



RIKEN ニュース

理化学研究所

新しい微生物を探す

地球上では進化によって多種多様の生物種が存在し、それらの生物はそれぞれ相互作用を持ちながら、その環境に適応して巧く棲み分けて生活しています。私達は、このような多種多様な微生物の中から新しい微生物を探しだし、それらの微生物がどのように環境に適応して生きているのかといった基礎的な研究からそれらの応用まで幅広い研究を行って来ました。この“生態遺伝学”の研究の現状を紹介します。

私達の研究分野の大切な考え方の一つに“生物種の多様性”があります。この“種の多様性”が、この地球上には色々な微生物が存在しており、こういう微生物がいたらいいなと思ったとき一先懸命この地球上を探せば必ずその微生物を発見できるという哲学を生み、日本のバイオテクノロジー発展の大きな原動力になってきました。私達も、新しい微生物を求めて日本国内だけでなく世界各地に探索の旅に出ていきました。新しい微生物が発見されると、その多くはこれまでの知見と比べて新しい情報を提供してくれます。更にそれら微生物が作り出す生産物も、新規なものの場合が多くあります。そこで筆者らによって研究されてきた好アルカリ性微生物を中心としてどのような研究が行われてきたかを詳しく述べたいと思います。

新しい微生物源としてまず極限環境微生物が上げられます。地球上には生命にとって苛酷な環境“extreme environment”が存在します。たとえば、高いpH、低いpHの土壌、温泉、高濃度の塩水湖、砂漠、高地、深海などは微生物にとって非常に苛酷な環境と思われれます。しかし、最近では、これらの条件下でも生命は存在することが明らかになってきました。私達の仲間は日本国内は元より米国、オーストラリア、アフリカ、中国等に試料採取に出かけています。最近では深海に潜ってサンプルを集めている仲間もいます。私も中国のタクラマカン砂漠の塩湖から中国の砂漠研究所の研究者と共同で好塩菌を分離したことがあります（写真1）。

好熱性細菌についても英国の科学者達と箱根温



写真1 中国タクラマカン砂漠の塩湖



写真2 トルエン耐性菌の電子顕微鏡写真

泉郷や伊豆半島の北川温泉、下鴨温泉、峰温泉などの温泉巡りをしてサンプルを集めました。また人工的な極限環境の例としてトルエン等の有機溶媒耐性菌の存在も報告され、その工業的な応用が期待されています(写真2)。このように極限環境に新しい微生物を探索することも重要な方法です。私も高いpHでのみ良く生育する好アルカリ性細菌については日本各地の土壌から分離し、詳細に解析してきました。その研究のなかから分泌型大腸菌を開発しました。遺伝子組み換えに最も良く利用されている大腸菌は外膜を持つ為まったくと言ってもよいほど菌体外に生産物を分泌しないという問題がありました。しかし、私達は大腸菌のプラスミドのkil遺伝子を好アルカリ性バチルスno. 170菌のプロモーターで弱く発現させることによって大腸菌の外膜の透過性を増大させることを発見しました(図1)。この分泌型大腸菌を利用する

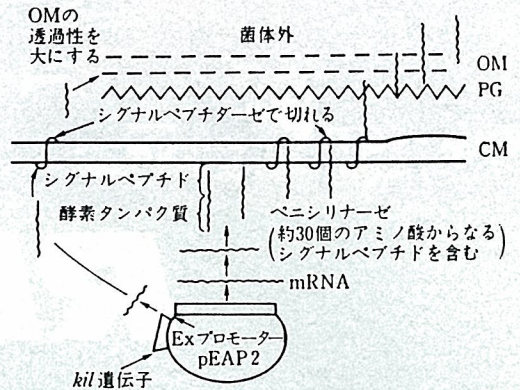


図1 pEAP2による菌体外ペニシリナーゼの分泌(模式図)

