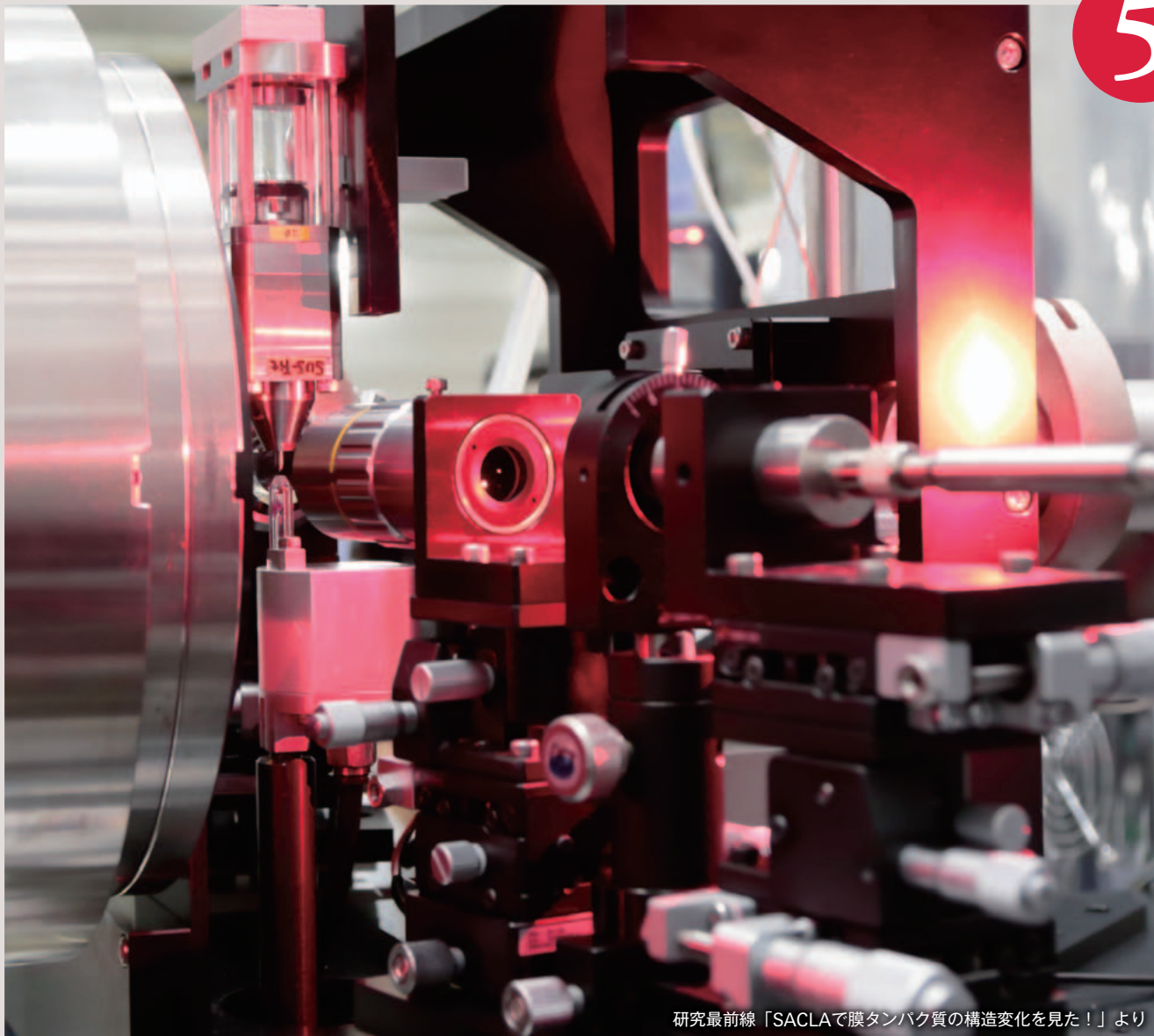


# RIKEN NEWS

No.419 May 2016

5



研究最前線「SACLAで膜タンパク質の構造変化を見た！」より

## SCIENCE VIEW ⑫

## 上皮細胞の機能と形をつくる微小管の謎を解明

## 研究最前線 ④

## SACLAで膜タンパク質の構造変化を見た！

## 研究最前線 ⑧

## 自然リンパ球の制御によるアレルギー治療を目指す

## SPOT NEWS ⑫

- ・非環式レチノイドが肝細胞がんを死滅させるメカニズム
- ・細胞膜ナノチューブをハイジャックし細胞間感染するエイズウイルス

## FACE ⑭

「京」の使いやすさを究める研究者

## TOPICS ⑮

- ・ 馳 文部科学大臣が理研神戸地区と播磨地区を視察
- ・ ビデオ 科学のフロンティアシリーズ19 「RNAから読み解く生命の不思議」が完成
- ・ 理化学研究所 羽入佐和子 理事が退任

## 原酒 ⑯

Benvenuti a bordo!  
船上へようこそ！理研  
百年RIKEN CENTENNIAL  
Since 1917



# 上皮細胞の機能と形をつくる微小管の謎を解明

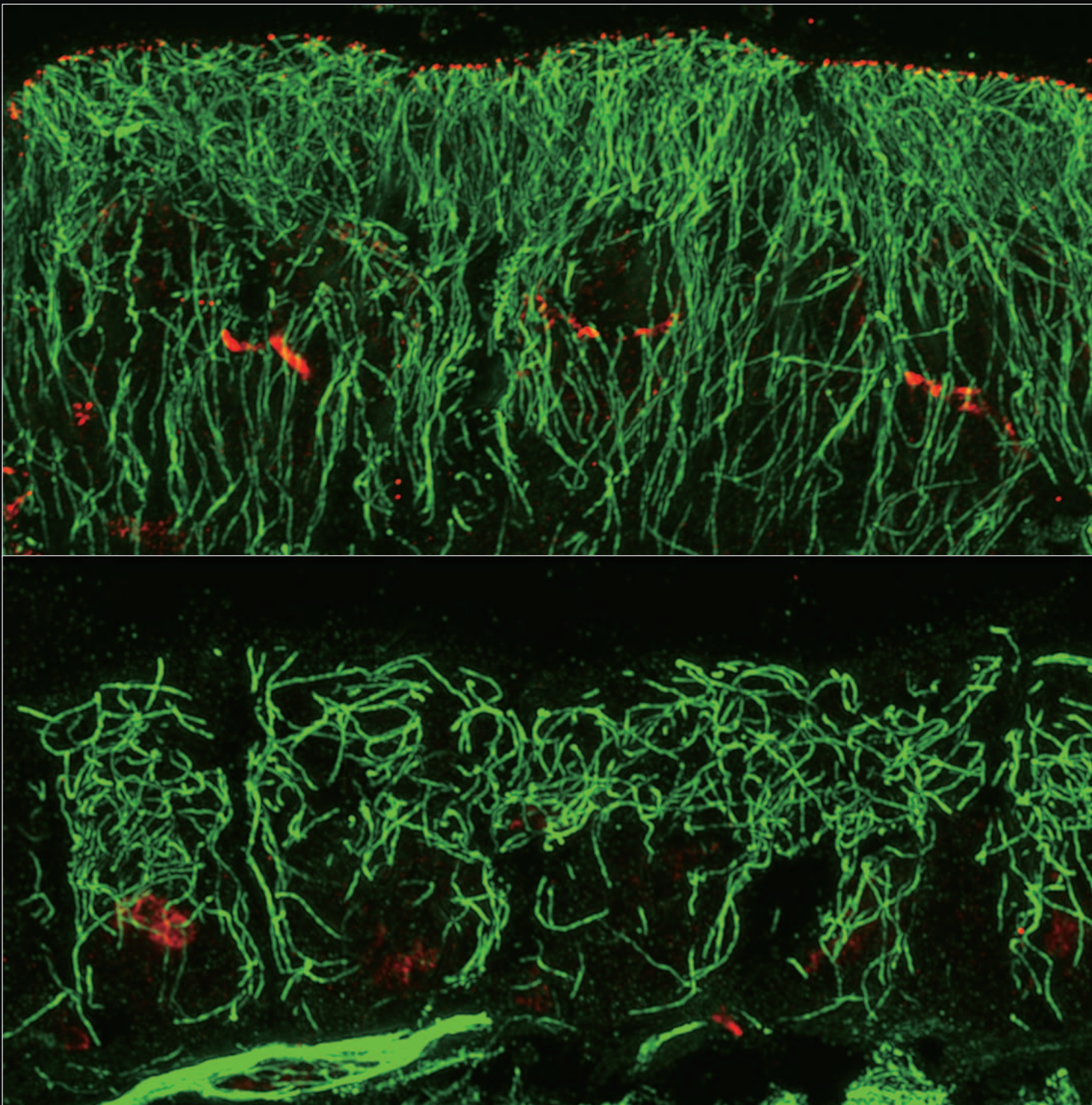
2016年1月19日プレスリリース

「組織標本で微小管をこれほど鮮明に見たのは初めてです。きれいでしょう」と、多細胞システム形成研究センター（CDB）高次構造形成研究チームの戸谷美夏 研究員。図1は、マウスの小腸の上皮細胞を超解像顕微鏡を用いて撮影したもので、緑色が微小管だ。

上皮細胞は、皮膚や腸などさまざまな臓器を構成する主要な細胞である。細胞は種類ごとに、その機能に適した形をしている。上皮細胞の場合、柱状で上（頂端面）と下（基底面）がある

ことが物質の分泌や吸収などの機能を発揮するために必須である。このような細胞の形の形成に重要な役割を果たしているのが、微小管などの細胞骨格である。

微小管はひも状で、プラス端とマイナス端がある。多くの動物細胞では、マイナス端が中心体に束ねられ、プラス端が外側に向かって放射状に伸びている。ところが上皮細胞では、マイナス端は頂端面を、プラス端は基底面を向き、上下方向に伸びている（図3）。それが初めて報告されたのは1989年だが、上皮





細胞に特徴的な微小管の配向の仕組みは不明のままだった。今回、竹市雅俊チームリーダー（TL）と戸谷研究員らによって、CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3というタンパク質が微小管のマイナス端に結合し頂端面に固定することで正しい配向を実現しているという仕組みが初めて明らかになった。

さかのぼること2008年、研究チームの孟文翔<sup>モウ フンシヤウ</sup> 研究員（現中国科学院）は微小管のマイナス端に結合する新しいタンパク質CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3を発見（当初はNezhaと呼んだ）。「細胞と細胞の接着に関わるタンパク質を探している中で偶然見つけたのですが、微小管の研究者たちから注目され、えらい重要なものを見つけてしまったと驚きました」と竹市TLは笑う。微小管のプラス端に結合するタンパク質は複数見つかったが、マイナス端についてはほとんど手付かずの状態だったのだ。当時CDBの別の

研究チームにいた戸谷研究員も、この発見に注目した一人だ。「ぜひCAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3を手掛かりに上皮細胞の微小管配向の仕組みを解き明かしたいと、高次構造形成研究チームに加わりました」

