

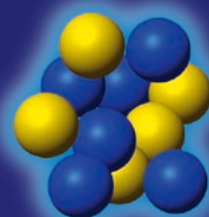
# RIKEN NEWS

No.342  
December  
2009 **12**

独立行政法人  
**理化学研究所**

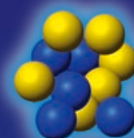
## 2 研究最前線

### 進化する分子イメージング 片頭痛の診断も間近



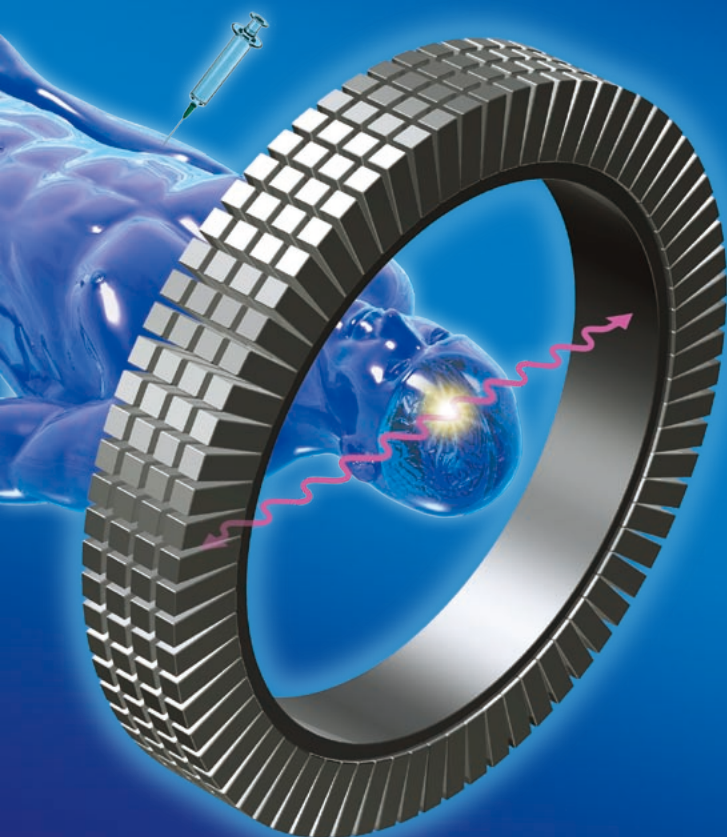
## 6 研究最前線

### VCADやESD法で ものづくりの現場を革新する



## 10 SPOT NEWS

- 鉄鋼材料の鏡面仕上げを実現する切削工具を開発  
世界で2番目に硬い材料、cBNを活用
- 水溶液中の分子の電子状態、初観測に成功  
SPring-8の軟X線を利用



## 11 FACE

100年ぶりの快挙  
又タウナギの発生を調べた研究者

## 12 特集

物質と生命をつなぐ  
生命分子システムを解明し、医療に貢献する

## 15 TOPICS

- 新研究室主宰者の紹介
- 市民公開講座「こんな分野もあった！あなたの知らない科学」開催のお知らせ
- 「分子イメージング研究シンポジウム2010」開催のお知らせ

## 16 原酒

サブカルチャーを侮るなかれ

RIKEN Mobile

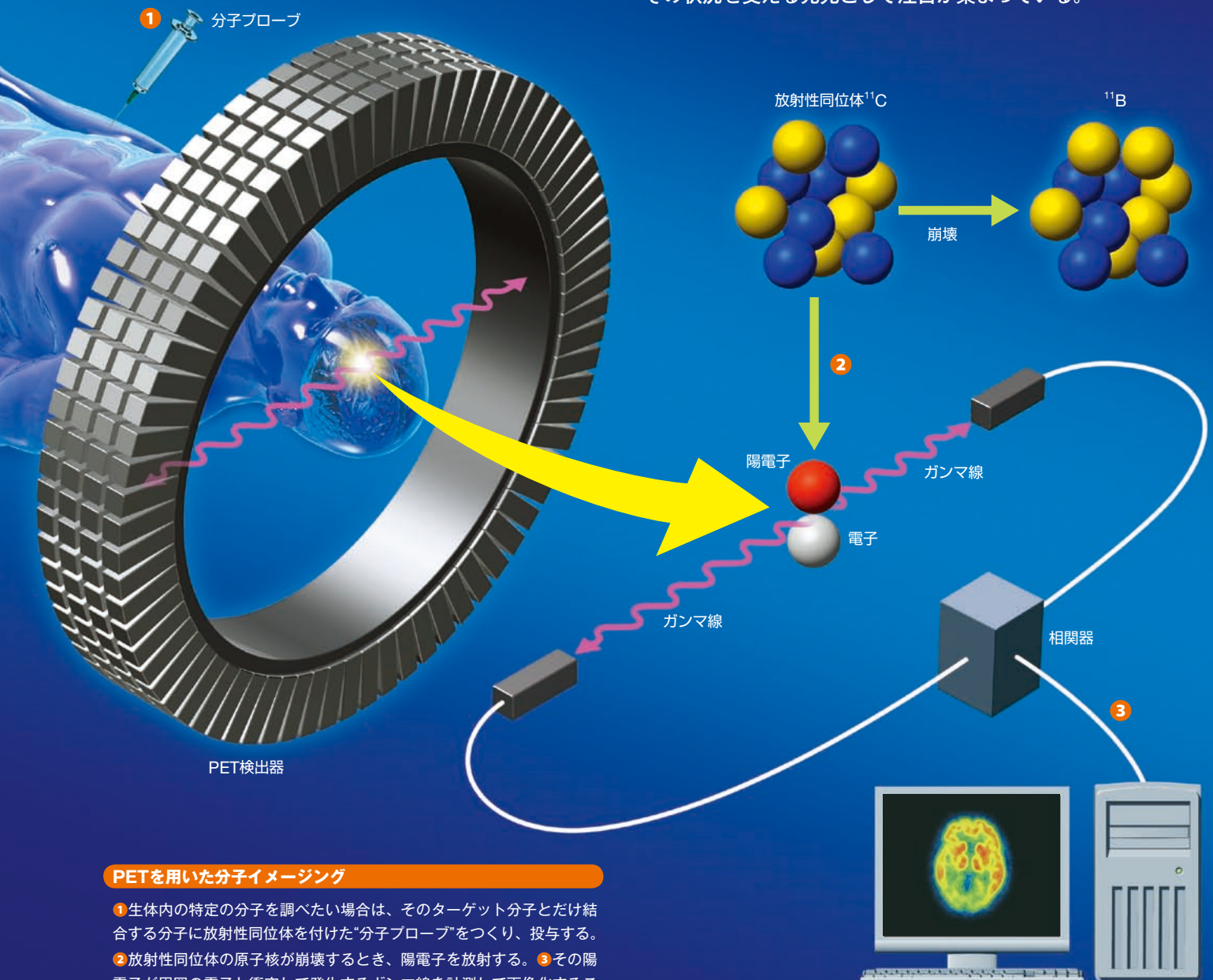


# 進化する分子イメージング

## 片頭痛の診断も間近

分子イメージングとは、生体内での分子を可視化して動きを観察する技術で、個体にダメージを与えることなく、生きたまま体内の様子を観察することができる。「分子イメージングの最大の特徴はヒトにも使えることです。私たちは<sup>PET</sup>PET (Positron Emission Tomography: 陽電子放射断層撮影法) を使った分子イメージングを行っています」と片岡洋祐チームリーダー。PETによる分子イメージングは、疾患の診断、病態の理解、治療の効果判定、新薬の開発などに貢献すると期待され、すでにアルツハイマー病やがんの診断にも使われている。

2009年10月、細胞機能イメージング研究チームは、片頭痛の診断につながる画期的な成果を発表した。片頭痛に苦しむ人は多いが、客観的な診断法も治療法も確立していない。その状況を変える発見として注目が集まっている。



### PETを用いた分子イメージング

- 1 生体内の特定の分子を調べたい場合は、そのターゲット分子とだけ結合する分子に放射性同位体を付けた“分子プローブ”をつくり、投与する。
- 2 放射性同位体の原子核が崩壊するとき、陽電子を放射する。
- 3 その陽電子が周囲の電子と衝突して発生するガンマ線を計測して画像化することで、ターゲット分子がどこに、どれだけ存在しているかが分かる。



知りたいのは、マウスではなく、  
私たちヒトについてです。  
分子イメージングは、動物を対象とした基礎研究と  
ヒトを対象とした臨床を結ぶ、一番の近道です。

## 片岡洋祐

分子イメージング科学研究センター  
細胞機能イメージング研究チーム  
チームリーダー



### ■ すべては10年前の実験から始まった

頭がズキズキと脈打つように激しく痛んだ経験はないだろうか。痛みは頭の片側だけ。それは「片頭痛」かもしれない。めまいや吐き気を伴うこともあり、悪化すると日常生活にも支障をきたす。「片頭痛の痛みは、脳の血管が収縮と拡張を繰り返すことが引き金になっていると考えられています。しかし、病態がよく分かっていないため、客観的な診断法もありません」と片岡洋祐チームリーダー（TL）。「私たちは、その状況を大きく変える発見をしました」

2009年10月28日、「Unlocking mysteries of brain with PET (PETが脳の謎を解く)」と題したプレスリリースが米国の核医学雑誌『The Journal of Nuclear Medicine』から発表された。それは、同誌2009年11月号に掲載された片岡TLらの成果を紹介するものだ。「私たちはラットを用いて、「スプレッディングデプレッション (spreading depression：拡張性抑制、以下SD)」という現象の後に、神経組織の炎症反応にかかわるミクログリアが活性化されていることを、PETで確認しました。片頭痛の病態の理解、診断や治療につながると、注目されています」

