

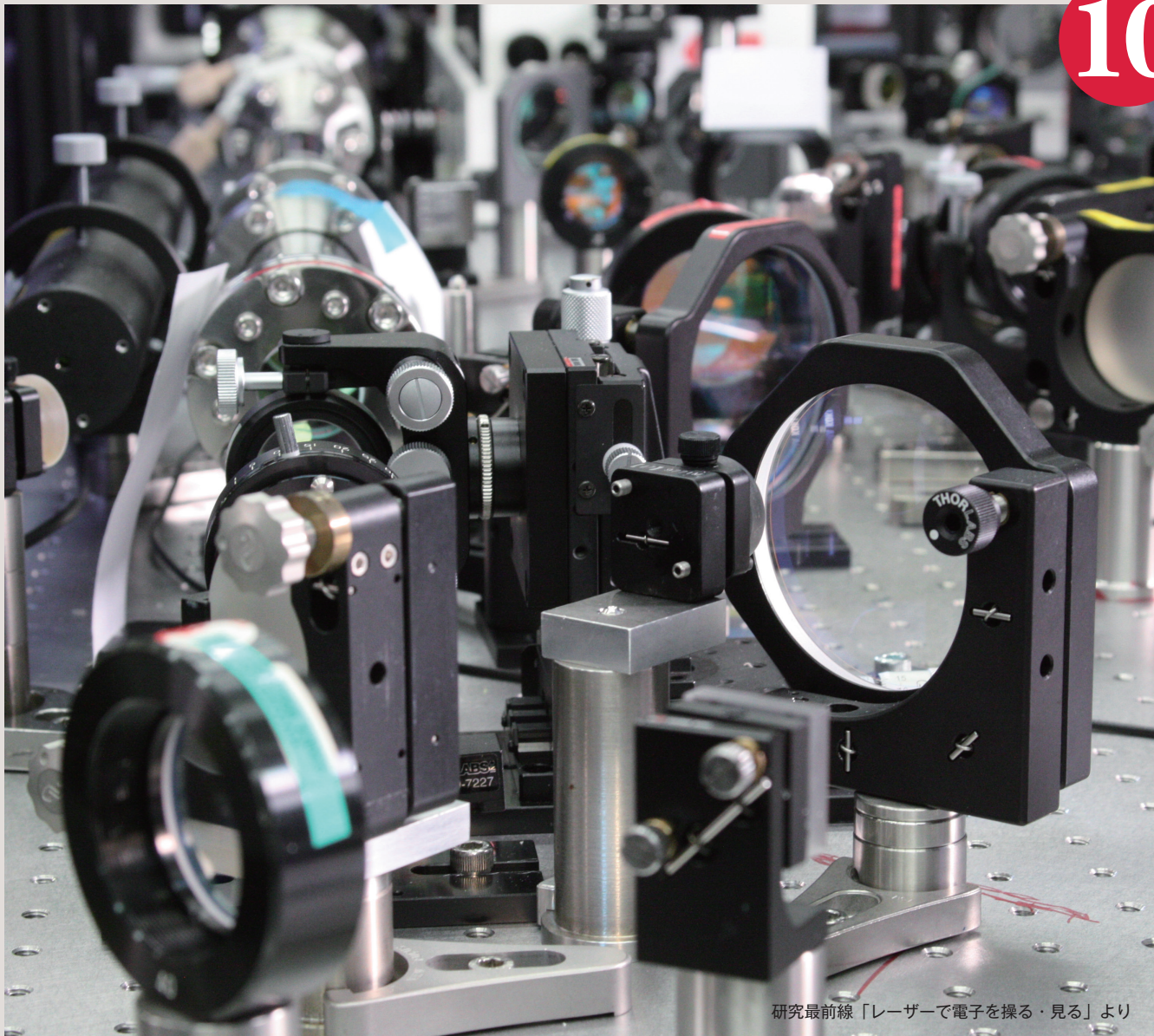


RIKEN

NEWS

No.436 October 2017

10



研究最前線「レーザーで電子を操る・見る」より

研究最前線 02

レーザーで電子を操る・見る

放射性同位体の分離技術とアト秒レーザーの開発

研究最前線 06

糖鎖の分解機構を理解し 難病の治療につなげる

特集 10

牛白血病撲滅へ 「CoCoMo®-BLV検出キット」を発売

FACE 14

統一シミュレーションで
ものづくりの革新を目指す研究者

TOPICS 15

- ・ 林 芳正 文部科学大臣が理研横浜地区を視察
- ・ 大阪地区一般公開のお知らせ
- ・ 2018年度「産業界との融合的連携研究制度」、研究課題の募集を開始

原酒 16

グラウンド

光量子工学研究領域 アト秒科学研究チームが、放射性同位体を分離するレーザー偶奇分離を高効率で行う技術を開発して、大きな注目を集めている。内閣府 総合科学技術・イノベーション会議が主導する革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) の一つとして、「核変換による高レベル放射性廃棄物の大幅な低減・資源化」が実施されており、その一環として行われた研究による成果だ (本誌2017年9月号大特集「LLFP核変換」)。同チームでは、新しいレーザーの開発でも大きな成果を上げている。アト秒レーザーという一瞬の光を使えば、原子中の電子の動きを見ることができると期待されている。しかし従来のアト秒レーザーは低出力なため、さまざまな実験への利用が困難だった。同チームでは、多波長合成レーザー法という独自の手法を開発して世界最高出力のアト秒レーザーを実現した。

レーザーで電子を操る・見る

放射性同位体の分離技術とアト秒レーザーの開発

■ 高レベル放射性廃棄物の大幅な低減・資源化

ImPACTプログラムでは、原子力発電で生じる高レベル放射性廃棄物に含まれる「長寿命核分裂生成物 (LLFP)」を、放射能のない安定な原子核 (安定核) や短寿命の原子核に核変換するとともに、有用な元素を分離回収して資源として再利用することを目指している。

使用済み核燃料には、パラジウム (Pd) やロジウム (Rh) などの有用な元素が含まれている。Pdは自動車の排ガス浄化の触媒などとして使われる。ただ

し、使用済み核燃料に含まれるPdの中には放射能を持つものと安定核が混在しているため、再利用するには、放射能を持つ原子核を分離する必要がある。

そもそも原子は電子と原子核から成り、原子核は、プラスの電荷を持つ陽子と電気的に中性の中性子が結合したものだ。

Pdの原子核は46個の陽子を持つ。陽子数 (原子番号) が原子核の周りを回る電子の数に対応し、元素の種類と化学的性質を決める。ただし、同じPdでも、中性子数の違いにより質量数 (陽子数+

中性子数) が異なる同位体が複数存在し、放射能レベルや崩壊するまでの寿命が大きく異なる。

使用済み核燃料には、7種類のPd同位体 (質量数: 102、104、105、106、107、108、110) が存在する。その中で¹⁰⁷Pdだけが半減期 (放射性同位体が崩壊して数が半分になるまでの時間) が650万年の長寿命放射性同位体であり、核変換の対象となるLLFPの一種だ。残りの6種類は安定核である。

高レベル放射性廃棄物の大幅な低減・資源化を実現するには、安定同位体と放射性同位体を分離することが必要だ。Pd同位体でいえば、7種類から¹⁰⁷Pdだけを分離できれば、残りの安定同位体を資源として利用できる。しかし同位体には化学的性質の違いがないため、化学的手法で¹⁰⁷Pdだけを分離することは不可能である。

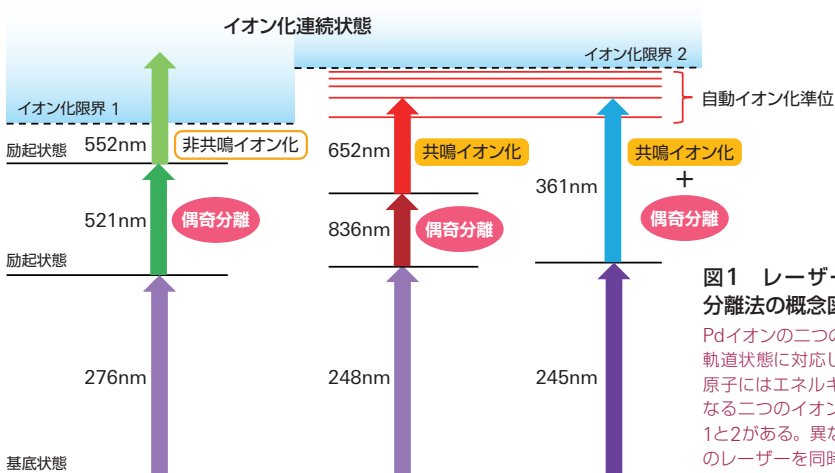


図1 レーザー偶奇分離法の概念図

Pdイオンの二つのスピン軌道状態に対応して、Pd原子にはエネルギーの異なる二つのイオン化境界1と2がある。異なる波長のレーザーを同時に照射して電子を励起させると、①~③とも2段階目で偶奇分離が起きる。質量数が奇数の同位体は、2段階目の偏光を吸収して励起され最終的にイオン化する。偶数の同位体は、2段階目の偏光を吸収せずイオン化しない。

- ① 従来法
従来法では、イオン化連続状態に電子を励起するために光吸収のしやすさは無関係な波長のレーザーを照射していた。そのため、イオン化効率が低かった。
- ② 新規法(3レーザー)
新規法では、特定の自動イオン化準位に共鳴励起することで、イオン化効率を既存法の1万倍に向上させることに成功した。
- ③ 新規法(2レーザー)
さらに2段階目で偶奇分離とイオン化を同時に行う手法により、既存法の10万倍のイオン化効率を達成した。

■ レーザー偶奇分離の10万倍の高効率化に成功

放射能が強く半減期が長い同位体には、質量数が奇数のものが多い。Pdの場合も質量数が偶数の同位体は全て安定核である。使用済み核燃料に含まれる7種類のPd同位体を質量数が偶数と奇数のもので分離 (すなわち偶奇分離) できれば、偶数の安定核を資源として再利用し、LLFPである¹⁰⁷Pdを含む奇

緑川克美 (みどりかわ・かつみ)

