

RIKEN NEWS

04 研究最前線



伊藤嘉浩

08 研究最前線



吉木 淳

バイオものづくり+
進化分子工学で
新しいものを生み出す

すべての遺伝子機能を解明する
国際マウス表現型解析コンソーシアムがスタート

12

SPOT NEWS

心の動きの変化を数値化する
「KOKOROスケール」を開発
東日本大震災前後の気分変化を定量的にデータ解析
ヘビー級ケトン「ゲルマノン」の合成に成功
新しい化学反応、触媒反応の開拓や
新機能物質設計の可能性が広がる

14

FACE

エピソードで創業に挑む研究者

15

TOPICS

統合的創業支援システムの確立を目指し、杉山特別研究室を開設
新研究室主宰者の紹介

16

原酒

「事務職員」、ときどき「研究者」

02
特集

SACLAで本当に実らせたいもの

SACLAで本当に実らせたいもの

理研播磨研究所で開発が進められてきたX線自由電子レーザー（XFEL）施設“SACLA”（表紙参照）は昨年6月、X線レーザーの発振に成功。そして、今年3月から供用が開始され、さまざまな実験が進められている。

「SACLAでは、病気に関わるタンパク質の原子スケールの構造や、化学反応の過程で超高速に動く分子や原子などを直接観察することができるため、創薬や触媒・材料開発に大変革をもたらすと期待されています。しかし、SACLAの真の実力は、そこにとどまりません。誰も予想しなかった物理現象を発見できるはずです」と石川哲也 所長。SACLAは、どのような果実を実らせるのか。

■反応過程そのものを観る

——SACLAでは現在、どのようなテーマの実験が進められているのですか。

石川：テーマの公募や選定は、高輝度光科学研究センターが行っています。昨年10月の1回目の公募には、国内外の研究グループから55件のテーマの応募があり、その中から25テーマが選定されました。そして今年3月から7月にかけて順次、SACLAによる実験が行われています。それぞれのテーマの具体的内容はまだ公表できませんが、測定がすでに終了しているものもあります。解析が順調に進めば、この記事が出るころには最初の研究成果が発表されているかもしれません。5月には2回目の公募が行われます。

——SACLAで何を観るのですか。

石川：SACLAが出す光は、可視光よりも波長がとても短いX線（0.1nm近

辺：1nm=10億分の1m）です。X線を使うと、物質の原子スケールの構造を観ることができます。

——SACLAに隣接する大型放射光施設“SPring-8”の光もX線ですね。

石川：SPring-8で原子スケールの構造を観るには、原子や分子をたくさん並べて大きな結晶をつくる必要があります。一方、SACLAのX線は、光の波の山と山、谷と谷がそろったレーザーで、SPring-8のX線より10億倍以上も明るいので、極微な結晶、あるいは結晶化することなく1分子で、原子スケールの構造を観ることができます。そこがSPring-8との決定的な違いです。

病気に関わる重要なタンパク質で、大きな結晶をつくるのが難しく、構造解析が進まなかったものがたくさんあります。SACLAには、そのようなタンパク質の構造を解析することが期待

されています。病気に関わるタンパク質の原子スケールの構造が分かれば、それに結合して機能を制御する分子を設計することができます。その分子が薬になるのです。

——ほかの具体例も教えてください。

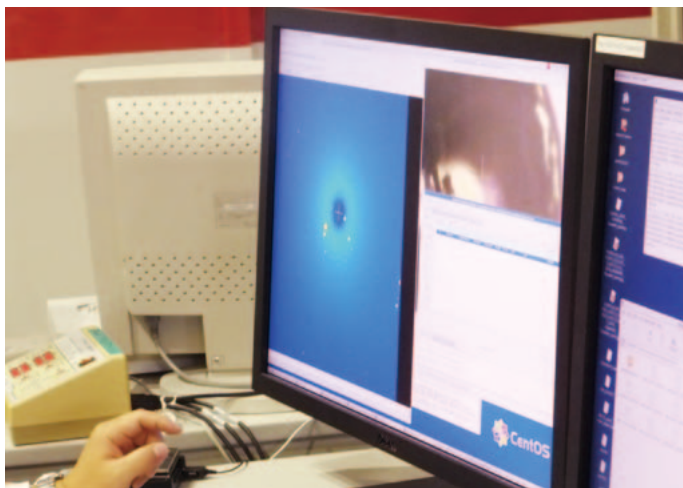
石川：SACLAの特徴の一つに、発光時間が100兆分の1秒と極めて短いことがあります。つまり、超高速で動いている原子や分子の様子を観ることができるのです。例えば、触媒による化学反応の過程は、速過ぎて観ることができませんでした。理科の教科書には、「触媒は、それ自身は変化しないが化学反応を促進する物質」などと書かれています。しかし、反応過程で触媒が何も変化しないはずはありません。触媒は何らかの変化を瞬時に起こして触媒としての機能を果たしてから、元の状態に戻っているはずなんです。

そのような反応過程は、物質が機能を果たす過程そのものです。しかしこれまで、化学反応が起こる前と起きた後を観て、反応過程で何が起きているのかを予想してきました。反応過程については基本的にはブラックボックスだったので、さまざまな仮説が出され、長年にわたり論争されているものがたくさんあります。SACLAは反応過程における原子や分子の変化そのものを観ることができるので、論争に結着をつけることができるはずなんです。“本当はこうなっている”と。

■京とSPring-8を活用する

——どのように反応過程を観るのですか。

石川：実は、SACLAの光は強過ぎるため、光を当てた瞬間に試料が壊れてしまいます。そのため、同一の試料の反応過程を時系列に観察することはできません。SACLAでは、異なる反応段階の試料をたくさん用意して観察します。バラバラ漫画のような画像を一枚一枚撮影するようなものです。しかし、その画像の反応段階はランダムなので、時系列に並べ直さなければなりません。



SACLAは2012年3月7日に供用運転を開始。写真は、その記念すべき第1回目の実験で得られたデータ。

そこで必要なのが、SPring-8との連携です。SPring-8のX線では試料は壊れないので、同一試料で時系列に観察することができます。それは原子スケールではなく、ぼやけた画像ですが、その画像と比較することでSACLAのランダムな画像を時系列に並べることができます。

また、昨年計算性能世界1位を2期連続で獲得したスーパーコンピュータ「京」との連携も重要です。考えられるいろいろな反応過程を「京」で計算し、SACLAで観察してどれが正解かを知る。それをもとに「京」で再計算し、そしてSACLAで再測定する。このようにSACLAと「京」を繰り返し使うことで、反応過程がより深く理解できるようになるはずで

■物理の教科書を書き換える

——SACLAで、ノーベル賞級の成果が次々と出ると期待されていますね。

石川：化学反応の過程の解明も、画期的な成果です。ただし、SACLAの実力は、それにとどまらないはずで

——どんな成果が期待できるのですか。

石川：例えば、SACLAの光をさらに細く絞り込んで強い光にして真空に通すと、真空が壊れてマイナスの電子とプラスの陽電子が対でできると予想されています。電子と陽電子が衝突して光が出る現象は知られていますが、その逆の現象を世界で初めて実証できる可能性があるのです。

さらに、現在の物理学では予想されていない現象が起きる可能性もあります。私はそれを一番期待しています。そもそも現在の物理学の理論は、SACLAが放つような強い光は考えないものとして、つくられています。SACLAの光が物質に当たったとき、現在の理論が成り立つのかどうか分かりません。理論で説明できない現象が発見され、物理学の教科書を最初から書き換える必要が生じるかもしれないのです。先人のまったくいない、手付か

ずの研究分野が広がってくる可能性があります。若い人たちにとって大きなチャンスです。そのような新しい研究分野を切り拓くことができれば、SACLAを苦労して完成させた甲斐があります。

■技術の転換点を築いた

——世界で初めてX線レーザーの発振に成功したのは米国のXFEL施設「LCLS(Linac Coherent Light Source)」で、2009年のことでした。LCLSとSACLAの違いは。

石川：現在の最短波長は、LCLSが0.12nmであるのに対し、SACLAは0.063nmと約半分です。LCLSの特徴は、光のエネルギー密度がとても高いこと。一方、SACLAは安定性に優れ、試料にピンポイントで光を当てることができます。それぞれの特徴を生かした実験が行われていくことでしょう。

SACLAでは現在、LCLSの開発を行った米国スタンフォード大学に所属する研究者たちが、ある実験を進めています。その実験を行うには、LCLSよりもSACLAの方が適していると判断したからです。

——欧州でもXFEL施設の計画が進んでいるそうですね。

石川：当初の予定よりも遅れ、2016年の完成を目指しているようです。SACLAの最大の特徴は、サイズが小さいこと。施設の全長はLCLSが約4km、欧州XFELが約3.3kmに対して、SACLAは約700mです。

——なぜ、小さくできたのですか。

石川：X線レーザーは、加速した電子ビームを、磁石のN極とS極を交互に周期的に並べた「アンジュレータ」という装置に通して蛇行させて発振します。従来のアンジュレータは、電子ビームを走らせる真空容器の外側に磁石がありました。私たちは、磁石ごと真空容器の中に入れることで、磁石の周期を従来の半分にできる“真空封止”の技術を、SPring-8ですでに完成させていました。それらの技術を駆使すればコンパクトなXFEL施設が実現でき



いしかわてつや
石川 哲也
播磨研究所 所長

1954年、静岡県生まれ。工学博士。東京大学大学院工学系研究科物理工学専攻博士課程修了。高エネルギー物理学研究所、東京大学工学部を経て1995年、理研主任研究員。2010年より現職。

