

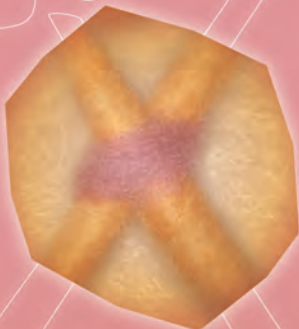
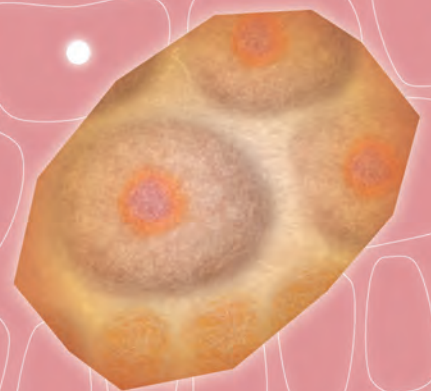
RIKEN NEWS

ISSN 1349-1229

独立行政法人
理化学研究所

No.360 June 2011

6



02 研究最前線

世界最高水準の 深紫外発光ダイオードを開発

——殺菌、公害物質の分解処理など広範囲の応用に向けて前進

06 研究最前線

ヘルパーかキラーか、 運命の分かれ道

——免疫細胞の分化の仕組みを探る

10 特集

琥珀に秘められた生体機能調節活性

ヤマノビューティメイトとの共同研究で明らかになった二つの効果

13 SPOT NEWS

細胞中の小さな分子を小さなタグで検出
生きた細胞のDNA複製をリアルタイムで観察

14 FACE

物質内部の電子や粒子の挙動に迫る研究者

15 TOPICS

- ・新研究室主宰者の紹介
- ・2011年度「連携促進研究員」を募集
- ・理研紹介ビデオ「RIKEN: A passion for beautiful science」を公開

16 原酒

カジメンサイエンティスト宣言

RIKEN Mobile





発光の様子

世界最高水準の深紫外発光ダイオードを開発

—殺菌、公害物質の分解処理など広範囲の応用に向けて前進

省エネルギーで長寿命、そして小型な光源として知られる発光ダイオード(LED)。

LEDには赤外線、可視光線、紫外線などの光を発するものがあるが、

特に220~350ナノメートル(1nm=10億分の1m)と

波長が短い深紫外領域しんしがいの光は殺菌能力が高いことから

医療分野での用途や、ダイオキシンなどの公害物質の高速分解処理への用途など、さまざまな応用が期待されている。

しかし、現状では深紫外光を発するための光源が大型・短寿命・高価なため、普及があまり進んでいない。

深紫外LEDの熾烈な開発競争が繰り広げられる中で、

実用化に向け大きな成果を次々と発表しているのが、

テラヘルツ量子素子研究チームの平山秀樹ひらやま ひできチームリーダーだ。



タイトル図:AlGaIn深紫外発光LED

2010年に開発したAlGaIn深紫外LEDの基本構造。AlNバッファ層の結晶高品質化、発光層へのIn添加量子井戸導入などによって、内部量子効率50~80%を実現。さらにp型半導体層への多重量子障壁(MQB)導入によって、電子注入効率80%を実現した。上の写真はCCDカメラで撮影した発光の様子。波長250nm、出力15mWを達成し、殺菌灯の実用レベルをクリアした。紫外光は見えないが、波長の長い可視光も極微小の強度で同時に出ているので青白く見える。紫外光はその数百倍の強度で発光している。



技術開発はやり始めると

面白くてやめられません。

目指すのはもちろん世界一です。

平山秀樹

Hideki Hirayama

基幹研究所 テラヘルツ量子素子研究チーム チームリーダー
イノベーション推進センター 深紫外LED研究チーム
副チームリーダー

ひらやま・ひでき。1966年、茨城県生まれ。工学博士。東京工業大学大学院電子物理学専攻博士課程修了。94年に半導体工学研究室 研究員として理化学研究所に入所、石橋極微デバイス工学研究室 先任研究員を経て、2005年より現職。埼玉大学連携教授兼務。05年に文部科学大臣表彰 若手科学者賞、10年に第24回日本IBM科学賞(エレクトロニクス分野)、11年に第43回市村学術賞 功績賞を受賞。

■市場規模数千億円の深紫外LED

省エネルギーで長寿命、そして小型・軽量化を可能とする光源“発光ダイオード(LED)”。その基本構造は、マイナスの電荷を持つ“電子”が多いn型半導体と、プラスの電荷を持つ“正孔せいこう(ホール)”が多いp型半導体を接合したものだ(図1)。このn型側に負電圧を、p型側に正電圧をかけると、電子とホールが移動し電流が流れる。そして、発光領域で両者がぶつかり結合すると、電子とホールがもともと持っていたエネルギーを失い、そのときに生じる余分なエネルギーが光エネルギーとなり発光する。

この原理が発見されてから50年ほどが経過し、近年は、青色や緑色など、さまざまな波長の光を発するLEDが開発されている。しかし、まだフロンティア領域の波長が残っている。それが、波長220~350nmの深紫外線だ。深紫外線を発光させるには現在、紫外レーザーやガスランプなどを使う方法があるが、発光が弱い上に、光源が大型で寿命も短く、しかも高価で実用的ではない。そのため、深紫外を発光するLEDの実用化が強く望まれている。

なぜ、深紫外LEDが望まれているのか。「それは、応用範囲が広いからです。例えば、波長270nmの深紫外線は、医療現場はもちろん、一般家庭の冷蔵庫や空気清浄機などの小型殺菌灯に使えます。波長250nm以下の深紫外線は、現状の光ディスクの3~4倍の容量を実現する高密度光記録レーザー

AlGaIn深紫外発光LEDの基本構造



p型半導体層と発光層の透過型電子顕微鏡写真



p型半導体層

発光層

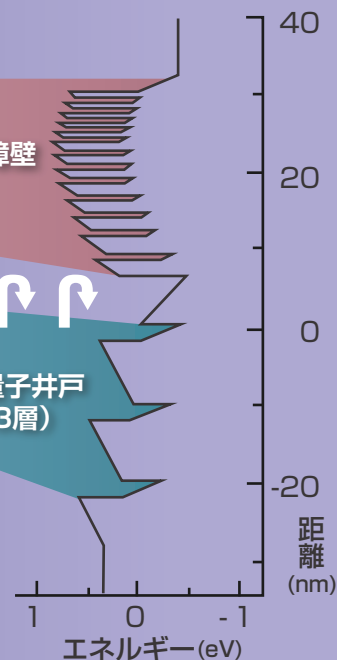
多重量子障壁 (MQB)

電子をブロック (発光層に戻す)

量子井戸 (3層)

左側 透過型電子顕微鏡写真におけるp型半導体層のMQBは6層であるが、右側ポテンシャルエネルギーにおけるMQBは13層のものである。

MQBの効果



に利用できます。1枚のディスクに高画質の映画が3～4本分記録できるイメージです。また、波長270～320nmならダイオキシンなど分解が難しい公害物質の処理に、波長340nmなら蛍光灯に代わる高輝度白色光に利用できます。深紫外LEDの市場規模は、殺菌関連だけでも年間数千億円と試算されています」と平山秀樹チームリーダー (TL)。

■外部量子効率を2ケタ改善

「LEDは発光する半導体素子なので、材料によって発光する光の波長が変わります。深紫外LEDの材料として、最適とされているのは窒化アルミニウムガリウム (AlGaIn) です。このAlGaInは、窒化アルミニウム (AlN) と窒化ガリウム (GaN) を混ぜ合わせた結晶で、その中のアルミニウムとガリウムの組成比を変化させることで深紫外線を含む波長200～360nmの広い領域で発光させることができます。また、高硬度かつ長寿命、p型n型両方に対応可能、さらにはヒ素・鉛・水銀を含まないため環境に無害といった、たくさんのメリットがあります。私も1997年からAlGaInを使った深紫外LEDの研究開発に取り組んできました」。当時、AlGaInで開発された深紫外LEDの出力はわずか20マイクロワット (1μW=100万分の1W) と低く、かろうじて発光する程度だった。

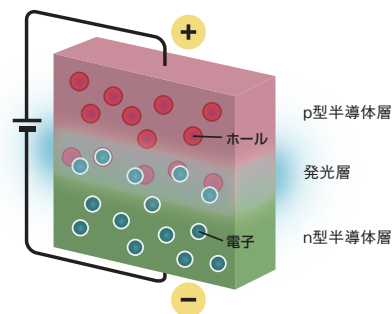
「そのAlGaIn深紫外LEDの“外部量子効率”は約0.01%程度で、実用化には程遠かったのです。この効率を上げること

が、エネルギーの高い光を発光することにつながります。外部量子効率とは投入する電気エネルギーのうち、外部に取り出せる光エネルギーの割合のことで、LEDの発光効率の尺度として使われます。外部量子効率は、“電子注入効率” “内部量子効率” “光取り出し効率”、この三つの掛け算で導きます」。電子注入効率は、全電子のうち発光層に注入された電子の割合を、内部量子効率は、発光層に注入された電子のうちホールと結合して光エネルギーを発した電子の割合を示す。そして、光取り出し効率は発光層で発した光エネルギーのうちLEDの外部に取り出せた光エネルギーの割合を示す。

「先ほどの外部量子効率、約0.01%は、電子注入効率 (20%程度×0.2) ×内部量子効率 (1%以下<0.01) ×光取り出し

図1: 深紫外発光ダイオード (LED) の基本構造

LEDは、電子が多いn型半導体と、ホールが多いp型半導体を接合した構造をしている。このLEDのn型側に負電圧、p型側に正電圧をかけると、電子とホールが移動し電流が流れる。移動の途中で電子とホールがぶつかって結合すると、電子とホールがもともと持っていたエネルギーを失い、そのときに生じる余分なエネルギーが光エネルギーとなり発光する。





