

# 理研ニュース

## 6

1999 No. 216

### 2 ● 研究最前線

- ・微生物由来のバイオブローブで細胞機能を探る

### 5 ● SPOT NEWS

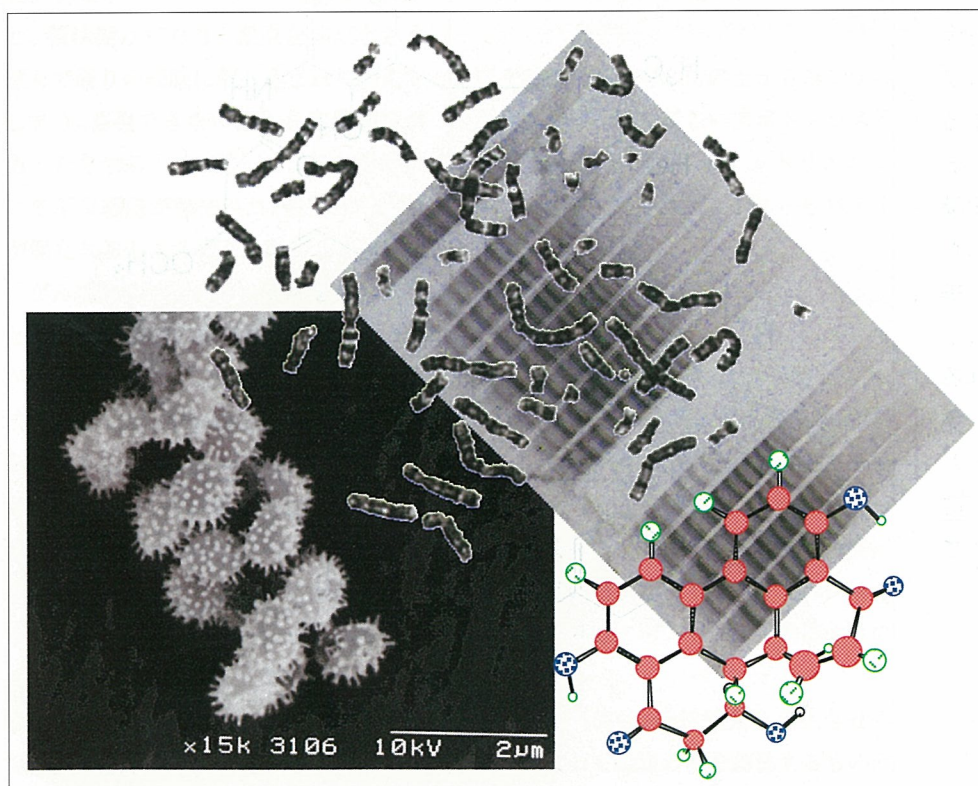
- ・環境汚染の長期予測
- ・ガンマ線バースト源からの鉄輝線

### 7 ● TOPICS

- ・「ベンチャービジネスの源流」のビデオ映像が第40回科学技術映像祭で科学技術庁長官賞に
- ・新チームリーダー紹介
- ・受賞のお知らせ

### 8 ● 原酒

- ・プロとアマ



バイオブローブを作り出す放線菌とテロメラゼ阻害剤の効果

# 微生物由来のバイオプローブで細胞機能を探る

バイオプローブというあまり耳慣れない物質が、抗生物質研究室を率いる長田裕之主任研究員の研究開発テーマだ。バイオプローブとは生物起源の探索子ということだが、正体は微生物などの生物が作り出す低分子の生理活性物質にほかならない。だが、微生物がつくる生理活性物質でも、私たちの健康を守る薬として欠くことのできない多種多様な抗生物質とは用途がちょっと違う。プローブと名づけられたとおり、これらの物質は細胞の機能を探る道具として、基礎研究の場で力を発揮する。そこを区別するために、バイオプローブと呼ぶことにした。

これらの物質はさまざまな生理活性作用を発揮して細胞に働きかける。細胞の特定の機能に働くので、選択性の高い薬剤になる可能性も大いにある。現に、アポトーシス（プログラムされた細胞死）を誘発する物質、細胞周期を阻害する物質、テロメラーゼ阻害物質、脱リン酸化酵素阻害剤など、研究室で発見された各種の新しい物質のいくつかは、細胞機能の研究に役立つだけでなく、抗がん剤など医薬として応用される可能性が期待される。抗がん剤、免疫調節物質、高脂血症治療薬などとして、微生物起源の有用薬がすでにいくつか登場してさかんに使われているのは知られているとおりだ。

## 抗生物質も機能探索の道具

ペニシリンやストレプトマイシンなどの抗生物質は誰でも知っている医薬品だ。青カビから見つかったペニシリンは

様々な病原細菌に効く優れた抗生物質。放線菌の培養液から見つかったストレプトマイシンは結核の化学療法剤として画期的な効果を発揮した。その一方で、どちらも基礎研究において有力な道具として使われてきたことはあまり知られていないかもしれない。

