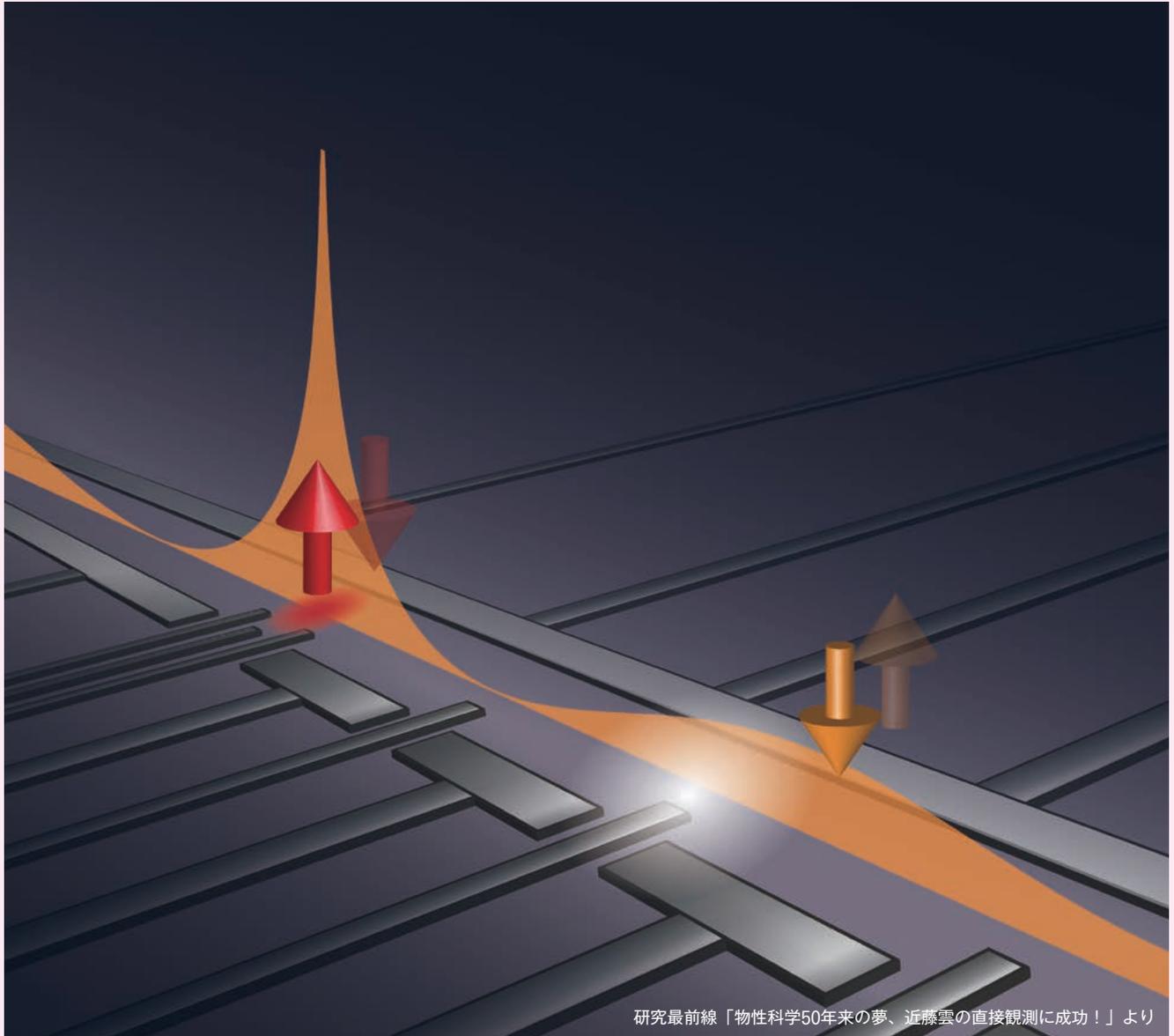


# RIKEN NEWS

No. **471** 2020 **9**



研究最前線「物性科学50年来の夢、近藤雲の直接観測に成功！」より

02 **研究最前線**

## 物性科学50年来の夢、 近藤雲の直接観測に成功！

06 **研究最前線**

## ファーマコゲノミクスで 薬の使い方が変わる

10 **FACE**

植物の巧妙な成長制御  
その仕組みを探る研究者

11 **TOPICS**

- ・西村康稔 経済再生担当大臣らが  
計算科学研究センターを視察
- ・「オンラインで会える！最先端の科学」  
横浜地区一般公開
- ・新研究室主宰者の紹介

12 **原酒**

優駿の生産を夢見て

電気抵抗など物質の性質を左右する「近藤雲」の空間的な広がりを計測することは、過去50年間、世界中の研究者がさまざまな方法で挑んできたが、成功には至らなかった。創発物性科学研究センター（CEMS）量子電子デバイス研究チームの山本倫久チームリーダー（TL）らは2020年、独自の実験法を考案し、ついに近藤雲の直接観測および、その空間的な広がりの計測に成功した。近藤雲とは何か。その観測は、物理学にどのような発展をもたらすのか。

# 物性科学50年来の夢、近藤雲の直接観測に成功!

## ■ 極低温で形成される近藤雲

通常、金属の電気抵抗は、温度が下がるほど小さくなる。「電気抵抗とは、電子の流れにくさのことです。金属を構成する原子から離れて動き回る伝導電子（自由電子）は、原子などの合間を縫うように進みますが、温度が高いほど大きく振動する原子などが障害物となって電子が流れにくくなります。逆に、温度が下がるほど原子の振動が小さくなるため、電子が流れやすくなって電気抵抗が減少するのです」と山本TLは解説する。

1930年代、不思議な現象が見つかった。銅などの金属中に、鉄やマンガンといった磁石の性質を持つ磁性不純物が微量に点在していると、温度が下がるに

つれて減少していた電気抵抗が、10K（約-263℃）ほどを境に上昇に転じることが分かったのだ（図1）。

なぜ、極低温で電気抵抗が上昇に転じるのか。1964年、日本の物理学者である近藤 淳 博士が、その謎を理論的に解明した。低温になると、磁性不純物を中心に特殊な障害物が形成され、それにより電子が流れにくくなり、電気抵抗が増大することを明らかにしたのだ。その障害物が「近藤雲」である。

金属には、原子に束縛されている電子と自由に動き回る伝導電子があるが、近藤雲は、磁性不純物を中心に伝導電子が球状に結合して形成される（図2）。

その結合には、電子の持つスピンとい

う自転に似た性質が働いている。電子はスピンによって小さな磁力を持つ。自転に右回りと左回りがあるように、スピンはアップとダウンの二つの向きを持つ。ほとんどの原子では、原子内を動き回る電子のスピンのアップとダウンが打ち消し合って全体としてはほとんど磁力を持たない。一方、鉄など一部の元素の原子は、いくつかの電子スピンのアップあるいはダウンにそろって磁力を持つ。

近藤雲は、磁性不純物の電子スピン（局在スピン）の周りに、伝導電子のスピンの逆向きに結合することで形成される。「局在スピンは伝導電子の逆向きのスピンによって打ち消されます。局在スピンは近藤雲に覆い隠され、遮蔽される

