

画像：研究最前線「神経発生と病気の仕組みを探る」より

ごあいさつ ②

## 第3期中期計画開始にあたって

特集 ③

## 理研の総合力を発揮する

第3期中期計画スタート

研究最前線 ⑥

## 実験室から農場へ

## ——シロイヌナズナの応用研究が加速

研究最前線 ⑩

## 神経発生と病気の仕組みを探る

SPOT NEWS ⑭

- ・タバコを吸いたい気持ちに関わる二つの脳部位を特定
- ・南部理論「対称性の自発的破れ」の適用限界を打破

TOPICS ⑮

- ・「平成25年度一般公開」開催日のお知らせ
- ・「BIOTECH2013 ー第12回 国際バイオテクノロジー展／技術会議ー」出展のお知らせ
- ・X線自由電子レーザー施設「SACLA」が「第42回 日本産業技術大賞」を受賞

原酒 ⑯

本物の国際言語を求めて

## 第3期中期計画開始にあたって



独立行政法人 理化学研究所 理事長

### 野依良治

理化学研究所（理研）は、1917年（大正6年）に財団法人として創立された、長い歴史を持つ研究所です。その後、株式会社や特殊法人を経て、2003年（平成15年）に独立行政法人理化学研究所として再発足しました。日本で唯一の自然科学の総合研究所として、物理学、工学、化学、計算科学、生物学、医科学など広い分野で先導的な研究を進めています。

わが国は将来にわたる持続的な成長の実現と、直面する社会的重要な課題へ対応すべく、大方針である第4期科学技術基本計画を策定して、戦略的かつ重点的に科学技術を振興しています。理研はこの施策を先駆的に推進する研究機関として、責任を果たさねばなりません。

2013年4月、理研は2017年度末まで5年間にわたる第3期中期計画を開始しました。社会からの負託に応え、使命を全うするため「総合力の発揮」をキーワードに体制を刷新し、決意を新たに計画達成に臨みます。理研は、知の根源となる基礎科学、そして卓越した技術開発を推進するとともに、多様な連携と融合により社会に貢献する知の創出を目指します。



2013年4月、理研は独立行政法人としての  
第3期中期計画（2013～2017年度）をスタートさせた。  
それに伴い大きな組織改革を行い、  
新しい研究センターや研究制度を設けた。  
どのような目的で組織改革を行い、何をを目指すのか。  
藤田明博 理事\*に聞いた。

## 理研の総合力を発揮する

### 第3期中期計画スタート

#### ■ 分厚い基礎研究を基盤に

——まず、第2期中期計画（2008～2012年度）を振り返ってください。

藤田：理研には大きく三つの研究群がありました。一つ目は新しい研究領域を開拓し育てる「基幹研究所」。二つ目は脳科学や発生・再生科学などのライフサイエンスを中心に、国や社会のニーズを踏まえた課題を解決する研究を行う「戦略研究センター群」。三つ目はバイオリソースや大型放射光施設「SPRING-8」など、研究基盤の整備・共用・利用研究を進める「研究基盤センター群」です。

研究基盤については、五つの国家基幹技術のうちの二つ、スーパーコンピュータ「京」とX線自由電子レーザー施設「SACLA」の開発を理研が担当し、第2期中に完成させて世界最高水準の性能を達成することができました。

そして2010年4月には、イノベーションにつながる成果の創出を目指し「社会知創成事業」を立ち上げ、二つの取り組みを進めてきました。一つは、企業と理研の研究者同士が一体となってチームを組み、そこを“バトンゾーン”として技術移転を進める制度を充実させたこと。もう一つは、組織横断的な研究体制をつくり、基礎研究で生まれた芽を産業界に引き渡す段階まで育て上げる取り組みで、「バイオマス工学研究プログラム」と「創薬・医療技術基盤プログラム」です。後者のプログラムで進めてきた網膜の再生医療技術について今年2月28日、厚生労働省へ「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく審査を申請しました。iPS細胞（人工多能性幹細胞）を使った世界初の臨床研究として期待を集めています。

——昨年、3個目の113番元素を合成したことも、大きな注目を集めましたね。

藤田：日本が初めて元素の命名権を得ることができるかもしれ

ません。そのほか、紹介し切れないほどたくさんの素晴らしい成果を第2期に挙げることができました。

——数々の成果を挙げることであった要因は何ですか。

藤田：理研の基盤は基礎研究です。分厚い基礎研究をもとに、応用につながる戦略研究を進めてきました。基礎研究と戦略研究のバランスを取ってきたこと、それらの研究に研究基盤が大きく貢献したことが要因だと思います。

#### ■ 総合力の発揮

——第3期の方針について教えてください。

藤田：理研は自然科学全般にわたる大規模な総合研究機関です。第3期では「総合力の発揮」をキーワードに、新しい制度や研究センターを設け（図1・2）、事業体制も見直しました。これまでの理研の長い歴史の中で、主任研究員が大きな役割を果たしてきました。第2期では新しい研究領域の開拓は、主任研究員を中核とする基幹研究所が主に担っていました。一方、2000年以降に次々と新設されたライフサイエンス系の戦略研究センターも大きく発展し、卓越した研究者が活躍しています。その研究者たちにも新しい研究領域を開拓する役割を担ってもらい、基幹研究所の機能を理研全体に拡大する。そのために基幹研究所を発展的に改組し、新しい制度を設けました。

その一つが新しい主任研究員制度と理研科学者会議の創設です。戦略研究センターなどの研究者を新たに主任研究員に任命し、それら新しいメンバーを加えた主任研究員の中から理研科学者会議議員を選出しました。その会議で新しい研究領域を開拓するために、どのように研究を進めていくべきか議論し、理事会に提言してもらいます。

——これまで主任研究員は定年制職員に限定されていましたが、戦略研究センターなどの研究者は主に任期制職員ですね。

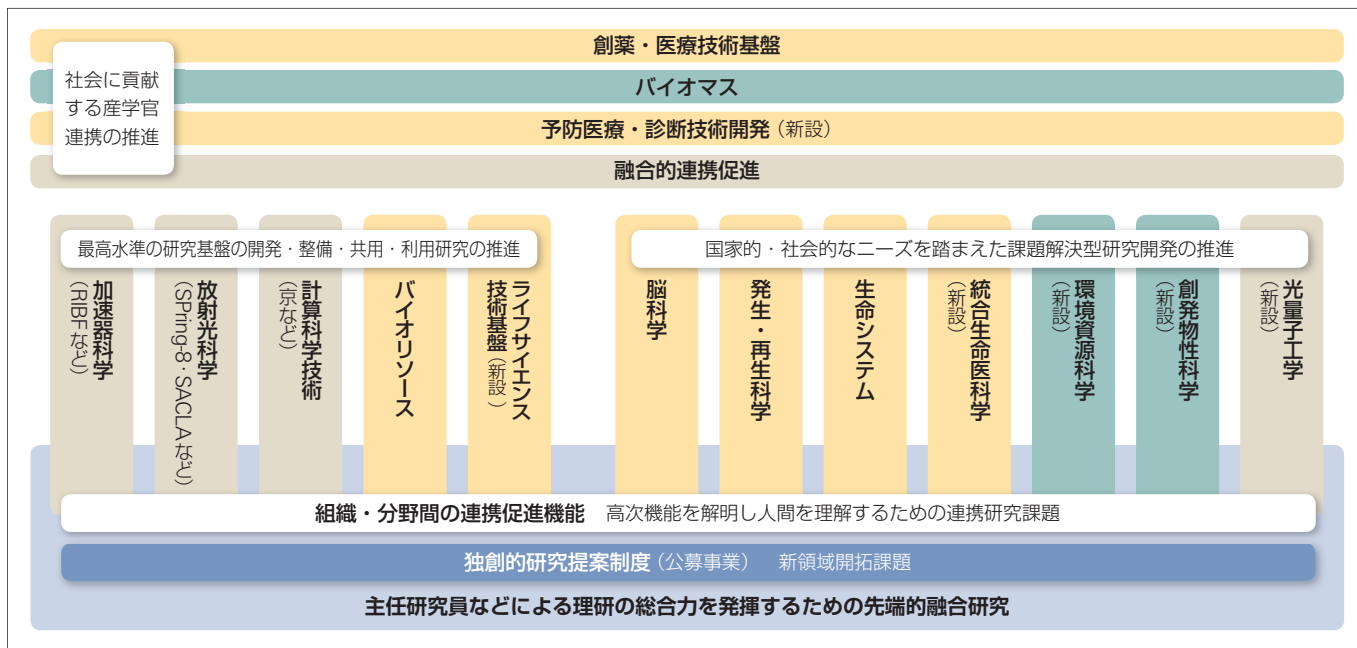


図1 第3期中期計画における研究事業



図2 第2期中期計画からの主な体制変更

藤田：卓越した能力を持つ研究者には、任期制職員であっても長く理研で活躍してもらいたいと考えています。そこで、主任研究員に任命した任期制職員については、60歳ないし65歳までの契約更新を可能にしました。そして新しい研究領域を生み出すための基礎研究に加えて、各センター長のもとで行われている戦略研究も行ってもらいます。従来の主任研究員にも、戦略研究センターを含めた理研全体の総合力を生かした連携研究を推進してもらいます。