ペニシリンは細菌の細胞壁の網目構造をつくるペプチドグリカンに働きかけて壁に穴をあけ、菌をこわしてしまうが、ペニシリンを使って細菌の細胞壁の構造やその生合成のしくみが解明された。ストレプトマイシンはたんぱく質合成を阻害するので、たんぱく合成のメカニズムを

知るのに大いに役立った。

このような抗生物質に加えて、細胞の増殖、分化、死などの機能の解析に役立つさまざまな低分子物質が見つかる。バイオプローブと呼ばれる一群の物質だ。

## 抗生物質研究の不易と流行

長田主任研究員の抗生物質研究室のひとつの仕事は、こうした細胞機能調節物質を微生物から探し出すことである。土を採取し、そこから微生物を見つけ、その代謝産物から効果のある物質を探索す

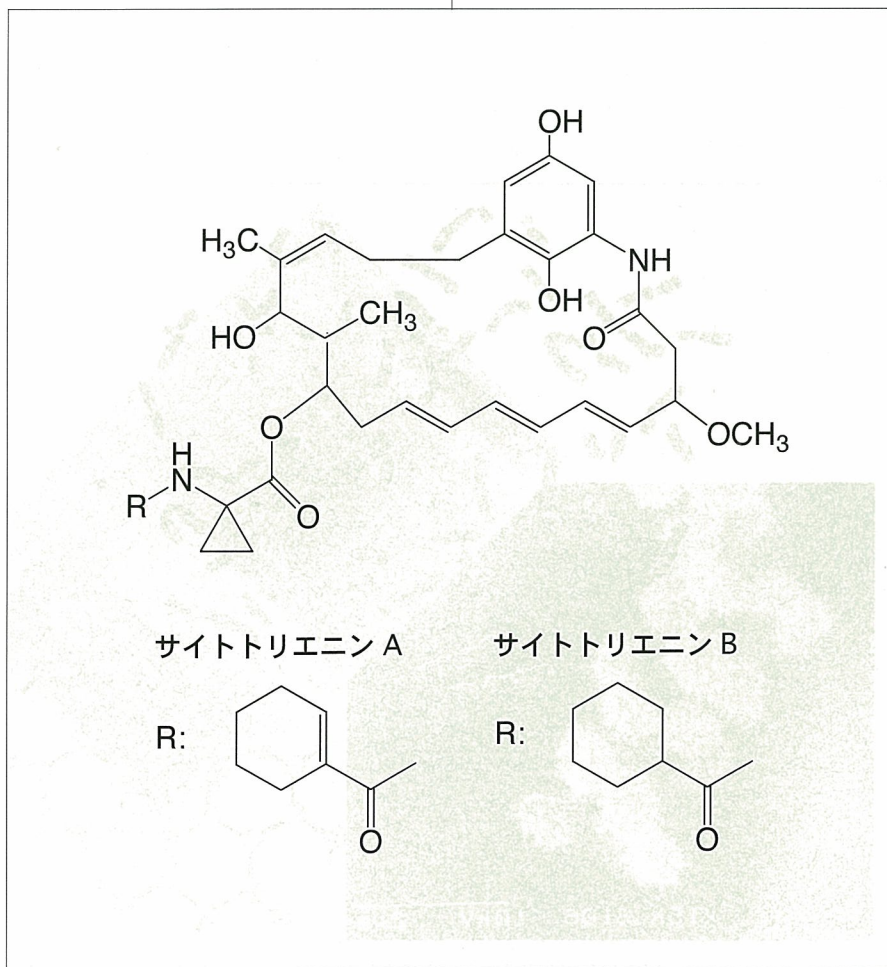


図1 サイトリエニンの構造式

る。手間のかかるスクリーニングは地味な作業だが、抗生物質研究の「不易の部分」がそこにはある。「微生物を見つけ利用する『不易』を背景にして、そこに研究の新しい流れやどんな医薬品が求められているかという『流行』を取り入れていくのが私たちの研究のやり方」と、長田主任研究員は語る。

そして見つかった物質の構造と機能を知り、さらにこれらを利用して基礎研究をすすめてきた。抗生物質研究室で研究されている興味深い、有望なバイオプローブのいくつかを紹介しよう。

### 細胞の死を誘導する物質

細胞が積極的に自ら誘導する細胞の死をアポトーシスと呼んでいる。細胞の自殺である。アポトーシスが誘導されると、核は断片になり、細胞全体が小さく縮んで周りの細胞に取り込まれて消えてしまう。修復できないような変異細胞があったりすると、アポトーシスが誘導されて不良細胞が除去され、全体の健全さが保たれるしくみだ。

