

画像：研究最前線「匂いと行動。その間をつなぐ。」より

研究最前線 ⑫

“生きている材料”をつくる

研究最前線 ⑥

匂いと行動。その間をつなぐ。

特集 ⑩

基礎科学と医療をつなぎ、健康寿命を延ばす

予防医療・診断技術開発プログラム

林崎良英プログラムディレクターに聞く

SPOT NEWS ⑫

- ・丸ごと解析でヒジキ中の成分の季節変化を捉えた
- ・遺伝子発現を抑制するポリコム複合体が、活性化も制御
- ・ケタミンの抗うつ作用にはセロトニン神経系が関与

FACE ⑭

放射光を使い、物質の機能を生み出す電子を見る研究者

TOPICS ⑮

- ・「平成26年度 一般公開」開催のお知らせ
- ・創発物性科学研究センター新研究室主宰者の紹介

原酒 ⑯

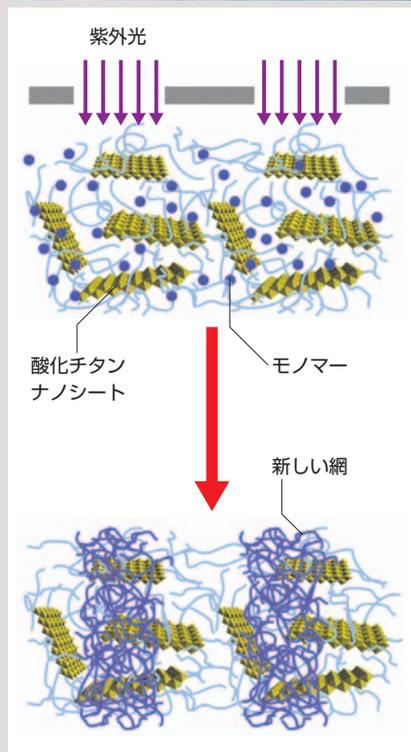
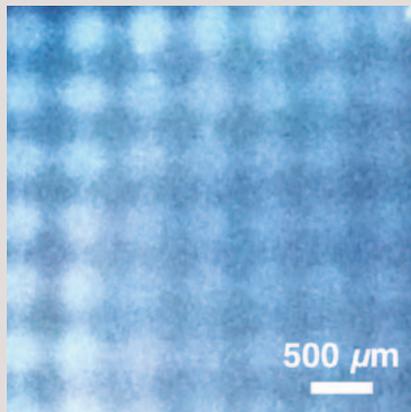
書道と空手道から学んだ四つのこと

心臓のように拍動する、
 シヤクトリムシのように自ら一方向へ移動する、
 生体膜のイオンポンプのように物質を出し入れする
 —そのような、まるで“生きている材料”をつくり出すことを、
 石田康博チームリーダーは目指している。
 液体でも固体でもないゲルや液晶などの柔らかい物質を用いて、
 自ら動く材料を開発する研究を紹介しよう。

“生きている材料”をつくる

A 情報の書き込み

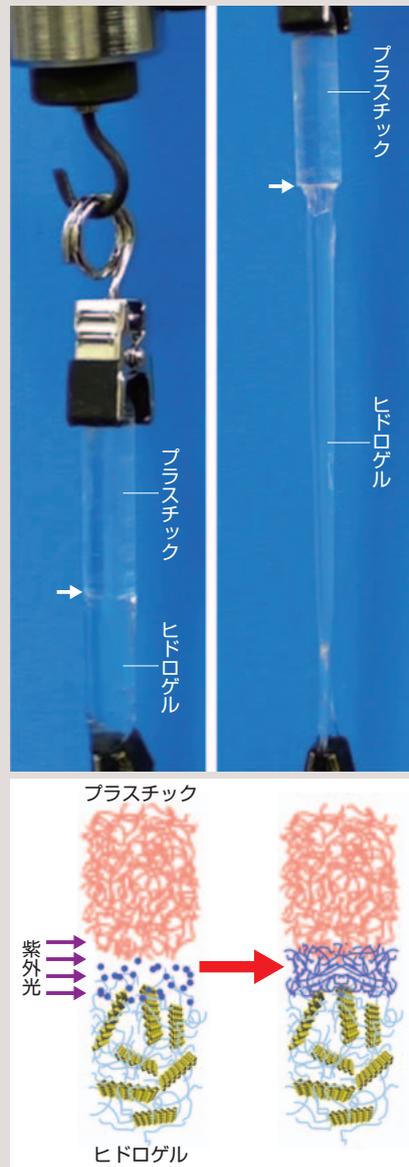
紫外光を当てた所だけ新しい網が合成され、情報を書き込むことができる（画像の白い部分）。



内部で化学反応を起こすヒドロゲル

B プラスチックとの接着

接合部分に紫外光を当てると、新しい網がプラスチックへと伸びて接着する。



■ 水でできた材料で

資源・環境問題を解決する

創発物性科学研究センター（CEMS）の石田康博チームリーダー（TL）たちが2010年に発表した新しい材料は、社会から大きな反響があった。それは、重さにして約98%が水だが、形を維持し、ある程度の強度を持つ材料だった（図1左）。

「有限な資源である石油からつくるプラスチックを、水のような無害でリサイクル可能な物質からつくる材料に一部でも置き換えることができれば、資源・環境問題の解決に大いに役立ちます」

なぜ、ほとんど水なのに形を維持することができるのか。石田TLたちが作り出した材料は、水を含むゲル「ヒドロゲル」の一種だ。ヒドロゲルは、水になじむ有機物でできたナノ（10億分の1）メートルサイズの網目に、水が閉じ込められた物質である。寒天やゼリー、豆腐やコンニャクもヒドロゲルだ。

ただし、一般的なヒドロゲルは、網をつくる有機物が全体の約30%を占めている。普通は、有機物の割合が低く含水率が高いと、ケチャップのようなどろどろとしたヒドロゲルになる。「有機物の網をたくさん使った、含水率が低く高い強度を持つヒドロゲルは、すでに合成されていました。私たちのヒドロゲルは、水を約98%も含むのに強度もある程度高いものだったので、大きな注目を集めたのです」

なぜ、それが可能になったのか。その秘密は網をつくる分子にある。普通のヒドロゲルは二つの結合の手を持つ分子

石田康博 (いしだ・やすひろ)
 創発物性科学研究センター
 超分子機能化学部門
 創発生体関連ソフトマター研究チーム
 チームリーダー

1974年、神奈川県生まれ。博士（工学）。
 東京大学大学院工学系研究科化学生命工
 学専攻博士課程修了。東京大学大学院工
 学系研究科化学生命工学専攻 助手、同
 講師、科学技術振興機構 さきかけ研究
 員などを経て、2009年、理研 チームリー
 ダー。2013年より現職。



が網をつくる。一方、石田TLたちがつくり出したヒドロゲルは、両端に8本の手を持つ dendrimer という樹状分子と粘土が丈夫な網をつくり、水を閉じ込めている (図1右)。「dendrimer の何本かの手が粘土から離れても、ほかの手が粘土をつかむことで、網が破れずに水をしっかり閉じ込めます」

その dendrimer はもともと、相田卓三 部門長 (CEMS 超分子機能化学部門) たちが、タンパク質同士を接着する分子をつくる目的で開発したものだだった。

「東京大学の相田研究室でその開発を担当した学生が、ガラス容器に入れておいた dendrimer が保存中に減ってしまうことに気が付きました。よく調べてみると、減っているのではなく、ガラス容器にくっついていることが分かりました。ガラスに付くなら、性質の似た粘土にも付くはずだ。相田先生が、その dendrimer と粘土でヒドロゲルをつくることを提案しました」

■ 強度を高め、低コスト化を図る

2009年、理研に研究チームを立ち上げた石田TLが、そのヒドロゲルの開発を担当した。「相田先生のアイデアが良かったので、あまり苦労せずに新しいヒドロゲルを合成することができました。苦労したのは、それを2010年に発表した後でした」

水を主成分とするヒドロゲルは、生体になじみ、医療用の材料として期待される。「ある報道機関は、私たちのヒドロゲルが膝の軟骨の代わりとなる生体材料としてすぐにも使えそうだ、と書き

