

第6章

高度化技術の統合で、真の生命理解を目指す

《ライフサイエンス技術基盤研究センター》

生命科学は20世紀後半から急速に進展した。その原動力の一つは、遺伝子組み換えや塩基配列決定法、生体分子の立体構造解析や可視化技術など、生命をより深く解析する技術の革新であった。新しい技術によって得られた新しい知見は、しばしば次の技術開発につながるきっかけとなり、生命科学は研究と技術が両輪となって進んできたといえる。もちろん、分析技術・観察技術の高度化には、生命科学以外の諸分野からの貢献も大きい。分子生物学の創成期に多くの物理学者が参入したことはよく知られているが、現在の生命科学も化学、物理学、工学、計算科学など幅広い分野からの参入で成り立つ融合領域である。

生命科学は学際的な側面を持つ一方、その内部では、研究の細分化が必ずしも解消されているわけではない。そもそも生命科学は、生命の階層性を前提にそれぞれの階層（原子・分子・細胞・組織・個体）の理解に最適な方法論を採用することで発展した。知見を深める技術の先鋭化は、個々の細分化された生命科学研究を固定化してしまう諸刃の剣ともなり得る。

生命科学の究極の目的がわれわれヒトを理解し、人間の幸福の追求に資することであるとすれば、そこにはさらに大きな困難が見えてくる。生物としてのヒトを研究する手段は、動物を対象とする場合よりもはるかに限定されており、大きな技術的障壁があることだ。

こうした階層を超えた生命理解、真にヒトを理解するための生命科学の実現には、既存の生命科学の枠組みにとらわれない技術の高度化と統合が必要である。まさにその目的のために、2013（平成25）年、理化学研究所の第3期中期計画に伴ってライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）が誕生した。

CLSTは、三つの大きな組織が統合した発展形である。一つは、タンパク3000プロジェクトを担った4章の生命分子システム基盤研究領域（SSBC）、二つ目が3章のオミックス基盤研究領域（OSC）、そして三つ目が5章の分子イメージング科学研究センターである。

第1節 ライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）の発足

健康であるとはどういうことなのでしょう。簡単そうで、実は大変難しい問いです。

健康になるためには何をすれば良いのでしょうか。

その解には、知識とそれを実現するための技術が必要です。

私たちはこの間に、ヒトの体ではたらく分子をありのままに捉え、操る技術で迫ります。

その成果を、新しい薬や診断法、予防や治療法の開発につなげます。

(CLSTパンフレットより)

第3期中期計画における新センター構想

2013（平成25）年度から始まる理研の第3期中期計画では、「グリーンイノベーション」と「ライフイノベーション」の推進がミッションの一つとされた。同時にこの期では、理研全体で大きな組織変更が行われることになり、ライフイノベーションを実施する新たな研究基盤として計画されたのが、構造・合成生物学、オミックス研究、分子イメージング研究を擁する基盤センターであった。これらはそれぞれ、第2期中期計画に発足した生命分子システム基盤研究領域（SSBC）、オミックス基盤研究領域（OSC）、分子イメージング科学研究センター

（CMIS）が担ってきた分野であり、いずれも各分野で卓越した技術開発・研究成果を残している。

生命分子システム基盤研究領域と分子イメージング科学研究センターは、タンパク質を中心とした生体分子を研究対象とし、前者は原子レベル、後者は個体レベルの技術開発・研究を専門とした。また、全転写産物（トランスクリプトーム）研究に取り組むオミックス研究基盤領域は、RNAの網羅的な理解から、転写制御ネットワークの解明を進めていた。

これらの実績を次の中期計画に引き継ぎ発展させるために、三つの組織を統合し、さまざまな階層の生命現象を生体分子の機能を中心に解明するセンターの構想が理研経営陣のトップダウンで進められた（図1）。

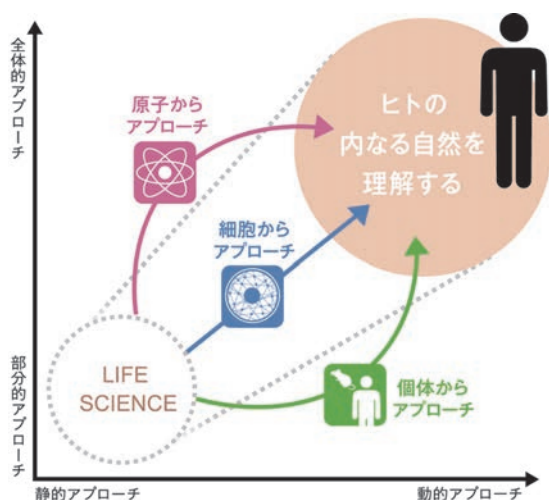


図1 階層を超えたアプローチ

分野と拠点を超えた統合

「階層を超える生命科学」に向けた3組織の統合は、二つの意味で大きなチャレンジであった。構造生物学、合成生物学、オミックス研究、分子イメージング研究はそれぞれ歴史的に異なる研究分野が背景にあり、研究人材のオーバーラップも少ない。世界的に見ても一つの研究組織でこのような複合領域を大規模に実施している例はなく、今回の統合は極めてユニークな試みとなる。

二つ目として、理研組織の事情で、当時は、生命分子システム基盤研究領域とオミックス基盤研究領域は横浜研究所に、分子イメージング科学研究センターは神戸研究所に所属していた。そのため、複数の研究拠点をどのようにスムーズに統合するか、統合後の組織運営をどうデザインするかなど、前例のない課題を一つ一つ手探りで解決していく作業が必要となった。

経営陣から示された新センター構想を受けて、第2期中期計画の最終年度である2012年、分子イメージング科学研究センター長の渡辺恭良を室長とする「ラ

ライフサイエンス技術基盤研究センター準備室」が発足した。室員の主なメンバーは神戸研究所および横浜研究所の研究推進部企画課員が兼任し、統合に関わる実務を担当した。

新センターの核となる研究方針の策定には、渡辺のほかに、生命分子システム基盤研究領域から白水美香子、坂本健作、オミックス基盤研究領域からピエロ・カルニンチ (Piero Carninci)、鈴木治和、分子イメージング科学研究センターから尾上浩隆らが加わった。議論の結果、幅広い生命科学分野を糾合するセンターの基本方針は以下の二つにまとめられた。

(1)創薬・医療の推進に向けた技術的課題を解決する基盤技術研究

計測、合理的設計、制御に基づいた合理的かつ高効率の創薬や、生体分子の変化を指標とした客観的かつ定量的な医療を実現するために、ライフイノベーションを進める技術の創出を推進。

(2)次世代のライフサイエンス研究を推進するための研究開発

生命を営む分子の機能を、原子レベルから細胞、器官、個体レベルまで計測および解析し、ヒトの生命現象の本質を理解するために必要な技術の創出、機器の開発を推進。

このように、ヒトを対象とした生命科学に基づく創薬・医療の実現に向けた技術課題を解決し、生命機能を担う分子の階層をまたいで理解する「次世代のライフサイエンス」の確立が新センターのミッションとされた。渡辺は、これら二つを担うセンターのコンセプトを、ライヴサイエンス (Live science) という言葉で次のように表現した。

ライフサイエンス技術基盤研究センターは、次世代のライフサイエンスを飛躍させるために、微生物・動物からヒトへ、要素から統合へ、写真のストップモーションからビデオの動的・時間変化的な観察へと進めます。新しい「ライヴサイエンス」コンセプトの下、我が国・世界のサイエンスの拠点として情報を発信していきます。

(CLSTパンフレットより)

新しい組織への移行が着々と進められ、新研究室を主宰する候補者の顔ぶれがほぼ固まった2013年1月、全員を集めたキックオフミーティングが神奈川県・湘南で開催された。多くのメンバーにとって初顔合わせであり、それぞれが紹介する研究内容もお互い聞きなれない専門用語が飛び交う、文字どおりの異分野交流だったが、新センターでの共同研究・融合研究に向けて真剣な議論が展開された (図2)。

ライフサイエンス技術基盤研究の推進体制

2013年4月1日、基盤センターとしてのライフサイエンス技術基盤研究セン

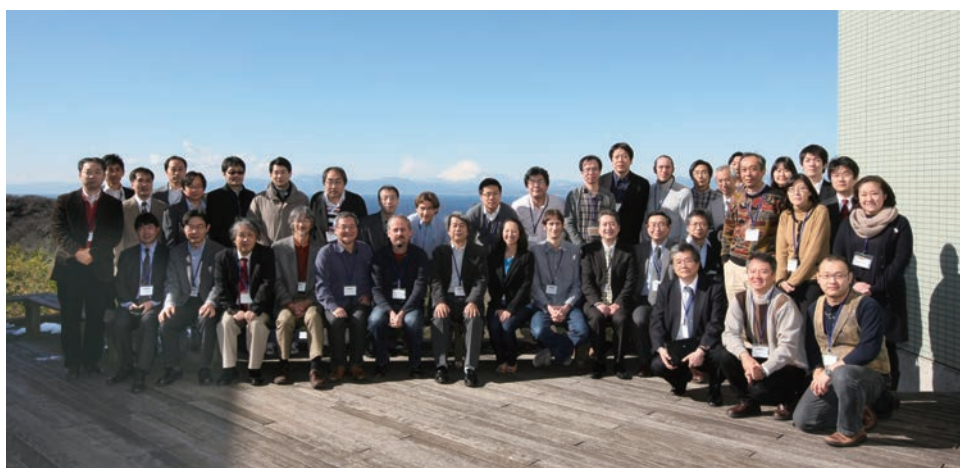


図2 CLST発足直前のキックオフミーティング

ター（Center for Life Science Technologies：CLST）が発足した。センター長の渡辺恭良を筆頭に、白水美香子、ピエロ・カルニンチの2名が副センター長を務め、コーディネーターには丹澤和比古とカールステン・ダーブ（Carsten O. Daub）の2名が着任した。横浜、神戸を主要な研究拠点とし、基幹研究所等から参加した和光のユニットを含め、東西にまたがる約40のチーム・ユニットで構成される一大センターである。