るはずだ、というのがSACLA開発の出発点です。そして私たちは、それをSACLAで実証したのです。

SACLAの成功を受けて、韓国とスイスがコンパクトなXFEL施設の開発を始めました。オランダや北欧諸国でも検討が進められています。私たちは、技術の転換点を築いたのです。

■さらに10分の1のサイズに

——今後、各国でコンパクトなXFEL施設が誕生することになりますね。

石川：私たちは、その先を考えています。原理的には、SACLAの10分の1のサイズの施設でX線レーザーを発振できます。実現すれば、建設コストの大幅低減につながります。全長が100mを切れば、企業が単独でXFEL施設を建設するようになるでしょう。

現在、SACLAで進められている実験にも、大学や研究機関との共同研究の形で、さまざまな企業が参加しています。反応過程で原子や分子がどう動いているかを観察できるXFELは、産業界にこそ実験テーマがたくさんあります。XFELはイノベーションを引き起こす大きな力を秘めています。それをSACLAで実証していきます。

(取材日：2012年3月9日)
取材・構成：立山 晃/フォトンクリエイト

“バイオものづくり+ 進化分子工学”で 新しいものを生み出す

化学的手法と生物工学的手法を融合させた新しいものづくり——

伊藤嘉浩 主任研究員は、それを“バイオものづくり”と呼んでいる。

理研和光研究所 基幹研究所の伊藤ナノ医工学研究室では、バイオものづくりの手法を確立し、優れた機能を持つ新材料の開発を目指している。

最近では、iPS細胞を安全・簡便に培養できる

画期的な培養床を開発し、注目を集めた。

「バイオものづくりをもう一步進め、

医療や社会にさらに貢献することを目指し、

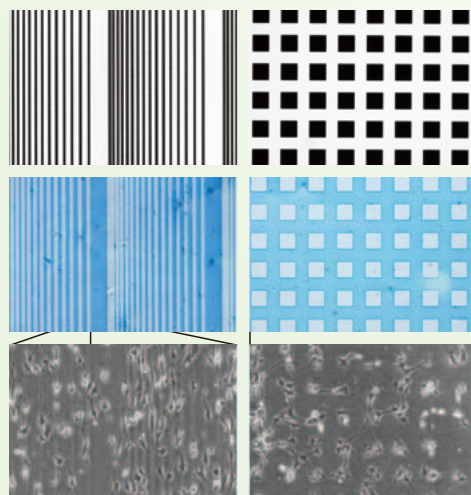
進化分子工学も取り入れています」と伊藤主任研究員。

伊藤ナノ医工学研究室から生み出される

新しい材料や技術の数々を紹介しよう。

A：光リソグラフィによる生体分子のマイクロパターン化と細胞培養

ポリスチレン基板上に成長因子などの生体分子を塗って乾燥した後、マイクロパターンが書き込まれた光マスクで覆う（上）。紫外線を照射すると、光と反応した生体分子がマイクロパターン状に固定化される（中）。その上で細胞を培養すると、細胞はパターンに沿って増殖する（下）。



iPS細胞が抱える大きな課題

「ナノ医工学研究室のキーワードは、“バイオものづくり”です」と伊藤嘉浩 主任研究員。「バイオものづくりとは、化学と生物学を融合した新しい技術によって新しい材料をつくること。私たちは、医療に役立つ材料をつくることを目指しています。例えば、光リソグラフィによって生体分子をマイクロパターン状に固定できる細胞培養の材料を世界に先駆けて開発してきました（タイトル図A）。細胞の成長や分化、移動を制御できるので、再生医療にも役立つでしょう」

そして今年3月、新しい細胞培養の材料を発表。それがiPS細胞（人工多能性幹細胞）の画期的な培養床である。

iPS細胞とは、皮膚細胞などのすでに分化が完了した体細胞を、いくつかの遺伝子を導入することで初期化し、さまざまな種類の細胞に分化する能力（多分化能）を持たせたものである。機能を失ったり、傷ついてしまった組織や臓器をつくる再生医療の切り札として、大きな期待が寄せられている。ES細胞（胚性幹細胞）も多分化能を持つが、発生初期の受精卵（初期胚、胚胞）から細胞を取り出してつくられることから、倫理的問題を抱えている。また、他人の受精卵由来のため拒絶反応の問題もある。一方、iPS細胞は体細胞からつくられるため、倫理的問題が少ない。さらに患者さん自身の細胞からつくることができるので、iPS細胞から分化した細胞を移植しても拒絶反応が起きにくいという利点もある。

2007年、京都大学の山中伸弥教授が世界で初めてヒトの

iPS細胞の作製に成功して以来、医療への応用が待ち望まれている。「しかし、iPS細胞が医療現場で使われるようになるには、解決すべき課題がいくつもあります。その一つが、培養方法です」と、伊藤主任研究員は指摘する。

iPS細胞の培養には、フィーダー細胞を使うのが一般的だ。フィーダーは餌という意味。フィーダー細胞は、iPS細胞が増殖できるように栄養を供給し、iPS細胞が多分化能を維持するのに適した環境を整える。「フィーダー細胞には、あらかじめ死なない程度に抗生物質を投与したりして、それ自身が増殖しないようにする必要があります。その調製には手間がかかり、iPS細胞の状態とタイミングを合わせて用意するのも一苦労です。また、iPS細胞を取り出すときにフィーダー細胞が混入してしまうと、使い物にならなくなってしまいます。長く培養していると、フィーダー細胞が増殖を始めてしまうことがあります。すると分離がさらに難しくなります。簡単で安心な培養方法を求めて、多くの研究者が頭を悩ませています」

フィーダー細胞を化学固定してiPS細胞を培養

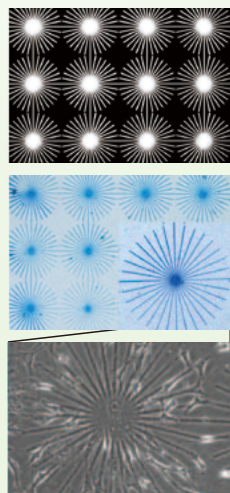
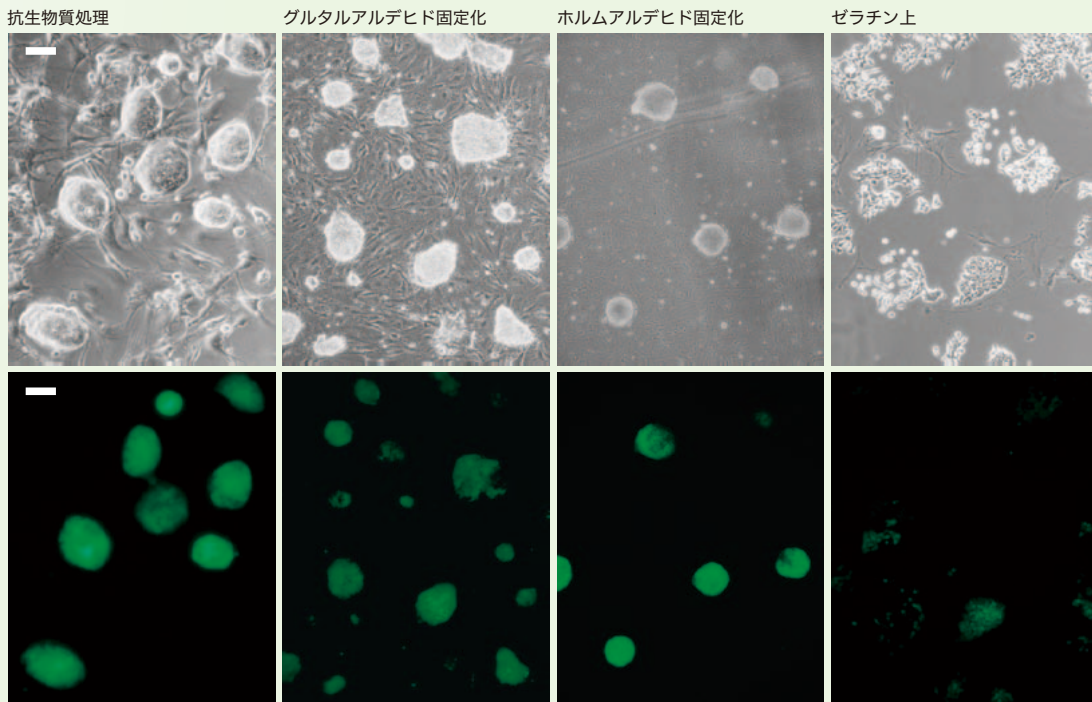
そうした状況の中、伊藤主任研究員が考えた培養方法は、あまりにも大胆なものだった。「フィーダー細胞に化学的な処理を施して固定してしまおうと考えました」

伊藤主任研究員が選んだ固定液が、グルタルアルデヒドやホルムアルデヒドだ。どちらも細胞や組織の固定液として広く使用されている。ホルムアルデヒドの水溶液が、標本づく

バイオ
ものづくりから
生まれた新しい
細胞培養材料

B：化学固定化法で処理したフィーダー細胞によるiPS細胞の培養

多分化能の指標となるタンパク質“Nanog”に緑色蛍光タンパク質（GFP）の遺伝子を導入してマウスiPS細胞を培養した。Nanogが発現した際に緑色に発光する。上は位相差顕微鏡（染色しないで観察できる光学顕微鏡）、下は蛍光顕微鏡で観察した結果。抗生物質で処理したフィーダー細胞で培養した場合は、Nanogが発現していることから、多分化能を維持していることが分かる。グルタルアルデヒドやホルムアルデヒドで化学固定化した場合は、多分化能を維持していることが分かる。一方、ゼラチン上で培養した場合は、多分化能が失われた。スケールバーは100μm。



