

研究最前線「細胞指紋」で細胞の種類や状態を識別」より

研究最前線 ⑫

タンパク質の構造をもとに 創薬の新しい基盤づくりに貢献する

研究最前線 ⑯

“細胞指紋”で細胞の種類や状態を識別

特集 ⑩

食品放射能測定装置LANFOSを開発

簡単、低コスト、非破壊の測定で風評被害の根絶を目指す

SPOT NEWS ⑬

トポロジカル絶縁体で
整数量子ホール効果を確認

FACE ⑭

生物無機化学の
新展開を探る研究者

TOPICS ⑮

- ・平成27年度 仙台地区一般公開のお知らせ
- ・新研究室主宰者の紹介

原酒 ⑰

前方後円墳と素粒子論!?

生命科学の研究が進展する一方で、
画期的な新薬が生まれにくくなっているともいわれている。
病気の原因となるタンパク質が薬の標的となる。

理研ライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）

構造・合成生物学部門（DSSB）を率いる白水美香子 部門長たちは、
タンパク質の構造をもとに、従来、薬の標的にすることが難しかった
タンパク質をターゲットにした創薬の
新しい基盤づくりに貢献している。

タンパク質の構造をもとに 創薬の新しい基盤づくりに貢献する

■ タンパク質が担う細胞内の情報伝達

白水部門長は大学院時代、東京大学の横山茂之教授（現 名誉教授・理研上席研究員）の研究室で、Rasというタンパク質の研究を進めた。「Rasは細胞内の情報伝達に関わるタンパク質で、変異が起きると細胞をがん化させる場合があります。Rasの機能メカニズムを調べて制御することで、がんの克服に貢献することを目指していました」

細胞内では、情報を次々に伝えるため、たくさんのタンパク質が経路をつくっている。最終的にはその情報が細胞核へ伝わり、特定の遺伝子が発現してタンパク質が合成され、細胞の増殖や分化、分泌などが起きる（図2）。「タンパク質は、約20種類のアミノ酸が直線状につながったものが折り畳まれて立体的な構造をつくっています。私は、Rasの一部のアミノ酸の種類を換えると、

Rasの機能がどう変わるのか調べる実験を進めました」

タンパク質には鍵穴のようなくぼみがあり、そこにほかのタンパク質や分子が結合することで、機能を発揮する。従って、くぼみをつくるアミノ酸を別のものに換えると、ほかのタンパク質や分子が結合できなくなる、といったことが起きる。「タンパク質の機能メカニズムを知るには、構造の情報が重要です。ただし当時、細胞内の情報伝達を担うタンパク質のほとんどは、構造が分かかっていませんでした」

1995年、白水部門長は理研の研究員に。「横山先生が理研の主任研究員を兼務されるようになり、私も横山先生の理研の研究室に入り、やがて“タンパク3000プロジェクト”に携わることになりました」。タンパク質の基本構造を解析する国家プロジェクト「タンパク3000プロジェクト」（2002～06年度）において、理研では構造解析を迅速に行うためのさまざまな技術を開発して、2,600種類以上の基本構造の解析を行った。そこで、細胞内の情報伝達を担うさまざまなタンパク質の構造も決定された（図2）。

■ 構造に基づく合理的な創薬

DSSBでは、白水部門長が率いるタン

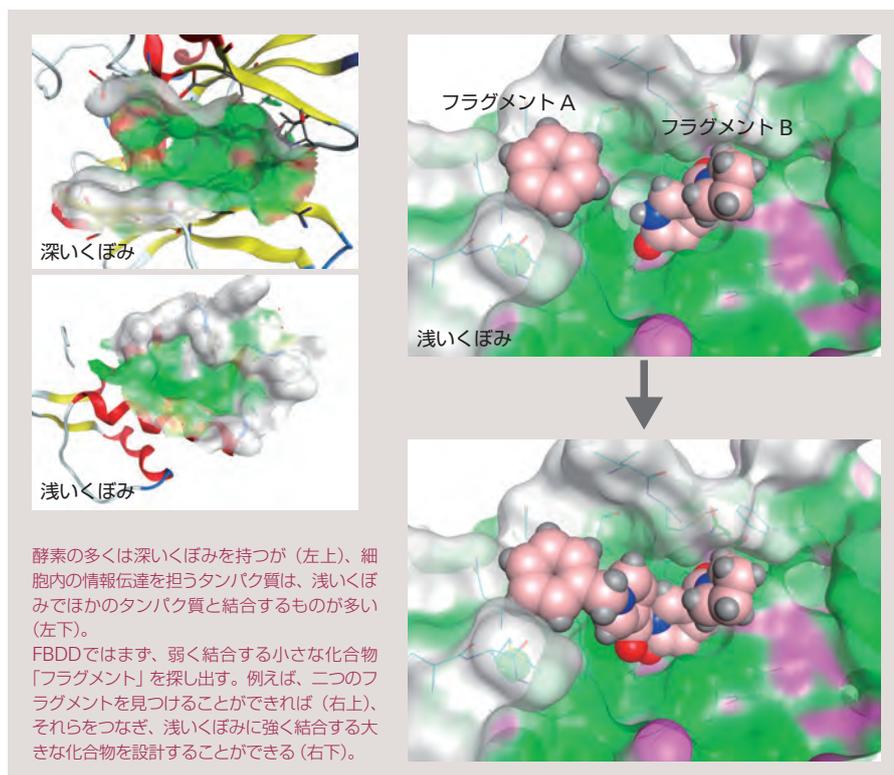


図1 FBDDによるタンパク質の浅いくぼみに結合する化合物の設計

酵素の多くは深いくぼみを持つが（左上）、細胞内の情報伝達を担うタンパク質は、浅いくぼみでほかのタンパク質と結合するものが多い（左下）。
FBDDではまず、弱く結合する小さな化合物「フラグメント」を探し出す。例えば、二つのフラグメントを見つけることができれば（右上）、それらをつなぎ、浅いくぼみに強く結合する大きな化合物を設計することができる（右下）。

白水美香子（しろうず・みかこ）

ライフサイエンス技術基盤研究センター 副センター長
構造・合成生物学部門 部門長
構造生物学グループ グループディレクター
タンパク質機能・構造研究チーム チームリーダー
創薬タンパク質解析基盤ユニット 基盤ユニットリーダー

1967年、富山県生まれ。博士（理学）。
東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了。1995年、理研 細胞情報伝達研究室 研究員。理研 ゲノム科学総合研究センター チームリーダーなどを
経て、2013年より現職。



タンパク質機能・構造研究チームを中心に、タンパク質3000プロジェクトなどを通じて開発した構造解析の技術と知見を発展させ、創薬の新しい基盤づくりに貢献している。

病気の原因となるタンパク質が薬の標的となる。標的タンパク質の鍵穴のようなくぼみにしっかり結合して、その機能を阻害する化合物が薬の候補となる。

候補となる化合物を探索する方法は、大きく分けて二つある。一つは、標的タンパク質に数多くの化合物（化合物ライブラリー）を作用させて、機能を阻害するものを探し出す。次に、その化合物と似た構造のものを複数つくってタンパク質に作用させて、阻害する活性がより高い化合物を探し出していく、という手法だ。「この手法は、多くの化合物を一度に探索できるメリットがありますが、時間とコストがかかります。また、ライブラリーの質などにも左右されます。そこで私たちは、構造解析により鍵穴の形を知り、それにぴったり合う鍵となる化合物を合理的に設計する、というもう一つの手法に取り組んでいます」

この手法は、コストや時間を削減できるだけでなく、副作用が出る可能性も低くすることができる。標的タンパク質の鍵穴にぴったり合わず、隙間ができるような化合物は、ほかのタンパク質の鍵穴にも入って正常細胞に必要な反応を阻害し、副作用を起こす可能性がある。構造解析により、鍵穴にぴったり合う形の化合物を設計すれば、ほかのタンパク質の鍵穴に入ると副作用が出る可能性は低くなる。

■ 浅いくぼみを標的にする

「私たちは構造解析の技術をもとに、これまで薬の標的にすることが難しかったタンパク質もターゲットにしようとしています」

従来の薬は、化学反応を促進するタンパク質である酵素を標的にすることが多かった。酵素のほとんどは深くくぼみ（図1左上）を持ち、ほかの分子と結合して機能を発揮する。くぼみが深ければ、化合物は結合しやすく、そこにしっかり結合する化合物を探しやすい。コンピュータ・シミュレーションにより、結合する可能性のある化合物を探す「インシリコスクリーニング」で薬の候補を見つけ出すことができる場合もある。

ただし、酵素はさまざまな反応に関係している場合が多く、ある酵素の機能を阻害すると、病気に関係する反応だけでなく正常な細胞に必要な反応も阻害されて、副作用が出る場合がある。

一方、Rasのような細胞内の情報伝達に関わるタンパク質は、浅いくぼみ（図1左下）でほかのタンパク質と結合することが多い。しかし、くぼみが浅いと化合物は結合しにくいいため、従来使ってきた化合物ライブラリーからしっかり結合する化合物を探すことは難しい。

DSSB制御分子設計研究チーム（本間光貴チームリーダー）では、タンパク質機能・構造研究チームと協力して、FBDD（Fragment-Based Drug Discovery）という手法により、浅いくぼみにも結合する化合物をつくる技術を開発している。

浅いくぼみにしっかり結合する大きな

化合物をいきなり探し出すことは難しいが、弱く結合する小さな化合物「フラグメント」なら見つけ出せる可能性が高い。DSSBでは、10万種類以上のタンパク質の構造情報が収録されているデータベースと、100万種類以上の化合物の阻害活性情報のデータベースを解析して、タンパク質との結合に重要な役割を果たすフラグメントを1万6000種類選定し、「理研フラグメントライブラリー」として整備している。