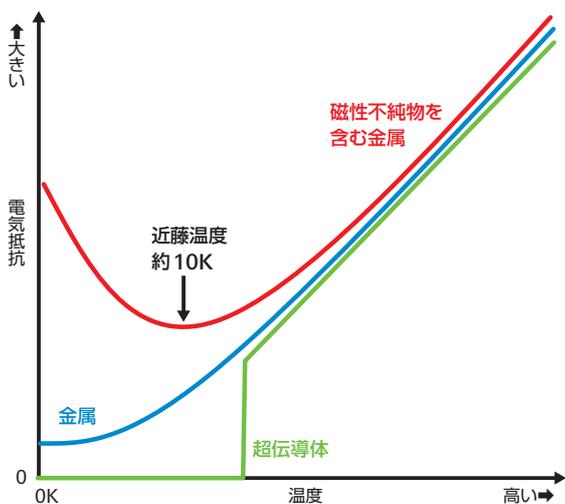


図1 金属の電気抵抗

磁性不純物が点在する金属の電気抵抗は、約10Kを境に減少から上昇に転じる。電気抵抗が上昇に転じる温度は、近藤雲ができる「近藤温度」に等しい。

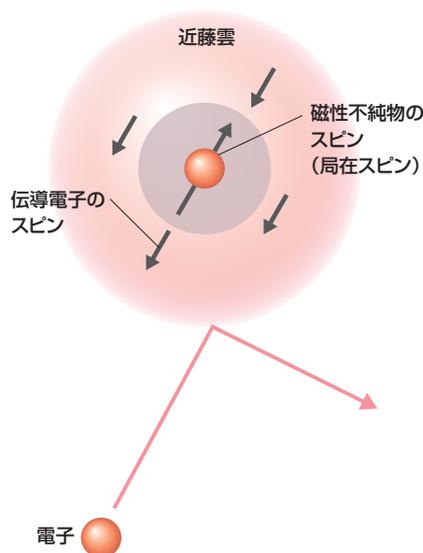


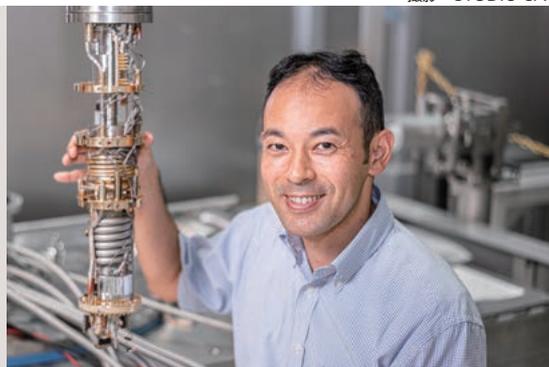
図2 近藤雲

約10Kになると、磁性不純物のスピン（局在スピン）と、その周囲の伝導電子のスピンの結合して、球状の近藤雲が形成される。そのとき、局在スピンのアップ（ダウン）ならば伝導電子のスピンはダウン（アップ）という逆向きの関係の「量子もつれ」状態となる。温度が約10Kからさらに低下しても、近藤雲の大きさは変わらず、雲の範囲内に存在する伝導電子の数は一定だが、局在スピンと結合する伝導電子の割合が増えることで雲の密度が高くなり、電気抵抗が上昇する。

**山本倫久** (やまもと・みちひさ)

創発物性科学研究センター  
量子電子デバイス研究チーム  
チームリーダー

1976年、静岡県生まれ。博士(理学)。東京大学大学院理学系研究科物理学専攻博士課程修了。東京大学大学院工学系研究科理工学専攻 講師などを経て、2017年、理研創発物性科学研究センター 統合物性科学研究プログラム 量子電子デバイス研究ユニット ユニットリーダー。2020年より現職。



近藤雲を観測する実験系を格納する装置を手に。

のです」

10Kほどで形成された近藤雲はまだ密度が低く、雲の隙間から局在スピンの見え隠れしているような状態だ。さらに温度が下がるにつれて、雲の大きさは変わらないまま、密度が高くなり、絶対零度(0K=-273.15℃)で局在スピンは完全に覆い隠される。そして近藤雲の密度が高くなるほど電子の流れが妨げられるため、電気抵抗は上昇する。

### ■ 電子のさざ波で近藤雲を観測

近藤雲の形成に関する理論は1970年代にほぼ完成し、磁性不純物を含む金属の電気抵抗の基本的な振る舞いが理解されるようになった。しかし実験による検証となると、近藤雲が形成される間接的な証拠があるのみで、近藤雲を直接観測することも、空間的な広がり(大きさ)を計測することも、世界中の科学者が50年にわたりさまざまな手法を駆使して挑んだが、成功に至らなかった。

2020年3月、山本TLらはずいに近藤雲の直接観測に成功し(図3)、『Nature』に発表した。いったいどのような手法で観測に成功したのだろうか。

前述のように、磁性不純物の局在スピンと伝導電子のスピンは逆向きの関係で結合する(図2)。このような特定の関係で結合することを「量子もつれ」と呼ぶ。量子もつれはとても壊れやすく、物質の温度が高いときには量子もつれ状態が保たれないため近藤雲はできない。

「観測するだけで近藤雲の量子もつれは壊れてしまいます。それが近藤雲の直接観測を難しくしてきた主な原因の一つ

です。私たちは、近藤雲を壊さない“電子のさざ波”を用いることにしました。それは今まで、誰もやったことのない独自の手法です」。山本TLは成功の要因をそう説明する。

「近藤雲の中で電子のさざ波を起こすと近藤雲を形成する伝導電子が干渉して、近藤温度が高くなったり低くなったりと変調されます。それを計測することにした」

近藤温度とは、結合のエネルギーを温度に換算した値で、局在スピンと伝導電子が量子もつれで結合する強さを表す指標となる。

「量子もつれ状態が生成され、電気抵抗が上昇に転じる温度、つまり近藤雲ができる温度が近藤温度です。結合が強いほど、高い温度でも量子もつれが保たれます。しかし、雲の密度の高いところ

で電子のさざ波を起こすと近藤雲は大きな影響を受けて、近藤温度、つまり結合の強さが大きく揺らぎます。逆に雲の密度が低いところや、雲の外側でさざ波を発生させても、近藤雲はあまり影響を受けずに、結合の強さはほとんど変わりません。近藤温度の変調の大きさから、近藤雲内部のそれぞれの場所における密度が分かるのです」

山本TLらは、電子のさざ波で近藤雲の広がりを観測するために、独自の実験系を設計し、自ら作製した。「通常の近藤雲は局在スピンを取り囲むように形成されます。それでは観測が難しいので、人工原子を利用して観測しやすい近藤雲をつくり出すことにしました。それが、私たちが観測に成功したもう一つの要因です」

人工原子とは何か。1990年代半ば、

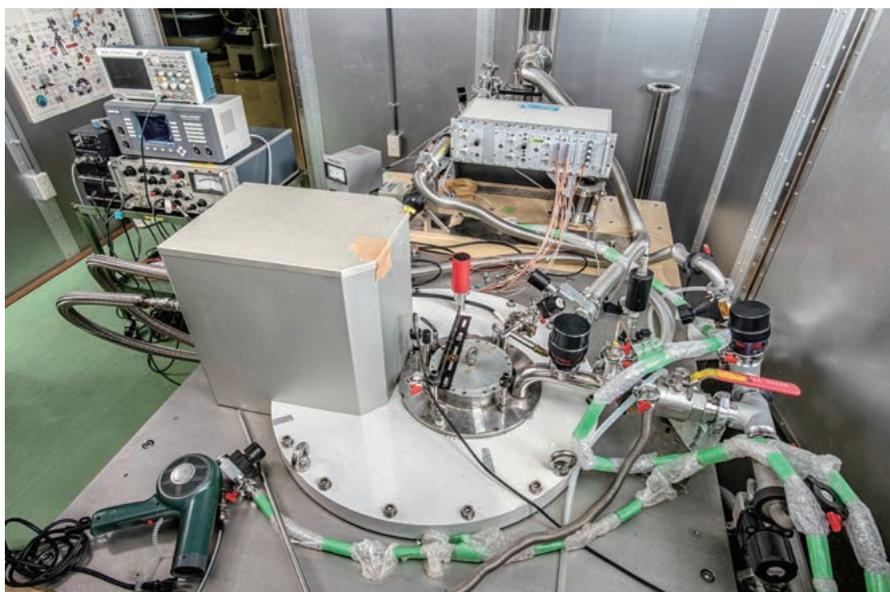


図3 近藤雲の直接観測に成功した装置群

手前の円形のふたが付いた冷凍機に近藤雲を観測する実験系を入れて、奥の測定器で計測する。

撮影：STUDIO CAC

関連情報

●2020年3月12日プレスリリース

独自の実験系で近藤雲の空間的な広がりを初めて観測

樽茶清悟 博士（後に東京大学教授、現 CEMS 副センター長）は、半導体上につくった小さな領域に電子を閉じ込めて、原子の中を回る電子と同様の状態をつ

り出した。それが人工原子だ。

山本TLらは、図4のように人工原子に局在スピンを閉じ込めて、そこから一方向だけに延びた特殊な近藤雲をつくり

出した。「そして、局在スピンからの距離が異なる3カ所の電極で電子信号による電子のさざ波を発生させました。温度と電気抵抗の関係を調べると、近藤温度の変調の大きさが分かります。3カ所の電極それぞれによる変調の大きさから、その電極の位置における雲の密度を導き出しました」

