

第3章

自由な発想で新しいサイエンスを拓く

《ILsの研究成果》

本章では、主に主任研究員研究室（Institution Laboratories：ILs）を中心に展開された理化学研究所のボトムアップ研究を紹介する。一部、フロンティア研究システム（Frontier Research System：FRS）の活動も含まれている。主任研究員研究室とフロンティア研究システムは理研の研究システムの中核として機能してきた。その両研究組織の歴史については、前章などを参照していただきたい。ここではまず、これらの研究活動を支え、理研の特色を端的に示している所内競争的研究資金制度について述べ、その観点から理研のボトムアップ研究について述べる。

1 ボトムアップ研究が進む

主任研究員とはいかなる存在か

主任研究員研究室には基本的には理研から研究予算は配分されない。かつては一般研究費という形で、また現在も課題研究推進費という名目で予算配分されているが、いずれも少額である。理研から枠配分された複数の定年制研究員を抱え、大学の一研究室に比べてはるかに広い研究分野をカバーしつつ世界最高水準の研究アクティビティを出すことが求められる主任研究員研究室にとって、これらは研究費の主たる財源とはなり得ない。したがって主任研究員研究室の研究費は基本的に、所外からはもちろん所内的にも競争的資金によって獲得することが要求される。

主任研究員研究室が戦略センターなどと異なって理研から定常的に研究費が配分されないのは、主任研究員に与えられた「研究における絶対的な自由度の大きさ」による。主任研究員は着任決定後の面談において、選考委員長から「いったん理研の主任研究員に選ばれた以上は何を研究するのも自由。全てはあなたに任されている」と言われるという話があるように、理研では主任研究員には研究に関する絶対的な裁量権が与えられ、それによって新しいサイエンスを拓くことが求められている。これが理研において、主任研究員研究室がボトムアップ研究の象徴といわれるゆえんであって、あらかじめ設定された研究分野で定められたミッションの下で研究を展開するセンター群と、本質的に異なる点である。

したがって主任研究員研究室には、自ら高い目標を立て、自分で研究分野を設定し、自力で世界をリードする成果を上げる自律性が要求されている。この大きな自由度故に、研究室ごとに必要な予算規模は異なるし、その研究活動度も研究

室の寿命の間に、あるいは研究分野ごとに均一ではなく、高い時期・分野もあれば平均的な（あるいは時には低迷する）場合もあり得る。

そこで理研は、このような自由な発想に基づくボトムアップ研究に研究資金を投入する際には、研究者側に提案させ、競争させ、その中の優れたものに「競争的研究資金」として配賦するという形をとる。実はこのようなシステムおよびコンセプト自体、主任研究員たちが時の経営陣（理事会）と協議しながら自ら作り上げてきたものであり、このようなボトムアップ研究から得られた成果は幾つものセンターを生み出す原動力にもなってきた。

以下、このボトムアップ研究のための理研内大型競争資金である、基礎科学研究課題制度およびその発展形である新領域開拓課題制度が、理研の変化とともにどのように作られ、変遷し、現在の形に至ったかについて述べる。

基礎科学研究課題制度

特殊法人時代の理研においては、主任研究員たちは個別に大型研究プロジェクトを提案していた。これらのプロジェクトは主任研究員会議（以下、主任会）の研究課題予算委員会で審査されて順位付けられ、最上位の評価を得た幾つかが予算折衝に当たる企画室（現 経営企画部）との協議によって、理研からの概算要求の形に整えられて、「基礎科学研究費」という項目名で毎年予算化されていった。

やがて、1997（平成9）年から始まった生命科学センター群の設立や、2003年に理研が特殊法人から独立行政法人へと移行することを受けて、2002年に中央研究所が設置されると、和光の主任研究員研究室はその中に配置されることとなった。これに伴って、基礎科学研究課題は、中央研究所および播磨研究所で推進される基礎的研究のための競争的研究費という位置付けとなった。そしてセンターの研究予算が各センター予算として概算要求されるのと同様に、基礎科学研究課題はそのための予算枠全体が、中央研究所予算として概算要求されるようになった。この予算枠は中央研究所が発足した2002年には、総額17億4300万円であった（ただし、このうち3億5400万円は、非PIつまり研究室主宰者でない研究員のための競争的研究資金である研究奨励ファンドとして運用された）。

このように基礎科学研究課題は組織論的には中央研究所内の競争的研究資金という形になったが、実質的な運営は引き続き主任研究員らの自主的組織体である主任会に委任され、それまでと同様の形で、物理-化学-生物-工学の分野の区別なく申請が行われ、全分野から選ばれた委員で構成される研究課題予算委員会によって審査され、評価の高かったものが採択された。

その後、2005年に播磨に放射光科学総合研究センターが設置されて、SPring-8に活動拠点を置く主任研究員はこれに所属することとなり、続いて2006年には、RIBF（RIビームファクトリー）の完成を契機に仁科加速器研究センターが設置されて核物理研究を推進する主任研究員が異動し、さらに2008年に中央研究所も、フロンティア研究システムと融合して基幹研究所が設置されることになった。このような大きな組織変動の中にあっても、基礎科学研究課題制度は基本的に維持され、主任会主導の形で理研のボトムアップ研究を支え続けた。これは主任会

が自主的組織体であったために、基幹研究所、仁科加速器研究センター、放射光科学総合研究センターに組織的には分かれても、主任研究員たちがその枠を越えて連携することには、基本的に問題がなかったことによる。

主任研究員研究室が配置された上記三つの組織の中で、特に基幹研究所に属する研究室群には、「研究の芽を産む」ことが期待され、そのため基礎科学研究課題の制度は基幹研究所が所掌することになった。また基幹研究所にはボトムアップ研究の成果を理研の中核研究へと育てることを目的とした「研究領域」が設置されたが、幾つかの基礎科学課題研究はその基となった（これらの課題は研究期間の途中で終了）。さらには基礎科学研究課題として採択されながら、基礎科学研究課題ではなく研究領域として開始された研究課題もあった。

基幹研究所発足の1年後に起こった一主任研究員の不正問題をきっかけに、主任会は自らを改革してその活動を制限することとなり、2010年度からは基礎科学研究課題の審査・選考は、基幹研究所の研究企画委員会で行われるようになった。それでも、全分野を俯瞰した立場で、ボトムアップ研究のプロジェクトを選定・推進するという理念は引き継がれ、失われることはなかった。

この基礎科学研究課題制度のもとで、2000年以降に採択され推進された研究プロジェクトのリストを表1に示す。これらは必ずしも複数の主任研究員研究室が連携して行われたものばかりではなく、実質的に一つの主任研究員研究室によって推進されたものもあった。1プロジェクト当たりの予算額は数千万円-1億円/年程度で、期間は5年のものがほとんどであった。

表1 基礎科学研究課題の採択リスト

研究課題名	研究代表者	研究期間
バイオアーキテクト研究	中野 明彦 主任研究員	2000-2004
リアルタイム生体ナノマシン観測技術開発	前田雄一郎 主任研究員	2001-2003
ハイブリッドレーザープロセッシングによるマイクロチップラビッドプロトタイピング	緑川 克美 主任研究員	2002-2004*
次世代ナノサイエンス・テクノロジー研究	川合 眞紀 主任研究員	2002-2006
多次元量子検出器の開発・応用研究	清水 裕彦 ユニットリーダー	2002-2006
モレキュラーアンサンブル研究	加藤 礼三 主任研究員	2002-2005*
コヒーレント科学研究 第Ⅱ期	緑川 克美 主任研究員	2003-2004*
ケミカルバイオロジー研究	長田 裕之 主任研究員	2003-2007
生体の形状情報の数値化およびデータベース構築研究	姫野龍太郎 室長	2003-2007
物質の創成研究	本林 透 主任研究員	2003-2007
生体内タンパク質分子動態観測技術開発研究	前田雄一郎 主任研究員	2004-2004*
エキゾチック量子ビーム研究	山崎 泰規 主任研究員	2004-2008
環境分子科学研究 第Ⅱ期	前田 瑞夫 主任研究員	2004-2008
生体力学シミュレーション研究 第Ⅱ期	姫野龍太郎 室長	2004-2007**
バイオアーキテクト研究 第Ⅱ期	中野 明彦 主任研究員	2005-2009
自発的進化系研究	牧島 一夫 主任研究員	2005-2009
電子複雑系科学研究	高木 英典 主任研究員	2005-2007**

分子アンサンブル研究	加藤 礼三 主任研究員	2006-2011
動的水和構造と分子過程研究	鈴木 俊法 主任研究員	2007-2010
次世代ナノサイエンス・テクノロジー研究 第Ⅱ期	川合 真紀 主任研究員	2007-2011**
スーパー・アナライザー開発テクノロジー研究	大森 整 主任研究員	2007-2011
物質の創成研究 第Ⅱ期	櫻井 博儀 主任研究員	2008-2012
極限エネルギー粒子観測装置の開発研究	戎崎 俊一 主任研究員	2008-2012
リビドダイナミクス研究	小林 俊秀 主任研究員	2009-2013
クリーン化学研究	侯 召民 主任研究員	2009-2010**
細胞システム研究	平野 達也 主任研究員	2010-2014
極限粒子ビームをもちいたエマージング科学領域の開拓研究	東 俊行 主任研究員	2011-2015
分子システム研究	田原 太平 主任研究員	2012-2016

*当初計画より研究期間を前倒しして終了し、新しい研究課題を開始。
 **当初計画の研究期間の途中で基幹研究所の研究領域に移行し、終了。
 研究代表者の職名は各課題採択時のもの。

新領域開拓課題制度

2013（平成25）年に第3期中期計画が始まるに当たって、それまで理研内で五月雨的に進められてきた組織変更を総括する形で全所レベルでの組織の整理が行われた。その一環として、理研の基盤的研究を担ってきた基幹研究所の機能が全所展開されることとなり、基幹研究所は解体されて、基幹研究所内で分野集中的な研究を推進していた「研究領域」から、光量子工学研究領域、創発物性科学研究センター、環境資源科学研究センター（植物科学研究センターとの融合による）などの戦略センターが生まれ、同時に主任研究員研究室群は、分野の垣根なく研究の芽を産む研究を展開することが期待されて、理事長直結の組織となった。この改革によって整理された研究組織の体系は「理研の三層構造」とよばれるが（図1）、主任研究員制度はこの中で、分野や組織をまたいで理研の総合力を発揮

することによって新たな研究分野の開拓に挑む、という理研の基盤としての位置付けが明示的に示された。

このような組織整理に合わせて、理事長の諮問機関であった科学者会議に対しても大きな改革が行われ、それまで主任会が担っていた機能の多くが、理研の公式の組織である科学者会議に移されることとなった。この新しくなった科学者会議は、従来型の主任研究員と基盤および戦略センターのグループディレクターから選考された議員で構成されたが、議員となったセンターのグループディレクターには、所属するセンターの時限とは関係なく理研での研

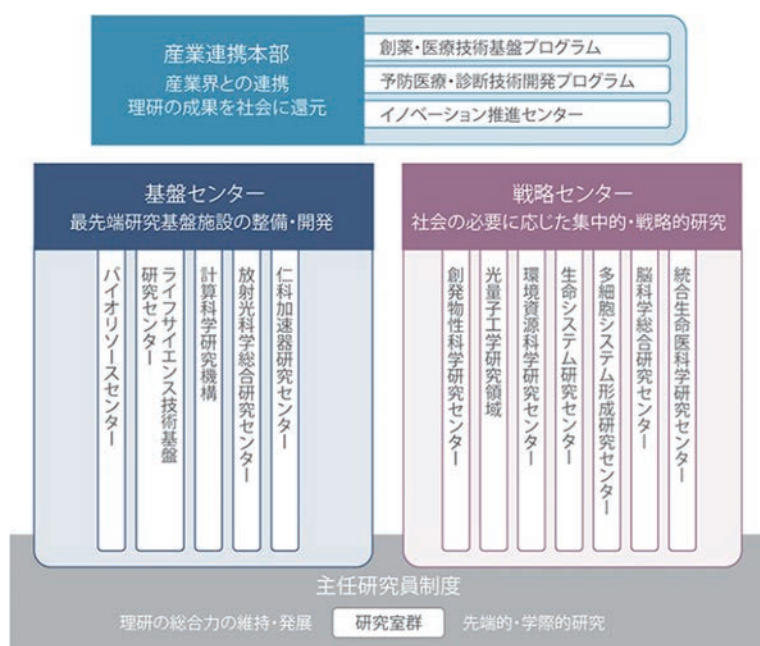


図1 2013年からの第3期中期計画で組織整理された「理研の三層構造」

究継続が約束され、主任研究員という職名が与えられた。これによって第3期中期計画においては、科学者会議に理研の全研究分野の研究者を代表する組織という位置付けが与えられた。

これらの動きと同期して、基礎科学研究課題は、その精神を受け継いだ新領域開拓研究課題へと変わった（新領域開拓課題に、卓越個人知課題と若手奨励課題を合わせて独創的研究提案制度とよばれた）。この新領域開拓課題制度の運用（選考と評価）は、科学者会議が担うこととなったが、これは新しい科学者会議の位置付けから考えて自然なことであった。なお、この時点までに基礎科学研究課題の予算枠は、5億2100万円まで大きく減少していたため、トップダウンの理研内競争的研究費であった理事長ファンドと合体させることで予算枠を増やし、独創的研究提案制度の予算は、全体で11億円でスタートした。

第3期中期計画の組織整理の目的の一つは、理研を単なるバラバラな組織の集まりにするのではなく、組織の間を有効に連携させて理研全体としての一体感を生み出し、それによって自然科学の総合研究所である理研の強みを最大限に生かすというところにあった。これを反映して、新領域開拓課題の設計においても異なる分野との連携の重要性が意識された。これは新領域開拓課題が、特定のミッションを持たない挑戦的ボトムアップ研究のための所内競争的研究資金であり、新しいものを生むためには、既存の分野の枠にとらわれてはならない（したがって異なる分野との連携が模索されると期待される）ことを考えると、極めて自然なことといえよう。

ただし新領域開拓課題は、決して「分野連携のための研究費ではない」という点は強調しておかねばならない。あくまでも理研のボトムアップ研究推進のための競争的研究資金というのがその趣旨である。第3期中期計画の開始に合わせ、理事会主導でトップダウン的に生物分野に関する分野横断型プロジェクトが始められたが、これは多くの生物科学センター間の連携を促進することを主眼においた研究予算であり、ある意味、これと補完関係にあるといえる。

2013年に始まった新領域開拓課題として推進された研究プロジェクトを現在進行中のものを含めて以下の表に示す。

表2 新領域開拓課題の採択リスト

研究課題名	研究代表者	研究期間
極限粒子ビームをもちいたエマージング科学領域の開拓研究（基礎研究課題から移行）	東 俊行 主任研究員	2011-2015
分子システム研究（基礎研究課題から移行）	田原 太平 主任研究員	2012-2016
多階層問題に対する数理・計算科学	初田 哲男 主任研究員	2013-2017
奇妙な粒子の極限測定による基礎物理学の探索	山崎 泰規 上席研究員	2014-2018
脂質の統合的理解	佐甲 靖志 主任研究員	2014-2018
共生の生物学	大野 博司 主任研究員	2015-2019
細胞進化	平野 達也 主任研究員	2015-2019
動的構造生物学	杉田 有治 主任研究員	2016-2020
生命現象探索分子	袖岡 幹子 主任研究員	2017-2021
物質階層の原理を探索する統合的実験研究	加藤 礼三 主任研究員	2017-2021

表2の10の新領域開拓課題のうち、最初の二つは基礎科学研究課題として始まったものが、新領域開拓課題研究に移行して引き続き推進されたものである。しかしながら最後の基礎科学研究課題である「分子システム研究」は、新領域開拓課題の設計が行われていた時期にスタートしたもので、実質的には新領域開拓課題研究のプロトタイプとよぶべきものであり、その精神が盛り込まれている。すなわち、これは理研の異なる分野の研究者を連携させることで、物質科学の新しい芽を産もうとする物理-化学-生物-工学を横断したボトムアップ研究のプロジェクトであり、また理研外の大学の研究者をメンバーに加えることで、理研をハブとする全国的な研究ネットワークの形成を意図している。ここには、現在理研が全所的に目指している「理研科学技術ハブ構想」の萌芽を見ることができる。

これらの理念は、新領域開拓課題研究の第一号として採択された「多階層問題に対する数理・計算科学 (iTHES)」においてさらに具現化され、これによって、理論研究の自由な可能性に挑戦する素粒子/核物理-物性物理-分子科学-生命科学を結ぶ分野横断的理論研究のプロジェクトが実現された。分子システム研究やiTHESに見られる極めて広い異分野連携は、世界広しといえども理研でのみ実現可能なものといつてよいだろう。iTHESは数理科学推進の機運を背景にさらに発展し、数学を巻き込んだ「数理創造プログラム (iTHEMS)」を生み、数理・理論研究の新しい形と、理研における研究組織の新しい可能性を提示したことは記憶に新しい。

以上、2000年以降2017年初めまでのボトムアップ研究のためにとられた理研内競争的研究資金の制度である基礎科学研究課題、およびそれが発展した新領域開拓課題について、その歴史を説明した。全ての組織においてその健全性を保ち、発展を持続させるためには、組織内に多様性を保つことが本質的に重要である。特に理研においては、伝統的にボトムアップとトップダウンの二つの動きが協力、拮抗、時には対立しながら、自由な発想と闊達な議論ができる環境と多様性を実現し、これによって新しいものを生み続けてきた。トップダウンの維持・強化は組織として自動的に行われるのに対し、ボトムアップのそれは、「自由な発想は必須である」という研究者の根源的な価値観に基づくところが大きく、したがってそれを維持するためには、研究者たち自身による不断の努力が要求される。しかしながらそれなくしては、新しいサイエンスが生まれ得ないことを歴史が示しており、これが次の100年において理研が変わらず高い活力を持ち続け、新しいものを生み続ける研究所であり続けられるかを決める一つの鍵であることには、疑いの余地はないであろう。

以下に、理研のボトムアップ研究の成果を、物理学分野、分子科学分野、有機化学分野、糖鎖科学分野、生物科学分野、工学分野の順に紹介する。

2 物理学分野

理研の物理系（物理一般・宇宙）研究室は、長岡半太郎から仁科芳雄をその源流とする原子物理学研究、宇宙線研究を中心に発展・展開した。いろいろな意味で原子核物理学が脚光を浴びた戦後には、それに伴って幾つかの関連研究室群としても展開した。それらは2006（平成18）年には仁科加速器研究センターとして独立し、世界有数の加速器を擁して活発に活動している。一方、当初の原子物理学研究、宇宙線研究も連綿と受け継がれた後、それぞれ幾つかの関連研究室群に発展して現在に至っている。実験手法の飛躍的進歩と深化が、質的に異なる新しい研究分野の開拓を可能にした。

さらに、原子や分子が集合して形成される「物質」（凝縮系）の物理的性質（電気伝導性、磁性、誘電物性など、先端技術を支えるデバイスとも関係の深い諸性質）を、主に量子力学と統計力学を用いて探求する物性物理学の研究も、実験・理論の両面から進められた。以下に記すように、主任研究員研究室群はそれらの分野でも世界をリードしている。

自然の囁きで物質の基礎物理学的構造に迫る

われわれの棲むこの宇宙は、超高温高密度なエネルギーの塊が急激に膨張するビッグバンにより138億年前に生まれたと考えられている。爆発の過程でさまざまな物質が生成されるが、その際、厳密に同じ量の反物質が生成されることを現代物理学は予言している。一方、われわれの宇宙を眺めると、そこには物質ばかりが観測され、反物質は見当たらない。これは大変不思議なことで、現代物理学の最も大きな謎の一つとなっている。

通常、このような基礎物理学の研究は、大きなエネルギーを持った粒子を生成し、それによって自然のより深い構造を探るという戦略で進められてきた。しかしながら、世界で最高エネルギーを達成できるCERN（欧州原子核素粒子研究機構）のLHC（大型ハドロンコライダー）は、山手線と同じ程度のサイズを持っていて、これはすでに地球の1000分の1程度の大きさに達している。簡単のため、エネルギーと加速器のサイズがほぼ比例すると仮定すると、地上で生成可能な粒子のエネルギーはたかだか現在の1000倍程度に留まると予想される。したがって、自然のより深い構造を探求するためには、発想を大きく転換して別のアプローチを採ることが重要になってくる。その一つの有力な方法が、測定精度を飛躍的に向上させ、わずかな違いの観測から自然の基礎法則に迫ろうとするもので、これは「自然の囁きを聞くアプローチ」とよばれている。

この物質-反物質のアンバランスを研究するため、山崎原子物理研究室（主任研究員：山崎泰規）では、国内外の10前後の研究機関を糾合し、数GeV（数十億電子ボルト）のエネルギーを持って生成される反陽子を最大1兆分の1程度の1meV以下にまで冷却し、その性質を水素原子と高精度で比較する（CPT対称性テス

ト) 研究をCERNの反陽子減速器 (AD) を用いて進めている。ASACUSA-CUSP共同研究とよばれ、2003年にカスプトラップを用いる新しい反水素合成法と超微細遷移測定法を提案した (図1)。2004 (平成16) 年にはそれまでの50倍以上の反陽子蓄積を実現し、その冷却過程を可視化するとともに、100eV程度の超低エネルギー反陽子ビームとして引き出すことに成功した。これを用い、2008年-2010年にかけて、数keV-数十keVといったそれまで不可能であった反陽子と原子・分子の低エネルギー衝突実験を実現した。

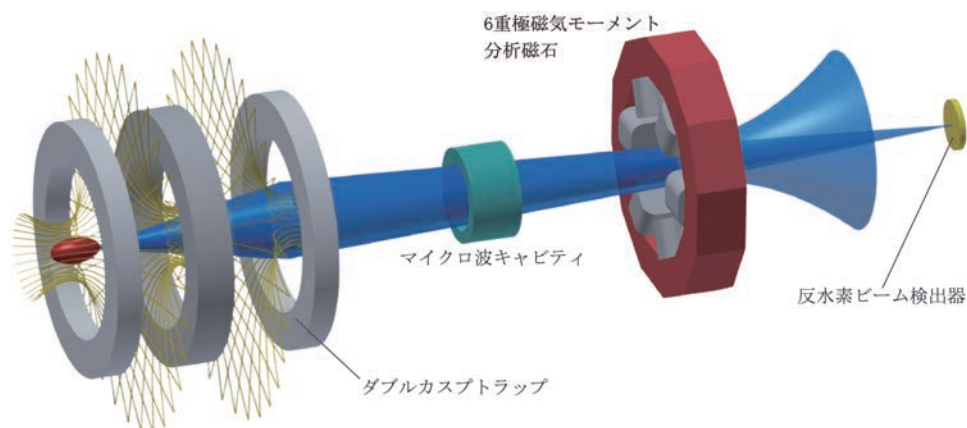


図1 カスプ実験の概念図

カスプトラップ中で生成した反水素を偏極反水素ビームとして引き出し、超微細遷移を高精度マイクロ波分光法で測定する。

2010 (平成22) 年には、カスプトラップを用いて低温反水素原子を合成し、コントロールして反水素ビームとして引き出す手法の原理検証実験に成功している。山崎原子物理研究室では、これと並行して反水素原子の捕捉実験を進め (ALPHA共同実験)、ほぼ同じ時期に38個の反水素捕捉を成功させた。この二つの研究成果は世界で高く評価され、英国物理学会が刊行する*Physics World*誌は、2010年のbreakthroughs of the year 10選のトップにこの成果を選んでいる。2014年にはカスプトラップから2.7m離れた位置まで反水素をビームとして引き出すことに成功し、反水素の超微細遷移高精度マイクロ波分光に向けた重要な一里塚を築いた。このASACUSA-CUSP共同実験は、ビーム強度の向上、低温化を軸に開発研究が進行中である。

反水素の超微細遷移分光研究と並行して、単一の反陽子を用い、陽子と超高精度で比較する研究がUlmer基本的対称性研究室 (主任研究員: Stefan Ulmer) を中心に世界の数研究機関を集めて進められ (BASE共同研究)、2年という短期間で高精度ペニングトラップ (図2) を含む実験装置、CERNにおけるビームラインの整備、性能試験を終え、2014年には反陽子を用いた研究を開始した。実験開始直後から超高精度の研究を成功させ、2015年には反陽子と陽子の質量電荷比をそれまでにない精度で決定し、両者が1兆分の69を上限として一致していることを示した。この研究はさらに、空間の等方性、一般相対論における弱い等価原理にも新しい上限を与えた。2016年には反陽子の磁石の強さ (磁気モーメント) をそれまでより6倍高い精度、1000万分の8、で決定することに成功し、

それが陽子の磁気モーメントと誤差の範囲で一致することを示した。2017年には新たに二重ペニングトラップ法を開発して、磁気モーメントの精度をさらに数百倍向上させるとともに、反陽子の寿命についても従来より7倍長い10.2年を下限值として与えるなどの成果を導き出している。

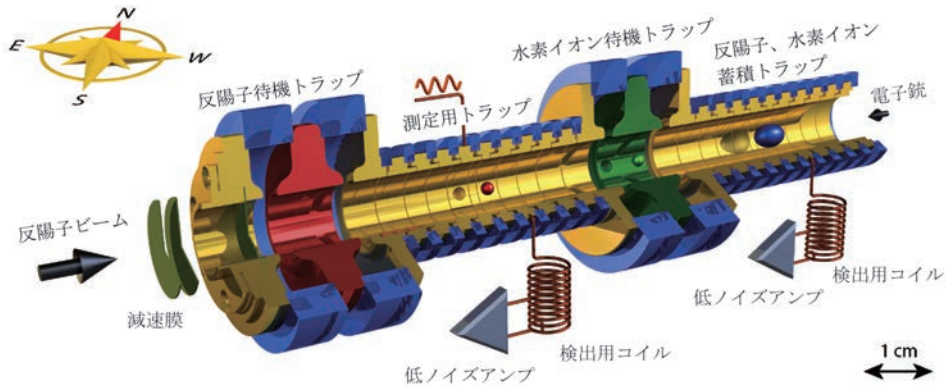


図2 電荷質量比測定に用いたペニングトラップの概略図

光格子時計の高精度化による基礎物理探索

国際単位系の1秒 (SI秒) は、1967 (昭和42) 年にセシウム原子のマイクロ波の遷移周波数により定義され、現在ではおよそ15桁の精度が国際原子時として全世界で共有されている。原子の光学遷移の精密分光によって、さらに精度の高い「光時計」を目指す研究が1980年ごろより始まった。捕獲された単一イオンを観測する「単一イオン光時計」はこの最有力候補と目されたが、90年代になると、単一粒子の観測に伴う量子雑音が分光精度向上の現実的な困難となった。2001年、香取秀俊はこの量子限界を低減する新たな原子時計として、光格子時計を提案した。

原子に固有の波長 (後に「魔法波長」とよばれる) で、光トラップを構成すると、その光電場による電子状態のエネルギー変化 (シュタルクシフト) が、時計遷移の基底状態と励起状態で相殺し (図3)、トラップ光の摂動を受けない遷移周波数が測定できることを香取は見いだした。この魔法波長の光の定在波に原子を閉じ込め、およそ100万個の原子の同時観測を行う「光格子時計」は、原理的には、わずか1秒の平均時間で18桁の精度に達する、高精度かつ高速な周波数計測を可能にする。

香取量子計測研究室 (主任研究員: 香取) では、この光格子時計の高精度化を推進した。光格子時計の不確かさの筆頭要因であった黒体放射によるシュタルクシフトを、約100分の1に低減する低温動作光格子時

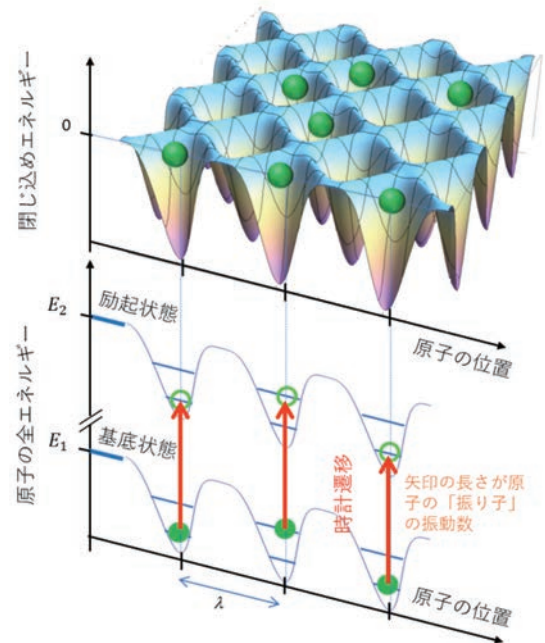


図3 光格子時計の原理

魔法波長の光で光格子を作ると、原子の遷移周波数を変化させずに原子を捕獲できる。光の半波長に当たるサブミクロン間隔で個々の原子 (緑色) を並べることで、わずか1mm³の体積に、約10億個の原子の器が形成される。

計を開発し、2台のストロンチウム原子を用いる光格子時計（図4）の比較で、18桁での周波数の一致を実証すると、これを参照周波数として、17桁の精度でイッテルビウム原子・水銀原子など異種原子を用いた光格子時計の周波数計測を行った。これらは、現行の「秒の定義」のもとで測定可能な周波数精度を10倍以上改善し、秒の再定義の必要性を示した。

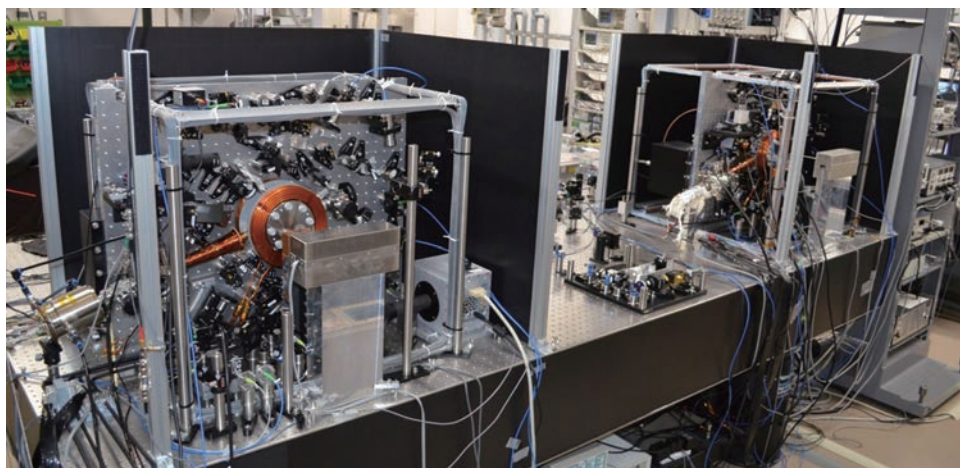


図4 2台の低温動作・光格子時計を水平な光学定盤の上に設置し、重力赤方偏移の影響を排除することで、時計の振動数が18桁目まで一致することを確認した。時計本体は、一辺60cmの枠中に収まる。

一方、光格子時計が実現する18桁の時間計測では、設置する高さを1cm下げれば時計が遅れ、また、人が歩く速さで動かせば時計が遅れるのが最後の桁で確認できる。このように相対論的効果が日常の運動スケールに介入し、実時間で計測可能になると、原子時計は、重力で曲がった相対論的時空を照らし出すプローブの役割を担うことになる。理研-東大の2台の光格子時計比較では、2地点の地球重力ポテンシャル差を一般相対論的な時間遅れから決定し、時計比較による新たな水準測量「相対論的測地」の先鞭を付けた。

