

RIKEN NEWS

2

No.380
February 2013

06 研究最前線



瀬尾光範

02 研究最前線



中原裕之

脳が意思決定をするとき
植物ホルモンの
輸送体を探索する

13

SPOT NEWS

- ・ フォトニック結晶を利用して高感度の診断用マイクロ流体チップを開発する
- ・ 素人でも訓練によりプロ棋士と同じ直観的思考回路を持てる
- ・ 微小管の最先端構造が明らかに
新規抗がん剤開発へ期待

15

TOPICS

- ・ 安倍総理が計算科学研究機構と神戸研究所を視察
- ・ 「理研脳科学総合研究センター」サマープログラム2013」参加者募集のお知らせ
- ・ 基幹研究所新研究室主宰者の紹介

16

原酒

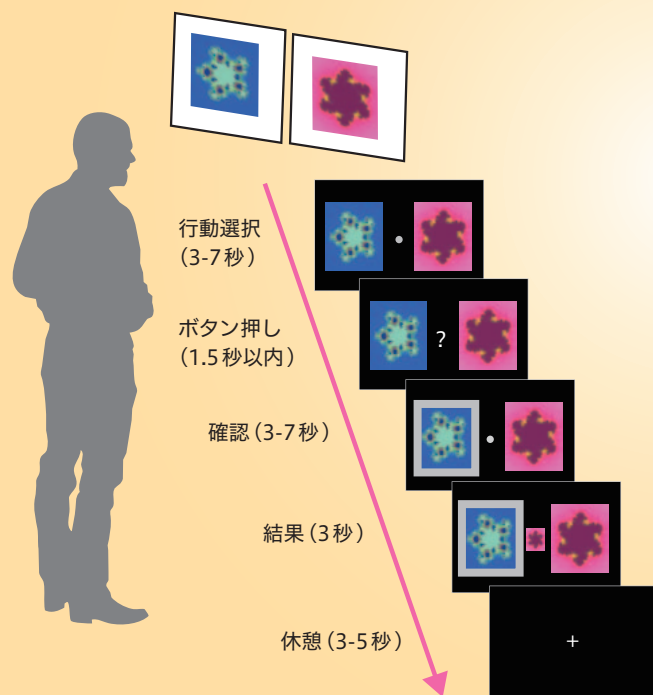
宇宙線100年、ミュオン75年、X線天体50年

10
特集

バーチャルクリニカル
トライアルが創薬を変える

脳が意思決定をするとき

どうすれば、好きな人に喜んでもらえるのか。私たちはさまざまな状況の中で適切な行動を選択する意思決定を絶えず行っている。そのとき脳の中ではどのような情報処理が行われているのか。理研和光研究所 脳科学総合研究センター 理論統合脳科学研究チームでは、理論と実験を融合した研究により意思決定における脳の情報処理の過程を探っている。



A：報酬学習課題

被験者は2種類の図形を見て、正解だと思う方を選択し、ボタンを押す。選択した図形には灰色の枠が付く。選択した図形が正解か否かが示され、正解であれば報酬を得る。休憩を挟みながら、被験者はこの課題を繰り返し、どちらの図形が正解する確率が高いか（価値判断）を学習していく。

脳は“報酬”を求めて学習する？

私たちは、経験を積み重ね試行錯誤することにより、さまざまな状況において、より適切な行動を選択できるように学習していく。「そのときに脳で行われている情報処理と、“強化学習”と呼ばれるコンピュータの学習アルゴリズム（計算方法や手順）に共通性があることが分かってきました」と中原裕之チームリーダー（TL）。オセロやバックギャモン（西洋双六）をコンピュータに強化学習させると、人間の世界チャンピオンと同等の実力を持つまでに上達する。強化学習は、ヒト型ロボットの開発にも応用されている。

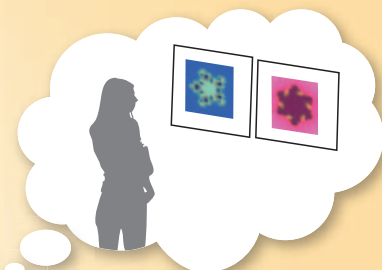
強化学習では、“報酬予測誤差”と呼ばれる信号が使われる。それは、実際に得られた報酬と事前に予測した報酬との差を示す信号だ。例えば、ある状況で選択肢が二つあって、一方を選択したとき、予測よりも大きな報酬を得たとする。そのとき報酬予測誤差の信号は強くなる。これが学習信号として働くことで、報酬予測の精度が向上する。そして、次に同じ状況になったときに同じ行動を選択するように学習していく。

1990年代半ば、その報酬予測誤差の信号と、脳の奥にある大脳基底核の“ドーパミン神経細胞”の活動パターンが似ていることが指摘された。脳の情報処理は、たくさんの神経細胞同士が情報をやりとりすることで行われる。脳がある事柄を学習するとき、神経細胞同士のつながり方が変化する。そのとき、大脳基底核から脳のさまざまな領域に投射するドーパミン神経細胞が活動して、ドーパミンという神経伝達

物質を分泌する。それが報酬予測誤差の信号として働き、神経細胞のつながり方を変化させ、学習が進むと考えられている。「報酬の予測自体を私たちは“価値”と呼んでいます。脳はさまざまな行動の価値を学びます。ある場面でのどの行動を選ぶか、その選択肢の価値を比べて決めるのです。価値がいれば意思決定のための“脳内通貨”として使われています」

実験と理論で脳の意思決定の情報処理に迫る

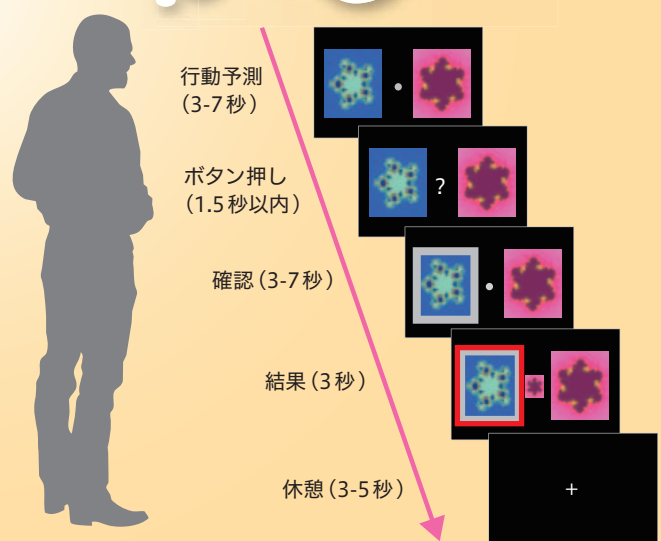
「報酬予測誤差の信号とドーパミン神経細胞の活動パターンの関係が指摘されましたが、その詳細な実態はよく分かっていませんでした」。中原TLたちは2004年、計算機シミュレーションとサルを用いた実験により、ドーパミン神経細胞がどのような報酬予測誤差の信号を出して学習が進むのか、詳しく調べた。「強化学習には、“記憶なし”という従来のアルゴリズムのほかに、“記憶あり”と呼ばれる新しいアルゴリズムが開発されました。例えば、私たちににとって1週間のうちで日曜日が報酬だとしましょう」と中原TLは説明を続ける。「今日が何曜日か知らない状態で明日が日曜日であるかを予測するのが、“記憶なし”の報酬予測です。その場合、日曜日である確率は7分の1です。一方、今日が何曜日か知っていて予測するのが、“記憶あり”の報酬予測です。その場合、今日が土曜日だと知っていたら、明日が日曜日である確率は100%。記憶を使う場合と、記憶を使わない場合とでは、報酬予測に違いが生まれます。学習するとき、脳のドーパミン



*A・Bともに、実際の実験課題を簡略化して図示した。

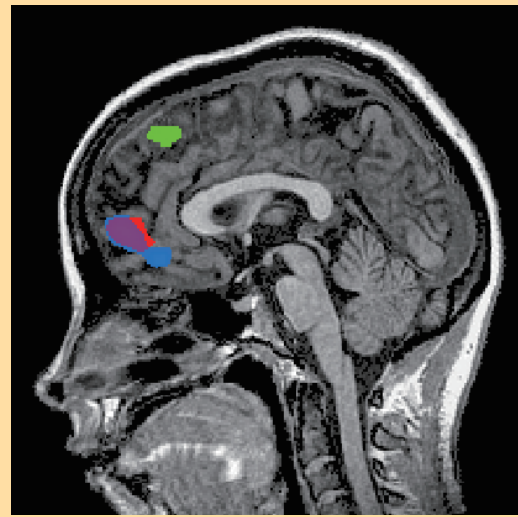
2012年6月21日プレスリリース
「君は君、我は我なり、他者の価値観を学ぶ脳機能の解明」より

脳が相手の気持ちになって考えるとき



B: 他者予測課題

被験者は報酬学習課題を行っている他者の選択を予測していく。他者が選択するだろうと自分が予測した図形には灰色の枠が付き、実際に他者が選択した図形には赤枠が付く。予測が正しく灰色枠と赤枠が一致すれば報酬を得る。被験者はこの課題を繰り返し、相手の気持ちになって考え、他者の行動選択を学習していく。



C: 脳の活動領域

青色が、報酬学習課題(タイトル図A)で活動した領域。赤色と緑色が、他者予測課題(タイトル図B)で活動した領域。青色と赤色が重なった紫色がシミュレーション説に関連し、緑色が行動パターン説に関連する領域だと考えられる。

神経細胞は、どちらか一方の報酬予測に基づいて報酬予測誤差の信号を出しているはずですが

脳はどちらの報酬予測を行っているのかを確かめるために、中原TLたちは、平均すると4回に1回の割合で報酬を得られる課題をサルに訓練させた。このとき、無報酬の回が続くほど、報酬を得られる確率が高くなるように設定した。「その法則を学習し、それを手掛かりにして予測する“記憶あり”と、手掛かりなしで予測する“記憶なし”では、ドーパミン神経細胞が出す報酬予測誤差の信号に違いが現れるはずですが。まず、二つの脳計算モデルをつくりシミュレーションしてみました」

