

理研ニュース

9

1999 No. 219

2 ● 研究最前線

- ・デジタル生産システムの研究開発
- ・マウス・エンサイクロペディアをめざして

8 ● 特別企画

- ・ベンチャーの源流を探る
～合成酒の歴史と今～

10 ● SPOT NEWS

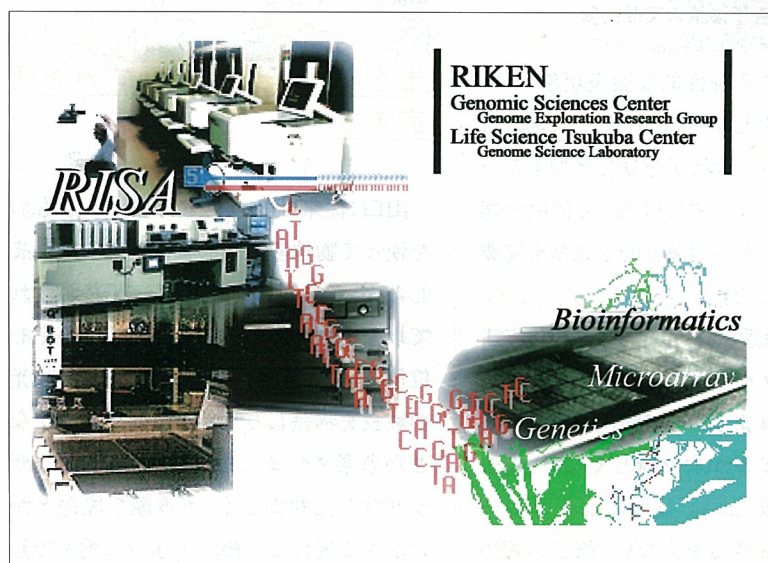
- ・コンパクトで高性能な SQUID 脳磁界計測装置を開発
－高温超伝導体磁気シールドと超伝導電子波素子を用いて－

11 ● TOPICS

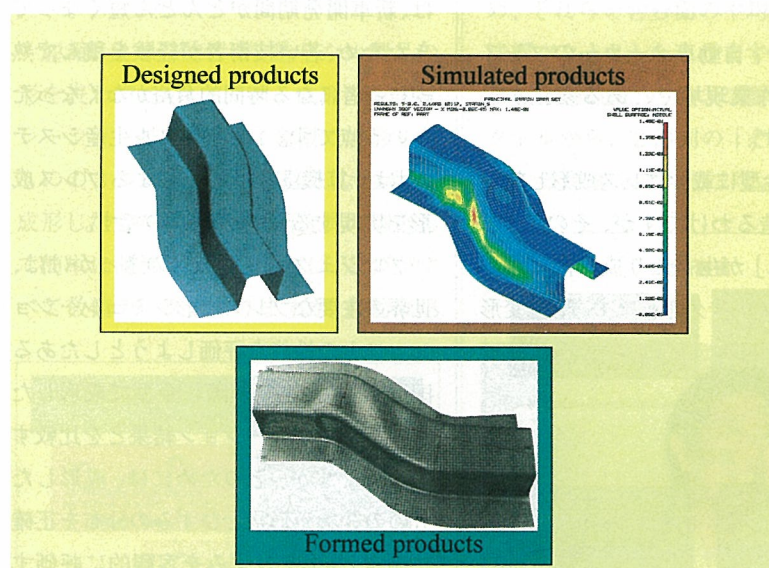
- ・「サイエンスキャンプ'99」を開催
- ・BSI(脳科学総合研究センター)サマープログラム 1999 を開催
- ・21世紀の社会と科学技術の意見大募集
- ・平成12年度ジュニア・リサーチ・アソシエイトの公募開始
- ・第21回理化学研究所 科学講演会開催のお知らせ

12 ● 原酒

- ・TRIUMF 研究所へ出張して



RISA (Riken Integrated Sequence Analysis) システム
～「マウス・エンサイクロペディアをめざして」から



比較した3つの形状
～「デジタル生産システムの研究開発」から

デジタル生産システムの研究開発

素形材工学研究室は1990年前半に金属板のプレス成形シミュレーションソフト「ITAS3D」を開発して世界的な評価を受けた。その成果については「理研ニュース」(1996年2月号)ですでに紹介している。引き続き、同研究室の牧野内昭武主任研究員は、光工学研究室の山口一郎主任研究員と工学基盤研究部基盤技術開発室の加瀬究研究員と共同で、「デジタル生産システム」の研究開発に取り組んでいる。デジタル生産システムとは一体何なのか、なぜそのような研究プロジェクトを新たに立ち上げる必要があったのか、今後の展開などについて、研究プロジェクトの3人の中心メンバーの方々に話を聞いた。

プレス成形の現場で起こっていること

牧野内：今、自動車メーカーのプレス成形という作業現場で、ある変化が起こっています。

金属板を金型に載せプレス成形し望む形の部品を造るわけですが、その際「しわ」や「われ」が生じたり成形後に形がひずむ「スプリングバック」(塑性変形



牧野内主任研究員

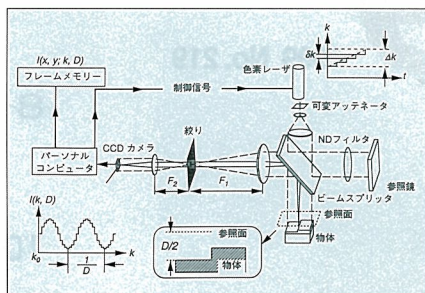


図1 波長走査干渉法の実験配置

した後に生じる弾性的な回復現象)という不具合が生じます。これまでは熟練技術者がその不具合状況を見て金型を造り直しトライアル(試し打ち)を何度も繰り返すことによって最終的な金型を完成させてきました。

しかし、最近、シミュレーションによる計算機トライアルで金型を造るようになりつつあります。その第一の理由は、素材やスタイルが次々新しくなり、過去の経験が使えない。従ってシミュレーションに頼らざるをえない。第二の理由は、新車開発期間がどんどん短くなってきたため、若い技術者が経験を積んで熟練技術者になる時間的余裕がなくなったという点です。「デジタル生産システム」は計算機トライアルによるプレス成形を実現するシステムなのです。

プロジェクト立ち上げのきっかけは、世界の主要なプレス成形シミュレーションソフトの性能を評価しようとしたある国際会議でした。実際に金型で成形したものとシミュレーション結果とを比較するわけですが、そのためには、成形したものの3次元形状とひずみの分布を正確に測定し、形やひずみを客観的に評価する必要があります。ところが、世界の各グループで測定された値が大きくばらついてしまったのです。すなわち、シミュレーションより測定値の信頼性の方が問

題になったのです。それをきちっとやらないと実用システムになっていきません。そこで、板成形シミュレーションソフトだけでなく3次元形状測定方法と形状評価方法の開発もプロジェクトの目標にしたのです。測定装置の方を山口主任研究員に、形状評価の方を加瀬研究員にお願いしました。

光を使って形状とひずみを測定する

山口：従来はレコード針のようなものを使って物体の表面形状を測定していましたが、40年前にレーザーが発明されて以来、ビームを表面に当ててその中心位置を検出する幾何光学的な測定法、光の波長を物差しとするレーザー干渉法などが考案されました。しかし、表面がザラザラした粗面とか、不連続な段差とか穴がある場合には縞が不連続に跳んでしまい測定できません。これを解決するために、我々は波長走査干渉法というものを考案しました(図1)。レーザーの波長を段階的に変えてそれぞれの波長での画像をコンピュータに取り込みます。こうして求められる各画素の干渉信号をフーリエ変換して、そのピーク位置から

