

RIKEN NEWS

No. **469** 2020 **7**

SCIENCE VIEW 「富岳」設置完了、性能世界1位を獲得！」より

02 SCIENCE VIEW**「富岳」設置完了、性能世界1位を獲得！****12 原酒**

恐竜大好き少女と科学のしごと

04 研究最前線**専用計算機が創薬の新時代を拓く****08 研究最前線****根粒菌と共生するマメ科植物に学ぶ**

「富岳」設置完了、性能世界1位を獲得！



理研と富士通株式会社が共同開発を進めてきたスーパーコンピュータ「富岳」は2020年5月、計算科学研究センターへの設置が完了。6月には、毎秒約40京（ $400 \times 1,000$ 兆）回の計算（415.53ペタフロップス）を達成し、スパコンの計算速度を評価するランキングTOP500で世界1位に輝いた。2位の「Summit」（米国）とは約2.8倍の性能差だ。

「富岳」の大きな特徴の一つは、スマートフォンやゲーム機など携帯端末に使われているArmアーキテクチャを採用した汎用性の高いCPU（中央演算処理装置）「A64FX」を搭載していることだ。原理的には、スマートフォンやゲーム機用のプログラムでも「富岳」を動かすことができる。このA64FXは米国のス

パコンメーカーHPE/Cray社にも採用された。「富岳」は、日本の半導体産業の復興への象徴になると期待される。

「富岳」の設置は、2019年12月に開始。その後、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が広がる困難な状況の中、作業が進められた。理研は4月7日、COVID-19対策に貢献するため、開発・整備途上の「富岳」の一部を供出することを決定。治療薬候補の探索や感染拡大の予測などの研究課題を対象に、文部科学省が随時決定した複数のテーマが実施されている。対面や通勤電車など、さまざまな状況下での飛沫経路の予測と対策については、早くも研究成果の中間報告が行われている。

6月に発表されたスパコンの性能ランキングにおいて、「富

スーパーコンピュータ「富岳」

独立したコンピュータとして機能する単位である「ノード」の総数が15万8,976個（「京」は8万8,128個）、それらのノードを搭載したラック432台から成る。「富岳」は富士山の異名で、正面に並んだ化粧パネルに富士山の姿が描かれている。



「富岳」はTOP500のほかに、HPCG、Graph500、HPL-AIでも2位に大きな差をつけて世界1位を獲得した。TOP500の課題は、「LINPACK」という連立一次方程式の処理速度を競うもので、スパコンの計算性能と信頼性を総合的に示す。HPCGは、産業界でよく使われるシミュレーションの計算手法（共役勾配法）、Graph500は、ビッグデータ解析に必要な課題（グラフ処理の幅優先探索問題）の処理速度を競う。TOP500、HPCG、Graph500で同時に世界1位を獲得するのは世界初だ。HPL-AIは今回新設されたランキングで、AI（人工知能）による学習や推論の処理速度を競う。「富岳」は、シミュレーションやビッグデータ解析、AIなど実用的な計算でも世界最高性能を持つこと

を示したのだ。

「富岳」1台で、スマートフォン2,000万台分（日本国内の年間出荷台数の6割相当）の計算能力を持つ。その能力を駆使して、科学の発展のみならず、経済発展と社会的課題の解決を両立させる「Society 5.0」の実現に貢献する。

2021年度には、広く学術・産業分野向けに「富岳」を提供する共用の開始を目指している。現在は、「富岳」の完成に向けて最終段階の各種調整作業を進めるとともに、ユーザー拡大を図るためクラウド的な利用に向けた共同研究も進めている。

（構成：立山 晃 / フォトクリエイト）

『理研ニュース』2020年6月号の表紙に掲載されている

新型コロナウイルスのタンパク質の画像は、生命機能科学研究センター計算分子設計研究チームが開発した分子動力学シミュレーション専用計算機「MDGRAPE-4A」によって得られたものだ。

MDGRAPE-4Aは、タンパク質の構造変化のシミュレーションを

高速に行うことに特化したスーパーコンピュータ（スパコン）である。

薬の候補となる化合物を短時間で見つけるなど、創薬の新たな可能性を拓くと期待されている。

MDGRAPE-4Aはどのように誕生し、いかに高速化を実現したのか。ライバルはいるのか。

そして、専用計算機の今後について、紹介しよう。

専用計算機が創薬の新時代を拓く

■ 新型コロナウイルスに関する

分子動力学シミュレーション

泰地真弘人チームリーダー（TL）率いる計算分子設計研究チームでは、世界で猛威を振るっている新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の原因ウイルスであるSARS-CoV-2のタンパク質について分子動力学シミュレーションを行っている。COVID-19が初めて中国で報告されたのは2019年12月。2020年3月には治療薬の標的タンパク質の一つ、メインプロテアーゼについて、水溶液中で構造が変化する様子を10マイクロ秒（10万分の1秒）間にわたってシミュレーションすることに成功した（図1）。

細胞やウイルスのさまざまな機能は、タンパク質の活性部位と呼ばれるポケットのような構造に特定の分子が結合することによって制御されている。メインプロテアーゼは、ウイルスの増殖に不可欠なタンパク質である。SARS-CoV-2のメインプロテアーゼと結合し、その機能を阻害できる分子が見つければ、ウイルス

の増殖を抑制する治療薬になる。

タンパク質の立体構造は、X線結晶構造解析やNMR（核磁気共鳴）法、クライオ電子顕微鏡などによって原子レベルで分かるようになってきた。SARS-CoV-2のタンパク質についても、立体構造解析の結果が次々と報告されている。しかし泰地TLは、「X線結晶構造解析などで得られるタンパク質の立体構造は、スナップショットです。生体内のタンパク質は水の中にある状態で、その構造は水分子の影響を受けて常にゆらゆらと変化しています。そうした構造の変化が分かれば、標的タンパク質に強く結合して機能を阻害できる分子を見つけることができます」と指摘する。「それを可能にするのが分子動力学シミュレーションなのです」

