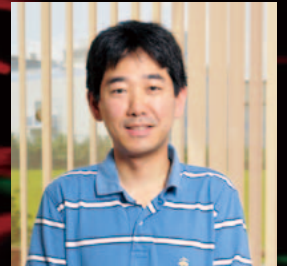


RIKEN NEWS

10

No.364
October 2011

02 研究最前線



Motomasa Tanaka

タンパク質だけで感染する 常識外の仮説を実証 プリオン病、ハンチントン病の 発症メカニズムに迫る

09 SPOT NEWS

・生体を透明化する水溶性試薬「Scale」

10 FACE

簡単・手軽な「がん診断チップ」の開発を目指すナノ科学者

11 TOPICS

・「神戸研究所および計算科学研究機構 一般公開」開催のお知らせ
・新研究室主宰者の紹介

12 原酒

瀬戸内から美ら海へ

06
特集

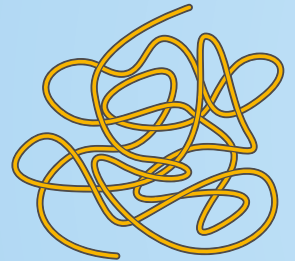
被災地からの報告

理研仙台支所の今

タンパク質だけで感染する 常識外の仮説を実証

プリオン病、ハンチントン病の発症メカニズムに迫る

翻訳直後のプリオン



クロイツフェルト・ヤコブ病やBSE（牛海綿状脳症^{うしかいめんじょうのうしゅう}）で知られるプリオン病は、プリオンというタンパク質の異常により発症する神経変性疾患だ。プリオン病には細菌やウイルスを介した感染症とは異なり、プリオンだけを感染源とする“タンパク質単独仮説”があり、研究者の間で長年議論されてきた。理研脳科学総合研究センター タンパク質構造疾患研究チームの田中元雅チームリーダーらは、酵母プリオンを用いて、タンパク質単独仮説を世界で初めて実証。タンパク質のアミロイド（凝集体）構造の違いがさまざまな症状を引き起こす特異なメカニズムを解明し、治療法の確立していない神経変性疾患の病態解明や治療法開発に役立てようとしている。

社会問題となったプリオン病

神経細胞が死滅し、スポンジのように脳が穴だらけになるプリオン病。長い潜伏期間を経て発病すると、認知障害や妄想といった症状が急速に進行し、やがて体が制御できなくなり1~2年で死に至る恐ろしい病気だ。ヒツジではスクレイピー、ウシではBSE（通称、狂牛病）、ヒトではクロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob Disease：CJD）などが知られている。

1990年代半ばに英国でCJDが集団発生したことを覚えている人も多いだろう。当時、スクレイピーにかかったヒツジの脳や肉骨粉^{にくこつぽん}を含む飼料を食べたウシがBSEになり、そのウシを食べたヒトがCJDになることが明らかとなり、種を超えてプリオン病が感染する恐怖が社会問題にまで発展した。

「通常、感染症の病原体は細菌やウイルスなどで、生体に感染した病原体は核酸（DNAやRNA）を複製して自己増殖します。ところが、プリオン病では、病原体は細菌やウイルスではなく、核酸も検出されていません。しかも、同じプリオン病であっても、患者さんによって障害が出る脳の部位、進行の速さ、症状などがまるで違うのです（タイトル図）。発症のメカニズムは解明されておらず、根本的な治療法は今のところありません」と田中元雅チームリーダー（TL）。

タンパク質単独仮説

ここで、プリオン病に関するこれまでの研究を紹介してお

こう。1982年、米国のスタンリー・プルシナー博士（1997年ノーベル生理学・医学賞）が、プリオン病患者の脳から微細な物質を発見。その正体は、253個のアミノ酸からなるタンパク質で、“プリオン”と名付けられた。「プルシナー博士は、プリオン病は細菌やウイルスではなく、プリオンという感染性のタンパク質によって引き起こされるとする“タンパク質単独仮説”を提唱しました」。この仮説では、“正常型プリオン”のほかに、正常型とアミノ酸配列がまったく同じ“異常型プリオン”があり、病因はこの異常型プリオンにあるとされている（タイトル図）。

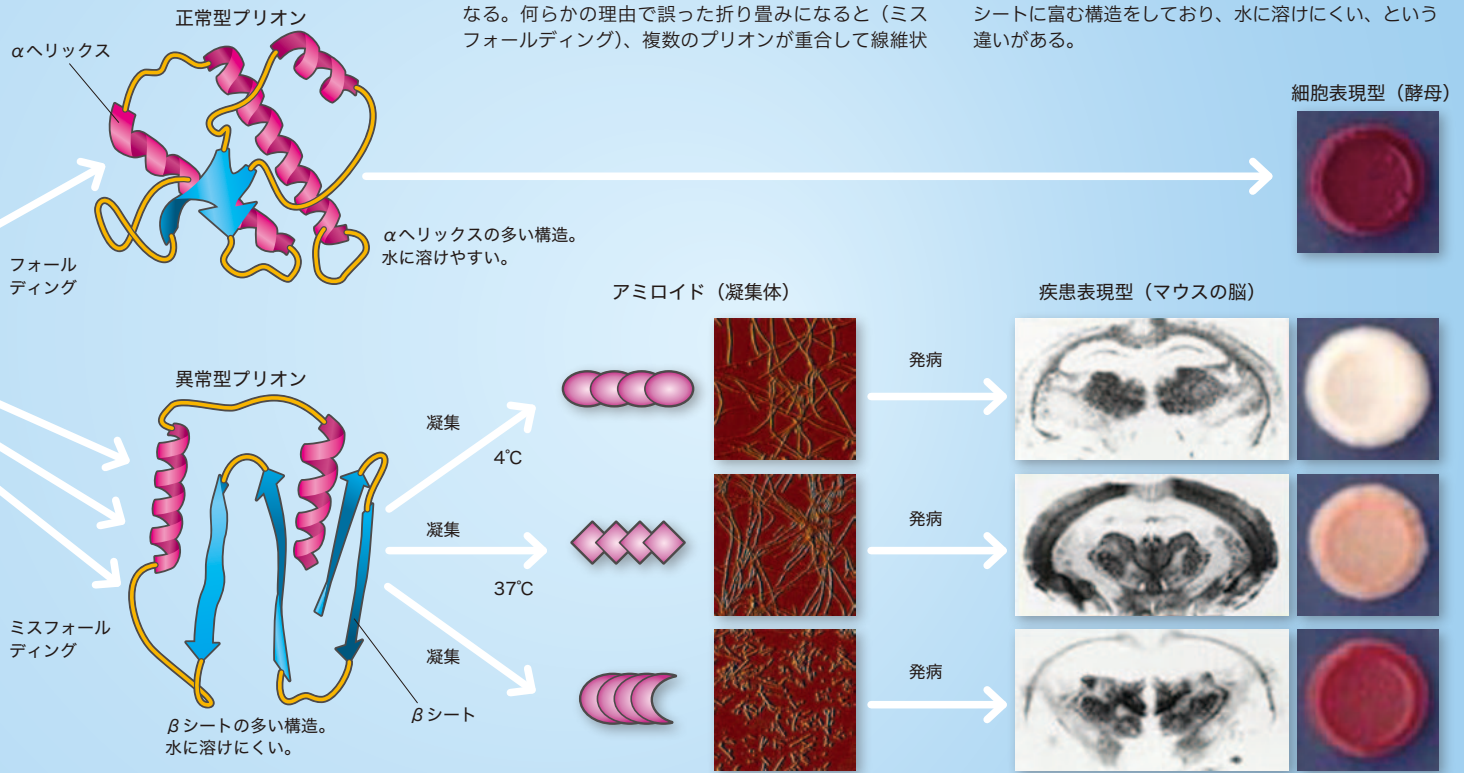
「タンパク質が正常に機能するには、数珠つなぎになったアミノ酸が正しく折り畳まなければならない。この折り畳みをフォールディングといいます。異常型プリオンは、折り畳みがうまくいかずにミスフォールドしたもので、帯状のβシートという構造を多く持ちます。タンパク質単独仮説は、異常型プリオンの構造が鋳型となり、正常型プリオンを異常型の構造に変換し、次第に線維状のアミロイドを形成していくというものです」