ことによって幾つかの有用蛋白質を生理活性を持った状態で菌体外に作る事が出来るようになりました。

例えば、人免疫グロブリンG (IgG)-Fc領域蛋白質の菌体外分泌生産に成功しました。大腸菌分泌Fc蛋白質は糖鎖を含まないにもかかわらず、糖鎖を有する天然型Fc蛋白質と同様な二次構造を有していることが明らかになりました。従来よりFc領域の生物活性には糖鎖が必須であると考えられていましたが、この糖鎖は生物活性の発現に直接関与しているのではなく、むしろその高次構造を適切に保持するために必要であることを明らかにしました。このような研究に対して共同研究者の中村氏が今年度の日本農芸化学会奨励賞を受賞しますが、思いがけない発見から新しい研究分野が開けていくことは研究者として大きな喜びを感じます。

更に洗剤に利用されているアルカリセルラーゼやサイクロデキストリンと言う化合物を合成する酵素をモデルとしてキメラ酵素を作製し、どの部分が好アルカリ性にとって重要であるかの研究も行っています。特にアルカリセルラーゼにおいては塩基配列の解析を進めることによって進化的な系統樹の作製が可能になりました(図2)。しかし、これら好アルカリ性微生物がどうしてアルカリ環境に適応して生活しているかは不明でした。そこで、遺伝子工学的にこの“好アルカリ性”の解析を試みた結果、“好アルカリ性”遺伝子群の

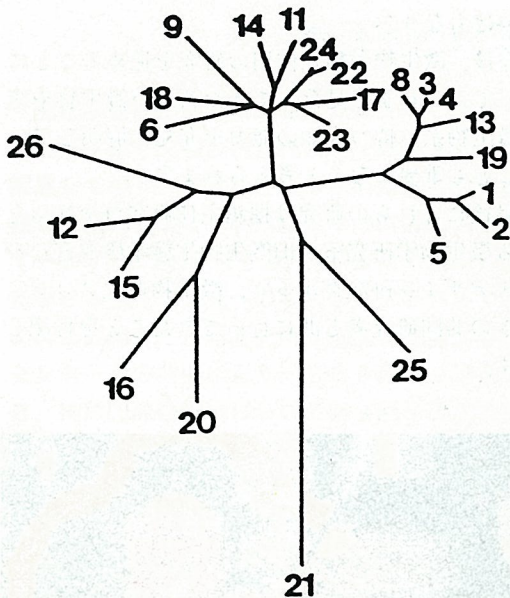


図2 セルラーゼの無根系統樹
 図中1～5がアルカリセルラーゼにそれぞれ相当する。

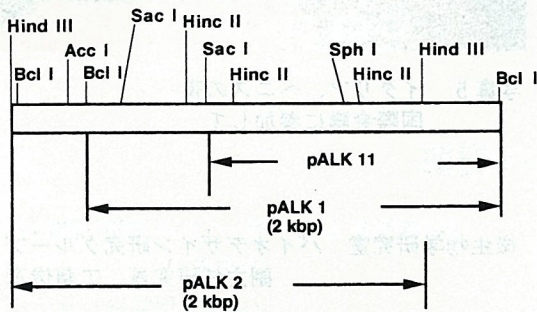


図3 “好アルカリ性”遺伝子群の制限酵素地図

クローニングに成功しました(図3)。そしてこのなかの一つの遺伝子は菌体内pHを中性に保つためのポンプのような働きをする蛋白質をコードすることをつきとめました(図4)。この蛋白質は好アルカリ性微生物がアルカリ環境で生活していくために必須なものであり今後、“アルカリ大腸菌”や“アルカリ枯草菌”と言った人工生物を創製することも夢ではなくなると考えられます。

