

# RIKEN NEWS

No. **472** 2020 **10**



研究最前線「iPS細胞を病気の克服につなげる」より

02 私の「科学道100冊」

## 歩んできた道の正しさを知る

04 研究最前線

## iPS細胞を病気の克服につなげる

08 研究最前線

## RNAからタンパク質へ、翻訳の現場を捉える

12 FACE

- ・ミクロとマクロをつなぐ法則を探究する研究者
- ・母体から卵子、受精卵へ。その情報伝達に迫る研究者

14 SPOT NEWS

未知の脳領域「前障」の意識や睡眠への関与を解明

15 TOPICS

- ・萩生田光一 文部科学大臣が計算科学研究センターを視察
- ・神戸地区・大阪地区 一般公開 今年はウェブで!
- ・理化学研究所科学講演会2020をYouTubeでオンライン配信

16 原酒

好奇心の「はり」

# 歩んできた道の正しさを知る

原山優子 はらやま・ゆうこ  
理事



撮影：STUDIO CAC

理研では、書籍を通じて、  
科学者の生き方・考え方や  
科学の面白さ・素晴らしさを届ける  
「科学道100冊」プロジェクトを進めています。  
理研の研究者たちは、どのような本に出会い、  
影響を受け、科学者としての  
生き方や考え方へつなげてきたのでしょうか。

## 大陸をまたぐ引っ越しを経て残った本たち

14歳で単身フランスに渡り、パリ郊外のサンピエール学園で3年間学んだ。帰国して暁星学園国際部日仏科に転入し、卒業後はフランスのブザンソン大学数学科へ進学。「大学卒業後も大陸をまたいで何度も引っ越ししました。増えていく本を全て持つては行けないので、欲しい人がいれば譲り、処分せざるを得なかったものも。今、手元に残っているのは、どうしても手放せなかった本たちです」

その一冊が、ミシェル・クロジエとエアハルト・フリードベルグの『L'acteur et le système』（英題『Actors and Systems』）である。大学を卒業後、日本に戻って微生物学の研究者と結婚、出産。夫がスイスのジュネーブ大学へ移ったため、家族で渡欧。3人の子育てが少し落ち着いたところで、ジュネーブ大学でもう一度学ぶことにした。「子育ての経験が生かせると思い、教育学を専攻しました。『L'acteur et le système』は、必修だった社会学のレポートの課題書でした。人の行動と組織の関係について書かれていて、マーカーを引きノートに書き写しながら、時間をかけて読みました（3ページの写真）。これほどじっくり読む本は一生のうちで数冊でしょう。この本から、組織は人がつくったものであるが故に変えられることを学びました。その視点は、今でも役立っています」

## 新しい挑戦を後押ししてくれた

大学院に進み教育学の博士論文に着手したころ、経済学部に入り直した。「空き時間を埋めるために取った教育経済学が思いのほか面白かったのです。経済学には数学が必要ですが、ブザンソン大学で数学を学んでいたので苦労しませんでした。そのまま経済学で大学院にも進みました」

そして、米国スタンフォード大学の経済学部教授だった青木昌彦氏のもとに1年間留学。経済学の博士号を取得していない学生の受け入れは、異例だった。「指導教官がこれ以上は望めないと思うほどの推薦書を書いてくださったおかげで、留学が実現したのです。私は、起業が相次いでいたスタンフォード大学とシリコンバレーの関係を研究しました。当時の経済学としては新しいテーマでしたが、青木さんは自由にやらせてくれました。その理由が、後に青木さんが書いた『私の履歴書 人生越境ゲーム』を読んでよく分かりました。彼は、分野の境界は越えるものであり、面白い研究テーマがあれば分野にとらわれずにやればいい、そしてチャレンジに終わりはないという考えをお持ちでした。イノベティブな青木さんとの出会いで、私の人生は大きく変わりました」

米国で仕上げた論文を、青木氏は「面白いから読んでみて」と同僚のネイサン・ローゼンバーグに紹介した。ローゼンバー

グは、経済成長における技術革新の影響に関する研究の第一人者である。そして出張で英国にいた彼とロンドンで会った。

「経済成長と技術革新における大学の位置付けを研究したいけれども、経済学で当てはまる分野がなく、やっていいものか迷っている、と話しました。するとローゼンバーグは、私も最初のころは邪道と言われ、論文を掲載してくれる学術誌がなくて困ったんだよ、だから本を書いたんだ、と言うのです。それでみんなが認めてくれるようになった。だから、あなたも頑張りなさい、と」。その本が『Inside the Black Box—Technology and Economics』だ。読むと、背中を押される思いがした。ジュネーブ大学に戻り、経済学の博士号を取得、1998年からは経済学部の助教授となった。

### 偶然に出会って

ふと書店に立ち寄り、本を手取ることもある。「偶然の出会いも大切です。何か語り掛けてくる、そんな本を選ぶことが多いですね」

フランソワ・ジャコブの『La souris, la mouche et l'homme』（邦題『ハエ、マウス、ヒト——生物学者による未来への証言』）との出会いも、フランスの駅構内の書店だった。1965年のノーベル生理学医学賞を受賞したジャコブが、自分が経験したことを語っている。それは20世紀の生物学の歴史そのものである。「生物学の研究対象はショウジョウバエからマウスへと進んできて最後に扱うのがヒトであるとし、その特殊性や複雑性が語られています。この場合の“ヒト”は、“人”あるいは“ひと”と書いた方がふさわしいでしょう。サイエンスで“人”をどこまで扱ってよいか、根源的な議論が必要であると提言しています。私は科学技術に関する国の会議に出席することも多く、ヒト胚の取り扱いを議論する際などはジャコブの言葉がよみがえってきます」



### いいんだよ、やっちゃえ！

こんな本も挙げる。岡本太郎の『自分の中に毒を持って』『自分の運命に楯を突け』『自分の中に孤独を抱け』。書店で見掛け、「懐かしくて」手に取ったという。「岡本太郎は祖父の友人で、家にもよく来ていたのです。本を読むとそこには、格好つけることなく、偉ぶることなく、やりたいことをやる、人間性を丸出しにした岡本太郎がいました。それは、小さかった私が大好きだった“太郎ちゃん”そのままでした。人に言われたことにとらわれる必要はない、いいんだよ、やっちゃえ、というストレートなメッセージに、自分が歩んできた道は間違っていなかったんだと、ホッとしました」

若い世代と接する機会も多く、その中で感じたことがある。「枠をつくって自分を守っているつもりで、実はその枠に苦しめられている人がたくさんいます。やりたいことをやっていいのよ、と声を掛けたいですね」

できるだけ原著を読むことにしている。「素晴らしい翻訳も多いのですが、原著で読んでこそ、筆者のハートに触れることができるように思えるのです」

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

## 「科学道100冊2020」発表！今年「旬」のテーマは？

2020年9月、「科学道100冊2020」を発表しました。

書籍を通じて科学者の生き方や考え方、科学の面白さや素晴らしさを届けるため、理研が編集工学研究所と共に展開する「科学道100冊」。リニューアル最初の試みとなった2019年度版は全国の書店（34店舗）、図書館（221館）、教育機関（201校）で展開され、大変好評を得るとともにさまざまなメディアにも取り上げられました。

第2弾となる「科学道100冊2020」は「テーマ本」「科学道クラシックス」の各50冊、計100冊で構成されています。

2020年度のテーマは、“驚異のカラダ”“宇宙



フロンティア”“世界を変えた科学者”の三つ。各テーマに精通した理研の研究者が選書アドバイザーを担い、その助言をもとに「テーマ本」として選出しました。“驚異のカラダ”には、今年、私たちの暮らしを大きく変えた感染症や免疫に関する本も挙がっています。「科学道クラシックス」は、時代を超えて読み継ぎたい本として2019年度から引き続き選定されている、いわばオールタイム・ベストの50冊。いずれも中学生・高校生を中心とした幅広い層に向けて、科学の多様な魅力を伝えるべく厳選された良書がラインアップされています。

患者由来のiPS細胞を作製し、  
病気の原因となっている細胞に分化させてその症状を試験管の中で再現できれば、  
病気の原因解明や治療薬の開発に大いに役立つ。

バイオリソース研究センターは、さまざまな病気の患者の細胞から作製した「疾患特異的iPS細胞」の  
収集・保存・開発・提供を行う世界最大規模のバイオバンクを運営している。

ただしバンクのiPS細胞を病気の克服に役立てる上での課題も多い。

林 洋平チームリーダー（TL）率いるiPS細胞高次特性解析開発チームでは、  
それらの課題解決に挑んでいる。

# iPS細胞を病気の克服につなげる

## ■ 発生の過程を“行き来”する iPS細胞との出会い

生物の個体が形づくられる発生の過程は、たった1個の受精卵から始まる。受精卵が細胞分裂を繰り返し、さまざまな種類の細胞に分化して組織や臓器がつくられていく。

「私は東京大学大学院の浅島 誠教授の研究室で発生生物学を学びました。カエルを対象に試験管の中で組織や臓器がつくられていく過程を顕微鏡で観察して、時々刻々とダイナミックに変化していく細胞や組織の姿に感銘を受けました」と林TLは振り返る。