記憶なしの場合、無報酬の回数が続くほど、次も報酬はもらえないだろうと考え、報酬をもらえる確率の予測をどんどん下げていく。「そこで実際に報酬がもらえると、予測との大きな差に驚き、ドーパミン神経細胞は大きく反応して報酬予測誤差の信号を強く出すはずですが。この記憶なしのモデルでは、無報酬の回数が増えるほど報酬がもらえたときの反応が大きくなる右肩上がりのグラフになりました」(図1A)

一方、記憶ありでは、無報酬の回数が続くほど、次は報酬を得られる確率が高くなるという法則を学習し、それを手掛かりに報酬予測を行う。「すると、無報酬の回数が続くほど、次は報酬をもらえる確率が高くなる、と予測します。そして実際に報酬がもらえても、予測通りで驚きはなく、報酬予測誤差の信号は小さくなるはずですが。この記憶ありのモデルでは、無報酬の回数が増えるほど報酬がもらえたときの反応が小さ

くなる右肩下がりのグラフになりました」(図1B)

では、実際の脳のドーパミン神経細胞はどのように反応するのか。学習後のサルのドーパミン神経細胞の反応を計測すると(図1C)、記憶ありのグラフ(図1B)と一致した。「脳が意思決定するとき、過去の情報や知識を手掛かりに報酬予測を行う記憶ありの強化学習と似た情報処理が行われていることが初めて分かったのです」

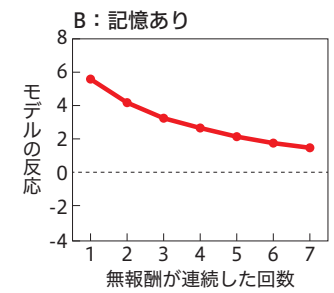
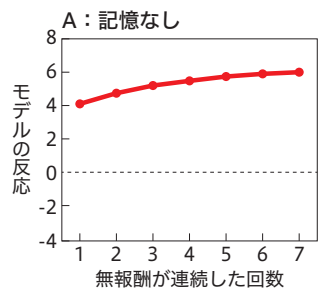
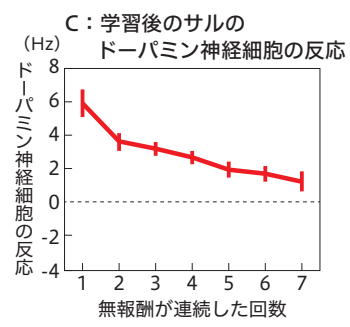


図1 報酬を得たときの報酬予測誤差信号

サルのドーパミン神経細胞の反応(C)は、“記憶あり”の強化学習アルゴリズムの計算シミュレーションの反応(B)と一致することが分かった。

2004年1月22日プレスリリース「記憶を使った脳の報酬予測のメカニズムの一端を解明」より



私は脳の情報処理の原理が 知りたいのです。



撮影：STUDIO CAC

中原裕之 Hiroyuki Nakahara

和光研究所 脳科学総合研究センター
理論統合脳科学研究チーム
チームリーダー

1967年、神奈川県生まれ。学術博士。東京大学総合文化研究科博士課程。米国カリフォルニア大学サンディエゴ校認知科学学部 客員研究員を経て、1997年、理研脳科学総合研究センター 基礎科学特別研究員。2006年より現職。

脳が相手の気持ちになって考えるとき

「私たちが意思決定に悩むのは、人間関係に関わることが多いですね」と中原TL。「好きな人に対して、どのように行動すれば喜んでもらえるのか。苦手な上司にどう接すればいいのか……。行動の選択、意思決定に悩む社会的な場面において、“相手の気持ちになって考えなさい”とよく言われます。そのとき、脳の中ではどのような情報処理が行われているのか。そのような、人間に特徴的な意思決定の過程を科学的に解明することは、これまでは困難でした」

中原TLたちは、解明を進めてきた報酬予測誤差に基づく意思決定に注目して、相手の気持ちになって考えるときの脳を探ることにした。そのために、30名以上の被験者に、脳の活動を計測する機能的核磁気共鳴画像装置（fMRI）の中で、モニターを見ながら二つの課題を行ってもらった（タイトル図）。

一つ目は、見せられた2種類の図形のどちらかを選択し、それが正解であれば報酬が得られる。これを繰り返し、どちらの図形が正解である確率が高いか（価値判断）を学習していく“報酬学習課題”（タイトル図A）。二つ目は、他者が同じ報酬学習課題を行っているとき、どちらの図形を選ぶかを予測し、他者の行動選択を学習していく“他者予測課題”である（タイトル図B）。この課題では、他者の行動予測が当たれば正解として報酬を得られる。「二つ目の課題が、相手の気持ちになって考える場合です。他者の選択が予測と違うと驚く。その驚き具合、報酬予測誤差を使って、相手の気持ちを学習していくのです」

相手の気持ちになって考えるときの脳については、古くから二つの説が出されていた。一つは、相手の状況を自分の脳内に再現して、自分だったらどうするかを考える“シミュレーション説”。もう一つは、他者が何にどう反応するのか行動パターンのみを学習する“行動パターン説”だ。

中原TLたちは、脳の情報処理の過程をコンピュータ上で再現する3種類の脳計算モデルをつくった。シミュレーション説と行動パターン説それぞれに基づくもの、そして二つの説を統合したモデルだ。そして他者予測課題の実験データがどのモデルと一致するかを調べるため、脳の活動領域と情報処理の過程を対応づける“fMRIモデル化解析”を行った（図2）。

すると、二つの説を統合したモデルが他者予測課題の実験データに最もよく一致すること、そのとき脳の二つの領域が主に活動していることが分かった。タイトル図Cの赤色と緑色はその脳活動領域だ。青色は、自分自身が報酬学習課題を行っているときの脳活動領域。赤色が、他者予測をするために他者の心の中をシミュレーションしている脳活動領域である。青色と赤色が重なった領域を紫色で示してある。「この紫色の領域が、シミュレーション説の領域だと考えられます」

他者予測課題だけで活動した緑色の領域は、これまで他者と関わる社会性に関係すると指摘されていた場所だった。「緑色が行動パターン説の領域だと考えられます。自分が相手の状況に置かれたらどうするかを考えるとき、自分だったらどうするかを考えるだけでは相手の気持ちは分かりません。他者が自分と同じように考えるとは限らないからです。緑色の領域で、他者と自分の違いを補正していると考えられます」

人生論を脳の情報処理として理解する

他者予測課題で働く二つの領域（赤色と緑色）が、それぞれどれくらい活動して情報処理が行われるのか。その違いが、相手の気持ちになって考えるときの、人それぞれの個性になっているのかもしれない。例えば、他者と自分の違いを補正する領域（緑色）の活動度が低い人は、相手は自分と同じように考えるはずだ、と判断する傾向が強い可能性がある。「このように複数の領域を組み合わせると情報処理が行われるとき、それぞれの領域の活動度の違いが意思決定や行動のバラエティーとしてどのように現れるのか、それはまだ脳科学においてあまり検討されていません」

さまざまな社会的な状況において、どのような事柄を考慮に入れて意思決定すべきか、といった“社会的知性”については、社会科学や小説、あるいは人生論や経験論などとして語られてきた。「脳のどのような事柄に関わる領域を組み合わせると意思決定が行われるのかを探る私たちの研究は、人生論などで語られてきたことを脳の情報処理の仕組みから理解することにつながると考えています」。社会的知性を脳の働きから理解する“社会脳科学”が発展しつつある現在、脳の数理モデルを実験に適用する中原TLたちの研究は、必ずや新たな展開をもたらすだろう。

他者と自分の違いを補正する領域（緑色）の近くには、発達障害との関係が指摘されている領域がある。「ある状況でAという行動が適切なのに、Bという行動をいつも選択してしまうような精神的な疾患は、意思決定で働く特定領域の活動度が高過ぎたり、逆に低過ぎたりすることで発症するのかもしれませんが。将来、精神医学にも貢献できるように研究を進展させたいと考えています。それは、いわば“計算論的精神医学”とでもいうべき新分野の開拓につながると考えています」

脳の時間の謎

「数学的にどのように扱うべきか、よく分からない要素も見えてきました。その一つは、脳の時間です」と中原TL。「例えば、今すぐ10の価値の報酬をもらえる場合と、10日後に100の報酬をもらえる場合のどちらを選択するか。そのように時間と報酬に関わる価値判断です。そもそも現在の10秒と10日後の10秒は時計で計ると同じ長さですが、脳の中で同じ長さとして理解されているのかと問われると、そう思えない場合がありますよね。脳が価値判断を行うときの時間は、時計が刻む時間と必ずしも同じではありません。私たちは、脳の時間を仮定して、価値判断に基づく意思決定の情報処理の過程を数学的に解析する研究も進めています」

時間と報酬に関わる意思決定は経済学などで議論されてきた。近年、経済的な意思決定のメカニズムを脳科学から解明する“神経経済学”と呼ばれる分野も活発化している。中原TLたちは、意思決定の視点から神経経済学と社会脳科学に共通するテーマを見いだしている。「将来、さまざまな社会科学が脳の視点から融合していき、人間総合科学となって発展していくと思います。その骨格づくりに貢献していきたいですね」

愛情も脳の情報処理として理解できる？

「自分が取った行動で好きな相手が喜ぶとうれしいですよ。すると再び喜ばれる行動を選択しようとしてします。そのような愛情を深めていく過程と、私たちが研究している価値判断に基づく意思決定を行い適切な行動を学習していく過程には、共通点があると思います」