立てました。それには、柔軟性を持ちながら、押しても曲げてもちぎれない高い強度が求められます。しかし私たちの最初のヒドロゲルは、そこまでの強度はありませんでした。網の量を増やさずに強度を高めるには、網目の形を均一にする必要があります。私たちはそのための改良を続けています」(図2)

石田TLのもとには、医療以外にも、さまざまな分野からアイデアが寄せられた。「例えば、消防関係の方から、消火剤として使えないか、と提案されました。しかし、コストが大きなネックでした」

石田TLたちのヒドロゲルは、使用する

る現場に dendrimer と粘土を持っていき、そこで水道水と混ぜれば合成できるため、輸送コストを大幅に削減できる。

「ただし、形が複雑な dendrimer をつくるのが大変で、その合成には14ものステップが必要なのでコストが掛かってしまいます。その過程で石油からつくる有機溶媒も使います。石油資源の節約の面からも問題です」

石田TLは低コスト化を図るため、dendrimer と同じ接着機能を持ちながら、形が単純な分子の開発を目指した。「両端の8本の結合の手を鎖でつないだ直鎖状分子をデザインしました。しかし

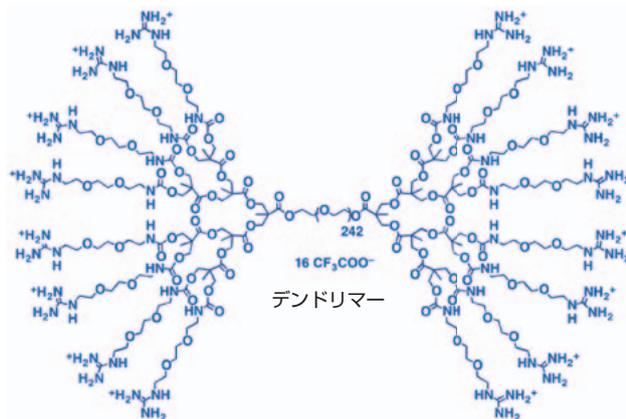
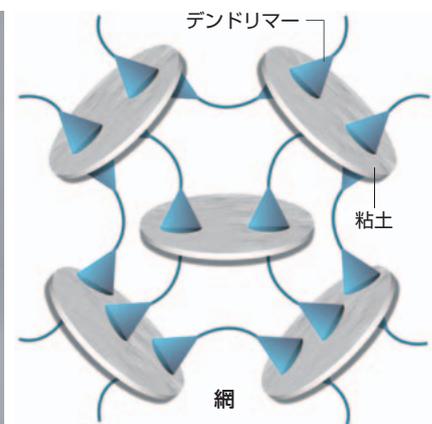


図1 2010年に発表した水を約98%含むヒドロゲル
 dendrimer と粘土が丈夫な網をつくり、水をしっかり閉じ込める。

その分子も少ないステップで合成することはできませんでした」

石田TLたちが苦戦していた2011年1月、米国カリフォルニア大学サンタバーバラ校のクレイク・ホーカー教授たちが、新しい直鎖状分子を発表した(図3)。「形こそ私たちのデザインしたものと同じですが、ホーカー先生たちが合成した直鎖状分子は、高分子化学に造詣が深い人でなければデザインできない見事なものでした。それは粘土と複合化するために開発されたわけではありません。しかし、粘土と混ぜるとヒドロゲルに活用できることは明らかでした。私た

ちの負けだ!」と思っていたら、ホーカー先生から直鎖状分子のサンプルが送られてきて、新しいヒドロゲルと一緒に開発しようと言ってくださいました」

ホーカー教授は、相田部門長のライバルであり友人だった。「私たちの2010年のヒドロゲルの研究をパイオニアとして尊重し、共同研究を提案してくださいましたのでしょう」

ホーカー教授たちの直鎖状分子は、わずか3ステップで合成可能だ。石田TLたちは2013年5月、その直鎖状分子と粘土に水を加えたヒドロゲルを発表した。「デンドリマーでつくったものと同等

の含水率と強度を持つヒドロゲルをつくることができました」

■ ヒドロゲルの中で化学反応を起こす

続いて2013年7月、石田TLたちは光を使って情報を書き込んだり、別の物質に接着したりする、新しい機能を持つヒドロゲルを発表した。「私は以前から使っていた物質がありました。それを粘土の代わりにヒドロゲルの網に埋め込むことで、新しい機能を実現しました」

それは物質・材料研究機構の佐々木高義フェローたちが開発した酸化チタンのナノシートだ。「佐々木先生はナノテクノロジーの第一人者で、酸化チタンをはじめとする無機物を、厚さ1~数nm、幅が数μmというナノシートにする技術を確立しています」

酸化チタンは光触媒機能を持つ物質として知られ、紫外光を当てるとその表面が強い酸化力を示すようになる。石田TLは、粘土の代わりに酸化チタンナノシートを用い、さらに網(ポリマー)をつくる材料であるモノマーを水に溶かし込んだヒドロゲルをつくり出した(タイトル図・図4)。

そこに紫外光を当てると、酸化チタンナノシートの光触媒作用により水から活性酸素(ヒドロキシルラジカル)が生成され、その影響で水に溶けたモノマーが次々とつながる重合反応が起きる。その結果、紫外光を当てた所だけに新しい網ができる。

この現象を利用して、情報を書き込むことができる。また、そのヒドロゲルとプラスチックの境界に紫外光を当てる

撮影: STUDIO CAC



図2 強度を高めたヒドロゲル

網目の形を均一化することで、2010年に発表したヒドロゲルと含水率は同等だが、押しも引っ張ってもちぎれない強度を持つ。

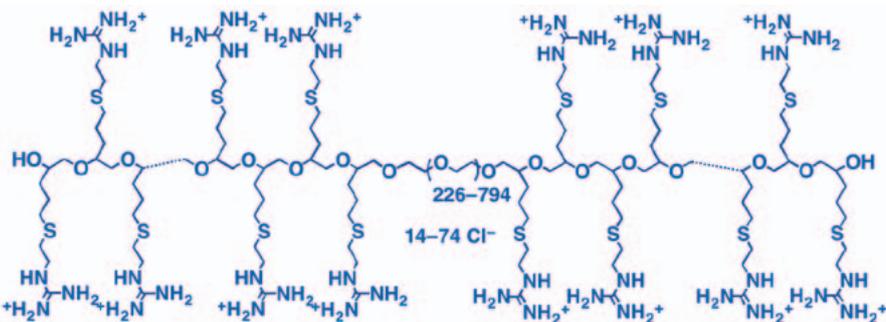


図3 直鎖状分子

デンドリマーと同等の接着機能を持ちながら、合成しやすい直鎖状分子を用いることで、ヒドロゲルの低コスト化を進めている。

と、ヒドロゲルから新しい網がプラスチックへ伸びて、しっかりと接着する。

「このように内部で化学反応を起こすヒドロゲルの研究は、これまでほとんどありませんでした」

物質には、分子が規則正しく並んで一定の形を保つ固体、分子が動く状態で集まって一定の形を持たない液体、分子がばらばらに離れて動き回る気体の三つの状態がある。ゲルはそのどれにも属さない中間状態で、一定の形を持ちながら、液体のように内部で分子が動くことができる。「そのため、形を保ちながら、内部で化学反応を起こすことができるのです」

■ゲルや液晶で

“生きている材料”をつくる

ゲルのような中間状態を示す物質は、ほかにもディスプレイに使われる液晶や、石けんとして利用されるミセルなどがある。

「私は学生るとき、相田先生の研究室で高分子化学を学び、博士号を取った後、有機化学の西郷和彦先生（現 高知工科大学教授）の研究室で助教・講師を務めました。有機化学では、シンプルな形の小さくて硬い分子で触媒などをつくります。その機能は動的で、一方、高分子化学では、複雑で大きくて柔らかい分子をつくり出しますが、その機能は静的で、動きのない“死んだ材料”がほとんどでした。高分子化学から有機化学の研究室へ移り、そこから高分子化学を見たとき、動く材料を高分子でつくりたいと思うようになりました。そこで、

