

RIKEN NEWS

ISSN 0916-619X

理研ニュース

RIKEN
PUBLIC RELATIONS OFFICE
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama,
351-0198 Japan
phone: 048-467-8349(direct)
fax: 048-462-4715
koho@postman.riken.go.jp
http://www.riken.go.jp

No.259: January 2003

1



年頭のあいさつ ②

- 謹賀新年 理事長 小林俊一

特別企画 ③

- ナノサイエンスへの取り組み

SPOT NEWS ⑧

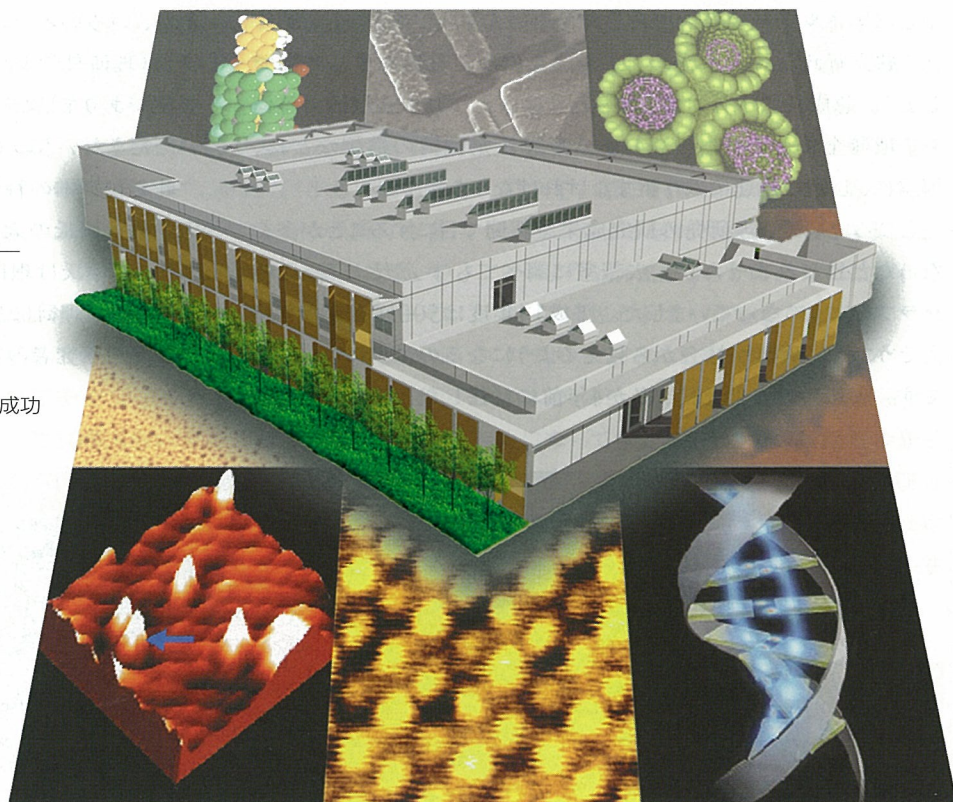
- 頭にだけ脳ができるように制御している遺伝子を世界で初めて発見
—再生医療につながる重要な基礎研究成果として期待—
- DNAからの遺伝情報を伝達するメカニズムを解明
—X線結晶構造解析により明らかになったRNAポリメラーゼの反応機構—
- 神経原線維変化と記憶障害を起こすマウスの開発に成功
—痴呆ほう症の研究を大きく前進させるモデル動物—

TOPICS ⑪

- 「日経ナノテクフェア」に出展
- バイオ・ミメティックコントロール研究センターが研究施設を一般に公開
- タンパク質の構造推定を開始
- 各種展示会に出展
- HPIに理研ギャラリーを展開

原酒 ⑫

- 図書室の午後



謹賀新年

理事長

小林俊一

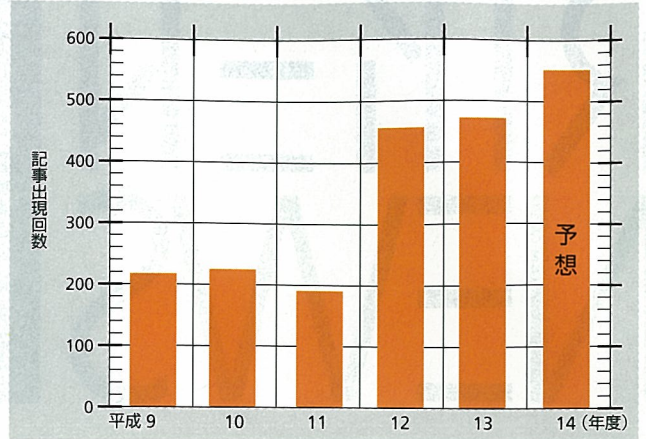


21世紀もあつという間に3年目に入りました。理研自身も、理研を取り巻く社会も、目まぐるしく変化しつつあります。特に今年は、秋に独立行政法人化を迎えます。規模の大きな特殊法人の独立行政法人化の先頭を切ることにありますので、予想できないことも多くあって、期待と戸惑いを禁じ得ません。

この数年間に、平成9年の脳科学総合研究センターから始まって平成13年の免疫・アレルギー科学総合研究センターまで、7つのセンターを矢継ぎ早に立ち上げてきました。また昨年4月には主任研究員体制を中央研究所として再編しました。このために費やしたエネルギーは膨大であったと思います。これからしばらくは、独立行政法人化も含め、じっくりと内なる整備をする時期でしょう。急成長に十分対応してきたとはいえない事務機構の整備や、理研全体として整合性のある意思決定機構の構築などに、慎重に、しかし迅速に取り組まなければなりません。

ところで最近、理研の研究成果を新聞で目にするのが多くなったと思われませんか。広報室に調べてもらったところ、このグラフのようになっていました。平成14年度は500回をかなり超えそうです。理研が社会から見えるようになるのはうれしいことです。広報活動の強化は、私が4年前に就任したとき最初に表明

