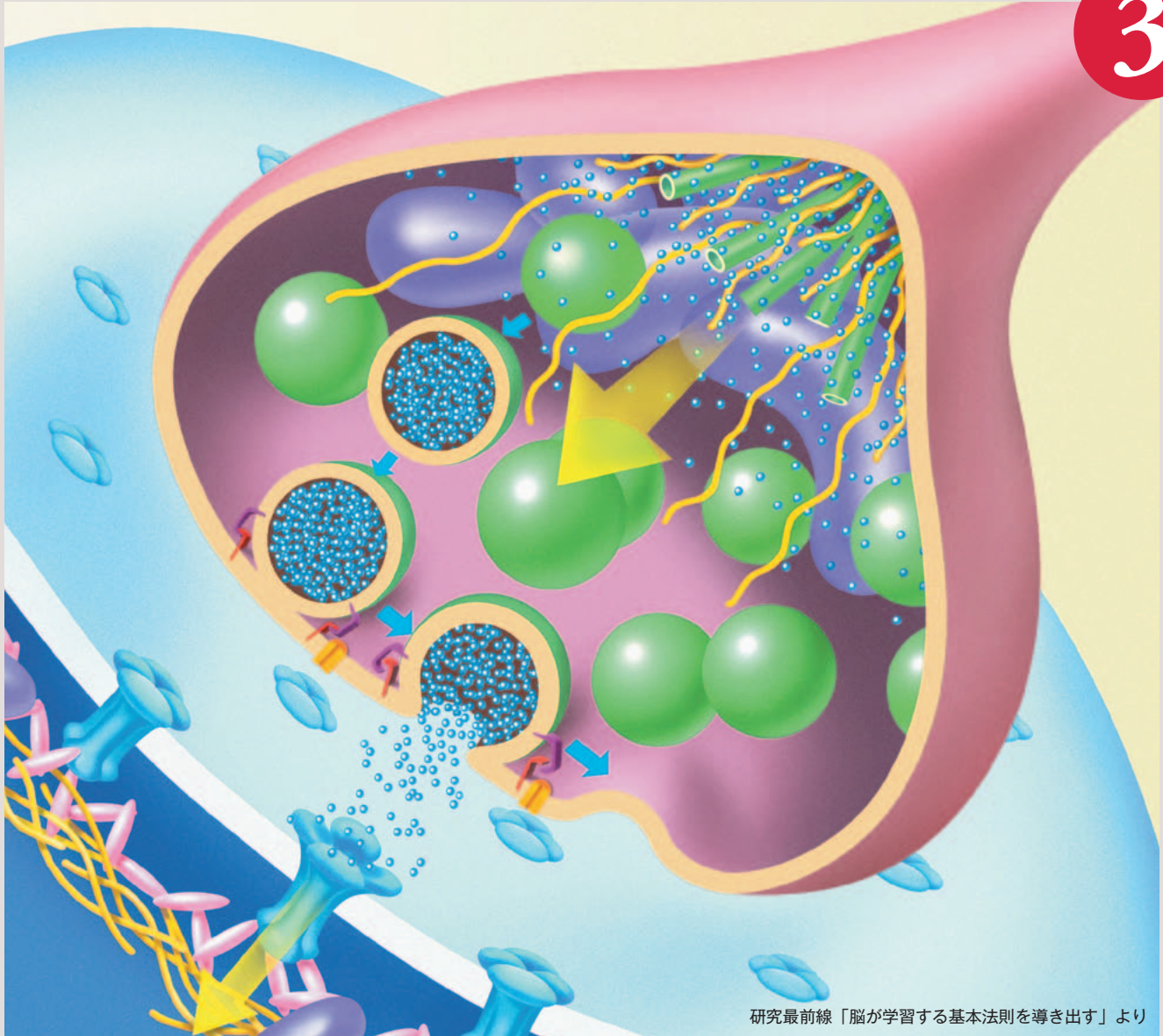


RIKEN NEWS

No.405 March 2015

3



研究最前線「脳が学習する基本法則を導き出す」より

研究最前線 ②

生体内合成化学治療を実現する

研究最前線 ⑥

脳が学習する基本法則を導き出す

特集 ⑩

ヒトを統合的に理解し、革新的な医療を創出する

統合生命医科学研究センター 小安重夫センター長に聞く

SPOT NEWS ⑬

細菌の抗生物質耐性を
遺伝子発現量から予測
多剤耐性のメカニズム解明に道

FACE ⑭

マイクロな凹凸を用いた
細胞選別を目指す研究者

TOPICS ⑮

「平成27年度 一般公開」
開催のお知らせ

原酒 ⑯

頑張り！ 金管女子！

活性や毒性が低い複数の化合物を薬の原料として投与し、狙った特定の場所だけで有機合成によって薬として働く化合物をつくり出し、治療する——そんな夢のような治療法の実現が近づいている。

田中生体機能合成化学研究室の田中克典 准主任研究員が研究開発を進める“生体内合成化学治療”だ。

材料を狙った場所だけに運ぶことができる糖鎖クラスターの開発に成功。

また、生体内でどのような有機合成反応を起こし、何をつくるかも重要になるが、すでに利用可能な新奇な有機合成反応を見つけている。

生体内合成化学治療はどのように行われ、どのような利点があるのか。

生体内合成化学治療の実現に向けた取り組みを紹介しよう。

生体内合成化学治療を実現する

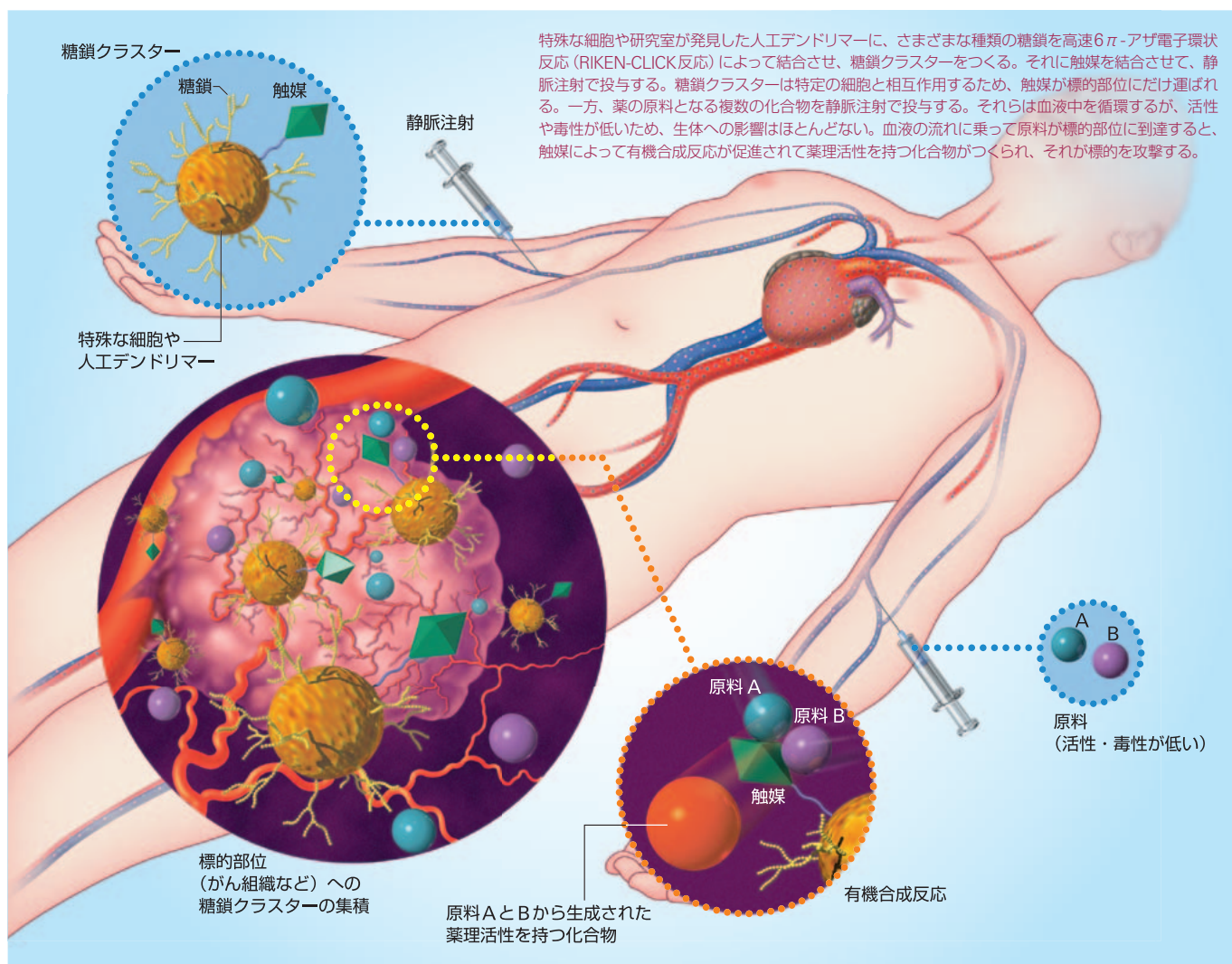
■ 薬として働く化合物を体内でつくる

「体内で薬として働く化合物を有機合成する、生体内合成化学治療の実現に挑んでいます」と田中准主任研究員。「生きている動物の体内で有機合成によって

狙った化合物をつくり出すことは、これまで行われていません。生体内合成化学治療が実現すれば、現在の投薬治療が抱えている問題も解決できます」

現在は、例えばがんの治療であれば、

がん細胞を殺す働きを持つ化合物をあらかじめつくり、それを患者さんに投与している。しかし副作用が起きることがある。薬が、がん細胞以外にも運ばれ、正常な細胞も殺してしまうためだ。



生体内合成化学治療のイメージ

イラスト：矢田 明

田中克典 (たなか・かつのり)田中生物機能合成化学研究室
准主任研究員

1973年、奈良県生まれ。博士（理学）。関西学院大学理学部化学科卒業。バイエル薬品株式会社中央研究所研究員の後、関西学院大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了。米国コロンビア大学化学科博士研究員、大阪大学大学院理学研究科 助手・助教を経て、2012年より現職。ロシア・カザン大学教授、JSTさきがけ研究者、埼玉大学連携教授を兼任。