SDとは何か。片頭痛との関係は？「すべては10年前の実験から始まりました」と片岡TL。そこからこの成果を読み解いていこう。

### ■ スプレッディングデプレッションとの遭遇

「光で中枢神経の活動を制御したい」と考えていた片岡TLは2000年、「光酸化法」を開発した。脳内のニューロン（神経細胞）は、細胞体から伸びた軸索の先端から神経伝達物質を放出し、次のニューロンに情報を伝えている。光酸化法では、まず脳に色素を投与する。その色素に光を照射すると活性酸素種（活性酸素や一重項酸素など）が発生し、酸化ストレスによってシナプスの情報伝達機能が抑制されるのだ。抑制されるのは光を当てた場所だけで、光の照射を止めると徐々に回復する。局所的な神経回路の機能を調べることができる画期的な方法として注目を浴びた。

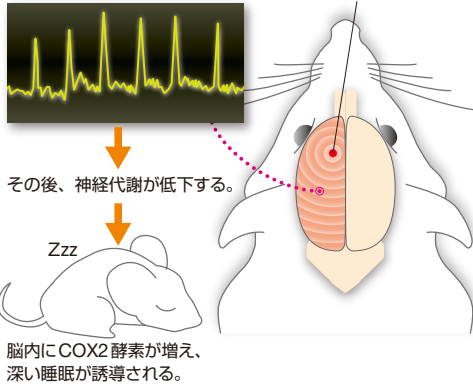
かたおか・ようすけ。1965年、京都府生まれ。医学博士。京都大学大学院医学研究科博士課程修了。(財)大阪バイオサイエンス研究所 研究員、関西医科大学医学部解剖学 講師、大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学 講師を経て、2009年4月より現職。大阪市立大学客員教授を併任。専門は、生理学・病理学の分子イメージング科学への展開。

片岡TLは、光酸化法によってサルの大脳皮質の神経機能を局所的に抑制し、PETでその様子を調べていた。PETは、生体内での分子の動きを見たり、機能を調べたりするための最も有力な手法である。分子に放射性同位体を付けた「分子プローブ」をつくって体内に投与し、放射性同位体から放射される陽電子が周囲の電子と衝突して発生するガンマ線を計測して画像化する（2ページの図）。片岡TLが使った分子プローブはFDG（フルオロデオキシグルコース）。デオキシグルコースにフッ素18（<sup>18</sup>F）を付けたもので、ブドウ糖の代謝を調べることができる。がんのPET診断に使われているのもFDGである。

「活動しているニューロンはブドウ糖の代謝が高く、FDGが多く取り込まれます。PETで観察すると、光酸化した場所はシナプスの機能が抑制されたため、FDGの取り込みが大きく低下していました。「光酸化による中枢神経機能の抑制をPETで確認」と発表しようとしたのですが、不可解な現象が起きていたのです。光酸化直後のPET画像では、神経代謝が抑制されているのは光酸化した場所だけだ。しかし1日後では、光酸化をした側の大脳の半球皮質全体でFDGの取り込みが低下し、神経代謝が抑制されていた。反対側の半球は正常だ。「理由が分からず、2年も悩みました」

前出のSD、それが半球皮質全体の神経代謝を抑制させた正体だった。「神経組織は強い酸化ストレスを受けると、その刺激によって陽イオンが細胞内に流入し、細胞内の電位が一瞬だけ上昇する現象「脱分極」を起こしてしまいます。このように細胞が集団で脱分極を起こした場合、その場所を起点として脱分極現象が1分間に2~3mmの速度で波のように周囲へ伝播していき、その後、脱分極波の伝播領域で

ニューロンの脱分極の繰り返し(過剰興奮)と、それに伴う血管の拡張と収縮が起きる。



### 図1 スプレッディングデプレッション(拡張性抑制)

酸化ストレスなどを受けた場所(赤丸)を起点として、脱分極現象が1分間に2~3mmの速度で波のように周囲へ伝播する。脱分極の波は半球皮質全体に広がるが、反対側の半球に伝わることはない。脱分極によってニューロンは過剰に興奮し、その後、神経代謝が低下する。

は代謝が抑制されます。脱分極の波は半球皮質全体に広がりますが、反対側の半球に伝わることはありません。この現象がSDです(図1)。1944年に発見されていたのですが、最近まで脳科学の研究者にあまり注目されていませんでした。そこで片岡TLは、光酸化によって人為的にSDを起こし、何が起きているのかを詳しく調べてみることにした。

### ■ 過剰興奮後に深い眠りを誘発

SDを起こしたラットは、しばらくするとウトウトし始め、やがて寝てしまった。不思議に思った片岡TLらが調べると、SDの後、シクロオキシゲナーゼ2(COX2)という酵素が増えることが分かった。COX2はプロスタグランジンという物質を大量につくり出し、それが深い眠りを誘発するのだ。「深く眠ることで、過剰に興奮した脳を休ませ、機能を回復させているのでしょう」と片岡TL。

難しいことに取り組んだ後、強い眠気に襲われた経験があるだろう。ニューロンが過剰に興奮したため、プロスタグランジンがつけられたのだ。しかし、忙しいときや熱中していると、眠気を我慢してしまう。「あまり我慢するのは脳の機能にはよくありません」と片岡TLは警告する。「脳が疲労し、神経が機能障害を起こしてしまいます。ヒトを対象とした研究で、学習後に睡眠を取った方が学習効

果が上がるという報告があります。「試験前は徹夜をせずに眠れ」というのは、脳科学的にも正しいのです」

### ■ ニューロンにもグリア細胞にも分化する傍神経前駆細胞を発見

SDによって引き起こされるのは、深い睡眠だけではなく。脳内では新しい細胞が生まれているのですと片岡TL。「脳は休むだけでなく、神経組織を積極的に再構築することでストレス耐性を高めているのではないかと考えています」

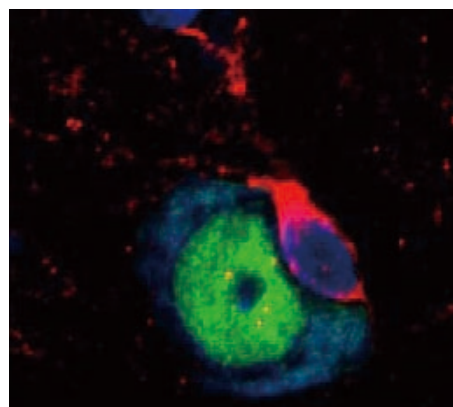
脳を構成する細胞は、情報伝達を担う“ニューロン”と、ニューロンに栄養を渡したり情報伝達を補助したりする“グリア細胞”の2種類である。成長した後も、グリア細胞は脳のすべての場所で再生して1年ほどで入れ替わるが、ニューロンは海馬と嗅球以外では再生しないと考えられていた。

ところが、片岡TLらの研究によりその常識が覆された。片岡TLらは、SDによってどの細胞が分裂し、どの種類の細胞に分化するかを、共焦点レーザー顕微鏡を使って調べた。「分裂するのはニューロンのすぐ近くにある細胞でした(図2)。近くというより、食い込んでいます。それがグリア細胞の“親玉”で、すべてグリア細胞に分化していると普通は考えますよね。ところが、そうではなかったのです」。分裂した細胞を追うと、大部分は自己複製し、一部はグリア細胞になる。そして1%にも満たないが、幼弱なニューロンになるものもあった。なんと親玉は、ニューロンとグリア細胞の両方に分化できる能力を持っていたのだ。

「自己複製が可能で、グリア細胞にもニューロンにも分化できる細胞。それは神経系の組織幹細胞のようです。私たちは、この親玉を“傍神経前駆細胞”と呼んでいます。傍神経前駆細胞は、大脳皮質をはじめ、脳と脊髄全体にあります。海馬と嗅球以外でも常にニューロンがつくられている。これは常識を覆す大発見です」

傍神経前駆細胞の研究は始まったばかりだが、すでに興味深い結果が出ている。その一つを紹介しよう。

大脳皮質には、本能や感情をつかさどる“古い皮質”と、高度な情報処理や認知をつかさどる“新しい皮質”がある。ラットを高齢まで飼育して観察した結果、新しい皮質の傍神経前駆細胞は加齢によって著しく減少することが分かった。ニューロンの数は加齢によって減少するという研究者もいるが、この実験では変わっていなかった。さらに、傍神経前駆細胞が減少するところから、脳も萎縮し始めることも分かった。「新しい皮質とは違い、古い皮質の傍神経前駆細胞は加齢による減少がほとんどありませんでした。このことは、加齢によって計算や記憶する能力は低下するが、孫をかわいと思う感情は変わらないこととも関係がある気がしてなりません。脳の老化の鍵を握っているのは傍神経前駆細胞ではないか。その減少を止めれば、老化による機能低下を防



### 図2 傍神経前駆細胞

緑は成熟ニューロンの核、赤はスプレッディングデプレッションによって分裂して増殖する“傍神経前駆細胞”。傍神経前駆細胞は、自己複製をするだけでなく、グリア細胞とニューロンに分化する多分化能を持っている。共焦点レーザー顕微鏡画像。

げるのではないかと。そう考えて、研究を進めています」

## ■ 片頭痛のPET診断へ

片岡TLがSDに出会った10年前、それはあまり知られていない現象だった。しかし、最近は様子が違う。「SDが片頭痛の発生に関与していることがヒトでも確認され、注目されているのです」

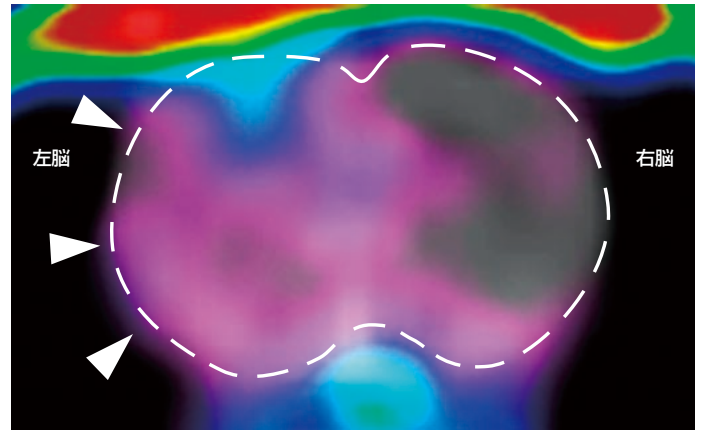
片頭痛の前兆として、目の前にチカチカとまたたく光が見え、それが広がっていく“閃輝暗点”という症状が知られている。光が広がっていく速度を、脳の視覚野において神経興奮が伝播する速度に換算すると、SDの伝播速度と一致する。また、片側だけ頭が痛むことも、SDが反対側の大脳半球には伝わらないことと合致する。「SDが伝わる時、脳の血管が収縮と拡張を繰り返します。このとき、血しょうタンパク質などが血管から漏れ出して神経組織が炎症時と同じような免疫応答を起こし、その反応が感覚中枢に伝達されて痛みを覚える。これが、現在考えられている片頭痛の病態です」