タンパク質単独仮説を支持する実験データもいくつか得られてはいるが、タンパク質のみで感染するという医学の常識に反するこの仮説に対して、世界中の研究者の間で長年議論が続いてきた。「この仮説を実証するには、プリオンのみがプリオン病の感染源であり、ほかの因子が関係していないことを証明しなければなりません。また、同じアミノ酸配列を

プリオン病発症の流れと表現型

プリオン病の病原体は、細菌やウイルスではなく、プリオンという感染性のタンパク質と考えられている。DNAの塩基配列が翻訳された直後のプリオンは、アミノ酸が数珠つなぎになったひも状を呈している。それが折り畳まれて（フォールディング）、特有の立体構造となる。何らかの理由で誤った折り畳みになると（ミスフォールディング）、複数のプリオンが重合して線維状

のアミロイドを形成することがある。このアミロイドの蓄積がプリオン病の発症に関与すると考えられている。正常型プリオンは、ひもがらせん状になったαヘリックスを多く含んだ構造をしており、水に溶けやすい。一方、異常型プリオンは、ひもが帯状に平行に並んだβシートに富む構造をしており、水に溶けにくい、という違いがある。



持つプリオンから重篤度や疾患部位特異性など、表現型に違いが生じる謎を解明する必要があります」と田中TL。

仮説の実証に成功

2004年、田中TLはまず、「酵母プリオン」を使って、プリオンのみがプリオン病の感染源であることの証明に挑んだ。「単細胞の酵母にも、哺乳動物のプリオンと同様の振る舞いをするタンパク質があり、それを酵母プリオンといいます。私たちは、酵母プリオンの一つ“Sup35”のアミロイドをつくり、これをプリオン感染していない酵母に直接導入する手法を開発しました。すると、その酵母内の正常型プリオンの100%近くが次々とアミロイド化しました。つまり、プリオンのみで感染したのです」

次に、同じアミノ酸配列を持つプリオンから異なる表現型が生じる謎に取り組んだ。田中TLらが着目したのはアミロイド構造だ(タイトル図)。「私たちは、同じアミノ酸配列のSup35から異なる“コンフォメーション(同一分子中の各原子の立体的な配置)”を持つアミロイドをつくる方法を開発しました。ポイントは、添加物などを加えずに単に異なる温度でSup35を重合させたこと。4°Cと37°Cで重合させた二つのアミロイドを調べ、実際に異なるコンフォメーションになっていることを確認しました。次に、この二つのアミロイドをそれぞれプリオン感染していない酵母へ直接導入し、感染実験を行いました。その結果、4°Cで重合したアミロイドを導

入した酵母は白色、37°Cで重合したアミロイドを導入した酵母はピンク色と、異なる色になりました。また感染率も異なり、4°Cで重合したアミロイドの方が37°Cで重合したものに比べ、より高率にプリオン感染を引き起こしました」。さらに重要なことは、この感染実験で現れた表現型(この場合、色)は、導入したアミロイドの量に依存しなかったことだ。「実験に用いたのはアミノ酸配列が同じSup35です。つまり、異なる表現型の出現は、アミロイドの量ではなく、“コンフォメーションの違い”に由来することが分かりました」

ハンチントン病にも関わるアミロイド構造

さらに研究を進めていくと、プリオン病だけでなく、同じ神経変性疾患のハンチントン病の発症にもアミロイド構造の多様性が関与していることが分かってきた。ハンチントン病は、不随意運動、認知力低下を伴う疾患で、治療方法が見つかっていない難病だ。

まずタンパク質がつくられる過程を簡単に説明しておこう。DNAの遺伝子領域の塩基の並び方(塩基配列)は、アミノ酸のつながり方を指定する暗号になっている。塩基には、アデニン(A)・チミン(T)・グアニン(G)・シトシン(C)の4種類があり、塩基が三つ一組で一つのアミノ酸を指定する。このアミノ酸が連なってタンパク質がつくられる。

「ハンチントン病の原因となるタンパク質“ハンチンチン”の遺伝子領域の一つエクソン1には、C、A、Gの三つ一組み

プリオン化する仕組みが分かれば、
そこから新たな治療戦略や創薬のヒントが
得られるはずです。



田中元雅 Motomasa Tanaka

和光研究所 脳科学総合研究センター
タンパク質構造疾患研究チーム チームリーダー

たなか・もとまさ。工学博士。京都大学大学院工学研究科修了後、理化学研究所脳科学総合研究センター基礎科学特別研究員。2002年、カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員。日本学術振興会海外特別研究員、科学技術振興機構さきかけ研究員を経て、2006年より現職（2011年7月より現在のチーム名に改称）。

の繰り返し配列“CAGリピート”があります。CAGはアミノ酸の一つ、グルタミンを指定し、グルタミンが長くつながったものをポリグルタミンといいます。ハンチントン病の患者さんでは、CAGリピートが通常よりも多い36個以上繰り返され、異常に伸長したポリグルタミンがつくられます。この異常なポリグルタミンを含むハンチンチンがアミロイドとなり、発症に関わるのです。しかし、詳細な発症メカニズムはまだ分かっていません」