がん細胞にはアポトーシスを免れることによって増殖を続けるものがあることが知られている。これまで使われてきた抗がん剤には、がん細胞にアポトーシスを誘導する働きをもつものがある。アポトーシス誘導のプロセスにはたくさんの酵素が働いているが、細胞のなかでどんなシグナル伝達が行われているかはまだよくわかっていないところが多い。そのしくみを探ることは新しいアポトーシス誘導剤、ひいては抗がん剤の開発にもつながることになる。

抗生物質研究室では、アポトーシス誘導物質を探索しているうちに、理研から

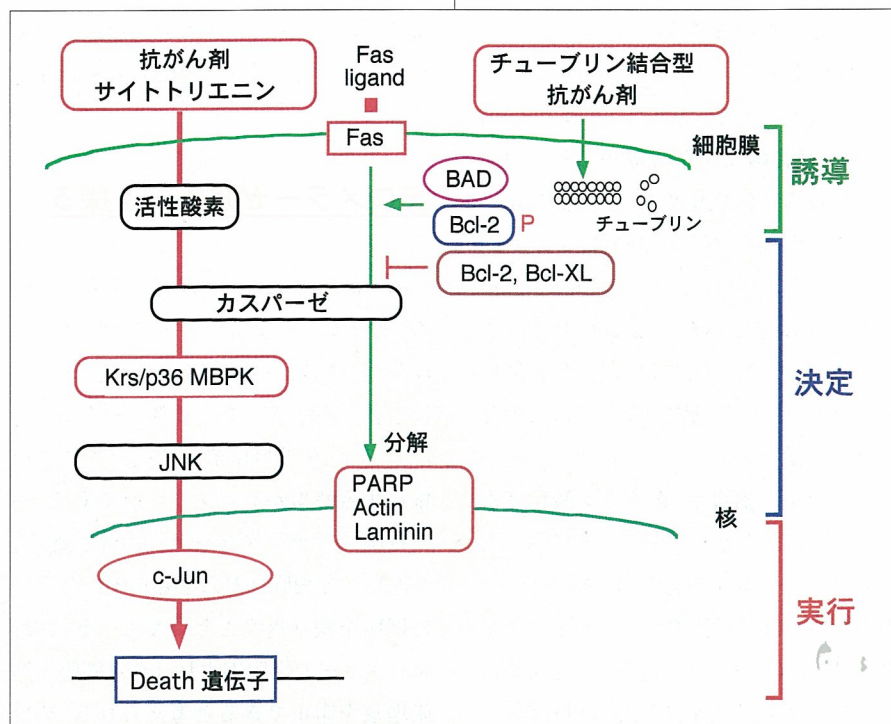


図2 ヒト白血病細胞HL-60におけるアポトーシス誘導機構の模式図。たんぱく質分解酵素の一種カスパーゼがアポトーシス誘導のシグナル伝達系で中心的な役割を果たしている。KrsとJNKは、アポトーシス誘導に必要なたんぱく質リナーゼ酵素。

遠くない埼玉県志木市の土からみつかった放線菌の一種に新しいアポトーシス誘導物質を発見した。サイトトリエンin A、B (図1) がそれだ。これらもバイオプローブである。

### どんな機構で細胞死するか

アポトーシス誘導物質を探し出すには、ある種のヒト白血病細胞の増殖を妨げるかどうかを指標にして、バイオアッセイ系を組み立て選択する。抗生物質研究室で見出したサイトトリエンinはどんなしくみでアポトーシスを誘導するのだろうか。

抗がん剤には、活性酸素を発生させることによって細胞の死を誘導するものがあることが知られている。そこで、あらかじめ活性酸素を消去する物質を加えて

おいてみると、サイトトリエンinのアポトーシス誘導効果が抑えられることが観察された。この物質も細胞内に活性酸素を出させて、いろいろなたんぱく質リナーゼ酵素を活性化させ、細胞の死を誘導するようだ。

具体的にどのような細胞内情報伝達系が働いているか、目下、その研究が進んでいる (図2)。

### オーダーメイドの抗がん剤

さて、これまで医療の場で使われてきたさまざまな抗がん剤があるが、どんな機構でがん細胞をやっつけるのか、必ずしも明らかになっているわけではなかった。適切なバイオプローブを使って解析すると、それまで考えられていたとは別の機構でがん細胞を攻撃することがわ

かったものも少なくない。

細胞が本来もっているアポトーシスの機能にスイッチを入れるような抗がん剤もある。活性酸素や紫外線がある種のリン酸化酵素を活性化させて、細胞を死に導くことが知られているが、いくつかの抗がん剤もこれらと同じしくみでがん細胞を自殺に追い込むことがわかってきた。だが、そのためには特定のリン酸化酵素をもっている細胞でなくてはこのしくみが働かない。