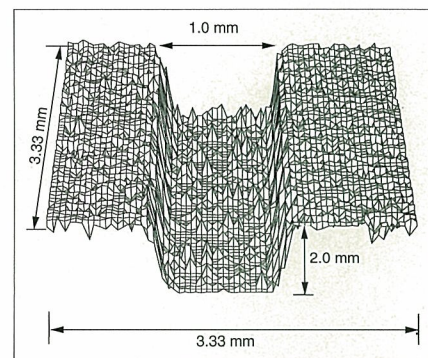


図2 ジュラルミンへのフライス加工による細溝の測定結果



山口主任研究員

高さを求めることによって表面形状を求めます。例えばジュラルミンに幅 1 mm、深さ 2 mm の細溝を加工したものを波長走査干渉法で測定すると、鮮明な表面形状が得られます (図 2)。これは他の方法では測定できません。

ひずみの測定については、従来、プラスチックで実物と同じ形の模型(光弾性モデル)を造り、それに力を加えて透過光の縞模様(光弾性縞)を見ていましたが、この測定法ではその都度、光弾性モデルを造らなければならないし、しかも均質なモデルを造るのに高度な技術が必要でした。レーザーを使ったホログラフィーではモデルでなく、実物の測定が可能になったのですが、唯一、写真に撮らなければならないというのが欠点でした。そこで我々はレーザースペックル法という測定法を開発しました。レーザースペックルというのは粗面の散乱光の干渉で生じる斑点状のノイズのことですが、このスペックルをテレビカメラで撮り、計算機で画像処理することで非接触でひずみが測定できるようにしました。

このように光を使うと、いろいろな表面形状や力を加えた時のひずみを非接触で高感度に測れます。しかし、干渉

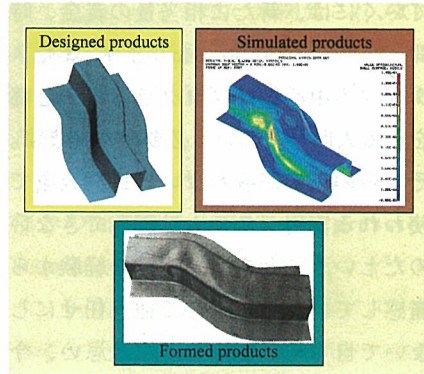


図 3 比較した 3 つの形状

を利用した測定法になじみが薄い機械技術者からはあまり良い評価は得られていません。高感度のため調整が難しいこと、測定装置が大きいこと、試料を揺れない盤にしっかり固定しなければならぬことなどがその理由です。これらの点を改良するために現在研究を続けています。

ものの形をどう比較するのか

加瀬:我々の前には、造りたい製品の形を表わす CAD データ、成形のシミュレーション結果、実際に金型で成形したものの 3 つがあります (図 3)。金型で成形したものを山口主任研究員の測定器で簡単に測れるようになれば、3 つがすべて数値データになりますが、自動車部

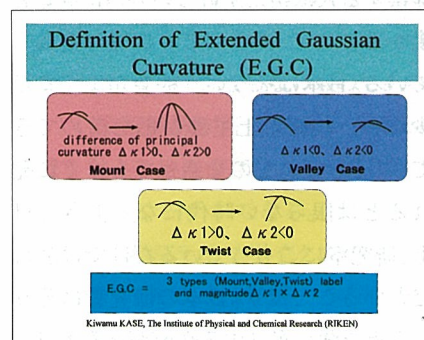


図 4 局所的变化の 3 つのパターン

品のような複雑な形をしたものの場合、数値データのままで比較しようがありません。形を評価する何らかの方法が必要なのです。

まず「しわ」のような局所的变化を評価する場合には、曲面上のある点の周辺(局所)に注目し、その局所の曲面情報を 2 つの主曲率(断面を切った時の曲率が最大と最小となるもの)で表します。変化のパターンを考えると、2 つの主曲率が両方とも増えて「山」になっているケース、逆に両方とも減って「谷」になっているケース、増減がミックスした「ねじれ」のケースの 3 通りしかありません (図 4)。シミュレーション結果と測定データについて、山、谷、ねじれを色分け表示すれば、両者の「しわ」の照合が可能になります (図 5 上)。

また「そり」とか「ねじれ」といった大域的变化を評価する場合には、曲面をいくつかの部分に分け法線ベクトルを求め、それらを含む面の平均的方向(平均法線ベクトル)を決めます (図 5 下)。そして、比較したい 2 つの面の平均法線ベクトルから、2 面間の「そり」と「ねじれ」の角度を計算します。シミュレー

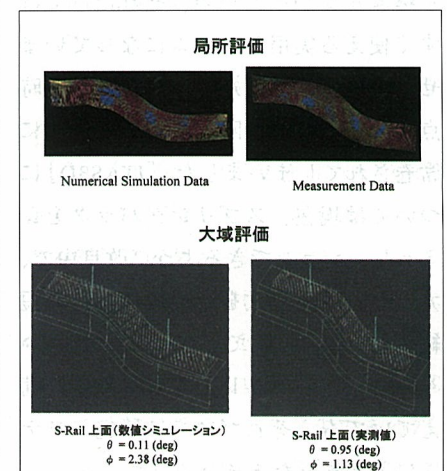


図 5 プレス成型品の形状評価例



加瀬 研究員

ション結果と測定データについて、それら角度を求めて比較するわけです。

現時点で、数値データを使った局所的評価と大域的評価のプログラムが一通り完成しています。山口主任研究員の測定装置が完成するのを待っている状況です。

実用システムを目指して

牧野内：デジタル生産システムのシミュレーション部分となる「ITAS3D」は開発の終了した1996年時点では世界的に誇れるものでしたが、データの入力編集機能と計算結果の表示機能がなかったため、それだけではすぐ使える実用システムになっていませんでした。そのため数年経った現時点では使いやすい欧米の市販ソフトに席巻されてしまいました。「ITAS3D」については現在、スプリングバックをシミュレーションできるように改良中で、大きな一次方程式を解く計算時間の短縮化にも取り組んでいます。しかし、いくら優れたシミュレーション機能を備えていても、それだけでは研究システムにとどまったままなのです。

研究システムを実用システムに変え

ていくには、新たに相当量の資金、時間、スタッフが必要となります。またスタッフの中心にはプログラムの核心部を知る人間が常にいる必要があります。それらの条件が揃わないと民間企業で使われる実用システムは開発できないのだということを、今までの経験から痛感しています。そこで他人任せにしないで自らやるしかないと思い、今年4月に「理研ベンチャー制度」で(株)先端力学シミュレーション研究所を立ち上げました。

山口：我々の研究成果が形となって社会で使われるには3つの条件があると思います。

まず、現場で必要となっているものは何かに注目し、そういうものを研究目標とすること。

2つ目は、独創性です。世界中のいろいろなソフトを調べて何が抜けているのかを見つける。自分の独創性を、これだというモチベーションに結集させる。

3つ目は、最近特に重要だと思うのですが、自分の研究成果に興味をもってくれる人で、それをベースに実用化を目指すような人を、外部に見出す努力をすることです。アメリカの研究者は自分の研究成果をいろいろな所でプレゼンテーションしますし、ベンチャーに資金提供する人は絶えず新しいものに触覚を働かせていて、両者がごく自然に接触している。日本はそういう機会がまだまだ少ない。技術至上主義が影を潜めてきて、いくらいいものを作ってもすぐに売れるとは限らない時代になってきた以上、研究室にこもっているだけでは駄目だということです。日本の研究者はそういう点を強く意識する必要があると思います。

人間と計算機の主導権争い

牧野内：デジタル生産システムが稼働し始めると、その次に、人間がやっている「判断」の自動化というのが課題になってくると思います。例えば、デジタル生産システムはどこにどのような「しわ」が生じるかを人間に教えてくれますが、それを取り除くにはどうしたらいいかは教えてくれません。金型のどの部分をどのような形に変えるべきか、使用する材料をどれにすべきかといった点は人間が判断しているわけですが、それも計算機にやらせるということです。計算機としても難しい仕事ですが、そういう仕事を計算機がやるのか、それとも人間がやるのかというイニシアティブの奪い合いが始まるでしょう。

