

画像：研究最前線「細胞内の低分子化合物を追跡して生命現象を解明する」より

研究最前線 ⑫

## 細胞内の低分子化合物を追跡して 生命現象を解明する

研究最前線 ⑯

## 関節リウマチに対する 新たなゲノム創薬が始まった

特集 ⑩

自然エネルギーの安定化・有効利用を実現する  
フレネル・サン・ハウス発電ユニット実用化へ

SPOT NEWS ⑬

- ・ストリゴラクトンは植物の  
ストレス耐性を高める
- ・X線の2光子吸収を初観測

FACE ⑭

ラン藻を利用してバイオプラスチックや  
水素をつくる研究者

TOPICS ⑮

新研究室主宰者の紹介

原酒 ⑰

私とバドミントン、そしてパラリンピック

※  
袖岡有機合成化学研究室の

袖岡幹子 主任研究員たちは、薬のように細胞に作用する新しい低分子化合物を合成し、それを利用して生命現象の仕組みを解明する研究を進めている。それには、細胞に導入した低分子化合物を可視化したり、低分子化合物が結合する標的タンパク質を特定したりする必要がある。ただし、それが容易ではない。袖岡主任研究員たちは、低分子化合物を追跡する新しい標識法の開発を進めている。

## 細胞内の低分子化合物を追跡して生命現象を解明する

### ■ 細胞死を抑制する 低分子化合物を追跡する

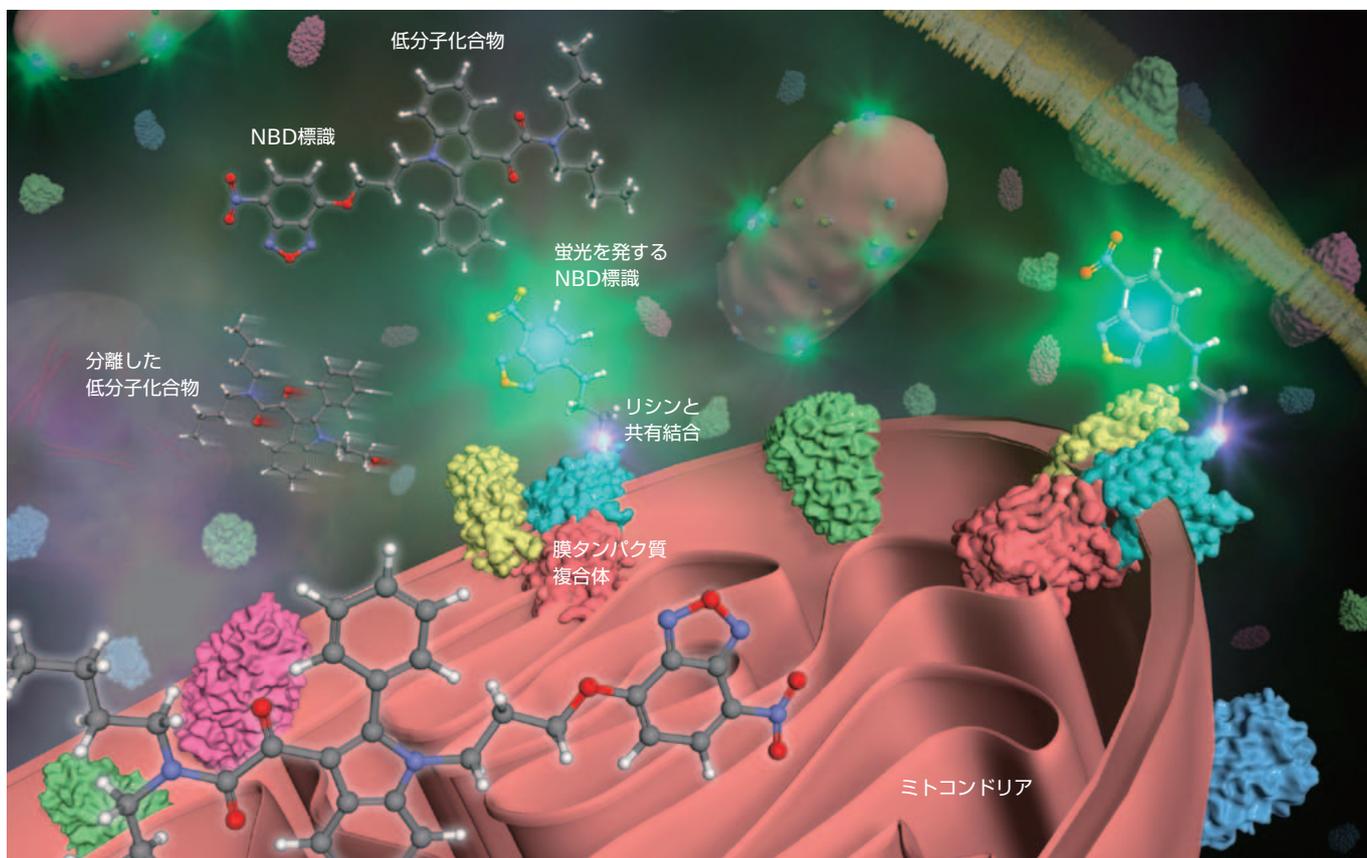
袖岡主任研究員たちが合成したIM-54<sup>※</sup>は、「ネクロシス」と呼ばれる細胞死を抑制することができる。ネクロシスとは、薬物や放射線、熱、活性酸素による酸化ストレスなど、外部から化学的・物理的な障害を受けた細胞が

膨張して破裂する壊死のことである。細胞の内容物が流出することで、周囲に炎症反応を引き起こし、心筋梗塞や脳梗塞、アルツハイマー病の発症などに関与することが知られている。「IM-54は酸化ストレスによるネクロシスを抑制し、心筋梗塞や脳梗塞の症状を示すモデルマウスに投与すると治療効果が現れま

す。しかし、なぜIM-54がネクロシスを抑制できるのか分かっていません」

そもそもネクロシスが起きる仕組み自体が未解明だ。IM-54がネクロシスを抑制する仕組みが分かれば、ネクロシスのメカニズムに迫り、心筋梗塞や脳梗塞、アルツハイマー病の治療薬の開発にも貢献できるはずだ。

IM-54は細胞内の何らかのタンパク質に結合して、その働きを阻害したり促進したりすることで、ネクロシスを抑制すると考えられる。「私たちは、蛍光標識をIM-54に付けて細胞に導入し、どこに分布しているのかを可視化して調べる



NBD 標識による膜タンパク質複合体の可視化のイメージ

**袖岡幹子** (そでおか・みきこ)

袖岡有機合成化学研究室 主任研究員  
環境資源科学研究センター  
触媒・融合研究グループ  
グループディレクター

福岡県生まれ。薬学博士。千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。北海道大学助手、米国ハーバード大学化学科博士研究員、駒相模中央化学研究所主任研究員、東京大学助教授、東北大学教授（反応化学研究所/多元物質科学研究所）などを経て、2004年より理化学研究所主任研究員。2013年より環境資源科学研究センターグループディレクター兼務。



ことにしました。ところが、なかなかうまくいきませんでした」

見たいものが巨大なタンパク質ならば、その遺伝子にGFPなどの蛍光タンパク質の遺伝子を組み込むことで、細胞内で発現したタンパク質を光らせて可視化することができる。しかし低分子化合物であるIM-54を見るには、IM-54に直接、蛍光標識を付ける必要がある。

「ただし、一般によく使われている蛍光標識は原子30個分以上とサイズが大きいため、それをIM-54のような小さな低分子化合物に付けてしまうと、標的以外のタンパク質と結合したり、その低分子化合物の本来の機能が失われたりするケースが多いのです。実際、IM-54にいろいろな蛍光標識を付けて試すと、標的以外のタンパク質に結合して細胞内の分布がおかしくなったり、ネクローシスを抑制する機能が失われたりしました」

### ■ 標的タンパク質に結合すると光る 蛍光標識法を開発

袖岡主任研究員たちは試行錯誤の末、IM-54が細胞内のミトコンドリアに分布することを突き止めた。ミトコンドリアは生体のエネルギー物質であるATPをつくり出す器官だ。「ネクローシスが起きると、ミトコンドリアの膜に穴が開くことが知られています。するとATPをつくり出すことができず、エネルギーが欠乏して細胞は壊死していくと考えられます。ただし、なぜ膜に穴が開くのか、どのような穴が開くのが、分かっていません」

膜には、物質を出し入れする通路（チャンネル）や、そのチャンネルの開閉をコントロールする膜タンパク質が埋め込まれている。「細胞が酸化ストレスを受けると、チャンネルが開いたままになる可能性があります。普段使われているチャンネルが不具合を起こす、あるいは細胞が自ら死を選んだときに特別な仕組みが働きだして、チャンネルが開いたままになるのかもしれない」

IM-54はチャンネルをつくる膜タンパク質、あるいは開閉をコントロールしている膜タンパク質に結合して、チャンネルが開いたままになることを防ぐことで、ネクローシスを抑制している可能性がある。

袖岡主任研究員は、IM-54を手掛かりにネクローシスの仕組みを解明することを目指して、科学技術振興機構（JST）ERATO型研究「袖岡生細胞分子化学プロジェクト」を2008年から今年3月まで進めた。「このプロジェクトでは、IM-54のような低分子化合物を生きた細胞内で可視化したり、低分子化合物が結合する標的タンパク質を特定したりするために、従来よりも小さな標識の開発にも力を入れました」

袖岡主任研究員たちは、NBDという原子十数個の小さな分子を標識に使う、新しい手法を開発した（図1）。細胞内で働く生物活性低分子化合物が鍵だとすると、標的タンパク質には鍵穴がある。NBDで標識した低分子化合物がその鍵穴に結合すると、NBD標識がタンパク質中のリシンのアミノ基と共有結合するとともに、NBD標識が光り始める。すると低分子化合物がNBDから切り離されるとともに、NBD標識が光り始める。

