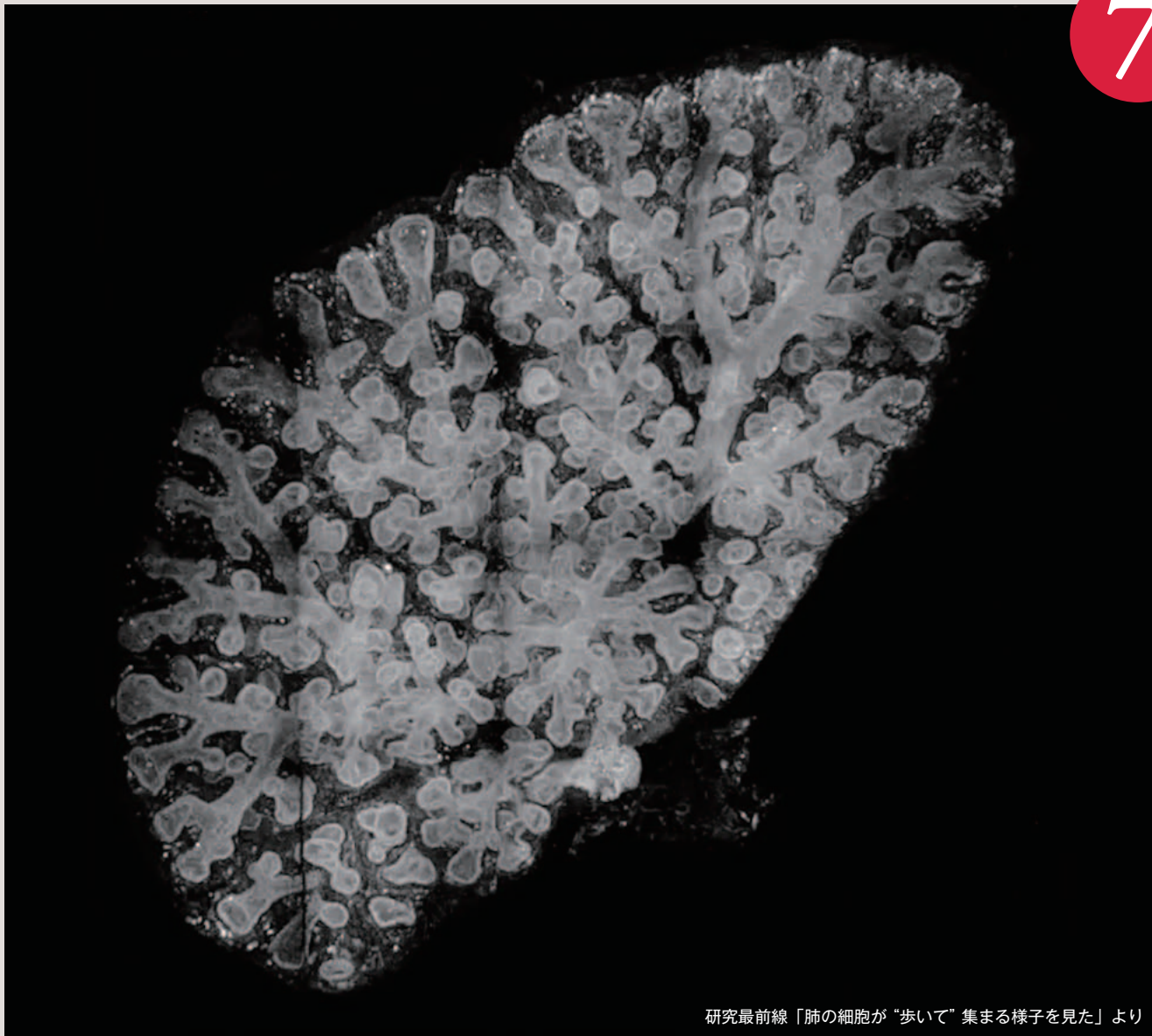


RIKEN NEWS

No.421 July 2016

7



研究最前線「肺の細胞が“歩いて”集まる様子を見た」より

研究最前線 ②

肺の細胞が “歩いて”集まる様子を見た

研究最前線 ⑥

翻訳調節の仕組みが 構造から見えてきた

特集 ⑩

合成ゴムの材料イソプレンを生物につくらせる

FACE ⑭

ヒトと腸内細菌の脂質代謝物を介した対話を読み解く研究者

TOPICS ⑮

- ・ 馳文部科学大臣、豊田大臣政務官と松本和光市長が理研仁科加速器研究センターを視察
- ・ 仙台地区一般公開のお知らせ
- ・ 新研究室主宰者の紹介

原酒 ⑯

AlphaGoに想うこと

多細胞システム形成研究センター (CDB)

呼吸器形成研究チームを率いる森本 充チームリーダー (TL) は、

「呼吸器の“発生”“再生”そして“疾患”をそれぞれ理解し、つなげたい」と語る。

そこで、気管支全体を1細胞レベルで観察することができる

3次元イメージング、さらには時間変化を加えた4次元イメージングの技術を独自に開発。

呼吸器を構成する上皮細胞の一種である神経内分泌細胞が、

自ら“歩いて”気管支の分岐点に移動する様子を捉えることに成功した。

呼吸器の発生・再生研究のバイオニアである森本TLの研究を紹介しよう。

肺の細胞が“歩いて”集まる様子を見た

■ 呼吸器の発生と再生をつなげる

私たちは普段、呼吸していることをほとんど意識していないが、呼吸は生きていくために不可欠である。口や鼻から吸いこまれた空気は、気管を通過して左右の気管支へ分かれ、さらに分岐を繰り返して細気管支を経て肺胞に到達する(図2)。肺胞では、血液に酸素を渡し、血液から二酸化炭素を受け取るガス交換

が行われる。そして、二酸化炭素を含んだ呼気が体外に排出される。肺胞の数はヒトでは数億個にも上る。

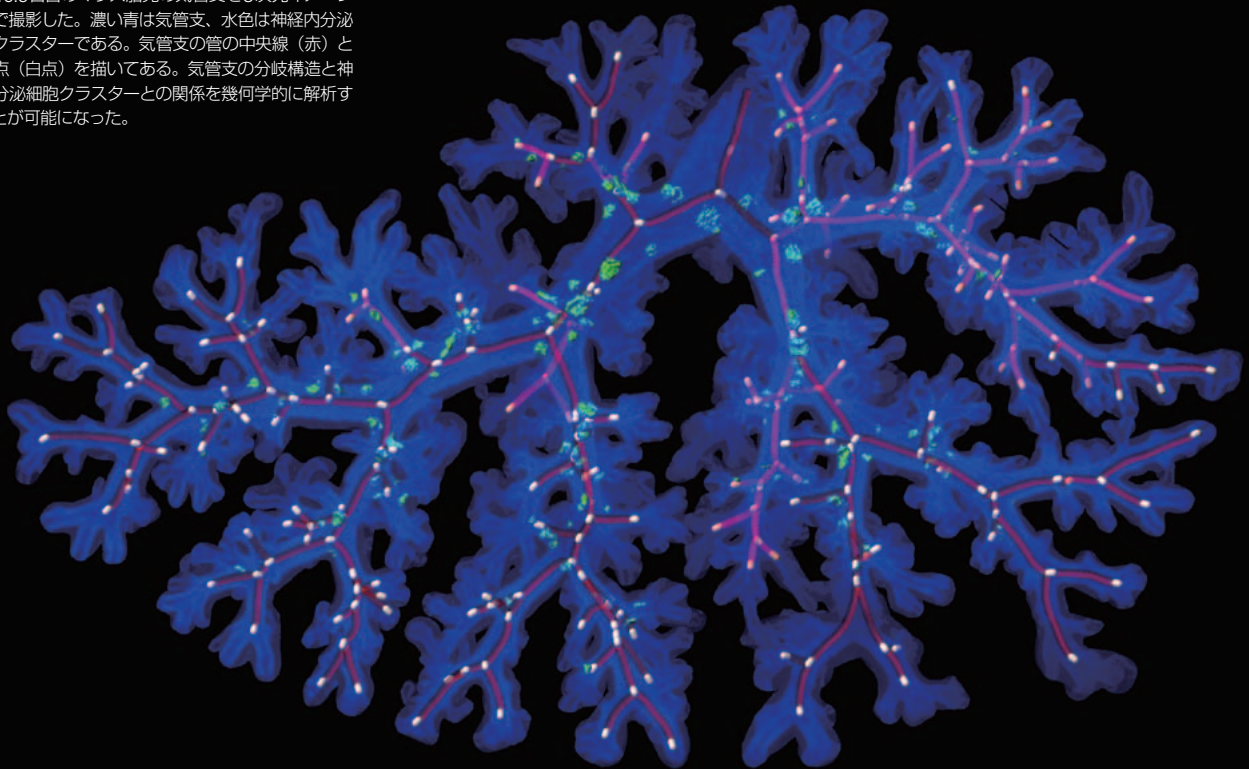
「呼吸器は、とても複雑な構造をしています。そして、繊細でありながら、頑丈にできています」と森本TL。呼吸器は、外界の空気と一緒に入ってきた病原体などの異物や温度変化にさらされることから、常に損傷の危険がある。

そのため呼吸器には、損傷してもそれを修復する再生能力が備わっている。

「私たちは、複雑な形をした呼吸器がいかんしてできてくるのかという発生過程、そして損傷した呼吸器がどうやって修復されるのかという再生過程、そして異常を来した状態である疾患をそれぞれ理解し、それらをつなげることを目指しています」

図1 マウスの気管支領域における神経内分泌細胞の分布

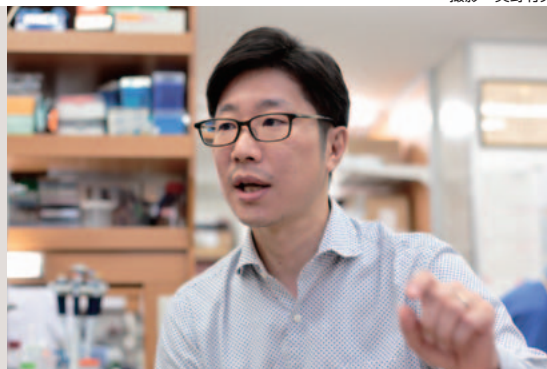
胎生16.5日目のマウス胎児の気管支を3次元イメージングで撮影した。濃い青は気管支、水色は神経内分泌細胞クラスターである。気管支の管の中央線(赤)と分岐点(白点)を描いてある。気管支の分岐構造と神経内分泌細胞クラスターとの関係を幾何学的に解析することが可能になった。



