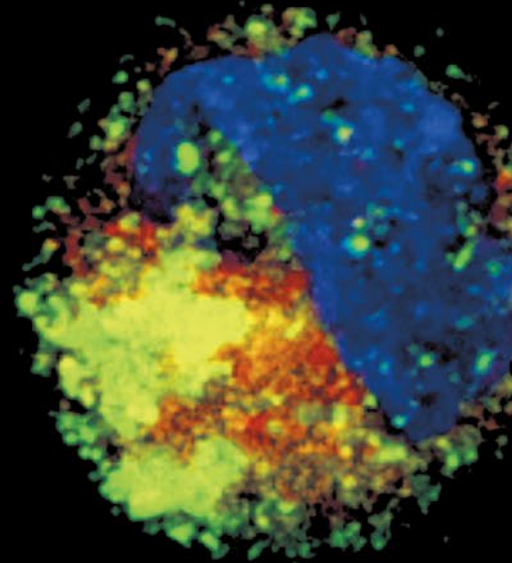
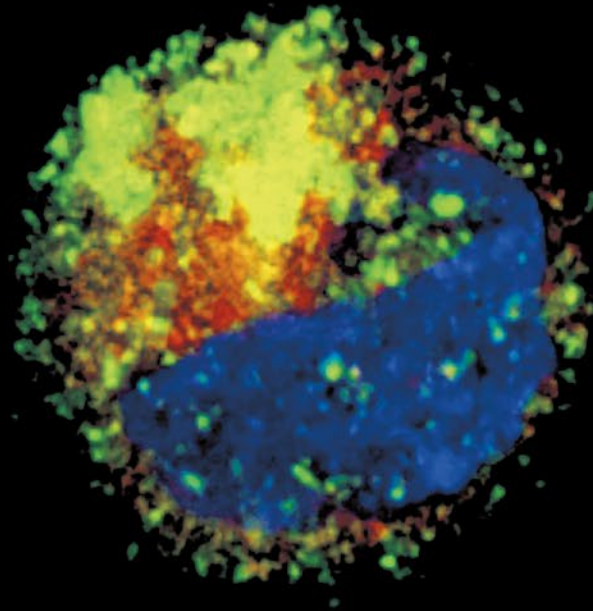


RIKEN NEWS

 理化学研究所

WINTER 2023
No.484



研究最前線

- 細胞製剤でがんの免疫療法を実現へ……p.02
- DXとAIが新しい科学の世界を切り開く……p.04
- 水素社会の鍵を握る「水素吸着材料」……p.06
- 深海の発電現象から探る無機物と生命の接点……p.08
- 人工冬眠が臓器のダメージを防ぐ可能性……p.10
- 医師ならではの視点で難病に挑む！……p.12
- ナトリウムで脱レアメタルの世界を……p.14
- いつでも快適に使える「富岳」を提供……p.16
- チロシン不足は腹ペコの合図……p.18

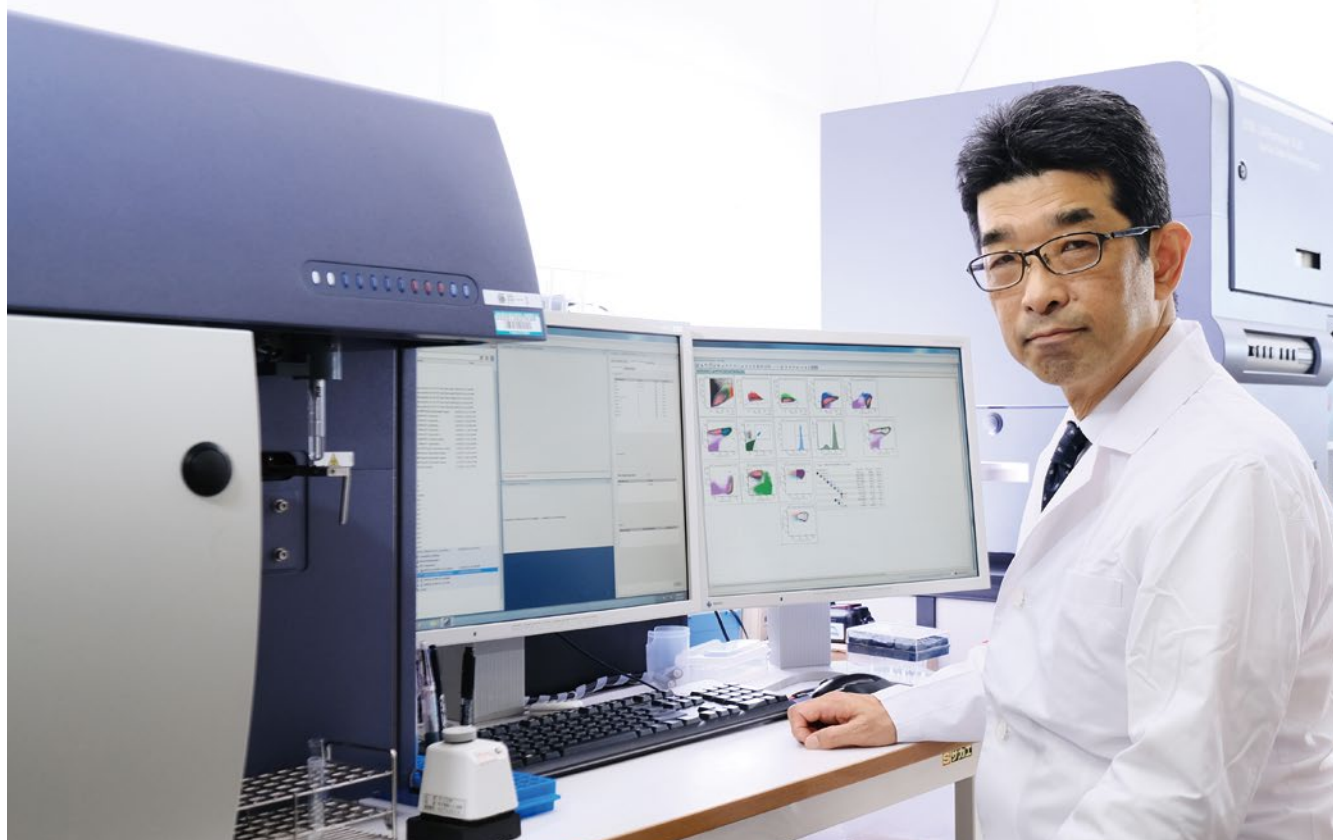
私の科学道

- 唯一無二をつくるということ……p.19
- 原酒
- パンデミックに打ち勝つ
- オープンサイエンスの力……p.20

科学道

写真：研究最前線
「細胞製剤でがんの免疫療法を実現へ」より
(共焦点顕微鏡画像をコラージュ)

細胞製剤でがんの免疫療法を実現へ



藤井 眞一郎
(フジイ・シンイチロウ)

生命科学研究センター
免疫細胞治療研究チーム
チームリーダー

理研で誕生した、がんの免疫療法を目指す細胞製剤について、白血病患者を対象にした臨床試験で良好な結果が報告された。生まれた時から備わっている自然免疫と、後天的な仕組みである獲得免疫の両方を活性化させる世界初の薬剤だ。白血病ばかりでなく、血液がん以外の固形がんの治療にも効果が見込まれる。細胞製剤の発案から作製までを手がけ、安全性や有効性の試験を重ねて製薬会社にバトンを渡すまで、一貫してリードしてきた研究者の道のりを紹介する。

白血病治療に効果を実証

人工的に作製した細胞製剤「人工アジュバントベクター細胞 (aAVC: エーベック)」(表紙)によるがんの免疫療法に向けて、藤井眞一郎チームリーダーが2007年に提言し、基礎から手がけてきた研究は、2022年、大きな一歩を印した。急性骨髄性白血病患者に対する5年にわたる第I相試験(ヒトを対象とした最初の臨床試験)を終えて、その効果が実証されたのだ。

再発または治療効果が認められない患者9人を対象に、細胞製剤を1カ月間隔で2回静脈内に投与したところ、免疫細胞のナチュラルキラーT (NKT) 細胞とナチュラルキラー (NK) 細胞の数が増え、患者の生存期間の中央値は、ほかの治療を行った場合の4カ月半から12カ月まで延長した。白血病細胞数の明らかな減少も認められた。免疫細胞の増加効果が1年たっても残

存していたことも注目される。

二つの経路で免疫を活性化

がんの免疫療法のアイデアと試みは、1980年代から多くの研究者が提案し、また実際に行われてきた。今世紀に入ってから、患者自身の細胞を体外に取り出して培養し、樹状細胞を誘導したうえで戻す方法や、免疫チェックポイント阻害剤によってT細胞の働きを回復させる方法が注目された。だが、決定打は出ていない。

これまでの研究から見てきた課題を克服するには、「免疫機能をフル動員する必要がある」と藤井チームリーダーは考えた。自然免疫、獲得免疫、記憶免疫を合わせて働かせれば、がん細胞を排除し、さらに再発も防止できる可能性がある。こうした機能を備え、医薬品のように使える細胞製剤をつくれれば使いやすい。そこで考案したのが次のような戦略だった。

患者自身の細胞ではない他家細胞を使い、これにがん抗原(がん細胞に存在する特有のタンパク質)のmRNAを入れておく。がん抗原は獲得免疫であるキラーT細胞を誘導する。また、異物である他家細胞が体内に入ることによって自然免疫が動き出す。自然免疫を担うNKT細胞とNK細胞を活性化する働きが知られる

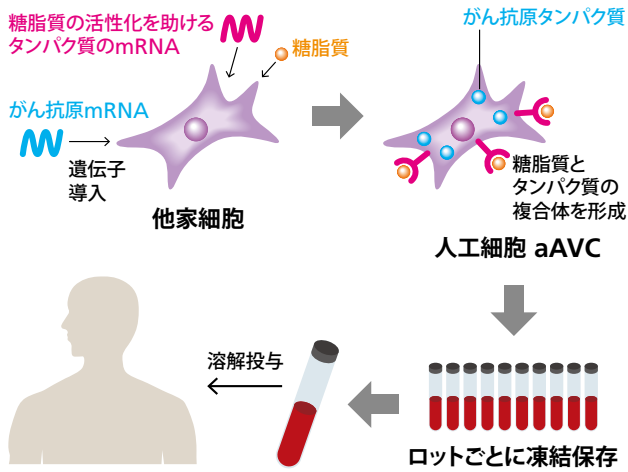


図1 人工細胞aAVC (エーベック) のつくり方と創薬のイメージ
 がん抗原のmRNAを他家細胞に導入し、細胞表面にNKT細胞などを活性化
 する糖脂質をつける。これを培養してエーベックをつくり、ロットごとに凍結
 保存して、使用の際に溶解して投与する。

糖脂質を細胞表面につけておけば、目標に近づく。さらに、複
 合体をつくって糖脂質の活性化を助けるタンパク質のmRNA
 も導入。試行錯誤を重ねて2009年に具体化したのがエーベッ
 クだった(図1・図2)。

「死の谷」を越え「橋渡し」を重ねて

藤井チームリーダーは、開発までの道のりを振り返って、特
 に苦労した点を四つ挙げた。①エーベックにたどり着くまでの
 人工細胞作製の試行錯誤、②マウスや大動物での動物実験と臨
 床実験のプロセス、③臨床における投与量の見極め、④規制当
 局による審査への対応だ。

とりわけ基礎研究を臨床研究につなげるまでの6年間は、創
 薬において「死の谷」と呼ばれるプロセスだった。細胞品質の管
 理、安全性のチェック、動物実験など、基礎研究と臨床研究の
 はざまに置かれた試験には研究費がつきにくい。スタッフのモチ
 ベーション維持も課題になる。

2019年、理研はアステラス製薬株式会社と細胞製剤の研究
 開発と商業化についてグローバルライセンス契約を締結した。

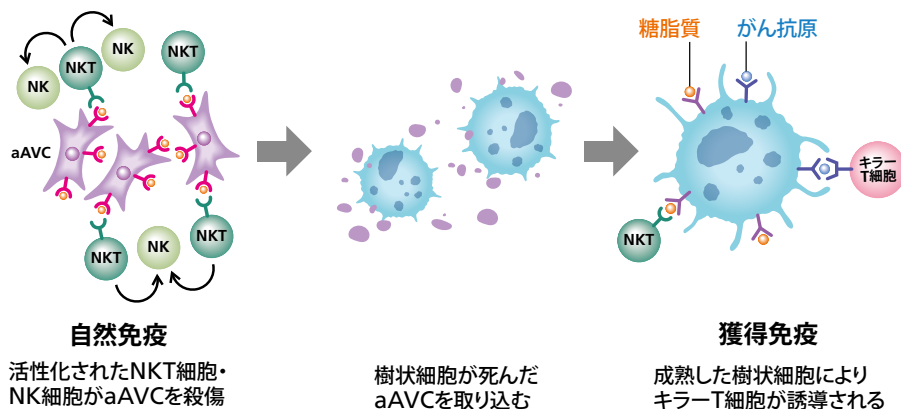


図2 aAVC (エーベック) 療法のメカニズム

エーベックを投与すると、NKT細胞とNK細胞
 が活性化し、エーベックを殺傷する。樹状細胞
 が死んだエーベックを取り込む。がん抗原を取
 り込んで成熟した樹状細胞は、がん抗原をT細
 胞へ、エーベック細胞表面の糖脂質をNKT細
 胞へ提示する。これによって獲得免疫の誘導と
 自然免疫の増幅が起こる。一部のキラーT細胞
 は記憶細胞として長く残る。