複数の研究拠点を持つセンターを円滑に運営するため、組織としては全研究室をセンターの下にフラットに配置するのではなく、「センター＞部門＞グループ＞チーム・ユニット」という階層構造が採用された。これは、前身の3組織において世界的な成果を上げている研究開発を三つの部門に引き継ぐことで活動の連続性を保持し、かつ、新センターでの融合研究を展開するための現実的な解決策であった。

部門は部門長が統括し、グループを統括するグループディレクターとともにマネジメントの責任を負うものとされた。部門ごとの独立性が一定程度保証されているが、同時に部門を超えた研究活動が奨励され、センターがそのための予算をサポートする体制も整備された。

発足当初に設置されたのは、「構造・合成生物学部門」、「機能性ゲノム解析部門」、「生命機能的イメージング部門」、および「センター長戦略プログラム」であった。また、構造・合成生物学部門には外部共用事業も担うNMR（核磁気共鳴画像法）施設が（図3）、機能性ゲノム解析部門にはRNA解析を得意とするユニークな遺伝子解析受託を行うゲノムネットワーク解析支援施設（GeNAS）が（図4）、それぞれ生命分子システム基盤研究領域、オミックス基盤研究領域より引き継がれた。センター長戦略プログラムは、部門を横断するマトリックスマネジメントにより運営されるセンター直属の組織である。



図3 NMR施設（横浜）

有機的な部門横断のため、初年度は研究組織を固めるのではなく、「センター長戦略ファンド」を設けて融合研究のアイデアをボトムアップで広く募り、フィージビリティスタディーを進めることから着手した。

このように、ライフサイエンス技術基盤研究センターでは、部門を中心とした研究活動と、トップダウンあるいはボトムアップによる部門間連携研究を推進する重層的な方針がとられた。センターの運営に関する審議事項は、センター長と各部門の部門長・グループディレクター、コーディネーターおよび神戸と横浜に置かれたライフサイエンス技術基盤研究推進室が月に一度顔を合わせ、横浜と神戸を交互に主会場として開催する運営会議で議論・決定された。



図4 ゲノムネットワーク解析支援施設（横浜）

複数拠点を束ねるために

ライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）は、物理的・分野的に離れた組織を糾合したセンターであるため、研究者・スタッフ間の相互理解・交流を深めるためのさまざまな工夫が試みられた。前述の運営会議は、当初は運営に関わるメンバーのみが神戸か横浜に集まるだけであった。しかし、2013年7月に全部門の研究員の参加を目指して開催された最初の「CLST Retreat」（図5）において、継続したコミュニケーションの重要性が改めて認識されたことを受け、毎月の運営会議終了後に「CLST Educational Program」が企画されることとなった。これは、各部門で行われている研究の入門的な内容をそれぞれの研究者が紹介するもので、他拠点のスタッフも、テレビ会議システムにより視聴・質疑に参加できる。各部門の紹介が一巡した後は、外部の講演者を招聘し、今後の研



図5 第1回CLSTリトリート（神戸市・舞子）

究展開や産業連携に向けた勉強会としても開催し、スタッフ間の情報共有の機会となっている。

研究者間の交流により共同研究が実現すると、インフラ面での整備も必要になる。近年の生命科学研究ではしばしば大量のデータを扱うため、共同研究者間で多くのデータを安全に共有し、簡単に編集・更新するシステムが望ましい。理研はこれまで、一つの研究組織が神戸と横浜をまたいだイントラネットを使用する前例はなかったが、それぞれの地区を所管する情報環境室の協力のもとに実現可能となった。さらに、センター内の情報ネットワーク（イントラネット）についての運用方針や、データ共有の仕組みなどを検討する専門委員会が設置され、部門間のデータシェア方法や各部門が所有する内部データベース等の情報共有について検討した。

センターとして、研究成果（発表論文など）をどのように共有するかも課題となった。それぞれの前身組織で管理されていた発表論文の記録は、記載項目や様式が異なるため、一括して横断検索可能なデータベースを構築するシステムの導入が議論された。オミックス基盤研究領域では、すでにPubTrackerという論文投稿の各プロセスを追跡・管理するシステムが稼働していたので、これを参考にしてCLST全体が使用できるように新たなシステムを構築することとなった。

機能性ゲノム解析部門の担当者を中心に開発が進められた新しいシステムは、PASS（Publication Approval Support System）と名付けられ、webブラウザ上で動作し、論文の準備・投稿時に発生する共同研究者間・研究室主宰者等のコミュニケーションをサポートする。アップロードされた情報を編集・閲覧できるユーザーを個別に設定可能で、論文公開後は公的データベースに掲載された論文情報を、自動で取り込むなどの機能を備えている。PASSシステムは他のセンターも注目しており、将来的には全理研的な導入を視野に、現在は図書発表委員会などと連携して議論を進めている。

一般公開などの広報イベントについても、センターの活動を総合的にアウトリーチし、センターの一体感を高める機会としての企画が工夫された（図6）。横浜地区の一般公開では、それまで二つの旧研究領域が別々の会場でイベントを

開催していたが、CLST発足後は構造・合成生物学部門、機能性ゲノム解析部門が同じフロアで「CLST一般公開」を開催し、また生命機能動的イメージング部門の広報担当・協力研究者も神戸から出張展示して参加するなど、センターとしてのまとまりを打ち出している。同様に神戸地区の一般公開においても、横浜2部門の広報担当者らによる研究紹介を行っている。また生命機能動的イメージング部門の研究室がある和光



図6 発足記念シンポジウム（2014年2月 東京・イイノホール）

地区の一般公開では、同部門を中心とした研究紹介・センター紹介を行っている。

これらセンター運営に関わるさまざまな業務を取り仕切るのは、横浜と神戸に置かれたライフサイエンス技術基盤研究推進室である。一つのセンターを担当する推進室が二つの地区に分かれているため、推進室の運営自体にも他センターにはない苦労があるが、新しいセンターを発展させる強い意志を持って運営に臨んでいる。また、センターや各部門で雇用されたアシスタント、テクニカルスタッフ、技師、連携促進コーディネーターらも、運営に貢献するサポートメンバーとしてセンター・部門を支えている。

センター発足後の新たな取り組み

新センターでの部門横断による融合研究の取り組みは、まず「センター長戦略ファンド」として実施された。このファンドには、構造・合成生物学部門の梅原崇史ユニットリーダーと機能性ゲノム解析部門の蓑田亜希子ユニットリーダーらによる「超活性クロマチンの検出・制御のための技術開発」など、センター発足後の5年間で4件が採択された。さらに2014年7月、センター長戦略プログラムとして「分子ネットワーク制御研究プロジェクト」が立ち上がった。これは、遺伝子操作を行うことなく、生体内の細胞機能を制御する薬剤の開発や、個体・細胞・分子相互レベルの全てにわたって解析可能なマルチモーダル分子イメージング（複数の検出手法による可視化）のためのプローブの開発など、現在の技術では不可能な課題に戦略的に取り組む部門横断プログラムである。このプロジェクトでは、細胞内の分子ネットワークを制御する分子の開発と、その分子（制御分子）を体内の狙った細胞に送り届ける手法の開発に必要な技術基盤の確立を目指し、坂本がプロジェクトリーダーとして3部門の要素技術を統合する研究開発を進めることになった。

もう一つの部門横断組織は「理研CLST-JEOL連携センター」である。これは、産業界との連携センター制度により、2014年11月に日本電子株式会社（JEOL）と共同で設立された。JEOLは、主力商品の電子顕微鏡で世界トップシェアを誇り、NMRや電子ビーム描画装置でも独自性の高い機器を製造するなど、世界トップレベルの理科学機器メーカーとして名高い。一方CLSTは、すでに述べたように原子レベルから個体レベルにわたる生命現象の動的理解に向けてNMRやPET（陽電子放射断層撮影法）イメージングなどを駆使しており、これら基盤技術のさらなる高度化にも取り組んでいる。連携センターは両者の強みを生かし、分析・診断機器分野でグローバル競争に打ち勝つ日本独自技術の創出を目指している。

CLSTの3部門は、前身の時代から積極的に国際共同研究を進めてきた。中でもスウェーデンとは、横浜の旧ゲノム科学総合研究センター（GSC）がカロリンスカ研究所と長年協力関係にあり、神戸の旧分子イメージング研究プログラムはウプサラ大学と共同研究を進めてきた。このような背景から、CLSTの国際連携をさらに強化する取り組みとして企画されたのが、「理研CLST-カロリンスカ研究所-SciLifeLab合同シンポジウム」である。カロリンスカ研究所はヨーロッパでは最大級の医科大学であり、独立行政法人化後の理研が、包括的協力協定を



