

# RIKEN NEWS

No. 461 2019 **11**



02 研究最前線

## 未踏の超高磁場に挑む

06 特集

## ヒトの細胞アトラスをつくる

10 特集

## 株式会社理研鼎業を設立

12 SPECIAL TOPIC

「科学道100冊2019」を発表

14 FACE

卵子の特別な力から  
次世代誕生の謎を解く研究者

15 TOPICS

- ・ 理研の人工アジュバントベクター細胞によるがん免疫療法、ライセンス契約を締結
- ・ 大阪地区一般公開を開催

16 原酒

「研究×何か」が生み出す  
新たなストーリー

科学道

Dreams to the Future

物質の分子構造を原子レベルで解析できることから、物理学、生命科学、化学、材料など幅広い分野で利用されているNMR装置。その性能は磁場が高いほど向上するため、より高い磁場を発生できる磁石の開発競争が繰り返されてきた。現在のNMR用超電導磁石の世界最高磁場は、周波数に換算して1.2ギガヘルツ（GHz）である。放射光科学研究センター NMR研究開発部門 NMR開発グループの超高磁場磁石開発チームでは、さらにその上をいく1.3GHzのNMR用超電導磁石の開発に取り組んでいる。

## 未踏の超高磁場に挑む

### 「高温」超電導体を「低温」で使う

「私たちNMR研究開発部門 超高磁場磁石開発チームでは、名前のとおり、NMR装置で使うための高い磁場を発生させる磁石を開発しています。ここに、高磁場発生の鍵となる材料を持ってきました。超電導線材です」。そう言って柳澤吉紀チームリーダー（TL）が差し出したサンプルには、電線やテープのような形状のものが貼り付けられている（図1）。超電導線材とは、ある温度以下で電気

抵抗がゼロになる超電導体を、細長い線状に加工したものである。

NMRはNuclear Magnetic Resonanceの略で、核磁気共鳴と訳される。磁場の中に物質を置くと物質中の原子核が磁場の高さによって決まった周波数で共鳴する現象をいう。共鳴現象を観察すると分子の構造が原子レベルで分かるため、NMR装置は物理学、生命科学、医薬、化学、食品、環境、材料など幅広い分野で利用されている。磁場が高いほど性能が向上するので、NMR装置が登場した1950年代からずっと、より高い磁場を発生させる磁石の開発競争が国際的に繰り返されてきた。

電線を巻いたコイルに電気を流すと磁場が発生する。小学校の理科でも習う電磁石だ。流す電流を大きくするほど磁場は高くなるが、電線の電気抵抗のため、ある高さ以上の磁場は発生できない。

電線の代わりに超電導線材をコイルに巻いた超電導磁石を用いると、通常の電磁石より高い磁場を発生できる。超電導体は低温に冷やすと電気抵抗がゼロの超電導状態になるため、大きな電流を流すことができ、その結果、高い磁場を発生できるのだ。しかし、いくらでも高くできるわけではない。

現在製品化されているNMR装置では、液体ヘリウム温度（ $-269^{\circ}\text{C}$ ）に近い温度で超電導状態になる低温超電導線材が使われている。その線材は、

1GHzを超える磁場の中に置かれると、超電導状態を失ってしまう。低温超電導線材のコイルが1GHzを超える磁場を発生しようとする、自らが出す磁場によって電気抵抗が発生し、超電導状態を保てなくなってしまうのだ。「低温超電導線材を使っている限り、1GHzを大きく上回る磁場を発生させることは、物理特性的に不可能なのです」と柳澤TLは言う。なお、磁場の単位はテスラ（T）だが、NMR装置では磁場の高さを周波数（Hz）で表すことが通例で、1GHzは23.5Tに対応する。理科の授業で使う棒磁石は、およそ0.1Tである。

超電導線材のうち液体ヘリウム温度より高い液体窒素温度（ $-196^{\circ}\text{C}$ ）で超電導状態になるものを高温超電導線材という。低温超電導線材の冷却に使われている液体ヘリウムは高価な上、取り扱いが難しく大掛かりな設備が欠かせない。一方、高温超電導体を使って、安価で扱いやすい液体窒素や小型冷凍機で冷やすNMR装置ができれば、より普及が進む。しかも、高温超電導線材をあえて液体ヘリウム温度まで冷やせば、液体窒素温度で使用する場合に比べて約10倍の電流を流すことができ、理論上4GHzの磁場でも電気抵抗ゼロの状態を保つことができる。「圧倒的に高い磁場を発生させるには、“高温”超電導線材を“低温”で使うことがポイントになります。しかし、高温超電導線材で

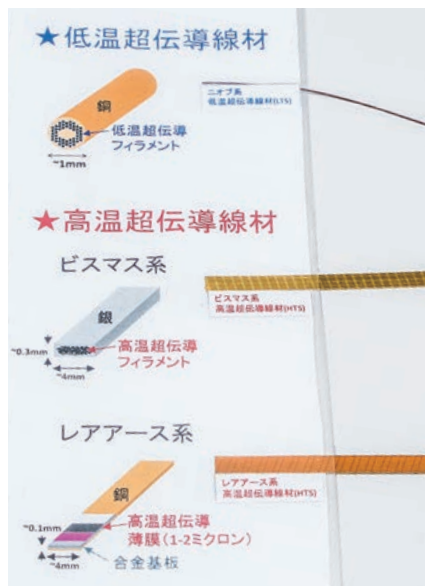


図1 超電導線材

低温超電導線材（上）は、線状の銅の母材の中に低温超電導体の細いフィラメントが多数埋め込まれている。高温超電導線材のうちビスマス系（中）は、テープ状になった銀の母材の中に高温超電導体の細いフィラメントが埋め込まれている。レアアース系（下）もテープ状だが、高温超電導体の薄膜を含む多層構造になっている。「超電導」と「超伝導」はどちらもsuperconductivityの訳語であり、同じ意味で使われている。

**柳澤吉紀** (やなぎさわ・よしのり)  
放射光科学研究センター  
NMR研究開発部門 NMR開発グループ  
超高磁場磁石開発チーム  
チームリーダー

1985年、千葉県生まれ。千葉大学大学院工学研究科建築・都市科学専攻博士後期課程修了。博士(工学)。2013年より理研 ライフサイエンス技術基盤研究センター 基礎科学特別研究員、2016年より理研CLST-JEOL連携センターNMR施設 超高磁場NMR実用化ユニット ユニットリーダー。2018年より現職。



コイルをつくらうとすると、困難がたくさんあるのです。私たちは、その技術課題の解決に取り組んでいます」

### ■ つなぎ目も超電導に

「高温超電導線材の問題の一つは、割れやすいこと」と柳澤TLは言う。低温超電導線材は、ニオブ、チタン、ズズといった金属が使われており、細長い線状に加工しやすい。一方、高温超電導線材には銅酸化物が使われている。銅酸化物はセラミックス、いわば陶磁器に近い性質を持ち、割れやすいのだ。

高温超電導線材には、ビスマスを含むビスマス系と、イットリウムなどのレアアースを含むレアアース系の2種類がある。多くの研究者・技術者による長年にわたる試行錯誤の末、ビスマス系は銀の母材の中に高温超電導体のフィラメントを埋め込むことで、レアアース系は金属テープの上に高温超電導体の薄膜を形成することで、それぞれ線材化に成功。製品化では、どちらも日本の電線メーカーが主要な地位を得ている。それによって、ようやく高温超電導線材を用いた超電導コイルが現実味を帯びてきた。

しかし、NMR装置用の超電導コイルは線材が数十kmも必要だ。現在製造可能な1本の線材はせいぜい数百mなので、数十から100本くらいの線材をつなぎ合わせなくてはならない。「高温超電導線材の接合は、とても難しいのです。ただつないだのでは、つなぎ目に電気抵抗が発生してしまいます」と柳澤TL。

低温超電導線材を用いたNMR装置の場合、超電導電磁石にひとたび外部

電源から電流を流すと、外部電源から切り離しても半永久的に電流が流れ続ける。線材同士のつなぎ目を電気抵抗がゼロになる超電導接合にできるからだ。永久電流運転ができると、省エネ効果が得られるだけでなく、磁場が安定するためNMR装置の精度が高くなる。高温超電導線材を用いたNMR装置でも同様に永久電流運転を実現するため、高温超電導線材における超電導接合の技術開発が求められていた。

柳澤TLらは、住友電気工業(株)が原理的な開発に成功していたレアアース系高温超電導線材の超電導接合技術「iGS® (intermediate grown superconducting) 接合法」に注目。それは、線材の間にレアアース系高温超電導体の微結晶粒子を挟んで高温熱処理するという方法である。微結晶粒子が結晶成長するときに、結晶の向きが上下の線材の結晶の向きとそろい、線材同士が緻密に接合する。その結果、つなぎ目も電気抵抗ゼロになるのだ(図2)。