微生物は環境の変化に合わせて自らを変え、新しい環境に迅速に対応する能力をもっています。

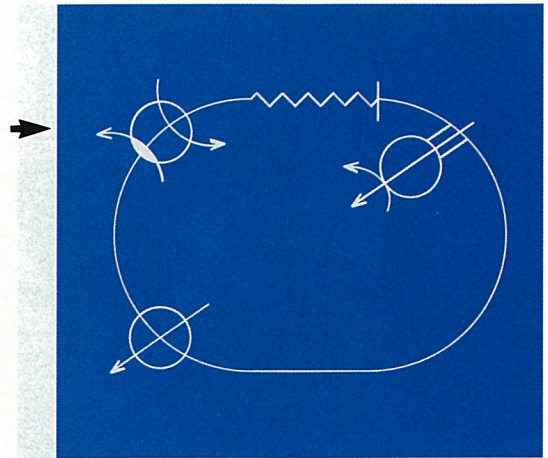


図4 好アルカリ性細菌のモデル図
 左上に菌体内を中性に保つ“ポンプ”を示す。

元々自然界に存在しなかったDDTやBHCなど人工化合物の分解を可能にしたのも、微生物が人工物質の登場に合わせ、新たにこれら人工物質を分解する酵素を作り出したからです。進化の面から難分解性物質分解菌に着目し、残留農薬、プラスチックなど人為起源難分解性物質を分解する微生物のスクリーニングを行うことも新しい微生物を探すための重要な方法であると考えられます。1991年度から新技術事業団の国際共同研究“微生物進化プロジェクト”が始まり理研グループの一員として参加することになりました。この“微生物進化プロジェクト”は人為起源の難分解性物質の一つPCBの分解過程の研究を通じて微生物進化を研究していこうとするもので米国ミンガン州立大学と日本の長岡技術科学大学のグループも参加した五箇年計画の研究プロジェクトです(写真3)。現在私達は極限微生物を含む微生物の多様性のなかからこのような問題を解決してくれる微生物を探求し、すでに幾つかの候補株を単離し、その解析を行っています(写真4)。

我々が自然界に分布している微生物を、どれだけ実験室で分離、生育させることができるかという問題もあります。即ちパスツールやコッホ以来の伝統である純粋培養して純化した個々の微生物を研究の対象とするのではなく、我々が今までの分離方法では見落としてきた複数の微生物系の相



写真3 ミシガン州立大学及び長岡技術科学大学の共同研究者達と。



写真4 屋久島へサンプリング旅行

相互作用のなかに新しい微生物を探すことも今後重要になると考えられます。例えば枯れ葉や枯れ木は主にセルロースやリグニンと言った難分解性物質から構成されています。これらの物質の分解にはセルラーゼを持つ共生微生物系の役割が共進化の面から注目されますが、このような微生物の解析も現在進めています。

“数は力なり”

今後、微生物の相互作用の研究を進めることによって、これまで見落してきた新しい微生物や複合微生物系の持つ未知の能力を発見、解明していくことも重要になると考えられます。

最後にこれらの研究は掘越主任研究員を初めとする微生物学研究室（旧微生物生態学研究室）、バイオデザイン研究グループ、微生物進化プロジェクトの共同研究者と共にやってきたことを付記します。



写真5 イタリア、ベニス之夜
国際会議に参加して

微生物学研究室 バイオデザイン研究グループ
副主任研究員 工藤俊章

第3回SR国際シンポジウム開催

理化学研究所は、日本原子力研究所と共同で世界最高水準の大型放射光施設「SPring-8」の建設を推進しており、平成10年度の放射光供用開始を目指した施設建設と、利用のための研究開発を進めています。SPring-8では、科学技術の幅広い分野における最先端研究への利用が期待されますが、これに関連して、両研究所は(財)高輝度光科学研究センターとの共催により、去る3月18・19日の両日、神戸国際会議場において第3回SR国際シンポジウムを開催しました。最初に、米国アルゴンヌの先端光源施設(APS)のD.Moncton所長と、大型放射光施設計画推進共同チームの上坪宏道リーダーからそれぞれの施設計画の進捗状況が報告されました。引き続き、今回のシンポジウムでは数多い放射光利用研究分野のうちから「表面及び界面に関する科学」にテーマを絞って、国内外の最先端研究を紹介していただきました。ここでは表面X線回折、定在波、光電子分光、XAFSなど

の手法によって得られた基礎研究の成果を中心に、外国人5名、日本人6名の招待講演が行われました。放射光の特徴を生かした時間分割測定や「その場観察」の進展が著しいことが特に注目され、約270名の参加者に深い印象を残して盛況のうちに終わりました。