標的のがん細胞が、あるリン酸化酵素をもっているかどうかを前もって調べたうえで抗がん剤を与えれば、薬が効くか効かないかは試行錯誤なしにわかるはずだ。さらには、そのがん細胞に特異的に効く抗がん剤を選択して、いわばオーダーメイドの抗がん剤を処方するようになるに違いない。ちょうど昨今抗生物質の投与に際して、「標的の細菌をやっつける特定の抗生物質を選択して与えることができるようになってきたように、が

んについても同じことがおこなわれるようになるでしょう」と、長田主任研究員は言う。

### テロメラーゼ阻害剤を探る

細胞はそれぞれ固有の寿命をもっている。染色体の末端にテロメアと呼ばれる繰り返し配列があるが、正常な体細胞では分裂するたびにこの末端は短くなっていく。テロメアの短縮に拮抗して長さを維持する酵素がテロメラーゼである。がん細胞ではテロメラーゼの活性が強く、したがって細胞は寿命を知らずにどんどん増殖を繰り返すことになる。そこで、テロメラーゼを阻害すればがん細胞の無限増殖を阻止できると考えられる。テロメラーゼ阻害剤は将来の抗がん剤として注目されている物質の1つにあげられる。

長田主任研究員たちのグループでは、中国との共同研究で、ある種のカビがつくる物質からスクリーニングしてテロメ



長田主任研究員

ラーゼ阻害活性をもつアルターペリレノール(図3)を見出している。実際のがん細胞で効果を発揮するかどうかはまだわからないが、作用機構の解析が進んでいる。

いくつかの研究テーマを抱えてたくさんチームが活動している長田グループだが、研究室の運営方針は「4番打者ばかり集めてきてチームをつくろうというのではなく、ポストクの若手や研究を支える技術者も含めて自分の研究室で育てていきたい」。そうすれば「おのずと研究成果もあがるし、そのなかから4番打者も出てくるでしょう」と、長田主任研究員はゆとりのある監督ぶりだ。