森本 充 (もりもと・みつる)

多細胞システム形成研究センター
呼吸器形成研究チーム
チームリーダー

1975年、神奈川県生まれ。博士（生命科学）。東京薬科大学大学院生命科学研究科博士課程修了。国立遺伝学研究所発生工学研究室 博士研究員、米国ワシントン大学 博士研究員などを経て、2012年より理研発生・再生科学総合研究センター チームリーダー。2014年4月文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞。2014年11月より現職。



■ 呼吸器を選んだ理由

森本TLが呼吸器の研究を始めたのは、2006年、米国ワシントン大学に留学していたときだ。「細胞膜に存在するNotchという受容体タンパク質を介して情報伝達される、Notchシグナルの研究で有名な研究室でした。Notchシグナルは、細胞の分化・増殖を制御していることが知られています。私はそれまでの自身の研究から、生物を理解するには細胞レベル、個体レベルという視点だけではなく、まとまった機能を持つ臓器レベルで見ることも重要だと考えるようになっていました。そこで、Notchシグナルと臓器の関連を研究テーマにしました。では、どの臓器にしようかと考えた末、呼吸器を選んだのです」

なぜ呼吸器だったのだろうか。「呼吸器は研究対象にしている人が少なかったから」と笑う。「発生時に形態異常が起きたり、損傷の再生がうまくいかなかったりすれば、疾患になります。呼吸器は疾患の多い臓器でもあるので、将来的には疾患のメカニズム解明や新しい治療法の確立につながる可能性もあります。挑戦する価値があると思いました」

■ 領域ごとに細胞のパターンが変化

森本TLがまず注目したのが、呼吸器の表面を構成している上皮細胞の分布パターンだ。「気管、気管支、細気管支の各領域を構成する上皮細胞の種類はほぼ同じですが、分布のパターンが違っていることが知られています」（図2）

気管では、表面に細かい毛を持つ繊毛細胞が大部分を占め、粘液を分泌す

るクラブ細胞は少ない。繊毛細胞は、空気と一緒に吸い込んでしまった異物を粘液と絡めて外にかき出す働きをする。気管支、細気管支へと進むにつれて、クラブ細胞の割合が増える。異物を外にかき出すことができない代わりに、粘液で殺菌、解毒するのだ。粘液には、空気に十分な湿気を与えたり、とても細い細気管支がくっついて閉じてしまわないように維持する働きもある。細気管支では、繊毛細胞はクラブ細胞に埋もれるように少しだけあり、粘液を広げる働きをしている。

「呼吸器は、領域によって細胞の分布パターンを変えることで、その領域に特化した機能を実現しているのです。では、細胞の分布パターンはどのように制御されているのだろうか。そういう疑問が湧いてきました」

森本TLは、Notchシグナルが働かないようにしたマウスを作製。すると、全ての細胞が繊毛細胞になり、クラブ細胞がつかられなくなった。詳しく調べると、幹細胞が上皮細胞に分化するときにNotchシグナルが働いていると、隣り合った細胞は一方が繊毛細胞に、もう一方がクラブ細胞になることが明らかになった。Notchシグナルが働いていないと、全てが繊毛細胞になる。「Notchシグナルが、クラブ細胞と繊毛細胞の数と分布を制御していたのです。さらに別の呼吸器上皮細胞である神経内分泌細胞の数と分布も、Notchシグナルが制御していることを明らかにしました」

■ 発生と再生と疾患がつながった

呼吸器の発生は、呼吸器になる細胞と食道になる細胞が混ざった1本の単純

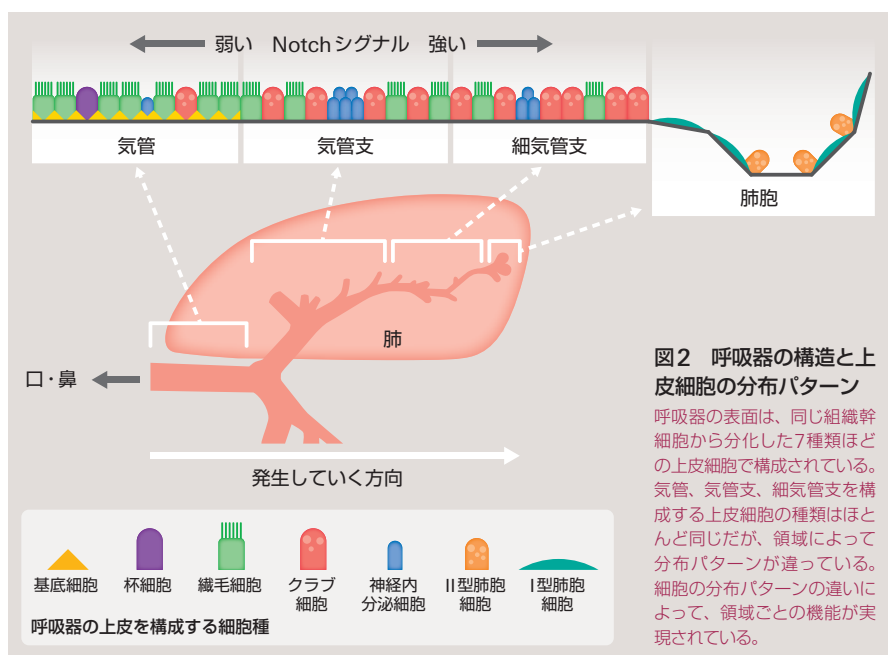


図2 呼吸器の構造と上皮細胞の分布パターン

呼吸器の表面は、同じ組織幹細胞から分化した7種類ほどの上皮細胞で構成されている。気管、気管支、細気管支を構成する上皮細胞の種類はほとんど同じだが、領域によって分布パターンが違っている。細胞の分布パターンの違いによって、領域ごとの機能が実現されている。

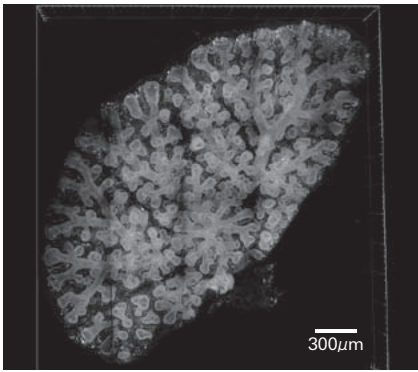


図3 気管支構造の
3次元イメージング

気管支を構成する上皮細胞の1個1個の核を捉えている。

なチューブから、呼吸器になる細胞が発芽するように突出することから始まる。発生が進むにつれて芽が伸びて新しいチューブになり、やがて左右に分岐する。このときの根元が気管になり、分岐は気管支になる。それぞれの気管支はさらに伸びながら、いくつにも分岐して細気管支となり、呼吸器の複雑な構造が出来上がっていく。シンプルな構造から複雑な構造が作られていくときに、Notchシグナルのオン・オフによって細胞の種類や分布が巧妙に制御され、それによって場所ごとに異なる機能を獲得していくのだ。Notchシグナルのオン・オフを制御している分子についても、森本TLは明らかにしつつある。

さらに森本TLは2010年に、呼吸器が損傷を受けた後に再生される過程でNotchシグナルが活性化されていることを発見。また最近、ほかの研究グループによって、Notchシグナルが過剰に働くと粘液を分泌する杯細胞ミヤコトウが多くつくり、過剰粘液症になることが報告された。Notchシグナルを抑制することで過剰粘液症を改善できたという報告もある。

「シンプルな構造から複雑な構造が作られていく発生と、損傷したものをつくり直す再生、異常を来した状態である疾患は、それぞれ異なる現象です。しかし、いずれもNotchシグナルによって粘液を分泌する細胞の分化が制御されているという共通点があります」と森本TLは指摘する。「分子レベルの共通点分かればそれを足掛かりにして、発生、再生、疾患の全てに関わる根幹的な生命現象を理解できる。これが私たち

の世界観です」

■ 神経内分泌細胞の分布を見る

森本TLが2012年に理研発生・再生科学総合研究センターで呼吸器形成研究チームを立ち上げ、新たに取り組んだ研究テーマの一つが神経内分泌細胞である。神経内分泌細胞は呼吸器の上皮細胞の一種で、酸素や二酸化炭素の濃度センサーとして働いている。「神経内分泌細胞は気管支や細気管支の分岐点に十数個集まってクラスターをつくっていることが知られていました。しかし、本当に分岐点だけにしか存在しないのだろうか？ その制御機構は？ ささまざまな疑問が湧いてきました」

細胞の分布などを調べる場合、組織を薄く切って観察する方法が一般的だ。しかし、気管支は非常に複雑な3次元構造をしているため、切片だけでは気管支の分岐点と神経内分泌細胞の位置関係を正確に知ることはできない。そこで、森本TLらは3次元イメージング技術の開発に取り組み、1個の細胞を識別できる高解像度で気管支全体の3次元構造を観察することに成功した（図3、表紙）。「私たちの3次元イメージングによって、定量的に、そして気管支の分岐構造と神経内分泌細胞クラスターとの関係を幾何学的に解析することが、初めてできるようになりました」（図1）

その結果、神経内分泌細胞の多くは確かに気管支の分岐点にクラスターを形成していた。しかし、呼吸器発生の早い段階では、分岐点ではない場所にも単独で存在している神経内分泌細胞が

たくさんあった。それを見た森本TLは、こう考えた。「分化したばかりの神経内分泌細胞は単独で存在し、それが気管支の分岐点に移動していったらクラスターが形成されるのではないか？」

■ 神経内分泌細胞は“歩いて”いた

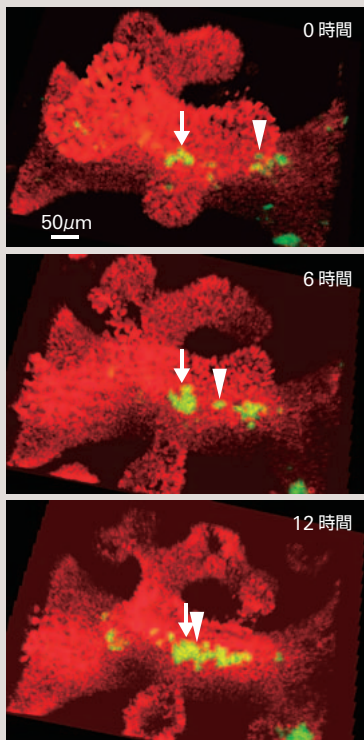
「神経内分泌細胞は、本当に気管支の分岐点に移動してくるのだろうか。その疑問に答えるには、3次元に時間変化を加えて、つまり4次元で捉える必要があります。そこで、4次元イメージングの開発に取り組みました」