その理研フラグメントライブラリーから、例えば、ある浅いくぼみに結合する2種類のフラグメントが見つければ、それらがくぼみにどのように結合しているのか構造解析を行い、その構造情報をもとに2種類のフラグメントをつなぎ、浅いくぼみにしっかり結合する大きな化合物を設計することができる（図1右）。「そのようにして設計した化合物は、ほかの浅いくぼみには結合せず、副作用が出る可能性が低いと考えられます」

細胞内の情報伝達に関わるタンパク質には、浅いくぼみが2ヶ所あり、それぞれのくぼみに異なるタンパク質が結合して、情報を2方向の経路に伝えているものがある（図3）。「一方の経路が病気に関わっていて、かつ、そちらのくぼみに結合するタンパク質自身の機能を損ないたくない場合、そのくぼみにだけ化合物を結合させられれば、病気と関係する情報伝達は遮断されるはず。もう一方の病気と関係ない経路は遮断されないので、副作用が出る可能性は低くなると考えられます。CLSTセンター長戦略プログラムの分子ネットワーク制御研究

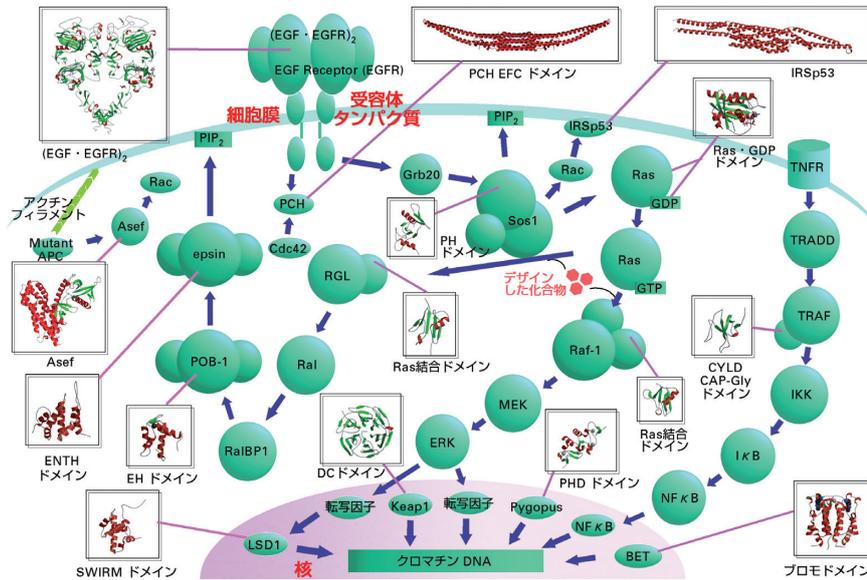


図2 細胞内の情報伝達経路

細胞外から受容体タンパク質が受けた情報を、たくさんのタンパク質が相互作用して細胞核へ伝え、特定の遺伝子が発現してタンパク質が合成され、細胞の増殖や分化、分泌などが起きる。「タンパク質3000プロジェクト」では、細胞内情報伝達を担う重要なタンパク質を含む数多くの構造を決定した。

プロジェクト（坂本健作プロジェクトリーダー）では、ゲノミクスや分子イメージング技術も駆使した部門横断の体制で、副作用を抑えた薬の設計・開発に取り組んでいます」

■ 電子顕微鏡による複合体の構造解析に挑む

タンパク質の構造や機能を調べるには、目的のタンパク質を高品質、かつ大量に合成・精製し、目的に応じた構造解析手法を選択する必要があります。最も代表的な構造解析の手法は、X線結晶構造解析だ。理研 播磨事業所には世界で最も強いX線光源を持つ大型放射光施設SPring-8があり、DSSBも共同利用している。X線結晶構造解析は、その名が示すように結晶をつくる必要があるが、結晶化が難しいタンパク質も多い。その場合、結晶化を必要としないNMR（核磁気共鳴）の出番となる。DSSBのNMR施設は、高性能NMR装置10台を供用する世界最大規模のNMR集積施設だ。ただし、NMRは小さなタンパク質の解析に向けた手法で、大きなタンパク質の構造を解析するには限界がある。

最近、DSSBでは構造解析の新しい手法として、クライオ（極低温）電子顕微鏡を導入した（図4）。「電子顕微鏡は結晶化を必要とせず、NMRとは逆に、ある程度以上の大きなタンパク質の構造解析に向いています。ただし、分解能が

10Å（1Å = 100億分の1m）程度と低いことが課題でした」

タンパク質の立体構造に基づく薬の設計には、さらなる高分解能の構造情報が必要だ。「この2年ほどでクライオ電子顕微鏡による単粒子解析の技術が飛躍的に向上して、最近では3Åを切る分解能の構造が次々発表されています。今後、さらに測定技術やデータ解析技術が発展して、NMR解析やX線結晶構造解析と並ぶ、高分解能構造解析に不可欠な手法となるでしょう」

電子顕微鏡による単粒子解析には、もう一つ特徴がある。均質な構造を高精度で解析するX線結晶構造解析に対して、多様な状態で存在するタンパク質の構造を画像からありのままに解析できる点だ。分子間の相互作用による細胞内の情報伝達に関わるタンパク質群に対して、その働きを制御する化合物を設計するためには、化合物とタンパク質との結合様式や、それに誘導される構造変化など、複合体の構造が重要な情報となる。「私たちはそのような複合体のX線結晶構造解析を進めています。電子顕微鏡も併用することによって、これまで結晶化が困難だった複合体の構造解析にも挑んでいきます」

■ 膜タンパク質を標的にする

薬の標的として重要だが、構造に基づく合理的な薬の候補化合物の設計が難

しいタンパク質がある。膜タンパク質だ。

例えば、膜タンパク質の一種である受容体タンパク質は、細胞外から情報伝達物質を受け取り、細胞内へ情報を伝える重要な役割を担っている（図2）。現在の医薬品の半分以上が膜タンパク質を標的にしているが、膜タンパク質は結晶化が難しく、そのほとんどは構造がまだ分かっていないのだ。

そもそも構造解析を行えるだけの高品質の膜タンパク質を、大量に合成すること自体が難しい。現状では、大腸菌などの生きた細胞につくらせる手法が主流だ。しかし生きた細胞の膜に膜タンパク質が大量に埋め込まれると、膜が破壊されるなどの悪影響が出るため、大量発現が難しいことが多々ある。

白水部門長たちは、生きた細胞では合成が難しいタンパク質を試験管内でつくる、無細胞タンパク質合成系（無細胞系）の開発を進めてきた。実際に、無

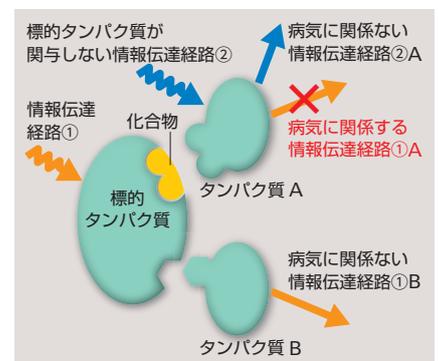


図3 情報伝達経路の制御

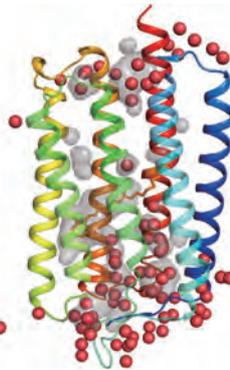
細胞内の情報伝達を担うタンパク質同士は、浅くくぼみで結合して情報を伝える場合が多い。上図の場合、タンパク質Aの機能を止めると、病気に関係のない②Aの経路も遮断される。タンパク質Aが標的タンパク質に結合するくぼみを化合物でふさぐことで、病気に関係のない②Aや①Bの経路を遮断せず、病気に関係する①Aの経路だけを遮断することができると考えられる。



図4 タンパク質構造解析用に導入した電子顕微鏡

図5 無細胞系で大量合成に成功した膜タンパク質の構造

DSSBでは、生きた細胞では発現量が少なく解析が困難だった *Acetabularia Rhodopsin I* (ARI) を大量合成して、1.48Åという高い分解能でのX線結晶構造解析に成功した (PDB ID: 3WT9)。



関連情報

- 2015年5月20日プレスリリース
DNA情報の変換ルールを人為的に改変
- 2009年9月16日プレスリリース
無細胞タンパク質合成系を活用した膜タンパク質合成方法の開発に成功

細胞系により高品質な膜タンパク質を大量合成し、さらに人工の膜に貫通したまま膜タンパク質を結晶化して、構造解析することに成功した(図5)。

「しかし膜タンパク質の種類によって合成や結晶化の条件が異なるため、膜タンパク質の構造解析はまだ容易ではありません。ドイツの研究グループも無細胞系を使って膜タンパク質の構造解析を進めていますので、私たちも独自の技術開発をさらに進めていきます」

DSSBではさらに、結晶化が困難な膜タンパク質へのNMRの適用も進めている。NMR施設の前田秀明 施設長らは、次世代の高温超伝導ワイヤを用いた、感度の高い次世代超高磁場NMRの開発を産学官のオールジャパン体制で行っている。そのNMRにより、情報伝達物質が結合した膜タンパク質が、構造を変化させながら細胞内に情報を伝える過程を解析することを目指している(『理研ニュース』2014年6月号「特集」参照)。