光量子工学研究領域
領域長
アト秒科学研究チーム
チームリーダー

1955年、福島県生まれ。工学博士。慶應義塾大学大学院工学研究科電気工学専攻博士課程修了。1983年、理研レーザー科学研究グループ 研究員。1997年、レーザー物理工学研究室 主任研究員。2005年、エクストリームフォトニクス研究推進グループ グループヘッド、テラヘルツ光研究プログラム プログラムディレクター。2008年、先端光科学研究領域 領域長。2013年4月より現職。



数の同位体を核変換の対象にすることができる。

1980年、米国の研究者たちが3種類の波長のレーザー光を使って奇数と偶数の同位体を分離する「レーザー偶奇分離法」を考案した。しかし旧動力炉・核燃料開発事業団によって1995年に行われた試験実験では、偶奇分離効率が低く、実用化に向けて大幅な効率化が必要であることが判明していた。

そこでImPACTプログラムの立ち上げに際して、光量子工学研究領域の領域長であるアト秒科学研究チームの緑川克美チームリーダー (TL) に白羽の矢が立った。「私は、1983年に理研に入ったとき、レーザーでウラン同位体を分離する研究に携わりました。そのような経験から、ぜひ、レーザー偶奇分離法の高効率化を実現したいと思いました。そこで、レーザーを使った分光研究を続けてきた小林 徹とほらさんに担当してもらうことにしました」

レーザーを原子・分子に照射して生じる光やイオンの信号強度を波長ごとに測定することで、原子・分子の性質や電子状態を探ることができる。それが分光研究だ。「レーザー偶奇分離は手持ちの分光装置でできる、とても面白い研究テーマだと思いました」と小林 徹 専任研究員 (以下、研究員)。

ある波長の偏光 (光の電場と磁場が特定の方向に振動する光) を原子に照射すると、質量数が奇数の同位体だけが偏光を吸収して高エネルギー状態に励起され、原子がイオン化する。偶数の同位体はその波長の偏光を吸収しないので

イオン化しない。レーザー偶奇分離法では、そのような光吸収の選択則を利用して偶奇分離を行う。

2017年1月、小林研究員らは、従来法の1万倍の効率でPd奇数同位体だけをイオン化することに成功した。どのような方法で高効率化を実現したのか。「原子に照射するレーザーの波長を変えただけです」と小林研究員は言う。

「従来法では、原子のイオン化が起きる一定以上の高エネルギー状態 (イオン化連続状態) に電子を励起することだけを考えて、原子の光吸収のしやすさを考慮していない波長のレーザーを照射してイオン化していました (非共鳴イオン化)。それが、イオン化効率が低い原因でした」 (図1-①)

小林研究員たちはまず、効率的にイオン化が起きる特定のエネルギー状態 (自動イオン化準位) を実験で探し出した。「自動イオン化準位に共鳴励起できる波長のレーザーを照射する共鳴イオン化により、イオン化効率を格段に向上させることに成功しました」 (図1-②)

小林研究員たちは、さらに2種類の波長のレーザー光で効率よく励起できる波長の組み合わせを見つけて、従来法の10万倍の効率でPd奇数同位体だけをイオン化することに成功した (図1-③)。使用するレーザーの台数が減ることは、処理コスト削減にも大きく貢献するだろう。

ImPACTプログラムが核変換の主な対象にしているLLFPには、¹⁰⁷Pdのほか、セシウム-135 (半減期230万年) やジルコニウム-93 (半減期153万年)、セレン-79 (半減期29万5000年) があ

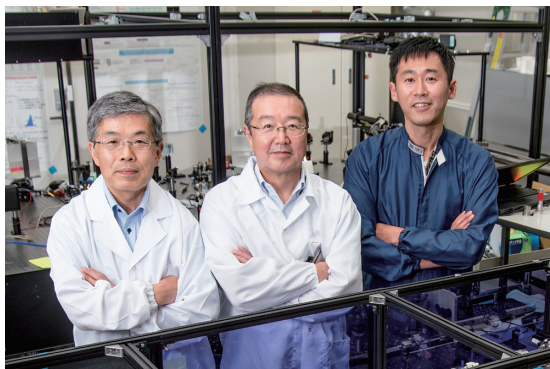
る。「私たちはジルコニウム同位体の偶奇分離の実験も始めています。セレンにも偶奇分離の手法が使えますが、セシウムの場合は安定核も奇数同位体なので、別の分離法の開発が必要です」と小林研究員。

■ さらに5万倍の効率化を目指して

高レベル放射性廃棄物の低減・資源化を実用化するには、偶奇分離のイオン化効率をさらに向上させる必要がある、と緑川TLは指摘する。「100万kW級の原子炉1基分で発生するPd同位体を処理するには、1日当たり50gのイオン化が必要とされていますので、それが目標です。現在、小林さんたちが開発した手法でイオン化できるのは1日当たりせいぜい0.001gなので、約5万倍の効率化が必要です」

現在のレーザーの強度でも、理論的には1日当たり50gのイオン化は十分に可能だ、と小林研究員は言う。「課題は、いかにたくさんの数の原子に効率よくレーザー光を照射できるかです。ミラーで100回レーザーを往復させながら原子に当てれば、100倍ほどイオン化効率が上がると期待して、試験装置の開発を進めているところです」

その方法で100倍の効率を達成できたとしても、5万倍という目標を達成するには、さらに500倍の効率化が必要だ。偶奇分離する原子を容器内で気化させてレーザーを当てているが、容器内の圧力を10倍にして原子を高密度にすれば、イオン化効率が10倍ほど向上するかもしれない。



左から、アト秒科学研究チームの小林 徹 専任研究員、緑川克美チームリーダー、高橋栄治 専任研究員。

撮影：STUDIO CAC

「レーザー発振技術の発展にも大きく期待しています」と小林研究員は語る。偶奇分離に用いるレーザーはパルス光として繰り返し発振される。現在、Pd偶奇分離には、毎秒10パルス（10Hz）で波長が245nmと361nmの紫外線レーザーを照射している（図1-③）。「波長が長いレーザーに比べて、波長の短い紫外線レーザーの出力は低いという現状もあります。出力が高く、発振回数がkHz級の紫外線レーザーが開発されれば、偶奇分離の処理能率をさらに大きく向上できるはずです」と小林研究員。

■ 出力が極めて低いアト秒パルス

次に、レーザー発振技術の最前線を紹介します。波長や位相（波の山や谷の位置）がそろった光であるレーザーは、極めて短い時間だけ光るパルスをつくることできる。パルスをフラッシュ撮影のように使うことで短時間の現象の観測

が行われている。1990年代、光る時間（パルス幅）がフェムト（ 10^{-15} = 1000兆分の1）秒のレーザーが普及し始め、化学反応によって分子を構成する原子の原子核が動いて、分子の形が変わったりする過程を観測することができるようになった。

ただし、化学反応で最初に動くのは電子だ。それに追従するように原子核が動く。従って、化学反応をさらに深く理解するためには、電子の動きを観測することが望まれる。それには電子が動く時間スケールであるアト（ 10^{-18} = 100京分の1）秒のパルスが必要だ。

2001年、欧州のグループがアト秒レーザーの発振に成功したと発表した。しかし現在でも、アト秒レーザーはフェムト秒レーザーほどには普及していない。それは、アト秒レーザーの出力エネルギーがナノジュール（nJ）程度と極めて低いため利用実験がしにくいからだ。

■ アト秒パルスは波長変換でつくる

なぜ、アト秒レーザーの出力は低いのか。「波長が短い光でなければアト秒パルスはつくれません。波長800nmの光の波が1回振動するのに、約2.6フェムト秒かかります。波長300nmでやっと1フェムト秒を切ります。アト秒パルスをつくるには、波長100nm以下の光が必要なのです。レーザー発振にはレーザー媒質と呼ばれる物質が必要ですが、波長100nm以下でアト秒パルスを発振できるようなレーザー媒質は存在しません」と高橋栄治 専任研究員（以下、研究員）は説明する。

では、どのようにしてアト秒パルスをつくるのか。強度の強いフェムト秒レーザーを励起光としてキセノンなどの希ガスに照射する。励起光の強度があるレベル（高調波発生閾値）を超えた際に、レーザー電場により電子が原子から離れてイオン化され、その電子が原子に再結合することがある。その再結合のときに、励起光の波長の数十分の1から数百分の1に波長が短くなった光（高次高調波）が発生する。

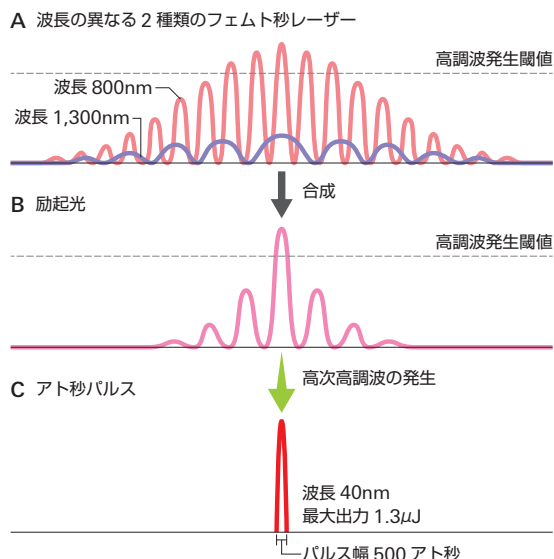
「その現象を利用して近赤外域のフェムト秒レーザーを波長変換してアト秒レーザーにします。しかし波長変換によって、出力が励起光の10万分の1から100万分の1に低下します。そのため、アト秒パルスは低出力、つまり暗いのです」と高橋研究員。

■ 2種類のレーザー波長を合成して、世界最高出力を実現

アト秒パルスの出力を上げるにはどう

図2 多波長合成レーザー法の概念図

時間的に単一なアト秒パルスをつくるには、レーザー強度（縦軸）が高調波発生閾値を1回だけ超える励起光をつくる必要がある。既存のフェムト秒レーザーでは、そのような励起光は低出力なものしかつくれなかった。高橋研究員たちは、高出力の2種類の波長のフェムト秒レーザーを合成することで高出力の励起光をつくり、希ガスの中のたくさんの原子で高次高調波を発生させることで、世界最高出力のアト秒パルスを実現した。