文責：広報室

監修：抗生物質研究室

主任研究員 長田裕之

取材・構成：古郡悦子

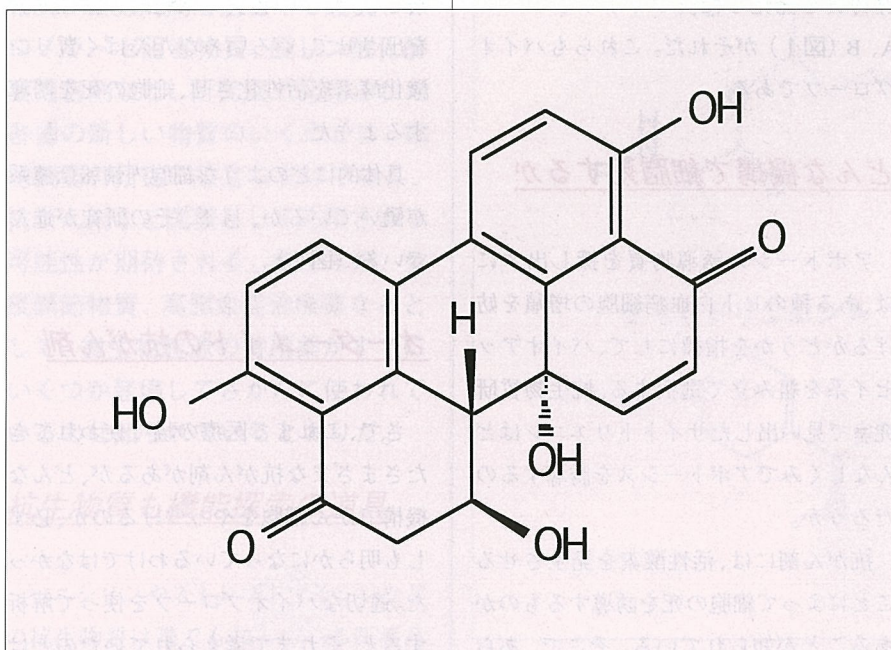


図3 テロメラーゼ阻害剤アルターペリレノール

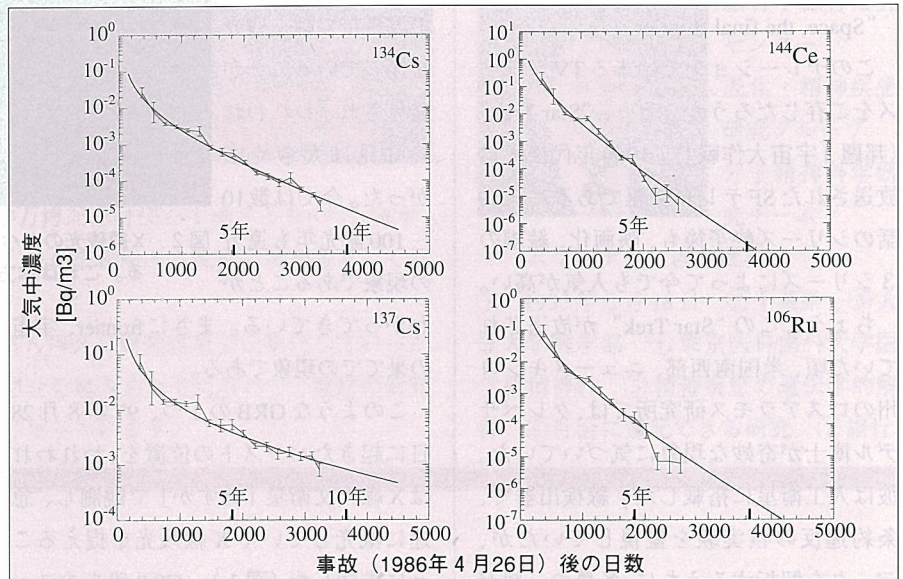
## 環境汚染の長期予測

私たちがダイオキシンなどの環境汚染問題を耳にするようになってからかなり経ちます。しかし今なお、放出された汚染物質がどのような経路を辿っていくかは必ずしも明らかにはなっていません。特に長期的なふるまいについては理論的研究がほとんどありません。本稿では、筆者がチェルノブイリ原子力発電所の事故のデータをもとに行なった汚染物質の長期予測法を説明します。原子力関連の事故は、放出された場所と日時が容易、かつその後の追跡がしやすいということから、環境汚染のモデルケースとして有用です。

チェルノブイリ原子力発電所の事故は、1986年4月26日に起こりました。付近住民の方々は遠方に避難されており、自分の家に戻る時期を知りたいという要請があるので、数年後の放射線量を予測するのは社会的に重要な問題です。

チェルノブイリ事故ではまず原子炉が火事になり、炉心から出た大量な放射性核種が地表に降り積もりました。その後放射性核種は地表のダストに沈着して風で舞い上がり、しばらく漂って地表に沈降し、また舞い上がる、といったサイクルを繰り返して徐々に拡がっていくのですが、この「風による舞い上がり」が曲者です。このプロセスは風速や湿度のような気象条件に依存するのですが、それと同時に地表の細かい粒子同士がぶつかりあう作用が重要らしく、どういう仕組みで舞い上がるのか詳しいことはわかっていません（粉粒体の力学は進歩の最中で、今でもわからないことがたくさんあります）。

このような微視的プロセスの研究に頼らずに長期予測ができないでしょうか。そこで、測定データの統計的性質を利用して長期予測を試みました。まず、放射



事故を起こした原子炉から4 Km東の地点での大気中核種濃度。折れ線は実測値、実線は本モデルによる。

性物質の拡散が通常の拡散方程式に従うものでないことが以下のような解析からわかりました。対象としたのは、あるひとつの放射性核種の空気中濃度を長期間毎日測定したデータセットです。日々の測定値がどのくらいゆらいでいるかを見るために、このデータセットの年平均値からの標準偏差を計算します。次に測定値を2日ごとに平均したものについて、同様に年平均値からの標準偏差を計算します。そして平均区間Tを3日、4日...と増やしていきます。平均区間が増すにつれて標準偏差は減少していきますが、チェルノブイリのデータでは標準偏差はほぼ $T^{-0.3}$ のように減少することがわかりました。通常の拡散ではこれが $T^{-1/2}$ のようになりますので、チェルノブイリのデータは「異常拡散」と見ることができます。

そこで、上述の統計的性質を再現できるような放射性核種の移流方程式を作り上げました。大事なことは、この式の移流項として、「風速の時間相関は時間のべき乗で減少する」という乱流理論の関

係式を取り入れるとデータをうまく再現できるとわかったことです。また実際のチェルノブイリの核種は、放射性崩壊したり、雨で地中に浸透したりして徐々に空気中放射能に寄与しない状態に移り変わっていきますが、この効果はすべて一次反応の形で方程式に取り入れました。この式を解いた解を図にプロットします。チェルノブイリの実測値によく当てはまっています。つまり、上述のような現象論的な取扱いでも、少なくとも10年間の実測値は再現できることがわかります。

この方法は放射性物質に限らず、例えば煙突から放出され地表に沈着したケースなど、他の汚染物質でも使えます。実際、タバコモザイクウイルス（農作物の病原体の一種）の伝播を再現する可能性も指摘されており、他のケースでも試してみたいと考えています。

情報基盤研究部  
計算科学技術推進室  
牧野(羽田野) 祐子

# ガンマ線バースト源からの 鉄輝線

(1999年3月24日、科学技術庁においてプレスリリース)

“Space, the final frontier …”

このナレーションで始まるTVシリーズをご存じだろうか。そう、“Star Trek” (邦題「宇宙大作戦」)。1960年代後半に放送されたSFテレビ番組である。全79話のシリーズ終了後も、映画化、続編の3シリーズによって今でも人気が高い。