■ 原子1個1個の動きを計算して構造変化を追う

タンパク質は、たくさんの分子の集まりである。分子を構成する原子間に働く

力を物理法則に基づいて計算し、ニュートンの運動方程式を解くと、1個1個の原子がどの方向にどれだけ移動するかが分かる。その計算を繰り返すことでタンパク質の構造が変わる様子を追い掛けていく手法が、分子動力学シミュレーションである。周囲の水分子を構成する原子の動きも含めて計算することで、生体内に近い状況でのタンパク質の構造変化をコマ送りの動画のように観測できる。しかし、それは簡単ではない。タンパク質の分子動力学シミュレーションには、膨大な計算が必要なのだ。

タンパク質と分子の結合は、マイクロ秒（10万分の1秒）からミリ秒（1,000分の1秒）のスケールで起きる。原子1個1個はもっと短い時間で細かく動いており、その積み重ねで大きな変化が起こっている。その原子の動きを追い掛けられるように、分子動力学シミュレーションでは数フェムト秒（1フェムト秒は1,000兆分の1秒）という極めて短い時間を1コマとして計算していく。

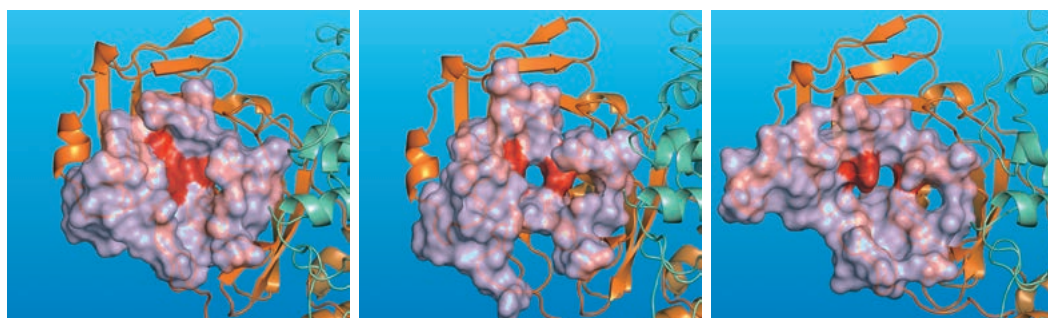


図1 新型コロナウイルスのメインプロテアーゼの分子動力学シミュレーション

メインプロテアーゼと水分子を構成する合計10万原子について、2.5フェムト秒ごとに分子動力学計算を行い、10マイクロ秒間にわたる構造の変化を追跡した。メインプロテアーゼの酵素機能に重要な領域（赤）などの構造が、時間とともに揺らいで変化していることが分かる。

計算開始から2マイクロ秒後

3マイクロ秒後

9.4マイクロ秒後

泰地真弘人 (たいじ・まこと)

生命機能科学研究センター
副センター長
計算分子設計研究チーム
チームリーダー

1964年、東京都生まれ。東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。博士(理学)。統計数理研究所助教授などを経て、2002年より理研ゲノム科学総合研究センターチームリーダー。理研内組織改編により基幹研究所、生命システム研究センターなどを経て、2018年4月より現職。



例えば、わずか10マイクロ秒間の動きであっても、2.5フェムト秒を1コマとしてシミュレーションするには、40億ものコマ数が必要になる。タンパク質1分子と周囲の水を約3万分子とすると、総原子数は約10万。これらの10マイクロ秒間の動きを計算するには、従来のスパコンでは数カ月を要する。しかし泰地TLらは今回、その計算を10日ほどでやり遂げたのだ。

それを実現したのは、計算分子設計研究チームが開発し、2019年11月に完成していた「MDGRAPE-4A」というスパコンである(図2)。2019年8月にシャットダウンしたスパコン「京」や、その後継機で新型コロナウイルス対策に貢献するため予定を前倒して2020年4月に試験利用を開始した「富岳」は、さまざまな用途の計算ができる汎用計算機である。汎用計算機は複数のタンパク質の動きを並行して短時間ずつシミュレーションするのは得意だが、一つのタンパク質の動きを長時間追うようなコマ数の多いシミュレーションは苦手だ。一方MDGRAPE-4Aは、用途を分子力学の計算に限定した専用計算機である。用途を限定することにより、コマ数の多いシミュレーションを高速で計算できるようになっている。

今回のSARS-CoV-2のメインプロテアーゼの分子力学シミュレーションは、メインプロテアーゼと結合する薬の候補分子の探索や、結合の強さの予測などを通して、COVID-19治療薬の開発に寄与するものだ。世界中で奮闘している創薬研究者が自由に利用できるよう

に、研究チームはシミュレーションの生データを公開している。MDGRAPE-4Aの性能を生かして、人類が直面している危機に対して速やかに貢献したいという研究チームの思いから始まり、その性能が十分に発揮された結果である。

では、MDGRAPE-4Aはいかにして開発されたのだろうか。

■ 始まりは天文学**星を原子に置き換える**

泰地TLが計算機を初めて開発したのは大学院生だった1987年である。磁性体をシミュレーションするm-TISという専用計算機をつくった。「大学院のときの専門はレーザー分光で、眼の細胞に存在するロドプシンというタンパク質に光を当て、構造がどのように変化するかを研究していました。当時、計算機の開発は副業のようなものでした」

その後、天文分野での重力多体問題の計算に特化した専用計算機GRAPE (GRAvity PipE) のプロジェクトに参加。星と星の間に働く重力を計算することで、星の集まりである銀河の形がどのように変化していくかをシミュレーションするものだ。そこから星を原子に、重力を原子間に働く力に置き換えれば、タンパク質の構造変化をシミュレーションできるというアイデアが生まれ、分子動力学計算に拡張したMDGRAPEが誕生した。MDとは分子動力学の英語、Molecular Dynamicsの略である。