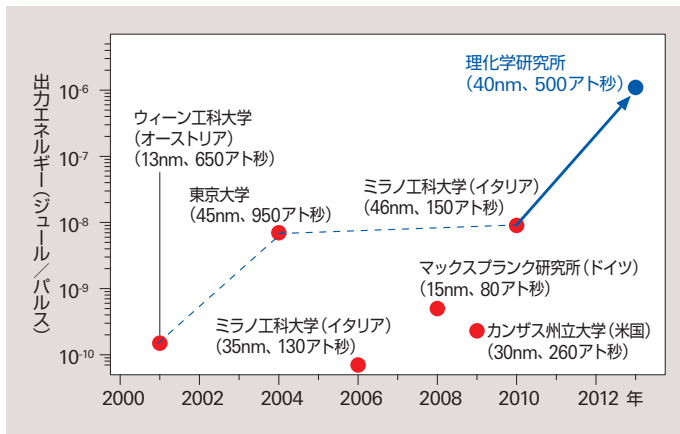


図3 各研究機関が開発したアト秒レーザー

カッコ内は、波長とパルス幅。

すればよいのか。「波長を変換する前の励起光の出力を高くして、希ガス中のたくさんの原子で効率よく高次高調波が発生するようにする必要があります」と高橋研究員。

時間的に単一なアト秒パルス(図2C)を発生させるには、レーザー強度が1回だけ高調波発生閾値を超えるような励起光(図2B)を希ガスに当てる必要がある。既存のフェムト秒レーザーでは、そのような励起光は低出力なものしかつくれなかった。すると希ガス中のわずかな原子でしか高次高調波が発生しない。そのため発生するアト秒パルスは非常に低出力だった。

そこで高橋研究員たちは、独創的な手法を考案した。「既存のフェムト秒レーザー装置を2台使った多波長合成レーザー法を開発しました。高出力化が可能な波長の異なる2種類のフェムト秒レーザーを時間的に干渉させて高出力の励起光を合成して、希ガス中のたくさんの原子で高次高調波を発生させるのです」(図2A)

高橋研究員たちは2013年、波長800nmと1,300nmのフェムト秒レーザーを合成することで高出力の励起光をつくり、それを波長変換することで、波長40nm、パルス幅500アト秒の単一パルスをつくることに成功した。その出力は最大1.3マイクロジュール(μJ)と、既存のアト秒レーザーの出力であるナノジュールより100倍以上高い世界最高出力のアト秒パルスだ(図3)。

世界最高出力を達成するために、高橋研究員たちは、もう一つの独自手法も取り入れた。「高次高調波が発生する強度の励起光をなるべく大きな断面積で希ガスに当てた方が、ガス中のたくさんの原子で高次高調波が発生して、高出力のアト秒パルスを発生できます。そのために私たちが2001年に提案・実証したルーズフォーカス法と呼ばれる高調波エネルギースケールリング法を用いました」

■ 電子の動きを見る時代へ

アト秒パルスの出力を高めると、何が可能になるのか。分光実験では、一つのパルスを二つに分岐させ、一方をポンプ光として原子・分子に当てて反応をスタートさせ、ある一定の時間間隔後に、もう一方のパルスをプローブ光として原子・分子に当てて観測するポンプ・プローブ法が広く用いられている。

しかし、アト秒パルスは出力が弱いいため、それを二つに分けると弱くなり過ぎて観測が困難になる。そこでポンプ光だけにアト秒パルスを使い、プローブ光にはフェムト秒パルスを使うといったことが行われている。すると、電子の動きがぼやけて見えてしまう。高橋研究員たちがアト秒パルスの出力を100倍以上に高めたことで、ポンプ光とプローブ光の両方にアト秒パルスが使えるようになった。電子の動きがはっきり見えるようになるはずだ。

「高出力のアト秒パルスは、化学だけ

関連情報

- 2017年1月10日プレスリリース
パラジウム同位体を選択的・高効率に分離するレーザー技術
- 2013年10月25日プレスリリース
世界最高出力の孤立アト秒パルスレーザーを開発

でなく電子工学の発展にも大きく貢献するはずです」と緑川TLは指摘する。理研の創発物性科学研究センターでは、強相関電子系という物質で起きる新しい現象を利用して、高性能の太陽電池や省エネルギー機器の開発に貢献することを目指している。強相関電子系は、物質中の電子が強く相互作用することで、わずかな刺激で絶縁体が電気を通す金属に変わったりする。「そのときの電子の動きをアト秒パルスで観測することで、強相関電子系の物性をさらに深く理解できるようになるでしょう」と緑川TL。

アト秒パルスの活用は、基礎研究だけでなく、さまざまな応用研究、イノベーションにとっても重要だ。欧州では、世界初のアト秒光源共同利用施設「ELI-ALPS」の建設が進められており、2018年に共同利用が開始される予定だ。ELI-ALPSでは、高橋研究員たちが考案した高調波エネルギースケールリング法が採用される。

一方、高橋研究員たちは、多波長合成レーザー法をさらに発展させる実験を進めている。「3種類の波長のフェムト秒レーザーを合成して波長変換することで、波長10nm以下、100アト秒を切る高出力のアト秒パルスの発生を目指しています。それにより、空間と時間の分解能をさらに高めて電子の動きを観測できるようになります」

アト秒レーザーで電子の動きを見てサイエンスやイノベーションを進める時代が本格的に到来しようとしている。

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

「先日、^{エヌグリワン} *NGLY1*欠損症の患者さんとその家族がつくるグレース科学財団の会議があり、出席してきました」とグローバル研究クラスタ システム糖鎖生物学研究グループ 糖鎖代謝学研究チームの鈴木 匡^{だだし}チームリーダー (TL)。*NGLY1*欠損症は、発育不全や四肢の筋力低下、てんかん、涙が出ないなど全身的に重篤な症状を呈する疾患である。患者さんは世界全体で50人ほどで、治療法は見つかっていない。糖鎖脱離酵素Ngly1をつくる *NGLY1*遺伝子の変異によって引き起こされることが分かっている。その遺伝子を発見したのが、鈴木TLだ。「患者さんにお会いすると、何とかして治療法を見つけたい、という思いがいつそう強くなります。私は、糖鎖の代謝、特に分解機構の全容を明らかにしたいという自分の興味から基礎研究を続けてきました。全ての始まりは1991年。それが今、疾患の治療につながりつつある。不思議な感じがします」糖鎖の分解機構の研究の歩み、そして*NGLY1*欠損症をめぐる最新研究を紹介しよう。

糖鎖の分解機構を理解し難病の治療につなげる

■ 哺乳動物の細胞質に糖鎖脱離酵素^{ヒエスジーエス} PNGaseを発見

1991年、鈴木TLは東京大学理学部生物化学科の4年生だった。糖鎖生物学が専門の井上康男 教授の研究室に入り、卒業研究に取り組んだ。「学会で、哺乳動物細胞の培養液中に遊離した*N*型糖鎖が見つかったという発表があった。ということは、哺乳動物にも糖タンパク質から*N*型糖鎖を切り取る酵素があるに違いない。その酵素を探しなさい、と井上先生に言われました」と鈴木TLは振り返る。

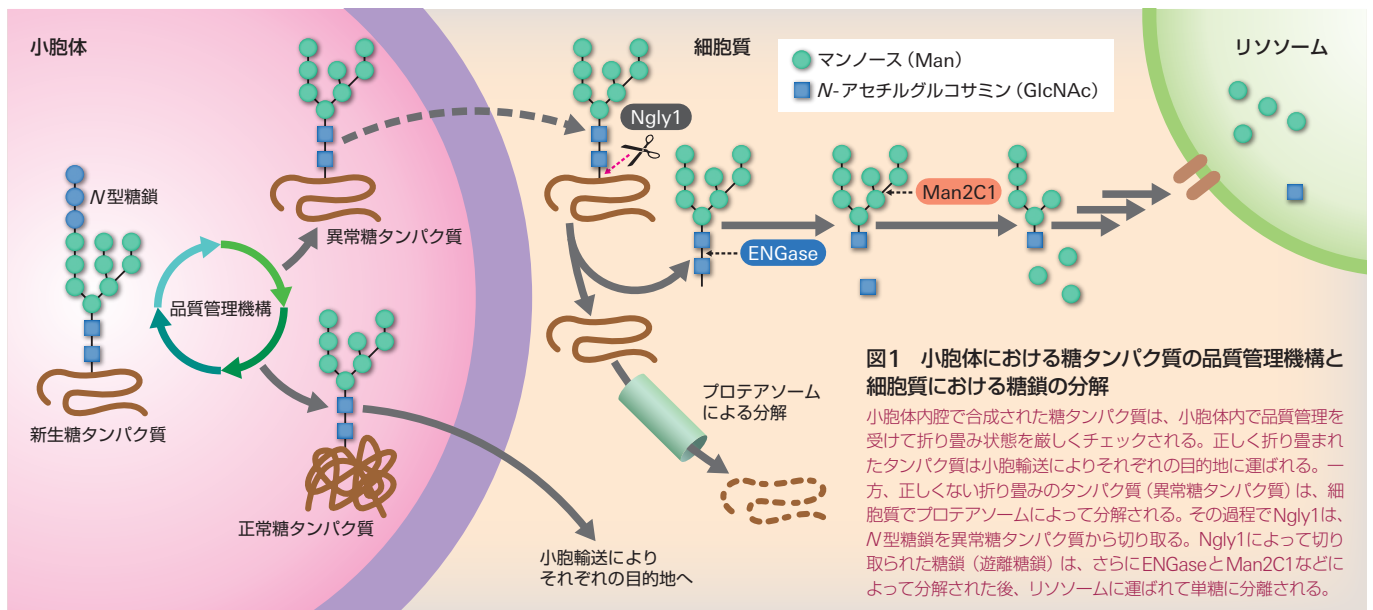
糖鎖とは、グルコースやフコースなどの単糖が連なったものである。糖鎖の機能は、エネルギー源となったり生物の体