効率（8%程度≒0.08）から求めた数字です。私たちが2010年に開発したAlGaIn深紫外LEDの電子注入効率は最大80%、内部量子効率は50%、光取り出し効率は8%です。外部量子効率は約3%にまで達しています」（**図2**）。0.01%から3%、どのようにして2ケタの改善に成功したのか、詳しく見ていこう。

■新しい結晶成長法で内部量子効率を50～80%に

まず、実際のAlGaIn深紫外LEDの構造を紹介しよう。「半導体素子は一般に、高品質な基板結晶表面に数nm～数μmの性質の異なる半導体層を何層か積み重ねることによって、さまざまな機能を実現します。AlGaIn深紫外LEDも**タイトル図**のように多層構造をしており、サファイア基板上にガス化した材料を噴きつけ熱分解させて結晶化（気相成長）させていき、順に“バッファ層”“n型半導体層”“発光層”“p型半導体層”“コンタクト層”をつくります」

なぜ、AlGaIn深紫外LEDの内部量子効率が低いのか。その理由の一つが、AlGaIn結晶の品質だ。高品質な結晶は、①貫通転位（結晶成長時に生じる原子配列のずれが結晶表面にまで達したもの）の密度が低く、②クラック（ひび割れ）が無く、また、③結晶表面の平坦性が原子1層レベルに維持される。一方、①～③の条件が満たされない低品質の結晶では、発光せずに電子とホールが結合してしまう割合（非発光再結合）が増え、内部量子効率が著しく低下してしまう。

「それは、サファイアとAlGaInの結晶格子間隔の違いに問題があります。両者の格子間隔が異なるため、両者を重ね合わせようとしても、原子同士がうまく重ならないのです。その状態のままサファイア基板上でAlGaInを結晶成長させていくと、貫通転位密度が大きくなったり、クラックが生じやすく、低品質な結晶しかできません。そこでAlNバッファ層を介在させて格子間隔の違いを緩和させるのですが、それでも十分な品質が得られません。私たちは2007年、新たに“アンモニアパルス供給多層成長法”を考案し、その問題を解決しました」と平山TL。アンモニアパルス供給多層成長法は、高品質な結晶を成長させられる画期的な方法だ。

「**図3**が、その原理を説明したものです。従来はサファイア基板の上にAlNバッファ層をつくる時、アルミニウムガスとアンモニアガスを同時に連続供給してAlNを結晶成長させていました。私たちが開発した手法では、従来の同時に連続供給する“連続供給縦高速成長法”と、アルミニウムガスは連続供給するがアンモニアガスをパルス供給する“パルス供給横エンハンス成長法”、この二つを交互に組み合わせて使います」

まず、サファイア基板上に高品質なAlN結晶の核をつくる（**図3①**）。次に、パルス供給横エンハンス成長法によって結晶を

図2：2007年以降の主な成果

	成果	波長	出力	外部量子効率(電子注入効率×内部量子効率×光取り出し効率)の達成度合い
2007年	高品質AlNバッファ層を実現	260nm	2mW	内部量子効率50～80%実現
2008年	量子井戸の導入、インジウムを加えたInAlGaIn深紫外LEDの開発	280nm	10mW	
2010年	多重量子障壁(MQB)の導入	250nm	15mW	電子注入効率80%実現
現在	コンタクト層の改善などに取り組み中			光取り出し効率8～15%(現在)。目標は70%

横方向に成長させ、核のすき間を埋めていく（**図3②**）。この過程で第一の条件である貫通転位密度を大幅に低くすることができる。次に、連続供給縦高速成長法によって結晶を縦方向に高速成長させる（**図3③**）。この過程で第二、第三の条件である原子1層レベルでの平坦性の維持とクラックの防止を実現する。以後も、パルス供給横エンハンス成長法と連続供給縦高速成長法を交互に繰り返し、結晶を成長させていく（**図3④**）。

「アンモニアパルス供給多層成長法によって、AlNバッファ層の貫通転位密度を従来の80分の1にまで低減できました。その上にn型半導体層、発光層など各層を形成したところ、260nmの波長の光を2mW程度の強さで出力できました。内部量子効率は従来の50倍も強くなりました」

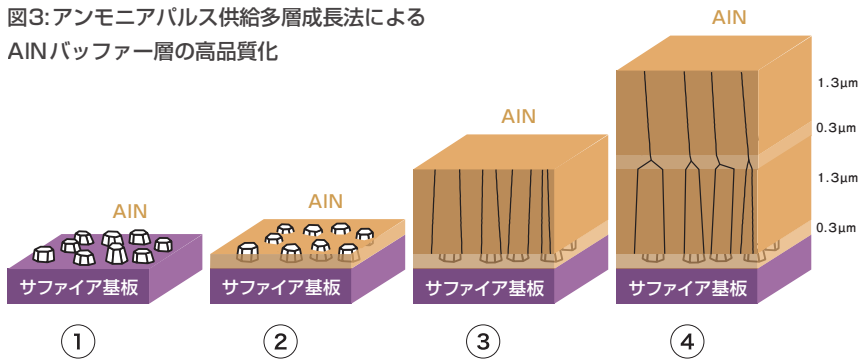
さらに平山TLらは、電子を閉じ込める“量子井戸”効果を持つ極めて薄い層を発光層の中に3層導入し、電子とホールの両方を閉じ込めて両者を結合しやすくしている（**タイトル図**）。翌2008年には、AlGaInにインジウム（In）を加えることでさらに内部量子効率を向上させ、またp型半導体層のホール濃度の向上にも成功、殺菌や公害物質処理に欠かせない波長280nm帯のInAlGaIn深紫外LEDを開発した。そのLEDでは内部量子効率80%、出力10mWを実現した。これらの成果により、1%以下だった内部量子効率は50～80%になった。

■多重量子障壁で電子注入効率を80%に

次に、平山TLらは電子をブロックする“多重量子障壁(MQB: Multiquantum Barrier)”をAlGaIn深紫外LEDに世界で初めて導入（**タイトル図**）。そして2010年、電子注入効率を80%以上と飛躍的に向上させ、波長250nmの光を15mWという高出力で出すことに成功した。

「電子注入効率が低かったのは、発光層に注入された電子がp型半導体層へすり抜けてしまう割合が高かったからです。本来、発光層に注入された電子は、プラスの電荷を持つホールと結合して発光するはず。すり抜けてしまっただけでは、注入した電子がもったいないですね。そこで、私たちは電子をブロックするMQBを、p型半導体層に導入しました。MQBに入ってきた電子を反射し、再び発光層に戻してやるのです」。

図3: アンモニアパルス供給多層成長法による
AlNバッファ層の高品質化



①サファイア基板の上に高品質なAlN結晶の核をつくる。②パルス供給横エンハンス成長法によって横方向に結晶を成長させ、核のすき間を埋めていく。③連続供給縦高速成長法によって結晶を縦方向に高速成長させる。④パルス供給横エンハンス成長法と連続供給縦高速成長法を交互に繰り返して、多層構造の結晶を成長させていく。これによりAlNバッファ層における貫通転位密度は低く、クラックは少なくなり、表面の平坦性が原子1層レベルに維持される。

平山TLらは最初、1層のシングルバリアを試した。シングルバリアの場合、電子の持つエネルギーがバリアのエネルギーより低いものは反射されて発光層に戻るが、高いものは反射されずp型半導体層へすり抜けてしまう。「そこで、MQBによってバリアを多重にしてみました。すると、量子力学的な電子の多重反射効果によって、電子のエネルギーがバリアのエネルギーより高いものまで反射され、発光層に戻ったのです。透過型電子顕微鏡でMQBを見てみると、6層になっており、層の厚さが発光層側ほど厚く、p型半導体層側ほど薄くなっているのがわかる(タイトル図)。MQBに入ってきた電子のうち、MQBよりもエネルギーの低いものは厚い層目で反射される。それよりエネルギーの高い電子は一層目をすり抜けるが、二層目で降で反射される。「MQBの電子ブロックの高さは、最大でシングルバリアの2倍程度まで増やせます」

MQB導入の結果、電子注入効率、20%以下から80%以上へ飛躍的に向上。外部量子効率は0.4%から1.5%に改善された。出力は室温連続動作において15mWを達成している。いずれも現時点で世界最高値である。

「MQBのすざいところは電流をたくさん流しても、電子を反射して発光層へと戻すバリア効果が弱まらないということ。つまり、電流の量が増えても、効率は落ちないのです。これは半導体素子の実用化において大切な要素です」。このMQBの理論は深紫外以外のLEDにも応用できる。青色LEDでは電流の量が多くなると、出力が下がることが課題になっていた。MQBを導入すれば大電流でも出力を維持できるので、出力確保が必要な電灯用LEDなどに応用できる可能性がある。MQBは既存のLED製造装置でもつくれるのも特徴だ。

■光取り出し効率70%を目指す

内部量子効率は製造プロセスの見直しなどによって向上し、電子注入効率はMQBの導入によって改善された。残るは、光取り出し効率だ。問題は、発光層で発した光のうち、発光層の真下に進む光しか取り出せないこと。それ以外の層に散乱した光が無駄になっている。そのため、光取り出し効率は最大でも8%に過ぎなかった。

「散乱光の多くはp型半導体層の上にある“コンタクト層”で吸収されるので、この層を薄くしました。また、p電極を反射率20%程度のニッケル金電極から反射率80%以上のアルミニウム系電極に置き換える方法や、サファイア基板にフォトニック結晶を形成して光取り出しを多くする方法なども検討中です。光取り出し効率は現在8~15%ですが、これらの手法を複合的に導入すれば40%までは実現できそうです」と平山TL。さらに、p型半導体層に導入する新しい光取り出し構造の研究も進めていて、これが成功すれば効率70%も夢ではない。

