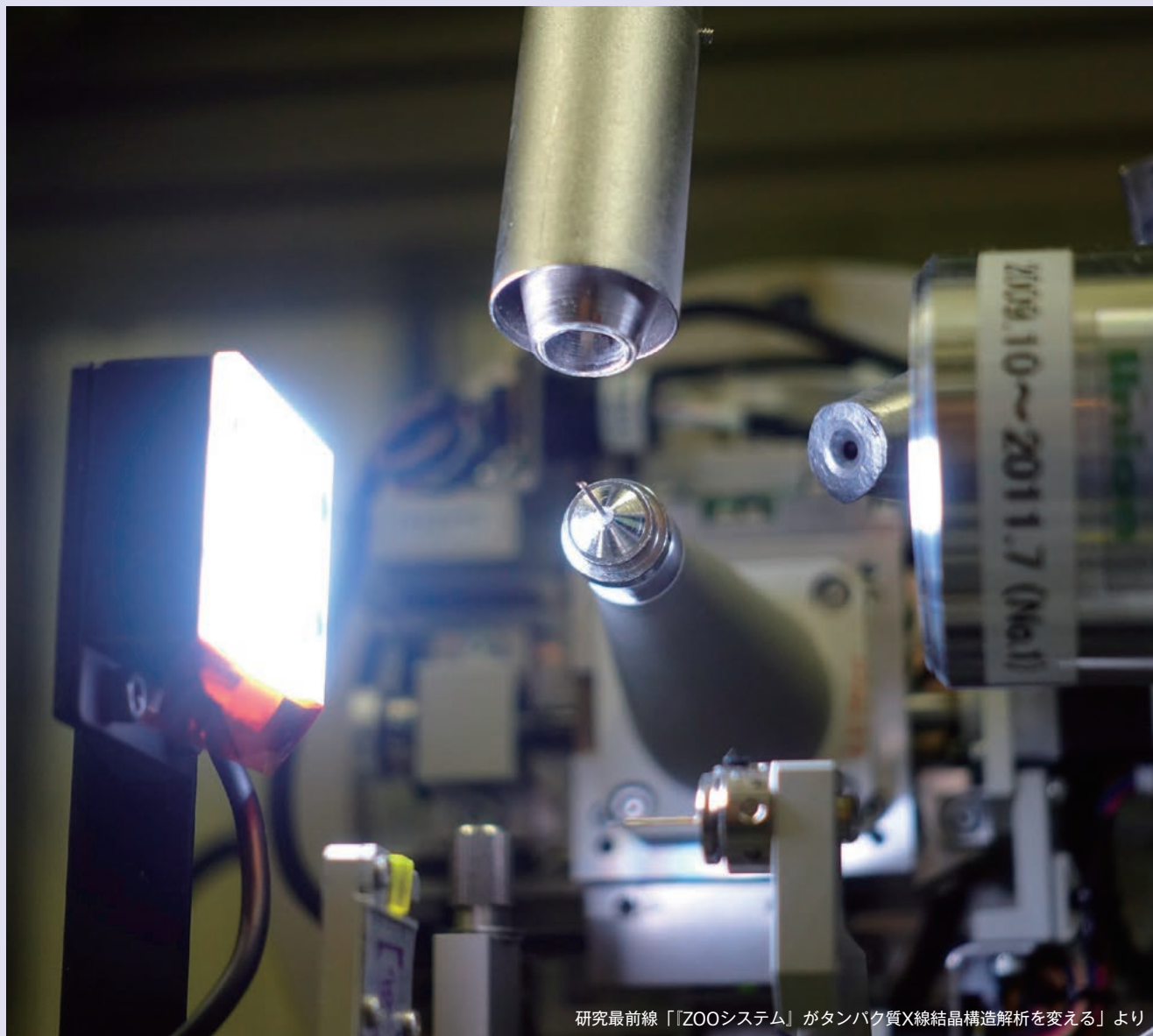


RIKEN NEWS

No. **454** 2019 **4**



研究最前線「ZOOシステム」がタンパク質X線結晶構造解析を変える」より

02 研究最前線

ゲノム医療に貢献する大規模なゲノム解析

06 研究最前線

「ZOOシステム」が タンパク質X線結晶構造解析を変える

10 特集

多様な人材で高める理研の科学力

12 FACE

原子核反応を利用して
非破壊検査を行う研究者

13 SPOT NEWS

- ・人工硬膜「デュラビーム®」と心膜シート「ペリビーム®」
- ・性ホルモン産生酵素が個人の攻撃性、協調性に関連

15 TOPICS

- ・理研-マックス・プランク協会
事務交流報告
- ・新研究室主宰者の紹介

16 原酒

前途羊々

科学道

Dreams to the Future

一人一人のゲノム（全遺伝情報）の違いに基づき、それぞれに適した病気の予防や治療を行うゲノム医療が目指されている。その実現には、個人ごとのゲノムの違いと疾患の関係を解明する必要があるが、その関係は複雑で解明は容易ではない。

生命医学研究センター（IMS）基盤技術開発研究チームの桃沢幸秀チームリーダー（TL）らは、1万8,000人以上のゲノムを解析して日本人の遺伝性乳がんの原因となる希な遺伝子変異（病的バリエーション）を探し出し、そのデータベースを2018年に構築。ゲノム解析をいち早くゲノム医療へつなげようとしている。

ゲノム医療に貢献する大規模なゲノム解析

■ ゲノム解析を医療へつなげる

現在の医療では、同じ疾患・症状の患者に対しては、同種の薬の投与が一般的だ。しかし、その薬はある患者には効くが、別の患者には効かないといったことが起きる。それは、個人ごとのゲノムの違いが主な原因だと考えられる。

ゲノムはDNAにある4種類の塩基の並び方（塩基配列）で書かれている。約30億の塩基対が並ぶヒトゲノムのうち、配列が個人ごとに違うのは約0.1%、300万カ所ほどだ。この個人間の配列の違いを「遺伝子バリエーション」と呼ぶ。

ゲノムには、タンパク質を構成するアミノ酸の種類や数、並び方の情報が書かれた遺伝子領域が点在している。約0.1%の遺伝子バリエーションにより、特定のタンパク質がつくられる量や時期、機能の違いが生じることがあり、それが容姿や性格などの個人差となって表れる。

疾患のかかりやすさや薬の効き方に個人差があるのも、遺伝子バリエーションが主な原因だと考えられる。同じ疾患・症状でも、人によって発症の主な原因となる遺伝子バリエーションが異なる場合がある。例えば患者Aはゲノムの100番目の塩

基、別の患者Bは1,900番目の塩基の違いが主な原因となり、その疾患・症状を発症しているでしょう。すると100番目の塩基に関する遺伝子をターゲットにした薬は、患者Aに効いても患者Bには効かない、といったことが起きる。

それぞれの患者で疾患の発症に強く関連する遺伝子バリエーションが分かれば、ゲノムを検査して一人一人に最適な予防・治療を行うゲノム医療が実現できる。しかし2000年代の初頭まで、塩基配列を読み取る速度は遅かったため、ゲノム全域を対象に遺伝子バリエーションを調べることはできなかった。

理研は2000年、ゲノム医療の実現を目指して、IMSの前身の一つである遺伝子多型研究センター（SRC）を設立した。「多型」とは、個人のゲノムを比べたとき、100人に1人以上の高い頻度で同じ箇所に現れる遺伝子バリエーションである。その中で最も多いのが、1塩基だけ配列の異なる「1塩基多型（SNP）」だ。

SRCでは、ある疾患の患者群とその疾患を発症していない対照群について、ゲノム全域にわたる多数のSNPを比較し、疾患に関連するSNPを探し出す「ゲノムワイド関連解析（GWAS）」手法を世界に先駆けて2002年に開発した。

そのような研究には大量のサンプルが必要だ。文部科学省「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」（2003～12年度）および「オーダーメイド医療の実現プロ

基盤技術開発研究チームの主要装置

撮影：STUDIO CAC



DNAを増幅するために、一定量（数μL）の試薬を正確に分注する装置。



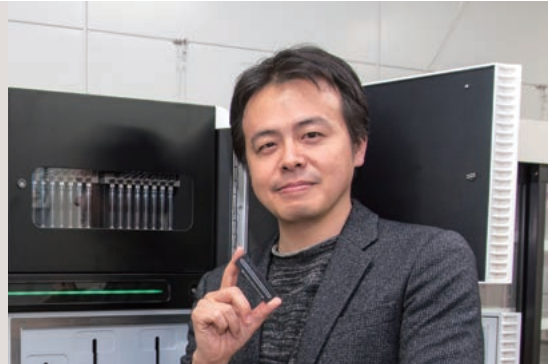
膨大なゲノムデータを保存・解析するための専用サーバー。

1日で1人分の全ゲノムシーケンスが可能な次世代シーケンサー。

桃沢幸秀 (ももざわ・ゆきひで)

生命医科学研究センター
基盤技術開発研究チーム
チームリーダー

1978年、東京都生まれ。博士（獣医学）。東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了。ベルギー・リエージュ大学を経て、2012年、理研ゲノム医科学研究センター 多型解析技術開発チーム研究員。2015年、組織改編により統合生命医科学研究センターに移行した基盤技術開発研究チーム チームリーダーを経て、2018年より現職。横浜市立大学 医学研究科・生命医科学研究科 客員教授を兼任。



次世代シーケンサーで解読するガラス板（フローセル）を手に。

グラム」（2013～17年度、2015年度より日本医療研究開発機構委託事業に移行）により、51疾患・約26万7,000人分のDNAや血清サンプルを臨床情報と共に集めた生体試料バンク「バイオバンク・ジャパン」が構築された。理研はその中核機関として参画。サンプルについて、ゲノム全域にある100万カ所ほどのSNPを比較するGWASを行った。そこで培った技術と人材は基盤技術開発研究チームにも受け継がれている。

