

RIKEN NEWS

 理化学研究所

SPRING 2024
No.489

研究最前線

- 論理的思考力が高まる「グラフ文書」の可能性……p.02
- 自己免疫疾患の発症原因をゲノムから紐解く……p.04
- 若い頃の「腹八分目」が寿命を延ばす!……p.06
- 医薬mRNAの普及に貢献～新しい品質評価法の開発……p.08
- 光の専門家、天目茶碗に挑む……p.10
- シリコン量子ビットをフィードバック制御で初期化する……p.12
- 二つの「ジョセフソン接合」をつなげてみたら…?……p.14
- 新たな物理現象の発見に期待!光渦の研究……p.16

トピックス

- データベースに潜む塩基配列エラーに警戒せよ……p.17
- 人間とAIが共創する「校歌」の未来形とは?……p.18

私の科学道

- マウスゲノムからヒトを知る……p.19

原酒

- 学習資料「一家に1枚 世界とつながる“数理”」の制作……p.20

科学道

論理的思考力が高まる 「グラフ文書」の可能性

橋田 浩一 (ハシダ・コウイチ)

革新知能総合研究センター
社会における人工知能研究グループ
分散型ビッグデータチーム
チームリーダー



「グラフ」と聞いて何を思い浮かべるだろうか？ここでいうグラフは、棒グラフや円グラフのことではない。数学の一分野である「グラフ理論」で扱う、ノード（節点）とリンク（結線）からなるデータ構造のことである。そして、このグラフを、従来のテキスト文書に代わる情報伝達的手段として活用しようというのが、「グラフ文書」だ。2022年10月から2023年1月にかけて、このグラフ文書を簡単に作成できるソフトウェアを使って、二つの高校で実験を実施。その結果、教員の負担を増すことなくグラフ文書が論理的思考力（批判的思考力）、つまり事実や概念の内容を、論理的かつ客観的に把握し操作する能力を高めることを実証した。グラフ文書の可能性について、橋田 浩一 チームリーダーに聞いた。

いまだに読解力が育たない理由とは？

本などを読んでいて、因果関係や論理構造が分からず、何度も読み返した経験が誰しもあるだろう。「人類は情報を伝える手段として文書を編み出し、長年にわたって利用してきました。一般の子どもたちに読み書きを教えるという義務教育の歴史は、古代ギリシアにさかのぼります。しかし、2500年以上経った今でも読解力や論理的思考力の低さが問題になるのは、テキスト文書という情報伝達手段が、われわれにとって扱いにくいからではないか。この疑問が研究の出発点でした」。橋田 チームリーダーはこう語る。

そこで、約20年前、橋田 チームリーダーがテキスト文書に代わる情報伝達手段として考案したのが、「グラフ文書」だ（図1）。

グラフ文書作成を支援するソフトを開発

従来のテキスト文書は因果関係や論理構造が見えづらい。そ

のため、これまでもグラフを使って論点を整理したり発想を支援したりする手段として、「マインドマップ」や「KJ法のA型図式」「概念地図」など、いろいろな種類のグラフが提案されてきた。また、このようなグラフを作成することで、論理的思考力が向上することが、これまでの研究によって示されている。

ただし、従来の手法には課題もある。「例えばマインドマップの場合、ノード間の関係が明示されていないため、作成者以外には正確な意味が分かりません。従来のグラフは正式な文書ではなく、あくまでも考えを整理したりするための補助的な資料にすぎないのです」

そこで取り組んだのが、従来の課題を解決するソフトウェア「セマンティックエディタ」の開発だ。ノード間の関係を国際標準化機構（ISO）の国際標準に基づいて策定された28個の中から簡単に選択でき（図2）、用途に合わせて他の関係セットを用いることもできる。これなら文書全体の論理的な構造が作りやすく、任意のテキスト文書の内容をより分かりやすく表現できる。「このグラフ文書自体を正式な“文書”として作成・編集・活用すれば、教育や業務、研究などにおける文書処理を中心とする知的作業を大幅に効率化できます」

もちろん、全てのテキスト文書をグラフ文書に置き換えようとしているわけではない。「当然のことながら、文学作品など芸術的なコンテンツをグラフ文書にするのは無意味です。グラフ文書の対象はあくまでも説明書や論文、契約書のような論理的内容が本質であるコンテンツに限られます」

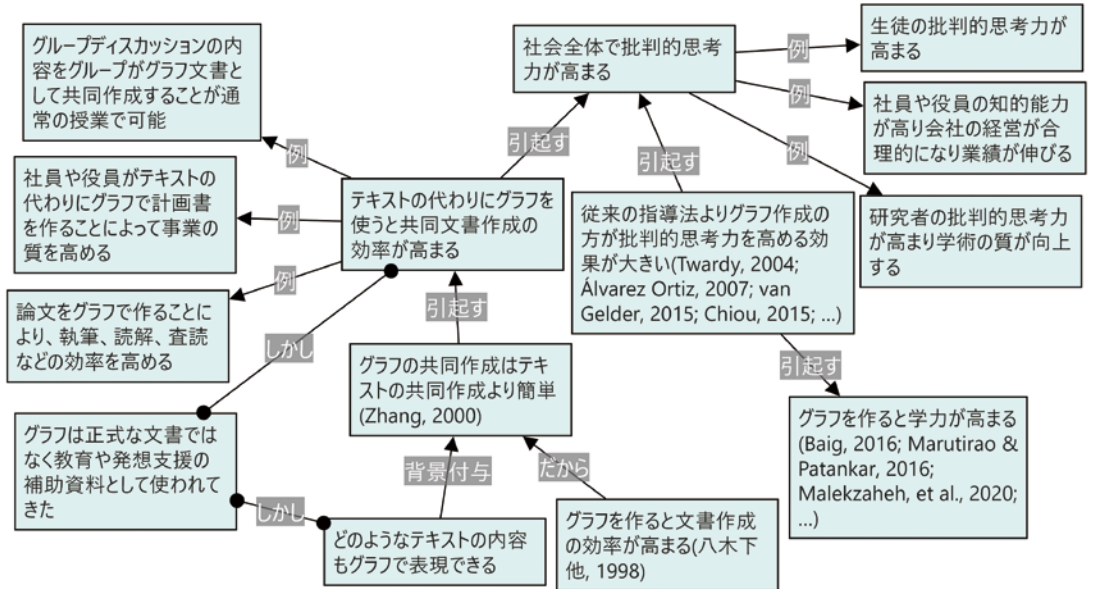
高校で実証実験

前記のように、グラフの有用性は知られていたものの、これまで教育現場などにグラフは普及していない。その主な理由として、「グラフの作成方法の指導と習得が教員と生徒の大きな

図1

ノードとリンクで構成されたグラフ文書の例

ソフトウェア「セマンティックエディタ」で作成したグラフ文書の例。テキストを含む長方形がノードで、ノード間をリンクで結んでいる。ノード間の関係を28個のリンクの型(図2)の中から選択できる。



負担になる」ことが挙げられる。だが、セマンティックエディタであればその負担を軽減できるのではないか。また、作成が難しいのは複雑なグラフだが、各授業においておおむね30分以内でつくるグラフ文書はあまり複雑化しないだろう。

中学校や高校でさかに行われているグループディスカッションに着目した橋田 チームリーダーは、生徒がグラフ文書をグループで共同作成する実証実験を考案し、2022年10月から2023年1月にかけて埼玉県の中川市立高校と神奈川県の中川市立高校の2校、生徒数合計100余名で実施した。科目は「現代の国語」で、計5回のグループディスカッションの授業。はじめに教員がセマンティックエディタの使い方を教え、各グループの生徒がそれぞれの議論の内容を表すグラフ文書を共同で作成した。

その結果、生徒たちはほとんど戸惑うことなくセマンティックエディタを使いこなすことができたうえ、5回の授業の前後で実施した論理的思考力のテストの成績が、グラフの編集操作が多い生徒ほど大きく伸びていた(平均的な伸び率は3%程度)という。「実際の教育現場で教員の負担を増やすことなく、グラフ文書を通常の授業に導入できて、それが生徒の論理的思考力を高めることが確認されました」。橋田 チームリーダーらは教育現場にグラフ文書を積極的に導入すべきだと考えている。

生成AIの学習にも有用

グラフ文書は、GPTなどの生成AIにも有効と期待できる。生成AIはデータ間の関係性を表すモデルによって言語を生成している。モデルはニューラルネットワークと呼ばれる脳神経回路のような多層構造をしており、ノードとリンクで構成されている。このモデルに大規模なテキスト文書データを読み込ませる深層学習により、生成AIの性能は劇的に向上してきた。「ニュー

部分全体関係	=		
	部分		
	要素		
	例		
談話関係	正付加関係	また 具体論 内容	
	負付加関係	対照 または 相違	
	順接	引き起こす	
		だから	
		すると	
		目的	
逆接	ならば		
	背景付与		
対話行為	しかし		
	にもかかわらず		
	であつても		
時間関係	応答		
	はい		
	いいえ		
	解決案		
他の関係	の後に		
	同時		
	状況		
	対象		
	?		

図2 ノード間の関係を表すリンクの型

ISOの国際標準を参考にして定義された28個の関係。グラフ文書のリンクの型として用いることでノード間の関係が図1のように明示できる。日本語に限らず、あらゆる言語に適用でき、人によって表現の仕方が異なることによる齟齬や誤解が発生しづらい。

ラルネットワークが従来のテキスト文書データの代わりにグラフ文書データを用いて学習し推論することにより、性能がさらに向上すると考えられます」

人々の文書処理の効率向上と、論理的思考力の向上および生成AIの性能向上において効果が期待されるグラフ文書。近い将来、人間同士、また人間とAIとの情報伝達のための新たな手段として定着するかもしれない。



自己免疫疾患の 発症原因を ゲノムから紐解く

石垣 和慶 (インガキ・カズヨシ)

生命医学研究センター
ヒト免疫遺伝研究チーム
チームリーダー

関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患は免疫システムに異常が生じる病気で、いまだに発症メカニズムが明らかになっていない。リウマチ内科の医師でもある石垣 和慶 チームリーダーは、新たな治療法開発につなげることを目指し、自己免疫疾患を発症するリスク因子を解明した。

正常と異常の境界が見えにくい疾患

厚生労働省の報告によると、現在国内に80万人の患者がいるとされる関節リウマチは、本来自分の体を守るための免疫システムが暴走し、関節の骨や軟骨を破壊する病気だ。20年ほど前に炎症分子をターゲットとする薬が登場すると患者の症状は

劇的に改善し、早期に治療すれば寛解(症状が落ち着いて安定した状態)を望めるようになった。それでもいまだに発症メカニズムは明らかになっていない。

「がんならがん細胞、感染症ならウイルスや細菌というように、ほとんどの病気は原因を特定できます。ですが、関節リウマチをはじめとした自己免疫疾患は、それができません。正常と異常の境界があいまいで、遺伝子レベルで調べても分からないことばかりなのです」

そんな状況にもどかしさを感じていた石垣 チームリーダーは、自己免疫疾患の発症に関わる遺伝子変異(リスク変異)を可能な限り明らかにしようと、ゲノム(全遺伝情報)研究に取り組んでいる。もともとは多くの患者を診療してきたリウマチ内科