りに使われるホルマリンだ。

「グルタルアルデヒドやホルムアルデヒドで固定化すると、細胞は死んでしまいます。今までの常識からすると、死んだ細胞を利用したiPS細胞の培養がうまくいくとは思えません。しかし、調製の手間を省き、フィーダー細胞の混入を防いで使いやすくするには、固定化は魅力的な方法です。駄目かもしれないが一度やってみよう、と思ったのです」

グルタルアルデヒドとホルムアルデヒドで固定化したフィーダー細胞をシャーレに敷いて培養床をつくり、その上でiPS細胞を培養してみた。すると、iPS細胞の多分化能を示すタンパク質“Nanog”の発現が継続して見られた（**タイトル図B**）。さらに、培養したiPS細胞を神経細胞へ分化するように誘導させたところ、狙い通りに分化が進むことも確認できた。化学固定化したフィーダー細胞の培養床を用いることで、多分化能を維持したままiPS細胞の増殖に成功したのである。

フィーダー細胞は死んでいてもよい——これまでの培養方法の常識を覆す画期的な手法だ。「iPS細胞の培養には栄養を供給するフィーダー細胞が必要だと信じられてきましたが、実は、足場がありさえすればよいのかもしれない」

固定化したフィーダー細胞は、凍結乾燥して長期保存が可能で、必要なときに解凍してすぐ使うことができる。しかも、グルタルアルデヒドで固定化したフィーダー細胞は、3回再利用した場合でも、培養したiPS細胞の約95%が多分化能を維持していることが分かった。「臨床の現場ではコストも重要

なので、再利用できるのは大きなメリットです。今回の成果は、マウスのiPS細胞を使っています。今後は、ヒトのiPS細胞の培養にもフィーダー細胞の化学固定化が使えるかどうかを検討していきます」

マウスとヒトのiPS細胞には違いがあるのだろうか。「ヒトのiPS細胞は、マウスのiPS細胞に比べて非常に繊細なので、その培養はさらに難しくなります。ちょっとした変化で増殖しなくなったり、多分化能が維持できなくなったりします。それだけに、安心、安全、簡便、安価な培養方法の確立が望まれています。フィーダー細胞を化学固定化した培養床をヒトのiPS細胞に使いれば、再生医療の実現に大きく貢献できると期待しています」

細胞融合によって体細胞を初期化する

伊藤主任研究員は、山中教授がiPS細胞の樹立に成功する以前から、体細胞を初期化して多分化能を持たせる研究に取り組んできた。「山中教授は四つの遺伝子を導入することで体細胞を初期化させることに成功しました。一方でそれ以前から、体細胞をES細胞と融合させることで、体細胞を初期化できることが知られていました。私は、この方法で体細胞の初期化を目指していたのです」

ES細胞の細胞質には初期化に関わる因子があり、ES細胞と体細胞が融合することで体細胞が初期化され、多分化能を持つようになると考えられている。しかし、この方法には、大

私のバックグラウンドは化学です。
 化学を生物工学に応用し、
 さらに進化分子工学を加えることで
 新しいものづくりを目指しています。



伊藤嘉浩 Yoshihiro Ito

撮影：STUDIO CAC

和光研究所 基幹研究所 伊藤ナノ医工学研究室
 主任研究員

いとう・よしひろ。1959年、岐阜県生まれ。工学博士。京都大学大学院工学研究科修了。京都大学工学部助手、同大学助教授、奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科助教授、徳島大学工学部教授、神奈川科学技術アカデミー プロジェクトリーダーを経て、2004年より現職。

きな問題がある。融合してできた細胞の染色体の数が倍になってしまうのだ。その問題を解決するため伊藤主任研究員は、融合させた後、ES細胞の核にレーザーを照射して壊してしまう方法を考えた。しかし、うまくいかなかった。悩み抜いた末に考えついたのが、マイクロ流路を使う方法だ。

「体細胞の初期化に必要なのは、ES細胞の細胞質に含まれる因子です。マイクロ流路の幅を工夫することで、ES細胞の細胞質だけが体細胞と融合できるようにすればいいのではないかと考えたのです。私たちの研究室にはマイクロ流路をつくる技術がないので、理研基幹研究所 前田バイオ工学研究室の細川和生 専任研究員、前田瑞夫 主任研究員と共同研究を進めてきました」

今年2月、その成果が発表された。細胞融合を行うのは、幅15~50 μm の流路を持つ小さな装置である(図1上)。「一方からES細胞、もう一方から体細胞を入れ、装置の中央で細胞を融合させます。ES細胞と体細胞が接する部分は幅2 μm と狭くしてあります。そのため、ES細胞の細胞質は通り抜けることができますが、核は通り抜けることができません」と、伊藤主任研究員は装置の仕組みを解説する。「この装置を使って、ES細胞の細胞質だけを体細胞と融合させることに成功しました(図1下)。今後、融合した細胞が初期化され、多分化能を持っているかどうかを確認する予定です」

iPS細胞の分化を制御する

伊藤主任研究員は、「次にすべきことは、iPS細胞など初期化された細胞の分化を制御し、狙い通りの種類の細胞に分化させること」だと指摘する。例えば、心臓の再生医療には、iPS細胞を心筋細胞に分化させる技術が不可欠となる。「iPS細胞の分化決定には、細胞が接している周りの環境が重要だといわれています。その環境を人工的な材料で、どのようにつくっていくかが今後の課題です」

伊藤主任研究員には、すでに考えがある。「どの因子を加えると、どの種類の細胞に分化するかが、だんだん分かってきました。必要な因子をシャーレに固定化し、そこでiPS細胞を培養することを考えています。因子を培養液に添加するのではなく、シャーレに固定化してしまうことがポイントです。培養液に溶解させると、細胞の中に取り込まれてしまい、すぐなくなってしまいます。固定しておくことで、細胞の中に取り込まれることなく、長期間にわたって命令を送り続け、分化の方向づけをすることができます」

マイクロ流路で体細胞を初期化し、化学固定化したフィーダー細胞の培養床で多分化能を維持したまま培養して増やす。そして、分化に必要な因子を固定化したシャーレで培養し、必要な細胞に分化させる。——こうした一連の流れができれば、再生医療の実現に大きく近づく。

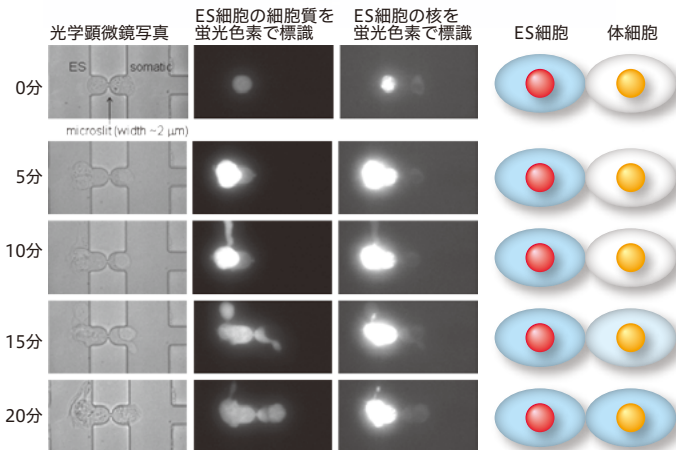
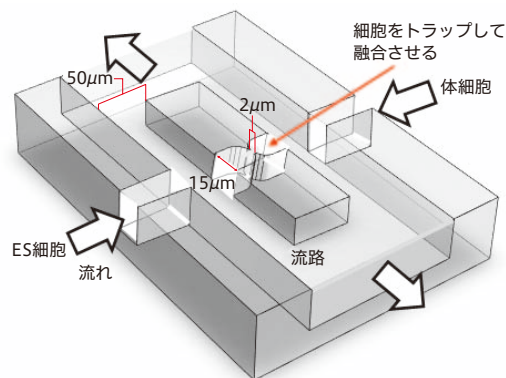


図1 マイクロ流路を用いたES細胞と体細胞の融合

流路の幅は15~50 μm 。一方からES細胞、もう一方から体細胞を入れて、中央のくぼみで融合させる。ES細胞と体細胞が接する部分の流路の幅は2 μm と狭くしてあるため、核は通り抜けることはできない。その結果、ES細胞の細胞質だけが流路を通して体細胞に融合する。

ダンベル型RNAでRNA医薬を実現へ

「2007年11月に発表した“ダンベル型RNA”についても、ぜひ紹介したい」と伊藤主任研究員。ダンベル型RNAとは？「トレーニングに使うダンベルに形が似ているので、そう呼んでいます。RNA医薬の実用化に貢献する技術です」(図2)

RNA医薬とは、RNA干渉という現象を利用して、悪さをする遺伝子が動かないようにする新しいタイプの治療法である。DNAのうち遺伝子領域の塩基配列はmRNA(メッセンジャーRNA)に翻訳され、その情報をもとにタンパク質がつくられ、さまざまな機能を発揮する。米国スタンフォード大学のアンドリュー・ファイアー教授とマサチューセッツ大学のクレイグ・メロー教授は、二本鎖RNAを細胞内に加えると、その片方のRNAと相補的な塩基配列を持つmRNAだけが分解されることを発見した。この現象がRNA干渉である。悪さをする遺伝子のmRNAと同じ塩基配列を持つ二本鎖RNAを人工的に作り、体内に入れば標的とするmRNAが分解され、その機能を抑えることができる。ファイアー教授とメロー教授は、この発見によって2006年度ノーベル医学生理学賞を受賞している。