光格子時計は、今後10年以内にも国際度量衡総会で議論される「秒の再定義」の有力候補であり、本邦発の原子時計技術で科学技術の根底を支える「秒」が再定義されれば、基礎科学における大きな国際貢献となる。さらに、異種の高精度原子時計の精密比較は、従来にない高精度で、物理定数の恒常性、空間の等方性の検証を可能にし、「超低エネルギー・超高精度」プローブによる新たな基礎物理探索のアプローチとして期待される。

光・原子・分子の新たな出会いと振る舞い

原子や分子を対象とする物理は、原子や分子の構造とその電磁波・放射線や物質との相互作用について研究する分野であり、量子力学の進展とともに長い歴史を持つ。最近では、レーザーをはじめとするさまざまな光技術や、原子分子を真空中に長時間保持蓄積する手法が開拓され、これらを活用した研究が劇的に進展しつつある。その成果は、基礎物理、宇宙物理、核物理、物性物理、化学、量子エレクトロニクスから分子生物学まで、原子や分子の性質が重要となる諸分野にも

広く応用されて、自然界を理解する鍵となるだけでなく、量子技術を社会に還元する基礎を支えている。

東原子分子物理研究室（主任研究員：東俊行）は、旧来の原子物理実験手法や興味の対象から大きく飛躍して、新しい手法や視点による極限的な条件下の実験研究に取り組んだ。そこでは、宇宙における分子進化の理解、大型分子のダイナミクス、原子と強光子場や結晶との相互作用に至るまで、多岐にわたる物理現象が取り扱われてきた。

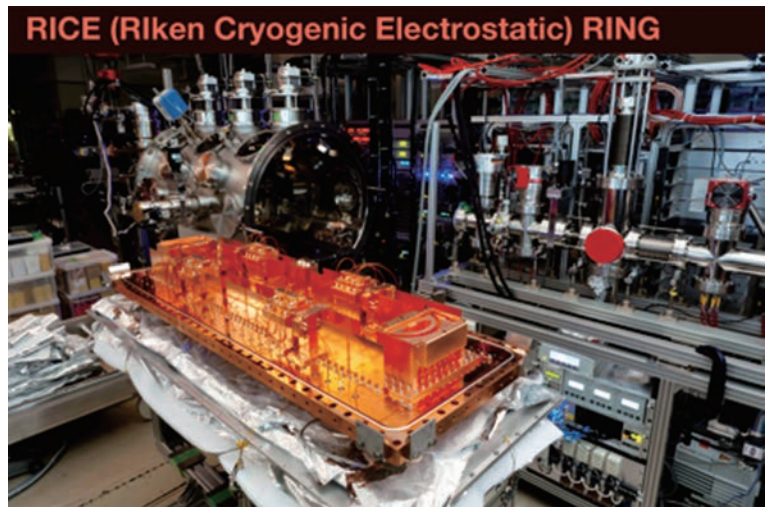


図5 極低温静電型イオン蓄積リングRICE

極限の一つは、分子を極低温に冷却し、量子状態を制御して観測する研究である。このために、研究室立ち上げ当時から、振動回転量子状態のダイナミクスの観測や極低温化学反応の研究に適した極低温静電型イオン蓄積リング（RICE：RIKEN Cryogenic Electrostatic ion storage ring、図5）の開発に取り組み、約5年をかけて2014（平成26）年に完成させた。これは、装置全体を約4ケルビン（K）という液体ヘリウム温度にまで冷却し、超高真空中に孤立した原子分子イオンを、極低温環境下において長時間周回蓄積する装置である。蓄積イオンの質量に実質的に制限がないという特徴も利用して、大型生体分子イオンやクラスターイオンも対象とした研究を実現した。

もう一つの極限の例は、原子内の束縛電子の多くを剥ぎ取った多価重イオンを対象にして、結晶周期場によって、量子状態操作や精密分光を行う研究である。これには、光のかわりに結晶場によるコヒーレント共鳴励起を利用する。具体的には、最先端の重イオン加速器で達成される100億eVを超える高エネルギーのイオンを結晶標的に通過させる。その時、イオンは、結晶原子のつくる周期クーロン場をX線領域の疑似光子として受け取るのである。東研究室では、この原子物理学的に新しいツールを利用した多価重原子イオン研究分野を、世界に先駆けて切り開いてきた。原子番号の大きな重原子イオンでは、量子電磁気学（QED）や原子核サイズの効果が増大して現れる。2013年には、GSI（ドイツ重イオン研究所）において、79価のウラン原子（ U^{79+} ）という特異な重原子を対象として、疑似X線レーザー誘起蛍光精密分光を実現した。

これらの実験研究は極限条件下であるにもかかわらず、極めて普遍的な現象を取り扱っている。前者は宇宙物理や基礎化学、後者は核物理や基礎物理学に大きな関わりを持っている。この特徴こそが、本研究分野が、近年AMO（Atomic, Molecular and Optical）物理として注目を浴び始めてきた理由であり、一連の仕事は新しい科学を進展させる要の役割を果たすと期待される。

超高エネルギー宇宙線、そして超学際研究

戎崎計算宇宙物理研究室（主任研究員：戎崎俊一）では、2004（平成16）年ごろから極限エネルギー宇宙線の研究を始めた。JEM-EUSO（Extreme Universe Space Observatory）は、 10^{20} eVを超えるエネルギーを持つ超高エネルギー宇宙線およびニュートリノを観測する宇宙科学ミッションで、国際宇宙ステーションに口径約2mの超広角望遠鏡を設置し、地球の夜側で宇宙から入射する超高エネルギー量子を観測する。戎崎計算宇宙物理研究室が中心となり、イタリア、アメリカ、フランス、ロシアなど11カ国の国際協力で2006年から計画が推進された。

2007-2009年には、JAXAからの受託研究で計画の実行可能性が検討されたが、国際宇宙ステーション運用経費の逼迫などからJAXAの撤退が決定され、日本を幹事国とする推進が困難になった。そこで、ロシアにおいて同じ目的で進行していたKLYPVEへ合流し、ロシア主体のミッションとして再構築した。名前をK-EUSOとし、2021年ごろの打ち上げを目指して準備が進められている。

一方で、その技術検証のため、アメリカのユタ州のTelescope Array観測サイトにテスト望遠鏡を置いて観測するEUSO-TA、高度40kmに長期滞在するスーパープレッシャー気球から宇宙線イベントを検出するEUSO-Balloon、口径20cmの望遠鏡を国際宇宙ステーションに設置し、地球の背景光を測定するMini-EUSOが企画され、着々と成果を上げている。さらに、EUSOの技術を使い宇宙デブリをその場で検出し、高輝度レーザーを使って減速して地球大気に再突入させる提案が、戎崎を中心になされた（図6左）。

2010年ごろから、戎崎は理研の主任研究員ならではの分野創出を志し、「超学際研究」とよぶ独特の手法による学際研究を開始した。その結果は、レーザーアブレーションによる宇宙デブリ除去技術（図6左）、降着ブラックホールにおける線形加速、タンDEM惑星形成による太陽系の起源、生命の誕生場に関する原子炉間欠泉モデル（図6右）、分子モーターモデルの構築による生体能動輸送の解明、破局モデルによる種分化と大進化の理論など、生命科学、地球科学、プラズマ物理にわたる理論研究に結実した。

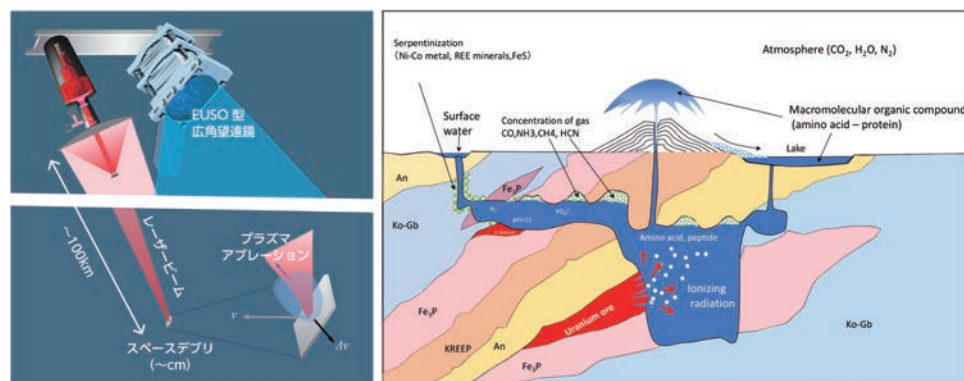


図6 左) EUSO望遠鏡で宇宙デブリを検出し、レーザーを照射して再突入させる宇宙デブリ除去技術。右) 生命起源の原子炉間欠泉モデル。

神秘の現象・天体ビッグバンを科学する

この大宇宙という存在自体が謎であり、われわれは宇宙を思う時、神秘を感じずにはいられない。また宇宙には多くの不思議な現象、謎の天体が存在し、われわれはこれらの存在に直面する時、人智を超えたはるかなるものに触れたと思わずにはいられない。しかしながらそれを神秘とせず、人智を超えた存在とせず、人類の英知をもってこれの理解にあたる学問が宇宙物理学である。長瀧天体ビッグバン研究室（主任研究員：長瀧重博）は宇宙物理学を推進する研究室であり、物理学、大型計算機、観測機器という道具を用いてこれらの現象の解明に取り組んでいる。もちろん宇宙にはまだ発見されていない未知の現象も多くあると考えられる。長瀧天体ビッグバン研究室はこれら発見されていない現象にも興味を持ち、その存在を推定し、観測可能性を検討する研究も推進している。

直径で太陽の100倍から1000倍、質量で太陽の10倍以上の大きな星は、その寿命が尽きる時に大爆発する。この大爆発により、地球や生命を構成する主だった元素が宇宙空間に撒き散らされ、それらの元素を起源としてわれわれは誕生した。長瀧天体ビッグバン研究室は、この大質量星の爆発現象に興味を持ち、その解明に力を注いでいる。長瀧研はこれを「天体ビッグバン」と命名した。天体ビッグバンは宇宙最大規模の爆発現象で、多くの謎に包まれている。その研究には多くの可能性が秘められている。例えば天体ビッグバンを理解する時、他の高エネルギー天体、すなわち活動銀河核、中性子星、ブラックホールなどといった天体現象と共通する物理を見いだすことが期待されている。その理解は、高エネルギー天体の本質を理解することを意味している。

また、天体ビッグバンが理解されると、これを逆に利用して、宇宙の長さを測るものさしに使える可能性も出てくる。天体ビッグバンの宇宙論（宇宙自身の進化論）への適用可能性である。さらに、天体ビッグバンでは、中心部分にブラックホールが形成されるケースが多くあると考えられている。このブラックホールを真に理解するためには、物理的な特異点と向き合うことになり、宇宙開闢時の特異点（宇宙論的なビッグバン）との物理的類似についての議論に発展する可能性がある。長瀧天体ビッグバン研究室は、天体ビッグバンを真に理解することで、宇宙がどのように始まったのかという、人類の根源的な問いに答えることができるかもしれないと考えている。

長瀧天体ビッグバン研究室では、2013年4月の発足以降、天体ビッグバンの爆発機構の数値シミュレ

$$X(\text{Ni}) = 0.13$$

$$M(\text{Ni}) : 97\%$$

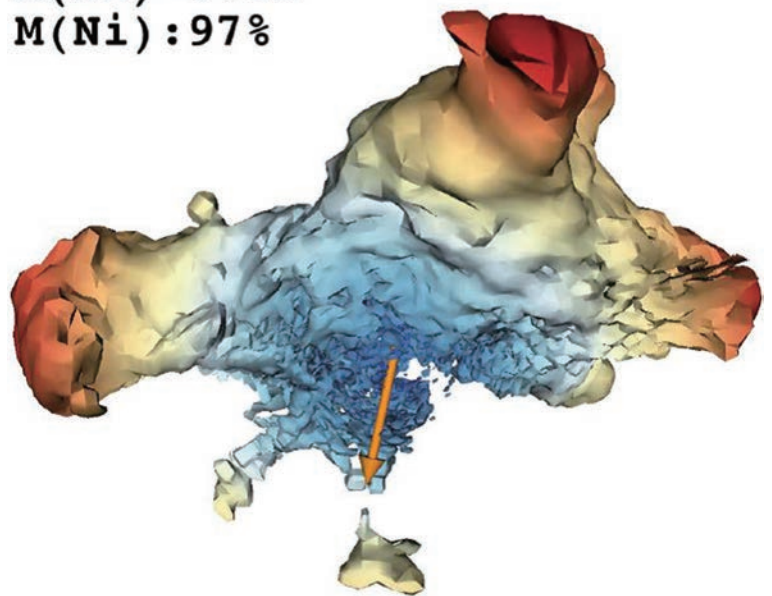


図7 超新星爆発から残骸に至るまでの数値シミュレーション例
実際に観測されているカシオペア座Aの放射性同位体分布を再現している。

ション、天体ビッグバンで起こる爆発的要素合成、輻射輸送理論計算に基づく超新星ショックブレイクアウト現象、ガンマ線バーストジェット of 伝搬計算、ガンマ線バースト of 放射メカニズム計算、相対論的衝撃波における粒子加速とガンマ線バースト残光現象、超新星残骸、天体ビッグバンにおける高エネルギー宇宙線・ガンマ線・ニュートリノ生成、ガンマ線バースト宇宙論などの分野でさまざまな成果を収めており、世界的に注目を集め今日に至っている（図7）。

星・惑星系形成と太陽系の起源

太陽のような恒星は、星と星との間を漂うガスとちりからなる雲（星間分子雲）の中で誕生する。地上と比べて極低温・極低密度な環境でゆっくりと自己重力で収縮し、星が作られる。星形成は、宇宙の進化を理解する上で最も重要かつ基本的な素過程であり、活発に研究が行われてきた。現在特に問題となっているのは、星の質量や連星系など形態の多様性、惑星系がいつどのようにして形成されるか、そしてそれらに伴う物質進化の三つである。これまでの研究は、主に物理学主導で研究が行われてきたため、必然的に前者二つが主なターゲットとされてきた。後者は原子からさまざまな分子への化学反応の歴史であり、研究が立ち遅れてきたともいえる。しかしながら、われわれの住む太陽系、この生命溢れる豊かな系が誕生した経緯を知るためには、この後者の研究が極めて重要である。坂井星・惑星形成研究室（主任研究員：坂井南美）は、星間分子雲に存在するさまざまな分子の放つスペクトル線を観測・解析することで、星・惑星系形成に伴う化学進化の道筋をたどるとともに、得られた化学的知見を基にして、星・惑星系形成の物理過程を明らかにすべく、2015（平成27）年4月に発足した。

星間分子雲が重力収縮して星が誕生する過程で、分子雲の化学組成は系統的に変化していく。例えば炭素に着目すると、雲の密度が低いうちは星間紫外線による分子の破壊が効き、炭素は原子のまま存在する。その後、密度が上がり、雲の内側へ紫外線が届かなくなると、酸素原子などと反応し、100万年ほどでほぼ全て一酸化炭素（CO）分子となる。一方、同程度の時間で、分子雲内部では原始星が誕生するため、化学組成は分子雲の“年齢”に応じて変化してゆく。

しかしながら、その化学進化の道筋は一つに定まらないことも分かってきた。例えば、ある原始星周りでは $(\text{CH}_3)_2\text{O}$ などの飽和大型有機分子が豊富な一方、別の原始星周りではそれらはほとんどなく、不飽和な有機分子（炭素鎖分子など）が豊富であることが分かった。原始星の物理的進化段階がほぼ同じにもかかわらず、それらを取り巻くガスの化学組成が異なることは、それらの原始星が育ってきた物理環境に違いがあったことを意味するとともに、将来それらの原始星周りに形成される惑星系の化学組成が異なる可能性を示唆している。われわれの太陽系がどちらのケースであったのか大変興味を持たれる。

坂井星・惑星形成研究室は、2013年に本格運用を始めた巨大電波望遠鏡アルマなどを用い、この問題に正面から取り組んでいる。化学的に特徴のある分子の観測を行い、原始星周りで原始惑星系円盤が形作られる最前線の同定に成功するとともに、外縁部の化学的多様性が円盤へ持ち込まれていることを明らかにした。

分子雲に埋もれた形成途中の円盤に明確な“端”があったことも驚きであったが、化学組成の空間的変化をもとに、そこで起こっている物理過程をひも解く手法は大きく注目され、円盤形成研究の手法として定着しつつある。また、円盤形成後の惑星形成史は、観測の感度と空間分解能の制限から、これまで理論的研究が主流であった。しかし、化学組成の持つ情報を最大限活用することで、これらの理論研究にも観測的にさまざまな制約を与えつつある。

われわれの体を作る有機物の根幹は炭素原子であるが、その4本ある“手”が結合の多様性、すなわち、分子種の多様性を生み出していく。このような複雑な系の中にある化学プロセスを一つ一つ丁寧に追いかけて、その歴史をひも解いてゆくためには、分子分光学はもとより最先端の分子物理学・表面科学などの知見を総動員する必要がある。幅広い分野にまたがる融合研究の本格的推進が可能な研究所であるからこそ、特徴ある成果が次々に生まれている（図8）。

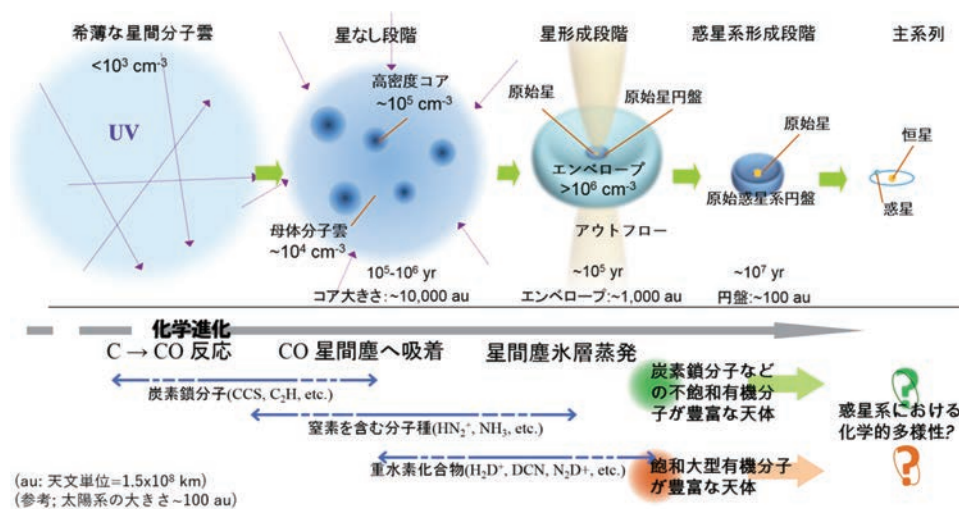


図8 星・惑星系形成の諸段階と化学進化

ヘリウム液面電子と超流動ヘリウム

超流動は、自発的対称性の破れを伴う相転移を経て現れる低温秩序状態である。その秩序が、構成粒子の運動量あるいは波動関数の位相の自由度に現れる点で他の多くの相転移と区別される。その典型である超流動ヘリウムは、究極の純粋さを備えた系で、100年以上の長きにわたって研究されているにもかかわらず、いまだに新しい側面が次々と現れて尽きることがない、魅惑の研究対象である。ビッグバンに始まる宇宙創成の物語は、超流動転移をモデルとして構築されたといっても過言ではなく、超流動を理解することによって、宇宙創成の謎に迫ることできる。

超流動はまた、凝縮系が示す物性現象をほとんど全て内包する。例えば、ヘリウム3 (^3He) という同位体では、P波超流動という位相幾何学（トポロジー）的に非自明な構造を持つ秩序状態に転移することが明確に示されており、21世紀に入ったころから、大きな注目を集めることになったトポロジカルな性質を明瞭に示すことが、理論的に予言されている。河野低温物理研究室（主任研究員：

河野公俊)は、超流動ヘリウム自由表面上に束縛した二次元電子系や表面下に捕獲した電子バブルというユニークな系を用いて、特に超流動 ^3He に特有な表面現象を実験的に研究し、多くの新奇現象を発見した。その一つが、自由表面が秩序変数に及ぼす影響の直接観測である。

通常のヘリウム原子は、ヘリウム4 (^4He) という原子で、陽子と中性子各2個ずつ、計4個の核子が原子核を構成し、それに2個の電子が加わり、偶数個(6個)の素粒子から構成される、ボース粒子である。一方、 ^3He は中性子が一つ少なく、奇数個の素粒子から構成されるフェルミ粒子である。これにより、両者は異なる超流動状態を示す。特に、 ^3He では、原子対が凝縮するBCS機構によって超流動状態が出現する。波動関数の位相およびクーパー対の軌道角運動量とスピン角運動量が、運動量空間、あるいは実空間においても秩序化し、複数の秩序相(A相、B相)を発現する。

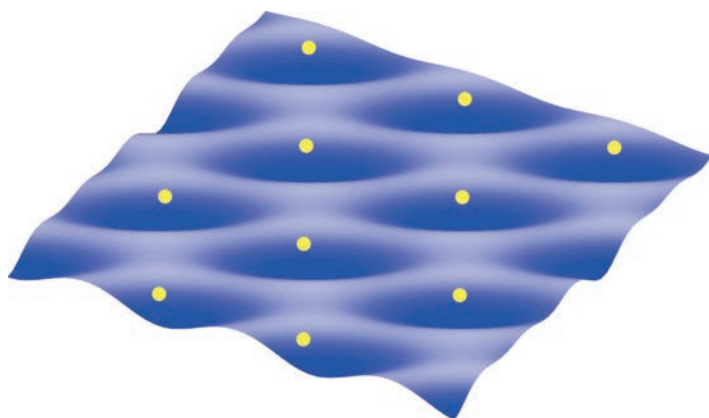


図9 液体ヘリウム表面上の二次元電子は、温度を下げると、三角格子構造を持つ固体へと相転移する。いわゆるウィグナー結晶化である。格子点に局在した電子は、それぞれの下に液面の凹みを形作り、凹みにはまり込む。この電子と凹みの複合系は、それ自身強い非線形現象を引き起こす興味深い状態であると同時に、超流動ヘリウムの性質を調べるユニークなプローブとなる。

河野低温物理研究室は、ヘリウム液面電子が固化してできるウィグナー結晶が、ヘリウム自由表面に凹み格子を生成する(図9)ことを援用して、ウィグナー結晶の移動度から、熱的に励起された超流動 ^3He の準粒子が自由表面で鏡面的に反射されることを明らかにし、また、その秩序変数が自由表面や磁場によってゆがむ効果を観測し、定量的に説明することに成功した。特にA相では、エネルギーギャップがゼロとなる点が、フェルミ球の南極と北極の2点に現れ、この2点を結ぶ方向にクーパー対の軌道角運動量が量子化され、+1あるいは-1の値をと

る。この異方性軸が自由表面と垂直に配向することにより、自由表面に入射する熱励起準粒子が増えることで、移動度を低下させることが結論された。

超流動 ^3He の実験は、核断熱消磁冷却により実現するマイクロケルビン領域の超低温技術により、初めて実現される。超低温域でウィグナー結晶を用いた世界的にも唯一の実験であり、高く評価されている。この研究はさらに、ヘリウム表面下の電子バブルの量子輸送現象の測定へと展開し、A相におけるカイラル性(軌道角運動量の符号)に起因した異常ホール効果の発見、B相における表面マヨラナフェルミオンの発見へとつながり、トポロジカル物性に大きな貢献を果たした。

固体中の電子系の新奇量子相の理論的探究

固体状態の物質は、その電気的特性によって金属・半導体・絶縁体に分類される。これは、結晶中の電子の運動を量子力学にのっとって記述するバンド理論によって説明される。バンド理論はトランジスタなどの半導体デバイスの理論的基礎を与え、現代のエレクトロニクスを支えている。また、固体は低温で超伝導

相・強磁性相・反強磁性相などに相転移を起こす。これらの相は、電子が相互作用によって集団的な秩序を持っている相であり、高温の無秩序相で電子系の持っていた対称性が電子相関の効果によって自発的に破れた秩序相である。

古崎物性理論研究室（主任研究員：古崎昭）は、遷移金属酸化物や分子性固体などの物質において、電子系が低温で発現する未知の量子相を理論的に探究し、それらの相で電子系が示す新しい量子現象を明らかにすることを目的として、物性物理学の研究を行ってきた。過去10年間の主な研究成果には、トポロジカル絶縁体やトポロジカル超伝導体の分類理論の構築や、フラストレーションの強い量子磁性体におけるスピン・ネマティック相や量子スピンアイスの研究がある。

量子力学が定式化されて間もなく生まれたバンド理論は、20世紀半ばにはほぼ完成し、現在、局所密度汎関数法を用いた第一原理計算によって、固体中の電子のエネルギーバンド構造の定量的な議論が可能である。しかしながら、電子の波動関数の位相とその運動量空間でのトポロジーの重要性が、強く認識されるようになったのは、20世紀の終盤になって異常ホール効果に対するベリー位相の寄与が明らかにされ、さらに2005（平成17）年ごろからトポロジカル絶縁体の研究が始まってからのことである。

トポロジカル絶縁体は、内部は絶縁体でありながら表面が金属的な物質である。電子は固体中を波として運動しており、一般に波動関数は波数（波長の逆数）に応じて滑らかに変化するが、波数空間を一巡した時に波動関数がメビウスの輪のようにトポロジカルに非自明な構造をとっている時、その構造を特徴づけるトポロジカル不変量が定義できる。一般の条件下では、絶縁体に対して二次元空間でのみ任意の整数値をとるトポロジカル不変量が定義され、この整数値が整数量子ホール効果におけるホール伝導度の量子化値に対応することは、1980年代からよく知られていた。一方、時間反転操作に対して不変でスピン軌道相互作用の強い絶縁体に対しては、2次元と3次元の空間において0か1の値をとる Z_2 トポロジカル不変量が定義され、それが1となる絶縁体がトポロジカル絶縁体であることが、21世紀になって初めて明らかにされたのである。

また、トポロジカル不変量は、励起ギャップの開いた超伝導体中の準粒子励起に対しても同様に定義でき、非自明なトポロジカル不変量を持つ超伝導体の表面には励起エネルギーギャップが0の準粒子励起モードがトポロジカル不変量に応じた数だけ存在する。

古崎物性理論研究室では、アメリカの研究グループとの共同研究により、任意の空間次元に対して、整数または Z_2 のトポロジカル不変量を持つトポロジカル絶縁体・超伝導体の存在条件を与える、電子系（自由フェルミ粒子系）のトポロジカル相の一般的な分類理論を構築し、それを応用する理論研究を展開した。この分類理論は電子系の基礎学理に寄与する成果であり、トポロジカル絶縁体やトポロジカル超伝導体となる物質の探索・設計への指針を与えている。

遷移金属酸化物における強相関電子相の開拓

1986（昭和61）年から1987年にかけて、液体窒素温度を超える高温超伝導が

層状銅酸化物を舞台に発見された。発見直後から新物質の探索、機構解明を目指した物性測定が世界的規模で精力的に行われた。発見後10年余りの間に、「電子相関」とよばれる伝導を担う電子間の絡み合い効果が、超伝導発現に重要な役割を果たすことが共通の認識となっていた。遷移金属元素である銅の最外殻の電子は、空間的に狭い3d軌道に閉じ込められており、クーロン相互作用を通じて他の電子を追い出そうとする。これが強い絡み合いの本質である。

電子相関は、最外殻が3d軌道からなる強相関遷移金属酸化物・硫化物の一般的な特徴である。高温超伝導銅酸化物だけでない。2000年ごろから広く遷移金属酸化物・硫化物を調べ、その中で高温超伝導銅酸化物の電子相関のユニークな特徴をつかもうとする流れが盛んになってきた。この流れの中で、電子の絡み合いによって生じる電子の相、例えば電子液体・電子液晶・電子固体、の概念が生まれた。相関電子相では、電子の有する電荷、スピン（磁性）、軌道の3自由度が同時に顔を出し、その複雑な組み合わせと量子効果によって、高温超伝導をはじめとする非常に多彩な顔が出現することが見えてきた。これにより、新奇相関電子相の探索が、新しい凝縮相を探索する物質科学の中心課題として展開されることとなった。2002年、まさにこのタイミングで発足した高木磁性研究室（主任研究員：高木英典）は、このような電子相探索の流れの中心にあった。

高木磁性研究室では新物質科学（固体化学）と物性測定（物性物理）の複合的なアプローチによって、研究室発足後の10年間で数多くの新奇電子相が発見された。当時、高温超伝導発現の鍵を握るのは電子相図上に現れる擬ギャップ相とよばれる謎の第4の相であるとされていた。擬ギャップ相の背景に、電子チェッカーボード秩序相（後にナノストライプ相とよばれる）を、原子解像分光STMによる実空間観測により $\text{Ca}_{2-x}\text{Na}_x\text{CuO}_2\text{Cl}_2$ において発見したのを皮切りに、3次元ハイパーカゴメ格子上の量子スピン液体状態（ $\text{Na}_4\text{Ir}_3\text{O}_8$ ）、磁場誘起スピン結晶状態（ Cd_2CrO_4 ）、重い5dイリジウム酸化物 Sr_2IrO_4 におけるスピン軌道相互作用誘起電子結晶（スピン軌道モット相）などを次々と発見した（図10）。

多彩な電子相の存在は微妙なバランスによる相間競合をしばしば生み出す。二

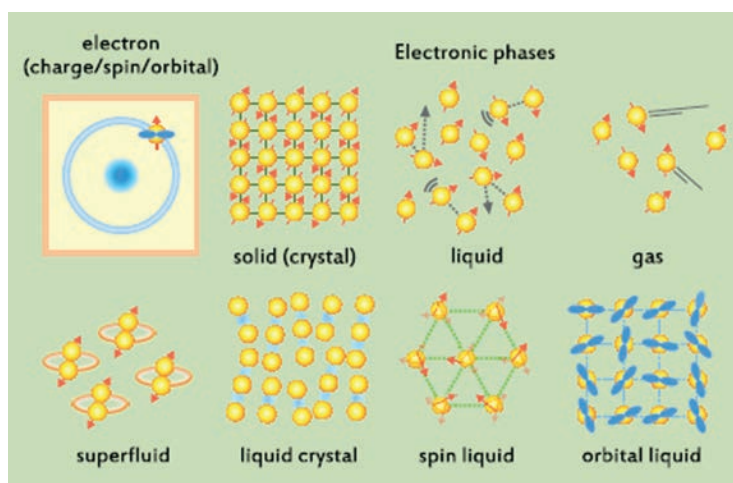


図10 固体中の相関電子が創る電子相の概念

電子の有する電荷、スピン、軌道の3自由度、量子効果がさらに多彩な電子相を生み出す。

つの相の間の変化は温度や外場に対する巨大応答をもたらし、「相変化機能」を創出する。基礎学理としての電子相科学から、巨大「負」熱膨張材料 CuMn_3N や電子蓄熱材料 VO_2 などを「機能性材料」に形を変えて送り出したことも特筆に値する。10年間の発見のうち5dイリジウム酸化物の研究は、2010年ごろから盛んになったトポロジカル科学の研究の流れと融合し、相関トポロジカル電子の概念構築の中心的舞台として、今日的なテーマとして現在も盛んに研究されている。