図7 カロリンスカ研究所（スウェーデン）

締結（2004年）した初めての海外研究機関として特に結びつきが強い（図7）。またSciLifeLabは、カロリンスカ研究所やウプサラ大学など四つの大学が共同で運営する分子生命科学の国立研究機関である。

合同シンポジウムの実施にあたっては、研究者と推進室、丹澤、ダーブの両コーディネーター、および各部門のスタッフが協力し、2014年10月に第1回の合同シンポジウムがスウェーデンで開催された。以後、合同シンポジウムは年1回、スウェーデン側と日本側が交互にホスト国となって開催され、構造生物学、ゲノミクス、分子イメージングの創薬応用や、ライフサイ

エンス技術による健康と疾患の解説など、共同研究のテーマについて活発な発表、議論を行っている。

カロリンスカ研究所とは大学院教育の連携にも力を入れており、博士課程の講義の一部をCLSTの研究者が行うカロリンスカ研究所-理化学研究所国際集中講義（Karolinska-RIKEN course）を、ストックホルムと横浜で交互に毎年開催している。これは、スウェーデンからの学生が理研を訪れる格好の機会となっており、理研の国際活動として大きな役割を担っている。

次節以降、部門ごとに研究の進展状況を紹介していく。

第2節 構造・合成生物学部門

構造・合成生物学部門は、白水副センター長が部門長を兼任する。ライフサイエンスを推進するCLSTのミッションのうち、「ヒトの体内で分子がどのような形をしているかを原子レベルで解明し、その分子を操る方法を開発する」のが目標である。

具体的には、生体分子の動的機能状態を再現するための新規試料調製法等の開発や、X線結晶構造解析、NMR、クライオ電子顕微鏡等の総合パイプラインを効率的に運用し、技術・方法論の先鋭化等を実現する（図8）。これにより、創薬・医療などのライフイノベーションの課題解決に貢献する構造解析技術基盤を構築する。また、転写・翻訳など生命の基本システムを担う巨大な超分子複合体の調製法を確立し、SPRING-8/SACLAによるマイクロ/ナノ結晶構造解析等の次世代解析技術を構築することにより、従来の限界を超えた超分子構造解析を行う卓越した技術基盤を確立する。これらの技術を活用して、細胞内の遺伝子・タンパク質・RNAのネットワークを立体構造レベルで解明することを目指す。



図8 クライオ電子顕微鏡（横浜）

創薬・医療などのライフイノベーションの課題解決に貢献する構造解析技術基盤を構築する。また、転写・翻訳など生命の基本システムを担う巨大な超分子複合体の調製法を確立し、SPRING-8/SACLAによるマイクロ/ナノ結晶構造解析等の次世代解析技術を構築することにより、従来の限界を超えた超分子構造解析を行う卓越した技術基盤を確立する。これらの技術を活用して、細胞内の遺伝子・タンパク質・RNAのネットワークを立体構造レベルで解明することを目指す。

表1

構造生物学グループ 白水美香子グループディレクター <ul style="list-style-type: none"> タンパク質機能・構造研究チーム 白水美香子チームリーダー 超分子構造解析研究チーム 関根俊一チームリーダー 構造バイオインフォマティクス研究チーム ケム・ツアン (Kam ZHANG) チームリーダー (2014年1月設置) 転写後制御研究ユニット 脇山素明ユニットリーダー 翻訳因子構造解析研究ユニット 伊藤拓宏ユニットリーダー
生命分子制御研究グループ 坂本健作グループディレクター <ul style="list-style-type: none"> 非天然型アミノ酸技術研究チーム 坂本健作チームリーダー 合成分子生物学研究チーム 平尾一郎チームリーダー (2016年3月廃止) 制御分子設計研究チーム 本間光貴チームリーダー エピジェネティクス制御研究ユニット 梅原崇史ユニットリーダー
NMR施設 前田秀明施設長 <ul style="list-style-type: none"> NMR利用支援特別ユニット 林文晶特別ユニットリーダー (2017年3月廃止)

部門の下には、構造生物学グループ、生命分子制御研究グループ、NMR施設が置かれ、構造生物学と合成生物学の二つの手法を組み合わせた研究を行えるのが本部門の強みである。それぞれのチーム・ユニット構成は表1のとおりである。

なおNMR施設は、文部科学省「先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業 (2013年度-)」および「先端研究基盤共用促進事業 (2016年度-)」におけるNMR共用プラットフォームを形成する。また、理研産業連携本部が推進する創薬・医療技術基盤プログラムの基盤ユニットとして創薬タンパク質解析基盤ユニットと創薬分子設計基盤ユニット（それぞれ、白水と本間光貴が基盤ユニットリーダーを兼任）が置かれた。以下、本部門の代表的な研究成果を紹介する。

膜タンパク質の無細胞合成法

さまざまな生命活動を支えるタンパク質は複雑な形（立体構造）をしており、立体構造の解明はタンパク質の働きを理解する上で重要な情報となる。細胞膜に埋め込まれた膜タンパク質は、細胞内外の情報や物質の交換など重要な機能を果たす。創薬研究等の目的で膜タンパク質を人工的に作る際、従来法では、立体構造や活性を犠牲にせず調製することは困難であった。

「膜タンパク質の無細胞合成法」は、膜タンパク質が細胞膜に埋め込まれながら立体構造を形成する過程を、試験管内でほぼ再現する新技術である。さらに、界面活性剤による可溶化を行わずに膜タンパク質を高純度に精製できる利点があり、ヒト由来の複数の膜タンパク質を高品質・高収量に調製することに成功した。特に、がんに関わるクロードイン-4や、認知症に関わる γ セクレターゼ複合体といった膜タンパク質への適用も実証済みであり、これらの膜タンパク質に対する創薬への応用が、加速すると期待される。

構造変化の解析

タンパク質が機能する際には、大きな構造変化を伴うことが知られている。RNAポリメラーゼがRNA合成反応の過程で、一時停止や後退、転写の再開を行

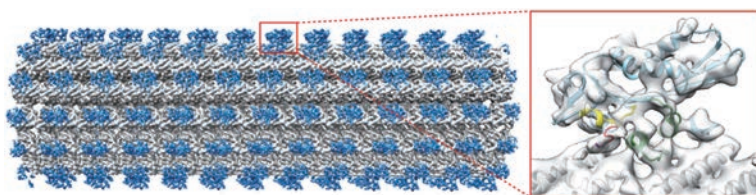


図9 逆行性キネシン-微小管複合体の構造

う際の構造変化やその制御メカニズムの解明、分子モーターであるキネシンがわずかなアミノ酸の違いにより、微小管の上を進む方向が逆転する仕組みなど、基本的な生命活動を担うタンパク質の構造変化の解析を行った（図9）。

人工タンパク質の設計

コンピュータ計算を利用した人工タンパク質の設計では、自然界には存在しない完全6回回転対称型構造を持つ「ピザ型タンパク質」の合成に成功した。さらに、このタンパク質の性質を応用した世界最小の金属ナノ結晶の作成も注目されている。

人工塩基対によるDNAの機能向上と遺伝暗号の拡張化

「合成生物学」という分野は、シミュレーション研究から人工細胞の開発まで広い領域を含むが、CLSTでは、DNAやタンパク質に本来生物が持っていない部品を組み込み、これらの分子に新たな多様性を持たせることによって、有用な分子の開発を進めている。天然のDNAは、AとT、GとCの2種類の塩基のペアで構成されているが、「第3のペア」であるDsとPxを持つ人工DNAを合成し、DNA配列のパターンや立体構造に多様性を持たせることに成功した。特定のタンパク質に結合する人工DNAの作成も可能であり、分子標的薬としての応用も期待できる（図10）。

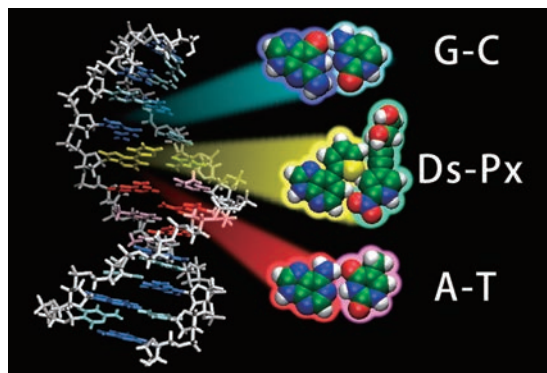


図10 第3のペアを持つ人工DNA

また、生物が利用する20種類のアミノ酸以外の「非天然型アミノ酸」をタンパク質に組み込む「拡張遺伝暗号」技術にも取り組んでいる。この技術は、DNA情報の変換ルールを人為的に改変した大腸菌を作成し、多様なアミノ酸をタンパク質の任意の位置に挿入することを可能とするものであり、ハロゲン化チロシンを導入した構造安定性の高い酵素の合成などに成功している。