「RNA医薬は狙った遺伝子の発現だけを抑えることができる理想的な技術として期待されています。しかし、二本鎖RNAはとても不安定で、体内に入れたとたんに分解されてしまい、患部の細胞まで届かないことが問題になっていました。そこで、私たちの研究室の阿部洋 専任研究員が中心となって開発したのが、ダンベル型RNAです」

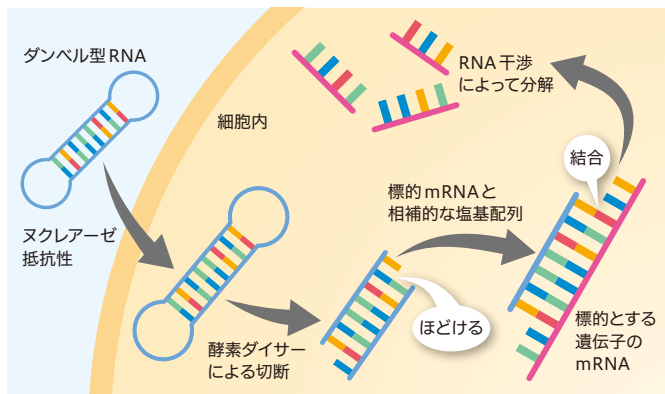
ダンベル型RNAとは、標的とするmRNAの塩基配列を含む二本鎖RNAの両末端をリガーゼという酵素を使ってつなぎ、環状に加工したものだ(図2)。生体内でも安定性が高く、分解されずに患部の細胞に届く。細胞の中に入ると、ダイサーという酵素が両端の環状部分を切り離し、RNA干渉を起こすという仕組みだ。「安定性を上げるため酵素を使ってつなげてしまおう、というのは、とても化学的な発想です。私たちはダンベル型以外にも環状二本鎖RNAなどの合成に成功し、それぞれの機能を確認しています(図2下)。化学的手法と生物工学的手法の融合によって生まれたナノ構造化RNAが、RNA医薬の実現を加速させると期待しています」

進化分子工学をプラスする

「最近、医療にこだわらない研究もしています」と伊藤主任研究員。理研基幹研究所の石橋極微デバイス工学研究室やYu独立主幹研究ユニットと共同で進めているカーボンナノチューブにペプチドを結合させて、新しい光誘電材料や触媒をつくる研究がそうだ。「それらは、化学と生物工学を融合させたバイオものづくりに、進化分子工学をプラスした新しい手法で進めています」

進化分子工学とは？「生物はさまざまな分子から成り立っています。それらの分子はすべて、生命の歴史30数億年の間に進化によって生み出されてきました。分子の進化を試験管の中で人工的に高速に行い、自然界には存在しない多様な分

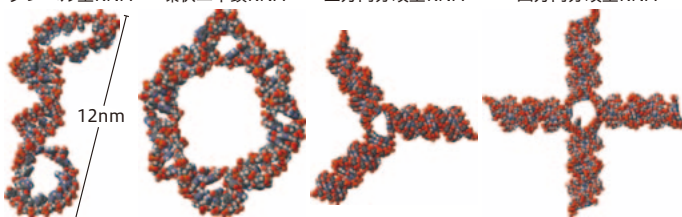
図2 RNA干渉のためのナノ構造化RNA



ダンベル型RNAによるRNA干渉

二本鎖RNAは体内でヌクレアーゼによってすぐ分解されてしまうが、RNAの両末端を接合酵素リガーゼでつないで環状にすると、分解されずに病変部の細胞に到達する。細胞内に入るとダイサーという酵素によって環状部分が切断される。するとRNA干渉を起こし、標的のmRNAを分解する。

ダンベル型RNA 環状二本鎖RNA 三方向分岐型RNA 四方向分岐型RNA



さまざまなナノ構造化RNAのコンピュータモデリング

子をつくり出すのが、進化分子工学です。新規の機能を持つ分子や、目的の物質とだけ特異的に結合する分子を探索する手法として使われています」

進化分子工学は、20世紀末から盛んに行われている。なぜ今、進化分子工学なのだろうか。「これまでの進化分子工学では、生物由来の物質を入れることで、新しい分子をつくり出していました。私は、人工的につくった化学物質を入れることで画期的な分子をつくり出す、新しい進化分子工学の手法を確立し、新しい材料をつくりたいのです」

人工的につくった化学物質を入れて進化分子工学の手法でつくりに出した多様な分子の中から、カーボンナノチューブに特異的に結合する新しい分子を見つけ、新規の機能を持つ光誘電材料や触媒の開発を目指す。

「進化分子工学という名前も好きなんです。何かすごいことができそうな気がしませんか」。伊藤主任研究員は、実に楽しそうだ。「でも、難しくてなかなか成果が出ないのが、悩みの種でした。ようやく一つ、成果として発表できそうなところまで来ました。発表までもう少しお待ちください」

どのような成果なのか、その発表が楽しみです。

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

関連情報

- 2012年3月3日プレスリリース
「化学固定化したフィーダー細胞がマウスiPS細胞の培養にも適用可能に」
- 2007年11月15日プレスリリース
「ダンベル型ナノサークルRNAでRNA干渉効果を長期安定に」

すべての遺伝子機能を解明する

国際マウス表現型解析コンソーシアムがスタート

約2万個ある遺伝子について、1個ずつ欠損させたノックアウトマウスをそれぞれ作製し、“健康診断”をして、すべての遺伝子機能を解明する。その解析結果をデータベースとして公開し、作製されたノックアウトマウスと解析結果を世界中の研究者が利用できるようにする――。そのような人類共通の財産を築く国際共同開発プロジェクト“国際マウス表現型解析コンソーシアム (IMPC)”が2011年から10年計画でスタートした。日本からは理研バイオリソースセンターが参画。実験動物開発室の吉木 淳 室長たちが、ノックアウトマウスの作製を担っている。ヒトの病気の原因解明や治療薬の開発には、よく似た症状を示す疾患モデルマウスが欠かせない。IMPCで作製されるノックアウトマウスの多くが、さまざまな病気の疾患モデルマウスとして利用され、生命科学や医学の発展に大きな飛躍をもたらすと期待されている。



国際マウス表現型解析
コンソーシアム
(IMPC)

ノックアウトマウスの登場

「生物の体がつくられていく発生の過程は、実に見事です。組織・臓器の機能に応じて細胞は特徴的な形態を取り整然と配列します。そのようにしてつくられる体の各器官はとても美しい形をしています。複数の遺伝子がどのように協調して、美しい構造をつくり出し機能していくのか。それを知りたいという思いで、マウスを使った研究を続けてきました」と吉木 淳 室長。

遺伝子にはタンパク質をつくるための情報が書かれている。遺伝子の99%がヒトと共通しているマウスは、ヒトの遺伝子機能を調べるために、100年以上も前から実験動物として用いられている。そして、発生過程や行動、形態に異常のある突然変異マウスを見つけて、その異常の原因となる遺伝子を突き止めることで、遺伝子機能を調べる研究が続けられてきた。

「私が大学院生だった1980年代末、遺伝子機能を調べる新しい手法が登場しました。それがノックアウトマウスです」。ノックアウトマウスは、特定の遺伝子を欠損させてつくられる。そのマウスを調べることで、欠損させた遺伝子の機能を知ることができるのだ。

「これまでにさまざまなノックアウトマウスがつくられ、そのうちの一部はヒトの病気とよく似た症状を示す疾患モデルマウスとして用いられています。現在、適切な疾患モデルマウスがないために、治療薬の開発が進まない病気がたくさん

あります。疾患モデルマウスは、病気の原因解明や治療法の開発に欠かせない存在です」

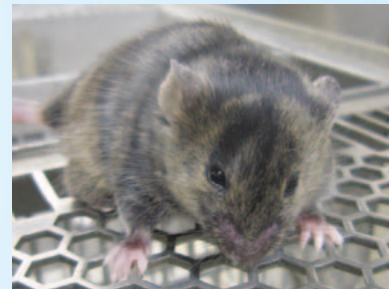
生命科学や医学を飛躍させる人類共通の財産

「生命科学や医学の発展に大きな貢献を果たしてきたノックアウトマウスですが、研究社会全体として見ると多くの無駄がありました。ノックアウトマウスをつくるには多くのコストと時間を要しますが、同じ遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを異なる研究者が重複してつくった例が多数あります。また、個別の研究では研究対象として限られた組織・臓器における現象しか調べないため、解析が不十分なままのノックアウトマウスがたくさんあります。そして、企業や研究機関で作製されたノックアウトマウスの大半は、ほかの研究者が入手できない状況が続いていました」

2002年、マウスのゲノム（全遺伝情報）が解読され、タンパク質をつくるための情報が書かれた遺伝子が、ゲノムのどこにあるのかが明らかになった。これにより、すべての遺伝子を1個ずつ欠損させたノックアウトマウスをつくるのが可能になった。それらのノックアウトマウスを誰もが利用できるようなれば、無駄がなくなり、生命科学や医学は飛躍的に進展するはずだ。

2006年、そのような人類共通の財産を築く“国際ノックアウトマウスコンソーシアム (IKMC)”が欧州、米国、そしてカナダの研究機関の連携によりスタートした。

A: IMPCの参加機関



B: ノックアウトマウス用ES細胞を用いて作製されたキメラマウス

IMPCプロジェクトにおいて、理研BRCがノックアウトマウス用ES細胞を用いて生み出したキメラマウス（異なったゲノムを持つ細胞が混じったマウス）。キメラマウスから、さらにいくつかのステップを経てノックアウトマウスを作製し、世界共通の基準で表現型を解析する。