■ エピジェネティクスを標的にする

今後の創薬において、低分子化合物のみならず、タンパク質や核酸など生物に由来する分子を薬に応用することへの期待も大きい。DSSB非天然型アミノ酸技術研究チーム(坂本健作チームリーダー)では、人工アミノ酸をタンパク質の任意の部位に組み込む技術を開発している。その技術は、タンパク質医薬などの機能向上や、新たな創薬の標的として注目される「エピジェネティクス」の研究にも大きく貢献すると期待されている。

エピジェネティクスとは、遺伝子の働

きを制御する仕組みの一つで、酵素が染色体に化学修飾の目印を付けると、遺伝子発現のオン・オフの状態が細胞に記憶されることを指す。がん化を促進する遺伝子の発現が、エピジェネティクスの制御を受けていることも最近分かってきた。

染色体の構成単位となるのは、DNAがヒストンというタンパク質に巻き付いたヌクレオソームという構造だ。遺伝子発現のオン・オフの目印の一部は、そのヒストンに付けられている。DSSBエピジェネティクス制御研究ユニット(梅原崇史ユニットリーダー)では、さまざまなエピジェネティクス情報を持つヌクレオソーム(エピヌクレオソーム)を精密に再現・検出する技術を開発している。また、ヒストンの特定部位に人工アミノ酸を組み込むことで、オン・オフの目印を付けたり外したりすることも可能にした。「これらの手法を使ってエピジェネティクスの仕組みを解明し、エピジェネティクスに関わるタンパク質を標的にして、病気の原因となる遺伝子の発現を制御する薬の開発に貢献することを目指します」

■ 構造解析の先へ

理研では、理研内や大学などの基礎研究の成果を組織横断的な支援を通じて製薬企業へと橋渡しする創薬・医療技術基盤プログラムを進めている。DSSBには、そのプログラムに従事する二つの創薬基盤ユニットが設けられている。白水部門長が率いる創薬タンパク質解析基盤ユニットの役割は、開発した技

術を生かして標的タンパク質の合成・精製、構造解析を行うことだ。また、インシリコスクリーニング・設計で貢献する創薬分子設計基盤ユニット(本間光貴基盤ユニットリーダー)と連携し、理研内外の創薬ターゲットに対する候補化合物の合理的な探索を進めている。

「さまざまなタンパク質の構造をもっと容易に解析できるようにしたいですね。研究で本当に面白いのは、構造をもとにタンパク質の機能メカニズムを調べたり、薬の設計に応用したりすることです。細胞内の情報伝達を担うタンパク質は、結合した相手のタンパク質の構造を変化させることで情報を伝えていきます。私はそのメカニズムに興味があります。それが分かれば、情報伝達を効果的に阻害する薬をつくることもできるはずですよ」

理研 計算科学研究機構にある「京」コンピュータを駆使して、細胞で起きる現象を再現する研究が進められている。「計算科学の研究者からは、活性型・不活性型など状態の異なる構造も含めてタンパク質の構造情報がまだ足りないと言われる。構造の情報をさらに蓄積していくことで、あるタンパク質の構造を変えたり化合物で阻害したりしたときに、細胞内の情報伝達がどう変わり、どのような影響が出るのかといった、生命活動そのものを高精度でシミュレーションできるようになるでしょう」

白水部門長たちは、タンパク質の構造解析を進め、生命科学と創薬の新たなステージを切り拓こうとしている。

(取材・執筆:立山 晃/フォトンクリエイト)

複雑な生命現象を理解するには、生命を構成している

できるだけ多くの要素について、状態や動態を捉える必要がある。

理研 生命システム研究センター (QBiC) の先端バイオイメージング研究チームでは、

そのためのさまざまな計測技術を開発している。そして、その技術を用いて実際に計測し、解析まで行う。

「細胞指紋」という言葉を売り出し中です」と渡邊朋信チームリーダー (TL)。

細胞指紋とは、個人の識別に使われる指紋のように、細胞の識別に使える情報をいう。

研究チームでは現在、細胞指紋になり得る情報を探し、それを計測する技術の開発に力を入れている。

これまでに、ラマン散乱分光スペクトルが細胞指紋として使えることを明らかにした。

生命現象を測るための技術開発の最先端を紹介しよう。

“細胞指紋”で細胞の種類や状態を識別

■ 細胞の指紋となり得る情報を探す

「先端バイオイメージング研究チームの“先端”という名前は、ちょっと失敗したかな」と渡邊TLは笑う。「生命現象を計測するための飛び抜けた先端的なイメージング技術の一つを開発するのではなく、さまざまな技術を幅広く開発し、それらを包括的に統合して扱えるようにすることを、私たちは目指しています。英語名は、包括的という意味の Comprehensive を使い、Laboratory for Comprehensive Bioimaging としました。

こちらの方が、研究内容を端的に表していますね」

なぜ、複数のイメージング技術を開発し、統合する必要があるのだろうか。

現在、細胞の種類を識別するためには、遺伝子やタンパク質の発現の情報が使われている。さまざまな細胞に分化することができることから再生医療や創薬研究に役立つと期待されているES細胞(胚性幹細胞)の場合、例えば *oct3/4*、*nanog*、*sox2* という3種類の遺伝子の発現、あるいはそれぞれの遺伝子からつく

られるタンパク質の発現を調べて、ES細胞かどうかを識別している(図2)。

「ヒトの場合、個人の識別にゲノム情報を使うこともありますが、指紋でも十分ですよ。同じように、細胞の種類ごとに特有の情報があれば、遺伝子やタンパク質の発現を調べなくても、その情報を使って細胞の種類を識別できるはずです。私たちは、細胞の識別に使える、つまり細胞の指紋となり得る情報を探し、それを計測するための技術を開発しています」と渡邊TLは解説する。「細胞



図1 第二次高調波頭微鏡装置

左手前の顕微鏡のステージに試料を置く。右奥の装置で発生させたレーザーをいくつものレンズやミラーを介して試料に照射し、発生した第二次高調波を顕微鏡で計測する。

撮影：奥野竹男

渡邊朋信 (わたなべ・ともふ)

生命システム研究センター
細胞動態計測コア
先端バイオイメージング研究チーム
チームリーダー

1976年、富山県生まれ。博士（理学）。大阪大学基礎工学部卒業。同大学大学院基礎工学研究科生物工学専攻博士課程修了。東北大学先進医学研究機構助手、米国マサチューセッツ医科大学客員研究員、科学技術振興機構さきかけ研究員などを経て、2011年より現職。大阪大学免疫学フロンティア研究センター 招聘准教授、同大学大学院生命機能研究科 招聘准教授を兼任。



指紋の情報を複数組み合わせることで、細胞の種類を正確に識別したり、同じ種類の細胞でも状態の違いを細分化して識別したりできるようになるでしょう」

■ ラマン散乱分光スペクトルで

細胞を識別

「細胞指紋として私たちが注目したのが、ラマン散乱分光スペクトルです」と渡邊TL。物質に光を照射すると、光と物質中の分子が相互作用して入射光の一部が散乱される。その一つがラマン散乱である。入射光のエネルギーの一部が分子に吸収されたり、入射光が分子のエネルギーの一部を吸収したりすることによって、ラマン散乱光の周波数は入射光の周波数からずれる。周波数がどれだけずれるかは、入射光が相互作用した分子の振動によって決まる。

「細胞の中にはさまざまな物質があり、ラマン散乱光はすべての分子の振動を反映したものになります。細胞の種類や状態が変わると、細胞内の物質の種類や量が変わります。それに伴って、ラマン散乱分光スペクトルも変わる可能性があると考えたのです」。ラマン散乱分光スペクトルとは、ラマン散乱光を分光器によって周波数ごとに分解したもので、横軸に入射光との周波数の差（ラマンシフト値）、縦軸に強度を取ったグラフで示される。

しかし、ラマン散乱光は微弱で計測が難しい。入射光を強くすればラマン散乱光も強くなるが、細胞が死んでしまう。渡邊TLらは大阪大学大学院工学研究科の藤田克昌 准教授の協力のもと、

顕微鏡の感度を従来の100倍以上に向上させるとともに、光を点状ではなく線状に出して細胞への照射時間を短くすることによって細胞の損傷を軽減し、細胞が生きたままラマン散乱分光スペクトルを計測できる顕微鏡装置を開発。

その装置を用いて、未分化状態のES細胞と分化を始めたES細胞のラマン散乱分光スペクトルを計測した。すると、2種類の細胞のラマン散乱分光スペクトルには違いが見られた（図3）。「違いがこれほどはっきり出るとは思っていませんでした。ノイズが入っているのではないかと何度も確認しましたが、間違いのない。ラマン散乱分光スペクトルは、未分化のES細胞と分化を始めたES細胞を識別する細胞指紋として使えます」

■ 細胞の雰囲気をつかえる

ラマン散乱分光スペクトルには細胞内のすべての分子振動が反映されており、それぞれのスペクトルがどの分子に由来しているかは分からない。そういう混沌とした情報が、なぜ細胞指紋として使えるのだろうか。「むしろ、細胞内のあらゆる

情報を反映しているからいいのです」と渡邊TL。「これまでは数種類の遺伝子やタンパク質の発現で細胞の種類や状態を識別していました。しかし、細胞の種類や状態は、数種類の遺伝子やタンパク質だけで決まるものではありません。細胞内の数千、数万種類という遺伝子やタンパク質、さまざまな分子の総体によって決まるのです。細胞の識別には、細胞内のすべての物質から出てくる“細胞の雰囲気”のようなものを捉えることが重要だと考えています。ラマン散乱分光スペクトルは、それが可能です」