まず、野生型マウスの小腸の上皮細胞を超解像顕微鏡で観察。CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3は頂端面に点状に局在し、微小管のマイナス端に結合していた（図1上）。次にCAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3の機能を欠損させた変異マウスを観察すると、CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3は消失し、微小管は無秩序な方向に伸びていた（図1下）。また、変異マウスでは核やゴルジ体など細胞内小器官の配置が乱れ、柱状の細胞の高さが低い（図2）。さらに、上皮細胞の形や極性を再現できる立体培養を行って詳しく解析すると、CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3が機能しないと微小管のプラス端が頂端面以外の場所から無秩序に伸びることなども分かった。

これらの結果から、CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3は微小管の正しい配向に必須であることと、その仕組み、また微小管の配向は細胞の高さや細胞内小器官の配置を制御していることも明らかになった。

「次は、CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3を頂端面に局在させる仕組みを明らかにしたい」と戸谷研究員。今回、CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3のCC1という領域のアミノ酸5個が変異すると、CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3が頂端面に局在しなくなることも分かった。今後、その領域に結合するタンパク質を突き止める計画だ。微小管が細胞内小器官の配置を制御する仕組みや、ほかの細胞種でのCAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3の役割の解明も目指す。「CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3は今、非常にホットなタンパク質です。発見グループとして、ぜひ研究をリードしていきたい」と竹市TLも意気込む。

（取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト）

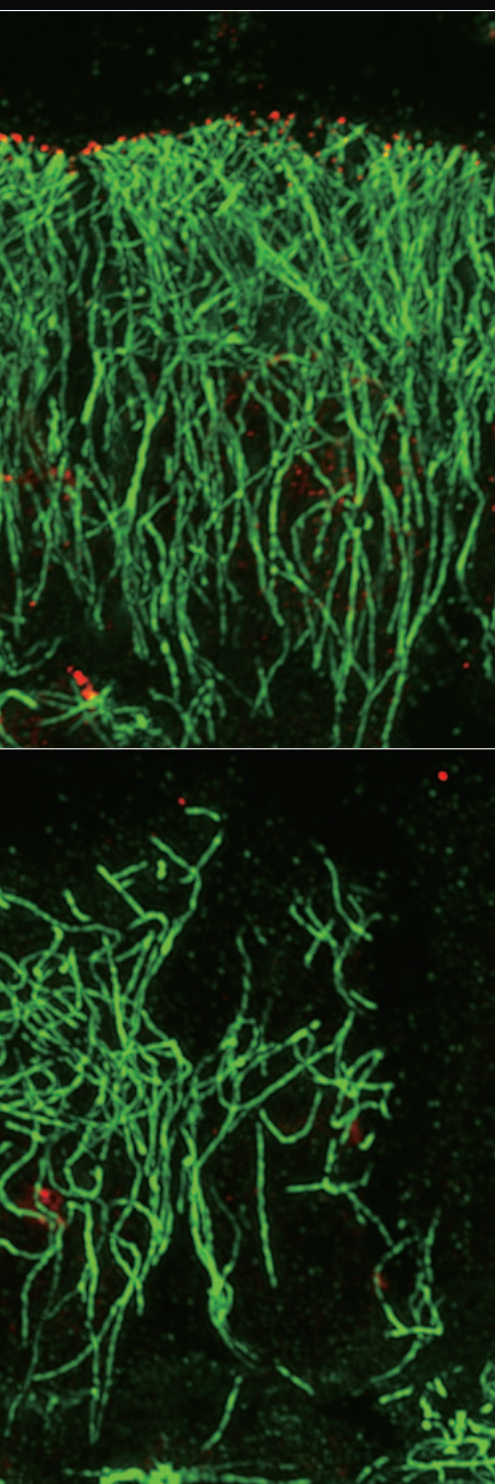


図1 小腸の上皮細胞における微小管の超解像顕微鏡像

上：野生型マウス。微小管（緑）が頂端面と基底面を結ぶ軸に沿って並び、微小管のマイナス端は、頂端面に点状に局在するCAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3（赤）と結合している。

下：CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3の機能を欠損させた変異マウス。頂端面にCAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3がなく、微小管の配列が著しく乱れている。（細胞の中央に見える赤色はノイズ）

図2 小腸の上皮細胞における核とゴルジ体の位置

左：野生型マウス。核は基底面寄りのほぼ一定の位置にあり、ゴルジ体は核のすぐ上に局在する。

右：CAM<sup>カ</sup>SAP<sup>サ</sup>3の機能を欠損させた変異マウス。核が頂端面近くに移動し、ゴルジ体が核の下や頂端面近くに散らばっている。柱状の細胞の高さも低くなる傾向がある。

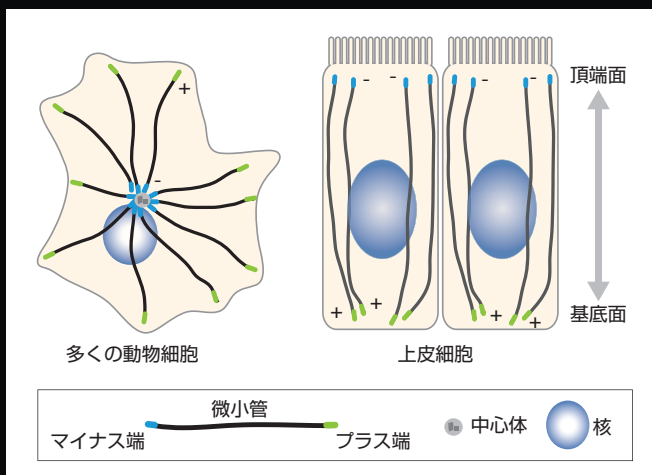
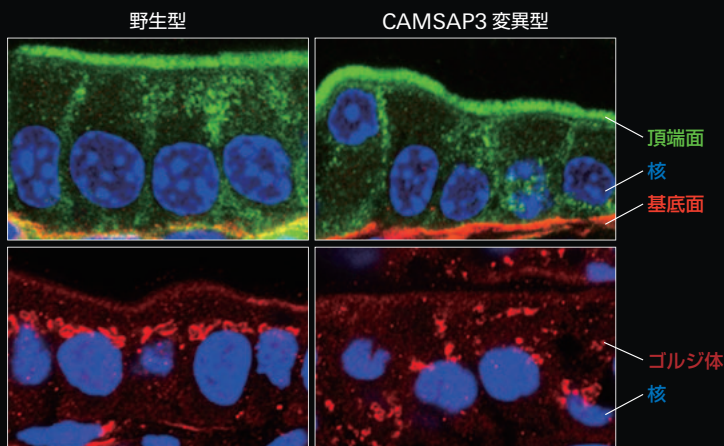


図3 細胞における微小管配向

「昨晚の私たちの実験は歴史に残ると思います」

2016年2月4日、X線自由電子レーザー施設SACLAにおける実験を、理研放射光科学総合研究センター（RSC）SACLA利用技術開拓グループの岩田 想グループディレクター（GD）は、興奮冷めやらぬ様子で振り返る。それは、膜タンパク質の構造変化を見ることに、史上初めて成功した実験だ。従来は、タンパク質が機能する前か後の構造しか見ることができなかった。機能する過程の構造変化を見ることにより、機能メカニズムを解明することができる。「SACLAでは、まったく新しいサイエンスができます。私は今、子どものころに戻ったようなわくわくした気持ちで実験を進めています」そう語る岩田GDたちの研究を紹介しよう。

# SACLAで膜タンパク質の構造変化を見た！

## ■ 壊れる前を見る——SFからSFXへ

今回の実験で、岩田GDたちが構造変化を捉えたのは、古細菌の“バクテリオロドプシン”という膜タンパク質だ。

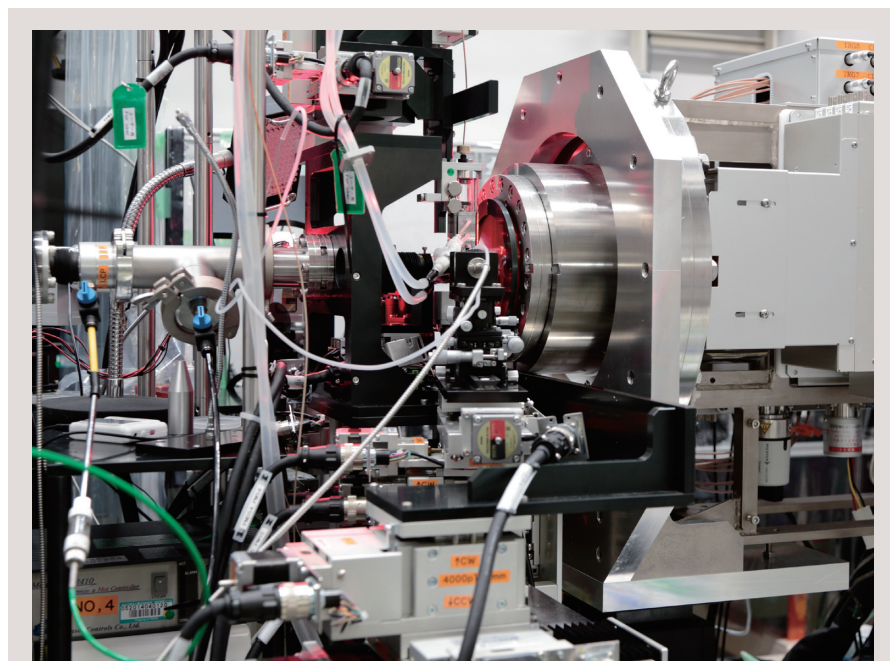
バクテリオロドプシンには色素が含まれており、そこに光が当たると構造が変化して、細胞膜の内側から外側へ水素イオン（プロトン）を運び出す（図2）。「光

が当たると、タンパク質を構成する原子がどの順番でどのような速さで動いて形が変わり水素イオンを運び出すのか。私たちはその過程を見ることに成功したのです。これはSACLAだからこそできた実験です」

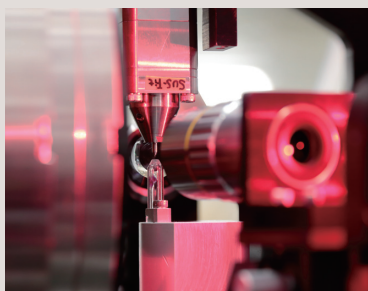
SACLAが生み出すX線自由電子レーザー（XFEL）は、大型放射光施設SPring-8の放射光X線に比べて10億倍明るく、光の波の山と山、谷と谷がそろったレーザーだ。そして発光時間が10フェムト秒（1フェムト=1000兆分1）以下という極めて短い光パルスである。

タンパク質がどのような形をしていて、どこにどの種類の原子があるのか。それを調べるための代表的な手法が、原子スケールの波長のX線をタンパク質の結晶に当てて、その回折データを計測するX線結晶構造解析法だ。明るいX線を生み出すことができるSPring-8などの放射光施設の登場により、タンパク質の構造解析は大きく進展した。しかし放射光でも、構造解析に十分なだけの回折データを得るには、結晶にX線を当て続ける必要がある。すると、結晶中のタンパク質の形が壊れてしまう“放射線損傷”と呼ばれる問題が発生する。