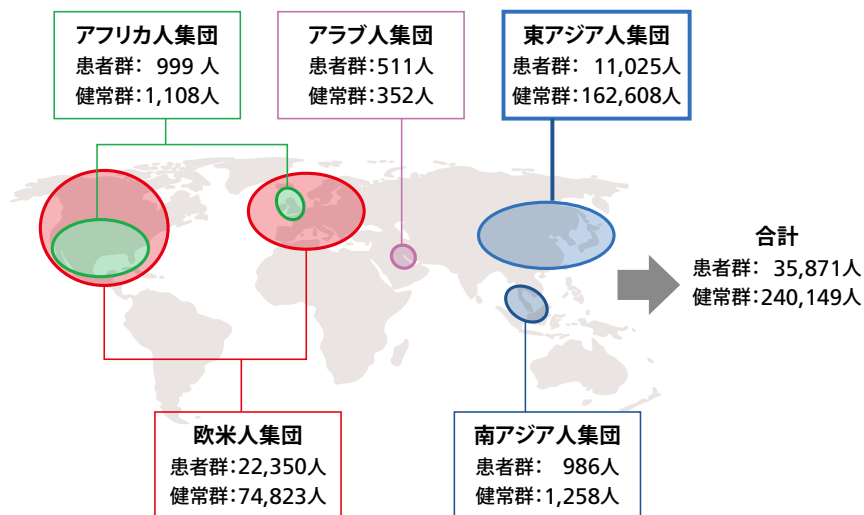
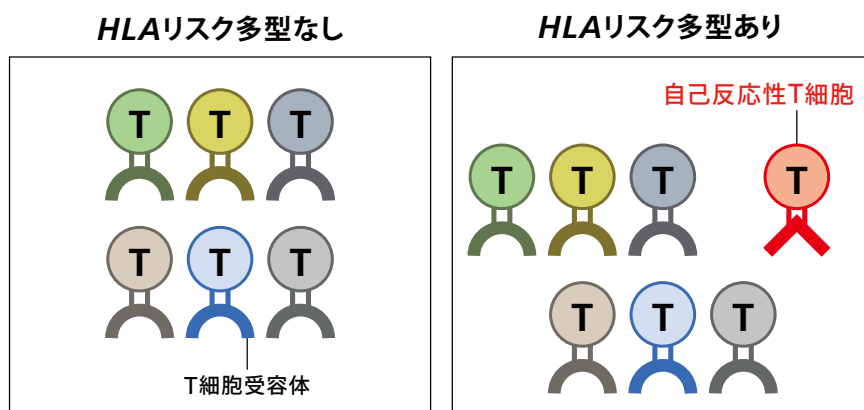


図1 解析した人種集団ごとのサンプル数

五つの人種集団の患者群・健常群でのサンプル数で、関節リウマチを対象としたGWASとしては過去最大規模。東アジア人集団の大半は日本で収集された。このGWASを実施したことで合計124個の発症に関わるリスク変異が同定され、そのうち34個は新規の発見だった。

図2 HLA 遺伝子の個体差 (多型) が T細胞受容体に影響を与える

健常者検体を用いた解析による推定。分化の過程で、自己免疫疾患を発症するリスクを持つHLA遺伝子の個体差(多型)と結合したT細胞受容体は、自己組織を攻撃対象(自己抗原)だと誤認してしまうと推定された。



医だ。「沖縄県石垣島の出身なので離島診療を志していたのに、気がついたらここにいた」と笑うが、あらゆる方向に進む可能性を持つ基礎研究に意義を感じてこの道を歩むことに決めた。研究チームのメンバーも全員が医師免許を持ち、臨床医の意識を持ちながら研究に取り組んでいる。

世界5人種、28万人の網羅的ゲノム解析

自己免疫疾患の発症には多くの遺伝子の変異が関わっているが、一つ一つの影響は極めて小さい。また、発症との関連が明確な原因遺伝子を特定できないため、創薬にもつなげにくい。

そこで世界的に進められてきたのが、さまざまな疾患に影響するゲノム上の変異(ゲノムマーカー)を網羅的に調べるゲノムワイド関連解析(GWAS)だ。GWASは疾患に関連する遺伝的な特徴を抽出するため、サンプル数が多いほど精度が高くなる。また、人種によってゲノムの構造が異なることが分かっているので、人種間の比較を行うことも今後の治療標的を考える上で重要となる。

石垣 チームリーダーは国内外の多くの機関が関わる国際共同研究の一員として、欧米人集団、東アジア人集団、アフリカ人集団、南アジア人集団、アラブ人集団の五つの人種集団からなる約3万6,000人の関節リウマチ患者と約24万人の健常者、合計約28万人のゲノムを対象にGWASを実施した。その結果、関節リウマチの発症に関わる34個のリスク変異を新たに明らかにした(図1)。

「関節リウマチのGWASはこれまでも実施されてきましたが、これほどの規模のものはありません。また、従来のGWASのほとんどが欧米人のサンプルである中、東アジア人で多数のサンプルが集められたことの意義はとて大きい」

免疫が自己を攻撃する仕組みを探る

石垣 チームリーダーは、免疫システムが暴走して自己免疫疾患を発症する仕組みについても独自のアプローチで解明しようとしている。着目したのは、免疫の司令塔ともいわれるT細胞の表面に存在するT細胞受容体だ。

抗原を認識するT細胞受容体は、胸腺で分化(成熟)するとき

に遺伝子がランダムに組み換えられ、それぞれのT細胞に固有のものとなる。そして、T細胞受容体がヒト白血球型抗原(HLA)と結合し、自己組織ではないものを認識すると、T細胞が攻撃する仕組みになっている。ところが、HLAの遺伝子領域に何らかの変異が起こると、HLA遺伝子の個体差(多型)の影響を受けてT細胞受容体の構造が変化し、自己組織を攻撃対象だと認識してしまう(図2)。

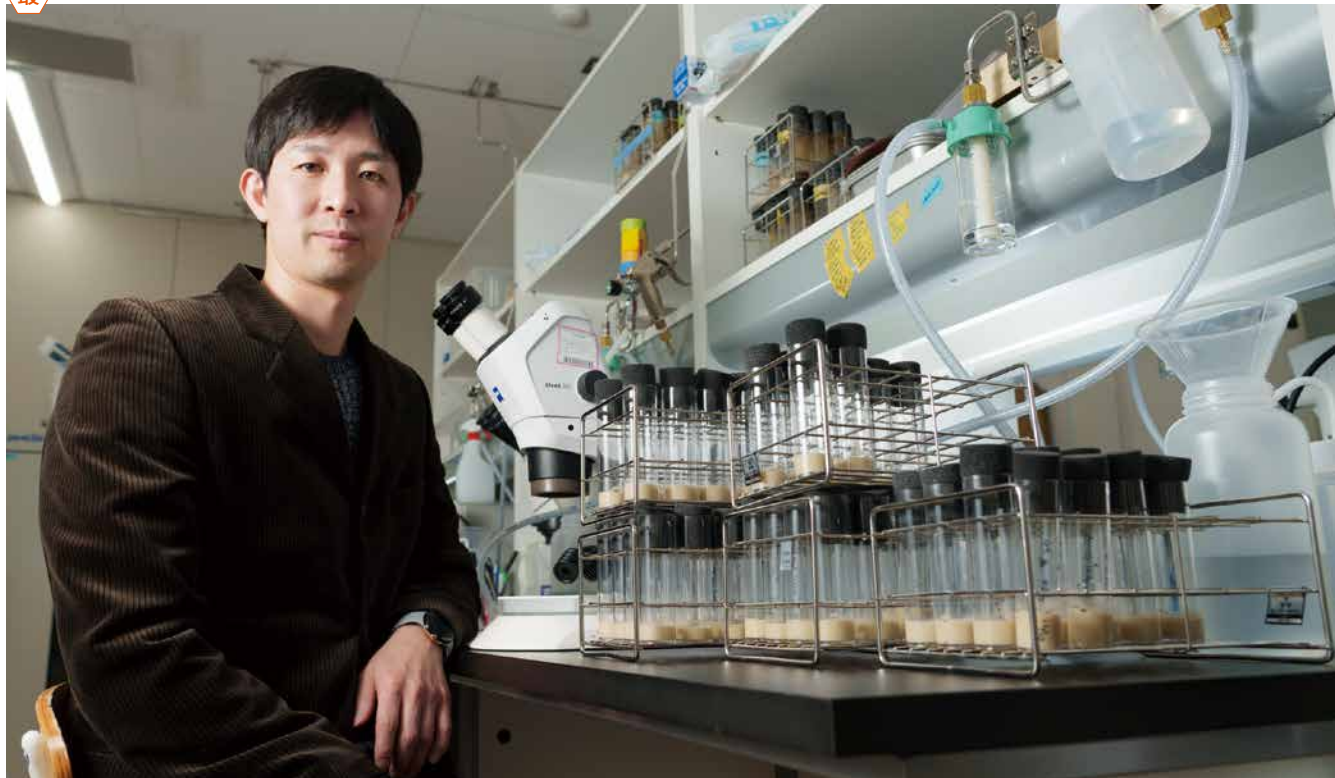
そこで石垣 チームリーダーをはじめとした国際共同研究チームは、独自に考案したアルゴリズムを用いて、HLA遺伝子のさまざまな多型の中でT細胞受容体の構造変化への影響が最も大きい領域を網羅的に調べた。その結果、関節リウマチのリスク変異と考えられてきたHLA遺伝子領域の多型がT細胞受容体に強い影響を与えていることが分かった。さらに、これらの変化が、特定の自己組織に対する攻撃(免疫反応)を促進していることも確認された。

「この研究はGWASのように大量のサンプル数で精度を上げるのではなく、すでに公開されている数百程度の公的データから解析アルゴリズムを工夫することで導き出せます。このような研究手法を取ることができるのは、大学院生時代のT細胞受容体の研究、留学中のHLAの研究という下地があったからであり、ゲノム研究をしていく上での自分の強みだと思っています」

世界の研究者たちの協力で一歩前進

こうした研究により自己免疫疾患が発症する仕組みの一部が解明され、診断や治療法の選択に役立つバイオマーカーや新たな治療法の開発などへの期待が高まる。しかし、石垣 チームリーダーが目指す「臨床への貢献」にはまだまだ遠いという。「私たちのチーム名はヒト免疫遺伝研究チームです。ヒトを対象とする以上、臨床を目指した研究でなければ価値はありません」と、思いの強さをのぞかせる。

GWASもHLA遺伝子の研究も「お世話になった多くの先生方も名を連ねる国際共同研究」と語る石垣 チームリーダーは、世界中の研究者、臨床医たちが協力し合うからこそ、これだけの成果を上げることができたと強調する。「今後は医療現場の研究者との連携も強め、臨床サンプルを使った研究も展開していきたいと考えています」と話を結んだ。



小幡 史明
(オバタ・フミアキ)

生命機能科学研究センター
栄養応答研究チーム
チームリーダー

若い頃の「腹八分目」が 寿命を延ばす！

2023年12月、理研や東京大学らの国際共同研究グループは、若い時期に必須アミノ酸の一つ、メチオニンの摂取量を減らすと寿命が延びることを、ショウジョウバエを用いた実験で明らかにした。食事の量や摂取カロリーを制限することなく、特定のアミノ酸を特定の時期だけ制限すれば寿命が延びるとい、驚きの結果だ。研究グループの中心メンバー、小幡 史明 チームリーダーに話を聞いた。

きっかけはヒトの寿命と食生活のデータ

小幡 チームリーダーが今回の研究を行ったきっかけは、寿命と食生活に関するヒトの疫学データだったという。「若い頃にタンパク質をあまり取らなかった人のほうが平均余命が長く、総じて健康です。でも65歳を過ぎると、タンパク質をたくさん取る人のほうが長生きする傾向があるんです。これは年齢と必要なタンパク質の摂取量、そして寿命の間に関係があることを示しています。それがなぜなのかを明らかにしようと思いました」

摂取したタンパク質は消化されて、アミノ酸に分解される。実は食餌から特定のアミノ酸を抜くだけでも寿命を延長する効

果があり、中でもメチオニンは寿命への影響が大きいことが知られている。今回はショウジョウバエを使い、一生のうちどの時期にメチオニン制限を行うと寿命延長効果が現れるかを調べた。