巨大分子の解析

複数のタンパク質で構成される巨大分子の構造解析・機能解析はしばしば困難であるが、構造生物学と合成生物学を組み合わせる手法が有効であることを示したのが、翻訳開始因子eIF2Bの解析である。eIF2Bは、別の翻訳開始因子であるeIF2を活性化する機能を持ち、通常タンパク質合成を促進する。しかし細胞がストレスを受けてeIF2がリン酸化されると、eIF2BはeIF2を活性化することはできず、一時的に翻訳が抑制される。この翻訳抑制は細胞の正常なストレス応答であるが、この機構に異常が生じるとさまざまな神経変性疾患の原因になるこ

とが知られている。白質消失病は、幼児期に発症し慢性的に進行する神経変性疾患で、運動機能の失調を主な症状とする。ウイルス感染や頭部外傷などのストレスを契機に急速に悪化し、eIF2Bの遺伝子変異が原因と特定されている。

eIF2Bは5種類のサブユニット2分子ずつから成る十量体であり、その全体的な立体構造を、大型放射光施設「Spring-8」を用いたX線結晶構造解析により解明した。さらに、eIF2BがeIF2と相互作用する領域を、非天然型アミノ酸の性質を利用することで特定した(図11)。これらの知見は、白質消失病の理解や、eIF2Bを標的とした治療法の開発へ向けて、有用な基礎的情報となるはずである。

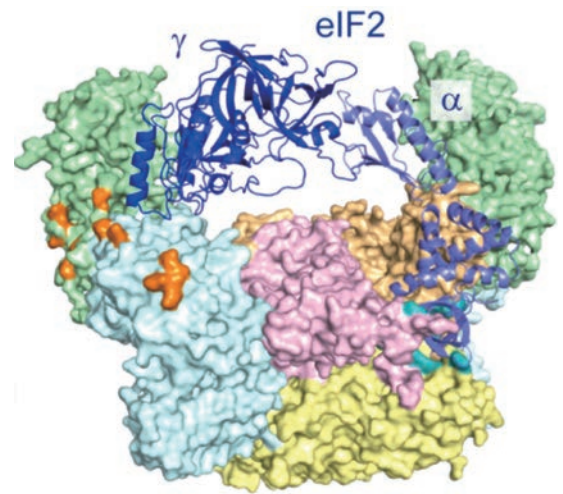


図11 eIF2BとeIF2の複合体構造

超高磁場NMRによる成果と技術開発

核磁気共鳴装置(NMR)は、強い磁場に置かれたときに分子が示す特徴的な振る舞いを測定し、正確な分子構造を分析する装置である。NMR施設は最先端機器を備えた共用利用施設として、タンパク質などの生体分子や、工業材料などの測定に挑戦している。プラスチックなどのポリマーはさまざまな工業製品の素材として広く用いられているが、ポリマーを構成する末端基および部分構造を含めて正確に構造を知ることは従来のNMR観測では非常に困難だった。

この課題に対し、超高磁場900MHz NMR装置を用いてポリマーを詳細に構造解析する方法を開発し、ペットボトルなどに使用されているPET(ポリエチレンテレフタレート)では、その製造過程の熱分解により微量のビニル基が生成されていることを突き止めた。

NMRでは、分子の解析に用いる磁場が強ければ強いほど精密な測定ができるので、現在では磁力の強い低温超伝導磁石が用いられている。しかし装置の大型化や高磁場化の限界が課題となっているため、金属の低温超伝導よりはるかに高い磁場を出せる高温超伝導技術のNMR装置への応用が期待されていた。NMR施設は、物質・材料研究機構などと共同で、世界最高磁場(2015年7月現在)のNMR装置(1020MHz)の開発に成功した(図12)。また、超伝導コイルが大型化する原因となる希土類系高温超伝導ワイヤの絶縁部分の厚さを、従来の10分の1とすることにも成功した。



図12 世界最高磁場のNMR装置
(物質・材料研究機構(つくば市))

第3節 機能性ゲノム解析部門

本部門は、ピエロ・カルニンチ副センター長が部門長を兼任する。ライヴサイ



図13 ncRNAの機能を網羅的に解析するロボット

エンスを推進するCLSTのミッションのうち、「ヒトの体内で分子がどのようにはたしているか、細胞の中の分子の組み合わせを解明し、その組み合わせを操作する方法を開発する」のが目標である。

具体的には、転写ネットワークや、タンパク質の設計情報を持たないノンコーディングRNA (ncRNA)、エピゲノムなど、ゲノム機能を制御する細胞内のメカニズムを解明するため、トランスクリプトーム、単一細胞解析、バイオインフォマティクス等の独創的な解析技術を開発する(図13)。得られた知識は、細胞を

安全かつ完全に分化させる細胞変換技術の開発や、健常および疾患バイオマーカーを用いた診断法の開発への応用を目指す。また、世界標準化されたゲノム機能解析基盤を構築し、技術サービスを提供する役割も果たしている。

部門の下には、LSA要素技術研究グループ、オミックス応用技術研究グループ、ゲノムネットワーク解析支援施設が置かれている。国際研究コンソーシアム FANTOM (Functional ANnotation Of Mammalian genome) を主導し(第I編第2部第4章補遺参照)、国内外の大学・研究機関などと協力して、RNAを中心とした研究を強力に推進する体制を持つのが本部門の強みである。それぞれのチーム・ユニット構成は表2のとおりである。

表2

LSA要素技術研究グループ	ピエロ・カルニンチグループディレクター
	<ul style="list-style-type: none"> トランスクリプトーム研究チーム ピエロ・カルニンチチームリーダー シーケンス技術研究チーム 上村想太郎チームリーダー (-2014年3月)、ピエロ・カルニンチチームリーダー (2014年4月-) (2015年3月廃止) ゲノム情報解析チーム アリスター・フォレスト (Alistair FORREST) チームリーダー (-2014年11月)、ピエロ・カルニンチチームリーダー (2014年12月-) ゲノムデータ解析アルゴリズム開発ユニット ティモ・ラスマン (Timo LASSMANN) ユニットリーダー (-2014年7月)、ミヒル・デ・ホーン (Michiel de HOON) ユニットリーダー (2014年8月-) ゲノミクス微量技術開発ユニット シャルル・プレシ (Charles PLESSY) ユニットリーダー 大容量データ管理技術開発ユニット 粕川雄也ユニットリーダー
オミックス応用技術研究グループ	鈴木治和グループディレクター
	<ul style="list-style-type: none"> 細胞機能変換技術研究チーム 鈴木治和チームリーダー 細胞変換技術開発チーム ジェイ・シン (Jay W. SHIN) チームリーダー (2017年4月よりユニットから移行) 核酸診断技術開発ユニット 白井健悟ユニットリーダー エピゲノム技術開発ユニット 蓑田亜希子ユニットリーダー
ゲノムネットワーク解析支援施設	近藤直人施設長 (-2016年11月)、岡崎康司施設長 (2016年12月-)

なお遺伝子解析受託施設であるゲノムネットワーク解析支援施設は、文科省が主催する「革新的細胞解析研究プログラム」のシーケンス解析拠点(2010年度-)や、「創薬等支援技術基盤プラットフォーム」の機能ゲノミクス解析拠点(2014年度-)を務めている。また、理研産業連携本部が推進する予防医療・診断技術

開発プログラムの開発ユニットとして予防医療迅速診断システム開発ユニット（臼井健悟開発ユニットリーダー）が置かれた。以下、代表的な研究成果を紹介する。

RNAの網羅的解析とCAGE法

本部門は、RNAの網羅的な解析からゲノム機能を解明することを目指している。ヒトの全DNA配列を解読するヒトゲノム計画が2003（平成15）年に完了し、タンパク質をコードする遺伝子の種類や数が約2万3000個あることが分かった。しかし、これらの遺伝子がいつ、どのように働いているのかを知るにはDNAの情報だけでは十分ではない。ゲノム上の遺伝子が働くときには、必要な配列が必要な量だけRNAに転写される。したがって、さまざまな細胞で発現するRNAを調べれば、ゲノムのどの領域が機能しているのかを知る重要な手がかりとなる。

細胞によって発現する種類や量が異なるRNAの網羅的・定量的な解析に威力を発揮するのが、理研の独自技術CAGE（Cap Analysis of Gene Expression）法である。キャップのついたRNAの5'端を網羅的に収集し配列をシーケンサーで決定、ゲノム配列と照合することにより、RNAの転写開始点の位置と活性量を網羅的かつ定量的に測定することで、従来では検出できなかったさまざまなRNAを解析することが可能になった。

薬物プロモーター活性

新薬開発において、創薬候補物質が標的細胞の遺伝子発現をどのように変化させるかを捉えることは、薬理作用を解明する上で重要である。CAGE法は薬物作用がもたらす微弱な遺伝子発現の変化を網羅的・定量的に捉えることが可能であり、抗がん剤投与前後でのがん細胞のプロモーター活性を解析することで、既知の薬物プロモーター活性プロファイルから、未知の薬物作用を推定することも可能であることを示した（図14）。

iPS細胞研究への応用

CAGE法は、iPS細胞の研究にも応用されている。iPS細胞の作製法が2006年に報告されて以来、分化した体細胞を効率良くリプログラミング（初期化）し、ES細胞と同等の性質を持つ高品質のiPS細胞を安定して得るための試みが続けられている。CAGE法による発現プロファイルの解析から、iPS細胞の安定した培養を可能にする培養条件の評価や、多能性の維持にトランスポゾン由来のRNAが関与していることを明らかにするなどの成果を出している。さらに、多能性維持に関わるとされるncRNAが、受精卵に由来するES細胞と比較して体細胞に由来するiPS細胞では十分に発現していないことが明らかとなるなど、iPS細胞研