「カエルで培った知見をもとに、哺乳類やヒトの発生過程の研究も始めました。私が大学院でそのような研究をして

いたころ、京都大学の山中伸弥教授たちが2006年にマウス、2007年にはヒトのiPS細胞の作製に成功しました」

iPS細胞は、体内のあらゆる種類の細胞に分化する多能性と、ほぼ無限に増殖する自己複製の能力を持つ人工的な細胞だ。受精卵から何回か分裂を繰り返した初期の細胞も多能性や自己複製の能力を持つが、ひとたび特定の種類に分化した体細胞（生殖細胞以外の細胞）は、そうした能力を失う。

「しかし、分化した体細胞にいくつかの遺伝子を導入してタンパク質を働かせることで、多能性を持つiPS細胞を作製できます。それは、発生の過程を逆戻りさせる技術だと言えます。この技術があればヒトの細胞を対象に、逆戻りの過程

やさまざまな種類の細胞へ分化する過程を観察しながら理解できるのです」

## ■ iPS細胞を難病研究・創薬に役立てる

林TLは2009年に博士号を取得後、米国グラッドストーン研究所で山中教授が上級研究員として主宰する研究室のポスドクに。「iPS細胞を効率的に作製する新しい手法の開発や、多様な細胞に分化させる研究を始めました。iPS細胞の魅力は、発生生物学を飛躍させるだけでなく、その研究成果を医療に直接つなげられることです」

iPS細胞の研究には三つの柱がある、と林TLは言う。①発生生物学の基礎研究。②病気などで失われた組織や臓器の機能を、iPS細胞技術によって再生さ

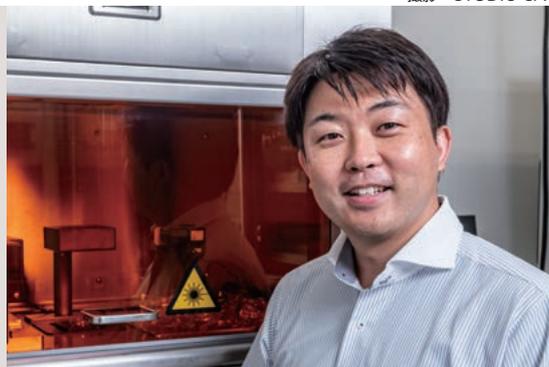


図1 若年性ネフロン癆患者由来のiPS細胞の特性解析  
細胞の形態を観察することにより自己複製能を解析。外胚葉・中胚葉・内胚葉の細胞に分化させて多能性を確認。さらに原因遺伝子とされるNPHP1遺伝子の発現が見られないことを確かめた。

**林 洋平** (はやし・ようへい)

バイオリソース研究センター  
iPS細胞高次特性解析開発チーム  
チームリーダー

1981年、愛知県生まれ。東京大学大学院総合文化研究科博士課程修了。博士(学術)。米国グラッドストーン研究所、株式会社iPSポータル、筑波大学を経て、2018年より現職。



せる再生医療。そして、③発症メカニズムが不明で治療法が確立されていない難病の原因解明と治療薬の開発だ。

「がんの研究であれば、手術で取り除いたがん細胞を培養して、病気の原因解明や創薬に役立てることができます。しかしほとんどの病気では、病気の原因となっている細胞を患者さんの体内から取り出して研究することはできません。それが、患者さん由来の疾患特異的iPS細胞を分化させることで、病状を再現した細胞を用いた研究が可能になります」

例えば腎臓病の患者由来の疾患特異的iPS細胞を作製し、腎臓の細胞に分化させてその症状を細胞レベルで再現する。そうすれば発症メカニズムを解明し、薬の候補物質を細胞に作用させて、治療効果が高く副作用の少ないものを絞り込むことができる。

林TLは帰国後、2015年からバイオベンチャーへ。「製薬企業にiPS細胞を利用してもらうための業務に携わったのですが、まだ課題が多いと実感しました。そこで、基礎研究の世界へ戻り、それらの課題を解決するための技術開発を進めることにしたのです」

## ■ 細胞や組織・臓器レベルで

### 症状を再現する

林TLは筑波大学を経て、2018年4月に理研バイオリソース研究センター(BRC)でiPS細胞高次特性解析開発チームを立ち上げた。

日本の国家プロジェクトにより、国内各地の病院でさまざまな病気の患者の

細胞が集められ、京都大学iPS細胞研究所(CiRA)などで疾患特異的iPS細胞が作製された。それらの全てが寄託された疾患特異的iPS細胞バンクをBRCの細胞材料開発室が運営している。

欧米やアジア各国でも疾患特異的iPS細胞バンクの拡充が進んでいるが、BRCのバンクは世界最大規模だ。2020年3月現在、疾患231種、患者753人分、細胞3,110株、さらに日本人健常者130人分、細胞718株のiPS細胞を公開し、提供している。株とは、元の性質を保ったまま、培地で半永久的に培養できる細胞を指す。

「厚生労働省が指定する難病の多くについて、疾患特異的iPS細胞がそろっています。iPS細胞を難病研究・創薬に活用するにはさまざまな課題があり、それらを解決することが、私たちのチームの使命です」

第一の課題は、バンクに寄託された細胞株の大部分について、iPS細胞として必要な特性、つまり自己複製能や多能性、ゲノム(全遺伝情報)などを確かめる特性解析がなされていないことだ。

林TLらが2020年5月に報告した若年性ネフロン癆患者のiPS細胞を例に、疾患特異的iPS細胞とその特性解析について紹介しよう(図1)。

若年性ネフロン癆は遺伝性の腎臓病で、末期には腎不全を起こす。そうなる前と腎移植以外に有効な治療法が今のところないため、発症メカニズムを解明して、腎機能障害を防ぐ根本的な治療薬の開発が強く望まれている。

2015年、近畿大学医学部小児科学教

室では、日本人の若年性ネフロン癆の患者を調べ、*NPHP1*遺伝子からネフロンスチン1というタンパク質がつけられなくなる欠失変異が高い頻度で見られることを報告した。ただし、そのタンパク質の欠如が、どのように発症につながるのかはいまだ不明のままだ。

*NPHP1*は、日本人に限らず若年性ネフロン癆の原因遺伝子だと考えられる。しかし、その遺伝子を欠失変異させたマウスを作製しても、そのマウスには腎臓の異常は見られない。

「ヒトの疾患で見つかった原因遺伝子の候補をマウスで変異させても症状が表れないことはよくあります。その原因としては、同じ遺伝子でもヒトとマウスでは機能が異なったり、欠失変異させた遺伝子の機能をほかの遺伝子が補ったりすることが考えられます。また、ヒトとマウスの寿命の違いも症状が表れるかどうかに関係します。若年性ネフロン癆はヒトでは10代から発症しますが、マウスの寿命は2年ほど。原因遺伝子を欠失変異させても症状が表れる前に寿命を迎えてしまうのかもしれない。このようにマウスの個体で症状を再現できない場合でも、ヒトの疾患特異的iPS細胞であれば、病気の原因となる細胞に分化させて、圧力をかけたり薬物などを作用させたりすることで、細胞レベルで症状を再現できることがあります」

前述の近畿大学医学部小児科学教室が、*NPHP1*遺伝子の欠失変異を持つ若年性ネフロン癆の患者から血液を2013年に採取し、京都大学CiRAがその血液細胞からiPS細胞を作製してBRCのバ

関連情報

●2020年5月1日プレスリリース  
 遺伝性腎臓病のヒトiPS細胞を樹立

ンクに寄託した。

林TLらは、東京理科大学薬学部、理研生命機能科学研究センター ヒト器官形成研究チームと共同で、そのiPS細胞の自己複製能や多能性を確認、さらに*NPHP1*遺伝子の発現が見られないことを確かめる特性解析を行った(図1)。

現在は、そのiPS細胞で症状を再現する研究が行われている。進めているのはヒト器官形成研究チームの高里 実TLだ。「彼は大学院時代の研究室の1学年上の先輩で、ヒトiPS細胞から腎臓の基本構造であるネフロンをつくることに世界で初めて成功しました。高里TLらは、若年性ネフロン癆患者さん由来のiPS細胞を分化させ、試験管の中でミニチュアの腎臓組織(オルガノイド)を作製して症状を再現することを目指しています」

■ 原因遺伝子を確認める

症状を再現した細胞や組織・臓器が作製できれば、原因と考えられる遺伝子が本当にその症状を引き起こすかどうかを確かめることができる。

そのとき役立つのが、ゲノム編集の

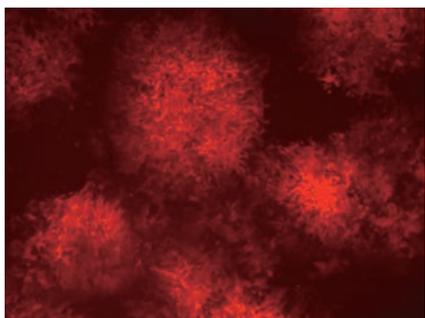


図2 分化レポーター導入iPS細胞  
 神経前駆細胞に分化したときに働く*PAX6*遺伝子が発現すると赤く光り、分化したことを知らせる。

図3 目的外の細胞を自動判別して高速除去する装置

iPS細胞の培養皿(下の写真)へ緑色のレーザーを照射して、目的外の細胞を除去する。



技術だ。疾患特異的iPS細胞にある遺伝子変異をゲノム編集によって修復、この変異修復株によって症状が出なくなるかを確かめる。逆に、健常者のiPS細胞に遺伝子変異を導入した変異導入株を作製して、症状が出るかどうかを確認するのだ。