袖岡主任研究員たちは、ミトコンドリアの特定の膜タンパク質と結合することが知られている低分子化合物をNBDで標識して、その手法を検証することにし

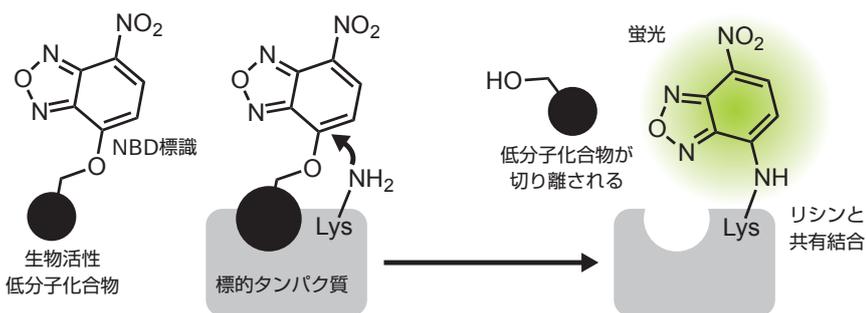


図1 NBD標識による標的タンパク質の可視化の仕組み

生物活性低分子化合物が標的タンパク質の鍵穴に結合すると、NBD標識はリシンと共有結合をつくるとともに蛍光を発し、低分子化合物が切り離される。実際には、標的と複合体を形成しているタンパク質のリシンに結合するケースもある。

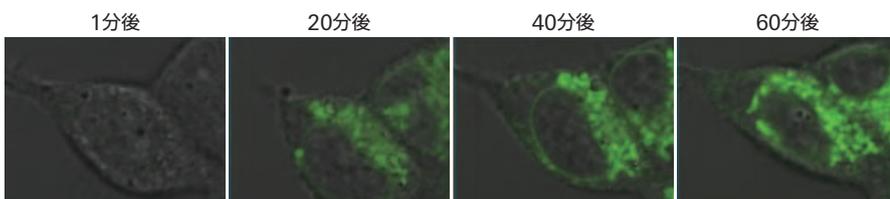


図2 NBD標識で可視化したミトコンドリアの膜タンパク質複合体（緑）

Yamaguchi, et al. Chem. Sci. 2014, 5, 1021.

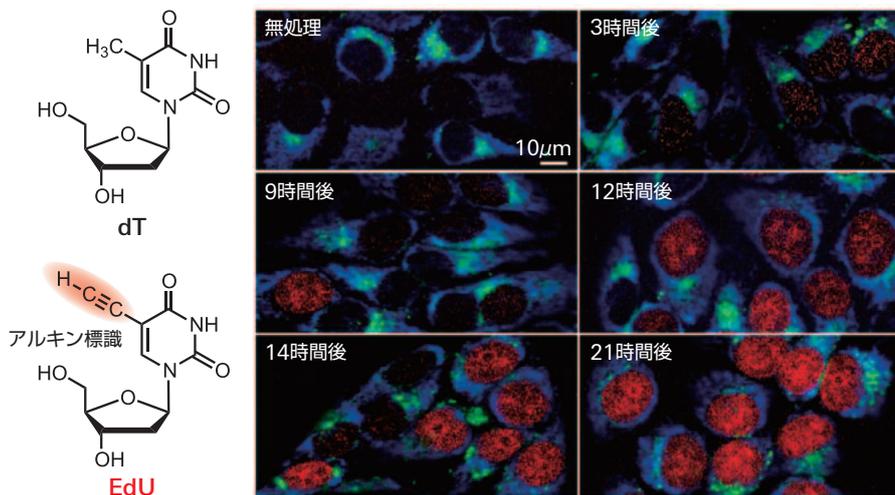


図3 dTとEdUの構造(左)と、ラマン散乱光で捉えたEdU(赤)が細胞核に取り込まれていく様子(右)  
Yamakoshi, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 6102.

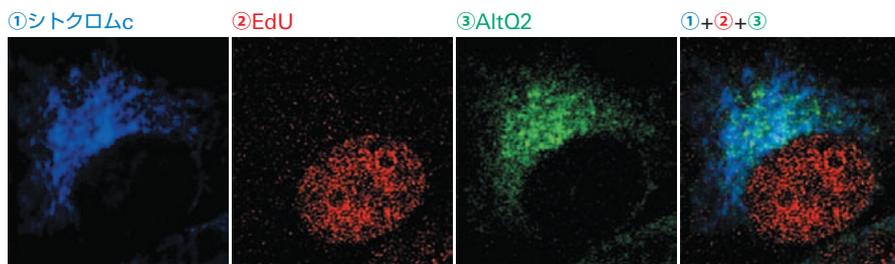


図4 ラマン散乱光による複数分子の可視化  
Yamakoshi, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 20681.

た。その結果、標的の膜タンパク質を含む複合体を可視化できることが分かった(図2、タイトル図)。

標的タンパク質と強く結合しない低分子化合物に従来の蛍光標識を付けても、細胞をすりつぶすと、標的タンパク質から外れてしまう。NBD標識はタンパク質と共有結合するため、細胞をすりつぶした後も結合したままなので、それを目印に標的タンパク質の正体を質量分析装置などで突き止めることができる。

この標識法は感度も高い。従来の蛍光標識は、標的タンパク質に結合する前から光っているのだから、それがノイズとなる。結合した後に光るNBD標識は、そのノイズがないので、高い感度で標的タンパク質を可視化できるのだ。

薬として働く低分子化合物の多くは、膜タンパク質に結合して作用する。薬分子が標的以外のタンパク質に結合すると、副作用が現れる可能性がある。感度が高く、標的が膜タンパク質の場合にも使えるNBDを用いた標識法は、薬の候補分子が標的以外にも結合するかと

うか確かめるのにも役立つだろう。

「NBD標識が結合した後に、低分子化合物が鍵穴から外れるので、標的タンパク質は新たな分子と結合して機能を発揮することができます。その挙動を追跡して標的タンパク質の機能を探ることもできると期待しています。私たちはJSTのプロジェクトで、IM-54が結合する標的タンパク質の有力候補を突き止めました。しかし、それが本当に標的タンパク質なのかを確かめ、その機能を探るために、IM-54をNBDで標識した実験をこれから始めます」

### ■ ラマン散乱光で細胞内を見る

袖岡主任研究員たちは、NBDよりもさらに小さな標識を用いる手法も開発した。「JSTのプロジェクトを提案する直前に、理研の河田 聡先生(光量子工学研究領域 近接場ナノフォトニクス研究チーム チームリーダー)から、ラマン顕微鏡を開発したという話を伺いました」

物質に光を当てると散乱する。その散乱光の一部は、物質を構成する分子の

結合状態を反映して波長がずれる。それがラマン散乱光だ。「私は炭素の三重結合を持つアルキンという炭化水素に着目しました。アルキンは、生体分子とは異なる波長のラマン散乱光を出します。生体分子には三重結合を持つものが少ないからです。低分子化合物にアルキンを付けて細胞内で追跡することはできませんか、と河田先生に相談したところ、大阪大学の河田研究室でラマン顕微鏡の開発を進めている藤田克昌 准教授を紹介してくださいました。藤田先生にJSTのプロジェクトに加わっていただき、新しい標識法を共同で開発しました」

袖岡主任研究員たちは、その標識法を検証するため、わずか31個の原子から成るdTというDNAの材料分子の挙動を追跡できるかどうか実験を行った。そのために、dTのメチル基(CH<sub>3</sub>)を炭素2個と水素1個のアルキンで置き換えたEdUという人工の分子に着目した(図3左下)。そのEdUを細胞に取り込ませ、藤田准教授たちが改良を進めたラマン顕微鏡で観察した。すると、dTと同様にEdUは細胞質から細胞核へ集まっていった(図3右)。

「dTが細胞核へ輸送されDNAに取り込まれるためには、いくつもの酵素の働きが必要です。それらの酵素が、アルキンで標識されたEdUをdTと同じものと認識してくれたので、EdUは核に集まりDNAへ取り込まれたと考えられます。従来の大きな蛍光標識を付けたdTは、それらの酵素にうまく認識されません。原子3個という小さなアルキン標識だからこそ、酵素は反応してくれたのです」

## 関連情報

- 2013年12月16日プレスリリース  
「薬物の標的たんぱく質を選択的に光らせる方法を開発」
  - 2011年3月22日プレスリリース  
「細胞中の小さな分子を小さなタグで検出」
- ※IM-54：『理研ニュース』2007年11月号（研究最前線）「新しい分子をつくり、創薬や生物学に貢献する」参照

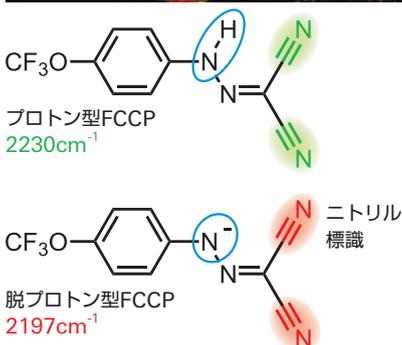
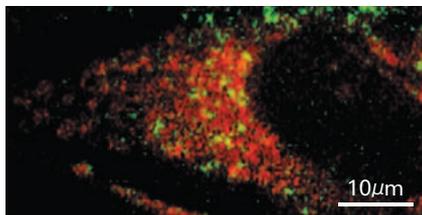
## ■ 複数の分子を可視化する

低分子化合物の標識には、放射性同位体を用いる手法もある。「それは分子の構造を変えずに標識できる最も小さな標識です。歴史的には、低分子化合物の標的タンパク質を探す目印として広く使われてきました。しかし放射性同位体をつくるには大掛かりな加速器が必要で、実験はすべて放射線管理区域で行う必要があります」

放射性同位体で標識した分子を体内に投与して、その分布を捉えるPET（陽電子放出断層画像法）は、がん検診などでも使われている。ただし、分解能は最高でも約1mmなので、細胞内の分子を可視化することはできない。

一方、ラマン散乱光を捉える手法は、普通の実験室の比較的小規模の装置で、細胞内の分子の挙動を1000分の1mm以下の分解能で追跡することができる。

図5 ラマン散乱光で捉えたFCCPの構造変化と分布  
Yamakoshi, et al. Chem. Commun. 2014, 50, 1341.