取材・構成：古郡悦子／撮影：相澤正。

「死の谷」を越え、基礎研究を臨床につなげる「橋渡し」をようや
 く達成した瞬間だった。

ここに至るには、医薬品の承認を行う医薬品医療機器総合機
 構(PMDA)との真摯な調整が必要だった。日本で開発された細
 胞製剤の初めての臨床研究に対して、審査は極めて慎重に行わ
 れ、効果を示す十分なデータと厳しい品質基準が繰り返し求め
 られた。製剤としてつくり上げ、必要とする患者に届けるために、
 製薬企業とは1年以上に及ぶ協議を重ね、安定した品質の細胞
 製剤をつくる道筋が整った。

何段階ものこうした橋渡しを一貫して手がけてきた藤井チ
 ムリーダーは、「基礎から全部やってきたのでブラックボックス
 がなかった」と、充実感をうかがわせた。今後、この手法をさ
 まざまな固形がんにも積極的に使いたいと考えている。細胞製
 剤に入れるがん抗原を換えて、一つ一つ完成させていく意向だ。
 手術後の再発予防など、他の治療法を組み合わせることで効果
 を上げ、患者のQOLを高める効果を期待している。

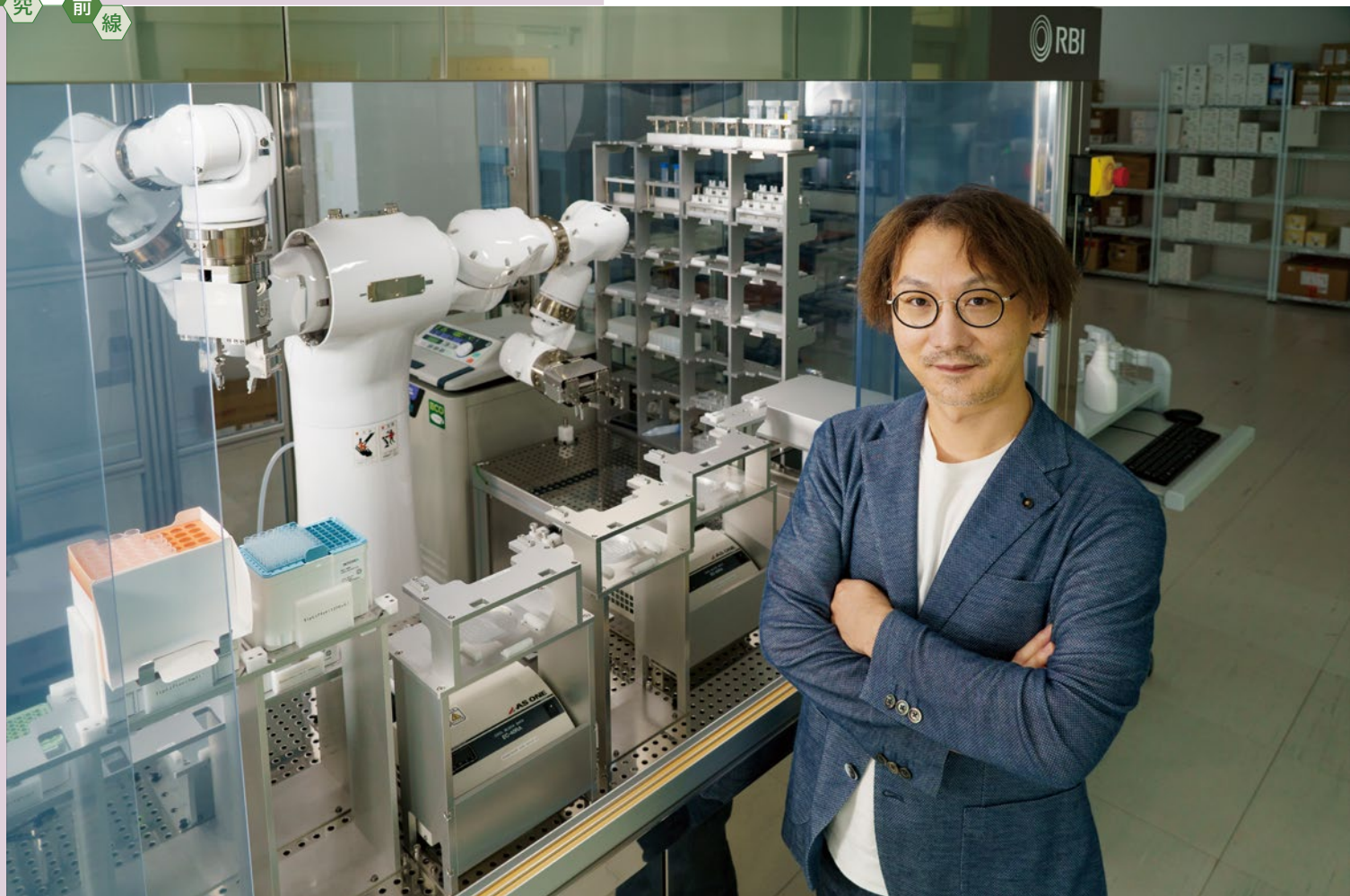
効果的な新型コロナワクチンの可能性も

エーベックはウイルス感染症にも効果を発揮しそうだ。新型
 コロナウイルスに対しても使いやすいワクチンが作れる、と
 藤井チームリーダーは意欲を示す。現在広く使われているワク
 チンに比べて、はるかに少ない量のmRNAでNKT細胞をより
 強く誘導し、予防効果の持続期間も、現在のワクチンの倍以上
 の1年程度が期待できる。

このように、エーベックによる免疫治療は、自然免疫と獲得
 免疫の両方を活性化し、記憶免疫によって長期にわたる効果が
 期待できること、免疫細胞を体外に取り出し、手を加えて戻す
 操作がいらぬ製剤として投与できること、細胞の中に入れる
 抗原次第でさまざまながんや感染症などにも対応できること、
 の三つの利点を持つ。

臨床医から研究の道へ転身して約25年。藤井チームリーダー
 は、この革新的な細胞治療について、基礎研究から臨床試験ま
 で一貫して理研を軸に展開できたことに感慨をかみしめている。

急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群を対象に、がん抗原
 WT1を組み込んだ製剤で具体的な用法・用量を探る第II相臨床
 研究も2021年から始まった。細胞製剤を使ったがんの免疫療
 法は、実現を目指して着実に歩んでいる。



高橋 恒一
(タカハシ・コウイチ)

生命機能科学研究センター
バイオコンピューティング研究チーム
チームリーダー

DXとAIが 新しい科学の 世界を切り開く

情報技術を使った「DX(デジタルトランスフォーメーション)」がさまざまな場所で進んでいる。高橋恒一チームリーダーが挑むのは研究現場のDX。AIやロボットを使いこなす新しい科学研究現場には新しい価値観や文化の醸成が大事だと語る。

挑むのは生命科学研究の自動化

高橋チームリーダーはいま、神戸市のポートアイランドにある理研神戸地区内に、ロボットによる生命科学実験の拠点を構築している。その主力となる実験ロボットが、汎用ヒト型ロボット「LabDroidまほろ」である(図1)。このロボットは個別の実験操作を高精度でこなすが、これまでではどの実験操作をいつどのようどのような順番で行うのか、という計画を自ら立てることはできなかった。そこで、高橋チームリーダーらは自動で実験計画を立案するAIを開発し、AIとロボットに自らiPS細胞の

より良い培養条件を発見させることに成功した。高橋チームリーダーが提唱する「AI駆動型科学」の将来像を予見させるような成果だ。

この研究は、高橋チームリーダーが進める「研究現場のDX」の一つの先行例でもある。生命科学では遺伝子の配列情報やタンパク分子の機能などのデータを機械可読、つまりコンピュータに解析可能なかたちで公開するオープンサイエンスの文化が比較的成熟しており、デジタル技術との相性が良い。また、分子細胞生物学は実験が実験室の中で完結しており、境界条件が比較的明瞭だ。つまり、ロボットが正確な実験を何度も繰り返すことでAIの学習に適したデータを大量に取得できる。生命科学は研究DXの起点に適した分野の一つなのだ。

国も研究のDXを推進しており、文部科学省は令和3年度戦略目標の一つとして「バイオDX」を掲げている。

匠の技や暗黙知の共有

料理にはレシピには載っていないコツがある。生命科学の実験にも、論文に書かれた手順だけでは分からないコツがある。匠の技や暗黙知と呼ばれるものだ。具体的には、実験室の温度や試薬の上手な混ぜ方など、論文には書かれない細かい手順や

手技のことである。実験用ロボットは、室温などの環境条件を含めて、実験の全てを記録することができる。その記録を利用すれば、ほかの研究室でも全く同じ条件でロボットに実験を行わせることが可能だ。つまり、匠の技を世界中で共有できるのである。

実験用ロボットが正確に実験を再現できることは、研究結果の信頼性を高めることにも繋がる。生命科学や医学の分野では、論文に書かれた手順で実験を行っても同じ結果が得られない(再現性がない)ことがあるという問題が以前から指摘されてきた。これは実験を行う人の習熟度や実験環境の違いが一因だと考えられている。ロボットを使えばそのような違いを生むさまざまな要因の大半を制御下に置くことができる。

AIが「第五の科学」の扉を開く

高橋チームリーダーは、AIとロボットの活用は現在の研究の単なる効率化にとどまらず、その先には新たな科学的方法論の萌芽があると考えている。それが、「実験・観察」「理論」「計算」「データ」の4つの方法論に続くAI駆動の「第五の科学」だ。

今日の科学研究では、何らかの仮説やモデルを出発点にしてその正しさを実験や観察から得られたデータで検証することで新たな知識を生み出す「モデル駆動」と、実験などによって得られたデータを出発点に何らかの法則を見出しそこから仮説を生み出す「データ駆動」という、大きく分けて二つのスタイルがある(図2)。「モデル駆動とデータ駆動を一つの大きなサイクルとして結合し力強く回してゆくことは科学的方法論に大きな飛躍を生むはずだ。この結合のためにAIとロボットを使います。つまり、仮説やモデルの検証に必要な大量の高品質データ取得のための道具としてロボットを、そしてデータが示す仮説空間を高速探索するための道具としてAIを使います。これが『第五の科学』の根幹です」と高橋チームリーダーは話す。

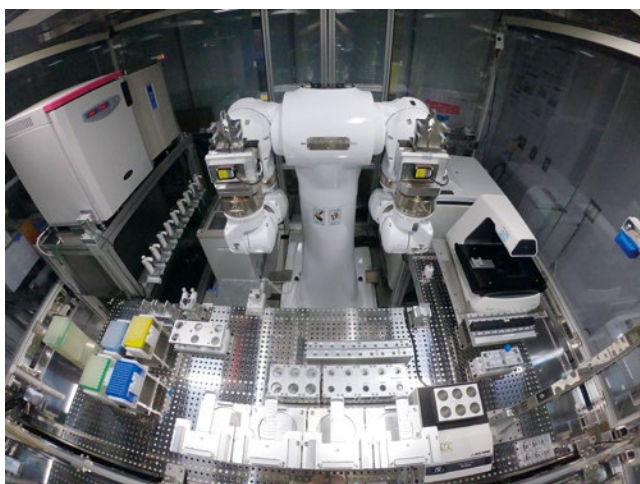


図1 実験を行う「LabDroid まほろ」

まほろはロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社により開発された生命科学実験用のヒューマノイドロボットシステム。2本のロボットアームを器用に動かし、ピペットの使用やインキュベーターの扉の開け閉めなど一連の実験操作を行うことができるだけでなく、人間の実験担当者が持つ匠の技を再現できるのが強みだ。