を構成したりすることだと、かつては考えられていた。今では、ほかにも多様な機能を持つことが明らかになっている。例えば、タンパク質や脂質に結合して糖タンパク質や糖脂質として細胞膜に埋め込まれ、細胞の表面からひげのように出て、情報伝達や、免疫やホルモンの働きの調整などを担っている。また、細胞膜にある糖タンパク質だけでなく、多くのタンパク質には糖鎖が付いていることが分かってきた。糖鎖は、タンパク質が正常に働くために不可欠なのだ。

糖鎖は、糖転移酵素によって糖が1個ずつ付加されることでつくられる。一方、タンパク質や脂質に付いている糖鎖を切るのが糖鎖脱離酵素だ。タンパク質を

構成するアミノ酸の一種、アスパラギンに結合している糖鎖を*N*型糖鎖という。それを切るのが*N*型糖鎖脱離酵素で、ペプチド:*N*-グリコナーゼ (PNGase) と呼ばれる。PNGaseは、まずアーモンドの種子で発見された。その後さまざまな植物や細菌で発見されているが、哺乳動物にはないというのが定説になっていた。「当時、私はジャズバンドの活動に熱中していて、不真面目な学生でした。そんな学生に重要な研究テーマは任せられない。あるかないか分からない酵素を探すというのは、ちょうどいい研究テーマだったのでしょう (笑)」

鈴木TLは、生来の凝り性もあって、試行錯誤しながら実験を重ねていった。



鈴木 匡 (すずき・ただし)

グローバル研究クラスタ
システム糖鎖生物学研究グループ
糖鎖代謝学研究チーム
チームリーダー

1969年、宮城県生まれ。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。米国ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校ポストドクトラルフェロー、科学技術振興事業団（JST）さきがけ研究21研究者、大阪大学大学院医学系研究科21世紀COEプログラム特任准教授などを経て、2007年10月より現職。



すると、哺乳動物の細胞質にPNGaseがある、という結果に至った。「井上先生に報告すると、そんなはずはないと言うのです。探せと言われてたものが見つかったので、私は純粋に喜んでいたので……」。当時、糖鎖を分解する酵素は細胞内小器官のリソソームにあり、細胞質にはない、というのが常識だったのだ。

鈴木TLは実験を重ね、哺乳動物の細胞質にPNGaseが存在することを示すデータを集めていった。そして、1993年に論文発表した。「PNGaseがなぜ、ないはずの細胞質にあるのだろう。それを知りたくて大学院に進みました」

■ 酵母にもPNGaseを発見

鈴木TLは、PNGaseの遺伝子を突き止めることを目指した。PNGaseを精製し、アミノ酸配列を調べ、遺伝子を同定するのだ。「酵素の精製はとても大変なんです。研究室に泊まり込んで実験をしていましたが、博士課程修了までに遺伝子を突き止めることができませんでした。中途半端な状態でやめるわけにはいかない、どうしてもPNGaseの研究を続けたい、と進路を探しました」。井上教授からは対象とする生物種を変えることを条件に研究の継続の許可を得て、米国ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校のウィリアム・レナーツ博士のもとで酵母のPNGaseの研究を始めることに。1997年7月に渡米した。「その2週間後くらいに、『酵母にPNGaseはない』という論文が出たのです。私の研究者人生はこれで終わりだ、と思いましたね。でも、ほかに進む道はありません。酵母

にPNGaseの酵素活性があるかどうかを調べる実験を続けていました」。そして、ついに酵母にもPNGaseがあることを発見。「こうした経験から、ほかの人が言っていることをうのみにせず自分で確かめる癖ができました」

次にやるべきは、酵母のPNGaseの遺伝子を突き止めることだ。「酵素を精製するという大学院生のときと同じ方法では、数年かけても遺伝子を同定できない可能性がある。そこで、遺伝学だ！と思ったのです。遺伝学については何も知りませんでした……。」。ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校は酵母の研究が盛んで、実験に使える変異株が多数あり、相談に乗ってくれる研究者もたくさんいた。さらに当時、全ての遺伝子を1個ずつ欠損させた酵母をつくる国際プロジェクトが行われていた。「場所や人、技術の進歩など、いくつもの幸運が重なり、酵母のPNGaseの遺伝子を同定することができました」

■ 哺乳動物のN型糖鎖脱離酵素をNGLY1と名付けた理由

PNGaseの遺伝子を同定したという論文を2000年に発表すると、鈴木TLのもとには遺伝子を欲しいという依頼がたくさん来た。「1991年に酵素活性を見つけてから2000年に遺伝子を同定するまで、この酵素は私だけの子どもでした。これからは、私のもとを巣立ってみんなのものになるんだな、と少し寂しい思いがしました」と鈴木TL。「でも3年もすると、誰も注目しなくなり、また私のところに戻ってきました(笑)」

PNGaseの遺伝子を欠損させた酵母は特に異常が見られないため、重要な働きはしていないと考えられ、研究者たちの興味を引かなかったのだ。でも、鈴木TLは違った。ほかの生物種にも、酵母のPNGaseの遺伝子と似た機能を持った遺伝子（オーソログ）があるのではないかと考え、調べていった。すると、マウスに酵母のPNGaseの遺伝子のオーソログがあることが明らかになった。鈴木TLはマウスのその遺伝子を同定し、*NGLY1*と名付けた。

「*PNG1*でもよかったのですが、分裂酵母で同じ名前、違う機能の遺伝子があって紛らわしいことから、やめました。しかもペプチド：N-グリカナーゼと呼ぶのは私たちくらいで、ほかの研究者はN-グリカナーゼと呼んでいました。だったら、*NGLY1*にしよう決めました。なぜ1が付いているのか、とよく聞かれるのですが、酵母では遺伝子の名前に数字を付けるというルールがあるのです。哺乳動物ではそういうルールはないということを知りました」

■ 細胞質における糖鎖分解

NGLY1 遺伝子からつくられる酵素Ngly1はどういう働きをしているのだろうか。「一言で言えば、ごみ処理です」と鈴木TL。

タンパク質は、遺伝子の情報に従ってアミノ酸が連なった鎖がつくられ、それが立体的に折り畳まれることで完成する。タンパク質が正しく機能するには正しく折り畳まれている必要があるため、立体構造をチェックする品質管理機構



写真提供：Grace Science Foundation (撮影：Ms. Angelique Wilson)

図3 グレース科学財団の会議の様子

2017年7月、鈴木TLと患者さん。グレース科学財団は、ウィルジー夫妻の娘グレースが *NGLY1* 欠損症と診断されたことをきっかけに2014年に設立された財団で、*NGLY1* 欠損症の治療法開発に対する助成や、希少疾患研究全般を躍進させるための啓発活動を行っている。

が備わっている (図1)。合成されたタンパク質には小胞体で *N* 型糖鎖が付けられる。そして構造チェックに合格したタンパク質は細胞膜や細胞外へ運ばれ、不合格になったタンパク質は細胞質へ放出されるのだ。

不合格になったタンパク質は速やかに分解されなければ、細胞の機能に異常を来してしまう。そこで働くのが *Ngly1* だ (図1)。*Ngly1* はタンパク質に付いている *N* 型糖鎖を根元から切り取る。糖鎖が切り取られたタンパク質は、細胞内

小器官のプロテアソームでアミノ酸に分解される。一方、タンパク質から切り取られた遊離糖鎖は、エンド-β-*N*-アセチルグルコサミニターゼ (ENGase) や細胞質マンノシダーゼ (Man2C1) という糖鎖脱離酵素によってさらに分解され、リソソームに運ばれて単糖に分離される。こうした細胞質での糖鎖の分解は、鈴木TLによって明らかになってきた。

鈴木TLは2001年に帰国し、東京大学や大阪大学で研究を進め、細胞質における糖鎖の分解機構を詳しく知るため、*Ngly1* の遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作製。ところが、発生段階の異常によって生まれてこなかった。次に、ENGaseの遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを作製してみた。「ENGaseの酵素活性は1970年代に発見されていましたが、遺伝子は同定されていませんでした。私は大学院時代、PNGaseとともにENGaseについても遺伝子を突き止めることを目指していました。1997年、米国に行く直前にENGaseの精製には成功したのですが、ようやく2001年に遺伝子が同定できて2002年に論文発表しました。それによってENGaseのノックアウトマウスが作製できるようになったのです」と鈴木TL。ENGaseのノックアウトマウスは、何の異常も見られなかった。「一方は生まれず、一方は異常がない。これでは機能解明の糸口がつかめません。このころは前に進めず、悶々としていました」

理研で研究チームを立ち上げたのは、そんな状態だった2007年だ。突破口を見つけようと、*Ngly1* とENGaseの遺伝

子を両方欠損させたダブルノックアウトマウスを作製した。「*Ngly1* の遺伝子をノックアウトしたマウスは生まれてこないで、ダブルノックアウトマウスも生まれてこないだろう」と思い、胎児の細胞を調べようと考えていました。ところが、なんと生まれてくる個体がいたのです」と鈴木TLは興奮気味に話す。「*Ngly1* とENGaseは同じ反応経路上にあることが分かっています。反応経路は川の流れるようなもので、上流をせき止めたら、下流で流れを復活させることはできません。ところが、上流に位置する *Ngly1* を欠損させると致死であるのに、下流に位置するENGaseも一緒に欠損させると一部は生まれてくる (図2)。何か不思議なことが起きていると感じました」

■ ENGase阻害薬によって *NGLY1* 欠損症を治療

しばらくして鈴木TLに大きな転機が訪れた。「学会で、*NGLY1* 遺伝子の欠損によって起きるヒトの疾患があるという話を耳にしたのです。それが *NGLY1* 欠損症でした。2012年に論文が出ていますが、私が知ったのは2013年です」

患者さんとその家族によって設立されたグレース科学財団からも *NGLY1* 欠損症の研究への協力要請が来た (図3)。「彼らに *Ngly1* とENGaseのノックアウトマウスの話をしたら、『ENGaseの機能を阻害したら治療できるかもしれないということですよ』と返ってきました。私はそれまで疾患を意識せずに研究していたので、『そうなの?』と聞き返してしまいました」。その後、グレース科学財団