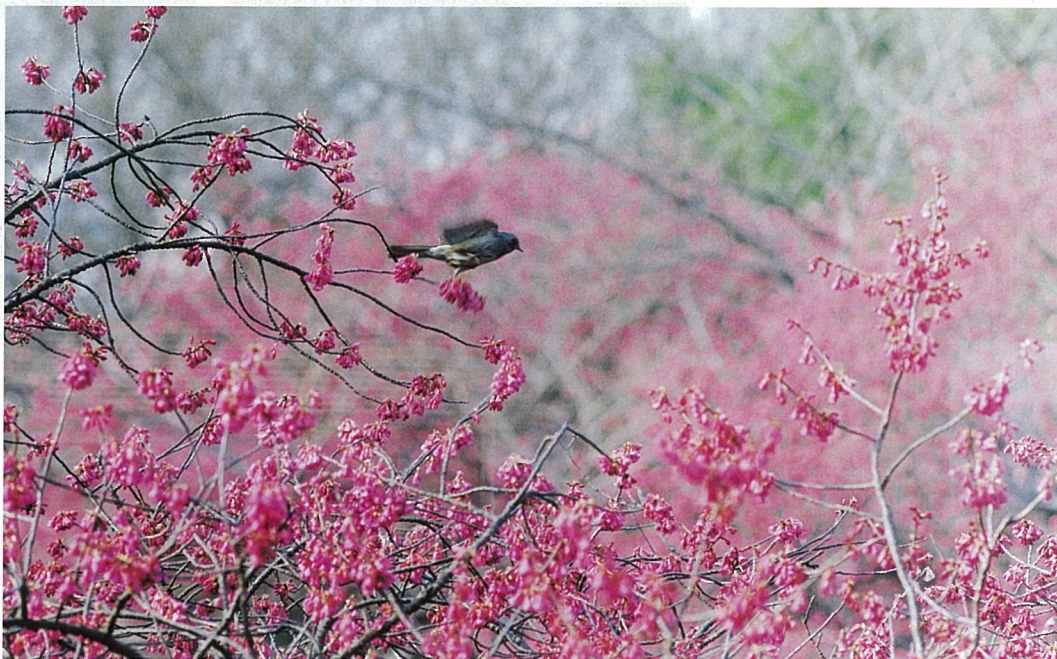
理研の研究成果の新聞出現回数



した公約です。広報室や関係者の努力のおかげで、この数字にも見られるように、かなりの改善が進みました。

この『理研ニュース』も大変読みやすく、面白くなったと思っています。ホームページも見やすくなりました。それでもまだまだ十分だとはいえません。ほとんど人けのない和光の展示室をどうすればいいとか、『理研ニュース』はどんな層の読者をターゲットにすればいいのかとか、ロンドンの「ファラデー・レクチャー」のような催しができないとか、理研のサイエンスを易しく解説した『理研科学シリーズ』といったような出版ができないだろうかとか、いろいろなことを広報室の人たちと一緒に考えています。特に『理研科学シリーズ』については、先般の理研相談役会でも要望がありました。読者諸兄からのグッドアイデアの提案をぜひいただきたいものです。

昨年は日本の科学にとって幸せな年でありました。小柴昌俊、田中耕一両氏の大きな受賞です。小柴氏は理研の名誉相談役であり、田中氏は理研フロンティアのメンバーたちとの共同研究者ですので、理研にとっても大変うれしいことです。願わくば、この次は理研研究者の番となってほしいものです。



寒緋桜。元日桜、緋寒桜とも呼ばれる。理研和光本所にて撮影。

ナノサイエンスへの取り組み

出席者：小林俊一 理事長
 井上頼直 理事(研究担当)
 丸山瑛一 フロンティア研究システム システム長
 川合真紀 中央研究所 表面化学研究室 主任研究員
 河野公俊 中央研究所 低温物理研究室 主任研究員
 原 正彦 フロンティア研究システム 時空間機能材料研究グループ
 局所時空間機能研究チーム チームリーダー

※1:4研究室
 表面化学研究室、低温物理研究室
 ナノフォトニクス研究室、半導体工学研究室
 ※2:2グループ8チーム
 時空間機能材料研究グループ(4チーム)
 単量子操作研究グループ(4チーム)

● 理研とナノサイエンス

井上(司会)：今年2月に理研ナノサイエンス実験棟が竣工することになりました。それを使って、中央研究所のいくつかの研究室とフロンティア研究システムのいくつかのグループが中核となり、新しい“理研ナノサイエンスプログラム”が始まろうとしています。まず理事長から、期待のほどをお話いただきたいと思います。

小林：理研の中には、たくさんの“ナノ”のポテンシャルがあります。一方、理研全体としては、この数年間にライフサイエンス、あるいはバイオロジーの方向に膨張してきました。自然科学の全方向を目指すべき理研としては、ライフでない方面にも力を入れるのがよいのではないかと考えます。その一環として、ナノのポテンシャルを糾合して、良いものにしていこうという希望は、かねてからありました。私自身がこのフィールドの仕事をかかって研究していたので、非常に愛着があります。良いものができるという期待も持っています。今、建物はなんとか完成間近にあり、中に入れる装置も、関係者のご努力で、かなり良いものを入れることができるまでこぎ着けました。今年2月に建物が竣工し、実働を始めるのは、たぶん4月になると思います。幸い昨年の暮れに運営の規則が決まったので、現在、良い研究テーマが何であるかを模索しています。ナノテクノロジーが外国を含め世の中でトレンドになっていますが、新しい建物では、ナノテクノロジーに支えられたナノサイエンスをやりたい。サイエンスの香り高いナノを理研はやるのだという意気込みで、他の機関との比較の

問題ではなく、絶対値としてサイエンスの香りの高いナノをやっていただけるとよいなと思っています。

井上：中核的な研究グループとして、中央研究所から取りあえず4研究室※1ですが、実際はもっとたくさんかわるわけですね。それとフロンティア研究システムは2グループ8チーム※2になるでしょうか。中央研究所のお二人のうち、それではまず川合主任、ナノサイエンスプログラムについてお話しただけですか。