ノックアウトマウスをつくるには、発生初期の胚盤胞^{はいばんほう}からつくったES細胞（胚性幹細胞）を用いて、目的とする遺伝子をその機能を失わせる別の遺伝子に組み換えることで欠損させる。IKMCでは、そのようなノックアウトマウス用ES細胞（図1）の作製を進めてきた。「マウスの全遺伝子約2万個のうち、現在までに約1万8000個のノックアウトマウス用ES細胞がつくられました」

哺乳類の遺伝子機能百科事典をつくる

IKMCプロジェクトの次に必要なのは、ノックアウトマウス用ES細胞から実際にノックアウトマウスを作製し、健康や病気に関わる“表現型”を世界共通の基準で総合的に解析することだ。表現型とは、遺伝子とその働きにより現れる性質のことである。解析した表現型の情報は、データベース化して公表するとともに、作製したノックアウトマウスを世界中の研究者が利用できるようにする。

「研究者たちはそのデータベースを見て、興味のある表現型を示すノックアウトマウスを取り寄せて、自分が注目する現象をより深く詳細に解析する研究をすぐにスタートさせることができるようになります」

昨年9月、それを実現するための国際共同開発プロジェクト“国際マウス表現型解析コンソーシアム（IMPC）”が世界の有力研究機関・組織の連携により始まった。日本からは理研バイオリソースセンター（BRC）が参画している（タイトル図A）。

「マウスを用いて最先端の研究を行ってきた研究者たちが、IMPCに結集しています。そこに参画したことは、BRCの総合力を国際的に認めていただいた証しです。そしてBRCの参加により、日本の研究者はIKMCならびにIMPCの成果を自由に利用できるようになります」と吉木室長。

2001年に設立されたBRCは、実験動植物、細胞、遺伝子、微生物などのバイオリソースの収集・保存・開発・提供を行う日本で唯一の総合専門機関である。実験動物開発室はマウスのリソース事業を担当し、理研をはじめ国内でつくられた

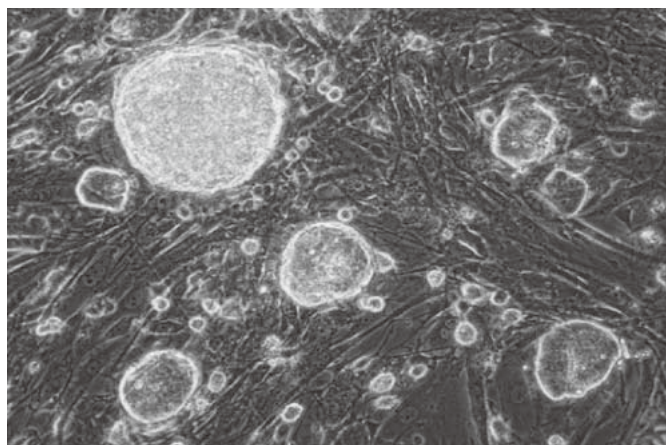


図1 ノックアウトマウス用ES細胞

ES細胞の目的とする遺伝子を別の遺伝子に組み換えている。写真は、IKMCが作製しているものと同一タイプのノックアウトマウス用ES細胞。

私たちが国際連携で作製する
“哺乳類の遺伝子機能百科事典”を
駆使することで、生命の見方は変わり、
創薬が急進展するはずです。



撮影：STUDIO CAC

吉木 淳 Atsushi Yoshiki

筑波研究所 バイオリソースセンター
実験動物開発室 室長

よしき・あつし。1961年、愛知県生まれ。農学博士。名古屋大学大学院農学研究科博士
後期課程単位取得満期退学。京都府立医科大学 助手、理研ライフサイエンス筑波研究セ
ンター 研究員などを経て、2004年より現職。

マウスを受け入れて品質をチェックし、最良な状態で国内および海外23ヶ国の研究機関に提供してきた。マウス保存数は6000系統以上と、世界第2位だ。

また、マウス表現型解析開発チームの若菜茂晴チームリーダーたちは2008年、“日本マウスクリニック”を開設し、マウスの表現型を精密かつ網羅的に検査できる解析技術を築いてきた。さらに、マウス表現型知識化研究開発ユニットの榎屋啓志ますユニットリーダーたちは、表現型のデータベース化に取り組んでいる。

今年3月、BRCは50種のノックアウトマウス用ES細胞を取

り寄せ、ノックアウトマウスの作製を開始した（タイトル図B）。

「私たちの仕事が終わると、日本マウスクリニックが世界共通の基準で表現型を解析します。次に、その解析データをマウス表現型知識化研究開発ユニットがデータベース化します。BRCで作製・解析したデータはIMPCのデータセンターへ渡され、公開される予定です。作製したノックアウトマウスは、精子を凍結保存して、データの公開と同時に世界中へ提供できるようにします」

IMPC全体では最初の5年間で4000種のノックアウトマウスをつくる計画だ。そして、年間800のペースで遺伝子機能を解明する。それにより、新しい疾患モデルマウスが次々と誕生するだろう。IMPCは新しい疾患モデルマウスの基盤を構築する国際プロジェクトなのだ。

「IMPCのキャッチフレーズは、“哺乳類の遺伝子機能百科事典をつくる”です。マウスの遺伝子の大部分は哺乳類全体に共通しているので、マウスの遺伝子機能を網羅的に解析することは、哺乳類の遺伝子機能を知るための百科事典をつくることにほかなりません」

特定の生体組織での遺伝子機能を調べる

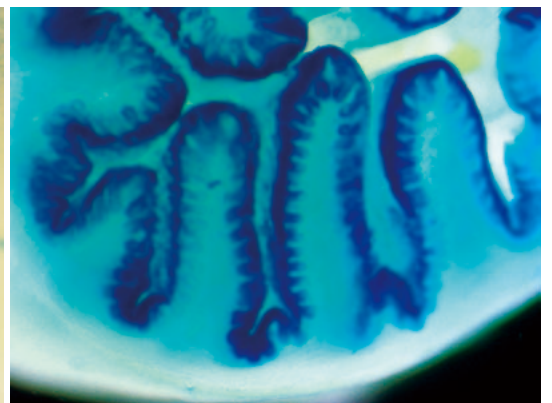
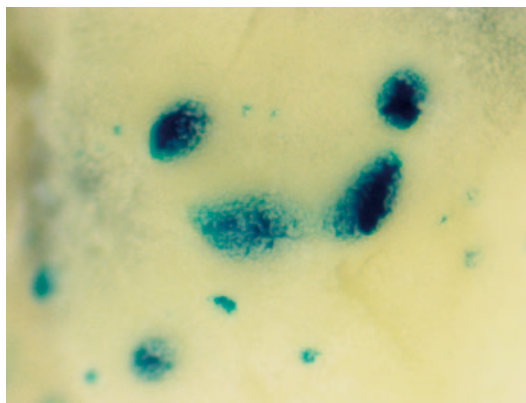
IMPCでは10年間で、約2万個すべての遺伝子について、ノックアウトマウスの作製を完了する計画だ。「しかし、遺伝子の中には、欠損すると誕生前の発生の途中段階で死をもたらすものがあり、それらは全体の3割程度を占めると予想されています。そのような遺伝子が欠損したときは、発生のどの段階でどのような異常が起きるのかを調べます」

欠損すると発生の途中段階で死をもたらす遺伝子の中には、誕生後に特定の生体組織で重要な機能を果たし、その機能不全が病気の原因となるものが多数あると予想される。そのような遺伝子の機能はどのような方法で調べるのか。

「IKMCで作製されたほとんどのノックアウトマウス用ES細胞には、“Cre”という遺伝子組換え酵素が細胞内で働いたときにだけ目的の遺伝子が欠損する仕組みが組み込まれています。これは条件付きノックアウトと呼ばれる手法です。特定の組織だけでCreが働くマウスを用意して、条件付きノックアウトの仕組みを組み込んだマウスと交配させると、特定の

図2 特定の組織だけでCreが働くマウス

実験動物開発室が作製したもので、Creが発現している細胞を青く染色している。左は膵臓の膵島細胞、右は大腸の上皮細胞だけでCreが発現している。



組織だけで遺伝子が欠損したノックアウトマウスが生まれます。そのマウスで特定の組織における遺伝子機能を調べることができます。ただし、組織の種類は脳、心臓、肝臓などたくさんあるため、IMPCとは別に、さまざまなCreマウスを作製する取り組みが世界各国で進んでいます。作製されたCreマウスは、世界の主要なマウスリソースセンターの国際連盟「FIMRe」のホームページ (<http://www.fimre.org/>) で公開され、情報を共有しながら整備が進められています」

創薬・治療法の開発に役立つマウスをつくる

実験動物開発室でも、遺伝子組換え酵素Creが特定の組織だけで発現するマウスの作製を進めている。「国内の生活習慣病などの研究グループと連携して、利用が見込まれるCreマウスを現在までに30種類ほどつくりました。例えば、インスリンというホルモンが不足すると糖尿病が発症します。そのインスリンをつくる膵臓の膵島細胞^{すいぞう すいとう}だけでCreが働くマウスをつくりました(図2左)。また、消化管にできるがんの研究のために、消化管の上皮細胞だけでCreが働くマウスも作製しました(図2右)。ぜひ、多くの研究者に利用していただきたいですね」

マウスのリソース事業を担当する実験動物開発室には、国内外の研究者からマウス提供の依頼が寄せられる。「その依頼リストは、研究のトレンドを知る貴重な情報源です。ここ数年、“オートファジー”という現象を観ることのできるマウスの依頼が急増しています」