加瀬：デジタル生産システムが使えるようになると、設計者をもっと複雑な形あるいはもっと斬新な形を作ろうとします。計算機にどんどん仕事をやらせても、人間の仕事が奪われるということにはならないと思います。未だにほとんど人がやっていますからね。

牧野内：実は、すでにものを作っている現場から「判断も計算機にやらせたい」という要望がきているのです。現実社会の動きは本当に早い。そういう要望に応えられるような研究に取り組んでいきたいですね。

文責：広報室

監修：素形材工学研究室

主任研究員 牧野内昭武

光工学研究室

主任研究員 山口一郎

工学基盤研究部基盤技術開発室

研究員 加瀬

取材・構成：大石善雄 菅沼純一

マウス・エンサイクロペディアをめざして

20世紀の最後の10年から21世紀の初頭にかけて、ヒトを含めた全ての生物について、生物個体全体を分子レベルで理解する基本的な技術と道具がそろい、生命現象の分子レベルの解明という領域に人類が足音をたてて踏み込み始めた。いろいろな生命現象が本当に遺伝子で説明がついていく分子生物学の快進撃を見ると痛快なものがあった。それを支えてきたのは、ゲノムテクノロジーの急速な革新によってきたの言うまでもない。たとえば、DNAシーケンス（塩基配列）決定法やPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）法などのゲノムテクノロジー、ノックアウトやトランスジェニックのような発生工学技術、分子を見るためのNMR、トンネル顕微鏡、X線結晶学などである。

GSCに到るまで

ゲノム科学総合研究センター（GSC）は、この流れの中で特にゲノム科学の推進のために1998年10月に発足したセンターである。「技術なくして科学なし、科学なくして技術なし」という名言は、GSC所長和田昭允による。ゲノム科学は、それこそ「技術あって科学なし」の学問であった。ゲノム構造データが先いでない限りどうしようもないのである。もともと、DNAシーケンス技術開発は、いくつもの革新的ステップを経てきた。まず、化学的手法としてマキサム・ギルバートとサンガーによるゲル電気泳動の使用、ついで化学分解と酵素的手法によるチェーン・ターミネーター法（サンガー法）。その後はサンガー法が主流になった。蛍光標識化され、それを読んで

いく蛍光シーケンサーが開発され、次にそれらが毛細管電気泳動法となった。これらはすべて残念ながら海外で開発された技術である。

ゲノムのシーケンスや、cDNA^{*1}の一部分の配列であるEST（Expression Sequence Tag）を大量に並べたシーケンサーを用いて実行を始めたのもアメリカ製薬会社の支援を受けたベンチャー企業を中心とした勢力である。我々が、3年前にライフサイエンス筑波研究センターでゲノム科学研究室（現 生体分子機能研究室）を中心にゲノム科学を何とか立ち上げようとしたのは、このような状況下においてであった。

ここで問題となるのは、まず、日本の予算規模である。ゲノム科学では、一般の生物学の予算規模よりは大きい、アメリカでは我々の20～30倍の規模である。同じ手法でやってもだめなのは明白である。そこで我々独自の方法を築きあげ、しかも、ターゲットは有用かつユニークであるものを考えた。

マウスに目をつける

マウスはヒトの最良の実験モデルであることに目をつけ、しかも、ゲノム情報の最終的生理活性物質であるタンパク質を100%反映する完全長cDNAを単離するところからスタートした。マウスは創薬開発にはなくてはならないものである。

(1) 交配実験が可能であり、遺伝的背景を揃えた純系が存在する→多因子遺伝へのアプローチができる。

(2) 全てのライフサイクルのステージにおける、ヒトでは単離できない遺伝子が単離できる→致死遺伝子へのアプローチができる。



林崎主任研究員兼プロジェクトリーダー

(3) 発生工学的手法（遺伝子導入、遺伝子ノックアウト）を用いて新たな実験ができる。

(4) ヒトにある遺伝子はすべてマウスにも存在する。

(5) ヒトにある疾患はすべてマウスにも存在する。

というような理由による。

アメリカがヒトに向かって^{ばくしん}驚進しているときに、我ながらよい選択をしたと思っている。

ゲノム情報、ゲノム資源がその後の医学・生物学にフルに応用されるためには、必ず、次の3つの項目を満たすゲノム百科事典が必要である。

(1) 全遺伝子の完全長cDNAクローンバンク

(2) 全遺伝子の完全長cDNAシーケンスバンク

(3) 全遺伝子の完全長cDNAの染色体上の位置情報（全ゲノムDNAシーケンスのラフスケッチ）

これらを数年以内に終えるためには、40,000サンプル/日を達成できるシステムでなくてはならない。これは、当時の技術では絶対不可能な生産量であった。これを可能にするには、完全長cDNA技術開発と高速シーケンス技術開発が必要

である。ゲノムテクノロジーは海外で開発されたものばかりだったが、まだまだ開発対象があるのではないか。そこで我々は、

- (1) 我々独自の新しいゲノムテクノロジーの開発
- (2) マウスゲノム百科事典を目指して、常に進化しつづけるゲノムセンターの設立を考えたのである。

RISA を開発する

ゲノム科学で開発すべき技術は、DNA 単離の最初のステップから、その情報処理まで、1つのシステムとして取り扱わなければならない。ゲノムシーケンス全体を決めるためには、

- (1) DNA のライブラリー作り
- (2) クローンの単離とプレートアレイ化
- (3) 鋳型調製 (プラスミドと PCR)
- (4) シーケンス反応
- (5) シーケンス反応物の分離と検出 (シーケンサー)
- (6) インフォーマティクス (データベース作成と有用データ探索)

というように一連の過程を追わなくてはならない。そのデータ量は膨大なもので、全体のデータの生産量は、その生産量のもっとも低いステップに規定される (ボトルネック)。そのために、これらの全てのステップは総括的に開発されるべきである。我々が開発した RISA (Riken Integrated Sequence Analysis) システムは、完全長 cDNA や BAC^{*2}などのライブラリー作成からインフォーマティクスにいたるまでの一連の高出力シーケンスシステムとしてデザインされてきたものである。

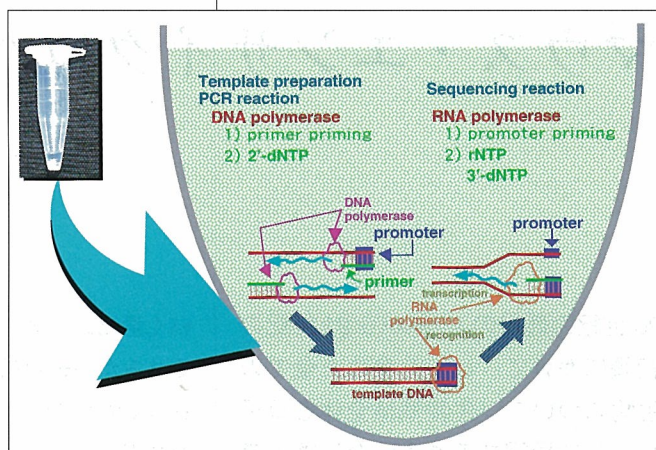


図1 転写シーケンス (TS) 法

独自のゲノム解析技術

次にどのような技術が開発されたかを紹介しよう。

(1) 完全長 cDNA: 当時、ループができる 2 次構造の特徴から mRNA を完全にコピーした完全長 cDNA を取ることは容易ではなかったが、一部ではなく全体の構造がわかれば、機能の推察ができる。そこで、我々は cDNA 合成の際、トレハロースによって逆転写酵素の耐熱化に成功し (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 520-524, 1998)、完全長 cDNA 伸長法が確立された。また同時に完全長 cDNA 選択法開発にも成功したのである (Genomics, 37: 327-336, 1996, DNA Res., 4: 61-66, 1997)。これらの方法により良質な cDNA ライブラリーの供給が可能となり、極めて独自の研究領域を展開することができるようになった。