ちょうどこの“Star Trek”が放送されていた頃、米国南西部、ニューメキシコ州のロスアラモス研究所では、クレベサデル博士が奇妙な現象に気づいていた。彼は人工衛星に搭載した $\gamma$ 線検出器で、条約違反の核実験を監視していたが、データを解析するうちに、多量の $\gamma$ 線が地球ではなく宇宙空間から爆発的に飛来することを発見したのである。この天体現象は、「ガンマ線バースト」(Gamma-Ray Burst: GRB)と名付けられた。

GRBは $\gamma$ 線の爆発現象として検出されるが、その発生は全くランダムで、時間的にも空間的にも予測不能である。我が銀河系内の現象とする見方と、クエーサー(準星)のように系外に起源があるとする説が30年近い論争の焦点であったが、97年2月、GRBは電波からX線

の波長帯で輝く残光を伴っていることが発見され、われわれの知見は大きく広がった。今では数10

～100億光年も遠方

の現象であることがわかってきている。まさにfrontier、宇宙の果てでの現象である。

このようなGRBの1つ、97年8月28日に起きたバーストの位置を、われわれはX線天文衛星「あすか」で観測し、急速に減光していくX線残光を捉えることに成功した(図1)。GRB残光のスペクトル(エネルギーに対する光子数の関係)は、光子エネルギーのべき関数で表される非熱的な輻射を示すと考えられる。われわれの観測データは、このべき関数的な成分に加えて強い輝線構造を示していた(図2)。膨張宇宙論に従えば、これは赤方偏移した鉄からの輝線であると考えられる。この赤方偏移の大きさから、バースト源までの距離は約40億光年、 $\gamma$ 線が等方的に放射されたとする

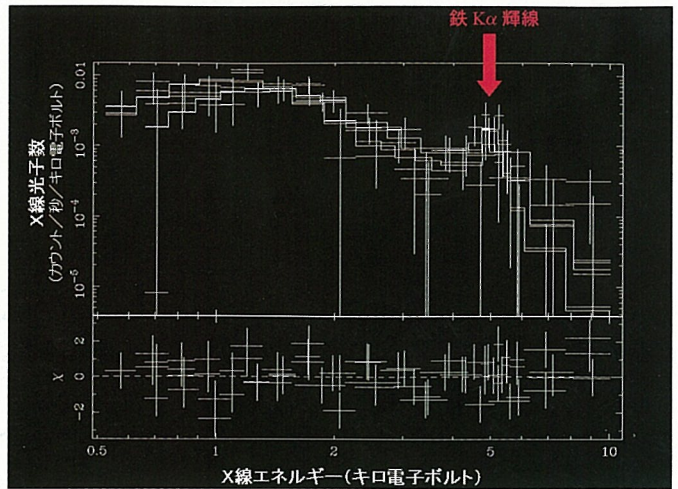


図2 X線残光のスペクトル。強い輝線構造(矢印で示した)が見られる。これは赤方偏移した鉄輝線であると解釈できる。

達することになる。これは実に超新星爆発10個分に相当する膨大なものである。

この巨大なエネルギーがどのようなメカニズムで生成されているのか? これはいまなお謎として残されている。現状では、中性子星連星の衝突合体、あるいは質量が太陽の数10倍以上もある重い星の崩壊が起源ではないかと議論されている。観測された鉄輝線はGRB源周辺に豊富な物質が存在する、例えば星生成領域のような環境を示唆する。したがって、GRBは進化の早い大質量星の崩壊に関連すると考える方が自然であろう。しかしながら、決定的なことをいうには時期尚早である。これからの観測にかかっている。理研がMIT・フランス宇宙線センター等と共同で準備しているHETE2衛星が来年早々打ち上げられる。HETE2により迅速な残光観測が可能となり、この分野の研究がさらに大きく進展することが期待されている。“HETE2. Her four-year mission, to explore strange new phenomena, to seek out new bursts that no man has seen before.”といったところだろうか。

宇宙放射線研究室  
前任研究員 吉田篤正

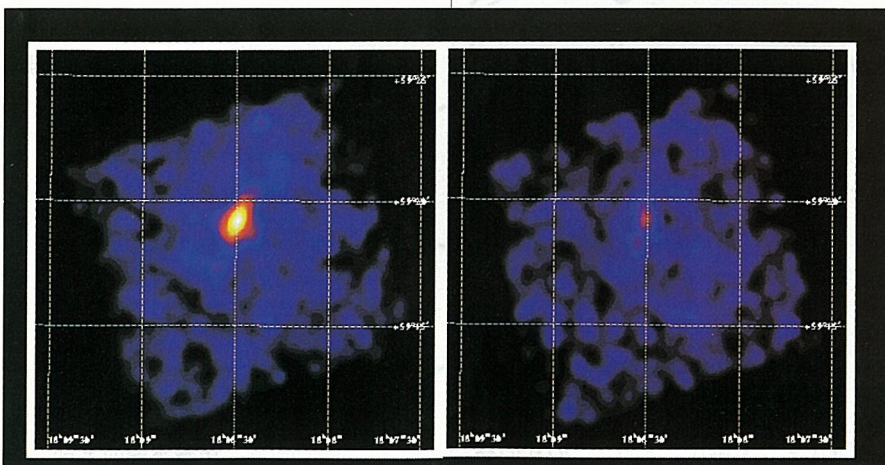


図1 1997年8月28日に起きた $\gamma$ 線バーストのX線残光。「あすか」の観測による。左はバーストから約30時間後、右は約48時間後のX線像である。減光している様子がわかる。