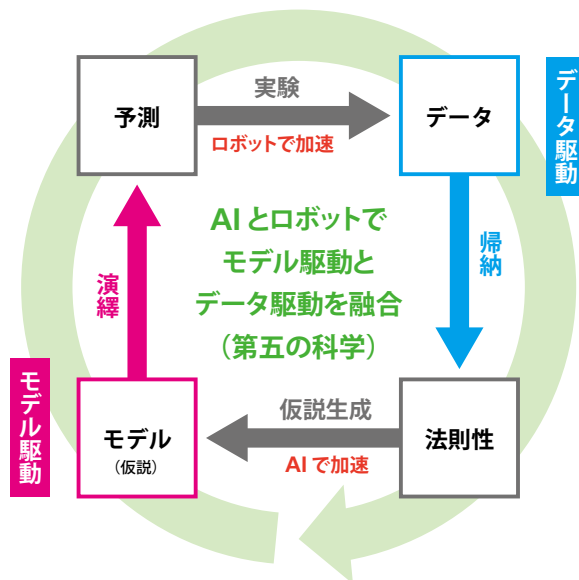


図2 科学研究のサイクル

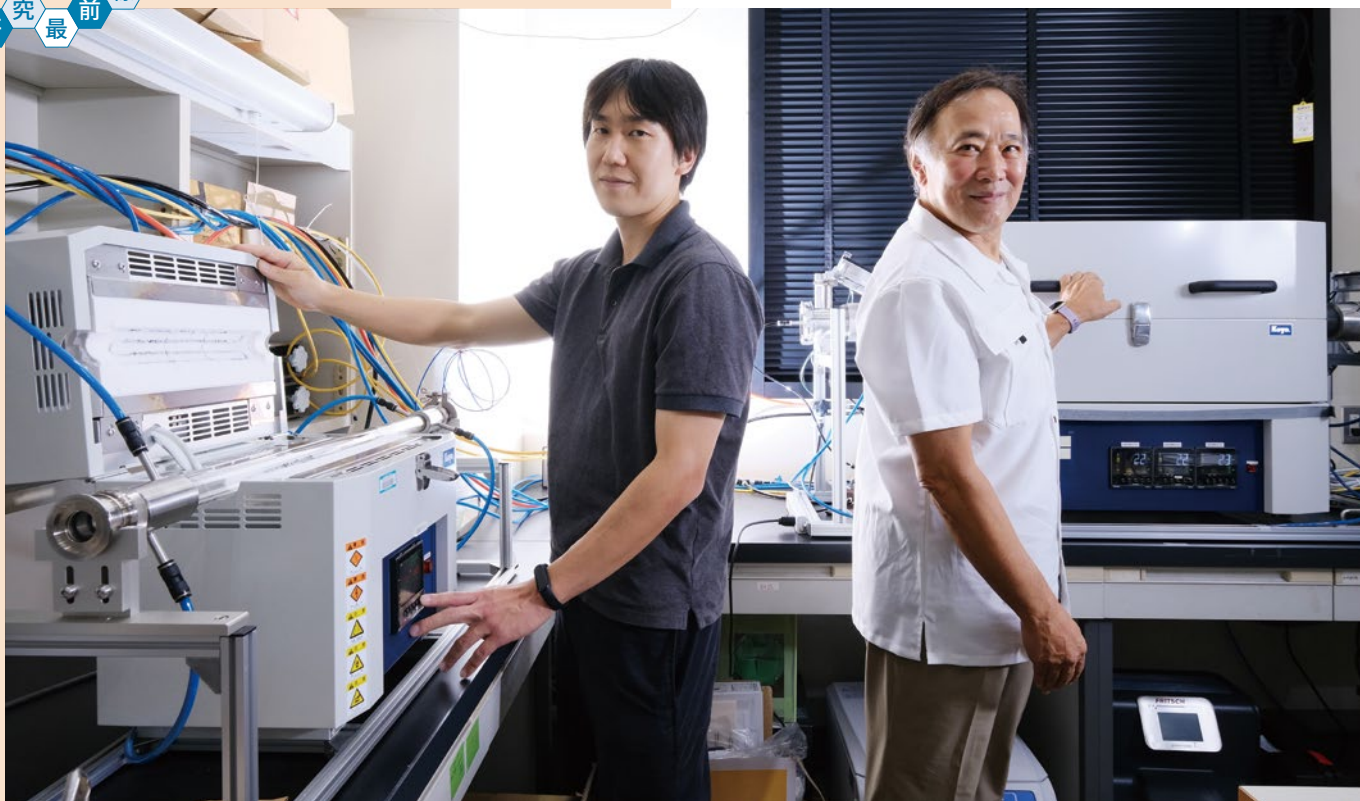
科学研究の多くは、モデルかデータのどちらかを出発点にして研究が始まる。モデルは仮説の一種である。演繹的なモデル駆動と帰納的なデータ駆動とをAIとロボットの力によって一つのサイクルとして統合するのが第五の科学である。

人間とAIで共に科学を進歩させる

AIとロボットは、今後の科学研究にどのような段階を踏んでどのように浸透してゆくのだろうか。高橋チームリーダーは理研未来戦略室の活動の一環として科学研究プロセスの自動化がどのように進展するかの見通しについての提案を行っている。自動車の自動運転レベルに倣った「科学AIの自律性レベル」の設定だ。「近年、多くの科学哲学者や歴史学者から、AIの発展により科学の営みが人間の手を離れて人間には役に立たないものや理解不能なものになってしまうのではないかと懸念が示されています。人間という要素をどのように組み込んでゆくかには大きな注意を払いました。つまり『人間中心のAI駆動型科学』です」と語る。

本当の変革を起こす次世代のために

これまでの情報化とDXとはどう違うのだろうか。既存の仕事の仕方を前提に情報技術で業務プロセスを効率化することが情報化だったが、DXはデジタル技術を前提に業務プロセスを一から考え直す。「新しい価値観や文化が重要だ。2020年からは義務教育でも情報の科目が必修になり、10年後にはその世代が社会に進出します。僕らの世代ががんばることはもちろんですが、本当の変革はロボットやAIを当たり前に使いつくす新しい世代を育て、仲間を迎えた時に起きるのだと思います」と高橋チームリーダーは語る。「ロボット・AIネイティブの未来の科学者が最大限の力を発揮できる環境の準備は、今から始めないと間に合いません。それが僕らの世代に求められている一番大きなことかなと思っています。ロボット実験拠点は、その試みの一つです」



(右) 内山 直樹(ウチャマ・ナオキ) チームリーダー
(左) 宮島 大吾(ミヤジマ・ダイゴ) 副チームリーダー

科技ハブ産連本部
パトンゾーン研究推進プログラム
水素エネルギーストレージ技術研究チーム

水素社会の鍵を握る「水素吸着材料」

脱炭素に向けて、水素エネルギーを利用する計画が着々と進んでいる。水素社会の実現には、水素の貯蔵材料の開発が重要な鍵になる。理研と産業界が一体となって連携するパトンゾーン研究推進プログラムでは、従来の高性能活性炭の2倍量の水素を吸着できる材料を発見。水素の貯蔵材料の開発へと大きく前進している。

水素の利用に不可欠な「貯蔵」の技術

2050年までに温室効果ガスの排出を実質的にゼロにすることをめざすカーボンニュートラルに向けて経済産業省が策定した「グリーン成長戦略」。その中で、水素は成長が期待される14の重点分野の一つに挙げられている。利用時に二酸化炭素を排出しない水素をエネルギーとして利用するには、さまざまな技術開発が必要だ。気体の水素を利用するには、水素をつくる、運ぶ、使用する、どの段階でもいかに効率よく水素を貯蔵できるかが鍵を握る。それには「圧縮」「吸蔵」「吸着」の方法があり、チームが取り組むのは、水素吸着材料だ。

「水素吸着材料」の競争と共創

内山直樹チームリーダーは、理研での研究を始める前から、株式会社アツミテックで水素吸着材料を東北大学と共同で研究

開発してきた。ゼオライトという小さな穴の空いた材料を鋳型にして炭素材料を流し込み、焼成してゼオライトを除去する。すると、ゼオライト鋳型炭素(ZTC)という複雑な形状をした表面積の大きな炭素材料ができる(図1)。この表面積の大きさが水素をよく吸着する秘密だ。

一方で、宮島大吾副チームリーダーは、繰り返し構造を持つ高分子を合成する研究をしてきた。しかも、思い描いたとおり

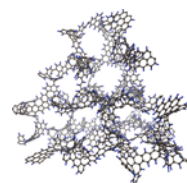


図1 ZTC

画像提供：東北大学 材料科学高等研究所 西原洋知教授

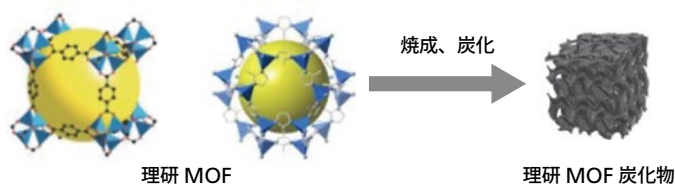


図2 理研 MOF 炭化物の生成法



図3 焼成前の理研 MOF（右）と焼成後に粉碎した理研 MOF 炭化物（左）

の欠陥構造を組み込むノウハウも持っていた。この二人がタッグを組んだのが水素エネルギーストレージ技術研究チームだ。

チームは、ゼオライトに代わる安価で合成の容易な多孔性材料である「理研MOF」の開発に着手した（MOFは Metal-Organic Frameworkの略で金属-有機構造体の意）。このMOFをさらに焼成して炭化し、欠陥構造を多数導入した「理研MOF炭化物」をつくり上げた（図2・図3）。注目すべきは、比表面積が小さくても欠陥構造で効率よく水素が吸着できる点だ。

数百のサンプルを合成して検討を重ね、理研MOF炭化物は、従来の水素吸着材料（高性能活性炭）の約2倍の吸着能を達成した（図4）。気体を吸着する物質の性能はそれまで窒素の吸着能で示され比較されてきた。「窒素吸着能が高い物質が必ずしも水素吸着能が高いとは限りませんでした。これほど高い圧力まで水素吸着量を測定した研究はありません。今、水素吸着材料の研究領域を理研が牽引しているのです」（内山チームリーダー）

研究はどのように進められたのか、内山チームリーダーはこう語る。「当初は、お互いが開発した材料の優れた点を目標値として設定し、競い合いながらそれぞれ改良を進めていきました。理研MOF炭化物は原料の入手しやすさや原価、製造コスト、製造安定性、安全性など実用化を見据えたときにZTCより優れていました」。宮島副チームリーダーは「炭化が材料を強固にするという知見とその手法、どのような要素が品質に影響を与えやすいかなど、内山さんから詳細なノウハウを共有していただきました。超高压での水素吸着能の評価法もアツミテックではすでに確立されていましたし、装置も使わせていただきました。理研だけで研究をしていたら、これほど速く成果を出せなかったでしょう」

突然の出来事「性能が出ない」

ある日、それまでと同じように実験していたのに、なぜか理研MOF炭化物の水素吸着能が落ちてしまった。何度作り直しても以前の性能は出ない。調べていくと、焼成の工程で品質が落

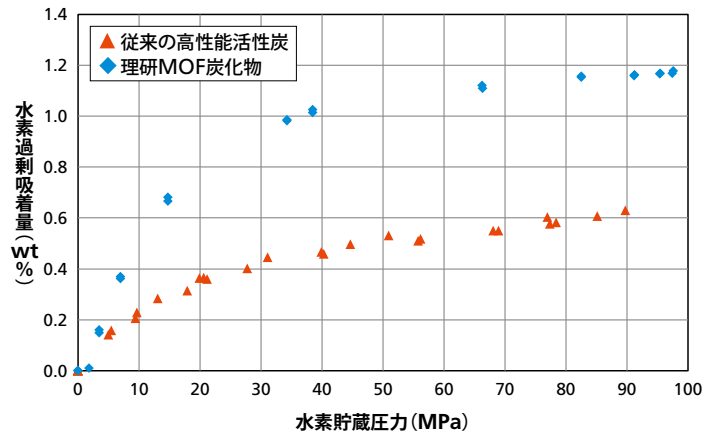


図4 従来の約2倍の吸着能を達成した理研 MOF 炭化物

グラフ右上にいくほど高压下での吸着能の高さを示す。燃料電池車など、日本国内では70MPaの高压水素貯蔵タンクが普及しているため、70MPa近傍の高压域での性能評価も必要。

ちていた。焼成する際に、理研MOF炭化物は窒素を充満したガラス管（プロフィール写真左装置中央）の中で加熱される。一番に窒素の品質を疑ったが、各社から窒素ポンプを取り寄せ試しても改善しなかった。材料合成に使う試薬も同様に確かめたが改善しない。結局、原因はガラス管の外側の空気の湿度だと判明した。実験室の冷暖房システムは季節によって切り替わる。その際、除湿のシステムも切り替わっており、室内の空気の湿度が高くなっていった。湿度がガラス管の温まり方を変えてしまい、焼成に悪影響を及ぼしていたのだ。ガラス管の外側、理研MOF炭化物には直接触れない空気の湿度を制御することで、かつての高い水素吸着能を再現できた。

“バトンゾーン”を存分に生かした研究推進

こうして粘り強く問題解決にあたる宮島副チームリーダーについて内山チームリーダーは「実験結果について理論的な考察をし、納得がいくまで研究する。一方で、たった一回良いデータを記録すればよいといった興味、関心よりも、コストや再現性、安全性といった実用化のために不可欠な条件を基礎研究の段階から考慮に入れて研究する姿勢に感服した」と言う。

一方、宮島副チームリーダーの方も、「求めた品質ではない材料でも、活用できる別用途を思いついたり、別の物質を混ぜて品質を補うなどのアイデアが次々と出てくるんです。材料を研究すると単独で優れた材料ばかりに目がいて、つつい視野が狭くなってしまいがち。柔軟な解決法は自分ではなかなか思いつけません。内山さんはチーム全体を統括する立場ですが、実験の詳細まで熟知した上で一緒に考えてくれます」と信頼を寄せる。

互いの強みを生かし、数多くのディスカッションを重ねて、優れた水素吸着能を持つ材料を見出したバトンゾーンで、スケールアップに向けた研究も始まっている。「『あの燃料電池車に私が研究した技術が入っている』と知人に話せるような研究を続けたいですね」と、二人は目を輝かせる。

深海の発電現象から探る 無機物と生命の接点

あるときは海洋調査船に乗り沖縄の海底1,000mへ。またあるときはアイスランドの熱水噴出孔から岩石を採取。グリーン水素製造に向けて非貴金属触媒の探索も。これらの研究から中村龍平チームリーダーは「深海底の発電現象と生命の進化」を追究し、人間と地球との共生の手本を探そうとしている。

ライフワークは「電気生態系」の解明

「当初は、それがライフワークになるとは思いもしなかった」と中村チームリーダー。2010年に発表した論文が新しい研究領域を切り開いた。海底で熱水を黒い煙のように噴き出す熱水噴出孔「チムニー」。光も届かない深海底にあるチムニー周辺(図1)には電気を通しやすい岩石が多く存在し、熱水と反応して電流が発生することを発見した。いわば深海にある天然の“電池”だ。そしてそこに、太陽光や化学物質(水素や硫黄など)のエネルギーだけではなく、電気エネルギーを利用する未知の生態系があるかもしれないと提言した。