「私は1996～2000年にスウェーデンのウプサラ大学で研究をしていました。そこで同僚だったRichard Neutze（現 ヨーテボリ大学 教授）が、放射光よりもはるかに明るくフェムト秒という短い光パル



画面の左側からXFELが入射する。右側が検出器である。



中央の逆円すい形がインジェクター、左側が検出器である。

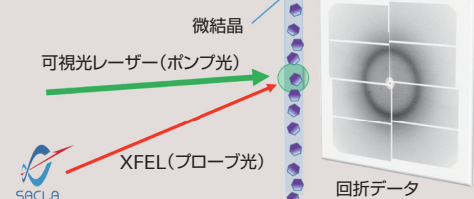


図1 時間分割SFX実験装置

構造変化を捉えるには、まず可視光レーザー（ポンプ光）で微結晶に含まれるタンパク質の反応を一齐にスタートさせ、次にXFEL（プローブ光）を当てて反応途中の構造の回折データを計測する。

撮影：奥野竹男



## 岩田 想 (いわた・そう)

放射光科学総合研究センター  
SACLA利用技術開拓グループ  
グループディレクター

1963年、兵庫県生まれ。農学博士。東京大学大学院農学系研究科博士課程修了。高エネルギー物理学研究所 研究員、マックスプランク生物物理学研究所（ドイツ）研究員、ウプサラ大学（スウェーデン）教授、インペリアルカレッジ・ロンドン（英国）教授などを経て、2012年より現職。2007年より京都大学大学院医学研究科教授（兼任）。



スのレーザーであるXFELならば、タンパク質が壊れる前に構造解析に十分な回折データを取り、放射線損傷の問題を回避できることを、コンピュータシミュレーションにより示しました」

ただし当時、XFELを発振することは技術的に難しいといわれていた。「私たちはRichardのその研究を“SFプロジェクト”と呼んでいました(笑)。しかしその後、彼のシミュレーションがXFEL実現の必要性を訴える根拠の一つになりました」

XFELでタンパク質が壊れる前に瞬時にデータを取り、原子スケールの構造解析を行う手法は、“SFX（連続フェムト秒結晶構造解析）”と名付けられている。

ある向きの微結晶にXFELを当てると2次元の構造の情報が得られる。3次元の構造の情報を得るには、さまざまな向きの結晶にXFELを当てる必要がある。SFXは、多数の微結晶を含む溶液をインジェクターから垂らしてXFELを当て、さまざまな向きの微結晶から回折データを取ることで3次元構造を再構成する。

## ■ 構造変化を見る

### ——ポンプ・プローブ法の導入

タンパク質の構造変化は、ごく短い時間に起きる。計測に時間のかかる放射光では構造変化を捉えることは難しい。一方、XFELならば瞬時に計測ができるため、高い時間分解能で構造変化を捉えることができる。ただしそのためには、結晶中のたくさんのタンパク質の反応を一斉にスタートさせる必要がある。

岩田GDたちは、SFXに“ポンプ・プローブ法”を導入した時間分割SFX実験装置により、バクテリオロドプシンの構造変化を捉えた(図1)。

まず微結晶に反応を引き起こすポンプ光として可視光レーザーを当てる。すると微結晶に含まれる多数のバクテリオロドプシン分子の反応が一斉にスタートする。この反応開始から、設定した一定時間が経過した後、プローブ光としてXFELを当て、反応途中の回折データを瞬時に取る。インジェクターから次々に垂れてくる微結晶についてこの計測を繰

り返し、経過時間ごとに3次元構造を再構成することで、反応過程の3次元の動画を得ることができる。

こうして岩田GDたちは、バクテリオロドプシンにポンプ光が当たった20ナノ秒(1ナノ=10億分の1)~2ミリ秒後を、10ステップ以上の細かい時間間隔で捉えることに成功した。「これほど細かいステップで構造変化を見たのは、すべてのタンパク質において史上初めてです」

## ■ 世界の研究者が集結するSACLA

2009年、世界で最初にXFELの発振に成功したのは、米国スタンフォード大学にあるLCLSである。SACLAは2011年にXFELの発振に成功し、2012年から供用が開始された。現在、世界にあるXFEL施設はこの2ヶ所だけだ。

LCLSはXFELのエネルギー密度が高いという特徴がある。一方、SACLAはXFELの安定性に優れ、構造変化を見るような精密な実験に適している。

「私は2012年に理研に来てSACLAで

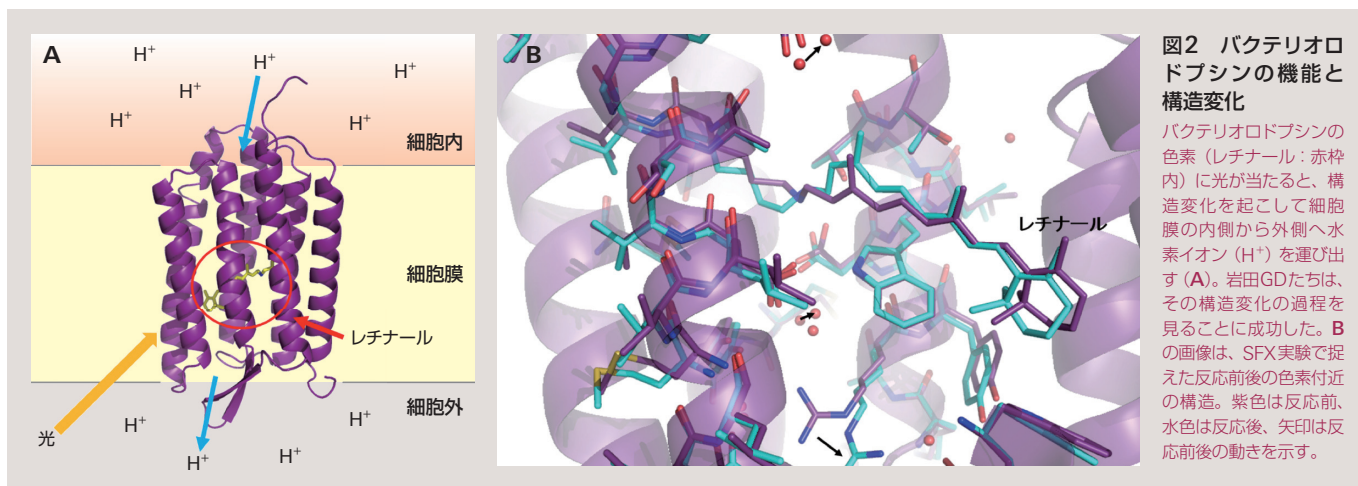


図2 バクテリオロドプシンの機能と構造変化

バクテリオロドプシンの色素(レチナル:赤枠内)に光が当たると、構造変化を起こして細胞膜の内側から外側へ水素イオン(H<sup>+</sup>)を運び出す(A)。岩田GDたちは、その構造変化の過程を見ることに成功した。Bの画像は、SFX実験で捉えた反応後の色素付近の構造。紫色は反応前、水色は反応後、矢印は反応前後の動きを示す。

実験を始めましたが、技術陣のレベルの高さに感心しました。私たち実験家の要望にすぐに対応して改良してくれます。LCLSより数年遅れてスタートしたSACLAですが、ある種の実験においては、すでに追いついているものがあります。SACLAでしかできない実験があるため、世界中の研究者が集まってきました。バクテリオロドプシンの実験も、Richard Neutzeをはじめスウェーデン、スイスや韓国の研究者が参加しています(図3)。友人のRichardと日本で画期的な実験ができることは、誇らしくうれしい限りです」

## ■ 光化学系Ⅱの構造変化を見て 機能メカニズムを解明する

「私たちは、バクテリオロドプシン以外にも、とても興味深い膜タンパク質の実験をしています。“光化学系Ⅱ(PSⅡ)”です」と岩田GD。

PSⅡは光のエネルギーにより水を酸素、水素イオンと電子に分解する、光合成において中心的な機能を果たす膜タンパク質だ。2011年、米国の科学雑誌『Science』は、その年の科学10大成果の一つとしてPSⅡの構造解析を選んだ。それは、1990年から理研でPSⅡの構造解析に取り組み、その後、岡山大学で研究を続けてきた沈建仁教授たちが、SPring-8で成し遂げた成果だった。ただし、SPring-8で解析された構造は、放射線損傷を受けている可能性があった。そこで、沈教授は理研RSCの吾郷日出夫専任研究員たちと共にSACLAで解析を行い、2014年に放射線損傷を受けてい

ないPSⅡの構造解析に成功した。

「現在、私たちも沈教授の実験に参加して、PSⅡの構造変化を捉えようとしています。光が当たると、どのように構造が変化して水を分解するのか。その機能メカニズムを解明するには、反応過程の構造変化を見る必要があります」

PSⅡは非常に高い効率で水を分解することができる。その機能メカニズムを解明できれば、高効率の人工光合成システムや電池、触媒などの開発に大きく貢献すると期待されている。

「ポンプ・プローブ法を用いたSFX実験で難しいのは、結晶の調製です。結晶が大き過ぎるとポンプ光を当てても結晶全体に光が行き渡らず、反応が一斉にスタートしません。逆に結晶が小さ過ぎると、プローブ光を当てても構造解析に十分な回折データが得られません。ちょうどよいサイズの質の高い結晶が必要です。実は米国のLCLSでもPSⅡの構造変化を捉える実験を進めているそうです。ただし、私たちには決定的に有利な点があります。沈教授よりも質の高いPSⅡの結晶をつくることのできる人は、世界にいないことです」

## ■ 膜タンパク質を構造解析する 普遍技術を追求する

タンパク質の中でも膜タンパク質は結晶化が特に難しく、X線結晶構造解析が進んでいない。X線結晶構造解析によりタンパク質の原子スケールの構造が初めて決定されたのは1950年代末だが、膜タンパク質の構造が初めて決定されたのは、それから四半世紀後の1980年代半

ばのことだ。

その構造解析に成功し、1988年にノーベル化学賞を受賞した一人であるドイツのHartmut Michel博士のもとで、岩田GDは1992年から膜タンパク質の構造解析に取り組み始めた。「Michel先生たちは、ノーベル賞の対象となった最初の膜タンパク質の構造決定に10年、私も参加した次の膜タンパク質でも10年を要しました。私は、さまざまな膜タンパク質を迅速に解析できる普遍技術を開発することを目指すことにしました」

なぜ、膜タンパク質は結晶化が難しいのか。結晶化するために、膜タンパク質を普通の方法で膜から取り出すと、壊れてしまう。形を壊さずに結晶化することが膜タンパク質では特に難しいのだ。

現在、構造解析されたタンパク質は10万種類を超える。そのうち膜タンパク質は約500種類、ヒトや哺乳類の膜タンパク質に限ると50種類ほどだ。ヒトの遺伝子は約2万2000個、その3分の1は膜タンパク質の遺伝子である。数え方にもよるが、ヒトの膜タンパク質が約7,000種類だとすると、構造解析されているのは1%に満たない。