「生体内合成化学治療では、生体に対して活性や毒性が低い化合物を体内に複数投与し、狙った特定の場所で、有機合成によって治療に必要な働きを持つ化合物をつくり出すことを目指しています（タイトル図）。投与した化合物が狙った場所以外に運ばれても、それ単独では活性や毒性が低いため、副作用を起こすことはありません」と田中准主任研究員は解説する。「生体内合成化学治療の実現には、二つの課題があります。一つは、どのようにして薬の原料を狙った場所に運ぶか。もう一つは、生体内でどのような有機合成反応を起こし、何をつくるかです。私たちは、それらの課題を解決するための研究を進めています」

糖鎖クラスターが運搬先を決定

「一つ目の課題、薬の原料を狙った場所へ運ぶために、糖鎖クラスターに注目しています」と田中准主任研究員。

糖鎖とは、最も単純な糖である単糖が数個、時には数百個以上も枝分かれしながら連なったものである。単糖の種類や並び方、数、枝分かれの違いによって、糖鎖にはとても多くの種類がある。生体内にある糖鎖の大部分は細胞膜に埋め込まれたタンパク質や脂質に結合している。細胞膜にないタンパク質も、その半数以上に糖鎖が付いている。それらの糖鎖は、細胞やタンパク質の相互作用において重要な役割をしている。

「特定の糖鎖を持つ細胞やタンパク質は、決まった相手だけと相互作用することが知られています。ならば、特定の糖鎖を付けることで細胞やタンパク

質の行き先を制御できるのではないか。そう考え、大阪大学にいたときから今につながる研究を進めていました」

大阪大学大学院理学研究科天然物有機化学研究室内の助教だった田中准主任研究員は、理研分子イメージング科学研究センター（現・ライフサイエンス技術基盤研究センター）の渡辺恭良センター長との共同研究を開始。マウスから取り出したリンパ球に糖鎖と蛍光色素を結合させ、がん細胞を移植したがんモデルマウスに投与して蛍光イメージングを行った。比較のために、蛍光色素だけを結合させたリンパ球を別のがんモデルマウスに投与して、同様に蛍光イメージングを行った。すると、蛍光色素だけを結合させたリンパ球はがん組織への集積がまったく見られないが、糖鎖も結合させたリンパ球はがん組織にも集積することが分かった（図1）。2010年のことだ。

田中准主任研究員らは同じ年に、分子量5万以上という世界最大の糖鎖クラスターをつくり、生体内での動きを捉えることにも成功した。この糖鎖クラスターは、ポリリジンというポリペプチド

（タンパク質の断片）にさまざまな種類の糖鎖を複数結合させたものだ。陽電子（ポジトロン）放出核種や蛍光色素を付けてマウスに投与し、動きを調べた。すると、クラスターを構成する糖鎖の数や種類によって、すぐ腎臓から排出されたり、血中に長く滞留した後に肝臓に集積したり、脾臓に集積したりと、異なる動きをすることが明らかになった。

「糖鎖を1個だけ用いて生体内での動きを見ることは、ほかの研究者もやっていました。しかし生体内では、糖鎖が1個だけで機能していることはほとんどなく、さまざまな種類の糖鎖がタンパク質や細胞の上にクラスターをつくらせています。細胞やタンパク質の相互作用では、糖鎖1個1個ではなく、クラスターのパターンが認識されるのです。私たちは世界で初めて、生体内を模した糖鎖クラスターをつくり、糖鎖の数や種類によって生体内での集積の仕方や代謝が異なることを明らかにしたのです」

糖鎖クラスターを使えば、狙った場所だけに薬を運ぶことも可能だ。がん細胞に集積する糖鎖クラスターに陽電子放出核種を付ければ、PET（陽電子放出断

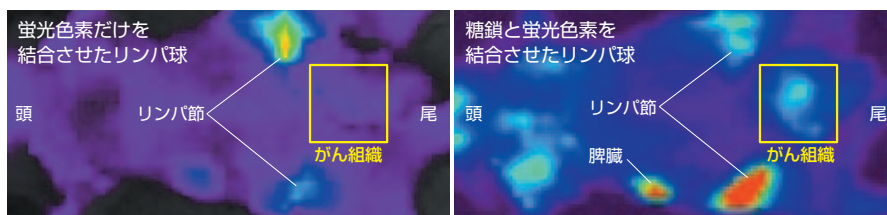
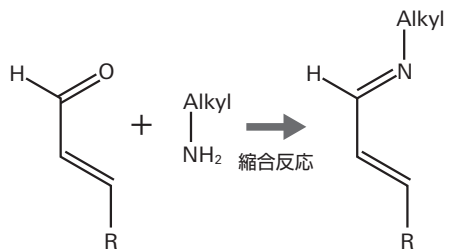


図1 糖鎖の有無によるリンパ球の集積の違い

蛍光色素だけを結合させたリンパ球を、がん細胞を移植したがんモデルマウスに尾の静脈から投与し、1週間後に背中側から蛍光イメージング観察したところ、がん組織への集積はまったく見られなかった（左）。蛍光色素と糖鎖を結合させたリンパ球では、リンパ球の生体内安定性が向上するとともに、がん組織にも集積する（右）。二つの図の測定蛍光強度は同じで、赤は蛍光が強い、紫は弱いことを示す。



共役アルデヒド 1級アミン N-アルキル共役イミン

図2 共役イミンの生成反応

イミンは炭素と窒素の二重結合を1個持つ化合物で、さらに異なる多重結合を併せ持つものを共役イミンと呼ぶ。また、窒素にアルキル基(炭化水素)が結合しているのがN-アルキル共役イミンである。共役アルデヒドと1級アミン(アンモニアの1個の水素原子を炭化水素基で置換した化合物)の縮合反応によって生成する。

層画像法)によるがんの早期発見にも使える。精度の高いドラッグデリバリーシステムや診断につながる成果として注目される中、田中准主任研究員は、糖鎖クラスターにはもっと大きな可能性があるかと確信していた。「私の専門は有機合成化学です。その知識を活かして、もっと新しいチャレンジングなことができると考えたのです。そこで、理研で研究室を立ち上げたのを機に、生体内合成化学治療の研究開発に着手しました」

■ 糖鎖結合の鍵はRIKEN-CLICK反応

2012年4月、田中准主任研究員は田中生体機能合成化学研究室を立ち上げ、生体内合成化学治療に適した糖鎖クラスターの開発を進めた。「土台を何にするのか、どのように糖鎖を土台に結合させるのか、どの種類の糖鎖を何個付けるのかなど」の問題がありました」

3年間、試行錯誤を重ね、土台に適した人工デンドリマー(樹状高分子)を発見。土台と糖鎖の結合には、高速6π-アザ電子環状反応を使う。「私が20年近くかけて完成させた反応で、RIKEN-CLICK反応と呼んでいます。この反応を使うと、種類や構造が異なる糖鎖であっても、スナップボタンを留めるように簡単に素早く、そして確実に結合させることができます。よく使われるヒューズゲン環化反応(一般的にCLICK反応と呼ばれる)とはまったく違うコンセプトで開発したものです」

しかし、糖鎖をどのように組み合わせると生体内でどういう動きをするかは、分かっていなかった。実際にさまざまな

糖鎖クラスターをつくり、生体内での動きを調べてみるしかない。「糖鎖は多様ですから、気が遠くなるような実験です。簡単に素早く糖鎖を結合できるRIKEN-CLICK反応がなければ、諦めていたでしょうね」と田中准主任研究員。すでにマウスを用いた実験で、がん組織や肝臓、脾臓などさまざまな場所に特異的に集積させるための糖鎖クラスターを開発し、行き先を自在に制御できるようになっている。今後は霊長類での実験も進め、臨床応用につなげていく計画だ。

田中准主任研究員が現在考えている生体内合成化学治療の手順はこうだ(タイトル図)。例えばがん治療の場合、がん細胞に特異的に集積する糖鎖クラスターを用意し、有機合成を促進させる触媒を結合させる。それを静脈注射で投与する。その後、がん細胞を攻撃する薬の原料AとBを静脈注射で投与する。

触媒は糖鎖クラスターの働きによって、がん細胞に運ばれ、そこにとどまる。一方、薬の原料は血液の流れに乗って全身を循環する。原料AとBががん細胞に運ばれてくると、触媒によって有機合成が進んで薬ができ、がん細胞を攻撃するのだ。この有機合成は触媒があるがん細胞でしか起きず、原料AとBは活性や毒性が低いため副作用の心配がない。糖鎖クラスターを使い分けることで、さまざまな部位や疾患にも対応できる。

■ 見過ごされていた反応を見つける

生体内でどのような有機合成反応を起こし、何をつくるか、という二つ目の課題について、田中准主任研究員は「生

体内で起きていながら見過ごされていた有機合成反応を発見し、それを利用したいと考えています。特に、N-アルキル共役イミンという化合物の反応に注目しています」と語る。「RIKEN-CLICK反応は共役イミンの反応から発見したので、私にとってなじみ深い化合物です」

N-アルキル共役イミンはとても不安定で、すぐ分解してしまうと考えられていた。そのため、どのような反応を起こすのかを詳しく調べられることがなかった。しかし田中准主任研究員は、「N-アルキル共役イミンは知られていない反応を起こしており、生成物が生体内で重要な機能を担っているのではないかと考えたのだ。「N-アルキル共役イミンは、脂質代謝産物などの共役アルデヒドと、リジンなどの1級アミンが反応してつくられます(図2)。どちらも生体内にはたくさんありますから、N-アルキル共役イミンもたくさんつくられているはずですよ。だとしたら、それが何らかの機能に関わっていると考えるのは自然でしょう」

そして、共役アルデヒドのアクロレインと1級アミンのポリアミンが反応してできた共役イミンが、速やかに形式的な[4+4]還元反応を起こして、8個の原子が環状に結合している8員環化合物がつくられることを試験管の実験で発見した(図3)。「これまで共役イミンから8員環化合物がつくられることは報告されていませんでした。見過ごされていた反応を見つけたのです。この反応は生体内でも起きており、8員環化合物には興味深い機能があることが分かりました」