理研の主な公開特許

PH03-165817 レーザーによる酸素18の濃縮法

レーザー科学研究グループ

真嶋 哲朗 その他2名

〔目的〕酸素18を含む飽和鎖式エーテルまたは飽和環式エーテルに任意に炭化水素を加え、レーザー光を照射して酸素18選択的分解を生じさせることにより、安価かつ高濃度に酸素18を濃縮する。

PH03-169090 分子による波長可変極端紫外コヒーレント光発振方法

マイクロ波物理研究室

築山 光一 その他2名

〔目的〕非線形媒質に分子を用い、この分子をレーザー光と同期したパルスジェットとして噴流させることにより、可視及び紫外のパルスレーザー光の四波混合による高輝度かつ波長可変極端紫外コヒーレント光発振を実現可能にする。

PH03-170849 湿度の測定方法

反応物理化学研究室 金子 正夫

〔目的〕発光性化合物からの発光の強度または減衰を測定することにより、電磁気障害を受けず、防爆型にする必要なく、気相、液相或は固相の吸湿度の安全かつ簡便な測定を可能にする。

THE SOCIETY AND THE ENVIRONMENT IN FRANCE

Alain Ferragut

France, the place where I came from, is an industrialized country as well as many other countries in the world. Because of this status, it has a special responsibility in the environment protection. Following the worldwide tendency, the conscious of such problems has appeared in France approximately 10 or 15 years ago and since then, has grown more and more. Before the 80's, industries got more worried about producing as much as possible at low cost, it means without taking any measure about their own pollution. Somebody told my that when he was working as a chemist student in a chemical factory, each morning he had to remove the dead birds from the place around the chimney. I let you imagine what kind of gas could be ejected from that chimney.

But the ideas have changed and money can also be used to build facilities in order to solve the pollution problems. There is a big lake near the french Alps, called the lake of Annecy. The reputation of this lake was very bad because it was known as the most polluted one among all the lakes of that region. One day, politicians took the decision to clean it by means of a facility, a kind of factory which purified the water. Experts said that it would take 50 years until the lake becomes clean again. Actually, it recovered in five years and is now one of the cleanest lake in Europe... This story tells us two things. First, we don't know much about the dynamics of life. Sometimes, pollution problems seem impossible to be solved but in reality, it needs just a help and nature recovers by itself. Second, the politicians have a role to play in the decisions about environment and they can have a real positive impact.

However, nowadays a lot of places are still very dirty. The Rhein river is so polluted that Dutch can't use it to water

their flowers. It wasn't always so. I remember my grandfather said he used to swim in that river.. There are different industries which are involved in this pollution. At the borders between France, Germany and Switzerland, the concentration of chemical plants is very important. Under normal operation conditions, these plants discard a lot of toxic products into the water. Sometimes the water colour is blue, sometimes red or yellow and so on. But when an accident occurs, then it is worse. Three years ago, there was a very memorable one when toxic gas spread in air and water. At the same time, a neighboring plant, knowing that an accident had occurred, discarded deliberately toxic products in the river so that they didn't have to spend money for the treatment anymore. They were hoping that people would believe, the plant where the accident had occurred was also responsible for the second pollution... Fortunately, nobody was injured.

Moreover there is also another source of pollution for the Rhein, the potash mine industry. A certain kind of salt is a by-product of the potash extraction and cannot be used later, so that it can be considered as an industrial waste. In the early days, the salt was stored outside. The consequence was that many small hills of potash salt (50-100m high) appeared in the landscape. As it was not beautiful at all, one tried to find



US TOGETHER

フランスにおける社会と環境 (要訳)

フランスより2ヵ月前に来日、放射線研究室にて「重イオンを使った核分光」の研究をしている好青年。

私の祖国のフランスは、世界の多くの国と同じように先進工業国です。先進工業国ということは、環境保護に特別の責任を持っているということでもあります。この問題に関心をもつという世界的な傾向を受けて、フランスでも10年か15年位前から関心が現れ、その頃から今日までさらに高まってきました。80年代までは、産業界は低コストでより多くの製品を造ることに注意を注いでいました。つまり、自らが出す汚染については何ら関心を払わなかったわけです。ある人が化学工場で化学実習生として働いていたとき、毎朝煙突のそばから鳥の死骸を片付けるのが仕事になっていた、と話してくれました。その煙突からどんなガスが排出されていたのかと考えてみてください。