近藤雲の大きさや密度分布は全方向に一樣に広がっているため、どの方向を切り取っても変わらない。一方向の近藤雲を観測すれば、球状の近藤雲の広がりが分かるのだ。

「私たちの実験系では、局在スピンと伝導電子との結合の強さ、すなわち近藤温度を電氣的に制御することで、雲の大きさを変えることもできます。雲の大きさは電子のさざ波がない状態での近藤温度だけで決まります。一方、雲の形状は普遍的で、近藤温度などによらず、いずれの近藤雲でも同じです。観測により、雲の密度は中心部では高く、周辺部では低くなっていることが分かりました。近藤雲の大きさだけでなく形（密度分布）の計測にも成功したのです」（図5）

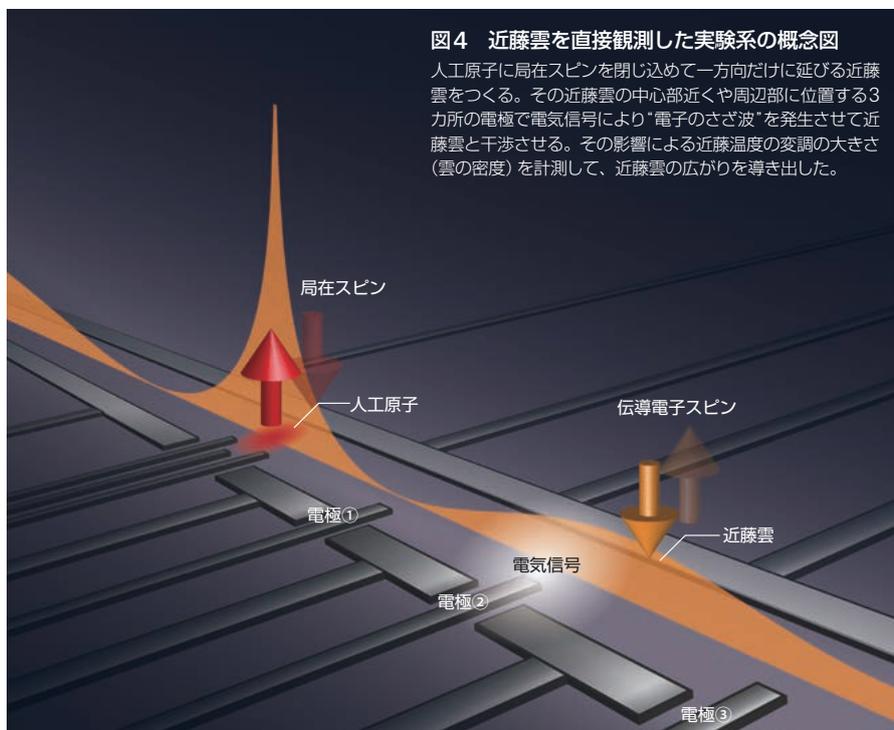


図4 近藤雲を直接観測した実験系の概念図

人工原子に局在スピンを閉じ込めて一方向だけに延びる近藤雲をつくる。その近藤雲の中心部近くや周辺部に位置する3カ所の電極で電気信号により“電子のさざ波”を発生させて近藤雲と干渉させる。その影響による近藤温度の変調の大きさ（雲の密度）を計測して、近藤雲の広がりを導き出した。

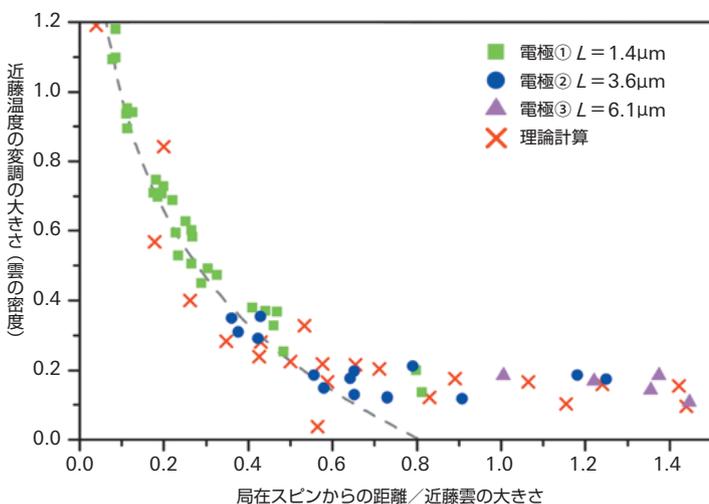


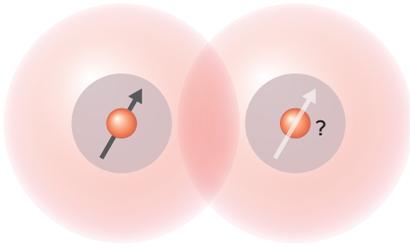
図5 近藤雲の広がりの計測データ

中心部で雲の密度が高く、周辺部には密度の低い雲が広がっていることが分かった。局在スピンからの距離(L)が異なる三つの電極で電子のさざ波を発生させて計測したデータ。横軸の数値は、局在スピンからの距離を近藤雲の大きさと割った値。近藤雲の大きさにかかわらず、形状は全ての近藤雲で同一であるため、全データ点が一つの曲線上に乗る。計測データは理論計算値と一致した。

近藤雲で量子コンピュータを操る

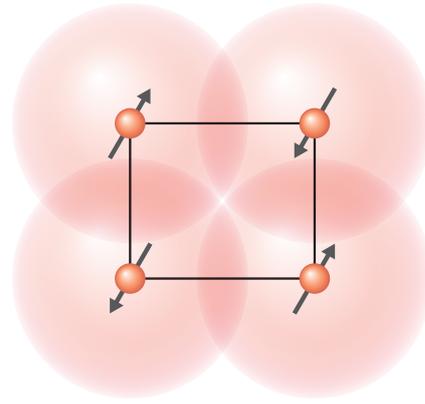
山本TLらが計測した近藤雲の広がりは、近藤博士の理論の予測どおりだった。「しかし近藤博士の理論でもよく分かっておらず、これから観測によって確かめるべきことがあります。二つの近藤雲が重なったとき、それぞれの局在スピンの互いにどちらを向くかで」（図6）

山本TLらは現在、それを調べるとともに、局在スピンの相対的な向きを任意



**図6 二つの近藤雲を重ねる**

二つの近藤雲が重なると、離れた局在スピ間に相互作用が生じるが、それぞれの局在スピ間に互いにどちらを向くかは複雑な問題である。



**図7 近藤雲を利用した量子シミュレーター**

伝導電子の波で近藤雲を操作し、量子もつれ状態にある局在スピ同士が相互作用する実効的な距離や結合の強さ、スピンの向きとの関係を自在に操作できる量子シミュレーターを実現することを、山本TLらは将来の目標に定めている。