■ MDGRAPE-3の完成、**ライバル出現**

泰地TLが理研で中心となって開発した分子動力学シミュレーション専用計算機は、MDGRAPE-3からである。「分子動力学計算に特化した回路を組み込ん

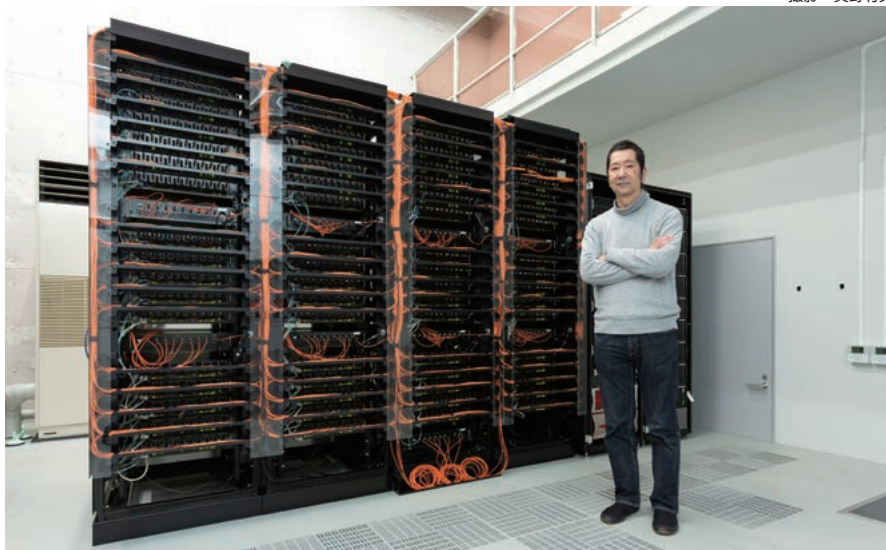


図2 MDGRAPE-4Aシステム

LSIを8個ずつ搭載した基板64枚を光ファイバーで連結し、全体で一つの分子動力学シミュレーションを高速に行う。

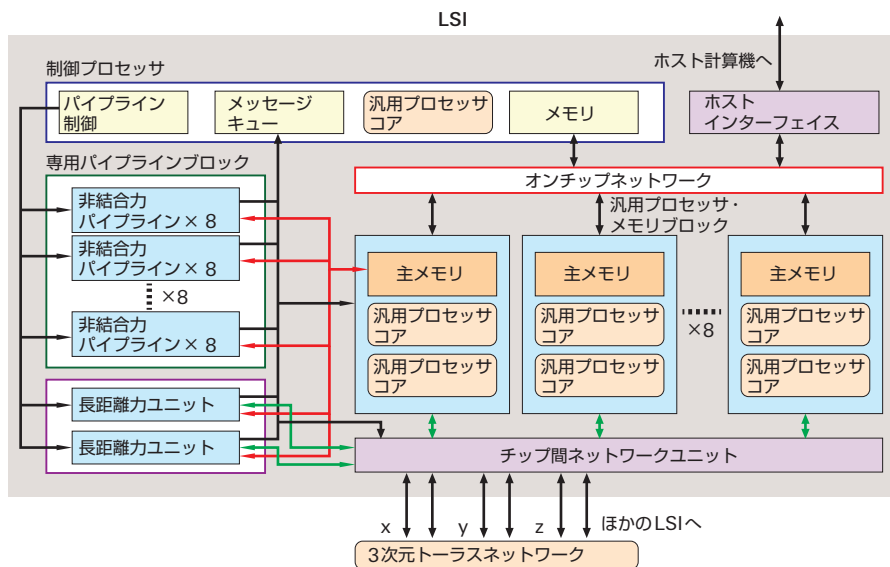


図3 MDGRAPE-4AのLSIの構成

1個のLSI上に専用回路（非結合パイプライン、長距離カユニット）、汎用回路、メモリ、ネットワークインターフェースなど計算に関わる全ての要素を搭載し、各要素が連携して高速で動作できるように設計されている。

だLSI(大規模集積回路)を独自に設計・開発し、そのLSIをたくさん搭載することで高速化を図りました」と解説する。MDGRAPE-3は、分子動力学計算専用のLSIを約4,800個搭載している。2006年に完成したMDGRAPE-3の計算性能は1ペタフロップス（1秒間に1,000兆回の演算）で、これは当時の世界最高であった。

しかし泰地TLは、「MDGRAPE-3の方式による高速化には限界があると、開発の途中から感じ始めていました」と語る。MDGRAPE-3では、分子動力学計算を行う専用計算機部分と、そのほかの計算を行う汎用計算機部分を組み合わせていた。「専用計算機部分は、LSIの数を増やすことでどんどん高速化できます。しかし、汎用計算機部分の高速化が頭打ちになってきたため、全体として大幅な高速化は望めなくなっていました。そこで、次に開発する専用計算機では、分子動力学計算に特化した回路に加え、汎用計算の回路やメモリなど計算機能の全てをLSIに詰め込むことで高速化しようというアイデアを練っていました」

ところが次の専用計算機の開発に向けて準備をしていた2009年、ニュースが飛び込んできた。計算機科学の研究者であるDavid E. Shaw博士が創設した

米国のD. E. Shaw研究所が、専用計算の回路と汎用計算の回路を結合するという泰地TLらのアイデアに似た、分子動力学シミュレーション専用計算機「Anton」を開発したと発表したのだ。「先を越され、とても悔しかった」と泰地TLは振り返る。「Antonに追い付きたい」と、2010年、MDGRAPE-4の開発に着手した。

MDGRAPE-4は2016年に完成したが、想定した性能が出なかった。「LSIの回路にバグなどがあったのです。LSIの設計からやり直さなければ解決できない問題でした」と泰地TLは声を落とす。一方、Antonが創業でさまざまな成果を上げているという話も耳に入っていた。「Antonの使用は、米国の企業や研究所に限られています。理研内や日本の製薬企業などから、日本発の分子動力学シミュレーション専用計算機が必要である、開発を続けるべきだ、との声を頂き、幸いにも改良版を開発できることになったのです。次は何としても成功しなければ、と強く思いました」