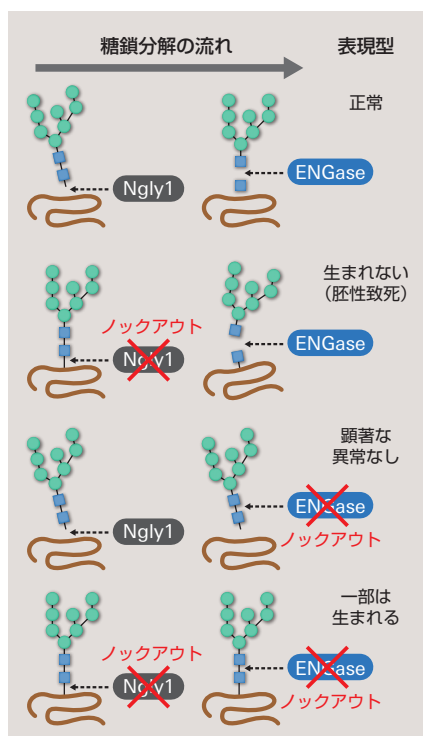
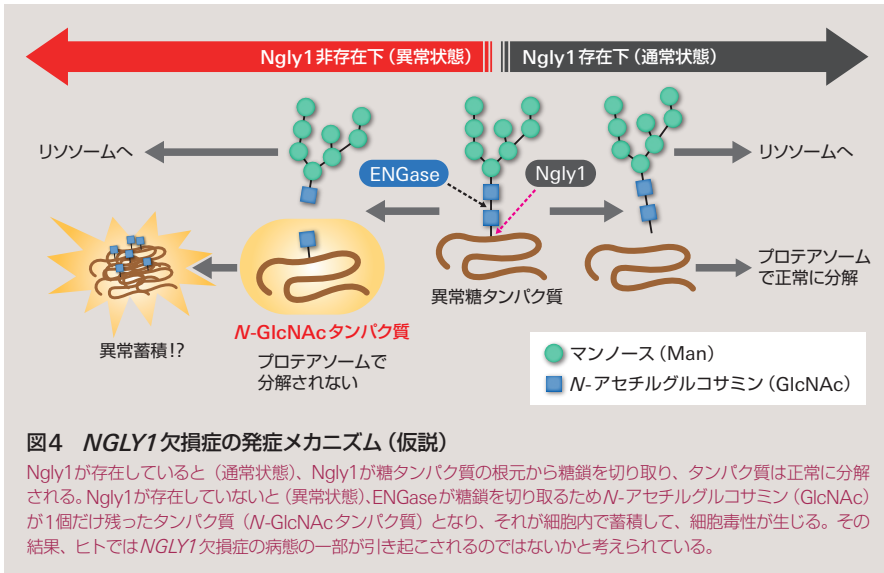


図2 *Ngly1* とENGaseの遺伝子をノックアウトしたマウスの表現型

Ngly1 を欠損させたマウスは発生過程で異常が起きて生まれない。ENGaseを欠損させたマウスには顕著な異常は見られない。*Ngly1* とENGaseの両方を欠損させると、生存可能なマウスが一部生まれた。この結果は、*NGLY1* 欠損症ではENGaseの機能を阻害することで、その症状を抑えることができる可能性を示している。

関連情報

- 2017年4月22日プレスリリース
NGLY1欠損症の治療標的候補の発見
- 2016年2月16日プレスリリース
糖鎖の新しい代謝機構を解明
- 2015年1月20日プレスリリース
Ngly1タンパク質の欠損によりタンパク質分解反応に異常



になる、というのだ。Ngly1がタンパク質からN型糖鎖を切り取る時、糖鎖が結合していたタンパク質中のアスパラギンがアスパラギン酸に変換される。それによってタンパク質の性質が大きく変わる。NGLY1の変異によって異常なタンパク質が分解されずに蓄積するだけでなく、転写因子が機能しなくなることで、さまざまな症状が出ている可能性もある。

「もう20年以上前になりますが、修士2年生のときに、PNGaseの生理機能の可能性について総説を書きました。そこではごみ処理以外にも、生理活性を持った分子をつくることを挙げています。当時は妄想でしたが、実際にあることが分かってきたというのは面白いですね」

最近ではNGLY1欠損症に関連した研究で注目を浴びている鈴木TLだが、今後の展望をこう語る。「NGLY1欠損症に関しては研究者も増えているので、私がやらなくても進むでしょう。しかし、糖鎖の分解機構の研究をやっているのは、現在のところ私くらいです。細胞質における糖鎖分解では、まだ遺伝子が同定できていない酵素やトランスポーター(膜輸送体)がたくさんあります。その中にはNgly1のように疾患の原因になっているものがあるかもしれません。糖鎖の分解機構の全容を明らかにすることが必要です。私がやめてしまったら、誰もやらない。石にかじりついてでもやろうと思っています。道なき道を行くのも、また楽しいものですよ」

(取材・執筆:鈴木志乃/フォトクリエイト)

と、財団の設立者であるウィルジー夫妻の友人である楽天(株)の三木谷浩史さんからサポートを受け、マウスを用いた研究を継続。「彼らの援助のおかげで論文発表までこぎ着けることができました。本当に感謝しています」

NGLY1遺伝子の変異がなぜNGLY1欠損症を引き起こすのだろうか。Ngly1が存在すると、糖タンパク質に付いているN型糖鎖を根元から切り取り、タンパク質は正常に分解される(図4右)。一方、Ngly1が存在しないと、ENGaseが糖タンパク質に付いているN型糖鎖を切り取るが、タンパク質にN-アセチルグルコサミン(N-GlcNAc)という単糖が1個だけ残る(図4左)。このN-GlcNAcタンパク質の一部はプロテアソームでは分解されず細胞内に蓄積してしまう。「GlcNAcタンパク質の蓄積がさまざまな症状を引き起こしているのではないかと考えています。だとしたら、ENGaseの働きを阻害することでN-GlcNAcタンパク質が蓄積しなくなり、NGLY1欠損症を治療できる可能性があります。現在、理研の創薬・医療技術基盤プログラムにおいてNGLY1欠損症の治療薬となるENGase阻害剤の開発を目指し、製薬企業と共同研究を進めています」

■ iPS細胞を用いて治療薬を開発

2017年3月、武田薬品工業(株)と京都

大学iPS細胞研究所(CiRA)の共同研究プログラム「T-CiRA」で、鈴木TLをリーダーとするプロジェクトがスタートした。鈴木TLが進めてきた基礎研究に、CiRAが培ってきたiPS細胞技術と武田薬品が持つ創薬基盤を組み合わせることで、NGLY1欠損症の治療薬の開発を目指す。

現在、3人のNGLY1欠損症の患者さんの体細胞から作製したiPS細胞を実験に用いているが、鈴木TLは、さらに増やしていきたいと考えている。「NGLY1欠損症の患者さんはNGLY1遺伝子に異常があるのは同じですが、症状はそれぞれ違い、とても軽い患者さんもいます。遺伝的背景が大きく影響しているのだと考えられるため、多くの患者さん由来のiPS細胞で実験を行うことは重要です」と鈴木TLは言う。「CiRA所長の山中伸弥先生からは、『鈴木TLの“NGLY1ラブ”で何とかiPS細胞を用いた治療薬の開発に道筋をつけてくれ』と言われていました。プロジェクトのメンバーみんなが大きな熱意を持って取り組んでいますから、明るい未来があると信じています」

■ Ngly1のもう一つの機能

Ngly1は、タンパク質の品質管理におけるごみ処理を担っている。しかし、ほかにも重要な働きがあるらしい。Ngly1によって糖鎖が切り取られることでタンパク質が転写因子として機能できるよう

牛白血病ウイルス (BLV) によって引き起こされる悪性Bリンパ腫である地方病性牛白血病は、日本を含めた全世界にまん延し、畜産業に甚大な被害を及ぼしている。しかし治療がなく、BLVを体内に保有する牛を見つけて隔離・淘汰し、感染の拡大を防ぐことが唯一有効な対策である。そうした中、理研 伊藤ノノ工医学研究室の 間 陽子 研究員と竹嶋伸之輔 研究員 (研究当時は分子ウイルス学特別研究ユニット所属) は、理研ベンチャーの株理研ジェネシスと共に、BLV 遺伝子の量を測定できる検査試薬を開発。さらにその技術をもとに、BLVの有無を簡便に調べることができる「CoCoMo[®]-BLV検出キット」を開発し、2017年3月に発売した。BLVを検出する動物用体外診断用医薬品としては日本初である。CoCoMo[®]-BLV検出キットの特徴と発売までの経緯、そして今後の展望について、間研究員と竹嶋研究員、理研ジェネシスの村松祐理さん、望月順一朗さん、永富佐江子さんに聞いた。

牛白血病撲滅へ 「CoCoMo[®]-BLV検出キット」を発売

■ 世界中の畜産農家を苦しめている牛白血病

—牛白血病とは、どういう病気ですか。

問：私たちが研究しているのは地方病性牛白血病で、レトロウイルスの一種である牛白血病ウイルス (BLV) の感染によって引き起こされます。BLVに感染しても大部分の牛は無症状ですが、一部は数年の潜伏期を経てリンパの腫れや食欲不振、下痢などの症状を示し、死に至る深刻な病気です。発症牛は食肉にできず、廃棄することが義務付けられています。牛白血病を発症しなくても、乳房炎やほかの感染症にかかりやすくなったり、妊娠しづらくなったり、畜産物の生産性が著しく低下したりするため、BLVの感染によって畜産農家は大きな経済的損害を受けます。

—どのような対策が取られてきたのでしょうか。

問：BLVに感染しても牛白血病を発症するのは2~5%、しかも感染から3~10年後です。そのため多くの国で放置されています。しかし、無症状でもBLVは血液や乳汁を介して別の牛へ

感染します。BLVが発見されたのが1969年。気が付いたら世界中にまん延してしまっていたのです (図1)。ワクチンや治療法は確立されていないため、感染拡大を防ぐことが重要です。

牛がBLVに感染しているかどうかは、血液を採取してBLVに対する抗体の有無や量を調べる方法が一般的でした。抗体はBLVが体内に侵入して免疫システムが働くにつくられますが、抗体の量が多くてもBLVが体内に存在しない場合や、逆に抗体の量が少なくてもBLVが体内に存在している場合があります。また、抗体は乳汁を介して子牛に移行するため、生後6カ月以内の子牛の場合、抗体の有無ではBLVに感染しているかどうか分かりません。牛がBLVに感染しているかどうかを正しく知るには、ウイルスの遺伝子の量を調べる必要があります。そこで私たちは、牛白血病で苦しんでいる畜産農家や家畜を救うために、血液中のBLV 遺伝子の量を正確に測る方法を開発したいと考え、取り組んできました。