2010年からは海洋研究開発機構の山本正浩研究員との共同研究も始まった。深海に潜り、チムニー周辺の鉱物にLED電球をつなげて光らせ、深海底に天然の電池があることを実証。2015年にはチムニー周辺の鉱物が熱水と周辺海水の温度差によって発電することを確認した。さらに同年、陸上の鉄鉱山周辺で鉄イオンをエネルギーとして生きる化学合成細菌の一種が、鉄イオンがなくても電気から栄養分をつくり出すことを発見した。これは、光合成や化学合成に代わる第3のエネルギー「電気」を利用する生態系と話題になった。2022年9月には、チムニー周辺の微生物群の中に電気で増殖する新種を発見するところまで来た。



中村 龍平
(ナカムラ・リュウヘイ)

環境資源科学研究センター
生体機能触媒研究チーム
チームリーダー

独創的なテーマを見いだした手法

独創的な研究領域の出発点は東京大学の図書館だった。助手として入ったのは、光化学を専門とする伝統ある研究室。当時の上司であり恩師である橋本和仁教授から「テーマは何でもいい。僕の知らない面白い研究をして」と言われた。さまざまな提案をしたが、却下され、図書館で分野を限定せず棚の端から論文を読みあさる日々が1年近く続いた。

ある日、1979年のチムニー発見の論文がきっかけとなり、光触媒や人工光合成を専門としていた研究室に「光のない海と電池」という独創的なテーマをもたらした。研究室セミナーで指摘された「アイデアが欲しかったら図書館に行け」という言葉が血肉となっていた。

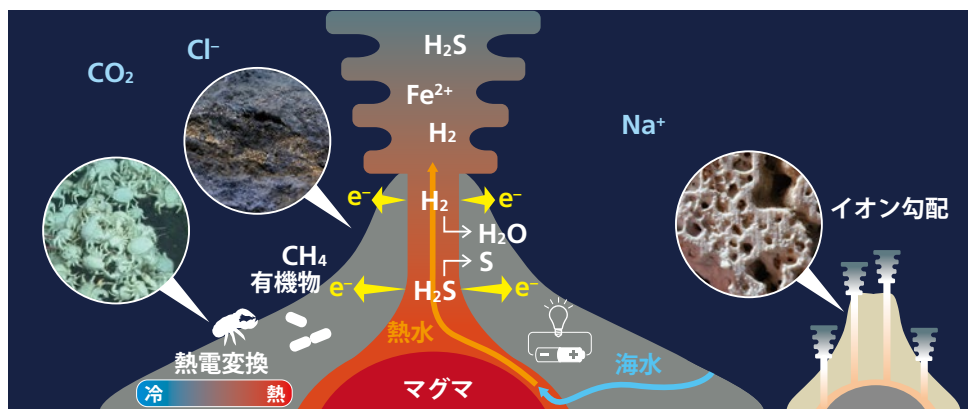


図1 チムニー周辺の様子

チムニー周辺には、電気を使って二酸化炭素から有機物をつくり出す微生物に支えられた生態系(電気生態系)がある。海底にはイオンを選択的に通することができる穴だらけの白い鉱物もあり、ここでどのような反応が起こっているのかも研究中だ。

H_2S : 硫化水素、 H_2 : 水素、 CO_2 : 二酸化炭素、 CH_4 : メタン、 H_2O : 水、 S : 硫黄、 Na^+ : ナトリウムイオン、 Fe^{2+} : 鉄イオン、 Cl^- : 塩化物イオン、 e^- : 電子

思わぬ展開、 海産ミミズとの出会い

2015年、研究は思わぬ方向に展開した。そのきっかけは、水産研究・教育機構の伊藤克敏主任研究員との出会いだった。真っ黒なヘドロと海産ミミズが入った瓶を揺すりながら「このミミズはヘドロを浄化するんですよ。すごいでしょ!」と説明された。ヘドロから悪臭、硫化水素のある環境、そしてチムニーと連想がつながり「ミミズと電気」の共同研究が始まった。

魚の養殖場を模した水槽で海水の電位を調べたところ、過剰な給餌によりヘドロがたまると、海水の電位が下がった。すると海産ミミズがヘドロの中に潜り込みヘドロを浄化して、電位も元に戻った。餌の量が海産ミミズの処理能力を超えると、電位は元に戻らず、海産ミミズは死滅してしまった。

この成果はIoT養殖の応用研究へと発展している。養殖場に電位計を沈め、餌の適正量をモニターし、データを陸地に送る。「薬剤を投与する人為的な浄化法もありますが、海産ミミズが持つ浄化能を最大限に生かすことで、環境と調和した養殖業を実現できるはずですよ」

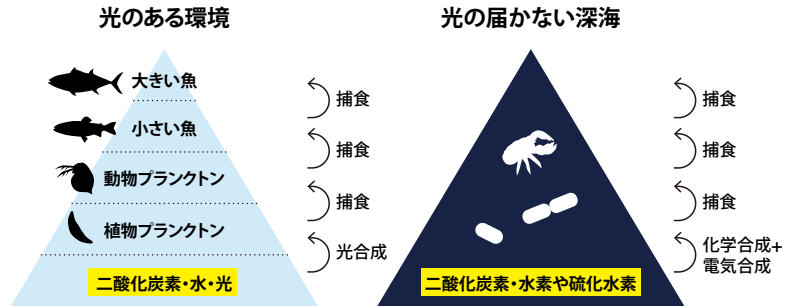
化学反応が生命に変わる時を追って

光の届く海では、植物プランクトンが二酸化炭素と水で光合成をして有機物をつくる。魚は、その有機物や動物プランクトンを食べて体内で数々の化学反応を起こして生きている(図2)。最初に有機物をつくり出す植物プランクトンは一次生産者と呼ばれる。

一方、光の届かない深海では、一次生産者である微生物が、光合成の代わりに化学合成や電気合成を行い、有機物をつくり出す。チムニー周辺に生息するゴエモンコシオリエビは、その有機物に依存して命をつなぐ。地球上で生命が誕生し進化してきた歴史のなかで、光合成の機能を得るよりも前の、より原始的な生態系が深海にはあるのだ。

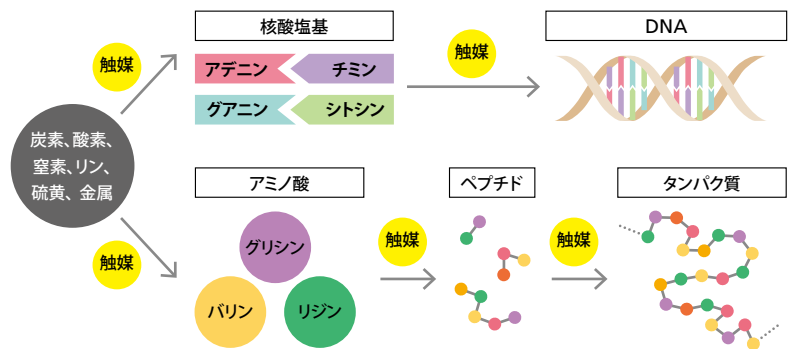
「一連の研究の根本にあるのは、『どのようにして無機物から生命が誕生したのか。そのとき、どのように電気が化学進化を後押ししたのか』です。今進めているレアメタルを使わない触媒の研究にもつながっています」。地球上に生命が誕生するよりも前、無機物や二酸化炭素からアミノ酸や核酸塩基のような小さな有機分子がつくられ、それらがつながってタンパク質やDNAやRNAができて生物が生まれたとされている(図3)。

「私は無機物である深海の鉱物に電気エネルギーを加え、海底に存在し得る物質から有機物であるアミノ酸を合成で



【図2】 光の有無による一次生産者の違い

光が届く海中では植物プランクトンなどが一次生産者となる。一方、チムニー周辺(深海)では、光合成の機能を持たない微生物が化学物質や電気を使って無機物から有機物をつくり出す一次生産をしている。



【図3】 無機物から有機物へ 化学進化の過程

化学進化(地球上で生命が誕生するまでの物質の進化)の過程で無機物(左)から小さな有機分子、大きな有機分子の合成が進んだ。どのようにして、生命が誕生したのかはいまだ謎だ。

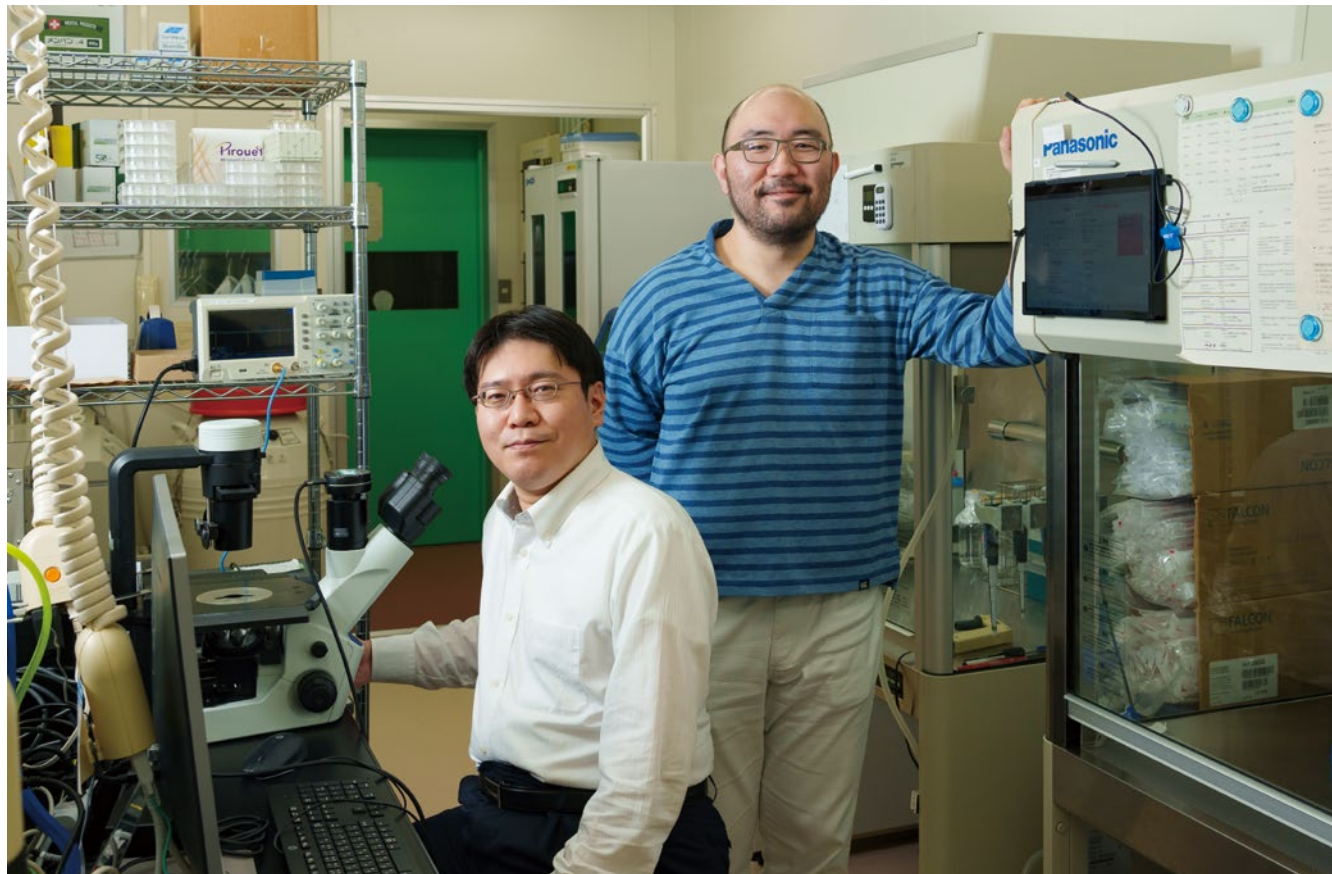
きることも確認しています。地球上での生命の誕生にはいろいろな説がありますが、チムニーの電気が有機物の合成に使われたことは確かでしょう。そして、これらの化学反応には触媒が関わっているはず。その触媒は白金などのレアメタルではなく、鉄や銅、ニッケルなどを含む深海に豊富にある鉱物だったと考えています」

生体内で起こる化学反応の触媒「酵素」は、深海にも存在する鉱物が複雑化した化学構造を持つ。また、細胞のエネルギー生産工場「ミトコンドリア」をほうふつさせる物質もチムニーにはある。炭酸マグネシウムが主成分の無機物(図1右)は穴だらけで、ここを海底の熱水が通ると電気が発生する。表面積の大きさはミトコンドリアと同様だ。「無機物と生物は別物ではなく、連続して“進化”してきた過程を感じます」

チムニー周辺に現存する生態系の化学反応は、38億年以上地球環境と共生しているはずだ。「人間がどんなに進化しても生物学的には一次生産者になれないでしょう。でも、チムニー周辺の一次生産を調べて、それに倣うテクノロジーを開発すれば、地球と共生できる持続可能な社会をつくれるはず。人間は今よりもっと自立した生物になれるでしょう」。中村チームリーダーは、まだ誰も知らない生命の進化の過程を明らかにしようと研究を続ける。

取材・構成: 大石かおり/撮影: 相澤正。

人工冬眠が 臓器のダメージを防ぐ可能性



升本 英利
(マスマト・ヒデトシ)

生命機能科学研究センター
個体パターンニング研究チーム
上級研究員
(臨床橋渡しプログラム・升本研究室研究リーダー)

砂川 玄志郎
(スナガワ・ゲンシロウ)

生命機能科学研究センター
冬眠生物学研究チーム
チームリーダー

心臓や大動脈などの手術では、血流を一時的に止めなければならぬ場合がある。しかし血流の停止は腎臓などの臓器に大きな負担をかけ、さまざまな合併症の引き金となる。2022年、動物を冬眠に近い状態に置くという画期的な方法で、血流停止時の臓器ダメージを防げる可能性が新たに示された。今後、さまざまな実験を重ね、ヒトへの応用を目指す。研究を主導した升本英利上級研究員と砂川玄志郎チームリーダーに話を聞いた。