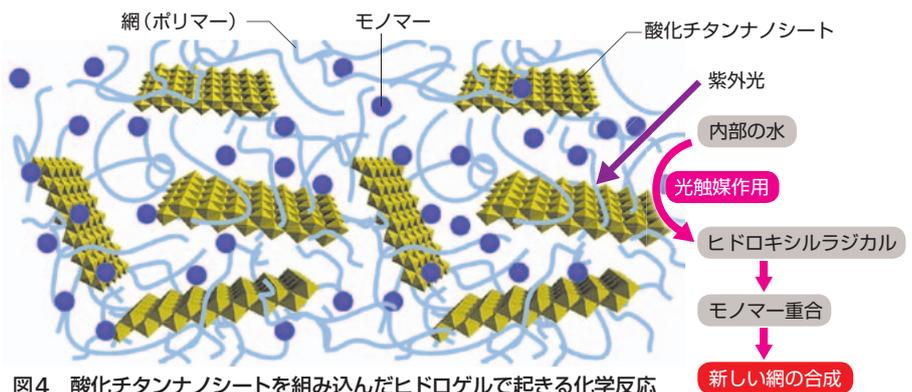


図4 酸化チタンナノシートを組み込んだヒドロゲルで起きる化学反応

固体と液体の中間状態を示す高分子液晶の中で、化学反応を起こす実験に取り組み始めました」

石田TLは今、ゲルや液晶を組み合わせた材料の中で化学反応を起こすことを目指している。「例えば、ヒドロゲルの水に含まれる分子と網に埋め込んだ分子が化学反応して、網が伸びたり縮んだりを繰り返して心臓のように拍動する材料ができるかもしれません。曲げ伸ばし運動を実現し、一方向に進むように運動を制御できれば、シャクトリムシのように動く材料ができるでしょう。物質を取り込んだり放出したりする細胞膜のイオンポンプのような材料もつくってみたいですね。私は、そのような自らが方向へ動く“生きている材料”を目指しています」

“生きている材料”が実現できれば、そのような材料を応用するアイデアが、さまざまな分野から寄せられることだろう。

■SPring-8で構造を見て

材料で起きていることを知る

石田TLは、毎月のように理研播磨事

業所に出張し、大型放射光施設SPring-8を駆使して材料の構造測定を行っている。

「SPring-8には理研専用ビームラインがあり、1回48時間のビームタイムを毎月割り当てていただいています。大学にいたときは年に2回ほどしか使えなかったもので、とても有り難いことです。その貴重なビームタイムを無駄にしないため、48時間のうち2時間だけ睡眠に充て、それ以外はずっと測定しています」

もう一つ、理研に来て有り難かったことは、橋爪大輔ユニットリーダー（CEMS物質評価支援ユニット）との出会いだ、と石田TLは語る。「橋爪さんは世界屈指のX線構造解析のスペシャリストです。橋爪さんのおかげで、ゲルや液晶など柔らかい材料の精密な構造解析ができるようになりました」

研究でうれしい瞬間は？「材料の中で何が起きているのか分かったときです。それには材料の構造を調べることが必須です。材料のことを分かりたいからこそ、SPring-8で寝ずに測定を続けるのです」

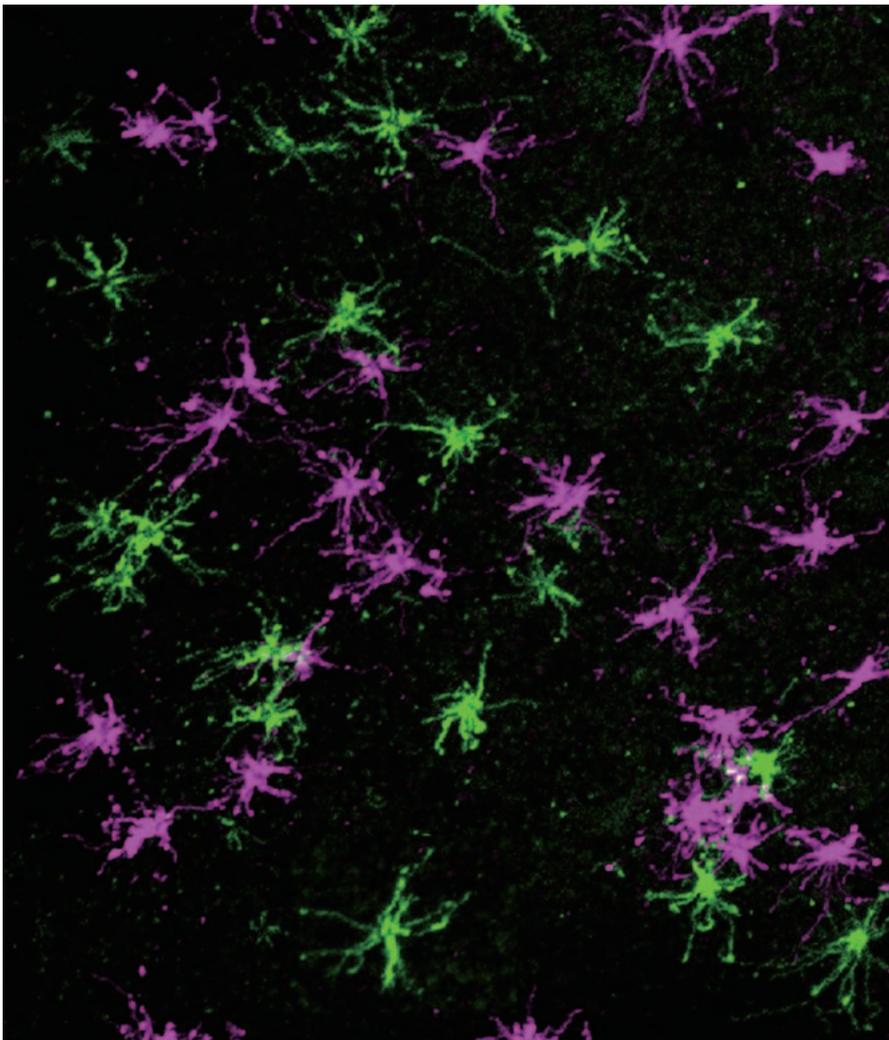
（取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト）

マウスや魚類、昆虫など多くの生物にとって、匂いは生きていく上でとても重要な情報である。例えば、餌の匂いには近づき、天敵の匂いからは逃げる。交尾相手を選ぶときも匂いは重要な判断材料となる。匂いの情報は、どのように入力され、どのような経路を通して脳に伝わり、そして行動が引き起こされるのだろうか。脳科学総合研究センター（BSI）シナプス分子機構研究チームの吉原良浩チームリーダー（TL）は、ゼブラフィッシュやマウスを用いて、匂い入力から行動出力までの複雑な嗅覚神経系のメカニズムを解き明かそうとしている。

匂いと行動。その間をつなぐ。

■ 嗅覚は生きていく上で不可欠な感覚
「街を歩いているとき、おいしそうな匂いに吸い寄せられ、お店に入ってし

まったことはありませんか。生物は、匂いを感知して、さまざまな行動を起こします。私たちシナプス分子機構研究チー



嗅覚受容体の発現

嗅覚受容体は、嗅細胞の先端部にある嗅繊毛に存在している。写真は2種類の嗅覚受容体を、それぞれに特異的な抗体を用いて二重蛍光免疫染色を行い、嗅上皮を表面側から観察したもの。一つの嗅細胞では赤あるいは緑の1色のみが観察されることから、一つの嗅細胞は1種類の嗅覚受容体だけを発現していることが分かる。

ムでは、匂いの入力から行動という出力へと至る嗅覚神経系のメカニズムを、分子や細胞、回路などさまざまな視点から解明しようとしています」と吉原TL。

嗅覚は、哺乳類だけでなく、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、そして昆虫にもある。さらには、単細胞生物にも嗅覚に似た機能がある。「嗅覚は、進化的に最も古い感覚で、生物が生きていく上で欠かせないものです。特に、餌の探索、危険からの逃避、交尾の相手を探す、という三つの行動において嗅覚が重要な役割を担っています」

吉原TLは、ゼブラフィッシュを使った三つの実験の映像を示した。一つ目の実験では、水槽の左側から餌の抽出物を入れる。目に見えるものは何もないが、ゼブラフィッシュは左側に集まっていく。自分にとって有益なもの、好きなものの匂いに引き付けられ、探しているのだ。二つ目の実験では、水槽の左側からゼブラフィッシュの皮膚の抽出物を入れる。ゼブラフィッシュは急に激しく泳ぎ回るようになり、しばらくすると動きを止めた。ゼブラフィッシュやキンギョ、コイなど、多くの淡水魚の皮膚には警報物質が含まれている。敵に襲われたりして傷を負うと皮膚から警報物質が分泌され、仲間に危険を知らせる。実験でゼブラフィッシュが激しく泳ぎ始めたのは、警報物質の匂いから遠ざかろうと逃げたためだ。動きを止めたのは、フリージングと呼ばれる恐怖反応の一つである。三つ目の実験では、水槽に雄を入れ、左側から雌の卵巣の抽出物を入れた。ゼブラフィッシュは左側に集まってきた。