■ 染色体に組み込まれたウイルス遺伝子の量を正確に測る

—BLVの遺伝子の量をどのように測定するのですか。

竹嶋：BLVはレトロウイルスで、宿主のDNAに自分の遺伝子を組み込んでしまいます (図2)。宿主のDNAに組み込まれたウイルスの遺伝子はプロウイルスと呼ばれます。プロウイルスが複製されることでウイルスが増殖し、やがて発症します。

遺伝子の検出には、リアルタイムPCRという手法が使われます。具体的には、まず細胞からDNAを抽出し、プライマーと蛍光プローブを加えます。プライマーとは測定したい遺伝子のDNA末端部と相補的な塩基配列を持つDNA断片のことで、目的の遺伝子にプライマーが結合するとその遺伝子だけが増幅されます。蛍光プローブは目的の遺伝子だけを光らせるように設計されているため、蛍光によってその遺伝子の有無が分かります。また蛍光の強さによって遺伝子の量も分かることから、

写真提供：理研ジェネシス



図1 国内の牛白血病の発生状況

牛白血病は牛や水牛の病気、地方病性と散発性がある。地方病性が大部分を占め、牛白血病ウイルス (BLV) の感染によって引き起こされる。散発性の原因は不明。牛白血病は日本では1998年から監視伝染病として発生報告が義務付けられ、発生数は年々増加している。発生数は農林水産省「監視伝染病発生状況の累年比較」より。

後列左から、理研ジェネシス 営業・企画部 マネージャーの永富佐江子さん、遺伝子解析部臨床シーケンス受託課課長の村松祐理さん、薬事統括部の望月順一朗さん。前列左から、理研の間 陽子 研究員、竹嶋伸之輔 研究員。



この手法は定量PCR（Quantitative PCR、q-PCR）とも呼ばれます。私たちはBLV遺伝子を定量的に計測できるq-PCR法の開発に取り組んできました。

問：一番苦労したのはプライマーですね。レトロウイルスは変異が激しく、遺伝子の塩基配列がどんどん変わっていきます。牛がBLVに感染しているかどうかを調べるには、変異株を全て、取りこぼしなく増幅して検出する必要があります。そこで、酪農学園大学の遠藤大二教授に相談しました。遠藤教授が開発したCoordination of Common Motif (CoCoMo) アルゴリズムを用いると、考え得る全ての変異株を増幅できるプライマーを設計できるのです。そして、72種類のプライマーを設計していただきました。当初遠藤先生は、「ゴールデンプライマーと呼んでほしい」とおっしゃっていました。私が相談の電話をしたのがゴールデンウィーク中だったので、休み返上でずっとこのプライマーのことを考えていたから、と。

竹嶋：72種類のプライマーについてテストを行い、最適なプライマーを選びました。このプライマーを用いると 1.3×10^7 種類ものBLV変異株を増幅できます。

問：これまでもBLV遺伝子を定量できる手法はありましたが、検出できる変異株が限られている上に、同じ試料でも装置の状態などによって検出できる遺伝子の量が異なることが問題になっていました。そこで私たちは、血液に含まれる牛のBoLA-DRAという遺伝子を同時に増幅・検出することで、試料中の細胞数も推定できるようにしました。これによって細胞10万個当たりのBLV遺伝子の量を求めることが可能になり、測定精度が高くなったのです。

竹嶋：私たちはこの手法を「CoCoMo® BLV q-PCR法」と名付け、2010年に特許出願しました。

■ 農林水産省の事業として検査試薬を全国配布

— CoCoMo® BLV q-PCR法は注目されたそうですね。

問：農林水産省に興味を持っていただきました。そして2011年度から4年間、家畜伝染病早期診断体制整備委託事業としてCoCoMo® BLV q-PCR法による検査試薬の配布（配布事業）を行いました。時代の風が吹いた、と思いましたね。農林水産省の所管には動物の疾病について研究をしている機関があるにも

かかわらず、文部科学省が所管する理研に声を掛けてくれたのは、画期的なことです。

竹嶋：全国の家畜保健衛生所に検査試薬を配布し、畜産農家の牛から採取した血液を計測しました。検証のため理研でも同じ検査試料を同じ試薬で計測したのですが、値が一致しないものが出てきました。非常に困り、悩みました。原因はプライマーでした。プライマーに用いる20塩基程度の配列の組み合わせと、ウイルス遺伝子のDNA末端の塩基配列が相補的な場合に遺伝子が増幅されますが、ウイルスは変異が激しいため塩基配列が微妙に違うものもあります。この異なるものもまとめて増幅させるプライマーを縮重プライマーと呼びます。縮重を利用してあらゆる変異株に結合して増幅できるようにプライマーを設計してあるのですが、プライマーの縮重度が高過ぎるために合成することが難しく、プライマーの品質にばらつきが生じてしまったのです。

問：実は、以前から縮重度の問題は把握していました。プライマーの品質を一定にするには縮重度を下げるしかないのですが、あらゆる変異株を検出できなくなるとは意味がありません。この問題を解決したいと理研で産業連携を担当するコーディネーターに相談したところ、理研ジェネシスを紹介していただき

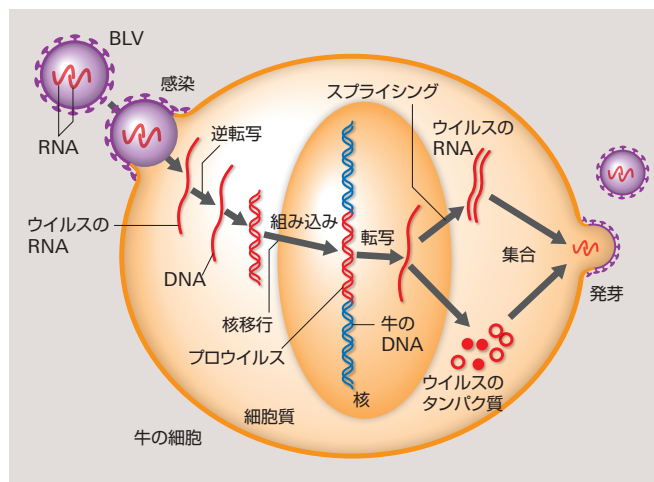


図2 牛白血病ウイルス (BLV) の細胞への感染・複製
BLVが牛の細胞に感染すると、自らのRNA遺伝子を細胞質に放出する。そのRNAがDNAに逆転写されて核の中に入り、細胞の染色体にプロウイルスとして組み込まれる。BLVに感染しても多くの場合は、この状態のままである。プロウイルスがRNAに転写され殻をまわって細胞から飛び出し、BLVの量が増えると、発症する。



図3 動物用体外診断用医薬品「CoCoMo®-BLV検出キット」
BLVプライマー、BLVプロンプ、指示陽性対照、指示陰性対照で構成されている。

たのです。数社の名前が挙がっていましたが、お薦めは理研ジェネシスだと。コーディネーターの目利きは素晴らしく、いいパートナーに巡り会えました。研究者がパートナーとなる企業探しからやっていたのでは、研究する時間がなくなり、また研究者はそのための情報や能力を持っていません。コーディネーターが研究者と企業を結び付け、基礎研究を実用化につなげる機会をつくってくださっていることに感謝しています。

■ 理研と理研ジェネシス。最高のパートナー

——理研ジェネシスは、どのような会社ですか。

望月：理研ジェネシスは、凸版印刷(株)と(株)理研ベンチャーキャピタルが共同出資して、2007年に設立した理研ベンチャーです。遺伝子受託解析事業と診断薬事業を行っており、2016年からは医療機器メーカーのシスメックス(株)の子会社になりました。

——理研から牛白血病の検査試薬に関する共同研究の話があったときは、どう思いましたか。

村松：理研ジェネシスでは当時、ヒト用の診断薬しか扱っていませんでした。しかしヒト用でも動物用でもやるべき研究開発は変わらないので、違和感はありませんでした。一方で、プライマーの縮重度を下げつつあらゆる変異株を検出できるようにするのは、技術的に非常に難しいと感じていました。しかも、私はリアルタイムPCRを使ったことがありませんでしたので、その原理や使い方を勉強するところから始めました。

問：村松さんたちが私たちの研究室で実験していたこともありましたが、実験ノートの書き方や時間の使い方が私たちと違うことが印象的で、学ぶことが多かったです。絶対に製品化するんだ、という心構えが表れるのだと思います。縮重度の問題も理研ジェネシスから提案いただいた手法で解決できました。専門的なので詳細は述べませんが、私たちには思い付かない手法でした。

配布事業の間は農林水産省の担当者による審査が定期的であり、検出結果にばらつきがあった1年目はとても居心地が悪

かったですね。でも2年目からは縮重度を下げたプライマーを使うことで理研と家畜保健衛生所の測定結果にばらつきがなくなり、どうだ！と胸を張って審査を受けていました。

■ 診断薬の発売を目指して

——配布事業の後は、どのような展開があったのでしょうか。

竹嶋：配布事業では、使用した検査試薬を当時の薬事法（現「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」）の承認を受けた体外診断用医薬品として製品化することが条件に入っていました。当時、薬事法で承認されたBLV診断薬には3種類ありましたが、いずれも抗体診断薬なので、遺伝子診断薬が望まれていました。しかし薬事法の承認を受けた動物用の遺伝子診断薬は一つもないという状況だったのでハードルはとても高いと感じていました。承認申請は私たちでは対応できないので、理研ジェネシスにお願いしました。

望月：製品化に当たっては市場調査が不可欠です。ユーザーになる家畜保健衛生所にヒアリングすると、簡単に検査ができて、安価なものがあると回答がありました。BLV遺伝子を定量できた方が多くの情報を得られますが、検査手順も増え、価格も高くなります。審査も難しくなることが予測できます。そうした理由から、検査試薬を改良したBLVの陽性・陰性を判定できる定性用のCoCoMo®-BLV検出キットを動物用体外診断用医薬品として承認申請しました。定量用はその後薬事法の承認が不要な研究用試薬として販売することになりました。