そのために、組織横断型の連携研究を促進する二つの制度を新設しました(図1)。一つは、高次機能を解明して人間を理解するための連携研究を行う制度。もう一つは、新しい研究領域を開拓するための独創的研究の提案を、理研全体から公募する制度です。例えば免疫学と発生・再生科学など、組織・分野を横断した共同研究から、新しい研究領域が生まれるかもしれません。

■ グリーンイノベーション

——グリーンイノベーションとライフイノベーションに特化した施策の実現も、第3期の大きな目標の一つとなっています。まず、

## 藤田明博

(ふじた・あきひろ)

理化学研究所 元理事

東京都生まれ。1976年3月、東京大学工学部原子力工学科卒業。1976年4月、科学技術庁入庁。文部科学大臣官房審議官（研究振興局担当）、同省研究開発局長などを歴任し、2008年8月より内閣府政策統括官（科学技術政策、イノベーション担当）。2010年7月～2013年3月、理研理事。2013年4月より文部科学省大臣官房付。



撮影：STUDIO CAC

グリーンイノベーションの実現に向けた取り組みについて教えてください。

藤田：基幹研究所で育ててきた研究領域をさらに大きく発展させ、二つの研究組織を新設しました。

一つは、物質機能創成領域を発展させた「創発物性科学研究センター」です。物理、化学、エレクトロニクス分野の研究者たちが集結して、エネルギー問題の解決に貢献する研究を行います。目標は、超高効率のエネルギー収集・変換を実現することです。有機太陽電池や、熱と電気を相互に変換する技術の開発を進めます。同時に、消費電力の少ないメモリや電子回路、量子コンピュータの実現を目指します。

もう一つは、先端光科学研究領域を発展させた「<sup>こうりょうし</sup>工学研究領域」です。軟X線アト秒パルスレーザーや近接場ナノ光、テラヘルツ光など幅広い波長領域を用いて分子や原子、電子を計測する光科学研究を総合的に行い、革新的技術の開発を目指します。この分野はグリーンイノベーションに限らず広い展開が期待できます。

——植物科学研究センターと基幹研究所のケミカルバイオロジー研究領域の一部などを統合した「環境資源科学研究センター(CSRS)」も、グリーンイノベーションの中核になりますね。

藤田：CSRSでは、生物機能と化学的多様性の理解を礎に「炭素」「窒素」「金属」に関する研究課題を推進し、持続的社会的の実現に挑みます。具体的な目標は、二酸化炭素を原料にしてバイオプラスチックやバイオ燃料をつくる技術の開発、効率的なアンモニア合成法の確立、窒素やリンが乏しい栄養状態でも育つ作物の創出などです。

## ■ ライフイノベーション

——ライフイノベーションについては、どのように取り組むのですか。

藤田：免疫・アレルギー科学総合研究センターとゲノム医科学研究センターを統合して「統合生命医科学研究センター」を新設しました。ゲノム医科学研究センターではゲノム（全遺伝情報）のレベルで、免疫・アレルギー科学総合研究センターでは免疫システムを総合的に理解することで、病気のメカニズムを解明してきました。その二つの研究センターを統

合することにより、ゲノムから細胞、組織、身体全体に至るまで、各階層での知見を統合して病気のメカニズム全体を明らかにし、予防法や治療法の開発を目指します。

——ライフサイエンス系の研究基盤も統合しましたね。

藤田：さまざまな種類の細胞の中でどの遺伝子が発現し、どのような生体分子が働いているかを網羅的に調べるオミックス基盤研究領域、タンパク質の構造と機能の解析を行う生命分子システム基盤研究領域、そして身体の中での分子の動きを可視化する分子イメージング科学研究センターの三つを統合し、「ライフサイエンス技術基盤研究センター」を新設しました。

——これまでも創薬・医療技術基盤プログラムなどでは、ライフサイエンス系の研究基盤を横断的に活用して研究を進めてきました。

藤田：三つを統合することで、そのような横断的研究をさらにスムーズに推進できるようにします。またそれぞれの技術を独自に進展させるだけでなく、統合により新しい技術基盤が生まれることを期待しています。

——社会知創成事業の新しい取り組みは。

藤田：「予防医療・診断技術開発プログラム」をスタートさせました。病気になる前、あるいは初期にその兆候を見つけて予防・治療することで、多くの人が健康で長生きできるようにし、医療費を大幅に節減することを目指します。そのために、血液や尿に含まれるさまざまな病気の兆候を示す“分子バイオマーカー”を突き止めます。理研ではすでに、予防医療・診断技術の芽となるさまざまな研究が行われています。それらの研究を集中的に促進します。

——超高齢社会の日本にとって極めて重要な課題ですね。

藤田：そのような国や社会が求めるライフイノベーションやグリーンイノベーションにつながる革新的な成果を生み出すには、基礎研究をさらに充実させる必要があります。そして、ここで紹介した組織改革に合わせて事務組織の改革も行うことにより理研の総合力を発揮して、大きな成果を挙げることを目指します。

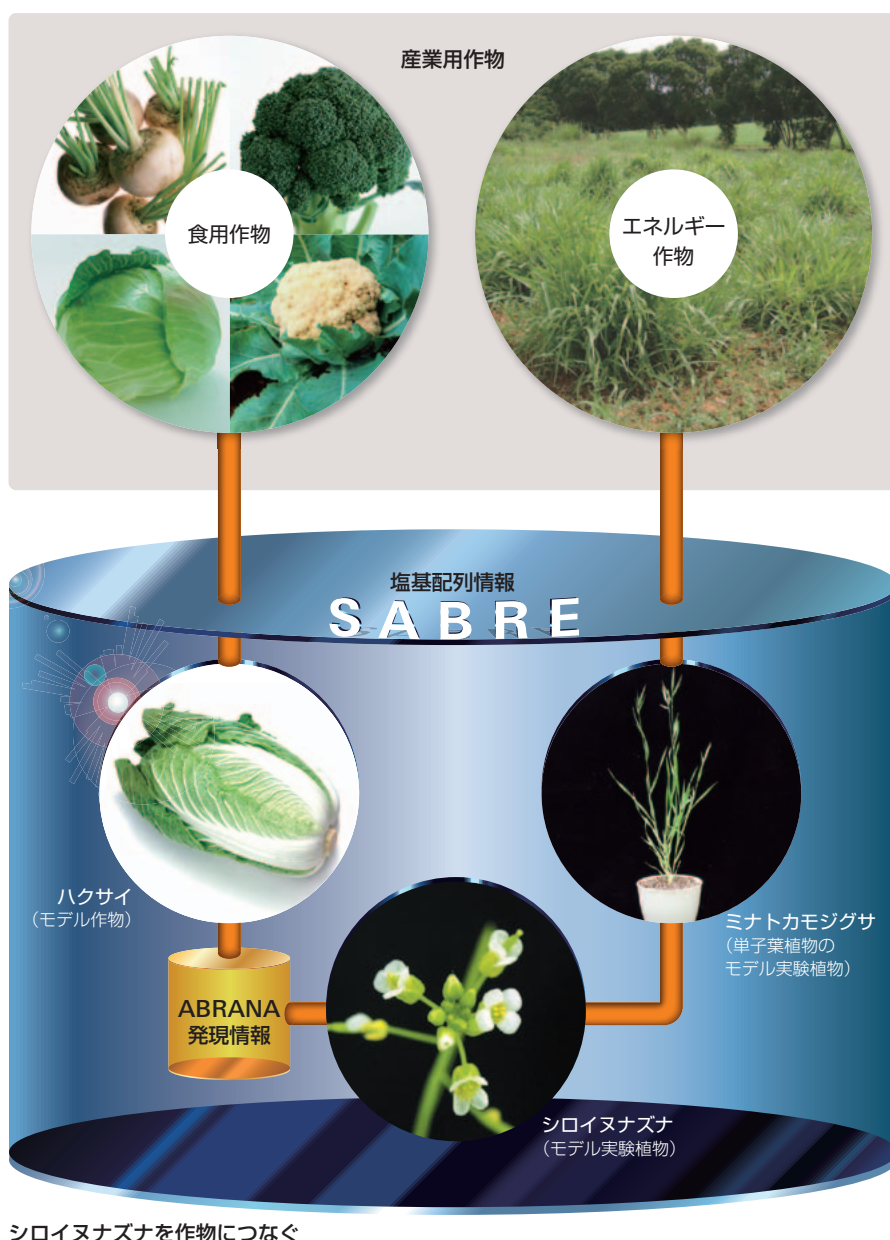
(取材・構成：立山 晃/フotonクリエイト)