アクロレインは、細胞が酸化ストレス

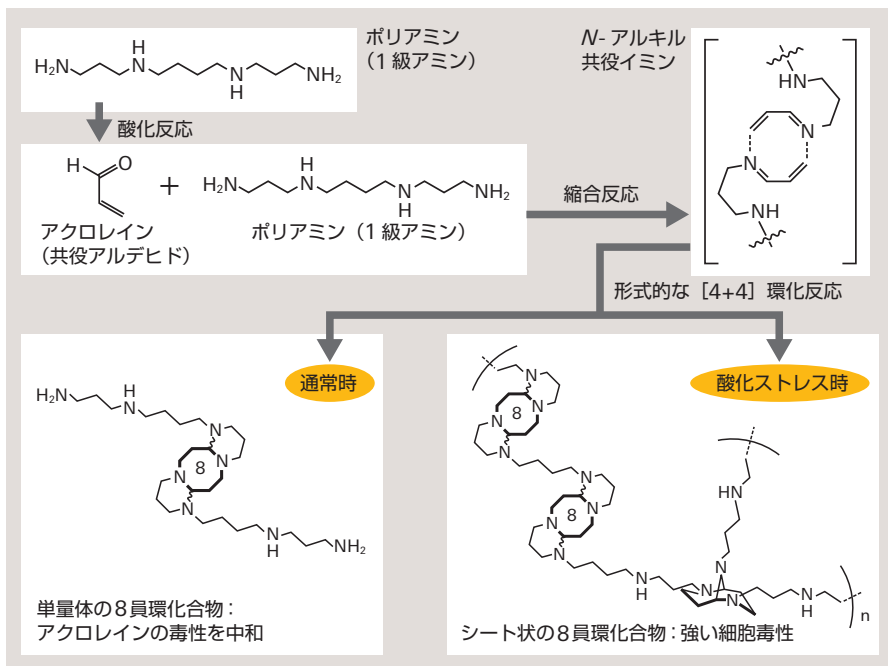


図3 アクロレインとポリアミンとの反応による8員環化合物の生成とその機能
 アクロレインとポリアミンが縮合して共役イミンができ、さらに形式的な [4+4] 環化反応によって8員環化合物がつけられる。アクロレインは酸化ストレスによってポリアミンが酸化されてできる毒性物質だが、酸化ストレスがないときも少量つけられている。通常時に、少量のアクロレインがポリアミンと反応してできる8員環化合物は、アクロレインの毒性を中和する。酸化ストレス時に、大量のアクロレインがポリアミンと反応してつけられるシート状の8員環化合物は、強い毒性を持ち、さまざまな酸化ストレスの亢進や疾患に関与すると考えられる。

を受けたときにつくられ、毒性が強い。一方、生成した8員環化合物は分子1個の単量体の状態では細胞毒性が低い。アクロレインとポリアミンが大量に反応すると、8員環化合物が連なってシート状になることも分かった。それは、細胞に接着して細胞を殺してしまう。なぜこのような違いがあるのだろうか。

「実は、細胞が酸化ストレスを受けていないときも、アクロレインは少しずつつくられています。通常時は、少量のアクロレインとポリアミンから単量体の8員環化合物が生成され、アクロレインの毒性を中和して細胞を守る。酸化ストレス時は、大量のアクロレインとポリアミンからシート状の8員環化合物が生成され、細胞を殺す。8員環化合物は、細胞の状態によってバランスを取りながら、生体機能を高度に操っているのです」と田中准主任研究員は解説する。

「単量体の8員環化合物は、アルツハイマー病の原因となるペプチドの凝集を抑制したり、遺伝子の発現を調整するエピジェネティクスを制御することも分かってきました」。田中准主任研究員は、アクロレインはポリアミンの酸化反応で

つくられ、それが再びポリアミンと反応して8員環化合物ができることにも注目している。「アルツハイマー病やエピジェネティクスにはポリアミンが関連していると言われていましたが、詳細は分かっていませんでした。私たちが発見した反応は、そのメカニズム解明につながるかもしれません。酸化ストレスは悪いばかりではなく、わざと酸化ストレスを起こして8員環化合物をつくり、生命活動を維持している可能性があります」

ポリアミンを精鎖クラスターでがん細胞に集積させ、がん細胞が出すアクロレインと反応させて8員環化合物をつくり、アクロレインの毒性を中和したり、がんを治すエピジェネティクス分子に変換して治療する。そんなことが可能になるかもしれない。現在は細胞実験を行っている。生体内での反応や8員環化合物の機能を確かめることが、今後の課題だ。

■ 生体内合成化学治療は夢ではない

理研は2014年6月、ロシアのカザン大学に連携研究室「Biofunctional Chemistry Laboratory (生体機能化学研究室)」を立ち上げた。田中准主任研究

関連情報

- 2010年5月20日プレスリリース
「リンパ球への化学的な糖鎖導入技術でがん認識能力が向上」
- 2010年9月21日プレスリリース
「世界最大のN-結合型糖鎖クラスターの開発と体内動態解析に成功」

員とカザン大学のA. Kurbangalieva博士が主宰する。理研は国際連携の強化のために海外研究拠点の設置を進めており、カザン大学との連携研究室は2010年に設置された低温物理学分野に次いで二つ目となる。「カザン大学は著名な化学者を多数輩出しており、ロシアにおける有機化学の発祥の地です。ロシアとの共同研究は初めてですが、研究員はみんな真面目で、研究の進みが速い。日本側の研究室と連携し、生体内合成化学治療の実現を目指していきます」

田中准主任研究員は、「ロックミュージックのように化学を演じたい」と言う。「私が一つだけ自慢できることがあるとすれば、エレクトリックギターです。日本では自分より正確で丁寧に速く弾ける人に会ったことがありません。大学時代は全国大会で優勝したこともあります。そう言って、その日一番の笑顔を見せる。「ポップでみんなに受けてもすぐに忘れられる演奏でなく、ヘビーで心深くに切り込み、勇気を与えるような演奏を心掛けているように、研究でも自分の独自性を出していきたいのです」

そして力強く語る。「生体内合成化学治療は、天然物化学や有機合成化学分野の基礎を幸運にも学ぶことができた、有機合成化学者である私だからできる研究だと思っています。標識ならまだしも生体内で有機合成なんてできるはずないともいわれますが、実現できる自信があります。5年後くらいには、生体内合成化学治療は注目を集めていることでしょう。楽しみにしててください」

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

約100年前、アインシュタインが発表した一般相対性理論により、宇宙で起きるさまざまな現象を理解したり予測したりすることができるようになった。「アインシュタインも、生まれたときには、ほとんど何もできない赤ちゃんだったのです。その後の経験により脳がさまざまなことを急速に学習することで、大発見に至りました。そのような脳の優れた学習能力が、どのような仕組みで実現しているのかを研究しています」そう語る脳科学総合研究センター 神経適応理論研究チームの豊泉太郎チームリーダー（TL）は、理論研究によって脳が学習するときの法則を導き出し、脳で起きるさまざまな現象を理解したり予測したりしている。

脳が学習する基本法則を導き出す

同時に信号を送ってくる神経細胞とのシナプス結合を強くする

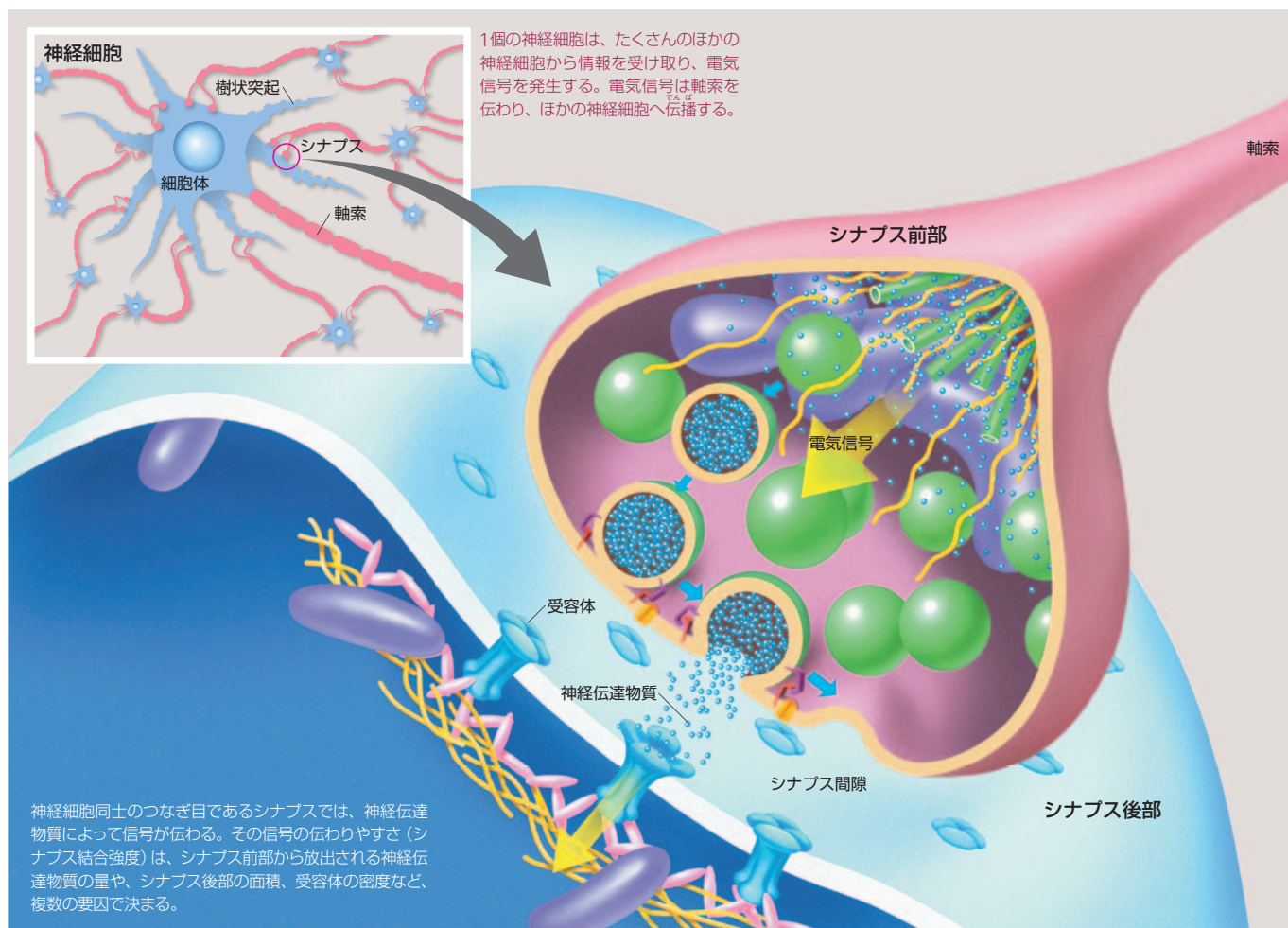
大学院修士課程まで物性物理の理論研究を専攻していた豊泉太郎TLは、博士課程から脳科学へ転じた。「物性物理や情報理論などで使われる数学的な手法を脳科学に適用すれば、きっと面白い