MDGRAPE-4Aでは

専用計算回路と汎用計算回路を結合

2016年12月から3年をかけて改良を重ね、2019年11月にMDGRAPE-4Aが完成した。約4,800個とLSIの数を増や

すことで高速化を図ったMDGRAPE-3に対して、MDGRAPE-4AのLSIは512個である。「LSIには、分子動力学計算の回路と汎用計算の回路に加え、メモリやネットワークなど、私たちが独自に設計・開発したさまざまな要素が詰め込まれています」と泰地TL（図3）。

分子動力学計算の専用回路は2種類ある。遠くの原子間に働く力の計算をする専用回路と、近くの原子間に働く力を計算する専用回路に分けることで高速化を図った。メモリは通常、データを記録しておくのみだが、計算やデータ管理もできるように特殊化した。また、LSI同士の接続方法にも改良を加えた。

そうしたさまざまな技術によりシステム全体を同時に高速に動かせるようにした結果、MDGRAPE-4Aの計算性能は約1.3ペタフロップスとなった。これならば水分子とタンパク質から成る総原子数10万個の分子動力学シミュレーションを、1日に1.1マイクロ秒間進めることができる。100マイクロ秒間のシミュレーションに必要な計算時間は、約91日である。汎用計算機では、約1年3か月かかる。およそ5分の1の短縮だ。

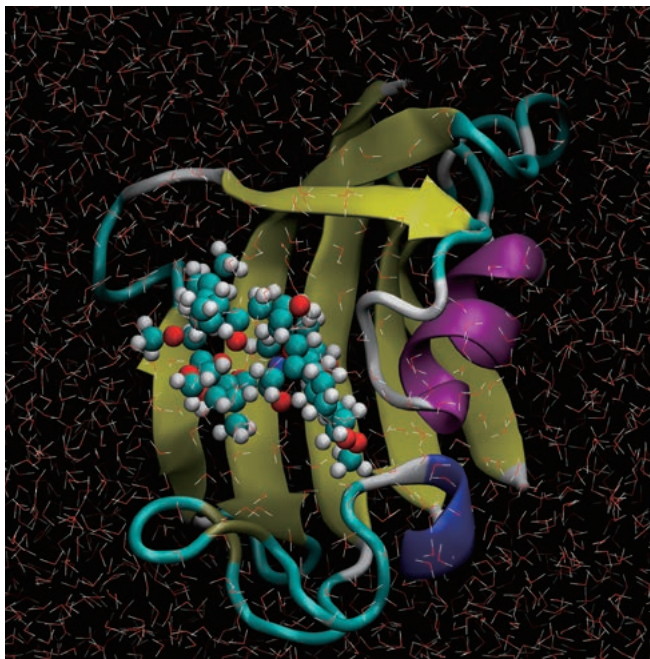
タンパク質の機能を

促進する薬をつくりたい

研究チームでは現在、冒頭で紹介した新型コロナウイルス関連の計算のほかにも、さまざまなタンパク質の分子動力学シミュレーションをMDGRAPE-4Aを用いて行っている（図4）。肝臓で薬の分解に関わっているシトクロムP450というタンパク質も、その一つだ。投与された

図4 MDGRAPE-4A
による分子動力学シミュ
レーションの例

タンパク質（リボンモデル）と薬の分子（ボール&スティックモデル）と周囲の水分子について分子動力学シミュレーションを行い、時間経過に伴うそれぞれの形の変化を追う。



薬は肝臓で分解されるが、その速度が速すぎると効果が低くなり、遅すぎると副作用が懸念される。治療薬の候補とシトクロムP450との結合をシミュレーションし、その解析から分解速度を予測することを目指している。

泰地TLは、「MDGRAPE-4Aを使って、今まで実現が難しいとされていた薬をつくりたい」と意気込む。狙っているのは、アロステリック薬である。これまでの薬の多くはタンパク質の活性部位に結合してタンパク質の機能を阻害するものだが、アロステリック薬は標的タンパク質の活性部位以外に結合してその機能を促進させる。大村 智 博士が発見し、2015年ノーベル医学生理学賞の受賞理由にもなった抗寄生虫薬イベルメクチンは、数少ないアロステリック薬の一つである。イベルメクチンは、膜タンパク質の間に挟まって塩化物イオンの通り道を広げる。その結果、塩化物イオンが細胞の中にどんどん入り、寄生虫が死ぬというメカニズムだ。

「これまでのアロステリック薬はいずれも、偶然発見されたものです。高速に分子動力学シミュレーションができるようになれば、アロステリック薬の候補分子を探索したり、狙った場所に結合する分子を設計したりすることもできるようになります。MDGRAPE-4Aは新しい

創薬を可能にするのです」

MDGRAPE-4Aの開発段階から、製薬企業が加盟する日本製薬工業協会と意見交換の場をつくっている。「今は、MDGRAPE-4Aを使うとこんなことができる、と私たちが先行して示している段階です。今後、製薬企業がMDGRAPE-4Aを使える体制を整えていくことを計画しています」

■ 専用計算機の時代が来る

「昔は、計算機を一つつくり上げると、しばらくは次をつくる気にはならなかったものでした。今はMDGRAPE-4Aを完成させたばかりですが、新しい計算機をつくりたいという気持ちがすでに大きくなっています」と泰地TL。前述のライバル機は、現在Anton2が稼働している。Anton2の計算速度は、MDGRAPE-4Aの約40倍。それを超えることが一つの目標だ。「Antonというライバルがいなかったら、現状で満足してしまったかもしれません」

さらに「計算機は、いろいろな用途に使えるのがいいと考えられ、なぜ一つの用途にしか使えないものをつくっているのか、と言われることがあります。しかし、これからは専用計算機の重要性が増していくと考えています」と続ける。

計算機の高速化は、半導体加工の微

関連情報

- 2020年3月23日プレスリリース
新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）メインプロテアーゼの分子動力学シミュレーションデータを公開
- 2019年11月18日プレスリリース
創薬専用スパコンの開発