「さまざまな種類の変異修復株や変異導入株のiPS細胞を作製してバンクに寄託し、公開していくことも私たちのチームの役割です。信頼性の高い実験データを得るには3人以上の患者さんから採取し作製した疾患特異的iPS細胞で実験を行うことが望ましいのですが、希少疾患では1人の患者さん由来のiPS細胞しかバンクにない場合も珍しくありません。そのような疾患では特に、変異を導入したiPS細胞で、原因遺伝子の候補が本当に症状を引き起こすかどうか確かめる必要があります」

染色体の異常により、数十個の遺伝子がおっそり抜け落ちることで発症する疾患もある。「ゲノム編集の対象は単一の遺伝子ですが、私たちのチームでは数十個の遺伝子を対象にした染色体編集による変異導入株のiPS細胞の開発も進めています。それにより、染色体異常の症状もiPS細胞で再現できるようにすることを目指しています」

■ 原因細胞とその異常を突き止める

脳梗塞や心筋梗塞、糖尿病など、発症数の多い病気は、複数の遺伝子変異に生活習慣などが加わった複合的な要因によって発症すると考えられている。多数の患者と健常者のゲノムを比較す

撮影：STUDIO CAC

ることで、病気に関連する遺伝子変異の候補が数多く報告されている。

「しかし、それらの遺伝子変異の候補が実際に病気の原因細胞に機能異常を引き起こしているのかどうかは検証が進んでいません。発症数の多い病気の原因と考えられる変異遺伝子をiPS細胞に導入した変異導入株を作製してその検証を進めていくことも、今後の計画として視野に入れています」

「一方で」と林TLは続ける。「変異導入株を病気の原因となる細胞に分化させて症状を引き起こす機能異常が表れるかどうかを検証しようにも、原因細胞の種類が同定されていない病気がたくさんあります。また、原因細胞の種類が同定されていても、その細胞にどのような機能異常が起きて発症につながるのかよく分かっていない病気も多数あります」

疾患特異的iPS細胞や健常者のiPS細胞、さらには変異修復株や変異導入株のiPS細胞を、病気の原因と考えられる種類の細胞へ分化させてその機能を比較することで、原因細胞や発症につながる機能異常を探っていくことができる。

「しかし、iPS細胞は肝臓や膵臓など内臓の細胞には分化させにくいという性質があります。そこで、世界中の研究者によって新しい分化誘導法の開発が進められています。その開発を支援するた

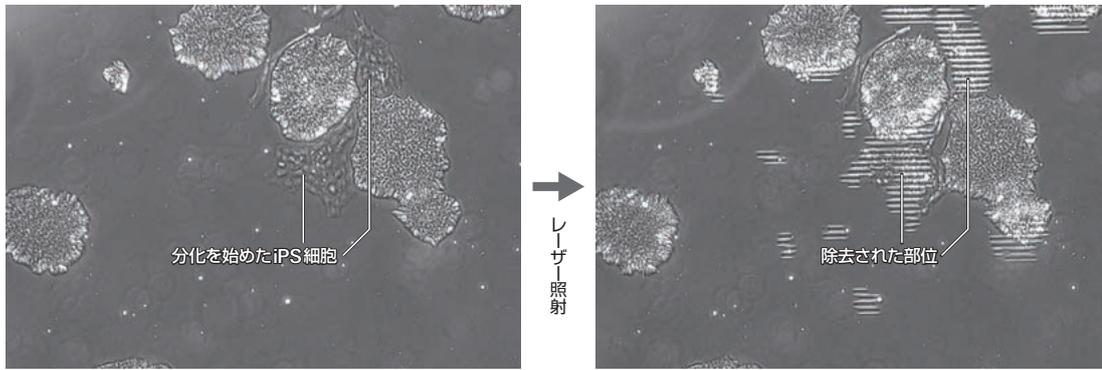


図4 分化を始めたiPS細胞の除去

目的の細胞である未分化状態のiPS細胞をAIに学習させ、目的外の細胞である分化を始めたiPS細胞を自動判別してレーザーで除去する。

めに私たちのチームでは、特定種類の細胞で働くタンパク質が発現すると光って分化したこと知らせる、分化レポーター導入iPS細胞の作製を進めています」(図2)

理研では、ヒトの体を構成する約37兆個の細胞について、1細胞ずつ分類・カタログ化を目指す国際共同プロジェクト「ヒト細胞アトラス(HCA)」計画を、中核機関の一つとして推進している(『理研ニュース』2019年11月号「特集」)。HCAはiPS細胞を病気の克服へつなげる研究の大きな手助けとなる。

それぞれの細胞では、特定の遺伝子が発現して必要な量のタンパク質が作られて働くことで、正常な機能を発揮している。HCAでは、1細胞ごとの遺伝子発現量のデータを公表していく計画だ。「そのデータを参照することにより、この遺伝子に変異があれば、この種類の細胞にこのような機能異常が出て発症の原因になるだろうといった、精度の高い仮説を立てて、それをiPS細胞で検証できるようになります。HCAのデータは、iPS細胞の分化誘導法の開発においても重要な指標となります」

## ■ AIを用いた特定細胞の自動判別・除去装置を開発

林TLらは、体細胞に作用して効率よくiPS細胞を作製できる人工タンパク質を開発して特許を出願した。「論文発表はこれからなので詳しくは紹介できませんが、iPS細胞を用いたあらゆる研究や医療に役立つ手法になると思います」

また、産業技術総合研究所などの

共同研究により、目的の細胞だけを培養する独自装置の開発も行っている。培養皿の中で目的外の細胞を自動判別して除去できる装置だ(図3、表紙)。これもiPS細胞を用いたさまざまな研究や医療に役立つ手法となるはずだ。

その手法は、目的の細胞を自動判別する技術と、目的外の細胞をピンポイントで除去する技術から成る。判別技術から紹介しよう。

「これまでは熟練した技術者が判別していました。直径10cmの培養皿で約1,000万個の細胞を培養します。熟練した技術者でもそれだけの数の細胞を確実に判別することは難しいので、自動判別する技術が必要なのです」

まず、目的の細胞だけを蛍光タンパク質で光らせて、その特徴を人工知能(AI)に学習させる。すると光らせなくても目的の細胞とそれ以外を自動判別できるようになる。

目的外と判別された細胞はどのように除去するのか。「従来は、除去したい細胞に針を指す、強いレーザー光を当てるなどの方法が用いられてきました。しかし処理速度が遅かったり、狙った細胞以外も除去してしまうという問題があります。私たちは高速かつピンポイントで除去する技術を開発しました」

その仕組みはこうだ。培養皿に光に反応するポリマーを塗り、ポリマー上で細胞を培養する。除去する細胞だけに弱い緑色のレーザー光を上から当てると、その細胞の下にあるポリマーが光のエネルギーを効率よく吸収する。そして細胞のサイズと同程度の直径数十μmの

範囲だけが100℃近くの高温になり、直上の細胞だけを高速・ピンポイント除去できるのだ。

「この手法を使って、未分化のiPS細胞を光らせてAIに学習させました。するとそれ以外の細胞、つまり分化を始めてしまったiPS細胞を自動判別して除去することで、未分化状態のiPS細胞だけを維持し、培養を続けることができるようになりました」(図4)

iPS細胞を特定の細胞に分化誘導させる際、培養皿の中にある多数のiPS細胞を漏れなく目的の細胞に分化させることはできない。分化誘導がうまく進まなかった目的外の細胞を除去することが、創薬研究や再生医療を進める上での課題となっている。林TLは、AI研究を進める理研革新知能統合研究センターの医用画像解析チームにも所属して、細胞の種類をAIに自動判別させる研究を進めている。その研究が進展すれば、さまざまな種類の細胞への分化誘導において、目的外の細胞を自動で除去できるようになる。

「自然科学の総合研究機関である理研では、さまざまな分野の第一人者から刺激を受けながら一緒に研究ができます。そしてBRCの使命は、iPS細胞などのバイオリソースの提供を通じて研究を支えること。iPS細胞を病気の克服につなげる研究支援が目標の私にとって、BRCは最高の研究環境です。iPS細胞が社会にいち早く役立つように、さまざまな分野の技術を取り入れながらiPS細胞の技術基盤を築いていきます」

(取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト)

DNAがRNAに転写されタンパク質に翻訳されるという遺伝情報の流れは、セントラルドグマと呼ばれる生命の基本原則である。

しかし、その提唱から半世紀余りたった今も解明されていないことは多い。

開拓研究本部 岩崎RNAシステム生化学研究室の岩崎信太郎 主任研究員は、既存の解析方法を駆使し、さらに独自の方法を開発することで、細胞内でRNAからタンパク質がつくられる現場を捉えようとしている。翻訳の制御はどのように行われているのだろうか。

# RNAからタンパク質へ、翻訳の現場を捉える

## ■ 生命の基本原則を理解したい

「生命にとって最も基本的な原理であるセントラルドグマを理解したい。それが私の研究のモチベーションです」と岩崎主任研究員。

生物の遺伝情報は、塩基の配列によってDNAに書かれている。DNAの塩基配列はRNAに転写され、RNAの塩基配列はアミノ酸の配列に翻訳されてタンパク質がつくられる。この遺伝情報の流れをセントラルドグマと呼ぶ。「セントラルドグマは高校生物の教科書にも説明されており、それを読むと全て分かっているように思えます。しかし、実は分かっていることがたくさんあるのです。そうしたセントラルドグマの中で、私は、RNAからタンパク質ができる“翻訳”について研究しています」