愛情も脳の情報処理として理解できる日が来るのだろうか。「燃え上がるような愛情と、長期にわたり抱き続ける愛情では、何かが違う気がしますよね。実際にそれぞれの愛情では、脳の活動領域に違いがあるという実験結果も報告されています。“研究は、科学的に答えることができるぎりぎりのテーマを選ぶべきだ”と言われる。愛情を深める過程を近い将来、研究テーマとして扱えるかどうかは分かりませんが、そのようなテーマとのつながりも考えながら研究を進めています。情動や感情、そして愛情も根本的には脳の情報処理だと考えています」

神経細胞の相互作用を解析する新しい数学を築く

ここまで紹介してきた意思決定の研究とともに、理論統合脳

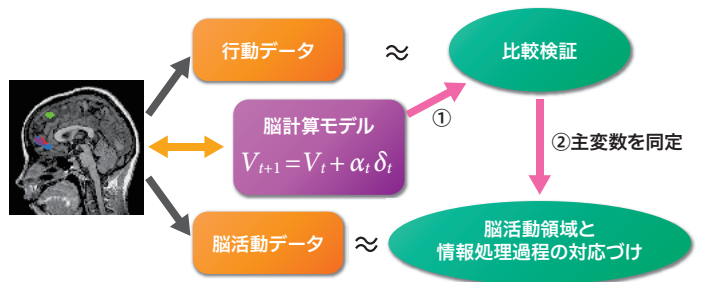


図2 fMRIモデル化解析手法

①脳計算モデルと行動データを比較検証することで、②情報処理における主変数を同定。その主変数を脳活動データの解析に適用することで、脳の活動領域と情報処理の過程を対応づける。

科学研究チームには、もう一つ大きな研究の柱がある。脳の情報処理を担う多数の神経細胞の活動を数学的に解析する研究だ。「私たちが見たり聞いたり考えたりすることは、すべて神経細胞の活動によります。私たちの心や知能の働きは、すべて神経細胞の活動パターンとして現れます。その活動パターンが変化していくことで、脳はさまざまな機能を発揮します」

ヒトの脳には1000億個に近い神経細胞があり、それぞれが複雑につながり巨大なネットワークをつくっている。その膨大な数の神経細胞の活動パターンを読み解くには、確率や統計などを駆使した数学的な解析が必要となる。理研脳科学総合研究センターの甘利俊一 特別顧問が提唱した“情報幾何”は、確率分布や統計分布を幾何学的に解析する統計情報科学の新分野だ。中原TLも、情報幾何を神経細胞の活動パターンの解析に適用する研究を進めてきた。「その経験が、研究チームを立ち上げてからの新たな研究に役立っています」

中原TLが特に注目しているのは、神経細胞の相互作用だ。「A・B・Cという3個の神経細胞の相互作用を解析するとき、AとB、AとC、BとCの3通りの相互作用を調べるだけでは不十分です。例えばAとBの関係は、Cがある場合とCがない場合で変わってきます。それは人間関係でも想像がつくでしょう。同僚同士の人間関係も、上司あるいは部下がいるかいないかで変わりますよね。それと同じで、3個以上の神経細胞の相互作用をうまく解析し、神経細胞の活動パターンを読み解くことで、初めてその情報処理の本質に迫ることができそうです。そのような神経細胞の相互作用を理解するための新しい数学に基づく解析理論をつくる研究、その解析理論により神経細胞の活動パターンを読み解く研究を進めています」

そのような解析理論は、脳科学全体の重要な基盤の一つとなるはずだ。「もちろん、意思決定や社会的知性の脳科学を推進することにも役立ちます。私は、理論と実験の融合をより深化させて、神経細胞の集団活動による情報処理の原理を理解したいのです。そして、私たちの日常の意思決定を、複雑な神経回路網で起きる膨大な数の神経細胞の活動パターンとして読み解くことができる日を夢見ています。大きなチャレンジですが、同志を増やして挑んでいきたいですね」

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

植物ホルモンの 輸送体を探索する

植物ホルモンの一種、アブシシン酸は乾燥を感知すると気孔を閉鎖する働きを持っている。茎や葉の維管束の細胞でつくられるアブシシン酸が、どのようにして葉の裏側や茎の表面にある気孔まで運ばれるのか。それが大きな謎となっていた。そうした中、理研横浜研究所 植物科学研究センター 適応制御研究ユニットの瀬尾光範ユニットリーダーは、酵母を使った独自の実験手法を開発し、アブシシン酸の輸送体を発見した。この実験手法は、ほかの植物ホルモンの輸送体の探索にも使えりと、注目されている。

アブシシン酸とは

「植物ホルモンのアブシシン酸が、つくられた場所から働く場所へどのように運ばれているのかを明らかにする。それが、2008年に植物科学研究センター（PSC）で適応制御研究ユニットを立ち上げたときの目標でした」と瀬尾光範ユニットリーダー（UL）。

植物ホルモンとは、植物体内で生合成され、植物の生長を制御している化学物質の総称である。これまでに、オーキシン、ジベレリン、サイトカイニン、アブシシン酸、ジャスモン酸など9種類が発見されている。アブシシン酸は、どのような働きをしているのだろうか。

「アブシシン酸には、植物が乾燥したとき、葉の裏や茎の表面にある気孔を閉めて蒸散を防ぐ働きがあります。アブシシン酸を生合成できない変異体では、気孔が開きっぱなしになってしまうため蒸散が続き、しおれやすくなります（図1）。また、種子の休眠や発芽にも関わっていることが知られています」と瀬尾UL。

アブシシン酸は乾燥などの環境ストレスへの応答と適応で重要な役割をしているため、乾燥に強い作物の創出につながると期待され、その研究は世界中で盛んだ。1996年に、アブシシン酸を生合成できない変異体の解析から、アブシシン酸の生合成に必要な酵素の遺伝子が初めて見つかった。「私も東京都立大学の大学院生のとき、アブシシン酸の生合成に関わる遺伝子を見つける研究をしていました。現在、アブシ

酵母ツーハイブリッド系を 応用したアブシシン酸 輸送体の発見

2種類のタンパク質の相互作用を検出するために使われている酵母ツーハイブリッド系を応用したアブシシン酸輸送体の発見方法。細胞の生育に欠かせないアミノ酸の一種であるヒスチジンを合成できない酵母において、ヒスチジン合成遺伝子（*HIS*）の上流（UAS）に結合するドメイン（BD）を付加したアブシシン酸受容体と、転写活性化ドメイン（AD）を付加したタンパク質脱リン酸化酵素PP2Cを発現させる。酵母にシロイヌナズナのさまざまな遺伝子を導入して発現させ、培地にアブシシン酸を加えておく。

輸送体の遺伝子が導入されなかった場合

アブシシン酸は酵母の中に取り込まれない。そのため、アブシシン酸受容体とPP2Cの複合体は形成されず、ヒスチジンは合成されない。その結果、酵母は生育できない。

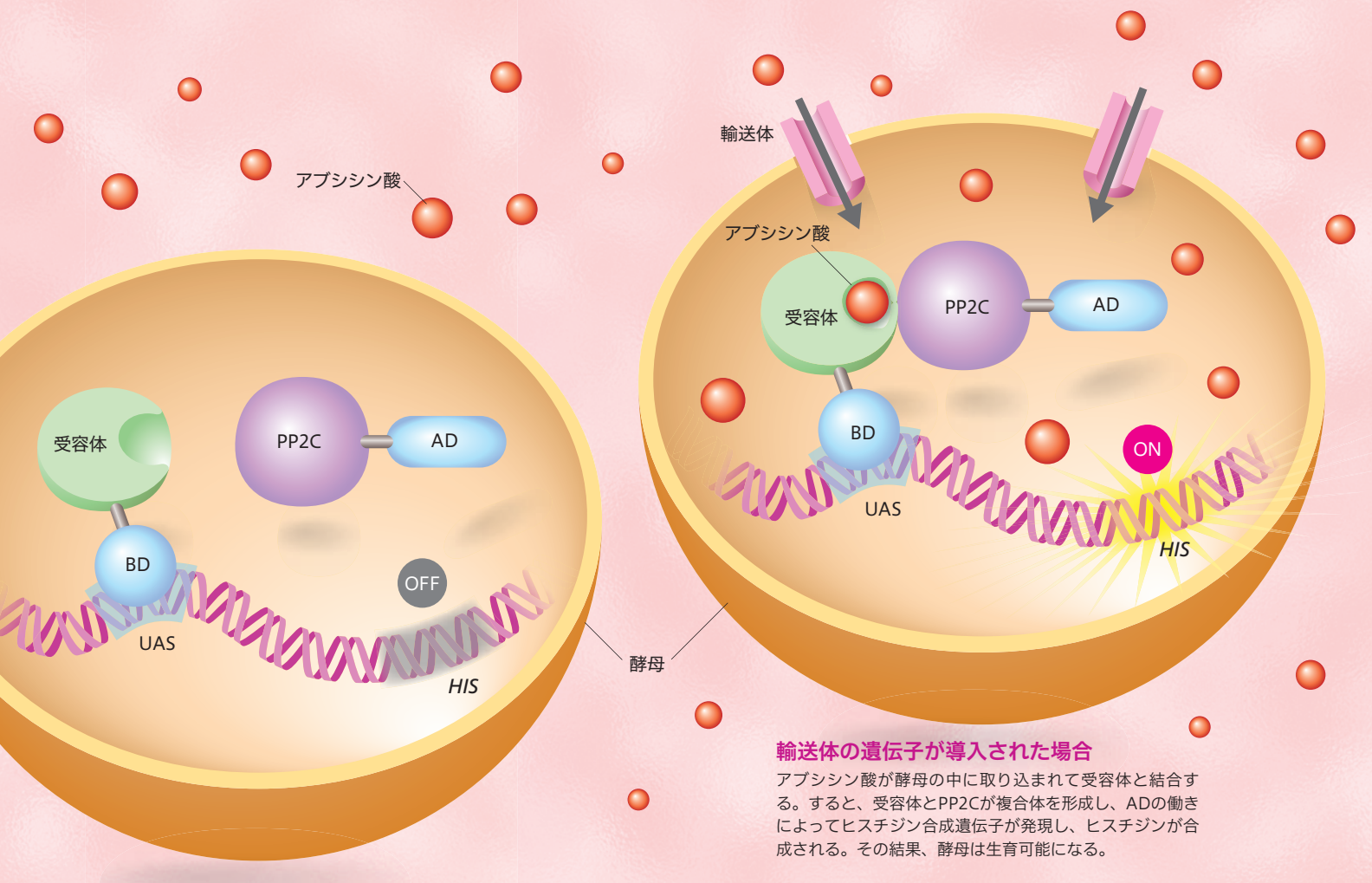
シン酸の生合成に必要な酵素の遺伝子はほぼすべて見つかっており、その生合成過程は明らかになっています」