現在では、さまざまな疾患に関するSNPが多数見つかった。しかしその研究成果はまだ、ゲノム医療に十分に結び付いていない。「いずれのSNPも疾患との関連がとても弱いからです。1個のSNPにより、疾患を発症するリスクが1.1～1.2倍高くなるといった程度です。多くの疾患は、多数のSNPなどによる遺伝要因と、生活習慣などの環境要因が複合して発症すると考えられます」と桃沢TLは説明する。

疾患と関連するSNPのほとんどは遺伝子以外の領域にあり、特定の遺伝子の発現を制御していることも分かってきた。SNPにより疾患の原因遺伝子の発現量などがわずかに変わること、疾患の発症に弱く関連していると考えられる。SNPが発現を制御している原因遺伝子を特定して、ゲノム医療につなげる研究がIMSで進められている（『理研ニュース』2018年7月号「研究最前線」）。

■ 疾患を引き起こす**希な遺伝子バリエーションを探す**

「私たちは、SNPとは別のアプローチ

で、ゲノム解析をいち早く医療へつなげることを目指しています。すでに知られている原因遺伝子の領域にある、希な遺伝子バリエーションを探すという手法です。例として、米国の女優アンジェリーナ・ジョリーさんに見つかったBRCA1遺伝子の変異が有名です」と桃沢TLは語る。

ジョリーさんは、母親が乳がんのため56歳の若さで亡くなったこともあり、自身が40歳を迎える前に遺伝子検査を受けた。その結果見つかったBRCA1遺伝子上の遺伝子バリエーションにより、87%の確率で乳がん、50%の確率で卵巣がんになることが予測された。そこで彼女は、がんの発症を予防するために、乳房と卵巣を切除する手術を選択した。

乳がんの5～10%は、親から受け継いだ1カ所の遺伝子バリエーションにより発症する単一遺伝子疾患、すなわち遺伝性乳がんだといわれている。そのような疾患の直接的な原因となる遺伝子バリエーションを「病的バリエーション」と呼ぶ。

病的バリエーションの現れる頻度は、数千人に1人以下と非常に希だ。疾患との関連が強い病的バリエーションの多くは、その保有者が疾患を発症することで淘汰され、子孫に受け継がれにくいからだ。

SNPのように100人に1人以上という高い頻度の遺伝子バリエーションの多くは、人類がそれぞれの人種に分かれる前に現れ、さまざまな人種の子孫に受け継がれた。一方、現在見られる病的バリエーションは、人種が分かれた後に現れ、特定の人種の子孫にのみ受け継がれたものが多い、と予想される。

実際に、日本人の遺伝子検査により

疾患の原因遺伝子の領域に遺伝子バリエーションが見つかったとしても、欧米人のゲノムを解析して築かれた病的バリエーションのデータベースには該当するものが見つからないケースが多い。「私たちは、バイオバンク・ジャパンのサンプルを解析して、日本人の遺伝性乳がんの原因となる病的バリエーションのデータベースをつくることにしました」

■ 日本人のゲノムから未登録の病的バリエーションを多数発見！

その変異により、単一で乳がんを引き起こすと考えられる原因遺伝子がBRCA1を含めて11種類知られている。桃沢TLらは、バイオバンク・ジャパンで収集された日本人の乳がん患者群7,051人と、がんを発症していない対照群1万1,241人分のサンプルについて、11種類の原因遺伝子の塩基配列を解読して比較した。

「2010年代に入り塩基配列を高速で読み取る次世代シーケンサーが普及し、このような研究が可能になりました。それでも、これだけ大規模なゲノム解析を実施した研究機関は、世界的にも例がないと思います。次世代シーケンサーをたくさんそろえただけで、正確なゲノム解析ができるわけではありません。私たちのチームでは、大量のDNAサンプルを確実に扱う実験の専門家と膨大なデータを処理する情報の専門家が緊密に連携しています。それにより大規模なゲノム解析を実現できたのです」と桃沢TL。

解析の結果、1,781個の遺伝子バリエーションを同定した。その1個ずつについて

遺伝子名	病的バリエーション数 新規/全数 (新規の割合)	病的バリエーションの保有者 (割合)		P 値	疾患リスク (倍) オッズ比
		患者群 (7,051人)	対照群 (11,241人)		
<i>BRCA2</i>	43/85 (51%)	191 (2.71%)	19 (0.17%)	9.87×10^{-58}	16.4
<i>BRCA1</i>	14/55 (25%)	102 (1.45%)	5 (0.04%)	3.71×10^{-36}	33.0
<i>PALB2</i>	16/21 (76%)	28 (0.40%)	5 (0.04%)	5.79×10^{-8}	9.0
<i>TP53</i>	5/13 (38%)	16 (0.23%)	3 (0.03%)	5.93×10^{-5}	8.5
<i>PTEN</i>	6/12 (50%)	11 (0.16%)	1 (0.01%)	2.16×10^{-4}	17.6
<i>CHEK2</i>	14/17 (82%)	26 (0.37%)	13 (0.12%)	4.31×10^{-4}	3.2
<i>NF1</i>	6/8 (75%)	8 (0.11%)	0 (0.00%)	4.86×10^{-4}	∞
<i>ATM</i>	22/27 (81%)	22 (0.31%)	17 (0.15%)	0.031	2.1
<i>CDH1</i>	1/2 (50%)	2 (0.03%)	0 (0.00%)	0.149	∞
<i>NBN</i>	3/3(100%)	1 (0.01%)	3 (0.03%)	1	0.5
<i>STK11</i>	1/1(100%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1	0.0
合計	131/244 (54%)	※ 404 (5.73%)	67 (0.60%)	2.87×10^{-102}	10.1

表1 乳がんの原因遺伝子別の病的バリエーション保有者数と疾患リスク

最も研究が進んでいる*BRCA2*でも、85個中43個の病的バリエーションが今回、日本人のゲノムで新規に見つかった。*BRCA2*の16.4倍、*BRCA1*の33.0倍、*PALB2*の9.0倍という疾患リスクは、海外の報告例と同程度。海外のデータで高リスクとされる*CDH1*、*NBN*、*STK11*の病的バリエーションが原因だと考えられる乳がん患者は、日本人にはほとんどいないことが判明した。

この表におけるP値は、偶然にそのようなことが起こる確率を表し、統計学的有意差を示す指標（数値が低いほど偶然では起こり得ないことを表す）。オッズ比は、ある事象の起こりやすさについて二つの群で比較したときの違いを示す統計学的尺度の一つ。

※404人中3人は病的バリエーションを二つ持っていた。

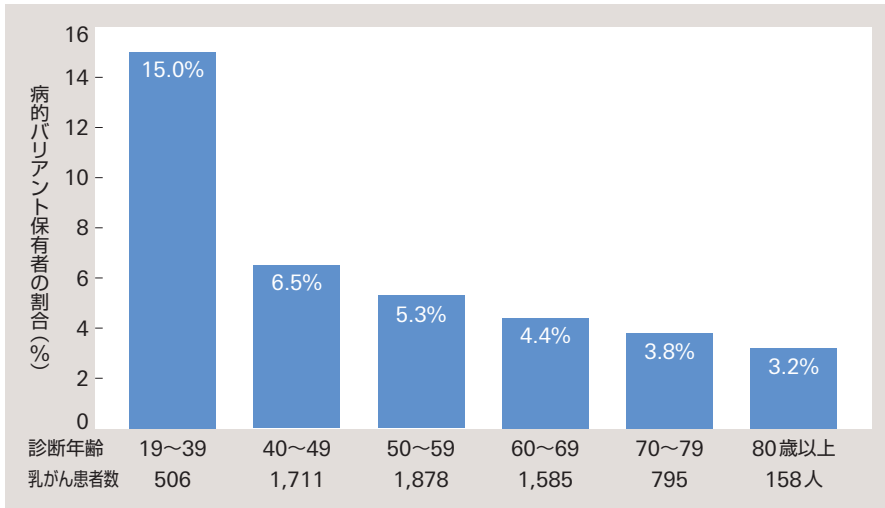


図1 診断年齢ごとの病的バリエーションの保有者割合 19~39歳で乳がんと診断された人のうち、15%が病的バリエーションの保有者だった。なお、30歳未満の患者数が非常に少ないことから、ここでは19~39歳でまとめている。

んの中で最も多く、12人に1人、約8.3%という割合で発症する。今回、解析したがんを発症していない対照群1万1,241人のうち、病的バリエーション保有者は67人(0.60%)、すでに乳がんを発症した患者群7,051人中でも404人(5.73%)にすぎなかった。ただし、病的バリエーションを持つことで、乳がんを発症する確率は10.1倍にもなると推定された(表1)。

遺伝性乳がんの病的バリエーションを持つ人の割合は低いですが、その病的バリエーションの中には病気になりやすさを10倍以上高めるものがある、ということだ。

では、どのような人が遺伝子検査を検討すればよいのか。「家族の病歴が指標の一つとなります。バイオバンク・ジャパンの素晴らしいところの一つは、家族の病歴をきちんと調べ、データベースに掲載していることです」。そのデータを見ると、遺伝性乳がんの病的バリエーションを持つ人では、家族に乳がんだけでなく、卵巣がんや骨腫瘍、膀胱がんなどの患者がいる割合が高いことが分かった。

病的バリエーションの非保有者が乳がんと診断される平均年齢は56歳だが、*BRCA1*または*BRCA2*遺伝子の病的バリエーションの保有者では51歳と、5歳ほど若い。診断年齢ごとの病的バリエーションの保有者の割合を見ると、19~39歳で乳がんと診断された人のうち、15%が病的バリエーションの保有者だった。その割合は年齢が上がるとともに小さくなる(図1)。

「しかし80歳以上で乳がんと診断された人でも、3.2%が病的バリエーションの保有者でした。一般に、遺伝性乳がんなどの単一遺伝子疾患は若い年代のうち

乳がんのリスクを大きく高める病的バリエーションかどうかを判定する。米国で構築されたヒトゲノムと疾患に関わるデータベース「ClinVar」で確認すると、そのうちの8割は判定不能か未登録となっていた。そこで、桃沢TLらは米国臨床遺伝・ゲノム学会が作成したガイドラインに従い、1,781個全てについて判定を行った。