に変える実験を計画している。

「近藤雲内部の伝導電子の波を操作することで、二つの局在スピをアップあるいはダウンにそろえたり、一方がアップなら他方はダウンにしたりと、任意の状態で結合できるでしょう」

半導体にできる近藤雲のサイズは数千nm（数μm）と、人工原子など半導体素子の一般的なサイズ（数十nm～数百nm）よりも大きいことを、山本TLらは確かめている。「近藤雲を利用すれば、半導体素子のスケールで遠くに離れた二つの局在スピを量子もつれ状態にできる可能性があります。その手法は量子コンピュータにも応用できるでしょう」

量子コンピュータは、問題によっては従来のスーパーコンピュータをはるかにしのぐ速度で計算できると期待されている。従来のコンピュータは、0と1という二つの数値を表すビットを操作して計算を行う。そのビットで一度に表現できるのは、0か1のどちらか一方だ。量子コンピュータの特徴は、0と1の両方を同時に表現できる量子ビットを演算に用いる点だ。

その実現のために、光や超伝導回路など、いくつかの方式の量子ビットの開発が進められている。前出の樽茶 副センター長らは、人工原子を用いた電子スピ方式の量子ビットの開発で世界をリードしている（『理研ニュース』2019年10月号「特集」）。電子スピ方式は、人工原子に閉じ込めた電子スピのアップとダウンを0と1に対応させた量子ビットだ。

量子ビットで計算を行うには、一方の量子ビットがアップならば、他方の量子

ビットはダウンといった任意の関係で量子もつれ状態をつくる必要がある。しかし電子スピ方式では、離れた量子ビット間で量子もつれをつくるのが難しいという大きな課題がある。「電子スピ方式の量子ビットの周りに近藤雲をつくり、伝導電子の波を変調させて近藤雲を操作すれば、離れた量子ビット間で量子もつれをつくることができるでしょう。それは、電子スピ方式の量子ビットを操作する、まったく新しい手法です」

近藤雲を観測・操作する技術は、電子スピ方式の量子コンピュータの開発にブレークスルーをもたらす可能性もあるのだ。

### ■ 近藤雲で電子状態をデザインする

「東京大学の理学部4年生のとき、ほかの人が作製した物質をもらってきて、面白い性質があるかどうか計測する研究に携わりました」と山本TLは振り返る。「その研究自体は非常に面白く、近藤雲も、そのとき初めて知りました。しかしその後、大学院では樽茶先生が主宰していた研究室に入りました。1999年のことです。人工原子のように、自分の手で設計・作製した装置で電子の状態をデザインして、それを計測する研究に魅力を感じたからです」

樽茶研究室では、2000年ごろから電子スピ方式の量子ビットの開発を本格的に開始した。「研究室の主流は量子ビットの研究になりましたが、私はそれとは異なる研究を行いました。樽茶先生が考えもしないことをやりたいと、別の研究テーマを選んだのです。そのような非主

流の研究を進める学生や研究員に対しても樽茶先生はしっかりと指導してくださいました。けれど、別の研究をしていた間も、樽茶研究室の多くの人たちが進めていた量子コンピュータのことは私の頭の片隅にずっと引っ掛かっていました」

近藤雲を観測・操作する技術は、量子コンピュータの開発だけでなく、超伝導の研究にも役立つ可能性がある、と山本TLは語る。「これまでの研究により、近藤雲が格子状に並ぶ超伝導物質は、電気抵抗がゼロになる温度が高いことが知られています。しかし、それがなぜかは、よく分かっていません。私たちの観測技術を発展させることで、近藤雲と超伝導の因果関係を調べることができるかもしれません」

山本TLは、さらに将来を見据えている。「近藤雲を電子の波で操作することで、複数の局在スピ同士が相互作用する実効的な距離や結合の強さ、スピンの向きとの関係を自在にデザインして、物質にどんな性質が現れるのか実験する装置『量子シミュレーター』の実現を目指したいと思います（図7）。局在スピの向きや遮蔽具合を1カ所変えるだけで、物質全体の性質ががらりと変わることがあります。近藤雲を利用した量子シミュレーターにより、物理学の理論を検証したり、今の理論では説明できない現象を見つけたりすることができるようになるでしょう」

近藤雲の直接観測に成功した山本TLらの独自技術は、物理学に新たな飛躍をもたらす可能性を秘めている。

（取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト）

生命医科学研究センターのファーマコゲノミクス研究チームでは、薬の効果や副作用に関わっている遺伝子を次々と突き止めてきた。遺伝情報に基づいて個人ごとに治療効果が高い薬を選び、副作用を回避できる時代が、間もなくやって来る。患者に還元できない研究では意味がない——それが<sup>むしろだ</sup>菟田泰誠チームリーダー（TL）の信条だ。ファーマコゲノミクス研究の最前線を紹介しよう。

## ファーマコゲノミクスで薬の使い方が変わる

### ■ ファーマコゲノミクスとは？

「同じ薬を服用したのに、自分には効かず、ほかの人には効く。ある薬を飲むと気分が悪くなった、じんま疹が出た。そんな経験はありませんか」と菟田TLは問い掛ける。「薬の効果や副作用の個人差は、遺伝子の違いと関連していることが分かってきました。遺伝子の塩基配列は全員同じではなく、遺伝子多型といって個人ごとに違っている部分があるのです。私たちファーマコゲノミクス研究チームは、薬の効果や副作用に関わっている遺伝子多型や変異を突き止め、患者さんが持っている遺伝子型に基づいて有効な薬を選んだり副作用を事前に予測して回避したりできる、一人一人に

とって最適な医療を実現することを目指しています」

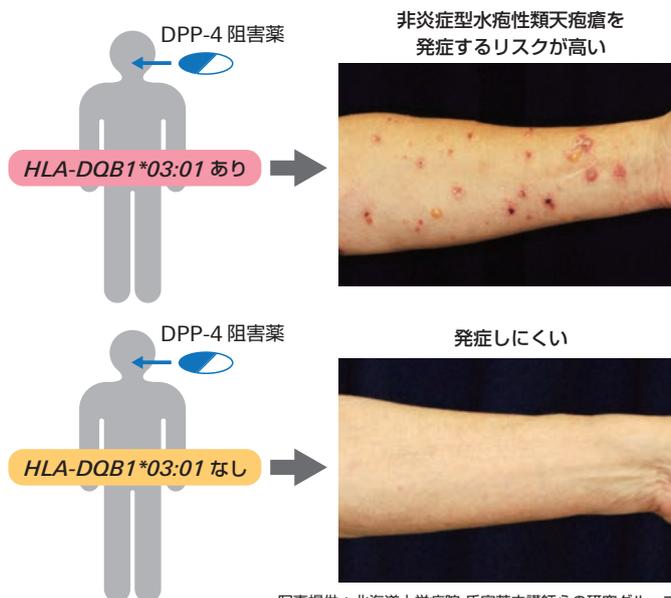
研究チーム名にもなっているファーマコゲノミクスとは、「薬の」という意味の接頭語ファーマコと、遺伝情報の研究を意味するゲノミクスを合わせた言葉で、ゲノム薬理学と訳される。「ファーマコゲノミクスの研究が世界的に盛んになったのは2000年ごろからですが、日本で投薬前の遺伝子検査が保険適用されているものは、まだ2種類しかありません。世界を見ても、一般化しているとは言えないのが現状です。安全で最適な薬を使えることは患者さんにとって大きなメリットになりますから、ファーマコゲノミクスの有用性への理解を促進し臨床