そして、アブシシン酸の生合成酵素は、植物の葉や茎にある維管束の細胞に存在していることが分かってきた。維管束は、水や養分の通り道である。「生合成酵素の分布から、アブシシン酸は維管束の細胞でつくられていると考えられています。しかし、アブシシン酸が働くのは、葉の裏側や茎の表面にある気孔を形成している孔辺細胞です。つまり、維管束の細胞でつくられたアブシシン酸は、孔辺細胞まで輸送されているのです。では、どのように輸送されるのか。それを知りたいと思うようになりました」

アブシシン酸の輸送体はあるのか

植物ホルモンなどの物質の輸送を担っているのが、細胞や細胞内小器官の膜にある輸送体（トランスポーター）と呼ばれるタンパク質である。瀬尾ULは、当時まだ見つかっていなかったアブシシン酸の輸送体を探し出そうと考えた。

アブシシン酸の生合成酵素の遺伝子が変異体から見つかったように、ある機能を持つタンパク質や遺伝子を探す場合、変異体を調べるという方法がよく使われる。しかし、アブシシン酸を輸送できない変異体は見つかっていなかった。「変異体が見つからないことから、アブシシン酸の輸送体は存在しないのではないか、そう主張する研究者もいました。しかし私は、アブシシン酸の輸送は植物にとってとても重要なた



輸送体の遺伝子が導入された場合

アブシシン酸が酵母の中に取り込まれて受容体と結合する。すると、受容体とPP2Cが複合体を形成し、ADの働きによってヒスチジン合成遺伝子が発現し、ヒスチジンが合成される。その結果、酵母は生育可能になる。

め、一つの遺伝子に変異があってもほかの遺伝子が機能を代替するため変異体が見つからないのではないかと考えていました」と瀬尾UL。「アブシシン酸の輸送体があるかどうか分かりません。でも、とにかく探してみることにしました」

問題は、その方法だ。「地道に変異体を探す方法も考えられますが、すでにそれをやっている人もいるでしょう。何か違う方法をやらないと駄目だろうと考えました」

受容体の発見が突破口に

瀬尾ULが頭を悩ませていた2009年、アブシシン酸の研究が大きく動いた。アブシシン酸の受容体が欧米のグループによって発見されたのだ。植物ホルモンが機能するには、受容体に結合し、情報が伝達されていくことが必要だ。しかし、アブシシン酸の受容体が見つかっておらず、その発見を目指した激しい競争が繰り広げられていた。

そして受容体が発見された直後、PSCの篠崎一雄センター長がグループディレクターを兼任する機能開発研究グループによって、アブシシン酸の情報伝達経路が明らかにされた(図2下)。アブシシン酸が結合した受容体はタンパク質脱リン酸化酵素PP2Cと複合体を形成し、PP2Cの活性を阻害する。するとタンパク質リン酸化酵素SnRK2が機能するようになり、標的因子を活性化して遺伝子の発現などを誘導する。その結果、気孔を閉鎖するなどさまざまな応答が引き起こされるのだ。

「受容体発見の論文を読んで、“これだ!”と確信しました」

と瀬尾ULは振り返る。「アブシシン酸受容体とPP2Cが複合体を形成することを利用すれば、酵母ツーハイブリッド系を応用してアブシシン酸の輸送体を発見できるはずだ」

酵母ツーハイブリッド系とは、2種類のタンパク質の相互作用を検出するために、以前から使われている実験方法だ(タイトル図)。一方のタンパク質にDNAの特定の場所(UAS)に結合するタンパク質ドメイン(BD)を付け、もう一方のタンパク質に転写活性化ドメイン(AD)を付ける。2種類のタンパク質が複合体を形成すると、ADの働きによってUASの下流にある遺伝子が発現するという仕掛けになっている。例えば酵母の生育に不可欠なアミノ酸の一種であるヒスチジンを合成できない酵母を使い、UASの下流の遺伝子をヒスチジン



図1 シロイヌナズナのアブシシン酸欠損変異体 (aao3)

左はシロイヌナズナの葉を根から切り離して1時間放置した様子。アブシシン酸の合成酵素を欠損している変異体aao3は、野生型に比べてしおれやすい。右は、表面温度をサーモグラフィーによって観察した結果。変異体は気孔が閉鎖せず蒸散が続くため、野生型に比べて表面温度が低い。

さまざまな生命現象の中で、
何を研究することが一番面白く、一番すごいのか。
それを常に考え、自分にしかできない方法で
解き明かしていきます。



撮影：STUDIO CAC

瀬尾光範 Mitsunori Seo

横浜研究所 植物科学研究センター
適応制御研究ユニット
ユニットリーダー

1974年、群馬県生まれ。博士（理学）。東京都立大学（現・首都大学東京）理学部生物学科卒業。同大学大学院理学研究科博士課程修了。理化学研究所基礎科学特別研究員、日本学術振興会海外特別研究員（フランス国立農業研究所 [INRA]）などを経て、2008年より現職。

合成遺伝子（*HIS*）にしておく。その酵母をヒスチジンを含まない培地上で培養することで、酵母が生育すれば“タンパク質が結合した”、生育しなければ“タンパク質が結合しなかった”と分かるのだ。

アブシシン酸の輸送体を発見

瀬尾ULは、酵母ツーハイブリッド系を応用したアブシシン酸の輸送体を見つける実験方法を開発（タイトル図）。ヒスチジンを合成できない酵母を用いて、ヒスチジン合成遺伝子の上流に結合するドメイン（BD）を付加したアブシシン酸受容体と、転写活性化ドメイン（AD）を付加した脱リン酸化酵素PP2Cを発現させる。そして、酵母にシロイヌナズナのさまざまな遺伝子を導入して発現させ、ヒスチジンを含まない培地にアブシシン酸を加えて培養するというものだ。

導入された遺伝子が輸送体の遺伝子でない場合、アブシシン酸は酵母の中に積極的に取り込まれない。そのため、受容体とPP2Cの複合体は形成されず、ヒスチジンは合成されない。その結果、酵母は生育できない（タイトル図左）。導入された遺伝子が輸送体の遺伝子である場合、アブシシン酸が酵母の中に取り込まれて受容体に結合する。すると受容体とPP2Cが複合体を形成し、ADの働きによってヒスチジン合成

遺伝子が発現し、ヒスチジンが合成される。その結果、酵母は育成する（タイトル図右）。つまり、酵母が生育するかどうかを見るだけで、アブシシン酸の輸送体を見つけることができるのだ。

約2万個といわれているシロイヌナズナの遺伝子を次々と導入して実験を重ねた結果、“NRT1.2”というタンパク質がアブシシン酸を細胞の中に取り込む輸送体の働きをしていることが明らかになった。実際にNRT1.2を欠損させた変異体を調べたところ、茎の気孔の開き幅が野生型と比べて約1.4倍大きく、表面温度が野生型より低かった（図3）。温度が低いのは、変異体では気孔が開いて蒸散が進んでいるためである。

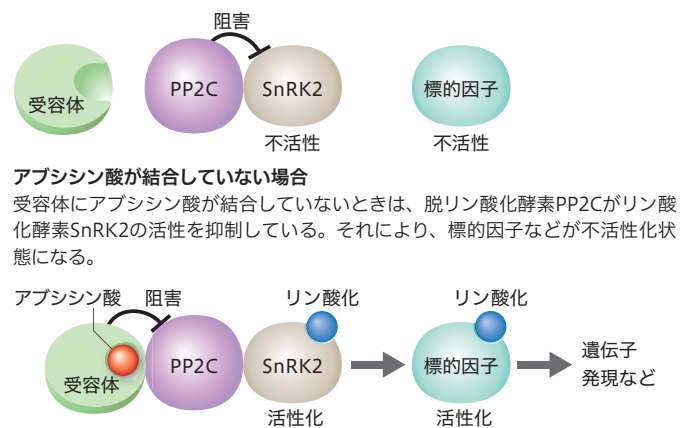
実はNRT1.2は、根から吸収した硝酸を運び輸送体として、すでに知られていたものである。硝酸に含まれる窒素は栄養素の一つで、それがタンパク質合成に利用されている。なぜ硝酸の輸送体がアブシシン酸も輸送するのだろうか。

NRT1.2は、低親和性の硝酸輸送体といわれている。親和性とはこの場合、輸送のしやすさをいう。硝酸に対して低親和性ということは、硝酸の濃度が高いときには輸送するが、濃度が低いときには輸送しない。一方、アブシシン酸に対しては親和性が高く、アブシシン酸の濃度がとても低いときでも輸送することができる。「NRT1.2は硝酸も運ぶけれど、主に運んでいるのはアブシシン酸ではないか、と考えています」

植物ホルモンの輸送体を調べ尽くす

この成果は、米国科学アカデミー紀要『Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America』オンライン版（2012年5月29日）に掲載された。すると、大きな反響があった。「輸送体の発見についても反響がありましたが、それ以上に、この実験手法を褒めていただきました」と瀬尾UL。ほかの植物ホルモンの受容体の中にも、アブシシン酸の受容体のようにほかのタンパク質と複合体を形成するものがある。この実験手法は、それらの植