「現在、外部量子効率3.8%、出力30mWというレベルにまで到達できました。ただ、青色LEDの外部量子効率は80%以上です。電子注入効率、内部量子効率、光取り出し効率、それぞれの効率が90%以上にならないと、外部量子効率は80%を超えません。深紫外LEDもこのレベルに近づけたいと思っています。残された課題は、光取り出し効率の改善。一刻も早く当面の目標である70%にして、幅広い分野での実用化を実現させたいですね」

■最短波長でも最長波長でも世界一を

平山TLは最短波長の深紫外光と並行して、テラヘルツ光(波長3mm~30μm)も研究している。テラヘルツ光は電波(透過性)と光(集光分解能)の二つの性質を持つので、さまざまなものを透視して内部をチェックするような応用が可能だ。深紫外とテラヘルツは波長がちょうど1000倍違うが、どちらも世界トップの性能を目指すことは同じだ。「技術開発はやり始めるとおもしろくてやめられません」と語る平山TLの目は常に世界を見つめている。

【関連情報】

- 2010年2月25日プレスリリース
「深紫外発光ダイオードの出力が7倍(15mW)の世界最高値を達成」
- 2008年7月4日プレスリリース
「殺菌用途に最適な深紫外光を10mWで発する高出力発光ダイオード登場」
- 2007年9月4日プレスリリース
「実用可能な最短波長深紫外発光ダイオードを開発」

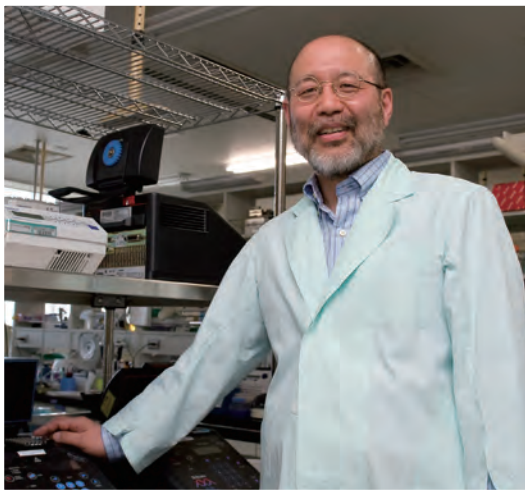
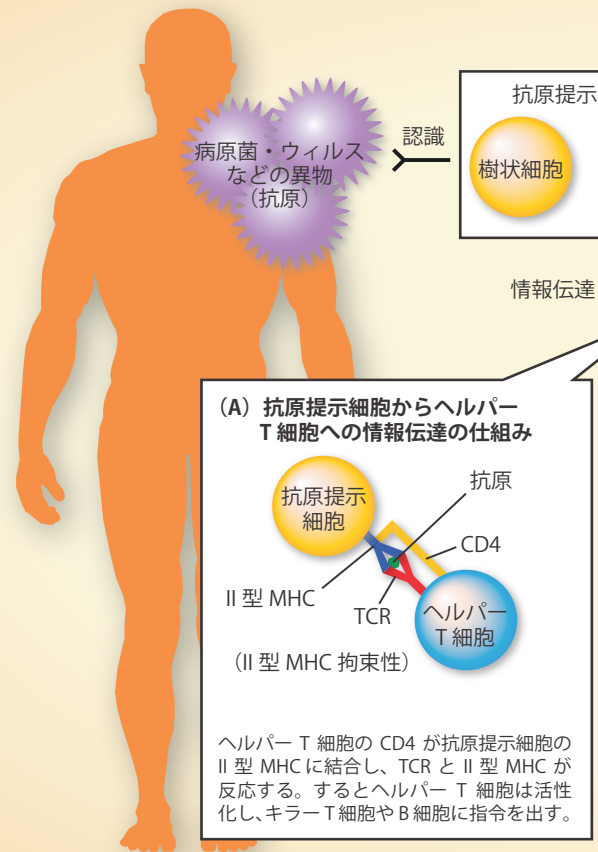


ヘルパーかキラーか、 運命の分かれ道

—免疫細胞の分化の仕組みを探る

ウイルスや細菌など異物(抗原)が体内へ侵入すると、それを感知して抗原に対して攻撃を仕掛ける—これが、生体が編み出した一大戦略、免疫だ。この免疫には、情報伝達や調節機能を担って司令塔のような役割を果たす“ヘルパーT細胞”と、抗原に感染した細胞を直接攻撃する“キラーT細胞”が重要な役割を果たしている。

ヘルパーかキラーか、元は同じ細胞が分化する際にどちらの道を選ぶのか、その運命決定メカニズムの解明を目指す谷内一郎チームリーダーは、そこから生物の進化の秘密にまで迫ろうとしている。



免疫を極めれば、
人間が多種多様な生物と共生するための
ヒントが見つかるかもしれません。

谷内一郎

Ichiro Taniuchi

免疫・アレルギー科学総合研究センター
免疫転写制御研究チーム チームリーダー

たにうち・いちろう。1964年生まれ。医学博士。九州大学医学部医学系大学院博士課程修了。1996年、米国ニューヨーク大学スカボール分子医学研究所に留学。九州大学生体防御医学研究所助教授などを経て、2004年4月から現職。

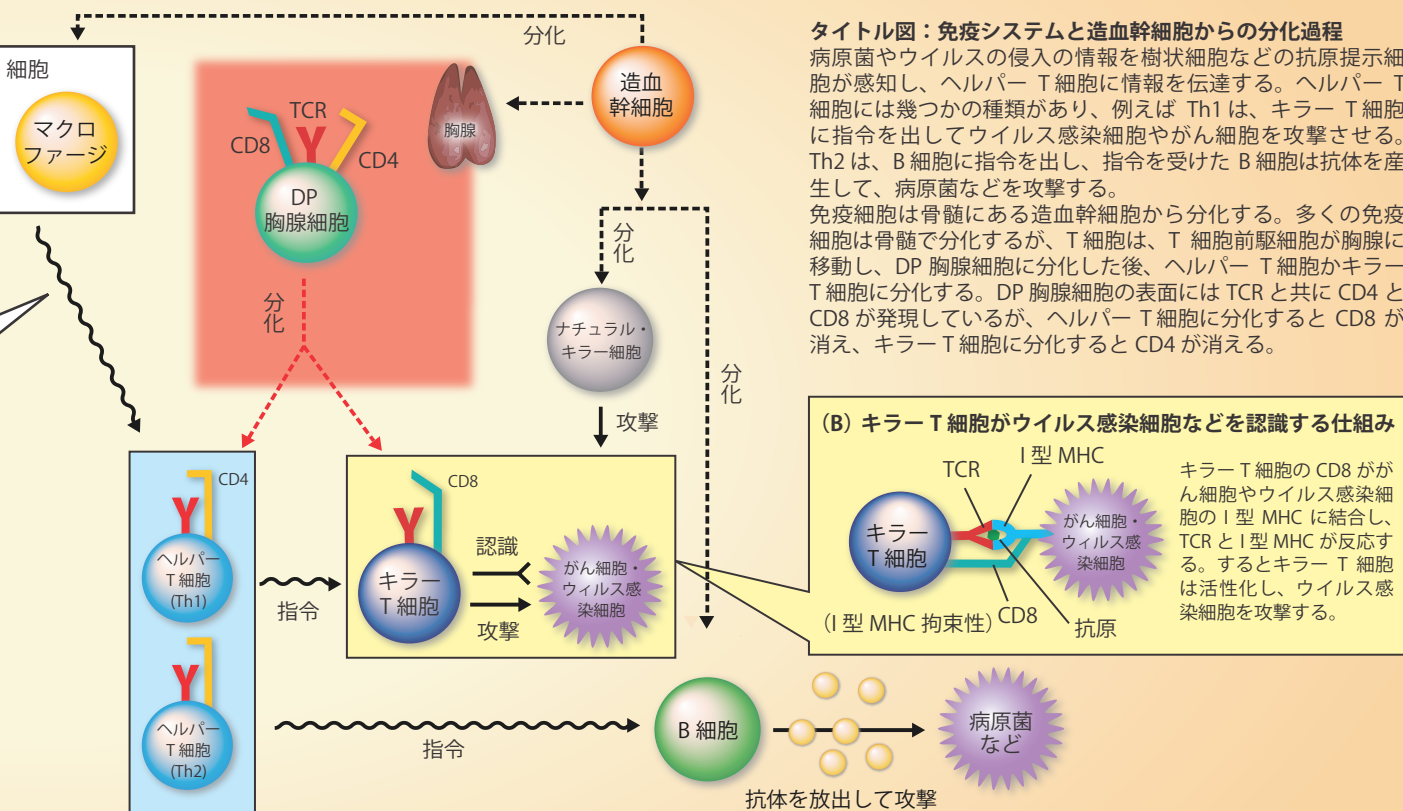
■免疫システムにおけるT細胞の役割

生体はウイルスや細菌など異物(抗原)の侵入を感知すると、抗原に対して攻撃を仕掛ける免疫システムを備えている。このシステムを担うのは、白血球の中にある免疫細胞だ。免疫細胞には、樹状細胞、マクロファージ、T細胞(Tリンパ球)、B細胞(Bリンパ球)などがあり、これらの細胞が血液やリンパ液の流れに乗って全身を循環し、抗原の侵入を感知すると、それぞれの細胞が協力しながら適切に機能する(タイトル図)。

「ヒトなど高等動物の免疫システムの主役を担うのはリンパ球です。リンパ球は、その役割から“B細胞”と“T細胞”に分類でき、T細胞はさらに“ヘルパーT細胞”と“キラーT細胞”に分類できます。病原菌やウイルスの侵入に対して、まず樹状細胞やマクロファージなど、抗原を感知する細胞(抗原提示細胞)が働き、ヘルパーT細胞に異物の情報を伝えます。すると、情報を受け取ったヘルパーT細胞は、キラーT細胞とB細胞に指令を出します。キラーT細胞は直接ウイルスに感染した細胞やがん細胞を攻撃し、B細胞は抗体を放出して病原菌を攻撃します。このように免疫システムは、それぞれの免疫細胞がそれぞれの役割を果たすことで機能しているのです」と谷内一郎チームリーダー(TL)。