1年以上の試行錯誤の末、培養しながら気管支ができていく様子を4次元イメージングで観察することに成功（図4左）。「なんと、神経内分泌細胞が意志を持っているかのように気管支の分岐点に向かって真つすぐ“歩いて”いくのです。それを見たときは、とても興奮しました」

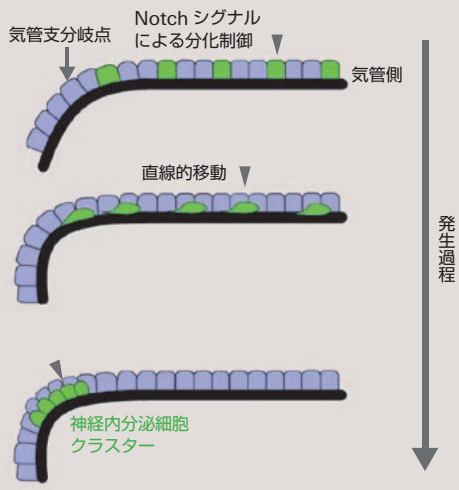
上皮細胞は密に並び、細胞の上部は互いに接着しているが、下の方には隙間があるようだ。神経内分泌細胞は、細胞の隙間を縫うように移動していくらしい（図4右）。「例えるならば、満員電車でみんなの足元を擦り抜けるような動き」と森本TL。

神経内分泌細胞が移動する方向は決まっていて、気管に近い方から遠い位置にある分岐点に向かう。「気管支の先の方から神経内分泌細胞を誘引するような分子が出ているはず。また、神経内分泌細胞が分岐点まで来たら、そこにとどめておくための分子もあるはず。さらに、神経内分泌細胞同士が接着してクラスターを形成するための分子も必要で

図4 “歩いて” 気管支分岐点へ移動する神経内分泌細胞



マウス胎児の気管支の発生を4次元イメージングで観察した(左)。赤は気管支の上皮細胞、緑は神経内分泌細胞である。神経内分泌細胞は、組織幹細胞から分化してくる際にNotchシグナルの制御を受けて、1個の単独細胞として出現する(三角印)。その後、気管支の分岐点(矢印)まで直線的に移動し、クラスターを形成する。右は、神経内分泌細胞の移動の模式図。



関連情報

- 2015年12月18日プレスリリース
肺の細胞が自ら歩いて集まる様子を撮影
- 2012年12月13日理研CDBニュース
Notchシグナルが気道上皮の細胞分化と分布を決める

テーマは、細胞の増殖能力だった。「あるとき、1個1個の培養細胞で見る増殖と、個体で起きている制御された細胞増殖がまったく違うことを目の当たりにして衝撃を受けました。生物を丸ごと理解することも重要だと考えるようになり、国立遺伝学研究所の発生工学研究室で、特定の遺伝子の働きをなくして個体の変化を調べるノックアウトの手法などを学びました」。そして、米国ワシントン大学で呼吸器をターゲットとした研究を始め、今に至る。今後は、出生の前後に起こる現象に注目し、呼吸器とほかの臓器とのつながりを明らかにする研究も進めていく計画だ。

森本TLは自身の研究歴を振り返って、こう語る。「分野を変えることは常にアドバンテージになるわけではありません。しかし私は、ほかの人がちゅうちよするような挑戦的な研究に切り替えることも、新しい技術の開発に取り組むことも、手に入れた技術を捨てることも、あまり抵抗がありません。壁を持たないというのは、自分のキャリアの中で得た一つの強みだと思います」

研究者が比較的少ないという理由で選んだ呼吸器。その選択を今、どのように思っているのだろうか。「実は呼吸器の研究者が世界では増えてきています。私たちは、呼吸器の発生・再生研究のバイオニアになりました。たくさんの方の競争相手と切磋琢磨するのもいいですが、自分で道を切り拓き、その後を誰かが歩いて道を広げてくれる。それは楽しいし、研究者冥利に尽きます」

(取材・執筆：鈴木志乃/フotonクリエイト)

す。その三つの分子を突き止めようとしています」

■ 再生を助ける幹細胞ニッチに

神経内分泌細胞は、再生という点でも非常に興味深い細胞である。損傷を受けると、神経内分泌細胞クラスターの周りから再生が始まることが知られているのだ。「神経内分泌細胞クラスターが幹細胞ニッチになっているようなのです。ニッチには、巣という意味があります」と森本TL。幹細胞は、さまざまな細胞に分化する能力を持っている。しかし、幹細胞が幹細胞としての能力を維持するには特殊な環境が必要だ。森本TLは、神経内分泌細胞が幹細胞の能力を維持するために必要な環境を提供しているのではないかと考えている。

「呼吸器が損傷を受けて再生するときに、神経内分泌細胞や幹細胞がどのような振る舞いをするのか、ぜひ4次元イメージングで観察したい」と森本TLは意気込む。

■ 小細胞肺癌が悪性の理由

「神経内分泌細胞は、疾患との関連も

深いことが分かっています」と森本TL。神経内分泌細胞に遺伝子異常が起きてがん化すると、小細胞肺癌になるのだ。小細胞肺癌は転移が多い悪性度の高いがんである。小細胞肺癌のこの性質は、神経内分泌細胞の“歩く”能力に由来しているのかもしれない。

「神経内分泌細胞の移動の仕組みが分子レベルで分かれば、小細胞肺癌の転移の仕組みの理解も進み、これまでとは違うアプローチで転移を抑え、治療できるようになる可能性があります。神経内分泌細胞の研究は、臨床の研究者にも興味を持っていただいています。発生、再生、疾患を理解しつなげるには、神経内分泌細胞はぴったりの細胞です。これからも神経内分泌細胞に注目していきます」

■ 呼吸器の発生・再生研究の

バイオニア

森本TLは高校時代、生物愛好会を主宰。カワゲラの幼虫を採取して分類したり、ヒドラの再生実験をしたり……。生物学が大好きで、教科書を読んでいるととても楽しかったという。博士論文の

生物が生きていくには、
 遺伝子の情報を“翻訳”してタンパク質を合成する必要がある。
 細胞核を持つ真核生物では、翻訳装置リボソームと
 数多くのタンパク質が協調して働くことで翻訳が始まる。
 その中でも重要なeIF2Bというタンパク質の構造を解析することに、
 ライフサイエンス技術基盤研究センター 翻訳因子構造解析研究ユニットの
 伊藤拓宏ユニットリーダー（UL）たちは成功し、さらに
 その構造に基づき機能メカニズムを解明した。
 伊藤ULたちの研究成果は、白質消失病という遺伝性の難病の克服にも
 貢献すると期待されている。

翻訳調節の仕組みが構造から見えてきた

■ 翻訳開始に必須のeIF2B

タンパク質は、20種類のアミノ酸が
 連なった鎖が立体的に折り畳まれたもの
 だ。タンパク質ごとのアミノ酸の並び方
 の指定が、DNAの遺伝子の領域に書か
 れている。

タンパク質がつくられるとき、まず
 DNAの遺伝子領域の情報がRNAに写
 し取られ（転写）、不要部分が取り除か

れてmRNA（伝令RNA）ができる。

mRNAに転写された遺伝子の情報を
 アミノ酸に変換する反応が“翻訳”だ。
 翻訳は巨大な分子装置であるリボソーム
 で行われる。まず、リボソームの小サブ
 ユニットがmRNAに結合して、アミ
 ノ酸の情報が始まる先頭箇所（開始コ
 ドン）に移動する（図1②）。そこにリボソーム
 の大サブユニットが結合し、mRNA

が指定するアミノ酸をtRNA（運搬
 RNA）が次々と運んできてアミノ酸の
 鎖がつくられる（図1⑤）。翻訳を終える
 と、アミノ酸の鎖はリボソームから離れ、
 立体的に折り畳まれたタンパク質となり
 機能を発揮する（図1⑥）。