渡邊TLらは、線維芽細胞や上皮系細胞、肝がん細胞など、さまざまな細胞のラマン散乱分光スペクトルも計測した。やはり、細胞の種類によってスペクトルには違いが見られた。次に、ラマン散乱分光スペクトルの違いを数値化して細胞を客観的に識別するための解析方法の開発に着手。初めはスペクトルのピークのデータだけを使って識別しようとした。しかし、うまく分離できない。そこで、スペクトルすべての情報を用いる主成分解析法で処理すると、細胞の種類ごと

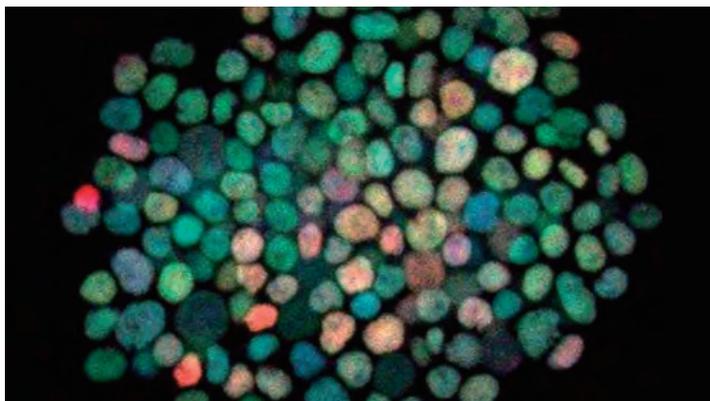


図2 ES細胞におけるタンパク質発現の可視化

さまざまな細胞に分化できる多能性の指標とされているOCT3/4タンパク質を赤、NANOGタンパク質を青、SOX2タンパク質を緑の蛍光色素で標識してある。丸い1個1個がES細胞で、蛍光の色からどのタンパク質が発現しているかを知ることができる。

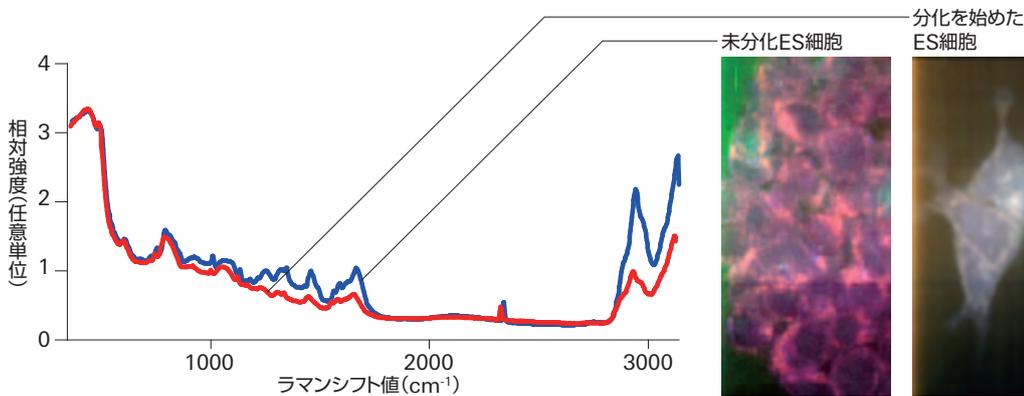


図3 細胞の種類によるラマン散乱分光スペクトルの違い
未分化のES細胞と分化を始めたES細胞から得られたラマン散乱分光スペクトルには違いがある。ラマンシフト値の単位は波数（1cm当たりに含まれる波の数）。カラー写真は、スペクトルの違いを色で示したものの。

のグループにまとまることが分かった。

ラマン散乱分光スペクトルは、非侵襲的で、迅速な計測が可能だ。再生医療において、ES細胞やiPS細胞（人工多能性幹細胞）から分化させた細胞の種類や状態の確認、選別にも使えるだろう。摘出した腫瘍が悪性か良性かを手術中に診断する際にも役立つと期待されている。

■ 水の状態で細胞を識別

「水の状態も細胞指紋になるのではないかと考えて、その計測技術の開発を進めています」と渡邊TL。

細胞内の水の状態とは？「細胞の中は大小さまざまなタンパク質で埋め尽くされています。いつもは細胞内の水分子の量が非常に少ないため、タンパク質の機能は水の動きに起因する温度や圧力のわずかな変化にも影響を受けます。私の大阪大学時代の恩師である柳田敏雄先生（現 QBiCセンター長）は、水の運動がミオシンというタンパク質の駆動力であることを明らかにしました。このように水の状態はタンパク質の機能と密接に関連することから、細胞の種類や状態の識別に使えると考えているのです」

これまで、生きた細胞で細胞質の温度や細胞内部の圧力を計測する技術はなかった。そこで、渡邊TLらは細胞内部の圧力を感知する蛍光タンパク質を開発。既存の蛍光タンパク質にアミノ酸を3個挿入したもので、圧力が変化すると蛍光の色が変わる。この蛍光タンパク質を大腸菌に導入して特殊な装置で大腸菌に外から圧力を与え、大腸菌内の圧力変化を計測することに成功している。

「圧力変化の計測に関する論文を雑誌に投稿したところ、査読者から『遺伝子改変した蛍光タンパク質が圧力を感知するメカニズムが分からない。そのメカニズムを明らかにするべきだ』と指摘されました。しかし私は、技術は使えればいいのであって、メカニズムが分かっているかどうかは重要ではないと考えています」と渡邊TL。遺伝子改変した蛍光タンパク質が圧力に感受性があることは、いくつもの実験で確認済みだ。「メカニズムが分かっているようなものは、そもそも大した技術ではありません。メカニズムは分からないけれども、すごいことができる。そういうものが、本当の技術革新につながると信じています」

■ 第二次高調波でタンパク質の構造動態を計測

「最近では第二次高調波にも注目し、タンパク質の構造動態を計測しようとしています」と渡邊TL。第二次高調波とは、物質に光を照射したときに起きる非線形現象の一つで、入射光の2倍の周波数の光が発生する現象をいう。発生した第二次高調波には、物質中の分子がどのような分極状態にあるか、つまり電荷がどのように偏っているかという情報が含まれている。タンパク質はその構造によって電荷の偏りが決まるため、タンパク質から発生した第二次高調波を計測して解析することで、そのタンパク質の構造が分かるのだ。

まず第二次高調波顕微鏡装置を構築（図1）。「装置を組み立てているときが一番楽しい」と渡邊TL。「親の話によると、

私は小さいころから、手近にある物を何でも分解していたそうです。しかも、中がどうなっているのかを確認すると、元に戻すのではなく、まったく違うものを組み立ててしまう。今でもリバーシエンジニアリングは大好きです」

自作の装置を用いて細胞内にある管状の骨格である微小管から発生した第二次高調波を計測し、微小管1本の構造を求めることに成功した。「現在、微小管の構造変化を捉えることを目指しています。タンパク質の構造解析はX線を用いた方法が主流ですが、将来的には第二次高調波がスタンダードになると確信しています」

■ 1細胞の分泌液の成分を計測する

「研究チーム名の“イメージング”も失敗だったかもしれません」と渡邊TLは笑う。「イメージングというと、皆さんは画像を思い浮かべるようですね。私は、光を使って試料の情報を取り出すことがすべてイメージングだと考えているのですが……。しかも最近では、質量分析計など光を使わない技術にも手を広げているので、研究内容が合わなくなってきました。私にとっては、細胞の状態や動態を測ることができれば、どんな技術でもいいのです」

新しく取り組んだものの一つが、単細胞分泌液網羅計測技術である。細胞は、さまざまな分子をつくり、一部を細胞外に分泌している。その分泌液（secretion）に含まれる分子を網羅的に計測することから、単細胞セクレトミクスともいう。「生体内の遺伝子やタンパク質、代謝物

関連情報

- 2015年6月16日プレスリリース
細胞の分化状態の可視化に成功 ーラマン散乱分光スペクトルによる“細胞指紋”の応用ー

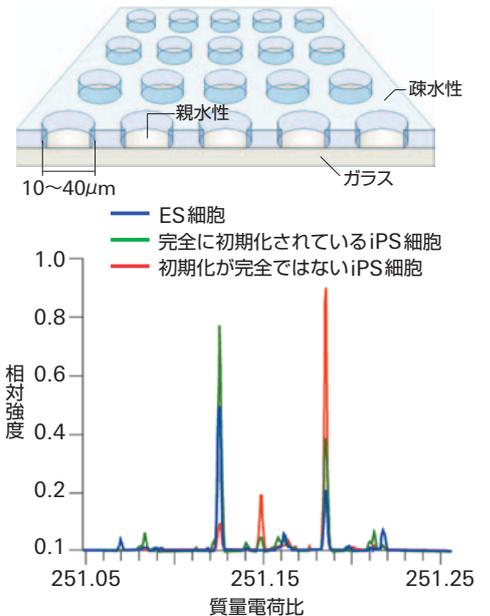
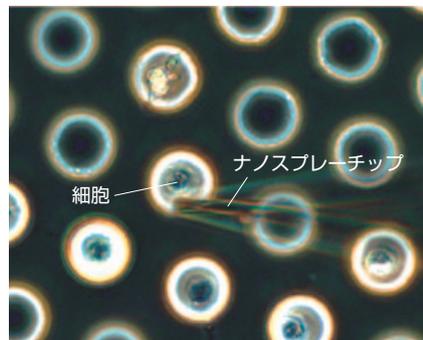
などを網羅的に調べるオミックス研究が盛んに行われていますが、その標的は細胞の中にある分子に限られ、分泌液は対象になっていませんでした」と渡邊TLは指摘する。分泌液は1 μ l以下と微量で、しかも普通の培養方法では培養液で薄まり、計測ができなかったのだ。「私たちは、マイクロドロプレットと、ナノスプレーチップを用いた1細胞質量分析という二つの技術を組み合わせることで、細胞1個が放出する分泌液に含まれる成分を網羅的に計測することに世界で初めて成功しました」(図4)