■ヘルパーT細胞のマスター転写因子“Th-POK”

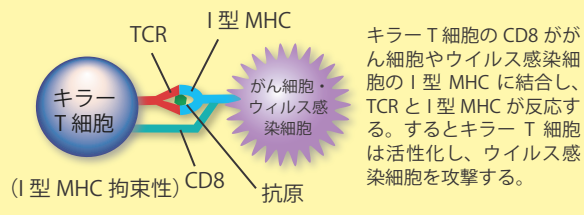
免疫細胞は機能こそ違いますが、どの細胞も骨髄にある造血幹



タイトル図：免疫システムと造血幹細胞からの分化過程

病原菌やウイルスの侵入の情報を樹状細胞などの抗原提示細胞が感知し、ヘルパー T 細胞に情報を伝達する。ヘルパー T 細胞には幾つかの種類があり、例えば Th1 は、キラー T 細胞に指令を出してウイルス感染細胞やがん細胞を攻撃させる。Th2 は、B 細胞に指令を出し、指令を受けた B 細胞は抗体を産生して、病原菌などを攻撃する。免疫細胞は骨髄にある造血幹細胞から分化する。多くの免疫細胞は骨髄で分化するが、T 細胞は、T 細胞前駆細胞が胸腺に移動し、DP 胸腺細胞に分化した後、ヘルパー T 細胞かキラー T 細胞に分化する。DP 胸腺細胞の表面には TCR と共に CD4 と CD8 が発現しているが、ヘルパー T 細胞に分化すると CD8 が消え、キラー T 細胞に分化すると CD4 が消える。

(B) キラー T 細胞がウイルス感染細胞などを認識する仕組み



細胞からつくられている (タイトル図)。多くの免疫細胞が骨髄でつくられるのに対して、T 細胞は心臓近くの胸腺きょうせんという臓器でつくられる。骨髄から移動してきた T 細胞前駆細胞は胸腺において、多様な抗原を認識するための多様な T 細胞クローンを形成する過程や、自己と非自己を見極める過程が行われる。このような選別 (正の選別) を通過した “ダブルポジティブ (DP) 胸腺細胞” は、ヘルパー T 細胞かキラー T 細胞か、どちらに分化するかの運命決定を迫られる。

「私はヘルパーかキラーか、T 細胞の運命決定メカニズムの解明を目指しています。異なる役割を持つ 2 種類の T 細胞への運命決定メカニズムを理解することは、臓器移植における拒絶反応、アレルギーや自己免疫疾患、さらにはがん細胞を人為的に制御する上でも大変重要です。また、人工的にヘルパー T 細胞やキラー T 細胞をつくることができれば、再生医療や免疫療法への応用にもつながります」

まず、DP 胸腺細胞の分化について、これまでの研究で明らかになっていることを紹介しよう。タイトル図に示すように 2 種類の T 細胞は、CD4 と CD8 という細胞表面の糖タンパク質の発現パターンで、簡単に見分けることができる。ヘルパー T 細胞は、CD4 だけを発現し、キラー T 細胞は CD8 だけを発現している。これら二つの T 細胞の祖先である DP 胸腺細胞は、CD4 と CD8 を共に発現している。

T 細胞の表面には CD4 や CD8 だけでなく抗原を認識する

受容体 “T 細胞抗原受容体 (TCR)” があり、抗原提示細胞の表面には抗原を提示する分子 “主要組織適合抗原 (MHC)” が発現している。TCR が抗原を提示している MHC と反応すると、MHC から TCR へ抗原情報が引き渡される。MHC には I 型と II 型の 2 タイプがあるが、I 型はウイルス感染細胞を含むほとんどすべての細胞がもち、II 型は抗原提示細胞だけがもち、T 細胞上の TCR はどちらかの MHC としか反応せず、これを “MHC 拘束性” という。

ヘルパー T 細胞に発現する CD4 は、抗原提示細胞の II 型 MHC だけに結合して TCR と II 型 MHC の反応を助ける (タイトル図 A)。一方、キラー T 細胞に発現する CD8 は、ウイルス感染細胞などの I 型 MHC だけに結合して TCR と I 型 MHC の反応を助ける (タイトル図 B)。このようにキラーとヘルパーという T 細胞への分化は、I 型と II 型という TCR の MHC 拘束性とよく相関する。「ヘルパー T 細胞かキラー T 細胞か、この運命決定には MHC 拘束性に起因する TCR からの信号が関係していると考えられてきましたが、どのようにかわっているのかはまだよくわかっていません」

この謎を解くには、遺伝子レベルでの研究が必要となる。「多細胞生物では、同じ個体の体細胞はすべて同じゲノム (全遺伝情報) を持っています。例えば皮膚細胞へ分化するには、DNA に書きこまれた全遺伝情報の中から、皮膚細胞への分化に必要な遺伝子だけを転写する (読みとる) 必要があります。遺伝



子の転写は、転写因子と呼ばれるタンパク質が、DNAの遺伝子発現制御領域に結合することで調節されています。転写因子の中で、ある特定のタイプの細胞への分化スイッチをオンにする因子を“マスター転写因子”と呼びます

2005年、DP胸腺細胞の分化決定において、米国の研究グループから画期的な成果が発表された。ヘルパーT細胞のマスター転写因子が発見されたのだ。“Th-POK”^{テイエイチポック}と名前が付いたその転写因子を人為的に強制発現させたマウスでは、すべてのDP胸腺細胞がヘルパーT細胞に分化すること、逆にTh-POKの機能を欠損させたマウスでは、すべてのDP胸腺細胞がキラーT細胞に分化することがわかった。「つまり、DP胸腺細胞の分化決定のカギは、Th-POKが発現するかしないかにかかっていたのです。次に解決すべき問題は、Th-POKの発現がどのようにして制御されているかです」

■キラー細胞へ分化させる“Runx”

そして2008年2月、谷内TLらはTh-POKの発現メカニズムの解明に成功した。免疫細胞の分化に重要な働きをすると想定されていた転写因子“Runx”^{ランクス}に注目した谷内TLは、このRunxがTh-POK遺伝子上の“サイレンサー”に結合して、Th-POKの発現を抑制していることを突き止めたのだ(図1)。遺伝子のDNA配列には、遺伝情報をもとにつくられるタンパク質の構造が書かれた領域とは別に、遺伝子の発現を調節する制御領域とよばれる配列がある。特定の転写因子が結合することで遺伝子の発現を抑制する働きをもつ制御領域がサイレンサーだ。「私たちは2002年、CD4遺伝子のサイレンサーに結合する転写因子がRunxであることを発見していました。このRunxがDP胸腺細胞の分化運命決定にも何らかの役割を果たしているのではないかと考えたのです」

そこで、谷内TLらはDP胸腺細胞でRunxの機能を欠損させたマウスを作製し、いくつかの実験を行った。「まず、そのマ

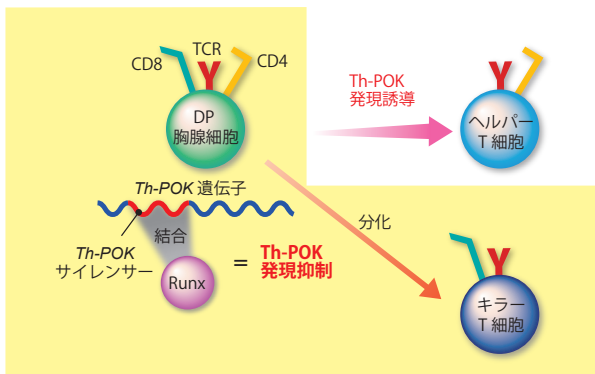


図1:RunxによるTh-POKの発現抑制

DP胸腺細胞からキラーT細胞が分化するには、RunxがTh-POKサイレンサーに結合し、Th-POKの発現が抑制されることが必須である。Th-POKの発現が正常に抑制されないと、キラーT細胞に分化しない。ヘルパーT細胞に分化するには、Th-POKの発現抑制機構が解除される必要がある。

ウスを調べたところ、驚くことにキラーT細胞がほとんどなくなっていました。Runxの欠損によって、キラーT細胞に分化するはずの細胞までがヘルパーT細胞に分化してしまったのです。次に、Runxを欠損しているマウスがTh-POKの発現異常を引き起こすかどうかを調べた。その結果、DP胸腺細胞では通常はほとんど発現しないはずのTh-POKが、Runxを欠損しているDP胸腺細胞では、量として40倍以上も発現していることがわかった。「この結果は、DP胸腺細胞では、Th-POKの発現が積極的に抑えられていることを示しています」

そして、RunxがTh-POKの発現を抑えるメカニズムの解明に挑んだ谷内TLは、Th-POK遺伝子上にRunxが結合するサイレンサー領域“Th-POKサイレンサー”を発見。このTh-POKサイレンサーはヘルパーT細胞への分化のマスター転写因子Th-POKの発現を抑えるので、キラーT細胞への分化に欠かせない。

「Th-POKサイレンサーを欠損させたマウスを作製したところ、Th-POKが異常に発現し、すべてヘルパーT細胞に分化しました。これらの実験から、RunxがTh-POKサイレンサーに結合して、Th-POKの発現を抑制するというメカニズムが明らかになりました。つまり、キラー細胞への分化にはRunxが必須なのです」

■ヘルパーT細胞への分化にはTh-POK遺伝子の発現上昇が必須

RunxがTh-POK遺伝子の発現を抑制するという成果を発表した後、谷内TLらはより詳細なTh-POK遺伝子の発現制御メカニズムの解明に挑んだ。そして2008年9月、Th-POKがTh-POK遺伝子のサイレンサーに直接結合して、同遺伝子の発現を上昇する分子メカニズムを解明(図2)。この成果について、紐解いていこう。