判定手法の一つは、遺伝子から翻訳されるタンパク質の機能に、遺伝子バリエーションが与える影響を予測することだ。塩基配列の変異によっては、タンパク質を構成するアミノ酸の並び方が変わったり、途中で翻訳が止まりタンパク質の断片しかできなくなったりする。それ以外に、患者群と対照群の頻度差や、コンピュータによる機能予測結果などを併せて、最終的な判定を行った。

桃沢TLらは、独自の判定結果とClinVarの情報を統合し、1,781個の遺伝子バリエーションのうち少なくとも244個

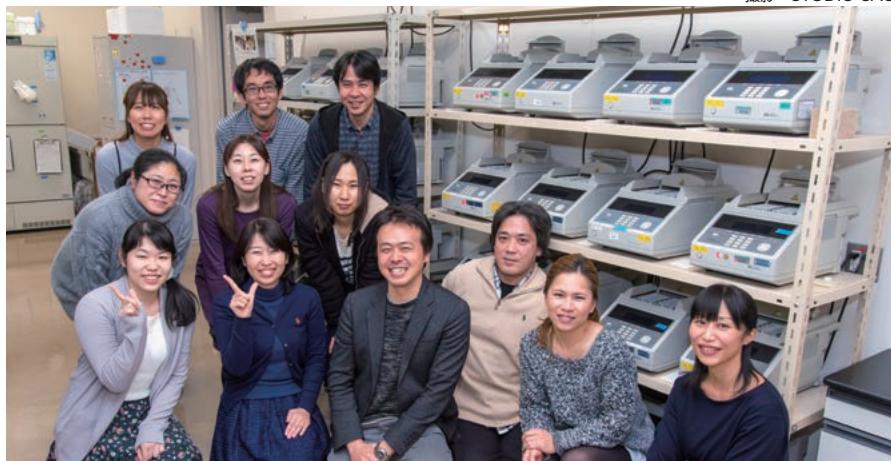
が病的バリエーションであることを明らかにした。そのうち半数以上の131個は、米国人のサンプルから成るClinVarには登録がなく、日本人で初めて見つかった新規のものだ(表1)。病的バリエーションは人種による違いが大きいことが裏付けられたといえる。

日本人の遺伝性乳がんの

病的バリエーションから見えてきたこと

桃沢TLらは解析結果から、日本人の遺伝性乳がんに関する病的バリエーションのデータベースを構築。その主要な情報は国内外の公的データベースに登録された。「すでに医療現場で使用されていて、各バリエーション評価の詳細について国内外の医療機関から問い合わせを受けています。日本人女性が遺伝子検査で遺伝性乳がんのリスクを調べることができるようになります」

乳がんは、日本人女性が発症するが



基盤技術開発研究チームのメンバー 後ろの棚に並んでいるのは、DNAを増幅するPCR装置。

に発症し、高齢で発症した患者には病的バリエント保有者はほとんどいないと考えられていました。3.2%もいるという結果は、がんの専門家にとって驚きだったそうです。高齢者でも遺伝子検査をする意義があるかもしれません

■ 14種類のがんの

病的バリエントを探し出す

桃沢TLらは、乳がんを含む14種類のがんを対象を広げ、乳がんの11種の原因遺伝子に、ほかのがんの16種を加えた27種類の原因遺伝子について、バイオバンク・ジャパンの膨大なサンプル群から病的バリエントを探し出し、データベースを構築する計画だ(表2)。患者群と対照群を合わせて約10万人分というさらに大規模なゲノム解析となる。

「ほかのがんの原因遺伝子にも、乳がんの病的バリエントが見つかる可能性があります。病的バリエントを通じて14種

類のがんの原因遺伝子の関連性が見えてくるでしょう。そのようなデータは、世界的に見てもありません。すると、特定の病的バリエントを持つ乳がん患者には、ほかのがんの薬が効くかもしれない、といったことが分かってきます」

現在では、標準的な次世代シーケンサー1台で、1日に1人分のゲノムを全て解読する「全ゲノムシーケンス」が可能だ。「ほかの機関と共同で、乳がん患者を対象に全ゲノムシーケンスも始めています。がんの原因遺伝子として知られていなかったゲノム領域にも、病的バリエントが見つかる可能性があります。ただし、頻度がとても低いことが予測されるので、1万人を超える大規模な全ゲノムシーケンスが必要となるでしょう」。乳がんの新しい病的バリエントや原因遺伝子を発見できれば、遺伝性ではない乳がんの発症メカニズムの解明や診断・治療法の開発にも大きな示唆を与えるはずだ。

疾患名	バイオバンク・ジャパン登録数	がんの原因遺伝子	
大腸がん・直腸がん	14,887	APC	MSH2
前立腺がん	11,755	ATM	MSH6
胃がん	11,392	BARD1	MUTYH
乳がん	11,380	BMP1A	NBN
肺がん	7,866	BRCA1	NF1
肝がん	4,267	BRCA2	PALB2
造血器腫瘍	2,670	BRIP1	PMS2
食道がん	2,427	CDH1	PTEN
子宮体がん	2,075	CDK4	RAD51C
子宮頸がん	2,025	CDKN2A	RAD51D
卵巣がん	1,610	CHEK2	SMAD4
膀胱がん	1,091	EPCAM	STK11
胆嚢がん・胆管がん	952	HOXB13	TP53
腎がん	887	MLH1	

表2 14種類のがんと27種類の原因遺伝子

バイオバンク・ジャパンで集められた14種類のがんの患者群と対照群のゲノムを解析して、27種類の原因遺伝子に存在する病的バリエントを探し出す。

関連情報

- 2018年10月15日プレスリリース
乳がんの「ゲノム医療」に貢献

■ ヒトと動物の疾患をゲノムでつなぐ

「子どものころから遺伝子に興味がありました」。そう振り返る桃沢TLは、大学で獣医学を専攻した。「遺伝子と動物の行動の関係について研究しました」

学位を取得した2007年に、ベルギーのリエージュ大学Michel Georges教授の研究室へ。「そこはLUPA プロジェクト(ヨーロッパイヌゲノム共同研究:2007~12年)の基幹研究室の一つでした。イヌの遺伝性疾患のゲノム解析を行う欧州の大型プロジェクトです。そこで私は、ヒトのゲノム解析も始めました」

2012年に帰国して理研に研究員として参加し、2015年から基盤技術開発研究チームを率いている。

「獣医としてイヌの疾患のことが分かり、さらにイヌとヒトのゲノム解析の経験のある研究者は世界的にも少ないと思います。今後は、イヌとヒトの疾患をゲノム解析でつなぐような研究も進めたいですね」

特定の病的バリエントを持つヒトを生涯にわたり観察し、いつ、どのように発症するのか追跡することは現実的には難しい。

「寿命が10数年のイヌならば、ヒトの病的バリエントに対応する変異を持つ個体を生涯追跡することができるでしょう。それにより、発症の始まりに現れるバイオマーカーなどを発見できれば、その知見をヒトの疾患の予防や診断に応用できる可能性があります。ゲノムを介して医学と獣医学の両方に貢献する研究を目指していきたいと思います」

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

わずか数 μm のタンパク質の結晶さえ準備できれば、専門的な技術がなくても自動的にX線結晶構造解析に必要な高品質のデータを収集できる——そんな画期的なシステムが誕生した。名前は「ZOOシステム」。INOCC、SHIKA、KUMA、HEBI、HITO、KAMOとユニークな名前が付けられた複数の測定技術から構成されている。放射光科学研究センター生命系放射光利用システム開発チームの山本雅貴チームリーダー（TL）と平田邦生 専任技師に、ZOOシステム開発の背景やタンパク質X線結晶構造解析の最前線を聞いた。

「ZOOシステム」がタンパク質X線結晶構造解析を変える

■ 微小タンパク質の構造解析が可能に

生命系放射光利用システム開発チームは、大型放射光施設SPring-8においてタンパク質のX線結晶構造解析に必要な技術開発を行っている。「私たちは、X線ビームを $1\mu\text{m}$ に集光する技術を世界に先駆けてタンパク質結晶構造解析用に実用化し、 $10\mu\text{m}$ 以下の微小結晶から高品質なデータを得ることに成功しました。それが2010年。今でも微小結晶からX線結晶構造解析を行う技術は、私たちが世界トップです」と山本TL。

SPring-8では、一周1.5kmの蓄積リングの中を電子ビームがほぼ光速で周回している。その軌道が磁石で曲げられるときに発生する強力な放射光を利用して実験を行う。放射光の取り出し口をビームラインと呼び、現在57本のビームラインが稼働している。放射光には遠赤外線から硬X線までの幅広い波長域の光が含まれ、そこから必要な波長の光だけを取り出して実験に利用する。1~数 μm に集光された微小X線ビームが利用できるのは、理研ターゲットタンパクビームライン（BL32XU）である。

SPring-8は国内外に開かれた共同利用施設であり、大学や研究機関、企業などの研究者も課題申請して採択されれば利用できる。「これまで、タンパク質のX線結晶構造解析には大きくて良質な

結晶が必要で、小さな結晶しかできない場合はX線結晶構造解析を諦めなければいけません。微小結晶を解析できるBL32XUを使いたいという研究者はととても多いですね」

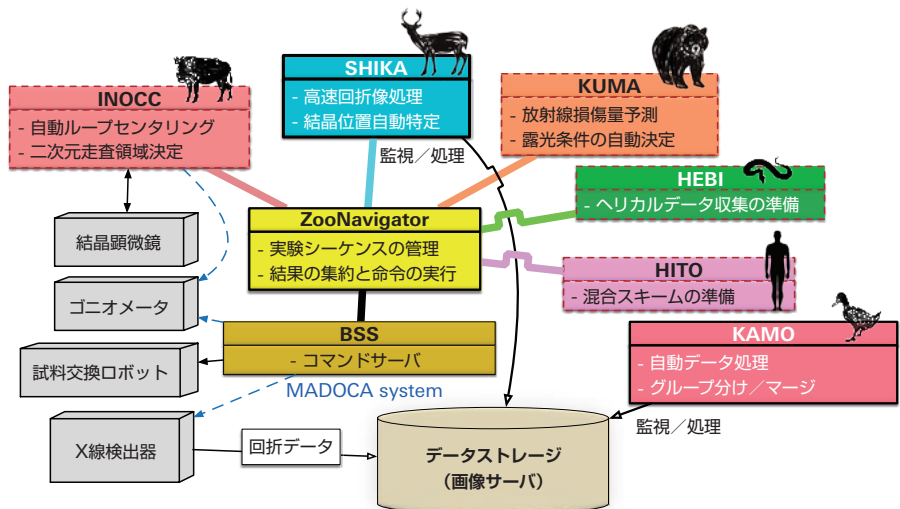
■ 微小X線ビームができるまで

なぜ、タンパク質の構造解析が必要なのだろうか。「生命機能は、細胞内のさまざまなタンパク質が化学反応を通じて情報をやりとりすることで実現しています。タンパク質は、ゲノムの塩基配列