図2 アブシシン酸の受容体と情報伝達の初期反応



物ホルモンの輸送体の探索にも使えるからだ。

「私たちはすでにジベレリンの輸送体の探索を始め、その候補を見つけています。今、詳しく調べているところです。この実験手法は単純なので、ほかの研究者も簡単にまねすることができます。ほかがり始める前に、植物ホルモンの輸送体を探索し尽くしてしまおうと思います」

瀬尾ULがアブシシン酸の輸送体の探索を始めた当初、輸送体はないかもしれないとさえ言われていた。変異体からのアプローチも捨てた。不安はなかったのだろうか。「不安でいっぱいでした。当時、アブシシン酸の研究といえば受容体の探索が注目的でした。でも、受容体は必ずあるし、たくさんの研究者がやっているのだから、見つかるのは時間の問題です。みんなと同じことをやっても仕方ない。私は、自分にしかできない、みんなとは違うことをやるべきだと、自分を奮起させていました」

実は、アブシシン酸の輸送体の発見は、瀬尾ULによるNRT1.2が初めてではない。その1年半ほど前の2010年1月に、篠崎センター長のグループがAtABCG25タンパク質がアブシシン酸の輸送体であることを発見しているのだ。「変異体の解析から発見されたもので、NRT1.2とは逆にアブシシン酸を細胞の中から外に運び出す輸送体です。変異体から攻めていっても発見できたのです。1番になれなかったのは残念ですが、後悔はしていません。私は自分にしかできないことをやりたいと思い、そしてやり遂げたのですから」

複雑で巧妙な植物ホルモンの振る舞い

アブシシン酸の輸送体NRT1.2の発見は、新たな謎ももたらした。「NRT1.2遺伝子の発現を調べてみました。アブシシン酸が働く孔辺細胞に発現していれば、すんなり説明できたのですが、よりによって維管束の細胞に発現していたのです」と瀬尾ULは苦笑いを浮かべる。アブシシン酸は維管束の細胞でつくられる。そしてNRT1.2は、細胞の外から中にアブシシン酸を取り込む輸送体である。「アブシシン酸をつくらせている維管束の細胞にアブシシン酸が運び込まれるのはおかしい、と論文を投稿したときにも指摘されました。でも、私はおかしいとは思いませんでした」

どうということだろうか。「植物ホルモンの輸送は、つくっている細胞から出て、働く細胞に入る、というだけの単純なものではないのかもしれませんが。一度細胞の外に運び出された植物ホルモンが、再び細胞の中に運び込まれて貯蔵される、ということもあるのかもしれない。植物ホルモンの振る舞いは、とても複雑で巧妙なのです。植物ホルモンはやっぱり面白いと、あらためて思いました」

瀬尾ULは、なぜ植物ホルモンの研究を始めたのだろうか。「子どものころ、遺伝子組換えで素晴らしい植物ができるというのを聞き、“遺伝子ってすごいな”と思ったことが始まりです」

遺伝子の研究をしようと、東京都立大学に進んだ。動物で

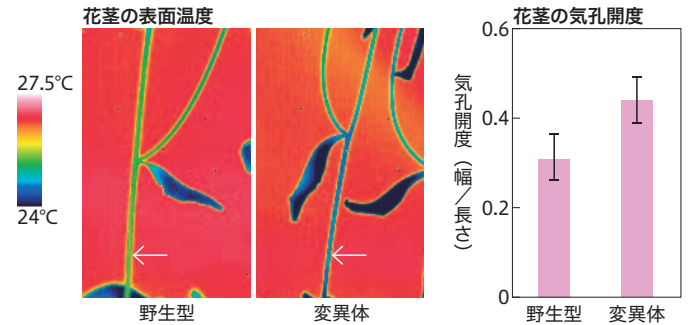


図3 野生型とNRT1.2を欠損した変異体の温度変化と気孔開度

左の写真は、花茎（矢印）の表面温度を赤外線カメラで観察した結果で、NRT1.2を欠損した変異体はアブシシン酸を輸送できないため気孔を閉じることができず蒸散が続くので、野生型より表面温度が低い。右のグラフは、花茎の表面に存在する気孔の開き具合を測定した結果で、変異体の気孔は野生型に比べて約1.4倍開いている。

はなく植物を選んだのは？「都立大はショウジョウバエの研究が盛んで、学部のあるときにショウジョウバエを使った実験がありました。試験管から試験管にショウジョウバエを移すのですが、私がやると、いつも何匹か逃げてしまうのです。動物は向いていないかと、植物を選びました。植物は逃げないから（笑）」

植物ホルモンの分布を1細胞で見る

今後は、どのように研究を進めていこうとしているのだろうか。「植物ホルモンがどこに分布しているのか明らかにしたい」と瀬尾UL。現在は、植物ホルモンを生合成する酵素の位置から間接的に植物ホルモンの分布を推定している。あるいは組織をすりつぶして、植物ホルモンがどのくらい含まれているかを調べている。「植物ホルモンが本当にどこにあるのかは、実は誰も知らないのです」

瀬尾ULが興味を持っているのが、1細胞分析だ。理研神戸研究所 生命システム研究センター 一細胞質量分析研究チームの升島努チームリーダー（TL）が開発している技術である。1個の細胞に微細な針を刺して成分を吸引し、何がどれだけ含まれているのかを質量分析計で計測することができる。「1細胞ごとに植物ホルモンの量を測定できれば、植物ホルモンの分布を明らかにすることができます。升島TLとぜひ共同研究をしたいと思っています」

アブシシン酸の研究は現在も、世界中で激しい競争が繰り広げられている。その中で、瀬尾ULの強みは何だろうか。「普通だったらやらないような、ばかげていることもやるという点かな。これからも、人とは違う、自分にしかできないことをやっていきます」

（取材・執筆：鈴木志乃／フォトクリエイト）

関連情報

●2012年5月29日プレスリリース

「栄養素を運ぶタンパク質“NRT1.2”が植物ホルモンも運ぶことを発見」

バーチャルグリニカル トライアルが創薬を変える

医薬品の開発には膨大な時間と資金がかかる。薬の候補となる化合物を決め、動物実験や試験管内実験などを経てヒトを対象とした臨床試験に進んでも、期待した薬効が得られなかったり副作用が現れたりして、多くの開発が中止になっている。臨床試験に進んだ候補化合物のうち医薬品となる成功率はわずか8%である。そうした中、2012年4月、理研社会知創成事業 イノベーション推進センターに杉山特別研究室が開設された。研究室を主宰するのは、薬物動態研究の第一人者、杉山雄一 特別招聘研究員だ。杉山特別研究室は、統合的創薬支援システム「バーチャルグリニカルトライアル」を確立することによって、成功率を大幅に向上させ、効率的な医薬品開発の実現を目指している。

■27社からの支援で開設

——杉山特別研究室はどのような経緯で開設されたのですか。

杉山: 理研の特別研究室プログラムは、研究の活性化、研究成果の実用化などを目的に、企業などからの出資協力を得て研究を推進するもので、設置期間は原則5年以内です。

私は、東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室の教授を、2012年3月に停年退官しました。退官後も研究を続けたいと思い、数年前からいろいろな可能性を探っていました。大学の先輩である宇井理生先生にも相談に乗っていただきました。宇井先生は以前、理研で特別研究室を開設されており、特別研究室は研究に専念できる素晴らしい制度だとおっしゃっていました。そんな環境で研究したいと思ったのが始まりです。

——杉山特別研究室には27社と多くの企業が支援しています(図1)。どのように経済的支援を募ったのですか。

杉山: 経済の低迷が続いているので、1社で支援していただける金額は少なくなります。そのため、多くの企業にご協力いただく必要がありました。私は、共同研究などを通じて製薬企業など、さまざまな企業とお付き合いをしてきました。そうした企業を中心に声

をかけたところ、研究室の設立趣旨に賛同いただき、次々と支援を申し出ていただきました。私を信頼してくださいのだと思います。日頃からの付き合いのない企業に突然声をかけたのでは、こうはいかなかったでしょう。人と人のつながりがいかに大切か、あらためて実感しました。

■成功率はわずか8%

——杉山特別研究室ではどのような研究を行っているのですか。

杉山: 創薬を支援するシステムの開発です。新薬の開発には、10年以上の長い時間と莫大なお金がかかります。より効率的な新薬開発を実現するために、試験管内のデータから、生体内における薬物動態、薬効、毒性の予測、薬物間相互作用や個人間変動、病態時変動の予測を行うシステムの開発を目

指しています。

——現在の新薬開発の問題点は。

杉山: 新薬開発は、ターゲット分子を決めることから始まります。疾患の病態に関わるターゲット分子に結合して、その機能を強めたり阻害したりする化合物が薬の候補となります。たくさん候補化合物に対して動物実験や試験管内実験を行い、薬効があつて毒性がないものを選び出し、ヒトを対象とした臨床試験へと進みます。フェーズ1から3の臨床試験を経て、ようやく市場へと出ます。

臨床試験に入る前に十分な試験が行われているにもかかわらず、臨床試験で薬効が認められなかったり、副作用が現れたりして、開発が中止になる候補化合物がたくさんあります。臨床試験に進んだ候補化合物のうち市場に出るものはわずか8%。この成功率の低さが、現在の創薬の大きな問題点です。臨床試験は多額の費用がかかりますから、臨床試験まで進んでから候補化合物の開発が中止になることは、企業にとって大きな打撃です。臨床試験前に、目的の薬効がヒトの生体でも確実に現れ、副作用の可能性も少ない候補化合物を選び、成功率を上げることが企業の悲願なのです。