吉原良浩 (よしはら・よしひろ)

脳科学総合研究センター
シナプス分子機構研究チーム
チームリーダー

1961年、大阪市生まれ。薬学博士。京都大学大学院薬学研究科博士課程修了。1989年より大阪バイオサイエンス研究所研究員。大阪医科大学助教授などを経て、1998年より現職。



姿は見えないが匂いがするので、交尾の相手を探しているのだ。

「多くの生物にとって嗅覚は、生きていくために、また子孫を残すために、とても重要な感覚なのです」

■ 匂い入力から行動出力まで

生物は、どのように匂いを感知するのだろうか。匂いの正体は、さまざまな化学物質で、匂い分子と呼ばれている。鼻腔の奥は、嗅細胞という神経細胞が並んだ嗅上皮で覆われている。鼻の中に入ってきた匂い分子は、嗅細胞の表面にある嗅覚受容体に結合する。嗅覚受容体は、ヒトでは約350種類、マウスでは約1,500種類、ゼブラフィッシュでは約300種類ある。ただし、一つの嗅細胞で発現する嗅覚受容体は1種類だけだ(タイトル図)。また、匂い分子はその化学構造によって結合する嗅覚受容体が決まっている。つまり、1個の嗅細胞は、特定の共通構造を持った匂い分子だけに反応するのだ(図1)。

嗅細胞の嗅覚受容体に匂い分子が結合すると、その情報が嗅細胞から伸びる軸索を通過して、脳の先端にある嗅球へ伝えられる。これを、一次嗅覚神経回路と呼ぶ。嗅球には、糸球体と呼ばれる小さな丸い構造がたくさん並んでいる。同じ嗅覚受容体を発現している嗅細胞の軸索は集束し、特定の糸球体へつながる。「同じ嗅覚受容体を発現している嗅細胞は、嗅上皮では散らばって存在しています。それが、嗅球で分類、整理されるのです。“1嗅細胞—1嗅覚受容体”と“1嗅覚受容体—1糸球体”という

原理によって嗅覚神経系は精緻な配線を実現し、莫大な種類の匂い分子の検出・識別を可能にしているのです」

嗅球の糸球体には、僧帽細胞という神経細胞の樹状突起が伸びている。ここで嗅細胞からの情報を受け取り、僧帽細胞の長い軸索を通過して高次嗅覚中枢へと情報が伝えられる。これを、二次嗅覚神経回路と呼ぶ。高次嗅覚中枢は、哺乳類では嗅皮質や扁桃体などに当たる領域だ。そこで匂いが認知される。その結果に応じて、近づけ、逃げろ、交尾相手を見つけろ、といった指令が出て、行動が引き起こされるのだ。

1991年、嗅覚受容体の遺伝子が初めて見つかり、嗅覚神経系の研究は大きく進んだ。しかし、「匂い入力から行動出力までの間には、依然としていくつものブラックボックスがあります」と吉原TLは言う。「私たちは、ゼブラフィッシュを使うことで、入力から出力まで嗅覚神経系のメカニズムを解明しようとしています」

す」

なぜゼブラフィッシュなのだろうか。ゼブラフィッシュは、インド原産の体長4cmほどの淡水魚である。ゼブラフィッシュには、実験に使うモデル動物としての利点がいくつもある。多産・繁殖・飼育が容易、迅速な発生、胚や稚魚の体が透明で発生・発達過程を生きのまま観察できる点などだ。また、嗅覚神経回路の基本的な要素や構造は、哺乳類と同じだ。しかも、哺乳類より嗅覚受容体や神経細胞の数が少ない分、扱いやすい。マウスやショウジョウバエなどで使われている、特定の遺伝子を欠損させるノックアウトや、特定の遺伝子を導入するトランスジェニック、特定の細胞で任意の遺伝子を発現させる技術など、さまざまな遺伝学的な手法を使うことができるのも、大きな利点だ。

■ 匂い分子と嗅覚受容体を結び付ける

「匂い分子が嗅覚受容体に結合するこ

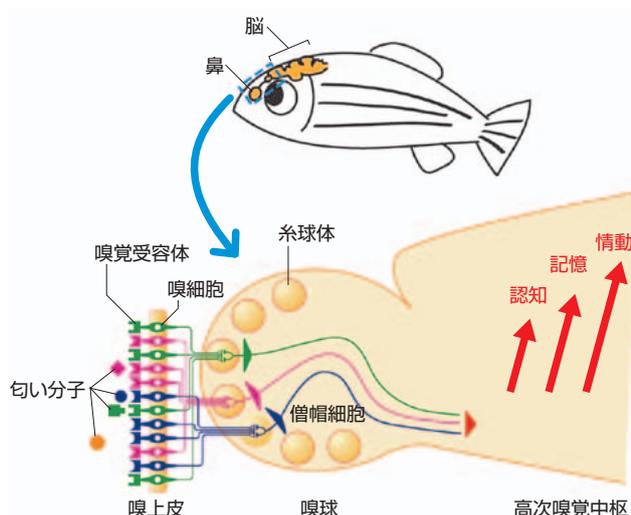


図1 ゼブラフィッシュの嗅覚神経系

嗅上皮に並んでいる嗅細胞は、それぞれ1種類の嗅覚受容体だけを発現し、特定の共通構造を有する匂い分子と結合する。同じ嗅覚受容体を発現する嗅細胞の軸索はすべて、嗅球の特定の糸球体へつながる。糸球体へ伝えられた匂い分子の情報は、僧帽細胞を通過して高次嗅覚中枢へ伝達され、匂いの認知、記憶、行動などを引き起こす。

とが、嗅覚の出発点です。しかし、どの匂い分子がどの受容体に結合するのか、その対応はまだ十分には分かっていません」と吉原TL。生物の行動にとって重要だと分かっている匂い分子ですら、嗅覚受容体が不明なものも多いのが現状だ。プロスタグランジンF2 α もその一つだった。

プロスタグランジンF2 α は哺乳類や魚類において、雌が産生する重要な生理活性物質で、排卵や産卵を促す。魚類ではプロスタグランジンF2 α が体外にも放出されてフェロモンとして機能することが、1980年代に報告されていた。フェロモンとは、同じ種類の個体間で作用して生理変化や行動を誘発する化学物質の総称であり、プロスタグランジンF2 α は雄の魚の性行動を促す。フェロモンも嗅覚受容体に結合することで感知されるのだが、プロスタグランジンF2 α の受容体は分かっていなかった。

そうした中、吉原TLらは最近、遺伝学的な手法を駆使し、プロスタグランジンF2 α の嗅覚受容体を特定することに成功。同じ手法を使い、さまざまな匂い分子について嗅覚受容体を特定する研究を進めている。

■ 嗅細胞と糸球体のつながりを見る

同じ種類の嗅覚受容体を発現している嗅細胞から伸びる軸索は特定の糸球体へ集束する——これは嗅覚神経系の重要な原理だが、魚においてどの種類の嗅細胞の軸索が嗅球内のどの糸球体へつながっているかを厳密に調べることは、非常に難しかった。吉原TLらは、遺伝学的な手法を駆使した解剖学的解析によって、それを可能にした。

繊毛嗅細胞と微絨毛嗅細胞は、異なるタイプの嗅覚受容体を発現している。繊毛嗅細胞では赤色の蛍光タンパク質、微絨毛嗅細胞では緑色の蛍光タンパク

質が発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作製し、それぞれの軸索を可視化した。その結果、繊毛嗅細胞と微絨毛嗅細胞それぞれの軸索は、嗅球の異なる糸球体につながっていることが確認できた(図2)。