その結果、若齢期（羽化後5～32日）にだけメチオニン制限を行ったグループが、一生を通じてメチオニン制限を行ったグループと同じくらい長生きした（図1）。若齢期を過ぎたら通常の餌に戻したにもかかわらず、寿命は延びたのである。一方で、若齢期は通常の餌を食べて、それ以降（後期：羽化後33日～）にメチオニン制限を行ったグループの寿命は延びなかった。メチオニン制限を行う時期によって、寿命延長効果に差が生じることがはっきりと示されたのだ。

メチオニン制限が老化を遅らせた？

次にメチオニン制限によって体内の遺伝子の発現がどのように変化するかを調べた。その結果、寿命延長効果には「MsrA」という酵素をつくる遺伝子が大きく関わっていることが明らかになった。MsrA遺伝子は、ショウジョウバエだけでなく細菌からヒトまで幅広い生物が共通して持っている。

若齢期にメチオニン制限したショウジョウバエでは、*MsrA* 遺伝子の発現量が大きく増えていた(図2)。しかも、若齢期を過ぎた後、通常の餌に戻しても発現量は増えたままになっていた。一方で、後期にのみメチオニン制限しても、*MsrA* 遺伝子の発現量はあまり増えなかった。

体内にあるメチオニンは、日々酸化によるダメージを受けて酸化型メチオニンとなる。酸化型メチオニンの体内量は年齢とともに増えていき、老化を促進すると考えられている。*MsrA* はそんな酸化型メチオニンを還元して元に戻す酵素(抗酸化タンパク質)だ。「*MsrA*には老化の進行を抑える効果があると考えられます。若齢期に*MsrA* 遺伝子の発現量を大量に増やして老化を遅らせたことが、結果的に寿命を延ばしたのではないかと推測しています」

餌の開発に約2年

メチオニン制限食はメチオニンが通常の餌の10分の1になっているが、それ以外の成分は減らしていない。実験では与える餌の量も制限していない。「メチオニン制限食を食べさせ

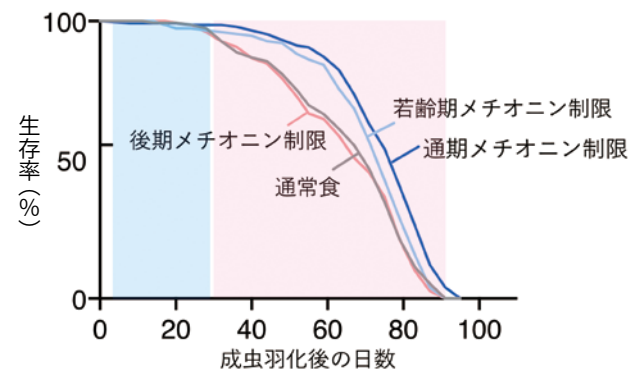


図1 メチオニン制限を行った時期と寿命延長効果

メチオニン制限食を与える時期が異なる四つのグループで生存率を比べた結果のグラフ。実験に使用したショウジョウバエの雌の寿命は、羽化後8~12週である。そこで羽化後の4週(羽化後5~32日、グラフの背景が青く塗られた時期)までを若齢期とした。若齢期にのみメチオニン制限を行ったグループは、それ以降(後期)にのみメチオニン制限を行ったグループに比べて、平均で10%程度長生きした。

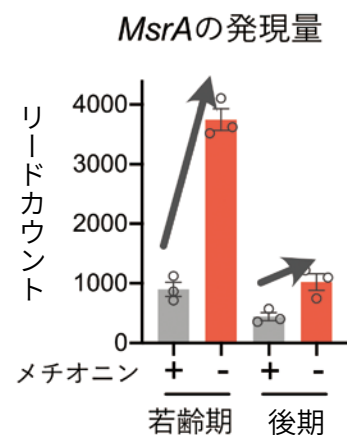


図2 メチオニン制限時期と *MsrA* 遺伝子の発現量

若齢期にメチオニン制限すると(メチオニン「-」)、寿命延長に関わる*MsrA* 遺伝子の発現量が大きく増加した。一方で、後期にメチオニン制限しても、発現量はそこまで増加しなかった。



図3 メチオニン制限食(完全合成餌)を摂食するショウジョウバエ

たグループでは、食べる量と摂取カロリーは、むしろ増えていると考えられます。アミノ酸を制限すると空腹感が出やすいといわれているので、いつもよりたくさん食べてしまうでしょう」

「実は、メチオニンだけを減らした餌をつくるのがとても難しかったです。タンパク質にはメチオニンが一定量含まれているため、タンパク質が入っている市販の餌は使えない。そのため、精製されたアミノ酸やミネラルなど、40種類の栄養素を個別に調査することで、「メチオニン以外は過不足がない」餌を使う必要があった。「基本的な作成法は近年開発されていた合成餌を参考にしましたが、それを最適化し信頼性の高いメチオニン制限食を完成させるまでに、約2年かかりました」

メチオニン制限食をつくるノウハウは、今後の応用研究にとっても、とても有用だという。「メチオニン以外にも、他のアミノ酸や特定のミネラルなどが寿命延長に関わっているのではないかと考え、それを検証する実験を行っています。餌の中から特定の栄養素のみを増減させる手法が確立できたので、スムーズに実験が進められています」

年齢別に最適な「寿命延長食」の開発

今回はあくまでもショウジョウバエを使った実験結果であり、ヒトで同様の効果があるかはまだ分からない。それでも、特定の時期(若齢期)に特定の栄養素(メチオニン)を制限するだけで寿命が延びるという仕組みが生物に存在すると示されたことは、非常に大きな成果だ。小幡 チームリーダーは今後、霊長類などでもメチオニン制限が健康状態や寿命にどう影響を与えるかを調べたいと考えている。

今回の成果は将来的に、年齢別に寿命を最大化するための食事法の開発などにつながっていくという。「健康な食生活の目安として厚生労働省から『日本人の食事摂取基準』が示されていますが、あれはあくまでも一般論です。健康や寿命と食事との関わりをもっと詳しく調べていって、それぞれの人に最適な食事とは何かを理論的に説明できるようにしていきたいですね」

医薬 mRNA の普及に貢献 ～新しい品質評価法の開発



中山 洋 (ナカヤマ・ヒロシ)

環境資源科学研究センター 技術基盤部門
生命分子解析ユニット
専任研究員

新型コロナウイルスワクチンの実用化で医薬メッセンジャーRNA (mRNA) が注目されている。これは、目的のタンパク質の情報を持つmRNAを人工的に合成し、投与することで病気の治療や予防をしようというものだ。この医薬mRNAの品質を管理するためには、有効成分であるRNA分子の特性を評価する方法が求められてきた。2023年、そのための新しい方法が理研と東京都立大学の共同研究により開発された。今後、急速に進むと考えられる医薬mRNAの普及に貢献すると期待されている。

ワクチンや医薬品に 利用が期待される mRNA

2023年のノーベル生理学・医学賞の授賞はmRNAワクチンの実用化を可能にした功績に対するものだったことは記憶に新しい。このmRNAはタンパク質の合成で働く分子で、細胞の核の中で遺伝子DNAの情報である塩基配列をコピーして合成され(転写)、核外のリボソームに遺伝子の情報を運ぶ。リボソームでは、mRNAが鋳型となってタンパク質が合成される(翻訳)。

コロナウイルスのタンパク質をつくるように設計した人工mRNAを脂質ナノ粒子にくるんだmRNAワクチンを投与すると、mRNAは体内で直接作用するのではなく、細胞に取り込まれたmRNAから合成されたタンパク質が効果を発揮する。細胞の中の遺伝子発現のメカニズムを利用した全く新しいタイプのワクチンだ。

mRNAワクチンは、塩基配列さえあればパンデミックでも迅速に対応でき、ヒトのゲノムに組み込まれることがなく安全性も高いので、感染症ワクチンとして有望と考えられている。新型コロナウイルス感染症では、最初の感染者発見からわずか1年でワクチンが実用化され、次々と登場する変異株にも対応できた。すでに感染症ワクチンのほか、がんや代謝疾患など140品目以上の医薬品の治験が行われている。

転写後の「修飾」が重要

実は、真核生物のmRNAは転写された塩基配列のままではなく、さまざまな化学反応で「修飾」された成熟型のmRNAとして働く。これらの修飾はmRNAの安定性や機能に関わる。図1に示す「キャップ」、「ポリ(A)」や「メチル化」が代表例である。

図1 医薬 mRNA の構造

医薬mRNAは5'末端にはキャップ、3'末端にはポリ(A)と呼ばれる構造などで修飾された成熟型として設計・合成される。これらは細胞内でのmRNAの分解を防ぎ、翻訳を促進するなどの働きがある。

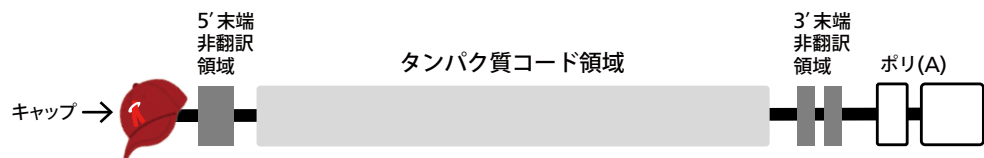
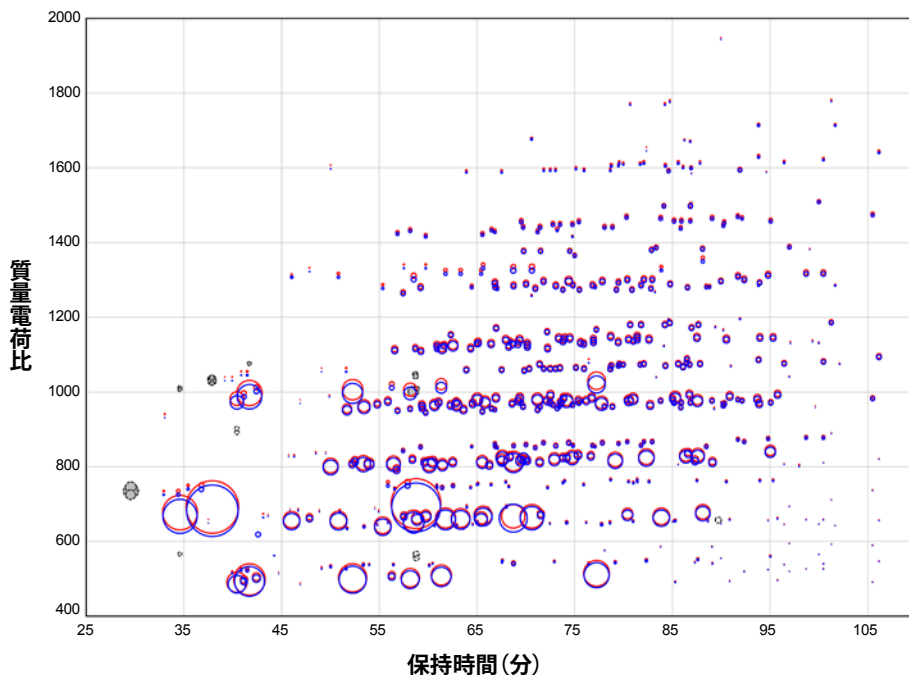


図2

安定同位体で標識した参照 mRNA と 医薬 mRNA の比較

バブルチャートは mRNA 断片の三つの異なる属性を比較できるグラフで、この場合横軸は疎水性、縦軸は質量、バブルの大きさは量を示す。青いバブルは医薬 mRNA を、赤いバブルは参照 mRNA から得られた断片の結果で、バブルの重なりから医薬 mRNA の質や量が参照 mRNA とほぼ同じことが示された。



1970年代から mRNA を用いるワクチンや医薬品の研究は始まっていたが、投与した mRNA が強い炎症反応を起こすことが実用化の大きなネックだった。この問題を解決したのが 2023 年にノーベル賞を受賞したカリコとワイスマンによる発見だった。彼らはいくつかの人工的な修飾を導入した mRNA が炎症を抑えることを示した。修飾された mRNA がワクチン実現の最も重要なブレークスルーの一つなのだ。