それから、考え方も変わり汚染問題を解決するための設備に、お金もかけられるようになりました。アンジー湖と呼ばれる湖がフランスアルプスのそばにあります。この湖はその地方の湖の中では一番汚染がひどいところとして有名でした。ところがある日、政治家たちが水を浄化する工場のようなものを造って、ここをきれいにすることを決定しました。そのとき、専門家たちは、湖の水が再びきれいになるのに50年はかかるだろうと言いました。ところが5年経った現在では、そこはヨーロッパでも最もきれいな水の湖の一つになりました。このことから2つのことが分かります。ひとつは、生命のダイナミズムについて我々はあんまりよく知ってはいないのだということ。ときとして、汚染問題は解決不可能のように見えますが、実際には我々がほんの少し手助けをすれば、あとは自然が自ら持っている回復力で解決してくれることもあるということです。もうひとつは、政治家たちは環境問題について決定を行うことで積極的な貢献ができるのだということです。

しかしながら、今日でも多くの場所がまだ相当汚染されたままです。ライン河の汚染はひどく、オランダ人がその水を花の散水に使えないほどです。かつてはそんなことはありませんでした。私の祖父がライン河で泳いでいたという話を聞いています。様々な工業がこの川の汚染に関係しています。フランス、ドイツ、スイスの国境地帯には相当数の化学工業が集中しています。通常の操業状態でもこれらの工場は多量の有毒

物を河川に廃棄しています。ときとして、水は青くなったり赤くなったり、また黄色くなったりします。何らかの事故が起こるともっと悪い状態になります。

さらには、ライン河にはその他の汚染原因もあるのです。カリ鉱業です。カリ採掘の副産物としてある種の塩が出ますが、それを後で使うというわけにはいかないので、これが鉱業廃棄物とみなされています。初期には、その塩は外部に蓄積されていました。従って多くのカリ塩の小山(50~100m高さ)が景色の中に出現しました。景観上問題なので別の方法を考えようということになり、その塩をライン河に流すことになりました。当然ながら水が塩分を含んだものになり、オランダ人がフランスに対して怒りを持っているのもこのためです。今日まで適当な解決策を見いだされていません。一度、このやっかい者の塩を地中に注入しようとしたことがありますが、その近くの町の住民がそれを知って町中が大反対をしたため、この案も放棄されました。

フランスでも日本でも、共同体や政府の環境問題についての最近の対応にショックを受けました。政府や産業界が自然保護に責任があるのは当然ですが、市民にも責任があります。何かが間違っただけで進み、環境がどこかで危険にさらされていけば、関係する場所の人々は管轄当局に何かを声を大にして発言すべきです。例えば、日本のある村のそばで古タイヤが巨大な山をなして積まれている光景を見て驚いたことです。火事が起こったらと思うと、こんなことがあってよいのだろうかと思われませんでした。これはテレビのニュースでも取り上げられました。このような悪環境の中で住んでいることを甘受しているとしたら、その人たちは政府や産業界を助けていることにはなりません。一旦事故が起こったら全ての人にとって大災難ははずすから。フランスで数年前までは、人々は自然やエコロジーについての議論を笑って見ていましたが、そんな時代はもう過去のものになったのです。