超低体温法の問題点への挑戦

「従来、血流の停止を伴う心血管手術では、25～28℃程度まで体温を下げ、代謝を低下させることで低酸素状態の臓器のダメージを防ぐ超低体温法が行われてきました。しかし、低体温にすると血液が固まりにくくなり、出血リスクが高まるなどの問題点があります」。こう語るのは心血管手術の術後合併症を

研究してきた升本上級研究員。2017年10月に理研に着任した際、冬眠研究を進めてきた砂川チームリーダーと出会い、冬眠現象の本質が組織の低代謝状態であることを知った。もし体温を下げずに代謝を低下させる人工冬眠が実現すれば、より安全に臓器を保護できるかもしれない。

こうして共同研究が始まった。

脳への刺激で「冬眠^{ようみ}様状態」を実現

研究の土台になったのは、Qニューロン(休眠誘導神経)の発見とQニューロン刺激による代謝低下(QIH)を実現した動物モデルの開発だ。これは筑波大学医学医療系/国際統合睡眠医科学研究機構の櫻井武副機構長・教授らの研究グループと砂川チームリーダーの共同研究の成果で2020年6月、科学雑誌『Nature』に論文が掲載された。

マウスは本来、冬眠しない哺乳類だが、飢餓状態に置くと数

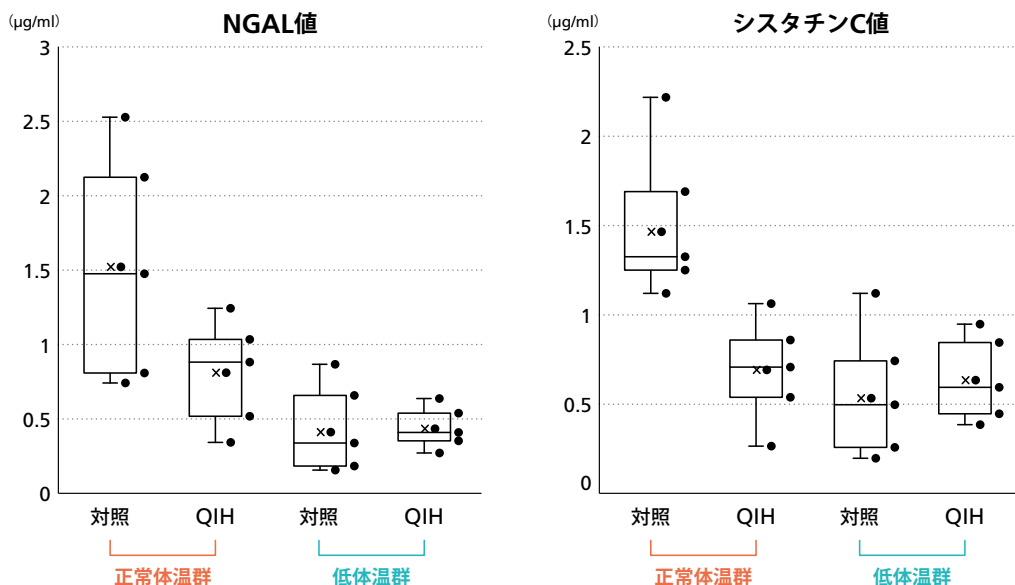


図1 正常体温での冬眠の誘導と腎障害の評価

対照マウスとQIHマウスの正常体温群・低体温群それぞれから腎臓および血液を採取し、腎臓障害の程度を評価した。黒丸は観察した個々のマウス個体を示す。冬眠状態ではない正常体温マウスに比べ、QIHマウスでは、腎障害を示すNGAL値、シスタチンC値が有意に低かった。

時間単位の休眠状態に誘導できることは分かっていた。Qニューロンの刺激で誘導したQIHもやはり休眠に陥っている状態なのだが、そこには大きな違いがある。

「生理的に代謝と体温が低下した状態を指して『休眠』といいます。休眠の一種である冬眠は、その状態が数か月にもわたることが特徴です。QIHは数日間維持できる点で『冬眠のような状態』を再現していると考えられるのです」と砂川チームリーダーは説明する。

Qニューロンを刺激するだけで誘導できる、オンデマンドな冬眠様状態が実現したので。

手術時の腎臓ダメージを比較実験

では、体温を下げずに代謝だけを下げることができるのか。共同研究チームは冬眠様状態のマウス(QIHマウス)と通常のマウスを、それぞれ人為的に正常体温と低体温にした計4グループに分け、下半身に向かう大動脈の血流を一時的に止めて心血管手術と同様の負荷を与え、腎臓の損傷の程度を調べた。

その結果、QIHマウスでは、正常体温でも腎臓の障害を示す血清マーカー値は上がらなかった。体温を下げなくても代謝低下により、腎臓のダメージが抑えられる可能性が示されたのである(図1)。今後、ほかの臓器についても保護効果があるかどうかを調べていくという。

この実験では、QIHマウスたちをヒーターで温めて正常体温を維持したが、それでも冬眠様状態は維持され、低代謝が保たれた。「将来的にはヒトの冬眠を実現したい。その際も“温かい冬眠”が理想だと考えています。その可能性を示した最初の成果です」と砂川チームリーダー。

今回の研究成果が臨床医療に与えるインパクトは大きい。とはいえ、QIHのメカニズムがマウス以外の動物やヒトでうまく働くかどうかはまだ分からない。そもそも本来37℃ほどで維持されるはずの哺乳類の体温を、冬眠する動物だけが大幅に下げ

ても生きていられるのはなぜなのか。QIHはそうした根本的な謎を解くための鍵でもある。

冬眠時に起こる現象が解明されれば、いずれ、冬眠状態を自在にコントロールする薬剤の開発につながるかもしれない。

冬眠が“機会の窓”を広げる可能性

砂川チームリーダーが冬眠研究を始めるきっかけとなったのは、2004年に『Nature』に掲載されたドイツの研究者、Kathrin Dausmannらの短報だ。霊長類が「冬眠」することを確認した最初の論文で、「心臓が止まるかと思うほど驚き、ヒトで再現できたら役に立つと瞬時に思いました」とそのときの興奮を語る。

人工冬眠の技術が確立すれば、手術中の臓器のダメージ防止だけでなく、急病やけがなどで救急搬送する際、治療開始までの時間稼ぎにも活用できる。例えば脳出血などは、治療が遅れると急速に救命率が下がり、助かっても障害が残る確率が高くなる。冬眠によって社会復帰が可能な「機会の窓」が広がるのであれば、その価値は計り知れない。

応用の可能性はがん治療にも広がる。多くのがんは成長が速いため抗がん剤が効きにくいことがあるが、冬眠によってがんの成長速度を抑えることができれば、じっくり治療できる可能性があるからだ。また、再生医療においても、現在は保存が難しい人工臓器を冬眠状態で保存できるようになれば、移植が必要になった際、迅速に対処できる。

冬眠が普及する時代は来るだろうか。世界的ベストセラーになった劉慈欣のSF小説『三体』には、百年単位の長期冬眠が日常的に行われる世界が描かれている。「長期冬眠が当たり前になれば、人生が長くなる分、人々は社会や地球環境を自分のこととして長期的視点で考えるようになるでしょう。社会にとって望ましいのでは」。うなずき合いながら、二人の研究者は冬眠の未来に思いをはせていた。



医師ならではの視点で 難病に挑む!

中野 正博 (ナカノ・マサヒロ)

生命医科学研究センター
自己免疫疾患研究チーム
特別研究員

全身性エリテマトーデス (SLE) という病気をご存じだろうか。20～40代女性に多い自己免疫疾患で、皮膚や関節、腎臓などのさまざまな臓器に炎症が起きる病気だ。発症の仕組みは解明されておらず、さまざまな症状を引き起こすため効果的な治療薬が少ない難病である。中野正博特別研究員は、そんなSLEの病態解明につながる遺伝子の活動の特定に成功した。その裏側には、医師から転身した研究者ならではの視点があった。

ショックを受けた研修医時代

中野特別研究員には今も忘れられない出来事がある。「研修医時代に、当時の私と同年だった女性のSLE患者さんを受け持りました。初めての妊娠をきっかけに発症したのですが、腎炎を伴う重症で、結局お子さんを断念せざるを得なくなってしまったのです。それが担当医としてもかなりショックで。この出来事をきっかけに、SLEの病態を解明したいと強く思うようになりました」

SLEは、本来は自分の体を感染症やがん細胞などから守るための免疫システムが暴走し、自分自身の組織や細胞を攻撃してしまう自己免疫疾患の一つである。発症すると体中のさまざまな臓器に炎症が起きるのがSLEの特徴だ。20～40代の女性が発症することが多い病気で、紫外線 (日光) やストレス、女性ホ

ルモンの変化、妊娠などによって発症のリスクが高まる。一度発症してしまうと完治は難しく、症状が収まる「寛解」と、再び悪化する「増悪」を繰り返す。一生付き合わなければならない慢性疾患である。

免疫細胞を細かく分けて遺伝子を解析

SLEの発症や寛解、増悪の仕組みは、よく分かっていないが、100個以上の遺伝子が関係していると考えられており、非常に複雑だ。患者によって、どの遺伝子の活動 (発現) が活発になるかも少しずつ異なると考えられている。それが症状の多様性につながっており、皮膚や関節、腎臓、神経など、患者によってさまざまな場所に炎症が起きる。

「多くの患者さんの診療に携わる中で、症状によって、活性化している免疫細胞の種類が違うのではないかと感じていました。そこで免疫細胞の種類ごとにしっかり分けてから、遺伝子の活動状況を調べることにしたのです」。今回の研究では、さまざまな症状のSLE患者136人と健常者89人に血液を提供してもらい、それらの血液から免疫細胞を27種類に分けて取り出した (図1)。

免疫細胞の種類ごとに遺伝子の発現量の変化を調べた結果、予想通り症状によって異なる免疫細胞が活性化していた。さら

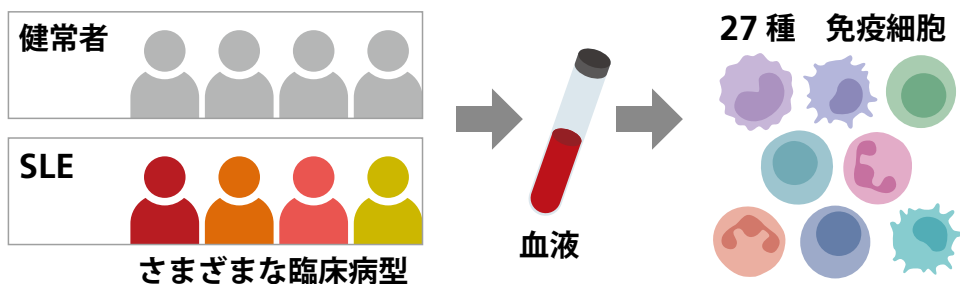
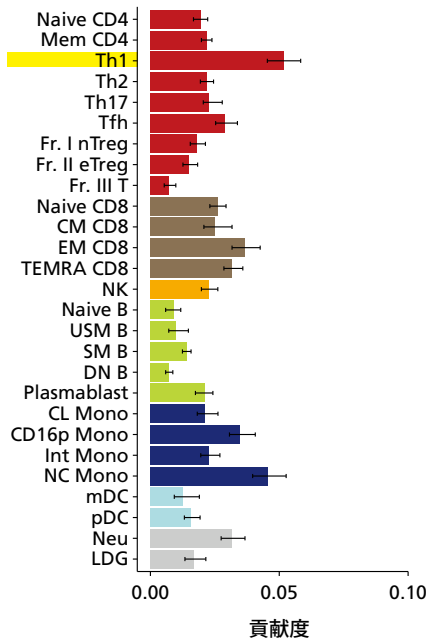


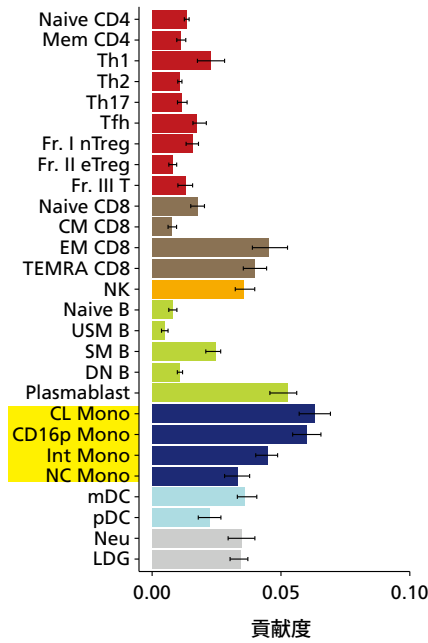
図1 解析に用いたサンプル

さまざまな症状のSLE患者と健常者、合計225人から採取した血液から免疫細胞を取り出し、27種類に分けた。その結果、免疫細胞のサンプル数は合計6,386に上った。SLE研究としては過去最大規模であり、しかもこれほど細かく免疫細胞の種類を区別して解析したのは世界初だ。