ただし、まだ課題もある。「特に、蛍光標識に比べて感度がとても低いことです。それはラマン散乱光の強度が弱いからです。藤田先生が感度を上げるための装置の改良を進めるとともに、私たちはどのような構造のアルキンを低分子化合物のどの位置に付けると強度が上がるか研究を続け、感度を向上させる方法が分かってきました」

袖岡主任研究員たちは、ラマン散乱光で細胞内の複数の分子を同時に可視化する研究も進めてきた。図4は、前述のEdUとともにAltQ2というアルキンで標識した低分子化合物を細胞に導入して撮影した画像だ。EdUとAltQ2のラマン散乱光の波長が異なるため、それぞれの分布を見分けることができる。また、ミトコンドリアにあるシトクロムcというタンパク質は、ほかの生体分子とは異なるラマン散乱光を出すので、標識しなくても可視化できる。「将来は、10種類くらいの分子を同時に可視化したいと思います」

細胞内でそれぞれの分子は、ほかの分子と相互作用することで機能している。ラマン散乱光で複数分子の挙動を同時に追跡することで、それらの相互作用を解析することができるだろう。

## ■ 分子の構造の違いを見分ける

袖岡主任研究員たちは今年、ラマン散乱光で、導入した低分子化合物の構造の変化と分布を捉えた画像を発表した（図5）。それは、窒素と炭素の三重結合を含む構造（ニトリル）で標識したFCCPという低分子化合物を細胞に導入

して観察した画像だ。FCCPの一部に水素が付いた状態（プロトン型）と外れた状態（脱プロトン型）で、ニトリル標識が出すラマン散乱光の波長が異なるため、細胞内でFCCPの構造の変化と分布を捉えることができたのだ。

この技術は、薬の候補分子が細胞内で代謝されて構造が変化する様子を捉えるなど、さまざまな生命現象の解析に幅広く適用できるはずだ。

## ■ 新しい標識技術が

### ケミカルバイオロジーを飛躍させる

IM-54を手掛かりにネクロシスの仕組みを解明するように、化学の手法で生命現象に迫る研究は、1990年代に「ケミカルバイオロジー」と名づけられ、多くの化学者が生命科学に参入するようになった。「それは、細胞に導入した低分子化合物を可視化したり標的タンパク質を特定したりすることができるようになってきたことが、大きな要因でした」

袖岡主任研究員は、昨年スタートした理研環境資源科学研究センターのグループディレクターも兼務して、植物科学の研究者たちとの共同研究も始めている。「私は主に動物細胞を実験対象にしてきましたが、ラマン散乱光の手法を使って植物の機能を調節する分子を可視化する研究なども行っていきたいと思っています」

袖岡主任研究員たちの新しい標識法はケミカルバイオロジーをさらに飛躍させ、創薬や生物資源の開発などに大きく貢献するはずだ。

（取材・執筆：立山 晃／フォトンクリエイト）

関節リウマチは、外界から生体内に侵入した病原体を排除するための免疫システムが、自分の組織を攻撃してしまうことで起きる自己免疫疾患の一つである。山本一彦チームリーダー（TL）が率いる統合生命医学研究センター（IMS）自己免疫疾患研究チームでは、ゲノムワイド関連解析（GWAS）という手法を使って関節リウマチの発症に関連する遺伝子を探索してきた。今回、国際共同研究によって、アジア人と欧米人を含む10万人を対象としたGWASのデータを統合したビッグデータ解析を実施。その結果、新たに42個の関節リウマチに関連する遺伝子領域が見つかった。さらに、それらの遺伝子領域に対するパイオインフォマティクス解析を通じて、現在ほかの疾患の治療に使われている薬が、関節リウマチの治療にも適用できる可能性が明らかになった。「GWASの時代は終わりつつあると言う研究者もいますが、今回の成果によって、GWASの新しい時代が始まったといえるでしょう」と山本TL。山本TLと、今回メタ解析を行った岡田随象 客員研究員（以下、研究員）に、関節リウマチ関連遺伝子研究の最前線を聞いた。

# 関節リウマチに対する 新たなゲノム創薬が始まった

## ■ 関節リウマチとは

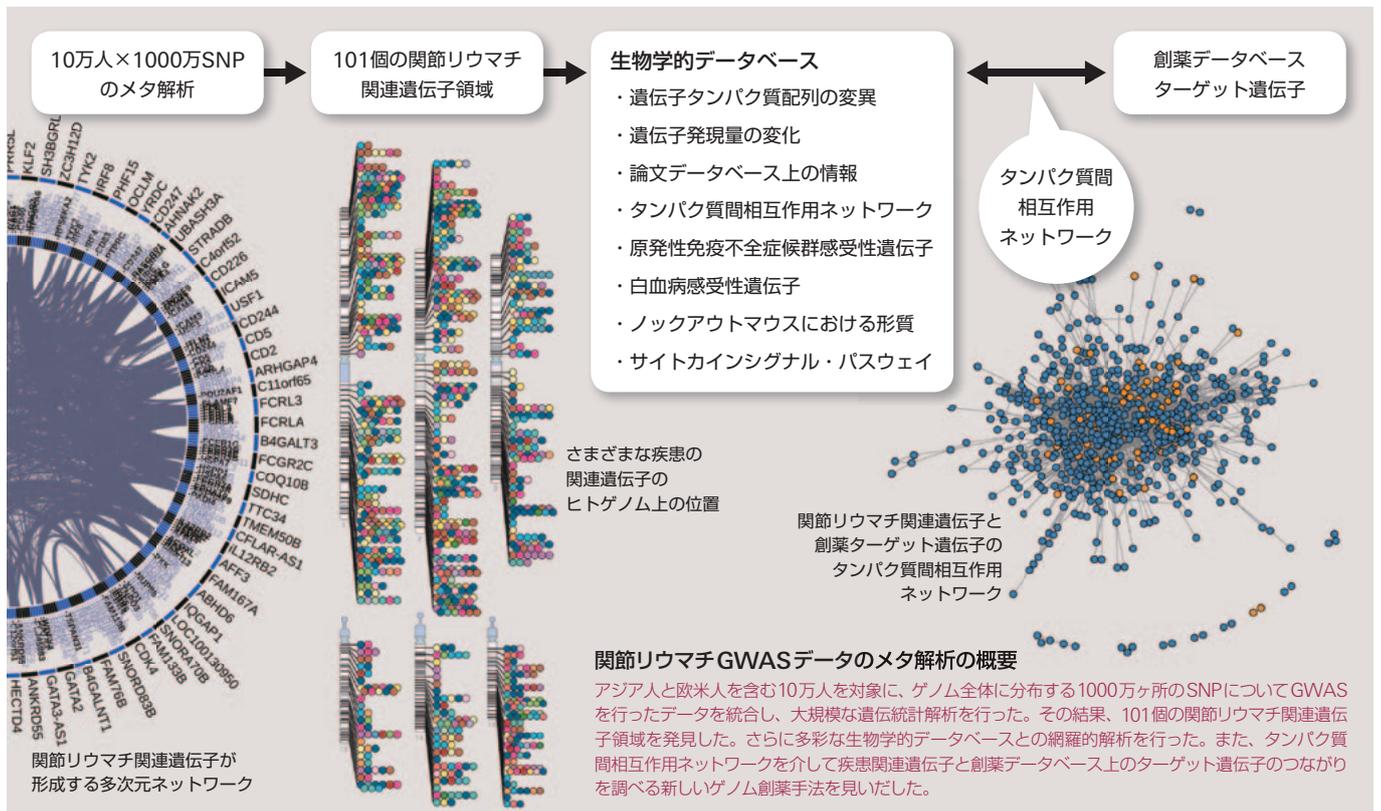
生物には、外界から生体内に入ってきた病原体を排除するための免疫システムが備わっている。しかし、免疫システムが自分の組織を攻撃してしまうことがある。その結果生じる疾患を、“自己免疫疾患”という。「自己免疫疾患は1個の遺伝子の異常で発症するのではなく、喫煙などの環境要因や複数の遺伝子が関

わっていると考えられています。私たちは、自己免疫疾患の発症に関わっている遺伝子を見つけ、疾患との関係を明らかにし、治療法の開発につなげることを目指しています」と山本TL。

自己免疫疾患には多くの疾患が含まれるが、関節リウマチはその代表的なものだ。関節リウマチを発症すると、関節が炎症を起こして痛んだり腫れたりして

変形してしまう。日本人の約0.5～1%が発症し、国内には70万～80万人の患者さんがいると推定されている。

自己免疫疾患研究チームは、2000年、理研遺伝子多型研究センター（SRC）慢性関節リウマチ関連遺伝子研究チームとして始まった。センター名にある“遺伝子多型”とは、個人ごとの塩基配列の違いのことである。生物の遺伝情報は、4種類の塩基の並びによってDNAに書かれている。生物が持っている遺伝情報全体をゲノムと呼び、ヒトゲノムは約30億の塩基対から成る。一人一人の塩基配列を比較するとほとんど同じだが、違う場所もあり、それを遺伝子多型と呼ぶ。