このような翻訳を始めるには、開始コ
 ドンを専門に読み取る“開始tRNA”をリ
 ボソームの小サブユニットに運ぶ必要が

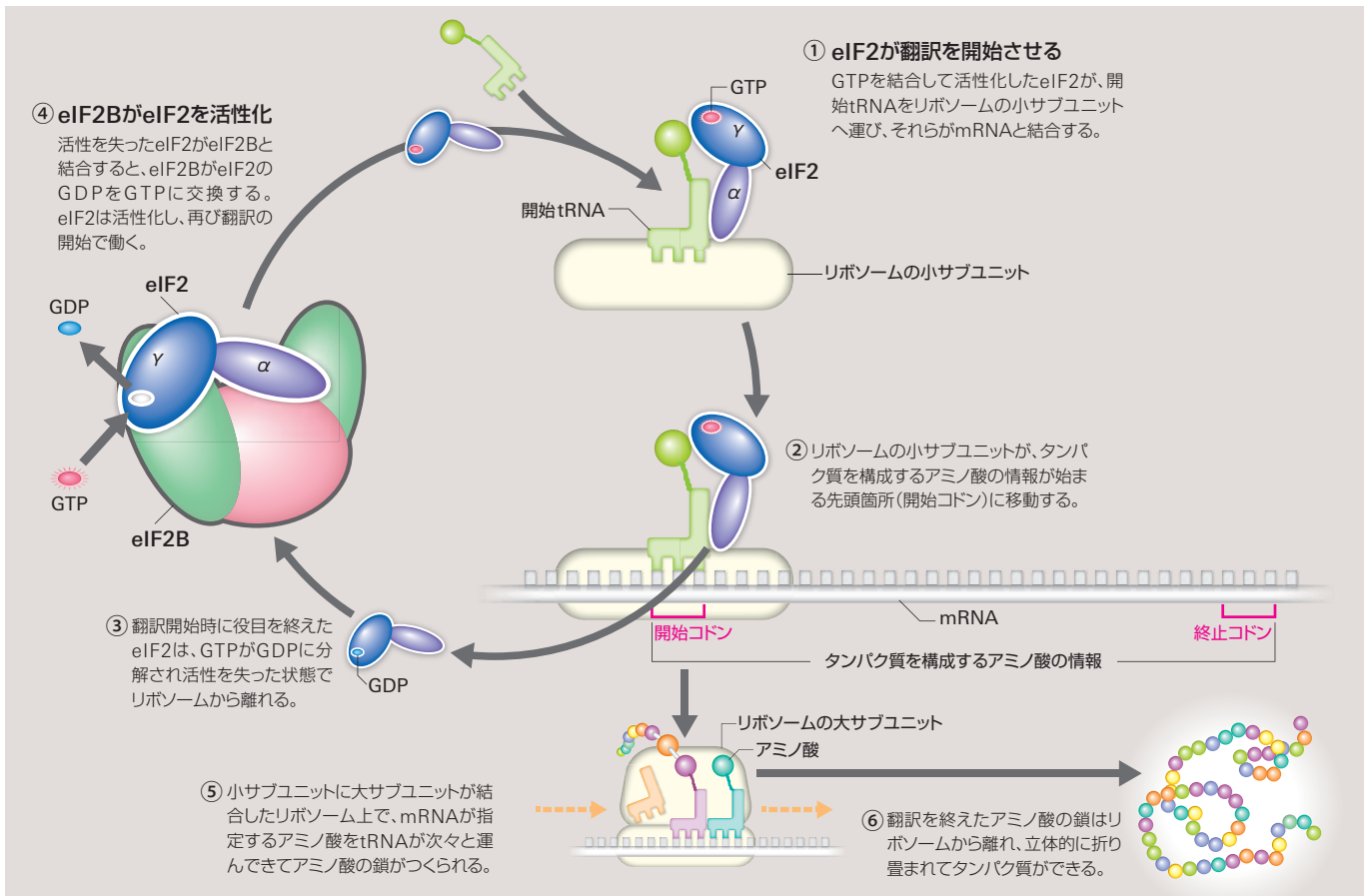


図1 真核生物の翻訳開始で働くeIF2BとeIF2

伊藤拓宏 (いとう・たくひろ)

ライフサイエンス技術基盤研究センター
構造・合成生物学部門
翻訳因子構造解析研究ユニット
ユニットリーダー

1973年、千葉県生まれ。博士（理学）。
東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。
Harvard Medical School（米国）
研究員、東京大学大学院理学系研究科生
物化学専攻 助教、理研生命分子システム
基盤研究領域 研究員などを経て、2013
年より現職。



ある。その役目を担うのが、eIF2というタンパク質だ（図1①②）。

eIF2はGTP（グアノシン三リン酸）が付いた状態で活性化し、役目を終えるとGTPがGDP（グアノシン二リン酸）に分解されて活性を失う（図1③）。そのGDPをGTPに交換してeIF2を活性化することで、翻訳を再び開始させるのが、伊藤ULたちが構造解析に成功したeIF2Bだ（図1④）。

「翻訳開始で働くタンパク質は、単細胞の酵母からヒトまで真核生物でほぼ共通しています。その中でもeIF2Bは、一般的な翻訳開始に必須の重要なタンパク質です」と伊藤ULは指摘する。

■ ストレス状態のとき、eIF2Bがタンパク質合成を抑制する

栄養源の不足や不良品タンパク質の蓄積など、過度なストレスが細胞にかかったときにタンパク質合成を継続することは、生物が生き延びていく上では悪影響を与えてしまう。それを避けるため、ストレス状態の細胞では、eIF2BはeIF2が翻訳を開始できないようにしてタンパク質合成を抑制する。

ストレス状態になると、eIF2にリン酸が付加される。eIF2がリン酸化されると、eIF2BによるGDPのGTPへの交換が起きにくくなる。するとeIF2は翻訳を開始できなくなり、タンパク質の合成が抑制されるのだ。

「タンパク質合成を抑制する仕組みはいろいろありますが、eIF2Bの働きを止めることによって、タンパク質合成全体を効率よく止めることができます」

1980年代から酵母のeIF2B変異体を調べる研究が進められてきた。「例えば、eIF2Bの遺伝子のある箇所に変異があると、eIF2がリン酸化されてもタンパク質の合成が抑制されないといった現象が見つかっています。遺伝学的手法を使って、eIF2Bの遺伝子のどこに変異があると何が起きるのかを調べる研究が進められ、eIF2Bに関する多くの知見が蓄積されてきました。しかしeIF2B全体の立体構造が分からなければ、eIF2Bの機能メカニズムを理解することは難しいのです」

■ eIF2Bの構造解析から機能解析へ

伊藤ULは横山茂之 上席研究員と共に、2005年ごろからeIF2Bの構造解析に取り組み始めた。構造解析の代表的な手法は、タンパク質の結晶をつくりX線を当てて計測するX線結晶構造解析だ。結晶をつくるには、高品質なeIF2Bをたくさんつくらなければならないが、それに成功した人は誰もいなかった。

遺伝子を大腸菌などに組み込んで目

的のタンパク質をたくさんつくる手法がある。ただし、eIF2Bは5種類のサブユニットが結合した複合体である。5種類のサブユニットをつくらせ、しかも、それらを結合させる必要がある。

試行錯誤の末、柏木一宏 特別研究員が分裂酵母のeIF2B遺伝子の5種類全てを大腸菌に組み込み、eIF2Bをたくさんつくることに成功した。「その後の結晶化や大型放射光施設SPring-8による計測は数か月間で完了し、eIF2Bの構造を決定することができました。eIF2Bは5種類のサブユニットから成る五量体だと思われていましたが、5種類が2セット結合した十量体であることが分かり、びっくりしました」（図2）

ただし伊藤ULたちは、eIF2Bの構造解析の結果をすぐには論文発表せず、機能メカニズムを調べる実験を続けた。

「しばらくすると、X線結晶構造解析ではない手法でeIF2Bが十量体であることを明らかにした論文が、ほかの研究グループから発表されました。別の研究グループがeIF2Bの構造解析に成功して先

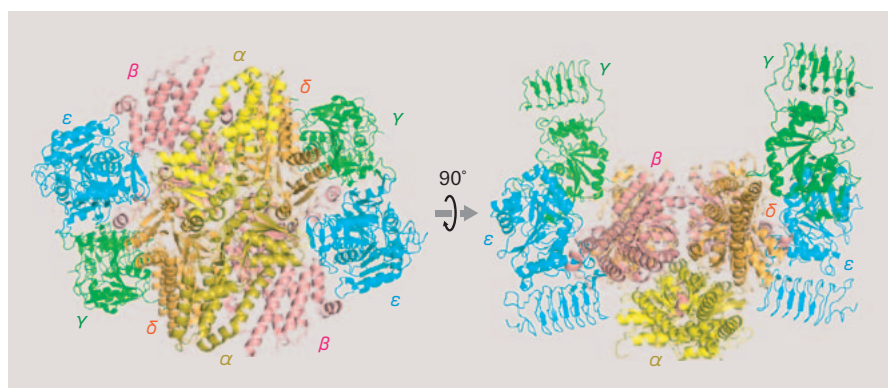


図2 翻訳開始制御に関わるeIF2Bの構造

5種類のサブユニット(α、β、γ、δ、ε)が2セット結合して十量体を形成している。

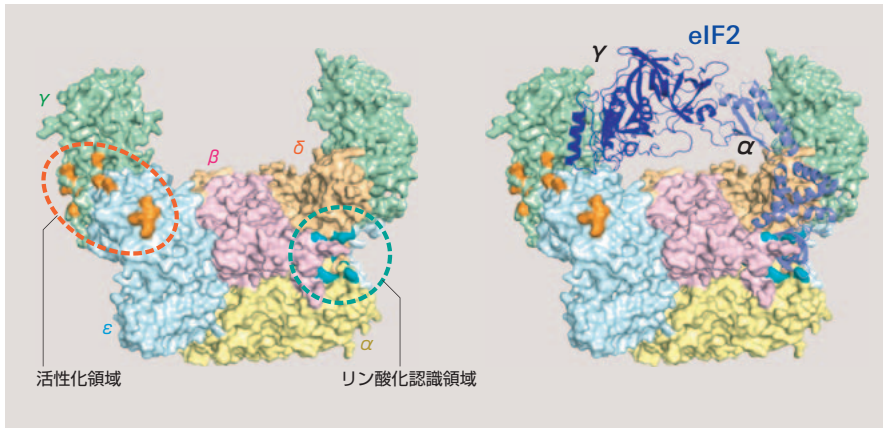


図3 eIF2Bにおける活性化・リン酸化認識の領域

eIF2Bだけの状態(左)と、eIF2Bのリン酸化認識領域にeIF2が結合した状態(右)。eIF2Bにおいて、eIF2の γ と結合する位置をオレンジ色、eIF2の α と結合する位置を青緑色で示している。eIF2Bの活性化領域とリン酸化認識領域が離れているため、eIF2は両方の領域に同時に結合することはできないことが分かった(右)。

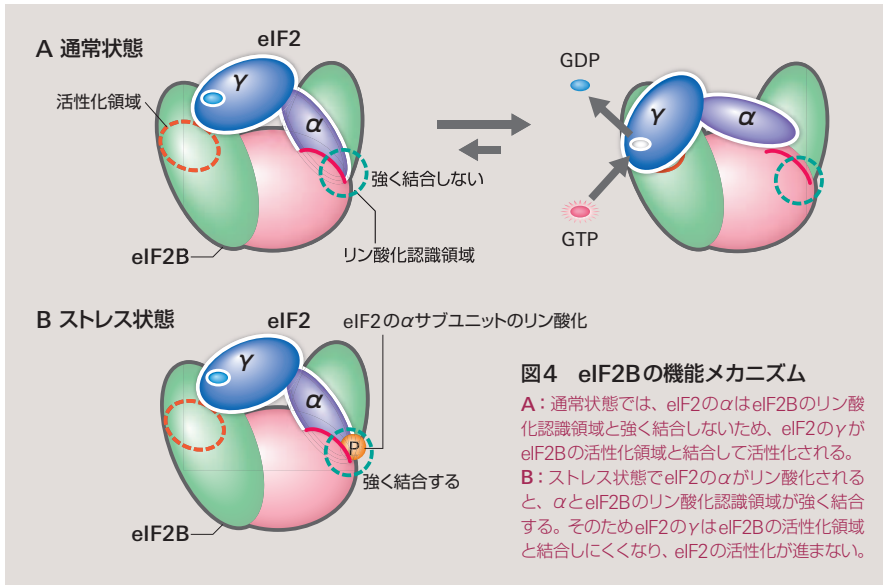


図4 eIF2Bの機能メカニズム

A: 通常状態では、eIF2の α はeIF2Bのリン酸化認識領域と強く結合しないため、eIF2の γ がeIF2Bの活性化領域と結合して活性化される。
B: ストレス状態でeIF2の α がリン酸化されると、 α とeIF2Bのリン酸化認識領域が強く結合する。そのためeIF2の γ はeIF2Bの活性化領域と結合しにくくなり、eIF2の活性化が進まない。