(2) 高速シーケンス技術: パーキン・エルマー社を始めとしたアメリカの独壇場であるゲノム解析技術に頼らない独自の技術開発が必須であると感じた我々は、高速プラスミドプレパラーター、転写シーケンス (TS) 法 (図1)、高速シーケンサーの開発と、一連のゲノム解析に必要なツールを自前で用意した。これらを用いて最新鋭のシステム建設を開始した。

このシステムは、DNA を単離するところからインフォーマティクスまで、シーケンサー以外のところの技術的な開発でボトルネックを取り除き、データの生産を開始し、その後、順次そのボリュームを増やしていったのである。

マウス遺伝子辞書

このマウス・エンサイクロペディア・プロジェクトは、1999年1月12日より我々のホームページ (<http://genome.rtc.riken.go.jp>) 上でデータを公開している (Nature Vol.397 98-99, 1999, Science Vol.283 455, 1999)。さらに1999年3月28日に2回目のデータリリースを行い、約17万シーケンスのタグ、2万7千種類のクラスター (これは全遺伝子の約30%) ができ、公開中である。今後は、クラスター化された cDNA の完全長の決定を進めてゆく方針である。さらに、この高速シーケンスシステムは1999年10月より、シーケンサー20台を用いて、40,000サンプル/日を達成しようとしている。

加速する技術開発と特許

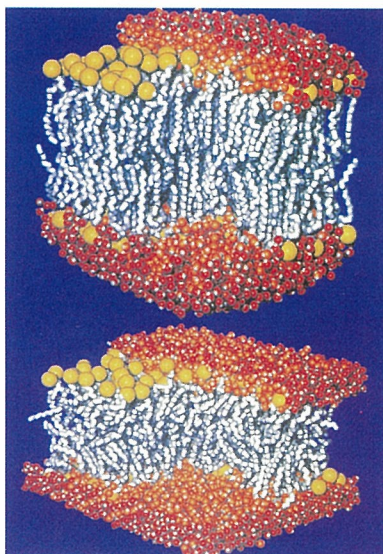
1998年5月にそれまで DNA 解析技術を独占してきたパーキン・エルマー・ABI社が、次の独占を DNA のシーケンス情報に求めパーキン・エルマー・セレーラ社を設立し、2001年までにヒト全ゲノムのショットガン法により、95%を決定し、それとともに、副次的に出てくる SNPs^{*3}の情報をとり、双方を特許化すると発表した。これを皮切りに、1999年3月15日、非営利を代表する英国サンガーセンター、NIHが2000年2月までにヒト全ゲノムの90%を決定する計画を打ち出した。また、これを受けて1999年4月パーキン・エルマー・セ

[第21回]

理化学研究所

科学講演会

新世紀にはばたく理研フロンティア研究



コンピュータ・シミュレーションにもとづく二分子膜のかたち

日時：平成11年10月26日(火)
13:30~16:50

会場：経団連ホール

東京都千代田区大手町1-9-4 経団連会館14階
電話 (03) 3279-1411(代)

(入場無料)

フロンティア研究の新展開

国際フロンティア研究システム アドバイザー
政策研究大学院大学 教授 丸山 瑛一

材料研究の新しい動き

「時空間機能材料研究」とは

北九州大学 国際環境工学部設置準備室
教授 国武 豊喜

情報認識・伝達の新しいしくみ — 生体超分子システム研究の目指すもの

財団法人 東京都医学研究機構
東京都臨床医学総合研究所
生体膜研究部門 部長 鈴木 明身

特別講演

変革の時代

— 科学者の歩んだ50年の道

ノーベル物理学賞受賞者
前筑波大学長 江崎 玲於奈

■主 催：
理化学研究所

■後 援：
科学技術庁

■問合せ先：
理化学研究所 広報室
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1
TEL. 048-467-9270(直通)

国際新技術フェア'99

新技術を見つめる

”21世紀の市場”に來てみませんか

開発成果 出会い、触れ合い、技術移転

日時 1999年

10月27日(水) - 29日(金) 3日間

会場 東京ビッグサイト(有明) 東6ホール

入場料 無 料

【主催】 日刊工業新聞社

【後援】 科学技術庁、文部省、通商産業省・特許庁・工業技術院・資源エネルギー庁・中小企業庁、郵政省

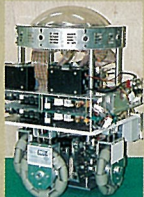


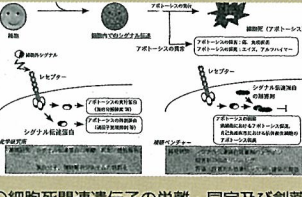
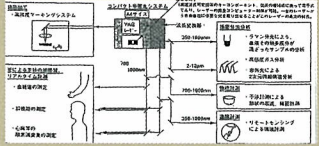
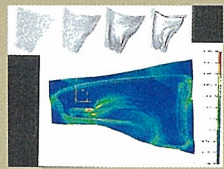
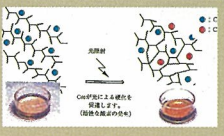
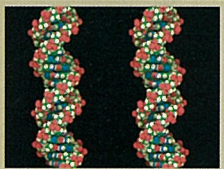
【協力】 航空宇宙技術研究所、金属材料技術研究所、放射線医学総合研究所、防災科学技術研究所、無機材質研究所、日本原子力研究所、理化学研究所、核燃料サイクル開発機構、宇宙開発事業団、科学技術振興事業団、海洋科学技術センター、産業技術融合領域研究所、計量研究所、機械技術研究所、物質工学工業技術研究所、生命工学工業技術研究所、地質調査所、電子技術総合研究所、資源環境技術総合研究所、地方研究所、中小企業総合事業団、新エネルギー・産業技術総合開発機構、通信総合研究所、通信・放送機構、(財)日本テクノアート、(財)日本特許情報機構、(財)電力中央研究所、(財)日本産業技術振興協会、(社)発明協会、(財)日本科学技術振興財団、(財)日本発明振興協会 (予定)

【同時開催】 '99国際ロボット展、'99部品供給装置展、第6回SAMPE先端材料技術国際会議併催展、テクノロードやまがた'99、ハイテクウェブにいがた'99、'99韓国部品産業展、'99中小企業テクノフェア、中小企業ビジネス・メッセ'99

理研ベンチャーに21世紀が見える

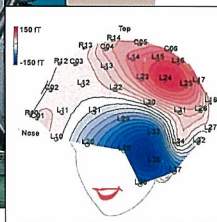
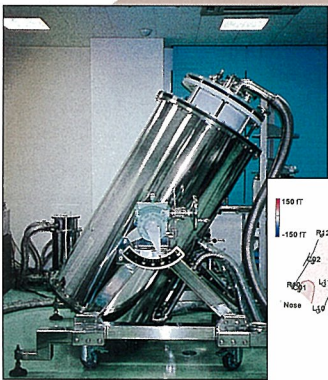
RIKEN

当研究所では、研究成果を広く社会に還元するため、成果の産業界への技術移転を進めてまいりました。
本フェアでは、理研の研究成果をもとに実現した「理研ベンチャー」8社の紹介を中心に、
将来の産業界のシーズとなる研究成果や実用化された製品などを紹介します。