川合：ナノサイエンスというフィールドは、“大きいものから小さいものを切り出すというテクノロジー”、それと“小さいものを積み上げていくテクノロジー”の両方を含んでいる分野です。前者の部分に関しては、半導体産業で培ったリソグラフィーの技術というものがあります。一方、私たちは原子や分子を操作するという技術を、ここ10年くらい育て上げてきました。私たちには、そういうものの科学的な特性、分子物性をずっと研究してきたベースがあるわけです。今度のプログラムの面白いところは、そういう大きなものから進ん

できたフィールドと、小さいものから積み上げてきたフィールドが、まさに融合する点にあると思います。

研究者の方も、フロンティア研究システムという理研で初めてのプロジェクト研究としてスタートした枠組みと、長い歴史がある中央研究所の中の主任研究室を基盤とする、いわゆる基礎基盤研究として展開してきたところが一緒に手を組んでいこうということで、目的としても、それから組織形態としても、いわゆる融合形態となっています。

私たちは、例えば小さなベンゼン程度の分子、原子数個からできている分子の物性に関する研究を主にやってきました。このような研究が、すぐに産業に結び付くようには思われていないわけですが、リソグラフィーがどんどん進化して数ナノメートルまでくると、分子数個のところターゲットになってきます。そこで、私たちの分子物性研究とデバイス研究とを直接結び付けた研究ができないだろうか考えるわけです。今後5年くらいを目標に、結果に独自性を見せていきたいなと思っています。



左から井上頼直氏、丸山瑛一氏、河野公俊氏、川合真紀氏、原正彦氏、小林俊一氏



小林俊一・理事長

さらにフレキシブルに

井上：次に総論的に、フロンティア研究システムの2グループを代表して丸山システム長にお伺いします。

丸山：フロンティア研究システムというのは、1986年に初代のシステム長、久保亮五先生が始められた仕組みです。学際的なプロジェクトを、時間を区切って実施するため、世界中から最適な研究者を呼んでくるという、極めて大胆な仕組みだったと思います。そこから大きく育ったのが、現在の脳科学総合研究センターです。その後いろいろなバイオ関係やライフサイエン



井上頼直・理事

ス関係のセンターができて、「じゃあ、いったいフロンティア研究システムとは何だ」という議論が、2~3年前からかなり激しく行われるようになりました。場合によっては、フロンティア研究システムの役割は終わったのではないかという意見もありましたが、その中で「理研の萌芽的研究を担う中央研究所と、目的志向型のフロンティア研究システムという非常にダイナミズムを基本にする組織が一緒になっていることが、理研の大きな特徴ではないか」という結論になりました。中央研究所とフロンティア研究システムとが有機的に協力しながら研究を進めていく、それは非常に新しいやり方で、今後の理研のあり方を示唆するものだとは私と考えております。

一方、ナノサイエンスというのは、すべてのサイエンスの基礎といってもいい領域です。例えばIT(情報技術)・エレクトロニクスの、さらにマテリアル・材料研究の基礎になるし、バイオテクノロジー、ライフサイエンス、医療、農業の基礎にもなるし、環境の基礎、エネルギーの基礎、すべてのサイエンスがナノテクノロジーに基礎を置いています。そこで物理、化学、生物の垣根を取り払って互いに協力すれば、面白い研究ができるのではないのでしょうか。そういう場所に今度の新しいナノサイエンス実験棟をしていきたいと思っています。

井上：理事長、お二人のお話で何か付け足すことがありましたら。

小林：フレキシブルな運営が研究組織の一番大事な要素であるという意味でも、理研の中の組織の壁を越えて、さらには理研という壁も越えて、やりたいこと、面白いことを、望むらくは役に立つことを、やっていただきたいと思っています。

何を研究するか

井上：今度は、研究内容、研究の各論のお話しを、まず原チームリーダーにお願いできますか。ご自分が目指しているあたりを。

原：いろいろな分野の融合という理研らしさが、今回の新しいプログラムでもできると思うのですが、理研にはすぐ近くに異分野のエキスパートの人たちがいます。その結果、シリコンなど半導体の基板の上に生きた細胞をのせて、というような研究ができます。例えばアメリカですと、コーネル大学では80年代くらいから、“ナノ”と“バイオ”を組み合わせ研究をやっているのですが、いまだに日本ではできないとよく言われます。ところが、理研の中にはできる環境があると感じています。

実際、われわれは原子間力顕微鏡 (AFM)^{※3}の針を使って、今までできなかった1個のタンパク質分子を引っ張ったり縮めたりしながら、力も測定、光り具合も測定、伝導度も測定することを、脳科学総合研究センター等のグループと共同でやっています。ほかには、心筋細胞を2次元的に広げて、それがドキドキと振動する様子



丸山瑛一・システム長

※4:メゾスコピック

原子よりは大きい、マクロな物質よりはるかに小さい中間的スケール。

※5:走査型トンネル顕微鏡 (STM)

探針と呼ばれる細い針を試料の1nm程度まで近づけ電流をかけると、量子力学的な効果によりトンネル電流が流れる。トンネル電流が一定になるように探針を上下させながら走査すると、試料表面の原子1個1個に応じた凸凹が分かる。

※6:ジョセフソン効果

2つの超伝導体を近づけると、トンネル効果によって電子が一方から他方へ移動し、電流が流れる現象。



川合真紀・主任研究員

を観察してシグナルの2次元の伝搬を見たり、さらに海馬の神経細胞ネットワーク上でのリズムとかパターンの研究などに取り組んでいます。それらをまとめて時空間機能研究と呼んでいます。

井上: 心筋細胞というのはたくさん置くのですか?