2009年、田中TLらは精製したハンチンチンのエクソン1を、酵母プリオンのときと同様に4℃と37℃で凝集させ、アミロイドを形成させた。「4℃で凝集させたアミロイドは、βシートに加え、ひも状構造のループやU字形のループ構造であるターンを多く含む脆弱な構造で、ポリグルタミンの一部が凝集体の外に露出しています（図1）。一方、37℃で凝集させたアミロイドはβシートが多い強固な構造で、ポリグルタミンが凝集体の中に埋もれた構造になります。興味深いことに、試験管内で4℃や37℃で凝集させたアミロイドとよく似た構造を持つアミロイドが、ハンチントン病モデルマウスの脳内でも観察され、脳の中の領域によってアミロイドの構造が違うことも分かりました。さらに、アミロイドの構造の違いが毒性の強弱をもたらすかどうかを調べたところ、4℃で凝集したアミロイドは毒性が強く、37℃で形成したアミロイ

ドは弱いという、プリオン酵母と同様の結果になりました。これは露出したポリグルタミンが周辺の正常なタンパク質と相互作用し、それらを巻き込んで凝集することで、正常なタンパク質の機能を失わせるからだと考えられます」

アミロイド構造の形成過程

「私を含む多くの研究者は、感染性や毒性の高いアミロイドは“ガチガチに固まった状態”ではないかと、何となくイメージしていました。もちろん、そこには何の根拠もありません。しかし実際には反対で、感染性の高いプリオン、毒性の強いハンチンチンのアミロイドは、むしろ脆弱な構造でした。脆弱なアミロイドは細胞内で細かく分断されます。そして、分断された一つひとつのアミロイド断片がそれぞれに働いて、より感染性が高まることが明らかになっています。では、アミノ酸配列の同じタンパク質からどのように異なるアミロイド構造が生成されるのか。特に、感染性や毒性の高いアミロイド構造が生じるメカニズムを解明すれば、プリオン病、ハンチントン病などアミロイドを原因とする神経変性疾患の病態解明や、新たな治療法の開発に近づけます」

そして2010年、田中TLらはSup35を対象に、4℃と37℃におけるアミロイドの形成過程を、理研播磨研究所にある大型放射光施設「SPring-8」を使って詳しく調べた。「タンパク質溶液にX線を照射し、散乱強度を測定することで、タンパク質の結合状態や構造を調べるX線小角散乱という方法を用いました。その結果、37℃ではSup35は単量体（モノマー）であるのに対し、4℃では複数のモノマーが結合した安定な重合体（オリゴマー）を形成していることが分かりました（図2）。また、温度を4℃、37℃と繰り返し変えても、それぞれの温度で同じ散乱強度を示したことから、Sup35のオリゴマー形成は温度変化に対して可逆的であることが分かりました。さらに、4～9℃で形成したアミロイドはオリゴマーを経由して感染性の高い脆弱な構造になること、10～37℃で形成したアミロイドはオリゴマーを経由せずに感染性の低い堅

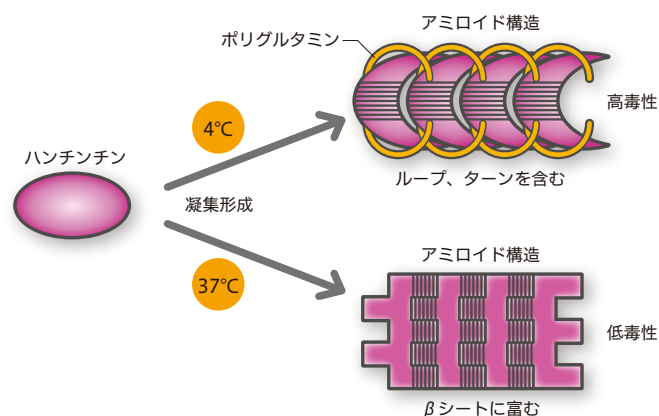


図1 アミロイド構造に依存した細胞毒性

ハンチンチンエクソン1を4℃と37℃で凝集させたところ、4℃で凝集したアミロイドはポリグルタミンが露出した脆弱なアミロイド構造で、より毒性が高いことが分かった。

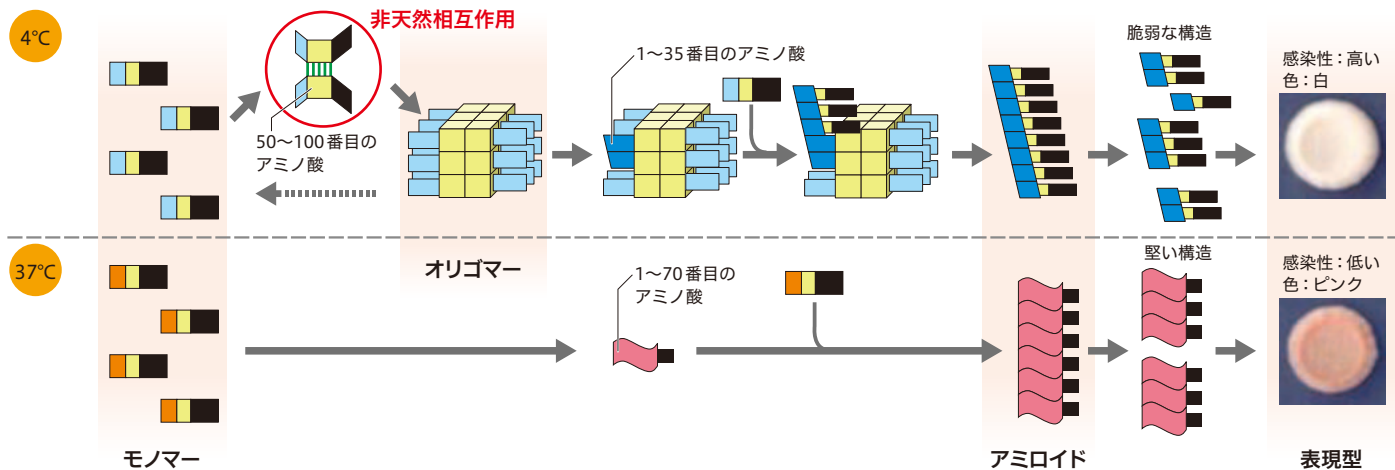


図2 Sup35タンパク質のアミロイド形成過程と酵母プリオン株の表現型

4°Cでは、各モノマーの50～100番目のアミノ酸（黄色）同士が非天然相互作用（緑色の線）により結合し、オリゴマーが形成される。次に、そのオリゴマーが足場となり、モノマーが1～35番目のアミノ酸を介して順次結合していき伸長する。形成されるアミロイド構造は脆弱なため細胞内で分断されやすく、より

多くのアミロイド断片を生じて感染性の高い表現型となる。一方、37°Cではオリゴマーを形成せず、モノマーが1～70番目のアミノ酸を介して順次結合していき伸長する。形成されるアミロイド構造は堅いため分断されにくく、感染性の低い表現型となる。