それらの検証は短い線材を用いたも

のにとどまっていたことから、柳澤TLらは、このiGS®接合法で接合したレアアース系高温超電導線材で小さなコイルを製作し、コイルでも電気抵抗ゼロになるかどうかを調べることにした。その結果、この超電導コイルは、液体ヘリウム温度から液体窒素温度までの広い温度領域で電気抵抗がゼロになっていることが確かめられた。しかも、磁場を高くしていても電気抵抗ゼロを保てることが分かった。

これまででも高温超電導体を超電導接合する技術はあったが、接合に10日以上かかる上に、その性能は十分に調べられていなかった。対するiGS®接合法は、1日かからずに接合ができ、何より広い温度と磁場の領域で電気抵抗ゼロを実現するなど、多くの意味で画期的である。

しかし柳澤TLは、「直径4cmほどの小さなコイルを用いた試験で確かめられたことと、数倍の大きさと数多くの接合が必要なNMR装置用の超電導電磁石として使えることとの間には、まだ大きなギャップがあります」と指摘する。「私

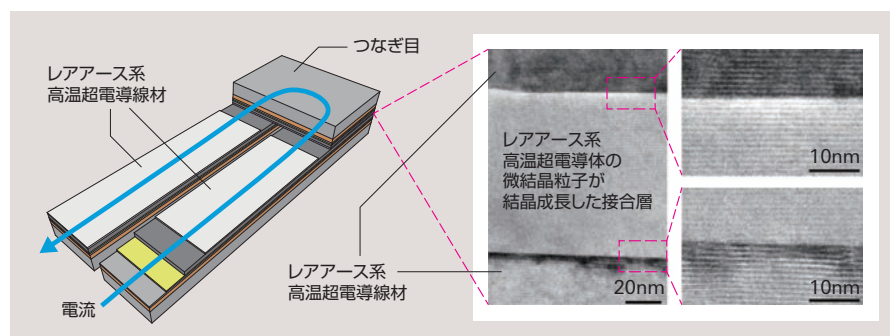


図2 レアアース系高温超電導線材同士の超電導接合 (iGS®接合法)

線材で微結晶粒子を挟み、高温熱処理をする。微結晶粒子が結晶成長するときに、結晶の向きが上下の線材の結晶の向きとそろうことで、接合部分も電気抵抗ゼロになる。右は、接合部の断面の電子顕微鏡画像。しま模様は、結晶の向きがそろっていることを示す。

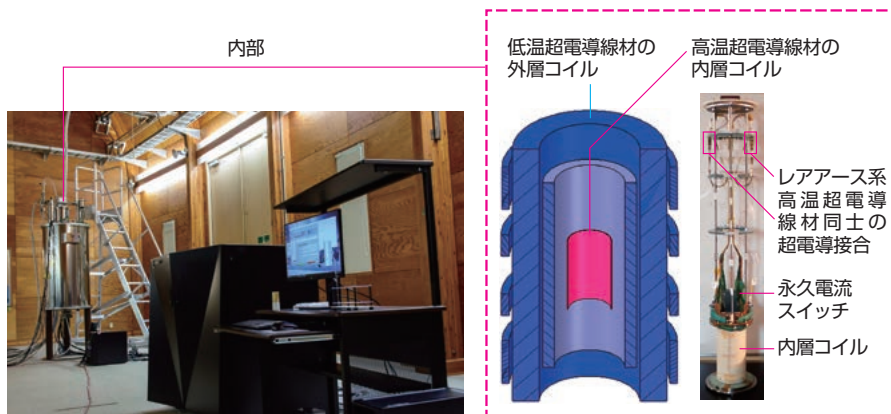


図3 高温超電導線材の超電導接合を持つ超電導電磁石

超電導電磁石は、1本の高温超電導線材を巻いた内層コイルと、低温超電導線材の外層コイルから成る。高温超電導線材の両端は構造物の障害にならないように引き回し、磁場の影響を受けないコイルから離れた位置で、高温超電導線材でつくられた永久電流スイッチの両端と超電導接合でつながれている。この超電導電磁石をNMR装置（左）の内部に設置し、 $-269^{\circ}\text{C}$ の液体ヘリウムに浸して冷やす。外部電源でコイルに電流を流した後、永久電流スイッチを動作させると、外部電源を切り離しても電流が流れ磁場を発生し続ける、永久電流運転ができた。

「私たちは、高温超電導線材を超電導接合でつなぎ、それをコイルにした超電導電磁石でNMR装置をつかって、電気抵抗がゼロの永久電流運転ができるかどうかを調べる実験を行いました」

### ■ 高温超電導NMR装置の永久電流運転

柳澤TLからはまず、長さ数十mのレアアース系高温超電導線材1本を巻いた直径8cmのコイルを製作。永久電流運転を行うには、永久電流を流したり遮断したりするスイッチが必要になる。永久電流スイッチも同じ線材で製作した。そして、コイルから線材の巻き始めと巻き終わりの両端を引き出し、それぞれを永久電流スイッチの両端とiGS®接合法によって接続した。実験には既存のNMR装置を改造したものを使用し、製作したレアアース系高温超電導線材のコイルを、もともとあった低温超電導線材を巻いたコイルの内側に設置した(図3)。

二つのコイルに外部電源から電流を流し、高温超電導線材の内層コイルで4MHz、低温超電導線材の外層コイルで396MHz発生することで、合計400MHzの磁場を実現した。次に、永久電流スイッチを動作させて、外部電源を切り離し2日間にわたって磁場の変動を計測したところ、1時間当たりの磁場の変化率は10億分の1という、非常に高い安定性が得られた。「この変化率は、コイルを冷やし続ければ外部電源なしで10万年

間も電流が流れ、磁場を発生し続けられることを意味します。高温超電導線材同士の超電導接合を用いたNMR装置の永久電流運転に、世界で初めて成功したのです」と柳澤TLは興奮気味に語る。

「ここまで来るには、大変な苦勞がありました」。そう振り返るのは、研究チームの<sup>ゴッ</sup>朴<sup>ミンチュウ</sup>任中 特別研究員である。「高温超電導線材は折れやすいので、慎重に、慎重に巻いていきます。それでも点検すると、『どうしてこんなところが折れているんだ!?!』と絶望するようなことが、開発の初期段階で何度もありました。1カ所でも折れてしまったら、最初から巻き直しです……。ようやくコイルが完成し電流を流す実験ができるようになって、気は抜けない。「手順を少しでも間違えるとコイルが壊れてしまい、また最初からやり直しになってしまいます。ドキドキでした。だからこそ、磁場を発生していること、そして永久電流運転ができていくことが確認できたときは、ものすごくうれしく、感動しました」

### ■ NMR装置として機能することを確認

さらに、このNMR装置が十分な精度を持つのかも調べた。というのも、磁場が高く、永久電流運転をしているだけでは、精度の高いNMR測定はできないからだ。NMR装置では物質中の原子核の共鳴現象を測定するが、分子構造による違いはごくわずかである。そのた

め試料内部において磁場の高さのずれが10億分の1レベルという、とても高い空間均一度も要求される。

そこで、超高磁場磁石開発チームも兼務している次世代NMR装置開発チームの山崎俊夫TLが、NMR装置としての機能を検証した。「数カ月にわたって動作させたところ、磁場の空間均一度は驚くほど高く、高性能のNMR装置として機能していることが確認できました。この超電導電磁石は素晴らしい」と山崎TL。

柳澤TLは、「接合の数はたったの2カ所ですが、超電導接合した高温超電導線材の超電導電磁石を用いたNMR装置の永久電流運転を実証し、さらに、NMR装置として機能することを確認したのは、世界で初めてです」と胸を張る。この成果は2018年に発表された。

### ■ 1.3GHzを目指す

柳澤TLも参画する研究グループが2015年に世界で初めて1GHzを上回る1.02GHzのNMR装置を開発し、「超1GHz」の時代が始まった。その後、欧州のメーカーが1.1GHz、さらには1.2GHzのNMR装置の開発に成功しつつある。2024年までに、それを超える1.3GHzの永久電流NMR装置を実現すること——それが、柳澤TLらの目標である。

1.3GHzのNMR装置の超電導電磁石は、レアアース系高温超電導線材の内層コイル、ビスマス系高温超電導線材の中層コイル、低温超電導線材の外層コイルという構成にする計画だ。低温超電導体よりビスマス系高温超電導体の方



左から、柳澤吉紀チームリーダー、山崎俊夫チームリーダー、朴 任中 特別研究員。NMR装置の中に、高温超電導線材の超電導接合を用いた超電導電磁石 (図3) が設置され、永久電流運転が行われている。