セントラルドグマの流れについて、もう少し詳しく説明しよう(図1)。DNAを構成する塩基はアデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)の4種類で、その配列によって遺伝情報が書かれている。アデニンとチミン、グアニンとシトシンが必ず対になる性質があり、この相補性によって2本のDNAが結合して二重らせん構造となる。そしてDNAの一部で二重らせんがほどけ、塩基の相補性を利用して配列がRNAに写し取られていく。これが転写だ。このとき、チミンはウラシル(U)に置き換わる。

RNAは不要な部分が取り除かれてメッセンジャーRNA(mRNA)となり、リボソームという細胞内小器官に結合する。このリボソームが翻訳装置である。mRNAの塩基配列は三つ一組(コドン)

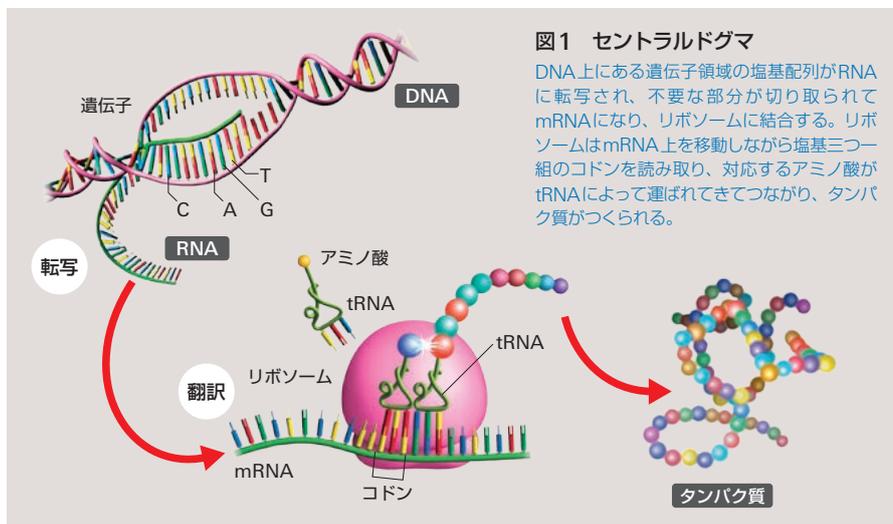
で1個のアミノ酸を指定している。そのコドンを、リボソームがmRNA上を移動しながら読み取っていく。すると転移RNA(tRNA)がコドンが指定するアミノ酸をリボソームに運んで来て、アミノ酸が順につながっていく。こうしてタンパク質がつくられる。

「以前は、mRNAがあればタンパク質がつくられると考えられていました。ところが最近、mRNAがあってもタンパク質がつくられなかったり、逆にmRNAは少ないのにタンパク質がたくさんつくられたり、mRNAの数とタンパク質の数は必ずしも1対1ではないことが分かってきました。翻訳は複雑に制御されているようなのです。その実態を解き明かしたいと考えています」

## ■ 翻訳の現場を捉える方法

「翻訳の理解に威力を発揮するのが、リボソームプロファイリング法です。この技術を身に付けるため、2013年から約3年間、開発者である米国カリフォルニア大学バークレー校のニコラス・インゴリア博士の研究室に留学しました」

リボソームプロファイリング法とは？「mRNAとタンパク質については、細胞の中に何がどれだけあるかを解析する方法があります。しかし、どのmRNAからタンパク質がどれだけつくられているのか、翻訳の状況を知る方法はありませんでした。それを可能にしたのが、



**岩崎信太郎** (いわさき・しんたろう)

開拓研究本部  
岩崎RNAシステム生化学研究室  
主任研究員

1983年、栃木県生まれ。東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程修了。博士(生命科学)。東京大学分子細胞生物学研究所助教、米国カーネギー研究所ポスドクフェロー、カリフォルニア大学バークレー校ポスドクフェローを経て、2016年より理研准主任研究員。2017年より現職。



2009年にインゴリア博士らによって開発されたリボソームプロファイリング法です。リボソームがどのmRNAのどの位置にいたか、つまり、どのmRNAのどのコドン翻訳していたのかが、網羅的かつ定量的に分かる画期的な方法です」と岩崎主任研究員は解説する。

リボソームプロファイリング法では、まず翻訳を停止させる翻訳伸長阻害剤を細胞に加え、翻訳中のリボソームをmRNA上に固定する(図2)。細胞の成分を抽出し、その細胞抽出液にRNA分解酵素を加える。するとリボソームが結合していないmRNAは分解され、リボソームに結合しているmRNAは周りを包まれているため分解されずに残る。その後、リボソームからmRNAの断片を取り出し、次世代シーケンサーで塩基配列を読み取る。得られた塩基配列をあらかじめ分かっているmRNA全体の塩基配列と照合すると、どの部分が翻訳されていたかが分かる。回収されたmRNAの数から翻訳効率や翻訳速度も分かる。

## ■ 翻訳を選択的に抑制する仕組みを原子レベルで解明

岩崎主任研究員は米国に留学中、身に付けたリボソームプロファイリング法を用いて、アグライアという植物がつくる化合物のロカグラミドA (RocA) が翻訳を抑制するメカニズムの解明に着手。RocAは、翻訳開始因子eIF4Aという翻訳の開始に必要なタンパク質に結合することは分かっていたが、翻訳を抑制する仕組みについては未解明だった。

細胞にRocAを加えてリボソームプロ

ファイリング法で解析すると、特定のmRNAだけが翻訳されていないことが分かった。「翻訳を抑制する分子は普通、あらゆるmRNAの翻訳を抑制します。RocAはどのようにmRNAを選択して翻訳を抑制しているのか、その仕組みを詳しく調べることにしました」

翻訳開始因子eIF4AはmRNAに結合する。まず考えたのは、eIF4AがmRNAを選択している可能性だ。しかし、eIF4Aに選択性はなく、どのmRNAにも結合していた。さらに調べていくと、RocAとeIF4Aが結合している場合に、アデニンとグアニンが連続する塩基配列を持つmRNAの翻訳を選択的に抑制することが分かった。「mRNAの翻訳を選択的に抑制する仕組みの一端が明らかになったのは、この例が初めてでした。しかも同じころRocAには抗がん作用があると分かったことから、私たちの研究成果が効果的な抗がん剤の設計につながるのではないかと注目されました」

それが2016年7月である。岩崎主任研究員は、その年に帰国し、理研で岩崎RNAシステム生化学研究室を立ち上げた。「RocAとeIF4Aが結合すると、なぜ特定のmRNAの翻訳を抑制するのか。その仕組みをもっと詳しく知りたいたい」と思い、研究を進めました。そして、RocAとeIF4AとmRNAがどのように結合しているのかを明らかにするため、それらが結合した複合体のX線結晶構造解析を行いました」

その結果、RocAはeIF4Aだけでなく、mRNAの塩基にも直接結合していることが分かった(図3A)。RocAは、連続し

たアデニン・グアニン中の窒素原子と水素結合をしていた(図3B)。「RocAがウラシル・シトシンにはないアデニン・グアニン中の窒素原子と水素結合することによって特定の塩基配列を認識し、さらにRocAがeIF4Aとも結合することで、mRNAの翻訳が選択的に抑制されるのです。非常にユニークな仕組みを原子レベルで解明することができました」

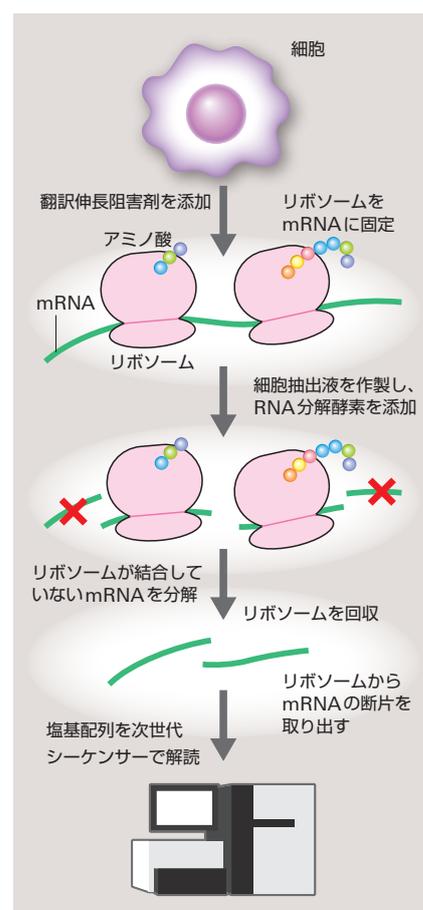


図2 リボソームプロファイリング法

細胞に翻訳伸長阻害剤を添加してリボソームをmRNA上に固定する。細胞抽出液にRNA分解酵素を添加し、リボソームが結合していないmRNAを分解する。リボソームからmRNAの断片を回収し、塩基配列を次世代シーケンサーで解読する。