「転写後修飾が重要なことは知られていましたが、構造や動態を解析する研究はあまり進んでいませんでした。その点に着目し、研究しているところでパンデミックが起こったのです。これまでの研究の成果を基にワクチンの mRNA 解析法を開発したら、短期間で社会貢献できるのではないかと考えました」と中山 洋 専任研究員は振り返る。

開発した定量法で mRNA の品質を評価

商業生産された新型コロナウイルスワクチンには、断片化したものや不完全な構造の mRNA が多く含まれていることが指摘されていた。このことは、ワクチンの薬効に直接影響し、不完全な分子や副生成物が副反応などを引き起こすこともあり得る。けれども、mRNA の複雑な構造を分析し、品質を評価する決定的な方法はなく、各構造に適した複数の手法を組み合わせで行っているのが現状だ。

「mRNA の各構造を一つ一つ別の方法で解析するので、非常に煩雑だし、定量性も低いのです」。そこで中山 専任研究員らが開発したのは、液体クロマトグラフィー質量分析を用いた品質評価法だ。この方法によって、mRNA を高感度で直接定量できるようになる。

まず、ワクチンと同じ配列の、安定同位体で標識した mRNA を合成した。その mRNA を酵素で断片化し、液体クロマトグラフィーで分離したのち、質量分析で検出した。中山 専任研究員

らが開発したソフトウェアで解析したところ、この mRNA の純度が高いことや設計通りの構造を持っていることが分かり、参照 mRNA として利用できることが示された。続いて、参照 mRNA と医薬 mRNA を 1対1 で混ぜ合わせたものを、同様に解析し、比較した。

解析した結果を最終的にバブルチャートで比較すると(図2)、参照 mRNA と同じ構造の mRNA 断片なら、横軸では同じ位置にプロットされる。ただ、参照 mRNA は、安定同位体で標識しているのでわずかに質量の差があるため、縦軸の位置もわずかにずれて、バブルが二重になる。一方、参照 mRNA と異なる不完全な構造を持つ断片は単独でプロットされる。このことを利用すると、一目で、医薬品 mRNA と参照 mRNA を比較できる。キャップ構造やポリ(A)などの解析もできるので、有効成分がどれくらい含まれているかすぐに分かり、簡単に品質を評価できるのだ。

広く使ってもらいたい

現状では実際のワクチンを手に入らず、自分たちで合成したワクチンと同じ構造の mRNA で分析することになった。また、そのほかの医薬 mRNA モデルも解析し、新しい方法で mRNA の品質を評価できることが示された。

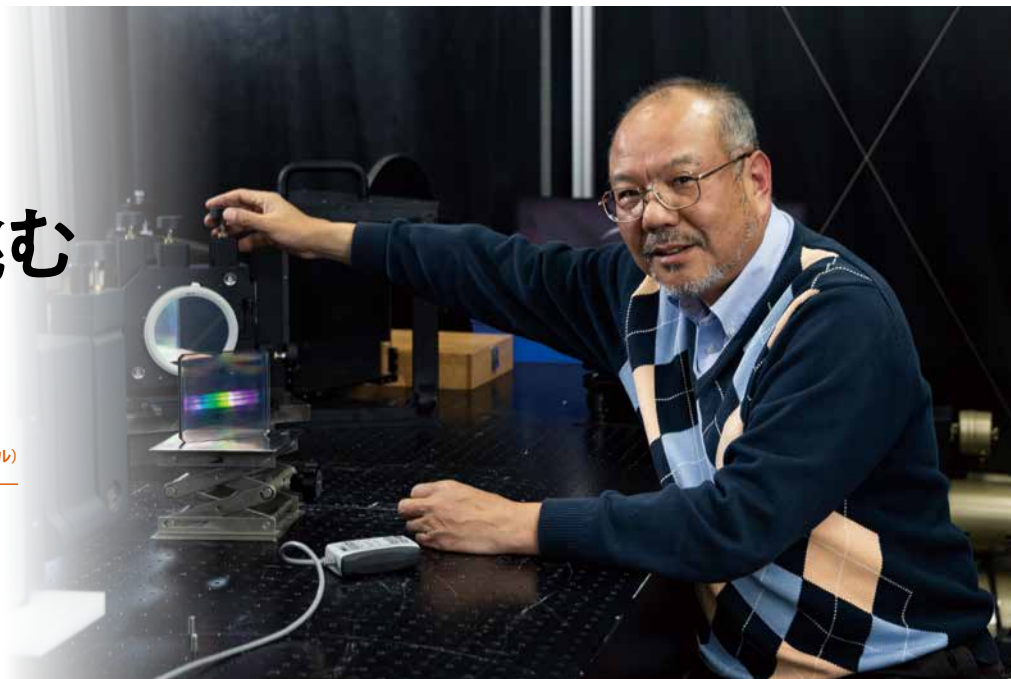
「新型コロナウイルス感染症では、特例承認制度でワクチンが承認されました。この段階では、従来の方法による特性評価が認められましたが、今後はより厳密な規格とその評価が求められるでしょう。また、医薬 mRNA の普及を見据えると、私たちの方法はとても有効だと思います」

この方法は、医薬 mRNA の特性評価ばかりでなく、基礎から応用まで幅広い学術研究にも利用でき、基礎生物学の発展にも貢献できる。「この方法を広く使ってもらいたい」と検討を重ねている。

光の専門家、 天目茶碗に挑む

海老塚 昇 (エビツカ・ノボル)

光量子工学研究センター
先端光学素子開発チーム
研究員



鎌倉時代に中国から日本に渡来し、以来、大切に伝えられてきた一群の天目茶碗がある。中でも珍重されているのが、独特の斑紋や光彩を持つ「油滴天目」や「曜変天目」だ。その不思議な輝きは、再現を試みる陶芸家だけでなく研究者にとっても大きな謎だった。光彩の正体は茶碗表面の薄膜干渉とするこれまでの説に対して、海老塚 昇 研究員は、油滴天目の光彩は2次元サインカーブ状のシワによる光の重ね合わせ(多重干渉)で合理的に説明できる、と新たな説を提起した。

国宝・油滴天目との出会い

国宝の天目茶碗が美術館で展示されると、鑑賞の機会を待ちわびた多くのファンが集まる。その一つである「油滴天目」は、鉄を含む黒釉をたっぷりかけた小ぶりの茶碗で、その内と外に細かい油滴を水面に散らしたような斑紋が青紫の光彩を伴って広がる。その幽玄な佇まいは見応えがある(図1)。



図1 国宝・油滴天目茶碗

(大阪市立東洋陶磁美術館蔵、撮影：西川 茂 氏)

中国・宋代に建窯(現在の福建省)で焼かれた多くの天目茶碗が、留学僧によって日本に持ち帰られ、大名家などに伝来した。その斑紋や光彩は、重金属を斑点状に散らすなどして人為的につくられたものではなく、焼成の条件による窯変の結果である。光彩の正体は光の波長によって生じる「構造色」だ。

なぜ美しい構造色が見られるのか。20世紀半ば、高名な陶磁研究者と無機化学者が、曜変天目の光彩は茶碗表面の「薄膜干渉」によるものとする説を唱え、以来、これが定説となってきた。薄膜干渉は、光が薄膜に当たったときに表面で反射する光と裏面で反射する光の干渉が起きる現象で、虹色に輝くシャボン玉などに見られる。

海老塚 研究員は、すばる望遠鏡のグリズム(プリズムと回折格子の組み合わせで任意の波長の回折光を直進させる分光装置)開発に携わってきた光工学の専門家だが、思いがけない経緯で油滴天目と関わることになった。「国宝の天目茶碗などの優れた画像制作で知られる写真家の西川 茂 氏が、2種類のLEDを搭載した面光源(面状の光源)で撮影対象に照明を当て、色バランスの良い写真を撮っていました。この照明器具メーカーから、色と照明の関係について調査を依頼されたのです」

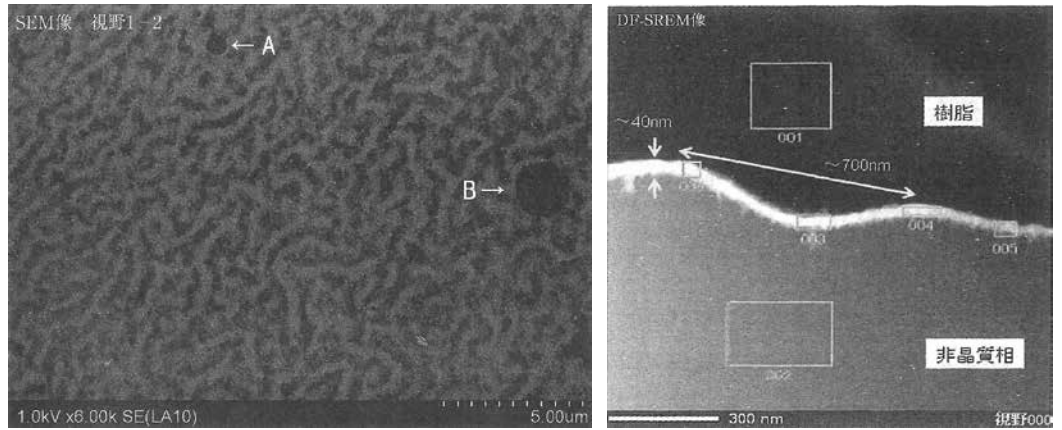
手がかりは表面のシワ

10年余り前、天目茶碗の光彩について、薄膜干渉とは異なる説を唱えた研究者がいた。陶磁研究者で陶芸家の長江 惣吉 氏は、手元にあった建窯製天目茶碗の破片を材料科学者の福島 喜章 氏(当時 豊田中央研究所)に依頼して走査型電子顕微鏡(SEM)で観察した。この種の天目茶碗では、釉薬が流れて油滴が細長く伸びた紋様が生じ、そこに光彩が現れる。

SEM像に認められたのは、破片表面の周期的なシワだった。形状は砂漠の風紋や脳表面を思わせる(図2)。シワは冷却時の釉薬の収縮率が、ガラス質層と多結晶層とで異なるためにでき

図2 禾目天目茶碗の破片 (SEM像)

表面に周期的なシワが見られる。
 (『東洋陶磁』VOL.41掲載論文、
 長江惣吉・福嶋喜章「宋代建窯
 の光彩の研究」より転載)



ると考えられる。そこで、「シワの周期が可視光の波長と等しくなっているために、反射した光が干渉して光彩が生じる」とする説を発表した*。

海老塚 研究員は天目茶碗について調べる中でこの「シワ」論文を知った。国宝・油滴天目茶碗の青色の光彩は回折格子による分光ではないかと思っていたので、西川氏が撮影した油滴天目の画像の彩度を上げて観察したところ、光彩の鮮やかな青色の周囲に緑色が認められた。

「それを見て、『シワ』が『回折格子』として機能して分光される色の順番だと気がつきました。そこで、『回折格子』と『シワ』がつながったのです。セレンディピティーでした」と振り返る。光の専門家ならではのひらめきだった。表面がサインカーブ状や、微小な三角プリズムが周期的に並んだ回折格子では周期が短いほど光が大きく広がり(回折され)、格子1周期ごとに、光の波が1波長ずつ、あるいは0を除く整数波長ずれて、格子の周期と光の波長に応じた回折角で重なり合い、強め合う(多重干渉)。釉薬表面の周期的な2次元のシワが、サインカーブ状の回折格子の役割をしているのではないか。

これまで天目茶碗の斑紋や光彩について議論した論文の著者には、光学専門家は見当たらない。おそらく、初の光学の立場からの観察だっただろう。縁がなかった陶磁器の世界と光学の