細化による回路の集積密度の向上で支えられている。「ムーアの法則」によれば、半導体回路の集積密度は18カ月で2倍になる。しかし近年、集積度の向上率が鈍化している。「あと数年でムーアの法則が終焉するといわれています。その後の高速化においては、MDGRAPE-4Aのように1個のLSIにいろいろな機能を詰め込んだ専用計算機が中心になるのではないのでしょうか。実際に、AI（人工知能）にターゲットを絞った専用計算機が最近開発されています。MDGRAPE-4Aを創薬以外の分野の人にも広く知ってもらい、専用計算機開発の参考にしてもらえたら、うれしいですね」

分子動力学シミュレーション専用計算機は、どこまで速くなれるのだろうか。「10年以内には、2日間の計算で1ミリ秒間のシミュレーションができるようにしたい」と泰地TLは言う。

目指しているのはタンパク質の折り畳みのシミュレーションだ。タンパク質は、アミノ酸が連なった鎖が折り畳まれて正しい立体構造になることで機能する。タンパク質の折り畳みはミリ秒スケールで起きるため、これまで分子動力学シミュレーションは難しかった。「2日間の計算で1ミリ秒間進めるようになれば、タンパク質の折り畳みも現実的な時間でシミュレーション可能です。遺伝子多型などによってタンパク質のアミノ酸配列に個人差があると折り畳みがどのように変わり、薬との相互作用がどう変わるかも詳細に見ることができるようになるでしょう。創薬がさらに大きく変わります」

（取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト）

ダイズなどのマメ科植物は、窒素分が乏しい土地でもよく育つ。

それは、根に形成される根粒という器官に根粒菌が共生し、
空気中の窒素分子からアンモニアを合成して植物に供給するからだ。

環境資源科学研究センター 植物共生研究チームを率いる林 誠 チームリーダー (TL) は、
マメ科植物が根粒菌と共生できるように進化した仕組みの解明を目指している。

その研究は将来、根粒菌との共生能力をイネなど主要作物に与えることで、
食料問題や地球環境問題の解決に貢献すると期待される。

根粒菌と共生するマメ科植物に学ぶ

■ 進化史における革命

多くの植物は、カビやキノコ的一种 (真菌類) である菌根菌と共生することで、土壌中の水分やリン、ミネラルを効率よく吸収して利用している (図1)。しかし、バクテリア (細菌) の一種である根粒菌と共生して、窒素分が乏しい土壌でも盛んに成長できるのは、マメ科植物だけだ。

「根粒菌とマメ科植物の共生は生物進化における革命です」。そう語る林TLは、1997年からマメ科植物が根粒菌と共生する仕組みの解明に挑み続けてきた。なぜその共生は革命といえるのか。

生物はこれまでも、共生によって進化上の大きな革命を成し遂げてきた。

動物や植物のように、細胞内に核を持つ真核生物の祖先は、約20億年前に誕生した。このとき、酸素呼吸によってエネルギーを効率的につくる細菌が取り込

まれて共生し、ミトコンドリアという細胞小器官になったと考えられている。これが第一の革命だ。

およそ10億年前には一部の真核生物と共生した光合成細菌が葉緑体となり、植物の祖先が誕生。第二の革命だ。

さらに約4億5,000万年前、植物は水中から陸上へ進出。このとき菌根菌との共生が始まった。植物から光合成産物を得る代わりに、菌根菌は菌糸を地中に伸ばして水分やリン、ミネラルを吸収し、植物に供給する。この共生のおかげで植物は陸上のさまざまな場所へ生息範囲を広げることができたといわれる。

そして約6,000万年前、マメ科植物が、根粒菌と共生することで、空気中の窒素分子を利用できるようになった。

タンパク質やDNAなど生体分子の主要成分である窒素は、生物に欠かせない元素だ。空気中の分子の約80%は、2

個の窒素原子が三重結合で強く結び付いた窒素分子 (N_2) だ。植物を含む真核生物には、その三重結合を断ち切って生体分子を合成することはできない。大気中の窒素分子から、多くの生物が利用できるアンモニア (NH_3) をつくる「窒素固定」ができるのは、根粒菌を含む一部の細菌だけだ。

多くの植物は、太い主根から枝分かれした側根を発達させることで、地中のアンモニアや硝酸 (HNO_3) を吸収し、そこから窒素を取り出して利用している。しかし窒素分が乏しい土地では、成長することは難しい。

マメ科植物は、根に根粒という共生器官を形成し、そこに共生する根粒菌が窒素固定で合成したアンモニアを受け取ることで、窒素の乏しい土地でも成長することができるのだ (図2)。

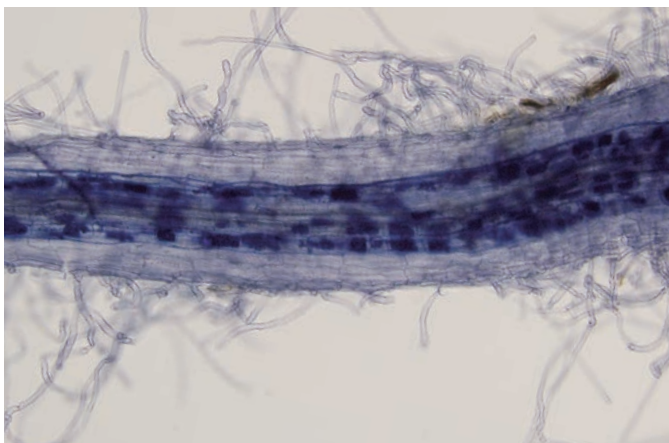
「根粒菌と共生することで、真核生物として初めて空気中の窒素分子を利用できるようになったのです。これは、真核生物が酸素呼吸や光合成を生命活動に利用できるようになったことに匹敵する劇的な変化で、第三の革命といえます」