い構造になることが分かりました。つまり、安定なオリゴマーが形成されるか否かが、アミロイドの最終的な構造や表現型を決定する要因になっていたのです」

次に、4～9°Cでオリゴマー形成に関わるアミノ酸を特定するためにSup35の変異体を作製し、どのアミノ酸の変異によってオリゴマーの量が減少するかをX線小角散乱法で調べた。その結果、プリオンドメインという123個からなるアミノ酸配列中の、最初の約100個のアミノ酸が、オリゴマー形成に関与していることが明らかとなった。

「さらに、その中の50～100番目のアミノ酸同士が結合すると、オリゴマー形成が始まることが分かりました（図2）。ほかの研究グループにより、アミロイド形成に使われるアミノ酸は、4°Cでは最初の35個、37°Cでは最初の70個であることが報告されています。これらの結果から、4°Cでは複数のモノマーがそれぞれの50～100番目のアミノ酸を介して相互作用（非天然相互作用）して、最初にオリゴマーを形成する。次に、そのオリゴマーが足場となってモノマーが順次結合していき伸長する。オリゴマーの形成によって、この伸長の際に使われるアミノ酸が35個と少なくなるために、脆弱なアミロイド構造になります。一方、オリゴマーが形成されない37°Cでは、4°Cのときの倍の70個のアミノ酸が結合に参加できるので、安定した堅いアミロイド構造を形成するのです」。脆弱なアミロイドは細胞内で分断されやすく、より多くのアミロイド断片を生じて感染性が高まるのだ。こうして、感染性の高いアミロイド構造の生成メカニズムが解明された。

タンパク質によるスイッチング

「これまでは病気を引き起こす原因としてのみ見ていたアミロイドですが、最近では生体内で細胞の機能を制御する役割を果たしているのではないかと考えています。タンパク質が可溶性（プリオン病の場合は正常型）である状態と凝集型（プ

リオン病の場合は異常型）である状態は、実は比較的普通に起こっている現象で、例えば環境の変化に応じてその都度、変換しているのかもしれない。例えば可溶性はスイッチオン、凝集型はオフとして機能していて、何らかの環境変化に適応している。もしも同様のスイッチングをゲノムの変化によって行おうとすれば、どこかに変異が入ってしまうリスクがありますが、タンパク質だけでオン・オフができればそのリスクを回避できます」と話す田中TLは、プリオンのような、タンパク質の可溶・凝集状態の可逆的なスイッチングを利用した細胞機能の発見を目指し、研究をスタートさせている。

「もちろん、プリオン病やハンチントン病といった神経変性疾患の病態を解明し、新しい治療戦略や創薬に役立つような研究も進めていきます」。すでに酵母プリオンでは、感染性を高める上で重要な役割を果たす“分断タンパク質”が同定されている。この分断タンパク質の機能を阻害すると、アミロイドは分断されずに伸びる一方で、その後プリオン化した状態から正常な状態に戻ることが分かっている。この仕組みを応用すれば、分断する因子をブロックするという治療につながるかもしれない。「しかし、多くの課題があります。哺乳類に関しては分断タンパク質が見つかっていませんし、タンパク質だけを用いて高効率でプリオン感染させることも、実はできていません。哺乳類の場合は、核酸などの補助因子がないと感染性の高いアミロイドはできないのではないかと指摘する研究者もいます。私たちは、酵母プリオンで発見したメカニズムをきっかけに、新たな道が切り拓けると信じて研究を進めています」

（取材・構成／牛島美苗）

関連情報

- 2010年1月18日プレスリリース
「酵母プリオンタンパク質のオリゴマー形成過程が感染強度を決定」
- 2009年5月26日プレスリリース
「タンパク質凝集構造の違いがハンチントン病の発症に関与」

被災地からの報告

理研仙台支所の今

2011年3月11日（金）午後2時46分、マグニチュード9.0という日本の観測史上最大の「東北地方太平洋沖地震」が発生した。この地震によって大規模な津波が発生し、東北地方の太平洋沿岸部が壊滅的被害を受けた。さらに地震と津波により福島第一原子力発電所では原子炉の冷却機能が失われ、放出された放射性物質による汚染が起きている。理研仙台支所がある仙台市青葉区一帯では、震度6弱の揺れだった。仙台支所での当日の状況、震災後の状況はいかなるものだったのか。そして今は。

当日その場にいた、理研基幹研究所 テラヘルツ光源研究チームの南出泰亜チームリーダーと、仙台研究推進室の青田祥信室長に話を聞いた。2人の実体験は決して他人事ではない。学ぶべきことは何か。真摯に向き合い、あらためて意識付けをしておこう。

●取材日：2011年7月29日（金） 取材場所：理研仙台支所

■仙台支所の3月11日

——地震発生時の様子はどうでしたか。

南出：当日の午後2時46分は、研究チームのほぼ全員が研究室か実験室にいました。震度3の緊急地震速報が館内に流れたのですが、実際に揺れ始めると震度3どころではありません。縦揺れはほとんどなく、横揺れがずっと続く感じでした。大きな揺れの継続時間は実際には3分ぐらいだったはずですが、そのときは10分も20分も揺れているような感じでしたね。いずれ宮城県沖地震が来るという話は聞いていましたが、これは長過ぎる。いったい何なんだろうと思いました。次第に揺れが激しくなってきた、机の上に置いてあったパ

ソコン、ポット、本、ファイル、書類などが全部、雪崩のように下に落ちていきました（写真1）。防災用ヘルメットが机のすぐ横に置いてあったので、それを手に取り、パーテーションをつかみながら周囲の人たちに渡しました。普段クッション用に使っていた防災用座布団もあったのでそれを頭にかぶっている人もいました。地震対策としてラックや本棚を全部壁に固定してあったので、それらが倒れることはありませんでした。

青田：私は1階の会議室にいました。理研和光本所から来所していた2名を含め十数名がその場におり会議中でした。緊急地震速報が鳴り、尋常な揺れ

ではなかったのに、全員が机の下に潜りました。3～4分後だったと思いますが、外に出てくださいとアナウンスがあり、揺れが少し収まったタイミングで外に出ました。その後もゴーツという音がして揺れ続けましたね。

南出：外では、建物がミシミシと音を立てている中で、電柱や木がガサガサと揺れ、車はガタガタと動いていました。恐ろしかったですね。誰も何もできない状況でした。

——外部との連絡はどうでしたか。

青田：30分くらいたって建物に入ると、和光本所からの電話が幸いにもつながったので、「みんな無事だ」と伝えました。その日、外部とつながったのはその1本だけでした。翌日の朝も2本だけつながりましたが、9～10時になるともうつながりませんでした。公衆電話は無料で使えましたが行列ができていましたし、使用できてもなかなかつながりませんでした。インターネットは3日後の14日にアクセスできるようになりました。