オートファジーとは、細胞が自らの細胞内の成分を分解する現象だ。「オートファジーは、感染症やがん、神経変性疾患など、さまざまな病気と関係していることが分かってきました。東京医科歯科大学の水島 昇 教授が、クラゲ由来の緑色蛍光タンパク質 (GFP) を使ってオートファジーを観察できる技術を開発しています。私たちは、その技術を組み込んだマウスを保存・提供しています。これまでに約170機関の研究者に提供してきました」

その技術はオートファジーの全過程の一部のみを観るものであった。昨年、理研脳科学総合研究センター 細胞機能探索技術開発チームの宮脇敦史チームリーダー、片山博幸 客員研究員たちが、サンゴ由来の蛍光タンパク質を用いてオートファジーの全過程を高感度で観ることのできる技術を開発した。

「その技術を組み込んだマウスができれば、疾患モデルマウスと交配させたマウスをつくることにより、病気とオートファジーの関係をより詳しく調べたり、薬の候補物質を投与したときに病状が改善する過程をオートファジーを指標にして調べることができます」

すでに、宮脇チームリーダーたちが開発した、細胞分裂の周期を可視化できる“Fucci”という蛍光プローブが組み込まれたマウスがBRCに寄託されており、世界中の研究者に利用されている(図3)。「私たちが、そうした特定の生命現象や細胞内の構造を可視化できるマウスと疾患モデルマウスを交

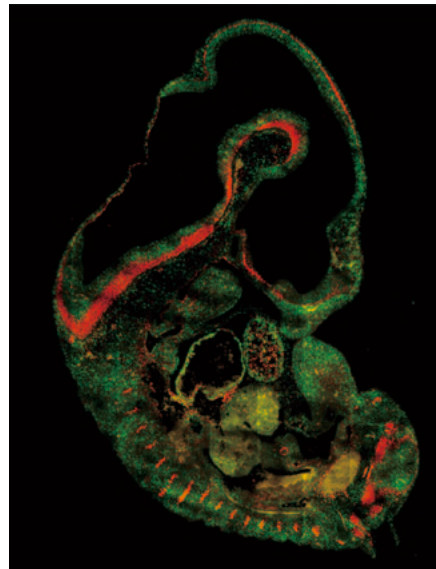


図3 Fucciの技術を組み込んだマウス

全身の細胞について、細胞分裂の周期を色の違いによって観ることができる。写真は胎生11.5日のマウス。

配させたマウスを準備しておくことで、病気の原因解明や治療薬の開発が加速するはず。それには、今後どんなマウスが必要とされるのか、ニーズをよく知っておくことが重要です」

マウスが生命の見方を変える

「マウスが実験動物として確立されて100年以上がたちました。これまでは、表現型の異常が目立つ突然変異マウスやノックアウトマウスにより、遺伝子機能が断片的に解明されてきました。これからは、IMPCで標準化された解析方法によって遺伝子機能が網羅的に解明され、すべての遺伝子のノックアウトマウスを入手することができるようになります。また、遺伝子発現を特定の組織や時期に欠損させて解析する手法や、生命現象を可視化する手法の開発も進展しています。今後、それらを組み合わせた実験を行うことで、遺伝子機能をさらに深く理解することができるはず」

任意の複数の遺伝子を同時に欠損させたノックアウトマウスをつくり、表現型を解析することも容易になる。「特に生活習慣病などは、複数の遺伝子の変異が重なり、さらに生活習慣という環境因子が加わって発症するといわれています。そのような複雑な要因で発症する疾患の克服に、本格的に取り組むことができるようになるのです。今後、マウスを用いた研究は、私たちの生命の見方を劇的に変えていくはず」

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

関連情報

- 2011年10月1日プレスリリース
「理研、国際マウス表現型解析コンソーシアム (IMPC) に参画」
- 2011年8月26日プレスリリース
「細胞の自食現象 (オートファジー) を高感度で定量的に検出するイメージング技術を開発」
- 2009年3月30日プレスリリース
「蛍光細胞周期プローブ “Fucci” を組み込んだマウスの提供開始」
- 「理研ニュース」2010年10月号 (研究最前線)
「マウスの総合病院 “マウスクリニック”」

心の動きの変化を数値化する「KOKOROスケール」を開発

東日本大震災前後の気分変化を定量的にデータ解析

2012年3月1日プレスリリース

近年、疲労や抑うつ気分、意欲に関する脳科学研究が進展し、心理的な変化を定量的なデータとして扱う必要性が増している。しかし、従来の手法では、時々刻々と変化する「心の動き」を明確に把握することは難しかった。今回、理研神戸研究所 分子イメージング科学研究センター 細胞機能イメージング研究チームの片岡洋祐チームリーダーは、心の動きの変化を数値化する新しい手法「KOKOROスケール」を開発。予備調査中に発生した東日本大震災前後の心の動きを定量的に解析した(図)。今後、脳科学分野だけでなく、メンタルヘルス対策や商品の満足度評価などマーケティングツールへの応用も期待されるこの成果について、片岡チームリーダーに聞いた。

—KOKOROスケールとは何ですか。

片岡：心理調査では記述式や選択式がよく使われますが、直観的な感覚を設問として記述したり、微妙な感覚的違いを選択肢として表すのが難しく、このため数値化が難しいという欠点がありました。KOKOROスケールでは、タッチパネル上の2次元空間に、横軸「不安度～安心度」、縦軸「イライラ度～ワクワク度」という気分の尺度が表示されます。被験者はそのときの気分に応じた位置をタッチするだけです(写真)。時間ごとにタッチした位置情報が数値データとして記録されるので、統計処理が可能になります。

—「KOKORO」は「心」のローマ字表記ですね。

片岡：はい、そうです。海外で発表するときも同じ名前を使いたかったんです。海外の研究者に聞いたところ、日本語の「心」は訳さなくてもKOKOROで通じるそうです。

—どんな実験をしたのですか。

片岡：花王(株)の協力のもと、2011年2月8日から3月24日にかけて、KOKOROスケールを用いて東京在住の45～55歳の主婦7人について1日の気分の変化を調べました。その結果、多くの人が、①起床時に軽い不安感を持っている、②昼に向かって不安感が低下しワクワク感が上昇する、③夕

方に一時ワクワク感が低下する、④就寝時へ向けて安心感とワクワク感が上昇する、という結果が出ました。人の気分が1日の間で大きく変動することは予想していました。しかし、長期間にわたってデータを集めたことで、その変動にはパターンがあり、しかもそのパターンが被験者間で共通するという予想外の結果も得られました。

—東日本大震災の影響はありましたか。

片岡：調査開始から1ヶ月後に震災が起きました。3月11日以降は、平常時のデータでは見られなかった急激な安心感の喪失と不安感の増大、さらにワクワク感の喪失とイライラ感の増大を確認しました(図)。気分の落ち込みは震災発生直後をピークに徐々に回復し、2週間から1ヶ月かけて震災前の状態に戻っていきました。

—今後の展開は。

片岡：1日の気分変化にパターンがあるなら、そのパターンから外れていることが心の変調シグナルになるかもしれません。うつ病の予防や、抗うつ薬の治療効果の確認、心理・行動療法との治療効果の比較などに役立つ可能性があります。また、スポーツジム利用者を対象にした実験で、運動することで安心感が上昇することが分かりました。メンタルヘルス対策やスポーツ選手のメンタルトレーニングへの応用も期待できます。

—分子イメージングとの関わりは。

片岡：私たちの研究テーマは、分子の動きを脳の中で何が起きているかを調べることです。しかし、脳科学や心理学の研究をする場合、分子の動きが分かったとしても、心の動きが分からなければ、分子と心の間を検証することができません。分子イメージングとKOKOROスケールの二つの方法論を駆使して、人間の心の仕組みを定量的に解きたいと考えています。

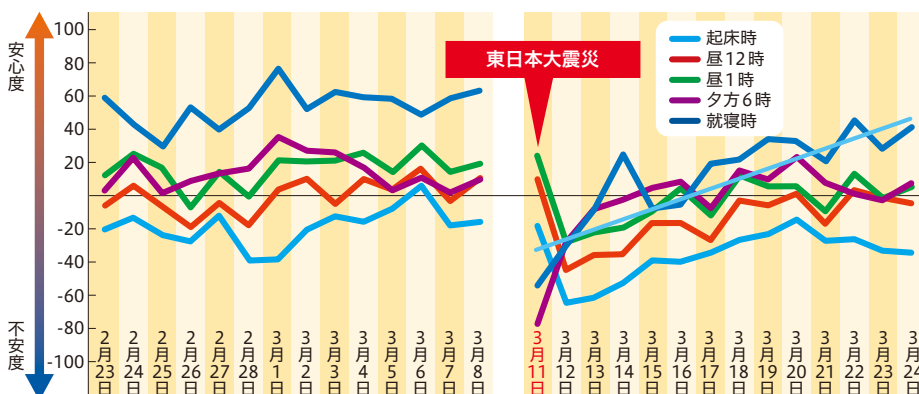


図 東日本大震災による気分の落ち込みと回復

東日本大震災の前後に当たる2月23日～3月8日と3月11日～3月24日のKOKOROスケールデータから、安心度・不安度を取り出した。気分の回復傾向は時間によって差があり、就寝時の安心感は比較的早く回復する(水色の回帰直線)。