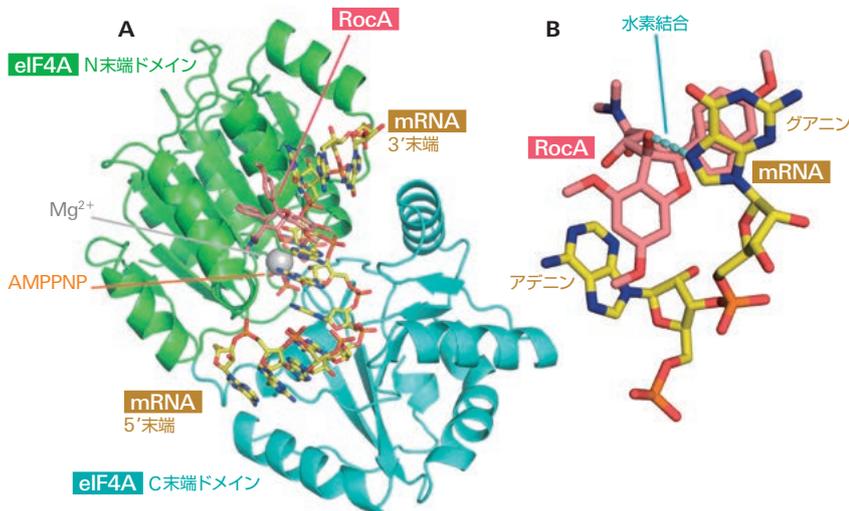


図3 選択的にmRNAの翻訳を抑制する複合体の立体構造

A: ロカグラミドA (RocA)、ヒトeIF4A、アデニンとグアニンが連続した塩基配列を持つmRNA、結合状態の維持に必要なATPアナログ (AMPNP) の4分子を含む複合体の立体構造。RocAは、eIF4AとmRNAが形成する特異的な「ポケット」に結合している。

B: RocAとmRNAの結合部分の拡大。RocAの水素原子とmRNAの連続したアデニン・グアニン塩基中の窒素原子との間で水素結合が形成されている。この水素結合により塩基が特異的に認識される。

この研究には、生命機能科学研究センター翻訳構造解析研究チームの伊藤拓宏チームリーダーや、開拓研究本部袖岡有機合成化学研究室の袖岡幹子主任研究員など、理研の研究者が多数加わっている。「理研の研究分野は幅広いので、この研究に必要な有機合成やX線結晶構造解析などの分野で、それぞれの専門家の力を借りることができました。米国で研究を続けていたら、ここまで追究できなかったかもしれません」

■ 植物で翻訳抑制が起きない不思議

岩崎主任研究員は、RocAの翻訳抑制機構を研究している中で、ずっと気になっていることがあった。「RocAは、アグラライアがつくる分子です。なぜアグラライア自身では、翻訳抑制による異常が起きないのでしょうか。その理由を明らかにしたいと考えました」

アグラライアは樹蘭とも呼ばれ、中国の南部からインドシナ半島に分布するセンダン科の植物である。樹高は5mにもなり、香りの良い花を付ける。観葉植物としても知られている。

岩崎主任研究員はアグラライアを取り寄せ、*eIF4A*遺伝子を同定し、塩基配列を読み取った。ヒトの*eIF4A*遺伝子の塩基配列と比較すると、2個のアミノ酸が変化していた。変異の位置は、X線結晶構造解析で明らかになったRocAと結合する、まさにその場所だった。ヒトの*eIF4A*遺伝子で同じ位置に変異を起こすと、RocAによる翻訳抑制が起きないこ

とも確かめられた。

「アグラライアは、RocAをつくるようになった進化の過程で、*eIF4A*遺伝子に変異を起こし、RocAが結合して翻訳抑制を起こしてしまわないように自分の身を守る機構を獲得したのです」と岩崎主任研究員は解説する。「アグラライアがRocAをつくるということは、それが有用だからでしょう。アグラライアにおいてRocAはどういう働きをしているのか。目下、研究を進めているところです」

■ 遺伝子の定義の見直しも必要か

「リボソームプロファイリング法について日本で最も経験が豊富なのは私たちがだと自負しています。研究対象の生物が何であっても翻訳を理解することは重要です。そして、リボソームプロファイリング法は、さまざまな生物に適用できます。そのため、理研内外の研究者から問い合わせが多くあり、共同研究に発展することもあります」

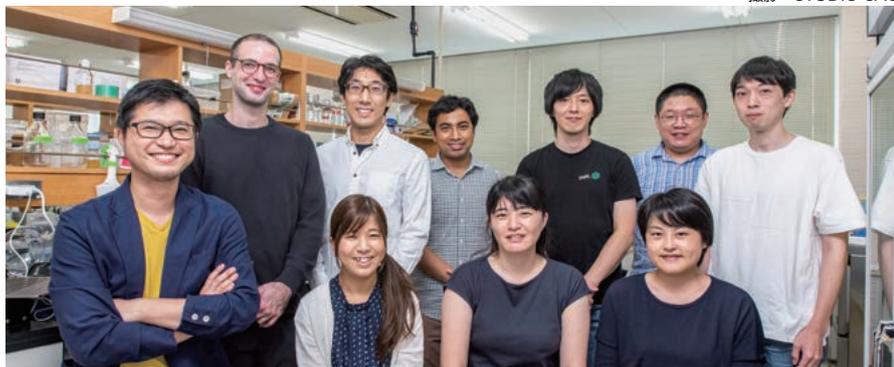
理研 環境資源科学研究センター合成ゲノミクス研究グループの松井南グループディレクターとも共同研究を行っている。植物は、土の中で発芽し地上に出て光を受けると形態形成を始める。そのとき遺伝子の発現が変わることは知られているが、翻訳がどう変化するかは分かっていない。それをリボソームプロファイリング法で捉えようと考えたのだ。

mRNAのうち翻訳の開始を意味する開始コドンから終了を意味する終止コドンまでの領域をオープンリーディングフ

レーム (ORF) と呼ぶ。1本のmRNA上にORFは一つだけだと考えられていたが、タンパク質に翻訳されるメインORFのほかに上流ORFとショートORFが存在し、タンパク質より短いペプチドに翻訳されることが明らかになってきた。

岩崎主任研究員らは、暗所で発芽したシロイヌナズナに青色光を当てたときのmRNA量とORFの翻訳量の変化を解析した。すると、mRNA量が減ったのに翻訳量が多いORFや、逆にmRNA量が増えたのに翻訳量が少ないORFがあった。これは、青色光を受けて翻訳の効率が変わったことを意味する。3万5,000個以上と見積もったORFのうち6,000個以上で翻訳効率が変化していた。「遺伝子の発現レベルはmRNA量が指標にされていますが、同じmRNA量でも翻訳効率が変われば機能するタンパク質の量が変化します。今回の結果は、遺伝子の発現レベルを語るときはmRNA量だけでなく翻訳も考慮する必要があることを示しています」

翻訳効率に変化があったORFには、ショートORFと上流ORFも含まれていた。「ペプチドは機能的ではないとして、遺伝子は100アミノ酸以上のタンパク質をつくるものと定義されています。その定義によれば、ショートORFと上流ORFは遺伝子ではありません。しかし上流ORFから翻訳されたペプチドはメインORFの翻訳を阻害します。ショートORFから翻訳されるペプチドも何らかの機能を持っている可能性があります。今後、遺伝子の定義の見直しが必要になるかもしれません」



岩崎RNAシステム生化学研究室のメンバー

## ■ リボソームが渋滞を起こす

さらに岩崎主任研究員は、リボソームプロファイリング法を発展させた「ダイソームプロファイリング法」を開発した(図4)。「リボソームは一定速度で移動しながらコドンを読み取っていくのではなく、あるところでは速く移動し、あるところではゆっくり移動することが分かっ

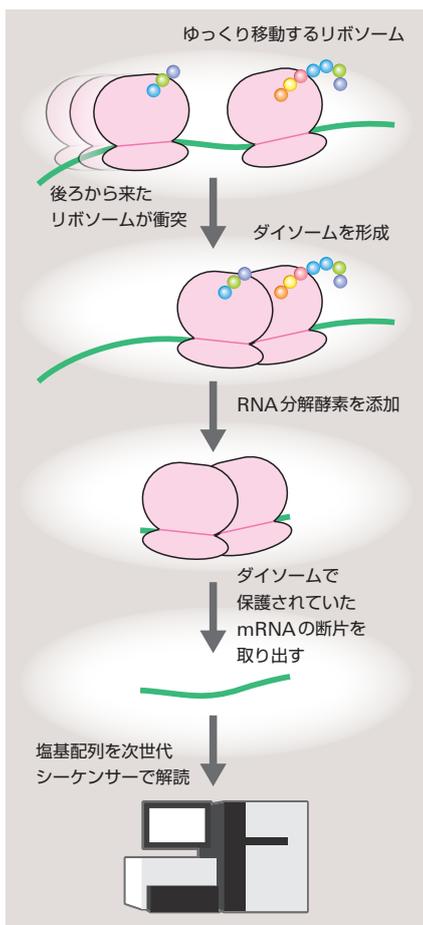


図4 ダイソームプロファイリング法

リボソームはゆっくり移動したり一時停止したりする。その結果、リボソーム渋滞を引き起こし、前を進むリボソームに後ろから来たリボソームが衝突する。リボソームプロファイリング法(図2)を改良した方法でダイソームと結合しているmRNAの断片を取り出し、塩基配列を次世代シーケンサーで解読する。