片岡TLらは、SDによって本当に神経組織に免疫応答が起きているかをPETを用いて、まずラットで確かめることにした。「SDは、分子イメージングにとって、とても都合がいいのです」。実験では、操作を加えた動物と加えていない動物を比較することが重要だ。しかし、刻一刻と変化する脳活動を個体間で比較することは難しい。だが、SDの場合、反対側の半球には伝わらないので、同一個体の左右の脳で同時に比較することができる。

神経組織での免疫応答を主に担っているのは、グリア細胞の一種のミクログリアである。そこで、活性化したミクログリアにだけ結合するPK11195という分子に炭素11( $^{11}\text{C}$ )を付けた分子プローブ( $^{11}\text{C}$ -PK11195)を作製し、実験した。左半球の大脳皮質にSDを起こして分子プローブの分布を画像化した結果が、**図3**である。左側の大脳皮質の一部に分子プローブの集積が見られる。「SDによってミクログリアの活性化、つまり脳の免疫応答が起きていることを示しています」。これが記事冒頭で紹介した最新の成果だが、すでに片岡TLは次の段階に向けて動きだしている。

「大学と共同で、脳内の過剰な免疫応答が疑われる神経疾患の患者さんを対象としたPET診断を計画しています。 $^{11}\text{C}$ -PK11195は、すでにヒトで安全が確認されている分子プローブなので、検査の承認が得られ次第、実施できます。ヒトでもミクログリアの活性化が確認できれば、治療に免疫応答を抑える薬が使える可能性があります。将来、患者さんで検査ができれば、片頭痛とほかの頭痛を区別して適切な治療を受けられるようになるでしょう」

うつや統合失調症、慢性疲労症候群など多くの疾患に、脳内の免疫応答がかかわっていると考えられ始めている。



**図3 スプレッディングデプレッションによるミクログリアの活性化**  
ラットの左脳にスプレッディングデプレッションを起こし、活性化したミクログリアとだけ結合する分子プローブ $^{11}\text{C}$ -PK11195を用いて得たPET画像(MRI画像と融合)。白破線は脳の輪郭を示す。分子プローブの分布は左脳と右脳で非対称で、左脳にのみ集積している領域がある(矢印)。そこでは、神経組織の免疫応答が起きている。

この実験は、理研分子イメージング科学研究センターの分子プローブ動態応用研究チーム、分子イメージング標識化学研究チーム、分子プローブ機能評価研究チームとの共同で行われた。

また、片岡TLのごく最近の研究で、神経組織の免疫応答に傍神経前駆細胞もかかわっている可能性を示唆する結果が得られている。SDや傍神経前駆細胞をめぐる今後の研究、さらには医療への応用が注目される。

## ■ 傍神経前駆細胞を再生医療につなげる

「最初にやりたかったこととは、まったく違う方向にきています(笑)」と片岡TL。「SDという困った現象に遭遇し、睡眠誘導、傍神経前駆細胞、片頭痛へとつながってきました。別々の情報をいかに関連づけることができるか。私は、それを大事にしています。思いもしなかったもの同士が結び付き、一つの原理で動いていると分かったとき、至福の喜びを感じます」

片岡TLは、「傍神経前駆細胞をPETで見て、その挙動や機能を解明したい」と考えている。「今後、分子イメージングにより老化のメカニズムの解明が進み、老化による機能低下を防ぐ方法が見つかるかもしれません。傍神経前駆細胞を増やしたり、ニューロンへの分化を促進させる方法が分かれば、再生医療にもつながります」。しかし、傍神経前駆細胞を見るための分子プローブはまだない。「新しい分子プローブをつくり分子を観察するのは、とても難しいことですが、可能性は十分あります。理研分子イメージング科学研究センターには、ターゲットだけに結合する分子を探る生物学者、分子に放射性同位体を付けて分子プローブをつくる化学者、機器を開発する物理学者や工学者など、いろいろな分野の研究者が集まっています。だから、難しいこと、新しいことにもチャレンジできるのです」**R**

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)



# VCAD<sup>TM</sup>やESD法で ものづくりの現場を革新する

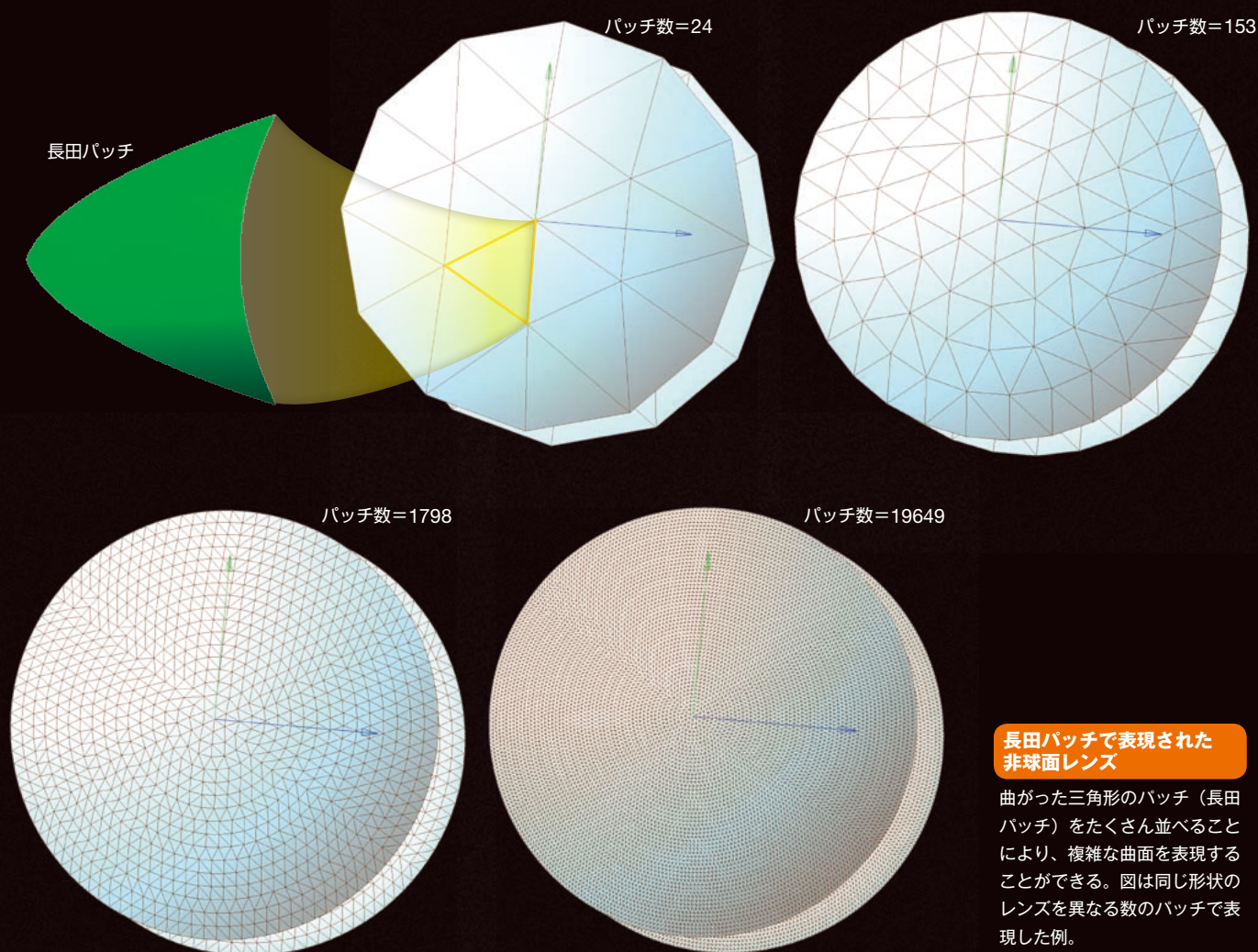
携帯電話やパソコンの普及は、私たちの暮らしや社会に大きな変革をもたらした。

このような従来になかった装置の実用化には、新しい素子の発明や新材料の開発とともに、加工技術の革新が欠かせない。

<sup>フィキッド</sup>VCADシステム研究プログラム 加工応用チームの山形 豊チームリーダーたちは、VCADやエレクトロスプレー・デポジション (ESD) 法などの独自手法を用いた新しい加工技術の開発に取り組んでいる。

その新しい加工技術により、安価な高性能レンズ、超小型バイオ分析機器、大面積の有機ELディスプレイ、さらには有機太陽電池など、

これからの社会や科学技術を支える素子や装置が生み出されようとしている。



**長田パッチで表現された  
非球面レンズ**

曲がった三角形のパッチ（長田パッチ）をたくさん並べることにより、複雑な曲面を表現することができる。図は同じ形状のレンズを異なる数のパッチで表現した例。

超精密加工からバイオ工学まで  
さまざまな分野の加工技術を研究しています。  
共通点は、究極のものづくりを  
目指していることです。

## 山形 豊

知的財産戦略センター  
VCADシステム研究プログラム 加工応用チーム  
チームリーダー



やまがた・ゆたか。1964年、神奈川県生まれ。博士（工学）。東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。神奈川科学技術アカデミー 研究員を経て1997年、理化学研究所 素形材工学研究室 研究員。2007年より現職。専門はメカトロニクス、超精密機構制御から微細機械加工技術、バイオ分析機器まで多岐にわたっている。

### VCADシステムから生まれた 長田パッチの光学素子への応用

1980年代半ば、CDプレーヤーの小型化・低価格化が進み、レコードからCDへの転換が急速に進展した。「CDに書かれた情報を読み取るには、高性能の光学レンズが必要です。安価な小型CDプレーヤーが登場し普及したのは、非球面レンズの量産化が可能になったことが大きな要因です」と山形 豊チームリーダー（TL）。