※ 取材日、2013年1月30日。藤田明博 理事は2013年3月31日をもって退任しました。



モデル実験植物であるシロイヌナズナのゲノム（全遺伝情報）の塩基配列の解読が終了したのが2000年。それから10年以上が経過し、シロイヌナズナを用いた基礎研究の成果を作物などに応用する段階にきている。理研バイオリソースセンター 実験植物開発室は、シロイヌナズナとハクサイの塩基配列情報と遺伝子発現の情報を比較できるデータベース「**ABRANA**」を開発。ほかの作物への展開も狙っている。さらに新しいモデル実験植物であるミナトカモジグサ（図2）の基盤整備に着手した。ミナトカモジグサで明らかになったことを牧草など大型の草本へとつなげ、食料と競合しない植物からのバイオマスの生産を目指す。「植物科学研究はこんなに社会の役に立つのだ、ということアピールしていきたい」と小林正智室長は語る。

## 実験室から農場へ ——シロイヌナズナの応用研究が加速



### ■ シロイヌナズナ研究の転換点

「2010年、シロイヌナズナを使った研究は大きな転換点を迎えました」と小林正智室長。モデル実験植物の代表格であるシロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) は、アブラナ科の一年生の植物である。草丈は40cmほどで、室内の蛍光灯の光でも栽培が可能で、種子をまいてから2ヶ月ほどで次の世代の種子をつける。実験に使いやすいため、植物のさまざまな現象や機能を理解する基礎研究で盛んに利用され、2000年12月には高等植物として初めて全ゲノムが解読されている。

シロイヌナズナ的全ゲノム解読を受け、2001年から国際プロジェクト“Arabidopsis 2010 Project”が開始された。その目標は、2010年までに約2万7000個といわれるシロイヌナズナ的全遺伝子の機能を確認することだ。

プロジェクトの最終年である2010年6月、日本で国際シロイヌナズナ研究会議が開催された。理研の植物科学研究センター (PSC) とバイオリソースセンター (BRC) が会議を主催。参加者は1300人を超え、その半数が海外からで、参加国は32ヶ国にも上った。「10年間のプロジェクトが終了した後、シロイヌナズナひいては植物科学研究が今後どの方向に進むのか、皆さん興味があったのでしょう」と小林室長。

## 小林正智 (こばやし・まさとも)

バイオリソースセンター  
実験植物開発室 室長

1957年、東京都生まれ。農学博士。東京大学農学部農芸化学科卒業。東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程修了。理研筑波ライフサイエンス研究センター研究員などを経て、2001年より現職。



撮影：STUDIO CAC

会議のテーマは“2010 and beyond”。シロイヌナズナ全ゲノム解読後の10年間の総括と今後について、活発な議論が行われた。そして今後のシロイヌナズナ研究について、五つの大きな柱が立てられた。「最も重要な柱は、“実験室から農場へ”という応用研究の推進です」と小林室長。「シロイヌナズナを用いた基礎研究によって重要な情報が大量に得られています。それを作物に応用すべき段階にきたのです」

### ■ さまざまな植物種の遺伝子情報を串刺しに

実験植物開発室では、2010年以前から“実験室から農場へ”を意識した研究開発を、世界に先駆けて進めてきた。その一つが、BRCの情報解析技術室（深海薫室長）と共同開発し、2007年に公開したデータベース“SABRE”である。

実験植物開発室では、BRC設立の2001年以降、国家プロジェクト“ナショナルバイオリソースプロジェクト”の中核機関としてシロイヌナズナの種子や遺伝子、培養細胞などのリソースを収集し、保存・提供する業務を行ってきた。シロイヌナズナだけでなく、ヒメツリガネゴケ、タバコ、ポプラ、キャッサバなどの遺伝子も扱っている。「私たちが持っているリソースを活用できないかとずっと考えてきました。いろいろな植物種の遺伝子情報を串刺しにして結び付けようというのが、“SABRE”です」。“SABRE”は、サーベルやフェンシングの剣を意味する。

調べたい遺伝子名やキーワードを

“SABRE”に入力すると、シロイヌナズナやタバコなどBRCが持っている植物種の類似遺伝子や関連情報を得ることができる。世界中の研究者によって得られたシロイヌナズナの情報が集められているデータベース“TAIR”と連携していることも大きな特徴だ。ある植物種では初めて見つかった遺伝子でも、シロイヌナズナに類似遺伝子があれば、機能を推測することができる。2013年春からは、植物ゲノムデータベースの統合プロジェクトと情報解析技術室の支援により、理研以外の研究機関のデータベースにもアクセスできるように拡張される。

### ■ シロイヌナズナからハクサイへ

「“SABRE”だけでは、シロイヌナズナの情報を応用研究につなげるには不十分です。そのデータベースを使っているのは、基礎研究の研究者だけだからです。では、何をすべきか。繰り返し議論した結果、ハクサイをターゲットにすることに決めました」

なぜハクサイなのだろうか。その理由を小林室長は「ハクサイはシロイヌナズナと同じアブラナ科だからです。ハクサイの全ゲノムを解読しようという国際プロジェクトも進んでいました。そして、BRCのある茨城県はハクサイの産地です」と説明する。

実験植物開発室は2009年度から、岡山県農林水産総合センター 生物科学研究所、農業・食品産業技術研究機構 野菜茶業研究所と共同で、ハクサイの完全長cDNAの整備を開始した。cDNAとは、ゲノムの中からタンパク質をつく

る遺伝子だけを写し取ったmRNA（メッセンジャーRNA）を鋳型にしてつくられたDNAである。そして、あるタンパク質をつくるすべての情報を持っているものを、完全長cDNAと呼ぶ。完全長cDNAを使うと、遺伝子の完全な構造が分かり、タンパク質を合成して機能を調べることもできる。研究グループは約1万種の完全長cDNAをつくることに成功した。

一方、国際ハクサイゲノム解読プロジェクトは、中国、イギリス、韓国が中心となって進められてきた。ハクサイのゲノムは約5億塩基対とされるが、その55.1%に相当する塩基対を解読。そして、約4万個の遺伝子があることを2011年に明らかにした。

「私たちは国際ハクサイゲノム解読プロジェクトと連携して、ハクサイとシロイヌナズナの塩基配列を比較しました。その結果、両者に約90%という高い類似性があることが分かりました。シロイヌナズナの遺伝子についてはたくさんの情報が蓄積されていますから、それと比較す

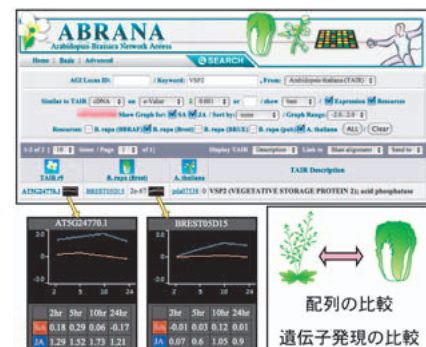


図1 データベース“ABRANA”

シロイヌナズナとハクサイは同じアブラナ科の植物である。“ABRANA”はシロイヌナズナとハクサイの塩基配列情報と遺伝子発現の情報を比較することができる。

ることで、ハクサイの遺伝子の機能を推定することができます」。この成果は、科学雑誌『*Nature Genetics*』の2011年8月28日付けオンライン版に掲載された。