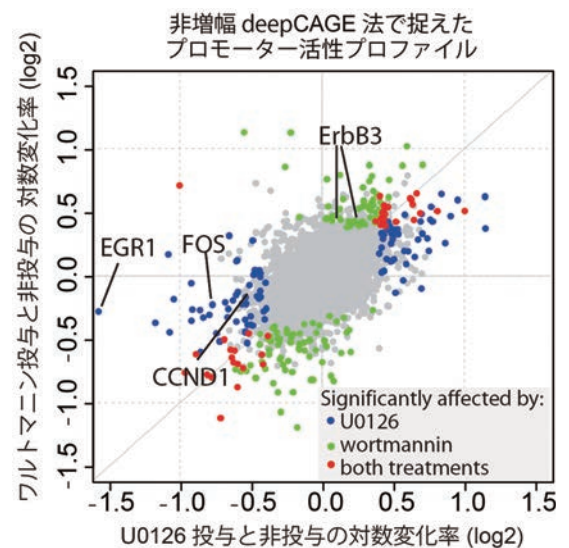


図14 2種の抗がん剤を投与した時の遺伝子発現量の変化

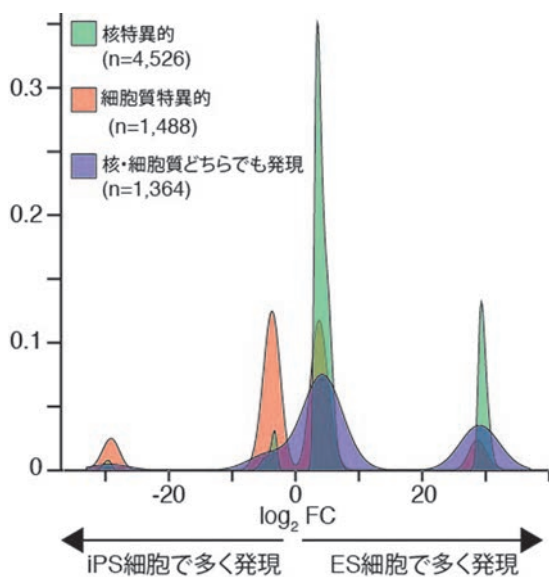


図15 ES細胞とiPS細胞で発現するRNAの比較

究におけるncRNAの重要性を示す結果が得られている（図15）。

肝がんのCAGE解析

肝臓がんを対象にしたCAGE解析では、肝細胞がんで活性化するレトロウイルス由来RNAの発現ががんの分化度や再発率などと関連していることや、B型肝炎ウイルスの詳細な転写マップを作成し、ウイルスの増殖に重要な遺伝子上にこれまで知られていなかった転写開始点を発見し、異なるサイズのタンパク質が作られていることを突き止めた。

FANTOM5

国際科学研究コンソーシアムFANTOMでは、第5期となるFANTOM5を実施した。その第1段階（FANTOM5 Phase1）として、約1000種類のサンプル（初代培養細胞やヒト手術組織、細胞株）で、遺伝子を発現させる機能を持つプロモーターや、遺伝子から離れた位置で転写効率に関わるエンハンサーの遺伝子制御部位の活性を、CAGEによって測定し、細胞の種類ごとに決まった組み合わせの遺伝子制御部位が機能していることを見いだした。

第2段階（FANTOM5 Phase2）では、細胞が分化する際や、分化した細胞が外界の刺激に応答したりする際に、遺伝子制御部位の活性がどのように変化するかを調べた。その結果、エンハンサーの活性化が最も初期に起こるイベントであり、続いて転写因子の発現に関わるプロモーターが活性化し、その後転写因子以外の遺伝子発現に関わるプロモーターの活性が徐々に優勢になることが明らかになった。エンハンサーとプロモーターの活性化は同時に起こるとされていた従来のモデルを覆す発見であり、iPS細胞の分化、がん細胞の成長因子への応答など、生命現象の根源的な理解に向けた手がかりとなる。

データ解析ツール開発

本部門ではプロジェクトを支えるバイオインフォマティクスツールの開発にも注力しており、FANTOMの成果である膨大なデータを多くの研究者が容易に参照・利用する環境を整えている。各種実験データを配列ベースでインタラクティブに自由自在に組み合わせ視覚化し、さまざまな種類のデータ解析を実施できる新たなゲノム機能解析ツールZENBU（ゼンブ）や、RNAとして転写される遺伝子領域の活性や制御に関する情報を容易に検索し、データの維持・更新を低コストで行うことができるデータベースFANTOM5 SSTAR（ファントム5スター）は、インターネットで公開され、誰でも利用可能である。

リガンド-受容体ネットワーク

FANTOM5で得られたデータは、さまざまな角度から研究が進められている。ヒトで機能している細胞間相互作用（1894種類のリガンド-受容体ペアの網羅的なリスト）を解析し、ヒトにおけるリガンド-受容体ネットワークを検索し可視化するツールを構築した。ヒトでは全身での自己分泌によるリガンド-受容体ネットワークが盛んであり、また、これまで知られていなかった新しい細胞間相互作用の予測が可能となるなど、新知見の発見に有用である（図16）。

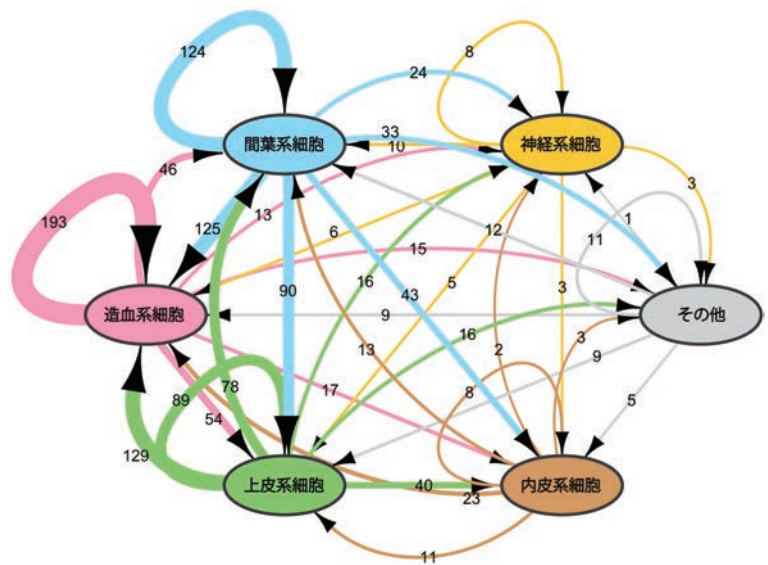


図16 細胞系譜をつなぐリガンド-受容体ネットワークの全体像

疾患とlncRNA

また、多様な臓器のがんで異常な発現を示すRNAを多数発見し、がん診断の新たなバイオマーカー候補を得たことや、ヒトで発現する長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA) のアトラスを作成し、約2000種のlncRNAが何らかの疾患に関与すると推定できたことなど、基礎から応用にいたる広い成果が得られている（図17）。このように、少なくないncRNAがなんらかの機能を持っている（regRNA）と考えられるため、次のプロジェクトとなるFANTOM6はncRNAの網羅的な機能分類を目標に、ミヒル・デ・ホーンユニットリーダーやジェイ・シンユニットリーダーらが中心となって進められている。

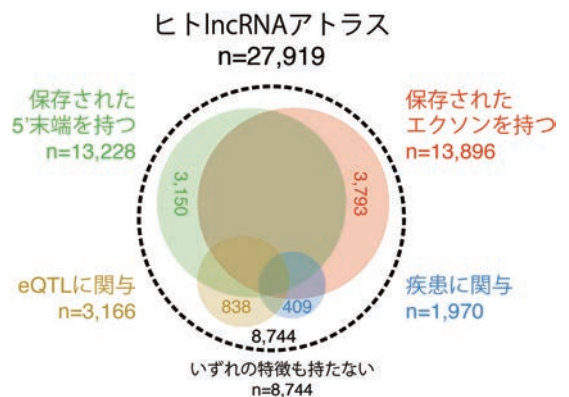


図17 ヒトlncRNAの機能推定

その他のncRNA、DNA研究

このほか、発がんに関わるマイクロRNA (miRNA) が分解される仕組みの解明や、タンパク質の合成を促進するアンチセンスRNA「SINEUP (サインアップ)」がヒトでも発現・機能していることの発見など、特定の構造・機能を持つncRNAの解析を行った。また、細胞の防御反応に関わる転写因子NRF2の一塩基多型 (SNP) が肺がんのリスクと予後を予測するバイオマーカーとなり得ることの発見や、病原体の遺伝子型決定やヒト遺伝子多型の検出に最適化したリアルタイムPCR用の蛍光プローブとその配列設計ソフトウェアの開発など、DNAを対象とした研究も進めた。