に発表してしまうリスクもありました。それでも私たちはeIF2Bの機能メカニズムを明らかにして、誰にでも納得してもらえる、質の高い論文に仕上げることを目指したのです」

■ eIF2は認識と活性化の領域に 同時には結合できない

伊藤ULたちは2016年、構造に基づきeIF2Bの機能メカニズムを解明した研究成果を論文発表した。「研究生活でもう二度とないと思うくらい、査読者からの質問が少なく、論文発表までスムーズに進みました。それは表面スキャン光架橋法という明快な手法を使い、実験を積み重ねたおかげです」

表面スキャン光架橋法は、伊藤ULたち翻訳因子構造解析研究ユニットが所属する構造・合成生物学部門が開発した人工アミノ酸(非天然アミノ酸)の技術を用いた手法だ。タンパク質表面の任

意のアミノ酸を特殊な人工アミノ酸に置き換える。そこに光を当てると、すぐ近くにある別のタンパク質と結合する。伊藤ULたちはこの手法により、eIF2BとeIF2がどの位置で結合するのかを丹念に調べ上げていった(図3左)。

eIF2は、 $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ という3種類のサブユニットから成る。リン酸化されるのはeIF2の α 、GDPまたはGTPが結合するのは γ だ。

eIF2Bには、eIF2の α と結合してリン酸化を認識する領域と、eIF2の γ と結合して γ のGDPをGTPに交換して活性化する領域がある。「その二つの領域が離れているため、eIF2は両方の領域に同時には結合できないことが分かりました」(図3右)

さらに、eIF2の α がリン酸化されると、その α とeIF2Bのリン酸化認識領域が強く結合することを、伊藤ULたちは実験で確かめた。

「eIF2の α がリン酸化されていない通常状態でも、 α はeIF2Bのリン酸化認識領域と結合しますが、すぐに外れます。そして、eIF2の γ がeIF2Bの活性化領域と結合してGDPがGTPに換わり、eIF2が活性化されます」(図4A)

活性化したeIF2はeIF2Bから離れて、別のeIF2が次々とeIF2Bと結合して活性化される。

「ところがストレス状態でeIF2の α がリン酸化されると、eIF2Bのリン酸化認識領域と強く結合したままになるので、eIF2の γ はeIF2Bの活性化領域と結合しにくくなります(図4B)。また、1個のeIF2が強く結合したままの状態では、別のeIF2がeIF2Bに結合することができません。この二つの理由により、eIF2がリン酸化されるとeIF2Bによる活性化が進まず、翻訳を開始できなくなりタンパク質合成が抑制されると考えられます」

この機能メカニズムによって、酵母を使った遺伝学的手法で調べられてきた、eIF2Bの遺伝子変異によって起きるさまざまな現象の因果関係を明確に説明することができる。

■ 構造から創薬の道筋を示す

2001年、白質消失病という遺伝性の神経変性疾患の患者では、eIF2B遺伝子に変異があることが報告された。現在までに100カ所以上の変異が報告されている。

白質消失病は、幼少期にウイルス感染や軽度の頭部外傷による発熱などのストレスをきっかけに発症し、主に神経線維が集中した大脳の白質が消失して、

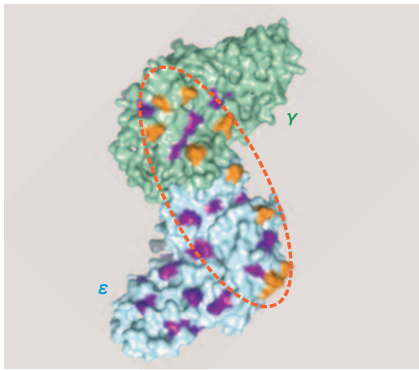


図5 白質消失病患者で確認されたeIF2B γ ・ ϵ における変異の分布

eIF2Bにおける変異の位置(紫色)は、eIF2の γ と結合する位置(オレンジ色)に近く、活性化領域と重なっている。その他の変異は、eIF2Bのサブユニット同士が結合する面に多く分布している。それらの変異により活性化領域や全体構造が影響を受け、活性化能力が低下すると考えられる。

関連情報

●2016年2月23日プレスリリース
白質消失病の発症機構

多くの場合、数年後に死に至る。白質消失病は、いまだに根本的な治療法がない難病だ。

「白質消失病患者さんで確認された変異の位置をeIF2Bの構造にプロットしてみると、eIF2Bの表面に出ている変異の多くが活性化領域と重なることが分かりました(図5)。白質消失病の患者さんは、eIF2Bの活性化能力が不十分だと考えられます」

白質消失病は、なぜストレスをきっかけに発症するのか。そのメカニズムは分かっていないが、伊藤ULは次のように推測している。

「ストレスによりeIF2がリン酸化されると、翻訳を開始できなくなります。eIF2を用いる通常ルートのほかに、eIF2を用いずに翻訳を開始する非常用ルートがあると考えられます。その非常用ルートで特定のタンパク質だけをつくってストレスを乗り越えようとします。やがてストレス状態が解消した後、通常ルートに切り替わり、元どおりにタンパク質が合成されるようになります。ただしその切り替えは、eIF2Bの活性化能力が十分でないとうまく進まないと考えられます。白質消失病の患者さんはeIF2Bの活性化能力が不十分なため通常ルートへの切り替えがうまくいかず、タンパク質合成が抑制されたままになります。タンパク質の不足は体のいろいろな場所に影響が及ぶはずですが、最も顕著に表れるのが大脳の白質なのでしょう。その結果、白質が消失してしまうのだと考えられます」

白質消失病の発症を防ぐにはどのよう

な方法が考えられるのか。

「ストレス状態で通常ルートを使い続けると、タンパク質合成が抑制されず細胞にとって不都合なことが起きるリスクがあります。しかしそのリスクを冒してでも、通常ルートを停止させずに使い続けられれば、白質消失病は発症しないかもしれません。リン酸化したeIF2も、eIF2Bが活性化できるようにすれば、通常ルートは停止しないはず。そのためには、リン酸化したeIF2がeIF2Bに強く結合することを防ぐ薬をつくるのが考えられます」

構造に基づくeIF2Bの機能メカニズムを解明したことにより、白質消失病という難病を克服するための創薬の道筋が見えてきたのだ。

近年、不良品タンパク質がたまるストレス状態でも、タンパク質合成が抑制されることを防ぐ作用を持つISRIBという低分子化合物が発見された。2015年、そのISRIBはeIF2Bに結合して作用することが分かった。「ISRIBの作用メカニズムはまだ分かっていませんが、リン酸化したeIF2をeIF2Bに強く結合させない作用があると考えられます。ISRIBは認知障害の進行を遅らせる作用を持つことも報告されています。eIF2Bをターゲットにすることで、さまざまな神経疾患に効く薬を開発できる可能性があります」

どのような方法で、リン酸化したeIF2をeIF2Bに強く結合させないようにすることができるのか。

「それには、eIF2がリン酸化するとなぜeIF2Bに強く結合するのか、その仕組みを理解する必要があります。今回の私

たちの構造解析や実験からは、その仕組みは分かりませんでした。今後、その謎を解明していくつもりです。また、創薬に貢献するためにも、ヒトのeIF2Bの構造解析を目指したいと思います」

■ 発想を生む土台をつくる

伊藤ULは、eIF2Bなど翻訳に関わる因子を中心に構造解析を進めてきた。なぜ、翻訳に注目するのか。

「構造を見ることで、機能メカニズムを理解したり、薬をつくったりするための発想が広がります。ただし構造解析には時間がかかるので、なるべく重要なものをターゲットにする必要があります。生命活動に重要な因子はたくさんありますが、それらのシグナルの多くが最終的には翻訳に関わる因子に伝わり、特定のタンパク質が合成されたり、逆に合成が抑制されたりします。翻訳に関わる現象は多岐にわたるため、翻訳因子の構造解析は、さまざまな疾患の創薬にも役立つはず」

構造から翻訳を理解する研究は、まだ黎明期だと伊藤ULは続ける。

「翻訳の開始から終結という一連の流れの中で、構造解析されていない重要な状態がまだたくさん残されています。近年、電子顕微鏡の解像度が飛躍的に向上して、大きな分子を結晶化しなくても構造解析することができるようになってきました。そのような技術も駆使して、より多くの研究者たちが発想を広げる土台となる構造解析を進めていきたいと思っています」

(取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト)

車両のタイヤには、必要な性能を得るため

天然ゴムと組み合わせて石油由来の合成ゴムが使われている。

しかし、石油資源の枯渇や二酸化炭素の排出量削減のため、合成ゴムの製造において脱石油が急務となっている。

環境資源科学研究センター（CSRS）バイオマス工学研究部門 細胞生産研究チーム、横浜ゴム株式会社、日本ゼオン株式会社は、合成ゴムの原料であるイソプレンを生物に効率よくつくらせることを目指した共同研究を進めてきた。

そして、細胞生産研究チームが開発したシミュレーションツールを用いて、メバロン酸からわずかに2段階で

イソプレンを生合成できる人工的な代謝反応の経路を発見。2015年には2段階のうち二つ目の反応を実現させることに成功した。

現在は一つ目の反応の実現に取り組んでおり、2020年代前半の量産化を目指している。

細胞生産研究チームの白井^{ともかず} 副チームリーダー（副TL）と折下^{おりしも} 涼子テクニカルスタッフ、横浜ゴムの日座^{ひざ} 操 室長、

日本ゼオンの高橋和弘 部長に、これまでの取り組みを聞いた。

合成ゴムの材料イソプレンを生物につくらせる

■ 合成ゴムの原料を石油由来から生物由来へ

——CSRS細胞生産研究チーム、横浜ゴム、日本ゼオンは、どのような共同研究を行っているのでしょうか。また、そのきっかけを教えてください。

白井：合成ゴムの原料となるイソプレンを、生物によって大量生産するための技術開発を目指しています（図1）。

日座：横浜ゴムはタイヤメーカーです。一般的な乗用車用タイヤの原材料は、約20%が天然ゴム、約25%が合成ゴムです。合成ゴムは主に石油からつくられています。石油資源の枯渇が懸念されることから脱石油の必要性が高まっています。そうした中で、植物など生物由来の材料で合成ゴムをつくれなかと考えていました。地球温暖化の原因となる二酸化炭素の排出量も抑制できます。そこで、理研の社会知創成事業（現 産業連携本部）の本部長をされていた土肥義治さんに相談したところ、細胞生産研究チームの近藤昭彦TLを紹介していただいたのが始まりです。横浜ゴムでは合成ゴムの製造はしていないため、日本ゼオンにも声を掛けました。三者が初めて顔を合わせたのは、2012年7月だったと記憶しています。