### ■ データベース“ABRANA”

「目標は、シロイヌナズナの情報を活用してハクサイの有用な遺伝子を見つけ、品種改良などに役立て、“実験室から農場へ”を実現することです」。そこで、小林室長は戦略を立てた。「シロイヌナズナはあらゆる生物現象の研究に使うため、すべての遺伝子のcDNAを集めて、その機能を明らかにすることを目指しています。しかし、作物への応用を目的とした場合、“すべて”を目指す必要はありません。人手と時間、そしてお金



図2 ミナトカモジグサ

イネ科の一年生の単子葉植物。イネ科の中でもコムギと同じイチゴツナギ亜科に属する。イチゴツナギ亜科の植物としては初めて、2010年に全ゲノム塩基配列が解読された。実験植物開発室は平成25年度から研究用の種子を提供する。

をできるだけかけず、いかに効率化するか重要です。そこで私たちは、ストレス応答に関わる遺伝子に絞ることにしました」

作物は、高温や低温、乾燥、塩、病害虫などさまざまなストレスを受け、それが収穫量や品質を左右する。ストレスに強い作物の創出が求められているのだ。シロイヌナズナではストレスに関連する遺伝子がすでにたくさん見つかり、研究も進んでいる。そこでまず、これまでにつくったハクサイのcDNAの中からシロイヌナズナのストレス関連遺伝子と似た塩基配列を持つものを約2000個選び出した。そして、ハクサイのそれぞれの遺伝子がどのような条件下で発現するかを網羅的に調べることができマイクロアレイを新たに開発。実験を重ね、ハクサイの遺伝子発現の情報を蓄積させてきた。

そして2011年、データベース“<sup>ア</sup><sup>ブ</sup><sup>ラ</sup><sup>ナ</sup> ABRANA”として公開した(図1)。「“ABRANA”は、塩基配列の情報だけでなく、遺伝子発現の情報についてもシロイヌナズナとハクサイを比較できる画期的なデータベースです」。そう語るのは、“ABRANA”の開発の中核を担っている実験植物開発室の安部 洋 専任研究員(以下、研究員)である。「“ABRANA”は、大学の農学部や農業試験場、種苗会社など、植物の応用研究をしている研究者に見てもらいたいとの思いで開発しました」

シロイヌナズナのデータベースでは、事細かにすべての情報を入れることが常識だ。しかし、それではどうしても分かりにくくなる。「まずは、データベース

に関心を持ち実際に見てもらえるように、詳細な情報は切り捨てても感覚的に分かりやすいことを目指しました。例えば、遺伝子発現の情報をシロイヌナズナのデータベースと同じ方法で表示していたのですが、見方が分からないという意見があり、一目で分かる折れ線グラフに変えました」

反響は? 「まだ具体的な応用研究に進んだ例はありませんが、“こんなことをやりたい”という話はあちこちで出ています。“ABRANA”を利用して、病害虫に強いハクサイが生まれる日を期待しています」と安部研究員。

“ABRANA”の公開後、小林室長は「理研ではハクサイの育種をやるのですか」という質問をよく受けるという。「私たちが直接ハクサイの育種をやるつもりはありません。シロイヌナズナの情報を作物につなげる試金石としてハクサイを扱っているのです。アブラナ科にはキャベツやブロッコリー、ダイコン、ナタネなどさまざまな作物があります。ハクサイで整備した情報がこれらの作物にも役立つことを狙っています」(タイトル図)

### ■ 新しいモデル実験植物、ミナトカモジグサ

「シロイヌナズナで得られた情報が作物に応用されていないのには、実は大きな理由があるのです」と小林室長。「シロイヌナズナは双子葉植物ですが、イネやコムギなど穀類の多くは単子葉植物です。系統的に離れているため、シロイヌナズナとハクサイのように簡単にはつながりません。そこで私たちは今、単子葉



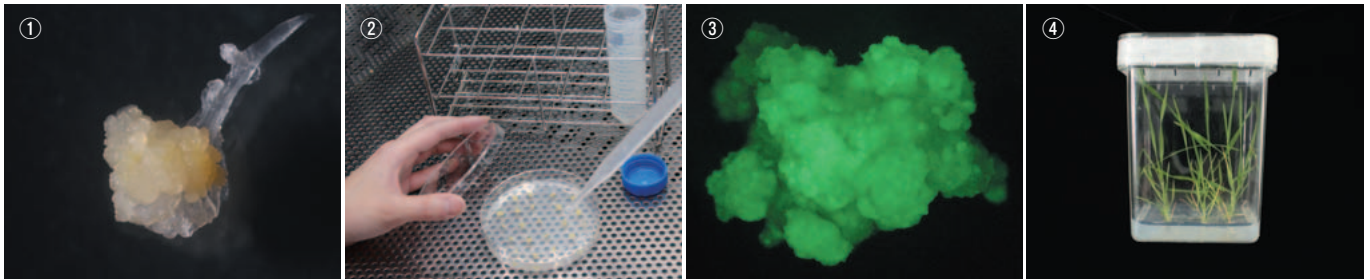


図3 ミナトカモジグサへの遺伝子導入

①成熟していない種子の胚を培養してカルスという細胞の塊をつくる。②導入したい遺伝子を組み込んだアグロバクテリウムを含む液にカルスを浸す。③アグロバクテリウムに感染し、遺伝子が導入された細胞を増やす。④根や葉が出てきて成長したら鉢に移して栽培する。

のモデル実験植物としてミナトカモジグサ (*Brachypodium distachyon*) に注目し、基盤整備を進めています」

ミナトカモジグサは、草丈30cmほどで、実験室の蛍光灯の光で育ち、種子をまいてから3ヶ月ほどで次世代の種子をつける (図2)。欧米ではコムギの研究の一部が利用していたが、日本では、2010年に発足した理研のバイオマス工学研究プログラム (BMEP) が紹介するまで、ほとんど知られていなかった。BMEPは革新的技術を開発することで、化石燃料を消費する社会から、植物が作り出すバイオマスを利用した持続型社会への転換を目指している理研内の組織横断型のプログラムで、実験植物開発室も参加している。

「化石燃料に代わるバイオマス燃料が注目されていますが、コムギやトウモロコシなどの穀類を原料としているため、食料と競合しています。私たちは、ミナトカモジグサを研究することで、食料と競合しない植物を使ったバイオマスの生産につなげることを目指しています」と小林室長は解説する。

シロイヌナズナがモデル実験植物としてこれほど広まったのは、遺伝子や細胞を扱う技術が開発され、リソースと情報

が整備されたからだ。ミナトカモジグサでも技術、リソース、情報を整備する必要がある。その大役を任されているのが氷室泰代 特別研究員 (以下、研究員) である。BMEPバイオマス研究基盤チームに所属し、実験植物開発室を舞台に活動している。

現在は、遺伝子機能の解析や作物の品種改良に不可欠な遺伝子導入技術を開発中だ。シロイヌナズナに遺伝子を導入する場合、アグロバクテリウムという微生物のプラスミド (核外の環状のDNA) に組み込んで、葉から感染させる。しかしミナトカモジグサにはアグロバクテリウムが感染しにくいいため、この方法が使えない。「ミナトカモジグサの場合は、まず穂が出たばかりの成熟していない種子の胚を培養してカルスという細胞の塊をつくります。そのカルスにアグロバクテリウムを感染させ、遺伝子が導入された細胞を選抜して増やします (図3)。シロイヌナズナと比べると、とても手が掛かります」

ミナトカモジグサに遺伝子を導入できるのは、実験植物開発室でも氷室研究員だけだ。「氷室研究員は牧草の研究をしていました。そのときの知識と技術が生きているのです」と小林室長。「草丈