吉原TLらは、いろいろな匂い物質について、それらがどの糸球体を活性化させるのかを徹底的に調べていった。「例えば、アミノ酸は嗅球の外側部、胆汁酸は前方の背側部、ヌクレオチドは外側後部、プロスタグランジンF2 α は腹側の内側部にある糸球体を活性化させます。しかも、化学構造が似ている匂い分子が結合する嗅細胞の軸索が集束する糸球体は、互いに近くに存在し、クラスターを形成していました。整然とした“匂い地図”が嗅球表面に展開されていることが分かってきたのです」

■ 神経細胞1個を可視化する

吉原TLらは2009年、1匹のゼブラフィッシュにおいて二次嗅覚神経系のたった1個の僧帽細胞だけを遺伝学的な手法で蛍光標識し、細胞体から伸びた軸索が、どこを通過して、どのように枝分かれし、高次嗅覚中枢のどこにたどり着くのか、その神経投射パターンを可視化することに成功した(図3)。この僧帽細胞の軸索は、右と左の終脳を通過して、右側の手綱核につながっている。この手綱核は間脳の背側に位置し、左右二つあるが、左側の手綱核にはつながっていない。神経回路が左右非対称になっているのだ。何らかの機能的な役割があるのだろう。

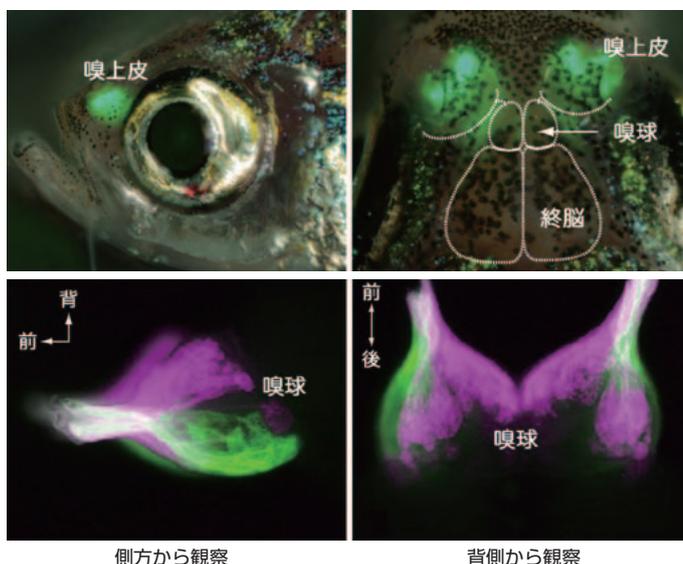


図2 嗅細胞から嗅球の糸球体への一次嗅覚神経系の可視化

上は嗅細胞に緑色の蛍光タンパク質を発現させたゼブラフィッシュの頭部。嗅上皮、嗅球、終脳の位置を示す。下は、繊毛嗅細胞に赤色蛍光タンパク質、微絨毛嗅細胞に緑色蛍光タンパク質を発現させたゼブラフィッシュの嗅球。2種類の嗅細胞の軸索は、嗅球の異なる領域にある糸球体へつながっている。

2013年4月、予防医療・診断技術開発プログラム

(PMI: Preventive Medicine and Diagnosis Innovation Program) が設立された。

PMIの林崎良英プログラムディレクター (PD) は、

さまざまな種類の細胞で発現しているRNAの網羅的な解析に

世界に先駆けて着手し、国際共同研究を進めて大きな成果を挙げてきた。

その林崎PDが、理研のシーズと医療のニーズを融合させ、

医療の現場を大きく変えようとしている。

基礎科学と医療をつなぎ、健康寿命を延ばす

予防医療・診断技術開発プログラム

林崎良英プログラムディレクターに聞く

■ 解決策は、高齢者も元気に働けるようにすること

——なぜ、基礎科学の第一線を離れ、予防医療・診断技術の開発を目指すことにしたのですか。

林崎: もともと私は、医師として医療の現場にいました。その後、基礎科学に転じましたが、いつかは人生のかじを切り、基礎科学の成果を医療に還元する仕事をしたいと思っていました。また、日本では基礎科学の研究成果が医療にあまり反映されていないという問題も感じていました。

日本社会が抱える大問題も意識していました。現在、65歳以上の高齢者を1人当たり2.6人の生産年齢人口(15~64歳)で支えています。しかし2050年には1.3人で支えることになり、高齢者の割合は4割、女性の平均寿命は90歳に達します。しかも、65歳以上で要介護の人の割合が現在の約15%から25%に増えると予測されています。社会保障と税の一体改革が進められていますが、多くの人が65歳で引退したのでは、社会を維持できません。その大問題を解決するには、介護なしに自立して生活できる健康寿命を延ばし、高齢者も元気に働けるようにして、国全体の生産力を上げるしかないと思います。

私たちが解析を進めてきた遺伝情報とRNAやタンパク質などの遺伝子産物には、健康寿命を延ばすために必要な情報がたくさん含まれています。そのような理研の基礎科学から生まれたシーズを医療の現場のニーズに生かすには、さまざまな分野を融合した学際的な取り組みが必要です。

かつて理研では、異分野の研究者が知り合い新しいものを生み出していく土壤がありましたが、その土壤がやや失われつつあるように思います。理研の総合力をよりいっそう高めるためには、シーズをくまなく調査して学際的な取り組みを推進する組織が必要です。それがPMIを立ち上げた理由の一つでもあります。

私は理研のシーズを調べるため、理研内のすべての研究室

主宰者のホームページに目を通し、その中から医療に役立ちそうな研究について研究者へインタビューを進めてきました。現在、2回以上の面談をした人は20人ほどですが、それを100人まで増やすつもりです。理研のシーズには医療現場で使えるさまざまな技術が潜在していることが分かりました。

■ 迅速・簡便・高感度なインフルエンザ診断キットの開発

——現在、どのようなプロジェクトを実施しているのですか。

林崎: PMIは、医療・研究・企業が連携して、最先端の技術を医療現場で実用化することを目指しています。最初のプロジェクトとして、理研の技術である核酸検出診断法を用いたインフルエンザの迅速・高感度診断キットの開発を進めています。

ご承知のように、近年、インフルエンザ抗原を検出する迅速診断キットが医療現場に多種普及し、インフルエンザの初期診断に貢献しています。しかし、現在クリニックなどで広く使われている免疫クロマトグラフィー法では検出感度が十分でなく、発熱初期においてウイルスが検出されず、早期に治療を開始しなかったために重症化するという例が報告されています。こうした現状を踏まえてPMIで企業や病院と共に開発しているのは、迅速、簡便、高感度にインフルエンザウイルスを検出するキットです。現在、実用化に向けて数々の改良を進めるとともに、複数の病院と共に臨床研究を実施しています。

■ 計画中の課題——診療科横断技術の開発、院内感染対策、情報システムの活用、遺伝子検査の低コスト化

——ほかにどのような研究開発を計画しているのですか。

林崎: 社会に役立つものを生み出すには、ニーズからスタートする必要があります。理研は2012年2月に順天堂大学と包括的基本協定を結びました。順天堂大学は、1日の外来患者数が1万人と、日本最大規模の患者を抱える病院を運営しています。

林崎良英 (はやしざき・よしひで)

予防医療・診断技術開発プログラム
プログラムディレクター

1957年、大阪府生まれ。医学博士。
1982年、大阪大学医学部医学科卒業、
医師免許取得。1986年、大阪大学大
学医学系博士課程修了。国立循環器病セ
ンター研究所 研究員を経て、1992年、
理研 研究員。1995年、主任研究員。ゲ
ノム科学総合研究センター プロジェクト
ディレクター、オミックス基盤研究領域
領域長を経て、2013年より現職。



その医療の現場にいる人たちと、2013年11月までに200回以上の会合を行い、医療のニーズを探り、それに応えるための開発プロジェクトのプランを練ってきました。

そうした中からいくつもの研究開発課題が出てきています。まず、診療科横断的な技術の開発です。ニーズを探る調査で、ある診療科の先生から「私たちには、がん細胞を生み出すがん幹細胞を単離する技術があるので、その性質を調べる技術が欲しい」との要望が出ました。ところが、隣の科の先生は「がん幹細胞を単離する技術が欲しい」と。

組織学的には同じように見え、同じ進行度で分類されるがんでも、手術後再発する場合と再発しない場合があります。それはがん細胞そのものの性質が異なるからです。がんの診断や治療は臓器別、診療科ごとに行われていますが、分子標的薬をベースとした新しい抗がん剤は、発がんのメカニズム、すなわち、がんの性質ごとに適用を決めるべきです。また、そのがんの性質そのものを知る技術や、がん幹細胞やがんを血中内から集める技術などは、あらゆるがんに共通しているものが多いといえます。