関連情報

- 2019年9月28日プレスリリース  
2種類の高温超電導を用いて30テスラ超の高磁場発生
- 2018年11月2日プレスリリース  
高温超電導線材の超電導接合を持つ永久電流NMR
- 2017年12月19日プレスリリース  
広い温度と磁場の領域で電気抵抗ゼロを示す超電導接合

が、ビスマス系よりレアアース系高温超電導の方が、より高い磁場の中でも電気抵抗ゼロでいられるという物理的特性を活かした構成である。

2種類の高温超電導体は、それぞれ一長一短がある。「レアアース系は、高磁場での超電導特性に優れていますが、じゃじゃ馬で扱いが難しい。ビスマス系は、高磁場での超電導特性は少し劣りますが、オールラウンダーです。それぞれの長所を活かして組み合わせ、かつ、じゃじゃ馬のレアアース系をどれだけ使いこなせるかが鍵になります」

高磁場に置かれたレアアース系高温超電導コイルは、抵抗ゼロの超電導状態から抵抗のある常電導状態に転移するクエンチという現象が起きた場合、わずかに数秒で温度が急上昇しコイルが焼損してしまうことがある。1.3GHzのNMR装置の実現に向けて、解決しなければいけない課題の一つである。

柳澤TLらは2019年、1.3GHzのNMR装置の実現に向けて、3層構成の小型の超電導電磁石を製作し、高磁場を発生させる実験を行った (図4)。その際、クエンチからレアアース系高温超電導コ

イルを守るため、電流の流れる導体である銅と絶縁体であるポリマーから成るシート状の複合材を挟みながら、絶縁を施していない線材を巻くという方法を採用。超電導電磁石を液体ヘリウム温度まで冷やして電流を流したところ、1.3GHzを超える高磁場の発生に成功した。レアアース系高温超電導コイルでクエンチが発生したが、シート状の複合材によってコイルを焼損から保護することにも成功した。「この斬新な巻線方法は、超高磁場磁石開発チームの末富 佑 研修生が考案したものです。2016年に類似の高磁場発生実験を行ったときにはもっと低い磁場でコイルがクエンチして焼損してしまいましたが、今回はより高い磁場が発生できた上に、この手法のおかげで焼損も防げました」と柳澤TLは解説する。

この実験は3層のコイルから成る超電導電磁石で高磁場を発生させることに注力したもので、線材のつなぎ目には超電導接合は使っていない。今後、超電導接合を使った永久電流運転技術などを組み合わせることで、1.3GHzの永久電流NMR装置の実現を目指す。

NMR装置は磁場が高くなるほど感度

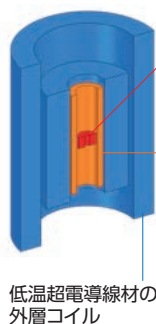
と分解能が上がり、より少ない試料、より短い時間で測定できたり、今まで観察できなかった元素の情報を得られたりするようになる。「1.3GHzの永久電流NMR装置で何が見えるのか、とても楽しみです」と柳澤TL。この超電導電磁石の開発には、科学技術振興機構の未来社会創造事業 (大規模プロジェクト型) の「高温超電導線材接合技術の超高磁場NMRと鉄道き電線への社会実装」のもと、大学・研究機関・企業を含む多くの参画機関との共同開発として取り組んでいる。

先述したように、高温超電導線材を用いることで、理論的には4GHzの磁場を発生できる。「1.3GHzはもちろんのこと、その先の1.5GHzも、自分の手で実現したいですね。私は小学生のころ、ねじに銅線を巻いて電流を流し、磁石にして遊ぶのに夢中になりました。それが今、仕事になっています」と柳澤TLは笑う。「コイルに電気を流すと磁場が発生するというのは、面白いと思いませんか。これを使って役に立つことをしたい、というのが、私の研究の原動力です」

(取材・執筆：鈴木志乃/フotonクリエイト)

図4 3層のコイルから成る超電導電磁石

外層 (青) が低温超電導線材のコイル、中層 (オレンジ) がビスマス系高温超電導線材のコイル、内層 (赤) がレアアース系高温超電導線材のコイルである。左の写真は、レアアース系高温超電導線材を巻いている様子。中央は、その拡大写真。絶縁を施していない線材を用いて、導体である銅と絶縁体であるポリマーから成るシート状の複合材を挟み込んでコイルを巻く。右は、完成したレアアース系高温超電導電磁石。



レアアース系高温超電導線材の内層コイル



ビスマス系高温超電導線材の中層コイル

生命科学の大規模な国際プロジェクトが2016年に始まった。

ヒトの体は約37兆個の細胞からつくられているが、

それら全細胞の種類・状態・系統などを調べ尽くし、1細胞ずつの分類・カタログ化を目指す

「ヒト細胞アトラス (Human Cell Atlas)」計画 (以下、HCA) だ。

理研はHCAの中核機関の一つとして、この国際プロジェクトを推進している。

未曾有のこの計画は、生命科学や医療・創薬にどのようなインパクトをもたらすのか。

生命科学研究センター (IMS) のPiero Carninci 副センター長と

Jay W. Shin チームリーダー (遺伝子制御回路研究チーム) に聞いた。

## ヒトの細胞アトラスをつくる

### ■ 理研で培った実績や技術をHCAへ活かす

——HCAとは、いったいどんな計画なのですか。

シン：HCAの目標は明確です。ヒトの体をつくる全細胞について、1細胞ごとに種類や状態などを解析し、分類・カタログ化したデータセット「ヒト細胞アトラス」を公開して、科学者や医療関係者、創薬などに関わる産業界の人たちが利用できるようにすることです。

2019年9月現在、60を超える国・地域、1,000以上の研究機関、1,500人を超える研究者がHCAに参加しています。欧州ではサンガー研究所とカロリンスカ研究所、米国ではブロード研究所、そしてアジアでは理研が、それぞれの地域においてHCAの中心的役割を果たしています (図1)。

——理研はなぜHCAに参画することにしたのですか。

カルニンチ：HCAの準備組織から、細胞とゲノムの研究で優れた成果を上げてきた理研に、ぜひ参画してほしいと要請があったのです。

まず細胞とゲノム (全遺伝情報) の関係について簡単に説明しましょう。細胞はそれぞれがゲノムを持っています。そのゲノムの一部に、タンパク質をつくる情報を持った遺伝子が

あります。それは全細胞で共通ですが、各細胞では特定の遺伝子が発現し、DNAがRNAに転写され、それぞれに必要なタンパク質がつくられることによって、あるものは神経細胞として、あるものは皮膚細胞として機能していきます。細胞の中でどのような種類のRNAがどれくらい発現しているかにより、細胞の種類や状態が決まるのです。

ゲノムの情報はDNAにある4種類の塩基の並び方 (塩基配列) で書かれています。1990年代、ヒトゲノムDNAの塩基配列を読み取るヒトゲノム計画が進行する中、理研では1995年にそれぞれの組織や細胞で発現しているRNAを調べる研究が始まりました。それを率いる林崎良英さんの研究室で、私はRNAがゲノムのどこから転写されているのかを同定するCAGE法の開発などを進めました。また私たちは、2000年からFANTOMという国際研究コンソーシアムを主宰し、世界中の研究者たちと協力して転写されるRNAのデータベースをつくり、公開してきました。FANTOMではさらに、遺伝子発現を制御する転写因子というタンパク質や、とりわけプロモーターやエンハンサーなど特別な機能を有するゲノム領域に関するカタログもつくってきました (『理研ニュース』2018年8月号



**Piero Carninci**

(ピエロ・カルニンチ)

生命医科学研究センター  
副センター長  
トランスクリプトーム研究チーム  
一細胞解析技術研究チーム  
チームリーダー

1965年、イタリア・トリエステ生まれ。トリエステ大学で生物学博士号を取得。TALENT社研究員を経て、1995年、理研ライフサイエンス筑波研究センター STAフェロー。理研ライフサイエンス技術基盤研究センター 副センター長などを経て、2018年より現職。

**Jay W. Shin**

(ジェイ・W・シン)

生命医科学研究センター  
遺伝子制御回路研究チーム  
チームリーダー

1981年、韓国・ソウル生まれ、米国籍。スイス連邦工科大学チューリッヒ校で生命科学博士号を取得。2008年、理研国際特別研究員。理研オミックス基盤研究領域 再生医療連携ユニットユニットリーダーなどを経て、2018年より現職。