社会共同体は生きているものですから、人々は置かれている状況に対応しなければなりません。環境の改善には社会的教育も必要なのです。

スポットニュース

熱い視線を浴びるタンパク脱リン酸化酵素の特異阻害剤トウトマイシン

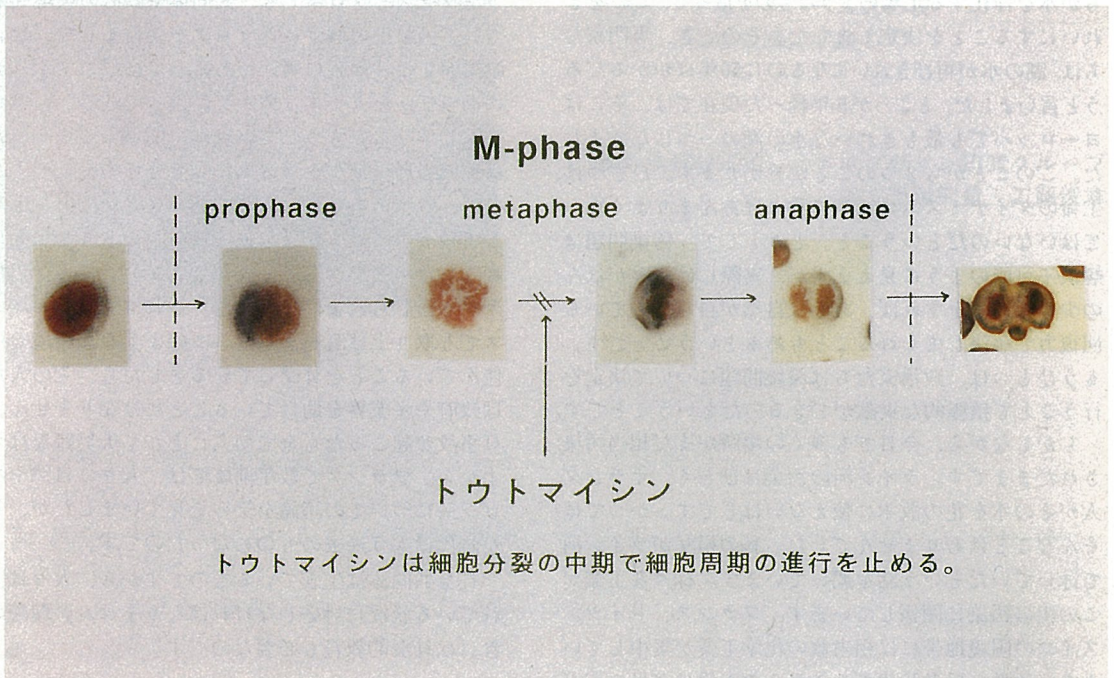
中国との共同研究により中国の土壌から分離された放線菌 *Streptomyces spiroverticillatus* より発見された新しい抗生物質トウトマイシン (理研ニュースNo.116, 1991) は、タンパクフォスファターゼ (脱リン酸化酵素) を特異的に阻害する生化学試薬として近く国内外で上市される。細胞の増殖、分化、形態形成、運動等様々な機能を研究するための有力な道具として世界中の研究者から注目されている。このような細胞の機能は多くの場合、タンパク質にリン酸がついたり、はなれたりすることで調節されているから、これらの阻害剤は細胞の機能を調べる上で大変役に立つわけである。

抗生物質研究室では細胞生理学研究室と協力して細胞分裂のメカニズムの解明にトウトマイシンを活用している。花岡主任研究員の作出したマウス乳癌細胞の変異株 (FM3A) は細胞分裂

に必要な cdc2 キナーゼと呼ばれる酵素が温度感受性になっているので、温度を 39° に上げることで、細胞分裂の開始期で同調させることが出来る。温度を 32° に下げると、細胞はいっせいに分裂を始めるが、この時トウトマイシンを与えると細胞は分裂の中期で染色体の凝集が起こる段階でストップしてしまう (図)。これは分裂の進行に必要なタンパクの脱リン酸化が阻害された結果と考えられ、この脱リン酸化酵素の同定を進めている。この結果は本年 2 月にハワイで行われた日米癌会議で長田副主任研究員により報告され反響を呼んだ。

トウトマイシンはこのように細胞周期の研究に用いられるほか、ゾウリムシの運動、細胞の形態形成、筋肉の収縮、発癌プロモーションなど生命科学の様々な分野で活躍している。

(磯野 記)