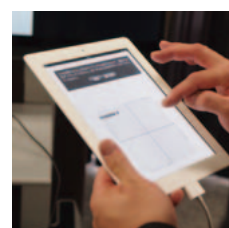


写真 KOKOROスケールの入力操作

ヘビー級ケトン「ゲルマノン」の合成に成功

新しい化学反応、触媒反応の開拓や新機能物質設計の可能性が広がる

2012年3月26日プレスリリース

生活用品や化学工業などに幅広く使われている「ケトン ($R_2C=O$)」(図1)。今回、理研和光研究所 基幹研究所 機能性有機元素化学特別研究ユニット(玉尾皓平ユニットリーダー)*を中心とした研究グループは、巨大な立体保護基を使うことで、ケトンの炭素をゲルマニウム(Ge)に置き換えた「ゲルマノン ($R_2Ge=O$)」の合成に世界で初めて成功した(図2・3)。理研物質評価チームと京都大学との共同研究による成果。ゲルマノンが、ケトンと同じ性質も持つほか、ケトンとは反応しない二酸化炭素と反応して環状化合物を生成することも分かった。今後、ゲルマノンの性質を詳しく調べることで、新しい化学反応、触媒反応の開拓や新たな機能性物質デザインの可能性が広がると期待される。この成果について、松尾司 副ユニットリーダーに聞いた。

——ゲルマノンについて教えてください。

松尾: 元素周期表の縦列(族)で、炭素(C)の下には同じ14族のケイ素(Si)、ゲルマニウム(Ge)があります。通常、同じ族の元素は化学的性質が似ていることが多いのですが、自然界においては、炭素は生命体を構成する有機物の構成元素、ケイ素とゲルマニウムは地殻中に存在する元素と、役割がまったく異なっています。

ケトン ($R_2C=O$)の炭素をケイ素に置き換えたものが「シラノン ($R_2Si=O$)」、ゲルマニウムに置き換えたものが「ゲルマノン ($R_2Ge=O$)」です(図1)。シラノンやゲルマノンがどのような性質を持つのか、多くの研究者が関心を示し合成を試みてきましたが、誰も成功していませんでした。その理由は $Si=O$ 、 $Ge=O$ という二重結合が $C=O$ と違って極めて不安定で、ほかの分子と反応しやすく、すぐ壊れてしまうからです。

——どのような方法でゲルマノンを合成したのですか。

松尾: 1981年、米国ウィスコンシン大学の研究者が、ケイ素原子間の二重結合 ($Si=Si$) を持つ化合物「ジシレン」の合成に成功しました。このとき使ったのが立体保護基です。反応性の高い二重結合を外敵から守る城壁のようなものだとお考えください。私たちの研究グループも2011年に独自に開発した「EMind」という巨大な立体保護基を利用して、四つのケイ素がひし形につながった環状化合物「テトラシラシクロブタジエン」の合成に成功しました。今回、炭素原子28個と酸素原子45個からなる、EMindよりも巨大な立体保護基「Eind」を開発しました。これによりゲルマニウムと酸素間の二重結合を保護することが可能となり、ゲルマノンの合成・単離に成功したのです(図2・図3)。

——「ヘビー級ケトン」とは面白いネーミングですね。

松尾: 重いケトン=ヘビー級ケトン。玉尾先生のご意向で、発表する際にインパクトのあるタイトルにしました。この

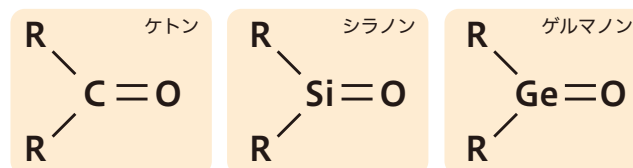


図1 ケトン、シラノン、ゲルマノンの化学構造 (Rは炭素置換基)

RにEind基を用いることでゲルマノンの合成に成功した。

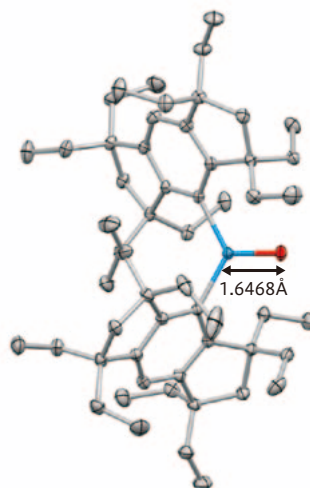


図2 X線で解析したゲルマノンの分子構造

ゲルマニウム原子(水色)、酸素原子(赤)、Eind基の炭素原子(灰色)の位置を示す。ゲルマニウム原子と酸素原子と2個のEind基の炭素原子は同一平面上にある。ゲルマニウム原子と酸素原子間の結合長(青と赤)は、1.6468Åだった。

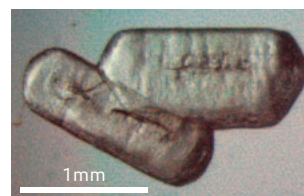


図3 ゲルマノンの結晶

ネーミングや結晶の写真をプレスリリースに載せたことにより、想像以上の反響を得ることができました。

——ゲルマノンの性質はどうでしたか。

松尾: ケトンと同じ性質を持つ一方で、異なる性質もありました。例えば、ケトン同士の反応では触媒が必要ですが、ゲルマノンとケトンだと触媒がなくても反応します。また、二酸化炭素(CO_2)はケトンとは反応しませんが、ゲルマノンとは常温、常圧で容易に反応して環状化合物を生成しました。これは、ゲルマノンの酸素原子がケトンの酸素原子よりも電子が豊富でマイナスの性質が強いからだと考えられます。

——今後の展開は。

松尾: シラノン合成へのチャレンジが加速するでしょう。シラノンやゲルマノンを詳細に調べることで、化学結合に関する新たな知見が得られ、新しい化学反応や触媒反応の開拓、機能性物質の設計などに活用されると考えています。

●『Nature Chemistry』オンライン版(3月25日)掲載

※機能性有機元素化学特別研究ユニットは3月31日に解散。松尾司副ユニットリーダーは4月1日より、近畿大学理工学部応用化学科准教授に就任され、応用元素化学研究室を主宰しています(t-matsuo@apch.kindai.ac.jp)



Takashi Umehara
梅原崇史

横浜研究所
生命分子システム基盤研究領域
システム研究チーム
上級研究員

1972年、東京都生まれ。博士（薬学）。私立灘高等学校卒業。東京大学薬学部卒業。東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。科学技術振興事業団研究員、理研ゲノム科学総合研究センター研究員などを経て、2008年より現職。

理研横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域（SSBC）に、エピジェネティクスに魅せられた研究者がいる。システム研究チームの梅原崇史 上級研究員（以下、研究員）だ。私たちの体は、父と母から受け継いだDNAの塩基配列に基づいて遺伝子が発現することで形づくられる。しかし近年、DNAのメチル化や、DNAが巻きついている“ヒストン”のアセチル化やメチル化により、同じ塩基配列の遺伝子でも発現の仕方が変わる実体に分かってきた。これをエピジェネティクスと呼ぶ。

「塩基配列は変えられませんが、エピジェネティクスを制御できれば遺伝子の発現を変えることができます。エピジェネティクスの仕組みを探るために必要なのが、“エピヌクレオソーム”です」。梅原研究員の目標は、エピジェネティクスの仕組みを解明し創薬につなげることだ。

“エピヌクレオソーム”で創薬に挑む研究者

「小学生のころから研究者になりたかった」と梅原研究員。「製薬会社の研究者だった父の影響かもしれません。家族旅行に行くと、父は土を持ち帰ります。土の中にいる微生物が作り出す物質から医薬品になるものを探すためです。弟と一緒に土を採るのが楽しみでした。初めて父の研究室に連れていってもらったとき、研究所の玄関に入ったとたん微生物特有のにおいがして、わくわくしたことを覚えています。弟も現在、製薬会社で研究をしています」

中学・高校時代は軟式テニスに明け暮れた。高校卒業後、東京大学へ進学。「化学を専攻するつもりでした。構造式の形の美しさ、反応の面白さに惹かれたからです。ところが1年のとき、生物学の授業で遺伝暗号の仕組みを学び、その美しさに衝撃を受けました。興味が生物学へと一気に移り、大学院で当時まだ実体分かっていなかったエピジェネティクスに出会ったのです」

2003年に理研に入所した梅原研究員は昨年、“エピヌクレオソーム”を試験管の中で精密につくり出す技術を開発。「エピヌクレオソームは私たちの造語です。DNAがヒストンに巻きついた構造をヌクレオソームといい、それにエピジェネティクスの情報を持たせたものが“エピヌクレオソーム”です。SSBCの横山茂之 領域長と坂本健作 チームリーダー（拡張遺伝暗号システム研究チーム）らが開発した遺伝暗号の拡張技術とタンパク質無細胞合成技術とを組み合わせることで、ようやく実現できました。遺伝子発現の鍵となるヒストンの複数箇所のアセチル化を精密に再現できるのは、現在のところ世界で私たちだけです」

こうした技術を駆使し、梅原研究員にはやりたいことがある。「医薬品の開発です。エピジェネティクスを制御できれば、疾患に関わる遺伝子の発現を強めたり弱めたりすることができます」。梅原研究員は現在、ヒストンのメチル化

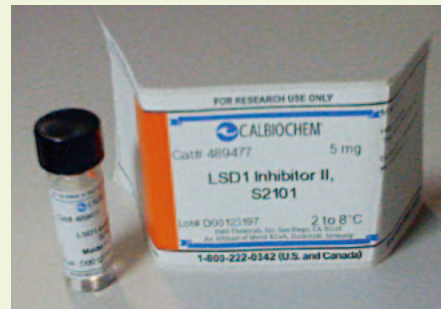


図 タンパク質構造に基づいて開発したヒストン脱メチル化酵素阻害剤 S2101

を外す酵素“LSD1”の阻害剤の開発を進めている。「LSD1の構造を調べ、LSD1にぴったり結合する化合物“S2101”を開発しました。この化合物はエピジェネティクスを制御する試薬として市販されています（図）。この化合物の活性などを指標として抗がん剤の開発を目指しています」