現場への導入につなげていく必要があると考えています」

2020年8月現在、投薬前の遺伝子検査が保険適用されているのは、抗がん剤イリノテカンの副作用発現に関わる *UGT1A1* 遺伝子と、炎症性腸疾患やリウマチ性疾患の治療薬アザチオプリン<sup>アザチオプリン</sup>の副作用発現に関わる *NUDT15* 遺伝子の2種類である。ただし、がんの治療では、遺伝子検査に基づいた薬の選択が保険適用で広く行われている。「がん治療の場合は、がん細胞だけで起きている遺伝子の塩基配列の変異を調べ、その遺伝子変異に対して効果が期待できる薬を使用します。一方、私たちが注目しているのは、正常細胞の遺伝子に見られる多型や変異と薬の効果や副作用との関わりです。がん細胞の遺伝子変異は後天的に起きたもので子孫に継承されませんが、正常細胞に見られる遺伝子多型や変異は生まれ持ったもので子孫に継承されます。そのような違いから、がん治療の場合は体細胞遺伝子検査、ファーマコゲノミクスの場合は生殖細胞系列遺伝子検査と呼んで区別しています」と菟田TLは説明する。

図1 糖尿病の治療薬 DPP-4阻害薬の服用によって生じる非炎症型水疱性類天疱瘡

*HLA-DQB1\*03:01*という型を持っている人は、DPP-4阻害薬の服用によって非炎症型水疱性類天疱瘡を発症するリスクが高くなる。*HLA-DQB1\*03:01*を持っていない人は、DPP-4阻害薬を服用しても非炎症型水疱性類天疱瘡を発症しにくい。



写真提供：北海道大学病院 氏家英之講師らの研究グループ

### ■ 糖尿病の薬で皮膚の難病を発症するリスク因子を発見

菟田TLは「ファーマコゲノミクス研究で大切なのは、成果を患者さんに還元すること」と強調する。そのための第

**庭田泰誠** (むしろだ・たいせい)

生命科学研究センター  
ファーマコゲノミクス研究チーム  
チームリーダー

1963年、石川県生まれ。金沢大学大学院薬学研究科修士課程修了。博士（薬学）。アボットジャパン創業研究本部勤務を経て、2003年、理研遺伝子多型研究センター 研究員。ゲノム医科学研究センター、統合生命医科学研究センター チームリーダーを経て、2018年より現職。



一歩が、薬の効果や副作用に関わっている遺伝子多型や変異を突き止めることである。

2017年には、北海道大学と共同で糖尿病の治療薬DPP-4阻害薬の副作用に関わる遺伝子型を発見した。この薬を服用すると水疱性類天疱瘡を発症することがある(図1)。それは、自らの免疫が皮膚のタンパク質を攻撃してしまうために全身の皮膚や粘膜に水ぶくれやただれ、赤い発疹が生じる自己免疫疾患で、厚生労働省の指定難病の一つだ。水疱性類天疱瘡には、赤い発疹が多い炎症型と少ない非炎症型があり、DPP-4阻害薬の服用によって生じるのは主に非炎症型である。

DPP-4阻害薬の服用によって非炎症型水疱性類天疱瘡を発症した患者の86%がHLA-DQB1\*03:01というHLA(ヒト白血球型抗原)遺伝子の型を持っていた。日本人集団でこの型を持っている人は18%である。それと比較すると統計的に有意に高頻度であることから、HLA-DQB1\*03:01を持っている人は、

持っていない人に比べて、DPP-4阻害薬を服用したときに水疱性類天疱瘡を発症するリスクが高くなることを示している。糖尿病患者がDPP-4阻害薬を服用する前にHLA遺伝子の塩基配列を調べ、HLA-DQB1\*03:01を持つ患者は別の治療薬を使うことで副作用を回避できるようにすると期待されている。

■ **サルファ剤による重症薬疹のリスク因子を発見**

2020年1月には、国立医薬品食品衛生研究所などと共同で、サルファ剤を服用した際に発症する重症薬疹に関わる遺伝子を発見した。サルファ剤とは、スルホンアミドという化学構造を持つ薬の総称である。抗菌薬や抗リウマチ薬として広く使用されているが、服用した患者で皮膚や目、口などの粘膜に発疹が現れることがある。薬の服用による発疹を薬疹といい、副作用の中でも頻度が高い。薬疹が出現したらすぐに薬の服用を中止すれば、多くはそれで回復する。しかし、サルファ剤の場合、服用を中止し

ても重症化して重篤な後遺症が残ったり死亡したりすることがあり、大きな問題となっていた。

サルファ剤によって重症薬疹を発症した患者の67%がHLA-A\*11:01という型を持っていた(図2)。日本人集団でこの型を持っている人は17%である。保有率の大きな差は、HLA-A\*11:01がサルファ剤の服用による重症薬疹の発症と関連していることを示している。この型を持っていると、サルファ剤の服用によって重症薬疹を発症するリスクが、持っていない人に比べておよそ10倍になることが分かった。サルファ剤の服用によって重症薬疹を起こしやすい患者を事前に予測し、副作用の回避を可能にする大きな成果である。

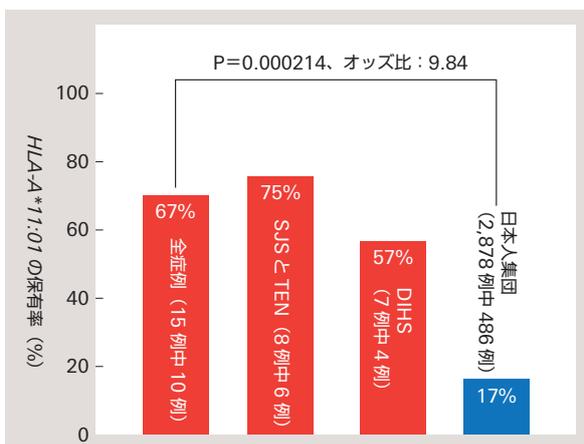
■ **服用前の遺伝子検査によって薬疹の発症率が半減できる**

「副作用に関わっている遺伝子多型・変異を突き止めても、すぐに患者さんの役に立つわけではありません。薬を服用する前に患者さんの遺伝子型を調べ、その結果に基づいて薬を使い分けると副作用を回避できる確率が上がる、という臨床的な有用性を実証する必要があります。有用性が認められて、臨床の現場で使われ、保険適用されて初めて、研究成果を患者さんに還元できたと言えます。そのために私たちは、「前向き臨床研究」を二つ実施しました」

前向き臨床研究とは、対象となる集団を分けて異なる治療や投薬を行い、将来どのように変化するかを追跡調査する方法をいう。これに対して医療機関に保

図2 サルファ剤による重症薬疹患者におけるHLA-A\*11:01の保有率

サルファ剤の服用によって重症薬疹(全症例、皮膚粘膜眼症候群[SJS]と中毒性表皮壊死融解症[TEN]、薬剤性過敏症候群[DIHS])を発症した患者におけるHLA-A\*11:01という型の保有率はいずれも、日本人集団における保有率と比較して統計的に有意に高頻度である。HLA-A\*11:01を持っていると、サルファ剤の服用によって重症薬疹を発症するリスク(オッズ比)が、持っていない人に比べて9.84倍になる。P値は、ある試験において偶然に二群間の差が生じる確率。P値が小さいほど、二群間の差が生じている可能性が高いことを意味する。



	薬疹あり	薬疹なし	合計
GENCAT study	23例 (2.0%)	1,107例 (98.0%)	1,130例
バイオバンク・ ジャパンのデータ	44例 (3.4%)	1,268例 (96.7%)	1,312例
過去の症例			
JMDC 健康保険組合 レセプトデータ	610例 (5.1%)	11,450例 (94.9%)	12,060例

図3 てんかん治療薬カルバマゼピンによる薬疹の発症頻度

前向き臨床研究「Genotype-Based Carbamazepine Therapy (GENCAT) study」では、カルバマゼピンを投与予定の患者1,130人を対象に遺伝子検査を行い、HLA-A\*31:01を持っていない患者にはカルバマゼピンを、持っている患者には代替薬を投与した。薬疹の発症頻度は2.0%であった。遺伝子検査による薬の使い分けを行っていない過去の症例のデータ(3.4%と5.1%)と比べると、薬疹の発症頻度は減少している。