■ なぜマメ科植物だけが根粒菌と共生できるのか？

根粒菌は土の中に単独で存在する間は窒素固定をせず、ほとんど増殖しない。根粒の細胞内に共生することによっ

図1 多くの植物の根に共生する菌根菌

大部分の陸上植物では、根に菌根菌が感染し、共生している。写真はマメ科植物ミヤコグサの根に感染するアーバスキュラー菌根菌を青く染色している。



林 誠 (はやし・まこと)環境資源科学研究センター
植物共生研究チーム チームリーダー

1966年、東京都生まれ。東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。博士(理学)。理研基礎科学特別研究員、大阪大学大学院工学研究科助手、ドイツ・ミュンヘン大学W2教授、農業生物資源研究所植物科学研究領域ユニット長、東京大学客員教授を経て、2014年より現職。



窒素固定を始めて増殖する。このとき、植物は光合成産物を根粒菌に与え、根粒菌はその光合成産物を利用して、大気中の窒素分子からアンモニアをつくり植物に与える、という共生関係を築くのだ。

前述のように、多くの植物は菌根菌とは共生するが、根粒菌とは共生できない。なぜ、マメ科植物だけが根粒菌と共生できるのか。「私はその謎を解明する研究を始めた1990年代後半、根粒菌ゲノムの解明が進み、窒素固定で働く遺伝子やマメ科植物との共生に必要な遺伝子の機能も分かり始めていました。し

かしマメ科植物側ではどの遺伝子が根粒菌との共生に必要なのかよく分かっていませんでした」

根粒菌とマメ科植物がどのように共生を始めるのかだけは分かっていた。マメ科植物の根から特定の物質が放出されると、根粒菌はその物質を感知して、菌側も自分の存在を知らせる物質を放出する。菌側から物質を受け取ったマメ科植物は根粒を形成。その根粒の細胞内に根粒菌が入り、窒素固定を始めるのだ。

1990年代後半以降、世界中の研究者の間で、薬剤処理などでマメ科植物のゲノムにランダムに変異を起こし作製した変異体の中から根粒菌とうまく共生できないものを見つけ、共生に必要な遺伝子を特定する研究が進められた。「共生に必要なさまざまな遺伝子が見つかりました。そのうち20個ほどが、根粒の形成初期に必要な遺伝子であること、そのほとんどが菌根菌との共生でも働く遺伝子であることが明らかになりました」

根粒菌と共生できない変異体の中には菌根菌とも共生できないものがあることから、両者には共生に必要な共通の遺伝子があることが以前から予想されていた。それら共通共生遺伝子が具体的にどの遺伝子か、次々と同定され始めたのだ。「私たちもいくつか同定しました。共通共生遺伝子が壊れたマメ科植物の変異体は、根粒菌とも菌根菌とも共生できません。イネにも共通共生遺伝子がありますが、それが壊れたイネは菌根菌と共生できません」

そこで共通共生遺伝子が壊れたマメ科植物の変異体に、イネの正常な共通

共生遺伝子を導入する実験が行われた。「すると、マメ科植物の変異体は菌根菌と共生するばかりか、根粒菌とも共生できるようになりました。これはとても不思議なことです。本来、イネは根粒菌とは共生しないのに、その遺伝子をマメ科植物に入れると根粒菌との共生においても機能したのです。このことは、共通共生遺伝子がマメ科とそれ以外の植物でほとんど違いがないことを示しています。マメ科植物は進化の過程で根粒菌との共生を始めるとき、菌根菌との共生に使っていた既存の遺伝子を流用したのです」

■ 進化の鍵を握る転写因子NIN

「生物の進化において、まったく新しい遺伝子ができることは基本的にはありません。手持ちの遺伝子を、従来とは異なる組み合わせで働かせることで、新しい機能が生まれることが多いといわれています」と林TL。

それでは、根粒菌との共生で既存の遺伝子を働かせるように指令を出している遺伝子、すなわち根粒菌と共生できるように進化した遺伝子は何か？

「それは、共通共生遺伝子ではなく、根粒菌との共生だけに必要な遺伝子ではないかと考えられます。根粒の形成初期に必要なおよそ20種の遺伝子のうち、そのような遺伝子は数個しかなく、その一つがNINです。私が理研に着任する以前、ドイツのミュンヘン大学に採用された2006年、NINという遺伝子に着目して研究を始めました。NINは1999年、根粒菌との共生に必要なマメ科植物の



図2 生育に大きな違いをもたらす根粒

根粒菌がない状態で育ったマメ科植物ミヤコグサ(左の2本)と根粒菌と共生した状態で育ったミヤコグサ。写真は窒素分を与えない土で生育させて4週間後の様子。根粒ができるかどうかで成長に大きな差が出る。

図3 *NIN*遺伝子を発現させて形成された根粒様構造
根粒菌がない状態でも転写因子*NIN*を発現させると根粒に似た構造ができる。*NIN*が根粒形成の鍵となる遺伝子であることが分かる。



遺伝子として、初めて報告されていましたが、2006年当時、*NIN*に関連する研究論文はほとんど発表されていませんでした」

なぜ*NIN*遺伝子に注目したのか。「*NIN*はその塩基配列から転写因子の遺伝子だと予測されていたことが大きな理由です」。転写因子とは、DNAに結合して特定の遺伝子の発現をコントロールするタンパク質だ。

根粒菌が放出する物質をマメ科植物が受け取ると、細胞内のシグナル伝達の結果、何らかの転写因子が働いて特定の遺伝子の発現のスイッチが入りタンパク質がつけられる。そのタンパク質の一部もまた転写因子として働き、さらに別の遺伝子が発現させる。このような遺伝子制御ネットワークにより、根粒をつくるのに必要な遺伝子が次々と発現すると考えられる。

「私たちは、*NIN*遺伝子が転写因子をつくることを実験で確かめました。さらに根粒菌がいなくても、*NIN*を発現させると根に根粒と似た構造ができることが分かりました(図3)。*NIN*は根粒形成に必要な遺伝子制御ネットワークの鍵因子だと考えています」