——薬効が出ない原因は。

杉山: 15年ほど前の統計データによると、臨床試験で開発中止となった候補化合物の半数近くが、薬物動態の悪さが原因でした。口から投与された薬は小腸などの消化管で吸収されて血液中に入り、目的とする組織に運ばれ、薬

図1 杉山特別研究室の参加企業 (50音順)

旭化成ファーマ(株)	(株)ジェノメンブレン	日本たばこ産業(株)
味の素製薬(株)	(株)島津製作所	久光製薬(株)
アステラス製薬(株)	積水メディカル(株)	(株)富士通九州システムズ
エーザイ(株)	第一三共(株)	富士フィルム(株)
杏林製薬(株)	大正製薬(株)	Meiji Seikaファルマ(株)
協和発酵キリン(株)	田辺三菱製薬(株)	持田製薬(株)
興和(株)	中外製薬(株)	
(株)JCLバイオアッセイ	帝國製薬(株)	ほか5社を含む計27企業

効を發揮します。血液中の薬は肝臓で酵素によって代謝され、腎臓を経て尿として排せつされます。このような体内における薬の吸収、分布、代謝、排せつの過程を薬物動態といいます。私の専門は、この薬物動態です。

25年ほど前、創薬の世界に新しい技術が二つ出てきました。一つは、構造が異なる化合物を短時間で多種類つくることができる「コンビナトリアルケミストリー」。もう一つは、多種類の化合物の中からターゲット分子と結合しやすい、つまり親和性の高いものを高速で選別する「ハイスループットスクリーニング」です。たくさんの種類の中から最も親和性の高い化合物を選ぶことができるので、薬効の高い薬を効率的に開発できると期待が膨らみました。しかし、親和性だけで選んだ化合物は、水に溶けないことが多かったのです。水に溶けない化合物は消化管で吸収されないため、血液中の濃度が上がりません。また、水に溶けても、目的の組織に到達する前に肝臓で代謝されてしまうことがあります。臨床試験の成功率を上げるためには、薬効が發揮される適切な血液中濃度が維持されるなど、薬物動態の良い化合物を早い段階で選ぶことが重要です。

■血液中や組織中の薬の濃度を予測 ——薬物動態を臨床試験の前に調べる ことができるのでしょうか。

杉山：薬物動態に関わる膜透過性や代謝速度などは、試験管内の実験で調べられています。私たちは、試験管内の実験データをもとに数理モデルを構築しました。この数理モデルを使ってヒトに投与した場合の血液（血漿）中濃度をシミュレーションし、予測することに成功しています（図2）。この方法を導入することで、臨床試験まで進んだ候補化合物の開発が血液中濃度が足りないという理由で中止される例は減ってきました。しかし、成功率はさほど改善していません。

抗がん剤であればがん細胞に、アルツハイマー病の薬であれば脳に薬が届かなければ、薬効を發揮できません。また、組織中の薬の濃度が高くなり過ぎたり、別の組織に届いてしまったりしたら、副作用の原因になります。血液中濃度だけでなく、組織中濃度も重要なのです。

組織中濃度の数理モデルをつくり、その濃度を臨床試験の前に予測できれば、成功率が上がるはずですが、しかし、採血によって比較的簡単に検証できる血液中濃度と違って、組織は容易に採取できないため検証が難しいのです。そのため、東大を退官するまでに完成できませんでした。それを理研で完成させて、成功率を上げたいと思っています。

——そのための戦略は。

杉山：現在、薬の組織中濃度を非侵襲で調べることができる唯一の方法がPET（陽電子放出断層撮像法）です。PETでは、調べたい分子に放射性同位体の標識を付けて生体に投与し、分子の動きや分布、組織中の濃度などを可視化できます。予想薬効量の100分の1以下のごく微量の化合物を投与する「マイクロドージング」という方法によって、臨床試験前の候補化合物についてもPETで薬物動態を調べることが可能です。試験管内の実験データをもとに数理モデルで予測した結果がPETのデータと一致するようにパラメータモデルを補正していくことで、薬の組織中濃度の予測を実現させます。

■バーチャルクリニカルトリアル ——血液中・組織中の濃度予測によって 成功率の大幅な向上が期待できますね。

杉山：実は、血液中と組織中の濃度予測だけではまだ不十分です。100万人に薬を投与してほとんどすべての人に効果があっても、重篤な副作用による死者が数人でも出てしまったら、その薬は市場から撤退せざるを得ません。これまでも画期的な糖尿病の薬と期待

撮影：STUDIO CAC



杉山雄一

特別招聘研究員

1947年、高知県生まれ。薬学博士。東京大学薬学部卒業。同大学大学院博士課程修了。東京大学薬学部助手、助教授を経て1991年より教授。2012年4月より現職。2009年に世界薬学連合「ヘスト・マドセン賞」、2010年に紫綬褒章など、受賞多数。

されたものが重篤な肝臓障害を起こしたり、高脂血症薬が横紋筋融解症を引き起こしたりして、市場から姿を消しました。こうした副作用の原因の一つは、薬物間相互作用です。薬は1種類を単独で使用することはまれで、通常数種類が併用されます。その併用によって、副作用が誘発されることがあるのです。

個人間変動も副作用の原因の一つです。遺伝子は人によってわずかに異なるため、薬物を代謝する酵素や、薬物を細胞に運び入れたり運び出したりするトランスポーターにも違いが現れることがあります。そのため、同じ薬を投与しても人によって血液中濃度に20倍以上も差が出ることがあるのです。

——次の課題は、薬物間相互作用や個人間変動の予測ですか。

杉山：現在の臨床試験フェーズ3の対象は数百～数千人ですが、0.01～0.1%というわずかな確率で現れる副作用を見つけるには、数万～数十万人を対象にした臨床試験を行う必要があります。しかし、それは現実的に無理です。

そこで、私たちは「バーチャルクリニカルトリアル」というシステムを開発しています。性別、年齢、人種、腎臓や肝臓の機能など病態が異なる数

万〜数十万人の仮想的なデータをつくり、薬物動態の個人間変動や病態時変動、薬物間相互作用の程度を予測しようというものです。一人ひとりについて、血液中濃度がどうなるか、組織中濃度がどうなるか、さらに薬剤を併用するとどう変化するかを予測していきます。膨大な費用をかけることなく、数週間ほどで臨床試験を行ったのと同じデータが得られ、市場に出る前に発生確率の低い重篤な副作用を調べることができる可能性があります。しかし、メカニズムの不明な副作用については数理モデルに組み込めないという問題があります。今後、種々の副作用メカニズムの解明をするための基礎研究が必要となってきます。

■まずは八方美人薬を

—どのような薬の開発を目指すべきだとお考えですか。

杉山：まずは「八方美人薬」の開発が大事だと考えています。薬物間相互作用がなく、個人や病態による変動も少なく、あらゆる人に効く薬です。

—最近では、一人ひとりの遺伝情報や

病態に合わせた個別化医療が注目されています。それとは逆の発想ですね。

杉山：個別化医療ができれば、それが一番いいのは確かです。抗がん剤については、20年後には個別化医療が確立できているでしょう。しかし、高血圧やアルツハイマー病、糖尿病など成人病については、そう簡単には個別化医療は実現できないと思います。病態が複雑で、発症の原因となるタンパク質がたくさんあるからです。実現できるまで何十年も待っているわけにはいきませんので、まずは、八方美人薬の開発を目指すべきだと考えています。

—八方美人薬の実現に必要なものは。

杉山：個人間や病態時の変動がなく、薬物間相互作用も受けにくいように候補化合物の化学構造を変えていくと、薬効がなくなってしまうという問題があります。薬効を保ちながら化学構造を変えることは、薬物動態の研究者だけではできません。有機合成化学者や薬理学者、毒性学者の力が必要です。しかも、それぞれの研究者がほかの分野についてもある程度知識を持っている必要があります。創薬は総合科学で

す。薬物動態、有機合成化学、薬理学、毒性学の研究者たちから成る共同研究体が必要です。

—研究室では、薬物動態解析セミナーを開催しています。

杉山：第1回を昨年8月に行いました。支援企業の方を対象に、私たちが開発しているモデル化とシミュレーション法を使えるようになってもらおうというものです。3日間実施し、講義だけでなく、演習問題を解いてもらいました。米国で医薬品の認可を行っているFDA（食品医薬品局）でも、これからの医薬品の開発にはモデル化とシミュレーションが重要だとして、種々のガイダンスにおいて数理モデルに基づくアプローチを推奨しています。世界と競合していけるように、日本における薬物動態研究者の実力の底上げをしたいのです。参加者からも好評で、毎年開催する予定です。

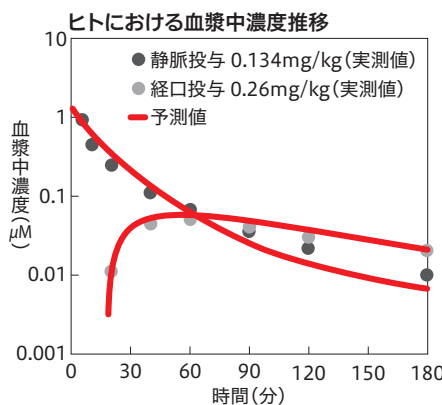
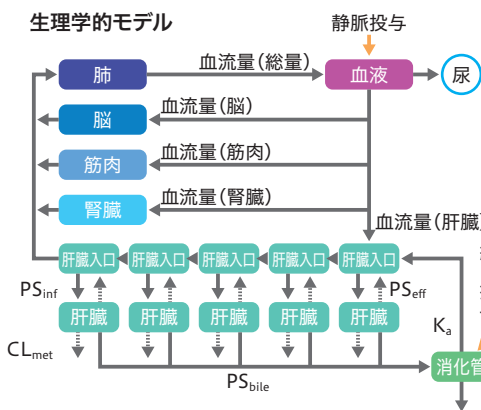
—研究室の期限は3年間で。目標は。