3 分子科学分野

ビッグバンを契機に元素が創成され、創成された元素は互いに反応を繰り返してさまざまな化合物が生成し、気の遠くなるような時間を経てわれわれが生きている物質世界が構築された。もちろん、その中にはわれわれ自身も含まれる。このような「物質進化」の過程において、物質の最小の単位として振る舞う「分子」は、極めて重要な役割を果たしている。分子は化学結合によって結ばれた複数の原子が塊となったもので、例えば、水が、水としての性質を示す最小の単位は、H原子やO原子ではなく、 H_2O 分子である。元素はたかだか100種類余りしかないが、分子の種類（原子の結合の組み合わせ）はほとんど無限といってよく、研究者らは日々新しい分子を合成している。大気中で有害な紫外線をカットするオゾン分子や、植物内で太陽からの光エネルギーを化学エネルギーに変換する光合成システムなどの例を挙げるまでもなく、分子および分子集合体の巧みな働きは、われわれの日常とも深く関わっている。理研は、「動的水和構造と分子過程研究」（2007-2010年度）、「分子アンサンブル研究」（2006-2011年度）、「分子システム研究」（2012-2016年度）などの基礎科学研究課題を通して、物理学、化学、生物学、工学にわたる学際的な分子科学研究を展開し、分子の化学反応機構、さまざまな環境における分子の性質や振る舞いを理解し、新しい性質や機能を開発した。

分子固体におけるパイ電子の物性を開拓

固体中における電子の物性（電気物性、磁気物性、光学物性、誘電物性など）は、現代社会を支える技術の基盤である。と同時に、「金属とは何か」、「磁石とは何か」といった物性科学の本質的な問題とも直結している。分子が集合してできる結晶では、パイ（ π ）電子が物性を担う主役となっている（ π 電子は例えば、ベンゼン分子の二重結合に寄与している電子のうち、結合軸に垂直な方向に電子雲が広がっている電子で、分子内を自由に動き回ることができる）。パイ電子系は、単純かつ明快な電子構造を持ち、分子修飾や格子の柔らかさに基づく物性の精緻な制御が可能な系である。加藤分子物性研究室（主任研究員：加藤礼三）は、分子結晶におけるパイ電子の物性開拓を行い、多くの新奇分子化合物を見いだした。その一つが分子性量子スピン液体である。

一般に、物質は温度を下げると、原子や分子が乱雑に空間を動き回っている気体状態から液体、そして固体という秩序状態に落ち着く。同様に、電子が持つスピン（微小な磁石としての性質）の集合体である磁性体においても、温度を下げると、熱的に揺らいでいたスピンの方向が、スピン間の相互作用によってそろっていき、秩序状態が作られる。ところが、隣り合うスピンの向きが互いに反対方向を向き合おうとする相互作用（反強磁性相互作用）を持つスピンの場合、三角形の関係で配置していると、相互作用が競合するために、温度を下げても安定な秩序状態を

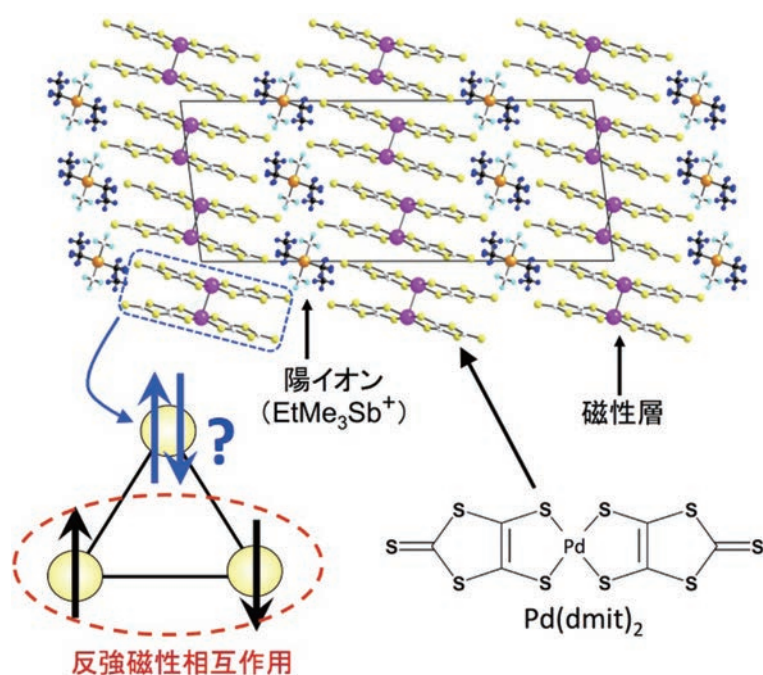


図1 スピンのフラストレーションと分子性量子スピン液体
 $\text{EtMe}_3\text{Sb}[\text{Pd}(\text{dmit})_2]_2$ の結晶構造
 磁性層の中で $\text{Pd}(\text{dmit})_2$ の二量体が三角格子を作っている。

とることができない。このような三つどもえあるいは三すくみともいえる現象は、フラストレーション効果とよばれ、新奇な物性現象を生み出す。

1973（昭和48）年に、フラストレーション効果が最後まで残ると「量子スピン液体」状態が現れることが理論的に予言された。量子スピン液体とは、スピがお互いに強く相互作用しているにもかかわらず、絶対零度においてさえ秩序化しないで液体のように揺らいでいる状態、つまり「絶対零度まで凍らないスピンの液体」である。量子スピン液体は、従来の磁性の概念を超える深遠な物理を内包しているが、理論的にもまだ解決を見ていない。また、現

実の物質でこの状態を探し出すことが非常に重要な課題となっている。

加藤分子物性研究室は、2008年、この量子スピン液体を、 $\text{Pd}(\text{dmit})_2$ とよばれる金属錯体分子を含む分子性物質に見だし、核磁気共鳴、磁化、熱容量、熱伝導などのさまざまな測定手段を用いて、量子スピン液体状態が単にスピンの向きが乱雑な普通の液体状態ではなく、まったく新しい量子力学的な状態であることを検証した（図1）。また、量子スピン液体の周辺にある電子相を、合成化学的手法を用いて系統的に探索し、さまざまな新奇な物性現象を見いだした。例えば、結晶内でスピが作る共有結合対が整列している非磁性な（磁性を持たない）状態に圧力を加えると、超伝導が出現することを発見した（2006年）。このような非磁性の秩序状態に隣接する超伝導は、長年多くの研究者が（無機物を中心に）精力的に探してきたにもかかわらず、見つかっていなかった。

これらの現象の背景にあるのは、電子間の強いクーロン反発相互作用（強相関）であり、一連の仕事は酸化物高温超伝導体も含む強相関電子系の科学に大きな影響を与えた。

化学反応機構の解明

分子はなぜどのように化学反応を起こすのか。その機構を深く理解することは、化学反応の論理的かつ高効率な制御や選択的化学を開拓する基礎である。鈴木化学反応研究室（主任研究員：鈴木俊法）は、基礎化学の根源的な問いに答えるために、化学反応途上における電子や原子の運動を観測する原子分子物理学的研究を展開した。理研のポテンシャルを最大限に生かすために、和光研究所における分子線とレーザーを用いた実験研究に加え、播磨の最先端実験施設である軌道放

射光 (SPring-8) やX線自由電子レーザー (SACLA) を用いて研究を進めてきた。

分子は電子と原子核で構成されるが、電子は圧倒的に質量が小さくて高速に運動するため、原子に加わる力を決定する「化学反応の支配者」となる。その結果、原子核はゴルフボールがグリーンを転がるように、電子が決めた地形の上を運動する。ただ、現実の化学反応においては、複数のグリーンが交差することで複雑な多次的地形が発生し、原子は(朝永振一郎の「光子の裁判」のように)全ての地形の上を同時に進み、多様な化学反応を発現する。こうした化学を解明するために、化学反応に関わるであろう全ての電子状態を、観測する新しい実験手段が求められていた。

化学反応研究室は、分子を気体のまま極低温状態に冷却した上で光化学反応を開始させ、光で電子を分子からたたき出してその分布を可視化することによって、時々刻々と変化する電子の状態を追跡することに成功した。有機光化学では、スピン状態の変化やエネルギーの熱変換など、さまざまな過程が起こるが、光電子イメージング法の開発によって、あらゆる電子状態と原子運動を観測することが可能となった。さらに、この研究を溶液化学に発展させるため、直径数十 μm の水溶液流を真空中に導入し、溶液中で起こる電子移動反応や化学反応を、10兆分の1秒より高い時間精度で追跡する実験を世界で初めて実現した。こうした研究は、SPring-8やSACLAにおけるX線領域の実験研究に展開された。

化学反応の大部分は、光ではなく原子や分子の衝突によって起こる。化学反応研究室は、こうした二分子が衝突して起こる反応を素粒子物理と同様の手法で研究した。つまり非常によく制御された原子や分子のビームを真空中で衝突させ、反応生成物がどのように振動回転しながら互いに離れるかを可視化する方法を開発した。これにより、例えば、成層圏オゾン (O_3) の分解で生成する活性酸素原子 $\text{O} (^1\text{D})$ が、メタン分子 (CH_4) と衝突した際に、酸素原子がC-H結合に挿入してメタノール中間体を1兆分の1秒程度生成してから $\text{CH}_3 + \text{OH}$ に分解する反応経路と、反応中間体を形成せずに酸素原子が水素原子を引き抜いて終了する経路を明瞭に観測した(図2)。メタノール中間体ではエネルギーが全ての振動運動に統計的に分配されることはなく、特異的なエネルギーの流れが起こった。

化学反応は多数の原子や分子が関わるため、現在最高の計算機を用いても計算による予測は容易でない。最先端化学の鍵となる概念は、化学者のさまざまな冒険と挑戦によって獲得されてきた。同様に、化学反応研究室の実験研究は量子力学的な計算が到達できる限界の先を目指して展開されてきたのである。

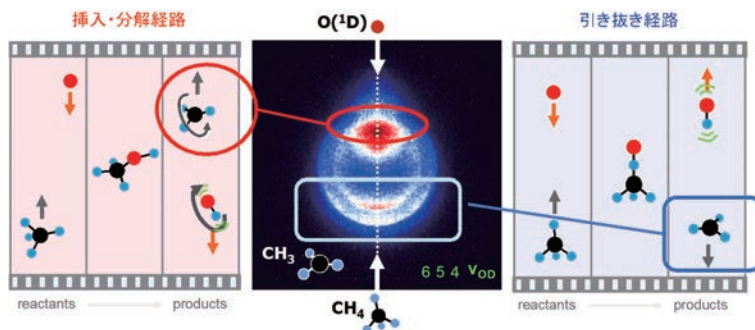


図2 (成層圏オゾン層で生成する) 活性酸素原子とメタンを真空中で衝突させ、水素引き抜き反応によって生成するメチルラジカル (CH_3) が空間を飛行する様子を可視化した。メタンが飛行していた方向に CH_3 が放出されたり、逆方向に放出される様子は、異なる反応経路が存在することを明瞭に示している。 CH_3 と対になって生成する OH ラジカルの内部エネルギーがさまざまであるため、 CH_3 の速度は幾つかの輪になって観測される。

固体表面における単分子化学の実現

固体表面に吸着した分子は、背後に巨大な電子・フォノン浴を背負っているため、吸着結合に関与する分子軌道の周辺には大きな電子-格子相互作用が働くなど、孤立分子系やバルク分子系とは異なる特徴を持つ。吸着分子の吸着状態や化学反応および動的過程を正確に理解するためには、その局所電子状態の詳細な知見を得ることが不可欠である。1980年代の走査トンネル顕微鏡 (STM) の発明により、電子状態も含む局所構造が解明できるようになり、原子レベルの精度で不均一性の議論も行えるようになってきた。

川合表面化学研究室 (1991年-2010年、主任研究員：川合眞紀) は、2000 (平成12) 年から原子スケールの空間分解能を有する励起電子源としてのSTMの特長を十分に活用し、トンネル電子による個々の分子の素励起およびそれに伴うエネルギー移動のメカニズムを明らかにするとともに、化学結合の切断・拡散など、さまざまな表面素過程を高精度で制御する研究を行った。特筆すべき研究成果は、表面における単一分子の動的不安定性を利用することによって振動スペクトルを取得する単一分子振動分光法 (アクションスペクトロスコピー) およびその解析法の開発である。川合らは、分子を透過する電子による振動状態の励起の機構解明を目指して研究を進める中、不安定な吸着ポテンシャルに捕獲された分子の運動と分子に供与される電子の運動エネルギーに対する応答から、単一分子の振動スペクトルを取得できることを世界に先駆けて示した (2005年)。その後長年にわたる実験と理論からのサポートを受け、アクションスペクトロスコピーは、不均一固体表面に吸着した単分子の振動モード検出に有効な分光法であることが確立された (図3a)。

このようなSTMを用いた単分子化学の研究は、Kim表面界面科学研究室 (2010年-、主任研究員：金有洙) により継承発展された。Kimらは、引き続きアクションスペクトロスコピーの理論確立と単分子反応解析への応用を行った。そして、独自に開発した光計測ができるSTMを用いて、“伝播しない光”ともよばれる「局在プラズモン」と分子の相互作用を利用した単一分子の発光・吸収スペクトル計測を実現した。そして、この計測手法を用い、お互いに離れている異なる2分子間のエネルギー移動の様子を可視化することに成功した (2016年) (図3b)。

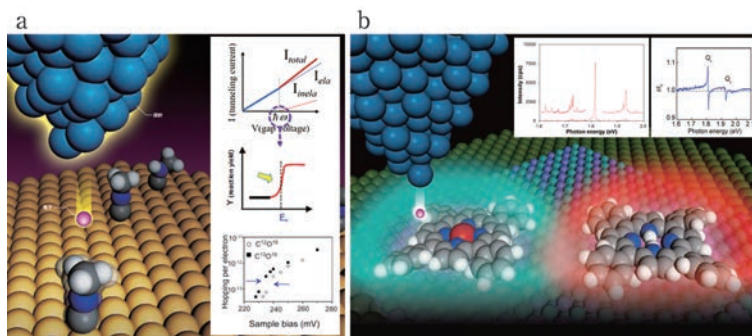


図3 (a) STMを用いた単分子反応とアクションスペクトル測定概念図。
(b) 光STMを用いた分子間エネルギー移動計測概念図。単分子発光と吸収スペクトル。

川合表面化学研究室から始まり、Kim表面界面科学研究室に受け継がれた一連の固体表面の単分子化学と分光の研究は、総体平均の議論を超え、表面不均一性の個別情報を含んだ議論により、吸着分子の電子励起状態と振動励起状態間の共鳴結合や振動モード間の非調和結合など、化学反応ダイナミクスの基礎に関する研究のみならず、単一分子におけるエネルギー移動・変換・散逸過程を詳細に記述する研究へ展開し、表面における単分子化学反応の開発とその機構解明で大きな成果を残した。

新しい分光計測法の開発と複雑な分子系への応用

自然界の現象はそのほとんどが分子によって引き起こされている。よって、分子がどのように動き、変化し、互いに作用し合ってそれらを実現しているかを理解することは物質世界の理を知る上で本質的である。またそれはわれわれが新しい物質や機能を生み出し、利用するための必要な知的基盤となる。分子の振る舞いを正しく理解する上で、光を用いて分子の状態を明らかにできる分光計測は大変強力である。特に最近では極めて短い時間しか光らない短パルスレーザーを用いることで、分子の変化（ダイナミクス）を1000兆分の1秒（フェムト秒）から秒に至る広い時間スケールで観測、追跡することが可能になっている。

基礎科学の大きな目標の一つは、現実世界で重要な働きをする複雑な分子系がその機能をどのように実現しているかを解明することであるが、対象が複雑になるにつれ、既存の方法を利用するだけでは問題を解明することができなくなる。そこで新しい分光計測を開発し、従来は観ることのできなかつた分子の振る舞いを観測することによって、科学と技術のフロンティアを押しひらく必要がある。田原分子分光研究室（主任研究員：田原太平）は、短パルスレーザーの技術を駆使して新しい分光計測法を開発し、それを用いて溶液中で反応している分子、さまざまな現象にとって重要な液体界面、生命をつかさどる生体高分子など複雑な分子系の、フェムト秒からミリ秒に至る広い時間スケールで起こる化学変化、緩和と揺らぎ、構造変化等のダイナミクスを明らかにする研究を展開した。

溶液中の分子についてはフェムト秒領域で超高速に反応する分子を研究し、「化学反応はどのように進むのか」を研究した。特に分子の核運動を光で開始・観測することで化学反応を追跡するインパルス誘導ラマン分光を電子励起状態について初めて実現し（2003年）、これを駆使して、基本分子（2008年）からタンパク質などの複雑な分子系（2016年）の光吸収直後の反応の様子を明らかにした。これによって核の運動をリアルタイムで観測する分光が極めて強力であることを示した。

また、環境化学、電気化学、生体化学の重要な場である液体界面の分子を選択的に観測する一群の新しい界面選択的非線形分光法を開発した。中でも界面分子から発せられる非線形信号光の電場の振幅と位相を測定するヘテロダイン検出和周波発生分光を開発し（2008、2009年）、紫外可視・赤外吸収スペクトルと直接比較できる界面分子の電子・振動スペクトルの測定を可能にした。さらにフェムト秒時間分解分光や2次元分光を液体界面に対して実現し（2012、2016年）、

液体界面の研究を飛躍させた。世界中の多くのグループがこの理研で開発された方法を導入して研究を開始し、非線形分光による界面研究に新しい潮流を起こした。

さらに蛍光相関分光法と時間分解蛍光測定を組み合わせたまったく新しい単一分子分光である2次元蛍光寿命相関分光法を開発し、単一分子蛍光測定の時間分解能と精度を飛躍的に向上させた（2013年）。これによってタンパク質、DNA、RNAなど生体高分子のマイクロ秒領域の構造揺らぎの検出を実現し（2013、2015年）、単一分子の構造ダイナミクスの定量的計測によって生体分子の機能を解明する新しい分光方法論の枠組みを作り上げた（図4）。

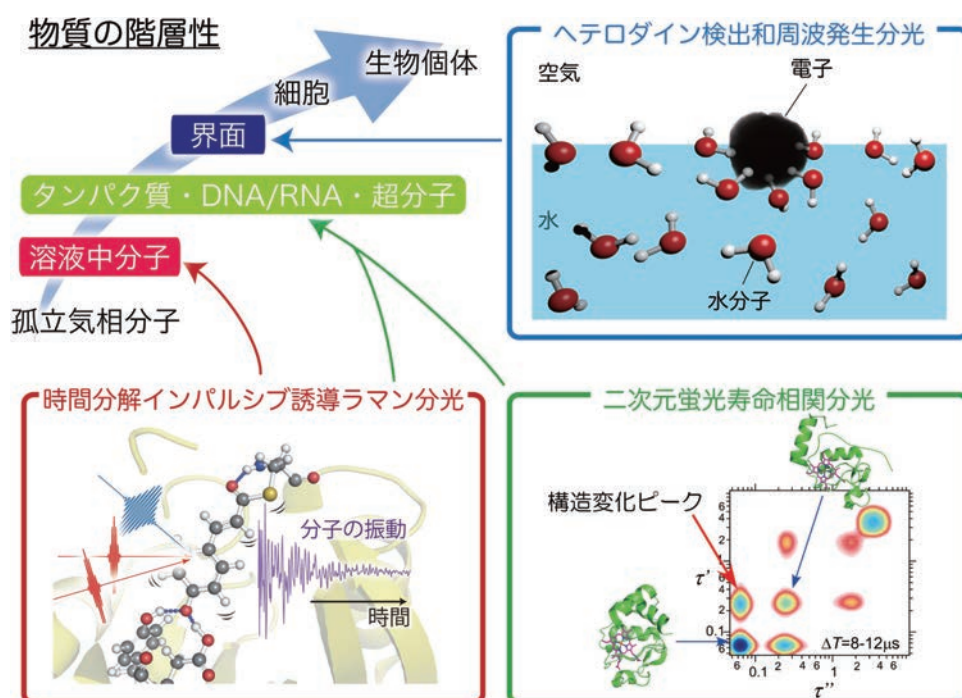


図4 田原分子分光研究室で開発された、時間分解インパルス誘導ラマン分光、フェムト秒時間分解ヘテロダイン検出和周波発生分光、2次元蛍光寿命相関分光法とその研究対象。

生体分子ダイナミクスの理論・計算化学

生体分子（タンパク質、核酸、脂質、糖鎖等）の立体構造は、X線結晶構造解析や核磁気共鳴（NMR）などの実験手法を用いて主に決定される。さらに、低温電子顕微鏡を有効に利用することで、リボゾームなど巨大なタンパク質核酸複合体の立体構造も高解像度で決定できるようになった。立体構造と分子機能を結び付け細胞機能を理解するために欠かせないのは、生体分子ダイナミクスの詳細である。杉田理論分子科学研究室（主任研究員：杉田有治）（2007-2011年の名称は、杉田理論生物化学研究室。准主任研究員研究室）では、生体分子ダイナミクスの理解と予測を目指した理論・計算化学の手法開発と応用計算が主に行われた。

生体分子のように、柔軟な構造を持つ分子系についてのさまざまな計測データを再現するためには、単一の立体構造ではなく、熱揺らぎや基質結合による構造

変化などを考慮した多数の立体構造が必要である。レプリカ交換分子動力学法は、杉田と岡本祐幸（現名古屋大学教授）によって、1999（平成11）年に分子科学研究所で開発された手法であり、生体分子の効率的な立体構造探索のために世界中で広く用いられている。杉田理論分子科学研究室では、水溶性タンパク質のみならず生体膜中に存在する膜タンパク質の構造予測（2009年）や糖鎖の動的構造予測（2011年）にこの手法を応用した。

さらに、表面張力レプリカ交換法（2013年）、レプリカ状態交換メタダイナミクス法（2015年）などの新規手法の開発にも成功している。また、溶液NMRや質量分析などの実験とシミュレーション結果を直接比較するために、計算で得られた立体構造とその存在確率を利用して物理量を求める手法を確立した。このアプローチを応用することで、第一原理量子化学計算に基づく非調和振動とシミュレーションから得られた立体構造の存在確率から、溶液中や凝縮系での分光スペクトルの高精度な予測を実現した（2015年）。

GENESISの高度化と並列化

スーパーコンピュータ「京」の開発と運用は、理研のみならず日本の計算科学研究に大きなインパクトを与えた。この計算機の特徴は8万以上のCPUが高速なネットワークで接続されていることであり、その多くを同時に利用することで超並列計算を実行できる。しかし、そのためには高度な計算科学技術を駆使してアプリケーションを並列化する必要が生じていた。杉田理論分子科学研究室では、計算科学研究機構と連携することで新しい分子動力学プログラムGENESISを開発し、その高度化と並列化を行った（2015年）。

これにより、従来はまったく不可能だった数千万から1億以上の原子を含む巨大な生体分子系のシミュレーションが、スパコン「京」上で可能になった。

2016年にはバクテリア細胞質に含まれる多数のタンパク質、RNA、リボゾームなどのタンパク質核酸複合体、代謝物、イオン、水を含む大規模系に関する原子解像度分子動力学計算の結果を報告した（図5）。この計算は生体分子系の分子動力学として世界最大級（2017年現在）であるだけでなく、細胞質という環境を考慮した上で、タンパク質分子の拡散、安定性、他の分子との相互作用などについての新しい知見を生み出しており、生物科学や創薬応用へのさらなる貢献が期待されている。

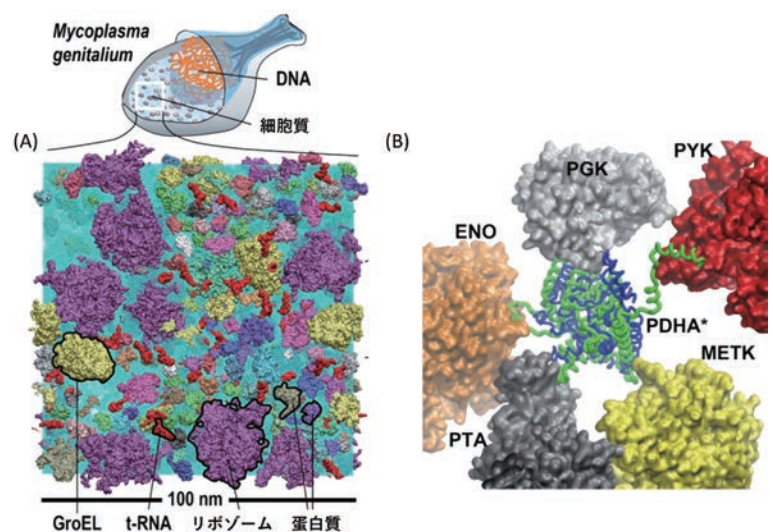


図5 バクテリア細胞質の全原子分子動力学シミュレーション。(A)シミュレーションの初期構造モデル。(B)このシミュレーションに含まれるタンパク質 (PDHA: pyruvate dehydrogenase E1.a) の立体構造が非特異的な分子間相互作用によって不安定化 (青から緑へ) している一例。

4 化学（有機化学）分野

有機化学が持つ最大の強みに、さまざまな化合物を合成できることがある。それによって作り出された化合物は、高性能素材や医薬としてわれわれの健康で安全な日常生活を支えている。一方、今後の化学は環境問題の解決を強く意識する必要がある。これらを踏まえ、主任研究員研究室において、化学の根幹をなす有機化学の基礎研究が行われてきた。ここでは、元素の特性を活かした分子構築法の開拓・未知機能の創出（内山真伸）、生物活性分子の創製と機能解明のための手法の開発（袖岡幹子）、動物内での有機合成化学-生体内合成化学治療（田中克典）、有機金属錯体触媒の新領域開拓（侯召民）を取り上げ、最近の研究について紹介する。

元素の特性を活かした分子構築法の開拓・未知機能の創出

有機化合物は炭素、水素、酸素、窒素、硫黄、リン、ハロゲンなどの元素から構成され、多様な結合、構造の組み合わせから、現在では1600万以上の有機化合物が知られている。私たちの身の回りでは医薬品、農薬、色素、電子材料などに有機化合物が使われ、現代の生活を支えている。元素や結合の組み合わせによって、無数の新しい構造と新しい機能を持った有用物質を創造できる可能性があり、内山元素化学研究室（主任研究員：内山真伸）では、周期表を縦断・横断する元素化学を研究基盤とし、物質の反応、性質、構造、機能について研究を行っている。合成化学における従来型の実験的手法にとどまらず、各種スペクトル測定、近年急速に進歩した計算化学的手法を3本柱とする研究手法を開発し、新分子の設計、高度分子変換法の開発や機能創出に取り組んでいる。

分子変換反応開発では、アート錯体の化学に着目し世界をリードしてきた。各種元素の潜在能力に着目し、実験と理論を組み合わせ、「ジアニオン型アート錯体の化学」「水中で共存できるアート錯体」「電子移動能を有するアート錯体」「求核性と塩基性を分離したアート錯体」などの新しい概念を生み出し、「芳香環への直接的水酸基・アミノ基導入反応」「不活性結合を切断するクロスカップリング反応」などの開発に成功している。またその反応の詳細を、理論計算を使って分子レベル・電子レベルで明らかにした（図1）。

機能性分子創出研究の一例としては、近赤外色素創製が挙げられる。近赤外光（700nmより長波長の光）は、可視光や紫外光と比較してエネルギーが低く、生体透過性が高い。この性質を活用し、従来の技術では困難とされる深部診断や光線力学療法など種々の光医療技術に期待が寄せられている。しかし、有機分子は近赤外光に応答するものはほとんど存在しなかった。内山元素化学研究室では、耐久性に優れ、可視光をよく吸収できるフタロシアニンという有機分子に着目し、適切な分子設計を加えることで近赤外色素を多数開発した。非ベンゼン系芳香環のアズレンとフタロシアニンを組み合わせた近赤外光を吸収する分子（1100nm

を超える光を吸収)や、外部刺激(酸化還元、溶媒極性、機械的刺激など)によって、吸収・発光を制御できる近赤外色素の創製にも成功した。これらの開発した近赤外色素は、「太陽電池」「光化学療法」などへの応用が期待され、現在大学や企業と共同研究を進めている。

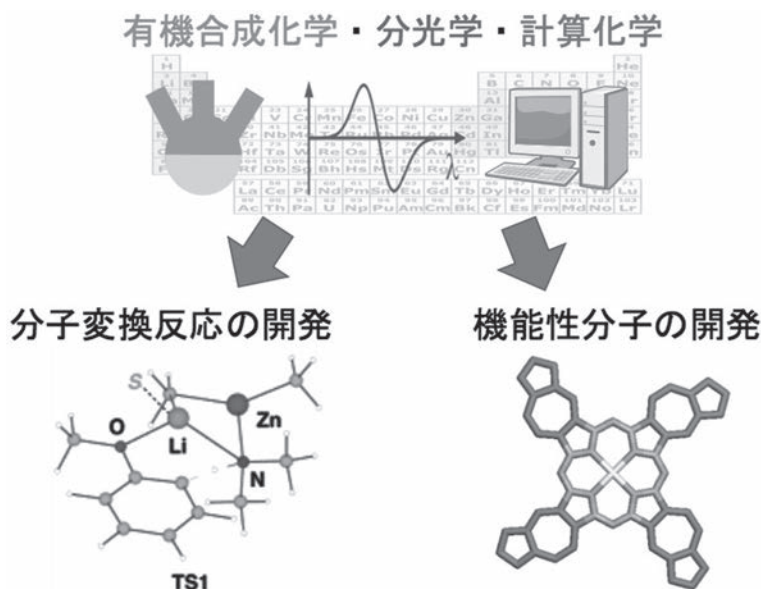


図1 元素の特性を活かした新反応開発と機能性分子創出

生物活性分子の創製と機能解明のための手法の開発

理研における有機化学研究の長い歴史と多様化の中で、1980(昭和55)年代以降の有機合成化学研究室(主任研究員:大石武、中田忠)は、複雑な天然有機化合物の合成で存在感を示した。その流れをくむ袖岡有機合成化学研究室(主任研究員:袖岡幹子)は、有機合成化学を基盤とし、さらに生命科学研究との境界領域へ踏み込んだ。生物活性分子を研究の中心に据え、その合成のための新規反応の開発、ユニークな新しい生物活性を持つ化合物の創製、そしてその作用機序解明のための新しい化学的手法の開発を三つの柱とする、幅広い研究を展開してきた。

新規反応開発では、生物活性の発現に重要な光学異性体の作り分けを、触媒反応により実現する触媒的不斉合成反応の開発で優れた成果を上げた。中でも世界に先駆けて開拓したパラジウムやニッケルなどの後周期遷移金属エノラートを鍵中間体とする反応は、さまざまな不斉炭素-炭素結合形成反応を可能にし、実際に生物活性分子合成に応用された。また、生物活性に及ぼすフッ素原子のユニークな効果にも着目し、不斉フッ素化反応や、2官能基型のペルフルオロアルキル化反応も開発し、新しい含フッ素化合物の創製を可能にした。