現在、理研の技術であるCAGE法を利用して、診療科横断的にがん細胞の転移予測マーカーなどの探索を進めていて、有望なものが見つっています。がんに限らず、新しい診断・治療技術の開発には、診療科を横断した取り組みが重要です。

二つ目は、院内感染への対策です。院内感染が起きると患者に致命的な被害をもたらすとともに、病院経営に深刻な打撃を与えます。病原体を迅速、簡易、かつ安価に検出する技術や、効果的な殺菌システムを開発する必要があります。

三つ目は、IT（情報技術）です。基礎科学の進展により、遺伝子のタイプを調べることで、薬効や副作用を予測できるようになってきました。副作用で命を落とすケースもあり、知らなかった、では済みません。遺伝子のタイプごとに最適な薬の種類や量を選択するための、最新の知見を盛り込んだ情報システムをつくる必要があります。

四つ目は、遺伝子を低コストで検査する技術です。それが、基礎科学の研究成果を医療の現場に還元させる上で最も重要だと思えます。

例えば、がん細胞では遺伝子に変異が起きています。基礎

科学の進展により、がんの性質と遺伝子変異の関係が明らかになりつつあり、多数の遺伝子を調べることで、がんの性質をより正確に知ることができるようになってきました。しかし医療現場では、たくさんの遺伝子を調べるほどコストが掛かってしまうので、多数の遺伝子を調べて診断・治療を行うことが難しい状況です。検査技術の特許の問題などさまざまな課題があり、そのコストを下げるめどが立っていません。

がんだけではなくさまざまな病気と遺伝子の関係の解明が進められている中で、遺伝子検査のコストの問題を何とかしなければ、得られた基礎科学の研究成果を医療の現場で生かすことができないのです。

■ 6P医療を実現する

—PMIが理想とする医療の在り方とは、どのようなものですか。

林崎：米国NIH（国立衛生研究所）の前長官であったDr. Eirias Zerhouniが、当時のNIHのロードマップとして4P医療を掲げました。患者ごとに最適な治療を行うPersonalized（個別化）、Preventive（予防）とPredictive（予測）、そして患者をはじめ基礎科学の研究者、企業などが参加することで医療の質を高めるParticipative（参加型）医療です。

私は、さらに2Pを加えた6P医療が重要だと考えています。一つは、Preemptive（先制）医療です。女優のアンジェリーナ・ジョリーさんは、遺伝子検査を受けて乳がんのリスクを知り、発症前に予防的乳腺摘出形成手術を受けました。疾患の将来を個の医療として個別に予測、予防するとともに、発症する前に先制的に治療介入するような治療が先制医療です。発症してから治療するよりも患者は苦しまず、コストも少なくて済みます。リスクが分かっても先制攻撃ができない病気があるという指摘があります。しかしリスクを知り検査を重点的に行えば、発症しても早期に発見して完治につなげることができます。

もう一つは、Point of Careです。検査したその場で結果を出すことです。検査して結果が出るまで数日かかることで、治療が手遅れになったり、大きな苦痛とコストを伴ったりするケースが多いのです。PMIのプロジェクトでは、この6P医療を実現するための取り組みを始めています。

(取材・構成：立山 晃/フォトンクリエイト)

丸ごと解析でヒジキ中の成分の季節変化を捉えた

2014年1月14日プレスリリース

日本近海は、山から流れる河川、親潮や黒潮などの海流のおかげで、多様なミネラルが豊富に存在する。同時に、それらミネラルを吸着し利用している海藻類が多く生息する。海藻類に含まれる多様な化学成分は、食料をはじめ、飼料、肥料、材料、ファインケミカルなどに幅広く利用されている。また、海藻類がつくる多糖類の金属吸着能は水質浄化の面でも注目されている。

海藻類の有用種探索のスタートは成分分析であり、通常は質量分析など目的とする物質だけを抽出・分析する手法による。しかし、得られた結果が現場の状態と乖離することが多い。海藻類の各成分はそれを取り巻く水圏環境と複雑に絡み合い、しかも季節によって時間変動するため、単純な関係性で捉えることができないからである。

理研環境資源科学センター 環境代謝分析研究チームの菊地 淳チームリーダーと、伊藤研悟 大学院生リサーチ・アソシエイト、伊達康博 特別研究員、坂田研二 テクニカルスタッフらの研究チームは、さまざまな分析機器を用いて、海藻類中のさまざまな成分を網羅的に時系列データとして計測し、解析評価する、新たな手法を構築した(図1)。

まず、①有機成分については高分子分析も可能なNMR(核磁気共鳴)など5種類の手法で、無機成分は一度に何種類もの元素を分析できるICP-OES(誘導結合プラズマ発光分光)で計測し、観測波形の中からそれぞれの物質のシグナルを抽出し一つのデータ表として統合する。次に、②全体的な特徴を知るため、主成分分析によって季節の中で特徴のある時期や成分を明らかにし、自己組織化マップによって成分変動の傾向を調べる。

続いて、③成分同士の相関係数を計算し、相関が高いものを抽出して相関ネットワーク図を作成し、それらの関係性を調べる。最後に、④成分間の関係をビジュアルに示しさまざまな統計的手法の結果を解釈しやすいようにした構造方程式モデリングによって、有機物(多糖類)と無機物(ミネラル組成)の因果関係を調べる。

研究チームは、神奈川県三浦市の小網代湾で1年にわたって定期的にヒジキを採集した。ヒジキの細胞壁間にはアルギン酸という多糖類が充填されている。アルギン酸にはさまざまな金属イオンを取り込みゲル化する性質があり、海水中の有用金属の回収や有害金属の除去への応用が期待されている

図1 さまざまな成分を丸ごと計測し総合評価する手法

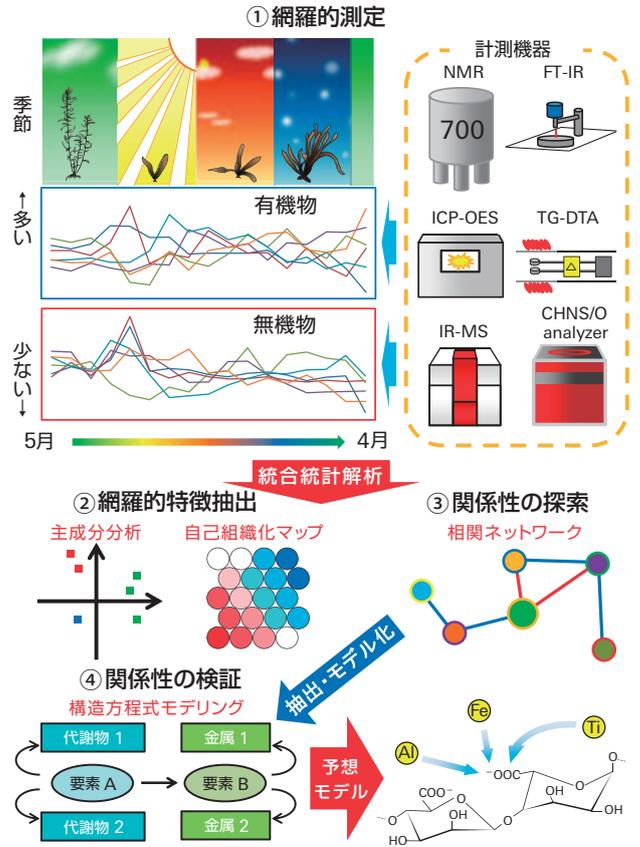
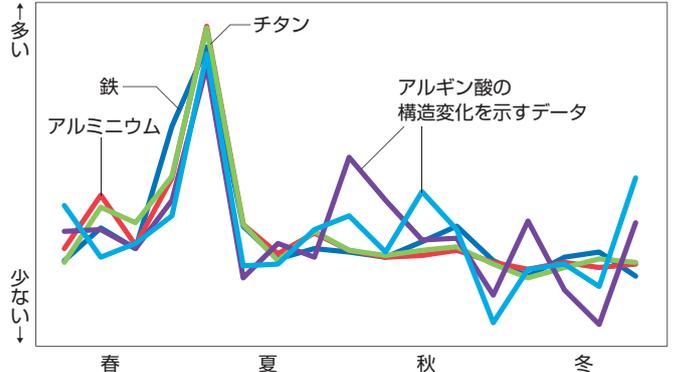