マイクロドロプレットとは、親水性の液体と疎水性の液体をガラス基板に吹き付けて直径10~40 μ mの小さな穴をつくる技術で、東京大学の野地博行教授が開発した。この穴に細胞を1個ずつ入れることで、分泌液も穴に閉じ込めておくことができる。その分泌液をナノスプレーチップという特殊な細管で吸い出し、質量分析計を用いてどういう分子が含まれているかを計測する。ナノスプレーチップを用いた質量分析技術は、QBICの一細胞質量分析研究チームの升島 努TLが開発したものだ。

渡邊TLらは、完全に初期化されているiPS細胞と、初期化が完全ではないiPS細胞について計測。その結果、分泌液の成分にわずかな違いがあることが分かった(図4)。この技術は、いまだ不明な点が多い細胞の初期化のメカニズムの解明に役立つだけでなく、再生医療に用いられるiPS細胞の品質評価にも利用できると思われる。創薬の際のスクリーニングにも使えることから、製

図4 単細胞分泌液網羅計測技術(単細胞セクレトミクス技術)

疎水性の液体と親水性の液体をガラス基板に吹き付けて、直径10~40 μ mの穴が並んだマイクロドロプレットアレイを作製する(右)。穴に細胞を1個ずつ入れて培養する。ナノスプレーチップという特殊な細管で穴に閉じ込められている分泌液を吸い出し(下)、質量分析計で計測する。完全に初期化されているiPS細胞と、初期化が完全ではないiPS細胞について計測した結果、分泌液の成分にわずかな違いがあることが分かった(右下)。



薬企業からも注目されている。

■ 個と集合を計測する

渡邊TLは、大学卒業後は企業に就職するつもりだったが、就職活動が難航していた。そうしたとき、当時大阪大学で一分子計測の研究をしていた柳田センター長の研究室を訪れたことが、人生を変えた。「生体分子1個を見るなんて、できるはずがないと思っていました。ところが、促されて顕微鏡をのぞくと、タンパク質1個が動く様子が見える！とても興奮しました。自分がまだ知らない生物の世界をもっと見たいと、大学院に進むことに決めました」

渡邊TLにはやりたいことがある。「生物における“個”と“集合”の関係性を解き明かしたいのです」。アミノ酸とタンパク質、細胞と組織、組織と個体。生物はさまざまな階層で個と集合の関係が成

り立っている。「集合は個の単純な足し合わせではありません。個と集合を計測してそれぞれを定義し、その関係性を解明したいのです。個の計測も難しいですが、集合になると格段に難しくなります。まったく新しい発想の技術も必要でしょう。難しいからこそ面白いのです」

渡邊TLは、自分は直感型だと言う。「公園でコイに餌をあげているときに、ふと新しい技術のヒントを思い付いたりします。私の役割は、新しい計測技術を幅広く、たくさん作り出すこと。その中に、これはいい!と多くの人に使ってもらえる技術が一つでもあれば、成功です」。先端バイオイメージング研究チームでは、今回紹介したほかにも、たくさんの技術開発が進行中だ。どれも生命科学や医療を変える大きな可能性を秘めている。

(取材・執筆: 鈴木志乃/フォトンクリエイト)

2011年3月、東北地方太平洋沖地震とそれによる津波に伴って

東京電力福島第一原子力発電所で発生した事故によって、大量の放射性物質が環境中に放出された。

事故から4年たった現在でも、福島県産の食品は価格の低下や買い控えなど、風評被害に悩まされている。

風評被害を根絶するには、すべての食品の放射能を測定し客観的に安全性を示すことが有効である。

そこで、理研と(株)ジーテックは、宇宙線の検出技術を駆使し、

食品を破壊せず簡単に低コストで放射能を測定できる画期的な装置、LANFOSを開発した。

開発に携わったグローバル研究クラスター 宇宙観測実験連携研究グループ EUSOチームの

マルコ・カソリーノ チームリーダーと東出洋テクニカルスタッフ (2015年4月より千葉工業大学 教務課学習支援センター)、

戒崎計算宇宙物理研究室の戒崎俊一 主任研究員、(株)ジーテックの後藤昌幸 代表取締役に、

LANFOS開発のきっかけや、実地試験での利用者の反応、EUSOとのつながりなどを聞いた。

食品放射能測定装置LANFOSを開発

簡単、低コスト、非破壊の測定で風評被害の根絶を目指す

■ 超高エネルギー宇宙線の検出技術を活かす

— LANFOSとは、どのような装置ですか。また、開発のきっかけを教えてください。

カソリーノ：LANFOSは、食品の放射能を測定する装置です(図1)。放射能とは放射線を出す能力をいいます。LANFOSはLarge Area Non-destructive Food Samplerの略で、英語の通り、大面積と非破壊が特徴です。EUSOチームは、国際宇宙ステーション (ISS) に装置を取り付けて超高エネルギー宇宙線の観測を目指す「K-EUSOプロジェクト」に取り組んでいます。宇宙線とは、宇宙空間を飛び交う高エネルギーの放射線のことで、地表にも絶えず降り注いでいます。2011年3月に東京電力福島第一原子力発電所で事故が発生して大量の放射性物質が環境中に放出された直後から、私たちの宇宙線の検出技術を活かして、皆さんの役に立つことができないかと考え始めました。

戒崎：放射性物質は、放射線を出して別の種類の原子へと変化(放射性壊変)します。放射線を大量に浴びると、健康に影響が出ます。原子力発電所から放出された放射性物質のうち長期間にわたって健康への影響が懸念されるのは、半減期(放射性物質が壊変して半分になるのにかかる時間)が30年と長い放射性セシウム137 (^{137}Cs)です。 ^{137}Cs を検出するには、それが壊変するときに出す放射線を捉える必要があります。 ^{137}Cs が出す放射線のエネルギーは、K-EUSOで観測する宇宙線のエネルギーの100兆分の1です。エネルギーは大きく違いますが、私たちが培ってきた宇宙線の高度な検出技術は、食品の放射能測定装置の開発にもきっと役立つという確信がありました。

■ 食品を破壊せずに放射能を測定

— 測定するターゲットを食品にしたのは、なぜですか。

カソリーノ：事故後、多くの方が放射能検出器を購入しました。原子力発電所周辺を除けば環境中の放射能は健康に問題がない値であると政府が発表しているものの、自分で測って確かめないと安心できないからでしょう。食品は汚染されていないのか、という不安の声も聞きます。市場に流通している福島県産の農作物や海産物、加工品は、出荷時に全量検査やサンプル検査を行い、1kg当たり100ベクレル (Bq) という国が定めた厳しい基準値以下であることが確認されています。にもかかわらず、福島県産の食品は価格の低下や買い控えなど風評被害に悩まされています。食品の放射能も自分で測定して確かめれば安心できるかもしれませんが、皆さんが購入したような検出器では環境中の自然放射能の影響を受けて正確な測定はできません。そこで私たちは、風評被害を根絶するには、簡単に低コストで食品の放射能を測定できる装置を開発し、測定結果を消費者も自分で確認できるようにする必要があると考えたのです。早速、科学技術振興機構 (JST) の「先端計測分析技術・機器開発プログラム (放射線計測領域)」に応募し採用され、2013

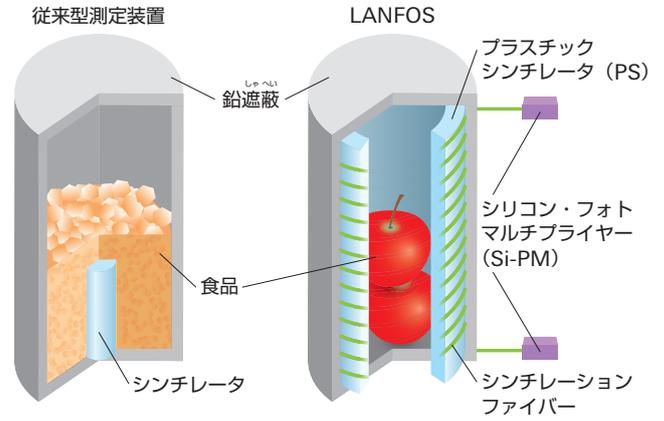


図1 食品放射能測定装置LANFOS

装置は、高さ83cm×幅58cm×奥行き45cm。下部には基板などが入っている。食品は上部の容器(直径20cm×高さ25cm)に入れ、ふたを開けて測定する。500gの場合、測定時間は約15分。接続したコンピュータに1kg当たりのベクレル値 (Bq) が表示される。

図2 従来型の放射能測定装置と LANFOSの模式図

従来型の放射能測定装置（左）ではシンチレータが底の方にしかないため、食品を破碎し、シンチレータを囲うように置くことで検出精度を高めていた。LANFOS（右）では食品を包み込むようにプラスチックシンチレータ（PS）を円筒形に加工しているため、食品を破碎する必要がない。PSの側面に巻いたシンチレーションファイバーで、PSの発光を捉え、光検出器のシリコン・フォトマルチプライヤー（Si-PM）で検出する。