—科学技術週間行事のご案内—

理研一般公開

●和光本所 研究室公開、講演、技術相談

☎0484-62-1111 内線2243

日 時：4月17日(金) 午前10時～午後4時

講 演：

「植物の成長とホルモン」(13:30～14:30)

桜井 成 植物生活環制御研究室主任研究員
植物の成長調節に種々の植物ホルモンと呼ばれる微量の物質が関与していることが明らかにされています。植物は自らいろいろのホルモンを作り、発芽から成長、開花、結実など植物のライフサイクルの様々な生理過程を調節していることがつきとめられて来ました。

「レーザーは光の探り針」(14:40～15:40)

粕谷敬宏 マイクロ波物理研究室主任研究員
レーザー光には優れた集束性があるために、これを微細な対象の計測や加工に利用する応用技術が急速に進んでいます。最近レーザー光を生細胞に局所照射することからはじまった「レーザー細胞工学」の例を、新しいレーザー技術の話題として紹介します。

●ライフサイエンス筑波研究センター

研究施設公開： ☎0298-36-9111

組換えDNA実験棟 (P4レベル実験室等)

シーケンシステム試験室

(ヒトゲノム自動解析システム)

日 時：4月16日(木) 午前10時～午後4時

4月18日(土) 午後1時～4時

やさしいお話：

「レトロウイルス」(10:20～11:00)

講演者：天沼 宏 安全評価研究室主任研究員
レトロウイルスと呼ばれる一群の動物ウイルスが存在します。動物にがんを起こすことから精力的に研究され、これは「がん遺伝子」の発見につながりました。ヒト成人T細胞白血病ウイルスやエイズウイルスもこの仲間です。

レトロウイルスとはどのようなもので、どのように細胞に“悪さ”をするのでしょうか。

「分子から見た生命」(14:10～14:50)

講演者：皿井明倫 ジーンバンク室研究員
生命は、突き詰めてみるとDNAやタンパク質と言った分子から成り立っています。これらの分子が複雑に反応することによって、生命の様々な現象が繰り広げられております。

DNAやタンパク質等の分子は、どのような形をして、どのように働くのか、コンピューターによる画像を用いて御説明いたします。

サイエンスNOW'92

(展示会Technology Japan '92)

日 時：4月14日(火)～4月17日(金)

午前10時～午後4時30分

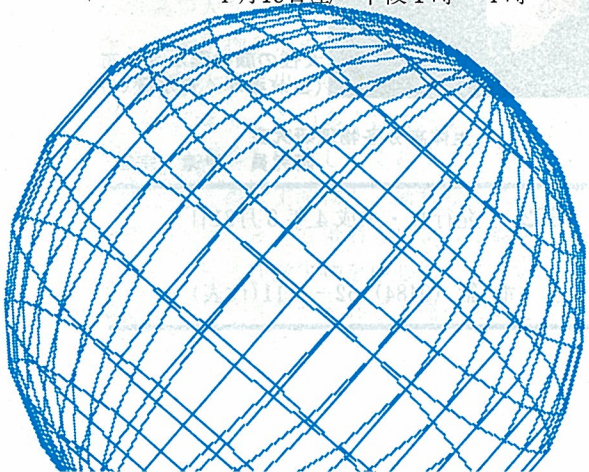
会 場：東京国際見本市会場(晴海)

先端技術開発部門など約300社が出展し、一角には科学技術庁関係の研究機関が研究成果等を展示します。

理研コーナーでは5点の最新の研究成果を、パネル・実物などで紹介します。

☎0484-62-1111 内線2744

東京駅より無料バス、浜松町・芝浦から水上バスも快適。





家でテレビを見ていたら「このクレンジングクリームを顔につけ、クリームがさらっとしてきたら洗顔の終わりの印です」、といったコマーシャルをやっていた。この、クリームを手や顔に擦り込んでいると粘度が急に低下して来る仕掛は、クリームの構造にある。普通の化粧クリームは、初めは水の膜の中に油の粒子が取り込まれた構造をしている。この状態では、油は自由に流れられないためクリームは柔らかい固体状態にある。これが、手で擦り込んでいる間に水が蒸発して、ある時点で急に水と油の立場が入れ替わり油滴同士がつながり油の中に水が点在する構造に変化する(転相)。そうすると油自身のさらとした粘度を感じるようになるわけである。この感覚的变化を汚れの落ちと結び付けたのはなかなかうまいアイデアである。この構造と力学特性の関係は私の専門である粘弾性研究の一つの大きなテーマであり、このクリームの例は誰にも良く分かる例でなかなか面白かった。(表題写真)