「私たちはまず、Th-POK遺伝子がどのくらい胸腺内で発現しているか詳しく調べました。すると、ヘルパーT細胞への分化に必須なTh-POK遺伝子が、ごく少数ですがキラーT細胞の初期分化過程で発現していることがわかったのです。これは、いったんTh-POK遺伝子が発現した細胞であっても、キラーT細胞へ分化する可能性が残っていることを意味します」。次にDP胸腺細胞の分化の途中でCD8だけ発現量が中程度に低下した細胞群の分化能を調べた。「CD8の発現量が低下することは、ヘルパーT細胞へ向かって分化が進んでいるはずです。しかし、中程度に低下した段階ではまだキラーT細胞へ分化する能力が残っていることが知られていました。私たちは、その細胞で実際にどの程度、キラーT細胞へ分化する能力が残っているかを調べました。その結果、約半数はキラーT細胞に分化する能力を保持していることがわかりました。これは、ヘルパーT細胞への分化にはTh-POK遺伝子のさらなる発現上昇が必要であることを示唆しています」

次に、*Th-POK* 遺伝子内の“エンハンサー領域”を欠損したマウスを作製し、どのような現象が現れるかを調べた。エンハンサー領域とは、前述のサイレンサーとは逆に遺伝子の発現を促進する機能をもつ制御領域のこと。「私たちは、*Th-POK* 遺伝子内で、二つのエンハンサー領域を探し当てています。このうち、下流にあるエンハンサー領域は、*Th-POK* 遺伝子の発現維持に重要であると予想していましたが、実際にこのエンハンサー領域を欠損したマウスを作製したところ、エンハンサー領域が *Th-POK* 遺伝子の発現上昇と維持に必要であることがわかったのです」

さらに実験を進めた結果、*Th-POK* はヘルパー T 細胞への分化を促進すると共に、キラー T 細胞への分化能を消去する役割を果たしていること、*Th-POK* 遺伝子の十分な発現上昇は完全なヘルパー T 細胞の分化に非常に重要であることがわかった。

■ *Th-POK* 遺伝子の発現上昇メカニズム

では、*Th-POK* 遺伝子の発現上昇はどのように起こるのか。「先ほど説明した通り、私たちのこれまでの研究からキラー T 細胞への分化過程では、*CD4* 遺伝子や *Th-POK* 遺伝子の発現は、*Runx* がそれぞれのサイレンサーに結合する、つまりサイレンサーが機能することで抑えられていることがわかっています。とすると、ヘルパー T 細胞の分化過程では、逆にこれらサイレンサーが機能しないため、*CD4* 遺伝子や *Th-POK* 遺伝子が発現できると考えられます。そのメカニズムをマウスを使って調べたところ、*Th-POK* が *CD4* サイレンサーの機能を抑えることで、*CD4* の発現が維持されることがわかりました。さらに、*Th-POK* が自分自身の遺伝子内にある *Th-POK* サイレンサーに直接結合し、その機能を抑えることで、*Th-POK* 遺伝子の発現が維持されることもわかりました。」

これらの実験結果から導き出したヘルパー T 細胞への運命決定メカニズムが図2だ。DP 胸腺細胞が、TCR を介して外部から、ヘルパー T 細胞への分化の初期シグナルを受け取る (①) と、*Th-POK* 遺伝子の発現が誘導される。発現した *Th-POK* は *CD4* サイレンサーに結合してそのサイレンサーが働かないようにする (②) ので、細胞表面上の *CD4* の発現が維持される (③)。すると TCR からのシグナル伝達が持続する (①) ので、*Th-POK* 遺伝子の発現も持続し、*Th-POK* が蓄積されていく (④)。一方、*Th-POK* は、*CD4* サイレンサーだけでなく、自分自身の遺伝子内にある *Th-POK* サイレンサーにも結合してそのサイレンサーが働かないようにする (⑤) ので、*Th-POK* 遺伝子の発現が維持される (⑥)。従って *Th-POK* がさらに蓄積されていく (④)。この段階になると、TCR からのシグナル伝達がなくても、*Th-POK* の増殖により *Th-POK* 遺伝子の発現が維持されるので、胸腺から全身に出ていった後もヘルパー T 細胞がへ

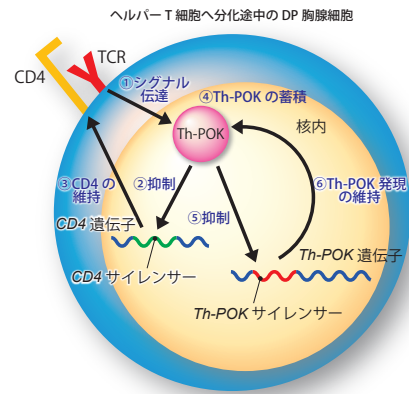


図2：サイレンサーの働きを止めてヘルパー T 細胞への分化を促進するメカニズム

ルパー T 細胞であり続けることができる。

「ヘルパー T 細胞への分化過程についてはここまでわかってきました。しかし、*Th-POK* の初期発現誘導が謎のままです。おそらく II 型 MHC と結合した TCR からのシグナルによる *Th-POK* サイレンサーの機能解除がポイントと思いますが、そのメカニズムは明らかになっていません。ただ、*Th-POK* を中心とした研究が進んだことで、ようやく役者が揃ったなという印象は持っています」

■ 免疫から進化を考える

最後に「免疫細胞の分化メカニズムから進化の痕跡をたどれるかもしれません」と谷内 TL。キラー T 細胞は攻撃担当だが、防御策としては初歩的な手段だ。かたや、ヘルパー T 細胞は B 細胞をも巻き込んで、チームとして闘うという高度な機能を備えている。「このことから、T 細胞は最初はキラー T 細胞だけで、後にヘルパー T 細胞が進化してきた可能性を考えています。だとすると、免疫システムはもともとキラー T 細胞や貪食細胞などによる攻撃で成り立っていたが、個人戦だけでは対処しきれなくなり、組織だった体制を構築するためにヘルパー T 細胞をつくり出した、と考えることができます」

人間の体内では腸内細菌をはじめ、多様な生物が共生している。免疫はそれらには手を下さず、排除すべきものだけを見分けて攻撃している。そう考えると、免疫は体内の生物を見分ける唯一の感覚器ということになるだろう。「免疫系の発生・進化過程を極めることは、生物が地球上で多種多様な生物と共生して生存するために洗練させてきた生物戦略の理解につながるのです」と、谷内 TL は締めくくった。

【関連情報】

- 2008年9月8日プレスリリース
「胸腺内で免疫司令塔のヘルパー T 細胞へ分化する仕組みを解明」
- 2008年2月8日プレスリリース
「ヘルパーかキラーか？ T リンパ球の分化運命決定のカギを発見」
- 2007年7月24日プレスリリース
「アレルギー発症の新たな分子メカニズムを発見」

琥珀に秘められた 生体機能調節活性

ヤマノビューティメイトとの 共同研究で明らかになった二つの効果

今から数百万～数千万年前の針葉樹の樹液が化石化してできた「琥珀」(図1左)。

17世紀頃のロシアやヨーロッパでは、宝飾品に使われるほど美しい琥珀が、医療や美容に使われていたという。

この琥珀の美容効果に着目した(株)ヤマノビューティメイトは2004年、理研中央研究所 分子細胞病態学研究所ユニットの小嶋聡一ユニットリーダー(現理研基幹研究所 分子リガンド生物研究チーム)と共同で、琥珀の生体機能調節活性に迫る基礎研究を開始。これまでに、琥珀には皮膚のターンオーバーの促進、ヒアルロン酸の産生促進という二つの活性があることが明らかになった。

この共同研究の詳細について、小嶋チームリーダーと(株)ヤマノビューティメイトの五十嵐則夫 常務執行役員、佐藤希美 委託研究員に聞いた。



共同研究を行っている(株)ヤマノビューティメイトの五十嵐則夫 常務執行役員、佐藤希美 委託研究員と、理研基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域 ケミカルゲノミクス研究グループ 分子リガンド生物研究チームの小嶋聡一チームリーダー(中央)。

■琥珀を使った化粧品

——初めにヤマノビューティメイトについて教えてください。

五十嵐：日本の美容界のバイオニアである山野愛子を創始者とするヤマノグループの中核的企業で、化粧品の製造・販売、エステティシヤンの教育、人材派遣などを行っています。「美容を通して人を幸せにする」、これが私たちの理念です。

——なぜ琥珀を美容に使用しようとしたのですか。

五十嵐：私たちは、日本で初めて泥の美容効果に着目し、以来30年以上にわたって「どろんこ美容」を推進してきました。しかし、他社から似たような商品が出てきたため、他に主力となる商品を探していたのです。そんな折、ロシアから琥珀を輸入販売している会社から、琥珀の宝飾品を販売しないかという誘いがありました。ただ、宝飾品の販売は私たちの事業ではありません。そこで、山野幹夫社長が琥珀を化粧品に入れるという発想を思いついたのです。さっそく文献などで調べたところ、17世紀頃のロシアやヨーロッパでは、琥珀が医療や美容に使われていたことがわかりました。琥珀が美容に良いことがわかったので、ロシア産の琥珀をパウダー状にして配合した化粧水やクリームを商品開発し、2002年12月から販売を開始しました。

当時、社内では琥珀の美容効果を科学的に検証した上で独自の技術を確立してはどうかという意見もありました。しかし残念ながら、当社の研究所は商品開発が中心で、基礎研究はあまり行っていません。そこで、基礎研究を得意とする研究機関との共同研究の道を探ることにしました。そして、当社の会長の知り合いの方から理研の泉名英樹 実用化コーディネーターをご紹介いただきました。それをきっかけに先端技術開発支援センター(当時)の故岩木正哉センター長からの推薦もあり、小嶋先生と共同研究を始めることになったのです。