## 「ベンチャービジネスの源流」のビデオ映像が第40回科学技術映像祭で科学技術庁長官賞に

「ベンチャービジネスの源流 研究成果を社会へ」(監督・野崎健輔氏、制作・山陽映画)のビデオ映像が本年度第40回科学技術映像祭において優秀科学技術映像として科学技術庁長官賞を受賞しました。4月16日に東京・北の丸公園内にある科学技術館のホールにて授賞式が行われました。この映像祭は、日本科学技術振興財団、日本科学映像協会、映像文化製作者及びつくば科学万博記念財団が主催するもので、毎年、前年に制作された優秀な科学技術映像のいくつかを表彰する権威のある賞として認められています。

今回受賞したビデオ映像は、理研が財団法人時代に研究成果を企業化していった歴史と最近の7つの理研ベンチャー企業の紹介を組み合わせたもので、理研の研究成果の普及のあり方のひとつを示した作品となっています。



## 新チームリーダー紹介

新しく就任したチームリーダーを紹介しします。

①生年月日 ②出生地 ③最終学歴 ④主な職歴 ⑤研究テーマ ⑥信条 ⑦趣味



脳科学総合研究センター  
老化・精神疾患研究グループ  
分子精神科学研究チーム

チームリーダー よしかわたけお 吉川武男

① 1955年6月18日 ②千葉県 ③大阪大学医学部 ④東京医科歯科大学医学部精神科 ⑤精神疾患の遺伝学的解析 ⑥社会に還元できる研究 ⑦旅行

## 受賞のお知らせ

| 受賞名   | 受賞者                         | 受賞業績  | 受賞日      |
|---|-----------------------------|---|----------|
| 1998年度アメリカ化学会 Claude S Hudson 賞<br>「Carbohydrate Chemistry」 | FRP*1/糖情報工学研究チーム            | Chi-Huey Wong<br>炭水化物およびそれらのミメティックスの合成における化学と酵素化学の融合  | 1998年    |
| 1998年度アメリカ化学会 Harrison Howe 賞<br>「Rocester Section」         | FRP/糖情報工学研究チーム              | Chi-Huey Wong<br>炭水化物およびそれらのミメティックス、さらに糖タンパク質の合成において化学と酵素化学の融合による大量合成                           | 1998年    |
| HFSP*210周年記念功労賞   | ゲノム科学総合研究センター               | 和田昭允<br>各種委員会委員としての活動   | 1998年12月 |
| 第31回日本原子力学会賞  | 旧計算科学研究室                    | 牧野(羽田野)祐子<br>チェルノブイリ大気中放射性核種濃度の長期予測   | 1999年3月  |
| 応用物理学会平成10年度第39回光学論文賞                                       | 光工学研究室                      | 劉紀元<br>Observation of a fringe locking phenomenon in a self-feedback laser diode interferometer | 1999年3月  |
| 化学工学会学会賞  | 生化学システム研究室                  | 遠藤 勲<br>生物化学工学に関する研究—とくにバイオプロセスシステムの知能化に関する研究および、種々の新規バイオリアクターの開発研究                             | 1999年3月  |
| 日本薬学会平成11年度奨励賞  | FRP/糖情報工学研究チーム<br>前副チームリーダー | 梶本哲也<br>アルトラーゼを利用した糖鎖関連化合物の合成研究   | 1999年3月  |
| IEEE*3信号処理学会1998年最優秀論文賞                                     | BSI*4/脳型情報システム研究グループ        | 甘利俊一<br>Blind Source Separation—Semiparametric Statistical Approach                             | 1999年3月  |
| 科学技術庁長官賞(研究功績賞)   | 生体物理化学研究室<br>前主任研究員         | 飯塚哲太郎<br>生体防御機能に関与する新へムたんぱく質の研究   | 1999年4月  |