*NIN*と同じ起源を持つと考えられるほかの遺伝子は、マメ科以外の植物も持っていて、その一部は地中にある窒素分(硝酸)を利用するときに働くことが知られている。「しかしその遺伝子をマメ科植物に導入しても、うまく働きません。*NIN*が非マメ科植物が持つ遺伝子とは異なり、根粒菌との共生で働くように進化したことは明らかです」

図4 *ASL18*と*NF-Y*を発現させて形成された根粒(右)

*NIN*遺伝子が正常に機能しないミヤコグサ変異体では根粒はできず、根粒菌の感染が止まってしまう(左)。しかしその変異体で遺伝子*ASL18*と*NF-Y*を同時に発現させると根粒が形成され、根粒菌の感染が進む。根粒菌をオレンジ色に光らせて観察した。



■ 側根形成で働く遺伝子も 根粒形成に流用

林TLの研究グループは、根粒形成で働く遺伝子制御ネットワークを解明するために、発現のスイッチを*NIN*が直接オンにする遺伝子を探し、2013年に*NF-Y*という転写因子を突き止めた。*NF-Y*は全ての真核生物が持ち、さまざまな生命現象に関係していることが知られている。

「私たちはさらに、*ASL18/LBD16*(以下、*ASL18*)という転写因子も、*NIN*によって直接発現のスイッチがオンになり、根粒形成に働くことを示唆する実験データを得ました」

林TLは2014年、理研に植物共生研究チームを開設。征矢野 敬 研究員(現自然科学研究機構 基礎生物学研究所 准教授)らと*ASL18*の働きを詳しく調べる研究をさらに進めた。

そもそも根粒はどの器官から進化したものか。茎あるいは花に似ているという説もあったが、最も有力なのは側根を由来とする説だ。「マメ科植物に近縁なごく一部の植物は、根粒菌ではなく、窒素固定を行うフランキア(放線菌の一種)と共生しますが、このとき側根に似た構造の根粒ができるからです。しかし側根由来説を決定付ける証拠はありませんでした」

イネなど非マメ科植物も*ASL18*と起源を同じくする遺伝子を持つが、それは側根形成で働くことが知られている。

「マメ科植物のミヤコグサで*ASL18*遺伝子の働きを阻害した変異体をつくと、側根形成が抑制されました。さらに、二つの遺伝子、*ASL18*と*NF-Y*の機能が同時に欠損した変異体には根粒ができません。私たちは2019年、マメ科植物では、側根形成で働く*ASL18*が根粒形成にも流用されていることを確かめました。これは、根粒が側根の進化したものであることを裏付ける有力な証拠です」

さらに、マメ科植物の*ASL18*遺伝子には転写因子*NIN*が結合して発現のスイッチがオンになるDNA領域があるが、非マメ科植物の遺伝子にはその領域がないことも明らかにした。

「なぜマメ科植物だけが根粒菌と共生できるのか。その理由の一つは、既存の遺伝子に*NIN*結合領域ができることで、根粒菌との共生でも働くようになったからだと考えられます」

■ 進化を学び、進化に倣う

「私が根粒菌とマメ科植物の共生の仕組みの研究を続けてきたのは、進化における革命的な出来事だからという理由とともに、その仕組みをイネやコムギなどに導入できれば、窒素肥料の使用量を大幅に削減して、食料や地球環境の間

図5 ミヤコグサ 変異体の栽培

植物共生研究チームでは、さまざまな変異体を解析して、マメ科植物が根粒菌と共生する仕組みを探っている。



題解決に貢献できると考えたからです」

肥料の三要素と呼ばれる窒素・リン酸・カリウムは植物の成長に不可欠であり、中でも最も多く必要とされるのが窒素肥料だ。人工的な窒素肥料の主原料となるアンモニアは天然ガスなどを利用して、大気中の窒素分子と水素を高温・高圧下で化学反応させてつくる。その際に大量のエネルギーが消費され、二酸化炭素などの温室効果ガスが発生する。

「その上、土に施した窒素肥料のうち、植物が利用するのはせいぜい半分ほど。残りの一部は地中の細菌により一酸化二窒素などに変換され、大気中へ放出されます。その温室効果（地球温暖化係数）は二酸化炭素の約300倍。窒素肥料は製造と使用の両方で地球温暖化を進めてしまうのです」

さらに地中に残った窒素肥料の一部が水に溶けて河川や海に流れ込むと、富栄養化による赤潮の発生など環境汚染の原因となる。

イネやコムギなどの主要作物が大気中の窒素分子を利用できるようになれば、窒素肥料の使用量を大幅に減らすことができ、その分、温室効果ガスの排出量が削減され、河川や海の富栄養化も防ぐことができる。また、窒素分に乏しい土地で作物が育つようになれば、窒素肥料の購入が難しい途上国の食料問題の解決にも大いに役立つだろう。

「欧米では、大気中の窒素分子を利用できるオオムギやトウモロコシの開発を目指して複数の研究プロジェクトが進められています。ある研究グループでは、トウモロコシと共生する窒素固定細菌の

探索を進めています。別のグループは窒素固定の遺伝子を植物細胞に導入して、植物細胞が直接、窒素固定をできるようにする研究を行っています。それに対して私は、進化に学び、進化に倣う、という方針です。マメ科植物が根粒菌と共生できるように進化した仕組みを解明し、その仕組みをイネなどに導入して、根粒菌との共生能力を付加することを目指しています」

■ 根粒菌の感染や窒素固定が始まる謎

*NIN*遺伝子がうまく働かないミヤコグサの変異体では根粒はできない。「しかし、その変異体の根で転写因子のASL18とNF-Yを同時に働かせると、根粒ができて根粒菌の感染が進むことが分かりました」(図4)

では、イネの根で、転写因子ASL18とNF-Yを同時に働かせると根粒はできるのか。「それはまだ分かりません。二つの転写因子がさらにさまざまな遺伝子の発現スイッチをオンにして根粒ができます。そのときに働く遺伝子の一部がイネにはなかったり、あっても働かなかつたりする可能性があります。その場合、何が足りないのかマメ科植物と比較しながら確かめていく必要があります」