杉山：ゴールは決めていません。最近の日本の研究は、出口主義に陥り過ぎていると思います。出口ばかりを考えてしまうと、大きな研究になりません。企業からの出資協力を得て運用する特別研究室という特性を活かして、期限内に成果を出すことだけを考えずに、創薬の世界を大きく変えることを目指し、バストを尽くしていきます。

—理研の研究環境はいかがですか。

杉山：理研は日本で唯一の自然科学の総合研究所です。さまざまな研究センターや研究室と協力できる環境にあります。しかし、研究室に装置がようやくそろって実際に研究を始めたばかりなので、まだそのメリットを活かすことはできていません。これからに期待しています。

(取材・構成：鈴木志乃/フォトンクリエイト)



血液
$$V_b \cdot \frac{dC_b}{dt} = Q_b(C_i - C_b) - CL_r \cdot C_b$$

毛細血管内
$$V_{i,j} \cdot \frac{dC_{i,j}}{dt} = Q_b(C_b - C_{i,j}) - f_b \cdot PS_{inf} \cdot C_{i,j} + f_b \cdot PS_{eff} \cdot C_{H,j}$$

肝実細胞
$$V_{H,j} \cdot \frac{dC_{H,j}}{dt} = f_b \cdot PS_{inf} \cdot C_{i,j} - f_b \cdot (PS_{eff} + CL_{met} + PS_{bile}) \cdot C_{H,j}$$

試験管内の結果を生体内へ外挿したパラメータ

図2 血液中・組織中濃度推移の予測

試験管内の実験データから数理モデルを構築し、ヒトの血液（血漿）中・組織中濃度の推移をシミュレーションして予測する。少なくとも血液中濃度の予測値と実測値はよく合っている。今後、PETイメージングの手法によりヒト組織中濃度推移が実測されると、数理モデルに基づく予測が正しいかどうかを実証可能になる。

関連情報

●2012年3月30日プレスリリース
「杉山特別研究室を大正製薬(株)、田辺三菱製薬(株)、杏林製薬(株)、(株)島津製作所など26社の資金により開設」

フォトニック結晶を利用して高感度の診断用マイクロ流体チップを開発する

かかりつけの医院などで、簡便かつ迅速に病因を特定できる診断技術が開発されれば、医療の質は大きく向上する。例えば誰もがかかる風邪は、200種類以上のウイルスや細菌によって引き起こされ、症状からは病原体の特定が難しい。その中でも、重症性のインフルエンザなどについては、病原体の早期発見と治療が求められている。従来一般的な簡易検査キットでもインフルエンザなどの病原体を特定できるが、①感度が低く初期の感染を見逃す恐れがある、②鼻から綿棒を挿入して粘膜を採取するため患者の負担が大きい、③複数の病原体を同時に検出できない、などの課題があった。そこで注目されているのが、微量な試料で病原体を特定するマイクロ流体チップ技術だ。理研和光研究所 基幹研究所 (ASI) 超精密加工技術開発チームの青木弘良 協力研究員と神戸大学の青木画奈 助教 (理研客員研究員、元・ASI田中メタマテリアル研究室 協力研究員) は、フォトニック結晶を用いた高感度マイクロ流体チップの開発を行っている。研究奨励ファンド*成果報告会で最も高い評価を得た研究成果について聞いた。

——開発の経緯を教えてください。

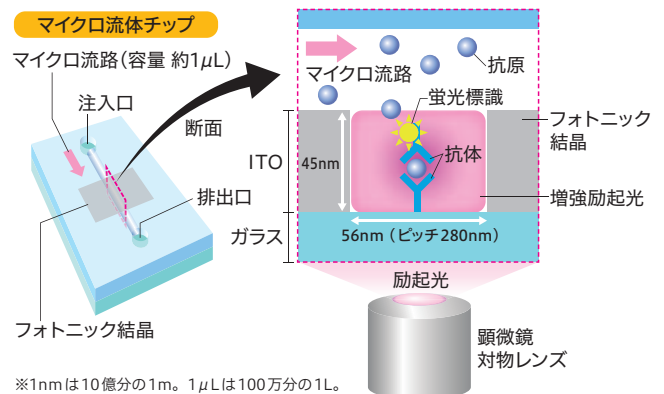
青木 (弘) : 私は数cm角のチップ上に微細な流路を設けたマイクロ流体チップを使って、さまざまな病気を微量な試料から迅速診断する技術の開発を進めてきました。例えば風邪の診断の場合、病原体のタンパク質 (抗原) と特異的に結合する抗体をチップ内の流路上に固定しておきます。チップに試料を流すと、試料中の抗原が抗体に捕捉され、それを蛍光標識抗体により検出します (図)。種類の違う抗体をチップに配列させて、複数の病原体を同時に検査することも可能です。試料に使う鼻汁は、鼻から綿棒で採取するため苦痛を伴いますが、このチップを使えば試料は微量で済みます。綿棒を微細化することで患者の苦痛は軽減され、医療事故の防止も図れます。

課題は迅速化に伴う感度の向上です。一般的に抗体を用いた検査では反応に数時間を要しますが、チップを用いた臨床診断では数分で検査を終えなければならないため、感度を向上させる必要があります。高感度な検出機器を使えば感度は向上しますが、それでは普及しません。そのため一般的な顕微鏡を使い、高い感度で迅速に検査できるチップを開発したいと考えていたとき、「nano tech 2011 国際ナノテクノロジー総展・技術会議」の理研展示ブースで、同じく出展していた青木画奈さんに出会いました。

青木 (画) : 私は光学材料開発が専門で、屈折率を周期的に変化させた構造で光を制御する「フォトニック結晶」の開発を進めてきました。フォトニック結晶は光通信分野への応用が期待されていますが、その分野の要求精度が非常に高いため、製品化がなかなか進まない状況です。

そこで私は現在の技術を活用できる分野を探していまし

【図】 フォトニック結晶で感度を向上させたマイクロ流体チップの原理



※1nmは10億分の1m。1μLは100万分の1L。

た。そんなとき、青木弘良さんの話を聞き、フォトニック結晶を使えば、図のように特定波長の励起光や蛍光を増強させてシグナル強度を高めることができると思いました。

——開発で苦労した点は。

青木 (画) : 従来、半導体材料を微細加工することで赤外域のフォトニック結晶をつくってきましたが、今回は、可視域の光を増強し観察するため、性質の異なる透明な材料を加工する必要がありました。ガラス上に屈折率の大きい酸化インジウムスズ (ITO) 層を設け、高さ45nmの凸構造を280nm間隔で作りしました。その微細加工が大変でした。

青木 (弘) : 感度が5倍になりました。マイクロ流体チップにフォトニック結晶を組み合わせるという独自の仕組みで、感度を向上できることを実証したのです。

——今後の展望は。

青木 (画) : 増強する励起光の波長を最適化したりITO層を厚くしたりすることで、感度を50倍に向上できると予測しています。しかしITOは高価なため、より安価な材料を利用することも検討しています。診断チップは使い捨てなので、低コスト化が必要です。

青木 (弘) : 高感度の診断チップを実用化できれば、インフルエンザの複数のタイプを同時に検査し、今後流行が懸念される鳥インフルエンザの流行防止にも役立つはずですよ。

さらに私たちのチームの三好洋美 協力研究員と共同で、フォトニック結晶を使い一般的な顕微鏡で細胞を詳細に観察する技術の開発も進めています。

(取材・構成：立山 晃/フォトンクリエイト)

※ 研究奨励ファンド：若手の意欲的な研究を奨励することを目的とし、理研基幹研究所・理研仁科加速器研究センター・理研放射光科学総合研究センターを中心に横断的に実施している。

素人でも訓練によりプロ棋士と同じ直観的思考回路を持てる

2012年11月28日プレスリリース

理研和光研究所 脳科学総合研究センター 認知機能表現研究チームの田中啓治チームリーダー、^{フンジャオホン}万小紅研究員、機能的磁気共鳴画像測定支援ユニットの^{チェンカン}程康ユニットリーダーは、将棋のプロ棋士と同じ直観的思考の神経回路が、素人でも訓練によって身に付くことを明らかにした。電気通信大学、富士通(株)、(株)富士通研究所との「将棋プロジェクト」による研究成果。

プロ棋士は、長い訓練と対戦経験から得た情報をもとに、瞬時に状況を判断し最適な次の一手を直観的に導き出すことができる。研究グループは2011年、プロ棋士が直観的な次の一手を導き出すときに、脳内の大脳基底核にある^{びじょうかく}尾状核を通る神経回路を使っていることを発見。しかし、この直観的思考の神経回路を使うことができるのは、長年にわたる訓練によるものか、もともと尾状核の神経回路の働きが良かったからなのかは分からなかった。

今回、将棋を単純化した5五将棋を使い、将棋の経験がない20人の被験者に、コンピュータプログラムを使って4ヶ月間にわたる訓練を実施。訓練前後の脳の働きを機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) で測定・比較した。その結果、訓練を通じて5五将棋の詰め将棋を短時間に解く直観的思考能力が上達すること、訓練後にはプロ棋士と同じように直観的思考のときに尾状核の神経活動が活発化することが分かった。さらにその神経活動の強さと正答率には相関関係があることも分かった。

この結果は、素人でも一定期間集中的に訓練すれば、プロ棋士が使っている直観的思考の神経回路を発達させることが可能なこと、つまりプロ棋士が持つ直観的思考回路は特別なものではなく、地道な訓練によって養われることを示している。

● 『The Journal of Neuroscience』(11月28日号) 掲載

微小管の最先端構造が明らかに 新規抗がん剤開発へ期待

2012年12月13日プレスリリース

理研神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター 光学イメージング解析ユニットの^{きよすえ}清末優子ユニットリーダーらは、細胞内の物質輸送に関わる微小管を25nm (1ナノメートル=10億分の1m) の分解能で観察することに成功した。新たな抗がん剤の開発につながると期待される。オランダ・ユトレヒト大学、米国・リーハイ大学との共同研究による成果。