理科の実験で使う虫眼鏡のレンズの表面は、球の一部を切り取った形の球面レンズである。「虫眼鏡で光線を一点に集めようとしても、少しぼやけてしまいますよね。球面レンズは加工しやすいのですが、レンズにとって球面は理想的な形ではありません」

光線が一点に集まらず、像がぼやけたりゆがんだりする現象を収差という。例えば一眼レフカメラのレンズでは、収差を補正するために7～8枚のレンズを組み合わせている。そのうち収差の小さい非球面レンズは1～2枚しか組み込まれていないケースが多い。その理由は、非球面レンズの表面は複雑な曲面をしているため、現在でも加工が難しく高価だからだ。非球面レンズの加工が容易になれば、さまざまな光学機器のさらなる小型化や高性能化、低価格化が可能になる。そのようなものづくりのブレークスルーを目指して、山形TLたちは、「ポリウムCAD (VCAD)」による加工技術の開発を進めている。

CAD (Computer Aided Design) は、コンピュータを用いて設計するためのソフトウェアだ。CADは物体の表面の形状は表現できるが、中身の情報までは扱えない。そこで、理研では2001年から表面の形状だけでなく中身の情報も表現することができ、設計から加工までを一つのデータで統一的に扱う、VCADの開発が始まった。

「CADは中身の情報を扱えないだけでなく、表面の形状の表現方法にも問題があります。1960年代に航空機産業で使われ始めたCADは、現在よりも格段に性能の低いコンピュータで滑らかな曲面を表現することに苦心し、複雑

な数式を用いた表現手法が考え出されました。その表現手法が現在のCADにも受け継がれてきているのです」

そのため現在のCADでは、面と面が接する点や、加工・成形における誤差により細かく曲がりくねった複雑な曲面は表現しにくい。また、NC（数値制御）工作機械で曲面を加工するための制御数値をCADのデータから計算で導き出そうとしても、うまくいかないケースがある。「4次方程式までは正解を導き出せますが、5次方程式以上になると解けないことが数学的に証明されています。近似値しか導き出せないのです。CADでは曲面をさらに高次の方程式で表現しているので、制御数値を計算しようとしても近似値しか導き出せません。NC工作機械でうまく加工できないところは、人が手作業で直しています」

このようなCADの問題点を補うためのさまざまな手法の開発競争が、世界中で行われてきた。「私たちは曲面を表現する複雑な方程式そのものを使わないことにしました。加工成形シミュレーションチームの<sup>ながた</sup>長田 隆 上級研究員が発明した“長田パッチ”に基づく新しい表現方法を使っています」

高い情報処理能力を持つ現在のコンピュータでは、曲面全体を複雑な方程式で表現するよりも、曲面を細かく分割し、小さな領域（パッチ）を単純な方程式で表した表現方法の方が適している。コンピュータ・グラフィックスでは、曲面を平らな三角形（ポリゴン）を並べることで表現する。しかし、平らな三角形で細かく曲がりくねった複雑な曲面を表現するには、曲面を非常に細かく分割しなければならない。長田パッチの基本となるパッチの形も三角形だが、一つひとつを任意に曲げることができる。その曲がった三角形のパッチを並べて滑らかにつなぐことで、複



雑な曲面も少ないパッチで表現できる点が特長だ(6ページの図)。「CADが苦手な面と面が接する点もうまく表現できます。長田パッチは2次方程式で表すことができるので、制御数値の計算は4次方程式を解くことになり、近似値ではなく正解を導き出すことが可能です」

### ■ 国産ソフトウェアで日本の製造業の強みを伸展

山形TLたちは、長田パッチを用いたVCADに基づく新しい加工技術の開発を、冒頭で紹介した非球面レンズを対象に進めている(図1)。「非球面レンズには極めて高い精度が求められます。VCADは、加工・成形における形状誤差やレンズ内部の屈折率を考慮に入れて光線の屈折をシミュレーションすることが可能です。現在、このようなシミュレーションができるソフトウェアはVCADだけです」

VCADシステム研究プログラムで開発されたソフトウェアは、ホームページ(<http://vcad-hpsv.riken.jp/>)で順次、公開されている。「VCADは非球面レンズだけでなく、さまざまなものづくりを革新できるソフトウェアです。VCADの基幹部分は、ほぼ完成することができました。しかしソフトウェアが現場で使われるには、ユーザーの意見を反映させ使い勝手を良くするために、さまざまな機能を付加しなければなりません。その機能の開発には膨大な時間とコストがかかります。今後、VCADをさらに進化させていくには、企業との連携が不可欠です」

日本の製造業の技術力は高いが、ものづくりの要となるCADなどのソフトウェアのほとんどは欧米からの輸入品だ。「日本発・理研のVCADをぜひ普及させたい。VCADは光学機器など日本の製造業の強みを、さらに伸展させることができるソフトウェアです」

### ■ タンパク質の薄膜をつくる新手法を開発

山形TLは1997年、理研に入所して以来、バイオ分析機器に用いるタンパク質サンプルの薄膜化技術にも取り組んでいる。シリコンなどの無機材料の薄膜化では、真空蒸着という手法が広く使われている。これは真空中で材料を加熱して蒸発させ、気体分子を基板に付着させて薄膜をつくる手法だ。「しかしタンパク質の場合、加熱すると変質し

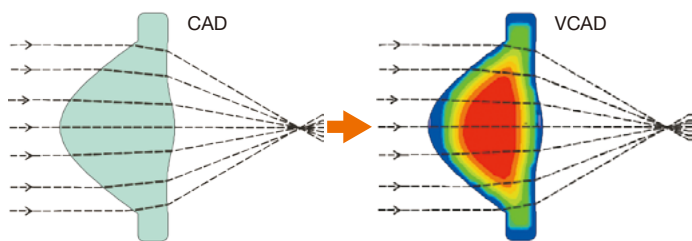


図1 VCADによる非球面レンズの光学シミュレーション  
VCADは、加工・成形における形状誤差やレンズ内部の屈折率を考慮に入れて、光線の屈折をシミュレーションすることができる。

てしまうので、真空蒸着は使えません」

回転する基板にサンプル溶液を垂らして、遠心力で溶液を広げて薄膜をつくるスピコート法や、ノズルからサンプル溶液の液滴を基板に吹き付けるインクジェット法など、薄膜化の手法はいくつかあるが、どれも問題があった。「例えばスピコート法は、サンプルの利用効率が低いという問題があります。薄膜にならずに飛び散ってしまう無駄が多いのです。サンプルに使われるタンパク質は高価なので、無駄のない手法が求められます」

そこで山形TLが着目したのが、エレクトロスプレー・デポジション(ESD)法だ。「1960年代に放射性元素を薄膜化するためにロシアで開発された手法で、これをタンパク質の薄膜化に応用したのです」

ESD法では、サンプル溶液を入れた細管(キャピラリー)と基板との間に高電圧をかける(図2)。するとサンプル溶液がプラスの電気を帯び、静電気の力でキャピラリーから引っ張り出されて細かい液滴となって噴き出す。それぞれの液滴はプラスの電気を帯びているので互いに反発し合い、直径1~2μmのさらに微細な液滴に分かれ、すぐに乾燥して粒子状になる。

基板の上には、パターンを描くための絶縁体のマスクを置く。パターンのところだけマスクに穴が開いていて、接地(アース)された基板がむき出しになっている。キャピラリーから液滴が噴き出すと、マスクはすぐにプラスに帯電するので、次に来た粒子はプラス同士の反発力でマスクを避けて穴へ引き寄せられ、薄膜パターンができる。

「インクジェット方式も基板に液滴を吹き付ける方法です。ただし液滴の直径は10~20μmとESD法よりも1桁大きいため、乾燥せずに液滴の状態でも基板に付着します。コーヒーをこぼすとリング状の染みができることがありますね。同じようにインクジェット方式では、基板の上で液滴が乾くときにむらができ、均一な薄膜をつくりにくいのです。ESD法では粒子の状態でも基板に集まるので、均一な薄膜をつくることができます。既存の方法ではマスクにもサンプルが付着して無駄になりますが、ESD法ではサンプルのほとんどが穴へ集まり薄膜となる点が大きな特長です。ESD法は、サンプルを無駄にすることなく均一な薄膜パターンができるのです」

山形TLたちは、理研生まれの技術を社会に普及させることを目指した「理研ベンチャー」制度に基づく(株)フューエンスを2002年に設立し、ESD法の普及を図っている。

### ■ 超小型の感染症検査チップを開発

このESD法を理研内で役立てることを考えていた山形TLは、サイエンス・カップルという所内の交流会で理研バイオリソースセンター(BRC) 実験動物開発室の池 郁生専任研究員たちと出会った。「BRCではライフサイエンス



分野の研究のために、さまざまな系統のマウスを収集・保存・提供しています。実験動物では細菌やウイルス感染の血液検査が欠かせません。しかし、血液量の少ないマウスには、血液検査は大きな負担になります。なるべく少量の血液で検査できるチップができないか、と池さんから相談を受けたのです」

ウイルスに感染すると、ウイルス表面の抗原タンパク質に結合して攻撃する抗体が血液中にできる。マウスが感染しているかどうかは、その抗体が血液中にあるかどうかで検査する。山形TLたちは、チップ上に6種類のウイルスの抗原タンパク質サンプルを、ESD法でストライプ状に配列させたチップを作製した(図3)。このチップを使うと、わずか1μLほどの血液量で6種類のウイルス感染を同時に検査することができる。「従来の検査法に比べて、必要な血液量は100分の1、検査時間は10分の1に短縮することができました。検査費用の大部分を占める抗原タンパク質サンプルの量も従来の10分の1に減らすことができたので、大幅なコストダウンにつながります」

### ■ 薄膜化技術にブレークスルーをもたらす

2009年7月、山形TLたちはESD法によって有機EL薄膜を低コストでつくる手法を発表した。有機ELは自由に曲げることができ、構造も単純なため、液晶の次のディスプレイとして期待されている。「最近、携帯電話用などに使われ始めた有機ELディスプレイは、真空蒸着によってつくられています。しかし多くの高分子有機材料は、高温では分子が壊れてしまいます」