てきました。ゆっくり移動するリボソームがあると、後ろから来たリボソームが衝突し、2個、3個と連なってしまいます。私たちは、その状態を「リボソームの渋滞」と呼んでいます。しかし、どのmRNAのどのコドン上で渋滞するのかは、分かっていませんでした。ダイソームプロファイリング法は、それを明らかにするために開発した手法です。ダイは「2」を意味するラテン語の接頭辞で、衝突した2個のリボソームをダイソームという。

ヒトの細胞で解析したところ、全てのmRNAのうち約10%で少なくとも一つの渋滞位置が見つかった。これまで考えられていたより多くの箇所では渋滞が起きているようだ。また、位置を解析したところ、渋滞が生じやすいアミノ酸配列があることも分かった。一部の終止コドンでも渋滞が起きていた。

ゼブラフィッシュでも、ヒトと同じアミノ酸配列や終止コドンで渋滞が生じていた。「リボソームの渋滞の仕組みが、脊椎動物では進化的に保存されているのです。渋滞しない方がよさそうに思われますが、進化的に保存されているということは、リボソームの渋滞が生命にとって重要であることを示唆しています。なぜリボソームの渋滞が起きるのか。分子的な仕組みと、生命活動における意義について、詳しい研究を進めているところです」

## ■ 宇宙で重力の影響を調べる

岩崎主任研究員は、重力が翻訳に与える影響についても研究している。「国

### 関連情報

- 2020年5月6日プレスリリース  
リボソームの交通渋滞を見つける方法
- 2020年3月16日プレスリリース  
光受容によるタンパク質の翻訳変化を解明
- 2018年12月28日プレスリリース  
植物由来抗がん剤の仕組み
- 2018年6月19日プレスリリース  
光による植物遺伝子の新たな発現制御機構を解明

際宇宙ステーションの『きぼう』日本実験棟の微小重力環境でヒトの細胞を培養し、リボソームプロファイリング法で解析します。同時に、人工的に地上と同じ重力環境をつくり、比較実験を行って、重力が翻訳にどのような影響を与えるかを調べます。実験試料は2020年度中に宇宙に運ばれる予定です。

きっかけは学生とおしゃべりだった。「漫画の『宇宙兄弟』読んだ? 宇宙って面白いよね、という話の流れで、宇宙で翻訳はどうなるんだろう、前例がなくて面白そうだからやってみようか、と盛り上がったのです。「きぼう」を利用する実験テーマに応募し、採択された。「地上での予備実験では、かなり面白い結果が出ています。宇宙での実験を終えた試料が地球に戻ってきて解析するのが、今から楽しみです」

岩崎主任研究員は、「これからも独自の技術を開発していきたい」と意気込む。「RNAについては、1細胞で網羅的に解析できる技術があります。同じように、リボソームプロファイリング法を1細胞で解析できるようにしたいですね。1細胞で見ても、初めて見えてくることもあるはずですよ」

「教科書に書いてあることが全て正しいわけではなく、まだ分かっていないことがたくさんあります」と続ける。「分からなかったことが、だんだん分かってくる。それが研究の面白さです。しかし、一つ分かると、また分からないことが出てくる。それもまた楽しい。その繰り返しで、生命の基本原則を解き明かしていきます」 (取材・執筆：鈴木志乃/フォトクリエイト)

## ミクロとマクロをつなぐ 法則を探究する研究者

理研白眉は、並外れた能力を持つ若手研究者に独立して研究を推進する機会を提供する制度である。その研究分野は、科学的あるいは社会的にインパクトの大きい野心的な領域であることが求められる。

2020年、理研白眉研究チームリーダー（白眉TL）に博士号を取得したばかりの20代の理論物理学者が選ばれた。非平衡量子統計力学という未完領域の構築を目指す濱崎立資 白眉TLだ。高校時代には国際物理オリンピックで銀賞に輝いたという濱崎白眉TLの素顔に迫る。



撮影：STUDIO CAC

### 濱崎立資

開拓研究本部  
濱崎非平衡量子統計力学理研白眉研究チーム  
理研白眉研究チームリーダー

はまざき・りゅうすけ

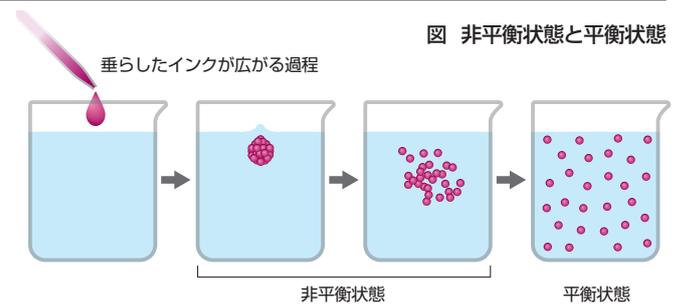
1992年、神奈川県生まれ。東京大学大学院理学系研究科物理学専攻博士課程修了。博士（理学）。2020年4月より現職。理研数理創造プログラム（iTHEMS）上級研究員を兼務。

神奈川県厚木市で生まれ育った濱崎白眉TL。「小学校のころから理科や算数が好きで、因数分解の公式を自分で導き出したりしました。そのころからずっと法則を見つけることに興味を持ち続けています」

中学・高校は私立の栄光学園へ。「授業で学習指導要領にない内容も教わりました。中学では数学の先生が出して下さる難問が面白くて、それを解くことに没頭しました」

やがてその興味は数学から物理へ。「高校に進んだ2008年、南部陽一郎、小林 誠、益川敏英の3人の先生方がノーベル物理学賞を受賞されました。それがきっかけの一つです。また、物理では実際に自然界で起きる現象の法則を数学で理解するところが、美しいと感じたのです」。そして国際物理オリンピックを目指した。「姉が生物、同級生が化学の国際オリンピック日本代表になったことに刺激され、私は物理で挑戦しよう」と。5人の日本代表の一人に選ばれ、2010年のクロアチア大会に。「海外はそのときが初めて。物理学は世界共通のもので、同年代に優秀な人がたくさんいることを実感しました」

東京大学に入学して理学部物理学科へ。「一見異なる現象に、同じような法則が働く普遍性を見いだすこと。それが私にとって物理の魅力です。その普遍性を最もよく体現している統計力学を学ぶことにしました。統計力学は、ガスのよう



に多数のミクロな粒子が集まったマクロな状態の法則を知るための学問です。例えば統計力学によって、ガスの体積・温度・圧力とそれを構成する分子の数の関係（状態方程式）など、ガスのおよその法則が分かります。さらに、この法則は酸素であっても窒素であっても同じであり、分子の詳細によらない普遍性が存在するわけです」

どんな課題に取り組んだのか。「箱の端からガスを入れると中に広がっていきます。最終的に箱の半分には、統計的にいえば全体の50%の数の分子が分布しています。当たり前ですよ。しかしそれを、量子力学に従う分子1個ずつの振る舞いから説明することはできていないのです。私は上田正仁教授の研究室に入り、ミクロとマクロをつないで量子力学の方程式から統計力学の法則を導き出す研究を始めました」

野心的な研究が求められる理研白眉で目指すものは。「大学では主に、平衡状態において統計力学の法則がなぜ正しいのかを研究しました。理研白眉ではさらに難しい非平衡状態の解明に挑みます」。ピーカーの水にインクを垂らしたとき、インクが広がる過程が非平衡状態、インクが混ざり切って動きが止まって見える状態が平衡状態だ（図）。

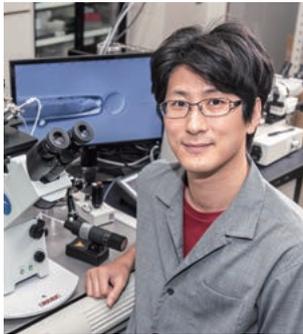
「非平衡状態にも何らかの普遍的な法則があるのかどうか、それは古くから多くの人たちが取り組んできた物理学の未解決問題です。ただし、それを量子力学の基本原則から導くという試みは多くはないと思います。これによって非平衡量子統計力学を解明していきたいと考えています。最近では、量子力学が予言するミクロの粒子1個ずつの振る舞いを、極低温に冷却した原子で検証する実験も可能になるなど、この分野はますます面白くなっています。実験系の研究者とも連携しながら非平衡状態の法則を量子力学から導き出し、またその普遍性を生かすことで、量子情報技術や生物学など一見関係のない研究にも応用できないかと、もくろんでいます」

子どものころ父親の影響でバスケットボールを始めた濱崎白眉TL。「栄光学園ではバスケットボール部、さらに大学でも趣味として続けました。新型コロナウイルスの感染拡大が収まれば、ぜひ再開したいですね」

（取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト）

## 母体から卵子、受精卵へ。 その情報伝達に迫る研究者

生物はDNAの塩基配列を変化させずに遺伝子の働きを変えるエピジェネティクスと呼ばれる仕組みを持っている。生命医科学研究センター 代謝エピジェネティクスYCIラボの井上 梓 上級研究員（以下、研究員）は、卵子のエピジェネティクスの状態が受精卵そして次世代へ、どのように伝わるのかを明らかにしようとしている。「研究が大好き。研究があれば生きていける」と言い切る井上研究員、その素顔に迫る。