研究ができるはずだ、と思ったのです。私が特に興味を持っているのは、脳が学習するときの法則です」

ヒトの脳には、電気信号を発生する神経細胞が約1000億個ある。この膨大な数の神経細胞がほかの神経細胞とつながり合って複雑な回路をつくり、その中

を電気信号が駆け巡ることで、さまざまな情報処理が行われている。

1個の神経細胞は、たくさんの神経細胞から信号を受け取る。信号を一度にたくさん受け取ると、自らも電気信号を発生し、ほかの神経細胞へ信号を伝える。

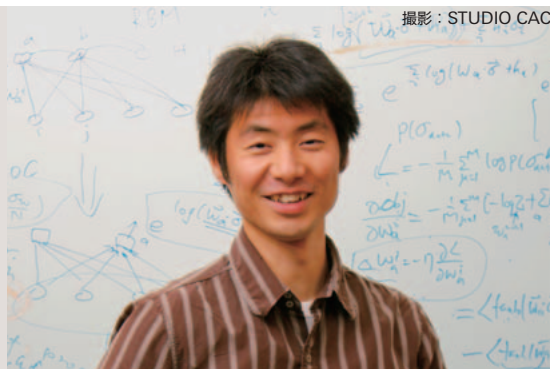


シナプスの構造と結合強度

豊泉太郎 (とよいずみ・たろう)

脳科学総合研究センター
神経適応理論研究チーム
チームリーダー

1978年、東京都生まれ。博士(科学)。
東京大学大学院新領域創成科学研究科複
雑理工学専攻博士課程修了。米国コロ
ンビア大学博士研究員、理研脳科学総
合研究センター研究員などを経て、2011年
より現職。2013年より東京工業大学大
学院総合理工学研究所連携准教授を兼務。



撮影：STUDIO CAC

神経細胞同士のつなぎ目は、「シナプス」と呼ばれる。そこには数万分の1mmの隙間(シナプス間隙)があり、前部の神経細胞から伝わってきた電気信号はシナプスで一時的に「神経伝達物質」と呼ばれる化学物質に変換されて、この隙間に放出される。そして神経伝達物質が後部の神経細胞の受容体に結合することで、再び電気信号に変換されて情報が伝わるのだ(タイトル図)。

脳が経験によって新しいことを学習すると、シナプスでの信号の伝わりやすさ(結合強度)が変化する。この「可塑性」と呼ばれるシナプスの性質が、脳が学習を行う基盤となっている。

「では、そのシナプスの結合強度はどのような法則で調整されているのか。私は、大切な情報を最も効率よく伝えるようにシナプスの結合強度は調節されている、という仮説を立てました」

細胞間の情報の伝達効率は、受け手の神経細胞の出力から、多数の送り手の神経細胞の活動パターンをどれだけ正確に復元できるのか、ということによって表すことができる(図1)。

「もし、すべて復元できれば、情報の伝達効率は100%となります。それは人工的な電子部品なら可能かもしれませんが、生物の神経細胞にはさまざまな制約があるので、それほど高い頻度で電気信号を発生させ続けることはできません。そのような神経細胞の制約を考慮に入れた場合、それぞれのシナプスの結合強度をどのように調節すれば情報の伝達効率が最大になるのか、私たちは数学的な理論モデルをつくり分析しまし

た。すると、同時に信号を送ってくる神経細胞とのシナプスの結合を強くすれば情報の伝達効率が最大になる、という法則があることを発見しました」

いくつかの神経細胞が同時に活動して電気信号を送れば、それだけ受け手の神経細胞は電気信号を発生しやすくなる。従って、情報伝達効率を向上させるためには、同時に信号を送ってくる神経細胞とのシナプスの結合強度は優先的に増強されるはずだ(図1A・B)。

逆に、受け手の神経細胞が電気信号を発生しないタイミングで信号を送ってくる神経細胞とのシナプスの結合強度は減衰する(図1C・D)。ノイズになるような情報が伝わりにくくなることで、大切な情報がよりはっきりと伝わるようになると考えられる。

豊泉TLたちが理論モデルから導き出したその法則は、実験的に得られてきた

知見と一致する。送り手の神経細胞が活動して電気信号を伝え、受け手の神経細胞が電気信号を発生するということが頻繁に繰り返されると、両者をつなぐシナプス結合が強くなることが知られている。それは「ヘップ型可塑性」と呼ばれる。

「生理実験を行うと、電気信号の発生頻度や送り手と受け手の電気信号の発生順序によってシナプス結合強度の増強と減衰が切り替わります。情報伝達効率の最大化という基本法則に基づく私たちの理論モデルは、さまざまな状況下で起きるヘップ型の可塑性の実験結果を再現することができます」

ヘップ型可塑性は、さまざまな生物種に共通して見られる神経細胞の仕組みであり、進化的に保存されている。大切な情報をより効率的に伝えるための学習法則は、生物進化における生存競争で

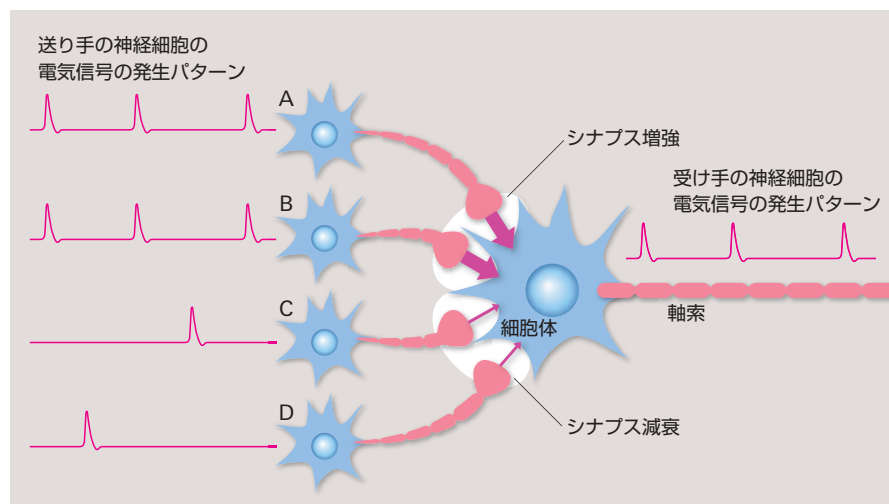
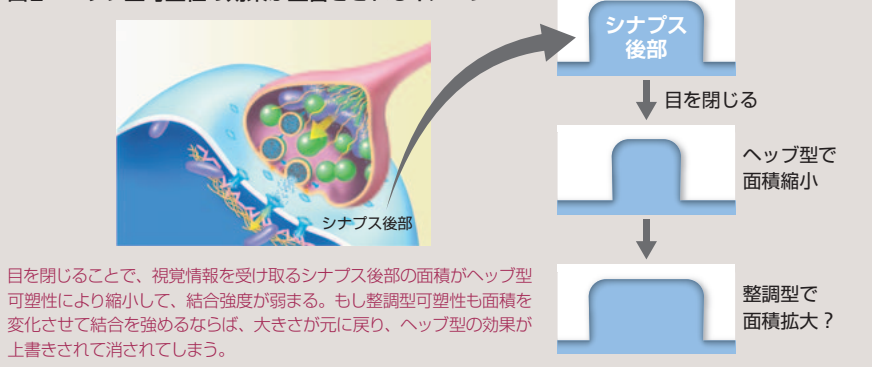


図1 シナプスの結合強度の調節

複数の神経細胞が同時に活動して電気信号を送り、受け手の神経細胞が電気信号を発生するということが繰り返し起きると、ヘップ型可塑性により、それらの神経細胞とのシナプスの結合が強まる(A・B)。同時に活動する神経細胞とのシナプス結合を増強させることで、情報の伝達効率が向上すると考えられる。

図2 ヘップ型可塑性の効果が上書きされるイメージ



有利に働くと考えられる。

例えば、天敵の鳥から逃れようとしている虫がいるとする。限られた情報をもとに鳥の襲来を察知して、瞬時に逃げなければ捕まってしまう。シナプスの学習により、より短時間でより多くの情報を処理できるようになれば、いち早く逃げることができるようになるだろう。

■ ヘップ型と整調型の学習効果の相互作用

シナプスには、ヘップ型可塑性のほか、「整調型可塑性」という仕組みが働くことが、近年の実験から明らかになった。それは、神経細胞の活動が低下し過ぎたり過剰になったりしないように、シナプスの結合を強めたり弱めたりして活動レベルを調整する仕組みだ。

「発達段階で見られる大脳視覚野の可塑性の実験では、片方の目を継続的に閉じていると、ヘップ型可塑性が閉じた目からの情報を伝えるシナプスの結合強度を弱め、その後、整調型可塑性が低下した神経活動を補うようにゆっくりと結合強度を全体的に強めると報告されています。そのようなプロセスによって、全体として適切な神経活動レベルを保ちながら、よく使う感覚に関わるシナプスに、強い結合強度を割り当てることができます」