に基づいて連なったアミノ酸が立体的に折り畳まれて初めて、特定の分子と結合して化学反応を起こし固有の機能を発揮できます。だから、生命機能を理解するにはタンパク質の立体構造を知らなければならないのです」と山本TLは答える。そして、タンパク質の立体構造を知るための最も強力な方法といわれているのが、X線結晶構造解析なのだ。

X線結晶構造解析では、タンパク質の分子が規則正しく繰り返し並んだ結晶をつくり、その結晶にX線を照射する。す

図1 自動データ収集システム「ZOOシステム」の構成図



INOCC : **I**NOmamani **C**rystal **C**entering
 SHIKA : **S**pot-wo **H**irotte **I**chi-wo **K**imeru **A**pplication
 KUMA : **K**essho-wo **U**gokashitari **M**awashitarisuru **A**pplication
 HEBI : **H**Elical-wo **j**un**B**I-suru application
 HITO : **H**ITO-noyouni sokutei-suru application
 KAMO : **K**atappashikara **A**tsumeta data wo **M**anual yorimoikanjide **O**kaeshisuru

山本雅貴 (やまもと・まさき)

放射光科学研究センター
利用システム開発研究部門 部門長
生物系ビームライン基盤グループ
グループディレクター
生命系放射光利用システム開発チーム
チームリーダー

1963年、兵庫県生まれ。理学博士。大阪大学大学院理学研究科博士課程修了。1991年、理研生物物理研究室研究員。高輝度光科学研究センター構造生物グループグループリーダー、理研播磨研究所研究技術開発室室長などを経て、2018年より現職。



ると、タンパク質中の電子によってX線が散乱し、干渉してたくさんの回折点から成る回折像が得られる。回折点の位置と強さを解析すると、電子の分布を表した電子密度図ができる。そこから原子の立体的な配置を求め、タンパク質の立体構造を決める。最近では2Å (1Å = 1,000万分の1mm) 以下の原子分解能に近い精密な構造解析も可能になってきた。

タンパク質のX線結晶構造解析が初めて行われたのは1958年。ミオグロビンという筋肉に含まれる色素タンパク質の立体構造が英国の研究者によって明らかにされた。2019年2月末現在、国際的なタンパク質構造データバンクの登録数は約13万8,600で、そのうちX線結晶構造解析によるものが約12万5,100である。

1990年代に放射光を利用できるよう

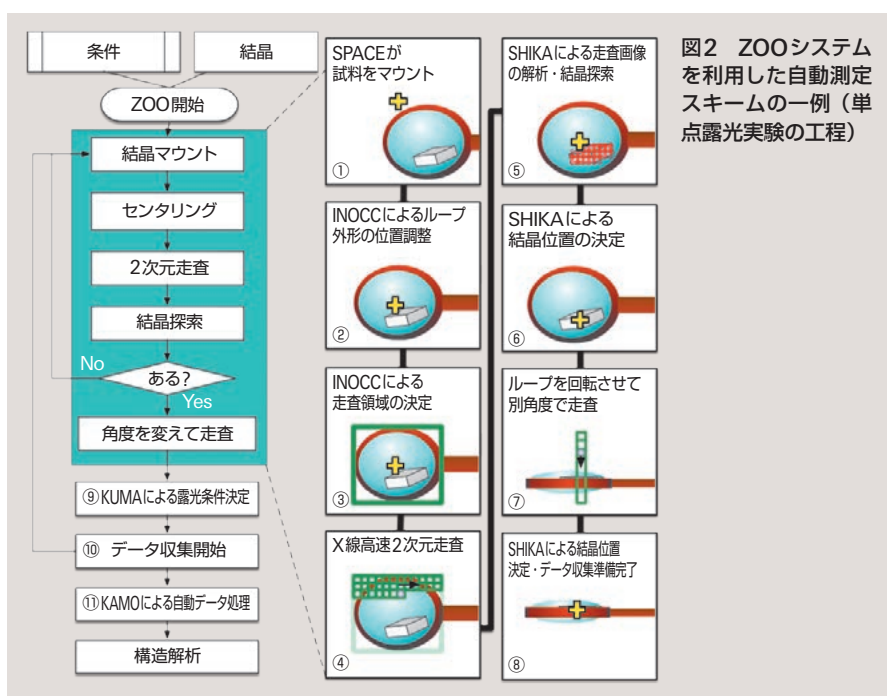
になると、構造解析数が飛躍的に増加した。一方で、細胞の膜に埋め込まれている膜タンパク質やその複合体など、単離・精製しにくく結晶化が難しいタンパク質が残されてしまった。1996年になり、膜タンパク質の良質な結晶が得られる脂質キュービックフェーズ法 (LCP法) が開発されたことで、ようやく膜タンパク質の立体構造が次々と解析されるようになっていった。

しかし、それで全て解決とはいかなかった。LCP法を使うと確かに膜タンパク質でも結晶をつくりやすくなる。だが、そのころX線結晶構造解析に必要とされた50μm以上の大きな結晶を得るのは簡単ではなかった。「微小な結晶でもX線結晶構造解析をしたいという要望が、私たちのところにたくさん来るようになり

ました。そこで、10μm以下の微小結晶の構造解析を目指した技術開発に着手したのです。しかし、その実現には当時限界とされていたことをいくつも超えなければならず、非現実的であるとして、やろうとする人は私たちのほかにはいませんでした」と山本TL。「見えないものを見たい。それが、私がこの仕事をするモチベーションです。チャレンジしないわけにはいきません」

技術面でその開発を支えたのが、平田専任技師 (以下、技師) だ。高品質のデータを得るには、結晶サイズと同程度か、より細く集光した高輝度X線ビームが必要になる。開発を始めた2008年ごろ、国内で利用できる最小のX線ビームのサイズは20μmだった。平田技師ら立ち上げメンバーは、SPring-8で開発された真空封止型アンジュレータという磁石が並んだ装置をビームラインに挿入することで高輝度のX線を発生させ、大阪大学が開発したEEMという超精密加工法で研磨した集光ミラーでそのX線を絞ることを考えついた。そしてついに1μmの高輝度X線ビームをタンパク質結晶構造解析に利用することに成功したのだ。

ほかの放射光施設でも10μmを切る微小X線ビームを発生できるようになり、微小結晶を用いた構造解析数も増加している。そうした中でも、「BL32XUでは、1μmの高輝度X線ビームを安定して発生させ、そのX線ビームを用いて1.5μmの微小結晶の立体構造を3Åを切る分解能で解くことができます。これができるのは、世界で私たちのビームラインだけだと思います」と平田技師は胸を張る。



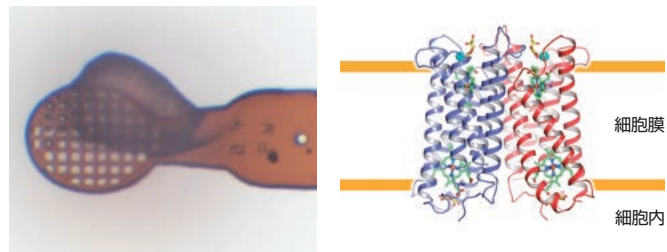
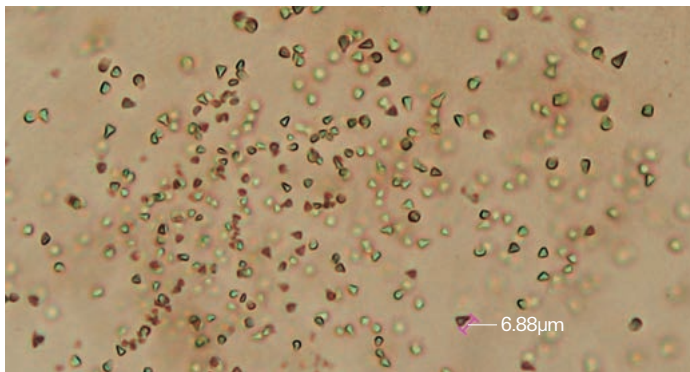


図4 ZOOシステムを用いたタンパク質の微小結晶によるX線結晶構造解析の例

左はヒトの鉄還元酵素Dcytbの微小結晶。膜タンパク質で、結晶のサイズは4~7μm。上中はサンプルループ。結晶は凍結固定してある。上右は2.6Åの分解能で得られた立体構造。

■ 微小結晶ならではの難しさ

「微小結晶によるX線結晶構造解析では、結晶が小さい故の問題もあります」と山本TLは指摘する。微小結晶では、結晶中のタンパク質の分子の数が少ないため、X線がタンパク質中の電子によって散乱・干渉して出る回折シグナルが弱い。高品質のデータを得るには、大強度のX線を照射する必要がある。しかし、それではX線の持つエネルギーによって放射線損傷が起きて、タンパク質結晶が壊れてしまうのだ。大きな結晶であればX線の照射位置を変えることで放射線損傷を抑えて1個から立体構造解析に必要な高分解能のデータを得られるが、微小結晶の場合、多数の結晶を利用して高分解能データを完成することが一般的になりつつある。

「サンプルピンの先端のループで結晶をすくったものを、測定装置にセットし、X線を照射して測定し、サンプルピンを交換して……という操作を数百回繰り返したこともありました。しかも、それぞれの結晶から得られたばらばらのデータを集めて一つの立体構造を求める必要があります。手間がかかって、とてつも