第4節 生命機能動的イメージング部門

本部門は、渡辺センター長が部門長を兼任する。ライヴサイエンスを推進するCLSTのミッションのうち、「ヒトの体内で分子がどこではたらいっているのか、個体内の分子の動きと分布を解明し、薬が確実に患部に届く方法も開発する」のが目標である。

具体的には、生命機能の発現に関わる標的分子の体内動態を個体レベルで連続的・定量的に追跡し、さまざまな疾患に関わる多様な分子を可視化するための分子設計・分子標識の技術基盤を確立する。次世代イメージング技術を開発し、薬効評価・薬物動態、画像分子診断、移植細胞追跡への導入を目指す。これらの技術革新により、創薬、先制医療、再生医療の実現化に向けたイメージング法を確立する。

センター発足当初は、この目的遂行のため、イメージング化学研究グループ（渡辺グループディレクター）、イメージング機能研究グループ（尾上グループディレクター）、イメージング応用研究グループ（渡辺グループディレクター兼任）の3グループが設置された。

その後2014（平成26）年11月に、発生・再生科学総合研究センターより2チーム・3ユニットが合流し、多細胞生物における個体形成、生命機能維持といった高次生命現象の根本的な理解を目指し、個体レベルから分子・遺伝子レベルに至るまでの多階層にわたる生命動態を定量化、定性化するための技術基盤の開発が新たな目標として加えられた。そのため2016年9月にグループの改組が行われ、現在はイメージング基盤・応用グループと生命動態情報研究グループの2グループ体制となっている。

さまざまなイメージング技術の応用を中心に、有機化学合成、実験動物から臨床研究までを一気に行える体制を持つのが本部門の強みである。それぞれのチーム・ユニット構成は表3のとおりである。

ほかに、創薬・医療技術基盤プログラムの基盤ユニットとして創薬化学基盤ユ

表3

イメージング基盤・応用グループ	渡辺恭良グループディレクター
<ul style="list-style-type: none"> • 標識化学研究チーム 土居久志チームリーダー • 分子標的化学研究チーム 細谷孝充チームリーダー（2014年4月-） • 生体機能評価研究チーム 尾上浩隆チームリーダー • 細胞機能評価研究チーム 片岡洋祐チームリーダー • 健康・病態科学研究チーム 渡辺恭良チームリーダー • 次世代イメージング研究チーム 渡辺恭良チームリーダー • 機能構築イメージングチーム 林拓也チームリーダー（2016年9月よりユニットから移行） • 分子動態イメージング研究ユニット 崔翼龍ユニットリーダー • 微量シグナル制御技術開発特別ユニット 小嶋聡一特別ユニットリーダー 	
生命動態情報研究グループ	古田泰秀グループディレクター
<ul style="list-style-type: none"> • 超微形態研究チーム 米村重信チームリーダー（2014年11月設置） • 生体ゲノム工学研究チーム 古田泰秀チームリーダー（同上） • 生体モデル開発ユニット 清成寛ユニットリーダー（同上） • 細胞動態解析ユニット 清末優子ユニットリーダー（同上） • 分子配列比較解析ユニット 工樂樹洋ユニットリーダー（同上） 	

ニット（小山裕雄基盤ユニットリーダー）が和光に、創薬・医療技術イメージング基盤ユニット（渡辺基盤ユニットリーダー）が神戸にそれぞれ置かれている。

中期計画の途中で活動を終えたユニットには、レーザー融合研究特別ユニット（和田智之特別ユニットリーダー 2015年2月廃止）、再生医療イメージング特別ユニット（尾上特別ユニットリーダー 2016年8月廃止）がある。

なお本部門は、文科省の分子イメージング研究戦略推進プログラムとして、PETイメージングを用いた難治がん・認知症の診断法開発・創薬を担当した（-2015年度）。以下、本部門の代表的な研究成果を紹介する。

PETとMRI

部門名に冠された「動的イメージング」は、スナップショットではなく、絶え間のない生命活動を動的に取得し、生命機能の解析を目指す意図が込められている。特に、ヒトを対象とした動的イメージングを実現するために用いられているのがPET（陽電子放射断層撮影法）とMRI（磁気共鳴画像法）である。これらは画像診断機器として臨床ですでに用いられているが、対象となる疾患や生命現象をさらに拡張し、病態の解明や診断・治療法の開発への応用を目指す。

PETは、PETプローブと呼ばれる放射性薬剤（診断薬）を体内に導入し、PET装置で放射線を検出することで、体内のPETプローブの分布と量を非侵襲的に画像化する分子イメージングである（図18）。侵襲的なイメージング手法と異なり、実験動物とヒトを同一の方法論で観察できるため、非臨床研究から臨床研究への橋渡しをスムーズに行える。つまり、既存のPETプローブや新開発のPETプローブを用いて観察したい生命現象を捉えられるかマウスやラット、サルなどで検証し、その知見がヒトにも当てはまるかどうかを臨床試験で確認できる。逆に、臨床試験において疾患発症時やその前状態（未病状態）で観察された分子動態の異常が、真に疾患と関係しているかをモデル動物で検証することもできる。またMRIにより脳の構造、連絡性、共振活動を観察し、機能障害や機能回復を説明する神経回路の変化を同定、その機構を解明することで、脳疾患の診断・治療法の開発の推進を目指す（図19）。

ケタミンの抗うつ効果

薬剤の作用や体内動態を詳しく解析するイメージング手法の開発により、よりよい薬や新たな診断方法の開発を加速させることが期待できる。グルタミン酸神経系に作用するケタミンは、セロトニン神経系に作用する既存の抗うつ薬とは異なり、即効性と持続性のある抗うつ効果を低用量で示すことが臨床研究で報告されているが、その理由はよく分かっていない。そこでセロトニン受容体に結合するPETプローブを新たに合成し、ケタミンがセロトニン神経系に

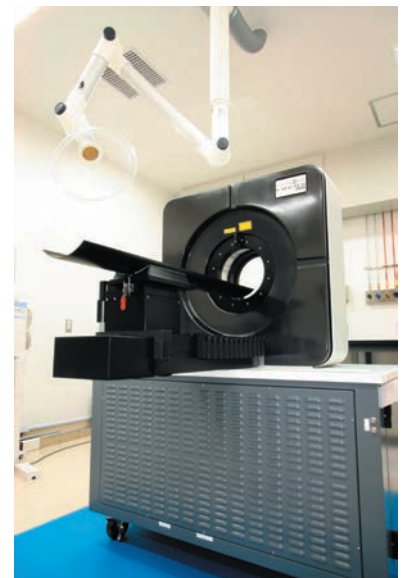


図18 モデル動物の分子動態を高解像度で捉えるPET装置

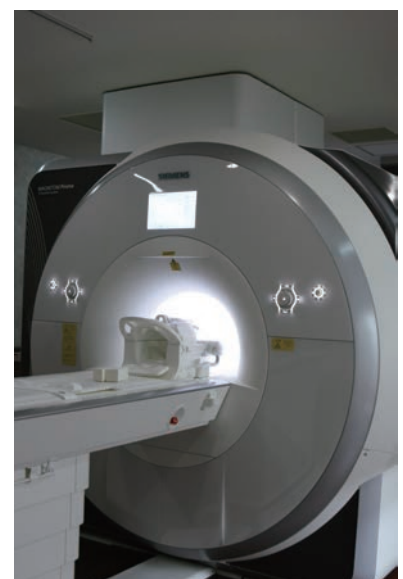


図19 3テスラの超高磁場MRI装置

及ぼす影響をアカゲザルで調べたところ、ケタミンの抗うつ効果にはセロトニン神経系とグルタミン酸神経系の二つが密接に関与していることが分かった。このPETプローブは、抗うつ薬の開発やうつ病の診断薬への応用が期待できる。

メンケス病

メンケス病は、腸管での銅吸収障害による銅欠乏のため、中枢神経障害や結合組織障害が起こる先天性銅代謝異常症の一つである。銅の注射により治療できる

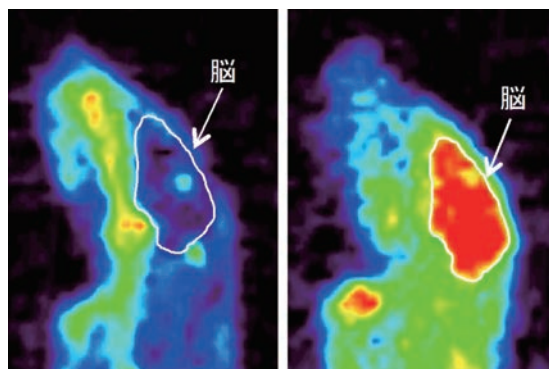


図20 キレーター併用による銅の脳移行の促進 (右)

が、生後2カ月以内に治療を開始しないと脳に銅が移行せず脳障害が改善しないことや、長期の銅投与が腎臓に負担をかけることが課題となっている。放射性銅 ($^{64}\text{CuCl}_2$) をPETプローブとして用い、メンケス病モデルマウスで銅の体内動態を観察したところ、2種類の銅キレーターの併用により、脳への銅の移行性の増加と、腎臓からの銅の排泄が促進されることが確認できた。PETによる画像診断の新たな応用として、銅代謝異常症の治療法開発に有用な技術となると期待できる (図20)。