年から開発に着手しました。

——LANFOSの特徴である大面積、非破壊とは。

東出：放射線は、シンチレータという物質で検知できます。シンチレータは放射線が入ってくると光を発します。その光を光検出器で捉え、光のエネルギーと強度から放射能を測定します。従来の装置はシンチレータが底の方にしかないため、複雑な形状の食品は放射能を正確に測定することが難しかったのです（図2左）。そのため、シンチレータとの距離が一定になるように、食品をすりつぶして測定していました。しかし、すりつぶしてしまったら売り物になりません。買う側も、見本ではなく、実際に買う物が安全かどうかを確かめたい人も多いでしょう。私たちは、食品を破壊せずに測定できることが必要だと考えました。そこで、食品を包み込むようにシンチレータを装置の内側全体に大面積で配置することにしました（図2右）。

■セシウム137とカリウム40の放射線を分離

——ジータックはシンチレータの加工などを担当されました。

後藤：シンチレータにはいくつかの種類がありますが、LANFOSではプラスチックシンチレータ（PS）を採用しました。PSは安価で、加工が比較的容易だからです。ブロック状のPSの内側と外側を削り、円筒形にします。

カソリーノ：ただしPSには、エネルギー分解能が低いという難点があります。皆さんが知りたいのは、食品に原発事故で放出された¹³⁷Csが含まれているかいないかです。一方で自然界にはもともと放射性物質がたくさんあり、特に放射性のカリウム40（⁴⁰K）は、ほぼすべての食品に含まれています。原発事故由来の¹³⁷Csと天然由来の⁴⁰Kをきちんと分離しなければ、¹³⁷Csを含んでいないのに基準値を超えているという測定結果を出してしまう危険性があります。

——その問題をどのように解決したのでしょうか。

東出：放射線の検出に、PSではなくエネルギー分解能が高いゲルマニウム（Ge）半導体やヨウ化セシウム（CsI）などのシンチレータを用いれば、¹³⁷Csと⁴⁰Kを分離できます。しかし、それらは高価です。私たちは風評被害の根絶にはたくさんの装置を設置することも必要だと考えていたので、価格は抑えたい。そこで、PSで¹³⁷Csと⁴⁰Kを分離する方法を模索しました。

¹³⁷Csと⁴⁰Kそれぞれについて、放射線が1秒間に何回検出されたかという頻度と、その検出時に発生した光子の数の関係を詳しく調べたところ、光子数の分布の形が異なることが分かりました（図3）。¹³⁷Csと⁴⁰Kが出す放射線のエネルギーには約2倍の差があるため、そのような違いが生まれるのです。そこで、¹³⁷Csと⁴⁰Kの両方から放射線が出る場合であっても、測定された光子数の分布の形から¹³⁷Csと⁴⁰Kの割合を算出できるプログラムを開発しました。

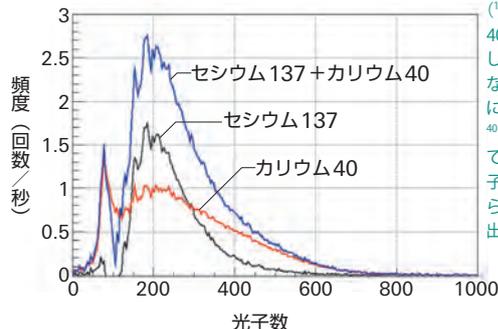
——そのほかにも苦労した点はありますか。

東出：PSの側面へのテープの巻き付けです。LANFOSでは、PSで発生した光を効率よく光検出器へ導くために、PSの側面にシンチレーションファイバーを巻いています。さらに入射効率を高めるために、その上からアルミホイルを巻いたのですが、逆に低くなってしまいました。フッ素樹脂のテープを巻いてみると、少し改善したものの満足のいく値ではありませんでした。見ると、テープとPSの間に気泡が入っていました。私が1人で巻いたからでしょう。そこで、3人がかりでやってみました。1人がPSを押さえ、1人がテープを引っ張りながら巻き、もう1人が気泡を追い出す。これで、ようやくうまくいきました。

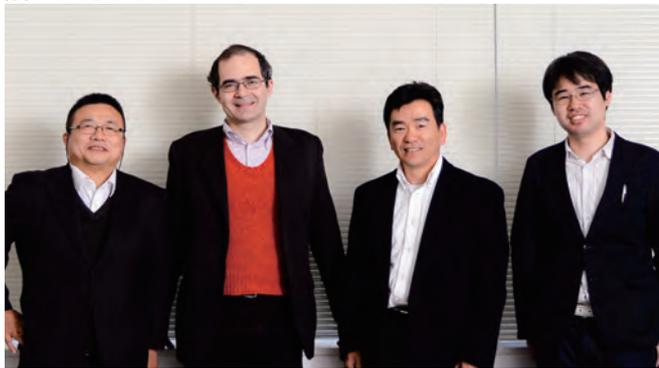
後藤：シンチレーションファイバーを巻くためにPSの側面に溝をつけるのですが、下手に削るとひびが入ったり不透明になって、光の入射効率が落ちてしまいます。私たちはPS加工のノウハウを持っているのですが、それでも気をを使う作業でした。

カソリーノ：光検出器として用いたシリコン・フォトマルチプライヤー（Si-PM）の温度補償にも苦労しました。光検出器には光電子増倍管がよく用いられますが、Si-PMは高電圧を必要と

図3 放射性セシウムとカリウムの光子数分布



放射性のセシウム137（¹³⁷Cs、黒）とカリウム40（⁴⁰K、赤）では、測定した光子数分布に有意な差があることが明らかになった。食品に¹³⁷Csと⁴⁰Kが共に含まれる場合であっても、測定した光子数の分布の形（青）から¹³⁷Csと⁴⁰Kの割合を算出することができる。



左から、戒崎計算宇宙物理研究室の戒崎俊一 主任研究員、EUSOチームのマルコ・カソリーノ (Marco Casolino) チームリーダー、(株)ジーテックの後藤昌幸 代表取締役、EUSOチームの東出一洋 テクニカルスタッフ (2015年4月より千葉工業大学 教務課学習支援センター)。

しない、小型、低コストという特徴があることから、LANFOSに採用しました。しかし、Si-PMは温度によって感度が変わってしまうという問題があります。温度によって感度がどう変わるかを詳しく調べ、それを補償するプログラムと基板を開発し、どんな温度でも安定して光を検出できるようになりました。

■ 福島県相馬市で実地試験を実施

—実際の測定は、どのように行うのですか。

カソリーノ：LANFOSの中に食品を入れて、ふたをしてスタートボタンを押すだけです。約15分で計測が終了し、1kg当たりのBq値が表示されます。検出下限は10Bq/kgです。2014年11月には、福島県相馬市で開催されたJAまつりにLANFOSを持ち込み、実際にいろいろな食品を測定しました。生産者の方からは、「簡単に測定できて、しかも実際の値を示すことで安心して買ってもらえる」と好評でした。

後藤：1日目の計測の様子を見た人が、庭のユズを測りたいと次の日に持ってきました。放射能は検出されず、「安心して近所にお裾分けできる」と喜んで帰られました。自分で栽培した野菜や果物、採取した山菜や木の実、釣った魚が安全かどうか知りたくても、簡単に調べる方法がありませんでした。LANFOSが市役所や集会所に設置されれば、自分で測定し、安心して食べることができるようになるでしょう。

カソリーノ：設置場所としては、スーパーやレストランも考えられます。スーパーでは、お客さん自身が陳列されている食品を測定して確認する。レストランでは、調理する前に食材をすべて測定して、その数値をお客さんに知らせる。そうすることで、安心して食品を買ったり、料理を食べたりできるでしょう。

—市販の予定は。

後藤：会社の体制が整い次第、販売を開始する予定です。価格は100万円以下にしたいですね。現在のLANFOSはリングが2個くらい入る大きさです。箱詰めされた海産物をそのまま測定できる大型の装置も開発中です。福島県は林業も盛んなので、材木も測定できるようにしたいと考えています。

■ 基礎物理学研究を社会に役立てる

—K-EUSOの現状をお教えてください。

カソリーノ：EUSOはISSの日本実験棟「きぼう」に設置する計画でしたが、費用などの点で実現が難しいことから、現在はロシアと協力し、当初計画より小型のK-EUSOをISSのロシアのモジュールに設置しようとしています。Kは、超高エネルギー宇宙線という意味のロシア語「Kosmicheskie Luchi Predel'no Vysokikh Energii」に由来します。2019年ごろの打ち上げを目指しています。K-EUSOによって、超高エネルギー宇宙線の発生起源が初めて明らかになることでしょうか。未知の天体があるのか、特殊相対性理論が誤っているのか。いずれにしてもエキサイティングな結果を提示してくれると確信しています。大気の発光現象を捉えたり、紫外線を用いて生物の分布や活動を調べたり、宇宙物理学以外への貢献も期待できます。

—LANFOSからK-EUSOに応用される技術もありますか。

カソリーノ：K-EUSOでは、主光検出器は光電子増倍管で、副光検出器としてSi-PMを用いる計画です。LANFOSで開発したSi-PMの温度補償プログラムを応用することで、精度の向上が期待できます。さらに、K-EUSOの次のミッションでは主光検出器にSi-PMを用いることができるかもしれません。Si-PMは小型軽量で、消費電力が小さく、高電圧を必要とせず、強い光にも壊れないため、一段上の観測ができると期待しています。
戒崎：理研では、「基礎から応用まで」をスローガンに、基礎研究を社会に役立てることを目指しています。LANFOSでは、その通りの展開ができました。さらに、応用研究が基礎研究に貢献する。そういう循環を増やしていくことが重要です。

カソリーノ：基礎物理学は、成果が出るまでとても時間がかかります。だからこそ、研究で培った技術を社会に役立てることが必要です。今回、LANFOSという社会に直接役に立つ製品ができたことは、とてもうれしい。今後も基礎物理学を社会に役立てることを意識して研究を進めていきます。