——理研では当時、どのような研究を進めていたのですか。

小嶋：このお話をいただいた2004年は、分子細胞病態学研究所ユニットという研究室を立ち上げて間もない頃で、主にビタミンAが生体に与える影響について調べていました。ビタミンAの刺激によって、「TGF-β(トランスフォーミング増殖因子)」というタンパク質の産生や活性化が促進されます。そのメカニズムを分子レベルで解明しようとしていたのです。現在行っている化学物質を駆使して生物学に挑む「ケミカルバイオロジー研究」のさきがけです。

特に注目していたのは、肝臓と皮膚におけるビタミンAの影響です。肝臓ではビタミンAの刺激によりTGF-βが活性化し、それに伴い肝星細胞が活性化されます。すると線維タンパク質を異常産生するようになり、最悪の場合、肝硬変になってしまいます。一方、皮膚ではコラーゲンがたくさんつくられるようになるという良い効果があります。コラーゲンが増えることで、シワ伸ばし効果があることもわかりました。こうした研究がヤ

図1:琥珀(左)と2009年1月に販売された「コハクセンチュリー」(右)

写真提供: (株) ヤマノビューティメイト



マノビューティメイトの狙いと近かったので、共同研究の話を引き受けたのです。

——**ビタミンAと琥珀には何か共通点があったのでしょうか。**

小嶋: 琥珀は、針葉樹の樹液が化石化したものなので、主成分は天然化合物のテルペノイドなどです。共同研究を始める前、そのテルペノイドがビタミンAの受容体の仲間(核内受容体)のリガンドの一つであることがわかりました。リガンドとは、特定の受容体に特異的に結合する物質です。そして、ビタミンAに皮膚のシワ伸ばし効果があるなら、その仲間であるテルペノイドを含む琥珀にも同様の効果があるという仮説を立て、それを実証する研究から始めました。残念ながらこの仮説は立証できませんでしたが、琥珀に関していろいろなことがわかってきました。

■**皮膚のターンオーバーや潤いを促進**

——**具体的にはどんな研究をしたのですか。**

小嶋: 当時、ヤマノビューティメイトで使われていたのは琥珀の粒子です。しかし、研究をする上で粒子のままでは扱いにくい。そこで、最初に検討したのが琥珀の成分を細胞に行きわたらせる方法でした。琥珀粒子を詰めたティーバッグ状のフィルターを細胞の培養液の中に漬け込む「ティーバッグ法」、琥珀粒子から抽出液をつかってそれを細胞に与える「煮出し法」など、さまざまな方法を検討しました。その結果、細胞での変化が顕著だった煮出し法を使うことにしました。

煮出した琥珀抽出液を使ってみて最初にわかったことは、琥珀には皮膚の「ターンオーバー」、つまり新陳代謝を早める効果があることです(図2)。皮膚は、外側から表皮、真皮、皮下組織の三つに分けられます。表皮では、新しい細胞が古い細胞を表面に押し上げるようにして常にターンオーバーを繰り返しています。通常、ターンオーバーは2~4週間くらいのサイクルで起こります。その進行スピードは体の場所や年齢によって異なり、生まれたての赤ちゃんほど速く、歳をとるにつれて遅くなります。

——**どうしてターンオーバーが速まるのですか。**

小嶋: 皮膚のターンオーバーにはHB-EGFというタンパク質が関わっていて、これが増えるとターンオーバーの進行が速くな

ります。実験で、人工的にシミをつくったマウスの皮膚に琥珀抽出液と、溶媒であるエタノールを塗って比較してみたところ、琥珀抽出液を塗ったシミのほうはかなり早く消えました(図2右)。詳しく調べた結果、表皮角化細胞でHB-EGFの産生が遺伝子レベルで促進されていることがわかりました。

——**他にわかったことはありますか。**

小嶋: ヒアルロン酸の産生を促進させる効果があることです。ヒアルロン酸は水分をどんどん吸い込む力があり、皮膚をはじめ、生体において重要な保湿成分です。皮膚では、表皮角化細胞と真皮線維芽細胞でつくられたヒアルロン酸が、表皮や真皮の細胞と細胞の間に存在し、潤いを保つ役割を果たしています。しかし、ヒアルロン酸も加齢とともに減少し、皮膚の潤いが失われてしまいます。加齢によりヒアルロン酸が減少してしまうのは、年齢とともにヒアルロン酸が壊れやすくなると同時に合成能が落ちるからです。

——**琥珀によりヒアルロン酸が増えるのはなぜですか。**

佐藤: 実験では、合成されたヒアルロン酸が茶色に染まるようにして、細胞のまわりに分泌される様子を目視できるようにしました。実際に、琥珀抽出液をマウスの皮膚に塗ったところは、ヒアルロン酸が増え、茶色に染まる様子をはっきりと確認することができました。そのメカニズムを調べたところ、琥珀抽出液がヒアルロン酸の産生を促進する酵素「HAS3」の産生を遺伝子レベルで促進することがわかりました。

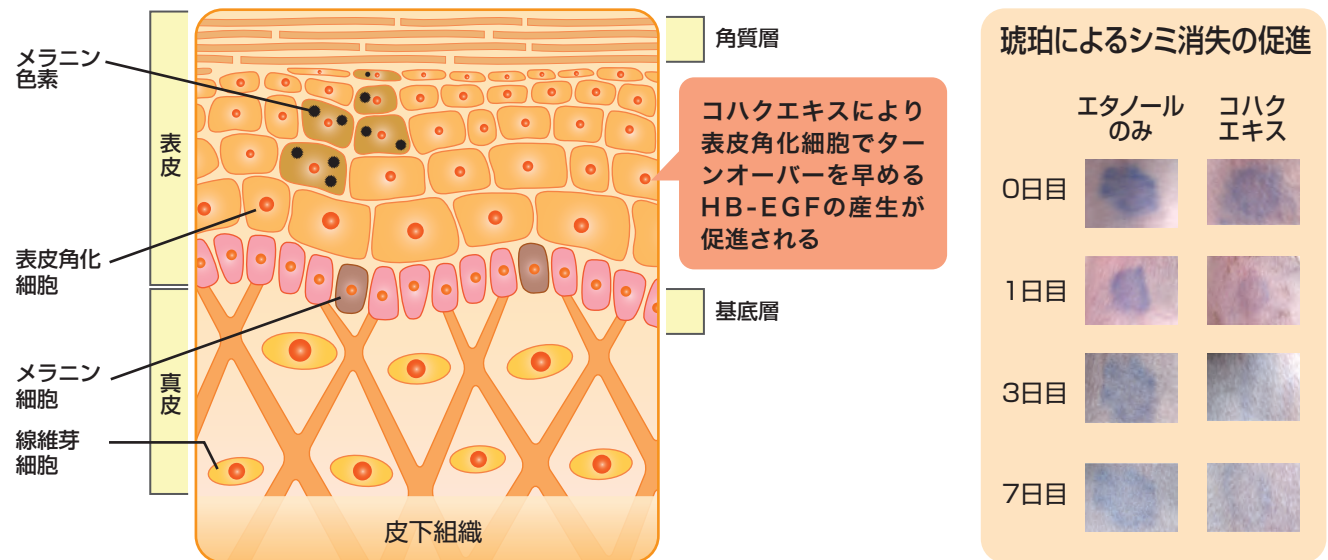
■**ジーンチップで遺伝子発現を解析**

——**ヤマノビューティメイトの研究者はどのような形で共同研究に携わっているのですか。**

五十嵐: 研究員を小嶋先生の研究室に派遣し、研究に没頭させてもらっています。ここにいる佐藤研究員で4人目です。4人の研究員たちは実際に自分たちの手を動かし、データ解析や論文をまとめるなど、当社ではできない基礎研究に携わり、いい経験になっていると思います。

佐藤: 理研に来た当時はわからないことばかりでしたが、小嶋先生や研究員の皆さんにいろいろご指導いただきました。企業の研究所ではあまりやらないような高度なデータ解析もやらせていただいています。会社員としては五十嵐が上司なのですが、今の

図2: 皮膚の構造とコハクエキスによるシミの消失



表皮では、基底層にあるメラニン細胞によってメラニン色素がつけられ、隣接する表皮角化細胞へと受け渡される。その際、コハクエキス（琥珀抽出液）がHB-EGFというタンパク質の産生を促進することでターンオーバーの進行が速まり、メラニン色素を含む表皮角化細胞がより早く表面に押し上げられる。その結果、シミの消失も速めることになる。

私にとっては小嶋先生が本当の上司に思えてしまいます（笑）。

——こうした研究成果はその後どのように活かされましたか。

佐藤：理研での基礎研究の成果を元に、化粧品にするための処方開発を当社の研究所で行い、2009年1月に「コハクセンチュリー」（図1右）という美容液を販売しました。その際に名称登録した「コハクエキス」こそ、共同研究によってできた琥珀抽出液です。実際にエビデンスデータがあるので、お客様にも好評いただいています。現在、コハクエキスを使った各種化粧品は当社の主力商品の一つになっており、今年2月に第二弾として泥と琥珀を合わせた「ヤマノ肌 美道 スキンケアシリーズ」を発売しました。

——今も研究を継続されていますね。

小嶋：今まではターンオーバーの促進、ヒアルロン酸の産生促進と、想定しうる効果に対して一つひとつ検証する方法でしたが、琥珀の可能性から考えれば皮膚の細胞で発現している遺伝子を網羅的に解析したほうが効率良い。そこで、2008年からジーンチップ解析という方法を用いることにしました。このチップを使うと、琥珀抽出液をかけた皮膚細胞で発現しているすべての遺伝子を解析することができます。同時に琥珀抽出液をつくる方法についても改めて研究を始めました。