管されている患者のカルテや組織標本などを用いて治療の結果を調査する方法が、後ろ向き臨床研究だ。前向き臨床研究の方が、信頼性の高い結果が得られるとされている。

一つ目の前向き臨床研究は、てんかん治療薬カルバマゼピンの使用における遺伝子検査の有用性の検証である。カルバマゼピンを服用すると、薬疹が3.7~13%と高い頻度で起きて、一部は重症化することが知られている。薮田TLらは2011年、カルバマゼピンの服用による薬疹の発症にはHLA-A\*31:01という型が関わっていることを明らかにした。この遺伝子型を持っていると、カルバマゼピンの服用によって薬疹を発症するリスクが、持っていない人に比べて9.5倍になる。

薮田TLは2012年、全国18医療機関、36病院と共同研究グループを立ち上げ、カルバマゼピンの投与が必要な患者1,130人を対象に遺伝子検査を行った。HLA-A\*31:01を持っていない患者にはカルバマゼピンを投与し、持っている患者にはカルバマゼピン以外の薬を投与。その後8週間にわたって薬疹が発症するかどうかを追跡した。

8週間の追跡期間でカルバマゼピンによる薬疹が発症した患者は23例、対象全体の2.0%だった(図3)。知りたいのは、遺伝子検査に基づいて薬の使い分けを行っていない場合と比べて、この値は高いのか低いのかということだ。これまでのカルバマゼピンによる薬疹の発症率を国内の過去の医療データで見ると、バイオバンク・ジャパンのデータでは

3.4%、株式会社JMDCが有する健康保険組合レセプトデータでは5.1%である。遺伝子検査を行って薬を使い分けた場合の薬疹の発症率は2.0%だから、およそ半分に減っている。

「カルバマゼピンを投与する前に遺伝子検査を行い、その結果に基づいてカルバマゼピンを投与するかどうかを決めることで薬疹を予防できるという、臨床的有用性が証明されました。臨床現場への導入や保険適用に向けた大きな前進です」

### ■ 乳がんタモキシフェン療法の 長年の論争に決着

二つ目の前向き臨床研究は、乳がん患者へのタモキシフェン療法における遺伝子検査の有用性の検証で、2012~16年に実施された。タモキシフェンは、女性ホルモンであるエストロゲンの分泌を抑えたり、働きを妨げたりするホルモン療法薬である。がん細胞の増殖にはエストロゲンが必要だが、タモキシフェンを投与しエストロゲンの分泌を妨げればがん細胞の増殖を抑えられることから、乳がんの治療や再発予防の目的で用いられている。ただし、タモキシフェンそのままでは、ほとんど効果はない。タモキシフェンが肝臓でCYP2D6という酵素によって代謝され、エンドキシフェンになることで、がん細胞に対する効果を発揮する。

2005年、米国の研究グループによる後ろ向き臨床研究で、CYP2D6酵素の代謝活性が低い遺伝子型を持つ患者はタモキシフェンによる治療効果が低いと

発表された。代謝活性が低いと、つくられるエンドキシフェンの量が少ないためと考えられた。薮田TLらも2009年、CYP2D6低代謝活性型の患者はタモキシフェンによる再発予防の効果が低いという研究成果を発表している。ところがその後、CYP2D6低代謝活性型でもタモキシフェンの治療効果は変わらないという研究成果も発表され、論争になっていた。結論が出ないまま、CYP2D6低代謝活性型の患者に対してタモキシフェンの用量を増やす治療例も出てきた。「論争や混乱に終止符を打つには、タモキシフェン療法における遺伝子検査の有用性を、信頼性の高い結果が得られる前向き臨床研究で検証する必要があります」と考えたのです」

臨床研究は国立がん研究センター、慶應義塾大学と理研ファーマコゲノミクス研究チームが中心となり、全国54施設と共同で実施。乳がん患者を対象にCYP2D6遺伝子検査を行い低代謝活性型の患者を2群に分け、一方に標準用量の20mg、一方に倍の40mgのタモキシフェンを投与した。治療開始から6カ月時点での治療効果を調べたところ、20mgを投与した群と40mgを投与した群で差はなかった。

「CYP2D6低代謝活性の遺伝子型を持つ患者さんに対してタモキシフェンの投与量を増やす必要はない、という結論に達しました。2009年の自分の論文を否定することになったのは残念ですが、長年の論争に終止符を打つことができたことには大きな意義があります」と薮田TL。

関連情報

- 2020年1月28日プレスリリース  
サルファ剤による重症薬疹のリスク因子を発見
- 2018年4月3日プレスリリース  
てんかん治療薬遺伝子型検査の臨床的有用性を実証
- 2017年12月7日プレスリリース  
糖尿病の薬で皮膚の難病を発症するリスク因子を発見

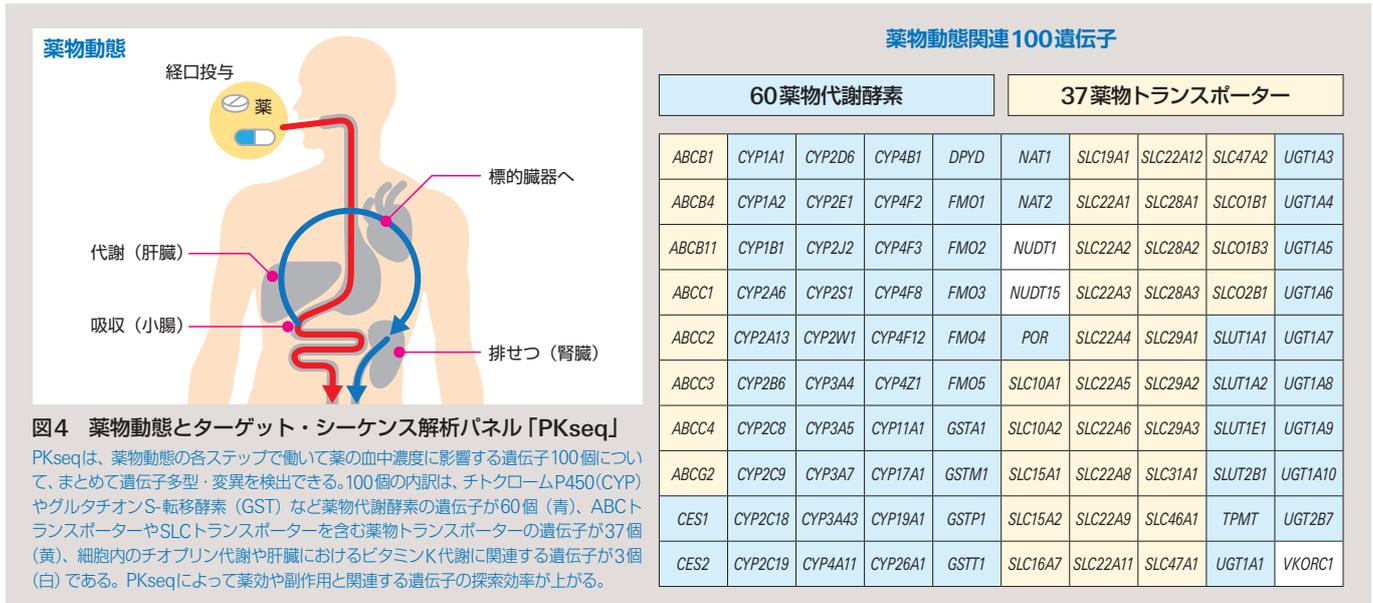


図4 薬物動態とターゲット・シーケンス解析パネル「PKseq」

PKseqは、薬物動態の各ステップで動いて薬の血中濃度に影響する遺伝子100個について、まとめて遺伝子多型・変異を検出できる。100個の内訳は、チトクロームP450(CYP)やグルタチオンS-転移酵素(GST)など薬物代謝酵素の遺伝子が60個(青)、ABCトランスポーターやSLCトランスポーターを含む薬物トランスポーターの遺伝子が37個(黄)、細胞内のチオプリン代謝や肝臓におけるビタミンK代謝に関連する遺伝子が3個(白)である。PKseqによって薬効や副作用と関連する遺伝子の探索効率上がる。