有機ELは電気を通すことで発光するため、ESD法で有機材料の粒子を積み重ねて薄膜をつくると、粒子と粒子の間にすき間ができ、そこから放電してしまうという問題があった。「そこで私たちは、有機材料を蒸発しやすい溶媒と蒸発しにくい溶媒、2種類を混ぜ合わせた中に溶かしました。キャピラリーから噴き出した液滴は、蒸発しやすい溶媒がすぐに蒸発して直径が10分の1ほどになります。そして蒸発しにくい溶媒も蒸発が進み、乾き切る直前の粘度がとても高い状態の微細粒子が基板に付着します。そして粘度の高い微細粒子同士が結合して、すき間のない薄膜ができます。私たちは、さまざまな溶媒の組み合わせを試し、すき間のない薄膜ができる溶媒の組み合わせを見つけ出したのです」

この手法を発表して以来、メーカーからの問い合わせが相次いでいる。「真空蒸着は大きな真空容器が必要なので、製造装置はとても高価です。私たちの方法は高温も真空も必要ありません。しかも材料の利用効率も高く、大面積の薄膜を安価につくることが可能なので、従来の薄膜化技術を置き換える手法として期待されています」

エレクトロニクス新材料として期待されている有機材料だが、まだ製造技術は確立されていない。山形TLたち

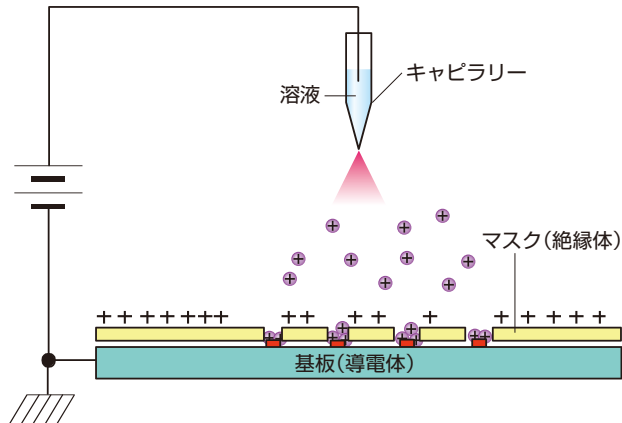
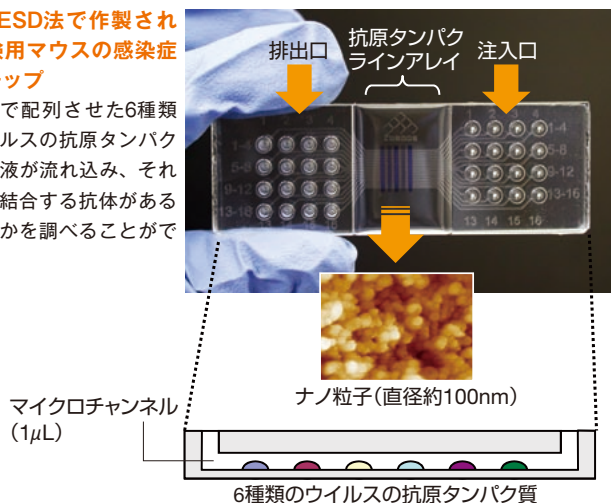


図2 エレクトロスプレー・デポジション (ESD) 法の原理

キャピラリーと基板の間に高電圧をかけることにより、溶液がプラスの電気を帯び、液滴となって噴き出し、すぐに乾いて粒子状になる。基板にはパターンを描くための穴を開けた絶縁体のマスクを置く。キャピラリーから液滴が噴き出すとマスクはすぐにプラスに帯電し、次に来た粒子はプラス同士の反発力でマスクを避けて穴へ引き寄せられ、その結果、薄膜パターンができる。

図3 ESD法で作製された実験用マウスの感染症検査チップ

ESD法で配列させた6種類のウイルスの抗原タンパク質に血液が流れ込み、それぞれと結合する抗体があるかどうかを調べることができる。



の手法は、有機材料を用いたエレクトロニクスにブレークスルーをもたらす可能性がある。山形TLたちは、この手法でクリーンエネルギー源として期待される有機太陽電池をつくる研究を、理研のほかの研究室と共同で取り組み始めた。「現在、主流のシリコン系の太陽電池は、純度の高いシリコンをつくるときにエネルギーをたくさん使います。私たちの方法では、大量のエネルギーを使わずに、大面積の有機太陽電池を安価につくることができるはずです」

山形TLたちが開発を進める新しい加工技術は、社会を変革する大きな力を秘めている。 R

(取材・執筆：立山 晃／フォトンクリエイト)

### 関連情報

- 2009年7月1日プレスリリース「エレクトロスプレー・デポジション法で有機EL薄膜パターンを形成」
- WO/2005/093420「実験動物の感染症の原因となる微生物をモニタリングする方法」
- 特開2007-229851「マイクロパターン形成装置、マイクロパターン構造体、および、その製造方法」

## 鉄鋼材料の鏡面仕上げを実現する 切削工具を開発

世界で2番目に硬い材料、cBNを活用

理研と（独）物質・材料研究機構（NIMS）は、粒径100nm（1nmは10億分の1m）以下の超微粒の立方晶窒化ホウ素（cBN）焼結体を用いた切削工具を開発し、鉄鋼材料の鏡面加工を実現した。理研知的財産戦略センター 生物基盤構築チームの横田秀夫チームリーダーと藤崎和弘客員研究員（北海道大学助教）、NIMSの谷口尚グループリーダーらによる共同研究の成果。

工業製品などの金型をつくる際には、研磨などの仕上げ加工をすることなく切削段階で最終的な形状にする「精密切削」という加工法が用いられており、その刃先用素材には単結晶ダイヤモンドが広く使用されている。単結晶ダイヤモンド切削工具は、アルミニウム合金など非鉄材料に対しては、切削時の刃先の摩耗が少なく高精度な加工ができるが、鉄系材料のように加工時に高温になる材料やダイヤモンドと化学反応性の高い材料に対しては、摩耗が著しく高精度な加工が困難だった。

研究グループはダイヤモンドに代わる刃先用素材として、ダイヤモンドに次ぐ硬さを持つcBNに着目。cBNの原料となる六

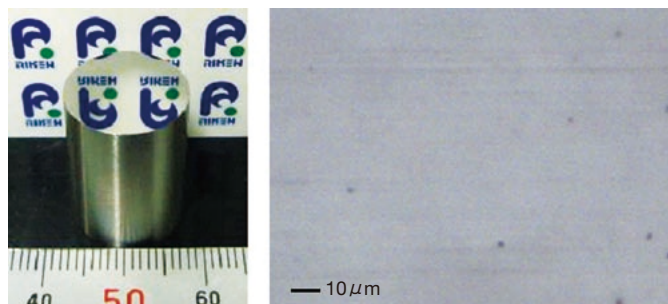


図 cBNで精密切削したステンレス表面

顕微鏡観察から、被削材表面に加工による傷や欠損は認められない。表面の凹凸は100nm以下（本例では77nm）という、非常に平らで滑らかな鏡面に仕上がっている。

方晶窒化ホウ素を高温・高圧下で相転換し、同時に焼結することで、粒径100nm以下の超微粒からなる高純度なcBN焼結体を作製し、鋭利な刃先の実現に成功した。この刃先を精密切削装置に組み込んだところ、鉄系材料であるステンレスの加工面を鏡面にできることを確認した（図）。

このcBN焼結体工具を精密切削に使うと、耐久性に優れた鉄系材料に対して、複雑で自由な形状の成形加工を高精度に実現できる。また、cBNは耐熱性、耐食性に優れた素材なので、精密切削用工具としての利用だけでなく、多種多様な被削材・切削環境下での適用も考えられる。

●『Journal of Materials Processing Technology』(8月1日号) 掲載

## 水溶液中の分子の電子状態、初観測に成功

SPring-8の軟X線を利用

2009年10月1日プレスリリース

理研放射光科学総合研究センター励起秩序研究チームの辛嶋チームリーダーらは、大型放射光施設「SPring-8」の軟X線を使って、水溶液中の分子の電子状態を常温常圧下で観測することに世界で初めて成功した。広島大学、（財）高輝度光科学研究センターとの共同研究による成果。

溶液とは液体の中に物質が溶け込んだ状態のことで、溶け込んだ物質を「溶質」、物質を溶かしている液体を「溶媒」と呼ぶ。水溶液中では、溶質の分子が溶媒の水分子やほかの溶質分子との間で相互に影響し合うことで溶質分子の電子状態が変化し、水溶液の性質も変化すると考えられている。従って、電子の状態を観測することが重要だが、これまで特定の溶質分子の電子状態を直接調べるのは困難だった。

今回、研究グループは、独自に開発を進めてきた実験手法「軟X線発光分光」を使って実験を試みた。軟X線はさまざまな原子や分子に吸収されやすい特徴を持ったX線で、軟X線を吸収した分子は発光する。軟X線発光分光は、その発光のエネルギー分布から電子状態を観測する手法。

実験では、酸性からアルカリ性へと変化させることによって電子状態が変化する酢酸分子の入った水溶液に軟X線を照射し、分子が発する軟X線発光のエネルギー分布を観察した。そして、照射する軟X線のエネルギーを酢酸分子の吸収に正確に合わせることで、電子状態が変化する様子の詳細観測に成功した。

この成果により、今後、液体の粘性など物理的な性質、生物の細胞内の化学反応、さらには生体内の状態に近い水溶液中でのタンパク質の構造の解明など、幅広い分野での応用研究の進展が期待できる。

●『Physical Chemistry Chemical Physics』 Vol. 11, Issue 39掲載



## 100年ぶりの快挙 ヌタウナギの発生を調べた研究者

太田欽也（おた・きんや）

1973年、和歌山県生まれ。理学博士。和歌山市立和歌山商業高等学校卒業。近畿大学農学部水産学科卒業。総合研究大学院大学生命科学研究科遺伝学専攻博士課程修了（国立遺伝学研究所）。オックスフォード大学動物学部門客員研究員を経て、2004年より現職。