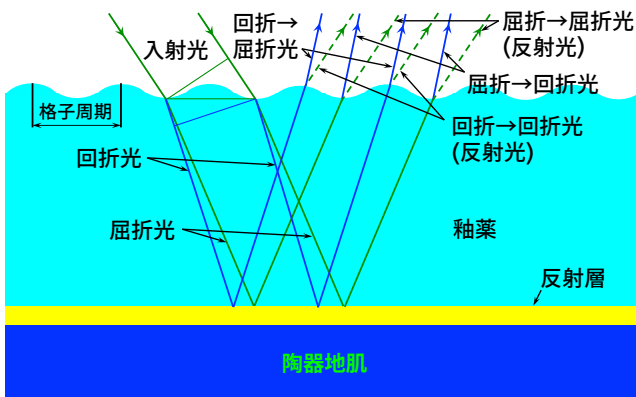


図3 光彩が見られる油滴部分をシワ構造と想定

釉薬表面にサインカーブ状の周期的なシワ、裏面に金属鉄の反射層があると仮定して、回折光の波長と位置を推定した。

世界が撮影と照明を介して接点を持ったことで、新しい解釈が生まれた。

回折格子説を計算で裏付ける

海老塚 研究員は、光彩が取り巻く油滴部分は裏側に釉薬由来の金属鉄の反射層を持つ2次元サインカーブ状のシワ構造を持つ(図3)と想定して、回折格子説を計算によって裏付けることを試みた。

まず、西川氏が撮影した画像の彩度を上げて、面光源からの反射光や光彩の色をより鮮明に見えるようにした。複数枚の西川氏の画像から茶碗の形状を求めて、セットされたカメラと面光源の位置で波長400nm(100nmは1万分の1mm)の光を当てたとき、茶碗の内側に写る面光源の反射光と青緑色の光彩の位置から、シワの周期は900nmと考えられた。この条件で計算すると、釉薬の厚みが50~100nmで2次元のシワ構造による回折光と仮定しても、矛盾なく青緑色の光彩を説明できることが分かった。

逆にこうした計算によって、「この油滴天目には、点光源から球面状に広がる照明を使用すると、回折が鮮やかに見られるはずだと割り出せます」と海老塚 研究員。この知見は、美術館での展示や撮影の際に茶碗の魅力を最大限に引き出す照明のヒントになるかもしれない。

美しい斑紋と光彩を持つ天目茶碗を国内で再現する試みは、14世紀から行われてきた。現在も、長江氏をはじめ多くの陶芸家が高いレベルの挑戦を続けている。「釉薬の表面に薄い多結晶の層ができる条件と、シワができる冷却速度を見つけ出すことができれば、国宝・油滴天目茶碗のような光彩を再現できるでしょう」。研究成果は1,000年近く前に建窯で生まれた不思議な輝きをよみがえらせる手がかりになる可能性がある。

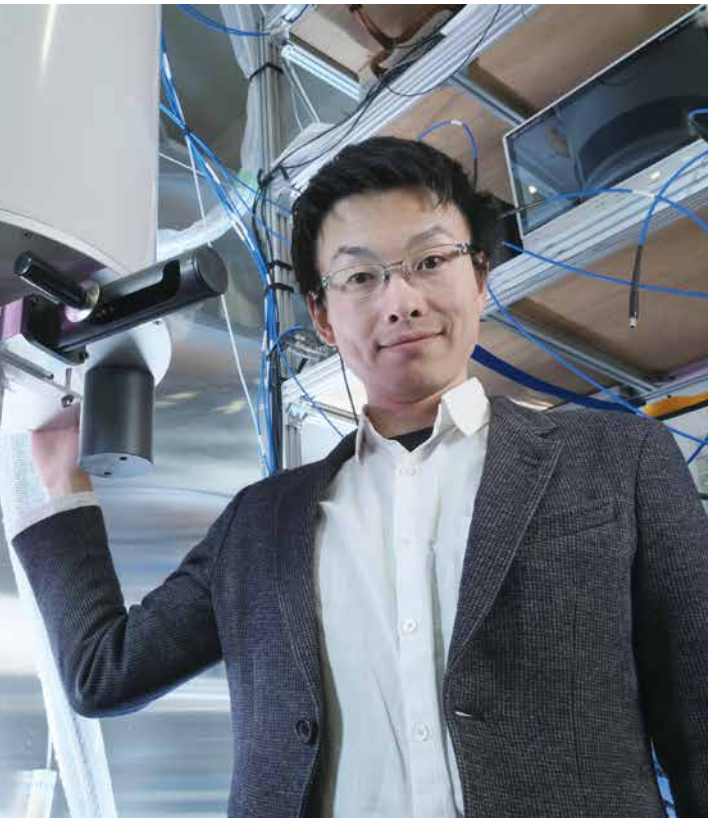
今回の調査は、天目茶碗の高精細画像と破片の電子顕微鏡写真に基づいて行われたが、「曜変天目を含めて、もし実物を計測する機会があれば、最新の技術によってさらに新たな事実が判明するかもしれません」。その可能性に期待するのは、海老塚研究員だけではない。

*原論文情報：長江・福嶋『東洋陶磁』、41(2011)35-45

小林 嵩 (コバヤシ・タカシ)

量子コンピュータ研究センター
半導体量子情報デバイス研究チーム
研究員

シリコン量子ビットを フィードバック制御で 初期化する



現在の状態を正確に把握し、それを基に望ましい状態もっていくフィードバック制御は工学の基本的な手法の一つだ。しかし、量子ビットのような、日常レベルとは違う法則が支配している極微の量子世界では、正確な測定が非常に困難である。そのような中、小林 嵩 研究員たちは、量子ビットのフィードバック制御を実現し、初期化処理に活用できる可能性を示した。

シリコン量子ビットの従来の初期化

どんな計算機でも計算を行う前にデータを担う部分を初期化する必要がある。そろばんでいえば、御破算にして、データを担う玉を全てゼロの位置に戻す。シリコン量子コンピュータでは、データを担うシリコン量子ビットのスピンの向きをそろえる。

シリコン量子ビットは、シリコン半導体に数十nm (1nmは100万分の1mm) 幅の細かいゲートを並べ、各々に電圧をかけて、直下のシリコン中に電気的な閉じ込め(量子ドット)をつくり、そこに1個の電子を閉じ込めてつくる。1個1個の電子のスピンの向きにデータを担わせるのだ。

外から静磁場をかけてスピンのエネルギー準位を二つに分け(ゼーマン分離)、低い方のエネルギー準位にあるスピンを「下向き」、高い準位にあるスピンを「上向き」として、下向きスピんに「0」を、上向きスピんに「1」を担わせる。これらシリコン量子ビットは希釈冷凍機に収められ、100ミリケルビン(-273.05℃)以下の低温環境に置かれる(上の写真で小林 研究員の左にある白い容器が希釈冷凍機)。

「従来、シリコン量子ビットの初期化にはリザーバーという電子

を蓄積したものを使っていました」と小林 研究員は説明する。エネルギー準位の低い電子から順番に蓄積するリザーバーの性質を利用して、量子ドットとリザーバーとの間で電子のやり取りを行い、量子ドットの中の上向き電子を下向き電子に置き換えていく方法だ。しかしこの方法では、「各量子ドットのすぐ横にリザーバーをつくる必要があり、しかもリザーバーは量子ドットに比べて大きいため『シリコン量子ビットの集積』を妨げてしまいます」

補助ビットでスピンの向きを 量子非破壊測定する

そこで、リザーバーを使わない方法として取り入れたのが、フィードバック制御だ。つまり、まずスピンの向きを測定し、その結果に応じてスピンの向きをそろえるような量子ビット操作を行うのである。測定には、理研の他の研究グループが2020年3月に成功した、補助ビットを使った「量子非破壊測定」を適用することにした。

補助ビットも量子ビットと同じ方法でつくるので、大きさに問題はない。補助ビットを量子ビットに近接させてつくと、両者の電子の間に相互作用が生じ、量子の世界特有の「量子もつれ」という現象が起こる。量子もつれが生じた二つの量子の間では、片一方の状態に応じてもう片一方の状態が決まる。つまり、量子ビットのスピンの状態に応じて、補助ビットのスピンの状態が決まる。それゆえ、補助ビットのスピンを測定すれば、量子ビットのスピンの向きが「0」か「1」かが分かるのだ。

「補助ビットを使うのは、量子ビットのスピンの向きを直接測

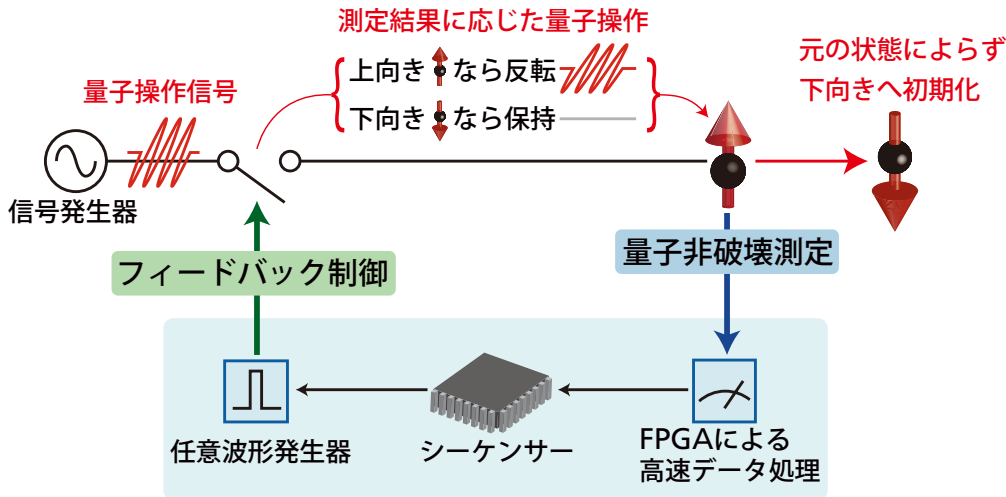
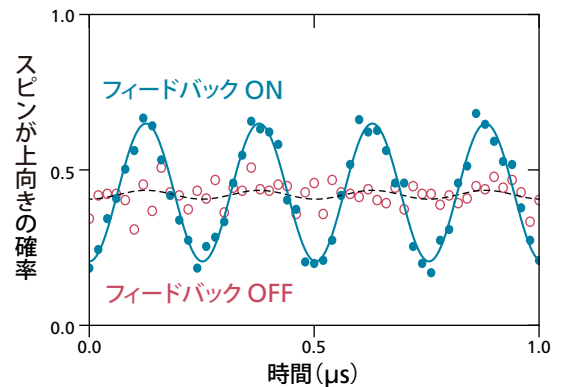


図1 フィードバック操作による量子ビットの初期化処理

図2 初期化処理後の量子ビットの動作

初期化処理後に量子ビットに回転操作を加え、その操作に起因するスピン上向き状態と下向き状態の間の振動の見えやすさで初期化の正確さを評価した。フィードバック操作を行った場合(青色の実線)は明瞭な振動が見えるのに対し、フィードバック操作を行わない場合(黒破線)には振動がほとんど見えなかった。



定すると(破壊測定)、量子の世界では、その時は上向きでも測定後には下向きになっている可能性があるからです」と小林 研究員。一方、量子もつれを生じさせた補助ビットのスピンの向きを直接測定しても、量子ビットのスピンの状態は保たれる。

さらに小林 研究員たちは量子ビットのスピンの向きを正確に把握するために、1個の量子ビットに対して11回の非破壊測定を行った。1回だけでは精度は90%弱だったが、11回繰り返した結果、約98%の精度を実現できた。

フィードバック制御でスピンを下向きにし、初期化する

補助ビットを使った量子非破壊測定の結果は「FPGA (Field Programmable Gate Array)」というチップに送られる。このチップはソフトウェアのプログラムを集積回路としてハード化したもので、ソフトウェアによるプログラム処理より、高速なデータ処理が行える。データ処理の結果は、「シーケンサー」と呼ばれるチップに伝えられる。シーケンサーにもプログラムが書き込まれており、FPGAからの入力データに従い、「任意波形発生器」が発生する2種の波形を高速に切り替える。一つの波形ではスイッチがオンになり、もう一つの波形ではオフになる。前者のスイッチオンの場合は、外部からマイクロ波がデバイスに入っていく、上向きのスピンを下向きにする。後者の場合は、スイッチオフなのでマイクロ波は入らず、下向きのスピ