天然物など既存の生物活性分子の合成にとどまらず、より優れた活性や選択性を示す化合物の設計と合成への展開も行った。特に細胞内情報伝達機構の解明のためのプローブ分子として、タンパク質の化学修飾を制御する分子にフォーカスした研究を展開し、両特異性ホスファターゼ(タンパク質脱リン酸化酵素)のサ

ブタイプ選択的な阻害剤や、タンパク質メチル化酵素の低毒性阻害剤などの創製に成功した。また、虚血再灌流障害などの疾病とも深く関連する酸化ストレスによって誘導されるネクローシス（壊死）を選択的に抑制する分子の開発にも成功し、その作用機序解明を通じて、細胞死制御の仕組みの解明も目指している。

そのために必要な標的タンパク質の同定や機能解析のための新しい化学的手法の開発にも取り組んだ。その結果、小さなアルキングとラマン分光を組み合わせるまったく新しい低分子化合物の生細胞イメージング法や、結合タンパク質の同定法の開発に成功した。さらにTurn-ON型の蛍光イメージング法や、遷移金属錯体化学を利用した結合部位の同定法なども開発した。これらは、広くケミカルバイオロジー研究の推進と生命機能解明に寄与する新たな方法となり得ると期待される（図2）。

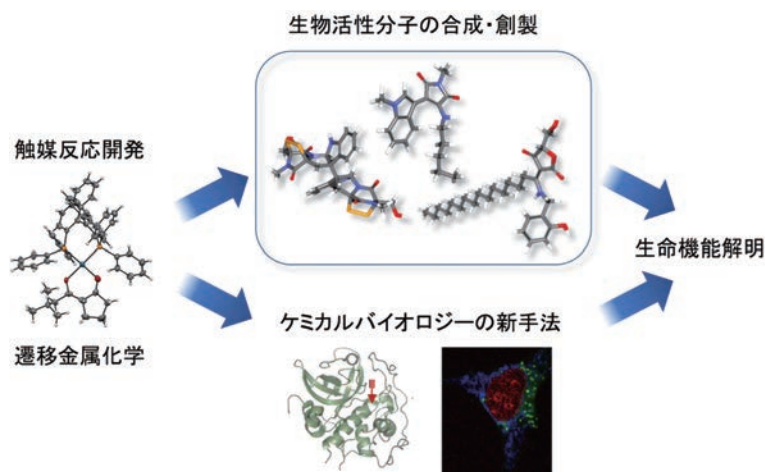


図2 生物活性分子創製のための触媒反応の開発と作用機序解明のための新手法の開発

動物内での有機合成化学—生体内合成化学治療—

これまでフラスコ内で実施されてきた有機合成反応を、タンパク質や細胞などの「生体物質」に対して積極的に実施しようとする挑戦的な研究が、盛んに進められている。これらのほとんどが、「クリック反応（分子と分子を簡便に“カチッと”接着させる反応）」を駆使して、目的の生体分子を標識し、これをイメージングする研究である。現状では限られた系でしか実現されていない。一方、有機合成化学の分野では、実用的な遷移金属触媒や素反応が次々と開発され、従来では考えられなかった分子の合成が容易に可能となっている。そこで、(1)水中で生体夾雑物が存在していても、自在に使える有機合成反応が開発され、さらに(2)動物の臓器や疾患部位に対して選択的に試薬を送り込み、その場で特定の有機合成反応を起こす技術が発展すれば、「現地の望む時間枠」で薬剤を合成し（現地合成）、その場で治療することが実現されることも夢ではない。

田中生体機能合成化学研究室（主任研究員：田中克典）は、生理活性天然物や機能性材料、あるいは薬理活性分子を動物内のがんや疾患部位で合成し、生体内でその分子の機能を直接発揮させることに挑戦してきた。2016（平成28）年に、

糖鎖の種類によって生体内の特定の臓器を選択的に認識できることを見いだして、動物内での望む臓器やがんなどの疾患部位に迅速に、触媒や原料分子を送り込む革新的なドラッグデリバリーシステムを開発した。さらに反応の原料を順次静脈から導入することにより、世界で初めて哺乳類の体内の望む部位で高度な有機合成反応を起こし、求める分子を創ることに成功した（2017年）。

この手法により、さまざまなペプチドや抗がん活性天然物の合成を行い、疾患部位で直接、創薬研究や分子複合化、あるいは天然物のライブラリー合成を行うことが可能となった。一方で、術中に患者のがん生組織内部で有機合成反応を行うことにより、高精度、かつ短時間にかんを判別・切除することが可能となった。この有機合成反応は臨床でも成功を収めており、術中に使用できる唯一の化学技術として、がん患者やコスト、あるいは執行医師の負担を軽減する医療技術として開発が進められている。

今後、ビッグデータやインシリコ、あるいはAIにより、創薬研究がますます加速されると考えられる。一方で、「生体内合成化学治療（現地合成）」の概念により、毒性や安定性のために動物実験でドロップアウトしてきた分子に再度注目し、その特性を再び取り戻し、活性を引き出すという新たな可能性が生まれる。今後10年後には、過去20年間で見いだされてきた分子を生体内で見直す必要が出てくるであろう。この実現には最先端の有機合成化学の活躍が必要不可欠であり、「生体内合成化学治療」は創薬化学やドラッグデリバリーシステムにおける「分子開発のルネッサンス」である。

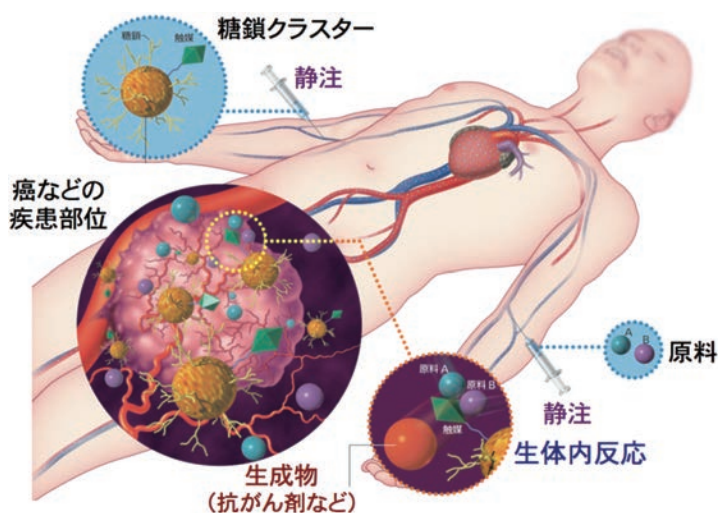


図3 「生体内合成化学治療」で、体内の疾患部位で生理活性分子や創薬候補分子を「現地合成」して、その場で直接治療する。

有機金属錯体触媒の新領域開拓

侯有機金属化学研究室（主任研究員：侯召民）は、「新触媒」、「新反応」、「新材料」のキーワードのもと、触媒化学に関する研究を進めてきた。医薬品や高分子材料など現代社会に不可欠な有機化合物の合成においては、近年、遷移金属を用いた有機金属錯体触媒が活発に研究され、大きな変革をもたらした。しかし、

合成化学の現状は期待される水準の高さから見れば依然不十分な状態にあり、さらなる進歩のために、斬新な設計に基づく新触媒の開発が常に望まれている。新しい触媒は、これまで不可能だと考えられていた化学反応を可能にし、従来にない機能を持つ新物質、新材料の創出をも可能にするなど、広い分野に大きな波及効果をもたらすことが期待できる。

侯有機金属化学研究室は、これまであまり研究されていなかった、希土類とよばれる3族に位置する金属の錯体に着目し、独自の構造を持つ新触媒の開発を進めた。希土類錯体では+3の金属酸化状態が最も安定で、通常の実験条件ではこの酸化状態がまったく変化しないといった特徴を持ち、他の遷移金属の錯体とは大きく異なる性質を示す。侯有機金属化学研究室は、従来合成・単離が困難とされていた、五員環状の補助配位子を一つしか持たないハーフサンドイッチ型希土類ジアルキル錯体の合成を初めて実現し、これらの錯体をベースに従来の触媒とは異なる触媒機能を発揮する新しい触媒系の開発に成功した(図4)。

例えば、この触媒系を用いることにより、さまざまな応用展開が期待できる極性オレフィンと非極性オレフィン(エチレン、プロピレン、スチレンなど)からなる新規機能性ポリオレフィンや天然ゴムを凌駕するポリイソプレンなどの合成を実現した。また、光学活性な配位子を付与した触媒を用いて、医薬品や機能性材料の合成中間体として重要な、ピリジン類やアミノシクロプロパン化合物などの光学活性体を効率的に合成する新反応を開発した。

一方、ハーフサンドイッチ型希土類ジアルキル錯体を水素と反応させることで、複数の金属核を持つ多核ポリヒドリド錯体の合成に初めて成功した(図4の右下)。また同様の手法を用いて4族遷移金属であるチタンやジルコニウムの多核ポリヒドリド錯体の合成にも成功した。これらの錯体は、複数の金属核および水素原子の協奏効果により、従来の金属を一つしか含まない錯体とは異なるさまざまな反応性を示し、新しいタイプの触媒として今後の発展が期待される。

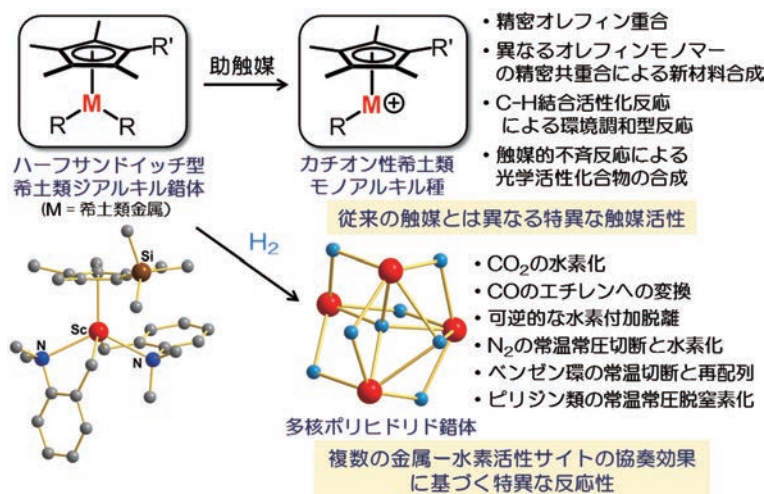


図4 新規希土類錯体の創製と新反応・新機能性材料の開発への展開

5 糖鎖科学分野

生命現象を理解する上で、糖鎖の機能を解明することは必要不可欠である。糖鎖による構造の修飾を無視して、タンパク質の機能を理解することはできない。また、細胞には糖脂質やプロテオグリカンといった形で多種多様な糖鎖が存在している。理研では糖鎖の重要性にいち早く着目し、1991（平成3）年に糖鎖機能研究グループを発足させた。その流れをくむシステム糖鎖研究グループ（グループディレクター：谷口直之）では、糖タンパク質の構造と機能の解明を中心に研究を行ってきた。一方、伊藤細胞制御化学研究室（主任研究員：伊藤幸成）では、糖鎖の化学合成における方法論の開発と糖鎖複合分子の合成を基盤に、糖鎖の生物機能に迫る研究を行ってきた。ここでは、その代表的な成果として、疾患の発症や進行を制御する糖鎖の役割解明を目指した研究、糖鎖の新規な代謝機構とその機能の解明、多様な糖鎖情報を読み解くレクチン受容体の研究、糖鎖の生物機能に迫る合成化学的研究、について概略を紹介する。

糖鎖の新規な代謝機構とその機能の解明

糖タンパク質の分解は、リソソームとよばれる細胞小器官（オルガネラ）で行われると信じられていた。一方で、タンパク質のN型（アスパラギン結合型）糖鎖脱離酵素であるペプチド：*N*-グリカナーゼ（PNGase）が細胞質に存在することが、1993（平成5）年に報告され、以来、細胞質などリソソーム以外での糖鎖の分解機構の存在が示唆されてきた。

糖鎖代謝学研究チーム（2007-）はこの新規な“非リソソーム糖鎖代謝機構”の存在を示し、その機能的な重要性を解明することを目指して研究を進めてきた。まず出芽酵母において、細胞質の遊離N型糖鎖（FNG）はそのほとんどが細胞質PNGaseによって作られることを示し（2010年）、またPNGaseに依存しない遊離糖鎖の生成機構が、N型糖鎖の転移酵素であるオリゴ糖転移酵素（OST）の加水分解反応によって起こることを明らかにした（2013年）。一方、哺乳動物細胞においては、FNGは出芽酵母と異なり、OSTの加水分解によって、そのほとんどが生成されることが明らかにされた（2015年）。

また、新規なピロフォスファターゼ（Dol-PP-OS PPase）が、N型糖鎖の前駆体であるドリコール結合オリゴ糖の品質管理に関与することを示した（2013年）。さらに、これまでの教科書的知識からは説明できないシアリル遊離糖鎖の存在を明ら

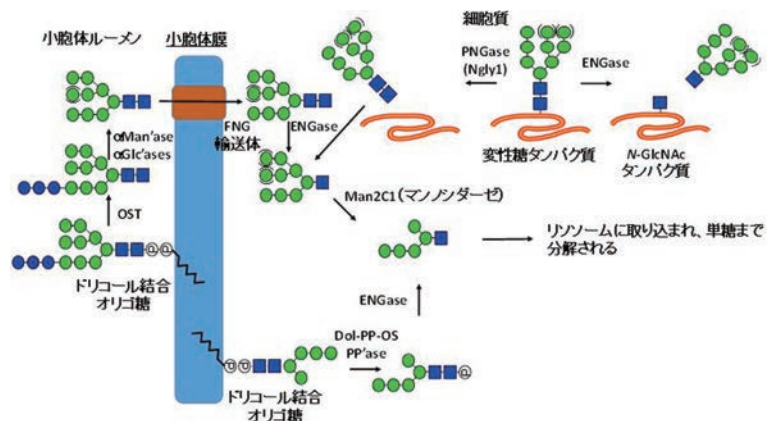


図1 哺乳動物における非リソソーム糖鎖代謝機構

かにするなど、未解明の糖鎖代謝機構が存在することを示した。糖タンパク質N型糖鎖の新規な“非リソソーム代謝機構”は、現在では糖鎖生物学の教科書でも図入りで紹介されるなど、広く認知されるに至っている（図1）。

これらの代謝機構の重要性は最近まで不明なままであったが、細胞質PNGase遺伝子（*NGLY1*）の遺伝子変異によるヒト遺伝疾患（*NGLY1*欠損症）が発見されるに至り、その生理機能に注目が集まってきている。研究チームは*Ngly1*-KOマウスの解析を世界に先駆けて行い、C57BL/6系統で胚性致死であること、非近交系のマウスと掛け合わせることで、胚性致死を回避できるマウスが生まれるなど、遺伝的背景がその表現型に大きく影響することなどを明らかにした。また、別の細胞質N型糖鎖脱離酵素であるエンド- β -N-アセチルグルコサミニダーゼ（ENGase）を同時に欠損させることで、胚性致死が部分的に回避され、生まれてきたマウスは、その多くが1年以上生存可能であることを明らかにした（2017年）。

これらの結果、ENGase阻害剤が*NGLY1*欠損症の治療薬として有効である可能性が示唆された。その分子機構については、PNGaseが機能不全の際にENGaseの脱糖鎖によって生成するN-GlcNAcタンパク質が原因である可能性を提唱した（2015年）。これらの結果は予想外のものであったが、Glycobiology Significant Achievement Awardを受賞するなど国際的に高い評価を受けた。

疾患の発症や進行を制御する糖鎖の役割解明を目指した研究

身体に37兆個あるとされる細胞は全て、膜タンパク質や脂質に結合した糖鎖で表面が覆われている。しかし糖鎖の役割と疾患との関係性は多くが不明であった。疾患糖鎖研究チーム（チームリーダー：谷口直之、副チームリーダー：北爪しのぶ）では、特に糖タンパク質のN型糖鎖とO型糖鎖に着目して、慢性閉塞性肺疾患（COPD）やアルツハイマー病（AD）、がんに関わる糖鎖の機能解明を行った。谷口らが世界に先駆けて同定した糖鎖合成酵素群の各種ノックアウト（KO）マウスを用い、疾患で見られる異常な糖鎖シグナルを解明し、その治療応用を目指してきた。

まず、N型糖鎖内のコアフコースが欠損したマウスの肺の解析により、ヒトのCOPDに見られる肺気腫様の症状が見られること、ヒトのコアフコースの減少と肺機能低下との相関などを明らかにした。さらにCOPD増悪モデルマウスの作製とCTを用いた肺機能の評価法を確立し、糖鎖を用いた治療薬候補とバイオマーカー候補糖タンパク質の探索を行った。そしてL4とよばれる糖鎖を投与すると、抗炎症作用によって、肺気腫が抑えられることを明らかにした。また、コアフコースが欠損すると、自然免疫に決定的な役割を果たすToll様受容体（TLR）4の働きが低下することも明らかにした。

また、脳に多く発現する糖鎖合成酵素GnT-IIIのKOマウスをADモデルマウスと掛け合わせ、AD患者の脳に見られるアミロイドプラークが激減することを見いだした。現在有力なAD治療薬候補として、GnT-III阻害剤の探索を行っている。さらに、脳の血管内皮に特徴的なO型糖鎖が認知機能の低下と関わる可能

性を見いだしている。また、脳に特異的なO-マンノース糖鎖の合成に関わるGnT-IXのKOマウスが脱髄症状を回復させることなどを明らかにし、糖鎖がこれらの神経疾患の新たな治療標的となる可能性を見いだしている。

さらに、N型糖鎖を修飾するシアル酸転移酵素ST6Gal1のKOマウスでは腫瘍内の血管新生に障害が見られること、その分子的背景として血管内皮細胞に生存シグナルを伝達する分子、PECAMのシアル酸依存機能が失われてアポトーシスシグナルが亢進する機構を明らかにした。また、COPD、がん、AD、急性心筋梗塞の早期発見のためのバイオマーカー探索なども行ってきた(図2)。

並行して糖鎖研究のための新たな技術開発を進め、糖鎖の発現に不可欠な糖ヌクレオチドの定量解析法の確立、ケミカルバイオロジーを応用した糖鎖の可視化技術と糖鎖合成阻害剤の開発などを行ってきた。また糖鎖合成に関して高い技術を備え、糖鎖ライブラリーを有するドイツ・マックスプランク研究所と共同研究プロジェクトを推進し、糖鎖を認識するレクチン分子の解析などから、治療薬開発につながる基礎研究を進展させることができた。

またHUPO(国際ヒトプロテオーム機構)で糖鎖解析、バイオマーカー、インフォマティクスの重要性を先導的に提案し、NIHの白書として世界に発信し実現に大きく貢献した。また日本糖鎖科学コンソーシアム(JCGG)を設立し、国内外の多数の研究者によびかけ、糖鎖科学の英文および和文の図書の刊行、国際ネットワークの形成などに尽力し、さらに現在わが国の今後の糖鎖科学のロードマップを作成中である。

多様な糖鎖情報を読み解くレクチン受容体の研究

タンパク質や核酸のように糖鎖も情報を持つ生体分子として機能している。糖鎖はその構造の圧倒的な複雑性・不均一性(多様性)に特徴を有し、情報を担う分子としてその特徴を生かして生体内で有利に機能していると考えられる。しかし一方でその著しく多様な糖鎖情報の中から生体はどのように特定の情報を選別し活用しているのか、そのメカニズムは未解明な点が多い。2007(平成19)年10月に発足した糖鎖構造生物学研究チーム(チームリーダー:山口芳樹)は、糖鎖の持つ多様な情報を読み解くメカニズムを原子レベルの分解能で解明するために、構造生物学的な立場からその問題に取り組んできた。

細胞には糖鎖と結合するレクチン受容体が多く知られており、各レクチン受容体は特定の糖鎖構造(群)を認識するという作業仮説のもとに研究を進めてきた。

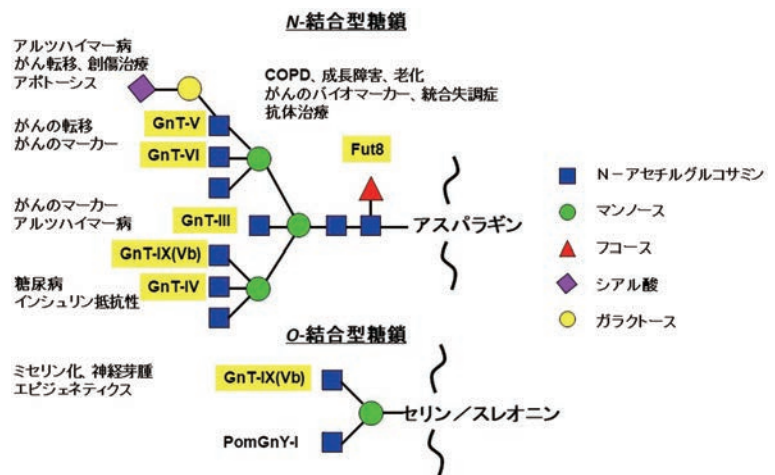


図2 疾患糖鎖研究チームが対象とした糖転移酵素とそれらの遺伝子と病気などとの関わり。背景が黄色の遺伝子は谷口らにより同定された遺伝子。

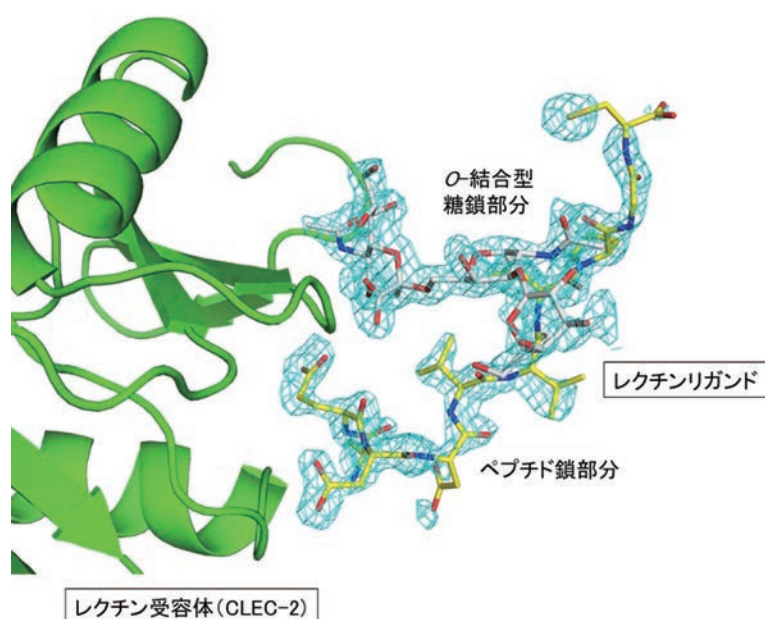


図3 レクチン受容体 (CLEC-2) がリガンドと結合する様子。このレクチン受容体はO-結合型糖鎖のみならずペプチド鎖も認識している。

これまで多くのレクチン受容体の構造と機能を明らかにしてきたが、注目すべき成果としてCLEC-2レクチン受容体の糖鎖認識機構の解明を挙げることができる。このレクチン受容体は血小板をはじめ、さまざまな細胞表面に発現しており、セリンもしくはトレオニンの側鎖を介して結合しているO-結合型糖鎖と弱く結合することが知られていたが、特に注目すべき点はCLEC-2受容体が特定のタンパク質上のO-結合型糖鎖とは非常に強く結合する点にあった。

O-結合型糖鎖は、生体内で至る所に存在するいわばありふれた糖鎖であるが、そのレクチン受容体がな

ぜ特定のタンパク質上のO-結合型糖鎖を選択的に認識できるのかまったく不明であった。本チームはX線結晶構造解析および溶液NMR解析を行うことにより、このレクチン受容体がO-結合型糖鎖だけでなく、その近傍のペプチド鎖も認識して結合していることを見いだした(2014年)。通常レクチン受容体は糖鎖とのみ結合すると考えられてきたが、本レクチンは、糖鎖だけでなくペプチド鎖を同時に認識し結合することが明らかになった。これはO-結合型糖鎖の生理機能を理解する上で、非常に重要な知見となり、生体が巧みに糖鎖情報を読み解くためのメカニズムの一端を解明したことになる。

CLEC-2受容体がりガンドを特異的に認識するしくみが明らかになったことで、これまで不明な点が多かったO-結合型糖鎖が持つ生理的意義の理解がさらに進むと考えられる。CLEC-2のリガンドは一部のがん細胞に発現していることが知られており、レクチン受容体に対するプローブ化合物の合理的設計など薬学分野への貢献や、がん細胞の転移を抑制する抗体医薬品の開発など医療分野への応用も期待できる(図3)。

糖鎖の生物機能に合成化学で迫る

細胞の重要な成分であるタンパク質や脂質の多くは糖鎖で修飾されており、それらが担う生物機能は多岐にわたる。細胞表層に存在する糖鎖が、細胞の移動、細胞-マトリクスおよび細胞間接着、シグナル伝達、微生物感染、がんの転移、細胞分化、免疫応答などに関わることはよく知られている。また、タンパク質の安定化、立体構造維持、細胞内・細胞間輸送においても重要な役割を担っている。医学的な見地からも糖鎖の構造と機能は興味を持たれている。糖鎖構造の異常はがん、プリオン病、筋ジストロフィー、糖鎖不全症などさまざまな疾病と関連している。また、抗HIV活性分子や中和抗体は、ある特定の構造を持つ糖鎖を認

識することが知られている。

天然に存在する糖鎖は膨大な構造多様性を有しており、一つの糖タンパク質をとってみても、多くの場合、その糖鎖構造は不均一である。したがって、特定の糖鎖を構造が規定された形で単離するためには、例外的な場合を除いて、大変な労力を要する。化学合成はそれらの難点を取り除くことができる有力な手段である。しかし、他の生体高分子（ペプチド、核酸など）と比べ、さまざまな原理的および技術的な問題により、糖鎖の化学合成には依然として多くの問題が残されている。このような状況を踏まえ、伊藤細胞制御化学研究室（主任研究員：伊藤幸成）では、生命機能解析を見据えた糖鎖効率的合成における手法の開発を基軸とした研究を行ってきた。

糖鎖の合成においては、適切な反応の制御によって望む構造（異性体）を選択的に作る必要がある。そこで、伊藤細胞制御化学研究室では、独自の手法を開発することでこれらの問題点を解決し、さまざまな糖鎖を合成してきた。特に、糖鎖を形成する「グリコシド結合」の中で、立体配置の制御が困難なものを選択的に構築する手法を開発した。さらに、それらを用いて、糖鎖の生物機能を解明する研究に応用してきた。

代表的な例として、細胞の小胞体とよばれる器官でタンパク質の正常な折り畳みを促進する「高マンノース型」糖鎖（代表的なものとして、図4の1）、植物の細胞壁に存在し構造維持やシグナル伝達に関わる糖タンパク質（一例として図4の2）、まったく新奇なタンパク質糖修飾構造としてその機能に興味を持たれるC-マンノシルトリプトファン（図4の3）が挙げられる。これらを用いて、ヒトから微生物まで広く存在する糖鎖の役割を解明するための研究を広範に行っている。

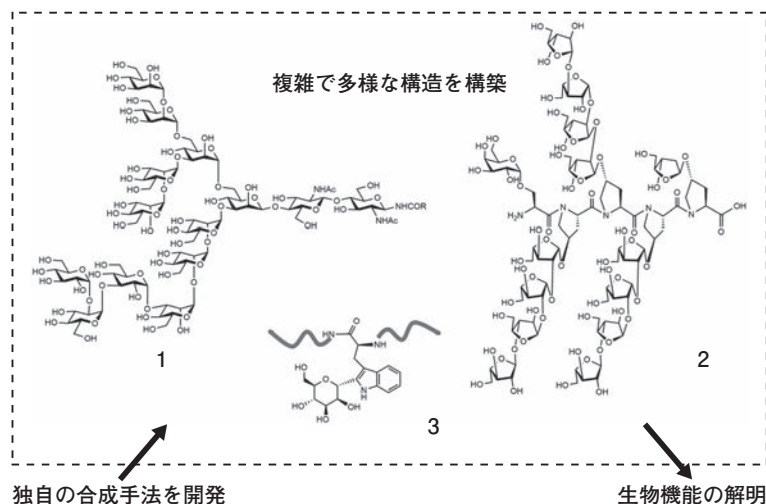


図4 伊藤細胞制御化学研究室で選択的な合成が可能となった糖鎖の例

6 生物科学分野

理研の生物系主任研究員研究室は、理研創立メンバーの一人鈴木梅太郎に代表されるように、農芸化学分野の研究を柱として始まったが、その後100年にわたる生物科学、生命科学の著しい進歩の中で、分子生物学、細胞生物学、生物物理学、脳科学、ゲノム科学、植物科学、ケミカルバイオロジー、構造生物学、数理生物学などのさまざまな分野に展開し、理研の中で重要な役割を果たしてきた。特に、1990年代の後半からさまざまな生命系の研究戦略センターや基盤センターが設置されるに当たり、その構想の提案、コアメンバーとしての参画など、新しい流れを生む力に大きく貢献してきた。生物系の主任研究員が参画して現在活動が続いているセンター等として、光量子工学研究領域、環境資源科学研究センター、生命システム研究センター、脳科学総合研究センター、計算科学研究機構、放射光科学総合研究センター、数理創造プログラムがある。これを見ても、生物系の主任研究員が、生命系センターばかりでなく、他分野のセンターでも重要な役割を担っていることが分かる。

一方で、センターとは独立に研究室を構え、独自の研究テーマを推進する生物系の主任研究員研究室も、和光を中心に数多く存在し、1研究室が1センターに匹敵するような大きな構想と挑戦的な戦略を持って研究を展開している。これまでもそうであったように、新たな潮流を生み出す役割をこれからも果たしていくに違いない。

以下、生物科学系の研究の中で大きな流れを幾つか述べ、続いて各研究室で推進されてきた研究について紹介する。

細胞生物学研究

理研における細胞生物学研究の芽は、1990（平成2）年代に柴田武彦主任研究員が代表として推進した基礎科学研究課題「バイオデザイン研究」に見ることができる。ここでは、分子から細胞までを再構成の方法論で組み立てようという、今日でいう合成生物学的な手法が目指された。それを引き継ぐ形で基礎科学研究課題「バイオアーキテクト研究」が提案され、中野明彦主任研究員代表のもと、2000年から2010年まで、和光の生物科学系研究室を中心に、2期にわたり推進された。

バイオアーキテクト研究では、生命をゲノムDNA（設計図）-タンパク質分子-分子複合体-オルガネラ（細胞小器官）-細胞-組織-器官-個体-個体群という階層を持つ建築物になぞらえ、第1期では、そのそれぞれの階層の構築原理研究（チームリーダー：森島信裕前任研究員）、一定の環境条件のもとで正しく機能するための適応制御システム研究（チームリーダー：中野主任研究員）、そして階層間でさまざまな要素が作用し合う統合最適化研究（チームリーダー：大熊盛也研究員）の3チーム体制で研究を進めた。第2期では、これらの階層の中でも生