なく面倒です」と平田技師。「もう自動化するしかないと考えました」

2010年以降、平田技師は山下恵太郎客員研究員（当時、基礎科学特別研究科助教）らと共に、さまざまな測定技術の開発を進めてきた。2019年2月、それらの要素技術を組み合わせ、タンパク質結晶から自動的に結晶構造解析に必要な高品質のデータを収集するシステムを開発し、発表した。「最初につくったプログラムにKUMA、次のプログラムにSHIKAと付けたので、その後につくった技術も動物の名前で統一しました。それらを組み合わせているので、システムの名前は『ZOO』です」と平田技師。

■ ZOOシステムによる結晶データ収集

ZOOシステムでは何ができるのだろうか。平田技師は「タンパク質のX線結晶構造解析のときに、人がビームラインでやっていた測定手順が全て自動化されています」と言う。ZOOシステムは、INOCC、SHIKA、KUMA、HEBI、HITO、KAMOで構成されている（図1）。X線結晶構造解析の流れに沿って、構成要素の役割を紹介しよう（図2）。

まず、試料交換ロボット「SPACE」が、結晶を凍結固定した複数のサンプルループを自動でサンプルトレーから取り出して測定装置にセット（マウント）する。SPACEも生命系放射光利用システム開発チームで開発したものだ。次にINOCCがマウントされたループの外形を認識して、X線ビームが当たる位置へ移動させる。そして結晶を探索する領域

を決定し、試料に重大な損傷を与えない程度の低線量X線を用いて高速で2次元走査する。

SHIKAは、X線走査から得られた画像を解析し、回折点の有無から結晶の位置を決定する。測定スキームによっては、ループを回転させて別角度で走査を行い、3次元での結晶位置の決定を行う。構造解析のためには結晶に確実にX線を照射しなければならないため、高精度で結晶の位置を決めておくことが重要である。また、この工程が測定にかかる時間を左右するため高速で走査できることも求められる。

KUMAは、結晶の大きさ、X線の強さと波長、取得するデータ量などから、データ収集中に重大な放射線損傷が起きないように露光時間を自動決定する。

HEBIはヘリカルデータ収集を行う。通常は結晶を回転させながらX線を照射してデータを収集するが、ヘリカルデータ収集では結晶を回転させながら並進させる。X線の照射位置が変わることで放射線損傷を抑えて1個の結晶からたくさんのデータを得ることができるので、最後にデータを合わせる作業が楽になる。しかし、試料の位置調整や放射線損傷の予測が難しいため、手動測定では避けられがちな測定スキームだ。

HITOは、ループの中にある複数の結晶について、サイズや空間的配置を考慮し、それぞれの結晶に対して測定スキームを選定する（混合スキーム）。結晶がX線ビームサイズより大きく重なっている結晶がない場合はヘリカルデータ収集、結晶が小さいあるいは重なっている

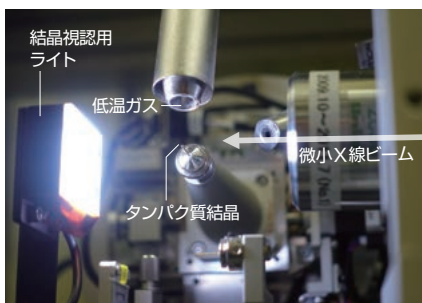
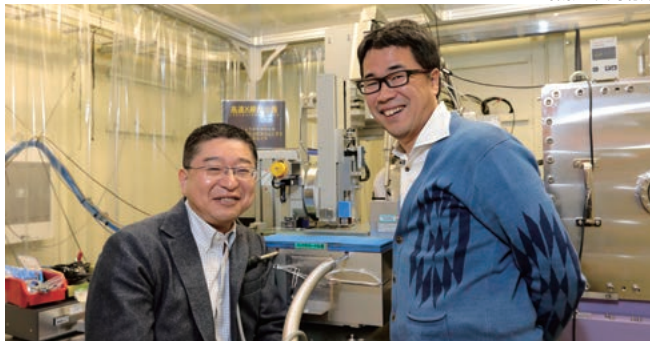


図3 理研ターゲットタンパクビームラインBL32XUの実験ハッチ内の試料周囲の様子。



山本雅貴チームリーダー（左）と平田邦生専任技師。BL32XUの実験ハッチにて。

関連情報

- 2019年2月7日プレスリリース
タンパク質結晶から自動でデータ収集する「ZOOシステム」を開発
- 2018年5月10日プレスリリース
微小タンパク質結晶から迅速に構造決定

場合は複数部分データ集積、といった具合だ。通常、1個の結晶から180度分の回折データを集めれば構造解析ができる。複数部分データ集積は、10度分など部分的な回折データを複数の結晶から収集し、足し合わせて完成させる方法である。

INOCC、SHIKA、KUMA、HEBI、HITOは「ZOO navigator」が管理し、結果の集約と命令の実行を行っている。そして最終的にKAMOが、複数結晶から得られた大量の回折データの中から同一の結晶構造に由来すると思われるものをグループ化し、異常データを除く作業をほぼ自動で行い、構造解析に利用するデータとして出力する。

■ 大きさから数へのパラダイムシフト

ZOOシステムによる自動測定の利点について、平田技師は「人為的ミスが介在せず、均一で高品質なデータを収集できること。手動測定の3分の1から5分の1ほどの時間で済むこと」を挙げる。「試料さえ用意すれば、専門的な知識や豊富な経験がなくても、立体構造解析に必要なデータを得ることができます」

山本TLは、「手間や時間がかかるからと躊躇していた測定も、自動化されているのならばやってみよう、と思えることは大きな進展」と言う。ヒトの膜タンパク質についても、BL32XUにおいてZOOシステムを用いることで次々と立体構造解析に成功している(図3、図4)。

平田技師は、「ZOOシステムが実現したデータの量的変化が、解析の質的变化を生み出した」と言う。たくさんの

結晶から得られるデータを足し合わせるにより微弱な回折シグナルが積算され、1個の結晶のデータだけから求めるより、構造解析の分解能が高くなる。手動でたくさんの結晶を測定するのは大変だが、ZOOシステムを利用すれば短時間で高品質なデータを収集できる。「これまでは大きな質の良い結晶をつくることに力を注いでいましたが、これからは小さくても数をつくれればいい。自動化によってパラダイムシフトが起きたのです」

このようにあらゆる測定スキームを実装したX線結晶構造解析の自動化システムはほかにないため、海外の研究者からの関心も高い。ところで、構成要素の名前についてはどう説明しているのだろうか。「自然豊かなSPring-8の周辺にすむ動物たちの名前だよ、と言います。耳慣れない発音なので、逆に興味を持ってくれます」と平田技師。

ZOOシステムの今後は? 「HITOはより高度な選定ができるよう、さらにインテリジェントにしていきます。そして、試料の準備も自動化したいですね。魚などの名前を付けて、AQUARIUMシステムとしようかな」と平田技師。「結晶化前の試料をSPring-8に送ったら構造が返ってくる。そう遠くない未来、そんな時代が来るかもしれません」

■ 関連構造解析で生命機能に迫る

ZOOシステムの開発は、日本医療研究開発機構「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」の一環である「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)」の支援も受けて行われた。山

本TLは、BINDSの構造解析ユニットのユニット長を務めている。「創薬などライフサイエンス研究のための関連構造解析プラットフォームによる支援と高度化を目標に掲げています」。関連構造解析とは? 「これまで、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡、NMR(核磁気共鳴装置)、XFEL(X線自由電子レーザー)、X線小角散乱などの手法は、独立にタンパク質の立体構造解析を行っていました。それぞれ一長一短があるため、各手法で求めた構造を相関解析することで、これまで見えていなかった正確で高分解、そして動的な立体構造情報を手に入れることができると期待しています」

また、BINDSでもプラットフォームの支援とあるが、生命系放射光利用システム開発チームでは技術開発と併せてBL32XUをはじめ4本の構造生物学研究用ビームラインでプロジェクトの支援も行っている。平田技師は、「ビームラインの管理や支援を行っている、いろいろな研究者と出会え、つながりができます。『こういうことをしたい』というニーズを知ることもできます。それが次の技術開発につながっていきます」と言う。

山本TLは、「近年注目されているクライオ電子顕微鏡とX線結晶構造解析の違いは、試料に当てるのが電子線かX線かだけです。理研播磨地区にはクライオ電子顕微鏡もあるので、私が大学時代に行っていたX線小角散乱を含め、許されるならば全部やりたい」と笑う。「相関解析を行うことで、きっと見えなかったものが見えてくるでしょう」

(取材・執筆：鈴木志乃/フotonクリエイト)

ダイバーシティのある研究環境とは、さまざまな違いを超えて一人一人が個性を尊重し、能力を発揮できる環境を指す。その実現は、研究開発成果を最大化する重要な要素の一つであり、理研では、これまで数多くの取り組みや支援制度の整備を行ってきた。

さらに、文部科学省の平成28年度科学技術人材育成費補助事業

「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ」の採択を機に、同年12月にダイバーシティ推進室を設置。

理研は、ダイバーシティ推進のためにどのような取り組みを行っているのか。

ダイバーシティ推進室長を兼任する小谷元子 理事に聞いた。

多様な人材で高める理研の科学力

■ ダイバーシティは理研の駆動力

—ダイバーシティとは多様性と訳され、ここでは多様な人材の活用を意味しています。理研はダイバーシティの推進に積極的ですが、それにはどのような理由があるのでしょうか。

小谷：理研は、特定国立研究開発法人として世界最高水準の研究開発成果を出すことを求められています。そのためには常に科学のフロンティアを開拓し、新領域を創成していかなくてはなりません。自然界で生物が進化するためには、多様性が必要です。同じように科学が発展していくには、研究分野、性別、年齢、文化的背景など、さまざまな多様性が必要なのです。理研には多様な分野の研究者がいて、しかも分野間の壁がありません。だからこそ、異なる分野の研究者たちが集まり議論する場が生まれ、新しい研究領域がつけられてきました。多様性こそ、理研が研究開発成果を最大化するための駆動力なのです。