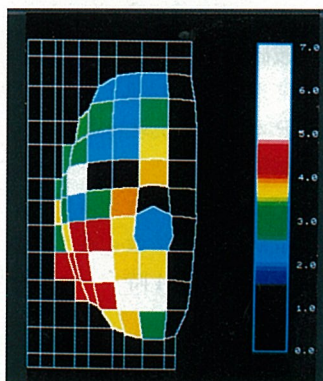
この柔らかさやねばっこと言った性質(粘弾性)は、日常お馴染みの感覚であるので、クリームとか、人の皮膚のかたさについて調べて欲しいという話をよく受ける。一見簡単そうであるがこれが癖もの。例えばクリームの場合、普通の粘度計で測定すると、測定に、時間をかけても、上に挙げたような「さらさらへの変化」は生じない。普通粘度は、二枚の金属板の間に試料を詰め、金属板をずらしながら板に加わる力と速度から測定している。従って、粘度計の中では、手に塗ったときの様に表面が空気に曝されていないため、変化のしようが無いのである。そこで、皮膚に塗ったときの状態を模して、測定と空気にふれることを交互に繰り返す粘度計を作った。これによりきれいに転相の状態を捕まえることができた。また、試料に接する壁面に「ある高分子膜」を使うと、この粘性の変化が、訓練された化粧クリームの検査士による官能検査の結果とよく対応がつかう事が分かった。この粘性の変化曲線をファジー解析し、良否を答えてくれるロボットの検査士を作るのも夢ではなくなってきた。

又、クリームを塗る相手の皮膚の柔らかさも人、場所により千差万別である。皮膚組織が変化し、皮膚が

手足の先端からかたくなる病気が膠原病の一つに有るそうだが、客観的に数値で病気の進行程度を調べるために皮膚の一部を切り取って柔らかさを測るそうだ。病気だけでも大変なのに検査が苦痛では余りにも気の毒なので、ステレオレコードのピックアップの原理を逆に使って、皮膚表面に当てるだけで、皮膚の接線方向と法線方向の柔らかさを同時に測る装置をこしらえた。粘弾性の基礎研究が直接人のお役に立つとは思わなかったが、お役に立てて良かったと思っている。

病気の人の皮膚は健康人と比べて極端にかたいが、健康人の皮膚を測っても結構違いがわかる。例えば、化粧クリームをつけるのと皮膚は軟らかくなり、水をつけるとはじめ柔らかくなるが乾くと逆にかたくなるのがはっきり現れる。又、腕などを測ると、予想どうり年齢と共にかたくなる傾向がみられるが、女性の頬などは逆に年齢が上がるとうるさかくなったように測定される。これは年を取ると、張りがなくなってしわが増えることが、皮膚本来の柔らかさの減少を上回る為らしい。これらから、粘弾性的にみた皮膚年齢と言うものも求められそうだ。

しかし、サンプル(?)の入手がむずかしいのが、この研究の難点である。化粧品会社ならば、サンプルには事欠かないと思いきや、よく聞いてみると、若いサンプルには事欠かないが、広い年齢範囲にわたって調べるには適していないそうだ。その点、理研は広い年齢範囲に分散しているし、テニスなどで日焼けによる皮膚の劣化試験をやってくださっている方もあり、この研究には理想的な環境であることに気が付いた。しかし、まだ測定をお願いする勇気が無いので環境の有利さを生かすことが出来ないでいる。



女性の顔の柔らかさ分布 (白が柔らかく青が硬い)

生体高分子物理研究室
研究員 伊達 宗宏