<p>(有)ライテックス</p>  <p>○機械、電子、化学製品の開発、製造販売 ○全方向移動車の駆動伝達機構、データ・キャリア・システム等のロボット関連特許</p>	<p>新世代加工システム(株)</p>  <p>○鏡面加工用精密機器及び加工機器の研究開発及び販売 ○電解インプロセス・ドレッシング研削技術関連特許</p>	<p>ブレインビジョン(株)</p>  <p>○脳活動実時間観察装置、脳型コンピュータ関連技術開発及び製品販売 ○CCDを用いた脳活動実時間観察関連特許</p>	<p>(株)ザイヤ</p>  <p>○細胞死関連遺伝子の単離・同定及び創薬基礎研究 ○遺伝子の単離・同定及び生理的機能解析技術関連ノウハウ</p>
<p>フotonチューニング(株)</p>  <p>○高性能レーザーの技術開発及び製造販売 ○レーザーの波長変換関連特許</p>	<p>(株)先端力学シミュレーション研究所</p>  <p>○成形加工用非線形解析ソフトウェアの実用化開発及び販売 ○金属板成形及びポリマーのブロー成形シミュレーション用ソフトウェアのプログラム著作権</p>	<p>ワイコフ興業(株)</p>  <p>○超微粒子の分析及び同装置並びに電子関連素材の開発、製造販売 ○ナノ粒子技術及びフォトリソ技術関連特許</p>	<p>(株)ダナフォーム</p>  <p>○遺伝子塩基配列解析等バイオテクノロジー関連技術の開発及び同製品の製造販売 ○DNAの高速解析法関連特許</p>

特別展示

SQUID脳磁界計測装置

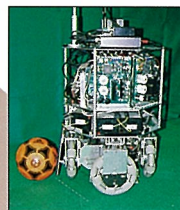


コンパクトで手軽に脳の機能を調べることができ、
脳・神経科学や臨床医学などへの寄与が期待されています。

公開デモ

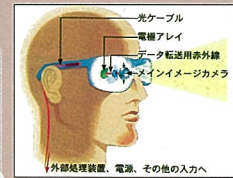
3自由度独立駆動型全方向移動ロボット

狭い所での移動、
協調搬送などに適した
「自律型全方向移動ロボット」
が屋内の新たな移動手段を
把握します。
知能ロボット研究用
プラットフォーム
としても最適です。



実用化が期待される 研究成果の紹介

- バイオメテック関連
- 環境・食物関連
- 医薬品関連
- 材料・物質関連
- ナノ技術関連
- 生理学・医学関連



東京ビッグサイトへのアクセス

●臨海副都心線

新木場駅 徒歩約6分 → 国際展示場駅 徒歩約8分 → 東京ビッグサイト

●東京臨海新交通 (ゆりかもめ)

新橋駅 徒歩約20分 → 国際展示場正門前駅 徒歩約1分 → 東京ビッグサイト

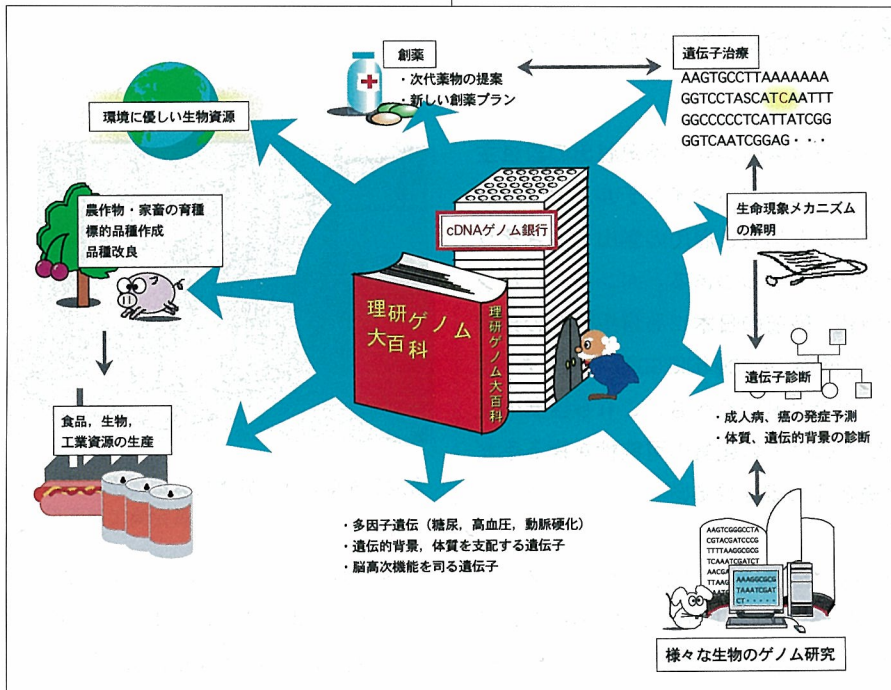
●都営バス

東京駅八重洲口 徒歩約30分 → 東京ビッグサイト

●自動車

首都高速道路「台場」「有明」「13号地」出口 徒歩約5分 → 東京ビッグサイト





レーラ社は、今度は6週間以内にイネの全ゲノム決定を宣言したのである。どれくらい時代になったものである。我々のRISAシステム、パーキン・エルマー・セレーラ社のシステムなどの様に、進化しつづけてきた高速ゲノム解析技術水準により、以前の解析技術水準からすると無限大とも思われていたゲノム情報の大海に、比較的簡単に手が届き始めたのである。もはや、技術開発の重要性は明白である。

パーキン・エルマー・セレーラ社の出現は、既存技術導入のみに頼っていたDNA解析スタイルを完全に打ち砕いた。技術開発による知的所有権を持って技術

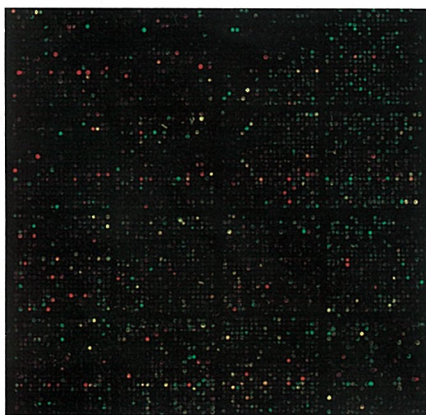


図2 cDNAマイクロアレイのスポット検出結果

力が全ゲノムに簡単に手が届くに至った瞬間に、その知的所有権と自らが開発した技術を使うという圧倒的に有利な地歩に立って、それまでその技術を売ってきた顧客相手に戦いを挑んできたのである。「我々の技術を自分たち自らが開発し、使用する」という基本姿勢は明らかに正しかった。

新しい研究スタイルを求めて

ゲノム解析は、その情報の科学的重要性にも増して、その産業的価値とその特許化の問題とも絡み、ますます重要さが再認識されている。また、ゲノム解析で得られたゲノム情報とゲノム資源をいかにうまく使うかという重要命題が新たに出現してきた。これらは従来の研究のスタイルをすでに完全に変えてしまっているのである。現に我々の完全長cDNAバンクの出現は、フルセットの遺伝子を搭載したcDNAマイクロアレイ^{※4}を可能にし、また従来の発現プロファイル^{※5}を見るのに絶大な威力を発揮し(図2)、タンパク質の3次元構造をシステマティックに見る理研ゲノム科学総合研究センターのNMR装置群もその材料がそろうことになる。また、すべての突然変

異体の原因遺伝子を、ポジショナル・キャンディデート法^{※6}でアプローチできるようになる。これらのゲノム資源を整備する戦いとそれを如何にうまく取り入れるかその基盤整備と研究への応用が、21世紀の医学・生物学を推進する鍵となろう。

※1 : cDNA (complementary DNA)

mRNA を鋳型として合成された、mRNA と相補的な塩基配列をもつDNAのこと。

※2 : BAC (Bacterial Artificial Clone)

長いDNAを安定にクローニングするためのベクター

※3 : SNPs (Single Nucleotide Polymorphism)

1塩基変異多型。

※4 : cDNA マイクロアレイ

cDNAをガラス板のような基板に規則正しく配列したもの。cDNAチップ、またはcDNAマイクロアレイという。

※5 : 発現プロファイル

目的の組織や細胞で発現している全ての遺伝子を蛍光標識し、DNAチップと反応させると相同な配列をもつDNA同士が結合する。これをコンピュータで解析することにより、DNAチップ上のどんな配列のDNAがどれだけ発現しているかを調べる。

※6 : ポジショナル・キャンディデート法 (位置的候補遺伝子検索)