撮影：STUDIO CAC

### 井上 梓

生命医科学研究センター  
代謝エピジェネティクスYCIラボ  
上級研究員

#### いのうえ・あずさ

1984年、神奈川県生まれ。東京都立大学理学部生物学科卒業。東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命科学専攻博士課程修了。博士（生命科学）。米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校ポスドク研究員、ハーバードメディカルスクール リサーチスペシャリストなどを経て、2018年より現職。

「虫捕り少年でした」と井上研究員。「将来の夢はペットショップの店員。生き物好きは、高校生物の教員だった父の影響です。家には、いろいろな生き物があふれていました」

理科の授業が好きだったという井上研究員は、「中学校で細胞について習ったときは、どういう仕組みで生きているのだろうと不思議でたまりませんでした。それから興味の対象が、個体や生態などマクロな世界から細胞や分子などミクロな世界へと変わっていきました」と語る。そして高校の生物の授業でのこと。「その先生は研究者だったことがあり、自分の論文を配ってくれました。初めて見る学術論文。研究者って格好いい!と、生物の研究者になることに決めました」

東京都立大学理学部生物学科、さらに東京大学大学院へ進んだ。「研究テーマに選んだのは受精卵。卵子と精子が出会って受精し、受精卵になります。丸い小さな1個の細胞から、なぜ複雑で大きな生物ができるのか。私はそれを知りたいのです。しかし、その問いは大き過ぎるので、今はまず、エピジェネティクスに注目して研究しています」

DNAに直接、あるいはDNAが巻き付いているヒストンというタンパク質にメチル基やアセチル基などが付く化学修飾による制御によって、遺伝子の発現のしやすさが変わる。これがエピジェネティクスである。「卵子と精子のエピジェネティクスの状態は異なりますが、どちらも受精後に初期化されま

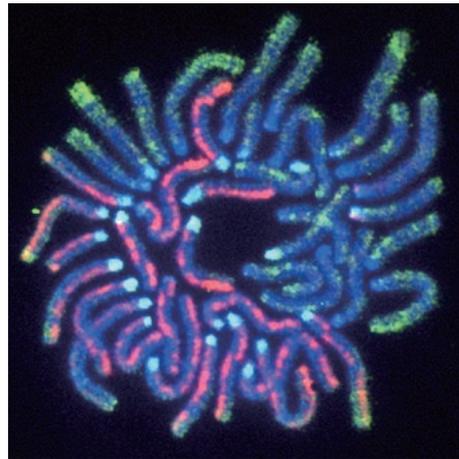


図 マウスの2細胞期胚の染色体

受精直後にヒドロキシメチル化修飾（ピンク色）に変換された精子のDNAメチル化修飾は、卵割後に姉妹染色体の片方だけに受け継がれる。卵子由来の染色体にはヒドロキシメチル化はなく、メチル化修飾（緑色）が受け継がれる。青色はDNA、水色はセントロメアを示す。

期化されずに残り、次世代に受け継がれるのです。なぜ全て初期化されないのか。エピジェネティクスの初期化と、それに抵抗する仕組みやその意義の解明に取り組んできました」

大学院修了後の2011年、米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校へ。精子から受精卵に持ち込まれたDNAのメチル化修飾は、酸素が付いてヒドロキシメチル化修飾に変化することが分かっていた。井上研究員は、その先の展開を明らかにするため、マウスの受精卵を用いてDNAヒドロキシメチル化領域を染色してみた。「ものすごく美しい写真が撮れました（図）。そのときの感動は今でも鮮明に覚えています。この研究成果は、科学雑誌『Science』に掲載されました」。留学から5カ月という記録的な速さで上げた成果だった。

2017年には、受精後に初期化されていない卵子由来のヒストン修飾を発見し、『Nature』に発表。卵子から次世代へと継承されるエピジェネティクスとして注目されている。

そして2018年、オリジナルなテーマに挑戦し融合・戦略的研究を進める若手研究者を育てるための理研知融合領域リーダー育成プログラム（YCI）に採用された。「これまでの研究から、卵子のエピジェネティクスの状態が変化した場合、その状態が受精卵、そして次世代へ伝わる様子が見えてきました。次の目標として、母親の生活習慣や環境が卵子のエピジェネティクスを介して子どもの遺伝子の働きに影響を与えるということが起きるのか、もしそうならどのような仕組みなのかを解き明かすことを目指しています」

受精卵研究の魅力は？「細胞でありながら個体でもあること。受精卵で分かったことが、そのまま個体の理解につながります。受精卵を取り扱うには、愛が必要です。私以上に受精卵を愛している研究者はいないと思いますよ」。また「研究は自分のアイデアで勝負できるからこそ面白い」と言う。「いつも研究のことを考えています。家族からはあきれられますが……やめられません」（取材・執筆：鈴木志乃/フotonクリエイト）

## 未知の脳領域「前障」の意識や睡眠への関与を解明

2020年5月12日プレスリリース

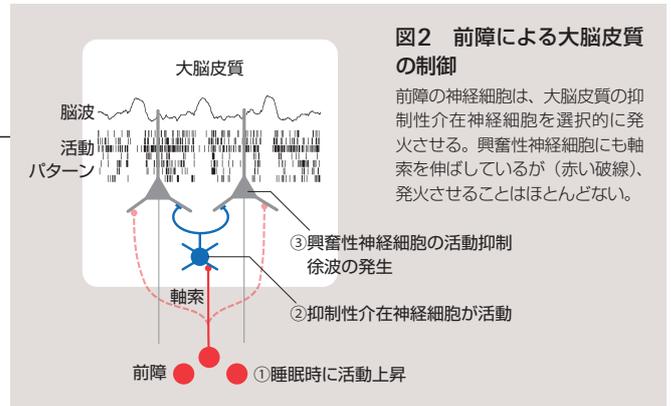
意識は脳からどのようにして生まれるのか。この謎に対して、DNA二重らせん構造の発見者の一人であるフランシス・クリック博士は、その生涯最後の論文で「前障が意識の神経基盤である」という仮説を提唱した。前障は、哺乳類の大脳皮質の深部にある薄いシート状の領域である(図1)。大脳皮質は、五感の入力情報の処理、意志の決定、運動の指令など機能の異なる領域に分かれている。前障はそれら大脳皮質のほとんど全ての領域と双方向に神経連絡している。そのため前障は複数の感覚の統合、どの情報に注意を向けるかの割り振り、脳の同期的活動の制御、意識レベルの調節といった役割を担っているのではないかと考えられてきたが、その機能は未解明のままだった。

脳神経科学研究センター システム分子行動学研究チームの吉原良浩チームリーダー(TL)らは、前障の神経細胞を可視化したりその活動を操作したりできる遺伝子改変マウスを作製し、神経解剖学・電気生理学・光遺伝学を組み合わせた実験により、前障が意識や睡眠に関わっていることを明らかにした。

神経細胞は、軸索という長い突起を伸ばして、ほかの神経細胞へ情報を伝える。吉原TLらはまず、前障は大脳皮質の幅広い領域と双方向で情報をやりとりしていることを確かめた。

大脳皮質には、大多数を占める興奮性神経細胞と少数の抑制性介在神経細胞が存在する。興奮性神経細胞はほかの神経細胞に興奮性の信号を伝えてその活動を促す(神経発火)。一方、抑制性介在神経細胞は近くの神経細胞に軸索を伸ばして、その活動を抑制する信号を伝える。吉原TLらの実験により、前障の神経細胞は、大脳皮質の抑制性介在神経細胞の活動を選択的に発火させることが分かった。

では、前障の神経細胞はどのようなときに活動するのか。前障の機能に関するこれまでの仮説では、注意や意識など覚醒中



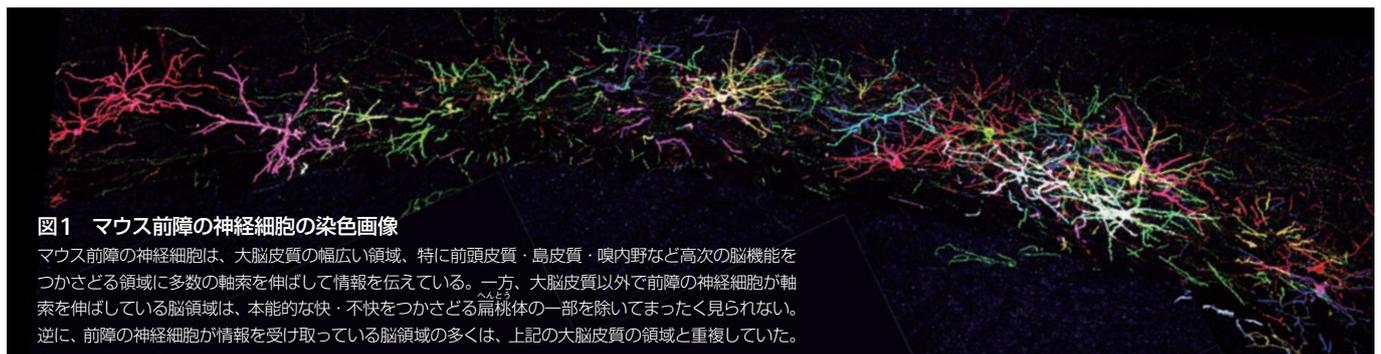
の脳活動において働くと思われていた。しかし予想に反して、マウスの覚醒度が高いときは前障の神経細胞の活動は低く、逆にマウスが休息したり眠ったりしているときに活動が高まっていた。脳波との関連を詳しく見てみると、特にノンレム睡眠のときに前障の神経細胞が頻繁に活動した。