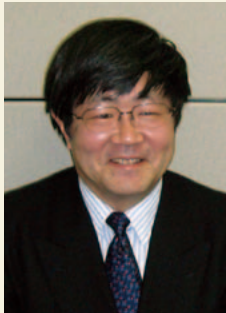
梅原研究員は、理研創薬・医療技術基盤プログラム（DMP）にテマリーダーとして参加している。「LSD1の阻害剤は、がんだけでなく、メタボリック症候群の治療にも役立つかもしれません」と梅原研究員。「私も現在円形脱毛症の治療中ですが、社会にはさまざまな疾患で苦しんでいる人がいます。基礎研究を医薬品につなげて患者さんの役に立ちたい、という思いで研究をしています」

梅原研究員には目標とする医薬品がある。「難治性がんの治療薬として米国で認可されたヒストン脱アセチル化酵素阻害剤のFK228です。DMPのプログラムディレクターを務めている後藤俊男先生らが山形県の土壌微生物から見つけた物質で、理研基幹研究所の吉田稔 主任研究員がその作用機序を解明しました。“つぼみで飲んで、体内に入ると花開く”ような構造変化をして機能します。そのように構造も機能も美しい医薬品をつくるのが私の夢です」

（取材・執筆：鈴木志乃／フォトンクリエイト）

→ 統合的創薬支援システムの確立を目指し、杉山特別研究室を開設

理研は4月1日、東京大学の杉山雄一教授を招聘し、社会知創成事業 イノベーション推進センターに杉山特別研究室を開設しました。医薬品候補化合物の薬物動態、薬効、毒性を事前に予測する「統合的創薬支援システム」を確立することを目指します。



杉山特別研究室 特別招聘研究員
杉山雄一 (すぎやま ゆういち)

①生まれ年：1947年 ②出生地：高知県 ③最終学歴：東京大学大学院薬学系研究科修士課程 ④主な職歴：東京大学 ⑤信条：I am OK and you are OK ⑥趣味：ゴルフ(下手のヨコ好き)、野球観戦、ラップを聴き歌うこと

これは、理研分子イメージング科学研究センター、理研オミックス基盤研究領域と協力して行われます。

具体的には、薬物動態、薬効、毒性について、①in vitro (試験管内) からin vivo (生体内)、②薬物間相互作用、③個人間変動、④病態時変動などを個別に予測できるシステムを開発し、それらを統合します。このシステムが実現すると、臨床試験前に医薬品候補化合物の薬効などを予測できるため、無駄な臨床試験の負担が軽減されるとともに、臨床試験後の開発もスムーズに実施できるようになります。

特別研究室は、傑出した研究者を招き企業などから受け入れる資金によって研究を推進する「特別研究室プログラム」を利用して開設されるもので、今回は大正製薬(株)、田辺三菱製薬(株)、杏林製薬(株)、(株)島津製作所など26社から資金提供を受けています。

→ 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

脳科学総合研究センター



認知行動科学連携ユニット
連携ユニットリーダー
熊田孝恒 (くまだ たかつね)

①1962年 ②兵庫県 ③筑波大学大学院心理学研究科博士課程 ④産業技術総合研究所 ⑤人間の情報選択や行動選択のメカニズム解明とその応用 ⑥知足 ⑦坂道・小道・地下道探索、料理、マジック研究

イノベーション推進センター



無細胞技術応用研究チーム
チームリーダー
横山 順 (よこやま じゅん)

①1969年 ②宮崎県 ③東京工業大学大学院総合理工学研究科博士課程 ④太陽日酸(株) ⑤無細胞タンパク質合成技術の応用研究 ⑥我以外皆我師 ⑦釣り、自転車

放射光科学総合研究センター



制御系研究開発グループ
グループディレクター
田中良太郎 (たなか りょうたろう)

①1955年 ②福岡県 ③筑波大学大学院物理学研究科博士課程 ④中央大学、SSC Laboratory (米国) ⑤加速器、ビームラインの制御システム研究開発 ⑥至誠天に通ず ⑦ボートフィッシング、映画鑑賞



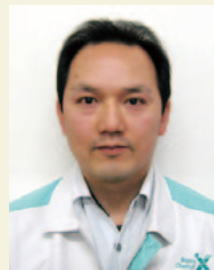
光熱エネルギー電力化研究チーム
チームリーダー
東 謙治 (ひがし けんじ)

①1956年 ②和歌山県 ③向陽高等学校 ④株ダ・ピンチ、東京大学 ⑤太陽熱・輻射熱を利用した温度差発電装置の開発 ⑥深慮即断 ⑦障害飛越馬術



光源物理チーム
チームリーダー
田中隆次 (たなか たかし)

①1969年 ②大阪府 ③京都大学大学院工学研究科博士課程 ④高輝度光科学研究センター、理研放射光科学総合研究センター ⑤高輝度放射光源の開発および自由電子レーザー理論



新規PET診断薬研究チーム
チームリーダー
児玉和也 (こだま かずや)

①1970年 ②大阪府 ③金沢大学大学院自然科学研究科博士課程 ④長瀬産業(株) ⑤新規PET診断薬の開発 ⑥努力を惜しまない ⑦映画鑑賞、イチゴ栽培

原酒

「事務職員」、 ときどき「研究者」

鈴木美香 Mika Suzuki

神戸研究所 研究推進部 企画課

理研から内定をもらったばかりで、まだ社会というものを知らず、ただ前へ前へと突っ走っていた当時学生の私は、人事担当者にこんなことを聞いた。「理研の事務職員で、その後研究者になられた方はいますか?」。担当者は答えた。「そのような方は知りません」。もったもである。研究という世界はそんなに甘いものではない。しかしそれから十数年、今の自分は今かすると当時の思いをある意味で実現したのかもしれない、と思うことがある。

私が“研究倫理”なる分野と出会ったのは、紛れもなく理研での業務を通してである。2002年に理研に初めて“研究倫理課”が設置されたとき、私は初代メンバーの一人となった。未知の分野であったため、土日を返上して学会、研究会、セミナーなどに参加したり、この分野の研究者と交流したりして情報収集に奔走するうち、気が付くとこの分野のとりこになっていた。

人を対象に実施する研究の場合、研究倫理委員会で事前に審査が行われる。私は、研究倫理委員会の事務局業務や研究者への申請書類作成上のアドバイス、所内の講習会で国の指針や理研内の規程などの解説を担当していた。この分野の専門家でもない自分が研究者へ指導的な役割を担っていることに不安を感じる中、「より適切なアドバイスをしたい」「より良い研究を実施してもらいたい」という思いが募っていった(当時、小娘ごときに申請書の駄目出しをされていた研究者のことを思うと心が痛む)。特に、研究倫理には絶対的な“法”が存在せず、罰則規定もさしてあるわけではない“指針”によるところが大きい。ましてや指針すらない分野も存在する。このような状況の中、研究者にどのような立場からアドバイスできるというのか。

そんな思いが募って、2006年から2年間、京都大学大学院医学研究科に当時新設された臨床研究コーディネーターコースに入学し、人を対象に研究を行う際に必要な作法(どうした場合に人を対象に研究してよいのかや、研究実施に必要な計画の立て方、被験者へ渡す説明文書のつくり方など)を学んだ。当時応援してくださった方々にはこの場をお借りしてあらためてお礼を申し上げたい。



筆者近影。
6月に2歳になる息子と。

大学院では、「研究者がより良い研究を実施できるよう伴走する協働者でありたい」という働き方のスタンスを確立するに至った。いわば、“研究者のパートナー”である。これは、研究倫理に限らず、人事や総務、経理といった事務職すべてに通じることはないだろうか。それぞれが一つの“専門”であって、事務職員は専門的知識を持って業務に当たるとするのが理想ではないかと思えてくる。それでは総合職はすべての業務のプロであるべきなのか、という指摘があるかもしれないが、志としてはそうあっていい、と私は思う。

さて、大学院を修了して復職した私が、研究倫理のプロフェッショナルとして日々研究者へ適切なアドバイスを行う業務に就いているかという、現実にはそうではない。しかし、アフターファイブには研究倫理の研究者としての活動をしている。お粗末な活動時間ではあるが、この研究分野に貢献できるよう、ライフワークとして活動を続けていきたい。そしていつの日か、業務にも活かせる日が来れば、なおようらしい。

ところで、在学2年間で得たもう一つに“人生のパートナー”がある。同僚の中には「いったい何をしに大学院へ行ったのか!?’と茶々を入れる人もいる。当然、学びに行ったのだ。しかし、結婚は自分でも予想外の展開で、今では一児の母であることにも我ながら驚く。まさに、「人生とは、何かほかのことを計画しているとき起きてしまう別の出来事(Life is what happens to you while you are making other plans.)」だ。

※研究倫理課：当時の理研における研究倫理への取り組みについては、『理研ニュース』2003年5月号(特集)参照。

『理研ニュース』メルマガ会員募集中!

下記URLからご登録いただけます。

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

携帯電話からも登録できます。



寄付ご支援のお願い

理研を支える研究者たちへの支援を通じて、日本の自然科学の発展にご参加ください。



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

問合せ先：理研 外部資金部 推進課 寄付金担当

TEL: 048-462-4955 Email: kifund@riken.jp

(一部クレジットカード決済が可能です)