しかし、既存の理論モデルでシミュレーションを行うと、ヘップ型可塑性の早い変化に整調型の可塑性の遅い変化が追いつかず、シナプス結合の強度が不適正な値になったり強度の振動が起きたりして、実験結果を再現することがで

きない。「ヘップ型と整調型という異なる可塑性の仕組みがどのように相互作用してシナプスの結合強度が決まるのか、よく分かっていなかったのです」

従来の理論モデルは、ヘップ型と整調型の可塑性がどちらも同じようにシナプスの結合強度に作用し、一方の可塑性による変化が他方の可塑性の効果を上書きするという相互作用を仮定していた。

例えば、先ほどの視覚野の例を考えてみよう。目を閉じたままにしておくと視覚情報が伝わらなくなるため、ヘップ型可塑性によりシナプス後部の面積が小さくなって結合が弱くなる。その後、しばらくすると整調型によって結合が強くなる。もし整調型もシナプス後部の面積を変えることで結合強度を調整するならば、大きさが元に戻り、ヘップ型によって小さくなった効果が整調型により消されてしまう(図2)。

「このようなモデルでは、整調型の可塑性が弱い場合にはヘップ型の可塑性に上書きされて効果を及ぼせず、また、整調型の可塑性が時間的遅れをもって働く場合にはヘップ型の可塑性の早い変化に追従できずにシナプスの結合強度が振動してしまいます。実際の生物の脳においてこのような上書きが起きているとは考えにくいのです」

■ シナプス結合強度を決める異なる要因をモデル化

シナプスの結合強度は、放出される神経伝達物質の量、シナプス後部の面積やそこにある受容体の密度など、複数の

要因によって決まっている。「私たちは、新しい理論モデルをつくってヘップ型と整調型の可塑性の相互作用を分析しました。その結果、ヘップ型と整調型の可塑性がシナプス結合強度を決める異なる要因を変化させるならば、このような上書きが起らず、学習が安定することが分かりました。ヘップ型と整調型の可塑性によって、それぞれの要因がどのように変化するのか、実験的知見はまだ十分ではありませんが、整調型は受容体密度を変化させるという報告があります」

ここでは簡略化のため、ヘップ型可塑性がシナプス後部の面積を変化させ、整調型可塑性がシナプス後部の受容体密度を変化させるとしよう(図3)。視覚野の例では、目を閉じるとヘップ型可塑性によってシナプス後部の面積が小さくなり、その後、整調型が受容体密度を増やすことでシナプス結合強度を調節する。こうして「面積は小さいが受容体密度が高い」という両方の効果が反映された状態になり、上書きが起きないのだ(図3 C)。

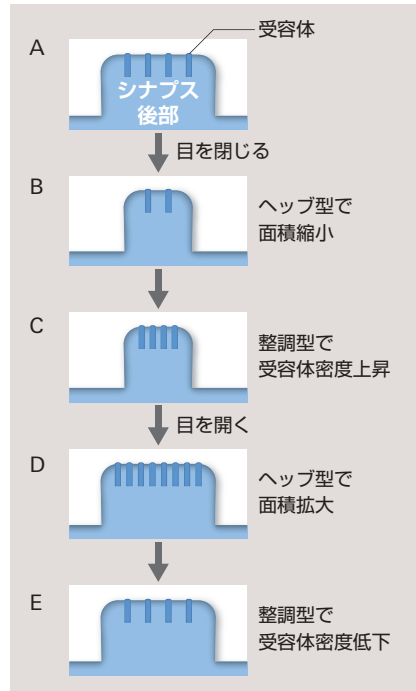
その後、目を開けると、まずヘップ型によりシナプス後部の面積が広がる。整調型はゆっくり働くため、受容体密度が高い状態のままシナプス後部が大きくなり、シナプス結合強度が過剰に強くなる(図3 D)。しばらくして整調型の作用で受容体密度が低くなり、目を閉じる前(図3 A)と同じ状態(図3 E)に戻る、と予測される。

「私たちの理論モデルによるその予測は正しいのか、実験により視覚情報を受け取る神経細胞集団の活動度を測定

図3 ヘップ型と整調型の可塑性の相互作用

ヘップ型可塑性と整調型可塑性が、シナプス結合強度を決める異なる要因に作用すれば、上書きは起きない。例えば、目を閉じると、視覚情報を受け取るシナプス後部は、まずヘップ型で面積が縮小し、しばらくして整調型で受容体密度が高くなり、両者の効果が反映された状態となる(C)。

その後、目を開けると、受容体密度が高いままヘップ型で面積が拡大するため、結合強度が過剰な状態(D)となり、その後、整調型により受容体密度が低下して最初(A)と同じ状態(E)に戻ると予測される。



して確かめました。すると、再び目を開いた後、活動が過剰になり(図4 黒ラインD)、その後、活動度が元に戻りました。これはシナプス結合強度が過剰に強くなった後、元に戻ることに対応していると考えられます。実験で整調型の働きをブロックすると、目を開いた後に活動度が過剰になることはありません(図4 赤ラインD)。シナプス後部が大きく、かつ受容体密度も高いという状態にならないからです。私たちの理論モデルは、シナプス結合強度が調整される仕組みから神経細胞集団の活動度までを、階層を超えて統一的に説明することに成功しました」

■ 数学的な手法で脳科学を切り開く

豊泉TLたちは今、新しい謎に取り組んでいる。それは安定して“連想”を行う回路モデルの構築である。「例えば、ある人から声を掛けられたとします。すると、その人の顔の視覚情報と、声の聴覚情報を処理する神経細胞が同時に活動します。両方の神経細胞から情報を受け取るシナプスの結合が強まることで、その人の顔と声を関連づけて記憶することができます。そのような学習を行うことで、顔を見るという直接の刺激

がなくとも、その人の声を聞いただけで顔を思い浮かべるといった連想ができるようになると考えられます」

しかし、学習によって複数の神経細胞グループが互いに強くつながり直接の刺激がなくても連想する仕組みは、理論的には、不必要な連想の連鎖が続いてしまったり、連想が強過ぎるあまりそれぞれの概念の区別が難しくなってしまうという危険性ははらんでいる。

「脳内で連想学習を適切にコントロールする仕組みはまだよく知られていません。私たちは、シナプス結合強度の揺らぎに注目した数学的な理論モデルをつくり、連想の暴走を防ぐ仕組みを解明しようとしています」

もし実際の脳内で過度な連想の連鎖が起きれば、ある種の精神疾患の原因と

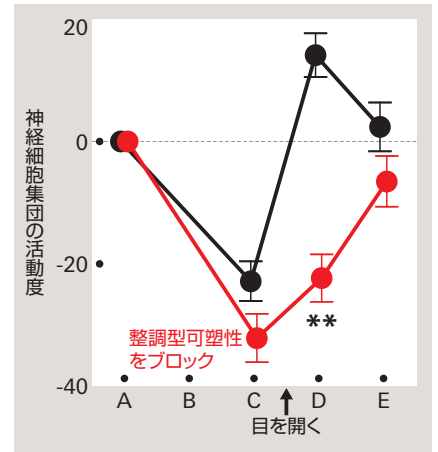


図4 視覚情報を受け取る神経細胞集団の活動度の実験データ

目を開いた後の結合強度が過剰な状態(図3 D)に対応して、神経細胞集団の活動度も過剰になる(黒ラインD)。しかし整調型的作用をブロックすると、活動度が過剰になることはない(赤ラインD)。

出典：T. Toyozumi, M. Kaneko, M. P. Stryker, and K. D. Miller, *Neuron* **84**, 497-510 (2014). *Modeling the dynamic interaction of Hebbian and homeostatic plasticity*

なるだろう。連想の暴走を防ぐ仕組みの研究は、精神疾患の原因解明にも役立つかもしれない。

「私は物理学の出身なので、さまざまな現象を統一的に説明できる基本法則を導き出すことに興味があります。脳が学習する基本法則を解明することが究極の目標です。その解明は、学習障害や精神疾患の克服にも役立つかもしれません。また、脳が学習する基本法則をコンピュータに導入して優れた学習能力を持たせたり、あるいは、それぞれの人の能力を最大限に引き出す学習法を開発したりすることができるかもしれません。アインシュタインのような天才を生み出す学習法を発明できればいいですね」

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

統合生命医科学研究センター（IMS）は2013年4月、免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）とゲノム医科学研究センター（CGM）を統合して設立された。免疫研究とゲノム研究を融合させるという画期的な試みである。科学分野の枠や生物の階層を超えてヒトを理解し、一人ひとりに最適な治療や予防を提供する革新的な医療の実現を目指す。統合生命医科学研究センターの設立の経緯や特徴、進行中の研究について小安重夫センター長に聞いた。

ヒトを統合的に理解し、革新的な医療を創出する

統合生命医科学研究センター 小安重夫センター長に聞く

■ 免疫研究とゲノム研究を統合

— 統合生命医科学研究センターは、どのような経緯で設立されたのですか。

小安：2013年度から理研の第3期中期計画（～2017年度）が始まるに当たって、体制の見直しが行われました。その中で、生命科学系の研究センターの在り方も議論されました。当時理研には、脳、発生・再生、分子イメージング、ゲノム医科学、免疫・アレルギー、オミックス、生命分子システムなどの研究センターがあり、それぞれの分野で多くの成果を挙げていました。

どの分野についてもいえることですが、研究が進むほど細分化していきます。知識の深化は重要ですが、「木を見て森を見ず」という状況に陥ってしまうことがあります。私たちが最終的に知りたいのはヒトの全体像であり、その知識をより良い医療につなげたいのです。そのためには各分野で得られた知識を

集めて組み上げる必要があります。研究センターを統合すべきだという結論に至りました。しかし、すべての研究センターを統合することは現実的ではありません。そこで、免疫・アレルギー科学総合研究センターとゲノム医科学研究センターを統合して、統合生命医科学研究センターを設立したのです。