ンのままである(図1)。

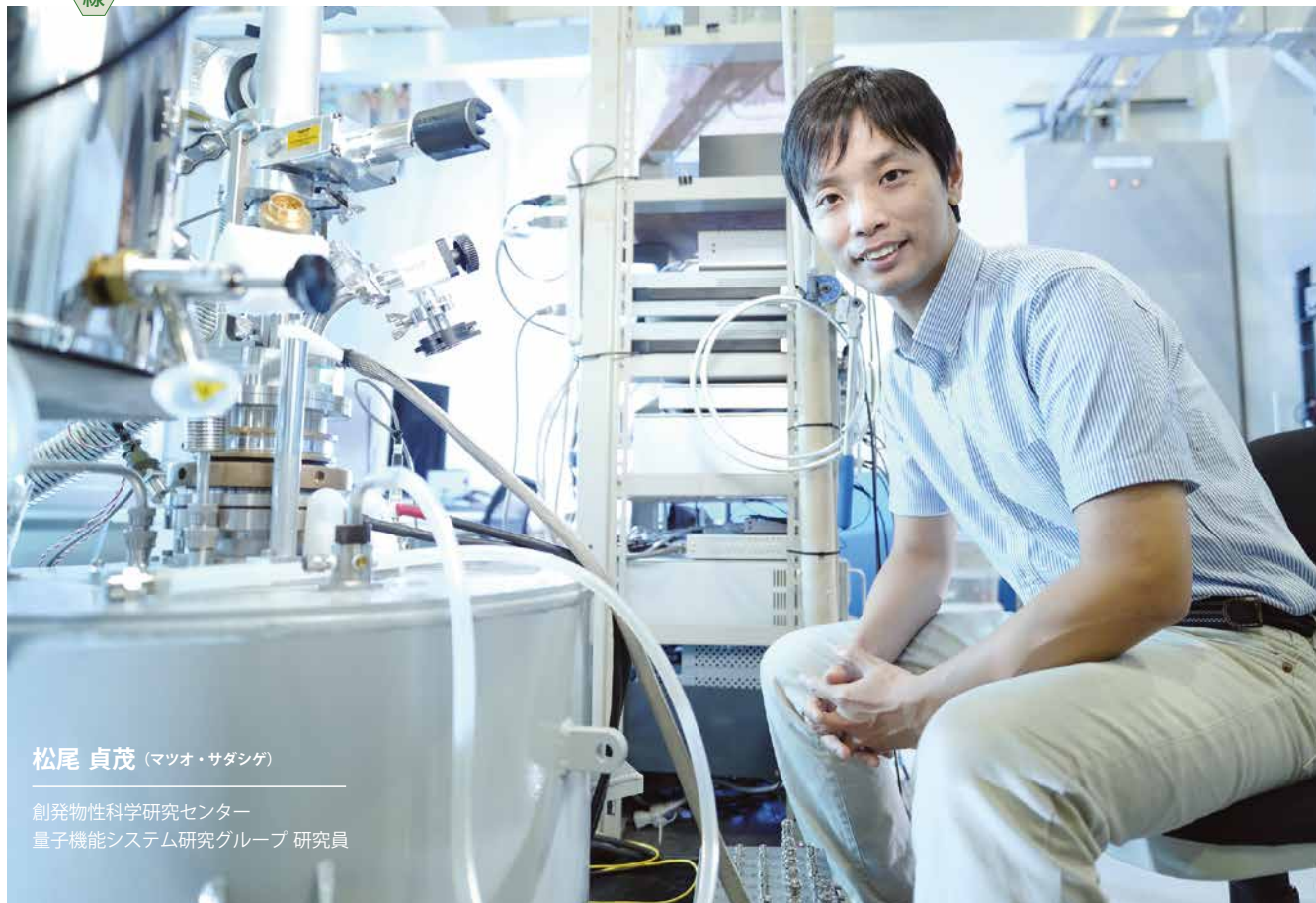
こうしてフィードバック制御での量子ビットの初期化に成功したが、「まだまだ課題だらけです」と小林 研究員は言う。

次のハードルはフィードバック制御の高速化

「今回の実験では量子ビットを正確に初期化することはできませんでしたが(図2)、時間がかかりすぎています」

大規模な量子コンピュータを実現するためには、量子ビットのスピンの向きの測定から下向きにそろえる初期化まで、量子ビットがデータを担っている時間(コヒーレンス時間)内に行わなければならない。小林 研究員たちのデバイスの量子ビットではデータを保てる時間は10マイクロ秒(μs、1μsは100万分の1秒)だが、今回の実験では補助ビットの量子破壊測定に60μsかかっている。「これを1μs未満にしたい」

今は、新たな方向での研究にも着手している。シリコン量子ビットをつくり込んだデバイスは希釈冷凍機に入れられているのに対し、フィードバック制御に用いられるFPGAなどのチップも機器も全て室温に置かれている。そこで、フィードバック機能はもちろんのこと、補助ビットによる測定機能も全てチップ化して冷凍機に入れようとしているのだ。「まだ、どうなるかわかりませんが、フィードバック操作の画期的な高速化が図れることを、秘かに期待しています」



松尾 貞茂 (マツオ・サダシゲ)

創発物性科学研究センター
量子機能システム研究グループ 研究員

二つの「ジョセフソン接合」をつなげてみたら…?

松尾 貞茂 研究者らの国際共同研究グループは、量子コンピュータの演算素子などに使われている「ジョセフソン接合」に関わる、ユニークな超伝導物理を研究している。2022年9月には、理論的に予言されていた、ジョセフソン接合同士の接続に関する現象を実験で証明し、新たな素子開発の可能性を開いた。この成功を出発点に「超伝導ダイオード効果」や「異常ジョセフソン効果」といった新たな物理現象の観測にも成功している。

超伝導とジョセフソン接合

オランダの物理学者カマリン・オンネスが「超伝導」を発見したのは1911年のこと。超伝導とは、特定の金属や化合物(超伝導体)を冷やしていくと、突然電気抵抗がゼロになる現象だ。電気抵抗がゼロになるのは通常はばらばらに動き回る電子がペアを組んで移動するからで、この電子のペアを「クーパー対」、クーパー対の流れを「超伝導電流」という。

近年、研究開発が加速している量子コンピュータには超伝導

やイオントラップ、光などを利用した回路で量子計算を行うものがある。超伝導の演算素子「超伝導量子ビット」に使われているのがナノレベルの微細なデバイスである「ジョセフソン接合」(図1)だ。二つの超伝導体の間に、絶縁体や半導体、あるいは金属の極めて薄い膜を挟んでいる。通常であれば、絶縁体や半導体には超伝導電流は流れないが、ジョセフソン接合では、片側の超伝導体から絶縁体や半導体を通して、反対側の超伝導体に超伝導電流が流れる。超伝導の量子コンピュータはこの現象を量子計算に利用している。また、超高感度磁気センサーなど、新たなデバイスへの応用も進められている。

異なる状態を引き起こす「コヒーレント結合」とは?

このようなジョセフソン接合同士を極めて近距離に配置したとき、二つのジョセフソン接合の間に相関が生じ、一方のジョセフソン接合を流れる超伝導電流がもう一方の接合に依存する状況が生まれる。このような状態を『コヒーレント結合』した

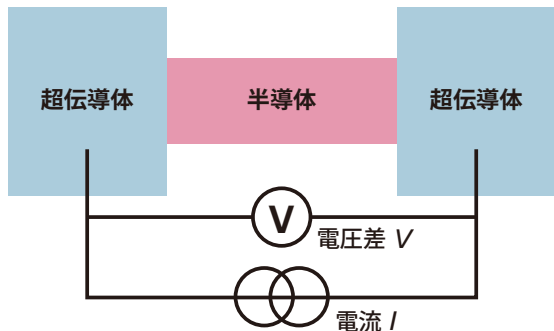


図1 ジョセフソン接合

二つの超伝導体の間に、超伝導を示さない絶縁体や半導体の極めて薄い膜(1万分の1mm程度)を挟んだ接合。イギリスの物理学者プライアン・ジョセフソンが、このような接合では絶縁体や半導体に超伝導電流が流れることを発見し、1973年にノーベル物理学賞を受賞している。

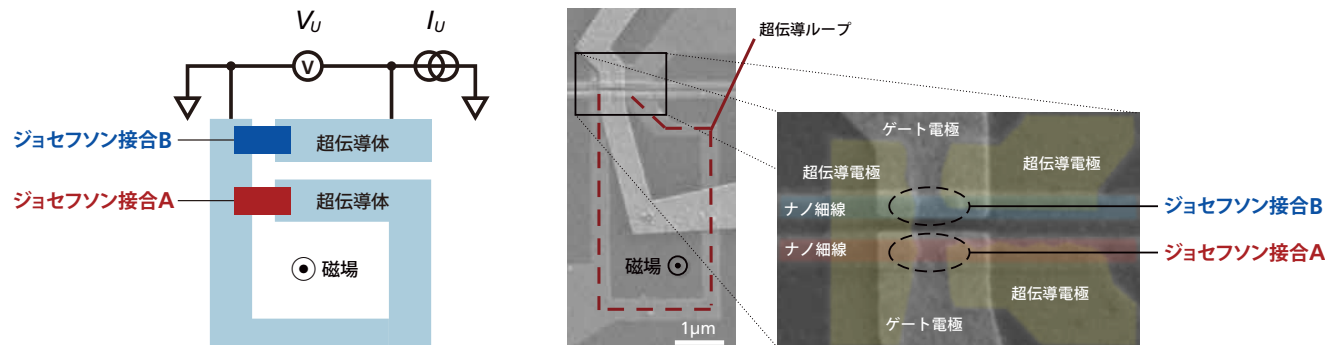
「ジョセフソン接合」と呼び、理論物理学者が2019年の論文で予測していた。このような状態は二つの原子が結合して分子を形成する仕組みを例に考えると理解しやすい。単一の原子と分子が全く異なる性質を示すように、コヒーレント結合したジョセフソン接合では、単一の接合とは異なる状態となるのだ。これにより新たな超伝導電流の制御法や素子の開発が期待される。このコヒーレント結合を世界で初めて実験によって証明したのが、松尾 研究員らの研究グループなのだ。

では、実際にどのような回路をつくれれば、コヒーレント結合の存在を示せるのか。松尾 研究員らが試みた実証実験は、図2のようなものだ。「前述の論文を読んだ直後に、理研は新型コロナウイルス感染拡大に伴う活動自粛に突入。2カ月ほどは、どのような実験を行えばコヒーレント結合の存在を実証できるか、自宅であれこれ考えていました。自粛期間明けに早速、温めていたアイデアを実行してみたところ、すぐに予想通りの結果が得られたのです。うまくいき過ぎだろう?と最初は半信半

図2 コヒーレント結合の実証実験

超伝導体のループ内に存在するジョセフソン接合A(左図の赤い部分)は、超伝導体のループを貫く磁場の大きさによって制御できる。この磁場を使ってAを制御したとき、それに応じて、ジョセフソン接合B(左図の青い部分)を流れる超伝導電流の大きさが変化することが確認できれば、AとBはコヒーレント結合しているといえる。

右の二つの写真は、実際に実験に用いたデバイスの顕微鏡写真。



取材・構成：山田久美／撮影：相澤正。

疑でした。電子顕微鏡を使って設計通りにデバイスが作られているかなどを入念に調べた結果、実験内容には誤りがないことを確認し、ようやく自分でもコヒーレント結合の存在を信じることができました」