図2 ヒジキ中のアルギン酸の構造と吸着するミネラル組成の季節変化



る。そこで、ヒジキ中のアルギン酸の3次元構造変化とミネラル組成の関係性を解析。その結果、両者が季節によって同調して変化していることが分かった(図2)。

本手法を使えば、低分子から高分子まで海藻類が持つさまざまな成分を丸ごと計測し、計量化学的に総合評価することができる。今後、実験室と現場の乖離を埋め、自然環境からの有用資源発掘に貢献すると考えられる。また、海藻類にとどまらず、多様な農林水産物の評価への展開も期待される。

●『Analytical Chemistry』オンライン版(1月8日)掲載

遺伝子発現を抑制する ポリコム複合体が、活性化も制御

2013年12月27日プレスリリース

未分化の細胞が特定の細胞に分化する運命決定には、どの遺伝子をいつどこで発現（オン）あるいは抑制（オフ）するかという、遺伝子発現のオン・オフの切り換えが深く関わっている。哺乳動物ではオフ状態を管理する約20種のポリコムタンパク質群が存在し、遺伝子の特定部分にそれらが集まり「ポリコム複合体」を形成しオフ状態を維持している。そのポリコム複合体がオンへの切り換えにどう関わっているかは、これまで明らかでなかった。

理研統合生命医科学研究センター 免疫器官形成研究グループの近藤 隆 研究生、古関明彦グループディレクターらは、中脳の形成に関わる *Meis2* 遺伝子に着目し、その発現がポリコム複合体によってどのように制御されているかを、タンパク質と遺伝子発現の調節領域を同時に可視化できる「Immuno-FISH」という手法などを用いて解析した。

その結果、*Meis2* が不要な時期には、ポリコム複合体は転写開始の制御領域（プロモーター）と転写を抑制する領域（サ

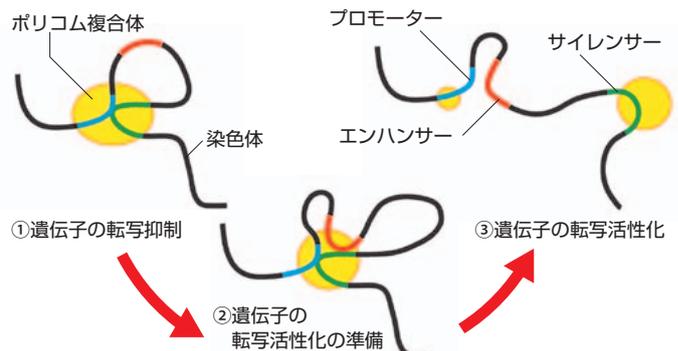


図 ポリコム複合体による転写の抑制と活性化

イレンサー) に結合し、同遺伝子の発現を抑制する (図①)。一方、*Meis2* が必要な時期が来ると、ポリコム複合体が染色体の構造を変化させ、転写を活性化する領域（エンハンサー）をプロモーターに引き寄せ、プロモーター、エンハンサー、サイレンサー、ポリコム複合体の四つが一時的に集合する (図②)。続いてサイレンサーと共にポリコム複合体がプロモーターから外れ (図③)、その結果エンハンサーが働き転写が活性化する。このようにポリコム複合体は、遺伝子発現の抑制だけでなく活性化も制御していることが明らかとなった。

● 『Developmental Cell』 オンライン版 (12月26日) 掲載

ケタミンの抗うつ作用には セロトニン神経系が関与

2014年1月8日プレスリリース

脳の縫線核という所にあるセロトニン神経は、脳全体にセロトニンという神経伝達物質を分泌している。このセロトニン神経が活性化されると生き生きとした精神状態を生み出すが、強いストレスなどにより働きが鈍くなると、うつ病を発症すると考えられている。現在、抗うつ薬としては、セロトニン神経系に作用するものがよく用いられるが、治療効果が現れるまで数週間かかる。最近、麻酔薬・鎮痛薬であるケタミンが、抗うつ薬として即効性と持続性を示し注目されているが、ケタミンはグルタミン酸神経系に作用するものであり、なぜ抗うつ効果を示すかが分かっていなかった。

理研ライフサイエンス技術基盤研究センター 生体機能評価研究チームの尾上浩隆チームリーダー、山中 創 特別研究員らは、アカゲザルにケタミンを投与し、脳内でのセロトニン神経系の活性をPET（陽電子放射断層画像法）で測定した。その結果、

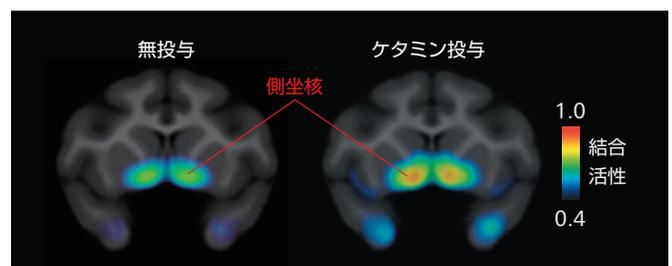


図 ケタミン投与によるセロトニン1B受容体の活性化変化

ケタミン投与後、うつ病に深く関係するセロトニン受容体の一種「セロトニン1B受容体」が、やる気に関わる側坐核と腹側淡蒼球の二つの領域で活性化していることが分かった (図)。さらに、ケタミンの抗うつ効果のみを特異的に打ち消すNBQXという薬を投与したところ、上述2領域でのセロトニン1B受容体の活性化が見られなくなった。

以上より、ケタミンの抗うつ効果には、セロトニン神経系とグルタミン酸神経系の二つが密接に関与していることが分かった。

● 『Translational Psychiatry』 オンライン版 (1月7日) 掲載

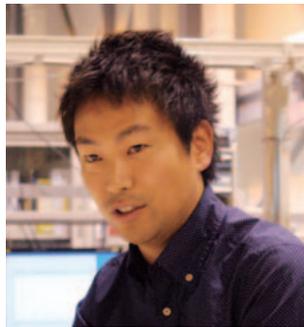
放射光を使い、物質の機能を 生み出す電子を見る研究者

大型放射光施設SPring-8の放射光を使って物質の構造を可視化し、電子分布と機能との関連を明らかにしようとしている研究者がいる。

放射光科学総合研究センター 高田構造科学研究室の

加藤健一 専任研究員(以下、研究員)だ。加藤研究員が見たいのは、無数にある電子の中で、機能の発現に深く関わっている電子の分布だ。SPring-8の高輝度X線と、独自に開発した装置、特殊な解析手法を組み合わせることで、それを実現しようとしている(図)。

最近の研究対象の一つは、固体電解質である。固体電解質は、小型で安全な燃料電池の実現に不可欠な材料として研究が進められている。加藤研究員は、放射光を当てながらその場で試料に化学処理を施し、イオン伝導状態になった固体電解質の電子分布を観察できる装置を開発。外から物質の中にイオンが入り、それが伝わっていく様子が見えてきた。



加藤健一

放射光科学総合研究センター
高田構造科学研究室
専任研究員

かとう・けんいち

1975年、愛知県生まれ。博士(工学)。愛知県立明和高等学校卒業。名古屋大学工学部応用物理学科卒業。同大学大学院工学研究科応用物理学専攻博士課程中途退学。2001年、(財)高輝度光科学研究センター研究員、2006年、理研放射光科学総合研究センター高田構造科学研究室研究員。2011年より現職。

愛知県で生まれ育った加藤研究員。「小学生のころはプラモデルやラジコンをつくるのが好きでした。ラジコンは部品から選び、ボディーも塗装し、友達と公園で競走しました。足回りを調整し、走らせてみて、また調整する。今やっている実験のようですね。手を動かすことが好きで、将来はエンジニアになりたいと思っていました」。勉強はあまり好きではなかったという。「あるとき、“法則”を使えば習ったことを応用して新しい問題を解くことができると気づき、それから勉強が楽しくなりました。法則というと大げさですが、頭の中で体系化して整理をするのです。それは、全教科で使えます」

高校時代に好きだった教科は物理。「昔の物理学者が発見した法則を理解していれば、日常の出来事を含めていろいろな問題が解けます。物理って面白いな、と思いました」。そこで、名古屋大学工学部応用物理学科に進学した。