## 山本一彦 (やまもと・かずひこ)

統合生命医学研究センター  
疾患多様性医学研究部門  
自己免疫疾患研究チーム チームリーダー

1952年、神奈川県生まれ。医学博士。東京大学医学部医学科卒業。ドイツがん研究センター免疫遺伝学研究所 客員研究員、九州大学生体防御医学研究所臨床免疫学部門 教授などを経て、東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギーリウマチ学 教授。2000年、理研遺伝子多型研究センター慢性関節リウマチ関連遺伝子研究チーム チームリーダー。2013年より現職。



撮影：STUDIO CAC

1ヶ所だけ塩基配列が違っているものを“1塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)”<sup>スニップ</sup>といい、300~1,000塩基に1ヶ所、ヒトゲノム全体で約1000万ヶ所ある。近年、このSNPが、さまざまな疾患へのかかりやすさや薬の効きやすさ、副作用の有無などに関わっていることが明らかになってきた。「SRCで研究チームを立ち上げた私たちは、まずSNPを手掛かりに関節リウマチに関連する遺伝子を見つけることから始めました」

### GWASで疾患関連遺伝子を見つける

どのように関節リウマチに関連する遺伝子を見つけるのだろうか。「SRCでは、疾患関連遺伝子の探索に“ゲノムワイド関連解析 (GWAS: Genome-Wide Association Study)”<sup>ジエノワイド</sup>という手法を世界に先駆けて取り入れました」と山本TLは言う。GWASとは、ある疾患の患者さんとその疾患にかかっていない人について、ゲノム全域のSNPのタイプ (塩基の組み合わせ) を調べ、患者さんにだけ高頻度または低頻度に現れるSNPのタイプを、遺伝統計学を使って探索する手法である。そのSNPが含まれる領域にある遺伝子が疾患に関連している可能性がある。

しかし、多くの疾患の場合、関連している遺伝子はたくさんあり、それぞれの影響は小さいため、数千~数万人について調べなければ有意な差は出てこない。「当時は、GWASで疾患関連遺伝子は見つけられないといわれていました。しかし私たちは、GWASの有効性にいち早く着目した中村祐輔先生 (元 SRC

センター長、現 シカゴ大学医学部 教授・個別化医療センター 副センター長) のリーダーシップのもと、研究を進めてきました」と山本TLは振り返る。

そして2002年、SRCの田中敏博TL (現 IMS循環器疾患研究グループ グループディレクター) らが、世界で初めてGWASによって心筋梗塞の関連遺伝子を発見。翌2003年には、山本TLらがPADI4という遺伝子が関節リウマチの発症に関連していることを明らかにした。それらをきっかけに、GWASは急速に広まり、さまざまな疾患について関連遺伝子が明らかにされていった。

日本では2003年に、文部科学省のオーダーメイド医療実現化プロジェクト (現 オーダーメイド医療の実現プログラム) がスタートした。40以上の疾患を対象として約20万人の患者さんからDNA試料や血清、臨床情報などを提供してもらってGWASを行い、一人一人に最適な医療の実現を目指すもので、GWASが広がる原動力ともなった。山本TLらがやっているGWASでも、

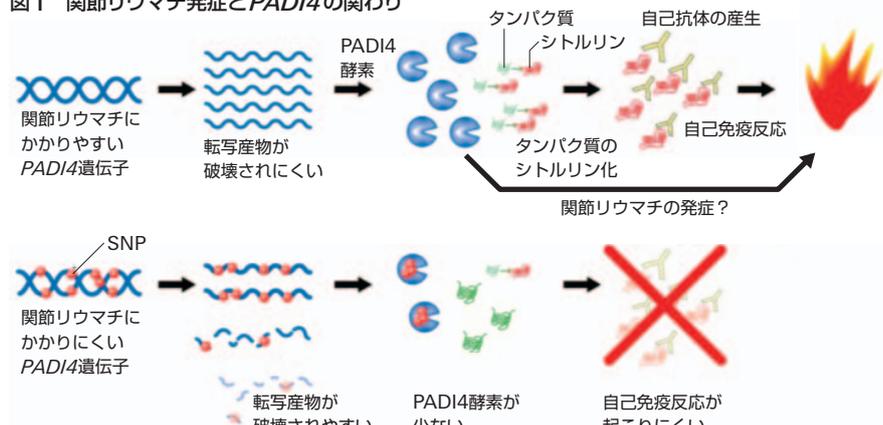
このプロジェクトで収集したDNA試料を使用している。

### GWASの課題

2003年に山本TLらが発見したPADI4は、アミノ酸のアルギニンをシトルリンに変える酵素の遺伝子である (図1)。PADI4は、その遺伝子領域にあるSNPのタイプによって関節リウマチにかかりやすいものと、かかりにくいものがある。かかりやすいタイプの場合、PADI4酵素が多くつくられ、シトルリンを含むタンパク質が増える。すると、自分の体内にもともと存在しているそのタンパク質を攻撃する抗体 (自己抗体) が産生され、自己免疫反応を起こし、関節リウマチが発症すると考えられる。

山本TLらはさらにSLC22A4、FCRL3、CD244、CCR6などの遺伝子が関節リウマチの発症に関連していることを明らかにしている。「それらの遺伝子の中には、全身性エリテマトーデスや自己免疫性甲状腺炎など、関節リウマチ以外の自己免疫疾患にも関連しているものがある

図1 関節リウマチ発症とPADI4の関わり





撮影：STUDIO CAC

**岡田随象** (おかだ・ゆきのり)

統合生命医科学研究センター  
疾患多様性医科学研究部門  
統計解析研究チーム 客員研究員

1980年、静岡県生まれ。博士(医学)。東京大学医学部医学科卒業。同大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程修了。同大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター グローバルCOEリサーチアソシエイトなどを経て、2011年、理研ゲノム医科学研究センター統計解析研究チーム 客員研究員。米国ハーバード大学研究員を経て、2013年より東京医科歯科大学疾患多様性遺伝学分野 テニュアトラック講師。

ことが分かってきました。そこで、対象を関節リウマチから自己免疫疾患に広げて研究を進めています」

GWASを用いた自己免疫疾患の関連遺伝子研究を切り拓いてきた山本TLだが、忸怩たる思いも抱いていた。「関連遺伝子を見つけることが私たちの目的ではありません。関連遺伝子を見つけ、その研究成果を患者さんの治療に役立てたいと考えています。私たちは、PADI4酵素の作用を阻害することで関節の炎症を抑える薬の開発を目指して共同研究を進めています。しかし、発見から10年たってもまだ患者さんに薬を届けることができていません」

山本TLと共同研究を行っているIMS統計解析研究チームの岡田随象 研究員も、GWASを用いた疾患関連遺伝子の研究の現状をこう語る。「GWASは大きな成果を生み出しているが、単に関連遺伝子を見つけるだけでは手法として限界があるのではないかと。そういう声があるのも事実です。得られた関連遺伝子を

疾患の病態の解明や創薬にどのように結び付けていけばよいのか。みんな、その方法が分からずにいるのです」

**■ 複数人種・10万人のGWASのメタ解析**

そうした状況を打開すべく、山本TLと岡田研究員は、東京大学、東京女子医科大学、京都大学、米国ハーバード大学など25以上の研究グループと共同研究を進めてきた。それぞれの研究グループが持っている関節リウマチのGWASのデータを収集・統合してメタ解析を行ったのである。その成果が、2013年12月に発表された。メタ解析とは、巨大で複雑なデータを対象にした統計解析のことだ。今回は、アジア人と欧米人を含む10万人以上を対象とした1人1000万ヶ所のSNPから成る巨大なデータについて遺伝統計解析を行った(タイトル図)。

山本TLと岡田研究員がGWASのメタ解析を行うのは、今回が初めてではな

い。2012年に、東京大学、東京女子医科大学、京都大学と共同で、日本人約4万8000人を対象とした関節リウマチのGWASのデータについてメタ解析を行っている。その結果、関節リウマチに関連する新規の関連遺伝子を9個発見した。また、多くの関節リウマチ関連遺伝子領域において、欧米人とアジア人の間で関節リウマチのリスクが共有されていること、バセドウ病などほかの自己免疫疾患に関わる遺伝子領域が含まれることも分かった。

今回のメタ解析は、2012年の解析とどう違うのだろうか。メタ解析を担当した岡田研究員は「対象が10万人と過去最大規模であることと、複数の人種を対象としている点です」と言う。「対象を大きくしてメタ解析を行うことで、影響の小さい関連遺伝子も見つかります。また複数の人種を対象にすることで、人類に共通する関節リウマチの関連遺伝子が見つかる」と期待されます」

解析の結果、関節リウマチに関連する遺伝子領域が101個発見された。そのうち42個は新しく発見されたものである。それらの遺伝子領域にあるSNPが関節リウマチを発症しやすいタイプの人には、異なるタイプの人に比べて1.1~1.5倍程度、関節リウマチにかかりやすい。山本TLは「これほど大量に関連遺伝子が見つかるとは思っていませんでした。メタ解析の威力を見せつけられたと思います。しかし今回のメタ解析の目的は、関連遺伝子を見つけることだけではありません。その先があるので」と言う。

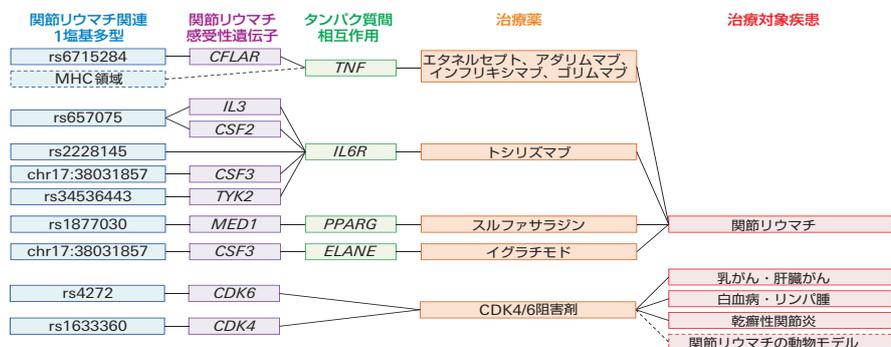


図2 関節リウマチ関連遺伝子と治療薬・治療対象疾患のつながり

関節リウマチの各関連遺伝子が、タンパク質間相互作用ネットワークを介して、現在使用されている関節リウマチ治療薬のターゲット遺伝子と実際につながっていることが分かる。また、乳がんや白血病などに対して使用されているCDK4/6阻害剤のターゲット遺伝子ともつながっていることから、CDK4/6阻害剤を関節リウマチの治療に適用できる可能性が示された。