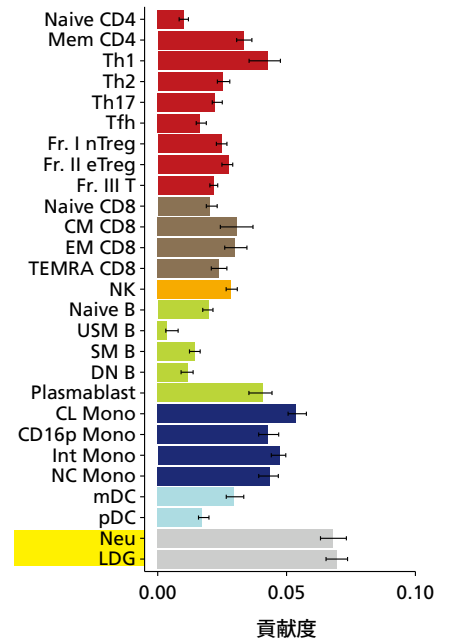
皮膚粘膜系の症状



筋肉や骨に関する症状



腎臓の症状



細胞系統 ■ CD4⁺ T細胞 ■ CD8⁺ T細胞 ■ NK細胞 ■ B細胞 ■ 単球 ■ 樹状細胞 ■ 好中球

には、発症と増悪では異なる遺伝子が関係している可能性が高いことも初めて分かった。病態解明や治療薬の開発につながる事実が、いくつも明らかになったのだ。

患者一人一人に協力を依頼

多様な症状のSLE患者から血液を提供してもらうことが、今回の研究では成功の鍵を握っていた。理研生命医科学研究センター（IMS）と東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ学の共同研究だったことも大きい。「たくさんの患者さんが集まる東大病院との連携だったからこそ、実現できたように思います」

SLE患者一人一人に声をかけて協力を直接依頼した。「研究内容が複雑なので説明には時間がかかりましたが、症例解明の役に立つならと、皆さん快く協力してくださいました。本当に感謝しています」。SLE患者の割合は人口3,000人当たり1人程度であり、決して患者数は多くない。十分な血液サンプルを集めるまでに、4年近くかかったという。

理研の遺伝子解析技術を習得

中野特別研究員は、2021年4月に理研に籍を移す前は、東大病院で医師として診療も行いながらSLEを研究していた。今回の研究成果は、その頃から粘り強く続けてきた研究が実を結んだものだ。

「数年前まで、遺伝子発現の解析のやり方など、ほとんど知りませんでした」。そこで解析手法について指導を仰いだのが、遺伝子解析技術で大きな成果を上げていた、IMSヒト免疫遺伝研究チームの石垣和慶チームリーダーと自己免疫疾患研究チームも率いる山本一彦IMSセンター長だ。石垣チームリーダーら

図2 各症状に対する免疫細胞の貢献度

それぞれの臓器の症状に対する免疫細胞種ごとの貢献度を示したグラフ。皮膚の症状にはT細胞の一種、筋肉や骨に関する症状には単球、腎臓の症状には好中球が特に強く関与していることが明らかになった（黄色で示している箇所）。

とデータ解析を進めて得られた結果をまとめた論文は高く評価され、著名な科学雑誌『Cell』に掲載された。

臨床現場に還元できる研究を

「今回、T細胞やB細胞といったリンパ球系の細胞に加えて、骨髄球系の細胞である単球や好中球が、いくつかの症状に重要な役割を果たしている可能性が示されました（図2）。新しい治療薬の開発につながると期待しています」

この研究で得られたデータは、論文として誰でも閲覧できる形で公開されている。そのため、世界中の幅広い研究者が力を合わせてSLEの病態解明や治療薬開発に取り組むことができる。

「医師が臨床現場で感じた疑問を、研究に落とし込んでいくことはとても重要です。私がSLEの患者さんを診療しながら感じた『症状ごとに活性化している免疫細胞は違うのではないか』といった疑問は、やはり医師ならではの発想だと思います。医師としての経験や感覚を、今後の研究でも大事にしていきたいです」

「臨床現場に還元できる研究」を続けていきたいと話す中野特別研究員。今後は、血液からSLEの発症リスクや増悪リスクを事前に予測できるような手法の開発などを行う予定だ。ちなみに、冒頭で紹介した「研修医時代に受け持った同年の女性の患者さん」は、その後症状が落ち着き、新たな妊娠を経て無事に出産することができたそうだ。

ナトリウムで 脱レアメタルの世界を

医薬品や機能性材料などを合成する有機合成化学の分野では、目的の化学反応を効率よく進めるために、リチウム (Li) などのレアメタルが活用されている。浅子壮美上級研究員は、価格も高く、入手できなくなるリスクと常に隣り合わせのLiの代わりに、海水をはじめ地球上に豊富に存在するナトリウム (Na) を使うことに成功。化学の歴史に新たな1ページを加えた。

合成反応で重要な役割を担う金属

目的の分子構造を持った分子を合成するために、まずその分子を部分的に合成し、その分子パーツを結合させていく方法がある。中でも、異なる分子パーツを結合するクロスカップリング反応の場合、結合の組み合わせが増えるため、目的の分子だけを得るのが難しくなる。

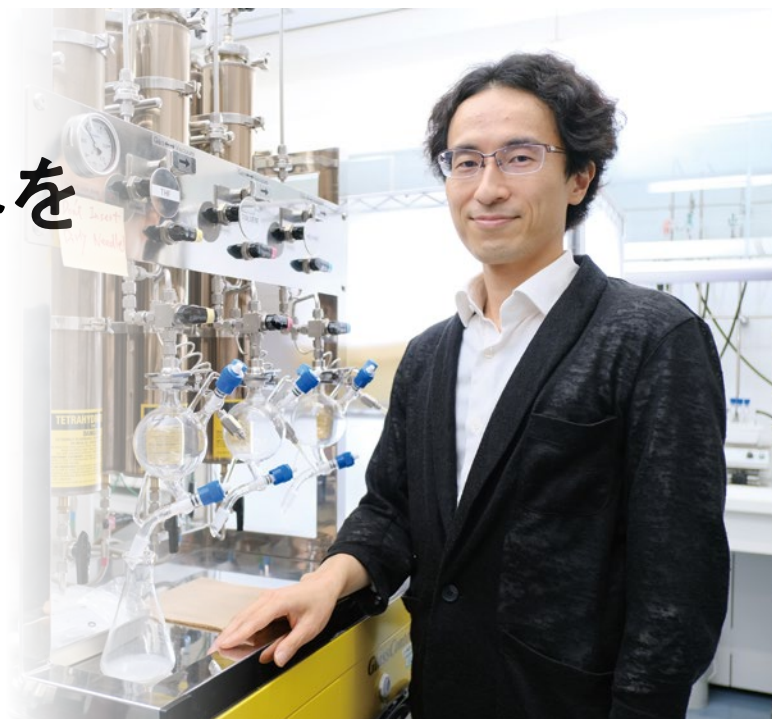
例えば、**図1**の赤丸で示す分子パーツと青丸で示す分子パーツを結合させて新たな分子をつくるために、これらをフラスコの中で混ぜて化学反応させる。このとき、目的の分子のほか、赤丸同士や青丸同士で結合 (ホモカップリング) したり、反応せずに分子パーツが残ってしまったりすると原料が無駄になり効率が悪い。

投入した原料100%が目的の分子になるのが理想だ。そこで、赤丸と青丸を効率よく結合させるための工夫をする。一方の分子パーツ (青丸) にハロゲン (X 周期表 第17族の元素) を、もう一方の分子パーツ (赤丸) に何らかの金属 (M) を結合させるのだ。ハロゲンは電子を引き寄せやすく、金属は電子を遠ざけたがる。そのため、ハロゲンが付いた青丸の電荷は少しプラス (δ^+) に、金属がついた赤丸は少しマイナス (δ^-) になる。その状態で触媒と一緒に反応させると、赤丸と青丸が結合しやすくなる。

このMに当たる金属の種類や、反応を促進する触媒の組み合わせ次第で反応効率は劇的に向上する。日本人の名が付いたクロスカップリング反応も数多く知られており、いわば日本のお家芸なのだ (**図2**)。

分子パーツに付ける金属 (M) には、レアメタルのLiを使うのが確立された手法の一つだ (**図3** グレー四角内)。そのため、産業利用においてもクロスカップリング反応ではレアメタルのLiが多用されている。

浅子上級研究員らはLiを使わないクロスカップリング反応を高井和彦岡山大学教授 (当時) と共に成功させ (**図3** 下)、**図2**の表に新たな1行を加えた。分子パーツにつけるハロゲンがClの直接カップリングの場合には、副生成物が安全性の高い塩化ナトリウム (NaCl) であることも特筆すべき点だ。

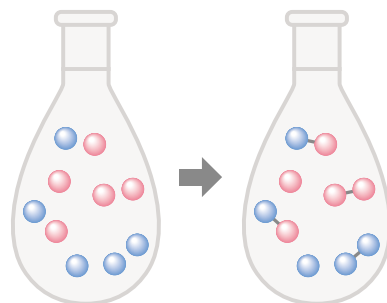


浅子 壮美
(アサコ・ソウビ) 環境資源科学研究センター
機能有機合成化学研究チーム
上級研究員



図1 合成反応のイメージ

赤丸と青丸を結合させる合成反応のイメージ。この場合、投入した原料の40%が目的の分子になっている (収率40%)。

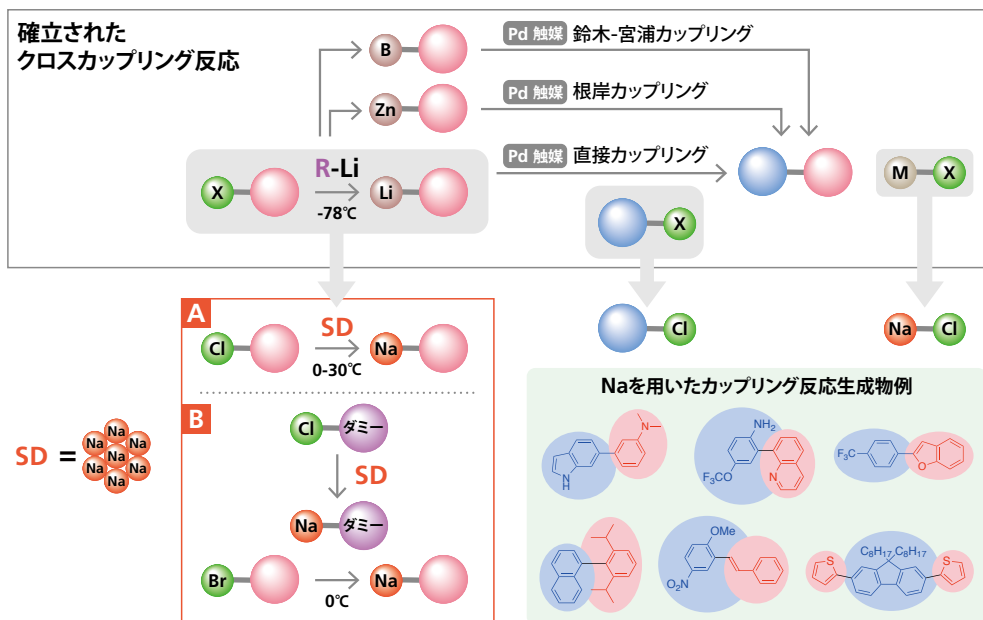


金属 (M)	触媒	発見者 (発表年)
Mg	Fe触媒	Kochi (1971)
Mg	Ni触媒	熊田、玉尾、Corriu (1972)
Mg, Li	Pd触媒	村橋 (1975)
Cu	Pd触媒	菌頭、萩原 (1975)
Zn, Al, Zr	Pd触媒	根岸 (1976)
Sn	Pd触媒	右田、小杉、Stille (1977, 1979)
B	Pd触媒	鈴木、宮浦 (1979)
Si	Pd触媒	檜山 (1988)
Na	Pd触媒	高井、浅子 (2019)
Na	非レアメタル触媒	浅子 (未発表)

図2 クロスカップリング反応の例

根岸英一博士、鈴木章博士らのクロスカップリング反応は2010年ノーベル化学賞で知られる。学術分野のみならず、医薬品や液晶・有機EL材料など産業利用にも欠かせない。

Mg: マグネシウム、Li: リチウム、Cu: 銅、Zn: 亜鉛、Al: アルミニウム、Zr: ジルコニウム、Sn: 錫、B: ホウ素、Si: ケイ素、Na: ナトリウム、Fe: 鉄、Ni: ニッケル、Pd: パラジウム



Naを表舞台に引き上げた金属Na分散体

「Naは精密合成に使えるわけがないと誰もが考えていたので」という浅子上級研究者。なぜNaの利用に成功できたのだろうか。

きっかけは、ある企業から届いた1通のメール。有害なポリ塩化ビフェニル(PCB)の処理に用いる金属Na分散体(SD)について、新たな使い道を相談された。

通常、Naは金属塊の状態で流通しており、その状態では活性が高すぎて水に触れると激しく発火する、目的の量を精密に量り取りにくいなど取り扱いが難しい。

しかし、Naの微粒子を鉱物油中に分散させたSDは、金属塊Naの扱いづらさを克服していた。分散液はシリンジで目的量を簡単に量り取れる。また、金属塊より穏やかに反応し氷水に滴下しても発火しないため、金属Naよりも安全性が高く管理しやすい。SD中のNaは粒子径0.01mm以下の微粒子のため同じ1グラムを使用したときの表面積が金属塊よりも大きく、反応性に富むだろうと容易に想像がついた。大きな可能性を感じて研究に着手。それは定石を覆す挑戦だった。

NaはLiと同じく1価の陽イオン(Na⁺ Li⁺)になりやすい。そこで、LiをNaで代替できるかを試した。ゆっくりSDを加える、水が入り込まないように気をつけるなど使いこなしのコツはあったが、SDでNaのついた分子パーツをつくる反応(図3赤四角内)は思いのほか理想的に進んだ。むしろ、Liでは-78℃に冷却する必要があるが、SDなら室温で速いものだと5分もすれば反応が完了した(図3赤枠内A)。