命機能を営む最小のユニットである細胞の階層に特に焦点を当て、「細胞を作るもの」研究チーム（チームリーダー：小林俊秀主任研究員）と「細胞が作るもの」研究チーム（チームリーダー：今本尚子主任研究員）という二つのチーム体制で研究を進めた。細胞を中心として多階層をつなぐ生命動態を明らかにしようという、後の大きな研究の流れにつながっていく。またバイオアーキテクト研究第2期では当初、これらの研究を進める上での大きな重要性が認識されつつあった細胞のライブイメージング研究を、第3のチームとして設置することを検討していたが、時を同じくして緑川克美主任研究員を代表とし、和光のレーザーグループを中心に立ち上がろうとしていた研究課題「エクストリームフォトンクス研究」との連携を進めることが、理研らしい分野融合につながると判断し、エクストリームフォトンクス研究グループの中に、リアルタイム生体イメージング研究チーム（チームリーダー：中野主任研究員）を設置した（イメージング研究を参照）。

バイオアーキテクト研究が終了した2010年より、平野達也主任研究員を代表として、「細胞システム研究」が基幹研究所の研究領域として立ち上がる。これは、細胞に焦点を当て、細胞の構築と動態を一つのシステムとして理解しようという、より基礎細胞生物学のカラーを鮮明にしたものであり、細胞核動態研究チーム（チーム代表：今本主任研究員、ほかに平野主任研究員、中川真一独立主幹研究員など）、細胞コンパートメント動態研究チーム（チーム代表：中野主任研究員、ほかに小林主任研究員、米倉功治准主任研究員など）、細胞情報計測・モデリング研究チーム（チーム代表：佐甲靖志主任研究員、ほかに望月敦史主任研究員など）の3チーム体制で研究を推進した。わが国を代表する多くの細胞生物学研究者が結集し、和光が細胞生物学の重要な拠点であることを国内外に示す強力なプロジェクトであった。

一方、2012年に戦略的研究展開事業（理事長フェンド）政策指定課題として、「階層・分野を越えて生命の高次機能解明をめざす研究課題」が募集され、中野主任研究員が代表として提案した「多階層をつなぐ4D細胞計測の次世代化による細胞動態の理解と操作」が採択され、2013-2018年の5年にわたって推進されることになった。「4D細胞計測」と略称される本プロジェクトは、和光、神戸、大阪、横浜、筑波キャンパスに所属する28名のPIが参画し、生物科学に加えて物理、化学、光科学、工学、情報科学、数理科学など多様な分野が連携して、理研の理研らしさを強力に推し進めるものである。細胞生物学を軸として、階層を超えた生命動態の研究は、今後もさらに発展していくに違いない（図1）。

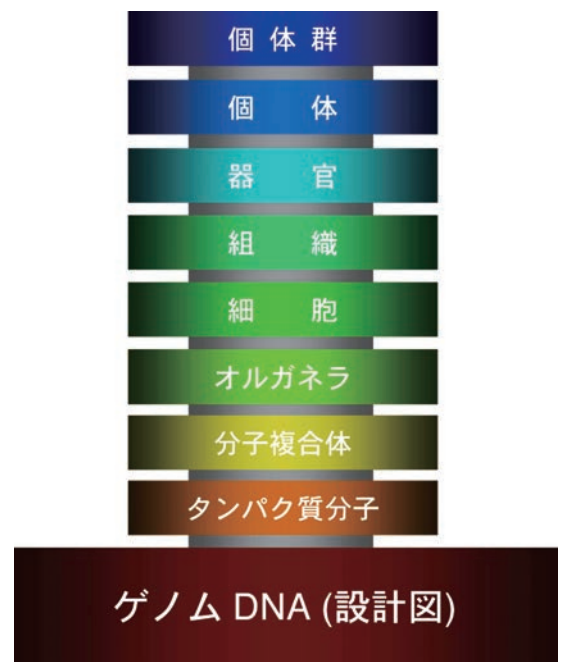


図1 バイオアーキテクト研究で提案した生命の階層のコンセプト。細胞の階層を中心に上下の階層をつなぐ研究の方向性は、4D細胞計測プロジェクトにもつながっていった。

イメージング研究

顕微鏡などを用いたイメージング技術は、現代生物学において必須な手法の一つであるが、その発達には生物学の専門家と物理、化学、工学の専門家の協力が欠かせない。理研の分野を超えた連携体制は、ここでも優れた成果を上げてきた。2001（平成13）年、播磨・構造生物化学研究室の前田雄一郎主任研究員と和光・生体膜研究室の中野主任研究員は、生きた細胞内でのナノ構造の動態をリアルタイムで観察する方法・装置の開発を提案し、先端技術開発課題「リアルタイム生体ナノマシン観測技術開発」および「生体内タンパク質動態観測技術開発研究」を4年にわたり推進した。ここで中野が新たに開発した高速共焦点顕微鏡技術は、横河電機（株）、NHK放送技術研究所、（株）日立国際電気との共同研究と経済産業省-NEDO「細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発プロジェクト」（2002-2007年）による支援を受け、世界で例を見ない高速高感度のレーザー走査共焦点顕微鏡撮像装置のプロトタイプの完成に至った。これを用いて細胞生物学の問題に挑戦し、ゴルジ体に関する世界の大論争を解決したことは特筆に値する。ゴルジ体では、積荷タンパク質が小胞で輸送されるのではなく、槽（扁平な袋状構造）の性質が変わって成熟しながら、内部のタンパク質を移動させていくことが分かった。

生体内のタンパク質観測技術開発は、佐甲主任研究員らの一分子観察技術も加えて2005年にスタートした研究課題「エクストリームフォトニクス研究」の「リアルタイム生体イメージング研究チーム」に引き継がれた。その流れは、さらに光量子工学研究領域「ライブセル分子イメージング研究チーム」、「生細胞超解像イメージング研究チーム」へと展開している。一方、2011年に発足した生命システム研究センターでも、イメージング研究が強力に推進され、発生・再生科学総合研究センターとともに、関西地区の拠点となると、オール理研の全所的な連携を求めて、戦略的研究展開事業「多階層をつなぐ4D細胞計測の次世代化による細胞動態の理解と操作」が進められた（前項の「細胞生物学研究」参照）。今後さらに、理研のみならず国内外のイメージング研究を牽引する役割が求められていくことだろう。

ケミカルバイオロジー研究

化学の力（あるいは化合物）を使って生命現象の謎を解く学問は、現在ではケミカルバイオロジーとして定着しているが、その推進役を担ったのは、アメリカのハーバード大学に1998年に設置された「化学とケミカルバイオロジーの研究所（ICCB）」である。理研では、それに先駆けて1997（平成9）年に、化学と生物学の融合研究「マルチバイオプローブ」が、基礎科学研究課題としてスタートしている（チームリーダー：中田忠（有機合成）、辻本雅文（分子標的）、長田裕之（探索）。わが国で初めてケミカルバイオロジーに関する国際会議を2000年に理研カンファレンスとして主催し、理研のケミカルバイオロジー研究のレベルの高さを国内外に示した。

2003年にマルチバイオプローブ研究の後継プロジェクトとして、基礎科学研

究課題「ケミカルバイオロジー」がスタートした（グループリーダー：長田裕之（化学）、辻本雅文（生物）、チームリーダー：掛谷秀昭（分子探索）、清水猛（分子創製）、服部明（標的探索）、小嶋聡一（標的制御））。ケミカルバイオロジー研究の推進に必須な化合物ライブラリーの整備が始まり、2004年から、天然化合物バンクに関する委託費を受け、バンク事業が本格化した。2007年には化合物バンク棟（現在は、4階建てに拡張されてケミカルバイオロジー研究棟と改称、図2）が建てられた。DNAマイクロアレイにヒントを得た「化合物アレイ」の研究に着手し、化合物固定化技術を改良し、現在の化合物アレイによるスクリーニングにつながっている。

第2期中期計画（2008-13年）で発足した基幹研究所の主要な柱として、ケミカルバイオロジー研究領域（領域長：長田裕之）が設置された。フロンティア研究システムから谷口直之（システム糖鎖）、中央研究所から長田（ケミカルバイオロジー基盤）と吉田稔（ケミカルゲノミクス）がグループディレクターとして参画した。

2007年に基礎科学研究課題として採択された「ケミカルゲノミクス研究」（代表：吉田稔、チームリーダー：吉田（リガンド探索）、袖岡幹子（リガンド創製）、小嶋（リガンド生物学）、Charles Boone（リガンド標的））がケミカルゲノミクス研究グループとして基幹研究所の発足とともにケミカルバイオロジー研究領域の一翼を担った。

本領域では、生命現象の特徴を利用した独自の探索系を構築し、整備された化合物ライブラリーを利用して阻害剤探索を行う研究が中心となった。化合物ライブラリーに収められた生物活性物質を、薬剤やバイオプローブとして活用するためには、化合物の作用を明らかにすることは不可欠であり、中でも標的分子同定は最も重要な過程の一つである。ケミカルバイオロジー研究基盤施設では、化合物アレイでも用いられている光親和型固定法を利用した化合物ビーズを用いて、直接標的にタンパク質と化合物の結合を検出する方法に加え、化合物の作用に応じて引き起こされる細胞の形態やプロテオームの変化によって、化合物の標的分子を推定するプロファイリング法であるMorphoBaseやChemProteoBaseなどの独自の手法を開発した。

また、ケミカルゲノミクス研究グループでは、分裂酵母全ORF、分裂酵母破壊株、出芽酵母遺伝子破壊株、出芽酵母遺伝子コレクションを利用した網羅的な薬剤標的的同定システムの開発を行った。これらの手法を組み合わせることによって、標的が知られていない新規な化合物の標的分子を明らかにしてきた。

システム糖鎖グループでは、糖タンパク質の構造と



図2 ケミカルバイオロジー研究棟

機能の解明に焦点を絞り、膜受容体糖鎖を介したシグナルの異常と疾患の発症機構の解明、また、遊離糖鎖の持つ新しい代謝機構や糖タンパク質の品質管理機構での意義、糖タンパク質糖鎖の高次構造と分子認識機構を解明した。

ケミカルバイオロジーの国際共同研究も活発化し、マックスプランクの分子生理学研究所、韓国生命工学研究院KRIBB、マレーシア科学大学USMとの連携研究室を相手側と理研側の双方に設置し、人材交流が活発に行われた。理研側の受け皿は、後にグローバル研究クラスターの傘下に置かれた。

第3期中期計画（2013-18年）に移行する際に、基幹研究所が発展的解消となり、ケミカルバイオロジー研究領域のメンバーは環境資源科学研究センター、グローバル研究クラスターに分散した。

エピジェネティクス研究

2012（平成24）年当時、理研のライフサイエンス分野には、ILsと七つの研究センター（BSI、IMS、CDB、QBiC、CLST、BRC、CSRS）が存在していた。理研の総合力を生かすためには、これらの異なる組織間の連携研究を進展させることが必須であるとの考えから、理事会主導で「階層・分野を越えて生命の高次機能の解明をめざす連携研究課題」が公募された。その結果、エピジェネティクス制御（代表：眞貝洋一主任研究員）、4D細胞計測（代表：中野主任研究員）、個体レベルシステムバイオロジー（代表：上田泰己CDBグループディレクター）の三つのプロジェクトが採択され、2013年度開始の5年プロジェクトとして開始された。これらの三つのプロジェクトでは、ILsのメンバーに加えて、六つないしは七つのセンターのメンバーも参加して、連携を重視して研究が行われた。

このうち、エピジェネティクス制御研究「エピジェネティクス制御システムからの高次生命機能の理解」では、以下のような研究体制で研究が進められた。

- 分子メカニズム：眞貝（ILs）、石井俊輔（ILs）、平野達也（ILs）、中川真一（ILs）、岩崎信太郎（ILs）
- 環境応答・疾患：古関明彦（IMS）、丹羽仁史（CDB）、平谷伊智朗（CDB）、吉川武男（BSI）、糸原重美（BSI）、小倉淳郎（BRC）、関原明（CSRS）
- 化合物・プローブ：吉田稔（ILs）、袖岡幹子（ILs）
- 情報・構造：工樂樹洋（CDB）、二階堂愛（ACCC）、梅原崇史（CLST）、蓑田亜希子（CLST）

さらにエピジェネティクス研究が進展し、多くの疾患発症にもエピジェネティクス制御が関与することが明らかになり、エピジェネティクスと疾患との関連に絞った理研横断型研究「疾患予防、治療に向けたエピジェネティクス生命工学研究」が2015年度の概算要求に申請され、認められた。そして、2015年度から、この理研横断プロジェクト（代表：眞貝主任研究員）が、下記の体制でスタートした。

- 環境因子に対するエピゲノム応答の実体の解明の研究：眞貝（ILs）、石井（ILs）、糸原（BSI）
- エピゲノム変化と生命機能の関係に関する研究：平谷（CDB）、丹羽

(CDB)、松崎文雄 (CDB)、藤原裕展 (CDB)

- 研究基盤や阻害剤開発：二階堂 (ACCC)、工樂 (CLST)、岡田眞里子 (IMS)、蓑田 (CLST)、梅原 (CLST)、小倉 (BRC)、袖岡 (ILs/CSRS)
- 疾患機序解明に向けた研究：山本一彦 (IMS)、大野博司 (IMS)、古関 (IMS)、加藤忠史 (BSI)、吉川 (BSI)、内匠透 (BSI)、若菜茂晴 (BRC)

細胞内膜交通におけるタンパク質選別の分子機構の解明

真核生物の細胞内では、膜に囲まれたさまざまな細胞小器官が異なる細胞機能を分担し、またその間を、タンパク質をはじめとするさまざまな物質がダイナミックに輸送されている。この過程を膜交通とよぶ。DNAの遺伝情報に従って新たに合成されるタンパク質のうち30-40%は、まず小胞体に運び込まれ、引き続きそれぞれの定められた運命に従って、機能すべきさまざまな細胞小器官へと送られていく。膜交通に関わる細胞小器官の中で、ゴルジ体は小胞体で合成が完成したタンパク質を受け取り、さまざまな糖修飾などを加え、さらに次の目的地へと送り出す選別輸送ステーションの役割を担っている。

中野生体膜研究室（主任研究員：中野明彦）では、膜交通の輸送過程の中でも、小胞体からゴルジ体へ向かう過程とゴルジ体の中を通過する過程に注目し、輸送される積荷タンパク質と留まるレジデントタンパク質の選別機構の研究を進めた。特に、小胞体からゴルジ体行きの輸送小胞COPII小胞が形成されるメカニズムについては、低分子量GTPase Sar1に注目し、プロテオリポソームを用いた完全再構成系を構築して、Sar1によるGTPの加水分解が、積荷の選択とレジデントの排除に重要であることを明らかにした。

一方で、生きた細胞内での現象を正確に理解するためには、ライブイメージングが極めて有効な手段になる。中野生体膜研究室では、蛍光顕微鏡にレーザー高速共焦点スキャナと高感度検出系を組み合わせたシステムを構築し、ゴルジ体内の積荷輸送のメカニズムに関する大論争に挑戦した。酵母のゴルジ体を2種類の異なる蛍光タンパク質で標識し、その色が時間とともに変化することで、すでに述べたように、ゴルジ体の槽成熟モデルが正しいことを証明した。この細胞生物学の教科書を書き換えた研究 (Matsuura-Tokita et al. *Nature* 2006) は、Achievements at RIKENの研究成果の一つにも選ばれている。

中野生体膜研究室で開発されたライブイメージング顕微鏡技術は、時空間分解能の限界を次々に打ち破り、SCLIM (Super-resolution Confocal Live Imaging

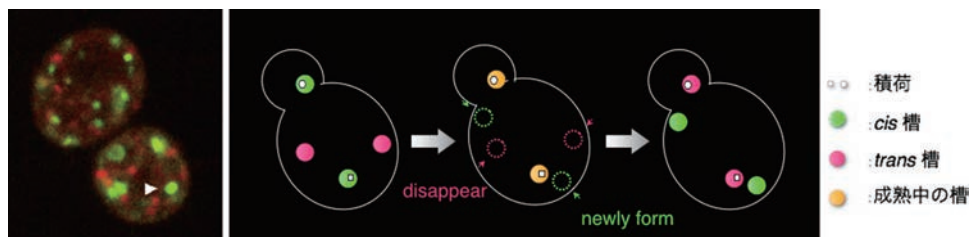


図3 ゴルジ体内のタンパク質輸送が槽成熟により起こることを、酵母細胞のライブイメージングで証明。

Microscopy) と名付けられた。現在は光量子工学研究領域の生細胞超解像イメージング研究チーム (チームリーダー: 中野) に引き継がれて、さらに進化を遂げている。

脂質の可視化

脂質は細胞膜の主要構成成分であるとともに、エネルギーの貯蔵の重要な形態である。細胞内の脂質を可視化することは脂質の機能を知る上で必須のプロセスであるが、タンパク質の可視化技術に比べ、脂質の可視化は技術的な困難を伴うため遅れている。小林脂質生物学研究室 (主任研究員: 小林俊秀) は、特定の脂質や脂質集合体を見分けるタンパク質、ペプチド、低分子化合物を開発し、それらをプローブとして用いることで、ナノメートルレベルでの脂質の分布、生きた細胞での脂質の動態を明らかにした。

スフィンゴミエリンは動物細胞の主要脂質であり、膜を介する情報伝達、膜輸送やウイルス、バクテリアの感染等幅広い事象に重要な役割を果たしていると考えられている脂質ラフトの中心的な成分である。小林脂質生物学研究室は、シマミミズの毒素タンパク質であるライセニンがスフィンゴミエリンのクラスターを特異的に認識することを明らかにし (2004 (平成16)、2015年)、無毒化したライセニンをスフィンゴミエリンクラスターのプローブとして用い、脂質ラフトの不均一性を示した (2005年)。

さらに超解像顕微鏡と無毒化ライセニンを併用することで、スフィンゴミエリンクラスターは細胞膜脂質二重層の外層に局在し、その裏側にはホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸 (PIP₂) のドメインが存在すること、スフィンゴミエリンクラスターはPIP₂クラスターを形成させることで細胞分裂を制御していることを、明らかにした (2012年)。この発見は、イノシトールリン脂質シグナルと脂質ラフトシグナルが、脂質相互作用を通して結び付いていることを示している。

脂質ラフトはスフィンゴ脂質とコレステロールとの複合体と定義されるが、脂質ラフトを可視化することは極めて難しく、脂質ラフトの存在を疑問視する研究者も多い。小林脂質生物学研究室は、スフィンゴミエリンとコレステロールの複合体に特異的に結合するタンパク質を食用キノコのマイタケから同定し、ナカノリ (中乗り (筏乗り、木曾の中乗り)) と名付けた (2017年)。ナカノリを用いることで脂質ラフトの可視化が容易に行えるようになり、インフルエンザウイルスが脂質ラフトの辺縁部から出芽すること、またナカノリは出芽を抑えること等が明らかになった (2017年)。

小林脂質生物学研究室では特定の脂質に結合するタンパク質だけではなく、脂質集合体の形態を変化させるタンパク質の同定も進めた。このようなタンパク質の一つ、ホスホリパーゼCベータ1 (PLCβ1) は、PIP₂を特異的に分解する酵素だが、このタンパク質が酵素活性とは独立に、ホスファチジルエタノールアミン (PE) が特異的に人工膜をチューブ状に変形することを見いだした。PLCβ1、PE共に脂質ラフトの一つの形態であると考えられる膜の陥入構造、カベオレに

濃縮されている。小林脂質生物学研究室の研究からPLC β 1はカベオレの形成に重要であることが明らかになった（2016年）（図4）。

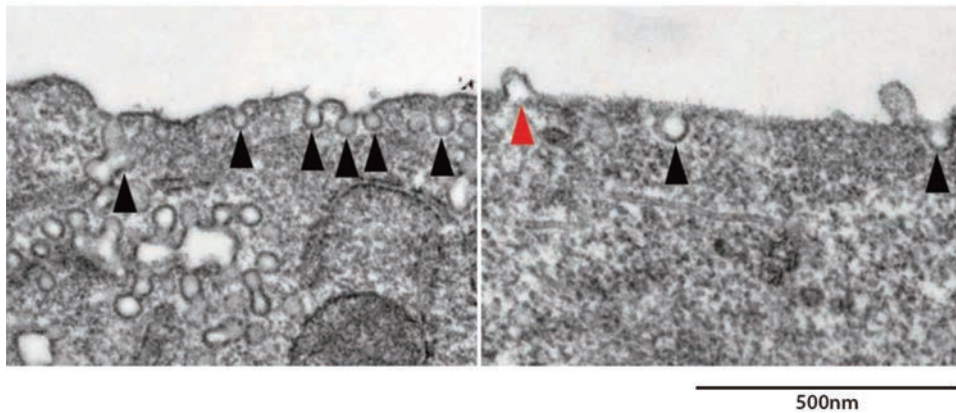


図4 形質膜の特徴的な陥入構造であるカベオレ（左図、黒矢印）は、PLC β 1を欠損することで減少するとともに突出構造へと変化する（右図、赤矢印）。

核-細胞質間輸送：輸送経路の発見とその機能同定

真核生物では、転写や複製などの遺伝子機能の場（細胞核、以下、核）とタンパク質合成の場（細胞質）が核膜によって隔てられている。そのため、核と細胞質の間では絶え間ない情報分子の交換が核膜上の核膜孔複合体を通して行われている。このプロセスを担う核-細胞質間輸送は、遺伝子発現などの細胞核機能制御の要であり、細胞の恒常性維持や外界の刺激応答に必要不可欠である。今本細胞核機能研究室（主任研究員：今本尚子）では、核-細胞質間輸送のメカニズム解明に取り組み、新しい輸送経路の発見とその機能解析を進めることで、この研究分野の発展に深く貢献した（図5）。

細胞質で合成される多くのタンパク質の中で、細胞核の中で働く核タンパク質だけが選択的に核に輸送されることが、人為的に初めて証明されたのは1978（昭和53）年で、日本研究者の功績である。その後、1985年に核局在化シグナルが発見され、1995年にそのシグナル配列を認識する運搬体分子Importinが発見された。今本はImportin発見者の一人である。今本細胞核機能研究室は、Importinファミリーが担う核-細胞質間輸送の分子メカニズム解明に貢献しながら、細胞に存在する輸送経路の多様性という問題に目を向けていった。

細胞分化、細胞老化、細胞がん化、細胞ストレスで機能変化する核-細胞質間輸送経路を調べていくと、ストレスを受けた細胞の中で働く核-細胞質間輸送経路が、正常時のそれと根本的に違うことが分かった。今本細胞核機能研究室は、細胞がストレスを受けると、それまでよく解析されていたImportinが担う輸送の効率が低下するのに対し、Hikeshi（火消し）と名付けた運搬体分子が担う輸送が新たに駆動することを見

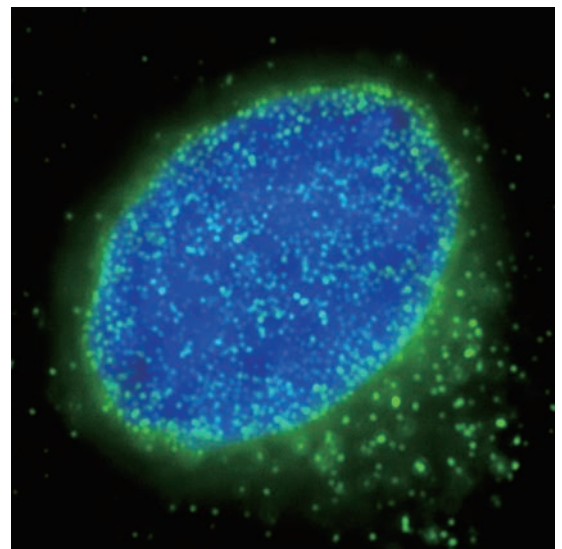


図5 核-細胞質間流通の場：核膜孔複合体 緑：核膜孔 青：DNA

つけた（2012年）。Hikeshiの分子名は、“細胞の熱ストレスダメージ（火事）を鎮める”機能に由来する。Hikeshiが欠損すると細胞老化が誘引され、Hikeshi変異はヒト遺伝子性疾患を誘引する。Hikeshi欠損マウスは致死になるなど、Hikeshiは高等真核生物の生命維持に重要な役割を果たすことが判明し、これまで知られていなかった新たな細胞機能制御のしくみの存在が示された。

ヒト細胞には20種類以上のImportinファミリーが存在するが、それぞれが担う輸送経路の細胞機能は明らかにされていなかった。今本細胞核機能研究室は、ハイスループット基質同定系を樹立することで、ヒト細胞が構成する全てのImportin輸送経路の基質候補を初めて同定した（2017年）。同定した基質タンパク質を輸送経路間で直接比較することで、Importin輸送経路それぞれの特徴を捉えることに成功した。この成果により、輸送に続く核内反応の解析が進み、輸送調節による細胞制御のメカニズムの解明が、さまざまな細胞プロセスで進むと期待できる。

染色体構築の分子メカニズムの解明

ヒト細胞では全長2mに達するDNA分子が直径わずか10 μ mほどの細胞核の中に収められている。さらに驚異的なのは、46本のDNA分子はこの狭い空間の中で倍加し、その絡み合いを解きながら、二つの娘細胞に正確に分配されなければならない。この分裂期のDNAの分配を担う細胞内装置が染色体である。平野染色体ダイナミクス研究室（主任研究員：平野達也）は、分裂期の染色体がいかんして構築され分離されるのか、その過程は細胞周期においていかんして制御されているのか、という問題に取り組んでいる。

分裂期染色体の構築と分離において中心的な役割を果たす因子が、コンデンシンとよばれる巨大なタンパク質複合体である。コンデンシンは、平野自身がアメリカのコールドスプリングハーバー所属時の1997（平成9）年、アフリカツメガエル卵の抽出液から世界に先駆けて発見した。その後の解析から、コンデンシンはあらゆる真核生物に保存されているばかりでなく、多くの原核生物においても染色体の構築と分離に関わっていることが明らかとなっており、その生体内機能と分子メカニズムは、世界中の研究者によって盛んに研究されている。

多くの真核細胞は2種類のコンデンシン複合体（コンデンシンIとII）を有し、それぞれが五つのサブユニットから構成される複雑な分子マシンである。理研着任後（2006年-）は、多彩な材料とアプローチ（生化学・細胞生物学・遺伝学・構造生物学）を駆使して、コンデンシンIとIIの構造と機能を探ってきた。両者は細胞周期の過程で異なる制御を受け、重複する機能に加えてそれぞれに固有の機能を持つことが明らかとなってきた。また、コンデンシンIを含むわずか6種類の精製タンパク質因子から、試験管内に染色体を再構成できることを示したばかりでなく、ヌクレオ

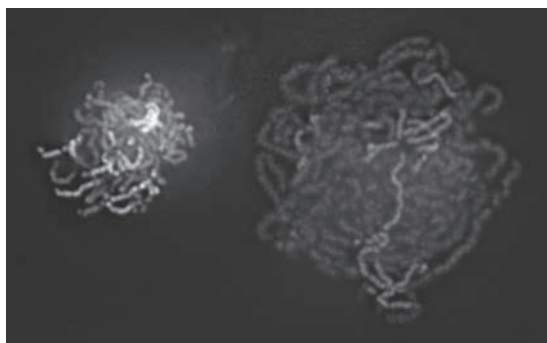


図6 ヌクレオソームを有する通常の染色体（左）とヌクレオソームを持たない染色体（右）。いずれの場合においても、染色体の構築においてコンデンシンが必須の役割を果たす。

ソーム（染色体を作る上で一番の根本にあると考えられてきた構造）が形成されない条件においても、コンデンシン依存的に染色体様の構造を構築できることを見いだした（図6）。これらの成果は、染色体研究における金字塔とよぶことのできる成果である。今後、複雑な分子マシーンとしてコンデンシンが働くメカニズムの解明が求められる。一方、コンデンシンの変異やその制御異常は、リンパ腫の発症や小頭症との関連も見いだされており、一連の研究は基礎生物学ばかりでなく、臨床医学との接点も多い。

細胞内情報処理機構の1分子解析

生命の基本単位である細胞が外来刺激に対して示すさまざまな応答は、複雑な細胞内情報処理反応ネットワークによって制御されている。発生における細胞の分化、細胞増殖速度の制御、単細胞生物や免疫細胞が餌や侵入物に対して起こす捕食運動、さらに細胞のがん化や遺伝病の発症などにおいても、細胞内情報処理反応ネットワークが働いている。佐甲細胞情報研究室（主任研究員：佐甲靖志）では、この反応ネットワークの中で、個々の情報処理タンパク質分子がどのようなしくみで働いているのか、たくさんの分子反応がどのように協調してネットワークの入出力応答を生み出しているのかを研究してきた。その主要な方法は、生きた細胞の中でのタンパク質1分子計測・分子反応解析技術であり、研究室で独自に開発してきた技術である。

タンパク質分子反応メカニズムの詳細を明らかにするには、反応に伴う分子の構造や分子間相互作用の変化、あるいは分子反応の時間経過などを定量的に計測し、それらを化学反応速度論モデルを使って数理解析する必要がある。また、個々の分子反応が組み合わさって起こるネットワークの応答を理解するには、速度論モデルを連立微分方程式として扱い、ネットワーク動態を計算する。そのような数理解析を実行するには、基本となる反応モデル式の形や式中の反応定数の値が必要であるが、生きている細胞のように複雑で変化する場合の中で、個々の反応を精度良く計測する方法はこれまでなかった。1個の分子の位置や状態変化を追跡すれば、例えば運動からは輸送速度や拡散係数の値が、分子間相互作用の時間分布からは反応速度定数の値が求められる。

研究室では細胞膜や細胞質といった細胞内のさまざまな場所での1分子計測を可能にし、計測結果を定量解析する方法を考案した。その結果、例えば細胞外か

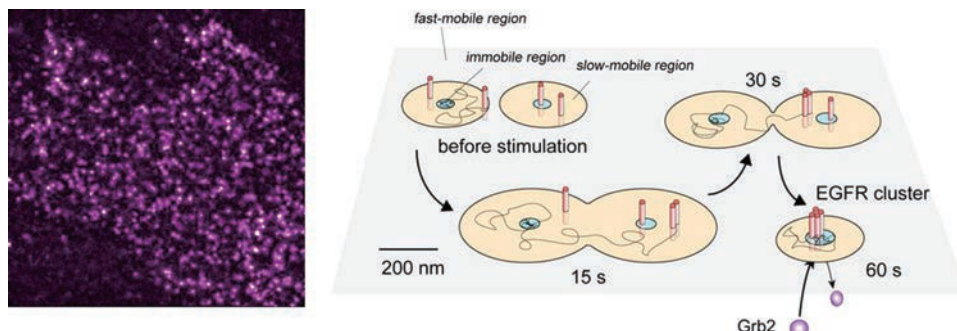


図7 細胞膜上に分布する上皮成長因子受容体の1分子画像と情報処理反応プロセスの模式図

らやってきた上皮成長因子（細胞が分泌する小タンパク質）が、細胞膜の受容体タンパク質に結合し、受容体タンパク質の運動や会合状態が変化して、細胞内タンパク質へ情報を伝える過程を詳細に追跡することができ、数分子の受容体の会合体形成が、重要な応答制御過程であることが初めて明らかになった（図7）。さらにその下流のいろいろなタンパク質の活性制御には、タンパク質分子の構造変化がスイッチ的な役割をして誤信号の発生を防いでいることも分かった。細胞内の1分子計測技術は、遺伝病変異体の動態異常の解析や薬理学の作用点解析にも有用であり、そのような方向を目指した研究も始まっている。