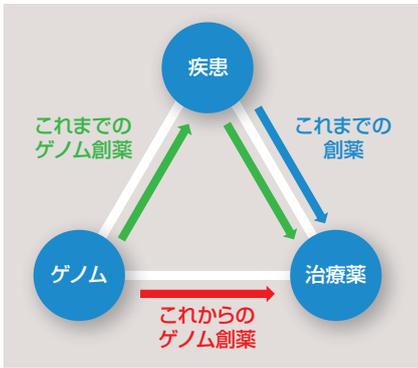


図3 ゲノム創薬の新しいモデル

従来のゲノム創薬では、ゲノム解析で特定された疾患関連遺伝子の機能を調べて疾患の病態を理解し、その知見をもとに薬を開発していた。GWASデータを生物学的データベースや創薬データベースと網羅的に解析を行うことで、疾患の病態の理解を迂回することなく、既存の薬のほかの疾患への適用拡大や疾患関連遺伝子を直接ターゲットとした創薬が可能になる。

関連情報

●2013年12月26日プレスリリース  
「関節リウマチに対するゲノム創薬手法を開発」

■ 創薬につなげる

山本TLの言葉を受けて、岡田研究員が説明する。「創薬に役立つ情報を引き出すことを目標に定めていました」

その目標を達成するため、岡田研究員は、今回明らかになった関節リウマチの関連遺伝子領域にある遺伝子と、さまざまな生物学的データベースとの網羅的な照合を行った(タイトル図)。しかし生物学的データベースは、多種多様なものがあり、やみくもに照合していたのではデータ量ばかりが増えてしまう。そこで岡田研究員は、ある戦略を取った。「関節リウマチの患者さんを診察している医師や、関節リウマチの疾患病態を調べている研究者と話をし、注目していること、何となく気になっていること、疑問に思っていることを教えてもらうのです。例えば、関節リウマチには白血病と似た病態があるのではないか、という声を医師からよく聞きます。また山本TLは、制御性T細胞という単語をよく口にします。そういうキーワードを参考に、照合するデータベースを選びました」。具体的には、遺伝子発現量の変化、白血病感受性遺伝子、サイトカインシグナル経路など8個のデータベースと照合を行った(タイトル図)。これまでのGWASのメタ解析でもデータベースとの照合を行った例があるが、多くの場合、照合対象は一つのデータベースだけだった。

照合の結果、関節リウマチの関連遺伝子の一部が原発性免疫不全症候群や白血病の関連遺伝子と共通していること、また、関節リウマチの病態が、制御性T細胞や細胞間のサイトカインシグナ

ルによって制御されていることも分かった。制御性T細胞とは、免疫システムをつかさどるT細胞の一種で、過剰な免疫応答を抑制する働きを持つものだ。ヒトの自己免疫疾患の発症に関与していると考えられていたが、これまで明確な証拠は得られていなかった。

さらに岡田研究員は、関節リウマチの関連遺伝子と創薬データベースに登録された治療薬のターゲット遺伝子とのつながりを調べた(タイトル図、図2)。その結果、興味深いことがいくつも明らかになった。まず、関節リウマチの治療薬として使われている薬のターゲット遺伝子が、今回新たに見つかった関節リウマチの関連遺伝子と、タンパク質間相互作用のネットワークを介してつながっていた。その治療薬の有効性が、関節リウマチ関連遺伝子の側面からも示されたのだ。また、関節リウマチ関連遺伝子の一部が、乳がんや白血病の治療薬として使用されているCDK4/6阻害剤のターゲット遺伝子と同じであった。これは、CDK4/6阻害剤が関節リウマチの薬として新たに適用可能になる可能性を示している。

創薬のコストは非常に高く、その効率化が製薬会社の課題となっている。「既存の薬を関節リウマチに使うことができれば、創薬の効率化になります。私たちは今回、疾患関連遺伝子と創薬データベースのターゲット遺伝子をつなぐことを調べることで薬の候補を探すという、新しいゲノム創薬の手法を提案することができました」と岡田研究員(図3)。この成果を発表したところ特に製薬会社から

多くの問い合わせがあり、関心の高さがうかがえる。山本TLは、「岡田研究員は、医師として関節リウマチの患者さんを診察した経験もあります。医学と遺伝統計学に精通している岡田研究員だからこそこの成果」と評価する。実は、そのような人材は少ない。「遺伝統計学は難しそう、と敬遠されることが多いのですが、やってみるととても楽しいですよ」と岡田研究員。「ぜひ多くの人に遺伝統計学に興味を持っていただきたいですね」

■ GWASの新時代が始まる

岡田研究員は、今後についてこう語る。「この方法をいろいろな疾患に広げていきたいですね。もう一つ、現在は関連遺伝子と創薬データベースのターゲット遺伝子とのつながりを示しているだけです。つながりの強さを具体的に示したい。そうすることで、製薬会社も創薬研究のターゲット遺伝子や臨床治験を行う治療薬を絞りやすくなるでしょう。GWASのデータは、とてもたくさんの情報を含んでいます。今回多くのことが明らかになりましたが、私たちはまだ表面をなぞっただけ。引き出せる情報はもっとあるはず。GWASの結果はすべて公開しているので、いろいろな人に自由に使ってほしい。違う人が見ると、異なる発見があるはず」

「今回の成果によって、GWASの新しい時代が始まったと言えるのではないのでしょうか」と山本TL。そして「私たちはその成果を患者さんに還元していきます」と意気込む。

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

フレネル・サン・ハウス発電ユニットは、太陽光を効率よく集めてタンクの水を温め蓄熱し、その熱を使って発電と給湯を行う熱電供給システムだ。蓄熱することによって、いつでも必要なときに電力を安定供給することができ、熱を風呂や床暖房などにも使用することで、自然エネルギーを有効利用できる。工場廃熱や地熱、風力などの組み合わせも可能だ。理研社会知創成事業 光熱エネルギー電力化研究チームの東 謙治チームリーダー（㈱ダ・ビンチ社長）と、大森 整 副チームリーダー（大森素形材工学研究室 主任研究員）に、実用化へ向けた取り組みを聞いた。

自然エネルギーの安定化・有効利用を実現する

## フレネル・サン・ハウス発電ユニット実用化へ

### ■ 低温の熱で発電できるロータリー熱エンジンの開発に成功 —— 発電ユニットの仕組みを教えてください。

東：大森先生たちのフレネルレンズの技術と、ダ・ビンチで開発したロータリー熱エンジンの技術を組み合わせたシステムです（図1・図2）。フレネルレンズを立体的に組み合わせたフレネル・サン・ハウスで効率よく太陽光を集めて、タンクの水を温め蓄熱します。必要なときにタンクのお湯を取り出し、その熱でロータリー熱エンジンを回して発電する仕組みです。低温の熱でも発電できるので、例えば85℃で蓄熱したお湯を50℃程度になるまで循環して利用することで発電総量を増やし、エネルギーの安定化と発電効率向上を図ることが可能です。

—— ロータリーエンジンは、マツダ㈱が自動車用エンジンとして実用化したことで有名ですね。

東：自動車用エンジンは燃料をエンジン内部で燃焼させる内燃機関ですが、ロータリー熱エンジンは外部の熱源を利用する外燃機関です。

現在、燃料を燃やして生み出したエネルギーのうち、7～8割は熱として捨てられていると推定されています。例えば原子力発電所では、発生させた原子力エネルギーのうちの3割強が電力に変換され、残りは熱として廃棄されています。そうして生み出した電力の多くも、消費するときに熱となって捨てられています。それらの廃熱のほとんどが200℃以下です。そのような低温の熱は「エネルギーの墓場」といわれ、利用技術が未発達です。エネルギー問題の解決には、生み出したエネルギーを徹底的に使い尽くすことが重要です。それには低温の熱を利用する技術が必要なのです。そこでダ・ビンチでは、低温の熱で発電できるロータリー熱エンジンの開発を、2005年ごろから始めました。

—— 開発は順調に進みましたか。

東：進みませんよ（笑）。最初、500Wを目標に小さな試作機をつくりましたが、1年間試行錯誤しても60～70Wしか発電でき

ませんでした。エンジンがうまく回転しないのです。結局、それは加工精度に原因があることが分かりました。その問題は、優れた加工技術を持つ企業と提携することで解決しました。私たちの設計図に基づきその企業が製造した試作機は、目標の3倍、1.5kWの電力を生み出しました。その後、マツダでロータリーエンジンの実用化に携わった田所朝雄さんを知人から紹介されました。私たちの試作機を見るなり、田所さんは「心のマグマが噴出する！これはいいよ、いいものは形がきれいなんだ」と叫ばれました。実際には広島弁でしたが（笑）。その田所さんが技術顧問としてプロジェクトに加わってくださったことでロータリー熱エンジンの開発は大きく進展し、出力は10kWに、熱を電力に変換する発電効率（熱仕事効率）は当初の1.3%から5%台にまで向上しました。