目的の遺伝子をクローン化する方法。

文責：広報室

監修：生体分子機能研究室 主任研究員
兼ゲノム科学総合研究センター
遺伝子構造・機能研究グループ
プロジェクトリーダー 林崎良英

ベンチャーの源流を探る～合成酒の歴史と今～

バブル崩壊後の長引く不況の中で、ベンチャービジネスの振興が不況脱出の救世主であるかのような期待を集めている。米国のマイクロソフトやインテル、ヤフーなどの成功例にならって、技術開発をテコにした新たな需要と雇用の創出をめざそうと、政府、地方自治体レベルでも様々な施策が講じられつつある。ベンチャービジネスという和製英語すら生まれていなかった時代、戦前の日本にも自主開発の技術を活かして相次いで誕生した企業群があった。最盛期の1939年に63社を数えた「理研産業団」がそれである。日本のベンチャーの源流ともいえるべき、これら企業の足跡を辿ることで、米国とは大きく異なる社会風土の中での起業の可能性を探る手がかりが得られそうだ。ここでは、合成酒の歴史と今の姿を探る。



合成酒を前にする鈴木梅太郎博士

米騒動がルーツ

合成酒のルーツは、1918年に富山県から全国に波及した米騒動にまで遡る。ビタミンB₁の発見者として名高い鈴木梅太郎は、この事態に衝撃を受け、米不足を解消するには、当時、年間400万トンもの米を消費していた清酒の原料を米以外のものに切り換えるべきだと考えた。鈴木研究室の加藤正二らに指示して19年頃から合成酒の研究に取りかかり、翌20年には特許を取得するに至った。財団法人理化学研究所（17年発足）第3代所長の大河内正敏も人口・食糧問題解決につながるものだとし、この開発・企業化を全面的にバックアップした。経済・社会の動向と時代の要請に鋭敏に反応する科学者の心が、「理研酒」として今に伝わる製品を生み出したのである。

発酵法と純合成法を折衷

合成酒の製法は、当初、でんぷんにアミノ酸を加えて発酵させたうえで、アルコールや調味料を混合する「発酵法」が開発されたが、清酒独特の香りが出せなかった。次いでアルコールに、コハク酸、乳酸などの有機酸や、アラニン、ロ

イシンなどのアミノ酸、グルコースなどの糖分を加える「純合成法」の研究が始められた。開発の最大のポイントは、高価なコハク酸をどうやって合成するかにかかっていたが、24年に藪田貞治郎と下瀬林太がベンゾールを空気酸化する方法を開発して決着をみた。アミノ酸では、絹の屑糸を酸で分解して作り出す方法をとっていたため、異臭が鼻をつく欠点が目立っていた。これも、屑糸を精製することで解決できた。

このほか、純合成法で作った希アルコール液に酒粕を吊り下げて熟成させた後、調味料を加える「懸垂法」も実用化された。さらに30年には、発酵法と純合成法を折衷した「理研式発酵法」も開発され、合成酒生産の主流となった。清酒酵母の培養液を糖液に加えて酵母を増殖させ、その後で有機酸、アミノ酸、アルコールなどを配合するという手法だ。

酒博士も技術改良に加わる

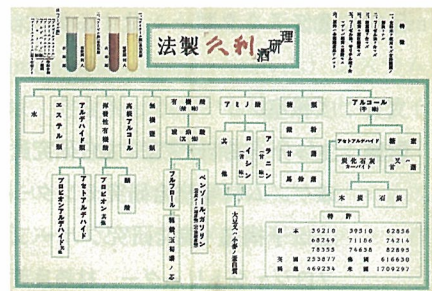
戦後は、理研の後身である「株式会社科学研究所」（48年発足）の初代社長となった仁科芳雄が、「酒博士」の異名をとった東大教授・坂口謹一郎を招いて研究室を開設。坂口研究室では、脱脂大豆粉を使った香味液を開発して、理研式発酵法の改良に成功した。さらには、清酒の成分から、新たなアミノ酸や有機酸を検出、これを配合するなどして合成酒の品質を大幅に向上させた。この後も理研酒製法の改良は、坂口研究室を引き継い

だ飯田茂次らによってさらに進められた。現在では、アルコールに有機酸、アミノ酸、糖類、無機塩類、水を混ぜて溶かしこみ、これに重量比で5%以内の米で作った原料清酒を香味液として添加し、濾過、火入れして製造するプロセスが主に採用されている。

製造技術の開発が一筋縄ではいかなかったのと正比例するかのようになり、合成酒の企業化の歩みも波乱に富んだものとなった。まず、理研酒の中間工場試験が20年からおおひと大仁（静岡県）にある東洋醸造で開始された。これに続いて大河内正敏は21年、製薬会社・三共の塩原又策、清酒「白雪」の醸造元・大日本醸造の小西新右衛門と共同出資で「大和醸造試験所」を設立、藤沢（神奈川県）で理研酒の試醸を進めた。23年には大日本醸造と大和醸造試験所が合併してスタートした「大和醸造」が、理研から理研酒の特許実施権を取得、「新進」のブランドで合成酒を企業化した。しかし、このことが理研酒の普及・企業化の進展を阻害する要因ともなってしまった。「理研自身が特許実施権を持たなければ理研酒の普及は困難だ」との大河内の考えもあって、長期間にわたる交渉が行われた結果、特許実施許諾料の25%を大和に支払うことを条件として、35年に特許実施権が理研の手に戻された。

内外47社で生産

腐敗しにくく、二日酔いもせず、1年に何回でも仕込みが可能で従来の酒造設





永井國太郎氏
(理研香料工業会長)

備がそのまま活用でき、しかも安い…というメリットがある理研酒の人気は高く、全国各地の酒造会社から企業化の要望が相次いで寄せられた。36年に理研が実施権の供与を始めてから、わずか7年後の43年には、植民地や占領地帯も含めて47社52工場で生産されるようになった。この中には、大和醸造を吸収した三楽酒造(現・メルシャン)をはじめ、合同酒精や、戦後に協和発酵工業に吸収される兵庫県酒類などが含まれる。

この間、理研自らの手による企業化も進められた。大河内は、27年に当時の金で30万円の巨費を投じて、理研の構内に理研酒のパイロット・プラントを完成。自らが会長となって同年設立した「理化学興業」を通じて、翌28年から「利久」のブランドで発売した。「国利栄久」、「利休」、「リキュール」などにひっかけて命名されたという。利久の人気が高まるにつれ、「公益法人の理研が民業を圧迫している」との批判も出てきたため、33年、理化学興業が生産・販売を一手に担当することになった。38年には、加藤正二を社長とする「理研酒工業」が設立され、理化学興業の合成酒部門を引き継いだ。軍の監督工場に指定され、製品のほとんどが軍に納入されるようになったこともあって、43年には「酒」の字を社名から除いて、「理研発酵工業」と改称。理研産業団の各社と同様、急速に戦時体制に組み込まれていった。

戦時中、陸軍の衛生材料本廠の将校と

して理研を担当していた永井國太郎(現・理研香料工業会長)の証言によれば、特攻隊に志願している少年航空兵の志気を高揚させるために、アルコールを混入したドリンク剤を理研発酵工業に造らせていた。「アルコール分は6%程度で、あとはカフェインなど興奮性のある物質をまぜたものだった」という。

協和発酵が吸収合併

戦後の50年になって、理研発酵は「利久発酵工業」と改称され、イメージアップを図ろうとしたが、合成酒業界の競争激化の中で経営が悪化、製品を倉出しする際にかかる酒税の滞納額が2億4000万円にもなってしまう。日銀、大蔵省から相次いでトップを受け入れたものの、食糧事情の好転を背景に清酒との競合も激化、本格的な再建にはほど遠いのが実情だった。そこに、「協和発酵工業」の加藤辨三郎社長が救いの手を差しのべ、55年に、同社に吸収合併された。合併契約調印の日の晩の酒宴には、後の首相・池田勇人や、財界の巨頭・今里広記らも同席したという。コハク酸などを作っていた理研化学も、同年、協和発酵の資本参加を受け、70年には100%出資子会社となった。