細菌に比べてヒトや哺乳類の膜タンパク質は熱に弱い。「ヒトの体温は36℃。40℃を超えるとタンパク質は壊れ始めます。安定性が低く、膜タンパク質の中でも結晶化が一段と難しいのです」

膜タンパク質を安定化して結晶をつくる技術が開発され、ヒトや哺乳類の膜タンパク質の構造解析が次々と行われ始めたのは21世紀に入ってからだ。「私も、膜タンパク質を安定化して結晶



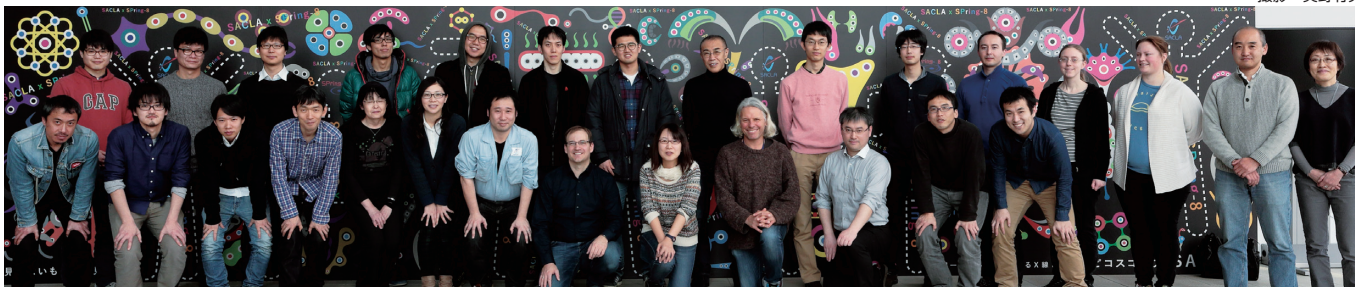


図3 バクテリオロドプシンの構造変化を捉えた国際研究チーム

海外から、スウェーデンやスイス、韓国の研究者、国内から、SACLA利用技術開拓グループを中心とする理化学研究所、高輝度光科学研究センター、東京大学、京都大学、大阪大学の研究者たちが参加している。写真は、2016年2月5日、SACLA実験研究棟にて。

をつくる独自技術の開発を進めてきました。現在、教授を務めている京都大学の研究室では結晶化を含めた生化学的なアプローチで、理研ではSACLAを用いた物理的なアプローチにより、さまざまな膜タンパク質の構造を迅速に解析できる普遍技術の構築に取り組んでいます」

### ■ ヒトの膜タンパク質は、創薬の主要ターゲット

「ヒトの膜タンパク質は、薬の重要なターゲットです。現在、市販されている薬の半数が膜タンパク質に作用するものです」と岩田GDは紹介する。

膜タンパク質には、細胞外から物質を取り入れたり細胞外に排出したりするチャネルやトランスポーター、ホルモンや神経伝達物質を受け取ってその情報を細胞内に伝える受容体などがある。

「ヒトの受容体はおそらく1,000種類以上ありますが、単細胞の真核生物である酵母には10種類もありません。多細胞生物はすべての細胞が協調して働く必要があります。そのためには、細胞外からの情報を受け取るさまざまな種類の受容体が必要なのです」

生活習慣病などは、ホルモンバランスが崩れて発症することが多い。受容体に結合して、ホルモンと同様に作用する化合物や、逆にホルモンの作用を抑える化合物が薬として使われている。

従来の創薬では、受容体の構造が分からないため、多数の化合物を受容体に作用させて、必要な効果を示すものを探し出す実験が行われてきた。しかし、

そのような従来の方法で見つけることができる薬は開発し尽くされ、近年は新薬の創出が停滞している。

「構造が分かれば、目的の膜タンパク質だけに強く結合して、それ以外のものには結合しない、薬効が高く副作用が出にくい優れた薬を合理的に設計できるようになります。さらに構造変化を見ることで、機能に重要な反応途中の構造が分かります。その構造をターゲットにした新しい作用メカニズムの薬を設計することも可能になるでしょう。構造変化を見ることで、創薬のターゲットを広げ、新しい薬のつくり方を提案して、新薬創出が停滞している状況を打開できると期待されています」

受容体などの膜タンパク質の多くは、バクテリオロドプシンやPS IIのように光で反応がスタートするわけではない。どのような方法で結晶中の多数の膜タンパク質の反応を一斉にスタートさせるのか。

「生化学の実験で、すでにさまざまな手法が開発されています。それをSACLAの実験に適用できます。例えば、生体エネルギーであるATPに光を当てると外れるような化合物を結合させて働かない状態にしたものを、膜タンパク質に結合させて結晶化します。そこにポンプ光を当てるとATPが働ける状態になり、膜タンパク質の反応を一斉にスタートさせることができます」

### ■ 実験とシミュレーションで膜タンパク質の全容に迫る

約7,000種類ともいわれるヒトの膜タ

ンパク質の構造をすべて解析することは可能なのか。

「実験ですべてを解析するのは現実的ではありません。膜タンパク質には構造が似たファミリーがたくさんあります。そのファミリーの中の典型的なものの構造を実験で解析すれば、それ以外はシミュレーションで構造を精度よく予測することができるようになります。構造変化から機能メカニズムを解明する研究でも、実験とシミュレーションの両方が重要です」

計算機の高速化や計算手法の発展により、細胞内の環境で膜タンパク質が構造変化して機能を発揮する過程をシミュレーションできるようになってきた。

「しかし、その計算にはたくさんの仮定が入っています。例えば今回の実験でバクテリオロドプシンの構造変化がどのようなスピードで進むのかを初めて計測できましたが、今までは仮定の数値を入れて計算するしかありませんでした。たくさんの仮定を実験に基づく数値に改めて計算することで、現実に近いシミュレーションができるようになります」

「私たちの究極の目標は、細胞内で起きるさまざまな現象をすべて原子スケールで正確にシミュレーションできるようにすることです。それが実現できれば、創薬の過程の大半をコンピュータの中で進めて、画期的な薬を迅速につくることもできるようになるはずですよ」

2016年2月4日、岩田GDたちはその究極の目標へ向けた重要な一歩をSACLAにのし上げた。

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

統合生命医科学研究センター（IMS）自然免疫システム研究チームの  
 茂呂和世チームリーダー（TL）は、2010年に自然免疫で働く新しいリンパ球、  
 ナチュラルヘルパー（NH）細胞を発見。現在は、グループ2自然リンパ球（ILC2）と呼ばれている。  
 ILC2は、寄生虫感染から体を守るために重要な働きをしている。  
 しかし、寄生虫感染がほとんどなくなった先進国では、役目を失い、アレルギー疾患の原因になっている。  
 「私たちはILC2の働きを抑制するメカニズムを明らかにしようとしています。得られた知見を駆使して  
 ILC2の働きを制御することで、新しいアレルギーの治療法の確立につなげたいのです」と茂呂TL。  
 新しい自然リンパ球の発見の経緯から、ILC2が持つ大きな可能性まで、  
 自然リンパ球研究の最前線を紹介しよう。

# 自然リンパ球の制御による アレルギー治療を目指す

## ■ 新しい自然免疫のリンパ球を発見

2010年、免疫の分野で大きな発見があった。その発見の中心となったのが、当時慶應義塾大学大学院博士課程に在籍していた茂呂TLだ。「それまで知られていたリンパ球は5種類でした。私は小

安重夫先生（現 理研理事、IMS免疫細胞システム研究グループ グループディレクター）と共に6種類目となる新しいリンパ球を発見したのです。自然免疫で働くリンパ球であることから、“ナチュラルヘルパー（NH）細胞”と名付けました。

もう新しい免疫細胞は見つからないだろうと多くの人が思っていたこともあり、とても注目されました」

生物は外界から入ってきた病原体を排除する免疫システムを持ち、それには大きく分けて2種類ある。一つは、生

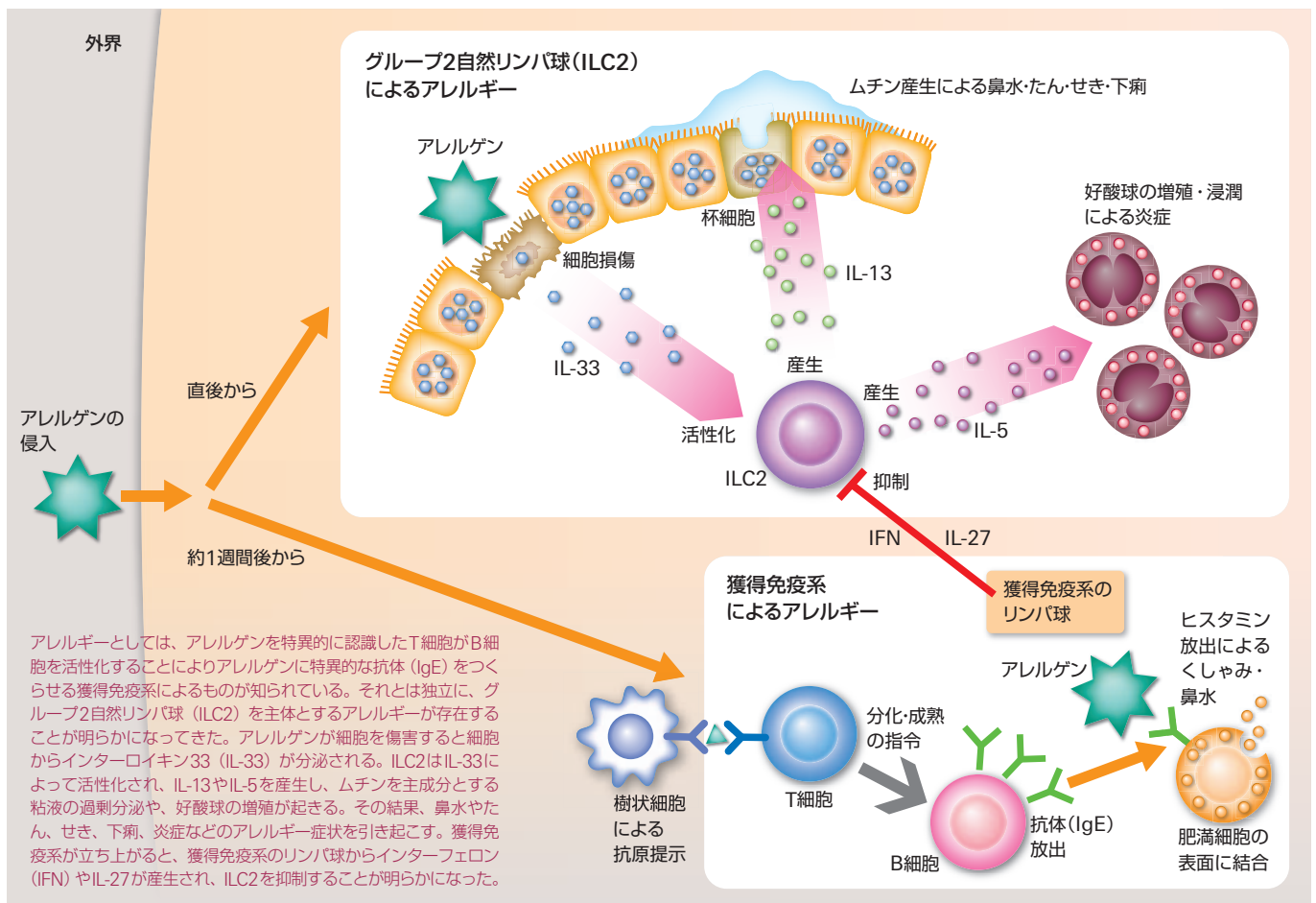


図1 グループ2自然リンパ球によるアレルギーの発生と、IFNとIL-27による抑制メカニズム



**茂呂和世** (もろ・かずよ)

統合生命医学研究センター  
自然免疫システム研究チーム  
チームリーダー

1976年、栃木県生まれ。博士(医学)。日本大学歯学部卒業。慶應義塾大学大学院医学研究科単位取得満期退学。科学技術振興機構さきかけ研究員などを経て、2012年より理研免疫・アレルギー科学総合研究センター上級研究員。2015年より現職。横浜市立大学大学院客員教授。