### ■ 宇宙望遠鏡用レンズをエネルギー問題の解決に

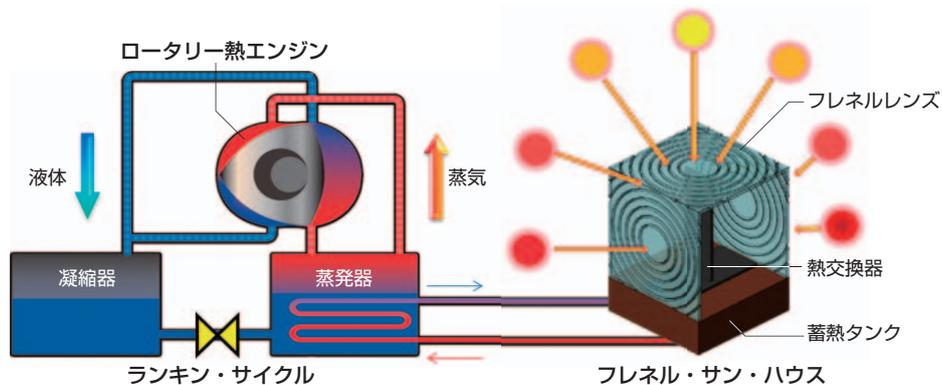
—— ELID研削法を発明した大森主任研究員が、フレネルレンズの開発を始めたきっかけは？

大森：ELID研削法は、砥石の切れ味が鈍くならないように自動的に“目立て”を行いながら、ナノメートル（1nm = 10億分の1m）レベルの加工精度で研削を行うことができます。その技術が理研にあると知ったNASA（米国航空宇宙局）やアラバマ州立大学ハンツビル校から、宇宙望遠鏡用のフレネルレンズを作製してほしいという依頼を受けたことがきっかけとなり、1999年から開発を始めました。その望遠鏡は現在、国際宇宙ステーションの日本実験棟「きぼう」に取り付けるJEM-EUSOとして、理研主導のもと日米欧の国際協力で計画が進められています。

JEM-EUSOは、宇宙から飛んでくる超高エネルギーの宇宙線が大気と衝突して発生する光を捉える望遠鏡です。そのフレネルレンズには、高い集光性と軽量化が求められました。フレネルレンズは集光性の高い凸レンズを平面化したようなもので、同心円状の溝を刻み込みます。平面状なので薄く軽量化できま

図1 フレネル・サン・ハウス発電ユニットの仕組み

フレネル・サン・ハウスは、朝日から夕方までどの角度からの太陽光も効率よく集光できる。光は熱交換器で熱となり、タンク中の水を温めお湯として蓄熱される。そのお湯を蒸発器に送ると、作動液が蒸気となりロータリー熱エンジンを回して発電する。蒸気は凝縮器で液体に戻され、再び蒸発器へ送られる。蒸発器と凝縮器の温度の違いによる圧力差により、このサイクル（ランキン・サイクル）が繰り返される。ランキン・サイクル用の外燃機関として利用するロータリー熱エンジンを開発したのは、ダ・ピンチが世界初。40～200℃の低温の熱源でエンジンを駆動させることができる。



すが、曇ったレンズでは光が透過せず集めることが難しくなります。集光性を高めるには透明度が重要です。そのために表面の凹凸を20nmレベルの精度で加工することが要求されました。私たちは独自の超精密加工技術を駆使して、10nmレベルの精度でフレネルレンズを作製することに成功しました。

## ■ 2017年の実用化を目指す！

——お二人の出会いとは？

**東：**あるとき理研の方が訪ねてこられて、ぜひ会わせたい人がいると。それが大森先生でした。

**大森：**すぐに、両者の技術を組み合わせることで新しいシステムができるはずだ、という話になりました。光を集めて熱に換えたエネルギーを「光熱エネルギー」と名づけ、その技術を開発して普及させようと意気投合しました。

——フレネル・サン・ハウス発電ユニットのアイデアは、どのようにして生まれたのですか。

**東：**お酒を介したミーティングを何回か重ねるうちに……（笑）。実は大森先生は以前から、フレネルレンズを利用してエンジンを動かす実験をされていました。

**大森：**外部から熱を与えてシリンダー内の気体を膨張・収縮させ動力を得るスターリングエンジンを、夏場の夕方、1枚のフレネルレンズの焦点位置に置いてみました。すると、スターリングエンジンはものすごい勢いで回り始めました。しかし、10分ほどでピタリと止まってしまいました。鋼鉄製のエンジンの一部が溶けて穴が開いてしまったのです。1500℃以上の高温になったのでしょう。その実験で、「このフレネルレンズは使い方によっては大化けするぞ！」という実感を持ちました。そしてロータリー熱エンジンと組み合わせた発電ユニットのアイデアがまとまり、理研の「産業界との融合的連携研究制度」に応募、2012年4月から2017年3月までの期限で光熱エネルギー電力化研究チームをスタートさせました。この間、フレネルレンズで太陽を正面から捉えるための追尾システムを検討しましたが、装置が複雑になってしまいます。その後、東チームリーダーと議論を重ねるうちに、フレネルレンズを箱形にしたフレネル・サン・ハウスのアイデアに至りました。

**東：**ユニットに必要なポンプや配管などの設備のコストを考え



図2 ユニットの小型モデル

撮影：STUDIO CAC

左写真のフレネル・サン・ハウス内に見える逆T字形の装置が熱交換器。手前のソーラーパネルはポンプを駆動するための電力を供給する。右写真はロータリー熱エンジンの内部。三角形のローターが回転して発電する。

ると、8世帯ほどの電力を賄う出力10kWのシステムが経済的です。10kWのエンジンならば小型軽量なので一人で付け替えができ、メンテナンスが容易です。2017年までに、10kWのシステムを市場に供給することを目指しています。

——実用化に向けた課題は？

**大森：**一つは、フレネルレンズの量産化技術です。試験システムのフレネルレンズは1枚ずつ加工して作製しましたが、それではコストが高くなり、量産化もできません。実はEUSO用の試作レンズも、一部は金型でつくりました。当初、直径2.5mを一枚レンズとしてつくることができず、中心部の直径1.5mは一枚レンズでつくり、周囲は分割レンズにするデザインとしました。その分割レンズを金型でプラスチックに転写してつくったのです。そうした経験をもとにフレネル・サン・ハウス用のレンズもいずれは金型で試作するアイデアがあります。実際の製造段階では企業と提携する必要があります。

**東：**ロータリー熱エンジンの方は現在、耐久試験を進めています。さらに発電効率を5%台から十数%へ向上させることを目指しています。今年3月には、エンジンを回すのに使われなかった蒸気の潜熱を回収して再利用する潜熱回生熱交換器という新たな装置を導入して発電効率の向上を図る1kWの試験システムを完成させ、実験を始めました（図3）。出力10kWで発電効率5%の場合、システムの敷地面積は約200m<sup>2</sup>になります。10kWで賄う8世帯分の駐車場スペースは200m<sup>2</sup>以上になるので、その屋根をフレネル・サン・ハウスにすればよいと思います。実用化の初期段階での導入費用は約2000万円と予想されますが、量産効果が出てくれば1000万円台前半にできるでしょう。発電効率が2倍の10%になれば敷地面積は100m<sup>2</sup>と半分となり、導入費用をさらに下げていくことができます。

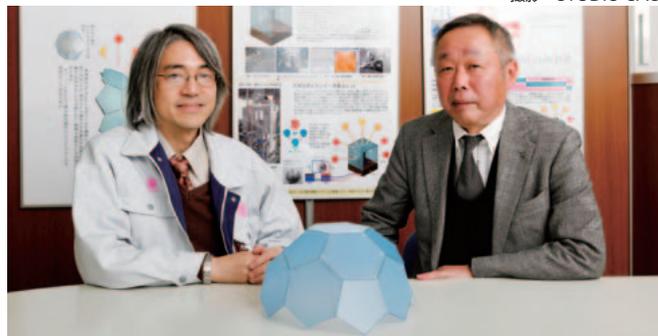


図4 東 謙治チームリーダー（右）と大森 整 副チームリーダー  
中央はドーム型フレネル・サン・ハウスの模型。

熱を活用する技術も重要です。フレネル・サン・ハウスで蓄熱した熱のうち、例えば蓄熱したお湯が50℃になるまで循環させて電気に効率よく変換し、50℃以下となった熱を風呂などに給湯して、さらに40℃となった熱を床暖房に使うといった設計を行うことで、エネルギーの利用効率を高めることができます。そうすれば、電気・ガス代がほとんどかからなくなることで、システムの導入費用を数年で回収できるようになるでしょう。

### ■ さまざまな自然エネルギーを安定化

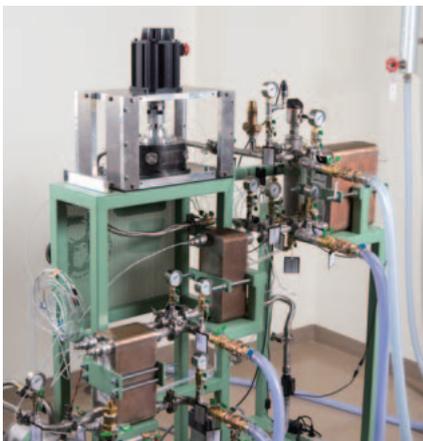
——太陽光をいったん熱に換えた後に発電すると、太陽光から電力への発電効率はとても低くなりませんか？

**東：**確かに、その通りです。ただし、太陽光や風力などの自然エネルギーは天候に左右され出力が不安定なことが大きな弱点です。私たちのシステムなら、電気を必要としないときや電気が余っているときに蓄熱することで、必要なときに安定的に発電して、その弱点を克服できるのです。発電効率も大事ですが、エネルギー問題の解決には、自然エネルギーを安定化して、無駄なく必要なときに利用する技術が重要です。

私たちのシステムは、風力で風車を回した回転運動を熱に換えたり、間伐材などのバイオマス（生物資源）を燃やして熱に換えたりして蓄熱するなど、ほかの自然エネルギーとの組み合わせも可能です。特に、地熱との組み合わせが有効です。高温の地熱が利用できる場所は限られていますが、低温の地熱ならば日本全国至る所に分布しています。その低温の地熱による