「変わった子どもでした」と太田研究員。自然豊かな和歌山県で育ち、弓矢づくりやウナギを捕るのが好きで、イノシシの猟師に付いて山に入ることもあった。「自然の中にいると、自分がいかにちっぽけな存在かを痛感します。学校の勉強なんてやっていられませんでしたね」。刀鍛冶にも夢になり、窯をつくって炭焼きから始めた。「将来は科学者になりたい」と考えていた太田研究員だが、進学したのは商業高校。「推薦入学があり、家から近いというだけで決めました」。釣りや刀鍛冶はやめられず、まったく勉強をせずに迎えた3年の進路相談で「理系の大学に行く」と言い、担任をあきれさせた。そして1年浪人し、近畿大学農学部水産学科へ。

「大学に入ってから、科学者になるにはこのままではあかんと気付き、猛烈に勉強しました」。大学で興味を持ったのは生物進化。その後、国立遺伝学研究所で分子進化学を学んだ。そのころCDBの倉谷滋グループディレクター（GD）のヤツメウナギ捕りに同行し、ある論文を渡された。1899年に出たもので、ヌタウナギの発生の精密なスケッチが載っている。「脊椎動物は顎を持つものと持たないものに分けられ、後者はヌタウナギとヤツメウナギの2系統だけです。それらを調べることで、脊椎動物の起源に迫ることができます」。しかし、ヌタウナギの詳しい研究は、100年前のその論文しかない。「ヌタウナギの受精卵を取って発生を調べたら面白いだろうなあ。世界が驚くぞ」と二人は盛り上がった。

それから3年、太田研究員は英国オックスフォード大学を経て、2005年に倉谷GDのもとで「ヌタウナギ発生学プロジェクト」を立ち上げた。「自分ならできるという自信がありました」。水産学の経験から漁師の協力が必須だと考え、島根県江津市でヌタウナギ漁をしている柿谷紀さんに協力を依頼。自らも漁に同行し（図1）、卵を持ったヌタウナギの捕獲に1年目にして成功した。「水槽で飼育し、翌月には95個の卵を確認できました。そのうち受精卵は7個。インパクトが大きく、かつ現実的に解ける問題をやろうと考え、神経堤細胞に決めました。脊椎動物にしかないこの細胞を確認できれば、進化系統樹上での位置付けもはっきりします」。そして

理研発生・再生科学総合研究センター（CDB）に、ヌタウナギを対象に、進化と発生の謎に迫る研究者がいる。形態進化研究グループの太田欽也研究員だ。ヌタウナギは、顎を持たず、目、ひれ、うろこなどが退化している。古くは、ゴカイなどの仲間だと考えられていた。現在は、DNA解析などから脊椎動物に分類されているが、脊椎骨を持たない原始的な姿のため、その分類に異議を唱える研究者もいる。しかし、ヌタウナギに関する詳細な研究は、1899年に出た論文がたった1本あるだけ。深海に生息するため、捕獲や飼育が難しいのだ。太田研究員はヌタウナギの人工飼育下での産卵・受精に世界で初めて成功し、約100年ぶりに胚の発生を調べた。そして、脊椎動物にしかない神経堤細胞を確認。数ヶ国語を操り、実際にヌタウナギ漁に出るという太田研究員の素顔に迫る。



図1



図2 ヌタウナギの胚におけるSox9遺伝子の発現  
Sox9は神経堤細胞に特異的に発現する遺伝子で、紫色に染まった部分が神経堤細胞に対応する。

形態学的観察から神経堤細胞を確認。さらに神経堤細胞に特異的な遺伝子がヌタウナギの胚で発現していることを明らかにした（図2）。その成果は2007年、英国の科学雑誌『Nature』に掲載され、注目を集めた。国際学会の会場で、脊椎動物の化石研究の大御所フィリップ・ジャンビエー氏から声を掛けられた。「私が生きている間にヌタウナギの発生を見られるとは思わなかった」と。「最高の気分でしたね」

CDBがある神戸の港島にロシア人の妻と7ヶ月の子と暮らす太田研究員は語学が趣味で、ロシア語、英語、中国語、韓国語、イタリア語を話し、現在も多数の言語を学習中。「モノマネが好き。それが上達のコツかな」。もう一つの趣味が古代史づくり。「港島は埋め立て地なので歴史がない。寂しいので自分で創世記をつくらうと、古代港島文字もデザインしました。それを粘土板に刻み、子どもに読んで聞かせたい（笑）」

実験室の壁には100年前に描かれたヌタウナギの発生のスケッチがある。それを太田研究員が描き直す日は近い。 R

（取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト）

# 物質と生命をつなぐ

## 生命分子システムを解明し、医療に貢献する

「なぜ、タンパク質などの生命分子がたくさん集まると生命ができるのか。

私たちは物質と生命をつなぐ研究をしています」

生命分子システム基盤研究領域 (SSBC) の横山茂之 領域長たちは、

国家プロジェクト「タンパク3000プロジェクト」(2002~2006年度) に参画し、

約40台の装置からなる世界最大規模のNMR (核磁気共鳴) 施設と世界最高性能を誇る

大型放射光施設SPring-8のX線を駆使して、2700種類以上にも上るタンパク質の基本構造を明らかにし、さらには解析の難しかった重要なタンパク質の構造と機能も解明した。

その研究成果と技術基盤をもとに、生命分子がどのように相互作用して生命現象を実現しているのか、

そのシステムを解明しようとしている。この研究は病気の原因解明や治療薬の開発にもつながる。

### 人工アミノ酸で予想外の相互作用が見えてきた

——生命分子システムをどのように研究しているのですか。

**横山:** まず生命分子の代表であるタンパク質が合成される過程から紹介しましょう (図1)。タンパク質をつくる情報は、DNAの一部にある遺伝子に書かれています。遺伝子領域のDNAの二重らせん構造がほどけて、遺伝情報がRNAに転写されます。そして、RNAから不要な部分を取り除かれてmRNA (メッセンジャーRNA) となり、20種類のアミノ酸に翻訳されます。それらのアミノ酸が鎖のように次々と結合してタンパク質が合成されます。タンパク質はアミノ酸がつながった単なる鎖ではなく、折り畳まれて立体的な構造を持つことで機能を発揮します。

ただし、タンパク質一つひとつは物質にすぎません。それらが集まって相互作用することで、生命をつくっています。私たちは、生命活動を支える情報伝達ネットワークにおける相互作用に注目してきました。細胞外から情報を伝える物質が来ると、それを細胞膜にある膜タンパク質がと

らえ、細胞内へと伝達します。細胞内ではさまざまなタンパク質が相互作用しながら、その情報をDNAが収められた核へ伝えます (図2)。そして、核内の特定の遺伝子が発現してタンパク質が合成されます。タンパク質同士は、まるで鍵と鍵穴がはまるように結合し、相互作用して情報を伝達します。ですから相互作用の解明には、どのタンパク質がどのタンパク質と相互作用しているのかを調べる必要があります。私たちは人工アミノ酸を用いた<sup>ひかりかきょう</sup>光架橋や蛍光の技術を開発して、その相互作用を調べています。

——人工アミノ酸をどのように使うのですか。

**横山:** アミノ酸の鎖の特定個所に人工アミノ酸を組み込むと、新しい機能を持つタンパク質をつくることができます。私たちは、光を当てると、結合している周辺の分子と共有結合で架橋する「光架橋機能」を持つ人工アミノ酸をタンパク質に組み込む技術を開発しました。架橋することでタンパク質の弱い相互作用も検出できます。ただし従来の技術では、細胞を壊してタンパク質を取り出し、薬剤などを使って結合しているタンパク質をすべて架橋して分析していました。その方法では、細胞の中では結合していなかったタンパク質同士を架橋させてしまったり、逆に結合していたタンパク質同士を分離させてしまうことがあります。私たちの方法では、生きている細胞に光を当てて架橋させるので、実際に細胞の中で起きている相互作用を検出できます (図2)。しかも、任意のタイミングで特定のタンパク質と結合しているものだけを調べることができるのです。——その光架橋技術でどのようなことが分かってきましたか。

**横山:** まだ詳しくはお話しできませんが、がんにかかわる情報伝達ネットワークで働くタンパク質が、細胞にとって重要な別のシステムで働いているタンパク質と相互作用していることが分かりました。誰も予想していなかったことで

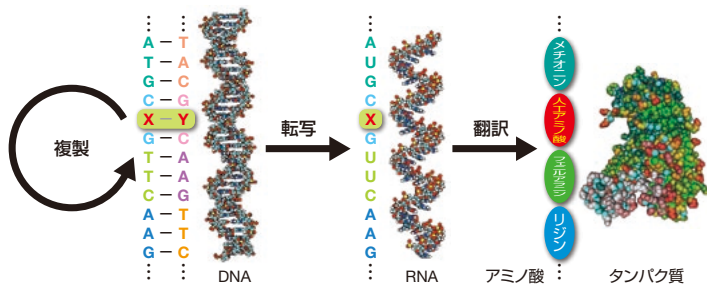


図1 タンパク質合成と人工塩基対・人工アミノ酸

DNAの遺伝情報はRNAに転写され、アミノ酸の連なりに翻訳されて、それが折り畳まれてタンパク質がつくられる。人工塩基対 (X-Y) をDNAの遺伝情報に入れ、多種類の人工アミノ酸をタンパク質に組み込むことを目指している (2006年8月24日プレスリリース)。



す。がんとは無関係と思われていた別のシステムが関係していることが初めて分かったのです。さらに、蛍光機能を持つ人工アミノ酸を組み込んで相互作用を調べる技術の開発も進めています。

——生命分子の蛍光技術では、2008年のノーベル化学賞受賞の対象となった緑色蛍光タンパク質 (GFP) が有名ですね。

**横山:** GFPの素晴らしいところは、GFPの遺伝子を組み込めば、生きた細胞の中で調べたいタンパク質を光らせて観察できることです。ただし、GFPはそれ自体が大きなタンパク質なので、GFPを付けることによる影響が大きいという問題があります。大きなタンパク質ではなく、小さな人工アミノ酸残基を光らせることができれば、今まで観察できなかった現象を可視化できます。タンパク質の相互作用も、さらに詳しく調べることができるようになるはずです。