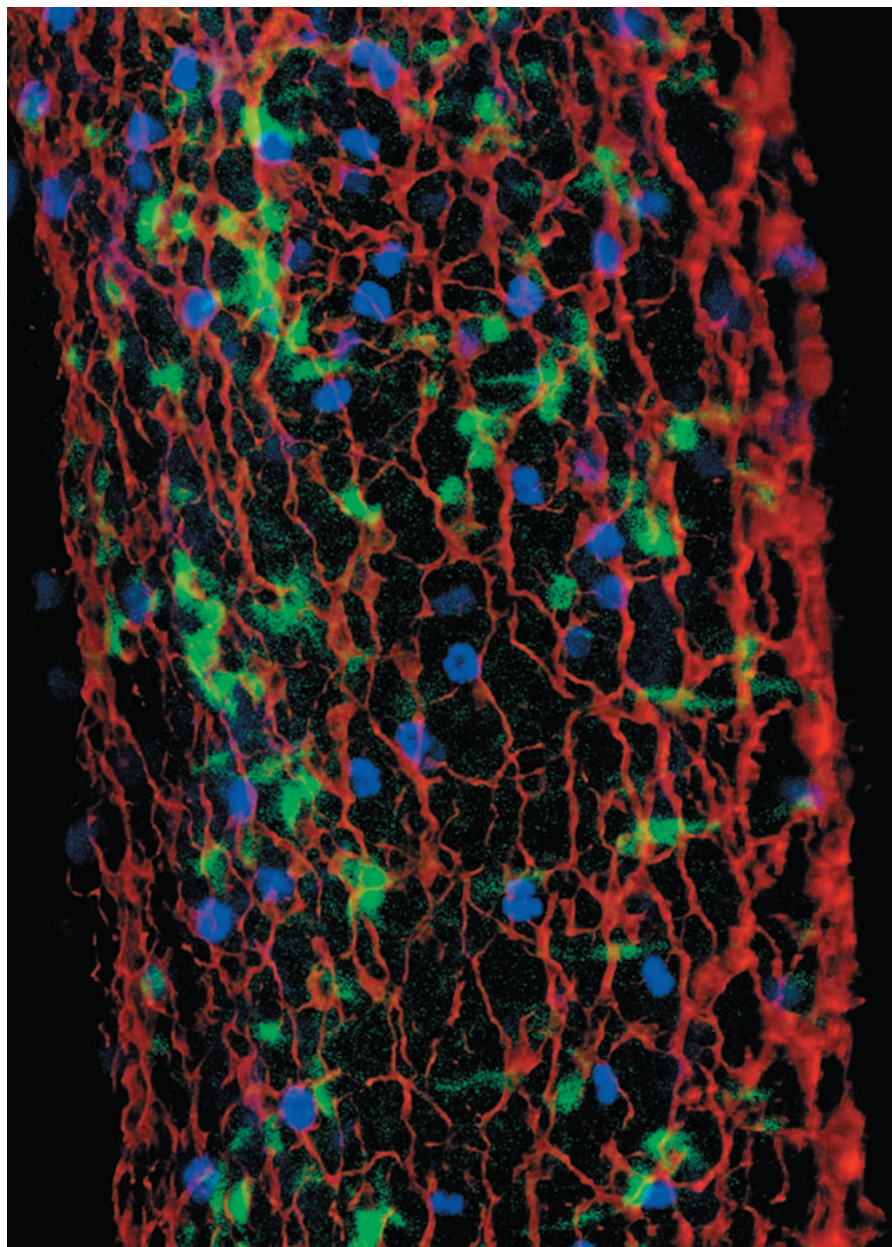
が2mにもなる牧草の研究をしていたので、ミナトカモジグサを初めて見たときは、“これで何ができるのだろうか”と半信半疑でした。しかし、ミナトカモジグサは実験室で栽培ができ、世代交代のサイクルも短いので、牧草を使っていたときと比べて研究の進展が格段に速い。モデル実験植物の力を実感しました。今は、ミナトカモジグサがモデル実験植物として使える基盤を整備し、研究成果を牧草などの大型の草本植物、エネルギー作物につなげたいと強く思っています」と氷室研究員。

小林室長は最後にこう語った。「基礎研究と応用研究の間の谷を埋めなければ、社会に貢献する植物科学にはなれません。その谷を埋めることができるのは、技術とリソースと情報、つまり私たちがやっている基盤整備なのです。とてもやりがいのある仕事です」

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

胃や腸に張り巡らされた腸管神経系は、“第二の脳”とも呼ばれる、体内で最も複雑な末梢神経系だ。その神経系は発生の過程で、神経の前駆細胞が腸管に沿って一方向に移動していくことで形成される、と考えられてきた。ところが2012年、神経分化・再生研究室の榎本秀樹 特別主管研究員たちは、前駆細胞の一部が小腸を飛び出し、大腸へ近道移動することを発見。この発見は、大腸の腸管神経系の一部が先天性に欠損するヒルシュスプルング病の原因解明に新たな視点を与えた。さらに研究室では、交感神経などのできる神経芽腫という小児がんについても神経発生の視点から研究を進めている。

## 神経発生と病気の仕組みを探る



腸管を網目状に覆う腸管神経系

### ■ 小児外科の臨床から基礎研究へ

1988年、千葉大学医学部を卒業した榎本秀樹 特別主管研究員（以下、主管）は小児外科の医師として働き始めた。「神経芽腫という交感神経や腎臓の上の副腎髄質にできる小児がんをたくさん診ました。国内だけで年間200例以上と患者数の多い病気です。死に至ることもあるこの難病を何とか克服できないかと考えていたころ、がんを抑制する遺伝子が発見され始め、基礎研究に興味を持ちました」

神経芽腫ができる交感神経や副腎髄質は、神経堤細胞からつくられる。神経堤細胞は脊椎動物の発生初期に形成され、それが全身へと移動して、末梢神経系やホルモン産生細胞など、多様な細胞や組織へと分化していく。

胃や腸の働きをコントロールする腸管神経系（タイトル図）も、神経堤細胞からつくられる。「腸管神経系の発生過程に障害があると、大腸の末端で腸管神経系ができなくなるヒルシュスプルング病になります（図1中）。新生児の5000人に1人の割合で起きる先天性の病気です。その患者さんの外科手術も担当しました。やがて私は、神経堤細胞と神経発生の仕組みを探ってみたいと思うようになりました」

### ■ “第二の脳”は、長距離移動でつくられる

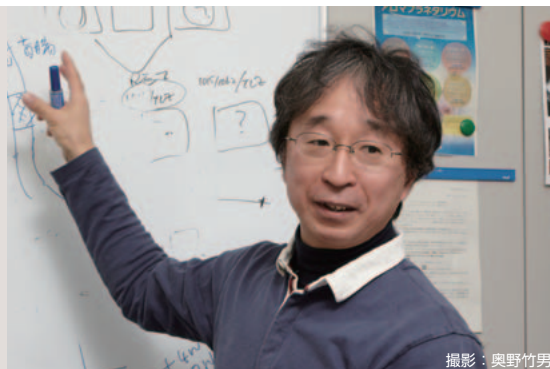
1992年、大学院博士課程に進学した榎本主管は、1997年にワシントン大学医学部にポスドク（博士研究員）として赴任した。「研究室のボスから、神経栄



## 榎本秀樹 (えのもと・ひでき)

発生・再生科学総合研究センター  
神経分化・再生研究室  
特別主管研究員

1961年、宮崎県生まれ。医学博士。千葉大学医学部医学科卒業。千葉大学医学部小児外科、東京大学医学部形成外科にて臨床に従事。千葉大学大学院医学研究科博士課程(外科学)修了。ワシントン大学医学部病理学教室 研究員を経て、2002年より現職。



撮影：奥野竹男

養因子GDNFを受け取る受容体タンパク質GFR $\alpha$ 1の遺伝子を欠損したマウスをつくることを命じられました。そのノックアウトマウスをつくって組織を解析したところ、腸管神経系がなくなっていました。さらに、さまざまな遺伝子のノックアウトマウスをつくっては、末梢神経の発生にどのような影響が及ぶかを調べる研究を続けました」

2002年、榎本主管は理研発生・再生科学総合研究センター(CDB)に神経分化・再生研究室を立ち上げ、腸管神経系の発生の仕組みを研究ターゲットの一つにした。

神経系の発生には、細胞の移動が深く関わる。中でも、胃から大腸の壁の中につくられる腸管神経系は、細胞が最も長い距離を移動して形成される。神経堤細胞が咽頭や食道の壁に進入し、腸管神経の前駆細胞となり、胃・小腸・大腸・肛門へと移動していく。そして筋肉や粘膜から成る腸管の壁の中に、腸管神経細胞が網目状に張り巡らされ、神経回路が作られる。その腸管神経系が腸管の運動や消化酵素などの分泌、血流などを調節することで、食べ物が消化・吸収され、生命活動が維持されている。そのような腸管の調節を脳からの指令を受けずに実行できる腸管神経系は、“第二の脳”とも呼ばれている。