—なぜ、この二つの研究センターだったのでしょうか。

小安：ヒトを理解し、より良い医療を実現するという目標に対して相性がいいからです。生物の遺伝情報は4種類の塩基の並びによってDNAに書かれていて、個人ごとの塩基配列の違いを遺伝子多型と呼びます。ゲノム医科学研究センターは、前身の遺伝子多型研究センターのときから、1個の塩基が違う一塩基多型（SNP）に注目してヒトのゲノムを解析することで、疾患の発症に関連している遺伝子をいくつも発見しています。その疾患関連遺伝子を手掛かりに一人ひとりに最適な治療や予防を行う個別化医療・予防医療の実現を目指してきました。それには遺伝子が疾患を引き起こすメカニズムも知る必要があります。しかし、ヒトで実験して確かめることはできないため、遺伝子と疾患をつなぐのはとても難しいのです。

一方、免疫・アレルギー科学総合研究センターは、マウスなどを用いて遺伝子を過剰発現や欠損させると何が起きるかを調べることで、免疫系の基本原理や疾患の発症メカニズムを明らかにしてきました。マウスの免疫系をヒトの免疫系に置き換えた、免疫ヒト化マウスの開発も大きな成果です。ヒトの病態をマウスで再現して発症過程を解析できるようになりました。

ゲノム解析で見つかった疾患関連遺伝子の機能を、免疫・アレルギー科学総合研究センターが培ってきたマウス実験で調べることで、発症メカニズムの解明が進むでしょう。多くの疾患には免疫の働きである炎症が関わります。ゲノム医科学と免疫学を融合することには大きな意味があると思っています。また、アレルギー疾患の発症には、環境要因も遺伝要因も関わっていることが分かってきました。ゲノム医科学研究センターが

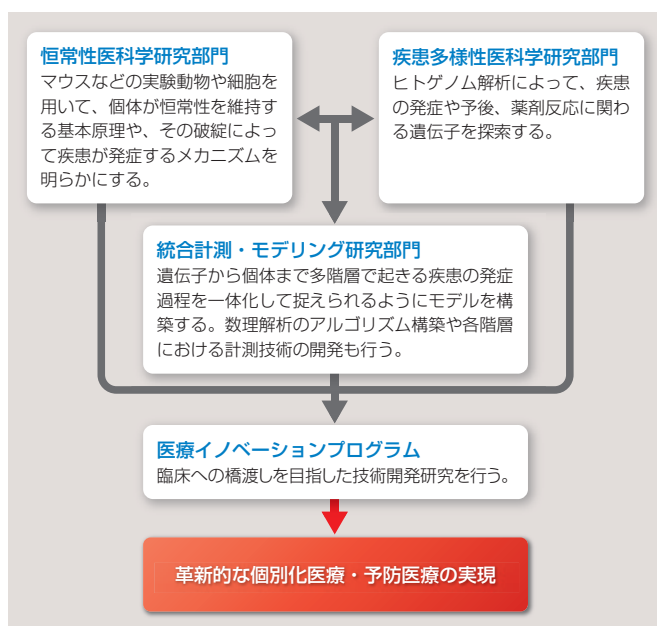


図1 統合生命医科学研究センターの組織と目指すもの

小安重夫 (こやす・しげお)

統合生命医科学研究センター
センター長

1955年、東京都生まれ。理学博士。東京大学大学院理学系研究科博士課程中退。米国ハーバード医科大学准教授などを経て、1995年より慶應義塾大学医学部教授。2011年より理研免疫・アレルギー科学総合研究センター 副センター長、2012年より免疫細胞システム研究グループ グループディレクターを兼務。2013年4月より統合生命医科学研究センター センター長代行。2014年10月より現職。



培ってきたゲノム解析技術を用いることで、アレルギー疾患の関連遺伝子も明らかになりつつあります。二つの研究センターが統合することで、大きな相乗効果が期待できるのです。

——統合生命医科学は新しい言葉ですね。

小安：聞き慣れないので、分かりづらいとよく言われてしまうのですが……。免疫研究とゲノム研究という分野の枠を超えてヒトの理解を目指すことから、「統合」という言葉を使いました。ヒトの理解には遺伝子、タンパク質、細胞、臓器、個体といった階層を超えて統合的に研究することも必要です。ここにも「統合」という言葉が活きます。そして得た知識を元に個別化医療・予防医療の実現を目指すことから、「医科学」を付けました。

■ 統合計測・モデリング研究部門が

免疫研究とゲノム研究をつなぐ

——この研究センターには、三つの研究部門があります。

小安：恒常性医科学研究部門は免疫・アレルギー科学総合研究センターの流れを、疾患多様性医科学研究部門はゲノム医科学研究センターの流れを、それぞれくんでいます (図1)。さまざまな疾患を対象にするため、免疫ではなく、「恒常性」という言葉を使いました。私たちの身体は、外部や内部の少々の変化には影響されません。その機能を恒常性といいます。恒常性が破綻すると、多様な疾患の発症につながります。恒常性を維持するメカニズムを明らかにし、恒常性の破綻によってどのように多様な疾患が引き起こされるのかを解き明かしていきます。

——統合計測・モデリング研究部門とは。

小安：恒常性医科学研究部門と疾患多様性医科学研究部門をつないで相乗効果を最大限発揮させるという重要な役割を持っています。ゲノム解析で発見された疾患関連遺伝子についてマウスを用いた実験で機能を調べ、その結果をヒトに適用するのですが、マウスとヒトでは遺伝子の働きや体の仕組みが違います。マウスで得られた大量のデータを解釈し、ヒトで起きていることを正しく予測するには、数理解析やモデル化が不可欠なのです。疾患関連遺伝子の探索にも、膨大なゲノムデータの解析が必要です。そうしたデータはこれからますます増え、既存の解析手法では対応できなくなるでしょう。新しい数理解析手法の開拓も、この研究部門のミッションです。

■ 疾患と遺伝子、腸内細菌との関係を解く

——免疫研究とゲノム研究の統合はスムーズに進みましたか。

小安：まずは、どのような研究をしているのかを互いに知ることから始めました。リトリート(合宿研修)を行ったり、セミナーを頻繁に開催したりする中で、あの研究チームと一緒にやったら面白い研究ができるのではないか、という話がいくつも出てきました。すでに研究が進んでいるものもあります。

——どのような研究ですか。

小安：一つは、生まれつき免疫系が働かない免疫不全症の研究です。原因不明だった免疫不全症の発症に関わっている遺伝子をゲノム解析で探索し、候補が見つかりました。現在、マウスでそれらの遺伝子を欠損させると何が起きるかを調べ、免疫不全症の関連遺伝子を特定しようとしています。まさに免疫研究とゲノム研究の統合です。免疫不全症は命に関わる重症な感染症を起こす危険があり、生後すぐに診断し治療を始めることが重要です。関連遺伝子の特定は大きな進展になります。

そして、特に注目している研究が、腸内細菌と疾患の関係を明らかにしようというものです。

——なぜ腸内細菌なのですか。

小安：ヒトの腸には約1,000種類の細菌がいるといわれています。腸内細菌はさまざまな物質をつくり出し、それが恒常性の維持に関わっていることは、経験的に昔から知られていました。

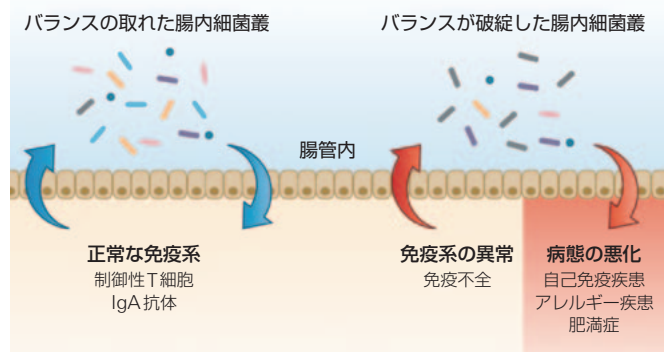


図2 腸内細菌叢と免疫系との間の双方向制御機構

腸内の細菌群を総称して腸内細菌叢と呼ぶ。B細胞によるIgA抗体の産生を介してバランスの取れた腸内細菌叢を構築し、バランスの取れた腸内細菌叢が制御性T細胞の働きを介して効果的な腸管免疫系を形成することで、健康が保たれている。免疫系に異常が生じると、腸内細菌叢のバランスが乱れる。その結果、自己免疫疾患やアレルギー疾患、肥満症などの病態を悪化させる可能性がある。

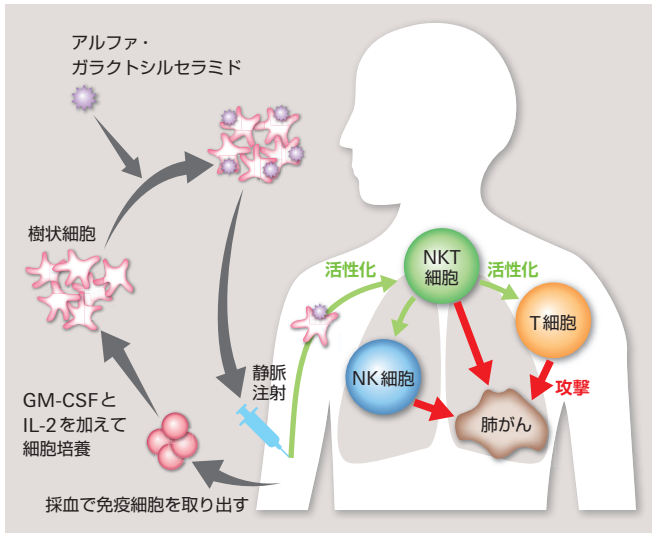


図3 NKT細胞を利用した肺がんの免疫細胞療法
患者さんの静脈血から免疫細胞を取り出して培養し、樹状細胞に分化させる。樹状細胞にNKT細胞を活性化するアルファ・ガラクトシルセラミドという糖脂質を取り込ませ、患者さんの体内に戻す。すると体内のNKT細胞が活性化し、それによってT細胞やNK細胞などほかの免疫細胞も活性化され、がん細胞を攻撃する。

また腸は外界との接点であり、腸内細菌と免疫系が密接に関わっていることも知られています。例えば、腸内細菌がつくる酪酸が炎症を抑える免疫系の制御性T細胞を増やす働きを持っていることや、腸内細菌と免疫系との間に双方向の制御機構があることを、私たちは明らかにしています(図2)。