## 人工塩基対で多種類の人工アミノ酸を組み込む

——人工アミノ酸を自由自在にタンパク質に組み込むことが可能になったのですね。

**横山:** いいえ、現在の人工アミノ酸の技術には限界があります。多種類を同時に組み込むことができないのです。

そもそも遺伝情報は、DNAにあるアデニン (A)・チミン (T)・グアニン (G)・シトシン (C) という4種類の塩基の並び方で書かれています。mRNAに転写された塩基配列は3個1組で「コドン」と呼ばれる暗号をつくります。コドンは塩基4種類が3個並んでいるので、 $4 \times 4 \times 4 = 64$ 通りあり、アミノ酸の種類を指定するほかに、タンパク質合成の開始や終了を指令する暗号となっています。

現在の人工アミノ酸の技術では、この64通りのコドンのうち、一つか二つしか人工アミノ酸に置き換えられません。たくさんの種類の人工アミノ酸を組み込むには、コドンの種類を増やす必要があるのです。

そこで私たちは、DNAに2種類の人工塩基を加える研究を進めてきました。塩基が4種類から6種類に増えると、コドンは $6 \times 6 \times 6 = 216$ 通りになり、新たに増えたコドンに多種類の人工アミノ酸を割り当てることができます。

しかし、DNAに2種類の人工塩基を加えるのは非常に難しいのです。塩基はAとT、GとCが必ず対となり、DNAが二重らせん構造をつくります。人工塩基同士も必ず対にならなければいけません。2006年、平尾一郎チームリーダー (核酸合成生物学研究チーム) は、PCR装置を使った複製と、RNAへの転写が可能な「人工塩基対」の開発に世界で初めて成功しました。現在は、実際の細胞の中で複製可能な人工塩基対に改良し、多種類の人工アミノ酸を組み込んだタンパク質をつくることを目指しています (図1)。

——人工塩基対により、どのような実験が可能になるのですか。

**横山:** 遺伝情報からタンパク質がつくられ、それらが相互作用するまでの一連の過程を、人工塩基対や人工アミノ酸

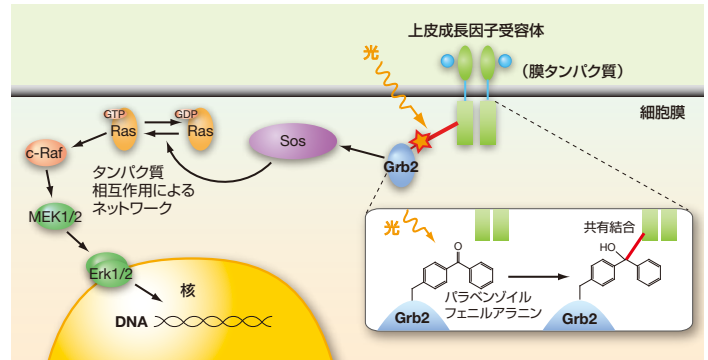


図2 情報伝達ネットワークと光架橋

膜タンパク質が受け取った情報を、細胞内のタンパク質が相互作用しながら核に伝え、DNAに書かれた特定の遺伝子が発現する。任意のタンパク質 (図ではGrb2) に人工アミノ酸 (パラベンゾイルフェニルアラニン) を組み込み、そこに特定の光を照射すると、結合しているタンパク質 (図では膜タンパク質) と共有結合で架橋させることができる (2005年2月18日プレスリリース)。

で任意に変更して詳しく調べることが可能になります。さらに、人工塩基自体を蛍光で光らせることもできるので、タンパク質が合成される過程やDNAが複製される様子を、可視化して詳細に観察することもできるでしょう。現在、生きた細胞の中でDNAやRNAが働いている様子をリアルタイムで観察できる手法はとても限られています。それが可能になるのです。また人工塩基に光架橋機能を持たせることもできるので、DNAやRNA、タンパク質の相互作用を調べて、遺伝情報が機能する仕組みを解明する画期的な技術を開発できるはずです。

私たちのグループの人工塩基対や人工アミノ酸の技術は、世界トップレベルです。しかも、一つの研究グループで人工塩基対と人工アミノ酸の両方に取り組んでいるのは、世界でも私たちだけです。二つの技術を組み合わせることで、生命活動を支える遺伝情報や生命分子の相互作用による情報伝達ネットワークを統一的に解明することを目指しています。

## 構造解析で新しいタイプの治療薬をつくる

——その解明は病気の原因解明や創薬にもつながりますね。

**横山:** 生命分子システムに障害が起きた状態が病気です。私たちは主にがんと感染症の研究を進めてきました。最近では、免疫や脳の疾患についても研究を始めています。

例えばウイルスや細菌が感染・増殖するとき、酵素と呼ばれるタンパク質が重要な働きをします。その酵素が働くとき、ほかの生命分子と鍵と鍵穴のように結合します。酵素の立体構造を解析し、その鍵穴をふさいで酵素の働きを抑える治療薬の開発が順調に進んでいます。

さらに、これまでターゲットにできなかった生命分子を標的にした新しい創薬も可能になります。タンパク質が相互作用するとき、鍵と鍵穴のような結合だけでなく、面と面で結合する場合も多いのです。面に浅いくぼみが複数あって、そこで結合します。その結合を防ぐには、複数の浅

いくほみを同時にふさぐ化合物が必要です。浅いくほみをふさぐそれぞれの低分子化合物を見つけ、それらをつなぎ合わせて新しい化合物を設計することが、構造解析の技術によって可能になりました。

また、人工塩基対や人工アミノ酸による新しい機能を持った核酸（DNAやRNA）やタンパク質の中から、治療薬に応用できるものを選び出す研究も進めています。

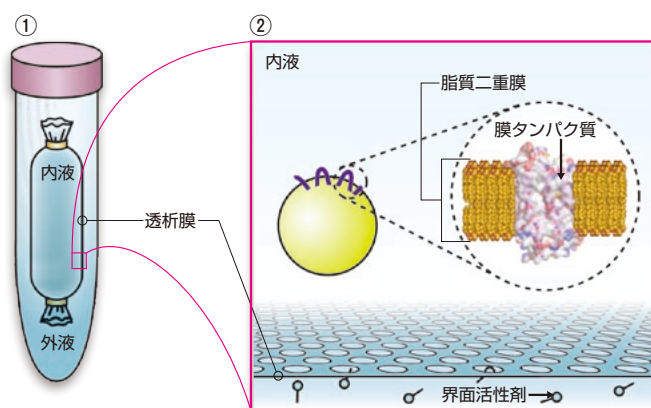
## 生命分子システムを試験管の中で再構成する

——膜タンパク質の大量合成方法の開発に成功しましたね。

**横山**：従来の構造解析の技術には大きな弱点がありました。生命分子システムで極めて重要な働きをしている膜タンパク質や、複数の生命分子が結合した大きな複合体の構造解析が難しかったのです。構造解析を行うには、目的のタンパク質を大腸菌などで大量に合成する必要があります。しかし大腸菌などの生きた細胞の膜の面積には限りがあるので、正しい構造と機能を持つ膜タンパク質は少量しかつくれませんでした。私たちは、生きた細胞では合成しにくいタンパク質を、試験管の中で合成する技術の開発を進めてきました。膜タンパク質の多くは膜を貫通することで機能するのですが、開発当初は、合成された膜タンパク質が膜を貫通しないという問題がありました。そこで、膜の形成と膜タンパク質の合成を同時進行させることで、膜に貫通した状態の正しい構造と機能を持つ膜タンパク質を大量合成することに成功しました（**図3**）。さらに、合成したタンパク質をX線で構造解析するには、結晶をつくる必要があります。これまでは膜タンパク質を膜から取り出さないと結晶化ができなかったのですが、膜に貫通したまま結晶化する技術の開発も進めています。

——複合体はなぜ構造解析が難しいのですか。

**横山**：複合体は複数の生命分子が結合して機能しています。



**図3** 試験管の中での膜タンパク質の合成

①透析膜の内側に膜タンパク質の合成に必要な物質とともに脂質分子を界面活性剤に溶かした状態に入れる。②徐々に界面活性剤が外側に抜けていくとともに、脂質分子が二重膜を形成し、膜タンパク質も合成される。最終的に球状になった脂質二重膜に貫通した状態の膜タンパク質ができる（2009年9月16日プレスリリース）。



## 横山茂之

領域長

複合体を構成する複数のタンパク質を同時につくって結合しなければならないので、大腸菌などで大量合成することが難しいのです。しかし試験管の中ならばそれが可能です。

今年のノーベル化学賞受賞の対象となったリボソームもRNAとタンパク質からなる巨大な複合体で、タンパク質を合成する舞台として重要な機能を担っています。リボソーム上で、mRNAがコドンに対応する塩基3個分ずつ移動しながら、アミノ酸に翻訳されていきます。しかし、なぜ3個分ずつ移動するのかといった基本的な仕組みがまだよく分かっていません。このリボソームには、たくさんの生命分子が相互作用して、タンパク質の合成が進みます。その複雑なシステムの解明を進め、複合体や膜タンパク質の合成技術を発展させて、複雑なヒトのタンパク質合成システムを試験管の中で再構成したいと思います。再構成することで、メカニズムの理解を深めることができます。

——10年後には、どこまで研究が進みそうですか。

**横山**：お話ししたことをすべて10年以内に実現するのは難しいかもしれませんが、しかし、ヒトゲノム解析のように研究の大きな流れが生まれれば、予想外に急進展するものです。私たちは、NMR施設の技術基盤を外部に提供することにも取り組んできました。試料作製から構造解析までを一貫して行うサービスを行っています。さらに、X線結晶構造解析でも同じようなサービスができるように整備を進めています。従来、構造解析を用いていなかった研究分野でも、利用が広がってきました。さまざまな分野の人たちが構造解析に基づく生命分子システムの解明に参加することで、研究が加速します。新しい技術基盤を築くことで研究の大きな流れをつくり出し、先導していけるように、研究を進めていきたいと思っています。