たとえイネに根粒ができたとしても、それだけでは窒素固定を利用できるようにはならない。「そもそも根に根粒菌が感染するのに必要なマメ科植物側の遺伝子は、まだあまり分かっていません。*NIN*は共生を始める最初の段階である感染にも重要な遺伝子だと考えられます。私たちは現在、*NIN*を手掛かりに

ミヤコグサのさまざまな変異体から、根粒菌の感染に働く遺伝子を探っているとところです」(図5)

根に根粒菌が感染して根粒ができたとしても、根粒の細胞の中に根粒菌が入っていく必要がある。「たとえ細胞の中に入ったとしても、根粒菌が窒素固定を始めるとは限りません。根粒菌が植物の細胞に入る仕組みや、窒素固定を始めるのに必要な条件など、解明すべきことはまだまだたくさん残されています」

■ 理研内で共生をキーワードに

理研には、ヒトの健康や病気と腸内細菌の関係を探る研究や、シロアリが腸内に細菌や原生動物を共生させて木片に含まれるセルロースを糖に効率よく分解する仕組みの研究など、生物の共生戦略を探っている研究チームが複数ある。それらが組織横断的に集結した「共生生物学プロジェクト (iSYM)」が2018年に始動し、多様な共生戦略を制御し、利用することを目指している。

「互いの研究成果を発表するミーティングが定期的に開かれていて、大いに刺激を受けています。マメ科植物の共生戦略の解明を応用へ結び付けるだけでなく、進化と共生の理解につなげたいですね」

ヒトの健康から生物進化、バイオテクノロジーまで、共生は重要なキーワードとなっている。林TLらの研究は、さまざまな生物の共生戦略の解明に大きな示唆を与えるはずだ。

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

恐竜大好き少女と科学のしごと

高橋涼香 たかはし・すずか

生命機能科学研究センター
センター長室 高度研究支援専門職

子どものころから研究者になりたかった。恐竜を掘るハカセになりたかった。きっかけは『きょうりゅうのはかば』(たかし よいち 作) という一冊の本。親の仕事の関係で中国に住むことになり、そのときに持っていくために両親が適当に買いあさった大量の本の中にたまたまあった一冊である。これを小学1年生のときに読んで、すっかり恐竜に魅了された。中国各地を旅行するたびに博物館を訪れ、惜しげもなく展示されている骨や卵や足跡の標本を飽きることなく眺めていた(写真1)。でも根気ないし手先は器用じゃないしうっかり屋なので、繊細な発掘は向いていなさそうだなとも感じていた。だから、小学6年生の夏に映画『ジュラシック・パーク』を見たとき、恐竜に関する仕事って発掘だけじゃないんだな、ほかにもあるかもしれない、と思った。

■
中学生のときに行った恐竜展で、がんにかかっていたかもしれない恐竜の化石を見た(でも今調べたら、恐竜の腫瘍に関する最初の論文が2016年とあり、この記憶の信頼性が揺らいでいる……)。ちょうどそのころ、大好きな祖父が非常にまれな悪性リンパ腫を患っていたので、がんってヒトも恐竜もかかるんだ! 何で爬虫類(当時はトカゲだと思われていた)と哺乳類が同じ病気にかかるの!? と衝撃を受けた。結局祖父はそれが原因で亡くなってしまったので、大学ではがんを治す方法ではなく、なぜがんができるのかを研究しようと思った。でも研究は予想外の結果が出ることも多い。予想外の結果を追ううちに、いつしか興味はがんからアレルギーや自己免疫疾患に移っていった。恐竜の免疫システムはどうなっていたのかなあ、アレルギーもあったかもしれないなあ、とか考えながら。

■
自己免疫疾患は、細菌やウイルスから体を守るための免疫システムが、暴走して自分の体を攻撃してしまう状態である。正常な身体を破壊してしまうほど強力なシステムなのに、何で体の中にできるがんという異物を完全にやっつけ



写真1・恐竜大好き少女 in China。これが……

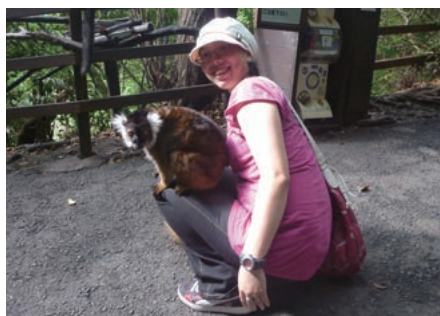


写真2・……こうなった。クロキツネザルを膝に乗せてドヤ顔の筆者 in 長崎バイオパーク。

ることができないんだ? そんな免疫の謎に研究者として挑戦する日々。そのころ、二十歳を超えてなお足しげく通っていた恐竜展で、「恐竜の研究って、化石を調べたりするだけじゃなくて、研究者がどういうことをしているのかを知ってもらいたいこともひっくるめて、恐竜の研究なんです」という話を聞いた。なるほど、実際に研究するだけじゃなくて、研究について話をする仕事もあるのか! 恐竜に限らず広く生物の研究について話をするのは楽しそうだ。こうして、私は研究についてしゃべる仕事にたどり着いた。

■
普段は理研の見学に訪れた人々に、最新の研究成果を解説したり、研究で活躍する生き物を紹介したりしている。時々高校生に、なぜ今の仕事を選んだのですか? と聞かれて、自分の話をしたりもする。いろいろな将来の夢を思い描いているであろう若者に、こんな紆余曲折の話なんて面白いのかなあと悩んだこともあった。でも、今の自分も、子どものころ思い描いていた自分と懸け離れているようで、意外と思いきおりのような気もする。参考になることがカケラでもあればいい。しかも、まだ先がある。次は何が自分の仕事にヒントをくれるのか、今からとても楽しみだ。



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。

●問合せ先

理研 外部資金室 寄附金担当
Tel : 048-462-4955
Email : kifu-info@riken.jp



<https://www.riken.jp/support/>