■ 薬物動態関連遺伝子の多型・変異をまとめて解析する「PKseq」

これまで菟田TLは、薬の効果や副作用に関わっている遺伝子多型・変異をいくつも突き止め、その臨床的有用性の実証を行ってきたが、「薬の効果や副作用ごとに関連している遺伝子多型・変異を突き止め、さらに一つずつ臨床的有用性を実証していくことに、限界を感じ始めています」と本音を明かす。「薬の効果や副作用と関わっている遺伝子多型や変異をまとめて同時に調べられるようになったらいいですね。そのような思いから、ターゲット・シーケンス解析パネル「PKseq」を開発しました」(図4右)

服用した薬は、小腸で吸収され、肝臓で代謝され、血管を通過して標的臓器へと運ばれ、やがて排せつされる(図4左)。そのプロセスを薬物動態と呼び、そこでは薬物を代謝するさまざまな薬物代謝酵

素や、薬物を細胞内に取り込んだり細胞外に排出したりするさまざまな薬物トランスポーターが働いている。菟田TLは、それらの薬物動態に関連する遺伝子に注目した。PKseqのPは「薬の」という接頭語のPharmaco、Kは「動態」を意味するKinetics、seqは「シーケンス解析」を意味するSequence analysisの略である。

PKseqでは、薬物動態関連遺伝子100個について次世代シーケンサーで塩基配列を読み取り、どのような遺伝子多型・変異があるかをまとめて解析する。「薬の血中濃度が高いと治療効果は高いが副作用が生じやすく、血中濃度が低いと治療効果は低い副作用は生じにくくなります。そのバランスが重要なのですが、血中濃度の決定には多くの薬物動態関連遺伝子関わっているため、一つの遺伝子だけに注目していたのでは最も影響する遺伝子多型や変異がなかな

か見えてきません。PKseqを用いると、薬物動態関連遺伝子100個についてまとめて遺伝子多型・変異を検出できるので、薬の効果や副作用との関わりを突き止めやすくなります」と菟田TLは解説する。PKseqによってファーマコゲノミクス研究が大きく進展すると期待され、目下、特許出願中だ。

菟田TLは「一番大切なのは、研究成果を患者さんに還元することです」と繰り返す。「薬効や副作用との関わりが分かっているほかの遺伝子についても、服用前に検査することの有用性を示して臨床への導入を目指します。またPKseqによって薬効や副作用に関わる新たな遺伝子多型・変異を突き止めていきます」。ファーマコゲノミクス研究の進展によって、一人一人にとって最適な治療法を選ぶことができる時代がやって来る。

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

## 植物の巧妙な成長制御 その仕組みを探る研究者

植物の成長を制御するメカニズムを解明し、成長が早い作物や乾燥地でも育つ作物をつくり出そうとしている研究者が、環境資源科学研究センター（CSRS）細胞機能研究チームにいる。David S. Favero 訪問研究員だ。「日本で研究をしているなんて10代の自分からは想像できません」と語る、その素顔に迫る。



### David S. Favero

環境資源科学研究センター  
細胞機能研究チーム  
訪問研究員（日本学術振興会特別研究員）

デービッド・ファベロ

1987年、米国コロラド州生まれ。博士（植物分子生物学）。コロラド州立大学農学部土壌作物学専攻卒業。ワシントン州立大学大学院植物分子生物学専攻博士課程修了。ワシントン州立大学ポスドク研究員などを経て、2016年より現職。

米国コロラド州デンバーで生まれ育った。「車で1時間ほど行くとロッキーマウンテン国立公園があり、雄大な自然の中でハイキングを楽しめます。でも、子どものころ私が好きだったのは、家族でやるボードゲームでした。将来はボードゲームをつくる仕事をしたいと思っていました」。体が弱かったこともあって、小学校から高校まで学校には通わず自宅でのホームスクーリングで教育を受けた。「自宅のソファで高校の生物学の教科書を読んでいたときだったと思います。細胞の中でDNAが転写、翻訳されて生命機能を担うタンパク質がつけられることを知り、その精巧な仕組みに驚き、一気に魅了されました。そして、大学では生物学を学ぼうと決めたのです」。mRNAからアミノ酸へと翻訳される分子機構をレゴブロックで再現した模型を、科学フェアに出展したこともある。

デンバー郊外にあるレッドロックス・コミュニティカレッジに進学。「通学は初めてだったので、家から通える小さな大学を選びました。そして生物学の中でどの分野を学ぼうかと考えていたとき、植物の遺伝子や分子の研究で得た知見をバイオテクノロジーを用いて作物に応用すると収穫量を増やしたり健康に有用な成分をつくらせたりできることを知りました。それは食糧不足など社会問題の解決に役立つことも分かり、分子生物学やバイオテクノロジーに興味が湧いてきました」。そこで、作物の研究が盛んなコロラド州立大学に編入し、植物分子生物学を学んだ。

「大学院に進むつもりでしたが、何を研究テーマにするかは迷っていました。そんなときに参加した米国農学会でAHLと

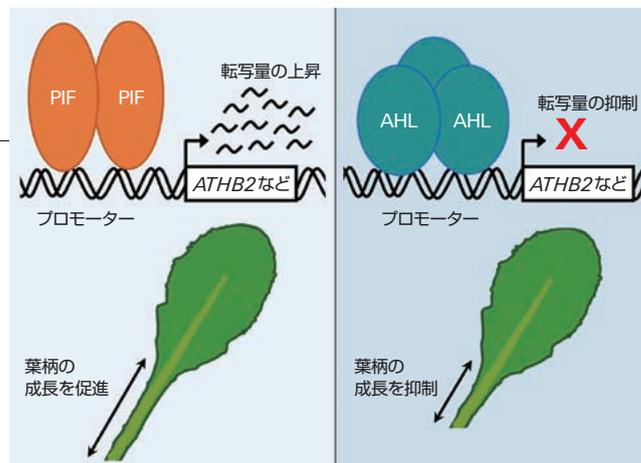


図 AHLによる葉柄の成長制御

転写因子PIFが成長に必要なATHB2遺伝子のプロモーター領域に結合して、その遺伝子の発現を活性化することで、葉柄の成長が促進される（左）。転写因子AHLは、同じ領域に結合してPIFが結合するのを妨げることで、葉柄の成長を抑制する（右）。

いう転写因子についての研究発表を聴き、これだ!と決めました。AHLは、植物が発芽するときに子葉と幼根の間にある胚軸の成長を抑制することが知られています。AHLは、光があるところで働き、光がないとまったく働きません。その性質が面白く、またAHLの機能を人為的に操作することで作物の成長を制御できるのではないかと考えたのです」。その発表をした教授のもとで研究するため、ワシントン州立大学の大学院へ。「コロラドを離れることに多少の不安はありましたが、そのころには健康になっていましたし、友達が存在がホームシックを和らげてくれました」

日本に初めて来たのは2014年の夏だ。日本学術振興会のサマー・プログラムに参加し、理研CSRSで研究する機会を得た。「素晴らしい体験でした。理研で研究している人たちはみんな優秀で、設備も整っています。生活面でも困ったことがあるとすぐ助けてくれます。3カ月の滞在が終わるころには、ぜひ理研に戻ってきたいと思うようになっていました」