生命現象に対する数理的解明

生命科学において、遺伝子や生体分子の働きの解明は目覚ましく進み、その情報量の増加はとどまることを知らない。現在では、さまざまな疾病が遺伝子の働きの異常として理解できるようになり、その理解に基づいた新しい治療法も実現され始めている。望月理論生物学研究室（主任研究員：望月敦史）では、増加し続ける生命情報を処理し、複雑なシステムに統合的な理解を与えるために、数学や計算機シミュレーションなどの理論的手法を用いて、生命現象に取り組んでいる。理論的手法を用いることで、複雑に見えるシステムに対しても、それを支配する単純で本質的な法則を導くことができる。望月研究室は、実験生物学者との共同研究を積極的に進めており、予測検証の繰り返しによって展開する、新しい生物学の構築を目指している（図8）。

特にここ数年の特筆すべき成果として、ネットワークシステムの構造理論の構築が挙げられる。さまざまな生命現象が、多数の生体分子が互いに相互作用し合

Research activity of Theoretical Biology Laboratory

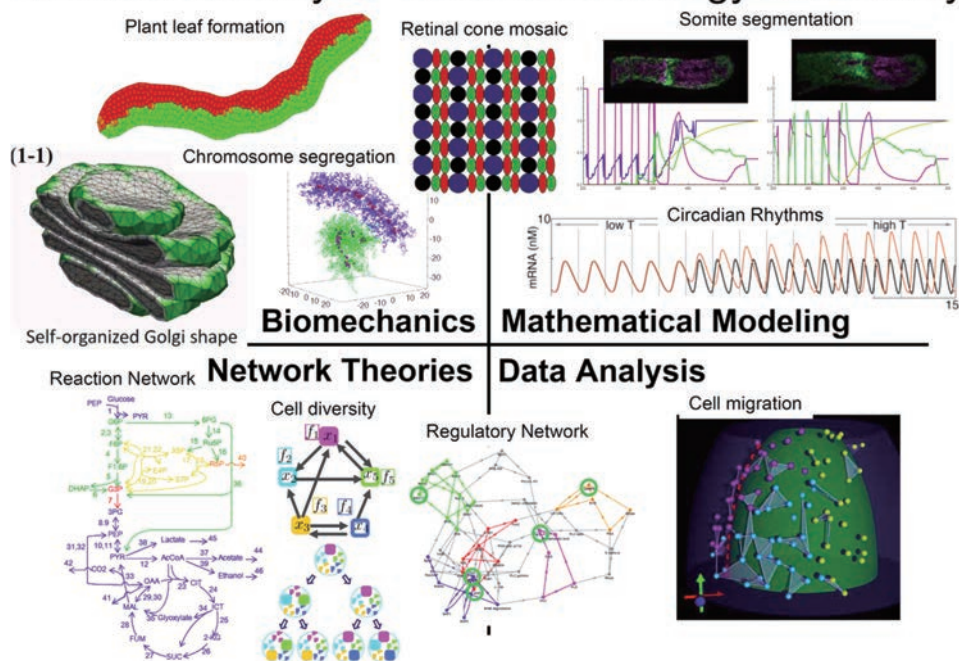


図8 理論生物学研究室の研究テーマ

う複雑なネットワークに支配されていることが明らかとなってきた。それらネットワークに基づく、システム全体のダイナミクスから、発生や生理機能などの生命らしい振る舞いが生まれると考えられている。これに対し望月研究室では、ネットワーク構造だけから力学的性質を予測する新しい数理論を開発し、生命現象の解明と数理論の発展に貢献している。

遺伝子ネットワークは、遺伝子間の制御関係、すなわち微分方程式の変数の依存関係を示している。これに対して望月研究室は、制御ネットワークの構造だけから、一部の重要な分子を決定できる数学理論、Linkage Logicを、初めて構築した。この理論は、ネットワークの構造だけから決まるFeedback vertex set (FVS) を観測／制御することで、システム全体のダイナミクスを観測／制御できることを保証する。さらに実験生物学者との共同研究により、実際の生物種の細胞分化ネットワークを用いて、実証がなされつつある。

化学反応が連鎖的につながるネットワーク全体のダイナミクスから細胞の生理機能が生まれ、さらに酵素の量や活性が変化することで機能の調節が行われるのだ、と考えられている。望月研究室は、酵素活性が変化したときのシステムの定性的応答を、化学反応ネットワークの構造だけから予測する数理論、Structural Sensitivityを構築した。そして化学反応系の応答範囲を決める数学的法則、「限局則」を発見した。ネットワーク中の部分構造に含まれる、分子、反応、ループ構造の数が算術式： $(\text{分子数}) - (\text{反応数}) + (\text{ループ数}) = 0$ を満たしていると、その部分構造の内部に与えられた摂動の影響はその内部のみにとどまり、外部には伝わらない。ネットワークの部分構造だけで化学反応系の振る舞いを決定できる「限局則」は、生命システムを解明する上で強力な手段となり得る。

その他、哺乳類の左右性を安定して作り出す遺伝子制御メカニズム、植物における平坦葉形成を実現する仮説の数理的検証、細胞内のオルガネラ構造の形態形成など、さまざまな生命現象に対し、数理モデルを用いた解明を進めている。

紫外線により発症する皮膚がんを防ぐDNA修復のしくみの解明

生命の設計図ともよばれるDNAは、われわれの身体を構成するほぼ全ての細胞に存在し、遺伝子としての機能やその調節に最も重要な働きをしている化学物質である。したがってDNAの保存と複製は種の存続を保証するために必須の過程であり、DNAの複製がどのような機構で正確に、しかも細胞の分裂と共役して行われているのか、またDNA上の損傷はどのような機構で修復され、遺伝情報が正確に子孫に伝えられていくのかといった問題を解決することは、生物学の基本課題である。さらにそれと関連して、細胞増殖がどのようなしくみで調節されているのかということを知ることは、細胞のがん化・分化・老化・再生などの高次の生命現象を理解する上で極めて重要である。

花岡細胞生理学研究室（主任研究員：花岡文雄）では、主として生化学的手法により、ヒトやマウスなど哺乳類細胞のDNAの複製と修復の機構を研究し、数々の新知見を得た。中でも高頻度で皮膚がんを発症するヒト遺伝病の一つである色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum：XP）の患者細胞を用いたDNA

修復の研究から、大きな成果を上げた。

XPにはAからGまでの七つとそれらとは性質の異なるバリエーションという八つの相補性群（細胞融合でお互いにそれぞれの欠損を補うことができる）が存在し、XP-A-G群は紫外線によるDNA損傷などの比較的重度な損傷を取り除いて埋め戻す「ヌクレオチド除去修復（nucleotide excision repair : NER）」という反応に欠損がある。それぞれの相補性群の原因遺伝子やその遺伝子産物の分離・同定を巡って世界中で激しい競争が行われた。

花岡細胞生理学研究室では、試験管内で生細胞のNER反応を忠実に反映する無細胞系を構築し、その系を用いてXP-C群細胞で欠損しているタンパク質複合体の精製に世界で初めて成功した（1994〈平成6〉年）。NERには転写と共役して起こる反応（transcription-coupled NER : TC-NER）と、転写とは共役せずゲノム全体で起こる反応（global genome NER : GG-NER）の2種類が存在する。XPの8相補性群のうち、C群とE群の細胞だけがGG-NERに関与していることが明らかになっていた。TC-NERでは転写の主役であるRNAポリメラーゼがDNA上の損傷を見つけるが、GG-NERでは転写が関与しないので、おそらくXPCタンパク質とXPEタンパク質がGG-NERでの損傷の認識に関与しているであろうと予想した。精製タンパク質を用いた実験からこの予想の正しさが示されたが、これら二つの損傷認識タンパク質の役割分担は不明であった。

ちょうどそのころ、国内の別の研究室で、XPEタンパク質が細胞内ではユビキチン・リガーゼ複合体を形成しているとの報告がなされた。そこで紫外線損傷DNAとXPC複合体とXPE複合体を試験管内で反応させたところ、次のようなこ

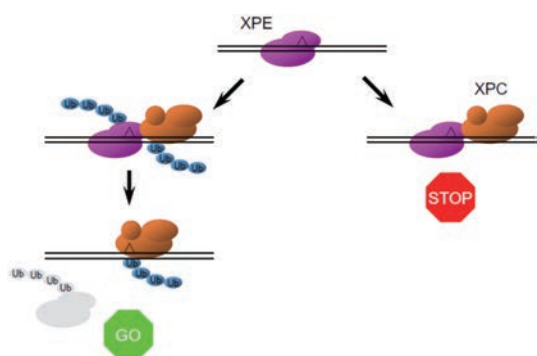


図9 紫外線損傷を修復する反応の初期段階 XPE複合体が持つユビキチン・リガーゼが自分自身およびXPC複合体をユビキチン化し、それによって図左側のように修復反応が先に進む。図右側のようにユビキチン化が起こらない場合は修復反応は停止する。△は紫外線損傷を、Ubはユビキチンを表す。

とが分かった。まずXPE複合体が紫外線損傷DNAに結合する。そこにXPC複合体が来るとその中でXPCタンパク質がXPE複合体によってユビキチン化され、同時にXPEタンパク質自身もユビキチン化される。ユビキチン化されたXPEはプロテアソームによって分解されるのに対し、ユビキチン化されたXPCは分解されず、損傷DNAに強く結合する。こうして、XPE複合体からXPC複合体へのスイッチが起きて、その後のGG-NER反応が進行するという図式が描かれた（2005年）（図9）。この反応メカニズムを利用して、DNA修復反応を抑制したり促進したりする薬剤を見つけ、がんの治療に役立てる可能性が見えてきた。

相同DNA組換えの分子基盤と活用

ヒトの子はヒトであるが、ヒトとサルは共通の祖先を持つという。この遺伝と進化は、ヒトでは全長1mにもなる鎖状のDNA分子に記録されたゲノム情報の安定性と変化の現れだといえる。ゲノム情報は二重鎖DNAの塩基対A-T、G-Cで結び付いた一対の相補鎖、それぞれに二重に記録されている。相同組換えは、相補鎖を修復鋳型にできない二本鎖切断のような傷を、同じ配列を持つ別の二重

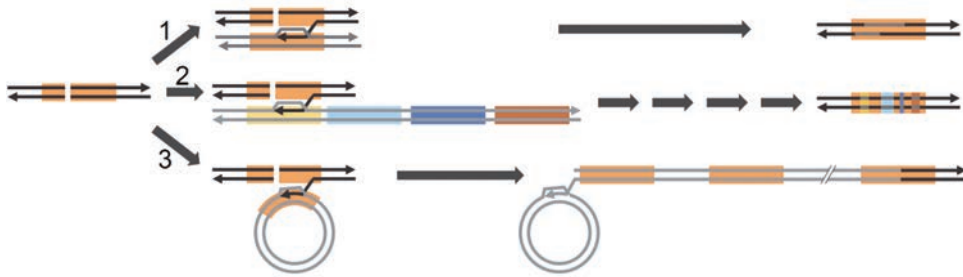


図10 相同組換えの多様な結果。DNA二本鎖切断（または一本鎖DNAギャップ）で始まる相同組換えは、1. 同じ配列と組換えてDNA二本鎖切断の正確な修復；2. 多形を持つ繰り返し配列と組み換えることを繰り返して、多様な新遺伝子創出；3. 環状DNAを鋳型にしてそのコピーの多量体合成を行う。それぞれの中央が、ヘテロ二重鎖（黒線とグレー線の対）を持つ組換えの中間体。その3'端（矢頭）から鋳型DNAの配列を鋳型として修復DNA合成で切断部位の配列を回復する。1、2ではやがて合成された部分が鋳型からはずれ、二本鎖切断の相手にアニールして二本鎖切断が解消する。3では、このDNA合成がいつまでも続き、合成されたDNA鎖の相補鎖も合成される。

鎖DNAを鋳型として修復して、ゲノム情報の変化を防ぐ（図10の1）。一方、相同組換えは、両親それぞれから受け継いだほとんど同じだが少し異なるDNA間にも働き、遺伝情報を多様化することで、環境変化への適応を促す。

全生物が行う相同組み換えのほとんどがRecA型組み換え酵素を必要とする。この酵素は同じ配列を持つ一本鎖DNAと二重鎖DNAとの間で相補配列を見つけて塩基対の相手を切り替える反応を触媒する。その結果、ヘテロ二重鎖という組み換え中間体ができる。

RecAタンパク質の組換え酵素機能の発見に始まり、バイオデザイン研究（1990-2000年）の下で培った相同組換えの研究は、遺伝生化学研究室、遺伝制御科学研究室、同特別研究ユニット（主任研究員・上席研究員・ユニットリーダー：柴田武彦）で15年間展開された。主要な成果を上げると、大きく三つに分類できる。

(1)酵母を対象にクロマチン構造の再編を介した組換え開始制御の解明を進めた。その知見を基に、動物細胞の多形を持つ繰り返し配列間の組換えを薬剤で必要に応じてON、OFFすることで、細胞増殖のほんの数世代の間に、新しい機能を持つ多様な遺伝子を創り出すことを実証した（図10の2）。この方法で免疫抗体遺伝子のレパートリーを創り、これまで生体の免疫寛容機構によって原理的に手に入らなかった抗体を培養細胞で自在に迅速に作るADLib技術を実現した（2005年〈平成17〉）。これは理研ベンチャー初の上場企業を生み出した（2011年）。

(2)酸素呼吸で細胞のエネルギー源であるATPを作るミトコンドリア（mt）は、通常一細胞当たり数十から数千コピーのゲノムDNAを持ち、加齢に伴い変異で不均一になる（ヘテロプラスミー）。ところが、新生児などでは一つの細胞、また全身で全てのmtDNAが同一の塩基配列を持つよう（ホモプラスミー）にリセットされている。mtDNA組換え変異体を初めて酵母から分離して始まった研究は、意外な成果を得た。組換え酵素によるヘテロ二重鎖形成で、環状二重鎖DNAを鋳型にしてmtDNAの連続複製が始まり、多数の同一配列のコピーが一列に連なったDNAが合成されることを明らかにした（図10の3）。その多数の

ゲノムコピーを載せたmtDNAを子孫細胞が受け取ることで一気にホモプラスミーを回復するしくみと、それを誘導する機構を、世界で初めて明らかにした(2007、2009年)。この研究は、吉田化学遺伝学研究室(主任研究員:吉田稔)へ移籍した研究者によって進められ、最近、ヒトmtDNAが酵母と同じしくみでホモプラスミー化すること、その制御系に介入することで、人為的にヘテロプラスミーのヒトmtDNAをホモプラスミー化することに成功した(2016年)。これは抗老化など、mtDNAが鍵を握る医療分野での基幹技術になる。

(3)組換え酵素のしくみと機能の解明を進め、組換え酵素にはRecA型、mt型、ウイルス型という特性も分子構造も異なる型があり、しかし共通の機構でヘテロ二重鎖形成が触媒されることを明らかにした(2009年)。この機構が特定のタンパク質の構造ではなくDNAに特有な分子構造に頼っていることから、ゲノムの安定性と変化は、DNA固有の分子特性の反映であることが初めて示された。

遺伝情報の多元的制御

生命の基本的特質として多様性があるが、その基盤にはゲノムDNAや遺伝子発現の多様性がある。ゲノムDNAは組換えや変異により多様化する。また、DNAだけによらないソフトな遺伝であるエピゲノムや、遺伝子以外の部分から生成するノンコーディングRNAによって、複雑で多様な遺伝子制御が可能になっている。太田遺伝システム研究室(准主任研究員:太田邦史)では、このような多元的な遺伝制御の仕組みを研究し、その人為的な制御の可能性も追求してきた。

ゲノムDNAには組換えを起こしやすい場所があり、組換えホットスポットとよばれている。このホットスポットの形成機構を調べていくうちに、ゲノムDNAに結合して高次構造を作り上げているクロマチンが、重要な働きをすることを発見した。さらに、クロマチン構造の変化を誘発するしくみとして、クロマチンを構成するヒストンというタンパク質にアセチル基などが結合し、変化のための目印(ヒストン修飾)が導入されていることを明らかにした。この研究成果は現在では世界の常識となっているが、その先駆けとして成果を発表することができた。

ヒストン修飾が組換え活性と関連することを見いだしたので、免疫細胞でヒストン修飾を薬剤処理によって亢進し、獲得免疫を担う抗体遺伝子座の再編成への影響を調べた。その結果、ヒストン修飾の調節によって抗体遺伝子を人工的に多様化できることが分かった。この現象を用いて、試験管内で多様な抗体を産生する免疫細胞の集団を生み出すことに成功した。さらに、その中から短期間で任意の物質に対して特異的に結合する抗体を作る技術「ADLibシステム」を構築した。この技術をもとに抗体医薬や診断薬を開発する理研ベンチャー(2011年東証マザーズに上場)を設立し、実際に企業を通じて診断薬などの創出に活用された。

組換えホットスポットはタンパク質をコードしない領域(非コード領域)に存在する。その研究において、遺伝子領域の上流非コード領域から遺伝子に向かって合成される長鎖のノンコーディングRNAを見いだした。環境変化により細胞

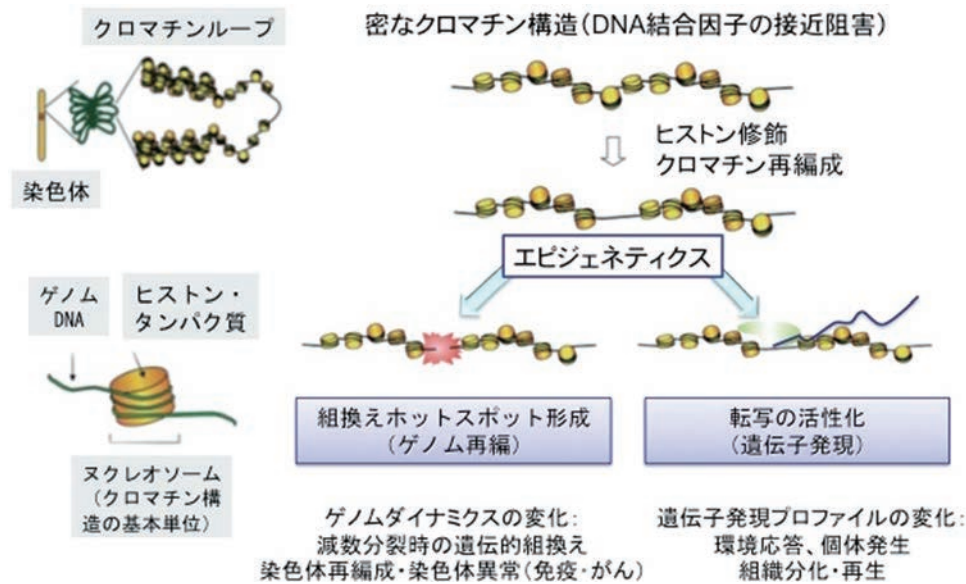


図11 局所クロマチン修飾を介したDNA再編成と遺伝子発現制御

内でこのRNAが合成されると、その領域に限定してクロマチンの修飾や再編成が起こり、下流の遺伝子の強い活性化が起こることを発見した。この成果は、長鎖ノンコーディングRNAを介した遺伝子活性化機構として最初期の発見の一つとなった（図11）。

ゲノムDNAの再編成を人工的に促進する実験系を構築した。これにより、短時間でさまざまな表現型を有する酵母や植物を獲得することに成功した。この系を用いて人工ゲノム進化実験を行っている。

これら一連の仕事は、生命情報の多元的制御に関する科学領域の創成に結実しつつある。

環境要因によるエピゲノム変化とその遺伝

ゲノム上の多くの遺伝子DNAから、いつ、どの細胞で、どのくらいの量のmRNAが合成されるかは、生命現象の根幹であり、その制御は転写因子により担われている。石井分子遺伝学研究室（主任・上席研究員：石井俊輔）は、がんなどの疾患や発生・分化の鍵となる転写制御因子を同定し、解析してきた。その一つがATF2ファミリー転写因子である。遺伝子のDNA配列により規定される遺伝学は、メンデルの法則をよく説明でき、メンデル遺伝学とよばれている。またダーウィンによる進化の自然淘汰説も、DNA配列の変異を基に議論されてきた。

一方、ある種の環境による形質変化は、DNA変異を伴わないにもかかわらず、遺伝することが見いだされ、多くの研究者の興味を集めてきた。これはこの現象が、メンデルの法則に従わず、ラマルクによる獲得形質の遺伝に似た面を有するためである。多くの研究から、この現象には、DNAが巻き付くヒストンやDNAのメチル化などの化学修飾による制御（いわゆるエピジェネティック制御）が関与することが分かってきた。さまざまな環境要因によって、エピゲノム状態（ヒストンやDNAの化学修飾状態）がどのように変化するのは、この現

象の根幹の一つであるが、ATF2ファミリー転写因子は、この過程で重要な役割を果たすことが分かってきた。

ATF2ファミリー転写因子の特徴は、さまざまなストレスによりストレス応答性リン酸化酵素p38でリン酸化されることである。ストレスがない時には、ショウジョウバエATF2 (dATF2) と、動物のATF2ファミリー転写因子の一つATF7は、ヒストンH3K9メチル化酵素を標的遺伝子に運び、固いヘテロクロマチン構造を作り、転写を抑制状態に維持している。ショウジョウバエへの熱ショックストレス、マウスへの社会的分離ストレスや病原体感染などにより、dATF2/ATF7がリン酸化されると、dATF2/ATF7とヒストンH3K9メチル化酵素はクロマチンから遊離し、その結果、H3K9メチル化レベルが低下し、転写が誘導される。このエピゲノム変化は長期間維持され、場合によっては次世代に遺伝することが示された。

ATF2ファミリー転写因子を介した、ストレスによるエピゲノム変化は、精神ストレスによるうつ病などの精神疾患の長期持続、自然免疫の記憶などのメカニズムを説明できる。またこの研究は、他の多くの環境要因による疾患発症メカニズムを考える上でも有用な知見を与えた (図12)。

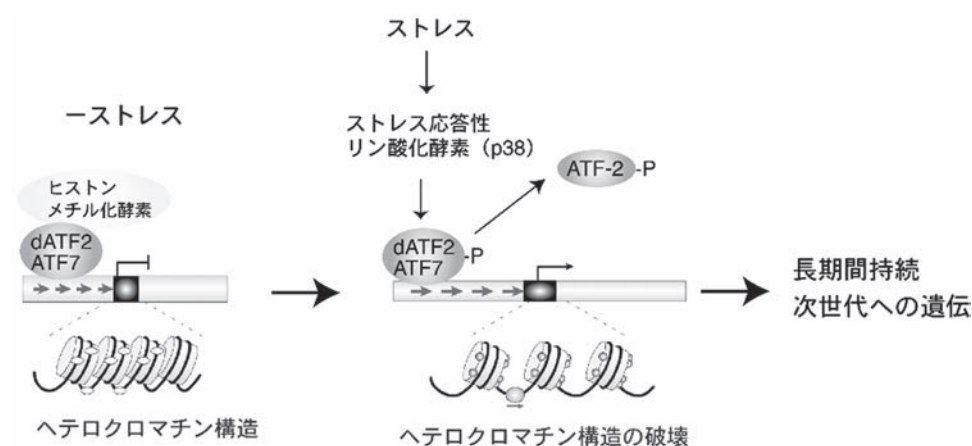


図12 ATF2ファミリー転写因子を介した、ストレスによるエピゲノム変化

エピゲノムによる生命機能制御

2003 (平成15) 年にヒトゲノムプロジェクトが完了し、人類は自身のあらゆる生命活動を規定するゲノムの全情報を手に入れた (正確にはヘテロクロマチン以外のゲノム情報)。それから10年以上が経つものの、いまだにわれわれは多くの生命現象や疾患メカニズムの理解には至っていない。その理由の一つは、ゲノム情報をどのように使いこなすか、その部分の理解がまだ十分でないことによる。DNAやヒストンの化学修飾といったエピゲノム情報は、まさにその部分の制御をつかさどっている。眞貝細胞記憶研究室 (主任研究員：眞貝洋一) では、エピジェネティクス機構がどのようにゲノム情報を使いこなしているか、そのメカニズムを解明することと、その観点からさまざまな高次生命現象を理解することを目指して研究を進めている。エピジェネティクスの制御不全は疾患の発症や病態

とも深く関わることから、本研究は疾患メカニズムの理解、疾患の予防・治療にも資するものである。

エピゲノム情報（DNA／ヒストンの化学修飾）の特徴は、可変性、可塑性と同時に、長期にわたり維持される、さらには細胞複製や世代を超えてその状態が維持される不変性にある。この可変性と不変性を支えている機構を理解することこそが、エピジェネティクス制御機構の理解の本質である。このような機構を包括的に理解するためには、さまざまなレベルや分野間での連携研究が必要であり、2012年よりスタートした理研横断的研究プロジェクト「エピジェネティクス制御システムからの高次生命機能の理解」「疾患予防、治療に向けたエピジェネティクス生命工学研究」をうまく活用して、連携研究を展開してきた。

例えば、袖岡有機合成化学研究室との連携研究により、SAM（Sアデノシルメチオニン）類縁合成化合物を用いたメチル化酵素の新規標的タンパク質の検出系を新たに構築し、その手法を用いて、複数のメチル化酵素の新規基質の同定に成功し、そのメチル化修飾の生物学的重要性を明らかにした（2017年）。また、ヘテロクロマチン形成に、タンパク質をコードしない核内RNAが重要な役割を持つことを突き止めた（図13）。さらに、終末分化して分裂期から逸脱した細胞におけるエピゲノムの可変性・可塑性とそのエピゲノムにより制御されている生命機能の可変性が、どれくらいあるかを調べるために、BSIの行動遺伝学技術開発チーム（チームリーダー：糸原重美）、分子精神科学研究チーム（チームリーダー：吉川武男）と連携して、ヒストンメチル化酵素*Ehmt1*のヘテロ欠損マウ

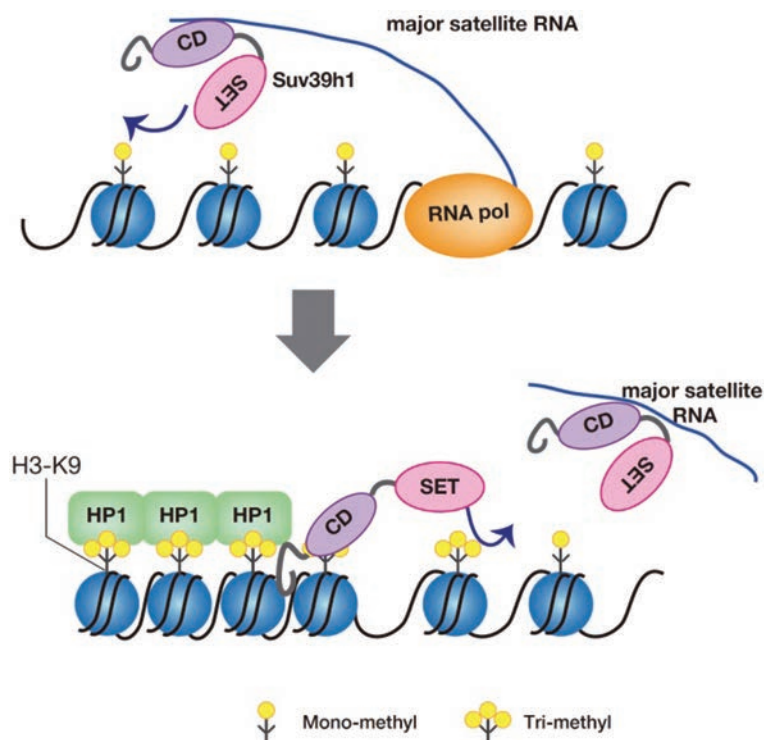


図13 RNAが媒介する哺乳類のヘテロクロマチン形成機構

Suv39h1はmajor satellite RNAと結合し、またH3K9me3と結合することで、効率的にヘテロクロマチン領域のヒストンH3K9をトリメチル化し、ヘテロクロマチンを形成する。

スの解析を行った。

*Ehmt1*は、ヒトKleefstra症候群 (KS) の原因遺伝子であり、*Ehmt1*のヘテロ欠損マウスはKSの病態の一部、行動不全を呈することから、KSのマウスモデルとして研究されている。今回、生後に*Ehmt1*のヘテロ欠損マウスのニューロンで特異的に*Ehmt1*の発現を回復させると、低下していたヒストンH3の9番目のリジン残基 (H3K9) のメチル化が回復するか、回復する場合に脳内の表現型や行動不全がどれほど相補されるか、検討を行った。解析の結果、生後の早期 (3週齢) にニューロンで特異的に*Ehmt1*の発現を相補すると、不完全ながら行動不全の改善がみられること、さらに脳内の表現型の幾つかは元の状態に戻っていた (未発表)。これらの結果より、細胞分裂から逸脱したニューロンにおいても、*Ehmt1*の不全により低下していたエピゲノムは、その責任酵素を発現させることで改変可能であることが示唆された。この結果はまた、*Ehmt1*のヘテロ欠損で発症するKSの病態が*Ehmt1*の発現を回復させることである程度改善できる可能性を示唆しており、将来のKSの病態改善への一助になることが期待される。今後はエピゲノムを操作する技術の開発に寄与することで、エピジェネティクスからの生命機能への介入を目指す。

長鎖ノンコーディングRNAの生理機能解析

高等真核生物のゲノムからは、タンパク質をコードしないRNAが大量に転写されており、そのうち長さが200塩基以上のものは、便宜的に長鎖ノンコーディングRNAとよばれている。ヒトやマウスなどにおいては長鎖ノンコーディングRNAの種類は2万種類程度と見積もられており、この数はタンパク質をコードするmRNAの種類とほとんど変わらない。また、長鎖ノンコーディングRNA群の発現はmRNA群と比較すると特定の組織や細胞に一過的に発現するものが多く、多細胞生物の多様性を制御する重要な役割を担っている可能性も指摘されている。中川RNA生物学研究室ではこの長鎖ノンコーディングRNAの中でも核内に蓄積して特定の構造体を形成するものに焦点を当て、それらの変異体マウスを作製して表現型を解析することで、生体内における生理機能を明らかにすることを目指してきた (図14)。

高等真核生物の核内は高度に組織化されており、リボゾームの合成工場である核小体、pre-mRNAスプライシングの制御因子が蓄積する核スペckル、スプ



図14 3種類の長鎖ノンコーディングRNAの核内局在と変異体の表現型

ライシング反応の主要因子であるsnRNPの集積の場であるカハール体、新規核内構造体であるパラスペックルなどが知られている。興味深いことにこれらの核内構造体には特定の長鎖ノンコーディングRNAが局在しており、その中でも、核スペックルに局在するMalat1、パラスペックルに局在するNeat1、神経系に特異的な構造体を形成するGomafuについて変異体を作製し、表現型解析を行った。その結果、いずれの長鎖ノンコーディングRNAも個体の生存には必須ではないものの、Neat1の発現を欠くマウスではパラスペックルが崩壊し、黄体機能不全によって妊孕性が著しく低下すること、Gomafuのノックアウトマウスでは基礎活動量が増加するほか、覚醒剤の連続投与に対する応答が顕著に亢進すること、Malat1の発現を欠くマウスではコクサッキーウイルス感染による心筋炎が増悪することなどが明らかとなってきた。