五十嵐：ジーンチップ解析によって、発現量が増えている遺伝子とか、逆に減っている遺伝子がいくつかわかってきています。次の商品開発につながるものとして期待しています。こういった研究は一企業で行うには手法はもちろん、装置的にも限界があります。理研との共同研究だからこそできる研究ですね。

——共同研究で得られたのはどのようなことでしょうか。

佐藤：一つの材料でいくつもの効果が見られるということは、一般的にそう多くはありません。琥珀にはターンオーバーの促

進とヒアルロン酸の産生促進以外にも、肌にとって有効な生体機能調節活性がいくつも見つかりそうです。そんな琥珀の魅力がわかったことが最大の成果です。また、理研では血管や肝臓など、皮膚以外を専門とする先生も多く、さまざまな面から勉強させていただいております。

五十嵐：化粧品メーカーだけでは踏み込めなかった基礎研究により、琥珀がもつ生体機能調節活性、美容効果のメカニズムが明らかになったことが一番です。また、4人の研究者が理研で勉強させてもらうことで、新しい研究ノウハウを身につけることができました。おかげさまで、私たちが独力で研究できる範囲も広がりました。その点も大きいですね。

小嶋：生物系の基礎研究において、医薬品など世の中に役立つ製品に結びつけようとする、通常は実用化まで大変な労力と時間、そして費用がかかります。その点、化粧品は短期間に実用化できるというよさがある。ヤマノビューティメイトはいち早く化粧品にするために、基礎研究と並行して処方開発をしています。実際、コハクエキスに関しては2007年4月に特許を出願して、2009年1月には商品化されました。

今回の共同研究でお互いにいい刺激を受け、いい形で共同研究を進めることができている。また、夢を与えるような仕事なので、私も楽しみながら研究に打ち込んでいます。

（取材・構成/牛島美笛）

●共同研究・受託研究・技術指導に関する問合せ先
 社会知創成事業 連携推進部 知財創出・活用課
 TEL：048-467-9762 FAX：048-467-9962
 E-mail：jitsuyou@riken.jp

細胞中の小さな分子を小さなタグで検出

生きた細胞のDNA複製をリアルタイムで観察

2011年3月22日プレスリリース

細胞内分子の挙動をリアルタイムで観る——。この技術が確立すると、例えば薬剤分子の開発期間が短縮され、創薬や診断・治療が飛躍的に進歩するだろう。現在、細胞内分子の挙動をリアルタイムで観るには、目的の分子に蛍光分子をタグとして結合させて細胞に取り込ませる方法があるが、これには問題があった。蛍光分子が大きいため、その影響で目的の分子の性質が変わってしまうことがあるのだ。今回、理研基幹研究所袖岡有機合成化学研究室の袖岡幹子 主任研究員は、細胞の中の小さな分子の動きを小さなタグを付けて観察することに成功した。大阪大学の藤田克昌 准教授らとの共同研究による成果。「この分子がなければ、あの生命現象は解けなかった、そういわれる研究がしたい」と語る袖岡 主任研究員に、この成果について聞いた。

> 現在の分子の挙動を観る方法について教えてください。

袖岡: ①目的の分子を細胞に取り込ませた後に蛍光分子で染色する、②あらかじめ目的の分子に蛍光分子をタグとして結合させてから細胞に取り込ませる、といった方法があります。しかし、①の場合、染色の段階で細胞が死んでしまうことがある、②の場合、結合した蛍光分子の影響で目的の分子の性質が変わってしまうことがあるという問題があります。これは、蛍光分子を構成する原子の数が20~30個以上と、サイズが大きいためです。

> 今回開発した手法に利用した「ラマン顕微鏡」とは。

袖岡: 物質に光を当てると、光が散乱します。当てた光と同じ波長の散乱光もありますが、一部の散乱光は、物質を構成する分子の振動に応じて、波長(色)が変化します。この現象をラマン効果、その散乱光をラマン散乱光といいます。ラマン散乱光を検出しながら物質をイメージングする顕微鏡がラマン顕微鏡です。分子の種類によって振動の仕方が違うので、色が異なります。つまり色の違いで分子の種類を見分けることができるのです。このため、先ほどの①のように細胞を染色する必要がありません。

私たちは、もともと細胞内に存在する分子とは波長の異なるラマン散乱光を発する小さな分子を探し、それをタグに利用することを考えました。これで、②の分子サイズの問題も解決できます。いくつか候補分子が見つかったのですが、中でも2個の炭素原子が三重結合でつながった「アルキン」に着目しました。

> なぜアルキンに着目したのですか。

袖岡: 細胞を構成する分子には三重結合を持つものが少ないためです。実際にラマン顕微鏡を使って、アルキントグを付けた分子の細胞内での様子を観察することに成功しました。

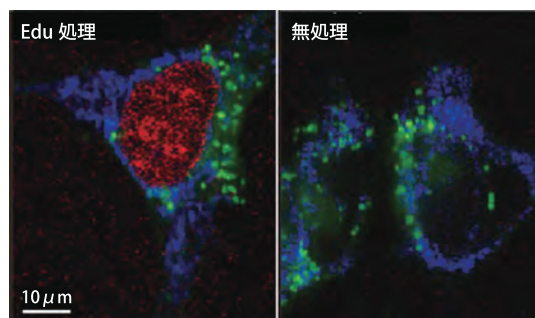
具体的には、細胞がDNAを複製するときの材料となる2'-デオ

キシチミジン(dT)によく似た2'-デオキシウリジン(dU)に、アルキンを結合させた「5-エチニル-2-デオキシウリジン(EdU)」を使用しました。そのEdUを人間の子宮頸がん由来の細胞(HeLa細胞)の培養液に加え、ラマン顕微鏡で観察したところ、EdUが細胞に取り込まれた後、細胞核に集まっていく様子をはっきりと観察できたのです(図)。また、DNAが複製される周期もdTとEdUでほとんど変わらないことがわかりました。dTは31個の原子からなる小さな分子ですが、アルキントグを付けたEdUもdTと同じような性質を示したと考えられます。

> 今後の展開は。

袖岡: この方法は、EdUに限らず、ほかの分子のリアルタイムイメージングにも適用できると考えています。しかし、ラマン顕微鏡の感度の限界のために比較的長い露光時間が必要です。今後、技術開発を続け、さらに進化したリアルタイムでダイナミックなイメージング法を開発する予定です。

図: EdU処理した細胞(左)と無処理細胞(右)のラマンイメージ



赤がEdU。青と緑は、もともと細胞内に存在するチトクロームcと脂質。EdU処理した細胞(左)のみ、核に赤色が観察される。

「Journal of The American Chemical Society」
(2011年4月27日号)掲載

※本成果は、JST戦略的創造研究推進事業 ERATO型研究「袖岡生細胞分子化学プロジェクト」(研究総括者:袖岡幹子主任研究員)によって得られた。

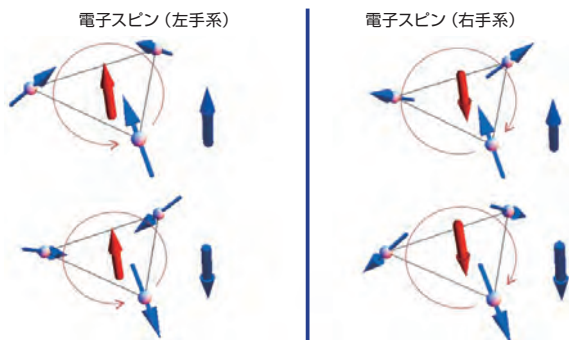
物質内部の電子や 粒子の挙動に迫る研究者

時間の流れを反転しても物理現象が同じである場合、“時間反転対称性”が保たれているという。例えば、物質内の電子の軌道を通常に録画した場合と、仮に時間を逆向きにさかのぼりながら録画できた場合で、電子の軌道が同じであれば、時間反転対称性は保たれていることになる。しかし、磁石（磁性体）の場合は、磁場の影響で電子の軌道が変わるため、これらの軌道は同じにならない。この場合、時間反転対称性は破られていることになる。ところが、小野田繁樹 専任研究員のもとに持ち込まれた実験データは、この規則から外れていた。磁石ではないのに、時間反転対称性が破られていたのだ。新たに発見されたこの現象の理論を解き明かした小野田専任研究員は、物理学の理論研究者になったきっかけとして、高校と大学で出会った2人の恩師を挙げた。



小野田繁樹 基幹研究所
古崎物性理論研究室
専任研究員
Shigeki Onoda

1973年、東京都生まれ。博士(理学)。京都大学理学部卒業。東京大学大学院理学系研究科物理学専攻博士課程修了。科学技術振興事業団研究員などを経て2007年4月、理研入所。2008年4月より現職。2010年4月～9月、東京大学物性研究所客員准教授を兼任。



図：スピキラリティーの例

三つの電子が集まると、電子スピン（細い青矢印）によって仮想磁場（赤矢印）が生じる。仮想磁場の方向は、三つの電子スピンの右手系と左手系のどちらかによって、三つの電子が形づく平面（図中の三角）に対して上向きと下向きの2種類ができる。平面構造は同じでも仮想磁場の向きが上下対称、スピンのキラリティーの異性体が存在する。上二つは電子スピンの和（太い青矢印）が上向き、下二つは下向きの場合を示す。

「高校生のとき、理系以外の科目では歴史が好きでした。歴史上の事実に興味があり、よく図書館で文献や資料を調べていましたね」。十代半ばにして、すでに真理を探究する科学者の片鱗を見せていた小野田 専任研究員。この道を目指したきっかけとなったのは、高校3年時の生物の授業だった。「授業の終わりにほぼ毎回、先生が最先端の科学専門誌の記事を解説してくれて、とてもおもしろかった。受験には関係ない話だったので聞いていない生徒もいましたが、それでも先生から、自然と向き合う人間の思考・挑戦を楽しむ姿を窺えました。その姿を見て“研究者って魅力的”と思いました」。そして大学3年生のとき、後にノーベル賞を受賞する益川敏英 教授（当時）の講義を受け、理論物理の世界に引き込まれた。「活気がある講義で、何より教壇で話す先生の姿からは理論物理に対する情熱が伝わってきました」