既存の原理とは異なるデバイスの開発にも期待

2023年8月には、同じく発現が予想されていた「超伝導ダイオード効果」と呼ばれる現象の観測にも成功し、新たなデバイス開発への道を開いた。

超伝導ダイオード効果とは、超伝導体に電流を流したとき、ある方向に流すと電気抵抗がゼロになるが、逆向きに流すと電気抵抗を示す現象だ。「これまで単一のジョセフソン接合では確認されていましたが、この現象を起こすには、強磁性体を使う、強磁場をかけるなどの条件が必要でした。一方、コヒーレントに結合したジョセフソン接合を使えば、一方のジョセフソン接合を非常に弱い磁場で制御するだけで、超伝導ダイオード効果を発現させることができます。それにより、超伝導電流の向きを自在に制御できる新たなデバイスの開発が期待できます」。加えて、2023年12月には、超伝導ダイオード効果と同様に、コヒーレント結合によって発現する「異常ジョセフソン効果」と呼ばれる現象の実証にも成功し、着実な貢献が評価されている。

今後は、コヒーレント結合させるジョセフソン接合の数を増やすことなどによって、新たな超伝導物理の発見と、超伝導デバイスへの応用につなげたい考えだ。「例えば、原子は結合する数が増えるにしたがって全く異なる特性を示します。同様に、より多くのジョセフソン接合が結合することで、未知の物理現象が起こるかもしれない。いったいどのような現象が潜んでいるのか、今からわくわくしています」と松尾 研究員は笑顔を見せた。

新たな物理現象の発見に期待！ 光渦の研究

渦を巻きながら進む特殊な光、^{ひかりうず}「光渦」。レーザー加工や物質の性質の研究など、さまざまな分野で注目を集めている。リン・ユーチー 研究者らは「極超短パルス」と呼ばれる特殊なレーザー光を光渦に変換することに成功した。「私たちがからこそできたチャレンジ」と語る研究チームを取材した。

近年注目される渦巻き状の光

通常のレーザー光 (図1A) は、スクリーンに当てると、ビームの中心が最大強度であるため中心が最も明るく見える。ところが、1本の軸を中心にねじれながら進む特殊な光の場合は、スクリーンに当てると中心が暗いドーナツ状に見える。ビームを断面にして模式的に示すと図1Bのような渦巻き状になる。これを「光渦」という。光渦は1974年にその特性についての論文が発表されて以来、世界中で研究が進められてきた。従来の光では実現できないような物質の性質の研究や「渦巻き状の微細な構造物をつくる」といった新たなレーザー加工技術が生み出されるとして、注目度が高まっている。

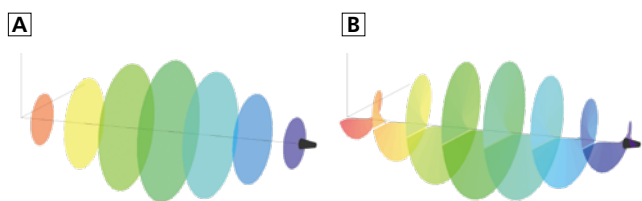


図1 通常のレーザー光の位相Aと光渦のレーザー光の位相B

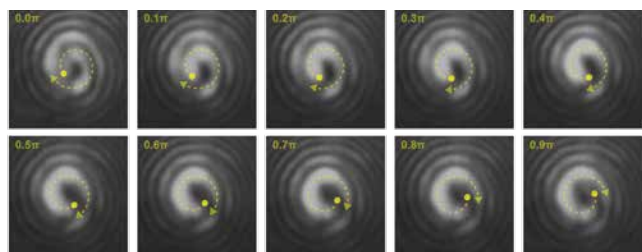


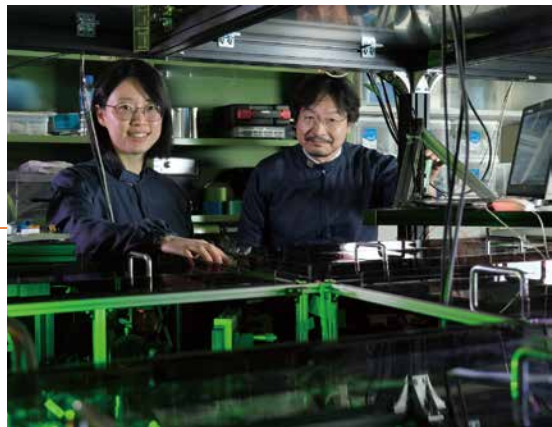
図2 サブサイクル光の極超短パルスレーザーが光渦に変換した様子

渦巻き形状の光が反時計回りに回転している。

光量子工学研究センター
アト秒科学研究チーム

リン・ユーチー
(Lin Yu-Chieh)
研究者

鍋川 康夫
(ナベカワ・ヤスオ)
専任研究者



光渦でカイラル分子の謎を解明したい

リン研究者はこれまで「サブサイクル光」と呼ばれる、光電場の振動周期よりも速い、極めて短い時間で発生するレーザーパルスの研究に携わってきたが、ある時、このサブサイクル光を光渦に変換して物質の変化を観測すれば、新たな発見につながるのではと考えついた。例えば、鏡像関係にあるカイラル分子のそれぞれの電子の振る舞いだ。構成する元素の種類も数も同じ分子なのに特性が大きく異なる場合があり、謎とされている。一方、光渦には互いに鏡像関係にある右回りと左回りの2種類の渦構造がある。「この2種類の光をカイラル分子に当てると、従来の偏光ベースの分析では得られなかった自由度と感度が得られるかもしれない」と心を躍らせたのだ。

カイラル分子中の電子の振る舞いを観測するには、高強度のサブサイクル光の極超短パルスが必要だ。しかし、いきなり実験で高強度を使うことは難しかったため、まずは強度の低い光を使ってサブサイクル光が光渦へ変換可能なことを実証することから始めた。

1年越しの実験で光渦を実証

そもそも、サブサイクル光の極超短パルスレーザーを発生させること自体が非常に難しい技術なのだが、リン研究者ら理研のグループは世界に先駆け2020年に、簡便に発生させられる手法を開発していた。そのため、通常の光を光渦に変換する既存の手法を使い、サブサイクル光の極超短パルスレーザーを光渦に変換するところまではいたって順調に進んだ。

「ところが、この変換した光が通常の光渦とは異なる独自の性質を持つことを確認する手法がないことに気付いたのです。そこで、鍋川さんをはじめ、高い専門知識を持つ理研の研究者の方々にアドバイスをいただきながら、約1年に及ぶ試行錯誤を繰り返しました」とリン研究者。その結果、ようやく光渦に変換されていることを確認できたのである (図2)。

「今回の成果は、サブサイクル光の極超短パルスレーザーを発生させる独自技術を持っていた私たちだからこそできたチャレンジといえるでしょう」と語る鍋川 康夫 専任研究者。リン研究者は「さらに高強度のサブサイクル光の極超短パルスレーザーの光渦への変換に挑戦し、カイラル分子の謎に迫りたい」と目を輝かせた。

データベースに潜む塩基配列エラーに警戒せよ

さまざまな生物のゲノム解析が進み、膨大な数の塩基配列が国際的なデータベースに登録されている。ところが、生命科学の基盤である配列情報の記載に大量の間違い（エラー）があることが分かってきた。それは研究者にとって危機的な問題である。三輪 佳宏 室長は、「配列探偵」の精鋭たちと共にエラーの発見と修正に努め、多くの研究者が気付かないうちに間違っただータを使っていることに警鐘を鳴らしている。

誰も気付かない間違いデータ

DNAは アデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)という4種類の塩基で構成されている。塩基の配列を読み解く方法が開発された1977年以来、配列情報が次々に報告されてきた。大量のDNAの配列を一度に解析できる次世代シーケンサーが登場すると情報量はさらに膨らみ、その後も増加の一途をたどっている。1980年代には、解読された配列情報を登録する大規模な公共データバンクが日・米・欧に登場。国際的なネットワークに発展し、登録データは世界中で活用されている。

「大量のデータをデジタル空間で共有しながら研究するのが最近の生命科学の流れです。ところが、そこで困ったことが起きているのです」。岸川 昭太郎 技師が明かすのは、生命科学の公共財である塩基配列データベースに大量のエラーが含まれているという驚くべき事実だ。

世界中の研究者から寄託される遺伝子やDNAの保存と管理、配布を行ってきた遺伝子材料開発室の強みは、データと共に

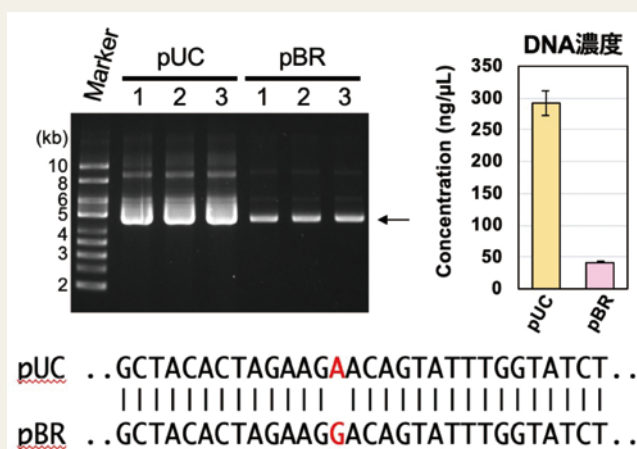


図1 1塩基のエラーによるDNA量の変化

pBRベクターのGをAに替えて、より使いやすいpUCベクターが開発されたが、pUCベクターの一つであるpUC18ベクターでは、塩基配列が正しく登録されずpBR型のままである。そのため、データベース上の誤ったpUC18の塩基配列を使用すると、著しく低濃度のDNAしか得られない。写真はグラフの元になる電気泳動図。



バイオリソース研究センター 遺伝子材料開発室

(後列左二人目から) 飯田 哲史(イイダ・テツシ) 研究員、岸川 昭太郎(キシカワ・ショウタロウ) 技師、三輪 佳宏(ミワ・ヨシヒロ) 室長、(前列中央) 野崎 晋五(ノザキ・シンゴ) 開発研究員らをはじめとする「配列探偵」たち

DNAサンプルの実物があることだ。品質管理の一環として検証したところ、高い頻度でエラーが見つかった。「多くの研究者は、実験がうまくいかなくても、その原因が配列データのエラーにあるとは思っていません」

エラーが生じる原因はどこに？

「20世紀中に得られたデータのエラーの原因は、主に解読精度の低さです。実験技術が進んだ最近でも、精度が原因のエラーはあります。一方、人為的なミスも多く、さらに気がかりなのは、デジタルデータを“コピペ”する研究者が多いため、デジタル空間で猛烈な勢いでエラーが増加していることです」

データバンクでは、いったん登録されたデータは誤りが分かっても削除されることはない。修正情報は後から追加登録されるが、それを確認せずにエラーがある古いデータを使ってしまふ研究者が少なくない。飯田 哲史 研究員は、エラーの怖さは予測できないところであると指摘する。「いつ誰がエラーに引っかかってもおかしくない状態」なのだ。

エラーのせいで失敗する実験

配列エラーに気付かずに実験すると何が起きるか。野崎 晋五 研究員が示す事例では、組み込もうとする遺伝子の運び屋(ベクター)のDNAにたった1個の塩基のエラーがあっても、細胞がつくるDNA量は正しい配列の場合に比べるとはるかに少なくなり、実験は失敗する(図1)。「さらに危険なのは、データベースからDNAを安価に化学合成するビジネスが広がっていることです。エラーが入ったDNAを使ってしまうと期待する成果が得られません」

こうした事態を避けるためには、まずエラーの存在を意識し、エラーデータをいたずらに増やさないことが肝心だ。地道な検証でエラーを探す三輪 室長ら「配列探偵」たちは、学会や講演など機会を捉えては、研究者に理解と警戒を促す努力を続けている。