### ■ スキップエリアの謎

では、腸管神経の前駆細胞はどのように腸管を移動していくのか。前駆細胞が腸管に沿って肛門へと一方向に移動していくことで腸管神経系はつくられ

る、と長らく考えられてきた。しかしそれではうまく説明できないヒルシュブルグ病の症例がある。

「ヒルシュブルグ病の外科手術では、まず病理医が大腸の一部を採取し、神経がないエリアを調べます。その情報をもとに外科医が神経のないエリアを切除し、神経のある大腸の先端を肛門につなぐ手術をします」

ところが、その手術をしても症状が改善しない例がまれにある。「その患者さんを調べると、大腸の末端だけでなく、入口にも神経のないエリアが見つかります(図1下)。神経のある領域をスキップして神経がないエリアが現れることから、この症例は“スキップエリア”と呼ばれています。ところが外科医の中にはスキップエリアを信じない人もいて、病理医の検査に疑いが掛けられることがあるそうです」

なぜ、スキップエリアを信じないのか。発生過程で、前駆細胞が腸管を一方に移動して腸管神経系が作られていくのならば、移動経路の途中にある大腸の入口でなぜ神経細胞ができないのか、説明がつかないからだ。

### ■ 細胞が近道移動していた

前駆細胞は腸管をどのように移動していくのか。特定の前駆細胞が移動・増殖していく過程を詳しく観察することは難しかった。「理研脳科学総合研究センターの宮脇敦史チームリーダー(細胞機能検索技術開発チーム)たちが、紫外線を当てると緑から赤に色が変わるKikumeGRという新しい蛍光タンパク質

を開発しました。私たちは、腸管神経の前駆細胞でKikumeGRがつくられるようにしたマウスを作製してみました」

マウスの胎仔を子宮から取り出し、腸管を含む組織を培養して、観察する技術が開発されている。ただし、身体の中では腸管は発生過程で複雑に形を変えながら伸張していくが、組織培養では変形も伸張もしない。そこで、腸管神経の前駆細胞でKikumeGRがつくられるようにしたマウスから発生各段階の腸管を取り出して培養しながら観察し、発生過程を調べた。

榎本主管たちはまず、受精後12.5日目の腸管を観察。「この時期にはすでに

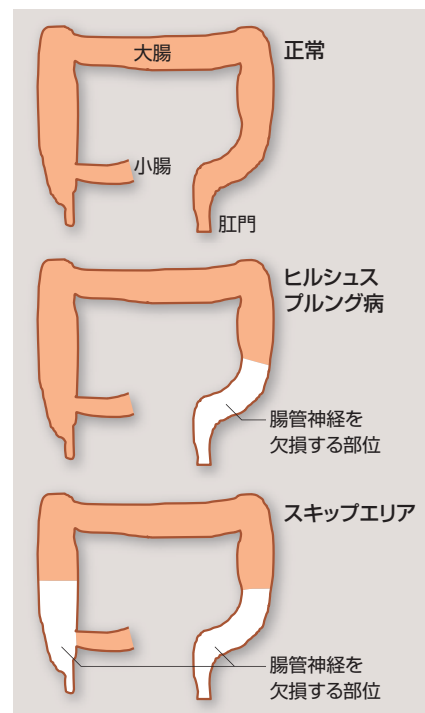


図1 ヒルシュブルグ病

ヒルシュブルグ病では大腸の末端で腸管神経が欠損する。まれに、大腸の末端に加え入口でも欠損するスキップエリアという症例もある。



大腸の3分の1が前駆細胞で覆われています。どの部分の前駆細胞が増殖して残り3分の2を覆い、末端まで到達するのか調べました」

すると先端部の0.2~0.3mmの範囲にある前駆細胞が移動・増殖して、新しい神経系をつくっていくことが分かった。「では、その先端部の前駆細胞はどこから来るのか、1日さかのぼって11.5日目の腸管を調べました」(図2)

この時期は、小腸と大腸が一時的に平行に並ぶ。「驚くべきことに、大腸の前駆細胞は二つの集団に分かれていました。大腸の入口のほかに、小腸と大腸の間にある腸間膜側に一筋の細胞群があることが分かったのです。培養を進めると、その一筋の細胞群が前駆細胞で覆われた領域の先端部をつくることが分かりました」

では、腸間膜側の一筋の前駆細胞群は、どこから移動してきたのか。この実験のクライマックスが訪れた。「10.5日目

の腸管を培養して観察しました(図3)。この一連の実験を担当したテクニカルスタッフの西山千尋さんに、「どうだった?」と尋ねると、「小腸から大腸へ近道していました!」と返ってきました。何と、前駆細胞は小腸を飛び出し、腸間膜を通り抜けて大腸へ近道移動をしていたのです」

これは腸管に沿って一方向に移動するという定説を覆す発見だ。スキップエリアの謎も説明がつく。近道移動する前駆細胞が少ないと、大腸の入口の前駆細胞と融合できず入口にも神経がないエリアができる。さらに近道移動した数が少ないため、大腸末端まで到達できず、そこにも神経がないエリアができるのだ。

「ある会合で近道移動を報告したところ、病理医の人が私のところへ来て、「これでスキップエリアを外科医に信じてもらえる」と感謝されました」

この近道移動の時期に、大腸の壁では神経栄養因子GDNFが発現している。

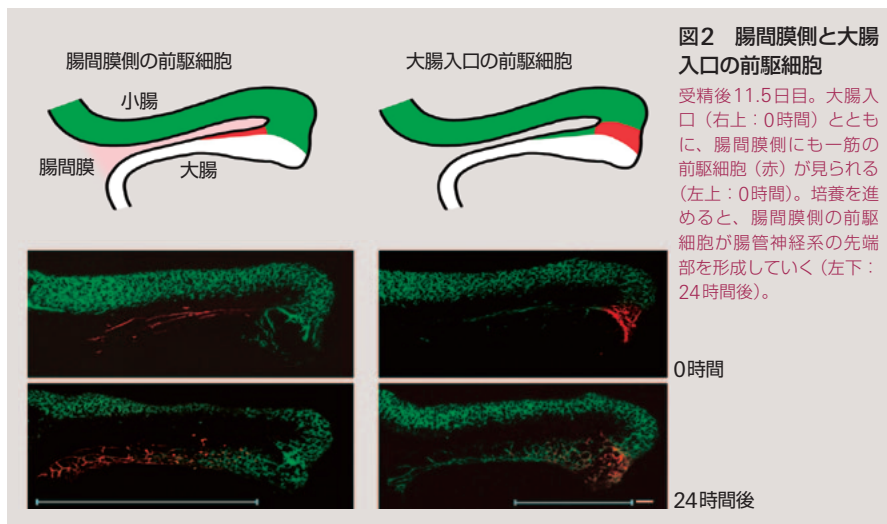
榎本主管たちが、そのシグナルを受け取る前駆細胞の受容体GFR $\alpha$ 1を完全に欠損したノックアウトマウスをつくったところ、近道移動がまったく起きなくなった。「GDNFは前駆細胞を引き寄せて近道移動させる働きをしていると考えられます」

さらに、GDNFのシグナルを受け取る別の受容体の発現を正常の半分以下にした遺伝子改変マウスを解析したところ、近道移動するタイミングが1日以上遅れ、小腸を飛び出した前駆細胞が大腸に進入できないことも分かった。

「マウスの場合、小腸と大腸が平行に並ぶのは、受精後10.5~11.5日に限られます。その24時間のうちに近道移動をしないと、小腸と大腸は離れてしまうため、大腸にたどり着けないのです。この遺伝子改変マウスはヒルシュスプルング病のモデルマウスとして知られていたものです。ほかにも腸管神経系がおかしくなるマウスが多数つくられています。それらを近道移動という視点から調べ直すことで、新しい知見が得られると思います」

近道移動では、腸間膜が細胞移動の足場となっている。「そのため、腸間膜の発生がおかしくなると、近道移動ができなくなる可能性があります。現在、ヒルシュスプルング病の原因遺伝子は10個以上見つかっています。しかし、それらだけでは説明できない症状があり、原因遺伝子はほかにもあると考えられています。近道移動の視点から研究を進めることで、新しい原因遺伝子を特定できるかもしれません」