原: その時によります。1個1個別々に置いておくと、勝手に振動するのですが、だんだんコミュニケーションを始めると、「引き込み」といって、それらがあるとき同時に振動し始め、そうすると次にはその波がぐるぐる回り始め、スパイラルを描く。そこに外から何か摂動を与えてカオスに落ち込ませるとか、そういうことも実はナノサイエンスの新しい分野として試んでいます。

井上: 細胞レベルでもだんだん同調してくるという現象があるわけですか。

原: 心筋梗塞の場合でも、細胞1個1個が全部死んでいるわけではないのです。単に同調できなくなるだけです。一緒にリズムが組めなくなるというか、波が走れなくなるわけです。同調しているところに伝搬速度が違う媒体を入れてやると、そこから先の波が違ってくるわけです。そうすると全体的に干渉し合って、どっとカオスに

落ち込んで死んでしまう。そういうものがイメージできればと考えます。

井上: ホタルの光るのがだんだん同調してくるのと似ていますね。

原: いや、まさにそれです。1つの木にホタルがいっぱい集まって、だんだん同じ周波数で明滅するようになるのと同じです。

井上: ナノサイエンスの各論が、例外的なところから始まるのも、理研らしいところなのかもしれません。河野主任も例外的なナノサイエンスかもしれませんが、いかがでしょうか。

河野: 低温物理というのは、その領域自体、非常に多くの分野を含んでいます。私の研究分野は、量子液体・固体といわれるような液体ヘリウムなどの物性を中心に研究する領域で、メゾスコピック※4系とは大きく違う領域です。低温物理という領域と、ナノテクノロジー・ナノサイエンスと最近一般にいわれているものとは、必ずしも一致しているわけではありません。私のような低温物理の研究者が、このナノサイエンスプログラムにかかわっているというのは、理研の大きな特徴の1つではないかと思います。

低温にすることによって、言い換えれば熱雑音を下げることによって、量子力学が主役を演じるような現象がだんだんとはっきり見えるようになってきます。そこでは、原子・分子に比べると比較的大きなサイズでの量子現象が重要な研究テーマになってきています。大きなものの量子的な性質を見ようと思えば思うほど、低い温度での実験が必要になるという状況があります。ちょうどナノメートルというのは原子のサイズから巨視的なマイクロやミリメートルなどのサイズの間領域に入ってくるのです。そういう意味で、物性物理と



河野公俊・主任研究員

いう研究領域では、原子・分子が複数集まってどういう性質を持つかという、ナノ領域の研究がずっと行われてきました。その中で最近、特に走査型トンネル顕微鏡 (STM) ※5やAFMという原子・分子1つ1つがきちっと見える新しいテクニックが開発されたのは、大きな出来事だったと思います。一方、リソグラフィーではナノの領域がすでに実用化されているような時代になっているわけです。

そういうテクニックを使って液体ヘリウムの研究にも新しい側面が導入されて、例えばジョセフソン効果※6を直接見るような、非常に新しい実験ができるようになってきています。実用化ということが大き



原 正彦・チームリーダー

な流れの中にあることは、確かだと思うのですが、その中でもう少し基礎的な部分で“ナノ”のテクニックを使って、やっていきたいと考えています。

● 新しいサイエンスワールド

●
川合：私たち中央研究所の中というのは、原子核物理の人間から医療に近いところまで、いろいろな方がいるわけですが、その中でこれからのナノテクノロジー・ナノサイエンスのフィールドというのは、たぶんすべての方が何かの形で参加できるようなサイエンスワールドになっていくと思います。これから先のことを言えば、どなたが入ってきてもおかしくないフィールドです。すべての研究者と一緒に参加できる、そんなフレキシブルな体制を築いていけるとと思います。

以前あった「原子スケール・サイエンスニアリング研究」では、化学、半導体工学、計測の開発と原子操作の3分野が協力して研究を進めてきました。それが今回の私たちの基盤となっています。面白い、だけど、どうやったら分かるのだろうかということを、別のフィールドの人たちと一緒に分かち合っていくことによって、切り拓いていきたいと思っています。

井上：最近、大きく前と変わったと思うのは、理論の研究室が2つできた点です。これは以前はなかったことですね。

川合：やっぱり、理論と手を組むことなしに、サイエンスは進まないと思います。研究所の中に理論家がいることの最大のメリットは、いつでもディスカッションができることです。実験家といってもある程度物事を考え、こうかな、という筋道に沿って

実験するわけですが、そういう思考過程において、理論家の寄与はものすごく大きいと思っています。

河野：実験家が見ていると、かなり具体的なことが先に頭に浮かぶ。もうちょっと違う角度から、少し抽象的な観点から全体を見渡して、こういうところが問題だというような見方を直接聞くことができる。お茶飲み話から、アイデアが広がると思います。もちろん、実験データの解釈のような、もうちょっと具体的な問題も重要だと思いますけど。

丸山：フロンティア研究システムでも、分野によっては理論家がすべての実験を束ねるような形で活躍しています。

井上：理事長は理論系の研究室ができたことについてどうお考えですか。

小林：健全なことだと思います。ナノに限らず理論家の視点というのは非常に大事だと思います。実験の分からない理論家は困るのですが、実験がちゃんと分かる理論家は大切です。

● これからのナノサイエンス

●
小林：もう一つ言いたいことがあります。このナノサイエンスというのは、最先端の技術であると同時に、一番深淵なところのサイエンスだと思います。また、それをやっている同じテーブルの上から、直接応用が生み出される可能性のある画期的なフィールドだと思います。こんなフィールドはまずないですよ。ナノサイエンスは近ごろワァーと出てきたという雰囲気がありますが、1959年にリチャード・ファインマンは「人間が原子1個1個を扱うことに対しての障害は何もない」と言っています。最近に

なって、この分野の研究が進んだのは、皆さんご指摘のように電子ビーム・リソグラフィの技術と、ハインリッヒ・ローラー博士らのSTM技術によると思います。この2つで一挙に広がったけれども、決して新分野ではないと思います。

川合：あるテクノロジーの出現によって、研究分野が一挙に広がるという、そういう面白さを持っていますね。そこにぽつと何か1点新しい見方が加わると、また全然違ったものが生まれてくる可能性が秘められていると思います。

丸山：サイエンスとテクノロジーというのは、やはり研究の両輪で、サイエンスの最先端を追求しようとする、計測技術などの最先端の技術が必要になるのです。逆に新しい計測技術は新しいサイエンスを開きます。日本はバイオ研究の面で米国に遅れてしまったといわれていますが、それをひっくり返すには、ナノテクノロジーをベースにでもっと高度の計測技術開発をやるのが、道が遠いようでも大きな日本の戦略になるのではないかと思います。