れながらに備わっている自然免疫で、あらゆる病原体に対してすぐに強力な攻撃を開始する。もう一つは、生まれた後に得られる獲得免疫で、病原体の侵入から攻撃開始まで1週間くらいかかるが、相手を見分けて特異的に攻撃する。

免疫システムでは、さまざまな細胞が連携して働く。いずれも造血幹細胞から分化したもので、病原体や感染細胞を取り込むことで攻撃・排除する食細胞と、それ以外のリンパ球に大別される。

獲得免疫系のリンパ球には、免疫反応の司令塔として働くT細胞、抗体を産生して病原体を攻撃するB細胞、がん細胞やウイルス感染細胞を攻撃するナチュラルキラーT (NKT) 細胞が存在する。自然免疫の主役は食細胞だが、ナチュラルキラー (NK) 細胞が自然免疫系のリンパ球として古くから知られていた。最近ではリンパ節の形成に働くリンパ組織誘導 (LTi) 細胞も注目されている。自然免疫系のリンパ球は、獲得免疫系のリンパ球とは違い、病原体を見分ける受容体を持たないことが特徴である。

T細胞、B細胞、NKT細胞、NK細胞、LTi細胞がそれまで知られていた5種類のリンパ球で、そこにNH細胞が加わったのだ。

### ■ 脂肪組織に潜んでいたリンパ球

NH細胞は、どのように発見されたのだろうか。「新しい細胞を見つけようとしたのではなく、偶然なんです」。茂呂TLは、新たに取り組むテーマを模索していた。そこで目を付けたのが脂肪組織だ。「免疫細胞が集まっているリンパ節

やリンパ組織は脂肪組織で覆われていることが多いので、脂肪組織と免疫には何か関連があるのではないかと考えたのです。何の根拠もありませんでした」

茂呂TLは、腸間膜を調べてみた。腸間膜は腹腔内で腸を固定している脂肪組織性の膜だ。腸間膜の所々にリンパ球の塊があることが分かった(図2)。

「文献を探してみましたが、そんな報告はありませんでした。そこで、発見した腸間膜のリンパ組織をFALC (Fat-associated lymphoid cluster) と名付け、詳細な研究を始めました。すると、FALCに集積しているリンパ球は、リンパ球の前駆細胞に共通するタンパク質を発現していました。きっと、すでに知られているリンパ球の前駆細胞だろうと予想し、どのリンパ球になるかを調べていきました。しかし、どのリンパ球にも分化しないのです」。あっという間に2年がたった。

「これは未分化状態ではなく、すでに成熟したリンパ球なのだと、ようやく気

が付きましました。それからは、私だけが知っている細胞なんだと思うといとおしく、実験にもいっそう熱が入りました」

成熟したリンパ球ならば独自の機能を持っているはずだ。機能を調べる実験に着手した。そのリンパ球を刺激すると、インターロイキン5 (IL-5) とIL-13が大量に産生された。リンパ球はサイトカインと呼ばれるタンパク質を産生して、ほかの細胞や病原体に対してさまざまな作用を及ぼす。インターロイキンはサイトカインの一つである。「IL-5とIL-13は、寄生虫が感染したときに2型ヘルパーT (Th2) 細胞が産生するサイトカインとして知られています。それを大量に産生することから、このリンパ球は寄生虫感染に対して重要な働きをしていると予想し、マウスを用いた実験を行いました」。NH細胞を持たないマウスは寄生虫に感染しても免疫反応が起きず、NH細胞を移植すると免疫反応が起きた。予想どおりNH細胞は寄生虫感染に対して重要な細胞であることが確認できた。

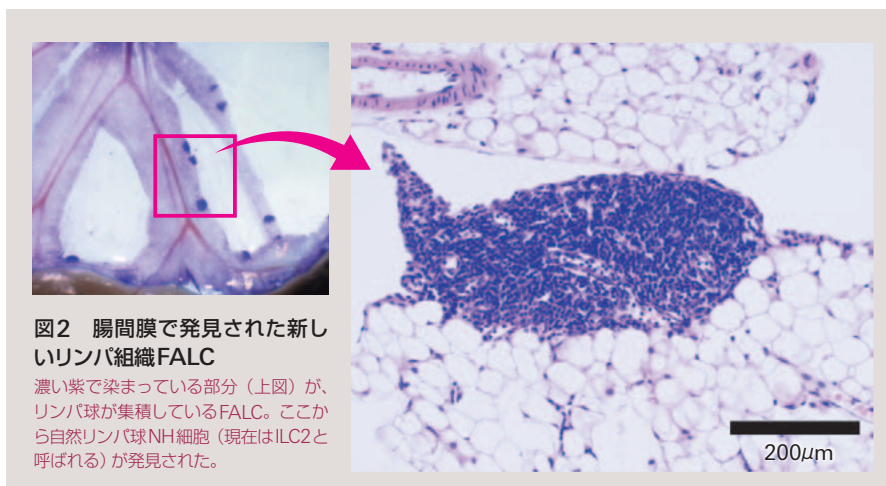


図2 腸間膜で発見された新しいリンパ組織FALC

濃い紫で染まっている部分(上図)がリンパ球が集積しているFALC。ここから自然リンパ球NH細胞(現在はILC2と呼ばれる)が発見された。

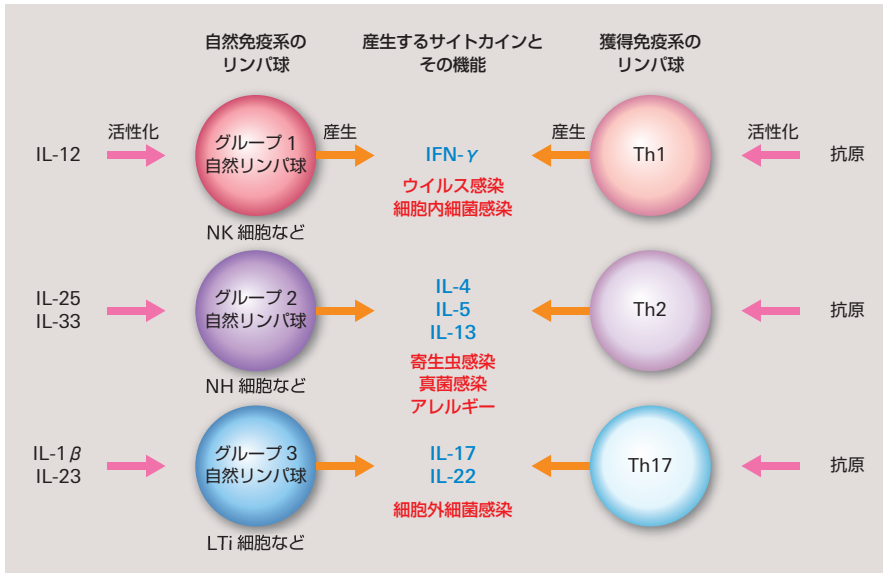


図3 自然免疫と獲得免疫におけるリンパ球の分類と対応

自然免疫系のリンパ球である自然リンパ球はグループ1、2、3に分類される。それぞれ獲得免疫系のリンパ球であるヘルパーT細胞のTh1、Th2、Th17細胞と対応関係にあり、同じサイトカインを産生する。自然リンパ球はグループごとに異なるサイトカインで活性化される。ヘルパーT細胞は抗原によって活性化される。

寄生虫が感染すると細胞が傷付けられ、IL-33が分泌される。NH細胞はIL-33によって活性化され、IL-5とIL-13を産生する。IL-5は好酸球を増殖させて病原体を攻撃し、IL-13は杯細胞を活性化してムチンを主成分とする粘液を分泌させ寄生虫を体内から流し出す。そういう流れも明らかになった。

NH細胞の機能解明までには相当な苦労があったのではないかと。「結局5年間かかりました。しかし、毎日新しいデータが出て新しいことが分かるので、研究が辛いと思ったことはないですね」とさりと答える。

このリンパ球はなぜこれまで発見されなかったのだろうか。「実験に使う免疫細胞を取り出すには、まず周りの脂肪組織をきれいに取り除きます。そうしないと免疫細胞が脂肪組織にくっついてしまい、うまく取り出せないのです。免疫研究にとって脂肪組織は邪魔なもので、それを調べようという私のような変わり者がいなかったのでしょうかね」

論文は、英国の科学雑誌『Nature』に掲載された。「FALCを発見した、新しい細胞を発見した、未分化の細胞ではなかった、とそれぞれのトピックで論文を発表することもできました。しかし私は論文発表を焦らず、機能まで明らかにして一つの論文にまとめて発表しました。大きな論文にした方が、多くの人に読んでもらえ、その分野の研究が世界

中に広がると考えたからです」

### ■ NH細胞は グループ2自然リンパ球へ

NH細胞の発見後、類似の細胞が相次いで発見され、自然免疫で働くリンパ球が一気に注目されるようになった。ところが、それぞれの発見者が独自に名前を付けたことから混乱が生じた。そこで、自然免疫で働くリンパ球を“自然リンパ球 (Innate Lymphoid Cells: ILC)”と総称し、産生するサイトカインによって分類して名前を統一することにした。

IL-5とIL-13を産生するNH細胞やその類似細胞Nuocyteはグループ2自然リンパ球、略称はILC2である(図3)。インターフェロンγ (IFN-γ)を産生するNK細胞などはグループ1自然リンパ球、IL-17とIL-22を産生するLTI細胞などはグループ3自然リンパ球だ。