ノンレム睡眠は睡眠時間の大部分を占めるいわゆる深い眠りの状態で、そのとき大脳皮質では徐波と呼ばれるゆっくりとした大きな波の脳波が頻繁に発生する(ノンレム睡眠は徐波睡眠ともいわれる)。それでは、前障の神経細胞の活動と大脳皮質の徐波の発生に因果関係はあるのか。前障の神経細胞の活動を、光遺伝学技術を用いて人為的に活性化させると、その直後に、前頭皮質の神経細胞の活動が一斉に静止し、徐波が発生した。また、前障の神経細胞を遺伝学的に除去したマウスでは、ノンレム睡眠中の徐波が弱まった。

以上の実験結果から、次のような仕組みで前障が大脳皮質を制御することで、睡眠や意識レベルの調節に関与していると考えられる(図2)。①睡眠時に前障の神経細胞の活動が上昇、②前障神経細胞が大脳皮質の抑制性介在神経細胞を選択的に発火させることで、③大脳皮質の興奮性神経細胞を一斉に抑制して徐波が発生する。

近年、ノンレム睡眠で徐波が発生しているときに、その直前の覚醒時に学習したことを長期記憶として固定化することが明らかになってきた。これまで未解明だった前障の機能に注目することにより、睡眠や長期記憶の形成、意識レベルの調節の仕組みの解明が進展すると期待される。(構成:立山 晃/フotonクリエイト)

●『Nature Neuroscience』オンライン版(5月11日)掲載



## 萩生田光一 文部科学大臣が計算科学研究センターを視察

萩生田光一 文部科学大臣は2020年8月9日、理研神戸地区の計算科学研究センター（R-CCS）を視察されました。新型コロナウイルス対策に関わる研究に貢献するスーパーコンピュータ「富岳」を間近からご覧になり、松本 紘 理事長とのあいさつの後、医科学イノベーション推進プログラムの奥野恭史 副プログラムディレクター、R-CCSの坪倉 誠チームリーダーより研究成果の説明を受けられました。松岡 聡センター長らとの意見交換の場で、萩生田大臣は「『富岳』を国民共有の財産として、一部の研究者のみならず、産業界、大学生や高校生など誰もが活用しやすい環境を整えたい」と述べられました。

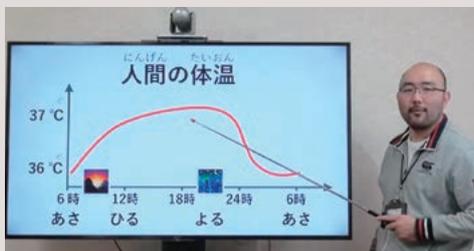


意見交換で積極的に質問する萩生田大臣（中央）

## 神戸地区・大阪地区一般公開 今年はウェブで！

理研各地区では毎年1回、一般の皆さまに施設を公開しています。今年度の神戸地区・大阪地区は、新型コロナウイルスの感染拡大防止のため、合同での一般公開をオンラインにて開催します。研究者に質問ができるオンライン授業、スーパーコンピュータ「富岳」が設置してある部屋や普段は絶対入れない研究施設を探索できるバーチャルツアーなど、オンライン開催だからこそできる企画が目白押し。また、塗り絵コンテストや研究者と一緒に組み立てる工作など、双方向の企画も準備しています。最先端の科学の研究現場を、ぜひ身近なパソコンやスマートフォンから体感してください。

日時	2020年10月31日（土）10：00～17：00（予定）
アクセス サイト	理研 神戸地区・大阪地区一般公開 <a href="https://www.kobe.riken.jp/event/openhouse/20/">https://www.kobe.riken.jp/event/openhouse/20/</a>
申し込み	不要（視聴のみの場合） ※一部のプログラムでは質疑応答のために事前申し込みが必要です。詳細は上記サイトをご覧ください。
問い合わせ	理研 神戸事業所 TEL：078-306-0111（代表）



オンライン授業（イメージ）



スーパーコンピュータ「富岳」

## 理化学研究所科学講演会2020をYouTubeでオンライン配信

理研は研究活動を紹介する機会として、毎年科学講演会を開催しています。今年は、新型コロナウイルス感染拡大防止を考慮し、YouTubeでのオンライン配信で行います。講演会では光と電波両方の性質を持つテラヘルツ波と光源開発、物質内の電子やスピンなどの極小の世界

を超高速度時間分解電子顕微鏡で撮影する物質科学研究、人工知能（AI）技術の医療への応用と今後の可能性について紹介します。

事前申し込みは不要。講演者への質問もできます。ぜひご視聴ください！

日時	2020年11月3日（火・祝）13：00～15：25
アクセス サイト	科学講演会2020（YouTubeでのオンライン配信） <a href="https://www.riken.jp/pr/events/events/20201103/">https://www.riken.jp/pr/events/events/20201103/</a>
問い合わせ	理研 広報室 Email: <a href="mailto:event-koho@riken.jp">event-koho@riken.jp</a>



超高速度時間分解電子顕微鏡

手のひらサイズの高性能テラヘルツ波発振器

AIを用いた胎児心臓超音波スクリーニング

## 好奇心の「はり」

長谷川 志 はせがわ・ゆき

開拓研究本部 Kim表面界面科学研究室  
研究パートタイマーI

「自分の中身」が気になる、好奇心の塊だった私が理研に来てから、ほぼ四半世紀がたちました。学生のころの勉強は、興味のないものこそ<sup>さんたん</sup>惨憺たる結果で<sup>あんたん</sup>暗澹たる成績でしたが、好きなことなら自分が納得するまで追い掛け回す。そんな三つ子の魂が今も続いています。

理研に来てからも、専門だった微生物から脳神経や粘菌・境界領域の研究まで、研究技術者・技師として渡ってこられたのは、ひとえに「見たい・触りたい・面白そう・知りたい」によるところが大きいのです。

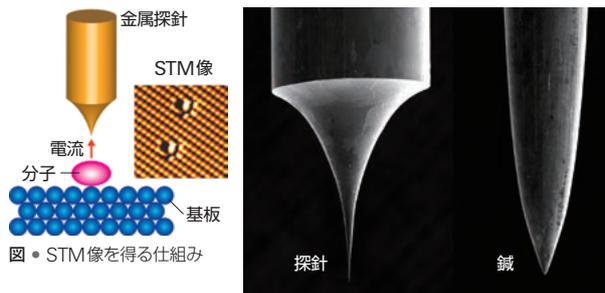
今、私はKim表面界面科学研究室に所属し、走査型トンネル顕微鏡（STM）の探針を作製しています。物質の構造を原子や電子レベルで知るために、試料の表面をなぞっていくナノスケールの小さな針です。専門外もいいところですが、個人的には「良いモノ」をいつでも変わらずつくれるという再現性にこだわる性格のおかげで、とても楽しく仕事をしています。研究技術者に大事なものは「安全と再現性」だと教育してくださった先生方には感謝しかありません！

そんな「ミクロ」の世界で仕事をしてきた私の好奇心に、ある日いきなり方向転換が起きました！ 遺伝子や脳内の情報伝達物質などの分子や、それを構成する原子という小さなものを一つ一つ見ることから、一個体全体を見る方に興味がジャンプしたのです。それはつまり「自分」とは何ぞや？ の「マクロ」の世界です。きっかけの一つは30代ころに実験をし過ぎたことに、趣味の乗馬の負傷も相まって頸椎捻挫・肩関節亜脱臼を起こし、ぜんそくや大人アトピーまで発症し、泣きながら仕事をするという楽しく（？）も悲しい時期を過ごした経験でした。その治療過程から、西洋医学よりも東洋医学の鍼灸（はり）に興味を持ちました。



写真1・探針作製中の筆者

写真2・二つの「はり」。直径0.3mmのワイヤーを電解研磨した探針と鍼の先端電子顕微鏡像（250倍）



東洋医学の基礎は、「統合的かつ全人的に観察し、オーダーメイドで治療」するということです。それに対して西洋医学では、「科学的分析と客観的データをもとに局所を治療」することになります。個人的には両者は医学の両輪のイメージなのですが、現在広く受け入れられているのは西洋医学ばかりで、東洋医学は一般的ではないのが残念です。しかし近年、世界保健機関（WHO）でも認められる治療方法として脚光を浴びていますので、皆さまも機会があったらぜひ鍼灸にチャレンジしてみたいはいかがでしょうか？

ということで、私は仕事をしつつ、はり師・きゅう師・あん摩マッサージ指圧師の三つの国家資格を取得し、現在は研究技師をしながら、研究室の実験と健康（肩こり・腰痛・眼精疲労・頭痛などのケア）を支える縁の下での力持ちを兼ね務めています。探針をつくる・鍼を使うといった「はり」の仕事ですが、どちらも「直接目に見えないところを観るためのモノ」。鍼は、指先では届かない深い場所にある原因に、直接アプローチできる身体の拡張のようなモノです。同様に人には小さ過ぎる世界にアプローチするためのモノが「探針」です。最終的にたどり着いた仕事があったく異分野にもかかわらず、同じような「needle」だったのは楽しい偶然だったのでしょうか？ それとも好奇心による必然だったのでしょうか……？



### 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/>