小林：ナノサイエンスでは、それがさらに進んで両輪でなく一体になるのだと思います。

川合：ナノサイエンス実験棟に入ってくるリソグラフィーをはじめとする装置は、市販のものではありますが、これをどこまでわれわれの夢をかき立てるように使えるかが楽しみです。しかしながら、それを十分に活用できる研究支援チームも必要ですね。

河野：ここでの研究支援チームは、ただそこにものを置いておいて勝手に使わせるというのではなくて、高度な技術開発もしながら最先端の研究をするということが特色ではないかと思います。

原：ここまで来ると本当に最先端の融合

領域で…。異なる分野の人たちが横から見て、それはこうなんじゃないかと言ってくれたことがヒントとなって、うまく話が進むということがあります。

井上：最後に、皆さん何か言い残したことがありましたらどうぞ。

原：ハインリッヒ・ローラーさんが理研に来て実験室を回りました。ローラーさんのようなノーベル賞を取った人が研究室に来て、そういう人と握手して話をすると、若い研究者にとっては本当にすごい緊張と刺激なんですよね。

川合：ローラーさんは細かいことは言わないのですが、何か一言で、はっとグローバルな立場に立たされることがあります。

丸山：「私はマネジメントといったことには、いっさい口を出さない。話を聞くだけで、若い研究者が刺激になるから、それでいいだろう」と、ローラーさんは歩きながら言っていました。

小林：ローラーさんに「ナノサイエンス実験棟は、“貸しラボ”にはしない」という方針と、「柔軟性を最優先にし、開放的な場も必要だ」と話したら、「ぜひそれがいい、それではなくはだめだ」と賛成してくれました。ここでの具体的研究テーマは公募を行い、現在審査中です。面白いものを皆さんに選んでいただきたいと思います。

河野：建物のことを少し紹介します。ナノサイエンス棟は、クリーンルーム、低温用のスペース、精密測定ができる除振構造の実験室群、その3つが実験室としては大きな色分けになります。それをまとめる形で学際ロビーという居室スペースを設け、研究者の融合を図っていく、ほかに例のないスタイルの実験棟になっています。

小林：学際ロビーの精神は、かつて理研

が駒込から和光へ移ってきたとき、現在の研究本館に、すべての分野の研究室を集め、普段から研究者が行き来することによって研究の活性化を図ろうとした最初の時を思い出します。

井上：そろそろよろしいでしょうか。本日は有意義な議論ができたと思います。ナノサイエンス実験棟から目覚ましい成果が生まれることを期待しております。ありがとうございました。 ■

ナノサイエンス実験棟

第2期科学技術基本計画(2001年度～2005年度)において重点分野に位置づけられている“ナノテクノロジー”に関して、当研究所のポテンシャルを結集するとともに、多分野・多組織の研究者が融合して、ナノテクノロジープロジェクトを実施する中核拠点として「ナノサイエンス実験棟」を整備しています(2003年2月末竣工予定)。ナノサイエンス実験棟は、日常過ごす上では不都合と感じないような、さまざまなノイズや振動が、実験データに影響してしまうほど実験に精密さが要求される“ナノサイエンス”研究を行うための実験環境条件と、異分野間の情報交換による研究成果の向上を目的とした交流の場「学際ロビー」を備えています。

建物は、地上2階、地下1階からなり、1階は極微細構造実験室(9室)、電子顕微鏡室(4室)、低温実験室、クリーンルーム(クラス5:JIS-B9920)、ケミカルルーム、およびこれら実験室に囲まれた学際ロビーで構成されています。2階には一般実験室(5室)およびセミナー室があります。建屋全体は、マットスラブによる除振構造で建設されており、低振動が障害となる実験室には、さらに高い除振構造(マットスラブからのコンクリート支柱の立ち上げ)を施しています。



頭にだけ脳ができるように制御している遺伝子を世界で初めて発見

再生医療につながる重要な基礎研究成果として期待

(2002年10月10日、文部科学省および神戸研究所においてプレスリリース)

※1:RNA干渉法

二重鎖RNAを用いて任意の遺伝子から転写されるメッセンジャーRNAを破壊し、その遺伝子の機能を停止させる方法。

※2:FGF(線維芽細胞成長因子)

損傷を受けた細胞(例えば、皮膚細胞)のFGF受容体に結合して、細胞増殖と血管新生によって組織の修復・再生を促進する。

監修:発生・再生科学総合研究センター
進化再生研究グループ
グループディレクター 阿形清和

当研究所は、プラナリアを用いて、全能性幹細胞(万能細胞)が頭部以外で脳の神経細胞に分化しないように制御している遺伝子を発見した。理研神戸研究所発生・再生科学総合研究センター進化再生研究グループの阿形清和グループディレクターらの研究グループによる成果。研究グループでは、国立遺伝学研究所の中澤真澄博士らが単離したプラナリアの頭部に特異的に発現する遺伝子(*ndk*遺伝子)に注目し、解析を行った。その結果、*ndk*遺伝子が未知の脳の誘導因子を捕まえては万能細胞に提供しており、万能細胞を脳の神経細胞に積極的に導く新しい遺伝子であることが判明した。すなわち、*ndk*遺伝子の産物は、頭部の万能細胞に脳の神経細胞になることを促進するとともに、脳の誘導因子が頭部以外の部分には拡散しないようにする一人二役の働きを持っており、頭部に必ず脳を再生するように制御している。さらに、東京大学の平良真規助教らによって、プラナリア*ndk*遺伝子は、カエルの初期胚においても似たような働きをすることが証明された。これらの成果は、全能性幹細胞を用いた再生医療の重要な基礎研究成果であり、ヒトの万能細胞から脳の神経細胞を作り出せる可能性を秘めている。

原始的な動物であるプラナリアは、体をいくつかに切り離されても、その1つ1つの断片が完全な1個体に再生してしまうという高い再生能力を持つことが、古くから知られている。これは、プラナリアには、“どんな細胞にも分化できる全能性幹細胞(万能細胞)が全身に分布していて、この万能細胞を自由自在に操ることによって高