「特集」)。そうした実績や技術に期待して、HCAの準備組織は私たちに創立メンバーとして参画してほしいと考えたのでしよう。

**■ 細胞集団の解析から1細胞ごとの解析へ**

— FANTOMのデータをそのままHCAに活かすことができるのですか。

**シン：**最近まで1細胞ごとのRNA発現を分析できる技術がなかったため、これまでのFANTOMのデータは、培養細胞やある組織・臓器から採取した多数の細胞集団をまとめて分析したデータでした。つまり細胞集団の平均値だったのです。CAGE法によるRNA発現の分析に必要な細胞の数は、最初は約100万個でしたが、10万個、1万個、1,000個と少なくなっていきました。そして2019年1月、「C1 CAGE法」を発表し、1細胞の中で発現しているRNAの種類と量を網羅的に解析できるまでになりました。

**カルニンチ：**FANTOMに限らず、これまでのヒトゲノムに関する情報の多くは、細胞集団を分析した平均値のデータでした。それが技術の進展により、細胞に関するさまざまな情報を1細胞で解析できるようになってきました。それにより、HCAのようなプロジェクトがやっと可能になったのです。1細胞解析の優れた技術は、理研をはじめとする日本の研究機関が持つ強みの一つであり、欧米の研究機関からも期待されています。

**シン：**同じ組織・臓器から採取しても、それぞれの細胞で発現しているRNAの種類と量は異なります。ある細胞にだけ特定の種類のRNAが発現して特殊な機能を発揮しているケースもあるはず。そのような1細胞ごとの違いは、細胞集団を分析した平均値のデータからは分かりません(図2)。

— HCAの大きな特徴は、1細胞ごとに種類や状態を解析することなのですね。

**カルニンチ：**そうです。実際にHCAの1細胞解析により、新しい種類の細胞が見つかり始めています。ほとんどの細胞は、どの種類に分類されるのかまだ確認されていない、という研究者すらいます。今後、HCAにより、いろいろな種類の細胞、同じ種類の中でも少し性質の異なる亜種が次々と発見される

でしょう。

— 1細胞で何種類くらいのRNAが発現しているのですか。

**カルニンチ：**それもよく分かっていません。タンパク質をつくるための情報を持つRNAは2万5,000種類ほどあります。さらに私たちはFANTOMにより、タンパク質をつくる情報を持っていないノンコーディングRNA(ncRNA)が2万5,000種類ほどあることを発見しました。合計5万種類のうち、1細胞で同時に発現しているRNAの種類数は、細胞によっても異なるでしょう。それぞれの細胞で何種類のRNAが発現しているのか、その答えがHCAによって明らかになるはず。一部

のncRNAは、タンパク質合成の量を制御していることが分かってきました。しかしほとんどのncRNAの機能はまだまだ不明です。現在、第6期に入ったFANTOM(FANTOM 6)では、ncRNAの機能解明を進めています。HCAの1細胞解析により、新しい種類のncRNAが発見されれば、その機能をFANTOM 6で解明することで細胞アトラスづくりが進展する、といった相乗効果が期待できます。

— 細胞の種類を、どのようにして分類するのですか。

**シン：**いわば「細胞の周期表」をつくるのがHCAの主要な研究テーマの一つです。1細胞のRNAを解析すると、細胞ごとにいろいろな発現パターンがあると分かり、似たような発現のものであれば、同じ種類の細胞だと分類することができます。分野が異なる専門家によっては、その分類について意

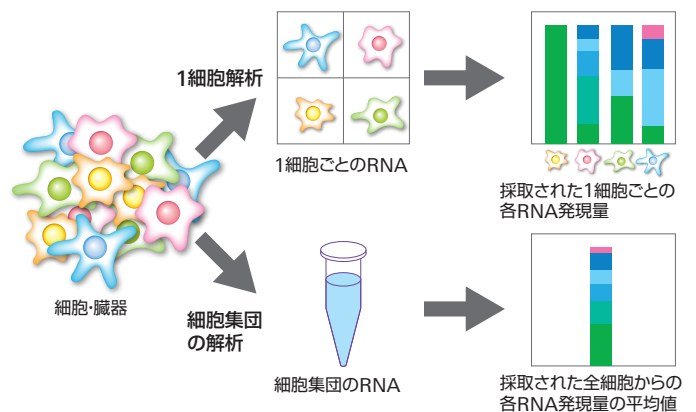


図2 1細胞解析と従来の細胞集団の解析

細胞集団の平均値では、1細胞ごとの各RNA発現量を推定することは難しい。

見が分かれることもあるでしょう。だからこそ、「細胞の周期表」をつくるには、多くの専門家による協力が必要なのです。それぞれの細胞をどの種類に分類するのか専門家に投票してもらいランキングを付けよう、というアイデアも出ています。

——約37兆個もの細胞の解析となると大変な仕事です。各機関での分担の仕方はどうなっているのですか。

シン：ヒトゲノム計画が始まった当初、1980～90年代は塩基配列の解読（シーケンス）に大きなコストと時間がかかりました。そのためヒトゲノム計画では、ゲノムをいくつかの領域に分けて、各国で分担して解読しました。現在では、シーケンス技術が大きく進展し研究室レベルでDNAやRNAの解読が可能になっています。HCAでは分担を決めず、それぞれの地域・機関でサンプルを採取して、各研究者が興味のある組織・臓器の細胞を解析し、それらのデータを統合していく方針です。世界中のデータを統合し数的に処理し、いわゆる「数(n)の力」で、細胞のタイプを包括的に捉えるのが狙いです。

さらに、地域間のヒト細胞のゲノムの違いを明らかにするには、それぞれの地域で採取した細胞サンプルを使って分析する必要があります。例えば欧米人のサンプルだけを分析してつくったヒト細胞アトラスでは、アジア人の疾患の原因解明に直接つながらないケースもあるでしょう。発症原因となっている細胞が特定されていない疾患もたくさんあります。地域間で異なる細胞のゲノムや発現するRNAを比較することで、その地域特有の疾患の原因解明が進むはずですが。

## ■ 疾患の原因解明や診断、創薬への貢献

——最初の細胞アトラスはいつごろ発表される予定ですか。

カルニンチ：HCAでは、いつまでにどのような細胞アトラスを完成させる、といった日程は設定していません。すでに、健康な細胞の情報がデータベースに登録され始めています。おそらく数年のうちに発表される最初の細胞アトラスは、健康な組織や臓器ごとのドラフト版になると思います。例えば肺の細胞アトラスでは、右肺はアジア人、左肺は米国人の細胞のサンプルを解析したもの、といった形になるかもしれません。

シン：そのような細胞アトラスが発表された時点から、新しい研究を始めることができます。肺を構成する細胞でアジア

人と米国人の共通点と相違点はどこか。さらに、男女や年齢による違いはどこかを調べる研究です。

カルニンチ：さらに、HCAに登録された健康な組織・臓器の細胞アトラスに対し、疾患のある組織・臓器の細胞を比較する研究も始まるでしょう。それにより疾患の原因解明や診断、早期発見につながる情報が得られるはずです。

シン：同じ種類の細胞でも、周囲からさまざまなシグナルを受けて何らかの機能が活性化されて「状態」が変わることがあります。特に、がん細胞からのシグナルを受け取ると、周りの細胞の状態が変わります。そして、周囲の細胞が、がんの進行や転移に直接関与するようになります。しかし、従来の解析法による細胞集団の平均値では、細胞の状態の変化がよく分かりません。疾患に深く関与する細胞の種類や状態、さらに罹発時に発現量が高くなるRNAなどの分子についても、1細胞解析により詳しく分かってくるはずです。HCAが進展し、そのようなデータが蓄積されることで、医療現場で患部の細胞の1細胞解析を行い、RNA発現を調べて細胞の種類や状態を知り、病状の進行段階を診断することができるようになるかもしれません。

現在、健康診断の血液検査では、コレステロール値やタンパク質の量が調べられています。ただし、それらの値だけでは疾患の予防や早期発見には不十分です。1細胞分析が普及すれば、RNA発現を調べることで、疾患の早期発見や健康状態に関するより詳細で豊富な情報を得ることができます。

カルニンチ：体の動きなどに障害が現れるパーキンソン病では、脳の特定位でドーパミンという神経伝達物質を産生する細胞が失われていきます。発症した段階ですでに7割のドーパミン産生細胞が失われているともいわれ、早期発見・早期治療が重要です。私たちは、パーキンソン病の発症早期に血中で濃度が高まるncRNAを見つけました。HCAにより、さまざまな疾患の発症の目印（バイオマーカー）となるRNAやタンパク質が次々と明らかになると思います。