最後に、ぜひ皆さんに知ってほしいことがあります。宇宙線は常に地球に降り注いでいますし、自然由来の⁴⁰Kも常に摂取しています。基準値以下であれば原発事故由来の¹³⁷Csに対して過剰に神経質になる必要はありません。LANFOSのような皆さんが安心できる技術を提供するとともに、正しい知識を伝えることも、宇宙線の研究をしてきた私たちの役目だと考えています。

(取材・構成：鈴木志乃／フotonクリエイト)

トポロジカル絶縁体で 整数量子ホール効果を確認

2015年4月14日プレスリリース

1928年、ディラックは相対性理論を量子力学に組み込んだディラック方程式を発表した。その後、同方程式は固体中電子の振る舞いを記述することにも応用され、2000年代に入ると、炭素原子の2次元シートであるグラフェンなどでも質量のないディラック電子が存在することが分かってきた。ディラック電子は固体内を高速に移動でき、不純物で散乱しないため電気抵抗を受けずエネルギーをほとんど消費しない。そのため低消費電力素子への応用が期待されている。

固体は物質内の電子状態によって金属、半導体、絶縁体などに分類されるが、2005年、内部は絶縁状態で界面だけ電流が流れるトポロジカル絶縁体という新しいタイプの物質が提唱された。トポロジカル絶縁体の薄膜をつくり極低温で強い磁場をかけると、その表面と界面（上面と下面）でディラック電子が流れ、整数量子ホール効果*が現れると考えられている。しかし、同効果を実験的に確認したという報告はこれまでなかった。なぜなら、高品質なトポロジカル絶縁体をつくるのは極めて難しく、結晶欠陥があると電気抵抗を受ける電流が流れ、内部が完全な絶縁状態とならず、ディラック電子だけが流れる界面を実現しにくいからだ。

創発物性科学研究センター 強相関物性研究グループの吉見龍太郎研修生、十倉好紀グループディレクター（GD）、強相関界面研究グループの川崎雅司GDらの研究グループは、ビスマス（Bi）、アンチモン（Sb）、テルル（Te）から成る高品質のトポロジカル絶縁体 $(\text{Bi}_{0.12}\text{Sb}_{0.88})_2\text{Te}_3$ を作製し、界面での整数量子ホール効果の観測に挑んだ。作製した薄膜を電界効果型トランジスタ構造に組み込み（図1）、ゲート電圧によって界面の電子数を制御し、界面でのホール抵抗と電気抵抗を測定できるようにした。

その結果、ゲート電圧の特定領域で、ホール抵抗が $\pm 25.8\text{k}\Omega$ に一致するとともに、電気抵抗がゼロ近くになることを確認（図2）。このホール抵抗値は、物質の種類によらない量子化抵抗と呼ばれ、界面で整数量子ホール効果が現れたことの証拠となる。また、ゲート電圧のかけ方によってホール抵抗が $\pm 25.8\text{k}\Omega$ と正と負の二つの値を取ることは、ディラック電子であることの一つの特徴である。

今回、作製したトポロジカル絶縁体を電界効果型トランジスタという既存の半導体技術と組み合わせることで、整数量

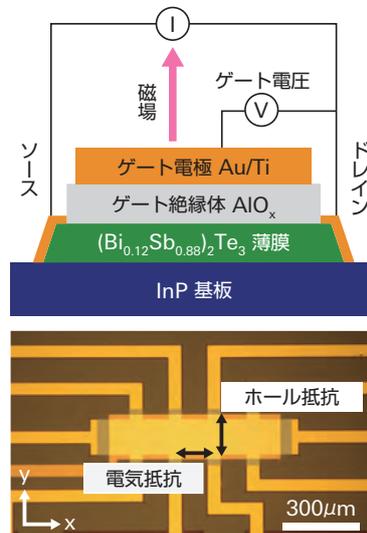


図1 電界効果型トランジスタ構造

開発した高品質トポロジカル絶縁体である $(\text{Bi}_{0.12}\text{Sb}_{0.88})_2\text{Te}_3$ 薄膜とゲート絶縁体 (AlO_x) を、ゲート電極 (Au/Ti) とInP基板で挟み、電界効果型トランジスタ構造とした。上は正面図（模式図）、下は平面図（光学顕微鏡写真）。正のゲート電圧をかけるとトポロジカル絶縁体の界面に電子が供給され、負のゲート電圧をかけると正孔が供給される。ソースとドレインに電圧をかけた状態で、ゲート電圧を連続的に変え、薄膜界面でのホール抵抗と電気抵抗を測定した。

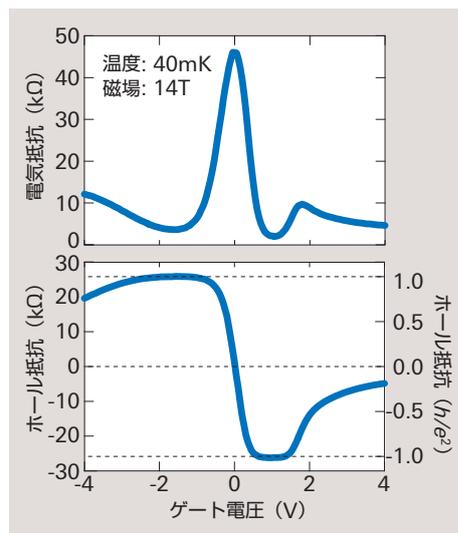


図2 整数量子ホール効果

整数量子ホール効果が現れると、ホール抵抗は階段状に変化し、各段での値が量子化抵抗 ($h/e^2 \approx 25.8\text{k}\Omega$) の整数分の1に量子化され、電気抵抗はゼロ近くになる。今回、ゲート電圧の特定領域で、ホール抵抗が $\pm 25.8\text{k}\Omega$ に一致した。

子ホール効果の観測・制御に成功、界面でのディラック電子の存在を実証した。同効果が現れると、界面の端でエネルギー損失のないエッジ電流が一方に流れる。エッジ電流を用いた論理回路の開発、ゼロ磁場・室温に向けたトポロジカル絶縁体の材料開発など、今後の展開が期待される。

●『Nature Communications』（2015年4月14日号）掲載

*整数量子ホール効果：2次元平面（XY面）内のディラック電子が、面に垂直な磁場中をX方向に移動すると、ローレンツ力が働き軌道がY方向に曲げられ面内で回転運動するようになる。このとき、ディラック電子のエネルギーはとびとびに量子化され、ホール抵抗（Y方向の抵抗）は量子化抵抗というプランク定数 h と電気素量 e だけで決まる定数値（ $h/e^2 \approx 25.8\text{k}\Omega$ ）の整数分の1になる。また、そのときの電気抵抗（X方向の抵抗）はゼロに近づく。一方、試料の端のディラック電子は回転運動できずに端に沿って一方に動き、エネルギー損失のないエッジ電流となる。

生物無機化学の 新展開を探る研究者

私たちは、鉄や銅、亜鉛などの金属を摂取しなければ生きていけない。ヒトの体は、約10万種類のタンパク質から成るが、その3割が鉄などの金属を含む。その多くは酵素として働くもので、アミノ酸だけから成るタンパク質では難しい化学反応を促進し、生命活動を維持しているのだ。当舎武彦 専任研究員（以下、研究員）は、金属を含むタンパク質の働きを調べる「生物無機化学」の研究を進めてきた。そして今、新しい研究のターゲットを探り、生物無機化学を次の発展期に導こうとしている。



当舎武彦

放射光科学総合研究センター
城生体金属科学研究室 専任研究員

どうしゃ・たけひこ

1975年、兵庫県生まれ。博士（工学）。京都大学大学院工学研究科分子工学専攻博士後期課程単位認定退学。自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター 研究員、米国Children's Hospital Oakland Research Instituteにて学振研究員などを経て、2009年、理研 放射光科学総合研究センター 特別研究員。2012年より現職。

高校生のときは数学や物理が好きだったという当舎研究員は、京都大学工学部工業化学科へ進学。「実は、入ってから化学がとても魅力的な分野であることを知りました。特に興味を持ったのは有機合成です。しかしその授業の実験で、クラス50人の中で課題の合成ができなかったのが2人だけで、その1人が私でした（笑）。有機合成は向いていないと諦めました」

大学院に進学した当舎研究員は、生物無機化学の研究室へ。「そこでは、分光やX線結晶構造解析などの物理化学的な手法により、主に鉄を含むタンパク質の構造と機能を探り、化学の言葉で生命現象を説明することを目指していました。構造が分かれば、タンパク質の中のどこのアミノ酸が機能に重要なかが分かってきます。私は、そのアミノ酸を別のものに換えると機能がどう変わるのか調べる実験を進めました」

学位取得後、米国留学を経て、2009年に理研の城生体金属科学研究室へ。「大学の研究室の大先輩でもある城 宜嗣主任研究員が、緑膿菌というバクテリアが持つ、鉄を含む一酸化窒素還元酵素（NOR）の構造解析を、2003年から進めていました。私はその解析の最終段階に加わり、2010年に論文が発表されました」