図3 出力1kWのランキン・サイクル試験システム

上部の黒い筒状の装置が発電機で、その下がロータリー熱エンジン。茶色の箱形の装置は、左から凝縮器、潜熱回生熱交換器、蒸発器。潜熱回生熱交換器により、ロータリー熱エンジンを回すことに使われなかった蒸気の潜熱を回収して蒸発器で再利用する。それにより、蓄熱タンクから蒸発器に投入する熱を従来の半分程度に、システム全体の発電効率（熱仕事効率）を10%以上に向上させることを目指している。



撮影：STUDIO CAC

温水をフレネル・サン・ハウスで集めた太陽光で加熱して利用するのです。さまざまな自然エネルギーと組み合わせて安定的に利用できるフレネル・サン・ハウス発電ユニットは、電気やガスの供給が途絶えた災害時にも、大いに役立つはずで

### ■ 工場廃熱の活用や、温室栽培・砂漠緑化への導入

——どのような場所での導入が期待されますか。

**東：**最初の導入先としては廃熱の多い工場が有望です。製造過程で発生した熱水は低温にして排出する必要があり、そのためにエネルギーやコストが掛かっています。そのような熱水をフレネル・サン・ハウスで加熱して蓄熱すれば、廃熱と太陽光を利用した効率の良い発電が可能となります。廃熱の処理費用を削減して有効利用したいという要望がとても多いのです。また、送電や発電のコストが高い離島や過疎地での利用も期待されていて、電力会社から問い合わせが来ています。さらに、量産化で導入費用が下がれば、住宅用としても普及するでしょう。  
**大森：**私は温室栽培への導入を検討しています。特に寒冷の地では、温室を暖房するための燃料代がとても高くつきます。フレネル・サン・ハウスでつくったお湯を温室で循環させることで、燃料代を削減することを目指しています。

**東：**砂漠化が進むトルコや中東などからの問い合わせも多いですね。発電ユニットでつくり出した電力で海水を淡水化して砂漠を緑化したいという要望です。私はアラブ首長国連邦のドバイに呼ばれて行きましたが、砂漠のソーラーパネルはすぐに砂に覆われていました。フレネル・サン・ハウスをドーム型にすれば砂が付きにくく、効率よく発電できるはずで

**大森：**フレネルレンズを、日当たりの悪い部屋の暖房に利用できないかという要望も来ています。これまで私たちの超微細加工技術は最先端の分析機器や工業部品などに利用されてきましたが、社会問題の解決に直接つながるような応用例はありませんでした。フレネルレンズを介して、私たちの技術を身近なエネルギー問題の解決に役立てていきたいと思っています。

**東：**私は、フレネル・サン・ハウス発電ユニットの技術を普及・発展させることが、孫たちに美しい地球環境を残すことにつながると信じています。そのための技術開発を続けていきます。

（取材・構成：立山 晃／フotonクリエイト）

## ストリゴラクトンは植物のストレス耐性を高める

2014年1月27日プレスリリース

移動できない植物は、水・日照・土壌などの環境が悪化しても生き続けられるように、独自のストレス耐性能力を持っている。これまでに、乾燥・塩ストレスがかかるとアブシジン酸とサイトカイニンという植物ホルモンが協調し合ってストレス応答遺伝子を発現させ、葉の気孔を閉じたり、水分を保つ防御物質を蓄積したりすることが分かっている。しかし、枝分かれを抑えるホルモンとして知られる「ストリゴラクトン (SL)」については、どのような働きをするか明らかでなかった。

理研環境資源科学研究センター 発現調節研究ユニットの Lam-Son Phan Tran ユニットリーダー、Chien Van Ha 国際プログラム・アソシエイト、西山りゑ 研究員らの研究グループ<sup>\*</sup>は、シロイヌナズナでSLの合成を阻害した変異体 (低SL変異体) とSLのシグナル伝達を阻害した変異体 (SLシグナル変異体) を作

製し、それぞれの乾燥・塩ストレス耐性を調べた。

野生型と二つの変異体への水やりを止めて乾燥させたところ、野生型は生き延びるが、二つの変異体はともに枯死した。塩水を与えても、同様の結果が得られた。さらに、低SL変異体にSLを与えると耐性が元に戻ることに、野生型にSLを与えると耐性が向上することが分かった。これらの結果は、SLが乾燥と塩のストレス耐性を高める因子であることを示している。

また、乾燥下のSLシグナル変異体と野生型について葉の転写物を比較した結果、SLがストレス応答遺伝子・アブシジン酸応答遺伝子・サイトカイニン代謝関連遺伝子の発現を制御し、気孔を閉鎖して水分の蒸散を抑えていることが分かった。

SLを使った新たなストレス耐性植物の開発につながる成果である。

- 『Proceedings of the National Academy of Sciences of USA』 (1月14日) 掲載
- ※ 研究グループのほかのメンバー：機能開発研究グループの篠崎一雄グループディレクター、植物ゲノム発現研究チームの関 原明チームリーダー、メキシコLANGEBIO研究所のLuis Herrera-Estrella教授など。

## X線の2光子吸収を初観測

2014年2月17日プレスリリース

私たちが目にする色は、光が物質に吸収されることで生じる。このとき原子中の電子は、光子一つを吸収して元の軌道からエネルギーの高い外側の軌道に移るが、まれに光子二つを同時に吸収する「2光子吸収」が起きることがある。この現象は光子密度の高い場所でのみ起きることから、3次元光記録や蛍光バイオイメージングなどへの応用が進んでいる。しかし、X線では2光子吸収が起こる確率が可視光に比べ10桁以上低い

ため、実現は極めて困難とされていた。理研放射光科学総合研究センター ビームライン研究開発グループ理論支援チームの玉作賢治 専任研究員、矢橋牧名グループディレクターらの研究グループ<sup>\*</sup>は、高精度の集光鏡を用いてX線自由電子レーザー施設「SACLA」のX線ビームを約100nm (ナノメートル、1nm = 10<sup>-9</sup>m) まで絞り込み、ゲルマニウム試料に照射して、放射される蛍光X線を測定した。その結果、蛍光X線の光子数が、照射X線強度の2乗に比例することが分かった (図)。これは2光子吸収に特有の現象であり、X線領域における2光子吸収の存在を示している。

また、照射X線が強くなると、2乗に比例せず下回ることも

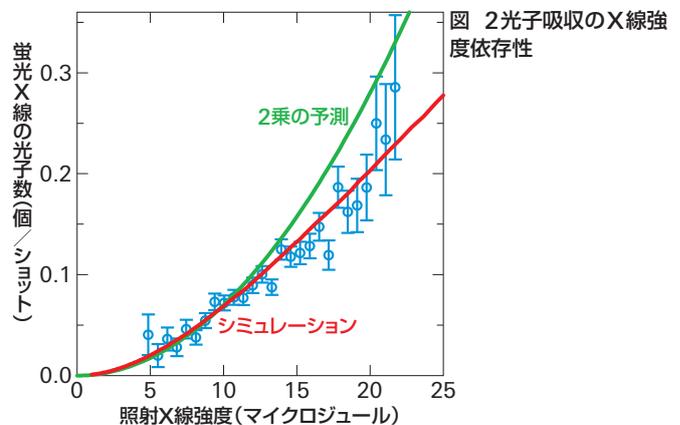


図 2光子吸収のX線強度依存性

分かった (図右側)。これは、外側の軌道の電子が1光子を吸収してはじき出され、試料の破壊が進むことで、内側の電子がより強く束縛され2光子吸収が妨げられるためと考えられる。研究グループは破壊過程も組み込んだシミュレーションを実施し、計算値が実験値と一致することを確認。この手法を使えば、破壊される前の試料の性質が得られることから、SACLAでの超高強度X線を用いた研究への貢献が期待される。

- 『Nature Photonics』 オンライン版 (2月16日) 掲載
- ※ 研究グループのほかのメンバー：分子科学研究所の繁政英治准教授、大阪大学の山内和人教授、東京大学の三村秀和准教授、高輝度光科学研究センターの大橋治彦副主席研究員など。

## ラン藻を利用してバイオプラスチックや水素をつくる研究者

ラン藻は光合成をする細菌で、窒素欠乏時に光と二酸化炭素からポリヒドロキシ酪酸 (PHB) という物質をつくる(図)。PHBは、石油資源由来のプラスチックに代わるものとして期待されている生分解性バイオプラスチックの一種だ。ラン藻を用いた効率的なPHBの生産方法が確立できれば、二酸化炭素の削減にも役立つ。環境資源科学研究センター (CSRS) 代謝システム研究チームの小山内 崇 研究員は、ラン藻において炭素の代謝システムで司令塔として働くタンパク質SigEとRre37を発見。それらを過剰に発現させることで、PHBの生産量を約3倍増やすことに成功した。また、SigEを過剰発現させると水素の生産量が2倍以上増加した。「欲張って研究もプライベートも全部頂く、というのが私の主義。5歳と2歳の息子の子育ても楽しんでいます。限られた時間で大きな研究成果を挙げるためには、頭を使い、オリジナリティで勝負することが重要」。そう語る小山内研究員の素顔に迫る。



### 小山内 崇

環境資源科学研究センター  
統合メタボロミクス研究グループ  
代謝システム研究チーム 研究員

#### おさない・たかし

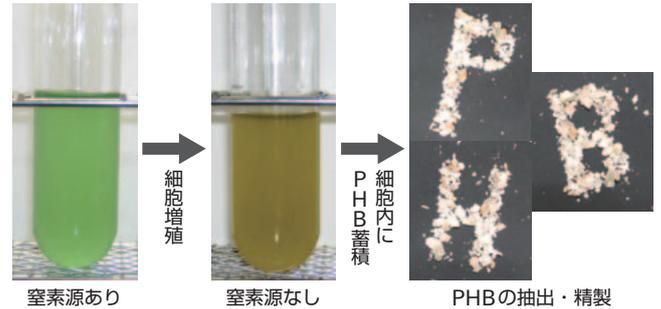
1979年、埼玉県生まれ。博士(農学)。国際基督教大学教養学部卒業。東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士課程修了。日本学術振興会特別研究員を経て、2010年、理研基礎科学特別研究員。2011年より、さきがけ専任研究者、2014年より現職。