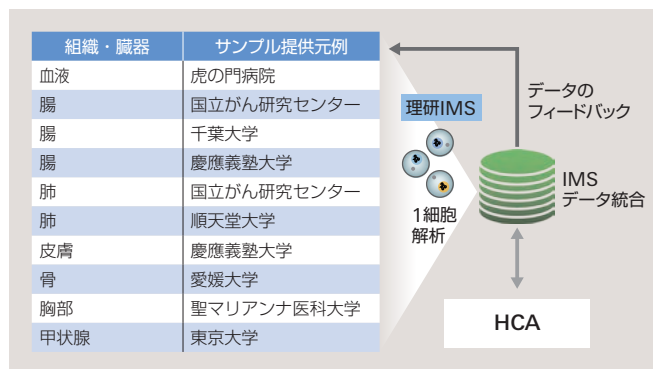
——HCAは創薬にも活かされますね。

シン：疾患の原因となる細胞やRNAなどを特定することで、薬のターゲットを絞り込むことができます。また、薬の候補物質を作用させたときの影響を1細胞ごとに解析すれば、薬



**図3 日本におけるHCAの推進体制 (Single Cell Medical Network)**

大学や医療機関から提供された細胞サンプルを理研で1細胞解析してデータベースに登録し、医療研究に適した形にしたデータをサンプル提供元にフィードバックしている。



効や安全性をより高い精度で確かめることもできます。

**カルニンチ**：従来の薬の多くが疾患に関係するタンパク質をターゲットにしていたのですが、近年ではRNAをターゲットにした創薬も盛んに進められています。

——ゲノムと疾患の関係についての理解も深まりますね。

**カルニンチ**：理研をはじめとする世界中の研究機関で、個人ごとの塩基配列の違いで頻度の高い「多型」や、その中でも特に1塩基だけに違いが見られる「一塩基多型 (SNP)」と疾患の関係が調べられてきました。そして疾患の発症リスクと関係があるSNPの多くが、遺伝子以外の領域にあることが分かってきました。

**シン**：ただし、SNPなどの多型が細胞にどのような影響をもたらして発症リスクにつながるのか、その機能や仕組みはまだよく分かっていません。発症リスクと関係があるSNPが、疾患の原因となるタンパク質の機能や発現量に影響を与えていると考えられます。それぞれの多型が、どの組織・臓器のどの細胞、どの種類のタンパク質の機能や発現量に影響を与えるのか、1細胞ごとにRNA発現量を解析することで分かってくるでしょう。ゲノムの違いによって何が起きるのか、ゲノムの意味がようやく明らかになります。

### ■ 再生医療やがん免疫療法への貢献

——再生医療への貢献も期待できるのでしょうか。

**カルニンチ**：現在でも、iPS細胞などから分化させることができない細胞がまだまだ多種類あります。1細胞解析により、ある細胞が別の細胞に分化していくときにRNAの発現パターンがどのように変化していくかを詳細に解析することで、分化に重要なncRNAやタンパク質が分かってくるでしょう。それにより、さまざまな疾患の治療に有効な細胞に分化させて、移植できるようにします。

**シン**：私の夢は、さまざまな種類の細胞を再生できるようにすることです。1細胞解析により脳には亜種の神経細胞やグリア細胞がたくさんあることが分かってきました。私の研究チームでは、皮膚組織にある線維芽細胞をさまざまな神経細胞に変換する研究を進め、多様に分化していく際に遺伝子がどのように働いているのかを調べています。いずれ細胞アトラスが

整ってくれば、自分たちが分化させた細胞を移植に応用できるかどうか、ヒト細胞アトラスの情報を参照しながら、再生した細胞を比較し確かめることができるようになるでしょう。

さらに1細胞解析は、がん免疫療法の研究開発でも重要な手法になります。免疫細胞の一種であるT細胞が、細胞表面から出た受容体 (TCR) でがん細胞が持つ分子 (がん抗原) を認識し、がん細胞を攻撃するよう免疫系を活性化させます。TCRは多数の種類がありますが、私たちが開発した「1細胞CAGE法」を用いることで、T細胞のTCRを1細胞ごとに解析して、どの種類のTCRががん抗原を認識しているかが分かります。それにより、さらに効果的ながん免疫療法の研究開発が進むでしょう。

### ■ HCAのハブとして

——理研はどのような体制でHCAを推進しているのですか。

**シン**：HCAに対する医療関係者の期待は高く、現在、HCAジャパンの活動としてSingle Cell Medical Networkを立ち上げ国内28カ所の大学・病院が参加しています (図3)。理研や各大学でさまざまな組織・臓器の疾患研究をしている研究者たちが窓口となって、大学病院などから患者の細胞サンプルの提供を受け、理研IMSで1細胞解析を行っています。その解析データをデータベースに統合するとともに、医療研究で利用できる形のデータにして、サンプル提供元の大学や病院にフィードバックしていきます。そのときに重要なのが、サンプルの採取方法や品質、データ解析方法などを標準化して統一することです。

——理研はアジアのハブ (中核) としても期待されています。

**シン**：まず韓国、シンガポール、インド、そして日本で、それぞれ血液細胞を採取して分析を行い、データを比較して共通点や違いを調べる研究を始める計画です。2019年5月には、東京でアジア初のHCA General会議を開催しました。アジアでも、対象をさまざまな組織・臓器の細胞に広げてHCAを促進していきたいと考えています。

**カルニンチ**：私たちは、これまで培ってきたRNA発現を調べる研究を発展させて、HCAのハブの一つとしてヒトの細胞アトラスづくりを先導していきます。

(取材・構成：立山晃/フォトンクリエイト)

「科学技術・イノベーション創出の活性化に関する法律」の施行により、理研が全額出資する株式会社理研鼎業が2019年9月5日に設立された。理研は同社と緊密に連携・協業することで、研究成果をいち早く社会的価値に還元し、これまで以上にイノベーション創出に貢献していくことを目指す。理研の松本 紘 理事長とともに理研鼎業の油谷好浩 社長を迎え、同社設立の趣旨と展望を聞いた。

## 株式会社理研鼎業<sup>ていぎょう</sup>を設立

### ■ 理研が全額出資するイノベーション事業法人

——理研はなぜ、今、新たな会社を設立するのですか。

**松本：**主な理由が三つあります。まずは、産業界の方々により理研にアクセスしやすくすることで、理研の研究成果をより早く社会に役立てるようになるため。企業の方は「理研は少し敷居が高い」と感じられるようで、研究成果が外から見えにくい面があったようです。理研鼎業が民間マインドで企業と組むことで情報がよりスムーズに流れるようになることを期待しています。

二つ目は、組織対組織の連携を強化し、より戦略的な社会実装を目指すため。現在、多くの共同研究が研究者個人と企業とのつながりから発展していますが、内容によっては、複数の研究者、研究チームが参画した方が、より早い進展やより強い実装が見込まれるものもあります。理研の研究活動を俯瞰<sup>ふくかん</sup>することで、新しい付加価値の提案を目指します。

三つ目は、理研が「新しい研究」に取り組むための財務基盤を強化するため。理研は現在、ほぼ国からの運営費交付金により運営されており、国家戦略などに基づく研究開発のほか、新しい科学を開拓・創成するための基礎研究を推進しています。

撮影：STUDIO CAC



松本 紘 理事長(左)と油谷好浩 代表取締役社長。理研 第3代所長 大河内正敏 像の前で。

よりチャレンジングな研究分野に切り込んでいくにはさらに資金が必要です。戦前の理研では、応用研究で稼いで基礎研究を支える、という大河内正敏 第3代所長の唱える「科学工業主義」のもと、数多くの会社を生み出し、理研コンツェルンを築きました。理研の研究成果が社会に広く役立てられ、企業から還元された資金が理研の基礎研究を支えた時代です。再びそのような好循環をつくり出したいと考えます。

従来の法律では理研が出資することはできなかったのですが、本年1月、「科学技術・イノベーション創出の活性化に関する法律」が施行され、理研の出資が可能となりました。そうして理研鼎業の設立へとつながったのです。

組織は人で決まります。産業界でのご経験が豊富で、社長として会社を率いた実績もある油谷さんが適任と考え、理研鼎業の社長をお願いしました。

### ■ 四つの事業の相乗効果でイノベーション創出を推進

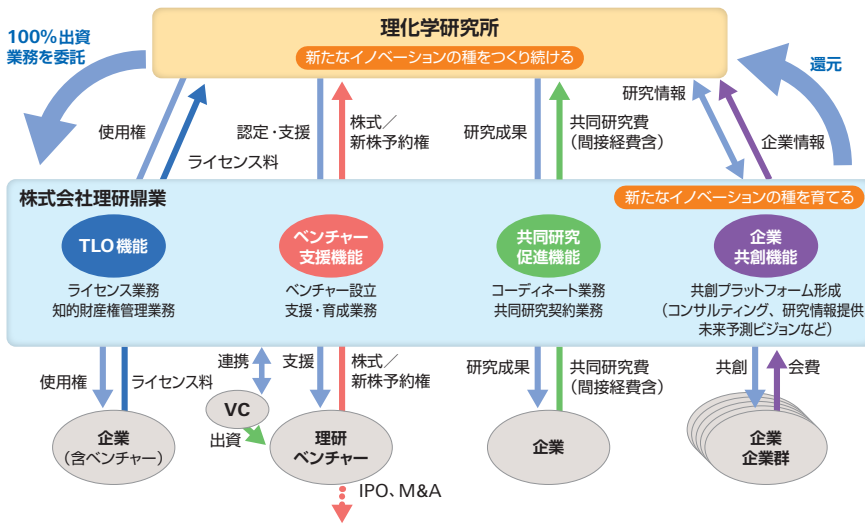
——油谷社長は工学から経営まで幅広い経歴をお持ちですね。

**油谷：**私は、京都大学で機械工学を学び、ガスタービンの設計者として東京芝浦電気(株)(現 株東芝)に入社しました。火力発電関係の仕事に長く携わり、その後、火力・水力事業部の事業部長や執行役専務などを務めました。また、社長として東芝エネルギーシステムズ(株)を率いました。