——建物の被害は。

青田：屋外の貯水槽に水が5トンぐらいありましたが、余震で配管が壊れたため漏水し空っぽになってしまいました（写真2）。また、近くでは地割れもありました（写真3）。

——当日は帰宅されたのですか。

南出：家族が心配で帰りたいたいという声が多く、その人たちには帰宅してもら

写真1 地震直後の研究室と実験室の状況



いました。私も当日帰宅した組です。

青田：私は、ここに残ることにした人たち11人をフォローするため、帰宅しませんでした。水、食料、ガスコンロなどの防災用品を向かいの建物に備蓄してあったので、それでなんとか急場をしのぎました。宿泊組の中には、停電や断水している家に帰るより、ここにいた方が困らないし、周りに人がいて安心だと考えた人もいました。

——津波の情報は入っていましたか。

青田：仙台支所には自家用発電設備があったので、テレビで津波の映像を早くから見ていました。

南出：私は車で帰る途中でラジオで「3メートルの津波が来ました」と耳にしたのですが、とにかく家に帰りたい、どうしたら家に帰れるかということばかり考えていたので、津波による被害状況がぴんときませんでした。それにラジオでは被害の大きかった陸前高田市や石巻市の話が中心でしたので、私が住んでいる地域がどうなっているかはまったく分からなかった。音声だけのラジオと映像もあるテレビとではやはり違いますね。

■ライフラインの復旧

——ご自宅の状況は。

南出：自宅は仙台市街地の10階建てマンションの10階です。午後6時ごろだったと思いますが帰宅して玄関を開けたら、真っ暗な中でろうそくの明かりだけがともっていて、そこに家内がいました。幸いけがもなく無事だったので安心したのですが、本棚や食器棚は全部倒れ、ガラスは割れ、本は飛び出し、家の中はひどい状態でした。また、あの日は雪が降ってすごく寒い夜になり、スキーウェアを着込んでしのぎました。

青田：私は1週間後くらいに、歩いていったん自宅に帰りました。自宅は仙台市内の10階建てマンションの5階で、見た目には大した被害はなさそうでした。しかし、実は8階から上の給湯機

器のタンクが全部倒れていて、お湯が下の階に漏れていたのです。帰宅した日の夜中、ポタポタという音で目を覚まし、確認したらクローゼットの床が水浸しでした。

——電気、ガス、水道は。

南出：エリアによって状況がまったく違っていました。私が住んでいるマンションでは水道だけ使えました。電気は、翌日に仙台中心部が復旧し、そこから同心円状に復旧していきました。私の自宅は4日後の15日。沿岸部や被害の大きかったところは遅くて、今でも復旧していないところがたくさんあります。

青田：仙台支所は3日後の14日に電気が復旧し、水道の復旧は3月末でした。

南出：港にあったガス施設が壊滅したため、ガスの復旧はとても遅かったですね。仙台市のガス栓がすべて開いたのは4月初旬です。

——仕事の再開はいつごろでしたか。

青田：ここは山の頂上近くなので、通勤は車が頼りです。ですのでガソリンがなかったら登ってこられません。スタッフには公共の交通機関が復旧するまで自宅待機するように伝えました。3月中はガソリンが手に入らなかったもので、どうにもなりませんでした。

南出：私は和光本所への報告のために2度ここに来ましたが、1回は歩きで、もう1回は自転車でした。

青田：そうでしたね（笑）。3月の終わりに交通機関が復旧したので、4月1日から仕事を再開しました。そのころにはガソリンも手に入るようになりました。

■困ったのは電気と食料

——特に困ったことは何ですか。

南出：電気と食料です。地震直後はみんな、家族や友達に連絡したいと思ったはずです。多くの方が電気保安協会やコミュニティーセンターなど、電気が使えるところに出掛けていき、携帯電話の充電をしていました。3日たっ



みなみ ひろあき
南出泰亜

和光研究所 基幹研究所
先端光科学研究領域 テラヘルツ光研究グループ
テラヘルツ光源研究チーム チームリーダー



あおた よしのぶ
青田祥信

和光研究所 基礎基盤研究推進部 研究業務課
仙台研究推進室 室長

ても電気がつかない……、永遠につかないのではないかと不安になりました。——そういう情報はラジオで知ったのですか。

南出：いいえ、口コミです。ラジオではそういった情報はまったく流れてきませんでした。あるマンションではホワイトボードが1階に置いてあって、「今、どこそこの店が営業していました」など、情報交換のメモが書かれていました。

——食料確保はどのようにしたのですか。

南出：いったん閉まったコンビニやスーパーが、県や市の要請で営業を再開しました。けれども、人がわっと来てすぐに物がなくなる。そういう状況だったので、私たちは朝起きて7~8時になったら、とにかく食料を調達しに行く。市内中を歩き、そして並ぶ。今日の食料を手にしたら、翌日のための

写真2 貯水槽の変形した配管



写真3 仙台支所近くの地割れ



周辺情報を地域の人たちに聞いて回る。地震直後の3~4日はそれが日課で、非常につらかったですね。普通に食料が買えるようになったのは、4月の後半以降だったと思います。

——食料の奪い合いとかはなかったですか。

青田：なかったですね。沿岸部では津波で被災した家の物がとられることはあったようです。

——近所の方々との関係は。

青田：普段話さない方とエレベーターで会うと話さうになったり、物を融通し合ったりしました。

南出：“絆”といわれていますが、コミュニティの中でお互い協力することが、震災以降、非常に多くなりました。

——和光本所に何か要望を出されましたか。

青田：和光本所から聞かれたのですが、東北自動車道が閉鎖されていて運ぶ手段がなかったのです。欲しいのはガソリンと食料でした。

——ホッとした瞬間は。

南出：最初に温かいものを食べられるようになったとき、少し心に余裕がで

きました。それと、やはりお風呂に入ったときはホッとしましたね。

——福島原発事故の影響はどうですか。

南出：最初のころは、一番近い女川^{おながわ}原発が無事だったので一定の安心感がありました。福島第一原発から仙台まである程度の距離がありますし、放射性物質は南に流れたという話もありました。しかし最近になって、放射性物質は実は仙台の方にも飛んできていたことが分かり、宮城県産の牛肉の出荷が停止になりました（8月19日に解除）。今まさに放出された放射性物質の問題が深刻化しています。

■いざというときの行動、
3日間自活できる備え、地域との絆
——私たちへのアドバイスは何かありますか。

青田：災害時、他人の行動を見て、自分の行動を決定することも人間にはあるそうです。自分の判断基準で行動するためには、いざというときにどんな行動をすべきか前もって頭に入れておくことは大切ではないでしょうか。