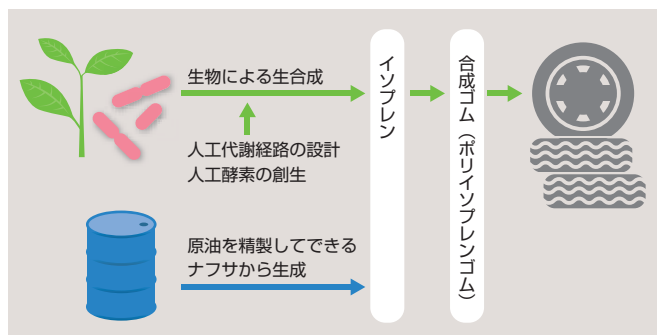


図1 合成ゴム原料イソプレンの生産

タイヤなどに使われる合成ゴムの原料イソプレンは、現在は主に石油からつくられている。理研、横浜ゴム、日本ゼオンは、生物にイソプレンを効率的に生産させるための技術開発を共同で行っている。

高橋：化学メーカーである日本ゼオンは、民間企業として日本で初めて合成ゴムを製造しました。合成ゴムの製造では石油資源の枯渇も問題ですが、さらに深刻なのはシェールオイルが急増していることです。合成ゴムの原料であるイソプレンは、原油を精製してできるナフサからつくられます。シェールオイルからは少しのナフサしかできないのです。そういう背景から日本ゼオンでは、合成ゴム原料の多様化を図っておく必要があると考えていました。

——細胞生産研究チームとしては、この共同研究についてどのように感じましたか。

白井：石油資源から再利用可能な資源への転換や、生物によって大気中の二酸化炭素から有用な物質をつくり出し活用することは、CSRSのミッションとも合致しています。また、細胞生産研究チームでは新しい技術を開発して産業利用されることを目指していますから、魅力的な共同研究です。しかし、研究チームは2012年4月にできたばかりで、目玉である代謝経路のシミュレーションツールもプロトタイプの状態でした。私がゆっくりとした性格なこともあり、自分たちで研究を進めて成果をいくつか出してから共同研究をしたいな、というのが正直な気持ちでした。とはいえ実現可能性を検証するFS（フィージビリティスタディ）研究として始めることが決まってからは、不安がある一方で、是が非でも成功させて事業化につなげたいと強く思うようになりました。

■ コンピュータシミュレーションで人工代謝経路を探索

——イソプレンとは。

白井：イソプレンは、植物や微生物などさまざまな生物の生体内で合成されている化合物です。イソプレンが重合したポリイソプレンが、天然ゴムの主成分になっています。その天然ゴムと物理的・化学的性質が似ている合成高分子物質を総称して

右から、横浜ゴム日産研究室の日座操 室長、日本ゼオン基盤事業本部エラストマー事業技術部の高橋和弘 部長、理研細胞生産研究チームの白井智量 副チームリーダー、折下涼子テクニカルスタッフ。



合成ゴムといいます。合成ゴムの中でも原油由来のイソプレンを重合してつくったポリイソプレンゴムは、天然ゴムと分子構造が近いため多様な用途に利用され、市場も巨大です。生物にイソプレンを効率よく生合成させて、それを原料にして合成ゴムをつくる。それが、私たちの目標です。

——生物にイソプレンを効率よく生合成させる方法とは。

白井：イソプレンは生体内で、メバロン酸という代謝物から5段階の酵素反応を経て生合成されています（図2）。酵素反応の効率を上げる手法もありますが、全段階に適用するのは大変です。できたとしても生合成量が劇的に増えるわけではありません。そこで、私たちが開発しているシミュレーションツール「BioProV」を使って人工的な代謝反応の経路を見つけ、その経路で生物にイソプレンをつくらせようと考えました。

生合成反応の研究は近年大きく進み、得られた情報はデータベースにまとめられています。私たちは、データベース上にある3,000を超える全ての酵素反応を、反応パターンという観点で再分類しコンピュータに学習させました（図3）。目的の化合物を入力すると、学習した反応パターンに沿って、それが生合成される前の化合物（前駆体）、さらにその前駆体というようにランダムかつ網羅的に反応をさかのぼっていきます。すでに知られている生体化合物が出てくればシミュレーションは成功です。シミュレーション結果を逆にたどっていった一連の反応が、既知の生体化合物を出発点として目的の化合物を生合成できる人工代謝経路になります。

■ メバロン酸からわずか2段階でイソプレンができる

——どのようなイソプレンの人工代謝経路が導き出されたのでしょ

うか。

白井：目的化合物をイソプレンとしてシミュレーションを行った結果、10を超える人工代謝経路の候補が出てきました。それを二つの観点で絞り込んでいきました。一つ目は、反応の実現性です。具体的には反応の前後でのエネルギーの変化度合いを計算し、目的の反応方向に進みやすいものを選びます。二つ目は、反応の数が少ないことです。そして、メバロン酸からわずか2段階でイソプレンを生合成できる代謝経路を選びました（図4）。ここまで約1年かかりました。

——企業側は、最初の1年をどう見ていましたか。

日座：何が何だか分からないような感じでしたね。「シミュレーションでこういう代謝経路が出ました」と言われても、それを信用していいのだろうかという不安もありました。

白井：おっしゃるとおりです。BioProVが提示する経路は、反応パターンだけから探索したもので、生物が本来持っていない非天然のものです。いわば机上の空論。その反応を実際に起こしてイソプレンを生合成する次のステップに進みたいとお願いして、2013年4月から共同研究に移行しました。

■ 酵素改変のエキスパートを探して

——共同研究に移行し、まず取り組んだことは何ですか。

白井：人材探しです。人工代謝経路の反応を実現するには、その反応を触媒する酵素も人工的につくる必要があります。ゼロからつくることは難しいため、ひな型として使える既知の酵素を選び、それを改変していきます。酵素の形とそれに結合して反応する化合物（基質）の形を見て、どの部分をどう変えたいのかデザインするのですが、それがとても難しいのです。センス

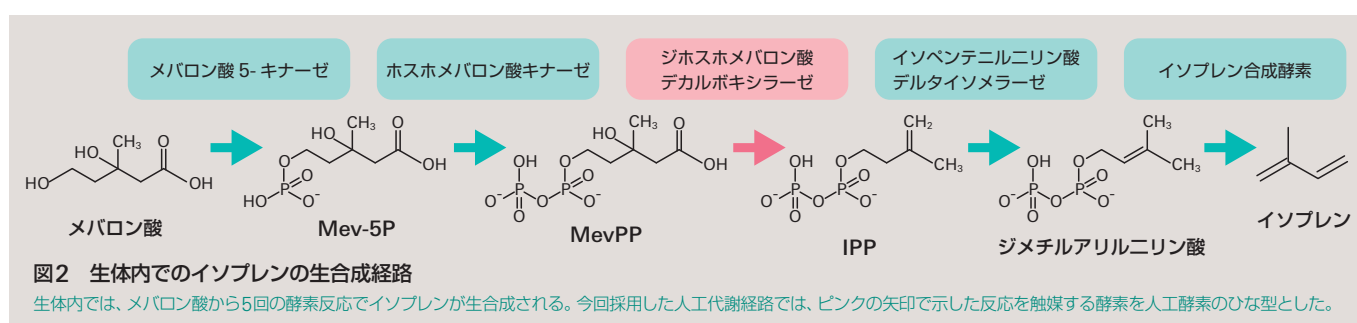
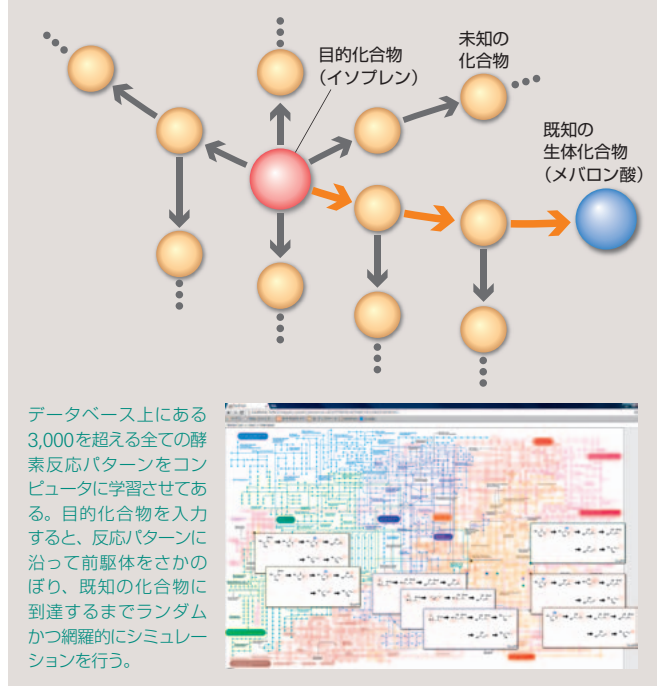


図3 人工代謝経路を探索するシミュレーションツール「BioProV」



を持ち熟練した人でなければ、うまくいきません。根気強さも必要です。いい人に来てもらえるかどうかがこの研究の成否を握っているのです、人選にはこだわりました。しかし、いい人が見つからないまま時間ばかりが過ぎていきました。その間、ひな型となる酵素の選択や、生合成したイソプレンを検出するシステムの構築もやってはいましたが、研究は停滞していました。

日座：共同研究に移行して1年たっても、なかなか出口が見えない。数カ月ごとに行われる会議のたびに不安と焦りを感じていました。企業としては、成果が見えなければ共同研究をやめざるを得ません。石油が安くなってきた時期でもあり、生物による生産に挑戦する背景も弱くなっていましたから。そういう厳しい状況でしたが、近藤TLからも白井 副TLからも何とかしようという強い思いが伝わってきました。私は、それを信じてみることにしました。

高橋：日座さんは声を荒らげていたこともありましたが、イソプレンの取り扱いには日本ゼオンでは日常的にやっているので、システムの構築は難しくありません。しかし、肝心の代謝反応が起きなければ意味がない。打開策として、目的化合物をイソプレンでなくその前駆体に変えようという話もしましたね。