■ ライフイベントの支援制度を先駆的に導入

—ダイバーシティの推進について、これまでどのような取り組みをしてきたのでしょうか。

小谷：日本では科学技術の世界への女性の参画は限定的だったため、女性活躍推進がダイバーシティ推進の課題の一つとなっています。理研では、2006年に男女共同参画推進委員会

を設置し、女性も男性も能力を発揮できるように、妊娠・出産・育児、そして介護などライフイベントに関して法律で定められている以上の支援制度を先駆的に導入してきました。

2004年には、当時まだ数少なかった事業所内託児所を和光地区に設置しています。その後、2009年に横浜地区、2011年に神戸地区にも、事業所内託児所を設置しました。理研は、子育てサポート企業として厚生労働大臣による「くるみん」認定を、2009年と2015年の2回取得しています。

妊娠、育児や介護中の研究系職員が従来の業務を維持できるように支援者を雇用する場合、その経費を助成する制度もあります。毎年延べ60人ほどが利用しています。2016年度から実施している研究費の支援と併せて、ライフイベントによる研究中断からスムーズに復帰できるような環境整備を行っています。

■ 「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ」事業での取り組み

—2016年度には、文部科学省の科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ」に採択されました。

小谷：女性研究者のライフイベントおよびワーク・ライフ・バランスに配慮した研究環境の整備、女性研究者の研究力向上のための取り組み、また積極的な女性研究者の採用や上位職への登用に向けた取り組みを支援するものです。事業は6年間



定期的に行っている「ダイバーシティセミナー」の様子



理研は国際プログラム・アソシエイト (IPA) 制度を設け、国内あるいは海外の大学院・研究機関との協定に基づいて大学院博士課程の留学生を受け入れている。

小谷元子 (こたに・もとこ)理化学研究所 理事
ダイバーシティ推進室長

1983年、東京大学理学部数学科卒業。
1990年、東京都立大学大学院理学研究
科理学博士。東北大学大学院理学研究
科数学専攻 助教授を経て同教授。2012
年より同原子分子材料科学高等研究機構
(WPI-AIMR) 機構長。2017年4月より
現職。2014年3月より総合科学技術・イ
ノベーション会議 議員（非常勤）。2015
～16年、日本数学会理事長。



で、補助金が3年間交付されます。

——これまで3年間の取り組みについて教えてください。

小谷：まず、組織横断的に効果的なダイバーシティ推進体制を構築するため、ダイバーシティ推進室を設置しました。補助事業は女性研究者を主な対象としていますが、理研では女性研究者に限定していません。

ダイバーシティ推進室を中心にこれまで、ダイバーシティ研究環境整備、女性研究者の研究力向上、女性研究者の採用・登用促進に取り組んできました。具体的には、研究とライフイベントを両立するための研究費支援や、仕事と介護の両立支援セミナーの開催、『理研介護支援ガイドブック』の制作などにより、働きやすい研究環境の整備を進めています。また、センター長を対象とした無意識の偏見（アンコンシャス・バイアス）のセミナーなどの開催により、ダイバーシティ推進の必要性に対する理解が深まりました。こうした取り組みが、理研白眉制度における「加藤セチプログラム」の導入にもつながったと考えています。

■ 先駆者の名を冠した「加藤セチプログラム」

——加藤セチプログラムとは？

小谷：優秀な女性研究者を理研に招き入れることを目的としたもので、理研白眉制度において現在実施している女性限定公募と女性PIインセンティブ経費助成制度から成ります。大正時代に理研初の女性の主任研究員となった加藤セチ（1893～1989年）の名前を冠しました。

理研は、並外れた能力を持つ若手研究者に研究室主宰者として独立して研究する機会を提供することを目的に2017年度から理研白眉制度を運用していますが、女性研究者のさらなる活躍を支援するため、2018年度から加藤セチプログラムも導入しました。女性枠をつくることについては当初、さまざまな議論がありました。しかし、セミナー開催などの理解増進活動、2016年と2017年に行われた創発物性科学研究センター研究室主宰者の女性限定公募の実績などにより、皆さんからご理解を頂くことができ、理研白眉制度においても2018年度に女性限定公募を行ったところ、多くの優秀な方の応募がありました。加藤セチプログラムの開始だけでなく、そこに至るプロセスも、

理研におけるダイバーシティ推進において重要な道筋だったと考えています。

■ 「ダイバーシティ」という言葉が要らない理研に

——文化的背景の多様性につながるの国際化ですね。

小谷：日本は海に囲まれていることもあり、国際化は遅れています。その中で理研は、外国籍の研究系職員の割合はおよそ20%、その国籍は50を超えています。海外からの来訪者も多く、国際的に開かれた環境になっています。食堂でベジタリアンメニューを提供するなど、さまざまな宗教への理解・配慮も進めています。しかし、事務手続きの外国語対応をはじめ生活支援の体制は、さらなる充実が必要です（「理研ニュース」2018年11月号「特集」参照）。

——今後予定している取り組みを教えてください。

小谷：加藤セチプログラムは、3段階で進める計画です。まず、世界で活躍する並外れた能力を持つ女性研究リーダーを理研に迎えます。次に、研究室主宰者など指導的な地位にある女性研究者を増やしていきます。そして、もっと若い世代の女性研究者にも活躍してもらう方法について検討を進めていきます。

2018年の和光地区一般公開で、「理系志望の女子中高大生、個別相談会」を実施しました。女性研究者からの提案で初めて試みたのですが、とても好評でした。今年の和光地区一般公開（4月20日開催）でも実施しますので、興味のある方はぜひお越しください。

私の専門は数学です。数学は研究の場所を選ばず、時間も自分で調整できるため、女性に向いている分野だと思います。しかし、女性研究者の割合はずっと低いままで。その状況を変えるには、例えば前述のような相談会などを通して、子どもころから数学に対するイメージを変えていく働き掛けが必要だと考えています。ダイバーシティ推進についても、制度の整備と併せて社会の意識改革が重要です。

——目指すべき理研の研究環境とは、どのようなものですか。

小谷：「ダイバーシティ推進」をことさら掲げなくても、多様な個性を持つ人々が世代を問わず生き生きと活躍している。そういう理研を目指したいと考えています。

（取材・構成：鈴木志乃/フotonクリエイト）

原子核反応を利用して 非破壊検査を行う研究者

鉄筋を腐食させるコンクリート内部の塩分を非破壊で検査して橋などの老朽化対策に貢献することを目指している研究者がいる。

量子工学研究センター 中性子ビーム技術開発チームの
若林泰生 研究員だ。

113番元素「ニホニウム」の発見にも関わった
若林研究員の素顔に迫る。



若林泰生

量子工学研究センター
中性子ビーム技術開発チーム 研究員

わかばやし・やすお

1979年、広島県生まれ。博士（理学）。九州大学大学院理学府基礎粒子系科学専攻 単位修得退学。東京大学大学院理学系研究科附属原子核科学研究センター 特任研究員などを経て、2012年、理研 森田超重元素研究室 基礎科学特別研究員。2015年、量子工学研究領域 研究員。2018年より現職。

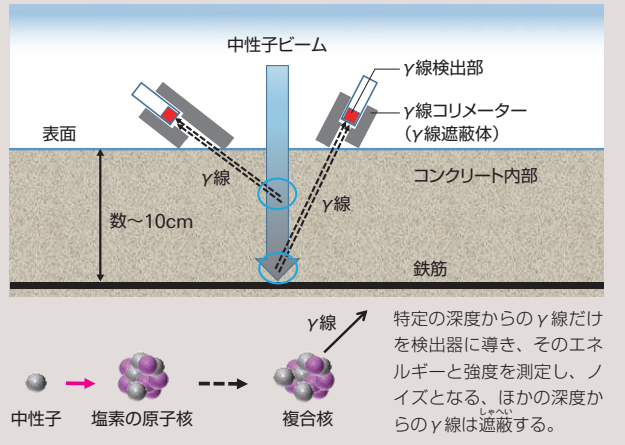
安芸の宮島が見える瀬戸内に育った若林研究員は、野球やサッカーが好きで普通の少年だった、と自身を振り返る。理科が得意で九州大学理学部物理学に進み、3年生のとき、いくつかの分野の実験を経験した。「特に加速器実験に興味をひかれました。団体競技が好きなので、巨大な装置を使い、大勢の人たちと進める実験が楽しそうだったのです」

大学院修士課程に進んだ2001年からは、理研などの加速器施設で実験を続けた。「原子核をほかの原子核にゆっくり当てて複合核を形成すると、中性子や陽子などを放出して、数～10数種類の原子核ができます。その励起状態から出るγ線を測定して、原子核の種類や性質を調べました。原子核は中性子と陽子から成りますが、それらの数が1個違うだけで、まったく異なる性質を示す場合があることが面白い点です」

2009年から日本原子力研究開発機構でウランなどの重い元素の合成実験を進めた後、2012年4月に理研の基礎科学特別研究員となり、113番元素の合成実験に加わった。「その年の8月11日の21時、私は無人運転（21～9時）の実験プログラムを仕掛けて帰宅しました。翌朝8時ごろ、2004年と2005年に次いで、ニホニウムの命名権獲得の決め手にもなった3個目の113番元素が合成されたのです」（後日の解析で3個目の113番元素を見つけたのは、当時、東京理科大学博士課程だった住田貴之氏。『理研ニュース』2017年1月号「特集」）

2015年、中性子ビーム技術開発チームへ。金属やコンクリートを透過する中性子ビームを利用できるのは、原子炉や

図 中性子ビームでコンクリート内部の塩分濃度分布を非破壊で測定する原理



大型加速器がある施設に限られていた。同チームでは全長15mという小型中性子源システム「RANS」を2013年から稼働し、高度化を続けており、さらに小型・車載化し、中性子ビームで道路や橋の内部の隙間や土砂化などの非破壊検査の実現を目指している（『理研ニュース』2017年4月号「研究最前線」）。