南出：パニックになってしまったらもう駄目ですね。そのとき自分が冷静にどう対応できるかが、非常に重要だと思います。

青田：それから非常用の施設を普段からチェックしておくこと。物はあるけれど使えないという状況は最悪です。担当の人がその場にはないと動かせないというのも駄目ですね。私たちの例でいうと、災害用備蓄品の発電機のタンクにエンジンオイルが入っていないと、すぐ動かなかったという失敗がありました。

南出：地震が起きてから直後の3日間が重要とよくいわれますが、その通りでした。3月11日の地震規模になるとあらゆるものが駄目になり、待つしかないという面もあります。しかし、3日間の水と食料、ろうそくや電池などの防災グッズは、一人ひとりが用意しておかないと駄目です。今回の震災では、

避難所に行けば食料がもらえると簡単に考えている若い人が多かったと聞いています。

それと、家具はきちんと止め具で固定しておくこと。ゴムを敷いて簡単に滑り止めしているような耐震グッズは効果がなかったです。震度6とか7でもドンと一瞬だけ揺れる地震なら効果があるかもしれませんが、長い時間揺れる地震だと持たないです。

状況が時々刻々と変化するので、どれが本当でどれが役に立つ情報なのかを正しく判断することがとても重要だと実感しました。ツイッターなどの電子情報で、どこそこの店が営業していたという情報が流れてきたのですが、現在の情報なのか、ちょっと前の情報なのか判別できない。裏付けのない情報を次々に出してくる人もいます。口コミの情報なら、相手の顔を見てすぐに判断できます。ツイッターやメールなどの文章情報と、話す相手の表情を読み取れる口コミ情報とは、ぜんぜん違いました。

それから、地域の人たちとのつながりが非常に重要だとあらためて感じました。情報交換は本当に助かりましたし、余った物を融通し合ったりもしました。

青田：震災後、食堂や飲み屋で数日間、食料を何人かで分け合って一緒に過ごしたという話は至る所であったみたいです。

——研究活動の復旧の見通しは。

青田：各研究チームで業者さんに修理・修繕の見積もりを依頼しているのですが、業者さんも被害を受けているし、私たちだけでなくいろいろなところを見なくてはいけない。復旧が遅れがちです。

南出：現在、研究活動を一部再開しています。完全復旧には1年間くらいかかるとは思いますが、できることから進めています。

——貴重な体験談、ありがとうございます。

生体を透明化する水溶性試薬「Scale」

2011年8月30日プレスリリース

蛍光タンパク質に代表される蛍光標識技術により、生物組織の中で細胞集団を浮かび上がらせて見ることができるようになった。しかし、組織の中は光の散乱が著しいために深部は見えない。光の散乱を取り除くために組織を透明化する方法があるが、従来の透明化試薬は有機溶媒がベースになっており、観察すべき蛍光シグナルを消してしまうという問題があった。今回、理研和光研究所 脳科学総合研究センター 細胞機能探索技術開発チームは、尿素をベースに蛍光シグナルに影響を与えず固定組織を透明化する水溶性試薬「Scale」を開発。蛍光標識した神経細胞などを脳表面から数mmの深部に至るまで高精細で観察することに成功した。「生きたまま透明化する技術の開発」を最終目標に掲げる宮脇敦史チームリーダーに今回の成果について聞いた。

—Scaleを開発したきっかけは。

宮脇：蛍光標識した脳内の神経細胞集団の画像データをもとに神経細胞間の連結を調べる「コネクトミクスプロジェクト」が現在、世界規模で進んでいます。私たちはマウスの脳を切らずに、組織の深部の蛍光シグナルを高精細に観察する技術の開発に強い関心を抱いていました。きっかけは不意に訪れました。濱裕 研究員が、生化学実験に使う合成膜が高濃度の尿素水溶液に浸すと透明になることを発見。私たちはこの現象に注目しました。私は、蛍光タンパク質が高濃度の尿素にびくともしないことを、米国のロジャー・チェン博士（2008年ノーベル化学賞受賞）の研究室に留学していたときに何度も確認していたので、“これはいける”と思いました。

—透明化はどのような方法で行うのですか。

宮脇：尿素にさまざまな化合物を配合し、試行錯誤の末、グリセロールと界面活性剤（トライトンX-100）を混合した水

溶性試薬「Scale」が完成しました。組成は驚くほど簡単です。この試薬にホルマリンで固定したマウスの脳や胎仔を浸しておくと、2日～2週間でゼリーのように透明になります（写真1）。しかも、Scaleの中で半永久的に保存できます。

—Scaleによる観察の特徴は。

宮脇：組織を表面から深く、そして高精細に観察できることです。一つの神経細胞を一本の木に、一つの神経細胞集団を一つの森に例えてみましょう。電子顕微鏡や光学顕微鏡による観察は、高精細でもその規模は大きくて1mm角の組織片内に限られるので「木を見て森を見ず」といえます。一方、MRI（核磁気共鳴画像装置）やPET（陽電子放射断層撮影法）による観察は、粗くてもその規模が個体丸ごとなので「森を見て木を見ず」といえます。しかし、Scaleを使うと両者間のギャップを埋める、すなわち「木も森も見る」ことが可能です。さらに、透明化しても洗浄すれば元の状態に戻ることが分かりました。Scaleを使って全体をズームアウトした後に、注目する部分にズームインできるのです。

—2008年に開発した「Fucci」を導入したマウスを観察したそうですね。

宮脇：Fucciは細胞周期を可視化する蛍光プローブです。Fucciを導入したマウスでは、生後間もない脳の海馬の中で細胞分裂に向かう神経幹細胞の核が緑色に光って見えます。このマウスの全身の血管を赤色の蛍光色素で標識しました。そして、ホルマリン固定した脳をScaleで透明化した後、二光子励起顕微鏡を使って緑と赤の2色蛍光観察を行いました。その結果、海馬の歯状回で神経幹細胞の核が血管に寄り添う様子を観察できました（写真2）。また、私たちが独自に開発したソフトウェア「RINZŌ」使って解析したところ、分裂する神経幹細胞の核がほかの神経核に比べて血管に近いことが分かりました。これは、神経が新生する際に必要な栄養が血管から供給される現象に関連すると考えられます。

—今後の展開は。

宮脇：組織透明化技術を中心に、ハードウェア、ソフトウェア、蛍光タンパク質、神経解剖学などを巻き込んだ「Scale」プロジェクトが現在、進行中です。今後はマウス以外の実験動物、脳以外の器官・組織、さらにヒトの病理標本への適用が考えられます。標本全体をくまなく観察し、病変を確実に見つけ出す技術への発展を遠からず期待しています。冒頭の「コネクトミクスプロジェクト」への貢献はすでに始まっています。ただし、最終の目標は生きたまま透明化する技術の開発です。