自然リンパ球が分類されると、獲得免疫で働くリンパ球のヘルパーT細胞と対応関係にあることが分かった。グループ1自然リンパ球はTh1細胞、グループ2自然リンパ球はTh2細胞、グループ3自然リンパ球はTh17細胞とそれぞれ同じサイトカインを産生し、攻撃する病原体の種類も共通している(図3)。「私たちのNH細胞の発見は、自然リンパ球の整理や獲得免疫で働くリンパ球との関連を理解する大きな契機となりました。これは、とてもうれしいことです」

### ■ 重症ぜんそくのステロイド抵抗性を 解除する鍵

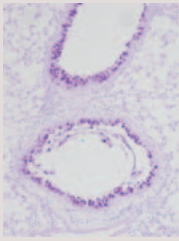
その後、ILC2は腸間膜だけでなく、肺や皮膚、腸管や肝臓などにも存在することが分かった。臨床の研究者からの関心も高かった。「ILC2はアレルギー疾患と密接に関わっているからです」と茂呂TL。カビやダニなどのアレルゲンが体内に侵入すると細胞が傷付き、寄生虫感染と同じくIL-33が分泌され、ILC2が活性化される。その結果、ムチンが産生されて鼻水やたん、下痢といった症状が出る。このような反応が過剰に起きた状態がアレルギー疾患である。「ILC2は、寄生虫感染の防御に重要な“善い細胞”です。しかし寄生虫感染が少なくなった現代では、アレルギー疾患の原因となる“悪い細胞”でもあるのです」

茂呂TLらは、アレルギー疾患の代表としてぜんそくに注目。ぜんそくの治療にはステロイド吸入が有効だが、重症化するとステロイドが効かなくなってしまうことが問題になっていた。その理由を、慶應義塾大学呼吸器内科の浅野浩一郎准教授(現 東海大学医学部教授)、加畑宏樹 助教と共同で探った。

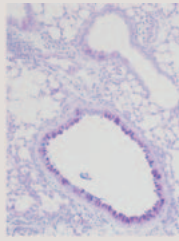
まず、ステロイドを投与するとILC2の活性化が収まる事が分かった。IL-5とIL-13が産生されなくなり、ぜんそくの症状が改善される。重症ぜんそくでは、ステロイドを投与してもILC2は活性化したままである。詳しく調べると、重症ぜんそくではTSLPというサイトカインが存在していること、TSLPとIL-33と一緒にILC2に作用するとステロイドを投与してもILC2の活性化が止まらない



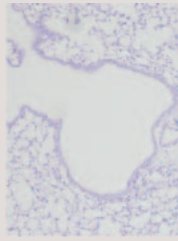
重症ぜんそく



ステロイド抵抗性



治療



IL-33 + TSLP	+	+	+
ステロイド	-	+	+
ピモジド	-	-	+

図4 ピモジド投与による肺の炎症抑制

IL-33とTSLPを投与して重症ぜんそくを引き起こしたマウスでは、ILC2の活性化によって気管支に粘液（紫色）が大量に分泌され、それが呼吸困難の原因となる（左）。ステロイドを投与してもあまり効果はないが（中）、ステロイドとピモジドを投与すると粘液の分泌が強く抑えられた（右）。

いことが分かった。TSLPがStat5という転写因子を活性化することでILC2の細胞死を防ぎ、ILC2が活性化したままになることも突き止めた。

Stat5の働きを抑えることができれば、ステロイドが効くようになるはずだ。そこで、認可薬のデータベースからStat5を阻害する薬を探索した。すでに認可されている薬であれば速やかに使える。その結果、ピモジドという薬が適合した。重症ぜんそくのモデルマウスにピモジドを投与すると、ステロイドの抵抗性が消えて症状が改善した（図4）。この成果について茂呂TLはこう語る。「重症ぜんそくのステロイド抵抗性のメカニズムを明らかにし、ステロイド抵抗性をなくして治療を可能にすることを示した画期的な成果です。しかし、ピモジドは抗精神病薬です。それをぜんそくの治療に使うのは難しいと考えています。アレルギー疾患の治療を目指すには、やはりILC2の抑制メカニズムを明らかにすることが不可欠です」

### ■ ILC2を制御してアレルギー治療へ

免疫システムの抑制メカニズムには、役目を終えたら死んでしまう、その場からなくなる、サイトカインによって抑制される、という三つが考えられる。実験の結果、ILC2は寿命が長いこと、ほかのリンパ球のように血流に乗って移動しないことが分かった。となると三つ

目のサイトカインによって抑制されるといいうメカニズムが考えられる。

そこで、ILC2の表面にどのサイトカインの受容体があるか、そして各サイトカインの機能を一つ一つ調べていった。その結果、インターフェロン（IFN）とIL-27によってILC2の活性化と増殖が抑えられることが分かった。それらは、どの細胞が出しているのだろうか。「病原体やアレルゲンなど異物が侵入すると自然免疫の食細胞やILC2が活性化して攻撃を開始します。1週間ほどすると、獲得免疫が立ち上がります。その準備ができると、獲得免疫の細胞がIFNとIL-27を出してILC2を抑制するのです。“よく頑張ったな。後は任せろ!”という感じですね。自然の仕組みは、本当によくできているなと感心します」（図1）

実は獣医学では、動物のアレルギー疾患に対してIFNを用いた治療がすでに行われている。IFNがなぜ治療効果があるのかは不明だったが、今回の研究でそのメカニズムも明らかになった。IFNはヒトのいくつかの疾患の治療にすでに使われていることから、アレルギー治療に応用できる可能性もある。

しかし、獣医学では同じアレルギーの症状の動物でも、IFNの効果がある個体と効果がない個体がいることが問題になっている。ヒトに対しても同じ問題が起きる可能性が高い。その理由を茂呂TLは「自然免疫のILC2と獲得免疫の

### 関連情報

- 2015年11月24日プレスリリース  
自然リンパ球によるアレルギー抑制機構を解明
- 2013年10月25日プレスリリース  
ステロイドが効かない重症ぜんそくのメカニズムをマウスで解明

Th2は同じサイトカインを産生し、アレルギーを引き起こします。症状はまったく同じです。しかし、IFNはILC2を抑制しますが、Th2は抑制できません」と解説する。「IFNを使う前に、どちらが原因かを判別することが不可欠です。そのためには、血液中のILC2とTh2の細胞数だけでなく活性化している数を調べられるシステムの開発も必要です」

### ■ ILC2と肥満の関係

茂呂TLは、大学は歯学部だった。「親戚もみんな歯科医なので、深く考えずに歯学部に進みました。しかし、大学院くらは基礎研究をやってもいいかなと思ってこの世界へ入り、抜けられなくなって今に至ります。寝るより食べるより、研究が好きなんです」

研究者として必要なものは？「知りたいという気持ち」と茂呂TL。では、今知りたいことは？「ILC2と肥満の関係」と返ってきた。「ILC2を欠損しているマウスは高脂肪食を食べても太らないが、ILC2があると太る。つまりILC2が肥満に関係しているという実験結果が出ています。ILC2と肥満の関係が明らかになれば、ILC2を制御することで肥満を解消できるようになるかもしれません」

「これは私だけが知っている細胞なんだ。そんなNH細胞のときのような発見をもう一度したいですね」と茂呂TL。そして、100年後でも正しい論文——それだけは譲れない。

（取材・執筆：鈴木志乃／フotonクリエイト）

## 非環式レチノイドが肝細胞がんを死滅させるメカニズム

2016年1月8日プレスリリース

B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスに感染したり、アルコールを過度に摂取したりすると肝炎になり、慢性化すれば肝硬変に、さらには肝がんとなる。日本の肝がんの死亡者数は年間約3万人で、がんによる死因の第5位だ<sup>\*1</sup>。確実にがんを取り除く治療法の一つが、患部を含め肝臓の一部を取り除く肝切除であるが、肝がんの約80%を占める肝細胞がんの場合、がんを取り除いても再発する可能性が高いため、肝切除後5年生存率は54~71%にとどまっている。

そのような中、肝細胞がんの再発を抑制する世界初の薬の候補として、非環式レチノイド（一般名：ペレチノイン）が注目されている。非環式レチノイドは、肝がん細胞やその芽となる肝がん幹細胞を選択的に殺すが、正常細胞には悪影響を及ぼさない。C型肝炎ウイルスを原因とする肝細胞がんの肝切除後の患者を対象とした臨床試験（フェーズ2、フェーズ3）では、5年以内の再発率が20%以下に抑えられている。しかし、その作用メカニズムについては明らかでなかった。

ライフサイエンス技術基盤研究センター 微量シグナル制御技術開発特別ユニットの小嶋聡一 特別ユニットリーダー（UL）らは、2011年、非環式レチノイドが肝がん細胞に特異的に働き、細胞質中に存在するトランスグルタミナーゼ（TG2）というタンパク質架橋酵素を核内に移動させ、Sp1というタンパク質同士を結合（架橋）させることを発見した。Sp1は、細胞の増殖に必須な遺伝子の発現を制御する転写因子で、過度に架橋されるとその機能が失われてしまう。そのため肝がん細胞は増殖できず死滅したのだ。今回、小嶋ULは、同ユニットのラジャン・シュレスタ国際プログラム・アソシエイト（現 カトマンズ大学助教）ら<sup>\*2</sup>と共に、非環式レチノイドが細胞質中に存在するTG2をどのように核内に誘導しているか、その核内移行メカニズムを詳細に調べた<sup>\*3</sup>。

TG2は687個のアミノ酸から成るタンパク質で、A、B、C、Dの四つのドメインで構成されている。研究グループは、特定ドメインの遺伝子を欠損させるなどしたTG2変異タンパク質を肝がん細胞で発現させ、非環式レチノイドを働かせてTG2の細胞内分布を観察した。その結果、核内移行と核外移行のシグナルとなっているアミノ酸配列が、それぞれCドメインとDドメインにあることを突き止めた。

一般にタンパク質が核内移行するには、インポートイン α/β

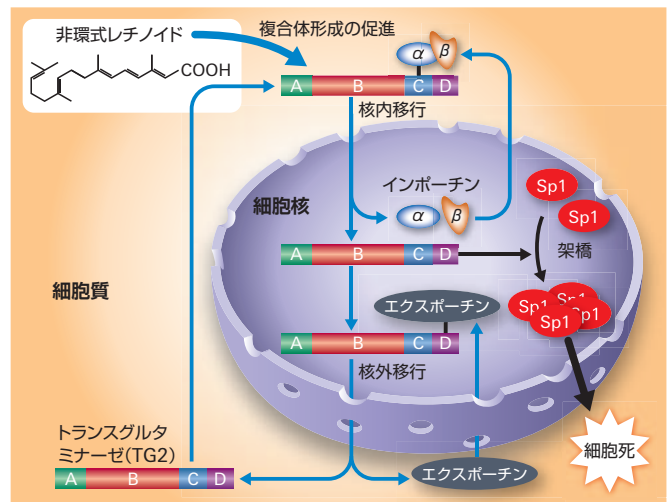


図 非環式レチノイドが肝がん細胞の細胞死を引き起こす分子メカニズム

非環式レチノイドが肝がん細胞に働くと、トランスグルタミナーゼ（TG2）とインポートイン α/β の複合体の形成が盛んになり、TG2は核内へ運ばれる（核内移行）。核内に運ばれたTG2は、細胞増殖に関わる転写因子Sp1を架橋することで、肝がん細胞に細胞死をもたらす。核内のTG2は、Dドメインにある核外移行シグナルを介して、核外への運び屋タンパク質であるエクスポートインと複合体を形成し、細胞質へ運ばれる（核外移行）。