2人の恩師に導かれるように物性物理の理論研究者となった小野田 専任研究員は2007年4月に理研入所、現在は物質内部における電子やさまざまな素励起の挙動を研究テーマにしている。2009年、東京大学物性研究所のグループとの共同研究でプラセオジウムとイリジウムの金属磁性体酸化物を扱った。この物質は磁石ではないので、時間反転対称性は保たれているはずだが、持ち込まれた実験データは時間反転対称性が破られていた。「これは物質内部に磁場が存在しなければ説明がつかない現象でした」

なぜ磁石ではないのに物質内部に磁場が発生するのか。「原因として考えられるのは、“磁石のような”存在です。私は、それはスピキラリティー（図）によってつくられていると考えています。電子は地球のように自転しており、これを“電子スピン”と呼ぶ。そして、多数の電子スピンのそろうことにより磁石の性質が現れる。一方、三つの電子が近接し、これらの電子スピンの立体構造を示すと仮想磁場が生じる。「仮想磁場の方向は、三つの電子スピンの右手系と左手系のどちらかによって、三つの電子が形づく平面に対して上向きと下向きの2種類ができます（図）。つまり、三つの電子による平面構造は同じでも、仮想磁場が上下対称、スピンのキラリティーの異性体が存在します。このスピキラリティーによる仮想磁場が時間反転対称性を破るというシナリオに基づいた理論計算で、今回観測された現象を説明できました」

世界で初めて発見されたこの現象を理論的に解き明かすまでは「壁の連続だった」と小野田 専任研究員。「理論物理はひらめきだけでなく、一つひとつの検証と検討を積み重ねることが重要です。突破口がつかめずに煮詰まったときは、ひとまず寝て気分を切り替えるようにしています。実験系の研究者とのディスカッションからアイデアが見つかることもありますね。理論系の研究は一人でこもりがちになりますが、いろいろな人と議論をすることで研究の奥行きと幅を広げるよう心がけています。これからもあちこちを飛び回って研究を進めていきたいですね」（取材・構成/林愛子）

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



仁科加速器研究センター
初田量子ハドロン物理学研究室
主任研究員

初田 哲男 (はつだ てつお)

- ①1958年12月30日
- ②大阪府
- ③京都大学大学院理学研究科博士課程
- ④ワシントン州立大学、筑波大学、京都大学、東京大学
- ⑤理論物理学
(原子核および素粒子の理論)
- ⑥明るく前進
- ⑦乱読



仁科加速器研究センター
RI 応用 チーム
チームリーダー

羽場 宏光 (はば ひろみつ)

- ①1971年8月10日
- ②石川県
- ③金沢大学大学院自然科学研究科博士課程
- ④日本原子力研究所(現・日本原子力研究開発機構)、理化学研究所
- ⑤RI 製造応用、新元素の核化学
- ⑥自分に厳しく
- ⑦スキー



仁科加速器研究センター
上坂スピン・アイソスピン研究室
主任研究員

上坂 友洋 (うえさか ともひろ)

- ①1969年4月12日
- ②大阪府
- ③東京大学大学院理学系研究科博士課程
- ④東京大学原子核科学研究センター、埼玉大学
- ⑤不安定核物理学。特にスピンの関わる現象の解明。
- ⑥心の赴くままに
- ⑦濫読、仏像鑑賞

2011年度「連携促進研究員」を募集

2011年5月10日から、2011年度「連携促進研究員」の第2期募集(10名程度)を開始しました。

理研は、企業と理研が一定期間、同一目的に向かって並走しながら技術移転を行う“バトンゾーン”を提供する制度「産業界との融合的連携研究プログラム」を導入するなど、産業界と理研の連携研究の強化に取り組んできました。連携促進研究員制度は、この連携研究をさらに推進するために2009年5月に導入した新しい制度で、現在10社14名の連携促進研究員が在籍しています。

この制度では、企業からの提案に基づき、企業の優秀な研究者・技術者を理研の研究室・研究チームに受け入れ、共に研究することによって研究成果の産業界への技術移転を人的レベルで促

進めます。人件費は企業負担、研究費は理研負担となっています。募集の締め切りは7月15日(当日必着)です。ご応募、お待ちしております。

【問合せ】

社会知創成事業 連携推進部 イノベーション推進課
浦野亜規・池端裕介

TEL : 048-462-5475 FAX : 048-462-4718

E-mail : cips-kikaku@riken.jp

※詳細は下記 URL でご確認ください。

http://www.riken.jp/renkei/collaboration_batonzone2011.html

理研紹介ビデオ「RIKEN : A passion for beautiful science」を公開

この度、新しい理研紹介ビデオ「RIKEN : A passion for beautiful science」(約19分)を制作し、YouTubeの理研公式チャンネル「RIKEN Channel」で公開しました。

ぜひご覧ください。



人類の知恵と自由な発想は優れた科学技術を生み出し、社会を豊かにしてきました。科学への情熱を原動力とする理研は、物理学、工学、化学、生物学、医科学など広い分野で研究を進め、世界有数の総合研究機関へと発展してきました。このビデオでは、新世代加速器施設「RIビームファクトリー」やX線自由電子レーザー施設「SACLA」、バイオリソース(生物遺伝資源)の収集・保存・提供を行う日本で唯一の総合的専門機関「バイオリソースセンター」などの研究基盤や、数々の最先端の研究を紹介しています。

「RIKEN Channel」 : <http://www.youtube.com/user/rikenchannel>

上記 URL にアクセスいただくか、YouTubeの検索窓から「理研」と検索いただくとご覧いただけます。

■ カジメン※サイエンティスト宣言

佐藤 正晃

Masaaki Sato

脳科学総合研究センター シナプス機能研究チーム 研究員

私は2009年の春、それまで研究していた米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校から日本に戻って以来、埼玉県和光市にある理研脳科学総合研究センターの研究員として働いています。もともと埼玉で生まれ、高校を卒業するまで埼玉で過ごしました。京都の大学に進学するために初めて親元を離れたときには、自分が理研で脳の研究者として働くことになるなど考えたこともありませんでした。人生とは不思議なものです。

現在、私が行っているのは、行動中の動物の脳の神経回路の活動を「二光子レーザー顕微鏡」で観察する研究です。一般に、生物体の構造や機能を光学的に画像化する研究手法を「イメージング」と呼びますが、「百聞は一見に如かず」ということわざにもあるように、生物学の疑問の中には「見る」ことで解決するものは意外に多いのです。また、このように「一見」することで得られた成果は、さらに多くの科学的疑問を生み出し、後続の研究の発展を刺激することが多いため、イメージングは現代の生物学において強力な研究手法となっています。

二光子レーザー顕微鏡の特徴を簡単に説明すると、「生きた脳の深いところにある神経細胞を、細胞から出ている突起の枝の細かな部分まで鮮明に観察することができる」ということです。顕微鏡の焦点

を脳の奥深くへと進めながら、蛍光で光る神経細胞を見つけたときの興奮を研究以外の経験で例えるならば、沖縄の海で初めてシュノーケリングをしたとき、青い水面の下に、海面からは想像もできないほどの色とりどりの魚たちをたくさん見つけたときの驚きに似ています。事物を表面的ではなく注意深く見ることの大切さについて、作家の大江健三郎氏は、四国での少年時代の記憶を綴った書籍『私という小説家の作り方』の中で次のように回想しています。学校の理科の短編映画で、風もないのに絶えず小さきみに揺れる桜の小枝を見たとき以来、<自分が自然のなかの事物の細部をまともに観察してはいなかったことに、私は驚きをこめて気づくことを繰り返した。私はこれまで自分を取り囲んでいるこれだけの樹木や草を、じつは見えていなかった!>。イメージングの面白さとは、まさにそのような自然の細部を克明に描き出すことによって、私たちの既成概念をひっくり返すような像^{イメージ}が得られるところにあると思います。

さて、そんな私が最近、研究の他に大きな関心を持っていることは、夏に生まれる予定の私たち夫婦の初めての子どものことです。理研では、さまざまな男女共同参画や子育て支援の取り組みが行われていますが、妊娠中の妻のつわりがひどく、仕事を休んで家で安静にしなければならぬ日などには、私が出勤前と帰宅後に家事

筆者近影



の大部分を担当することもあります。料理（＝手順に従い、材料を計って混ぜて加熱する作業）や食事の後の食器洗いなどの家事には、実験とその後片付けに共通する要素も多い(?)ので、男性科学者は、家庭では意外と良い「主夫」になる素質も持っているのかもしれませんが。また夫として、大きくなった妻のお腹の胎動を感じたり、妊婦検診の経腹エコー検査に立ち合っ、母の胎内で手足を伸ばして元気に動きまわる赤ちゃんの姿を画面で見るとは（これは素晴らしいイメージング技術です!）、生命の神秘を感じることでできる、かけがえのない経験です。私たちは、この子が無事にこの世に生まれてきてくれることを願っています。そして、この子が母の胎内にいる間、私たちの国が経験した未曾有の大震災のことも、いつか大きくなったら話してあげたいと思っています。

※カジメン：かっこいい男子の意味で使われる「イケメン」をもじり、家事を積極的に楽しむ男性を指す造語。

『理研ニュース』2011年6号

平成23年6月10日発行

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2-1

TEL: 048-467-4094 [ダイヤルイン] FAX: 048-462-4715

制作協力 株式会社パルナス

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。



寄附ご支援の お願い



理研の活動への支援を通じて、日本の科学技術の発展に参加してください。

問合せ先: 理研 外部資金部 推進課 寄附金担当

TEL: 048-462-4955 E-mail: kifu-info@riken.jp

<http://www.riken.jp/> (一部クレジットカード決済が可能です)