白井：イソプレンをつくるには水を抜く反応が必要で、それは生物が最も不得意とする反応なのです。前駆体をつくれれば、

日本ゼオンで開発した触媒で脱水反応を起こしてイソプレンを合成できるという提案も頂きました。しかし、やはりイソプレンまで生合成することに意義があると考えていたので、2段階の人工代謝経路の実現に取り組ませてほしいとお願いし続けていました。そうしてようやく、この人で駄目ならば諦められる、と思える人に出会うことができました。それがテクニカルスタッフの折下涼子さんです。

日座：2014年6月に折下さんが加わって一気に飛躍しましたね。

■ 改変した酵素でイソプレンの生合成に成功

—どのように酵素を改変したのでしょうか。

白井：私たちが採用した人工代謝経路では、1段階目の反応でメバロン酸から中間化合物がつくられ、2段階目で中間化合物からイソプレンがつくられます(図4)。私たちはこの中間化合物を「M*(エムスター)」と名付け、まずはM*からイソプレンをつくる反応を実現することを目指しました。

折下：ひな型とする酵素に対して、M*の通り道と反応が起きるポケットにさまざまな変異を導入していきました(図5)。その人工酵素とM*を試験管内で反応させイソプレンの生成量を測定します。人工酵素を300個ほどつくった中で1個だけ、非常に高効率でイソプレンを合成する酵素がありました。その人工酵素の遺伝子を大腸菌に導入し、M*を加えて培養すると、イソプレンが生合成されることも確認できました。

白井：とてもうれしかったですね。再現性を取った上で、次の会議で報告しました。意気揚々と会議に出席できたのは、そのときが初めてでした。

日座：驚いたのは、イソプレンしかできないのです。有機化学反応では通常、いろいろな物ができてしまいます。目的の化合物しかできないというのは、とてもいい酵素です。

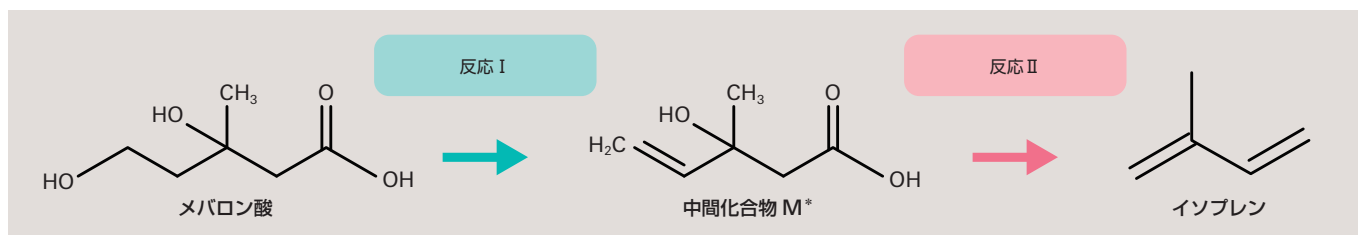
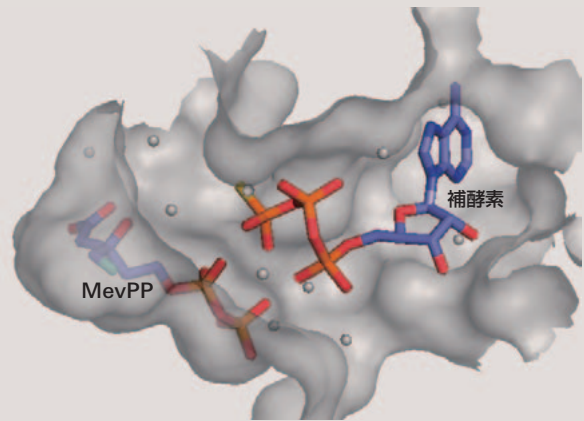


図4 BioProVによって設計したメバロン酸からイソプレンまでの人工代謝経路

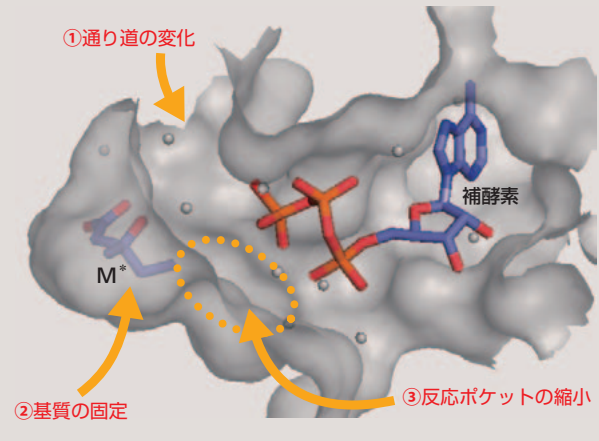
図5 中間化合物M*からイソプレンを生合成する人工酵素

人工代謝経路の中間化合物M*からイソプレンを生合成する反応は、イソプレンの天然の生合成経路の3段階目の反応と類似している(図2)。そこで、その反応を触媒する酵素を、人工酵素のひな型とした。ひな型酵素の天然の基質(MevPP)とM*の構造の違いを考慮して、ひな型酵素に対して三つのコンセプト(①②③)で変異を導入することで、M*からイソプレンを高効率で生合成する人工酵素の創生に成功した。

ひな型酵素と天然基質 MevPPの結合予想図



人工酵素と中間化合物M*の結合予想図



高橋: 300個つくった人工酵素のほとんどは、イソプレンの生成量が0か非常に低い値だったわけですね。人工代謝経路が間違っているのではないかと疑いませんでしたか。

折下: 特許を見ると、数千個試したという例はよくあります。300で当たったのなら早いぐらいです。人工代謝経路を疑うことはなかったですね。

— コツはあるのですか。

折下: 3次元のテトリスのような感じです。パソコンの画面で酵素の3次元構造を見ながら、酵素の形をどう変えたら狙った化合物が結合するかを考えます。特別なことは何もありません。

高橋: 酵素は、アミノ酸が連なった1本の鎖が折り畳まれ3次元構造をつくっています。鎖のここを変えたらこういう形になる、というのをイメージできるのですから、特別な才能だと思います。

■ イソプレンの生物による量産化を目指して

— ここまでの成果について特許を出願し、2015年12月にプレスリリースしました。

日座: 多くの反応を頂きましたが、実は積極的にはアピールしていません。2段階の人工代謝経路のうちようやく一つの反応を実現できたところなので、最終目標である量産化までの道りはまだ長いと思っているからです。

折下: 今、メバロン酸からM*を生合成する人工酵素の創生に挑戦しています。M*がつくられたかどうかを評価する手法を構築しているところです。以前は基礎研究の研究室に所属していたので論文だけを見ていればよかったのですが、ここでは論文も特許も見なければいけません。また、基礎研究では自分の気の向くままに実験を止めておくこともできますが、この世界ではどんどん特許が出てしまう。ちょっとだけ急いでいます。

白井: 1段階目の代謝反応を起こす人工酵素ができれば、それを2段階目の人工酵素と共に大腸菌に導入します。私たちの研究チームは大腸菌にグルコースを与えて効率よくメバロン酸を生合成させるノウハウはすでに持っていますから、その大腸菌を用いてグルコースから一気に効率的にイソプレンを作り出せるはずですよ。

高橋: 量産するとき大腸菌でいいのか、という検討も必要で

す。日本ゼオンからは現在、イソプレンの化学合成を専門とする研究者が参加していますが、次の段階ではプロセス開発の研究者も参加し、量産化を目指します。

日座: コンピュータシミュレーションで人工代謝経路を探索するというのは、まさに新しい方法です。これまで新規技術の開発には大きな費用と長い時間をかけてきました。しかし、それでは国際競争の中ではとても勝てません。コンピュータシミュレーションを活用して開発期間や生産過程を短縮することが、日本企業が生き残る一つの方法ではないかと思います。

高橋: 最近は、生物を扱うウエット研究よりコンピュータを扱うドライ研究をやりたがる傾向があります。しかし、ドライ研究だけでは駄目で、ウエット研究で検証する必要があります。そしてドライ研究にフィードバックする。それによって初めて成長する。今回のようなドライ研究とウエット研究がうまくつながっている事例は刺激的です。そういう刺激に触れることができるのも、理研と共同研究をする大きな価値だと思います。

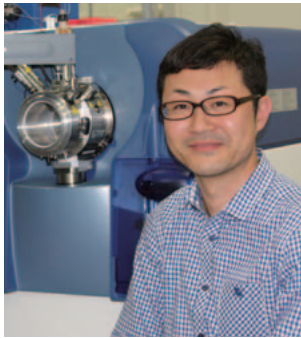
白井: ようやく軌道に乗り始めましたが、量産化の実現までには越えなければいけないハードルがまだまだたくさんあるので、いっそうの努力をしていきます。そして将来的には、人工代謝経路だけでなく、一番苦勞している酵素のデザインもシミュレーションツールで提案できるようにしたいと考えています。

(取材・構成: 鈴木志乃/フォトンクリエイト)

ヒトと腸内細菌の脂質代謝物を介した対話を読み解く研究者

近年、腸内細菌や脂質と健康の関係が注目されている。脂質は体内でさまざまな脂質代謝物へと変化していく。理研 統合生命医科学研究センター メタボローム研究チームの池田和貴 上級研究員（以下、研究員）は、質量分析計で脂質代謝物を調べる研究を進めてきた。「体内には、ヒトだけでなく腸内細菌がつくり出した脂質代謝物もたくさんあることが分かってきました。ヒトと腸内細菌は、脂質代謝物などをやりとりしながら共生していると考えられます（図）。腸内細菌のバランスが崩れると脂質代謝物のパターンが変化し、それが体に悪影響を及ぼして病気が発症する可能性があります。私たちはヒトと腸内細菌がつくる脂質代謝物を網羅的に測定するシステムを開発して、脂質代謝物と病気との関係を探る研究を進めています」

「地元の泉州（大阪府南西部）で、やんちゃな人、面白い人をたくさん見て育ちました」と語る池田研究員の素顔に迫る。



池田和貴

統合生命医科学研究センター
メタボローム研究チーム
上級研究員

いけだ・かずたか

1976年、大阪府生まれ。薬学博士。名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。東京大学大学院医学系研究科メタボローム講座特任助教、慶應義塾大学先端生命科学研究所特任助教などを経て、2014年より現職。

「子どものころ、“ローラースケートを履いてサッカーをやると面白いのでは？”などと遊びのアイデアを出すのはいつも私でした。型にはまった生活が苦手で、将来は会社員ではなく、身に付けた技術を頼りに生きていきたいと思っていました」