という運び屋タンパク質と複合体を形成することが知られている。そこで次に、TG2とインポートイン α/β の複合体の量を測定した。その結果、非環式レチノイドを働かせたときの量が、働かせていないときの約2倍になることが分かった。

つまり、非環式レチノイドが肝がん細胞に働くと、細胞質でTG2とインポートイン α/β との複合体形成が促進される。その際TG2は、Cドメインにある核内移行シグナルを介してインポートイン α/β と相互作用し、インポートイン α/β によって細胞質から核内に運ばれる。核内に運ばれたTG2は転写因子Sp1に過度な架橋を招き、肝がん細胞に細胞死をもたらすことが明らかになった（図）。

本成果は、TG2の核内移行を促進する分子の探索が、新たな抗がん剤の開発につながることを示唆している。また、小嶋ULらは2009年に、過度のアルコール摂取やメタボリックシンドロームで血中の遊離脂肪酸が増えると、正常細胞でTG2の核内移行が進み、肝障害を引き起こされると報告している。つまり、逆にTG2の核内移行を阻害する分子が、肝障害を抑える薬になる可能性もある。

●『Cell Death & Disease』（2015年12月3日号）掲載

\*1 平成27年度版「肝がん白書」（日本肝臓学会）による。

\*2 研究グループのほかのメンバー：理研 今本細胞核機能研究室の今本尚子 主任研究員、東京医科歯科大学の影近弘之 教授など。

\*3 本研究は、日本学術振興会のCore-to-Coreプログラム「難治疾患に対する分子標的薬創製のための国際共同研究拠点の構築」および文部科学省科学研究費補助金の支援のもと行われました。



## 細胞膜ナノチューブをハイジャックし 細胞間感染するエイズウイルス

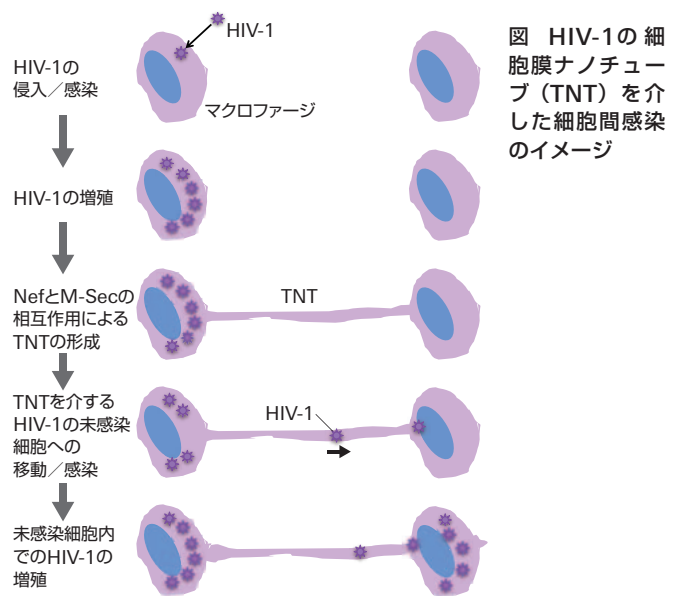
2016年1月18日プレスリリース

私たちの体にウイルスや病原菌などの異物が侵入すると、免疫システムが働き異物を排除してくれる。その免疫システムで働くヘルパーT細胞<sup>※1</sup>とマクロファージ<sup>※2</sup>に感染するのが、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) <sup>※3</sup>である。HIVは、感染した免疫細胞内で自身のコピーを大量につくり、宿主とした免疫細胞の機能を阻害したり、成熟して細胞外に出ていくときに免疫細胞を破壊したりする。そのため、適切な治療がなされないと免疫力は著しく低下し、さまざまな感染症やがんを発症しやすくなる。その状態を、後天性免疫不全症候群 (エイズ) という。2013年末時点で、世界のHIV感染者数は3500万人、2013年の1年間に150万人がエイズ関連疾患で死亡している<sup>※4</sup>。近年、HIVの複製を抑制するさまざまな薬剤が開発されたが、HIVを完全に排除できる薬剤はまだない。HIVは複製時に頻繁に変異を起こすため薬剤耐性ウイルスの出現がその原因とされているが、もう一つ、HIVに特有な細胞間感染ルート<sup>※5</sup>の存在が指摘されている。

HIVも含めウイルスが感染細胞から未感染細胞に移動する際には、いったん細胞の外に出るのが一般的で、細胞外に出れば免疫システムの攻撃対象になる。ところがHIVは、“細胞膜ナノチューブ (TNT)” を利用した移動ルートも持っており、免疫システムの攻撃を避けることができる。TNTとは、離れた二つの細胞を連結する細胞膜でできた細いチューブのことで、マクロファージなどの免疫細胞はTNTをつくり素早い物質交換を可能にしている。HIVは、そのTNTをハイジャックして、細胞間の移動・感染を可能にしているのだ。

統合生命医科学研究センター 粘膜システム研究グループの大野博司グループディレクター (GD) は2009年、M-Secというタンパク質がTNTを形成する因子であることをマクロファージで発見している。また、ほかの研究グループが、マクロファージに感染したHIVが、TNTを介してNefというタンパク質をB細胞<sup>※5</sup>に送り込み、その抗体産生能力を抑制していることを発見した。そこで大野GDら<sup>※6</sup>は今回、HIVのNefとマクロファージのM-Secに注目し、HIV感染でマクロファージのTNT形成がどう変化するかを調べた。

まず、マクロファージにNefを欠損させた変異HIV-1を感染させた場合と、M-Secを持たないヘルパーT細胞にHIV-1を感染させた場合では、TNTの形成促進が見られなかった。



また、マクロファージでNefを強制的に発現させると、TNTの形成促進が見られたが、M-Secの発現を抑制したマクロファージでNefを強制発現させても、TNTの形成促進は見られなかった。これらの結果から、HIV-1のNefがマクロファージのM-Secに働き掛けてTNTの形成を促し、TNTを介してHIV-1の細胞間移動・感染が進むことが明らかとなった (図)。

次に、理研の天然化合物バンクNPDepoで、M-SecによるTNT形成を阻害する低分子化合物を探索し、NPD3064という化合物がHIV-1の産生を約2分の1に減少させることを発見。このことから、感染拡大の約半分は、TNTを介するHIV-1の細胞間感染によるものであることが分かった。

今回発見したNPD3064のように、宿主のTNT形成の阻害を目的とする薬剤であれば、耐性ウイルス出現の可能性は低い。TNT形成阻害薬を新たに開発し、従来の抗エイズ薬と併用すれば、より効果的な治療が期待できる。

● 『Journal of Immunology』 (2016年1月15日号) 掲載

- ※1 ヘルパーT細胞：マクロファージなどの抗原提示細胞から異物 (抗原) 情報を受けB細胞に抗体の産生を促すなど、免疫応答の司令塔役を果たすリンパ球の一種。細胞表面にCD4分子を持つことから、CD4陽性T細胞ともいう。HIVはCD4分子を持つ細胞に感染する。
- ※2 マクロファージ：自然免疫系の細胞の一種で、体内に侵入した異物や死んだ細胞の破片を捕食する。ヘルパーT細胞と同様、細胞表面にCD4分子を持つマクロファージはHIV感染の際の宿主となる。
- ※3 HIV：HIVは、ゲノムの構造の違いからHIV-1とHIV-2に分類される。本研究ではHIV-1を研究対象にしている。
- ※4 2014年7月の国連合同エイズ計画 (UNAIDS) による。
- ※5 B細胞：ヘルパーT細胞からの指令を受け、特定の異物を排除する抗体をつくるなど、獲得免疫を担うリンパ球の一種。
- ※6 研究グループのほかのメンバー：理研 環境資源科学研究センター ケミカルバイオロジー研究グループの長田裕之グループディレクター、熊本大学エイズ学研究センターの鈴木伸也 教授など。

## 「京」の使いやすさを 究める研究者

計算科学研究機構（AICS）運用技術部門ソフトウェア技術チームの熊畑 清 開発研究員の主要な任務は二つ。スーパーコンピュータ「京」のソフトウェアに関するユーザーサポートと、「京」のリソースを無駄なく使うためのソフトウェアのチューニングだ。HPCGベンチマークプログラムのチューニングでも中心的な役割を果たしている。HPCGは、計算速度だけでなく、メモリー転送速度、通信速度などスーパーコンピュータの性能を総合的に評価する新しい指標である。HPCGランキングで「京」は、初回の2014年11月、2015年6月、11月のすべてで2位を獲得。1位の中国「天河2号」との差はハードウェアの理論性能の差に比べて小さい。「京」は計算速度を競うTOP500では4位ですが、実用的なソフトウェアを効率的に処理できることを証明できました。HPCGなどへの参加は、高い性能を示すことで多くの人に『京』をアピールしようという、営業活動の意味もあるんですよ」と熊畑開発研究員。「迷ったら誠実な方を選びたい」。そう語る熊畑開発研究員の素顔に迫る。



### 熊畑 清

計算科学研究機構  
運用技術部門 ソフトウェア技術チーム  
開発研究員

#### くまはた きよし

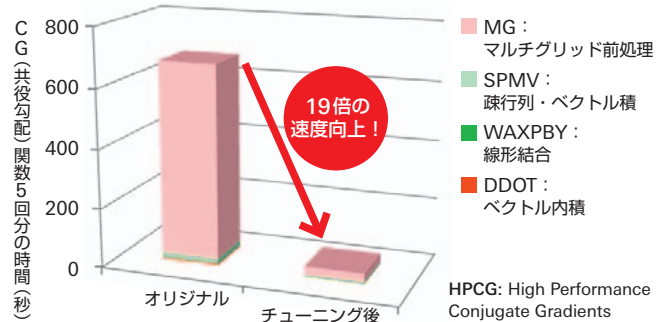
1974年、神奈川県生まれ。博士（情報科学）。東京工芸大学工学部光工学科卒業。北陸先端科学技術大学院大学情報科学研究科情報システム学専攻博士課程修了。同大学院大学産学官連携研究員、(株)富士通長野システムエンジニアリングなどを経て、2012年より現職。

「小学生のときに親戚からパソコンをもらったことが、すべての始まり」と熊畑開発研究員。「雑誌に載っているプログラムを打ち込んだり、それを改造したりして遊んでいました」。パソコン雑誌を愛読。科学ニュースを紹介する連載が特に好きで、将来はプログラマーか科学者になると決めた。中学時代は科学部で川の水質調査やピンホールカメラづくりに取り組むものの、教科の勉強は大嫌い。先生からは、「行ける高校はない」と言われるほどだった。