腸管神経系の発生の仕組みやヒル



#### 関連情報

- 2012年8月20日プレスリリース  
「『第二の脳』と呼ばれる腸管神経系が形成される機構をマウスで解明」
- 2012年9月10日CDBニュース「2つの神経堤症に共通する原因遺伝子*PHOX2B*」

シュスプルング病の原因遺伝子を解明できれば、前駆細胞を移植して腸管神経系を再生する治療法の開発につなげることができると期待されている。

### ■ 神経発生から小児がんを探る

ヒルシュスプルング病は、神経芽腫を併発する例がある。「神経細胞がなくなるヒルシュスプルング病と、異常増殖するがん細胞ができる神経芽腫が、なぜ併発するのか、とても不思議です」

2000年ごろ、併発の原因として*Phox2B*という遺伝子の変異が報告され

た。「それは、呼吸がうまくできない先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) の原因遺伝子として知られていました。血中の二酸化炭素濃度が上がってきたときに、呼吸をしると命令を出す延髄の神経細胞が形成されないために起きると考えられている病気です」

榎本主管たちは、変異させた*Phox2B* 遺伝子を組み込んだマウスをつくり、解析する実験を進めた。「そのマウスは呼吸がうまくできずに死んでしまうため、子どもをつくることができません。そこで、顕微授精の“神の手”を持つ若山照

彦チームリーダー (CDBゲノム・リプログラミング研究チーム) たちの協力を得て、系統を維持しながら解析を進めました。CDBならではの実験です」

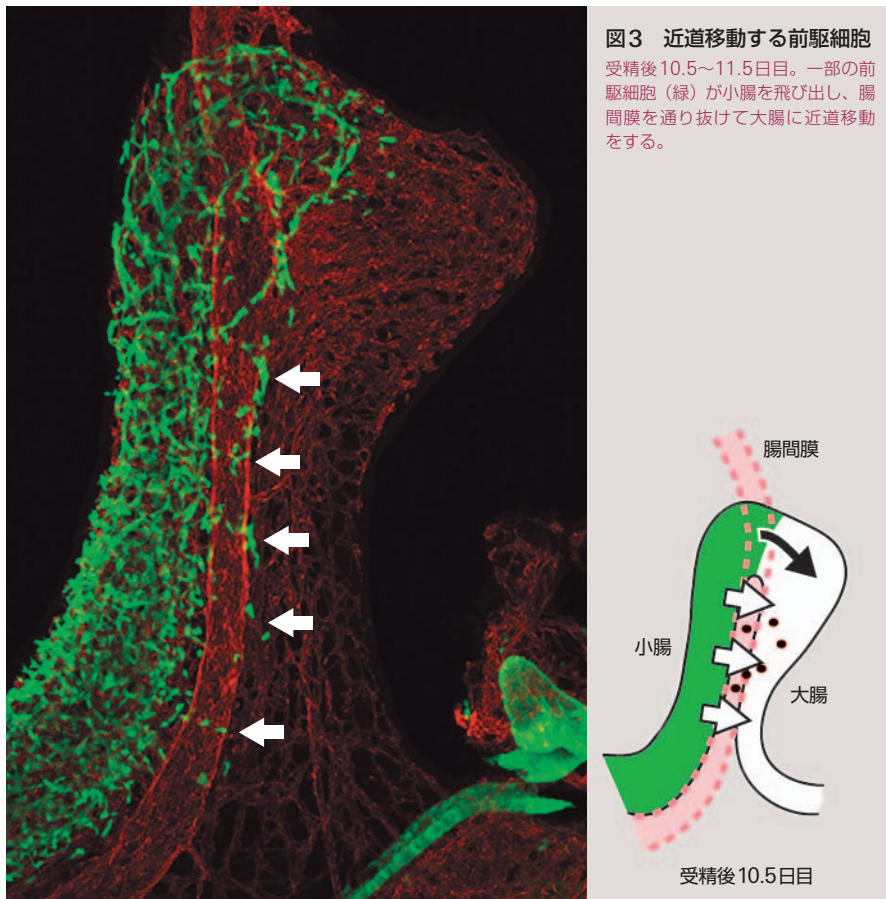
解析の結果、そのマウスでは腸管神経系や交感神経系で、神経細胞の割合が大きく減少し、神経細胞の機能をサポートするグリア細胞の割合が増えていることが分かった。

神経系がつくられるとき、前駆細胞が神経細胞とグリア細胞にバランスよく分化して形成される。*Phox2B* 遺伝子に変異があると、そのバランスが崩れてしまうのだ。腸管神経系で神経細胞の割合が大きく減ることで、神経細胞がないエリアができるヒルシュスプルング病が発症すると推測できる。それではなぜ、神経芽腫が併発するのか。

「それはまだ謎ですが、グリア細胞が増えることが原因かもしれません。最近、グリア細胞はほかの細胞に分化しやすく、病気の原因となることが分かってきました。神経芽腫がどのような細胞からできるのか分かっていません。私たちの実験は、グリア細胞から神経芽腫ができる可能性を示唆しています」

榎本主管は、「神経芽腫のような小児がんを、発生の視点から研究している研究者は少ない」と指摘する。「発生の視点から研究すれば、小児がんだけでなく、大人のがんにも新しい知見をもたらすかもしれません。私はこれからも神経発生の仕組みを探る研究を続け、病気の原因解明に新しい視点を与えることを目指します」

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)



## タバコを吸いたい気持ちに関わる二つの脳部位を特定

2013年1月29日プレスリリース

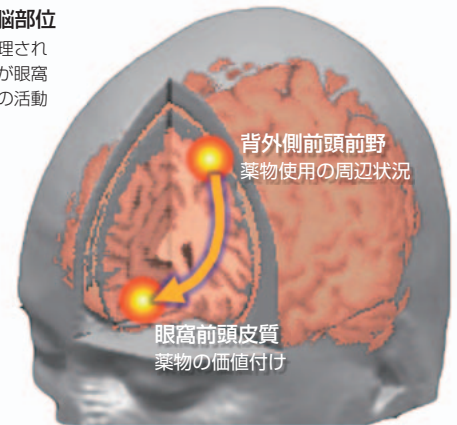
理研分子イメージング科学研究センター 分子プローブ機能評価研究チームの林 拓也 副チームリーダー※らは、タバコを吸いたいという欲求が、脳内の眼窩前頭皮質（前頭前野の腹内側部）と背外側前頭前野（前頭前野の背外側面）の連携により形成されることを解明した（図）。薬物依存症の理解と有効な治療法の開発につながると期待される。マギル大学 モントリオール神経研究所（カナダ）のアラン・ダガー教授らとの共同研究による成果。

喫煙欲求は、他人の喫煙シーンなどタバコを連想させる視覚刺激に誘発され、その欲求の強さは、その場でタバコが入手可能かどうかなど、状況によって変化することが知られている。しかし、このような状況依存性の喫煙欲求の形成が、脳のどこでどのように行われるのかは詳しく分かっていなかった。

研究グループは、男女10人の喫煙者を対象に、①実験終了後すぐに喫煙できる、②実験終了後4時間禁煙する、という状況をつくり、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を用いて、それぞれの状況下でタバコに関連した視覚刺激を与えて脳の活動を

### 図 喫煙欲求に関わる脳部位

背外側前頭前野で認知・処理された喫煙に関わる状況の情報が眼窩前頭皮質へ送られ、同部位の活動を促進または抑制する。



観察、同時に喫煙欲求度も答えてもらった。その結果、眼窩前頭皮質が喫煙欲求の強さに関わること、背外側前頭前野が喫煙可能状況に応じて喫煙欲求を促進することが分かった。さらに、経頭蓋磁気刺激法（TMS）を用いて背外側前頭前野の活動を人為的に抑制すると、喫煙欲求が低下することも分かった。

- ※ 現・理研ライフサイエンス技術基盤研究センター 機能構築イメージングユニット ユニットリーダー
- 本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金「こころの健康科学」の支援を受けて行われた。
- 米国科学アカデミー紀要『*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*』オンライン版(1月28日)掲載

## 南部理論「対称性の自発的破れ」の適用限界を打破

2013年2月20日プレスリリース

理研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の日高義将 研究員は、2008年にノーベル物理学賞を受賞した南部陽一郎博士の理論「対称性の自発的破れ」の適用限界を打ち破る、新たな理論の構築に成功した。