い再生能力を発揮している”からと考えられている。研究グループでは、プラナリアの頭部で働いている遺伝子1万個についてシークエンスを行い、約3300種類の遺伝子を同定し、その中からDNAチップを作製して、頭部に特異的な遺伝子をスクリーニングすることから始めた。

スクリーニングされた30個の遺伝子について、RNA干渉法^{※1}で遺伝子ノックダウン(遺伝子の機能を停止する)プラナリアを作製し、その遺伝子機能を調べた。その中で、頭部に最も特異的な発現パターンを示した#721遺伝子については、正常な頭部が再生された後に胴体部に異所的な目が形成されることが観察された。この#721遺伝子を阻害すると、プラナリアの全身に分布している万能細胞が脳の神経細胞に分化し、全身“脳だらけ”のプラナリアができてしまうため、*nou-darake*遺伝子(*ndk*遺伝子)と命名された(写真)。この*ndk*遺伝子産物の構造解析をした結果、ヒトのFGF(線維芽細胞成長因子)^{※2}受容体と高い相同性を示す分子であることが分かった。

“頭部で発現する遺伝子の機能阻害をすると、なぜ頭部以外のところにも場所を選ばずに脳ができるのか?”当初は、脳自身が分泌する脳形成の阻害因子が作用するためと考えられた。しかしながら*ndk*遺伝子は、阻害因子としては働かず、頭部で生産されると考えられる脳の誘導因子を捕まえては、万能細胞の表面にあるFGF受容体に提供し、万能細胞の脳の神経細胞への分化を積極的に導いていた。この遺伝子は、脳の誘導因子を捕まえることで、頭部以外の部分には誘導因子が

拡散しないようにもしている。また*ndk*遺伝子は、カエル初期胚においても、誘導因子と思われる物質を捕まえるという、似たような働きをしていた。

現在、万能細胞から必要な細胞を作り出すことが、再生医療の重要な課題となっている。しかし、現在までのところ、培養している万能細胞にいろいろな薬品を入れたりして、錬金術的に各種の細胞を作り出しているのが現実である。本研究では、万能細胞を自在に扱っているプラナリアを使って、万能細胞の制御機構を分子レベルで明らかにし、万能細胞から各種の細胞を体系的に作り出すことを目指している。これらの基礎的な研究の積み重ねによって、安心して移植に用いることのできる各種幹細胞が、万能細胞から初めて創出されるようになるものと期待される。本研究結果の詳細は、英国の科学雑誌『nature』(10月10日号)に掲載された。



プラナリアの脳を染めたもの(黒く染まっているところが脳)
左:正常なプラナリア。頭の部分に脳がある。
右:*ndk*遺伝子の機能を阻害したプラナリア。頭以外にも体のあちこちに脳ができています。

DNAからの遺伝情報を 伝達するメカニズムを解明

X線結晶構造解析により明らかになった RNAポリメラーゼの反応機構

(2002年10月10日、文部科学省においてプレスリリース)

当研究所は、DNAから遺伝情報を伝達する途上のタンパク質の立体構造を原子レベルで決定し、その分子機構を明らかにした。理研播磨研究所細胞情報伝達研究室内の横山茂之主任研究員、Dmitry G. Vassylyev副主任研究員およびSUNY Health Science Center(米国)による研究成果。研究グループでは、ウイルスの一種であるT7ファージ由来のRNAポリメラーゼ(T7RNAポリメラーゼ)と、DNA:RNAハイブリッド分子との複合体の結晶構造を、大型放射光施設SPring-8の理研構造生物学ビームラインを用いて分子レベルで決定した。その結果、T7RNAポリメラーゼは、DNA:RNAハイブリッド分子と結合することによって構造を大きく変化させ、新しくmRNAの通過孔が形成されることが分かった。この構造は、DNAからmRNAへの転写反応途上の分子動態を反映しているものと考えられる。転写反応にかかわるメカニズムが原子レベルで解明されたことは、遺伝情報の伝達の仕組みを解明する上で重要な知見を与えるだけでなく、抗生物質や活性制御物質が転写部分で作用する機構を明らかにし、効果の高い新薬の開発を可能にするものと期待される。

ウイルスや微生物などの下等生物から、ヒトなどの高等生物に至るすべての生物は、遺伝情報を運ぶ生体高分子である遺伝子を持っている。ほとんどの遺伝子はDNAという物質でできており、多くの場合、遺伝情報は、DNAからメッセンジャーRNA(mRNA)という物質に転写された後、タンパク質へと翻訳されることによって、細胞あるいは生体に伝えられる。この「DNA

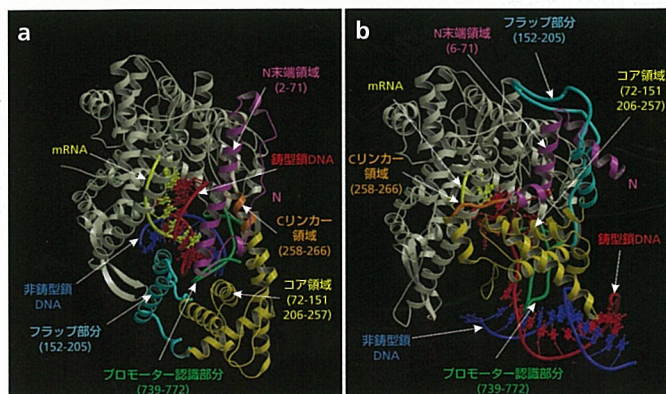
→mRNA→タンパク質」という細胞内における遺伝情報の伝達は、生命の営みの基本的かつ普遍的な反応であるため、“分子生物学のセントラルドグマ”と呼ばれている。従って、これらの反応の詳細なメカニズムを解明できれば、生命現象の根本を理解することも可能になる。