さらに、Naがついた分子パーツ(赤丸)と他の分子パーツ(青丸)との結合をつくるクロスカップリング反応も効率よく進んだ。

しかし、すぐに壁にぶつかってしまった。Liに比べ、Naと結合をつくれる分子パーツの種類が少なかったのだ。

そこで、Naに反応しやすいダミーの分子パーツ(アルキル基、

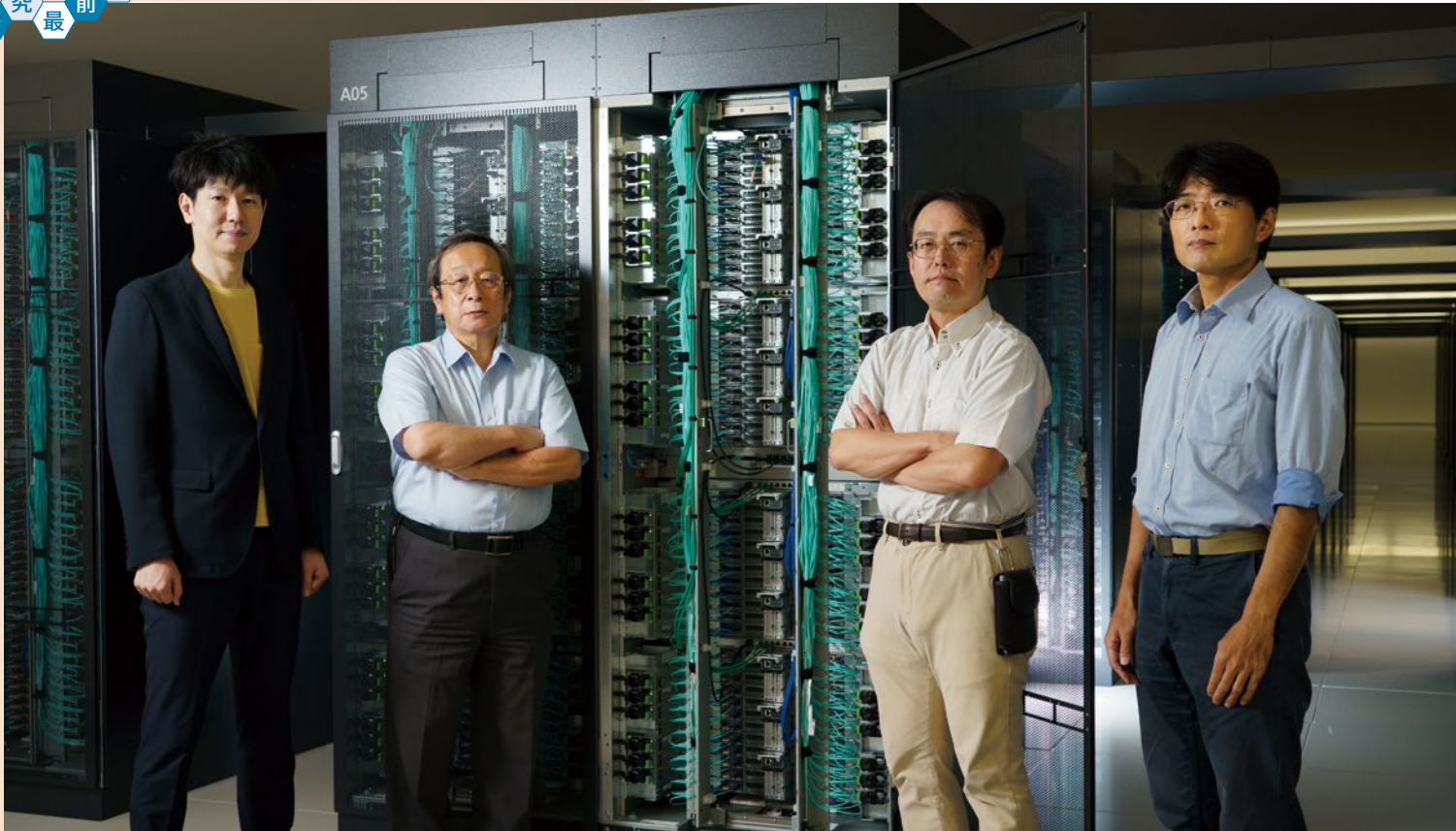
特にネオペンチル基という分子パーツが反応性が良い)をまずつけておいて、目的の分子パーツに交換してみた(図3赤枠内B)。その際、目的の分子パーツには塩素(Cl)の代わりに反応性の高い臭素(Br)を用いて反応が進みやすくなるような工夫もした。すると、目的の分子パーツの種類を格段に増やせた。このダミー分子パーツの塩化物とSDを反応させた化合物(アルキルナトリウム)は、有機合成で最もよく使われ、市販されているブチルリチウムを代替できる。

合成できた分子パーツの中には、80年以上前に「収率が28%と低くNaは合成には使えない」と結論づけられた分子パーツも含まれる。浅子上級研究者はその分子パーツを99%以上という見事な収率で合成できる手法を発見した。その他にも、Liではうまくいかなくても、Naであれば進む反応も見つかっている。

学会で「Naを使った合成反応、頑張っているよね。ブチルリチウムが最近、手に入りにくいので、詳しい話を聞かせてほしい」と言われることもある。浅子上級研究者は「Naは合成反応には使えない」という常識を変えられたと実感している。

すべてのLi反応をNaで置き換えたい

「豊富な資源の活用は、奪い合いのない世界の実現に役立つはず」という浅子上級研究者は、Liを使う種々の合成反応をNaで代替する反応を次々に見いだしている。「Liを使う反応を全てNaに置き換えたいですね。原料の脱レアメタル化は達成しましたが、今はまだ、クロスカップリング反応の触媒にパラジウム(Pd)というレアメタルを使っています。私は学生時代から鉄など豊富に存在する金属の触媒も研究してきました。その経験を生かし、触媒の脱レアメタル化も進めています。成功例もいくつか出てきています」と語る。歴代の年表に、また新たな1行が加わる日も近そうだ。



計算科学研究センター 運用技術部門

山本 啓二 (ヤマモト・ケイジ)

先端運用技術ユニット
ユニットリーダー

塚本 俊之 (ツカモト・トシユキ)

施設運転技術ユニット
ユニットリーダー

村井 均 (ムライ・ヒトシ)

ソフトウェア開発技術ユニット
ユニットリーダー

宇野 篤也 (ウノ・アツヤ)

システム運転技術ユニット
ユニットリーダー

いつでも快適に使える「富岳」を提供

スーパーコンピュータ「富岳」は、日本中の研究者や企業が利用し、幅広い分野で顕著な成果を次々に上げている。その陰には、巨大な計算機システムを安定的に運転し、ユーザーが快適に計算できるようにするために、日々努力している人々がいる。さまざまな側面から「富岳」の運用を支えている四つのユニットのリーダーたちに、それぞれの活動を聞いた。

熱を捨てるのも大仕事

「富岳」もパソコンも、計算を行う部品であるCPU（中央演算装置）と、データをためておくストレージから成る基本構成は同じだ。ただし、パソコンではCPUの数は1個~数個だが、「富岳」では約16万個もある（図1）。ストレージも、パソコンのハードディスクよりはるかに大きいペタバイト級（1ペタは1,000兆）のファイルシステムである。この「巨大さ」ゆえに引き起こされる問題がある。

その最たるものは「熱」だ。CPUやハードディスクが働くときには必ず熱が出る。熱がたまって温度が上がると誤動作や損傷の恐れがあるため、パソコンでは冷却ファンで内部を冷やしている。しかし、「富岳」で1年間に発生する熱は2億kWh（キロ

ワット時）という、途方もない量です」と、塚本俊之ユニットリーダー。これを冷やすために、熱源機械棟には4種類の大型冷凍機を合計11台設置しており、工業用水を毎日1,500トン使用して10℃の水をつくっている。「この冷たい水を計算機棟との間で循環させることで、CPUの冷却に使う純水を冷やしたり、冷水を利用した大型の空調機で室温を下げたりして、CPUやファイルシステムを一定温度に保っています」

冷却に加え、電力の安定供給も重要だ。落雷や停電で急に電圧が下がるとデータが破損する可能性があるからだ。このため、電力は電力会社から購入するだけでなく、熱源機械棟に都市ガスで発電するコジェネレーションシステムを設置しており、停電が発生するとファイルシステムを瞬時に受電系統から切り離して保護するようになっている。また、発電後の高温ガスは冷凍機の運転に利用している。

「『富岳』は、計算の状況によって使用電力も発生する熱量も大きく変動するため、常に問題なく動かすのは大変です。そこで、使用電力、発生熱量、冷凍機の運転状況などをひと目で把握できるシステムをつくり、効率的に制御しています」。このシステムにより、安定した運転が実現されている。

多数のCPUを使うから起こる 「アクセス集中」に対処

「富岳」は、多数のCPUを並列に使うことで大規模な計算を高速で行うことができる。この特徴を生かすため、時には1万個ものCPUを同時に使うプログラムが実行される。ここでも「巨大さ」故のトラブルが発生し得る。「CPUはファイルシステムに置かれたデータを読み出して計算します(図1)。1万個のCPUを使うプログラムでは、1万個のCPUが一斉にデータを読み出そうとします。1回の読み出し時間はごく短いのですが、読み出しは順番にしか行えないために1万倍の時間がかかり、計算が止まってしまうのです」と、宇野篤也ユニットリーダーは説明する。こうしたトラブルを防ぐため、CPUの近くにデータの複製を置いておき、ファイルシステムからの読み出しをしなくてすむツールを用意するなど、ユーザーのための工夫を施しているという。

また、CPUの使用状況やプログラムのエラー数を常時モニターしており、ユーザーからのSOSには「富岳」を共同開発した富士通株式会社のスタッフと共に対応する体制を整えている。さらに、16万個のCPUを無駄なく使う仕組みづくりも、重要な仕事だ。「大きなプログラムには多数のCPUがブロック状に割り当てられるため(図1)、複数プログラムが同時に実行されると、ブロックの隙間に使われないCPUが残ることになります。そこに、少ないCPUで実行するプログラムを当てはめる工夫をしています」

環境整備でより速い計算を実現

「富岳」の計算性能を最大限に生かすには、プログラムをなるべく速く走らせる必要がある。そのためには、ユーザーがよいプログラムを書くことに加え、そのプログラムが効率よく動く環境を整備することが欠かせない。「人間が書いたプログラムを機械語に翻訳するコンパイラ、『定番』の数学計算用プログラム

を取りそろえた数学ライブラリ、CPU間の通信を制御する通信ライブラリなど、プログラムを実行するにはさまざまなツールが必要になります。それらを『富岳』に合わせて最適化しています」と、村井均ユニットリーダーは環境整備の内容を説明する。

さらに村井均ユニットリーダーらは、ディープラーニングに広く使われているソフトウェアを「富岳」向けに最適化する仕事も進めている。一般的に、ディープラーニングにはGPU(画像処理装置)が多用されるが、「富岳」は汎用性とユーザー利便性を高めるためCPUのみで構成されている。この特徴を生かし、CPUだけで同等の性能を実現する可能性が期待されているのだ。

より使いやすい「富岳」を目指して

「富岳」が持つ力を最大限に、効率よく使うためには、運転状況のデータの収集と分析も必要だ。「電力の使用データ、プログラムの実行状況のデータを集めて分析することで、プログラム実行時の省電力化の方法を探っています」と、山本啓二ユニットリーダーは活動の一例を挙げる。

ユーザーの利便性向上も、山本ユニットリーダーらのミッションだ。「たとえば、現在はログイン後の画面にコマンドを打ち込むことで『富岳』を操作していますが、ブラウザ上でワンクリックで操作できたら便利ですよね。『富岳』のハードウェアの性能は完成時に決まっていますが、そういったソフトウェアで使いやすくできる部分はたくさんあるので、クラウド化も含めて『富岳』の将来を考えています」

各ユニットは週例会で情報共有するなどして、一丸となってさまざまな課題解決や環境改善に取り組んでいる。週例会を取りまとめる宇野ユニットリーダーは「これまでに大きな事故はありませんでした。それが一番大事なことだと思っています」と言う。そして、今日も「富岳」は何事もなく運転されている。

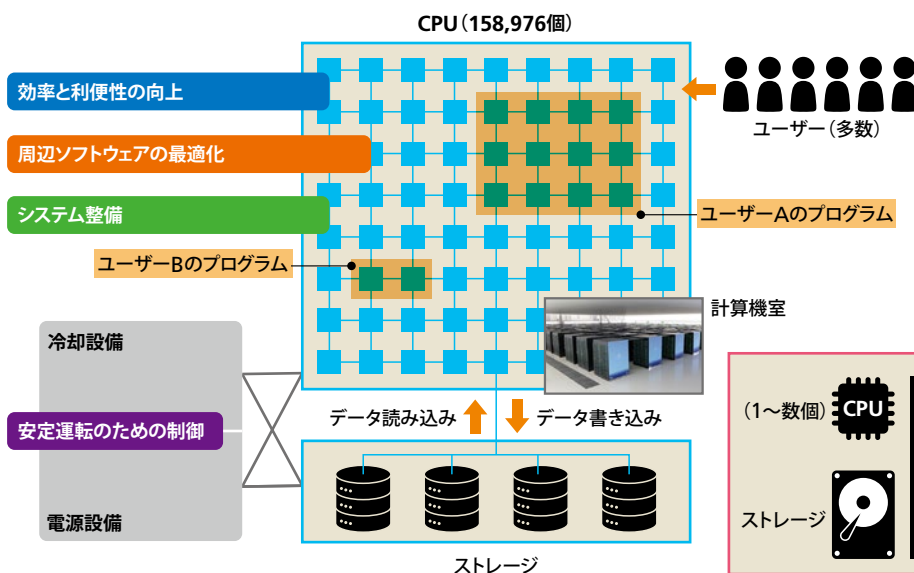


図1

「富岳」を支える運用技術部門の活動

「富岳」は約16万個ものCPUとペタバイト級のストレージ、それらに電力を供給する電源設備、それらを冷却する設備から成る。下の枠に示す家庭用のパソコンと基本構成は同じだが、複数の建物にまたがる巨大なシステムである点が異なる。多数のユーザーがCPUの一部を使って各自のプログラムを実行する点もパソコンとの大きな違いだ。運用技術部門は、そんな「富岳」の安定運転から利便性向上までを支えている。