埼玉県川口市の出身で、自宅の近くには母の実家の鋳物工場、という環境で育った。「劣等生でした」と小山内研究員。「幼稚園では、のぼり棒や鉄棒などができるとシールを貼ってもらえるのですが、運動が苦手な私は1枚ももらえませんでした。小さいころは強度の高所恐怖症で、歩道橋も渡れなかったほど。高校生までは明確な目標がなく、今どきの子どもと同じ家でゲームをしていることが多かったですね」

進学先には国際基督教大学を選んだ。「教養学部なので途中で理系にも文系にも変わることができます。なりたい職業が明確でなかった私には、ちょうどよかったです」。転機は2年の細胞生物学の授業で訪れた。「高校では生物を選択していない上に英語での講義で、まったく理解できず小テストは毎回不合格。まずいと必死に勉強して小テストを再提出しているうちに生物学に興味を湧き、また先生方が楽しそうに研究の夢を語る姿に刺激を受け、大学院に進むことにしました」

卒業後、東京大学大学院農学生命科学研究科に進学し、ラン藻を用いて代謝メカニズムの研究を行った。そして、炭素の代謝を制御しているSigEというタンパク質を発見。「大

図 ラン藻の培養液と精製したPHB



学院生のときは完全に基礎研究でしたが、次第に、この研究を発展させて社会へ貢献したいと考えるようになりました。ものづくりの血が流れているからですかね」。2007年の学会で、SigEを過剰発現させればさまざまな物質の増産が可能になると、満を持して発表した。ところが、「興味を示してくれたのは、企業研究者1人だけでした。6年たった今は、国内外の研究者がSigEを使った代謝工学を始めています」

東大で研究員をしていたときに、代謝システム研究チームの平井優美チームリーダーの集中講義に魅了され、2010年に理研へ。その年、バイオプラスチックの生産などを目指すバイオマス工学研究プログラム (BMEP) が理研で発足。科学技術振興機構 (JST) の戦略的創造研究推進事業さきがけで「藻類・水圏微生物の機能解明と制御によるバイオエネルギー創成のための基盤技術の創出」も始まった。「どちらの戦略目標も私の研究テーマそのもので、私のためにつくってくれたのではないかとさえ思いました(笑)。私がやらなければという使命を感じました。さきがけに応募した研究課題が採択され、BMEPとも連携して研究を進めています」

ラン藻を用いてPHBや水素を増産させるには、それらをつくる酵素を増やすのが常道で、世界中でその研究が行われている。「私は、それはやりません。私が発見し私にしかできない方法、つまり代謝の司令塔を改変するという戦略で勝負しています」。新しい司令塔探しも進行中だ。

子どものころ本はほとんど読まなかったが、最近はミステリー小説を読むという。「『チーム・バチスタ』シリーズで有名な海堂 尊さんが好き。海堂さんは医師であり、ミステリー小説の中でAi (死亡時画像診断) の必要性を訴え、実際に社会を動かしました。私も、社会を変えるような貢献をしたいですね」と小山内研究員。企業の研究者と議論する機会も積極的につくっている。「企業からの意見は、ゴールを間違えないためにも不可欠です。司令塔の改変によってPHBの生産量を増やすことができたといっても、まだ3倍。実用化には程遠いですが、彼らと話していると、ものづくりの血が騒ぎます」

(取材・構成：鈴木志乃/フotonクリエイト)

## 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

### 創発物性科学研究センター



計算物質科学研究チーム  
チームリーダー

**有田亮太郎** ありた・りょうたろう

①1972年 ②東京都 ③東京大学大学院理学系研究科博士課程 ④東京大学、理化学研究所、マックスプランク研究所（ドイツ） ⑤第一原理的手法に基づく固体物性理論 ⑥生き残ったのは強い者でも、賢い者でもない。常に変化し続けた者である。（進化論） ⑦子どもたちとの週1回の水泳



創発分光学研究ユニット  
ユニットリーダー

**高橋陽太郎** たかはし・りょうたろう

①1978年 ②北海道 ③東京大学大学院理学系研究科博士課程 ④科学技術振興機構ERATO 研究員、東京大学大学院工学系研究科量子相エレクトロニクス研究センター ⑤光による物質中の新奇ダイナミクスの開拓 ⑥全力で楽しく研究する ⑦音楽、食べ物など



創発超構造研究ユニット  
ユニットリーダー

**山崎裕一** やまざき・ゆういち

①1981年 ②東京都 ③東京大学大学院工学系研究科博士課程 ④高エネルギー加速器研究機構、東京大学大学院工学系研究科量子相エレクトロニクス研究センター ⑤放射光や中性子などの量子ビームを使った構造物性研究 ⑥学は及ばざるが如く ⑦サッカー観戦、旅行

### 計算科学研究機構



施設運転技術チーム  
チームヘッド

**塚本俊之** つかもと・としゆき

①1957年 ②熊本県 ③名古屋大学大学院理学研究科博士課程(後期) ④富士通株式会社 ⑤「京」を支える設備系の安定運用と最適化運転技術の開発 ⑥誠実 ⑦読書、ドライブ



創発計算物理研究ユニット  
ユニットリーダー

**Bahramy Mohammad Saeed**

バハラミー・モハマド・サイード

①1979年 ②ケルマーンシャー(イラン) ③東北大学大学院材料工学博士課程 ④東北大学金属材料研究所、理研ASI相関電子研究グループ、理研創発物性科学研究センター、東京大学応用物理学部門 ⑤Computational modeling of emergent phenomena in cross-correlated systems ⑥Change your perspective to see new things ⑦バレーボール、グラフィックデザイン、写真



システム運転技術チーム  
チームヘッド

**宇野篤也** うの・あつや

②岡山県 ③筑波大学大学院工学研究科博士課程 ④海洋研究開発機構 地球シミュレータセンター、理研次世代スーパーコンピュータ開発実施本部 ⑤大型計算機でのジョブスケジューリングの効率化 ⑥特になし ⑦弓道



## PHOTO COLLECTION

重イオンビームを用いて  
2007年に誕生させた新品種、  
淡い黄色の桜「仁科蔵王」。  
今年もきれいに咲きました  
(4月11日撮影)。



## 私とバドミントン、 そしてパラリンピック

正垣 源 しょうがき・げん

発生・再生科学研究推進室 係員

2020年のオリンピックが東京で開催されることが決まり、昨年は日本中が大いに盛り上がりました。そんな中、東京オリンピックとともに開催される障害者スポーツの祭典、東京パラリンピック2020に向けて、新しく2種目が採用候補に挙がっていることをご存知でしょうか。私はそのうちの一つ、パラバドミントンの選手として、現在国内外の大会に出場しています。

私がバドミントンと出会ったのは高校1年生のときでした。初めのうちは、楽しそうだから高校3年間だけやってみようという軽い気持ちだったのですが、気が付けばのめり込み、大学に進学後も体育会で競技を続けていました。とはいえ、高校からバドミントンを始めた私の競技レベルは“そこそこ”程度であり、全国大会に行けるわけでもなく、私はのんびりしたごく普通の大学生活を送っていました。そんなとき、たまたま知り合った日本障害者バドミントン協会の強化コーチの「このまま伸びれば世界に行けるよ」という一言で、私の人生は大きく動きだします。私には生まれつき右腕に障害があったのですが、パラバドミントンの存在はまったく知らず、最初はその状況がよく理解できませんでした。ところが、おだてられるままに出場したパラバドミントンの日本選手権でシングルス準優勝を果たし、国際大会への道が一気に開けます。

大学院に進学した2011年より、本格的にパラバドミントンの世界に舞台を移した私は、同年の日本選手権で初優勝を果たし、グアテマラで開催された世界障害者選手権ではシングルス優勝、ダブルス準優勝という結果を残すことができました。普通の大学院生だった私が、どういうわけか世界チャンピオンになってしまったのです。当時は今よりも障害のクラス分けが細分化されており、ライバルが少なかったこともありましたが、そのころから、自分は仮にも世界一という看板を背負って



写真・世界障害者選手権2013 inドイツでの日本選手団集合写真。2列目右から3番目が、銅メダルを手にした筆者。

しまった責任感のようなものは生まれました。グアテマラから帰国後に始めた就職活動ではそのエピソードをアピールし、やはり一番じゃなきゃ駄目だ、ということで理研に内定を頂くことができました(笑)。

ただ、人生とはそううまくはいかないもので、その翌年から、それまで細分化されていた障害クラスが統合され、私は自分より軽度の障害を持つ選手と戦わなければなりません。理研に入所して初めて迎えた2013年の世界選手権inドイツでは、ダブルスの銅メダル、シングルスベスト8がやっとの状況で、世界の厳しさを思い知る大会となりました。

現在の私の夢は、2020年の東京パラリンピックにパラバドミントンが追加され、そこでメダルを獲得することです。高校3年間の思い出づくりに始めたバドミントンがこれほどまでに大きな存在になるとはまったく予想がつかせませんでした。バドミントンのおかげで私の人生に目標ができ、毎日が充実したものになっていることは間違いありません。私にとってバドミントンとは、自分を表現できる一番の方法です。これから2020年に向けて、厳しい戦いが続きますが、もし私が東京パラリンピックに出場することになれば、そのときはぜひ会場に足を運んでください。

### 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)

理研 寄附金  
Support RIKEN

http://www.riken.jp/