東芝にも研究所がありますが、同じ社内でも研究部門と事業部門ではなかなか意思疎通がうまくいかず、研究成果を製品につなげて社会の役に立てるのは、とても難しいことだと感じていました。理研鼎業のお話を頂いたとき、日本の技術開発力が落ちているといわれる中、大きな可能性を秘める理研の基礎研究の成果を社会に役立てるのは、大変やりがいのある仕事だと思い、お引き受けしました。

——理研鼎業は、どのような事業を進めるのですか。

**油谷：**①TLO (ライセンス移転)、②ベンチャー支援、③共同研究促進、④企業共創という四つの機能を柱に考えています。



## 理研鼎業の機能と概要

「鼎」は古代中国で用いられた三本脚の祭器を指し、転じて3という数を意味する。(1) 理研の持つ技術を、(2) 理研鼎業の経営により、(3) 社会貢献へつなげる。これらを基軸に、わが国のイノベーション創出に貢献するといった意味を込めて、この漢字を社名に採用した。



理研と理研鼎業の戦略会議

理研の産業連携部門と理研鼎業の幹部が毎週集まり、自由闊達な議論を行っている。

ある研究成果はライセンスアウト、別の成果はベンチャーを起業して社会に出すといったように、それぞれに最適な出口があるはず。例えば、基礎研究の成果を企業との共同研究でさらに発展させて、その成果をもとにベンチャーを起業する、といった道筋も考えられます。

これらの事業活動では最新状況を把握することが非常に重要です。理研でこんな新しい研究が始まる、といった動きを迅速に把握できるような仕組みを整備できればと思っています。そして理研と産業界の間を効果的かつ効率的につなぐことで、情報がよりスムーズに流れるようにしたいですね。社内では、私や幹部が参加する戦略会議であらゆる情報を共有して議論を行い、それを会社全体でシェアします。その土台の上で四つの機能に横串を刺して出口の最適化を図っていくことを、アピールポイントにしていきます。

**松本：** これまでも国立大学法人が出資したTLO法人はあったと思いますが、最適な出口へつなぐ四つの機能を併せ持ち、それらの相乗効果を狙うイノベーション事業法人は画期的です。

**油谷：** 日本では、ベンチャー事業の経験者がまだまだ少なく、早い段階のシーズを事業化にまでつなげられる人材やそのためのエコシステムが整っていないのが現状です。このような初期の段階から研究者や起業者を支援していけるように、外部との連携も活用して人材強化を含めた機能を整えていきます。

## ■ 理研と企業群の「共創」で新しい産業を生み出す

——企業共創とは、具体的にどういふことでしょうか。

**油谷：** さまざまな企業に会員となっただき、そこに理研の研究者も加わり、理研という研究基盤を使って、どのような未来事業をつくり出していけるのかを議論する場をつくります。それぞれの企業が10年先、20年先に目指したい社会とその中で新たな事業をどのように考えているのか、そこから出てくる多様な課題に対し、今から行わなければならないことが何なのかを明確にし、そこから基礎研究の大きなテーマを見いだせるのではないかと、すなわち産業界からの情報が研究者の方々への刺激となるような新しい動きをつくり出したいのです。

こうした議論から生まれた課題は、短期的なものは共同研究になるかもしれませんが、中長期的なものは企業との連携センター設立に結び付くかもしれません。さらには新たな研究センターの設立につながる可能性もあります。

理研にも、自分の研究成果を社会に役立てたいと思いがながら、具現化できていなかった研究者がいます。私たちが産業界や社会の最新情報を提供することで、彼らも10～20年先の未来社会を見据えることができるようになるでしょうし、私たちからこちらの方向へ研究をシフトすると実用化に結び付きやすいですよ、といったアドバイスもできるでしょう。それにより研究者が当初、意図していなかった形に結実する例も生まれてくるはず。理研は、そのようなポテンシャルを秘めている研究所だと思います。

**松本：** 企業側には独自の技術やノウハウを活かして、異業種と連携してまったく新しい市場を開拓したいという希望もあるでしょう。一方で研究者は、絞り込んだテーマの最先端を深く掘り進めるような研究を行っている、それが社会でどのように役立つのか、イメージがつかめないことがあるかもしれません。研究者と企業の人たちが集まり、未来社会に何が必要かを議論できる場、新しいものづくりができる場、イノベーションの原動力となる場となれば良いかと期待しています。その「共創の場」から、今までにない産業が立ち上がっていけばうれしいですね。

そうした活動によって、研究者の意識にも変革が起こり、自分たちの研究がどのように社会に役立つのか、より強く意識するようになることも期待しています。

**油谷：** すでにわが社の活動に興味を持ち、参加してみたいという研究者がいらっしゃるんですよ。

——今後は楽しみですね。

**松本：** 理研の研究成果が社会のさまざまな分野でさらに役立つことを願っています。そして、10年後をめぐって100億円規模で民間から研究資金が入ることにより、さらに基礎研究を充実させていきます。将来的には、産学連携で社会価値をつくり出すには不可欠な存在といわれるまでにしていきたいですね。

(取材・構成：立山 晃／フotonクリエイト)

「科学道100冊プロジェクト」は、書籍を通じて科学者の生き方や考え方、科学の面白さや素晴らしさを届けることを目指して、理研と編集工学研究所が共同で2017年2月に始めたプロジェクトです。これからも科学の魅力を多面的・継続的に伝えるため、毎年その年ならではの書籍を選ぶ企画として、9月26日に2019年度版「科学道100冊2019」を発表しました。

## 「科学道100冊2019」を発表

### ■「科学道100冊」のはじまり

「科学道100冊」や「科学道100冊ジュニア」と掲げられた書棚を、書店や図書館、教育機関などでご覧になったことはありませんか。まず「科学道」とは何だろう、と思われたかもしれません。

「科学道」とは、理研がつくった言葉です。理研では、その長い歴史の中で多くの科学者たちが、科学の力を信じ、社会への貢献を胸に、科学の道を歩んできました。これからも科学の道を邁進して、豊かな明るい社会を生み出すことこそ理研のあるべき姿であるという理念が、「科学道」という言葉には込められています。

そして、「科学道」というコンセプトを多くの人に知ってもらうことを目指して立ち上げたのが、「科学道100冊プロジェクト」です。書籍を通じて科学者の生き方や考え方、科学の面白さや素晴らしさを伝えたいという思いから、理研と、編集工学という独自の技術を活用して企画・開発事業を展開する編集工学研究所が共同で「科学道100冊委員会」を組織し、選定した100冊を「科学道100冊」として2017年2月に発表しました。

科学者の思考プロセスを、「はじまりは疑問」「果てしない収集」「導かれたルール」「めくるめく失敗」「まるで魔法」「未来のはじまり」という六つのステップに分け、各ステップに沿った書籍を選んでいます。この思考プロセスは科学だけでなく、ビ

ジネスをはじめさまざまな領域における生きる力に活かせることから、科学書に限定せず、文学、思想、哲学、芸術の書籍まで、フィールドを広げました。

### ■書店・図書館・教育機関から大きな反響

「科学道100冊」の書籍を多くの方が手に取って楽しめるように、POPなど書棚を演出するツール、書籍紹介や科学者インタビューを掲載したブックレットなどを制作し、要望のあった全国428カ所の書店・図書館・教育機関などでフェアを展開しました。出版社もジャンルも超えた選書フェアは評判を呼び、新聞やSNSなどさまざまな媒体でも紹介されました。

「科学道100冊」が好評であったことから、子どもたちにもわくわくしながら科学の世界に親しんでほしいという思いを込めて、幼児から小・中学生までその対象を広げ「科学道100冊ジュニア」を2017年9月に発表しました。全国757カ所の書店・図書館・教育機関などでフェアを展開し、こちらも大きな反響がありました。