それでも夢は変わらず、高校卒業後は浪人して大学進学を目指した。「入学した東京工芸大学工学部光工学科では、化学から物理学、工学まで幅広く学ぶことができ充実していたのですが、科学者にはなれないと思い、コンピュータの世界で生きていこうと大学院を目指すことに。でも、大学院の入試問題集を見たら、めまいがして……」と笑う。

そして北陸先端科学技術大学院大学へ。前期課程修了後、企業で自動車の構造解析ソフトの開発に従事。大学院に戻り、血流シミュレーションのコード開発などに取り組んだが、後期

図 「京」におけるHPCGベンチマークプログラムのチューニングによる処理速度の向上



課程修了まで5年かかった。「コツコツ努力するものの結果がなかなか出ずに苦しみました、ほかの道に進もうとは思いませんでした。コンピュータが好きなんでしょうね」

産学官連携研究員の後、富士通長野システムエンジニアリングへ。「長野へ引っ越したのですが、段ボールを開けないでそのまま神戸に行ってくれ、と言われて……。それ以来、『京』のソフトウェアのチューニングなどに携わっています」。2012年からはAICS開発研究員となり、ユーザーサポートも担当。処理速度が急に遅くなった、ソフトウェアがうまく動かない、といったユーザーからの問い合わせに一つ一つ対応していく。「大学や研究機関にもスーパーコンピュータがありますが、サポート体制はあまり整っていません。『京』では手厚いサポートが受けられることをアピールして、『京』を使いたいという人を増やしていきたいですね」

HPCGでは、どのようなチューニングを行ったのだろうか。「メモリーからデータを転送するために広い道を用意してあるのですが、一部しか使われていませんでした。そこで、道全体を使ってデータを転送するようにプログラムの書き方を変えました。ほかにもさまざまなチューニングを行った結果、処理速度は19倍速くなりました」(図)。HPCGの次の順位発表は2016年6月。ベンチマークプログラムが新しくなったため、現在チューニングの真っ最中だ。「HPCGは、産業利用などのソフトウェアでよく使われる共役勾配法という計算手法の処理速度を評価するものです。HPCGで開発したチューニング法を、共役勾配法を使っている『京』のほかのソフトウェアにも活かそうと考えています。それによって処理時間が短くなれば、空いた分で『京』をより多くの人に使っていただけるようになります」

性格はシャイで人見知り。HPCGでは順位の発表よりプレゼンテーションの方が緊張する。「世界トップクラスのスーパーコンピュータに携わることのできるこの仕事はとても楽しい。中学時代から考えたら、夢のようですよ」

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトクリエイト)



## 馳 文部科学大臣が理研神戸地区と播磨地区を視察

馳 浩 文部科学大臣が、2016年3月20日から21日にかけて、理研神戸地区の計算科学研究機構および多細胞システム形成研究センターと、播磨地区の放射光科学総合研究センターを視察しました。

最初に訪れた計算科学研究機構では、松本 紘 理事長が理研の概要を説明し、平尾公彦 機構長の進行のもと三好建正チームリーダーと藤田航平 特別研究員が集中豪雨予測と地震被害予測の研究について説明しました。その後、スーパーコンピュータ「京」の視察では、山本啓二 運用技術部門開発研究員がシステム稼働状況や保守作業などについて解説しました。

次に訪れた多細胞システム形成研究センターでは、<sup>はまな</sup>濱田博司センター長が同センターのミッションと特色について説明した後、iPS細胞と、iPS細胞から培養した網膜色素上皮シートの実物を前に作製方法などを説明しました。その後、森本 充チームリーダーが、研究室でマウスの肺標本などをいながら呼吸器の組織形成・再生の分子機構に関する研究について紹介しました。

21日に訪れた放射光科学総合研究センターでは、矢橋牧名グループディレクターが大型放射光施設「SPring-8」とX線自由電

子レーザー施設「SACLA」の概要説明を行い、住友ゴム工業株式会社の三野哲治 取締役会長から産学連携によるエコタイヤ開発について説明がありました。その後、SPring-8のビームラインおよびSACLAの実験ホールでは、レアアースを使わない高性能磁石の開発や、人工光合成に重要な触媒の構造解析に関する研究について紹介しました。



## ビデオ 科学のフロンティアシリーズ19「RNAから読み解く生命の不思議」が完成

科学のフロンティアシリーズとは、理研の広範な最先端科学研究の中から一つの研究分野を取り上げ、その基礎知識から最新の研究現場まで掘り下げて詳しく紹介するビデオです。

今般、19作目に当たる最新作の「RNAから読み解く生命の不思議」が完成しました。

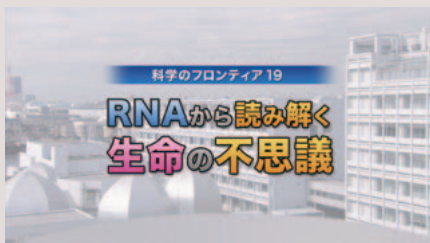
膨大な遺伝情報を持つDNAのうち7割以上がRNAに転写されます。そのうち、タンパク質合成に使われるRNAはごく少数で、残りはノンコーディングRNAと呼ばれジャンク扱いされてきました。理研が本格的にRNAの研究を始めてからおよそ20年。当初はまったく機能がないと思われていた、タンパク質をつくる情報を持たないノンコーディングRNAが、生命現象のさまざま

な局面で調節役を演じていることが分かってきました。

理研におけるこれまでのRNA研究を総括した本最新作をはじめ、科学のフロンティアシリーズを理研HPのビデオライブラリー (<http://www.riken.jp/pr/videos/frontiers/>) で、ぜひご覧ください。

### 科学のフロンティアシリーズ バックナンバー一覧

- 18 未踏のピークをめざせ！ 理研の創薬・医療基盤技術プログラム
- 17 中性子が拓く日本のものづくり ～小型中性子源の研究開発ドキュメント～
- 16 元素の起源を探る ～理研RIビームファクトリー～
- 15 脳の中の「点と線」～神経回路とシナプスの謎に迫る研究最前線～
- 14 私の中の細胞が解き放つ未来 生命科学・再生医療に革新をもたらす多能性幹細胞研究
- 13 生体シミュレーション 202X年
- 12 未知の世界をうつす新しい光 テラヘルツ光研究プログラム
- 11 分子がつかなく新しい地球環境 環境分子科学研究推進グループ
- 10 放射光が解明するタンパク質の構造 SPring-8で加速するタンパク質の構造解析
- 9 遺伝子の最前線にオリジナル技術で挑む RNAが拓く生命科学の新世界
- 8 ライフサイエンスを支える生物遺伝資源 バイオリソース
- 7 ナノ精度加工から精密加工まで 未来を創る超鏡面加工技術ELID
- 6 高機能ポリマー材料を自由自在に創る 有機金属錯体を用いた究極の触媒
- 5 細胞活動の可視化 新しい蛍光タンパク質技術
- 4 生きた細胞の現象を見る 細胞内輸送システムの解明
- 3 表面を変えるとモノが変わる イオンビームを用いた表面改質
- 2 脳の活動をミリ単位で計測するfMRIを用いた脳科学研究
- 1 RIビームをつくるための加速器とその原理



## 理化学研究所 羽入佐和子 理事が退任

2016年3月31日をもって、当研究所の発展に尽力された羽入佐和子氏は退任しました。

## Benvenuti a bordo! 船上へようこそ!

松原敦子 まつばら・あつこ

脳科学研究推進室 事務業務員

皆さん、旅行は好き?

もし計画申なら、クルーズ旅行を候補に入れてみては? 一つのコースでいくつもの寄港地を訪ねられるし、宿泊施設ごと移動するから荷物は初日に開いたら最終日までそのままにできるし、移動中もショーやイベントが楽しめる!

実は私、クルーズ船で4年ほど働いていた。最初はマレーシアの会社でウエイトレスのちVIPサービス担当、それからイタリア某社で日本人乗客専属アシスタント。実に30を超す国と地域を巡った。

船はだいたい7泊8日のコースを半年くらい繰り返して次のコースへ向かう。夏のシーズンは北欧、寒くなったら東南アジア、次の夏は地中海、続いての冬は中東……。クルーは1日10時間、週7日、6ヶ月の間働き続けて1~2ヶ月の休暇を取り、また船に戻るのが一般的な契約。船長は3ヶ月働いて3ヶ月休み、といううらやましい契約体系だったりする。契約期間中は船の最下層にあるクルーエリアで2~4人と同居生活を送る。

**衣:** クリーニングは部門別に日が決まっています。制服は無料。仕立て屋さんがいて、サイズが合わない場合は調整もしてくれる。

**食:** 基本的には3食無料のクルームス(食堂)。しかし、非常においしくないのが寄港地で食べる外の食事に給料を費やすことが増える。一般クルーと高級クルー(航海士など専門家)でメスは異なり、高級クルー用メスでは乗客と同じメニューが出る。

**住:** 部屋は共同でたいていは2段ベッド。それぞれにカーテンが付いて最小限のプライバシーは保たれている。テレビやクローゼット、シャワールーム付き。シーツやタオルは毎日新しいものと変えてくれる。偉くなると広い1人部屋になる。

たまたまインターネットで見つけた求人にただただ面白そう! の一念で応募したものの、船上生活は予想以上に大変だった。何といっても船酔い。クルーズ船は大きいので揺れには強いが、やはり海が荒れるとダイレクトに伝わる

写真1・ガラパーティーで同僚たちと。左からフランス語、スペイン語、日本語(筆者)、ドイツ語、韓国語の各担当。



写真2・ペトラ遺跡、ドバイのホテル、オランダ、砂漠、サントリー二島……

横波、大波。台湾⇄日本クルーズ担当のときは台風の接近で何度倒れたことか……。酔い止め薬を飲み過ぎて体中に発疹が出たこともあった。そして日本式サービスを求める日本人乗客とそれを理解できない他国籍クルーとの間で板挟みになる毎日。デッキで海を見ながら悔し涙を流した夜は数え切れない。

もちろん大変なことばかりではない。クルーと仲良くなるとさまざまな言語の悪口を教えられるたり、各寄港地で土地のおいしいものを食べたり。日本人乗客の多いツアーへの添乗も業務の一環、と参加すれば1人3万円もするドバイのヘリコプターツアーに行けたり、何かの手違いで日本人は1人もいないイビサ島ビーチツアーで海を眺めたり、コタキナバル山トレッキングでへばったり、ルクソールでツタンカーメンのミイラを見たり……。役得も多かった。

そして何より、日本で生まれ育ち異文化を知らなかった私にとって、大きく目を見開かせてくれる貴重な経験の場でもあった。

今はゲストとして船に戻ることを夢見て、貯金を続ける毎日である。

### 創立百周年記念事業寄附金へのご支援のお願い

創立百周年(2017年)の記念事業寄附金へのご支援をお願いします。

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

理研 寄附金  
Support RIKEN

理化学研究所 創立百周年  
RIKEN 100th Anniversary



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