チロシン不足は腹ペコの合図

自然界の生き物は、食べ物に含まれる栄養素の不足に敏感だ。中でも、タンパク質に含まれるアミノ酸を感知する仕組みは「アミノ酸センシング機構」と呼ばれ、タンパク質不足を回避するための「飢餓適応応答」を起こす。小坂元陽奈基礎科学特別研究員らは、非必須アミノ酸である「チロシン」の感知が、タンパク質の不足に備えた重要な役割を担っていることを明らかにした。

“栄養の分子作用”を知りたい

タンパク質は骨や筋肉など私たちの体をつくるために欠かせない栄養素である。タンパク質に含まれる20種類のアミノ酸は、体内で合成できるもの(非必須アミノ酸)とできないもの(必須アミノ酸)に分けられる。タンパク質不足を警告するには、食餌からの供給が欠かせない必須アミノ酸を感知すれば十分はずだ。しかし今回、ショウジョウバエの幼虫は非必須アミノ酸であるチロシンの量を感知することで体の中のタンパク質の状態(量)を把握しており、それによってタンパク質の不足に適応する仕組みが働くことが分かった。

「栄養に興味を持ったのは、食べ物から取り込まれた栄養素が分子として体内でどのように働いているのか、その動きを知りたかったから」と小坂元基礎科学特別研究員。研究に用いたのは、

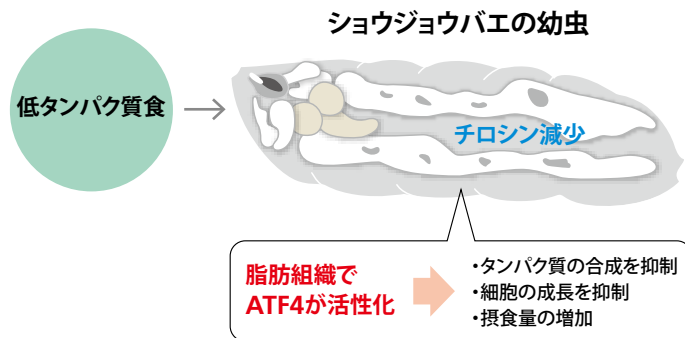


図1 低タンパク質の餌によるショウジョウバエ幼虫の変化

低タンパク質の餌によりチロシンが不足すると、脂肪組織では転写因子ATF4が活性化する。すると、4E-BP遺伝子が発現してタンパク質の合成と細胞の成長が抑えられる。さらに神経伝達物質である神経ペプチドCNMaが分泌され、食欲が増す。

遺伝学や発生学など幅広い研究に利用されるショウジョウバエの幼虫だ。見た目はヒトとだいぶ違うが、遺伝子や代謝の機構など共通する部分がたくさんある。

チロシンの機能にびっくり

ショウジョウバエの幼虫はさなぎになるまでの数日間で急成長する。その時期に成長に欠かせないタンパク質の量を減らした餌を与えると、代謝で主要な働きを担う脂肪組織では、タンパク質の合成を抑制する遺伝子の発現が上昇した。

餌に含まれるどのアミノ酸が影響を及ぼしているのかを20種類のアミノ酸について一つずつ調べてみると、この遺伝子の発現はチロシン量が低下するときのみ起こることが分かった。多くの生物のストレス応答(飢餓など)には、いろいろな遺伝子の発現に関わる転写因子であるATF4が働くことが知られているが、チロシン欠乏による応答は、このATF4を介した未知の経路だ。一連の応答で、細胞の成長をつかさどるシグナル伝達経路の抑制や、摂食量を増加させる神経伝達物質の分泌も示唆された(図1)。

「体内で合成できるはずのチロシンが不足するだけで、飢餓適応応答が起こるのにはとても驚きました。細胞内のチロシン量が低下すると、生物の体はタンパク質不足に備えて成長を抑える一方、栄養価の乏しさをカバーするため食べる餌の量を増やすのです」

栄養のメカニズムの解明に迫る

「論文が掲載されるまでに時間がかかり苦労しました。でも、このような研究は栄養の作用メカニズムに迫ることができるので、とても楽しいです」。海外の研究者との交流はもっぱらSNSを利用している。今回も論文掲載後にTwitterでアピールしたところ、著名研究者から反応があり、驚くとともに手応えを感じたという。「糖尿病や摂食障害など食事に関わる病気との関連を明らかにして、健康増進に役立てたい」と、次なる目標に向かって実験に没頭する日々だ。



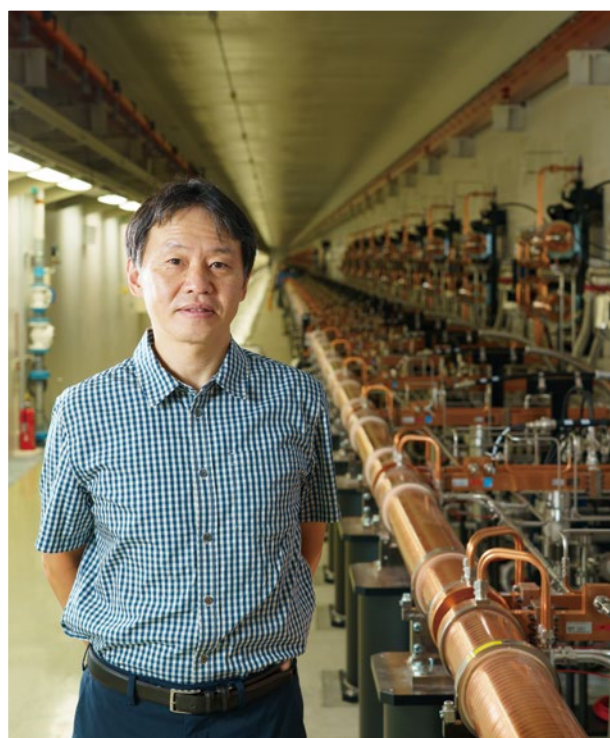
小坂元 陽奈
(コサカモト・ヒナ)

生命機能科学研究センター
栄養応答研究チーム
基礎科学特別研究員

私の
科学道

放射光科学研究センター
SACLAビームライン基盤グループ
グループディレクター

矢橋 牧名



唯一無二を
つくるということ

理研播磨地区の放射光科学研究センターにある二つの大型施設。「SPring-8は電子が光を『いってらっしゃい』と送り出す施設で、SACLAは電子と光がおしゃべりしだす施設です」。

愛情たっぷりにそう説明する矢橋牧名グループディレクターは、準備段階から25年以上にわたって両施設の技術開発に携わってきた。実はピアニストを目指していた時期もあったという若者が、放射光施設を支える研究者になるまでを聞いた。

SPring-8の建設、そしてSACLAへ

高校生の頃、米国のブルックヘブン国立研究所でのサマースクールに参加し、世界中の高校生たちと「本物」の放射光施設を体験しました。このときの強烈な印象が、将来の道につながりました。

大学の学部では進路に悩む時期もありましたが、大学院ではX線光学を研究し、1996年に大型放射光施設「SPring-8」の建設に参加するチャンスに恵まれました。大学の研究室とは違って、SPring-8の大規模プロジェクトでは、さまざまな立場の大勢の人たちとわいわいやりながら進めていく。それがとても楽しかった

ですね。自分の担当に取り組みながら、全体が組み上がっていく過程を見ることも刺激的でした。その10年後には、X線自由電子レーザー施設「SACLA」の立ち上げに携わることになりました。

「できるの？」を克服した試行錯誤

X線自由電子レーザーは放射光と電子を相互作用させてつくるのですが、電子と光を精確に制御しなければならない難しさが、理論的に可能であることは知られていたものの、最初は海外だけでなく国内からも「そんなことできるの？」という疑いの目が向けられていました。実際に取り組み始めてみるとやはり大変で、プロトタイプ加速器をつくったものの最初はレーザーを出すなんて夢のまた夢でした。

やるべきことを積み上げるしかないという思いで、私の担当の、光をモニターするさまざまな観測装置を立ち上げました。それを使って加速器の調整が行なわれ、ついにゴールにたどり着きました。これが成功してからは味方もだいぶ増えましたね(笑)。「唯一無二のことをやっている」という気持ちがモチベーションでした。

この世界に足を踏み入れるようになったきっかけとして、ブルックヘブンでの体験が糧になっていたことは否めません。高校生といえども手加減をせずに本物をみせる米国エネルギー省(ブルックヘブン国立研究所を管轄)の戦略はしたたかだったな、と思います(笑)。

播磨から発信したい「本物」の存在感

SACLAが稼働してはや10年。今では世界をリードする施設になりました。国内外からユーザーが集い、10年前ではとても考えられなかったような研究をしています。そんな研究の最前線を間近に見ることができるのも面白いですね。

世界で存在感を示せる施設であり続けるには、施設を使う人材、支える人材がともに重要です。色々な会議で、よく若手の人材育成が話題になりますが、私は、若手を「育てる」という上から目線には違和感があり、むしろ、われわれがやる気のある若者に「選んでもらう」立場だと考えています。

そのためにもSPring-8とSACLAが魅力的な施設であり続けるよう、全力を尽くしていきたいと思います。

パンデミックに打ち勝つ オープンサイエンスの力

Catherine Beauchemin (カトゥリン・ボッシュメン)

数理創造プログラム
副プログラムディレクター



筆者近影

新型コロナウイルスの伝染は、感染者が非感染者を感染させることによるのみ起こります。従ってすべての感染者が家にとどまるならば、新しい感染は起こらず、流行は収束するはずで。伝染は各個人の行動に依存するため、感染を制御し、収束させるためには社会の全ての人の協力が必要になります。これが私たちが今日直面している大きな課題です。

そこで問題となるのは、誤った情報が社会に氾濫していることです。例えばワクチンを接種するかしないかを判断する場合。人は事実よりも自分自身の考えや、友人、家族の意見を信じるものです。報道機関、あるいは政府、製薬会社、科学者に対する不信感を持っている人もいます。実際、情報に欺瞞や誇張がないとは限らないので、常に懐疑的であることは適切で健全なことです。疑いは科学にとって必要不可欠です。これまでの考えと矛盾するデータでも拒否してはなりません。それが現在の考えが間違っていることを教えてくれるかもしれないからです。

誤った情報に対し、社会と信頼関係を築く最善の方法は、「完全な透明性」です。もしもこのパンデミックに一つでも良いことがあったとするなら、それは日ごとの感染者数や死亡者数から、病床使用率やワクチン接種率に至るまで世界中のデータを全ての人が速やかに利用できるようなったということでしょう。

オープンサイエンスもより身近になりました。最新の研究成果も今やインターネットを通じて即座に無料で手に入り、誰でも、世界のどこにしようとも、データをダウンロードし、それを自身の研究や分析に使うことができます。もはや情報を得るのにどこかの学術団体に属する必要はありません。例を挙げると、一部の国では意図的な過少報告

がなされていると主張されたことがあります。しかし公開されたデータによると、陽性者数に対する死亡者数の割合は、ワクチン接種が開始される前の時点で、カナダ、日本、米国、イタリア、フランス、英国を含む多くの国で2%であることがわかります。この事実との整合性から、私は過少報告があったとしても大きな影響はないと確認することができました。データの信頼性を直接確かめることのできる一つの方法です。こうした分析を私は自身の新型コロナウイルス用ウェブサイト*で公開し、毎日更新しています。

最近特に私の母国であるカナダの下水道のウイルス濃度を注視しています。下水からのデータは新型コロナウイルスのみならず他の感染症も含めた感染状況を継続的にモニタリングすることに大変役に立つと思うので、こうした公開報告が世界中でより一般的になればと願っています。

もちろん、誰もがデータを自分自身で調査・分析するだけの技量や意欲を持ち合わせているわけではありません。それでも、世界中の人がそのデータを調べているのだから、意図的にでも、そうでなくても、データにおかしな点があれば報告されると分かっている安心感は計り知れません。これこそがオープンデータの力、そして私ができるだけ自分のコンピューターやスマホでオープンソースのソフトウェア(可能な場合はハードウェアも)を使う理由です。ソフトウェアのコードや設計の情報は公開されており、もしも誤りや悪意のある部分があれば誰かが見つけて直ちに報告されます。常にオープンであれ!それこそが信頼を取り戻し、高める唯一の方法なのです。

(英文寄稿より翻訳)

* <https://phymbie.physics.ryerson.ca/covid/>

最新記事はウェブサイトでご覧いただけます。

『RIKEN NEWS』は、理研の研究の最前線や研究者の人物像に迫るウェブコンテンツ「クローズアップ科学道」を再収録した季刊誌です。最新記事は理研ウェブサイトにて随時更新中。ぜひご覧ください。



www.riken.jp/pr/closeup/

理研の活動をご支援ください。

理研の研究の充実、さらなる発展は、法人や個人の皆さまからのご寄附で支えられています。

問い合わせ先 外部資金室 寄附金担当

kifu-info@riken.jp www.riken.jp/support/