——承認が出るまでに、どのような苦労がありましたか。

望月：理研ジェネシスでは、動物の診断薬の承認申請は初めてでした。薬事法自体はヒト用も動物用も同じですが、ヒト用は厚生労働省、動物用は農林水産省の管轄になります。申請に必要な書類などは省令で決められ、用語も違います。そういう点を一つ一つ確認して準備する作業には苦労しましたね。

申請書に「理論的にはほぼ全てのBLV変異株を検出できる」と書いたのですが、それを実証したデータの提出を求められたときは参りました。幸いなことに間先生たちがフィリピンと南米5カ国で収集した約3,000頭の牛のDNAゲノムから2種の変異株を取っていたので、それらを使って飼育地域や品種によらず

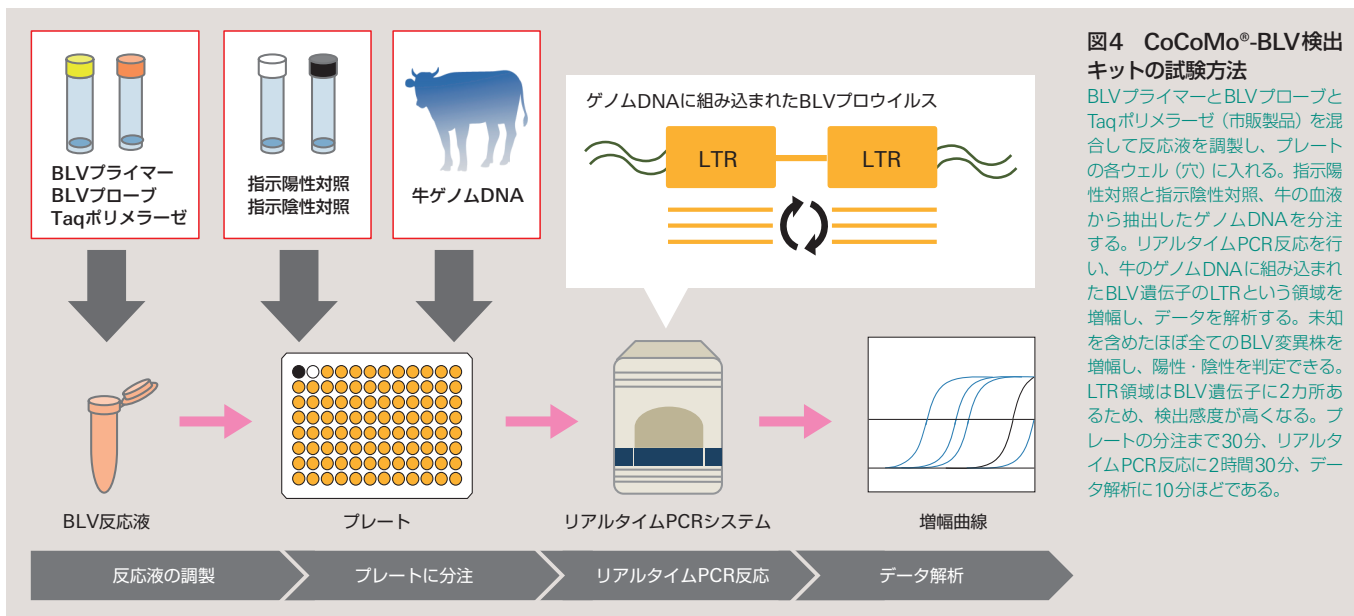


図4 CoCoMo®-BLV検出キットの試験方法

BLVプライマーとBLVプローブとTaqポリメラーゼ（市販製品）を混合して反応液を調製し、プレートの各ウェル（穴）に入れる。指示陽性対照と指示陰性対照、牛の血液から抽出したゲノムDNAを分注する。リアルタイムPCR反応を行い、牛のゲノムDNAに組み込まれたBLV遺伝子のLTRという領域を増幅し、データを解析する。未知を含めたほぼ全てのBLV変異株を増幅し、陽性・陰性を判定できる。LTR領域はBLV遺伝子に2カ所あるため、検出感度が高くなる。プレートの分注まで30分、リアルタイムPCR反応に2時間30分、データ解析に10分ほどである。

BLV変異株を検出可能であることを示すことができました。

■ CoCoMo®-BLV検出キット発売

— CoCoMo®-BLV検出キットは2015年11月に承認され、2017年3月に発売されました。特徴を教えてください。

村松：今まで動物の診断薬にはなかった遺伝子診断薬であり、変異したBLVも検出でき、しかも簡便、安価です（図3、図4）。

永富：この検査キットは50反応分で3万3500円ですから1反応当たりでは670円です。抗体検査薬より少し高いですが、遺伝子診断薬であるということで差別化できると考えています。

望月：生まれたばかりの子牛についても感染の有無を正確に知ることができるのも、大きな特徴です。陽性牛をいち早く隔離することで感染の拡大を防ぐことができます。この検査キットが広く使われ、牛白血病を撲滅させることを期待しています。

竹嶋：CoCoMo®-BLV検出キットの認知度は残念ながら、まだ低いようですね。

永富：これからどんどん宣伝していきたいと思っています。

■ 牛白血病を撲滅したい

— 今後、牛白血病の研究をどう進めていく計画ですか。

竹嶋：研究用試薬を用いると、鼻汁や唾液、乳汁中のBLVも検出できます。これも理研ジェネシスからの提案でした。非侵襲なので検査がより簡便にできます。BLVが増加すると鼻汁など体液にも含まれるようになり、別の牛に感染しやすくなります。体液中のBLVの量は感染力や病態進行の指標にもなると考えています。実際私たちは、農業・食品産業技術総合研究機構 生物系特定産業技術研究支援センターの革新的技術開発・緊急展開事業（うち地域戦略プロジェクト）において血液に加えて鼻汁や唾液中のBLVの遺伝子量を測定し、農場の感染率とウイルス濃度が相関するというデータを出しています。

問：牛が持つ主要組織適合抗原（MHC）という免疫反応を誘

導する分子には、BLVに感染しても体内のウイルス量が増えない発症抵抗性のものと、ウイルス量が増えてしまう発症感受性のものがあることを、私たちは明らかにしています。MHCのタイプを指標として発症リスクの高い牛を識別し、隔離や優先的に淘汰することも感染拡大防止には有効でしょう。

また、発症感受性MHCを持つ牛に、MHCに強く結合するように設計したBLVのペプチド断片を投与することで、免疫反応を活性化してBLVを攻撃させて病態の進行を抑えることを目指しています。この牛白血病ワクチンができれば、原因ウイルスがBLVと近縁なヒトの成人T細胞白血病のワクチン開発にも役立つでしょう。

発症抵抗性のMHCを持つ牛をBLV陽性牛と陰性牛の間に配置して生物学的防壁として利用したり、発症抵抗性のMHCを持つ種雄牛を選別することで発症しにくくウイルス量が増えない育種集団をつくる試みもすでに始まっています。

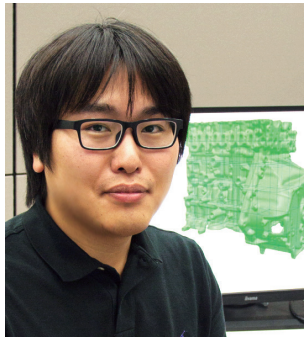
竹嶋：基礎研究で積み重ねてきた知見や技術を全て使って牛白血病を解決したい、と強く思っています。そのために理研ジェネシスには引き続き力を貸していただきたいですね。

問：1998年に学会で訪れたインドでヒト免疫不全ウイルス（HIV）のまん延を目の当たりにして、私は研究に対する考え方を大きく変えました。それまで基礎研究を進めてきましたが、その成果を薬や診断薬など人の役に立つものにして社会に返そう、と決めたのです。これまでたくさんの特許を取り、研究用試薬として販売されたものもありますが、CoCoMo®-BLV検出キットで初めて薬事法の承認を受けた製品を発売することができました。大変幸せに思っています。レトロウイルスはおよそ100種類あり、ヒトや動物を苦しめています。ひとまとめに取り組み、その成果をヒトの医療へとつなげていきたいと考えています。あまり欲張り過ぎるのはよくないですかね。でも、ぜひ次を、と意欲がみなぎっています。

（取材・構成：鈴木志乃/フotonクリエイト）

統一的シミュレーションで ものづくりの革新を目指す研究者

自動車の設計では、車体のデザインによって空気から受ける力（空力）や操縦安定性、衝突安全性、強度、振動、剛性、騒音などの性能がどのように変わるのか、別個にシミュレーションがなされている。あるデザインでは、空気抵抗が減って燃費は向上しても、操縦安定性は悪化するといったことが起き得る。計算科学研究機構 複雑現象統一的解法研究チーム（坪倉 誠チームリーダー）では、さまざまな現象を統一的にシミュレーションして最適な設計を実現するための解析システムの開発を目指しており、西口浩司 特別研究員（以下、研究員）は、車体の強度や振動などの構造解析の研究を担当している。



西口浩司

計算科学研究機構
研究部門
複雑現象統一的解法研究チーム
特別研究員

にしぐち・こうじ

1985年、広島県生まれ。博士（工学）。広島県立祇園北高等学校卒業。広島大学大学院工学研究科博士課程後期修了。2010年、日東電工(株) 研究開発本部 機能設計技術センター。2014年、同社同本部 新規軸探索グループを経て、2016年より現職。

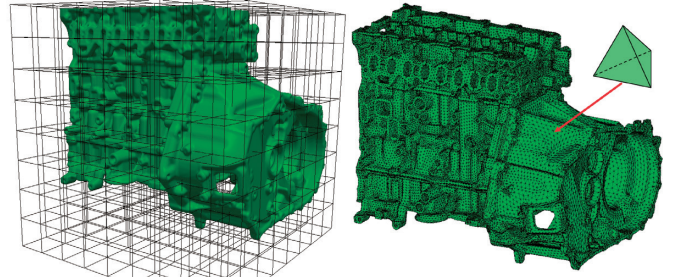
「子どものころ、建設会社に勤めていた父が広島市民球場の改修やダム工事現場に連れていってくれました」。そう振り返る西口研究員は、やがて建設工学を志望して広島大学工学部へ。「当時の体重は108kg。そんな私を、大食い大会で優勝したこともある岡澤重信先生が、大食いチャレンジの店によく連れていってくださいました。そのような縁もあって私は岡澤先生の研究室に入り、固体や構造物の数値シミュレーションを学び始めました」