南部理論は、物質の質量の起源や湯川秀樹博士が予言した中間子の存在を説明し、素粒子論や原子核理論に大きく貢献してきた。しかし、自然界には南部理論で説明できる波とは異なる性質を持つ波が存在する。例えば、磁力の起源である

電子のスピン状態が磁石の中を伝搬する「スピン波」がその一つ。南部理論をスピン波に適用すると2種類の波が生まれるはずだが、実際には1種類の波しか観測されない。

日高研究員は南部理論の概念に、森肇博士が1965年に提唱したマイクロな力学からマクロな現象を導き出す「森理論」を融合して、新たな理論を構築。南部理論では説明できなかった波がいくつ現れるかを表す公式（図）により、スピン波では電子のスピンに起因して1種類の波だけが生まれることの説明に成功した。この理論を用いると、素粒子物理や原子核物理に現れる量子的な波だけでなく、空气中を伝わる音波に至るまで、自然界に存在する対称性の自発的破れに起因した波がどのように現れ、どのように伝わっていくかをシンプルな公式（図）で説明できる。

今回の成果は、対称性の自発的破れの本質的理解を大きく前進させるだけでなく、新素材の物性物理や宇宙創成の理解にも貢献すると期待される。

図 日高研究員が証明した南部理論の波とは異なる性質を持つ波の数を表す公式

$$\frac{1}{2} \text{rank} \langle [Q_a, Q_b] \rangle$$

( $Q_a, Q_b$ は保存電荷、 $[, ]$ は量子力学の交換関係、 $\langle \rangle$ は量子統計力学における平均、rankは行列の階数)

- 『*Physical Review Letters*』オンライン版(2月27日)掲載



## 「平成25年度 一般公開」開催日のお知らせ

文部科学省が定める科学技術週間「2013年4月15日（月）～21日（日）“何でだろう？ そういえばほらスタートライン”」の行事として、理研では、下記の通り一般公開を開催します。

理研の最先端の科学研究に親しんでいただくため、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）



|     |                                    |  |   |
|-----|------------------------------------|--|---|
| 場所  | 和光地区<br>〒351-0198<br>埼玉県和光市広沢2-1   | 筑波地区<br>〒305-0074<br>茨城県つくば市高野台3-1-1       | 播磨地区<br>〒679-5148<br>兵庫県佐用郡佐用町光都1-1-1                           |
| 日時  | 4月20日（土）<br>9：30～16：30（入場は16：00まで） | 4月19日（金）13：00～16：00<br>4月20日（土）10：00～16：00 | 4月27日（土）<br>9：30～16：30（入場は15：30まで）                              |
| 問合せ | 広報室<br>Tel：048-467-9954            | 筑波研究所 研究推進部 総務課<br>Tel：029-836-9111（代表）    | 第21回SPring-8施設公開実行委員会事務局<br>播磨研究所 研究推進部 企画課<br>Tel：0791-58-0900 |

## 「BIOtech2013 —第12回 国際バイオテクノロジー展／技術会議—」出展のお知らせ

5月8日～10日に東京ビッグサイトで開催される「BIOtech 2013 —第12回 国際バイオテクノロジー展／技術会議—」に出展します。

アカデミックフォーラム内において、ポスター展示および口頭発表を行います。研究者自らが研究成果について説明するほか、技術導入・開発に関する相談も承ります。

皆さまのご来場をお待ちしております。

|     |   |
|-----|---|
| 日時  | 2013年5月8日（水）～10日（金）<br>10：00～18：00（最終日のみ17：00終了）  |
| 場所  | 東京ビッグサイト（東京都江東区有明3-11-1）  |
| 主催  | リード エグジビション ジャパン株式会社  |
| 入場料 | 5000円（下記URLより事前登録された方および招待券を持参された方は無料）  |
| 詳細  | <a href="http://www.riken.jp/pr/events/events/20130508/">http://www.riken.jp/pr/events/events/20130508/</a> |
| 問合せ | 理研社会知創成事業 連携推進部<br>Tel：048-462-5475 / Email：cs-office@riken.jp  |

## X線自由電子レーザー施設「SACLA」が「第42回 日本産業技術大賞」を受賞

昨年3月に供用を開始したX線自由電子レーザー施設「SACLA（SPring-8 Angstrom Compact free electron LAser）」が、日刊工業新聞社主催の「第42回 日本産業技術大賞（文部科学大臣賞）」を受賞しました。SACLAの開発に携わった9者との共同受賞です。

「日本産業技術大賞」は、革新的な大型産業設備・構造物や先端システム技術を毎年選定し、その開発・実用化に顕著な成果を挙げた企業やグループを表彰するものです。

SACLAの受賞は、匠の技ともいえるわが国の最先端技術を結集することによって、欧米の同種施設と比べて大幅なコンパクト化に成功したこと、さらに世界最高性能のX線レーザーを発振し、当初計画通り供用運転を開始したことが高く評価されたものです。



## 本物の国際言語を求めて

Jens Wilkinson ジェンズ・ウィルキンソン

外務・研究調整部 研究協力課 翻訳チーム

私は外務・研究調整部に所属し、外国人研究者に働きやすい環境を提供するための支援業務に携わっている。日本語を英語に翻訳したり、英語の文章の校正をしたりと、すべての業務が深く「言語」に関わっている。そのため、趣味は言語とまったく関わりのないものと想像される方がいるかもしれないが、私は「言語オタク」で、週末も言語の勉強をよくしている。ただし、英語や日本語などの「自然言語」ではなく、人間がつくった「人工言語」だ。私の人工言語への強い関心は、子どものころの経験が影響している。米国で生まれ、8歳のときに親の都合でフランスに引っ越したため、母国語以外でコミュニケーションを取る難しさに苦労させられたのだ。

現在、ビジネスや科学技術の世界では、英語が大きな役割を果たしているが、問題がないとはいえない。それは発音の難しさ、複雑な文法、不規則なルールなどだ。意味はほとんど同じなのに、違う場面で違う単語を使わなければいけないという難点もある。さらに、国際的な多くの場面で英語が使われていることから、英語のネイティブスピーカーが得をするという不公平もある。一方、人工言語は「なにになに国の言語ではない言語」なので、ネイティブスピーカーは一人もおらず、みんなが公平に使える。

最も有名な人工言語は19世紀につくられた「エスペラント語」だが、これまでに開発された人工言語は数千種類にも上る。日本人の水田扇太郎せんたろうさんがつくった「ノシロ語」もその一つだ。私は最初、エスペラント語を習おうとしたが、エスペラント語にはヨーロッパ言語の影響が強く表れていた。せっかく新しい言語を習うのであれば世界中の言語の影響を受けているものがないかと思い、探したが、そのような言語は見つからなかった。そこで、本当のオタクになって自分で言語をつくるしかないか決め、「新パトワ語」をつくり始めた。新パトワ語をつくる際には、さまざまな工夫をした。例えば、発音しにくい音を使用しない、文法は簡単で規則的にする、単語は複数形などに変化しない、語彙は短いこいが豊かな表現を可能



写真・著者(左)とRisto Kupsalaさん

にする、など。そして、単語は英語、中国語、ヒンディー語、スワヒリ語、アラビア語、ロシア語、インドネシア語、さらに日本語から導入した。結果として、新パトワ語を学ぶことは、世界中のいろいろな文化圏で使用されている言語を学ぶことになる。われながら素晴らしいアイデアだったと思う。

ただ、一人で作っていても面白くない。そこで今は、新パトワ語を一時棚上げにして、ロシアやリビアなど世界中に散らばっている何人かの仲間と議論を重ね、理想的な「国際言語」を開発している。開発の中心メンバーであるフィンランド人のRisto Kupsalaさんとは、リアルな世界では一度も会ったことがないので、一緒に並んでいる合成写真をつくってみた(写真)。新しい言語の開発は、オタクな世界にふさわしく奥が深い。10年ぐらい前から始めて、ようやく「バンドゥニア語」として一つの形になりつつある。新パトワ語と同じ精神を持つバンドゥニア語は、今年中にある程度完成させる予定だ。

ここで紹介した言語について興味のある方は下記URLをご覧ください。

・新パトワ語：<http://patwa.pbworks.com>

・バンドゥニア語：<http://www.pandunia.info>

### 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。

問合せ先 ●理研 外部資金部 推進課 寄附金担当

Tel: 048-462-4955 Email: kifu-info@riken.jp (一部クレジットカード決済が可能です)



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