「画期的で面白そうな研究だと思いました。そこで大竹淑恵チームリーダーのアイデアや検査現場のニーズをもとに、中性子を利用し、屋外で、さらに非破壊でコンクリート内部の塩分（塩素）濃度分布を測定するというチャレンジが始まりました。沿岸や山間部にある橋などのコンクリート構造物には、潮風や凍結防止剤に含まれる塩分が染み込み、表面から数～10cm程度の深さにある鉄筋を腐食させる塩害が深刻化している。内部の塩分濃度分布の測定は、コンクリートをくり抜いて調べるしか方法がないのが現状だ。

コンクリートの主成分であるカルシウムなどに比べて、塩素は中性子と複合核をつくりやすい。「塩素は、中性子による原子核反応（捕獲反応）を利用して非破壊で測定するのに適しているのです。ただし中性子は放射線なので、橋などを検査する際、安全のため、強度が低い中性子ビームしか使えません。そのような中性子ビームで微量の塩素をどれだけ効率よく測定できるかが開発のポイントです。私たちの手法は、橋やコンクリートの専門家たちにすぐには理解してもらえませんでした。まったく新しい手法だからです。RANSで実験を進め、表面から深さ5cm程度までは、求められる精度（鉄筋の腐食が始まる塩分濃度）の測定に成功するなど、現在では橋やコンクリートの専門家たちから高い期待を集めています」

「中性子でほかの元素を非破壊で測定する実験も私たちは進めています。企業との研究なので、その用途は秘密なのですが……。原子核物理の基礎研究も、RANSでの応用研究も、複合核をつくってγ線を測るという点では、私がやってきたことは一緒です。どちらも楽しいですね」

今も休みには野球やソフトボールを仲間と楽しむ。研究もスポーツもチームプレーが信条だ。（取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト）

人工硬膜「デュラビーム®」と心膜シート「ペリビーム®」

理研シーズを相次いで製品化

2018年11月28日トピックス

ヒトの頭蓋骨の内部では硬膜、くも膜、軟膜の3層が脳を覆っている。くも膜下出血など脳外科の開頭手術の際には、頭蓋骨のすぐ下にある最も硬い硬膜を切開するが、硬膜が欠損した場合は、主に人工硬膜としてフッ化樹脂である延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）を用い修復が行われている。

ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）はフッ素原子が炭素原子鎖を均一に覆って保護する分子構造のため、ポリエチレンやポリプロピレンといったほかの高分子化合物と違って化学的に安定であり、生体組織との反応性が極めて低い。このPTFEを引き伸ばして、繊維質の軟らかいフィルム状の材料にしたものがePTFEである。

すでにePTFEは人工血管や人工心膜など、生体材料として広く使用されている。しかし、人工硬膜として使用した場合、生体との接着性が乏しいために頭蓋骨や周辺組織と接着せず、結果として生じた隙間や縫合時の針穴から髄液が漏出するという問題が生じていた。これまではフィブリン糊を用いた接着や縫合法の工夫によって、この欠点をカバーしてきた。

2001年、当時の先端技術開発支援センター ビームアプリケーションチームの鈴木嘉昭 先任研究員（現 光量子工学研究センター光量子制御技術開発チーム 研究嘱託）らは東京慈恵会医科大学脳神経外科との共同研究で、このePTFEにイオンビームを照射することで、生体反応性を向上させる技術を開発した。

イオン照射された高分子材料は、照射損傷効果のため表面および数 μm の表層で分子結合を切断し、構成元素の再配列を起こす。ePTFEの炭素（C）とフッ素（F）のC-F結合は切断され、炭素同士が再結合し安定した構造が形成される。この炭素構造は細胞接着性を生じる性質があり、ePTFE表層に細胞接着性が付与される。それとともに、イオン照射でePTFEの繊維状構造が優先的に破壊され深さ $10\mu\text{m}$ の範囲に凹凸が形成され、そこに細胞が入り込み、組織成分のePTFE内部へのアンカー効果をもたらし、長期間の生体内での安定性を実現させている。片面のみにイオン照射を行ったePTFEを人工硬膜として用いたとき、照射面を頭蓋骨側にすると生体組織と反応しやすいため頭蓋骨、縫合面、針穴の隙間に細胞が接着し、照射していない脳表側では脳組織との癒着が起らない（図1）。臨床研究で、髄液漏出をほぼ確実に防止することも実証されている。

図1 人工硬膜「デュラビーム®」の使用イメージ

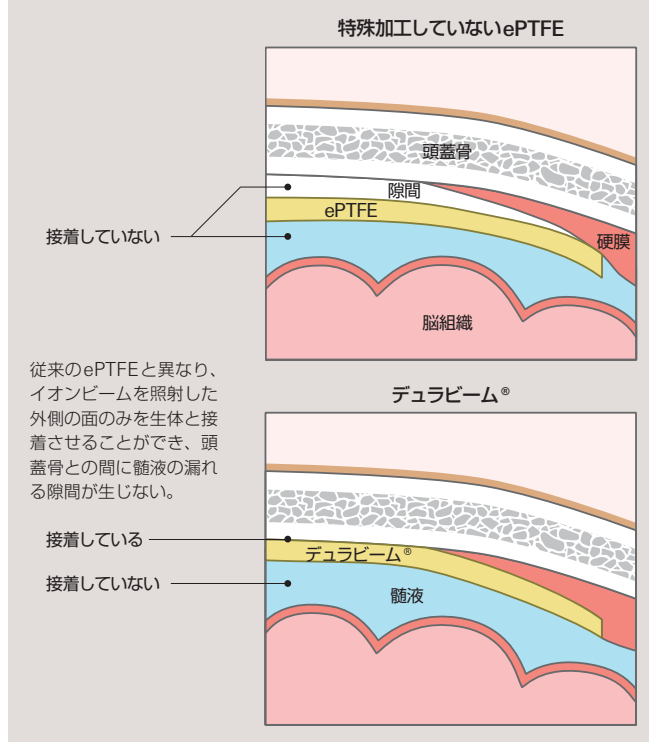


図2 心膜シート「ペリビーム®」

人工硬膜に続いて2018年11月に厚生労働省より高度管理医療機器（クラスⅣ）の製造販売承認を取得した。人工硬膜デュラビーム®の厚さ $300\mu\text{m}$ に対し、ペリビーム®の厚さは $100\mu\text{m}$ 。

理研の基本特許をもとにエムスリーアイ株式会社のシーズロケット事業として設立された株式会社多磨バイオは、この高分子樹脂の特殊加工技術を用いて数々の治療用機器の開発に取り組んでいる。2017年に人工硬膜シートの「デュラビーム®」を製品化し、厚生労働省より高度管理医療機器（クラスⅣ）の製造販売承認を取得した。

同社が次に製品化を目指したのが人工心膜だ。心膜は心臓をほかの臓器から隔てる強靱な膜で、心嚢や心外膜など複数の層から成っている。従来のePTFE人工心膜シートは生体適合性がないため石灰化など多くの課題がある。心臓外科専門医からのフィードバックを得て、生体適合性が高く、かつ他臓器との癒着の危険性が少ない生体材料をイオンビーム照射によって実現し、2018年に心膜シート「ペリビーム®」として製品化した。なお、同社は医療情報サイト最大手のエムスリーグループが全面支援を行っており、今後は人工臓器の開発も目指す。

性ホルモン産生酵素が 個人の攻撃性、協調性に関連

2019年1月15日プレスリリース

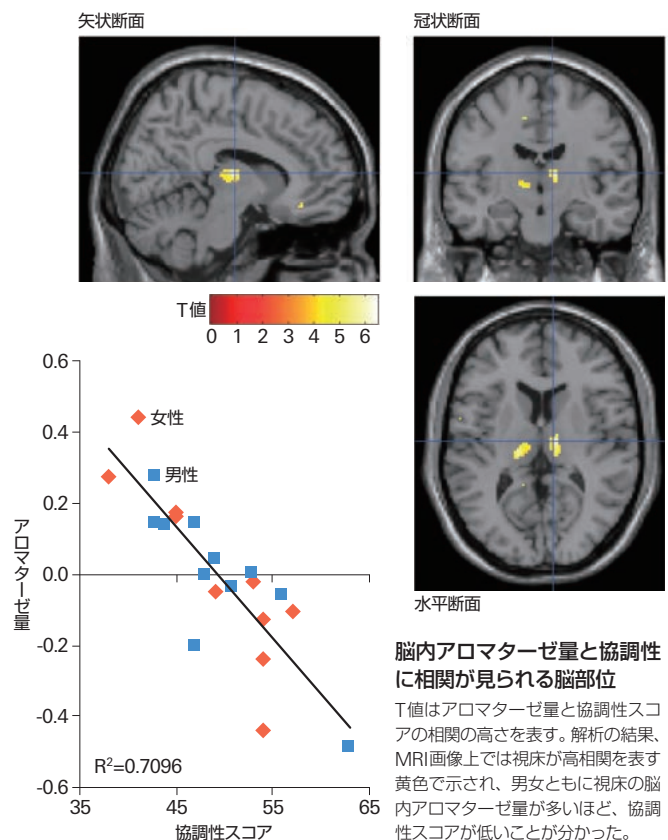
アンドロゲン（男性ホルモン）やエストロゲン（女性ホルモン）は性差の決定に関わる性ホルモンだが、それぞれ男性だけ、女性だけが持つわけではなく、それぞれの性において適切な時期に適量が働く仕組みになっている。アンドロゲンは精巣や卵巣、および両性の副腎から分泌され、エストロゲンはアンドロゲンから変換されてつくられる。この変換に関わってエストロゲンの産生量を調整しているのが、性ホルモン産生酵素のアロマターゼだ。生殖腺だけでなく体内のさまざまな部位で発現するアロマターゼは、血流によって運ばれてくるアンドロゲンを変換して、局所的にエストロゲンを産生する。