慢性疲労症候群と脳内炎症・代謝異常

脳内で生じる神経炎症 (脳内炎症) は、アルツハイマー型認知症などさまざまな中枢神経疾患の発症や進行に深く関わっていることが明らかになっており、炎症が生じるメカニズムの解明や、炎症の発生を捉える分子イメージングの重要性が増している。

慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎 (CFS/ME) は、原因不明の疲労・倦怠感が6カ月以上続く病気であり、感染症や過度の生活ストレスなど複合的な要因が引き金になり、「疲れが取れない」という状態に脳が陥るためと推測されている。しかし、その詳しい発症メカニズムは分かっておらず、治療法も確立していない。また通常の診断や従来の医学検査では身体的な異常を見つけることができないため、診断法の開発も課題となっている。

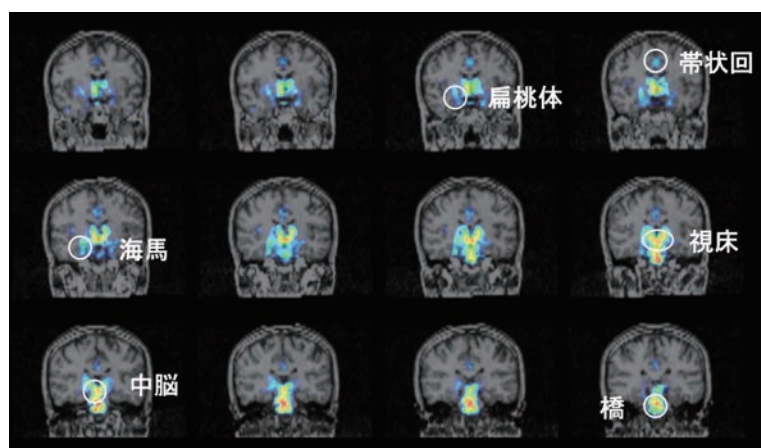


図21 慢性疲労症候群患者で観察された脳内炎症

そこで、脳内炎症を可視化するPETプローブを用いた画像検査を行ったところ、慢性疲労症候群患者の脳では脳内炎症が有意に亢進しており、炎症の生じた脳部位と症状の強さが相関することを突き止めた (図21)。また、患者の血漿成分中の代謝物質をメタボローム解析した結果、血中の特定の代謝物質の濃度が疲労病態を反映している可能性が示唆された。これらの結果は、

PET画像検査や血中のバイオマーカー検査が、慢性疲労症候群の客観的診断に有効であることを示す。

脳内炎症については、動物実験によりさらに詳細な解析を進めている。神経-免疫-内分泌の相関を調べた研究から、末梢でのウイルス感染などにより脳内での炎症性物質の分泌が促進されるが、発熱と疲労倦怠感は別のメカニズムで起きていることや、脳内に備わっている神経保護機能の一つとして、中枢神経前駆細胞が神経炎症を抑制し、海馬の神経細胞を保護する働きがあることなどが明らかになった。

^{11}C を用いた新規PETプローブ

PETプローブの開発・合成には、微量かつ半減期の短い放射性同位体を扱う高度な有機化学が必要である。特に炭素の放射性同位体 ^{11}C は、炭素骨格を持つ分子の化学構造を変えずに放射性標識できる。 ^{11}C を用いた新規PETプローブとしては、神経炎症に関わる酵素COX-1を高感度で検出するPETプローブ((*RS*)- ^{11}C -KTP-Me)をアルツハイマー型認知症モデルマウスに投与し、神経変性と神経炎症の進行の関係を観察した。

また、ビタミンB₁(チアミン)およびその誘導体(フルスルチアミン)の合成に成功し、ラットでの体内動態を追跡した(図22)。

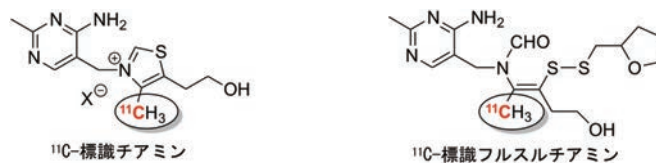


図22 PETプローブ化したビタミンB₁とその誘導体

今後、臨床試験を行い、アルツハイマー型認知症における脳内炎症の病態、進行度の評価や、ビタミンB₁の抗疲労効果の解明を目指す。

その他、既存の薬剤分子などを分子プローブ化する手法として、炭素-フッ素結合を持つ医薬品をホウ素化し、本来フッ素原子が存在した場所にさまざまな原子や官能基を導入する化学変換法の開発が注目されている。

アロマターゼと気質の性差

アロマターゼは男性ホルモンから女性ホルモンを作る酵素であるが、その発現・機能は生殖組織にとどまらず多岐にわたる。動物実験から、脳で発現するアロマターゼは神経疾患や性行動、情動に関わることが確認されており、ヒト脳におけるアロマターゼの解析が待たれていた。新規PETプローブ[^{11}C]Cetrozoleは従来プローブよりも感度・定量性に優れており、アカゲザルの脳PET撮像の結果、報酬や意欲に関与する側坐核にアロマターゼが発現することを初めて捉えた。さらにヒトの臨床試験において、脳でのアロマターゼ発現レベルには個人差があり、女性では攻撃性や好奇心、男性では損害回避や固執といった情動・気質の性差と相関していることが示唆された。

MRIによる脳機能、脳構築の解明

MRIを用いた脳画像の臨床検査では、先端的画像技術を駆使して病態の解明を目指している。脳卒中による運動障害はリハビリテーションによりある程度回復することが知られている。脳内の線維構造（神経連絡）を画像化する拡散テンソル画像法により患者の脳を継時的に観察したところ、リハビリテーションで脳神経回路が再構築されることが立証された。

PET検査が難しい小児の脳機能診断には、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）が使われている。小児慢性疲労症候群患児を対象とした行動調査とfMRI検査を組み合わせた臨床研究により、患児の脳では、注意配分（二つ以上のことを同時に遂行すること）を行う際に前頭葉が過剰に活性化して非効率な脳活動状態となっていることや、学習意欲の低下を招くのは脳領域の活性低下状態にあることを突き止めた。

肝疾患

その他の疾患研究では、肝疾患の新しい診断法や治療法の開発を目指している。C型肝炎ウイルスが肝線維化を進行させるメカニズムの解明を構造・合成生物学部門と共同で進め、ウイルスタンパク質NS3プロテアーゼが、宿主タンパク質に代わり線維化シグナルを活性化することを突き止めた。

また、がん細胞とがん幹細胞を選択的に殺す非環式レチノイドは、肝がんの再発予防薬として臨床試験が進められている。非環式レチノイドの作用機序を解明するため、機能性ゲノム解析部門との共同研究により、非環式レチノイドを投与した時の細胞の遺伝子変化を網羅的に調べている。

独自のイメージング技術

本部門では独自イメージング技術の開発にも取り組み、複数種の放射性薬剤を同時に可視化する手法の実現に二つの方法論で挑む。半導体コンプトンカメラを用いたガンマ線イメージング装置GREIの実証実験では、 ^{64}Cu 標識抗体と亜鉛同位体の振る舞いを、体の外から高い解像度で同時に観察することに成功した。

また、陽電子放出核種固有の「脱励起ガンマ線」を捉える検出器を既存のPET装置に組み込み、2種類のPETプローブを追跡する新装置MI-PET（multi-isotope PET）の開発にも成功した（図23）。

さらに、蛍光イメージングの分野では、金属イオンの濃度に応答して色調が変わる、外的刺激で蛍光波長が可逆的に切り替わるなどユニークな特徴を持つ有機蛍光色素を開発した（図24）。

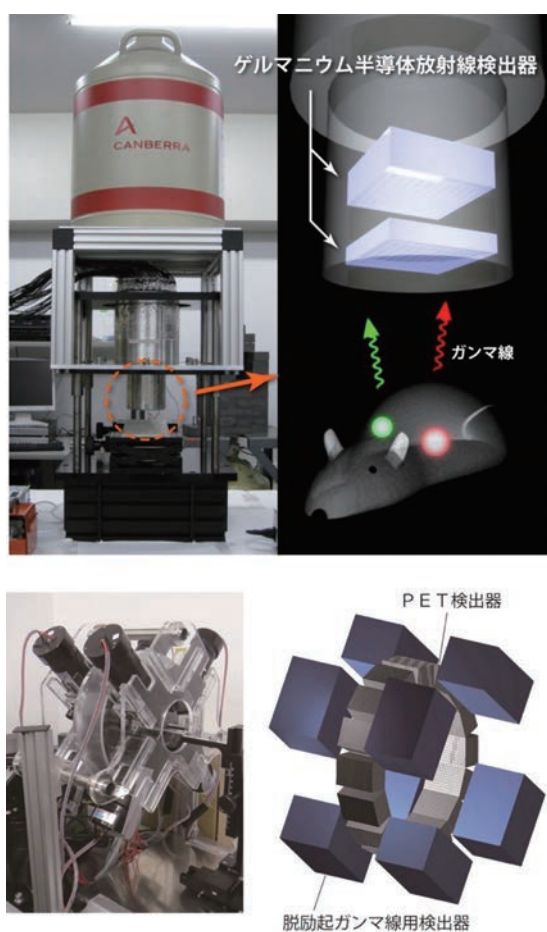


図23 ガンマ線イメージング装置GREIとMI-PET



図24 圧力を受けると蛍光色が青色に変化する固体有機色素

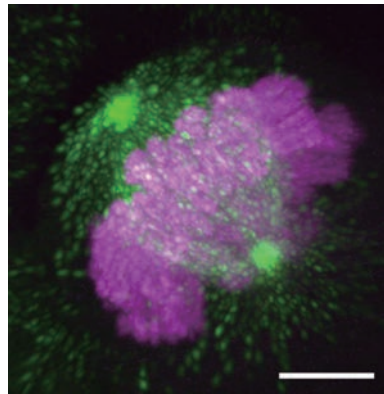


図25 格子光シート顕微鏡で撮影した分裂中期の細胞

生命動態情報研究グループ

生命動態情報研究グループは、有用モデル動物の開発、最先端の顕微鏡技術を駆使した細胞レベルでの分子動態、微細構造の解析を行った。高速高解像度蛍光顕微鏡技術である「格子光シート顕微鏡」は、1秒以内に200枚以上の光学切片像を撮影することで試料を高速スキャンし、細胞を丸ごと3次元画像化することができる（図25）。この膨大な3次元画像データを自動解析する計算処理技術を開発し、従来のデータ解析法では捉えることができなかった、細胞分裂時の微小管の動きを解析することに成功した。