人間とAIが共創する「校歌」の未来形とは？

生成AIの進化に注目が集まるなか、理研ではAIを使って「校歌」をつくるユニークなプロジェクトが進んでいる。作詞、作曲の専門家に限らず、さまざまな人たちが携わってきた、歴史ある日本の学校文化「校歌」。この校歌というお題に対し、最先端のAIはどう答えるのだろうか？

歌詞生成AIと楽曲生成AIの コラボレーション

「今回のプロジェクトでは、先に歌詞をAIで自動生成し、その上に楽曲をのせていく方法を選択しました。“自由”“伝統”など雰囲気を表すキーワード、“小学校”“中学校”といった学校の種類を入力するとAIがベースとなる歌詞を生成し、それを人間が編集して仕上げていきます」と歌詞生成を担当する松本 裕治 チームリーダー。独自開発した歌詞生成AIは、Transformer と呼ばれる深層学習モデルをベースに構築されている。

「歌詞生成AIには、既存の校歌800曲の歌詞に加え、J-POP など約20万曲の歌詞データを購入して学習させました。データセットとして800曲では足りないという理由もありますが、J-POPなどの歌詞を学習させることで、自然な歌詞を実現しました。さらに、校歌には必須の学校周辺の地名なども入るようにチューニングしています」と歌詞生成AIの基盤となる深層学習モデルを開発した重藤 優太郎 客員研究員。日本語かつ校歌というニッチなジャンルだけに、独特な工夫が必要だったとい



図1 GTTMを用いた楽曲生成プログラム

基本となるメロディーの書き換え候補をAIが提示することで、音楽的な構造を崩さずにだれでもメロディーの編集ができる仕組みを目指している。

う。

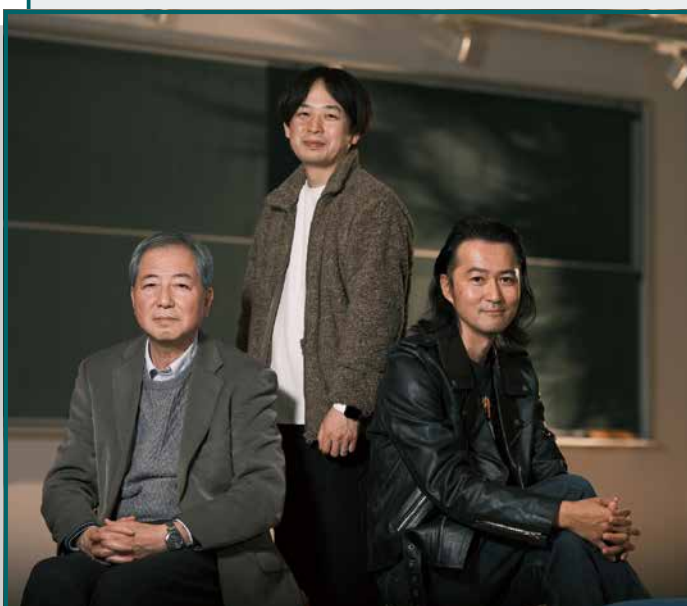
でき上がった歌詞にのせる楽曲生成を担当したのは、浜中 雅俊 チームリーダーだ。研究のベースになっているのは、20年ほど前から開発を進めている音楽の構造分析を行う深層学習モデル「GTTM*」だ。ここでは、既存の校歌のメロディーデータに、GTTMを使ったクラシックやポップスの分析データを加えて、楽曲をAIに学習させている。「GTTMの構造分析を基盤としたメロディーを軸として、その一部に変更を加えていく工程で、その書き換え候補をAIが提示することで、音楽的な構造を崩さずに誰でもメロディーの編集ができるようになることを目指しています。音楽の構造分析と自動生成は全く逆の工程なので、新たな挑戦です」

国内初、新設校のAI校歌づくりがスタート

2023年10月には理研と三重県桑名市、情報経営イノベーション専門職大学で連携協定を結び、その一環として桑名市に2026年開校予定の公立小中一貫校である多度学園で、校歌をAIでつくる取り組みがスタートした。現在、歌詞ができ上がり、そこに楽曲をのせていく段階だという。「AIで自動生成といっても、ボタン一つで曲ができ上がるわけではありません。大部分はAIが生成しますが、細かいチューニングをして芸術性を上げていくのは、AI時代になっても人間の仕事です。そのため、歌詞および楽曲生成のプログラムを一般の人でも操作できるインターフェースを現在プロジェクトチームで開発中です」(浜中 チームリーダー)

AIとのコラボレーションによって、誰でも楽曲づくりが手軽にできる時代がすぐそこまで近づいている。2026年の開校に向けて、どのような校歌が生まれるのか、楽しみだ。

* GTTM : Generative Theory of Tonal Music。今回のプロジェクトでは、深層学習を用いたバージョン「DeepDTTM4」を使っている。



革新知能統合研究センター
目的指向基盤技術研究グループ

知識獲得チーム (左) 松本 裕治 (マツモト・ユウジ) チームリーダー
(中) 重藤 優太郎 (シゲトウ・ユウタロウ) 客員研究員
音楽情報知能チーム (右) 浜中 雅俊 (ハマナカ・マサトシ) チームリーダー

私の
科学道

シロイシトシヒコ
城石 俊彦
バイオソース研究センター
センター長



マウスゲノムから ヒトを知る

生命科学において重要なバイオソースの一つがモデル動物のマウスだ。バイオソース研究センター（BRC）の城石俊彦センター長は長年、マウスのゲノム解読や遺伝機能の解析に携わり、数々のモデルマウスの系統を樹立してきた。マウスゲノムを通してヒトの成り立ちを理解しようとする探究の道を語る。

欧州由来の実験系統に残る 日本産マウスのゲノムの謎

マウス研究の世界的な大家であり、後にBRC初代センター長を務めた森脇和郎先生が私の恩師です。国立遺伝学研究所の教授だった先生は1970年代から野生マウスの系統化を進めていました。1984年から先生のもとで働いた私も、飼育ケージ代わりのポリバケツでマウスを世話しながら遺伝的に均一な系統の樹立を手伝ったものです。

1987年にデンマークで森脇先生が黒ぶち模様の“パンダマウス”と出会った話は有名です。体の小ささなどの特徴から日本産ではないかと考え、持ち帰ってJF1という系統を樹立。早速遺伝子を詳しく調べると、やはりJF1は日本産由来と確認されました。やがて、欧州産由来

で広く実験に用いられるマウス系統C57BL/6の全ゲノムが解読されたので、私たちもJF1の全ゲノム解読にとりかかりました。C57BL/6と比較したところ、全ゲノム配列で1%の違いがあること、そして、なんとC57BL/6のゲノムのあちこちに、JF1のゲノムが散在していることも明らかになったのです。

これは私の推測ですが、19世紀後半の欧州に巻き起こった“ジャポニズム”ブームをきっかけに、日本の美術品や工芸品と一緒に、愛玩用としてJF1の祖先が欧州に渡ったのではないかと思います。さらに、20世紀初頭「メンデルの遺伝法則」の再発見により交配実験が盛んに行われる中で、特徴のあるマウスとして頻繁に交配に用いられ、そのゲノムがC57BL/6に組み込まれていったのでしょう。世界中の研究者が扱うマウスの中に、江戸時代の日本人がかわいがってつくった系統のゲノムが入っていることは、感慨深いですね。

パンダマウスと ネアンデルタール人

JF1由来のゲノムは、C57BL/6のX染色体には存在せず、常染色体だけに存在

します。これは極めて興味深いことです。ヒトにも同じようなことが起こっているからです。

2022年のノーベル生理学・医学賞は、現代人のゲノムにネアンデルタール人のゲノムが残っていたというスパンテ・ペーボ博士の発見に対して贈られました。実は、ネアンデルタール人のゲノムもまた、現代人（ホモ・サピエンス）のX染色体には含まれていません。私がこの類似性に気が付いたのは、ノーベル賞よりずっと前、ペーボ博士の論文を読んだ頃です。「パンダマウスは“生きたネアンデルタール人”だ！」それは、湯船につかってぼんやりしている時に、ふっと浮かんだアイデアでした。

今から4万年前、地上からネアンデルタール人は消滅しました。でも、JF1は生きています。私たちヒトはネアンデルタール人との交雑種の子孫であり、交雑種であることがどういう意味を持っているか知る必要があります。そのための“生きたネアンデルタール人”のモデルこそJF1です。その特徴を理解して研究に臨まないともったいない。BRCを担う立場として、これからもそういうメッセージをどんどん発信していきたいですね。

学習資料「一家に1枚 世界とつながる“数理”」の制作

永井 智哉 (ナガイ・トモヤ)

数理創造プログラム コーディネーター

筆者近影



文部科学省は4月の科学技術週間に配布するポスター「一家に1枚」を毎年制作しています。2024(令和6)年度、20枚目の企画には、数理創造プログラム(iTHEMS)から応募した「数理」がテーマとして採択されました。「一家に1枚」は、親子で科学の話をするきっかけになってほしいという思いから生まれたと聞きます。1枚目の「元素周期表」から関心を持っていた私は、いつか機会があればコミュニケーション・グッズとして制作してみたいと考えていました。

そして2023年4月、私がiTHEMSに着任してすぐの6月に募集を知り、数学や数理科学という自分に親しみのあるテーマが例示されていたこともあって、応募することにしたのです。数学そのものをテーマにするか、ポスターをどのような切り口で描くかなどあれこれ迷った末、数理がさまざまな分野の科学技術を通して、私たち生命、取り囲む自然(宇宙、物質、地球環境)、社会や人工システムで利用されており、われわれの生活に関係していることを示す1枚にしよと決めました。数理という概念や数理と科学技術との関係性を示すポスターはいろいろな意味で難しさもあり、採択されたら覚悟を決めて臨まないといけないと考えていましたが、実際、9月中旬に採択が決まってからの

制作は時間的にかなり厳しい作業になりました。

「一家に1枚 世界とつながる“数理”」のストーリーはこうです。まず、なじみがない“数理”の入り口として、子どもたちがシンプルな数や形を使って創造やひらめきを楽しむ頃から“数理”の営みが始まっていることを表し、次のメイン部分で「世界とつながる“数理”」として実世界で多く利用されていることを知ってもらう。そして「一家に1枚」を見たあとに“数理”という考え方を試してみたいくなる…そんなことを目指してデザインしました。

メイン部分は、社会で利用され関心を持ってもらえる具体的な事例を集め、世界のさまざま(森羅万象)とつながるように選んで配置しています。11月に全体のデザインがほぼ完成したところで、文部科学省との検討の中でストーリーが見えにくいという指摘を受け、“数理”の考え方を具体的に示した「みんなの経験」という導入部分を追加するなど大幅な改善を行いました。このように、一般の方々に伝える媒体である「一家に1枚」を制作するにあたって、関係者の皆さんと組織の垣根を超えて、厳しい期限に迫られながらも真剣に議論できたのは大変良い機会でした。皆さまには完成した「一家に1枚 “数理”」をぜひ手にとっていただき、科学コミュニケーションの手段として利用いただけたら幸いです。

最後にこの誌面をお借りし、科学や数学コミュニケーション者としてご協力いただいた島田卓也氏、篠崎 菜穂子氏をはじめ制作チーム、文部科学省、デザイン会社、全ての関係した皆さまに大変お世話になりました。感謝と御礼を申し上げます。

学習資料「一家に1枚 世界とつながる “数理”」
文部科学省の科学技術週間のホームページ
(<https://www.mext.go.jp/stw/series.html>) から
A3版のデータを無料でダウンロードできます。



最新記事はウェブサイトでご覧いただけます。

『RIKEN NEWS』は、理研の研究の最前線や研究者の人物像に迫るウェブコンテンツ「クローズアップ科学道」を再収録した季刊誌です。最新記事は理研ウェブサイトにて随時更新中。ぜひご覧ください。

www.riken.jp/pr/closeup/



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。

問い合わせ先 外部資金室 寄附金担当

kifu-info@riken.jp www.riken.jp/support/