※ この研究は、JST「戦略的創造研究推進事業（ERATO）」宮脇生命時空間情報プロジェクトとともに行った。

● 『Nature Neuroscience』 オンライン版（8月30日）掲載



写真1
Scaleを使って透明化したマウスの胎仔（胎生15日）

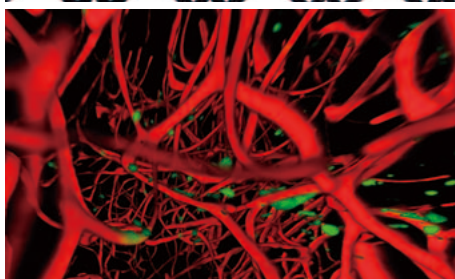


写真2
マウスの海馬における神経幹細胞の核（緑色）と血管（赤色）



Hideyuki Arata
新田英之

和光研究所
基幹研究所 前田バイオ工学研究室
特別研究員

1980年、沖縄県那覇市生まれ。1998年、ラ・サール高等学校卒業。2002年、東京大学工学部電気工学科卒業。キュリー研究所研究員、ハーバード医学部/MIT-医療科学技術部門研究員などを経て、2010年より現職。工学博士（東京大学）。

理研基幹研究所に、たった一滴の体液からその場でがんの診断ができる“がん診断チップ”の開発を目指す研究者がいる。前田バイオ工学研究室の新田英之 特別研究員だ。早期のがんでは、ほかの遺伝子の発現を調節する“マイクロRNA”が、体内で増えたり減ったりする。「このマイクロRNAを検出することで、がんの早期診断ができます。目指すのは、外部動力を必要とせず、持ち運び可能で操作が簡単ながん診断チップ」と語る新田特別研究員は、理研に来る前、研究者でありながらアマチュア音楽家として東京やパリで活躍。2006年には「不屈の民」変奏曲で知られる米国の作曲家、フレデリック・ジェフスキ氏から『ナノソナタ』*を献呈されている。

簡単・手軽な「がん診断チップ」の開発を目指すナノ科学者

競泳でオリンピックの金メダリストになるのが夢だったという新田研究員は、「ピアノを弾き始めたのは10歳ごろ。独学で勝手に弾く程度でした」と当時を振り返る。中学・高校時代は鹿児島市のラ・サール学園で学び、バスケットボール部に所属し、スポーツ漬けの日々を過ごしていた。1998年に東京大学へ進学し、電気工学を学びながらピアニストから専門的な指導を受け始める。きっかけはアマチュアの演奏会だ。「たまたま先輩のお母さんが来ていて、その方がピアニストの太田戸紫子先生だったんです。太田先生から“うちに来ない？”と誘われたのがきっかけですね」

◆
大学院在学中、2005年にフランス・パリのキュリー研究所へ。DNAの修復機能を持つタンパク質“Rad51”は、修復過程でDNAをねじることが予測されていた。そのねじり運動を顕微鏡下でリアルタイム観察する実験システムを発案、手づくりで完成させ、タンパク質一分子がDNAをねじる運動を世界で初めて“見た”。「工学出身者が新しい技術を発明し、生物学者だけでは見ることのできなかった現象を見る。工学者が生物学に一石を投じる——これが僕の研究スタンスです」。これらの成果が認められ、今年6月末から1週間、ノーベル賞受賞者23名と世界から選ばれた若手研究者ら約550人が参加する“第61回リンダウ・ノーベル賞受賞者会議”に招待された。「昼過ぎまでノーベル賞受賞者の講演。夜は一緒に食事する機会もあって楽しかったのですが、朝から晩まで英語でのディスカッションは疲れました（笑）。でも、得るものはとても大きかったです」

◆
パリ滞在中も音楽院の教授たちにピアノを習っていた新田特別研究員は2006年、米国の作曲家、フレデリック・ジェフスキ氏に論文を贈った。「10代のとき彼の講演会で出会ったのをきっかけに、思想・芸術・学問などについて語り合

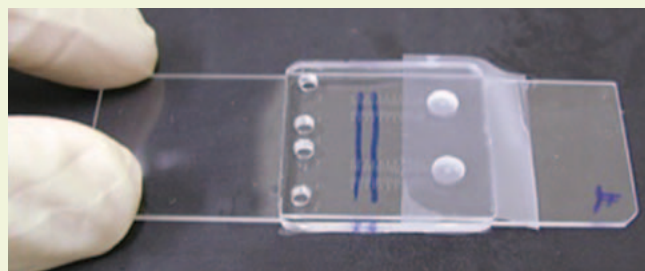


写真 開発中の簡単・手軽な「がん診断チップ」

う仲間になったんです。論文を送った次の週に、“論文から受けたインスピレーションをもとに書いた曲を返礼に贈る”と『ナノソナタ』の楽譜を送ってきてくれました。ナノは10億分の1を表す単位。ソナタにしては短い3ページで書かれた楽曲です」

◆
昨年12月に理研に入所した新田特別研究員は現在、“マイクロRNA高感度検出用マイクロチップ”の開発に従事している。「最終目標は、簡単で手軽、その場で結果の出るがん診断チップの開発です（写真）。がんには、それぞれに対応するマイクロRNAがあります。例えばチップの上に胃がん、肺がんのマイクロRNAに対応する塩基配列のDNAを付けておき、そこに体液から抽出したマイクロRNAを流す。すると塩基配列が対応するDNAと結合し、蛍光を発するという仕組みです。結合しない場合は光らないので“がんではない”こととなります」。特定のRNAを検出することにはすでに成功している。今後の課題は精度をもっと上げることだ。最後に「将来は産業界に貢献したい」と明るい笑顔で語った新田研究員の今後の活躍に注目しよう。

* ナノソナタ：HP「Welcome to 新田英之's page」(<http://sites.google.com/site/hideyukifarata/home2>)で試聴いただけます。

→ 「神戸研究所および計算科学研究機構 一般公開」 開催のお知らせ

理研神戸研究所と理研計算科学研究機構は11月5日（土）、最先端の科学研究に親んでいただくため、下記の通り一般公開を開催します。研究室・施設の公開をはじめ、講演会、各

種イベントを行います。皆さまのご来場をお待ちしております。（入場無料）



■日 時：2011年11月5日（土）10：00～16：00（入場は15：30まで）	
■場 所：神戸研究所 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3	計算科学研究機構 兵庫県神戸市中央区港島南町7-1-26
■問合せ：研究推進部 総務課 TEL：078-306-0111（代表）	広報国際室 TEL：078-940-5555（代表）

→ 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生まれ年、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

和光研究所 基幹研究所



化学情報・化合物創製チーム
チームヘッド

高橋俊二（たかはし しゅんじ）

- ①1967年 ②神奈川県 ③千葉大学自然科学研究科博士課程 ④東京大学、千葉大学、ケンタッキー大学（米国）、理化学研究所 ⑤天然化合物の生合成 ⑥物事の良い面を見る ⑦熱帯魚飼育