アロマターゼは脳でも発現することから、それによって産生されるエストロゲンが、脳の機能に対して何らかの働きをしていると考えられる。例えば、アロマターゼ遺伝子を欠損させたマウスの実験により、アロマターゼが攻撃行動や抑うつ様行動に関わることが分かっている。また、ヒトの死後脳を調べた研究で、自閉症スペクトラムなど社会性に関わる発達障害にアロマターゼに関わることも示されている。しかし、生きているヒトについて、攻撃性を含む性格・気質とアロマターゼの関連性が調べられたことはなかった。

生命機能科学研究センター 健康・病態科学研究チームの高橋佳代 上級研究員、渡辺恭良チームリーダーらの共同研究グループは、脳内アロマターゼの発現量がヒトの性格・気質の個人差に関連することを、陽電子放射断層画像法（PET）による脳画像解析で明らかにした。

PETは生体内の分子の挙動を定量的に可視化・解析する方法だ。研究グループはアロマターゼと特異的に結合する新たなPETプローブ、¹¹C 標識セトロゾールを開発し、これまで困難だった生体内でのアロマターゼの詳細な観察を可能にした。これは乳がん治療薬として開発されたアロマターゼ阻害剤YM511をもとに、炭素の放射性同位体¹¹Cで標識したプローブである。

研究グループは、20～45歳の健常男性11名と健常女性10名を対象に臨床研究を行った。まず被験者には、攻撃性を測定する「Buss-Perry 攻撃性質問紙」および性格・気質を測定する「TCIパーソナリティ診断」に回答してもらい、個人の攻撃性および性格・気質をスコア化した。次に、被験者に¹¹C 標識セトロゾールを投与し、脳内からの¹¹Cのシグナルと頭部形態を同時に撮像。得られた画像を解析し、脳内のアロマターゼの分



布と量を計算した。

この結果、視床、視床下部、扁桃体、延髄の各部位に高いアロマターゼ量を観察した。全体的な傾向として、男性の脳内アロマターゼ量は女性に比べてやや高かったが、各部位における分布と量に性差はほとんど見られなかった。これは個人間のばらつきがあったためだと考えられる。

性格・気質との関連を見ると、女性では左の扁桃体にアロマターゼ量が多いほど攻撃性が高いことが示された。扁桃体が攻撃性に関わることは過去の動物実験から分かっており、ヒトの女性でも同様のメカニズムが働いていることが示唆された。しかし、男性ではそのような結果は得られなかった。また、男性・女性ともに視床のアロマターゼ量が多いほど協調性が低いことが明らかになった。

こうした結果から、ヒトの性格と脳内アロマターゼ量には関連があること、そしてその関連性には性差のあるものと性差のないものがあることが分かった。

今後、脳内の性ホルモンとの詳細な関係が明らかになれば、ヒトの性格や気質の個人差を理解する一つの手掛かりとなるだろう。また、PETを用いた今回の研究手法から、発達障害などの症状改善を探る糸口をつかむことも期待できそうだ。

●『Scientific Reports』(2018年11月15日)掲載

理研-マックス・プランク協会事務交流報告

理研と世界トップクラスの研究機関の一つ、ドイツのマックス・プランク協会 (Max-Planck-Gesellschaft : MPG) とは、研究交流に加え事務交流が活性化しています。

100年前の理研創設時、モデルとしたのはMPGの前身カイザー・ヴィルヘルム協会でした。1984年には包括的な協力協定を締結し、さまざまな研究協力を進めています。一例として、2011年にはケミカルバイオロジー領域の連携研究センターを設置し、2012年以降合同シンポジウムを開催しています。

事務交流が始まったきっかけは、2017年の理研百周年です。記念式典などの打ち合わせで理研の加藤重治理事がMPG本部のマーティン・シュトラットマン会長と面会。理研での事務の効率化・業務改善の取り組みについての助言を相談したところ、

事務ラウンドテーブル会議の開催が提案されました。

早速、同年10月16～18日にミュンヘン・MPG本部での「RIKEN-MPG事務意見交換会」が実現。双方約10名ずつの実務担当事務職員が組織運営、研究評価、人材採用・育成、国際連携など四つのテーマについて意見交換を行いました。

続く第2回の開催は2018年11月7～9日。今度はMPGからFelix Kahle国際連携部長ら6名の職員が来日し、理研本部のある和光地区を訪れました。今回は、当初の目的であった業務の効率化や改善について、担当者がグループごとに協議するワークショップも開かれました。また国内外の連携についても幅広く議論。事務交流は今後も継続予定です。

ワークショップからのレポート

●人材の開拓

理研・MPGともに、世界中でリクルートをかけながら、若手研究人材を集める努力・工夫を重ねていることが話題となりました。

またMPGにおいても女性研究者の割合はまだ十分ではないという認識があり、所内外から最大年10名の女性研究者を採用する新プログラムが紹介されました。理研からは、女性の若手研究室主宰者を支援する「加藤セチプログラム 理研白盾制度」が2018年度より立ち上げられたことを紹介しました。

2018年11月に行われた第2回事務交流。MPGのFelix Kahle国際連携部長 (中央) らと共に。

●広報活動への取り組み

MPGでは最近、ウェブサイトのリニューアルしました。理研も現在、ウェブサイトの大規模なリニューアルを進めており、2019年10月に公開される予定です。利用者アンケートの意見をウェブサイトに反映させるとともに、検索機能の充実など、情報をより探しやすいよう改定を進めています。

●連携の強化

ケミカルバイオロジー領域の連携研究センターに続き、新たに開始する理研のUlmer基本的対称性研究室が主導する国際共同研究についても協議を行いました。これは、ドイツ物理工学研究所も参画する三者連携協力として、MPGからも今後の成果を期待されています。



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

脳神経科学研究センター



脳神経医科学連携部門
神経動態医科学連携研究チーム
チームリーダー

中富浩文 なかとみ ひろふみ

①1967年 ②福岡県 ③東京大学大学院医学系研究科脳神経医学博士課程 ④米メイヨー・クリニック脳神経外科、米シンシナティ大学脳神経外科頭蓋底外科、米ハウスクリニック頭蓋底外科、東京大学医学部附属病院 脳神経外科、虎の門病院 脳神経外科 ⑤脳動脈瘤、脳動静脈奇形の血管生物学、遺伝子解析、神経再生 ⑥新しい医療を創造する、ネバーギブアップ ⑦スポーツサイクリング、映画鑑賞、海外旅行

計算科学研究センター



次世代高性能アーキテクチャ研究チーム
チームリーダー

近藤正章 こんどう まさあき

①1975年 ②長野県 ③東京大学大学院工学系研究科博士課程 ④電気通信大学、東京大学 ⑤高性能・低消費電力な計算機システムの開発 ⑥ポジティブ思考で簡単に諦めない ⑦テニス、子どもと遊ぶこと

前途羊々

長谷川雄大 はせがわ・たかひろ

神戸事業所 フラッグシップ2020プロジェクト企画調整室 室員

右の写真を見てほしい。筆者である私が着ているのは自分で編んだベスト、練っているのは、おとぎ話でおなじみの糸車である。私の趣味は毛糸の編み物であり、羊毛の糸紡ぎだ。

編み物を始めたのは小学校4年生のとき。当時好きだった女の子が部活動で手芸クラブだったので一緒に入ってみたら、その子よりも毛糸にのめり込んだ。その年ごろにできる創作といえば絵や工作や料理だったろうが、適度な柔らかさで、適度に暖かく、適度に造形できる毛糸のかぎ針編みは、何にも代え難く魅力的だった。教わった編み方で何か大きなものをつくりたくなった私は、「これならいける!」と思って枕カバーを編んだ。大きめのマイ枕がすっぽり入るくらいだからなかなかのサイズだ。毎日夜な夜な編み進めるのを2カ月続けて、毛糸は結局16玉使った。引っ掛け、引き抜き、引っ掛け、ふた目引き抜く。かぎ針編みの一定したリズムを保つのが気持ち良い。何より自分の使うものを自分でつくっている感覚が、この上なく快い。完成した晩、早速枕にかぶせて就寝。未熟でゴワゴワな編み目のせいで寝心地は最悪だったが、心持ちは最高だった。

この原体験の後、環境も変わり、編んだり編まなかったりしながらゆるゆると腕を磨いていたが、理研への入所を機に本格的に編み物教室へ通い始めた。上達を目指す同志（大半が50～60代女性）と共に、おばちゃん先生から切れ味良い手ほどきを受けている。月に4回通い、はや1年半。目標としていた編み物講師の資格には、あと半年で手が届く。

編み物の美点は、アバウトさが許されるところにある。編み上がりが2、3cm違おうが、その程度の差異は毛糸の伸縮とアイロン掛け一つで繕えてしまう。そもそも編み目の大きさが十人十色、同じ人でも時によって千差万別なのだから、設計図どおりに編むという概念自体がどだい実



写真1・糸車を繰る筆者。ペダルの足踏みで車輪を回し、羊毛に撚りをかけると糸が紡がれる。



写真2・教室でレベルアップしながら編んだ作品の一部。ベスト、ニット帽、ミトン、ネクタイ、バッグ、クッション、敷物など、糸の種類も用途もさまざま。

現不可能だ。むしろ、どんな仕上がりになるのかとワクワクしながら設計図の向こうを目指す楽しみは、編み物ならではのものだろう。そうしてできる作品は、紛れもなく、自分にしかつくれない一点物だ。

しかし、「自分にしかつくれない」といっても、毛糸は自分でつくっていなかった。毛糸までも市販のものではなく自分でつくれるようになったら、それは一段上の「自分にしかつくれない」になる。そう思い立って、今は糸車で羊の原毛から毛糸を紡いでいる（写真1）。自分で紡ぐ糸は機械紡績と違って大なり小なりのムラが出る。既製品のように整っておらずとも、手で紡いで手で編む作品は、さらなる自分だけの作品になる（写真2）。

この先を究めるならば、例えば羊毛の染色があるのかもしれない。羊の毛刈りや飼育も興味深い。踏み入れずとも見えている羊の世界は洋々と広い。思えば私の干支は未年。ついでに言えば動物占いも羊だ。毛糸をたどって羊に至ることに、妙な安心感を覚えている。「ヒツジ」が“来”ると書く未来に向けて、自分だけの作品をますます追究していきたい。

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)