R

（取材・構成：立山 晃／フォトンクリエイト）



## 新研究室主宰者の紹介

新しく就任した研究室主宰者を紹介します。

①生年月日 ②出生地 ③最終学歴 ④主な職歴 ⑤研究テーマ ⑥信条 ⑦趣味

### 基幹研究所

支援促進チーム チームヘッド

**斎藤臣雄** (さいとう たみお)



①1964年6月16日 ②神奈川県 ③東京大学大学院農学系研究科博士課程 ④理化学研究所、千葉大学(非常勤講師) ⑤化合物バンクシステムの構築、化合物データの活用 ⑥正面突破、手間を惜しまず ⑦おいしい酒を飲みながら、おいしいものを食す

### 化合物ライブラリー

評価研究チーム チームヘッド

**渡邊信元** (わたなべ のぶもと)



①1959年3月11日 ②福岡県 ③東京大学大学院理学系研究科動物学博士課程 ④理化学研究所、米国ソーグ研究所 ⑤細胞周期調節因子を標的とする抗がん剤開発 ⑥一步一步前進 ⑦写真(あるいはカメラ集め)、生き物を飼うこと

分子リガンド標的の研究チーム  
チームリーダー

**Charles M. BOONE**

(チャールズ・ブーン)



①1960年4月18日 ②トロント(カナダ) ③マギル大学(カナダ) 生物学Ph.D. ④オレゴン大学(米国)、トロント大学(カナダ) ⑤システムバイオロジー、特に酵母遺伝子解析自動化システムの開発 ⑦カヌー、フライフィッシング、ホッケー、おいしいビールを飲むこと

## 市民公開講座「こんな分野もあった！ あなたの知らない科学」開催のお知らせ

理研播磨研究所に建設中のX線自由電子レーザー(XFEL)施設やその用途、そして腸内細菌と健康の関係について一般の方に理解いただくための「市民公開講座」を開催します。

北村英男グループディレクター(理研X線自由電子レーザー計画合同推進本部)が「X線解体新書 ~レントゲンからXFELまで~」と題して講演するほか、腸内科学に詳しい辨野義己特別招聘研究員(理研知的財産戦略センター 辨野特別研究室)が「見た目年齢は“腸”で決まる! ~大切な腸内環境コントロール~」と題して健康増進に役立つ身近な科学についても講演します。講演後には、皆さまの日ごろの疑問にお答えする質問コーナーもあります。ぜひご来場ください。

日時: 2010年1月9日(土) 13:30~15:25

場所: 姫路市市民会館 2階大ホール  
〒670-0015 兵庫県姫路市総社本町112

申し込み: 事前登録制(先着800名)  
※下記URLよりお申し込みください。

参加費: 無料  
問い合わせ: 理研X線自由電子レーザー計画合同推進本部  
企画調整グループ

TEL: 0791-58-2849  
e-Mail: project-xfel@riken.jp

詳細: <http://www.riken.jp/XFEL/jpn/>



携帯電話からも  
ご登録いただけます。

## 「分子イメージング研究シンポジウム2010」開催のお知らせ

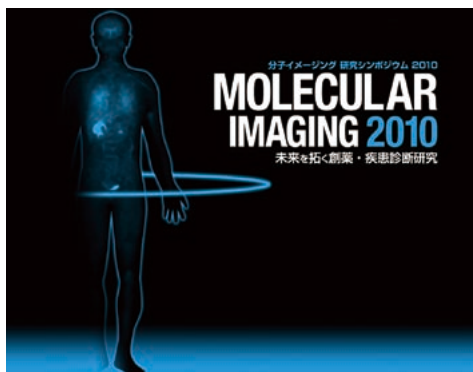
分子イメージングは、さまざまなイメージングバイオマーカーを通して、生体機能の解明、病気の診断、薬物や治療法の評価、治療薬の用量把握などに活用され、ライフサイエンスや医学の分野に浸透してきました。

本シンポジウムは、平成17年度から開始された文部科学省の委託事業「社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究開発一分子イメージング研究プログラム」の5年間の成果を、民

間企業、大学、研究所、行政機関の皆さまに広くご理解いただくことを目的としています。

1日目は異なる分野の研究者にも分かりやすく成果の概要を報告、2日目は分子イメージング研究の専門家向けに成果を報告します。

また、分子イメージングを一般の方に分かりやすく解説する「市民公開講座」(1月22日(金) 18:10~19:40)も同会場にて開催します。ぜひご参加ください。



テーマ: 未来を拓く創薬・疾患診断研究

日時: 2010年1月21日(木) 13:00~17:45 (開場12:30)  
1月22日(金) 9:00~17:20 (開場8:30)

場所: 日経ビル3階 日経ホール(地下鉄「大手町駅」下車C2b出口直結)  
〒100-8066 東京都千代田区大手町1-3-7

申し込み: 事前登録制 締め切り: 2010年1月12日(火)  
※下記URLよりお申し込みください。市民公開講座も事前登録が必要です。

参加費: 無料(パネル懇談会は一般: 4000円、学生: 2000円)

問い合わせ: 理研神戸研究所 研究推進部企画課  
TEL: 078-306-3141 / FAX: 078-306-3039 / e-Mail: cmis-sympo@riken.jp

詳細: <http://www.cmis.riken.jp/mi2010/>

## サブカルチャーを侮るなかれ

河本 宏 KAWAMOTO Hiroshi

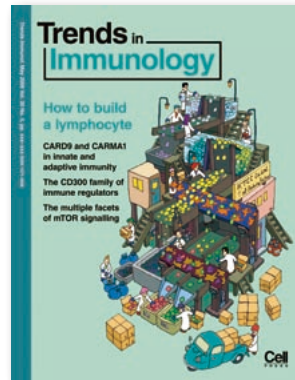
免疫・アレルギー科学総合研究センター  
免疫発生研究チーム チームリーダー

**野** 依良治理事長が掲げた研究所運営に関する五つの基本方針、野依イニシアチブに「文化に貢献する理研」とうたわれているのは、おそらくは高尚な文化のことであって、漫画、アニメ、ゲーム、ポピュラー音楽などの大衆の娯楽文化（サブカルチャー）は含まれていないのであろう。ここではあえて、「実はサブカルチャーの方がすごい」論を展開しようと思う。

**ク** ラシック音楽、絵画、文学、演劇などの古典芸術/芸能の銘品が素晴らしいのは言うに及ばない。ただし、これらの分野の「現在」の活動は、たいがい過去の作品の再現あるいは改変である。愛好者側も、ささいな差異を拡大して楽しむ袋小路をさまよいがちである。サブカルチャーのほとんどはろくでもないが、歴史的に見ると、権威の傘の外の活動の一部がやがて芸術へ昇格するという流れがある。すなわち、「表現手段の創出」も伴う真に創造的な活動は、サブカルチャーの中にある。その見極めは権威に安住した感性では困難である。

**こ** の30年くらいの日本のサブカル界は、まさにそういう状況だと思う。発展の契機は、手塚治虫が漫画に新文法を確立し、深淵な主題を導入したことだった。漫画の発達にけん引され、サブカル市場が成長し、その市場がクリエイターを育て、諸外国を圧倒するに至った。例えば宮崎駿、押井守、庵野秀明などのアニメ作家は世界を凌駕しているが、支えているのは目の肥えた日本の大衆である。宮崎の『千と千尋の神隠し』のようなオタッキーな作品が国内歴代映画興行成績1位であるのはすごいことだ。

**た** だし、大衆音楽では欧米の方が先進的と思われる。最近、故フランク・ザッパの曲をその息子のバンドが演奏するDVDを観た。テリー・ボジオのドラムやスティヴ・ヴァイのギターは相変わらずさまじいが、「Black Page #2」に代表される現代音楽とロックが止揚されたザッパの先鋭的な楽曲が、欧米では大衆向けビジネスとして成立しているということ自体が、創造的な音楽はあちらが本場であることを物語っているように思える。



**写真1** 「Trends in Immunology」2009年5月号表紙。胸腺の中でT細胞が分化する過程を、町工場での製造工程に模した。

**写真2** 筆者。3年前、妻に内緒で買ったGibsonのSG、Rolandのエレクトリックドラムと。もう時効か……？



**趣** 味について書かせていただく。かつては漫画家生活にあこがれていて、大学院生のとき小学館の『ビッグコミックスピリッツ』に作品を持ち込み、奨励賞をもらったが、その過程でむしろ自分の画力のレベルを思い知り、断念した。受賞作はバイオホラーもの（河本研HP <http://www.riken.jp/rcal.lymdev/HOME.htm>参照）。なお『いいひと』などで知られる高橋しんは、同期の奨励賞受賞者。学生時代はほかに、美術部で印象派風油彩画・抽象画・オブジェの制作やパフォーマンスなどを行っていた。卒業後、100号の油彩画で、京展に入選したこともある。今は仕事関係のポスター用イラストを描く程度であるが、今年、ある欧文総説誌の表紙を飾れたのはうれしかった（**写真1**）。また、医学部軽音のプログレ系バンドでベースやギターを弾いていたが、卒業後も職場で人集めをしてはパーティーなどで演奏している。理研では「Negative Selection」というオヤジロックバンドを組んでいる。レパートリーはツイストやディーブ・パープルなど。

**単** 身赴任生活は、子どもとの接点が減る点はずらいが、趣味の時間が捻出しやすいのはいい。妻には趣味の活動ばかりが目につくらしく、「えーなー、気楽な人生送っとるようで」と、帰るたびに激しく嫌みを言われている。もっとも私の中では、蛍光組織写真を見るときやリンパ球の分化と進化を考察しているときの感覚は、食虫植物や押井の『イノセンス』を観ているときの感覚と同質であり、仕事と趣味は一体化している。そういう意味では妻の指摘は正しい。■



理研ニュース

12

No. 342

December 2009

発行日 平成21年12月7日

編集発行 独立行政法人 理化学研究所 広報室

〒351-0198 埼玉県和光市広沢2番1号

phone: 048-467-4094 [ダイヤルイン]

fax: 048-462-4715

制作協力 有限会社フォトンクリエイト

デザイン 株式会社デザインコンピビア/飛鳥井羊右

再生紙を使用しています。

『理研ニュース』メルマガ会員募集中！

下記URLからご登録  
いただけます。<http://www.riken.jp/mailmag.html>

携帯電話からも登録

できます。