腸内細菌の大部分は個別に培養できないため、どういう細菌がいるか全体像はよく分かっていませんでした。それが最近、培養せずに腸内細菌の集団を丸ごとゲノム解析して、含まれている遺伝子を網羅的に調べることができるようになりました。また、メタボローム解析によって、腸内細菌の遺伝子の働きでつくられるさまざまな低分子化合物を網羅的に同定することもできるようになりました。すると、ある疾患の患者さんと患者さん以外とでは、腸内細菌の遺伝子の種類や量が違うことが分かってきました。また、人種差も大きいことが分かってきました。まずは、糖尿病と腸内細菌の関係を、東京大学などと共同で調べています。

——ゲノム医科学研究センター時代のヒトゲノム解析によって、糖尿病の関連遺伝子がすでにいくつか発見されています。

小安: 糖尿病の発症リスクが高い遺伝子を持っていても糖尿病にならない人がいる一方で、発症リスクが低い遺伝子を持っていても糖尿病になる人がいます。これは、腸内細菌の違いが糖尿病の発症に大きな影響を与えているからだと考えられます。私たちは、ヒトの遺伝子と糖尿病の関係に加えて、腸内細菌と糖尿病の関係を捉え統合的に解析することで、発症メカニズムを理解しようとしているのです。ヒトの遺伝子と腸内細菌を調べて糖尿病になりやすい人を予測し、食生活の改善によって腸内細菌を変えて発症を予防することも可能になるでしょう。

アトピー性皮膚炎や日本で急増している炎症性腸疾患など、ほかの疾患と腸内細菌の関係も調べる計画です。

■ 肺がんの免疫細胞療法は臨床研究へ

——研究部門と別に医療イノベーションプログラムがあります。

小安: 研究部門から出てきた成果を医療につなげるのが、医療イノベーションプログラムです。理研の創薬・医療技術基盤プログラムとも連携し、大学や医療機関と共同で進めています。

——現在、どのようなテーマが進行しているのでしょうか。

小安: ナチュラルキラーT (NKT) 細胞というリンパ球の一種を利用した肺がんの免疫細胞療法を開発しています(図3)。NKT細胞には、T細胞やナチュラルキラー(NK)細胞などほかの免疫細胞を活性化して免疫応答を増強させる働きがあります。NKT細胞を活性化することで、さまざまな免疫細胞を総動員してがん細胞を攻撃して治療します。千葉大学と国立病院機構と共同で臨床研究を行っており、厚生労働省の先進医療Bとして認められています。

人工アジュバントベクター細胞も開発しています。アジュバントは免疫応答を増強する物質、ベクターは運び屋のことです。NKT細胞を利用したがん治療では、患者さんの免疫細胞を培養して分化させた樹状細胞にNKT細胞を活性化する物質を取り込ませ、患者さんの体内に戻しています。人工アジュバントベクター細胞の場合、それを投与するだけで免疫応答を増強させることができます。間もなく臨床研究に進む計画です。

■ 既存の枠組みを超えた研究を

——今後の展望をお聞かせください。

小安: 研究は、自分にしかできない、とんがったことをやらないといけません。しかし、私はあえて研究者の皆さんに、「研究時間の3割を研究センターのために下さい」と言っています。とんがった研究を進めつつ、3割の時間を分野の枠組みを超えた統合研究に使ってほしいのです。しかし、研究者間のコミュニケーションがまだ不足していると感じています。そこで、研究チームの“お見合い”を設定しようと考えています。一見接点がない研究チーム同士でも、じっくり話してみると、独創的な研究が生まれるのではないかと期待しています。

設立当初は、生命を統合的に理解するなんてできるわけがない、とも言われました。チャレンジングだからこそ面白いし、やる意義があるのです。生物の階層や種、科学分野など、さまざまな既存の枠組みを超え、革新的な医療をつくり出していきます。

(取材・構成: 鈴木志乃/フotonクリエイト)

細菌の抗生物質耐性を 遺伝子発現量から予測 多剤耐性のメカニズム解明に道

2014年12月17日プレスリリース

感染症は人類にとって大変な脅威である。例えば、結核は20世紀前半では死因のかなりの部分を占めていた。しかし1943年、結核菌用の抗生物質ストレプトマイシンが発見されると、死亡率は激減。それ以降、さまざまな病原性の細菌に効く抗生物質が発見され、その恩恵にあずかっている。

抗生物質には、細菌内のDNA複製や細胞壁合成、タンパク質合成などを阻害することにより、それらを死滅させたり、その増殖を抑えたりする働きがある。しかし、同じ抗生物質を大量に使い続けていると、分解酵素や排出ポンプをつくるなどして抗生物質を効かなくする細菌（耐性菌）が現れる。その進化のスピードは極めて速く、耐性菌のみが生き残り増殖していくことがある。昨今、この耐性菌が増えつつあり、特に複数の抗生物質に耐性を持つ多剤耐性菌の出現が世界的に大きな問題になっている。

耐性菌に対処するためには、その進化のプロセスを詳しく調べる必要がある。そこで、生命システム研究センター 多階層生命動態研究チームの古澤 カチチームリーダーと鈴木真吾 研究者らは、細菌が抗生物質への耐性を獲得する進化プロセスを生体外で解析できる実験システムを構築した。具体的には、大腸菌に特定の抗生物質を加えて90日間培養し、実験開始時より高い濃度の抗生物質を加えても増殖可能なまでに進化した大腸菌（以下、耐性株）をつくり、遺伝子の突然変異と発現量、抗生物質への耐性能を解析できるようにした。

研究グループは、この実験システムを使って10種類の抗生物質について耐性株を作製、それぞれについてほかの抗生物質に対する耐性能がどう変化しているかを調べた。その結果、一つの抗生物質への耐性獲得が、別の抗生物質への耐性能を上げたり下げたりすることが分かった（図1）。つまり、耐性能を共に上昇させる正の相関を持つ抗生物質の組み合わせと、一方の耐性能が上がると他方が下がる負の相関を持つ組み合わせとがある（図2）。

次に、大腸菌の約4,000個の遺伝子発現量を調べ、重回帰分析とクロスバリデーション法を組み合わせ、薬剤耐性に寄与する遺伝子を調べた。その結果、7~8個の遺伝子の発現量から、さまざまな抗生物質への耐性能を高い精度で予測する式を導くことに成功した。この予測式を使えば、どのような

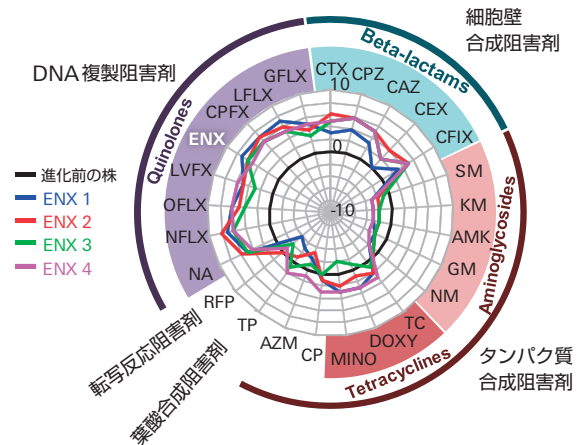


図1 ENX耐性株の他抗生物質への耐性能

抗生物質エノキサシン (ENX) に耐性を持つ大腸菌を4株 (ENX 1/2/3/4) 作製し、ほかの24種の抗生物質に対する耐性能を調べた。放射線軸が、進化前の株に対する耐性能の対数比を示し、太い黒線で示した円が進化前の株の耐性能。耐性株の線が黒い円よりも外側にあるときは耐性能が上昇したことを、内側にあるときは耐性能が低下したことを示している。

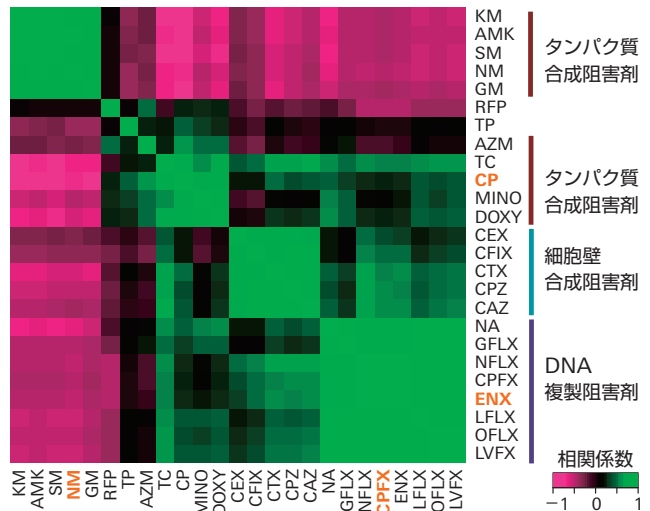


図2 抗生物質同士の耐性能の相関

25種の抗生物質について耐性能の相関係数を一覧表示している。例えば、シプロフロキサシン (CPFX) とエノキサシン (ENX) の相関係数は1に近い値 (緑) で正の相関を示し、ネオマイシン (NM) とクロラムフェニコール (CP) の相関係数は-1に近く (赤)、負の相関を示している。負の相関を示す抗生物質の組み合わせは、耐性菌出現を抑制する効果が期待できる。

遺伝子発現量の変化がどの抗生物質の耐性に寄与しているかを定量的に評価できる。さらに、耐性株のゲノムに固定された突然変異を解析した結果、遺伝子発現量の変化パターンが似ている耐性株同士で、必ずしも類似の遺伝子に突然変異が起きているわけではないことが分かった。これは、さまざまな変異が遺伝子の発現量に類似の変化をもたらし、それが耐性獲得につながっていることを示唆している。