フェアに参加した図書館や教育機関に対して行ったアンケートでは、「科学道100冊」「科学道100冊ジュニア」とともに、回答のあった全ての団体が「満足」「大変満足」という結果になりました。「普段、科学の本を手にとらないお客さまが新しいジャンルにチャレンジするきっかけになった」（図書館）、「若い世代に対して、知る喜び、諦めない強さを感じ取ってもらえる内容になっている」（教育機関）などの声を頂いています。

科学講演会など理研主催のイベントでも展示を行いました。思い思いに手に取った本を並んで読みふける親子や、講演が始まる時間ぎりぎりまで展示スペースで過ごしている方も見られました。

こうした動きの中で、『理研ニュース』でも、理研の研究者が自身の研究や人生に影響を与えた本について語る「私の『科学道100冊』」という企画を、2019年6月号から開始しています。



「科学道100冊2019」選書会議の様子

科学道クラシックス 時代を超えて読み継ぎたい本50冊

テーマ本 毎年異なる角度で本をセレクトし、科学の多様な面白さを伝える50冊



**科学する女性**  
情熱的な生きざまに  
憧れる18冊

**美しき数学**  
数学嫌いもきっと引き込  
まれる美しくも不思議な  
数の世界15冊

**元素ハンター**  
個性豊かな元素を  
見つめる17冊

## 「科学道100冊2019」誕生まで

科学道100冊委員会では、中高生を中心とした幅広い層に、科学の魅力をより多面的かつ継続的に伝えていく必要があると考へ、新たな選書の準備を進めてきました。

選定に当たっては、研究部門や事務部門を問わず理研の全職員を対象にアンケートを行い、「大人になる前に出会ってほしい科学道の本」を募りました。寄せられた回答に、科学の教育・啓発の観点から必読書ともいえる良書を加えた約300冊を候補として、選書会議を開催しました。

10人のメンバーから成る選書会議で、候補となった約300冊の書籍を手に取りながら意見が交わされ、100冊を選出。そして2019年9月、「科学道100冊2019」として発表しました。

## 旬の「テーマ本」と定番の「科学道クラシックス」

「科学道100冊2019」は、「テーマ本」50冊と「科学道クラシックス」50冊で構成されています。「テーマ本」は、旬な科

学トピックなど三つの軸をもとに選出しました。毎年異なる角度で書籍をセレクトすることで、科学の多様な面白さを伝えていくのが狙いです。

2019年のテーマ本は、「元素ハンター」「美しき数学」「科学する女性」です。2019年は国際周期表年であることから、「元素」を選びました。「数学」は、理研の研究トピックとして、2016年に数理創造プログラム (iTHEMS) が発足し、分野をまたいだ研究者が数理を軸に宇宙や生命の謎の解明を試みていることから。「科学する女性」は、女性科学者だけでなく科学を愛する女性のものの見方・生き方・考え方を通して、勇気や生きるヒントをつかんでもらうことを目的に選びました。

「科学道クラシックス」は、時代を超えて読み継がれてほしい書籍を選びました。定番の本として来年以降もお薦めし続けます。理研職員のアンケートの回答にあった書籍も多く含まれており、「科学道100冊2019」のラインアップをまとめたブックレットでは、研究者たちのコメントと共に紹介しています。

## 広がる「科学道100冊プロジェクト」

「科学道100冊2019」は、要望のある全国の図書館・教育機関で展示を行うと同時に、一部の大型書店でのフェアも開催する予定です。

これまでのフェアに参加した書店からは、「科学道100冊」に選ばれることがその書籍のステータスになるくらいプロジェクトに育ってほしい、という声を頂いています。「科学道クラシックス」の中には、すでに絶版となって流通しておらず図書館でしか読むことができない本もあります。選定されたことがきっかけとなり復刻される、そんな展開も期待しています。

「科学道100冊プロジェクト」は、教育現場への展開も考えています。「科学道100冊2019」を教材として科学の面白さに触れるきっかけとしたり、科学者の思考プロセスの六つのステップを使って考える力を育てたり、さまざまな探究学習プログラムを検討しているところです。

「科学道100冊2019」を通じて、未知の世界に挑戦しながら未来を切り拓いていく科学者の姿勢や見方、生き方、考え方に触れ、前に進みたい全ての人が生きるヒントを得ることを期待しています。



「科学道100冊2019」ブックレット

ラインアップの紹介や、「科学道100冊2019」ができるまで—プロジェクトの舞台裏、理研の科学者たちのコメントを掲載。「科学道100冊」特設サイトでPDFをダウンロードできます。

## 卵子の特別な力から 次世代誕生の謎を解く研究者

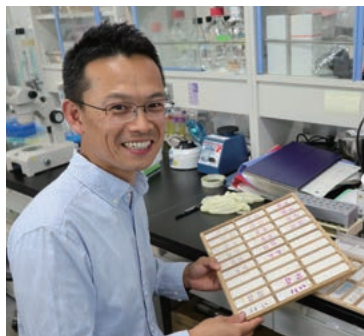
クローン胚の研究から

次世代が生まれる仕組みの解明に挑む研究者が、

バイオリソース研究センター（BRC）にいる。

遺伝工学基盤技術室的場章悟 専任研究員（以下、研究員）だ。

「いのち」のはじまりに迫る室的場研究員の素顔とは。



マウスの胎盤の試料を手に

### 室的場章悟

バイオリソース研究センター  
遺伝工学基盤技術室 専任研究員

まとは・しょうご

1979年、鳥根県生まれ。東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻博士課程修了。2009年、理研バイオリソースセンター 特別研究員。2012～15年、米国ハーバード大学 研究員を経て、2015年、理研バイオリソースセンター 研究員。2018年より現職。

「母が動物好きで、家で小鳥やリス、ハムスターやネコを飼っていました。私も動物が大好きになり、将来は獣医さんになりたいと思っていました」。東京大学農学部獣医学課程に進学。「学生時代は、バードウォッチングをしに北海道から沖縄まで全国各地を訪ね歩きました」

4年生から、マウスの生殖細胞などを研究する獣医解剖学教室に。「精子のY染色体にあるSRYというたった1個の遺伝子により、性別が雄に決定されます。そんな面白い現象があることを知り、生殖の基礎研究に興味を持ちました」

2009年、理研の遺伝工学基盤技術室へ。そこは、体細胞クローンマウスを作製する技術を持つ、世界でも数少ない研究室の一つだ。顕微鏡下でマイクロマニピュレーターという装置を用いてマウスの卵子から核を取り除き、ほかのマウス（ドナー）の体細胞の核を移植してクローン胚を作製、ドナーと同一の遺伝情報を持つクローンマウスを生み出す。「上手に取り扱わないと、卵子が死んでしまいます。その技術を習得するのに1年近くかかりました」

皮膚や筋肉などの体細胞では、それぞれに必要な遺伝子からタンパク質がつくられ、ほかの遺伝子は発現しないように封印マークが付いている。そのような遺伝子の発現パターンの記憶を「エピジェネティクス」という。「卵子に移植された体細胞核は、不思議なことにエピジェネティクスが初期化され、次世代の個体を生み出す全能性を持つようになります。しかし卵子の力でも書き換えが難しいマークがあるため、エピジェネティクス異常が起これば、クローン胚からマウスが誕生

マイクロマニピュレーターを操作する室的場研究員



する成功率はわずか1%ほどです」

クローン胚のエピジェネティクス異常を調べれば、正常に進む生殖の仕組みを探ることができる。室的場研究員は2012年、エピジェネティクス異常を研究すべく米国ハーバード大学へ。そこでDNAが巻き付くヒストンH3K9に付いた封印マークが、卵子の力では外れにくいことを発見。さらに、特定の酵素を使ってその封印マークを外すと、体細胞クローンマウスの成功率が大きく向上することを、2014年に証明した。この結果から、正常な生殖ではどこかの段階でこの封印マークを取り除く仕組みがあることが明らかになったのだ。

2015年、ハーバード大学から理研へ復帰。2018年には、米国の研究室で同僚だった理研の井上 梓 上級研究員（生命医科学研究センター 代謝エピジェネティクスYCIラボ）の研究をヒントに、本来は母由来の遺伝子にあるヒストンH3K27に付いた封印マークが、クローン胚では外れていることを発見。「このヒストンH3K27に制御される遺伝子の多くが胎盤形成と関係しています。それらの遺伝子を手掛かりに、クローン胚に多い胎盤形成異常の原因を探る研究を進めています。そもそも卵子にあるどのタンパク質が働き初期化が行われるのか、その仕組みはブラックボックスのままなのです。その大きな謎に迫っていきたいと思います」

「ラボで実験と研究にばかり夢中になっていると、自然界から懸け離れてしまう気もしています」と室的場研究員は打ち明ける。「まったく新しい研究テーマを始めるには勇気が要ります。研究材料や分析手法などをゼロから開発する必要があり、いつ論文にまとまるかも分かりません。それでも、せっかく研究者になったからには、いずれ身近な動物の不思議を解く、自分ならではの研究領域を切り拓いてみたいですね」