\*1: フロンティア研究システム

\*2: ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム

\*3: 米国電気電子技術者協会

\*4: 脳科学総合研究センター



## プロとアマ

最近、いくつかの場面で、プロフェッショナルといわれる立場とアマチュア的といわれる行動の相違を考えさせられる経験をした。

アマチュアの科学集団の「日曜地学ハイキング」という催しに参加している。毎月1回、主に関東地域の地質や地形のスポットを、その地域に詳しい高校や博物館の先生などが、一般市民を集めて見学し、小学生向きの話しから、かなり高度な最近の学説までを現場で説明する催しである。既に300回を越す実績があり、毎回50人前後の参加者があることには驚かされる。幹事のボランティア的精神には敬服する。多様な参加者が、講師の説明に聴き入り、大地の成因に夢を馳せ、石ころ1つ1つをハンマーでたたき姿を見ると、「手弁当の先生」と「学びたい者」の集合という、現代のプロの教育機関(学校)が失いつつある「本当の学びの場」が実現されているように感じられる。理研の基礎研究の成果とは何か、その一般への普及として何ができるのか、問われているようにも思われる。「プロ」といえば、プロ野球で西武に入団した松坂投手を見ると、彼の登板する試合の観客動員数は他の試合の50%増しで約2万人多いという。一試合で数千万円の増収とすればすぐに年俵をペイしてしまう。「プロ」として見上げたものである。

科学技術庁の研究支援体制に関する調査委員会で、「研究を実行・支援する専門的スタッフの充実」が論じられている。研究に必要な多様で高度な人材(装置の開発、各種分析、コンピュータ・ソフト、遺伝子解析、動物実験などのプロ)を研究テーマに応じて、効率的に確保する手段(予算のつけ方、人材プール機関など)を模索している。その形態はやはり米国流が1つのモデルであり、優れた研究者は大きなファンド(研究予算)を確保し、ポストドクなどの研究スタッフを雇用し、さらに、研究予算のかなりの割合を一般管理費等として研究機関へ納入する。研究機関は、多額のファンドを確保できる研究者を雇用することにより、納入される費用によって大いに潤うことになる。これは正に球団が有名選手を獲得する論理に近い。多額の研究費を取れる研究者は立派な「プロの研究者」なのであろう。

定年退職を間近にして振り返り、基礎電気化学やイオン注入現象の解明の分野である程度の有意義な研究ができたと思っている。でも30数年間理研に在籍し、果たしてプロの研究者であったと言えるか自問している。比較のお金のかからない研究を行ってきたことから、大型の研究予算を獲得することもなかった。予算の取れる研究が良いのか、少ない費用で成果が上がる方を良しとするのか、何か割りきれない思いがある。ここ5年間、研究基盤技術部(現在は物質基盤研究部)で、研究支援のマネージメントを本務としてきた。中川威雄・前部長(兼務)とのある種の分業(対外的面と部の内政的な面など)により、研究基盤ツール開発プロジェクトの立ち上げなど、ある程



度の成果を上げてきた。でも、プロのマネージャー

(管理職)として 磐梯山火口にて

何ができたのか自信がない。純研究者から研究支援のマネージャーになってみて、「自分の研究」のこののみを念頭におくと、理研内の研究をいかに促進・支援するかを考えることの違いを学び、サービスに当たる事務部門の方々の苦勞も一部実感できたと思っている。また、種々の研究機関でも、「研究支援部門」の位置付けや、やりがいの確保、技術の継承、待遇などの問題が多く、理研が一つのモデルケースと見られており、そのマネージメントが注視・評価されている。いくぶんは、研究支援のマネージャーのプロになれたのかも知れない。

研究部門においても、研究自体と研究室の運営、さらに全所的な研究管理など異質の業務を「プロ」としてこなすのはなかなか至難であろう。理研には「兼務主任研究員」制度があり、他の大学教授等との兼務の主任研究員がいる。「権限や責任において本務の主任研究員と同等」が原則と聞かすが、果たして複数の機関で本務、兼務、研究、管理等を「真のプロ」として遂行できるものなのだろうか。むしろ、「外部との連携研究のプロ」、「個人としてかけがえのないアイデアで研究するプロ」、「理研内外を結びつけるマネージメントのプロ」などといった、役割を限定した兼務者の導入が重要なのではなかろうか。

純研究者として過ごした日々、研究支援の管理運営に携わった日々、ボランティア的な科学活動への参加などを通して、「基礎研究」という比較的評価の難しい「職業」で、「真のプロ」であることの難しさを思い起こしている。定年で「純粋のアマ」になれるのか、それとも、民間企業や、個人企業(ベンチャー)などに携わることがあったなら、もっと違った「プロ」意識をもつことになるのか、その時この文を読み直してみようつもりである。

物質基盤研究部  
参事 高橋勝緒

### 理研ニュース No.216 June 1999

発行日：平成11年6月15日

編集発行：理化学研究所総務部広報室

〒351-0198 埼玉県和光市広沢2番1号

電話 (048) 467-9272 (ダイヤルイン) Fax (048) 462-4715

ホームページ [http://www.riken.go.jp]

Email: koho@postman.riken.go.jp

制作協力：株式会社 スリーアイ パブリケーション