横浜研究所 オミックス基盤研究領域



再生医療連携ユニット
ユニットリーダー

Shin Woo Jay（シンウー ジェイ）

- ②韓国・ソウル ③スイス連邦工科大学チューリッヒ校（生命科学博士号取得） ⑤再生医療と単一細胞解析 ⑥Let's enjoy science for others ⑦ランニング



遺伝子診断連携ユニット
ユニットリーダー

白井健悟（うすい けんご）

- ①1974年 ②愛知県 ③岐阜大学大学院連合農学研究科博士後期課程 ④JST/CREST研究員 ⑤等温核酸増幅法の遺伝子診断技術への応用、細胞核内3次元ゲノム構造の解明 ⑥Life is challenge! ⑦トランペット、バスケットボール



小分子RNA解析連携ユニット
ユニットリーダー

川路英哉（かわじ ひでや）

- ①1973年 ②大阪府 ③大阪大学基礎工学研究科情報数理系博士後期課程 ④NTTソフトウェア(株)、理化学研究所 ⑤トランスクリプトーム、パイオインフォマティクス ⑥Garbage In, Garbage Out ⑦音楽

神戸研究所 生命システム研究センター



細胞極性統御研究チーム
チームリーダー

岡田康志（おかだ やすし）

- ①1968年 ②大阪府 ③東京大学大学院医学系研究科博士課程 ④東京大学 ⑤生細胞内1分子観察による細胞内輸送・細胞骨格系の解析 ⑥見たんかい？ ⑦ワイン



循環器分子動態研究ユニット
研究ユニットリーダー

川原敦雄（かわはら あつお）

- ①1965年 ②熊本県 ③大阪大学大学院医学研究科博士課程 ④大阪大学、米国立衛生研究所（NIH）、京都大学、国立循環器病研究センター ⑤循環器システムの形成機構の解明 ⑥好機は備えある心に宿る ⑦熱帯魚観察、散歩



集積バイオデバイス研究ユニット
ユニットリーダー

田中 陽（たなか よう）

- ①1980年 ②大阪府 ③東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻博士課程 ④日本学術振興会、東京大学 ⑤マイクロ・ナノ加工を用いた集積バイオデバイス開発 ⑥斬新なアイデアは実験から生まれる ⑦子どもと遊ぶ、お土産探し

原酒

瀬戸内から美ら海へ

新竹 積 Tsumoru Shintake

沖縄科学技術大学院大学 教授、
 量子波光学顕微鏡ユニット 代表研究者
 (理研播磨研究所 放射光科学総合研究センター 元主任研究員)

今年6月7日、理研播磨研究所のX線自由電子レーザー施設「SACLA」が、見事にX線レーザーの発振に成功した。振り返ると、私が理研のX線自由電子レーザーの設計に着手したのは2000年の春。まだ計画さえなかった。SACLAの試作機であるSCSS (SPring-8 Compact SASE Source) 技術開発プロジェクトに5年、そしてSACLAの建設に5年。あれからちょうど10年がたった。そのエンジンであるCバンド主加速器は、提案から20年かかってようやく実現した。苦難の道のりだった。

2008年6月のある日、私は瀬戸内の港町、尾道の旅館にいた。目の前に加速管の製造メーカー、三菱重工業(株)の担当者が正座している。緊張した面持ちで頭を下げながら「これで駄目だったら、辞めさせてください」「加速管の製造から降ろさせてください」と本気で訴えている。それもそのはず、総数128本に上る加速管の製造着手から1年以上がたっているのに、まだ1本も完成していなかったのだから。純銅製の円盤をマイクロメートル精度で慎重に加工。これを91枚積み上げ、最終段階で真空炉で1000℃まで加熱し、ろう付けして1本の加速管に仕上げるのだ。が、ろう付けが終わってみると、共振周波数が異常にずれている。それもランダムにずれるトラブルに見舞われていた。原因を推定して種々の対策をしたが、どれもうまくいかない。すでに高額な加速管を10本近く失っていた。この製造がうまくいかなければ、プロジェクトそのものをやめなくてはならない。まさに万事休すの事態だった。

このトラブルは、有限要素法の解析ツール“ANSYS”を使った構造計算で純銅の物性値そのものが間違っていることが原因であることに土壇場で気付き、ようやく解決した。400℃前後で純銅のクリープ限界が非常に低いことが原因だった。水あめは冬場の気温が低いときには硬くて箸で巻き取るのは大変だが、夏場は逆にトロトロして流れ落ちてしまう。金属も程度の差こそあれ同じ性質があり、これをクリープという。計算をやり直し、寸法を修正した加速管が真空炉に入るのが今日の午後、そして明後日には結果が分かるというスケジュールだった。「これで駄目だったら、辞めさせてください」。確かにそうかもしれない」と思いながら翌朝、尾道を後にした。その翌日、あの担当者が涙声で電話をかけてきた。「うまくいき



写真：X線レーザー発振の記念にSACLAのプロジェクトに携わったスタッフと。前列右から2番目が筆者。

ました……」「そうかぁ…… (良かったねー)」。こちら声にならない。本当に苦しい正念場を乗り越えた。その後、加速管の製造は軌道に乗り、2年後に予定より3ヶ月も早く総数128本が完成した。最終報告会の席上、三菱重工業(株)の統括、有馬雅人氏は声を震わせて製造完了を報告。営業の椎原貴和氏、技術の三浦禎雄氏をはじめとする工場のスタッフは皆、涙を流していた。こうして加速管の製造プロジェクトが終わった。

その後、クライストロン管やモジュレータ電源、そしてその制御系、それぞれの担当メーカーは多かれ少なかれ同様なトラブルに見舞われながらもぎりぎり5年の工期でSACLAを完成させたのである。そして本年3月にビーム運転を開始したのだが、これも多くのトラブルがあり苦戦。3ヶ月後の6月7日、ついに念願のX線レーザーの発振に成功した。皆の喜ぶ顔を見ながらも、“多大な無理をさせてしまった”との思いが強くなった。そして8月、「私はこれから大学に戻って後進の教育に当たることにした。播磨研究所で優れたスタッフの皆さんに恵まれて幸せだった」、そう言い残して播磨研究所を後にした。今、私は建設中の沖縄科学技術大学院大学(OIST)にいる。目の前に広がっているのはコバルトブルーの海。あの瀬戸内の播磨から美ら海の沖縄へ。目的は沖縄科学技術大学院大学を成功させ学生を育てること。日本、そして世界の未来のために。

『理研ニュース』メルマガ会員登録中！

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。



寄付ご支援のお願い

理研を支える研究者たちへの支援を通じて、日本の自然科学の発展にご参加ください。

問合せ先：理研 外部資金部 推進課 寄付金担当

TEL: 048-462-4955 Email: kifund@riken.jp

(一部クレジットカード決済が可能です)



<http://www.riken.jp/>