（取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト）

## 理研の人工アジュバントベクター細胞によるがん免疫療法、ライセンス契約を締結

理研で長い年月をかけ、研究・開発が進められてきた人工アジュバントベクター細胞（artificial adjuvant vector cell: aAVC<sup>エーベック</sup>）によるがん免疫療法は、臨床開発ステージに入り、2019年9月にアステラス製薬株式会社にライセンス許諾、全世界における独占的契約を締結しました。

この技術は、生命医科学研究センター免疫細胞治療研究チームを率いる藤井眞一郎チームリーダーが、創薬・医療技術基盤プログラムのプロジェクトとして開発したもので、連携して働く自然免疫と獲得免疫の両方を人工的に活性化させて免疫反応を増強するというaAVCによる免疫療法です。

高等な脊椎動物の免疫システムには、どんな病原体やがんでも区別せずに速やかに攻撃する「自然免疫」と、特定の病

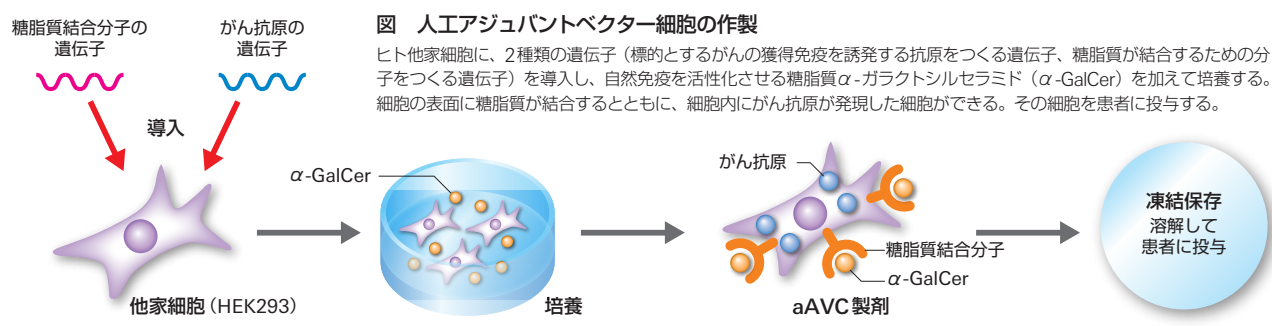
原体やがん細胞を認識した上で抗体や細胞傷害活性の高いキラーT細胞を誘導し、特異的に攻撃する「獲得免疫」があります。従来のがん免疫療法製剤の多くは自然免疫と獲得免疫のどちらか一方を活性化させて作用します。

これに対しaAVC製剤は、自然免疫を活性化させる糖脂質と、標的とするがん細胞の獲得免疫を誘導する抗原を遺伝子操作によって搭載させたヒト他家細胞を培養することで作製されます（図）。そのため双方の免疫機能が働いて効果的にがんを攻撃することができます。また、aAVC製剤は特定の抗原を記憶し続けるキラーT細胞であるメモリーT細胞を誘導するため、長期間にわたる抗腫瘍効果による再発予防、転移抑制も期待されます。先行するがん免疫療法の一つにがんペプチドワクチンがありますが、これは特定

のタイプの白血球抗原（HLA）を持つ患者にしか作用しません。この点、aAVC製剤はHLAのタイプにかかわらず多くの患者が治療の対象となります。

2012年に橋渡し研究（文部科学省、後に日本医療研究開発機構）としてaAVCの品質の向上と安定的な作製技術の確立を達成し、2017年より、東京大学および同大医科学研究附属病院との連携で医師主導治験が進められてきました。さらに、アステラス製薬により急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群を対象として、aAVC製剤の第I/II相臨床試験（治験）が開始されました。

新規のがん免疫プラットフォームとして有望視されるaAVC技術は、いよいよヒトでの有効性・安全性を確認する段階に入っています。



## 大阪地区一般公開を開催

毎年、理研の研究活動をご理解いただく機会として各地区の施設を一般公開しています。大阪地区では、「未来の科学を生み出す はじまりは好奇心」をテーマに11月23日（土・祝）に開催します。スーパーコンピュータを間近で見学してその音や温度を感じてみたり、研究者と一緒に分子模型を組み立てた

り、顕微鏡づくりを体験できる楽しいワークショップもあります。ぜひお越しください。雨天決行、入場無料。理研グッズの販売もあります。



研究者に何でも質問できる「世界一おもしろい授業ライブ」



研究者と一緒に顕微鏡でミクロの世界をのぞいてみよう。

|       |                                                                               |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 日時    | 2019年11月23日（土・祝）10：00～16：00<br>（入場は15：30まで）                                   |
| 場所    | 理研 大阪地区（大阪府吹田市古江台6-2-3）                                                       |
| アクセス  | 大阪モノレール「山田」駅下車、徒歩10分                                                          |
| 詳細    | <a href="http://osaka.riken.jp/open2019/">http://osaka.riken.jp/open2019/</a> |
| 問い合わせ | 理研 大阪研究支援課 TEL：06-6155-0111                                                   |

# 「研究×何か」が生み出す 新たなストーリー

久米慧嗣 くめ・さとし

生命機能科学研究センター  
細胞機能評価研究チーム 研究員

生命科学の研究とは、生命の神秘と美に魅せられながら日々を過ごすことにほかならない。顕微鏡越しに観える動物の細胞や組織の緻密さに感嘆し、複雑な数学空間でも表し難い生物の造形美に深く見入ってしまうことも。数理学や物理化学の理論モデルを当てはめて、「生命現象」の検証と理解をしようというスタンスを取ってきた自身としては、生命を目前にすれば、いつだって自分の思考のちっぽけさが身に迫る。だけど、多分、生命の理解においては、ちっぽけな思考をもって無邪気に語り合うしかない。

私たちの世代で生命科学を志す連中の多くは、DNA二重らせん構造を解き明かしたクリックとワトソン両博士に強い憧れを持っている。2人が議論を重ねたのがケンブリッジの老舗パブ「The Eagle」だったというのは有名な話だ。ビール片手に、あーでもない、こーでもないディスカッションをしたのだろうか。実際、実験や理論で検証をするのも大切だが、生命そのものを思い描くのもまた大切。今も昔も、始まりはそうした無邪気な語り合いだったに違いない。

日本に「The Eagle」はないかもしれないけど……、私たちにあかばねには赤羽一番街がある!! 2年前、ゴールデンウィークの真ただ中に、普段の仕事は抜きに理研の同僚たちと酒を酌み交わし、次なる研究談議をした。理研には、異分野融合で新たな研究プロジェクトを進める理研エンジニアリング・ネットワーク（EN）というものがあるのだが、その活動で未来を共有できる同僚や仲間と出会えたのも「赤羽談議」の大きな成果。その1人が生命医科学研究センターの村川泰裕さんだ。イメージング技術で細胞の振る舞いを探る自分が、オミックス解析で生体分子の振る舞いを探る村川さんと共に、ENではヘルスケア分野の課題に取り組んでいる。同じ理研とはいえ私は神戸、村川さんは横浜で活動していて、こうした縁がなければ出会うことは難しかったかもしれない。

写真1・店先から酒客でにぎわう赤羽の居酒屋。



写真2・筆者近影（右）。フィリピン大学留学時代（2006～07年）の友人と。



写真3・村川泰裕氏

理研では広く一般に向けた研究進捗や成果の発信のため、理研シンポジウムを開催している。今年1月、東京お台場での「画像ビッグデータの健康・医学への活用」では、研究者や一般参加者が300人以上集まり、最新のイメージング技術や情報科学技術の利活用と研究の将来像について熱く議論した。その輪は確実に広がり始めており、今年度中に横浜で生命医科学研究センターが主催する「新しいイメージング技術が切り拓く健康・医科学の新時代（仮）」の開催も予定されている。ご興味がある方はぜひとも参加をご検討いただきたい。

最近よく「STI（科学技術イノベーション）」という言葉に耳にする。今までの基礎研究のタイムラインから試算すると、今から30年後くらいには、何かのSTIが実現できているだろうか。いや、ちっぽけな思考の無邪気な語り合いでスタートした私たちだけ、「研究×何か」が生み出す無限の価値を共有できる同僚や仲間の輪がもっと広がれば、もっと早く実現できるかも。新しい計測技術を世界に先駆けて開発し、誰も観たことがない生命や病気の姿をあぶり出し、ビッグデータを最先端のコンピュータを用いて解析し、革命的な新しい診断技術を開発する……。理研からそういう未来が生まれることも期待したい。

## 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）

理研 寄附金  
Support RIKEN