その言葉のとおり、2016年、訪問研究員としてCSRSに戻ってきた。AHLが植物の成長を抑制するメカニズムの研究を続け、2020年3月には、AHLと成長を促進する転写因子PIFが拮抗して作用することで葉と茎をつないでいる葉柄の成長を厳密に制御していることを明らかにした（図）。

日本で暮らして間もなく4年がたつ。休日の楽しみは今でも、ボードゲームのイベントに参加すること。「人見知りですが、人は好き。相手を知って壁を越えられれば、私の社交的な面が顔を出します」と、はにかみながら笑う。「もう少し日本で研究するつもりです。その間に日本語を話せるようになるのが目標です」。その先は？「米国に戻ってAHLをメインテーマとする研究室を立ち上げたい。現在モデル植物であるシロイヌナズナを使って研究をしていますが、その成果を作物に応用することで、例えば成長が早いコムギをつくり出し、人類が直面する食糧や環境の問題解決に貢献したいと思っています」

（取材・執筆：鈴木志乃/フotonクリエイト）

## 西村康稔 経済再生担当大臣らが計算科学研究センターを視察

西村康稔 経済再生担当大臣は、2020年7月19日、理研神戸地区の計算科学研究センターを視察されました。スーパーコンピュータ「富岳」を間近からご覧になり、松岡 聡センター長の説明に熱心に耳を傾けておられました。

西村大臣は、新型コロナウイルス対策をはじめとして、世界ランキングで4冠を達成した「富岳」のさらなる利活用の促進に期待を寄せられました。

「富岳」を前に記念撮影。左から、小安重夫理事、松本 紘理事長、西村康稔大臣、松岡 聡センター長。



## 「オンラインで会える！最先端の科学」横浜地区一般公開

理研は毎年1回施設を一般の皆さまに公開し、好評を博しています。今年、横浜地区の一般公開は、新型コロナウイルスの感染拡大防止のため、いつもとは違う形式ですが、オンラインで開催。横浜に理研が研究拠点を開設してから20周年になることを記念する講演をはじめ、普段は足を踏み入れることができない研

究施設をバーチャルにお見せるラボツアーや、実験のライブ配信など、興味深いプログラムが満載です。最先端の科学の研究現場を、ぜひご自宅や外出先で体感してください。開催日以降も10月31日まで引き続き、動画やセミナーなどの一般公開プログラムを配信します。

理化学研究所 横浜市立大学  
一般公開 on the Web

20周年のロゴマーク（左）にデザインされているのは横浜地区の中央NMR棟（写真下）。

日時	2020年10月10日(土) 10:00~17:00
アクセス サイト	理化学研究所 横浜市立大学 一般公開 on the Web <a href="https://www.yokohama.riken.jp/openday/">https://www.yokohama.riken.jp/openday/</a>
問い合わせ	理研 横浜事業所 TEL: 045-503-9111 (代表)

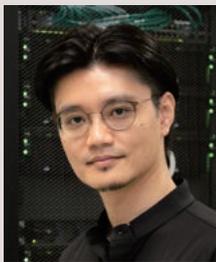


## 新研究室主宰者の紹介

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

### 脳神経科学研究センター



分子精神病理研究チーム  
チームリーダー

**高田 篤** たかた・あつし

①1979年 ②広島県 ③九州大学大学院医学系学府博士(医学) ④九州大学精神科、理研、米国コロンビア大学精神科、横浜市立大学遺伝学教室 ⑤ゲノミクスを起点とした精神神経疾患の生物学的研究 ⑥人間万事塞翁が馬 ⑦速く走る馬を当てる



脳型知能理論研究ユニット  
ユニットリーダー

**磯村拓哉** いそむら・たくや

①1988年 ②愛知県 ③東京大学大学院新領域創成科学研究科 博士(科学) ④理研脳神経科学研究センター基礎科学特別研究員 ⑤脳の知能が持つ普遍的な特性を数学を使って表現すること ⑥自由な発想 ⑦ネット、映画、音楽



グリア-神経回路動態研究チーム  
チームリーダー

**長井 淳** ながい・じゅん

①1988年 ②茨城県 ③早稲田大学大学院生命医学専攻 博士(理学) ④日本学術振興会特別研究員、米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校研究員 ⑤脳細胞の多様性と機能的意義 ⑥競争し共創する ⑦ビール多様性の探求



統計数理研究ユニット  
ユニットリーダー

**松田孟留** まつだ・たける

①1990年 ②千葉県 ③東京大学大学院情報理工学系研究科 博士(情報理工学) ④東京大学特任助教 ⑤統計科学、数理工学 ⑥よく寝る ⑦競技かるた

## 優駿の生産を夢見て

Jeffrey Fawcett ジェフリ・フォーセット

数理創造プログラム 上級研究員

今年は新型コロナウイルスの影響でほとんどのスポーツやイベントが中止されましたが、その中でも開催を続けていたのが競馬です（もちろん無観客で）。この原稿を執筆している5月31日には「日本ダービー」が開催され、コントレイルという馬が、父ディーピンパクト以来となる無敗でのダービー制覇を果たしました。実はこのとき、私がデビュー前から応援している馬もダービー出走の快挙を果たしたのですが、結果は残念ながら15着と振るいませんでした。

ダービーとは、同じ年（今年のダービーであれば2017年）に生まれた現3歳の馬の頂点を決めるレースであり、前哨戦を勝ち抜いてきた18頭のみが出走できます。ダービーを勝つことは、生産や育成に携わる牧場の方からオーナーやジョッキーに至るまで、多くの競馬関係者の夢であり悲願でもあります。日本では毎年7,000頭前後のサラブレッド（競走馬）が生産されますが、子どもを残すことのできるオス馬は、「優秀だ」と認められたほんの一握りです。ダービーをはじめとする大きなレースは、種付けをする馬を選別するためのレースでもあるのです。今年のダービーでは、出走馬18頭のうち5頭がディーピンパクトの子どもで、1頭が孫です。さらに、なんと18頭中17頭までもがディーピンパクトのお父さんであるサンデーサイレンスの子孫です。まさに「血のスポーツ」といわれるゆえんです。

サラブレッドの競走能力には、育成環境などのさまざまな後天的な要因が影響します。しかし一方で、これだけ「血統」によって競走能力に違いが出るということは、遺伝的な要因も強く影響していることを表しています。つまり、現在のサラブレッドの集団の中に、競走能力の違いに関係する、まだ見つかっていない遺伝的な違いがたくさん存在する可能性が高いと言えます。

サラブレッドのゲノムを比べると、たくさんの変異（遺伝



写真1・筆者近影。今年ダービー出走を果たしたレクセランスと、北海道ノーザンファームにて。

的な違い）が見られますが、ほとんどは競走能力とは何の関係もありません。しかし、競走能力の違いに寄与する変異は、競走成績と強く相関すると考えられます。また、前述のように競走能力の高い馬の方がより多くの子孫を残すことになるため、そういった変異の頻度は世代とともに上昇していきます。このように、重要な遺伝的な違いをゲノムデータから統計的に見つけ出すための理論や手法は、すでにたくさん開発されており、数多くの種の研究に用いられています。

われわれも近年、さまざまな北海道の牧場や、競馬関係者の協力のおかげで、たくさんの日本のサラブレッドのゲノムデータを取得できるようになり、現在の研究を進めています。私は馬に限らず、動物・植物・菌類など幅広い生物種のゲノムデータを扱った遺伝や進化の研究を行っているのですが、基本的にデータを扱う人間ですので、そのサンプルがどの生物に由来するかはさほど気に留めません。しかし、サラブレッドとなるとやはり話は別で、サンプルのリストに自分がよく知っている馬たちがたくさん含まれていると心が躍ります。近い将来、われわれの研究成果を生かして生産された馬がダービーをはじめとする大きなレースで勝つ日が来ることを願っています。



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 : kifuf-info@riken.jp



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