4年生になると坂田 誠 教授の研究室に所属。「X線構造解析をやっているということしか知らずに入りました。実験室にある小型のX線発生装置を使った実験やデータ解析が中心で、正直、面白いとは思えませんでした。卒業後は就職することも考えましたが、先輩たちは放射光というものを使って実

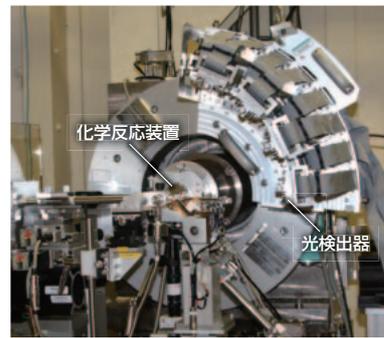


図 SPring-8の理研物質科学ビームラインBL44B2に取り付けられた化学反応装置や光検出器

放射光は左から右に向かって入射してくる。

験しているらしいと知り、一度くらい放射光を使ってみたいと、大学院に進むことにしました」。修士1年のとき、初めて放射光施設である高エネルギー加速器研究機構のフォトンファクトリーへ行った。「巨大さに驚きました。しかも、巨大な装置で小さな電子を見るというギャップが面白く、研究に夢中になりました」。あるとき坂田教授から声を掛けられた。「君は研究者に向いているね」と。「どこに向いているのか聞きそびれてしまい、自分で確かめようと博士課程に進みました」

高輝度光科学研究センターの研究員を経て、理研放射光科学総合研究センター 高田構造科学研究室へ。加藤研究員が中心となって、SPring-8に物質科学のためのビームラインを立ち上げた。研究室には機能性材料を開発している研究者からの共同研究の申し込みが多く、さまざまな物質を解析してきた。「最終的に成果に結び付くのは半分にも満たない。でも、結果を体系化して整理すると“法則”が見つかって次の解析に活かせることもあるので、失敗も無駄ではありません」

最近、固体電解質の中をイオンが伝わる様子を見ることに成功した。固体電解質の改良に役立つ大きな成果だ。しかし加藤研究員は満足していない。「今見ているのは、空間的、時間的に平均された姿です。平均されていない実際の構造をナノメートルスケールで明らかにしたいのです」。そのために、X線光子を1個1個捉えることができる光検出器を複数並べた装置を構築し、触媒材料などへの応用を始めている。「その次のミッションは、時間分解能を上げてピコ秒(1兆分の1秒)の変化を捉え、化学反応が進む様子を調べること。放射光が持つパルス性質を使って実現しようと考えています」

趣味は自動車。「大学時代は大型バイクで日本各地に出掛けていました。今は自動車で我慢していますが、マニュアル車であることだけは譲れません」

どういふ点が研究者に向いているのか、答えは分かっただろうか。「一つの事に集中して突き進む。一度決めたら、ぶれないところですかね」。加藤研究員は笑って言う。「バイクや車が好きなのも、ラジコン好きからぶれていないでしょう」

(取材・執筆:鈴木志乃/フォトンクリエイト)

「平成26年度 一般公開」開催のお知らせ

文部科学省が定める科学技術週間「2014年4月14日（月）～20日（日）“みんながしあわせになる かぐがいいな。”」の行事として、別表の通り一般公開を開催します。

理研の最先端の科学・技術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）



筑波地区

場所	〒305-0074 茨城県つくば市高野台3-1-1
日時	4月18日（金）13：00～16：00 4月19日（土）10：00～16：00
問合せ	筑波事業所 研究支援部 総務課 TEL：029-836-9111（代表）



和光地区

場所	〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1
日時	4月19日（土）9：30～16：30（入場は16：00まで）
問合せ	和光地区一般公開事務局 TEL：048-467-9443



播磨地区

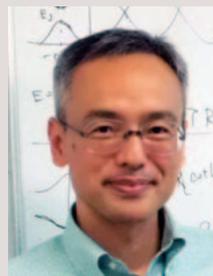
場所	〒679-5148 兵庫県佐用郡佐用町光都1-1-1
日時	4月27日（日）9：30～16：30（入場は15：30まで）
問合せ	第22回SPRING-8 施設公開実行委員会事務局 （放射光科学研究推進室） TEL：0791-58-0900



創発物性科学研究センター 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活動内容・研究テーマ、⑥信条、⑦趣味



超伝導量子エレクトロニクス研究チーム
チームリーダー

中村泰信 なかむら・やすのぶ

①1968年 ②大阪府 ③東京大学大学院工学系研究科超伝導工学専攻修士課程、東京大学大学院工学系研究科物理工学専攻博士（工学）学位取得 ④日本電気株式会社基礎研究所、東京大学先端科学技術研究センター ⑤超伝導回路上の量子力学・量子情報科学 ⑥いつも笑顔で ⑦サッカー、読書

書道と空手道から学んだ 四つのこと

加藤真悟 かとう・しんご

バイオリソースセンター 微生物材料開発室 基礎科学特別研究員

原子力から酒まで、テーマは何でもありの「原酒」とのことなので、私が書道と空手道から学んできたことについて振り返ってみたい。趣味です、の一言では軽々しく済ませられないほど、書道と空手は私の人格形成に深く関わっている。私は6歳から書道、15歳から空手道の稽古を続けてきた。現在30歳過ぎなので、書道と空手を人生の半分以上続けてきたことになる。その中で、上達するために大切な四つのことを学んだ。それは、基礎を身に付けること、長く続けること、謙虚であること、そして良い師と巡り会うことである。

■
基礎とは、書道であれば、運筆、筆圧、文字の基本の形（楷書）や空間の取り方などである。点や線、文字そのものの位置や太さをミリ単位で調整し、細心の注意を払って丁寧に書く。また空手であれば、立ち方（16種類もある！）、残心、受けや突きの正しい形などである。空手の形の評価では、まばたきが無駄に多いだけでも減点の対象になる。基礎が固まっていなければ、自分の心を書や形に具現することもできず（例えば、迫力や繊細さ）、それを見る人の心を揺さぶることもない。

■
基礎は一朝一夕には身に付かない。基本稽古を正しく、長く続けることが重要である。しかし、これが難しい。基本稽古は、はたから見れば地味な単純動作の繰り返しであり、飽きやすいからである。ひたすら「いろは（以呂波）」を書き続ける。ひたすら「逆突き」を繰り返す。しかしながら長く続けていると、あまり意識せずとも体が勝手に正しく動くようになる。こうなればしめたもので、難易度の高い書や形でも比較的すぐにこなせるようになり、またそれに挑戦することが楽しいとを感じるようになる。

■
常に謙虚であることが、上達には欠かせない。試合に勝ったり、賞をもらったりすることが、最終目的ではな



写真・サンプリング航海での集合写真（後方の一番左側が筆者）。「記事内容とほとんど関係なくすみません」

い。日々の鍛錬の成果として実績を上げ、少しずつ自信をつけていくことは大事である。ただし、おごりは禁物。私にも苦い経験がいくつもあり、身をもって謙虚であることの大切さを学んだ。上には上がいることを忘れずに、謙虚に日々精進である。それは結局、己との戦いなのだ、と最近になってようやく分かってきた。

■
基礎を身に付け、謙虚に、そして長く続けるためには、良い師と出会うことは必須であると思う。自分の人生の倍以上、その道で研さんを積んでこられた師の「心技体」を目の当たりにすると、いかに自分が未熟であるかを思い知ることができる。少しでもその境地に近づきたいと思い、さらに続ける意欲も湧く。良い師との出会いはまさに運次第であり、そのことにおいて私は本当に運が良い。

■
書道や空手道を通じて学んだことは、研究者としての「私」にも大いに影響を与えている。研究を進める上での基礎を磨き、常に謙虚な姿勢で、未知なる真理の大海に挑み続けたい。さて、そろそろ私が取り組んできた深海微生物の研究について書き始めよう、と思ったのだが、もう文字制限が近づいてきてしまった。続きはWebで。最後に、書道教室の三原翠芳先生、空手道場の松村一夫師範、そして経済的に自立するまで書道、空手、そして研究を続けさせてくれた両親に、この場を借りて心より感謝申し上げます。

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。

問合せ先 ● 理研 外部資金室 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/