● RNAポリメラーゼは、DNAからmRNAへの転写反応を直接つかさどっている重要なタンパク質。RNAポリメラーゼは、まずプロモーターと呼ばれる、遺伝子の上流に位置する特徴的な部分に結合し、DNA上を下流に向かってスライドしながらmRNAを合成していき、ターミネーターと呼ばれる特徴的な部分で反応を終結させる。これまで、ある種のRNAポリメラーゼの立体構造や、RNAポリメラーゼと短鎖(3塩基対)DNA:RNAハイブリッド分子との複合体の立体構造解析による転写反応の初期の分子動態は報告されていた。しかしながら、mRNAの合成(転写)途上にあるRNAポリメラーゼの構造は明らかにされていなかった。

● そこで研究グループは、バクテリアに感染するウイルスの一種である「T7ファージ」由来の

RNAポリメラーゼを用い、転写反応を反映するようにデザインした18塩基対からなるDNA:RNAハイブリッド分子と、RNAポリメラーゼとが1:1で結合した複合体の結晶を単離した。この複合体の立体構造解析から、DNA:RNAハイブリッド分子のうち上流の8塩基対の部分は、RNAポリメラーゼの活性中心に位置し、このことによってRNAポリメラーゼのN末端側130アミノ酸残基および活性中心部分の立体構造が大きく変化することが分かった。その結果、転写反応の初期段階には認められなかった、新しいmRNA分子の通過孔の形成が確認された(図)。

● DNAからmRNAへの転写反応は、“分子生物学のセントラルドグマ”の最初のステップに相当する。今回、明らかになった構造は、微生物由来のRNAポリメラーゼにも似た構造が認められていることから、生物種を超えた普遍的な転写反応の原子レベルでの理解につながると考えられる。今後は、転写終結反応の分子構造および、転写反応を調節しているさまざまな分子の機能の実態を原子レベルで解明する研究を進めていく予定。本研究成果の詳細は、英国の科学雑誌『nature』(11月4日号)に掲載された。 ■



転写反応途上にある分子構造(a)と転写反応初期の分子構造(b) RNAポリメラーゼのコア領域(黄色)の位置が大きく変化する。(a)では、DNA:RNAハイブリッド分子(赤色と青色の二重鎖)がRNAポリメラーゼの活性中心に位置している様子が分かる。

神経原線維変化と記憶障害を起こすマウスの開発に成功

痴ほう症の研究を大きく前進させるモデル動物

監修：脳科学総合研究センター
アルツハイマー病研究チーム
チームリーダー 高島明彦

当研究所は、高齢者やアルツハイマー病患者と同じ変化が神経細胞に生じ、記憶障害を起こすマウスの開発に世界で初めて成功した。理研脳科学総合研究センターアルツハイマー病研究チームの高島明彦チームリーダーらの研究グループによる成果。アルツハイマー病患者の脳では、茶褐色の老人斑が生じるとともに、神経細胞中に繊維状のものが大量に蓄積(神経原線維変化)し、神経細胞が脱落する。研究グループでは、ヒトの家族(遺伝)性痴ほう症患者に見られる「タウ」という遺伝子に注目。この変異タウ遺伝子をマウスの脳に特異的に発現させると、加齢に伴い、神経原線維変化が起きた。また遺伝子導入マウスは、記憶障害を起こすことも確認され、アルツハイマー病患者と同様の症状が生じていることが分かった。このモデルマウスを用いることによって、アルツハイマー病で引き起こされる記憶障害のメカニズム解明に弾みがつくばかりでなく、痴ほう症の新たな治療薬の開発につながるものと期待される。

● アルツハイマー病患者の脳には、アミロイドと呼ばれるタンパク質がたまり、それが老人斑という形で現れる。また、神経細胞が脱落する脳の部位では、神経原線維変化が観察される。神経原線維変化は、タウ遺伝子によって神経細胞内に形成されるタウタンパク質のリン酸化によって引き起こされる。タウタンパク質は、微小管という細胞の形を支えるもの(細胞骨格)とくっつき、これを安定化する働きがある。このタンパク質がリン酸化されると、微小管が細胞の形を支えられなくなり、神経細胞は死に至る。一方、神経原線維変化を引き起こし、痴ほうを発症

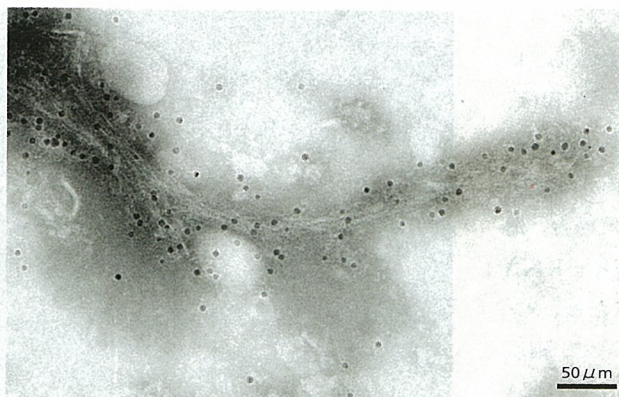
する神経変性疾患の一つに「前頭側頭型痴ほう症」がある。この疾患では、アミロイドの蓄積なしに神経原線維変化が起こる。この原因遺伝子がタウであることから、タウの異常が神経原線維変化と神経細胞死に関与することが明らかとなってきた。

● 研究グループでは、第17染色体遺伝子に由来する前頭側頭型痴ほう症の解析によって得られた、ある1家系のタウ遺伝子の変異体(R406W)に注目した。この変異を持つ患者は、アルツハイマー病と同じく、発症初期に記憶障害を引き起こす。このヒト由来の遺伝子を、プロモーターを用いてマウス脳へ導入し、老化した(18カ月経過)マウス脳を病理学的手法によって調べてみたところ、海馬などにヒトの神経原線維変化で見られるのと同じ特徴が観察された。さらに、界面活性剤を用いて不溶性のタウを回収し、電子顕微鏡で観察すると、“ストレート・フィラメント”と呼ばれるタウ線維を形成していることが明らかになった(写真)。すなわち、このマウスではヒトと同じく、加齢によって神経原線維変化を示したのである。