発酵技術者である加藤が理研酒の技



現在販売されている「利久」
(写真提供：協和発酵工業)

術を高く評価していたのは事実だが、加藤と理研の間には浅からぬ縁がある。後に協和発酵社長となる加藤の長男・幹夫が、坂口研究室に在籍していたほか、加藤が全力を傾けて運営していた在家仏教協会の前身・在家仏教会の初代会長になる際には、理研(当時は科学研究所)理事の辻二郎の強い推薦があったという。

鈴木梅太郎、大河内正敏の夢が復活

80年の歴史を有する理研酒は、今なお健在である。協和発酵は「利久」ブランドをそのまま残すとともに、他の銘柄も合わせて、年間7000klの合成酒を生産・販売している。最大手の合同酒精、2位のメルシャンはもとより、東洋醸造を吸収した3位の旭化成工業などの各社も理研酒の流れをくんでいる。戦後の合成酒の年間需要は、60年の13万7000klをピークとして、75年から91年まで2万kl台に低迷していた。高度成長の中で、清酒の代替品としての合成酒は、忘れ去られようとしていたとも言える。しかし、バブル崩壊後は、年々、需要が増え、96年には5万6000klにまで回復、99年度も5万5000klの水準は維持すると見られている。店頭の実勢価格で、通常の清酒に比べて1.8ℓ入りビンで3割、紙パック入りでは3~4割も安い。淡麗でクセがない味が女性に受けている。調理用としても根強い需要がある。鈴木梅太郎と大河内正敏が描いた夢は、飽食と不況が共存する時代に、経済性、味わい、健康をキーワードとして静かに復活を遂げつつあるようだ。(敬称略)。

文責：広報室

取材・執筆：松沢 弘

コンパクトで高性能なSQUID脳磁界計測装置を開発

—高温超伝導体磁気シールドと超伝導電子波素子を用いて—
(1999年6月15日、科学技術庁においてプレスリリース)

表面界面工学研究室・客員研究員の太田浩博士らは、郵政省・通信総合研究所、東京電機大学と共同研究により、高温超伝導体磁気シールドを用いた全頭型 SQUID 脳磁界計測装置の開発に世界で初めて成功した。

専用のシールド室を必要とせず、装置自体がコンパクトになっているのが特徴である。可搬性にも富んでおり、手軽に脳の機能を調べることができることから、脳・神経科学や臨床医学などへの寄与が期待されている。

SQUID (Superconducting Quantum Interface Device: 超伝導量子干渉計) とは、ジョセフソン素子を用いた干渉計である。脳や心臓などから発生する微弱な磁界を検出することができ、X線や NMR (核磁気共鳴) に続く第三の CT スキャナー (断層撮影装置) として注目されている。SQUID・CT は、X線 CT などに比べ人体に与える影響が少ないなどのメリットがある。

SQUID・CT の開発に当たっては、低雑音のジョセフソン素子の開発、および大型の高温超伝導体磁気シールドの製作が大きな問題であった。

SNS (超伝導体/常伝導金属/超伝導体) ジョセフソン接合を用いたこの装置は、従来の SIS (超伝導体/絶縁体/超伝導体) トンネルジョセフソン結合を用いた装置に比べ、電子が捕獲されたり、解放されたりする絶縁層がないため、低周波雑音が少ない特徴があり、高い感度

を得ることができる。また、SNS 接合の SQUID 装置は、電子が粒子ではなく波として動作する超伝導電子波素子の実用化の例としても注目されている。

もうひとつの問題は、体内から発生する磁界は非常に微弱で、脳から出てくる磁場の強さは、地磁気と比べ約 1 億分の 1 しかないため、地磁気を遮蔽する必要があることだ。従来型の装置は、外部からの環境磁気雑音を遮蔽するためにパーマロイ (ニッケルを主成分とする高透磁率合金) でできた専用のシールド室内での使用が求められていた。

そこで、パーマロイよりも遮蔽効果が優れた高温超伝導体による磁気シールドを採用した。ピスマスなどの酸化物で作ったセラミック素材で、世界で初めて大型 (直径 65cm、長さ 160cm) のシリンダーを製作し、人体をすっぽり囲むことで環境磁気雑音を遮蔽している。ピスマス系セラミックの磁気シールドは、液体



図1 実際に作成した全頭型 SQUID 脳磁界計測装置

窒素温度 (-170°C) で超伝導現象が起こることが知られており、液体ヘリウム温度 (-273°C) まで冷やす必要がないため、付帯装置が簡素化できる。さらに、専用のシールド室を必要としないことから、省スペースで設置場所を問わないコンパクトな可搬型システムと言える。

こうして、セラミック高温超伝導シリンダーを磁気シールド容器に使い、SNS 接合の SQUID をセンサーすることによって極めて低雑音の脳磁界計測装置が実現した。このシステムは、変電施設から 10m 程度離れた環境磁気雑音の多い実験室で、 5×10^{-15} テスラの感度があり、図 2 のような美しい脳磁図が得られる。特に、 $1/f$ 雑音と呼ばれる (周波数に逆比例するスペクトルを持つ) 低周波数雑音が小さく、1 ヘルツの周波数でも 55×10^{-15} テスラの感度を維持していることが得られたデータの美しさに関係している。また、脳の内部で神経電流の向きがアルファ波に近い 10 ヘルツの周波数で周期的に変化している様子も捕らえられた。

なお、この装置の開発に当たっては、住友重機械工業、島津製作所、金属材料技術研究所、日本計器製作所、三井金属鉱業の協力を得ている。

文責：広報室

監修：表面界面工学研究室

客員研究員 太田浩

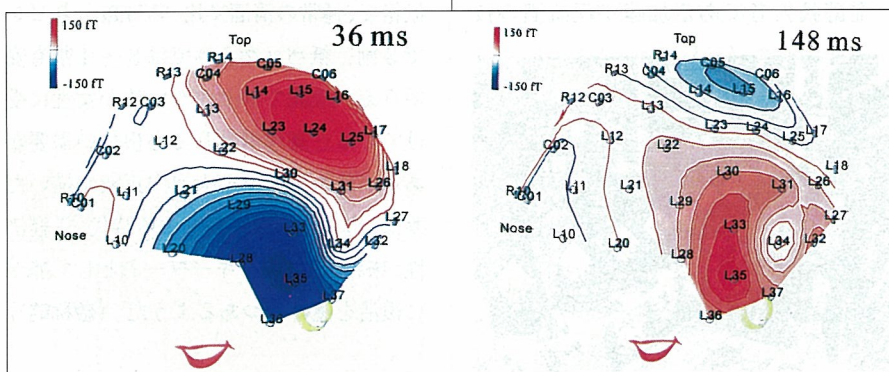


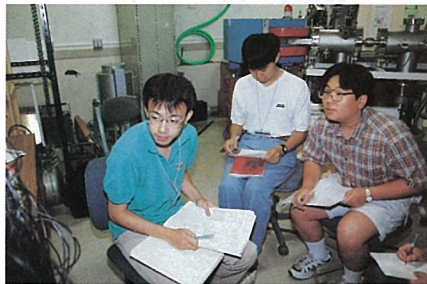
図2 右腕の正中神経 (触覚) 刺激に応答する脳からの磁場の周期的変化 (数字は刺激後の時間を表す)

「サイエンスキャンプ'99」を開催

青少年の科学技術への関心を高めようと、「サイエンスキャンプ'99」(科学技術庁主催、当研究所等25研究機関が参加)が8月4日から3日間、行われました。

全国から選ばれた高校生8人は当研究所内の仁科ロッジに宿泊しながら、研究者の指導のもと、最新の科学技術を学習し、実際に「科学のおもしろさ」に触れることのできる絶好の機会となりました。