細胞が、ほかの細胞と協調しながら細胞内外の情報を伝え合ったり、その形状や活動を定めるには、細胞の中の「細胞骨格」の働きが重要である。細胞骨格は、異なる機能を持つ複数の構造体で形成されており、中でも微小管は物質輸送のレールとして機能し、病気に関わる多くの物質も微小管を伝って運ばれる。しかし、従来の光学顕微鏡の分解能は200nmが限界だったため、直径25nmの微小管の構造を細胞内で詳細に調べることはできなかった。

今回、研究グループは分解能100nmレベルの超解像顕微鏡と画像解析手法を組み合わせ、25nmの分解能を達成。この手法で微小管の先端構造を解析したところ、これまで最先端に結合すると考えられていたタンパク質「EB1」より100nm以上先端に、がん細胞で多く現れるタンパク質「ch-TOG」が結合することを発見した(図右)。さらに、この二

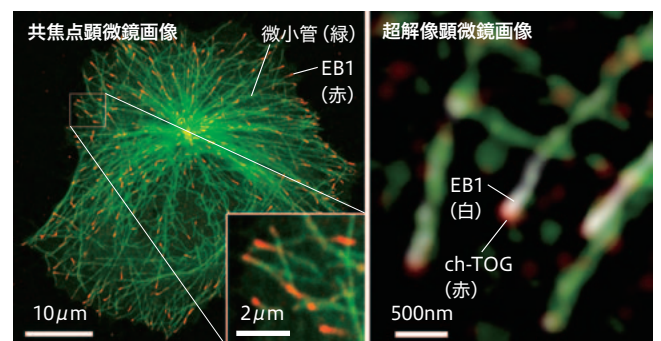


図 微小管の顕微鏡画像 ch-TOGが、EB1よりも先端に見られる(右)。

つのタンパク質の役割分担の解明にも成功した。

微小管は細胞の増殖に必須なため、その阻害剤は抗がん剤に利用されるが、副作用の強さや薬剤耐性細胞の出現などの問題があった。今後、微小管の特定の部位を標的とした副作用が低い抗がん剤の開発などへの応用が期待される。

※ 本研究は、総合科学技術会議の「最先端・次世代研究開発支援プログラム」により日本学術振興会を通して助成された「形態形成における微小管細胞骨格の役割の解析」と、上原記念生命科学財団により助成された「微小管プラス末端動態制御因子群の機能解剖」などの一環として行われた。

● 『PLOS ONE』(12月12日) 掲載

→ 安倍総理が計算科学研究機構と神戸研究所を視察

1月11日、安倍晋三 内閣総理大臣が、理研計算科学研究機構と理研神戸研究所を視察しました。

計算科学研究機構では、平尾公彦 機構長が、「京」の出現により産業界でのスーパーコンピュータの活用が活発化していることなどを説明。また、先端技術に携わる人材を絶やさないうことの重要性などについて、安倍総理との意見交換が行われました。

神戸研究所では、竹市雅俊 所長が発生・再生科学総合研究センター（CDB）の取り組みを紹介するとともに、「発生物学（基礎研究）が今日の再生医療研究や創薬につながっている」ことを説明し、基礎と応用のバランスが取れた研究支援を求めました。続いて京都大学iPS細胞研究所の山中伸弥 所長が、iPS細胞（人工多能性幹細胞）による治療薬開発の可能性を紹介。さらに、CDBの笹井芳樹グループディレクター（器官発生研究グループ）が再生医学研究の一端を披露し（写真）、高橋政代プロジェクトリーダー（網膜再生医療研究開発プロジェクト）がヒトiPS細胞を用いた網膜移植（加齢黄斑変性の再生



医療）について説明しました。

安倍総理は、ES細胞（胚性幹細胞）から分化させた眼杯や、iPS細胞から分化させた網膜色素上皮細胞を観察した後、実用化に向けた取り組みについて質問し、医療イノベーションにつながる研究成果に強い関心を示しました。

→ 「理研脳科学総合研究センター サマープログラム2013」参加者募集のお知らせ

脳科学に関わる若手研究者（大学院生・ポスドク）の研修を目的とする「理研脳科学総合研究センター（BSI）サマープログラム2013」を開催します。希望する研究室で実験を行うインターンシップコースと、「Neural circuits from top to bottom」というテーマで国内外から招聘する第一線の研究者による講義を受講できるレクチャーコース、それぞれの参加者を募集しています。

期間中はBSIの研究室を訪問できるほか、参加者によるポスター発表、BSI主催のレセプションなどを通じて研究交流が行われます。講師は期間中、理研に滞在し参加者と行動を共にするので気軽に質問もできます。なお、講義や質疑応答はすべて英語です。ご応募、お待ちしております。

日程	インターンシップコース： 2013年6月12日～8月7日 レクチャーコース： 2013年7月2日～10日
場所	理研脳科学総合研究センター (埼玉県和光市広沢2-1)
応募締め切り	2013年2月28日
詳細	http://www.brain.riken.jp/jp/summer/
問い合わせ	理研BSIサマープログラム実行委員会 info.summer@brain.riken.jp

→ 基幹研究所 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。



創発物性計測研究チーム
チームリーダー

花栗哲郎 (はなぐり てつお)

生まれ年：1965年 出生地：東京都 最終学歴：東北大学大学院工学研究科博士課程 主な職歴：東京大学、理化学研究所 研究テーマ：面白い現象の計測と探索 信条：凝るがこだわらない 趣味：実験、自転車、山、酒

原酒

宇宙線100年、ミュオン75年、
X線天体50年

牧島一夫 Kazuo Makishima

和光研究所 基幹研究所 MAXIチーム
チームリーダー

2012年は、理研での宇宙研究にとって100年目、75年目、50年目の節目となる意義深い年となった。100年前の1912年、オーストリアのV. Hessが気球に乗って高度4kmを超え、上空ほど放射線が強いことを発見。放射線は土壌だけでなく、宇宙からも来ることが明らかになった。これが宇宙線、すなわち宇宙のどこかで加速された高エネルギー粒子（主に陽子）の発見であり、素粒子物理学の窓が開かれたのである。理研では1930年ごろ、仁科芳雄博士が、量子力学、宇宙線、原子核などの研究を開始した。以後、乗鞍岳に宇宙線観測所（写真）を持つ東京大学宇宙線研究所が設立されるまで、理研は日本の宇宙線研究のメッカとなった。それが現在の理研での宇宙研究につながっている。

75年前の1937年、仁科博士らは宇宙線の中にミュオンを発見し、その質量を94~134MeV（正解は105.6MeV）と正しく推定した。簡潔で力強い論文（*Physical Review* 52, 1198, 1937）であったが、その数ヶ月前に米国のC. AndersonとS. Neddermeyerが同様の発表をしていたため、残念ながら第一発見者とはならなかった。理研でのミュオンの発見は、放射線測定に用いる「ガイガー計数管」による霧箱をトリガーとしており、これは嵯峨根遼吉博士が開発した手法である。しかし、その発表もAndersonにわずかに先を越されたそうである。戦前から理研の大先輩たちが、こうして世界を相手にしのぎを削っていたことを知ると、身が引き締まる思いである。

50年前の1962年には、米国のR. Giacconiら宇宙線の研究者がロケットを用い、「さそり座」にX線天体を発見した。この論文（*Phys. Rev. Lett.* 9, 439, 1962）も読み応えのある優れたものである。当初、このX線は宇宙線が星間空間で引き起こす現象と思われたが、理研の小田 稔 元理事長は「すだれコリメーター」を開発してその位置を決定するとともに、発生源が恒星状の天体であると発表した。そして、岡山にある東京天文台（当時）の望遠鏡でその存在が確認され、米国でも追認された。ここでも日米の先陣争いがあり、多少の確執の結果、天文学の大御所A. Sandageを主著者に、小田 稔、寿岳 潤、大沢清輝の3名を共著者に含む論文が1966年、『*Astrophysical Journal Letters*』に発表された。理研では、宇宙線研究室の



（左）2010年5月初め、乗鞍岳頂上付近にて。（右）手前に東京大学宇宙線研究所の乗鞍観測所が、山頂部に国立天文台コロナ観測所が見える。

和田雅美 主任研究員（1973~1985年）がいち早くX線天体の研究に着手。続いて松岡 勝 主任研究員（1986~1999年）が着任すると宇宙放射線研究室と改称され、X線を用いた高エネルギー天体物理学をテーマとした。その後2001~2009年は筆者が主任研究員を拝命し、今日に至っている。

日本では現在、2005年に打ち上げられたX線天文衛星「すざく」（理研が大きく貢献）と、2009年に理研が宇宙航空研究開発機構（JAXA）などと協力して国際宇宙ステーションに搭載した全天X線監視装置「MAXI」が連携し、ブラックホール、中性子星、超新星残骸、銀河団、ガンマ線バーストなど広範な分野で世界をけん引している。理研仁科加速器研究センターでは宇宙X線向け偏光計の開発が、理研基幹研究所では最高エネルギー宇宙線の起源を突き止める「JEM-EUSO」計画が進み、さらに生物実験や材料合成を含め理研とJAXAの連携協力協定が締結されるなど、理研発の宇宙研究が盛り上がりつつある。

これらを受け昨年11月27日、シンポジウム「宇宙線の発見から100年、X線天体の発見から50年」が理研和光研究所の大河内記念ホールで開催された。OBから若手まで三世代相当のおよそ100名が参加。宇宙線やX線天体に関する話題に加え、中野明彦（宇宙生物学）、東 俊行（宇宙での原子分子）、香取秀俊（一般相対論のデスクトップ実験）ら主任研究員による気宇壮大な発表があり、理研らしいシンポジウムとなった。

『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。



寄附ご支援のお願い

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。

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

問合せ先：理研 外部資金部 推進課 寄附金担当

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）