名古屋市立大学薬学部に入學。「アルバイト漬けだったので、再試験の常習者でした。研究室に入るとき、人気のあった教授の面接を受けましたが、研究内容を把握していなかったので、何を研究したいか問われても答えられませんでした。“では、田口 良 准教授（脂質のメタボローム研究のパイオニアで、後の大恩師）のところにへ行ってみなさい”と言われ、それはまずいと思いました。田口先生の学部講義の試験問題は解きやすいことで有名でしたが、私はその試験にも落ちて、呼び出された経験があったからです。でも幸いなことに、田口先生は私のことを忘れていました（笑）」

池田研究員は、田口研究室で質量分析計を用いて脂質代謝物を調べる研究に取り組み始めた。「脂質代謝物の研究は従来、ヒト側が持っているものが中心でした。しかしヒトの体内には、腸内細菌がつくったと考えられる未知の脂質代謝物もたくさんあることが、最近分かってきました」

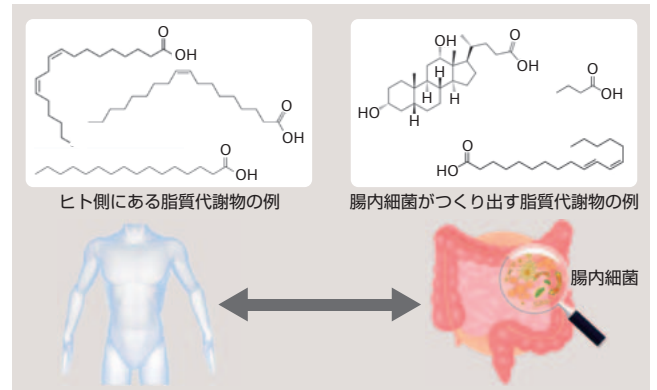


図 ヒトと腸内細菌の脂質代謝物を介した相互作用のイメージ

試料の中に、想定した既知の脂質代謝物がどれくらい含まれているかを調べることを、“ターゲット解析”と呼ぶ。池田研究員は学位を取得後、慶應義塾大学先端生命科学研究所において、未知のものを含むあらゆる脂質代謝物を網羅的に調べる“ノンターゲット解析”に取り組み始めた。「質量分析計でそれぞれの脂質代謝物の質量を精密に測って量を調べるとともに、たくさんのパーツに壊して、そのデータから脂質代謝物がどのような構造かを特定します。当時、膨大なデータの分析を技術員の人たちに手作業で進めてもらいました。すると、“技術員の人たちが、仕事がかついと毎日愚痴をこぼしているわよ”と忠告してくれる女性がいまいました。ちなみに、それが今の妻です（笑）。技術員の人たちが一生懸命に取りためた分析結果をデータベース化し、脂質代謝物を自動的に間違いなく特定できる高精度なソフトウェアを早くつくらなければと思いました」

池田研究員は2014年、理研のメタボローム研究チーム（有田 誠チームリーダー）へ。「ノンターゲット解析用ソフトウェアの開発とともに、ふん便などに含まれる脂質代謝物を網羅的に解析する研究に本格的に取り組み始めました。さらに、さまざまな病気において、腸内細菌と脂質代謝物のバランスの変化がどのように関わるのかを調べています」

「質量分析の仕事が好きだと思ったことはありません。特定できていないものがたくさんあるので、何とかしないと駄目だと、いろいろなアイデアを試しながら意地になって続けてきました。未知のものも測定するノンターゲット解析用の質量分析計は誰もが扱える機器ではありませんが、既知のものを測定するターゲット解析用は比較的扱いやすいものです。私たちがノンターゲット解析を進めて既知のものを増やすことで、さまざまな試料をターゲット解析用で測定できるようになります。ノンターゲット解析による最新研究に基づき、この試料はこういう手順で測定することができるといった情報をオンラインで病院や研究所に提供して、病気の早期発見や治療に役立ててもらおうことを目指します」（取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト）

馳文部科学大臣、豊田大臣政務官と松本和光市長が理研仁科加速器研究センターを視察

2016年6月9日(木)に、馳 浩 文部科学大臣、豊田真由子 文部科学大臣政務官と松本武洋 和光市長が理研和光地区の仁科加速器研究センターを視察されました。

松本洋一郎 理事より冒頭あいさつと理研の概要についてご説明した後、パブリックレビューが開始された113番元素の研究概要について森田浩介グループディレクターらからご説明しました。次に、113番元素合成実験で使用した線形加速器(RILAC)において、亜鉛ビームを加速しビスマスの標的に照射する実験装置をご覧いただきました。続いて、合成された113番元素をより分けて検出する気体充填型反跳分離器(GARIS)をご覧いただき、113番元素が検出されたときの様子などをご説明しました。

馳大臣から「113番元素の発見にこれまでご尽力されてきた研究者の方々に感謝したい。また、たくさんの企業からの支援や国費で支えられた研究であり、企業や国民の皆さんにも感謝したい」との言葉を頂きました。



仙台地区一般公開のお知らせ

2016年7月30日(土)に、仙台地区にて一般公開を開催します。仙台地区は「光」を中心に研究しており、当日は「テラヘルツ光で未来を切り開く～魅力、挑戦、最先端～」と題した講演をは

じめ、「光を使って音を遠くに送ってみよう!」という実験教室など、子どもから大人まで楽しめるイベントを行います。

皆さまのご来場を心よりお待ちしております。(入場無料)

場所	〒980-0845 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉519-1399
日時	7月30日(土) 9:30~16:30(最終入場は16:00まで)
問合せ	仙台地区一般公開事務局 TEL:022-228-2111
講演会	「テラヘルツ光で未来を切り開く～魅力、挑戦、最先端～」 13:00~13:30 テラヘルツ光源研究チーム チームリーダー 南出泰壘
実験教室	「光を使って音を遠くに送ってみよう!」 ①10:00 ②11:30 ③14:00 各回30名 要整理券



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

統合生命医科学研究センター

循環器疾患研究チーム
チームリーダー

伊藤 薫 いたう・かおる

①1975年 ②東京都 ③千葉大学大学院医学研究院 ④ハーバード大学 ⑤心血管疾患のゲノム研究 ⑥意志があるところに道は開ける ⑦ランニング、機械計算



ライフサイエンス技術基盤研究センター

理研CLST-JEOL連携センター
超高磁場NMR実用化ユニット
ユニットリーダー

柳澤吉紀 やなぎさわ・よしのり

①1985年 ②千葉県 ③千葉大学大学院工学研究科博士後期課程 ④千葉大学、理研ライフサイエンス技術基盤研究センター ⑤高温超伝導コイル技術と、それを用いた超高磁場NMRの開発 ⑥笑う門には福来る ⑦ドラマ



AlphaGoに想うこと

木下暢暁 きのした・ながとぎ

脳科学総合研究センター 視床発生研究チーム 研究員

今年の1月に『Nature』誌に掲載された論文には少なからず驚かされた。という本業の研究のこのようだが、趣味の囲碁に関連するものだった。Googleが開発した“AlphaGo (アルファ碁)”という人工知能 (Artificial Intelligence: AI) が昨年10月にヨーロッパチャンピオンに完勝したことは、一般のニュースとしても報じられた。

脳の研究に携わる者として、知能と名の付くものは理解しておきたいところだが、私は“天然もの”の方しか扱っていないので論文の本質である技術革新についてはまるで分からない。それでも、コンピュータが囲碁で人間のトップレベルに到達するには、あと10年かかるといわれていたから、画期的なことはよく分かった。ただ、公開されたその棋譜を見ると、まだ一流プロとは差があるように思え、実際今度は3月に世界トップクラスの棋士であるイ・セドル九段と対戦することが発表されたときには、人間側の圧勝を予想する声で囲碁界の大勢を占めていた。

小学生のころに父の手ほどきで始めた囲碁だったが、良い指導者に会えたり大会で実力以上に勝てたりと、数多くの幸運に恵まれてアマチュアとしては日本一に手が届くまでになることができた。それなりに強くなれたことはもちろん良かったのだが、私は棋士ではないから、囲碁を通じて多くの友人知人ができたことが何より良かったと思っている。その意味では、AIが進歩して人間がコンピュータ相手に猛特訓する様を想像すると、なんだか味気ないようにも思う。

3月に行われた対局がAlphaGoの4勝1敗となったことは、かなり大きく報じられたのでご存知の方も多いと思う。その結果には再度驚かされたのだが、内容について素人考えながら興味深いところがあった。

昨年対戦の準備にはアマチュアの棋譜を学習素材としてAlphaGoに与え、3月の対戦用にはプロの棋譜を与えている。素材の質によって到達点が変わるということは、深層学習 (Deep Learning) によるトレーニングでは下から



2016年5月28日、第74回科学技術囲碁連盟大会に理研チームとして参加。右端が筆者。Bクラスで優勝してAクラスに昇格しました。



2012年10月25～30日、第7回韓国首相杯国際アマチュア囲碁選手権戦に日本代表として出場。結果4位でした。

積み上げてゆくことはできても大きな飛躍は生まないのかなと思った。ただ創造性のようなものは、また別なAI開発のテーマなのかもしれない。

意外だったのは、AIの最大の武器は正確無比な局地戦の読みと読んでいたが、目に付いたのは大局的な判断の素晴らしさで、読みではむしろ人間の方が上回っていたと思える場面がいくつかあったことだった。例えば、第4局でイ・セドル九段の放った「白78」は私の読みをはるかに超えた絶妙手だったが、AlphaGoのそれも超えてしまっていたらしく、暴走ともいえる手を連発して一気に敗勢にしてしまった。正しく対応していればまだ互角以上だったはずなのに。またそのことは、AIの危うさやもろさを想起させた。

幸田露伴の『囲碁雑考』に、「善く陣する者は戦わず、善く戦う者は敗れず、善く敗れる者は乱れず」という言葉がある。その中でも「善く敗れる者は乱れず」というのは人間にとって最も難しいと思うが、AlphaGoにとっても同じだったようだ。ただ今後AIが人間社会の信頼できるパートナーとなるには、そういうところが一番重要なかもしれない。とは言うものの、敗れてなお強し、と思えるような人間より立派なAIができてしまっても、それはそれでかわいげがない気もしたりするのだが。

創立百周年記念事業寄附金へのご支援のお願い

創立百周年 (2017年) の記念事業寄附金へのご支援をお願いします。

問合せ先 ● 理研 外部資金室 寄附金担当

Tel: 048-462-4955 Email: kifu-info@riken.jp

理研 寄附金
Support RIKEN

理化学研究所 創立百周年
RIKEN 100th Anniversary



<http://www.riken.jp/>