修士課程修了後の2010年、総合部材メーカーの日東電工(株)に就職。働きながら博士課程へ進み、学位を取得した。そして2016年、統一的なシミュレーションを目指す複雑現象統一的解法研究チームの一員に。

どのようにして統一的シミュレーションを実現するのか。「従来は、それぞれの現象の解析に都合の良いメッシュで空間を区切って計算が行われてきました。例えば、複雑な形状をした構造物の解析では、構造物に追従して変形する四面体のメッシュで計算する方法が主流です（図右）。一方、流体の解析では、空間に固定された四面体や直方体のメッシュで計算する方法が一般的です。しかし、現象ごとにデータ構造がばらばらではスパコンの性能を十分に引き出せません。そこで

図 エンジンブロックに対するビルディングキューブ法のメッシュ（左）と、従来法の四面体メッシュ（右）

ビルディングキューブ法では、構造物が変形しても立方体メッシュは変形せず固定したまま。一方、従来法の四面体メッシュは、構造物の変形に従って変形する。



協力：マツダ株式会社

私たちのチームでは、ビルディングキューブ法と呼ばれる空間を立方体で区切ったメッシュを使って、さまざまな現象を統一的に計算する方法を研究しています」（図左）

不規則な四面体で空間を区切る従来法は、コンピュータの性能が低かった時代から使われ、さまざまな構造物の計算で実績を積み重ねてきた。ただし不規則なメッシュに区切るにはノウハウが必要で時間がかかり、またスパコンで効率的に並列計算させることが難しい。一方、ビルディングキューブ法は、規則的な立方体なのでメッシュに区切るのに時間はかからず、データ構造が単純なためスパコンで効率的に並列計算させることができる。複雑な構造物の場合は、従来法に比べて細かいメッシュで区切る必要があり計算量は増えてしまうが、スーパーコンピュータ「京」などコンピュータの性能が格段に向上した時代に適した計算手法だ。

「チームのこれまでの研究では、自動車の空力シミュレーションをはじめとする流体解析の分野で大きな成果が出ています。一方、私が担当する構造解析の研究は2016年に本格的にスタートしたばかりです。日本の産業界に真に役立つ研究にするため、自動車メーカーを何社も訪問してヒアリングさせていただきました。その結果、実際の道路を走行した状態における自動車の構造解析にニーズがあることが分かりました。そのような構造解析には、莫大^{ばくだい}な計算量が必要となるだけでなく、複合した現象を計算する必要があります。そのため、効率的な並列計算や複合現象の計算に適した私たちの方法で実現することを目指しています」

「私が4歳のころ、彦根城の大きなプラモデルを母にねだったところ、買って一緒につくってくれました。今振り返れば、よく付き合ってくれたなあと思います。それ以来、ものづくりに没頭する楽しさに目覚めました。今、私には3歳の息子がいます。私も子どもがやりたいことをできるだけ体験させてあげたいと、妻と一緒に悪戦苦闘の休日を過ごしています」

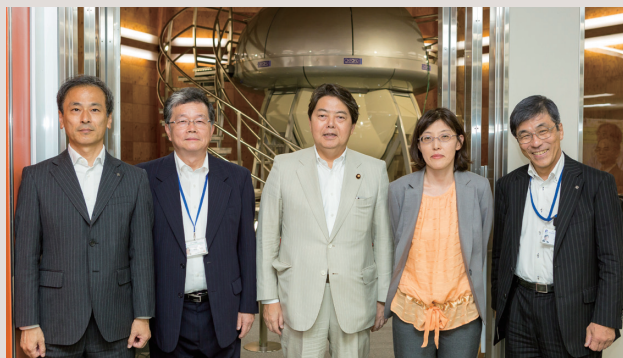
（取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト）

林 芳正 文部科学大臣が理研横浜地区を視察

2017年8月28日に林 芳正^{よしまさ} 文部科学大臣が理研横浜地区を視察されました。

林大臣は、世界最高クラスの磁場を発生させるNMR（核磁気共鳴）装置など先端計測手法による基礎研究の現状や次世代シーケンサーによるさまざまな疾患の関連遺伝子探索への貢献、生体内に存在する代謝産物を網羅的に解析するメタボローム装置による研究成果などについて説明を受けました。

林大臣は、ライフサイエンス分野における基礎研究から応用研究までの幅広い研究活動をご覧になり、今後の発展に大きな期待を寄せられました。



大臣（中央）を囲んで集合写真（NMR施設の前にて）

大阪地区一般公開のお知らせ

理研大阪地区の生命システム研究センターなどの研究施設を公開します。実験室をのぞいたり、研究者と話したりしてみませんか？

開催イベントは講演会やミニトーク（研究者と科学について語ろう!）、オープンラボ（スーパーコンピュータや実験施設を見よう!）、ポスターやサンプルによる研究紹介などを予定しています。お子さまに楽しんでいただけるコンテンツもご用意していますので、ぜひご家族でお越しください。

日時	2017年11月23日（祝・木）10：00～16：00
場所	理研 大阪地区（大阪府吹田市古江台 6-2-3）
最寄駅	大阪モノレールまたは阪急電鉄千里線 山田駅 ※現地に駐車場はございません。公共交通機関でのご来場をお願いします。
参加費	無料
詳細	www.qbic.riken.jp/japanese/
問い合わせ	理研 大阪研究支援課 TEL：06-6155-0111

2018年度「産業界との融合的連携研究制度」、研究課題の募集を開始

「産業界との融合的連携研究制度」の2018年度新規研究課題の募集を2017年9月1日に開始しました。本制度は産業界との新しい連携の試みとして2004年度から展開しています。企業主導のもとに研究課題の提案およびチームリーダーを受け入れて、理研内に時限的研究チームを編成するという、企業側のイニシアチブを重視した研究制度です。現在、採択された課題について12チームが研究を行っています。

募集要項など詳細：<http://www.riken.jp/outreach/programs/entry/>

応募締め切りは2017年11月9日（当日必着）です。ご応募お待ちしております。

制度の特徴

- ①企業が抱える課題に基づく研究開発テーマ
- ②研究資源（ヒト・モノ・カネ）をマッチング
- ③企業研究者がチームリーダー（理研研究者は副チームリーダー）
- ④暗黙知もスムーズに移転可能
- ⑤密な連携による研究活動のスピードアップ

事前相談・問い合わせ窓口

理研産業界連携本部 イノベーション推進室
近藤、筒、大須賀
TEL：048-462-5459
E-mail：yugorenkei@riken.jp

「理研科学講演会 in 金沢」を開催します！

「理研科学講演会 in 金沢」を11月23日（祝・木）に金沢歌劇座で開催します。理研のホームページ（www.riken.jp）で事前参加登録受け付け中。詳細は『理研ニュース』11月号でもお知らせします。

グラウンド

鈴木富男 すずき・とみお

情報システム部 嘱託職員

理研に入所以来30数年間サッカー部に在籍して、和光地区の構内にあるグラウンドを駆け回っていたので、グラウンドには大変お世話になり、たくさんの思い出があります。私が入所したころのグラウンドは今よりも広く、南側に建物はなく、シラカバ林と理研の農耕クラブが耕す畑が広がっていて、よく畑にボールを拾いに行ったものです。

理研にサッカー部ができたのは、このグラウンドがあったことが大きな要因です。理研和光地区に50を超える建物が林立し、土地が手狭になった今でも、グラウンドは形を変えて残っています。サッカー部OBとしてはありますがたいのですが、なぜグラウンドに建物を建築しないのでしょうか。

実は、あのグラウンド内の西側には、1級河川の谷中川（厳密には谷中川上流部の雨水幹線）が暗渠として流れていて、グラウンドは雨水調整池となっているのです。昔はグラウンド内にコンクリートぶたが露出している部分があり水路があると分かったのですが、現在ではコンクリートぶたの露出部はなくなったので、グラウンド内を意識して見ても水路があることは分かりません。少し離れた所にコンクリートで覆われた数十mの水路を見ることができ、上流はさらにその先でコンクリート護岸の露出した水路として眺めることができます。かつては、大泉学園の湧水を源として、現在の大泉中央公園と和光樹林公園の辺りを流れてきていたようです。今でも和光樹林公園内にある和光市総合体育館脇に小川の痕跡が残っています。この小川の痕跡はGoogleマップでも分断された小川として確認できます。

先輩に「この水路は1級河川だよ」と聞かされたときには半信半疑でしたが、調べてみると、1級水系に関わる河川は河川法で指定される際は原則として1級河川であり、



筆者近影、トルコ・バムツカレにて。

谷中川は1級水系「荒川水系」の河川となります。本流の荒川からさかのぼると、隅田川が荒川の分流で、新河岸川は隅田川に流れ込み、朝霞市と和光市を流れる越戸川が新河岸川へ合流し、谷中川が和光市新倉で越戸川に合流しています。谷中川は荒川水系の1級河川で、その上流部に位置する雨水調整池のグラウンドは河川法や治水計画に守られて存続しているといえます。

昔は毎年このグラウンドで、理研共済会や労働組合主催のサッカー大会を開催しましたが、参加チームのほとんどが所内大会にもかかわらず自前のユニフォームをあつらえて戦ったものです。エキサイトしてけんかもしばしば発生しました。女子の大会も行いました。真冬の昼休みに雪の積もったグラウンドでミニサッカーをやった記憶もあります。ソフトボール大会も開催され多くのチームが参加しましたし、一回きりですが、運動会もこのグラウンドで行われました。

今でも昼のグラウンドではミニサッカーをしている人たちを見ることができ、外国人も一緒にプレーしています。サッカー部は東京都社会人サッカーリーグ4部に登録し頑張っています。

創立百周年記念事業への寄附金のお祝い

創立百周年（2017年）の記念事業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/