長鎖ノンコーディングRNAの機能に関しては、単なる転写のノイズなのではないかという懐疑的な見方をされることもあったが、これらの研究成果によって、実際に生体内のプロセスを制御する重要な遺伝子であることが明らかとなった。今後、長鎖ノンコーディングRNA分子群の動作原理を詳細に明らかにすることによって、タンパク質単独では制御不可能な現象をコントロールする新規手法が開発されることが期待される。

化学遺伝学による遺伝子発現制御機構研究

全生物共通の遺伝情報はDNAに書き込まれている。遺伝情報は、DNAからmRNAに転写され、mRNA上のコドンがタンパク質に翻訳される。すなわちDNAの塩基配列が触媒反応や細胞構造を担うタンパク質として発現することによって、生命の素過程は成立する。この遺伝情報の流れは「セントラルドグマ」ともよばれ、原核生物からヒトまで全ての生物に共通の基本原則である。そのメカニズムは主に原核生物である細菌を用いて明らかにされたが、その際、小分子である抗生物質が大きな役割を果たした。すなわち、転写を阻害する抗生物質、翻訳を阻害する抗生物質が多数発見され、それぞれのステップの進行を止めることによって、プロセスの理解が可能となったのである。しかし、ヒトを含めた真核生物では、転写と翻訳の間にもう一つ重要なステップが存在する。それがスプライシングである。

スプライシングとは、mRNA前駆体からタンパク質の情報を含まない介在配列（イントロン）を取り除き、タンパク質の情報の部分のみをつなぎ合わせて正しいmRNAを完成させるプロセスであり、RNAとタンパク質の複合体からなるスプライセオソームによって実行されることが知られていた。長年にわたる新たな抗生物質・抗がん剤の探索にもかかわらず、不思議なことにスプライシングを阻害する物質はまったく発見されていなかった。吉田化学遺伝学研究室（主任研究員：吉田稔）では、遺伝子発現を変化させるとともに細胞周期の進行を阻害し、強い抗がん活性を示す微生物由来生理活性物質FR901464の作用機構解析を進め、その標的がスプライセオソームに含まれるSF3bというスプライシング因子であることを突き止めた（2007〈平成19〉年）。

さらにFR901464の安定誘導体スプライソスタチンA (SSA) を用いてスプライシング因子がスプライシング反応だけでなく、mRNAの品質管理機構にも関与し、SSA処理によって一部の未完成mRNA前駆体が細胞質に輸送されてイントロン配列を持つ異常タンパク質ができることも明らかになった。そのような異常タンパク質の一つが、SSAによる細胞周期停止の原因であった。SSAは最初の特異的スプライシング阻害剤として、世界中でスプライシング研究に利用されるようになった。さらに近年、白血病など多くのがんのスプライシング因子の突然変異が見つかり、それらのがんに対してスプライシング阻害剤が極めて有効であることが分かってきた。その結果、スプライシング阻害剤は多くの製薬企業で新たな抗がん剤として開発が進められている。

こうした研究から、生理活性物質の作用メカニズムの解明は重要な課題であることが認識されるとともに、いかにして迅速、正確に標的分子を同定するか、ということが大きな課題となってきた。吉田化学遺伝学研究室では、酵母の遺伝学システムを活用することとし、分裂酵母の全ゲノム遺伝子 (ORF) を取得して一括して機能解析する系を構築した (2006年)。これを用いて、新規抗真菌抗生物質の作用機構が膜脂質に結合した結果としての細胞壁合成の異常であることを見いだすなど (2009、2010年)、網羅的な化学遺伝学であるケミカルゲノミクスの確立に貢献した (図15)。これらの成果は、基幹研究所のケミカルバイオロジー研究領域の設立や、その後の環境資源科学研究センターにおけるケミカルバイオロジー研究につながっている。

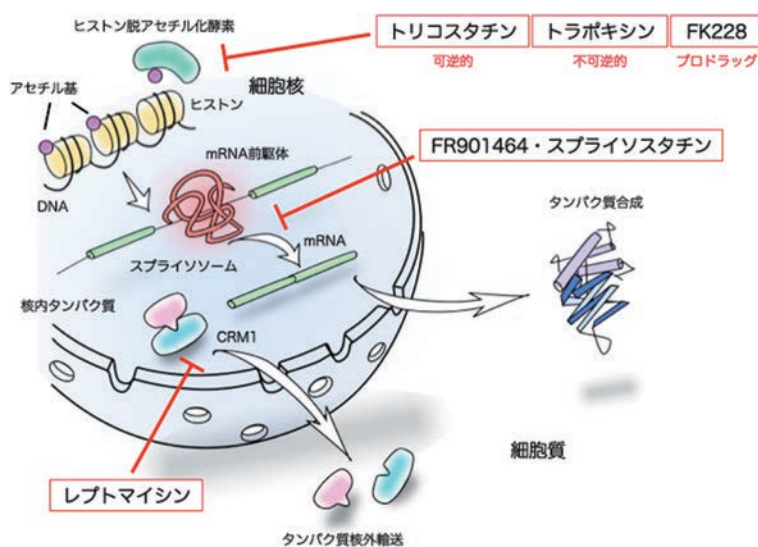


図15 真核生物特有の遺伝子発現制御機構に作用する新しい生理活性物質の発見
吉田化学遺伝学研究室では、スプライシング、ヒストンアセチル化、タンパク質核外輸送など真核生物特有の調節機構を標的とする化合物を世界に先駆けて報告している。

微生物由来の生物活性物質

主任研究員研究室は主任一代限りとするという原則を破って、抗生物質研究室は4人の主任研究員によって61年間の長きにわたって継承されてきた。その研究

方針は、微生物代謝産物の研究を不易（変わることはない本質）とし、時代の要請に応える新技術の開発を流行（新しさを求めて変化していくこと）とする「不易流行」である。

元主任研究員の鈴木三郎、前主任研究員の磯野清らによって発見、開発されたポリオキシンは、放線菌が生産する核酸系抗生物質であり、糸状菌（カビ）の細胞壁合成を阻害する。野菜・果樹類のうどんこ病、灰色かび病等の糸状菌病害に著効を示す農薬として、現在でも世界中で使用されている。当時の抗生物質研究は医薬品開発が主流だったので、農薬としての応用は新しい発想であった。

長田抗生物質研究室では、抗生物質（微生物によって生産され微生物の生育、機能を阻止する化合物）の概念を拡大して、がん細胞に作用する微生物由来の生物活性物質の研究を中心とした。がん遺伝子あるいはがん関連酵素に対する阻害剤は、抗がん剤の候補物質としてだけでなく、複雑な生命現象を解明するための有力な道具（バイオプローブ）となる。長田抗生物質研究室で開発された多数の細胞機能調節物質がバイオプローブとして市販されている（図16）。



図16 長田抗生物質研究室が開発し、市販されている化合物

がん細胞増殖阻害物質の探索研究が行われる中で、細胞増殖に関与する因子の活性制御に関する研究も行われた。細胞分裂開始制御に重要なWee1タンパク質が、そのリン酸化に誘導されるユビキチン化酵素の結合によってユビキチン化依存の分解を受けることを明らかにした。リン酸化が誘導するタンパク質分解の最初の例の一つとして注目された。後に、この研究成果を基にして、リン酸化依存ユビキチン化阻害物質の探索系が構築され、阻害物質が見いだされた。

放線菌から単離されたリベロマイシンAは、当初、抗がん剤候補物質として開発が試みられたが、その後、破骨細胞選択的にアポトーシスを誘導することが明らかになった。破骨細胞は非常に特殊化した細胞で骨接触面に酸を分泌することで骨を溶かす。酸性物質であるリベロマイシンAは通常の細胞には取り込まれにくい酸性物質であるが、破骨細胞にはその酸性環境に依存して選択的に取り込まれ、イソロイシルtRNA合成酵素を阻害して速やかにアポトーシスを誘導する。破骨細胞の機能亢進に起因する骨関連疾病（骨粗鬆症、多発性骨髄腫など）の治療薬候補として期待されているが、動物実験に供給できる量を確保することが困難であった。最近、リベロマイシン遺伝子クラスター全長を取得し、活性に重要なスピロアセタール環形成などの生合成機構と遺伝子発現機構を明らかにすることによって、動物実験に必要な大量生産系を構築した。現在、動物（ペット）の

菌周病治療薬としての臨床試験が行われている。

また、抗生物質研究室で長年にわたって微生物から単離してきた化合物を軸として、理研天然化合物バンク (NPDepo) を構築した。NPDepoは、国内外の多くの研究者に化合物を配布し、国家プロジェクトとして委託費を受けた事業に発展した。後に、NPDepoの管理は、ケミカルバイオロジー研究基盤施設、グローバル研究クラスターを経て、現在は、環境資源科学研究センターに引き継がれ、創薬支援プログラムでも化合物バンクユニットとして支援活動の一翼を担っている。

長田抗生物質研究室では、化合物の有効活用技術として化合物アレイ法を開発し、それを用いた独自のハイスループットスクリーニングで多くの成果を上げている。さらに、生物活性物質の作用標的を明らかにするための研究基盤として、化合物ビーズを用いた標的タンパク質探索法の開発、細胞形態変化やタンパク質発現を指標とした表現型プロファイリング技術 (MorphoBase、ChemProteoBase) の開発を行い、ケミカルバイオロジー研究の推進に貢献した。

理研抗生物質研究室は終焉を迎えたが、微生物由来の生理活性物質を不易として、新しい標的と技術開発を流行とする不易流行をモットーにした研究は、出身者が移籍したところでそれぞれ引き継がれている。

物質循環における微生物（分解者）の機能開拓と多様性

地球生態系における物質循環（食物連鎖）は生産者（植物、藻類）による光合成に始まり、消費者（動物、魚介類）による摂食を経て分解者（微生物）により炭酸ガスに分解され、それが再び生産者により光合成に利用されるという循環である。また、植物、動物、微生物はそれぞれ単独に存在しているのではなく、相利共生、片利共生、寄生（病原性）といった相互作用をしている。特に、微生物

は大きな多様性と相まって動物や植物の働きにも重要な役割を担っている。工藤環境分子生物学研究室（主任研究員：工藤俊章）は、地球の物質循環における分解者としての微生物機能や多様性の研究を進めてきた。その一つがシロアリ-微生物共生系の研究である（図17）。

伝統的な培養手法によって、現在までに多くの微生物が発見されてきた。しかし、このような手法で取り扱い可能な微生物種は非常に少数で、残りの99%以上の微生物はいわゆる“難培養微生物”といわれてきた。工藤環境分子生物学研究室は、培養を介さない難培養微生物研究法を独自に開発し、熱帯生態系で重要な役割を果たしているシロアリ-微生物共生系に関する研究を、国際共同研究（タイ、オーストラリア、フランス等）として推進してきた。その結果、シロアリ腸内に三つの新規細菌門を発見し、「Termite group 1、2、3 (TG1、2、3)」と命名し後に広く認められた。



図17 物質循環（食物連鎖）のモデル

植物（生産者）の光合成に始まり、ヒトを含む動物（消費者）による摂食を経てシロアリ（腸内微生物）や微生物（分解者）により分解され、それが再び植物に利用されるという循環。

また、シロアリの腸内に共生する原生生物群のトランスクリプトーム解析を行うことによって、GHF5・7・10・11・45の5種のGHF（糖質加水分解酵素ファミリー）が木質バイオマスの分解に重要なことを発見した。さらに、等温全ゲノム増幅法を用いて、イエシロアリ腸内でセルロース分解に重要な役割を果たしている原生生物細胞内共生細菌の完全なゲノム配列の決定に成功した。その結果、本菌には窒素固定、多様なアミノ酸と補因子の生合成機能が存在し、この高度に進化した共生システムが、世界的な害虫イエシロアリの能力の基礎となっていることを発見した。

これとは別に、ダイオキシン等の環境汚染物質の微生物を用いたバイオレメディエーション（矯正）技術の開発・研究を行った。その結果、ダイオキシン類分解代謝系遺伝子群が大型プラスミド上にあること、多様な疎水性芳香族化合物を認識できる新規な発現制御因子を持つことを発見した。さらに、放線菌由来の芳香環ジオキシゲナーゼが広い基質特異性を有する酵素であることを解明し、それらの基質特異性の差異や立体構造情報を基に、猛毒ダイオキシン分解菌の構築に成功した。

また、シロアリ共生系から分離された *Comamonas testosteroni* TA441株をモデルとして、ステロイド分解菌の研究も進めた。その結果、長く不明であった細菌のステロイド分解遺伝子、分解経路を解明できた。研究に用いられた遺伝子破壊株は安定して特定の代謝中間化合物を蓄積することから、ステロイド医薬の合成原料などへの利用も期待される。本酵素遺伝子、分解経路は、KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomesの00984 Steroid degradationに引用、掲載されている。

元主任研究員の掘越弘毅によって、世界に先駆けて研究開拓が進められた極限環境微生物の一つ、好アルカリ性微生物のアルカリ環境適応機構の解明を進めた結果、重要な「好アルカリ性因子」としてマルチ遺伝子型Na⁺/H⁺対向輸送体を発見した。本対向輸送体ホモログが好アルカリ性菌以外の多くの細菌ゲノムにも発見され、また呼吸鎖複合体Iとの共通性も明らかになり、エネルギー生産系としての重要性も明らかになってきた。本対向輸送体はTransporter Classification Databaseの2.A.63 The Monovalent Cation (K⁺ or Na⁺):Proton Antiporter-3 (CPA3) Familyに分類されている。

今日、ヒトを含む動物や植物に共生、寄生する微生物の研究が急速に発展を遂げ、これらの微生物の役割、重要性が明らかになってきた。また、極限環境微生物研究は深海、地殻内、宇宙（生命の起源との関連性も含めて）へと発展しつつあり、工藤環境分子生物学研究室の研究は、これらの研究の先駆けになっていると考えられる。

7 工学分野

1922（大正11）年、財団法人理化学研究所の第3代所長大河内正敏は主任研究員制度を発足させた。大河内が主宰した研究室（1918-1945年）は、その後、幾つかの工学系主任研究員研究室へと枝分かれしていった。研究室の系統図を見ると、機械工学研究室、化学工学研究室、塑性加工研究室、機械計測研究室、摩擦工学研究室などの名前を見ることができる。そのほか工学を含む研究室名として光工学研究室、半導体工学研究室、粉体工学研究室などを見いだすことができる。このように主任研究員研究室群にあっては、工学研究は理研設立当初から柱の一つであった。その歴史については第I編第2部第2章も参照されたい。ここでは新世紀以降の工学系研究室の変遷を概観し、その主な研究成果を紹介したい。

近年の歴史を振り返る上で触れておかなければならないことは、霜田光一主任研究員が主宰したマイクロ波物理研究室（1960-1981年）、難波進主任研究員が主宰した半導体工学研究室（1966-1981年）、などを端緒とするレーザー科学研究グループである。武内一夫（レーザー反応工学研究室）、田代英夫（分子計測工学研究室）、緑川克美（レーザー物理工学研究室）ら、多くの主任研究員を輩出し、これが光量子工学研究領域（緑川領域長：2013年-）という独立したセンター級組織にまで発展した。光工学は理研の中核的テーマとなり、河田聡（ナノフォトニクス研究室）、平山秀樹（量子光素子研究室）、田中拓男（メタマテリアル研究室）らの主任研究員も、光量子工学研究領域の立ち上げに貢献している。

このほか、半導体工学研究室（主任研究員：青柳克信）の後を継いだ極微デバイス工学研究室（主任研究員：石橋幸治）では、量子が重要なキーワードとなり、さらに光量子工学に関連する分野で量子計測研究室（主任研究員：香取秀俊）、ナノ量子フォトニクス研究室（主任研究員：加藤雄一郎）が誕生している。

新世紀前後のもう一つの大きな変化として、ライフサイエンス分野への工学の進出がある。化学工学研究室は、生化学システム研究室（主任研究員：遠藤勲）、さらにバイオ工学研究室（主任研究員：前田瑞夫）へとダイナミックに形を変えてきた。摩擦工学研究室の流れをくむ表面界面工学研究室（主任研究員：青野正和）は、ナノ医工学研究室（主任研究員：伊藤嘉浩）へと衣替えをしている。さらに薄膜素子研究室（主任研究員：染谷隆夫）が設置され、生体センサーへの展開が進んでいる。伝統ある素形材工学研究室（主任研究員：大森整）もナノメートル精度での表面加工技術の開発に加えて最近、3Dプリンターによる細胞組織化に取り組んでいる。

なお、1921年に設置された工作係の歴史については第I編第2部第3章を参照されたい。工学基礎研究部（1999年-）は2003（平成15）年から先端技術開発支援センター（部長：岩木正哉）へと形を変え、さらに2013年以降は、光量子工学研究領域をはじめ幾つかの関連センターに所属する形で、ものづくりや計測・分析などの工学的側面から理研の先端研究を支えている。

以下、工学系主任研究員研究室の近年の主な研究成果について紹介する。なお、香取量子計測研究室の研究成果は物理分野で紹介されている。

高次高調波とアト秒科学の推進

レーザーによる超短パルス光の発生は、1964（昭和39）年のHe-Neレーザーでのモード同期発振の報告に端を発している。その後、固体レーザー媒質から100ピコ秒（ps）以下のパルスが直接得られるようになった（ピコ=pは 10^{-12} ）。しかし、さらなる短パルス化のためには、より利得帯域の広い媒質とともに、より高速応答な変調機構が必要とされた。1970年代になると、それらの要求を満たす有機色素レーザー媒質と過飽和吸収体の組み合わせによって、1ピコ秒を切るようなパルスの発生が可能になり、レーザー科学研究グループでも半導体等のピコ秒分光の研究が行われた。

その後、短パルス化の競争はフェムト（fは 10^{-15} ）秒（fs）領域へと入り、1985年には共振器から直接に当時最短の27fsが得られるまでになった。そして、これをさらに光ファイバーによる自己位相変調で広帯域化し、プリズム対で圧縮することにより、1987年には6fsという極超短パルスが達成された。中心波長を620nmとすると、この6fsのパルス幅は搬送波の周期で2サイクル程度に相当し、可視から近赤外光ではほぼ短パルス化の限界に達したといえる。

さらなる短パルス化には、より電場周期の短い光、すなわち、真空紫外から軟X線領域のレーザー光が必要であった。そのような状況の中で、1997年にレーザー物理工学研究室（主任研究員：緑川克美）が、テーブルトップサイズの軟X線レーザーの実現を主な目標として発足した。当初は、光電場誘起による軟X線レーザーの開発において世界をリードしたが、有効な光学素子がほとんどない軟X線領域では、共振器を構成することさえ困難であり、まして極短パルスの発生に利用することはできなかった。

そこで、可視や近赤外のレーザー光を高次の波長変換によって、コヒーレントな軟X線が得られる高次高調波を利用することに方向を転換した。高次高調波は、1987年にアメリカとフランスのグループにより、それぞれ別個に報告された。当初の数年間あまり注目されなかったが、1990年代に入りカーレンズモード同期チタンサファイアレーザーの出現とチャープパルス増幅技術の進展とともに、その物理的理解が深まるにつれて重要性が認識された。

物理的には、高次高調波の発生自体が、光電場の1サイクルの中に光イオン化、光電場による電子加速運動、加速された電子と親イオンの再衝突といった原子・分子と光の相互作用において本質的に重要な物理過程が、直感的に理解しやすい形で具現化されている極めて希な現象である。他方、光源として見ると、レーザーの発明以来、大きな目標であった真空紫外から軟X線領域において、コヒーレントな光を発生するという極めて魅力的な光源であるのみならず、アト秒領域の極超短パルスの発生を可能にする唯一の光源であると考えられた。

レーザー物理工学研究室では、高次高調波の高出力の鍵は位相整合であることを見だし（1998年）、長尺セルとルーズフォーカスという独自手法を考案する

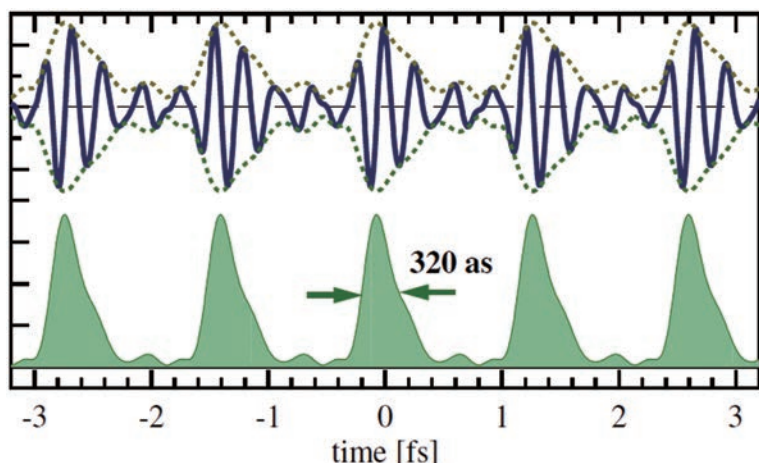


図1 窒素分子のアト秒クーロン爆発により生成した窒素イオンを信号として測定されたアト秒パルス列の電場波形と強度包絡線。

ことにより、高次高調波のエネルギー拡大則を確立し、テーブルトップサイズでありながら、瞬間輝度が大型放射光施設よりも10桁以上高い軟X線コヒーレント光の発生に成功した(2002年)。さらに、励起光に新たに中赤外レーザーを用いることを提案し、この高出力化の手法を“水の窓”とよばれるサブkeV領域まで拡張した(2008年)。緑川レーザー物理工学研究室では、この高次高調波を利用した分光計測においても、重要な成果を上げ

ている。その一つが、2光子二重電離等のXUV領域に特有な非線形光学現象の観測である。He原子における2光子二重電離過程は、それまで数多くの理論的予測がされてきたが、緑川らにより初めてそれが観測されるとともに、その断面積が測定された(2005年)。さらに、独自開発したアト秒自己相関計系と組み合わせることにより、アト秒パルスの位相を含めたパルス波形の直接計測に初めて成功した。また、この手法を分子系にまで発展させ、N₂分子のアト秒クーロン爆発を世界に先駆けて実現し、生成されたN⁺イオンを自己相関計測信号として用いることにより、アト秒パルスを構成する高次高調波電場を観測することに成功、高調波発生の原理となる3段階モデルの正しさを証明した(2006年)(図1)。

慣性核融合の研究に用いられるような大型レーザーを用いなければ短波長レーザーの研究が困難な時代にあって、テーブルトップサイズのレーザーをガスターゲットに集光することによって、コヒーレントな軟X線が得られる高次高調波の発生は、非常に新鮮な驚きであった。それから30年を経て、現象自体に対する物理的関心は高かったものの、変化効率も低く実用的光源にはならないであろうという多くの研究者の当初の予測を覆し、高次高調波は、今や軟X線領域の高出力なコヒーレント光源ならびに唯一のアト秒光源としての地位を築いている。

未踏波長の発光デバイスの開拓

深紫外やテラヘルツ帯の半導体レーザー、LEDなどの未開拓波長の発光素子は、殺菌・浄水、空気浄化、皮膚治療、農業、生化学産業、樹脂硬化・加工、速乾印刷・塗装・コーティング、各種非破壊・透視検査など、広範囲にわたる応用分野への展開が期待されている。平山量子光素子研究室(主任研究員:平山秀樹)では、半導体結晶成長技術の開拓、ならびに原子・ナノスケール構造による電子・光制御技術の導入をベースとした未開拓波長発光素子の研究を進めている。未開拓波長発光素子の実現とそれらの高性能化により、新たな応用分野が切り拓かれ、今後の産業発展への大きな貢献が期待される。

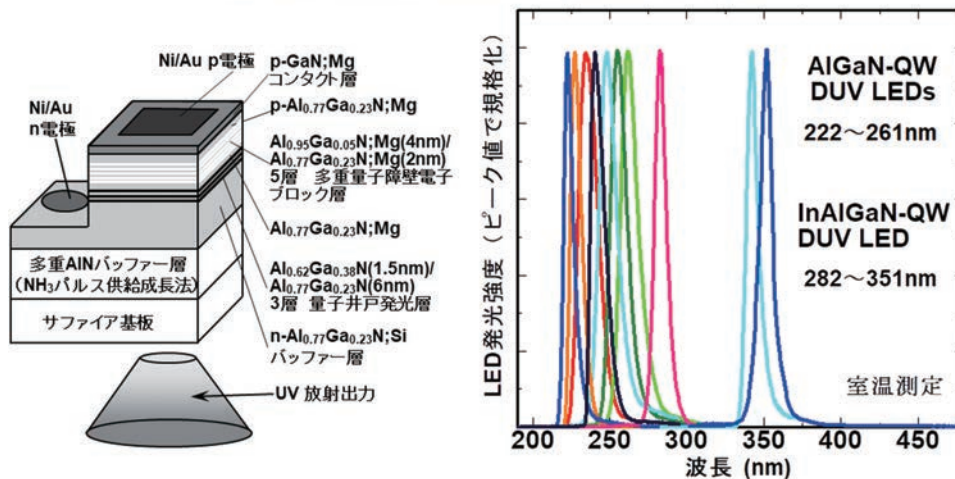
1990(平成2)年代に開発された青色発光素子は、2005年ごろに蛍光灯の効

率を超え、その後広く照明用途として普及した。一方、平山主任研究員らは、青色よりも2倍程度エネルギーの大きい深紫外の発光デバイスの実現を目指して1996年ごろに研究を開始した。青色の照明用途に続き、深紫外は殺菌を中心とした大きなマーケットが期待される。

しかし、深紫外発光に用いられる窒化アルミニウムガリウム (AlGaN) 半導体は、当初、発光効率が非常に低く、発光素子の開発は難しかった。そこで、2006年に新しい結晶成長法「アンモニアパルス供給多段成長法」を考案し、高品質の窒化アルミニウム (AlN) 結晶を実現した。それを用いて、深紫外の発光効率を100倍程度向上させることに成功した。また、当時、電子注入効率の低下も大きな問題であったが、多重量子障壁を用いた電子ブロック層の導入により、これを飛躍的に向上させた。これらの開発により、最短波長領域の深紫外LEDを世界に先駆けて実現し、さらに、殺菌、医療応用などにおいて実用レベルの出力を達成した (図2)。

その後、なお効率の低い光取り出し効率の改善に取り組み、最近、透明コンタクト層や反射フォトニック結晶などを導入することで光取り出し効率の向上に成

●AlGaN系深紫外LED (波長222-351nm)



●GaN系テラヘルツQCL (7THz)

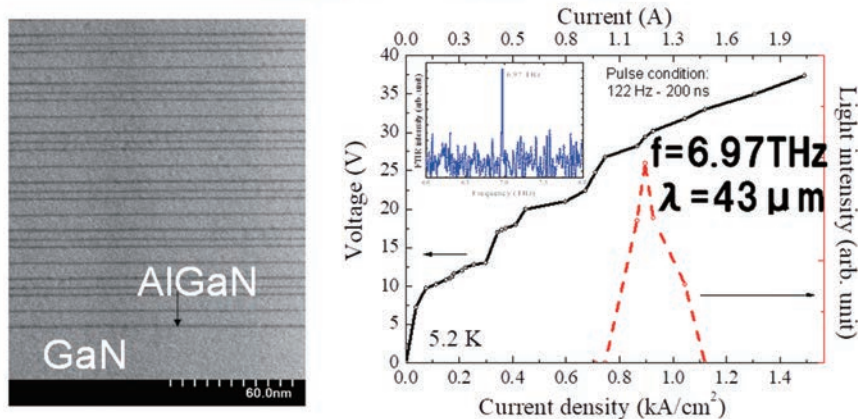


図2 実現した窒化アルミニウムガリウム (AlGaIn) 系深紫外LEDの構造と動作スペクトル、ならびに、窒化ガリウム (GaN) 系テラヘルツ量子カスケードレーザー (THz-QCL) の超格子構造と世界初の誘導放出動作。

功し、世界の開発競争でも群を抜いた値である10%程度の電力変換効率を実現した。この値は、水銀ランプ殺菌灯の効率に迫る効率であり、今後の水銀ランプ紫外光源の置き換えの契機となる結果である。今後はさらに、青色LEDと同等の高効率化、紫外レーザーダイオードの実現、真空紫外への展開を目指す予定である。

光と電波の間の周波数領域に位置するテラヘルツ光は、電波の透過性と、光の取り扱いやすさや高分解能など両方の性質を兼ね備えているため、各種非破壊・透視検査など幅広い応用分野において期待されている。テラヘルツ量子カスケードレーザー (THz-QCL) は、小型・高効率、長寿命、連続出力可能なテラヘルツ光源としてその実現が期待されている。しかしTHz-QCLは現在開発途上であり、動作周波数は限られており、低温動作しか得られていない。平山量子光素子研究室では、新しい量子構造と半導体材料系の導入により、THz-QCLの高性能化を進めている。原子1層の精度で制御された半導体多重超格子をMBE (分子線エピタキシー) 法によって作製し、QCLの動作を可能にしている。これまでに、間接注入法を用いた動作原理を採用し、2THz以下の低周波数で世界最高温度動作に成功した。また、未踏周波数である5-12THzの実現を目指して窒化物半導体を用いたQCLの開発を行っており、最近、窒化物材料系としては世界初の誘導放出光の観測に成功した。現在はTHz-QCLの実用を目指し、幅広い周波数帯の実現と室温動作に向けて研究を進めている。

ナノを扱う光サイエンスの創成

光技術は、現代社会を支える基盤技術の一つであり、これなくしてわれわれの生活は成り立たない。光は物を見るだけでなく、遠く離れた所に情報を伝達したり (光通信)、情報の記録・再生 (光ディスク) にも利用される。また、光による加工や治療もなくてはならない技術である。光がこのように離れた所に情報やエネルギーを送り届けることができるのは、光が空間を伝搬する波だからであるが、この波の性質は同時に光技術に強い制限も与える。それは回折限界とよばれ、光学顕微鏡で原子や分子が見えないのも、光メモリの記録密度の限界も、そして光微細加工技術の最小線幅も全てはこの光が持つ波の性質によるところが大きい。

この従来の光技術の限界を超えるサイエンスとテクノロジーが、「ナノ」を扱う新しい光技術であり、「ナノフォトニクス」とよばれている分野である。この技術を使えば、ナノサイズの構造を可視化するまったく新しい顕微鏡が実現できる。もちろん物体に光を当ててそれを単純にのぞくだけではナノ世界は見えないので、物体と光とが相互作用しているところへ、もう一つ人工的に作製したナノの構造 (先端を先鋭化したプローブ) を導入する。そして二つのナノ構造と光波との強い相互作用を利用して、初めてナノの世界が光で見えるようになる。

河田ナノフォトニクス研究室 (2002-2012年、主任研究員：河田聡) では、このナノプローブを用いてカーボンナノチューブなどの物質のナノ構造を高解像に分解して可視化する顕微鏡を開発するとともに、さらにラマン散乱などの分光学的手法を取り入れることで光を使ってナノメートルの空間分解能で物質を同定

する手法を開発した。

ここから枝分かれした田中メタマテリアル研究室（主任研究員：田中拓男）ではさらに、人工のナノ共振器を集積化した構造体と光波との相互作用を積極的に利用して、物質の光学特性を人工的に制御することで、自然界に存在する物質では実現不可能な、光学特性や光学現象を作り出す「メタマテリアル」の研究を推進している。そして、「光学領域においては物質の透磁率は1.0に固定されている」という従来の常識を否定し、貴金属でできたナノ構造体を利用すれば、物質の透磁率を1.0から変化させられることを理論的に明らかにした（2005〈平成17〉年）。