多数の応募者から作文などで選考された8人は、2人ずつ4つの研究室等に分かれ、講義や実験を通して各研究テーマの基本を学びました。実習後の体験発表会では、「タンパク質を見るというので、てっきり顕微鏡を使うのかと思ったらコ



実習風景



体験学習を終えて

ンピュータばかりだったので驚いた」、「高校では詳しく触れない分光の原理がわかった」、「科学に対する興味が深まった」などの感想があり、指導にあたった研究者に対して感謝の気持ちを表していました。

サイエンスキャンプは、科学技術を実体験できる場を通じて、豊かな科学素養を持った青少年を育成する目的で1995年から行われています。今回、高校生を受け入れた研究室等は、ミュオン科学研究室、レーザー物理工学研究室、情報基盤研究部計算科学技術推進室、ゲノム科学総合研究センター・タンパク質構造・機能研究グループです。

BSI (脳科学総合研究センター) サマープログラム 1999 を開催

7月26日より8月6日まで、若手研究者約50名と利根川進MIT教授をはじめ、世界の第一線で活躍する脳科学者16名を招待し、「サマープログラム講義コース」が開催されました。このプログラムは若手研究者の育成や世界の脳科学研究の進歩に貢献することを目的としています。

講義に加えて研究室訪問や参加者による研究成果発表と自己紹介など特徴ある内容となっており、世界の10カ国から参加した学生とBSI研究者の活発な交流の場となりました。また、これと並行してBSIの各研究チームに研究者が2ヵ月滞在して研究を行う実習コースも実施されました。



21世紀の社会と科学技術の意見大募集

科学技術会議では、1999年1月に「21世紀の社会と科学技術を考える懇談会」を設置して、科学技術と社会との係わりについて幅広く検討を行っています。今後の審議の参考とするため、21世紀の日本のあるべき姿を実現するために科学技術がどのように貢献すべきかなどについて、大学等の研究者をはじめ広く皆様からの意見を求めています。募集は9月30日までインターネットでおこなっておりますので、ぜひ、ご意見をお聞かせ下さい。

<ホームページアドレス>

<http://www.sta.go.jp/shimon/cst/kondan21/main.htm>

平成12年度ジュニア・リサーチ・アソシエイトの公募開始

平成12年度のジュニア・リサーチ・アソシエイト(JRA)の募集をこの10月1日より開始いたします。JRA制度は、大学院博士課程に在籍する若手研究者を非常勤として受け入れ、知識と経験を蓄積した研究者と一体をなして、創造的・基礎的研究を一層推進することを目的とし

て1996年8月に設立されたものです。

採用人員は50名程度。募集分野、応募資格、待遇など詳細については、総務部人事第2課までお問い合わせ下さい。

電話：048 (467) 9297

FAX：048 (463) 3687

Email：jra@postman.riken.go.jp

第21回理化学研究所 科学講演会 開催のお知らせ

本年度の科学講演会を下記のとおり開催いたします。多くの方々のご来場をお待ちしております。

日時：10月26日(火)

午後1時30分～4時50分

場所：経団連会館14階「経団連ホール」

東京都千代田区大手町1-9-4

入場：無料

テーマ：新世紀にはばたく理研フロンティア研究

主催：理化学研究所

後援：科学技術庁



TRIUMF 研究所へ出張して



筆者近影

5月下旬から7月上旬にかけてカナダのバンクーバーにある TRIUMF (トライアンフ) 研究所に出張しました。研究所の名称は、“Tri-Universities Meson Facility”の略称で、研究所創設に3大学が協力したことに由来するそうです。その後、主要メンバー大学が増えても、名称はそのままなのが寛容に感じました。この研究所は1974年12月に最初の陽子ビームを加速して以来、現在に至るまで500MeVの陽子ビームを大強度で加速しています。この陽子ビームをパイ中間子を発生させるためのターゲットに照射して、パイ中間子やパイ中間子が崩壊してできるミュー粒子の2次ビームを生成して20数年間実験しています。

理研での私の仕事は加速器施設の放射線防護です。現在、和光キャンパスで進行中のRIビームファクトリーでは、高エネルギー重イオンビームを用いて多種多様な原子核ビームを2次ビームとして生成します。TRIUMFへの出張の目的は、大強度加速器による2次ビーム利用施設において、いかに放射線管理を行なったり放射化する機器をハンドリングしているかを実地に見聞することでした。また TRIUMF においても ISAC (Isotope Separator and ACcelerator) を建設中で、2次ビームを長年使用してきた経験に基づいた設計を行っており、その現場で学べることは多々あると思われました。

さて出張の目的とは離れて、今回の滞在中に気に留めたことを書きたいと思います。

○お酒

バンクーバーではお酒を公の場所で飲むことは規制されているそうです。許可されたレストランやバーでは飲酒できますが、公園などでは禁止なのだそうです。お酒を飲みながらお花見ができないということだとわかった時は、ショックを受けました。私が日本にいて当たり前のように思っていた花見の宴会の慣習も、異様な光景であるだけでなく、違法行為になるとはこわいことです。

○サマータイム

1年でいちばん日が長い時期に滞在したので、午後9時半頃に日没という体験ができました。空が暗くなるのは10時

頃になってしまいます。やはり不思議なものです。サマータイムの

せいもありますが、夕食の時間を終えても外がまだ明るいのは心を浮き浮きさせるような感じです。TRIUMFのスタッフは、夕方になると多くの人が帰宅していき、残っていると「なぜいるんだ」という感じになります。朝早く来て夕方には帰るとするのが良しとされているようでした。仕事の後にもまだ明るい時間がたっぷりあるということ、夏の間十分楽しんでいるように思えました。日本でもサマータイム制導入が議論されていますが、ずいぶん環境が違うので同じ制度が導入されてもどうなるのかなと思います。

○海と山

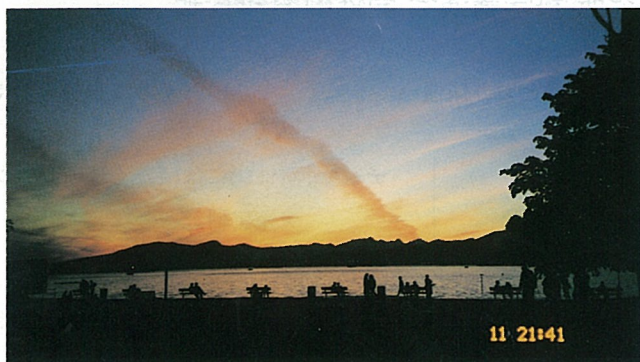
バンクーバーは海も山も楽しめる地理的な条件に恵まれています。なんとといっても印象的だったのは、「夏の日中に海で楽しんだ後、夜にはスキーができる場所なんだ」というセリフでした。本当にそういう楽しみ方をしているのかは不明ですが、バンクーバーっ子の自慢だそうです。ちなみに TRIUMF は半島の先端に位置し、周りを林で囲まれていて、昼休みには散策やジョギングを楽しめます。

○レストラン

バンクーバーはいろいろな料理が楽しめる土地柄でした。カナダ料理というのは特にないらしいのですが、レストランの種類と数は大変豊富でした。味のことで印象的だったことは、食事をしてしばらくすると味のことをウエイターが必ず尋ねに来ることです。日本ではそういうことはないのはじめのうちはびっくりしましたが、私には好感の持てる対応に思えました。

いろいろと書きましたが、私は滞在先のバンクーバーが気に入ってしまったようです。カラリとした天候のバンクーバーから梅雨の最中に帰国した私は、東京の梅雨がいかに蒸し暑いものであるかを実感しました。今年の夏はいつにもまして高温多湿を感じながら過ごしています。

加速器基盤研究部
ビーム分配技術開発室
伊藤祥子



日暮れの海岸 (バンクーバー)

理研ニュース No.219 September 1999

発行日：平成11年9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) 467-8349 (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