今後の耐性獲得の進化プロセス解明、耐性菌出現の抑制、新規抗生物質の発見などに貢献する成果である。

● 『Nature Communications』オンライン版 (2014年12月17日) 掲載

マイクロな凹凸を用いた 細胞選別を目指す研究者

シリコン基板に刻んだマイクロな凹凸の上に細胞を載せると、細胞はどう動くか——凹凸の構造と細胞の挙動の関係を調べている研究者が、光量子工学研究領域にいる。先端光学素子開発チームの三好洋美 研究員だ。溝の幅によって細胞が後戻りしたり、動かなくなったりすることを発見(図)。その挙動は細胞の種類によっても変わる。その性質を利用して、凹凸のサイズやパターンを変えることで、細胞を傷付けることなく電気も試薬も使わず簡単に、選別したり移動を制御したりする技術の開発を目指している。三好研究員は自分の性格を「極端」と分析する。「普通のは面白いと思えず、思いっきり変わったものが好き」。そんな三好研究員の素顔に迫る。



三好洋美

光量子工学研究領域
先端光学素子開発チーム 研究員

みよし・ひろみ

1975年、愛媛県生まれ。博士(工学)。東京工業大学生命理工学部卒業。同大学院生命理工学研究科生物プロセス専攻博士課程修了。2007年、理研VCADシステム研究プログラム研究員。超精密加工技術開発チーム協力研究員を経て、2013年より現職。

「冷めた、かわいげのない子だった」と三好研究員。小学校低学年のころに欲しいものがあつた。顕微鏡だ。買ってもらえなかったが、高学年になり授業で顕微鏡を使えることに。「ジャガイモの汁をセットして、ワクワクしながらレンズをのぞきました。期待が大き過ぎたためか、がっかりでした。視野は暗いし、でんぷんなのか気泡なのかも分からない。楽しんでいる友達の隣で、冷め切っていました」

覚えることが多い生物や化学より、物理や数学的な考え方が好きだった。しかし対象は無機物より生物の方が面白そうだと、物理の視点から生物を学べる東京工業大学生命理工学部へ進学。「高性能な顕微鏡を使えるようになりましたが、何を見ても感動することはありませんでした」と振り返る。みんなも行くからと修士課程に進んだが、「何をやったら面白いのかが分からなかった」という。博士課程には進まず、企業にシステムエンジニアとして就職。しかし1年半で退社し、その後のキャリアについて悩みながら過ごしていたときのことだ。「夫から『君は、会社勤めは合わない気がする。大学院に戻ってみたらどうかな』と言われたのです。一番近くで見ている人がそう言うならばと、入学試験を受けることにしました」

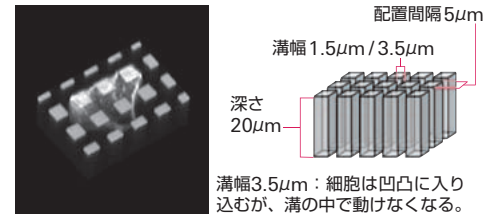
大学院博士課程では、ウニの受精卵の細胞分裂について研究。「顕微鏡で見るウニの受精卵はとてもきれいで、見飽きることがありませんでした。初めて顕微鏡を見て感動し、

図 溝の幅による細胞(ケラトサイト)の挙動の違い



溝幅1.5µm: 平らな領域から移動してきた細胞が凹凸に出会うと後戻りする。

ケラトサイトは魚のうろこ上に存在する細胞。平面では三日月形の形態を示す。培養すると、1時間で1mmと一般的な細胞の100倍以上高速で移動する。



研究が面白いと思えました」

2007年から理研のVCADシステム研究プログラムに所属し、細胞の形と動きの研究を進めてきた。2009年のある日、隣の研究室の研究員から声を掛けられた。「僕たちがつくっているマイクロな凹凸があるシリコン基板に細胞を載せてみたら?」と。「生体内は平たんではなく、マイクロな凹凸があります。面白いかもしれないと、すぐにやってみました」

ケラトサイトという長さ20µm、幅5µmほどの細胞で実験した。細胞は、幅1.5µmの狭い溝に出会うと進めず跳ね返された。幅を3.5µmに広くすると、トラップされ動けなくなった。「面白くて、私自身が凹凸にはまっていました」と三好研究員。「正常細胞が動けなくなるサイズの間隙でも、がん細胞はかまわず進みます。細胞による凹凸の好き嫌いを利用して、細胞の選別やがんの診断に使えないかと考えています」。細胞が凹凸を認識し動きを変えるメカニズムの解明も進めている。それが分かれば、特定の細胞を選別するための凹凸を設計できるだろう。実用化を目指した企業との共同研究も行っており、3月には日本再生医療学会で研究成果を発表する。

2014年、指導的女性研究者の育成を目指した「資生堂 女性研究者サイエンスグラント」に選定された。三好研究員は、研究チームに在籍している大学院生の指導で心掛けていることがある。「何が駄目なのかは自分で分かるのですが、何が面白いのかは分からないものです。私もそうでした。だから、面白いことに気付くきっかけとなる言葉を掛けるようにしています。言ってから、これは私が先生から掛けてもらった言葉だったと思うことも多いですね」

「今後は、視野を広げて生物と環境の調和を研究テーマにしていきたい」と三好研究員。顕微鏡を欲しがった少女が、顕微鏡を使って研究をしている。「幸せですよ。研究の道に導いてくれた夫と、研究の道を歩むことを理解し応援してくださるすべての皆さんに感謝しないとはいけませんね」

(取材・執筆: 鈴木志乃/フotonクリエイト)

「平成27年度 一般公開」開催のお知らせ

文部科学省が定める科学技術週間「2015年4月13日（月）～19日（日）“知りたいが ぼくを変える 世界を変える”」の行事として、下記の通り一般公開を開催します。

理化学研究所は、1917年に設立されました。現在は日本における唯一の自然科学の総合研究所として、物理学、化学、生物学、工学、医科学などの幅広い分野で、基礎から応用に

至るさまざまな研究を実施しています。

一般公開では、これらの研究成果や、最先端の科学・技術に親しんでいただくため、研究室・施設の公開をはじめ、講演会、各種イベントを行います。

皆さまのご来場をお待ちしております。（入場無料）

和光地区

場所	〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1
日時	4月18日（土）9：30～16：30（入場は16：00まで）
問合せ	和光地区一般公開事務局 TEL：048-467-9443



筑波地区

場所	〒305-0074 茨城県つくば市高野台3-1-1
日時	4月17日（金）13：00～16：00 4月18日（土）10：00～16：00
問合せ	筑波事業所 研究支援部 総務課 TEL：029-836-9111（代表）



播磨地区

場所	〒679-5148 兵庫県佐用郡佐用町光都1-1-1
日時	4月26日（日）9：30～16：30（入場は15：30まで）
問合せ	第23回SPRING-8 施設公開実行委員会事務局 （放射光科学研究推進室） TEL：0791-58-0900



頑張れ！ 金管女子！

横山姉穂 よこやま・しほ

本部総務部総務課 課員

高校入学時の体力測定で尋常でない肺活量と背筋力をマークした私は、多くの運動部からスカウトされた。「まだ部活が決まっていなければ陸上部に入部しないか?」「いや、バスケット部はどうだい?」。しかし私は堂々と答えた。「私、ブラバンですから!」

「ブラバン」とは“Brass band”の略で、日本では「吹奏楽」と呼ばれる管楽器を主体とした音楽のことだ。オーケストラ（管弦楽）との違いは、弦楽器がほぼ含まれておらず、口から息を吐き出して音を奏でる木管楽器、金管楽器と打楽器で構成されている点である。

子どものころから音楽の成績だけは抜群に良く、感受性が豊かだった私は、さまざまな音が調和した優雅なクラシック音楽に憧れを抱いていた。小遣いをため、「白鳥の湖」のLPを手に入れたときの喜びは忘れられない。中学校に入学すると、真っ先に吹奏楽部のドアをたたき、フルートかクラリネットを希望した。本当はバイオリンに憧れていたのだが、吹奏楽部には弦楽器はないことに、そのとき初めて気が付いた。しかし選考の結果、私に与えられたのは「ホルン」という金管楽器だった。

最初は嫌々吹いていたホルンだったが、「世界で一番難しい金管楽器」とギネスブックで認定されていると知り、闘争心をかき立てられた。美しいメロディーラインも雄々しい音も、一つの楽器で表現できることに魅力を感じ、だんだんホルンが好きになった。また、ホルンの形を美しいと思うようになった。高校でもホルンを続け、厳しい練習に耐え、吹奏楽コンクールでは悲願の全国大会※金賞を受賞。ウィーン世界青少年音楽祭に出場するなど、貴重な経験ができた。

ブラバンは子どものころに想像していた「優雅さ」とは懸け離れた「スポ根」むき出しの部活だった。特にわが金管パートにおいては、技術だけでなく体力も要求される。ト



写真1・
ホルンを演奏する
若かりし日の筆者



写真2・
川越奏和奏友会吹奏楽団。
第62回全日本吹奏楽コン
クール 一般の部 金賞受賞
(2014年10月)。

ランペット、ホルンなどの金管楽器に対し、「勇ましい」という男性的なイメージを持つ人は多いだろう。このイメージが金管楽器を担当する女子（金管女子）につらい試練を与えている（と思う）。金管女子はこのイメージのせいで、頑丈だと思われる節がある。冬の朝練でも外に放り出され、ひたすら基礎練習。重い荷物を1Fの倉庫から4Fの合奏室まで何往復も運ぶのは、いつだって金管担当。指導者の「愛のゲンコツ」の力も強い、ような気がする。ガニ股で勇ましく演奏する姿が、女らしく見えないせいだろうか。しかし申身は、リボンやハートが好きな乙女である。いいかげん男扱いされるのもなあ……。そんなやるせなさを抱きつつ、いつしか私は金管女子を卒業して、普通の女の子に戻っていた。

しかし4年前、縁あって私は再びホルンを演奏することになった。現在、私が所属しているブラバンは、全国大会※出場の常連団体である。練習はハードだがやりがいがあり、休日はほとんどの時間を練習に費やしている。そこでも練習が終わると「木管は部屋の片付け、金管は大型楽器運搬!」の指示が飛ぶ。私はそのたびに、金管女子の「乙女心」を分かってほしいなあと思いつつ、腕まくりして運搬を手伝っているのである。頑張れ！金管女子!!

※社団法人全日本吹奏楽連盟と朝日新聞社が主催している吹奏楽コンクール

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

http://www.riken.jp/