緑膿菌は、酸素が少ない環境では、硝酸（ NO_3^- ）を窒素

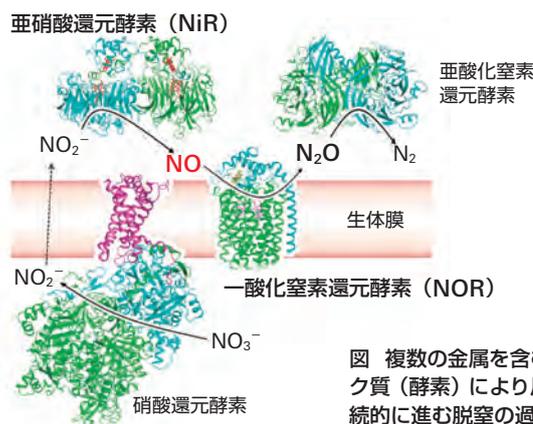


図 複数の金属を含むタンパク質（酵素）により反応が連続的に進む脱窒の過程

分子（ N_2 ）まで段階的に還元する脱窒により嫌気呼吸を行い、生命活動に必要なエネルギーを生み出している（図）。ただし、その過程で毒性が高い一酸化窒素（NO）が発生する。当舎研究員たちは2013年、NOをつくる亜硝酸還元酵素（NiR）と、NOを無害な亜酸化窒素（ N_2O ）に還元するNORが結合した複合体の構造解析に成功した。「NiRとNORが複合体をつくることで、NOをすぐに受け渡して無害化していると考えられます」

「NORのような金属を含むタンパク質がどのように低分子（酸素分子など）に作用して、生命活動に必要な化学反応を進めているのかが明らかになってきました。そこでは、日本の研究者が大きな貢献を果たしてきました。しかし最近、生物無機化学は停滞期で、この分野の若手に元気がない、と言われます。私自身も今、次の研究ターゲットを模索しているところですが、生物無機化学にはまだ、やるべきことがたくさんあります。その一つが、生体内で反応を観測して分析することです」と当舎研究員。

「例えば、私たちはNiRとNORを緑膿菌から別々に取り出して複合体となったものを構造解析しました。生体内でも、少なくともある瞬間にはNiRとNORが結合して複合体をつくっていることは間違いありません。では緑膿菌の生体内で、NiRとNORは常に結合しているのか、結合したり離れたりを繰り返しているのか、それを観察する実験の準備を進めています。これまでの生物無機化学では主に、生体から金属を含むタンパク質を1個ずつ取り出し、単独での機能に注目して研究を進めてきました。しかし生体内では、脱窒のように複数のタンパク質が相互作用して化学反応を連続的に進め、エネルギーや有用物質を効率よく生み出しています。その反応過程の仕組みを化学的に解明して、人工的にタンパク質を改変したり反応過程を改良したりすることで、生体内よりもさらに効率よくエネルギーや有用物質を生み出したいと思います」

（取材・執筆：立山 晃/フotonクリエイト）

平成27年度 仙台地区一般公開のお知らせ

2015年8月1日(土)に仙台地区にて、一般公開を開催します。
 仙台地区は「光」を中心に研究しており、当日は「未来の光」
 深紫外線、テラヘルツ光の魅力」と題した講演をはじめ、「注射
 器型真空ポンプで空気のない世界を体験しよう!」という実験教
 室など、子どもから大人まで楽しめるイベントを行います。



ぜひ皆さまのご来場をお待ちしております。(入場無料)

仙台地区

場所	〒980-0845 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉519-1399
日時	8月1日(土) 9:30~16:30
問合せ	仙台地区一般公開事務局 TEL: 022-228-2111
講演会	「未来の光」- 深紫外線、テラヘルツ光の魅力- 13:00~13:30 テラヘルツ量子素子研究チーム チームリーダー 平山秀樹
実験教室	「注射器型真空ポンプで空気のない世界を体験しよう!」 ①10:00 ②11:30 ③14:00 各回30名 要整理券

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

情報基盤センター



計算工学応用開発ユニット
ユニットリーダー
野田茂穂 のだ・しげほ

①1965年 ②兵庫県 ③信州大学工学部機械工学科
④株式会社富士通長野システムエンジニアリング、理
研情報基盤センター ⑤並列計算機向け流体解析シ
ステム研究開発、ライフサイエンス分野でのシミュ
レーションシステムの研究開発など ⑥まずは動く
⑦雪山遊び、野外での宴会、車



牛白血病ワクチン開発チーム
チームリーダー
大石英司 おおいし・えいじ

①1962年 ②静岡県 ③麻布大学大学院獣医学研究
科博士課程 ④株式会社微生物化学研究所 ⑤動物
用ワクチンの開発に関する研究 ⑥井の中の蛙にな
るべからず ⑦サッカー、フットサル

イノベーション推進センター



トランスポーター評価系研究チーム
チームリーダー
仙田 哲 せんた・さとし

①1953年 ②東京都 ③東京理科大学理工学部物
理学科 ④積水メディカル株式会社、株式会社ジェ
ノメンブレン ⑤新規トランスポーター評価系の開
発 ⑥人間到る処青山あり ⑦旅行



四次元多細胞動態解析システム開発チーム
チームリーダー
田中 亨 たなか・とる

①1959年 ②福岡県 ③東京工芸大学工学部写真工
学科 ④カルツァイスマイクロスコピー株式会社
⑤光学顕微鏡関連技術サポート ⑥百聞は一見にしか
ず ⑦カメラ・顕微鏡収集



人工ワクチン研究チーム
チームリーダー
増田健一 ますだ・けんいち

①1967年 ②大阪府 ③東京大学大学院博士課程
中退 ④動物病院、東京大学大学院、理研 免疫・ア
レルギー科学総合研究センター、動物アレルギー検
査株式会社 ⑤新しいコンセプトのワクチン開発
⑥自己保身しない ⑦剣道



水素フィルター研究チーム
チームリーダー
内山直樹 うちやま・なおき

①1962年 ②静岡県 ③九州大学大学院工学部博士
課程後期 ④本田技研工業株式会社、株式会社本田技
術研究所、株式会社アツミテック ⑤水素吸蔵材料、
固体酸化物型燃料電池、熱電変換発電 ⑥何にでも興
味をもって自らチャレンジしていく「未来の子供たちに
青い空を残していく」が研究テーマ ⑦スポーツ全般

前方後円墳と素粒子論!?

瀧 雅人 たき・まさと

理論科学連携研究推進グループ

階層縦断型基礎物理学研究チーム 研究員

「山辺の道」をご存知でしょうか？天理市から桜井市まで、奈良盆地の東の山裾をはうように延びる古道です。『古事記』にしばしば登場し、記録に現れる日本最古の道ともいわれているそうです。大まかな道筋は今もよく残っており、のどかな田園風景を通り抜ける散策道として整備されています。何やら観光案内のような出だしですが、今回の話題は私の趣味である古墳巡りについてです。実はこの山辺の道は、「前方後円墳銀座の目抜き通り」とでもいえる場所なのです。

山辺の道周辺には、初期の前方後円墳が集中しています。石上神宮から三輪山麓まで寄り道をしながら南下していくと、ちょうど時代をさかのぼる順序で古墳を巡ることができます。その終点付近では、弥生時代末期に形成された纏向遺跡という巨大遺跡が発見されています。この遺跡こそ、「邪馬台国」の王都の最有力候補です。この地で発明された帆立貝形の墳形が、数世代のうちに突如として巨大化し、日本各地に広がっていきました。それが前方後円墳なのです。この事実は、邪馬台国を盟主に、各地のクニが緩やかに連合して大和王権が形成されたことを意味しているようです。古墳の変遷を分析することで、考古学者は謎の時代を理解しようとしています。その作業は、われわれが科学の現場で行っている分析手法とよく似ています。

最初の前方後円墳もちろん纏向にあり、箸墓古墳と呼ばれています。実はこの古墳、卑弥呼の墓の最有力候補とされています。ここが発掘されれば多くの謎が解明されるはずですが、重要な古墳のほとんどは宮内庁の厳しい管理下にあります。このような制約の中、考古学者は集め得る限りのデータを集積し、それらの分析からさまざまな有力な仮説を立ててきました。私は素粒子理論の研究をしていますが、宿命的に数が少ない実験データから自然界のカラクリを解き明かそうとするこの分野の無謀さは、古墳時代の考古学ととてもよく似ているのです。ですので、



写真・前方後円墳Tシャツを身に着け二子山古墳（埼玉県）を散策する筆者

私が興味を持つのは当然です！同じ趣味の同業者に会ったことは一度もありませんが……。

さて、職業病なのか趣味の話まで理屈っぽくなってしまったので、最後にお勧めの古墳をいくつか紹介しましょう。分かりやすいところはやはり仁徳陵を中心とする百舌鳥古墳群でしょう。やはり何歳になっても、ただ大きいというだけで人間はわくわくするものです。外周を歩いて回るのもいいですが、堺市役所の展望台から古墳群の全貌を見渡すのも必須です。宝くじが当たったら、こんな眺めの家に住んでみたいものです。

次にお勧めしたいのは、福岡県の岩戸山古墳です。その特徴は巨石でできた石人、石馬などで飾り立てられたその不思議な姿です。実はこの墓、『日本書紀』に記された磐井の乱の首謀者、筑紫国造磐井が葬られていることが確定しています。葬られている人物の波乱の生涯が現代にまで語り継がれている、ほかには例のない古墳です。ただ、蚊が恐ろしく多いです。

関東の古墳も紹介しましょう。われらが埼玉県を代表する古墳群が、さきたま古墳群です。ここの稲荷山古墳からは、国宝に指定されている鉄剣が出土しました。そこには5世紀の日本を記録した約100文字ほどが金象眼されています。資料館ではこの鉄剣をじっくり鑑賞できます。

華やかな古墳ばかりではなく、身近な小さい古墳を巡るのも楽しいものです。上野公園や東京タワーの麓にも前方後円墳がありますよ。ぜひ都会の喧騒を一瞬離れて、古代に想いをはせてみてください。

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)



http://www.riken.jp/