また、哺乳類の比較対象に適した爬虫類のモデル動物として有用な特徴を持つソメワケササクレヤモリ (*Paroedura picta*) に着目し、発生過程で機能する遺伝子の網羅的な解読を行い、その配列情報をデータベースとして公開した。

第5節 センター長戦略プログラム 「分子ネットワーク制御研究プロジェクト」

センター長戦略プログラムは、当初は三つの部門を横断するマトリックスマネジメントによるバーチャルな組織での実施となり、「分子ネットワーク制御研究2プロジェクト」も各部門のグループディレクターの兼任体制でスタートした。2016（平成28）年度より若手PIが着任し、新たな体制でプロジェクトに挑む（表4）。

表4

センター長戦略プログラム	渡辺恭良プログラムディレクター
分子ネットワーク制御研究プロジェクト	坂本健作プロジェクトリーダー
	・分子ネットワーク制御因子開発ユニット 田上俊輔ユニットリーダー
	・分子ネットワーク制御ゲノミクスユニット エリック・アーナー (Erik ARNER) ユニットリーダー
	・分子ネットワーク制御イメージングユニット 向井英史ユニットリーダー

分子ネットワーク制御研究プロジェクトは、細胞内の分子ネットワークを制御

する分子の開発と、その分子（制御分子）を体内の狙った細胞に送り届ける手法の開発に必要な技術基盤の確立を目指す。分子どうしの相互作用で成り立つネットワークがどのように働いて生体の機能が営まれているかを明らかにするとともに、創薬の候補分子の可能性が広がることが期待される。

第6節 理研CLST-JEOL連携センター

理研CLST-JEOL連携センターは2014（平成26）年11月に理研CLSTと日本電子株式会社（JEOL）との共同で設立された。理研CLSTと株式会社JEOL RESONANCE（日本電子株式会社の連結子会社）が連携して研究開発を行っており、三つのユニットからなる（表5）。

表5

理研CLST-JEOL連携センター 渡辺恭良連携センター長
・固体NMR技術開発ユニット 西山裕介ユニットリーダー
・超高磁場NMR実用化ユニット 前田秀明ユニットリーダー（-2016年3月）、柳澤吉紀ユニットリーダー（2016年4月-）
・マルチモダル微細構造解析ユニット 片岡洋祐ユニットリーダー

三つのユニットはそれぞれ、高感度・高分解能を有する固体NMR解析法の確立、1.2-1.3GHz級の世界最高磁場NMRの研究開発、PET（陽電子放射断層画像法）・MRI（磁気共鳴画像法）・CT（コンピュータ断層撮影）などによる個体・臓器レベルの分子イメージングと組織・細胞・細胞内小器官レベルの光学／電子顕微鏡観察を組み合わせる4Dスーパーマルチモダル・イメージング技術の開発に取り組んでいる。

固体NMR技術開発では、従来法では困難だった不均一かつ微量な試料や、凝集タンパク質の解析に挑んだ。生体から採取した尿や血液など不均一な試料を解析するには、従来は少なくとも10-20mgの検体が必要であったが、試料管の小型化とNMRの検出器の改良により、500 μ gの微量試料でメタボローム解析が可能な高感度・高分解能のNMR装置を開発した（図26）。

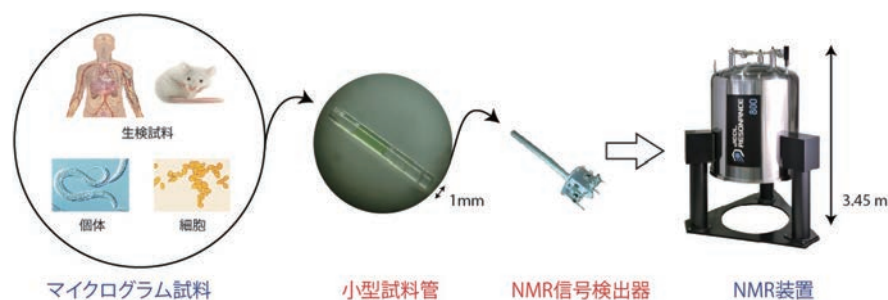


図26 NMRを用いたマイクログラム試料の高分解能メタボローム解析

また、凝集したタンパク質を試料とする場合でも、 ^{15}N や ^{13}C などの同位体で標識することなく2次構造を決定する固体MAS NMR法の開発に成功した。

超高磁場NMRの実用化に向けては、強度が非常に高い希土類系高温超伝導ワイヤのNMR応用を進めている。希土類系高温超伝導ワイヤには、大きな磁性により磁場が乱れ、NMRに必要なレベルの均一な磁場を発生できないという根本的な技術課題があったが、小さな鉄片を試料の周りに置くことで、均一な磁場空間を作る超精密磁場発生手法を開発した。これを用いて実際に400MHzのNMR装置を製作し、タンパク質試料の高分解能NMR測定に成功した。

さらに、2種類の高温超伝導ワイヤを組み合わせた高温超伝導コイルと低温超伝導コイルを併用した新タイプの超伝導磁石を開発し、2016年4月1日当時の世界最高記録となる、27.6テスラの磁場の発生にも成功した（図27）。

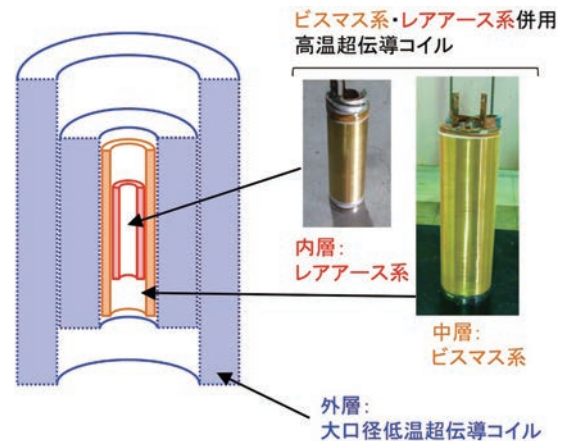


図27 新タイプの超伝導磁石

第7節 発展を支える共同作業

5カ年の中期計画も残すところ2年弱となった2016（平成28）年5月、CLSTは2度目の外部評価（AC）を受けた。幅広い研究分野にまたがるCLSTの活動を専門的な視点から評価していただくため、AC委員も多彩な顔ぶれとなっている。委員長であるウェルカムトラスト・サンガー研究所のアラン・ブラッドリー（Allan Bradley）博士を中心にまとめられたレポートは、以下のコメントから始まるものだった。

The Centre for Life Technologies has developed significantly since its nascent plan and vision was first considered by the AC in 2014. The CLST is still relatively early in terms of its overall development and operation as a cohesive management unit, nevertheless significant progress has been made to breakdown barriers. Collaborations at the interfaces of the technologies have started, both top-down and bottom-up, and the Centre's cadre of PIs are engaged and excited about the opportunities.

（2014年のACにおいて、ライフサイエンス技術基盤研究センター〈CLST〉の初期計画と構想が初めて検討されたが、それ以来、CLSTは著しい発展を遂げている。一つのまとまった運営組織としてみれば、全体の研究開発や運用の面ではなお比較的初期の段階にあることは否めないが、さまざまな障壁を壊していく重要な進歩が達成されつつある。個々の技術が重なり合う共通領域において、トップダウン、ボトムアップの両方向から、共同作業が始まっており、そのような機会を目にして、センターの中核であるPIたちが活気をもって参加している。= 翻訳は編集委員会）

CLSTは、既存の生命科学の限界と既存のライフサイエンス技術の課題を突破すべく、理研の中でもユニークな成り立ちを経て、ユニークな組織運営のもと研究開発を進めている。これまでのCLSTの挑戦・実績は、研究成果としてのインパクトはもちろん、今後の理研の組織運営を考える際にも参考となるだろう（図28、29）。

なお、本書に関する論文リストは、別途「アーカイブ」に集録されている。



図28 構造・合成生物学部門と機能性ゲノム解析部門の拠点（横浜）



図29 生命機能的イメージング部門の拠点（神戸）