そしてこのような物質を利用すれば、物質表面における光の反射率が、光の偏波方向と無関係にゼロにな

るといった、従来の教科書では不可能とされていた光学現象を実現できることを示した（2006年）。さらに、光の波長以下のサイズの立体的な金属構造を加工できる手法も開発し、最近では立体的な共振器構造によって構成される3次元メタマテリアルを試作し、このメタマテリアルの実効屈折率が、0.35（光速が真空中の3倍）になることを実験で示した（2014年）（図3）。また、アルミニウムのみを使ってこれを光の波長よりも薄くて細かなナノ構造に加工するだけで、赤から紫までの可視光全体をカバーするさまざまな「色」を作り出すことにも成功した（2017年）。これからも、このような従来の光学の常識を覆し、まったく新しい光学現象とそれを利用した光学素子の実現につながるサイエンスとテクノロジーとを継続して研究していく予定である。

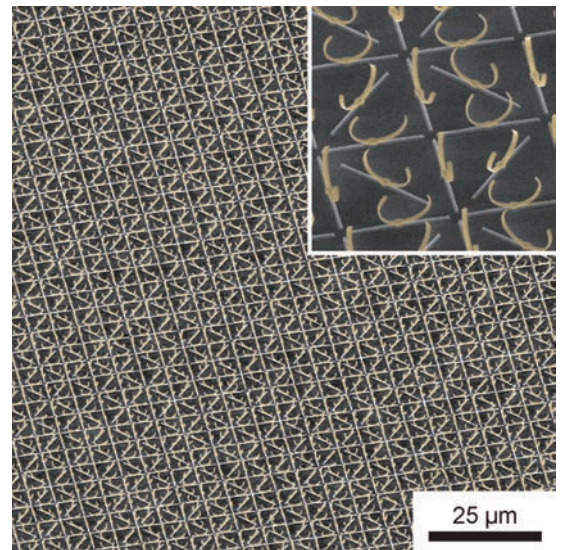


図3 屈折率0.35を実現する3次元メタマテリアル

ナノデバイス研究からハイブリッド量子システムへ

1980年代中ごろ、マクロとミクロの間という意味でのメゾスコピックなサイズ（数ミクロン程度）で新しい物理現象が発見されて以来、理研ではいち早くナノテクノロジーの電子・分子デバイスへの展開研究が開始された。そして半導体工学研究室（主任研究員：青柳克信）で行われていたナノデバイス研究は、2003年に極微デバイス工学研究室（主任研究員：石橋幸治）へと引き継がれた。

トランジスタの微細化をけん引してきたリソグラフィーによる半導体微細加工技術は、すでに限界に達しており、もともとナノスケールのサイズを持つカーボンナノチューブや半導体ナノワイヤをビルディングブロックとして、ボトムアップ的なナノデバイス構築の研究が開始された。小さなサイズを有する構造では、より大きな量子効果がより高い温度で発現すると期待されることから（といっても室温での発現はいまだ容易ではない）、電子の量子的な性質を積極的に制御して利用する研究が行われている。

電子を小さな空間に閉じ込めた量子ドットとよばれる構造（原子核の作るポテンシャルに閉じ込められた原子と似ていることから人工原子ともよばれる）では、

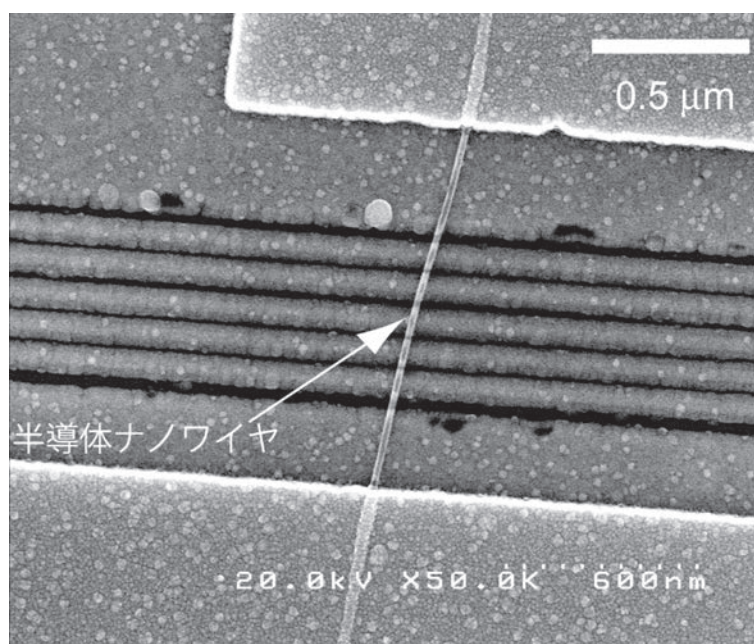


図4 直径20nm程度の半導体ナノワイヤ（この場合は、ゲルマニウムのコアをシリコンで薄くくるんだGe/Siコアシェルナノワイヤ）を用いた量子ドット（人工原子）の電子顕微鏡写真。ナノワイヤの下には薄い絶縁体があり、その下に細い金属ゲートが複数本、電子線リソグラフィーを用いて作製されている（上下は電流を流すためのソースドレイン電極）。ゲート電圧をかけることにより、単一量子ドットや二重結合量子ドットを形成することができる。

エネルギーが離散的になり、さらに電子が電荷を持つことを利用して電子を1個ずつ制御することが可能である。量子ドット（人工原子）をカーボンナノチューブで作製すると、自然の原子と同じように殻構造を持つことを見だし、テラヘルツ波を粒子（光子）として検出できることを示した。このような性質は、量子的な制御を究極に進めた量子コンピュータのもとになるデバイス（量子ビット）にとって好ましい性質である（図4）。

しかし、多数のデバイスからなる集積回路のようなものを考えた場合、1nm程度の直径しか持たないカーボンナノチューブでそれを実現することは、大きなチャレンジである。そのため、分子を使ってカーボンナノチューブをつないでいく技術の開発も進めている。

電子は電荷だけでなくスピンを持っており、これが量子ビットにとって大変魅力的である。スピンは磁界にしか応答しないが、エレクトロニクス応用を考えた場合、電圧（電界）で動作させることが求められる。スピント軌道を結び付けるスピント軌道相互作用を利用するため、半導体ナノワイヤを用いた人工原子でのスピンの制御、さらにそれをマイクロ波回路共振器に設置してスピント（マイクロ波）光子の相互作用を目指した研究が行われている。

このように量子媒体を電荷から電子、スピン、さらには光子、超伝導に現れるクーパー対、発光に用いる励起子など、他の量子へも広げ、それらの間で情報をやり取りする、“ハイブリッド量子システム”が考えられている。このシステムは量子コンピュータや量子計測などへの展開が期待でき、従来の古典的なトラン

ジスタ集積回路とも融合して新たなエレクトロニクスを拓いていくと思われる。

ナノスケール光デバイスにより量子技術への展望を拓く

情報通信技術の進歩は人類に生産性と利便性の飛躍的向上をもたらしたが、同時にエネルギー消費量は爆発的に増大している。高度に情報化した社会がさらに発展を続けるとすると、増え続ける情報通信エネルギー消費量に対応するために、現在とは異なる基本原理による情報通信技術が登場する可能性がある。情報通信の根本的な概念を変えてしまうような技術革新が起こる可能性もある。

量子情報通信技術はそのような不連続な展開をもたらすことが期待されている技術の一つである。電子や光子一つ一つの量子状態を用いる量子情報通信は、0と1で表される従来の「情報」の概念を根底から変えるものであり、これまでとは質的に異なる情報通信が可能になることが知られている。物理法則によって解読できないことが保証されている量子暗号や、遠隔地へ量子状態を転送する量子テレポーテーションなど、古典通信では不可能な機能が実現できることが分かっている。同時に、電気や光の物理的な最小単位で情報を表現するため、究極の省エネルギー情報通信技術とも位置付けられる。

2016（平成28）年に准主任研究員制度のもとで設置された加藤ナノ量子フォトリクス研究室（主任研究員：加藤雄一郎）では、上記のような量子通信技術への応用を念頭に、ナノ光デバイスに関する基礎研究に取り組んでいる。室温での量子効果が期待できるカーボンナノチューブなどの原子層半導体を活用し、シリコンフォトリクスや電界効果デバイスと融合させたナノスケール光デバイスを利用することで、ナノ材料の光物性やデバイスの動作に関わる物理的理解を深め、また、新たな量子状態制御手法を開拓することで、光量子デバイスを組み込んだ光集積回路による量子情報通信技術への展望を拓くことを目指している。未来の量子技術実用化の基礎となる研究の推進が期待されている（図5）。

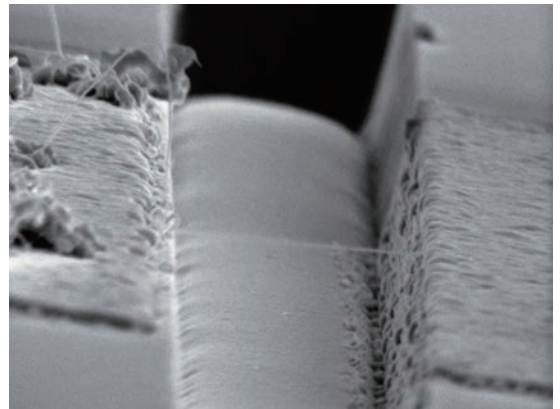


図5 単一のカーボンナノチューブを組み込んだ光デバイスの電子顕微鏡写真

バイオ工学という新分野の開拓

カタカナと漢字が合体した分野名「バイオ工学」には、違和感を受けるかもしれない。しかし、bio-の日本語訳に生物、生体、生命のいずれを当てても、バイオ工学が目指す方向は表現しきれない。例えば生物工学は、生物を利用して人間に有用な食品や医薬品を得るための科学技術を指すものであって、発酵や醸造がそのルーツである。生体工学は機械工学の分野で使われることが多い用語であり、医用工学のニュアンスに近い。一方、生命工学は生命プロセスの人工的な操作を「工学」という言葉で表現している。これらに対し、バイオ工学の工学とは「自然界にない、人類に有益なものを創り出す学術体系」である。単に生命を人工的に利用するものでも、生命を人為的に操作することでもない。「生体成分と人工

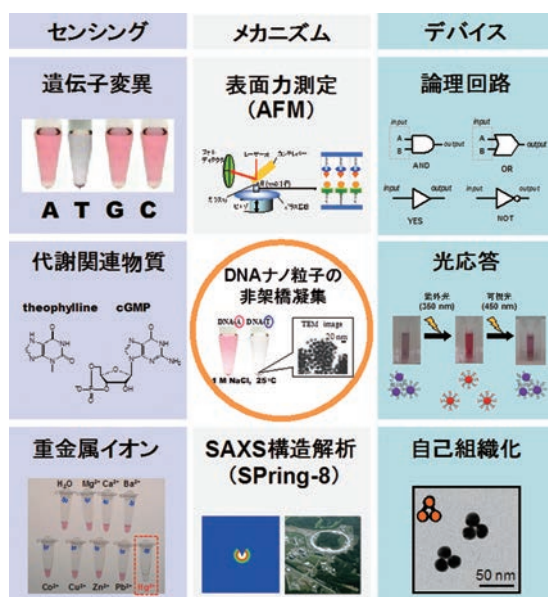


図6 DNAで表面を修飾したナノ粒子の特異な凝集挙動(中心円)とその応用例

特異物性の発見は、化学センサーの開発(左列)、凝集メカニズムの解明(中央列)、基礎デバイスの作製(右列)へと展開している。

物質の融合による新しい機能の創製」を目指す分野がバイオ工学なのである。2001(平成13)年、理研はこの分野を主任研究員研究室としていち早く位置付けたが、近年では各大学にバイオ工学を冠した学科名が見られるほか、東京大学では専攻名にバイオエンジニアリングがそのまま使われるようになった。

前田バイオ工学研究室は、初代・大河内正敏研究室から枝分かれした直系の5代目にあたる。先代は化学工学研究室であったが、20世紀末のナノテクノロジー勃興期にナノバイオ分野への衣替えがなされた。当代の前田主任研究員は合成化学出身であり、物質材料開発に基礎を置く点が新機軸である。そのオリジナリティーは一例として、同研究室で開発されたDNAコンジュゲートに見ることができる。

二重鎖DNAがブラシ状に固定されたナノ粒子を合成し、そのコロイド安定性が、分散媒(水)とDNA層の境界に位置する末端塩基対の構造に鋭敏に反応して大きく変化することを明らかにした(2003年)。興味深いことに、この末端塩基が相補的に対合する場合は、自発的に粒子が凝集するのに対して、自由末端のわずか一塩基がミスマッチとなるだけで、粒子は高いイオン強度条件下でも安定的に分散する。この発見は誤診のない精密遺伝子診断法のほか、さまざまところに応用された。原子間力顕微鏡(AFM)の原理を用いた表面力測定によるDNAブラシ間の引力相互作用の証明、大型放射光施設SPRING-8を駆使したナノ粒子凝集機構の解明、アプタザイムと組み合わせた分子センサーや分子論理回路、水銀イオンまたは銀イオンに反応するナノ粒子センサー、光に反応するナノ粒子、ナノ粒子やナノロッドが規則的に配列したナノ構造体の構築などである(図6)。

これら一連の研究は、要するに、DNAというソフトマターからなる界面の構築とその物性解明の継続的取り組みにほかならない。2008年、文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究という大型プロジェクト研究の第1回公募に採択された21領域の一つが、「ソフトインターフェースの分子科学(略称:ソフト界面)」であり、前田主任研究員はその領域代表者を務めた。もとよりソフト界面の面白さはDNAブラシにとどまらない。同プロジェクトには全国の大学・研究機関から延べ52の研究チームが参画して、さまざまなソフトマター界面について5年間にわたり研究を進めた。前田バイオ工学研究室は、ソフト界面に関する学術ネットワークのハブないしメッカとして、同分野を先導してきた。高分子に見られる内部自由度の高さ、すなわち「分子のやわらかさ」は生体機能の源であり、本領域研究を契機の一つに、その重要性は広く理解されつつある。

ナノテクノロジーとバイオテクノロジーを融合したナノ医工学

理研内の従来のナノテクノロジー（工学）研究と、理研で2000（平成12）年前後から拡大したライフサイエンス関係の研究とを横断的に結び付ける役割を担うため、表面界面工学研究室（主任研究員：青野正和）の後継として2004年に伊藤ナノ医工学研究室（主任研究員：伊藤嘉浩）が発足し、図7に示すような幾つかの研究領域で医工学連携研究を進めた。この背景には、1999年アメリカで提唱されたナノテクノロジーと、一方で1990年代に発達したDNAチップをはじめとする診断用バイオチップ、バイオ医薬の基礎となる化学、さらに再生医療の発展などによるバイオテクノロジーなどを融合したナノバイオテクノロジーへの機運もあった。

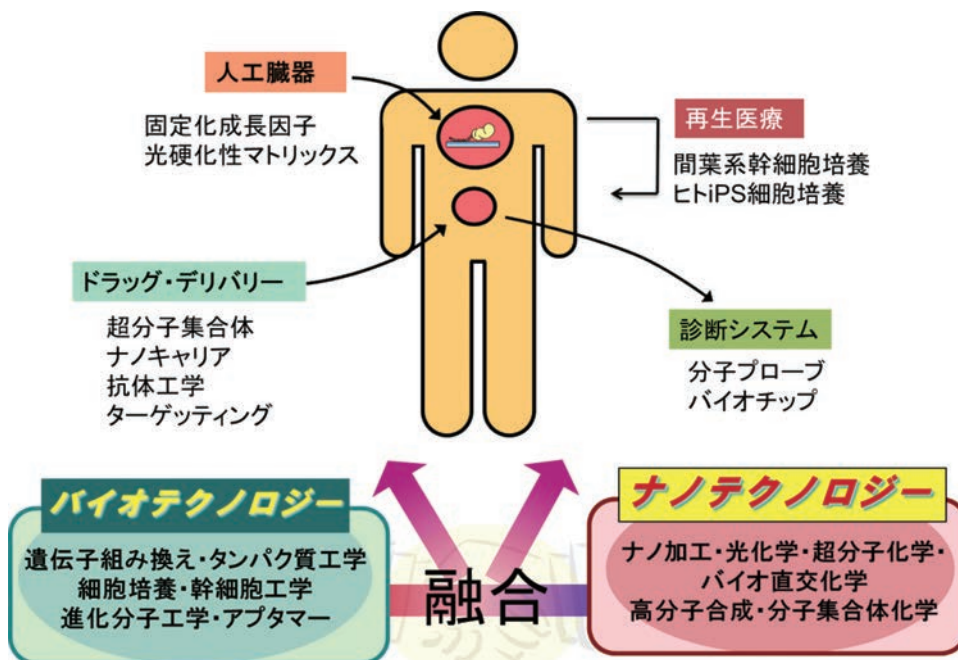


図7 バイオテクノロジーとナノテクノロジーを融合することにより、人工臓器、ドラッグ・デリバリー、再生医療、診断システムなどの新しい医工学連携分野の開拓を行う伊藤ナノ医工学研究室。

診断用バイオチップの分野では、DNAチップに比較してタンパク質の多様性のために製造が難しかったプロテインチップの医療用レベルでの製造を、独自の光反応性高分子の開発によって可能にした。この成果をもとに2017年に理研ベンチャーのアール・ナノバイオ（株）が設立された。最初にアレルギー診断用のプロテインチップが上市される予定となっている。

バイオ医薬品の基礎となる化学研究では、新しい核酸医薬のコンセプトを提唱した（2008年）。その中の一部は、企業での創薬開発が進められている。細胞のライブセルイメージングについても貢献した（2011年）。新しいアプタマー作成技術を開発し（2014年）、創薬やセンサー技術として応用が図られるようになってきた。センサー技術については、2013年に発足した創発物性科学研究センター（CEMS）の創発生体工学材料研究チームの研究課題の一つに発展した。

再生医療分野は、バイオマテリアル・細胞加工・ナノメディシンに分類できる。

バイオマテリアルでは、人工臓器を単に構造的な代替品でなく、積極的に材料に生体機能を付与できるように、接着性の成長因子タンパク質の製造（2016年）へと結び付いた。また、これまでのタンパク質工学から、非天然アミノ酸も精密に組み入れたバイオ直交タンパク質工学を提唱するに至っている。細胞加工では前田バイオ工学研究室（主任研究員：前田瑞夫）と共同で、微細加工技術を用いて細胞質の融合だけを可能にし（2012年）、理研の組織横断連携研究一細胞プロジェクトの課題の一つとなった。幹細胞培養では、新しいヒト幹細胞培養法の確立（2015年）や企業と共同したバイオリクター開発を行った。医薬の体内送達の高精密化を目指すナノメディシン分野では、横浜理研や大手企業と研究開発を進めた。再生医療関係では、理研内で2017年発足のエンジニアリング・ネットワークにおいて、神戸理研と共同で立体培養研究プロジェクトが始まった。

皮膚貼り付け型生体情報センサーの開発

近年、健康や医療、介護の分野などで生体信号をリアルタイムに身に着けて計測できるウェアラブル電子機器が盛んに開発されている。例えば、心電図や脈拍などの生体信号を計測して健康管理に利用されている。さらに次世代のウェアラブル電子機器として、皮膚に密着することでより高精度な生体信号を計測できる電子機器が、軽量で伸縮性の高い薄膜フィルムやゴムシートを用いて盛んに開発されてきた。染谷薄膜研究室ではこれまで、皮膚に直接接触して生体情報を計測するセンサーの開発を進めてきた。課題の一つは、医療やスポーツの分野で応用する場合、長期測定が求められることが少なくないことである。薄いフィルムやゴムシート型のデバイスは、ガス透過性が低いために皮膚からの汗などの分泌を阻害してしまうため、長期間使用できる安全性について皮膚科学的な見地から証明されていなかった。

染谷薄膜素子研究室（主任研究員：染谷隆夫）では、生体適合性に優れた金と高分子（ポリビニルアルコール）からなるナノサイズのメッシュ型電極を開発した。開発したナノメッシュ電極は、軽量で高い伸縮性ととも、高いガス透過性を持つため、1週間皮膚に貼り続けても炎症反応を起こさない。また、このナノメッシュ電極は、少量の水で簡単に皮膚へ貼り付けることができ、皮膚の指紋や汗腺などの微細な凹凸に沿って形成することができる。

実際、20名の被験者にパッチテストを実施したところ、ナノメッシュ電極を1週間貼り続けても明らかな炎症反応を起こさなかった。一方で比較用に試験をした薄膜フィルムとゴムシートの場合は、わずかな炎症反応が認められた。同時に装着時の不快感についてアンケート調査をしたところ、ナノメッシュ電極が最も装着時の不快感が少ないことが分かった。これらの理由を検証するために、ナノメッシュ電極、薄膜フィルム、ゴムシートの三つについて水蒸気透過性試験を行った結果、ナノメッシュ電極が群を抜いて高い水蒸気透過性を持つことが分かった。このことからナノメッシュ電極は、1週間装着しても本来の皮膚呼吸が可能となり、炎症反応を起こさないため、不快感をなくすることができることが明らかになった。

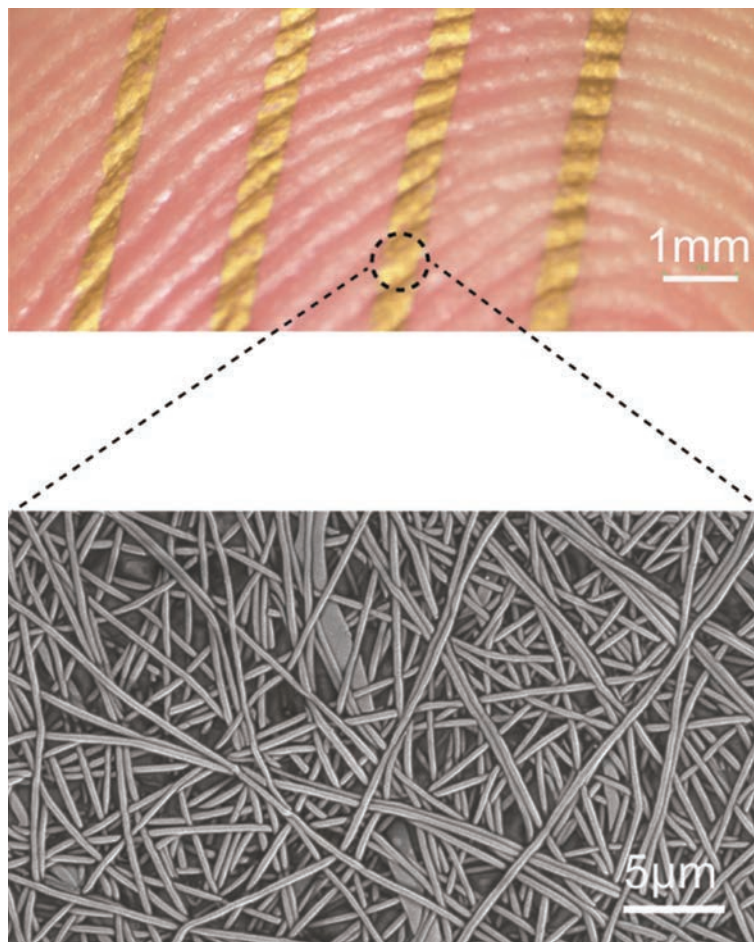


図8 指の指紋側に貼り付けられたナノメッシュ電極（上）、および皮膚レプリカ上に形成された電極の電子顕微鏡（SEM）像（下）。300-500nmのメッシュ導体が絡み合っている状態。

さらに、ナノメッシュ電極は皮膚とともに伸縮しても高い導電性を示す。人さし指の第2関節にナノメッシュ電極を貼り付け、指の屈曲を1万回繰り返しても、ナノメッシュ電極が導電性を失うことはなかった。染谷主任研究員らは、このナノメッシュ電極を用いて、生体情報の取得に成功した。具体的には、ナノメッシュ電極を生体電極として用い、筋電位を計測することができた。さらに、皮膚の上の温度や圧力などの情報も正確に計測することが可能になった。ナノメッシュ電極アレイを指先に貼り付け、布地型のワイヤレスユニットと組み合わせることで、指の上にワイヤレスで読み出し可能なタッチセンサーを作製することにも成功した。さらに小型でフレキシブルなセンサー素子と組み合わせることで温度や圧力などの情報を計測することに成功した（図8）。

一連の研究成果により、医療や介護の現場で患者に負担なく生体情報を計測することや、スポーツ選手の運動に影響を与えずに自然な運動を行う中で、モーションや生体情報を正確に計測し解析できるようになると期待される。

マイクロメカニカルファブリケーション手法による新しいものづくり研究

大森素形材工学研究室では、その発足とともに、マイクロメカニカルファブリ

ケーション手法に基づく新しいものづくり基盤の構築に着手した。2000年当時、加工困難かつ機能性を持つ新素材が次々と登場しており、しかもこうした素材を微細に加工することによって、新しい機能を創出しようとする基礎研究が世界的に見ても立ち上がりつつあるころでもあった。マイクロメカニカルファブ리케이션とは、機械的な加工原理に基づいて、より微細な加工にアプローチしようとするものであり、当時はまだ試行錯誤の研究段階であったといえる。その一方で、先進的なデバイスとして微細な光学素子の開発ニーズが高まってきた時期であり、加工精度の超精密化、サイズの超微細化、形状の多自由度化、加工表面の高機能化等に対する厳しい要求仕様から、それまでの半導体プロセスに基づくマイクロファブ리케이션では対応できないものが増大した。

こうした中、大森主任研究員らはまず、自ら開発したELID（電解インプロセスドレッシング）研削法を、微細表面構造および表面機能を創成するマイクロメカニカルファブ리케이션の研究へと応用しようとした。この流れは、3次元複雑形状を有するマイクロ金型加工に必要となる極微細メカニカルツールの開発につながり、表面に破壊起点を生じさせないナノクオリティ、かつ高アスペクト比を有するマイクロツール加工も実現している（図9<1>）。

マイクロツールの加工を契機として、マイクロツールを用いた、より微細な機械加工の研究にも取り組むこととなった。ELID研削ではその工具である砥石のスケールダウンには限界があったが、ELID研削で作られたマイクロツールによる加工は、さらに微細化が可能であった。その結果、微細な溝加工や3次元加工を可能としたのみならず、レーザー光学系用集光ミラーやガラスレンズ成形用材料として期待されるバルクCVD-SiCの高品位超精密加工の実現に至っている（図9<2>）。これは、工具の先端形状をより微細化、ナノクオリティ化することによって、切削加工面の高品位化にもつながったことになる。

微細加工の研究を進めるに従い、微細加工の領域では、工具の摩耗や加工時の摩擦や摩耗現象がクリティカルなものであることが分かってくる。こうした中、

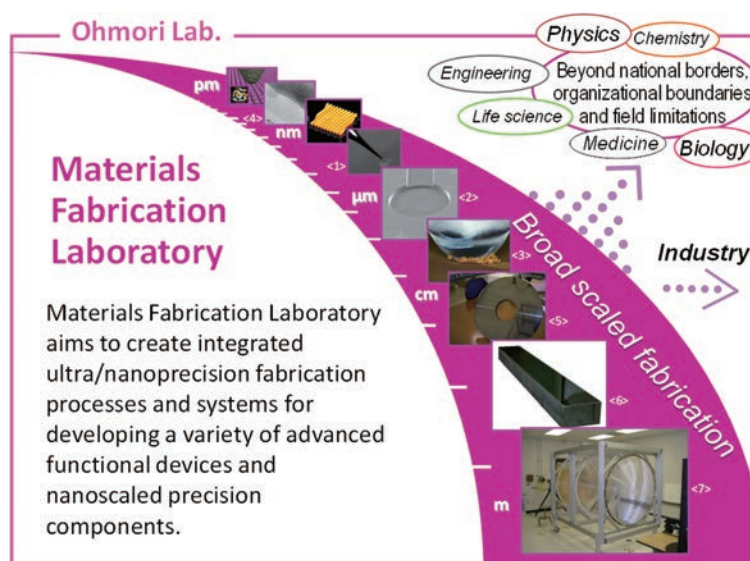


図9 大森素形材工学研究室の研究ターゲット

ツール加工面のトライボロジー（摩擦・摩耗）特性と加工現象を双方向で捉えようとする研究が開始された（図9<3>）。加工の立場では工作物の切りくず発生
の条件や現象を捉え、トライボロジーの立場では、工具の切れ刃の状態や変化の
現象を分析することで、より難削性の素材の加工や、ナノ材料を用いた新加工ブ
ロセスの創出につながっている。

一方、自動車部品へのELID研削法の適用を狙って、ELIDホーニング工法を
自動車産業界と合同で開発し、エンジンプロック内面の仕上げ加工に適用し、量
産化に成功していた。この時期には、ELID研削と同時に、被加工材の表層に微
細な酸化拡散現象を発現させるという新しい表面改質現象を見いだしている。本
手法により、膜厚20-200nmの微細かつ緻密で安定な非晶質酸化皮膜の創製に成
功しており（図9<4>）、これにより加工表面のトライボロジー特性、濡れ性や
耐食性なども含めた生体適合性なども改善できる基礎的成果を得ている。この手
法を自動車部品などの機構部品や工具、インプラントに適用することによって、
より高性能かつ高機能な製品加工へ適用できる可能性があり、新しいものづくり
研究の一つの流れへとつながった。

続いて、表面機能や精度が持つスケールとしてナノレベルを発現するナノプレ
シジョン加工システムの基盤構築に乗り出すこととなった。この流れは、ELID
研削による加工面粗さのスケールと、上述した微細な切削加工により狙った加工
単位を共にナノレベル化しようとしたものであった。まず、ELID研削法を搭
載し、必要な運動精度と安定性を実現するために、1nm分解能で非接触駆動機
構を用いた加工システムを開発することによって、その基礎固めを行った。こう
したシステムは、加工自由度や加工対象物のサイズなどにより複数に分類され、
順次開発が進められていたが、主として電子デバイス基板や先進光学素子の開発
に適用されることとなった。

こうした事例として、ゲルマニウム、ニオブ酸リチウム、単結晶／多結晶SiC、
MgF₂、サファイヤ基板の加工や、これらに基づいてグレーティング、赤外望遠鏡
ミラー（図9<5>）、シュミットレンズ、中性子物質レンズ（長尺楕円ミラー、フ
レネル形状）の開発に成功するに至っている。このシステムをベースとして、原
子オーダーでの修正加工を可能とした大阪大学のEEMを加えることで、400mm
長尺で高精度なXFEL（X-ray Free Electron Laser）ミラー（図9<6>）の開発
の成功につながった。

一連の研究の流れが、スケールを問わないナノプレシジョン加工基盤を構築し
たことを実証した例としては、EUSOチームとの連携による宇宙望遠鏡JEM-
EUSO計画において開発した、縦横1mの気球実験用のフレネルレンズ、直径
1.5mの全面にわたり700nm深さの回折構造を実現した補正レンズ等がある（図
9<7>）。2014（平成26）年と2017年に、気球によるフライトミッションに使用
され、開発されたこれらのレンズの有効性が確認された。

大森素形材工学研究室はマイクロメカニカルファブリケーションに始まり、サ
イズを問わないナノプレシジョン、そしてピコプレシジョンへと向かい、さらな
る進化を目指していく。