● さらに行動実験を行った結果、このマウスでは運動能力、聴覚、痛覚には異常がな

いことが示された。そこで、条件付き恐怖記憶実験を行った。この実験では、まずマウスを箱に入れ、一定時間後ブザーを聞かせ電気ショックを与える。そうすると、マウスは恐怖のため体を固縮(freezing)させる。この学習を行った2日後、ブザーだけを聞かせたところ、対照マウスと比べて神経原線維変化を示すマウスではfreezing時間が有意に減少していた。15日後に同じ箱に入れただけの実験でも同様であった。つまり神経原線維変化を示すマウスは、連合記憶障害、すなわち、ある条件で学習した記憶を思い出すことができなくなっていた。

● 神経原線維変化は、加齢に伴い増大し、アルツハイマー病患者などではそれが悪性化している。この変化を引き起こすモデル動物は、世界で初めてであり、脳の老化や痴ほう症が起きる仕組みの解明につながることも、アルツハイマー病で引き起こされる記憶障害、痴ほうの新しい治療薬開発につながるものと期待される。本研究成果の詳細は、米国の科学アカデミー紀要『Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America :PNAS』(10月15日号)に掲載された。 ■



タウ変異体を導入したマウス脳から精製した神経原線維変化に含まれるタウ線維(棒状に見えるもの)

「日経ナノテクフェア」に出展

当研究所は11月6日から3日間、丸ビル(東京都千代田区)で開催された「日経ナノテクフェア」(主催:日本経済新聞社)に出展しました。本フェアは企業や研究機関、大学などがナノテクの最新成果を出展し、今後の展開などを展望・議論する目的で開催されたものです。理研の展示ブースでは、「分子制御」、「ナノ計測」、「デバイス応用」などをテーマに展示し、来場者からの多くの質問が寄せられました。また、丸山瑛一フロンティア研究システム長が「科学技術の振興と産業界への技術移転」をテーマに、セミナーで講演しました。

バイオ・ミメティックコントロール 研究センターが研究施設を一般に公開

理研バイオ・ミメティックコントロール研究センター(名古屋市)は11月16日、研究所の一般公開を行いました。今回の公開は名古屋市主催による「なごや・サイエンス・ひろば」(発見と交流のなごや科学技術推進月間)事業に共催して行われたものです。今回は、高速アームロボットや二足歩行ロボットや人と対話するネットワークロボットの実演、直立時の身体バランスの測定、酵母細胞の顕微鏡観察や簡単な実験技術の指導などを行いました。センターの近郊地域を中心に約300名の方が来訪し、熱心に見学していました。

参加者自らが体を使って先端的研究の一端に触れた今回の公開は、科学技術およびその今後の展望に対する理解と関心を深めてもらう良い機会となりました。——1

タンパク質の構造推定を開始

当研究所は、文部科学省が推進するタン

パク3000プロジェクトにより構造決定したタンパク質から、類似のタンパク質の構造を推定(モデリング)できるシステムを構築しました。システムの構築にあたっては、北里大学の梅山秀明教授を客員主幹研究員として招聘。理研ゲノム科学総合研究センタータンパク質構造・機能研究グループ内に世界最先端の技術を用いたシステムを設置し、構造推定研究を行います。

理研では、国が推進するタンパク3000プロジェクトの一環として、横浜、播磨、和光本所の3カ所の研究機能を結集して、「タンパク質構造・機能の網羅的解析プログラム(横山茂之総括責任者)」を国からの受託研究として開始しています。今後5年間にタンパク質の立体構造および機能を2500個、解析する計画です。このプロジェクトにおける構造解析をさらに発展させるためには、解析されたタンパクに基づいて構造推定を行うことは重要な手段です。これらモデリングされたタンパク質立体構造の情報は、医薬品、農薬、食品、工業に有用なタンパク質開発のシーズとなることが期待されます。

各種展示会に出展

当研究所は、研究成果を広く一般の方に知っていただくため、工学、化学、生物などに関する成果を下記の展示会に出展しました。

- 「諏訪圏工業メッセ2002」場所:長野県諏訪市 期間:10月17日~19日
- 「北陸技術交流 テクノフェア2002」場所:福井県福井市 期間:10月24日~25日
- 「After 5 years ~近未来テクノロジーエキジビジョン~」場所:東京都千代田区 期間:10月4日~30日

HPに理研ギャラリーを展開

理研ホームページ(HP)に新しいコンテンツ「バーチャル理研ギャラリー」が加わりました。理研和光本所内にある展示室「理研ギャラリー」をウェブ上に展開したものです。理研の概要や最近の研究成果などがパソコンを通して見ることができます(英語版あり)。バーチャル理研ギャラリーへは、理研HPのトップページ(<http://www.riken.go.jp>)から。

なおバーチャル理研ギャラリーをご覧になるには、最新版の「Flash Player」(<http://www.macromedia.com/jp/>)が必要です。——2



【訂正】——
10月号の研究最前線「脳の発生メカニズムをゼブラフィッシュで探る」の5ページ中列下から15行目にある「95%以上がゼブラフィッシュ」とあるのは、最近の研究結果を踏まえて「70%以上がゼブラフィッシュ」と訂正いたします。

わずか十数年前には、少なくとも私の周りにはインターネットというものは事実上存在しなかった。面白い論文は、メールで送られてくるジャーナル最新号予告の目次から探すのではなく、図書館の「最新号」の棚から探すものだった。関連論文はインターネットの文献検索ページで調べるのではなく、論文の参考文献を文字通り「孫引き」していかなければならなかった。論文を手に入れるには、ダウンロードしたPDFファイルをカラープリンターで打ち出すのではなく、図書館に足を運んでコピーするしかなかった。

●
 そのような時代に大学院生だった私には、数週間に一度、完全に実験を停止して午後いっぱい図書館で過ごす日があった。それは研究室の文献紹介セミナーの準備のためである。私は毎回自分の研究テーマとは異なる分野の論文の紹介をすることにしていて、研究背景を理解するために過去の論文までさかのぼって読む必要があった。配属されていた付置研究所の図書室では必要な文献がそろわないので、メインキャンパスの図書館まで片道1時間弱かけて論文をコピーしに行くのである。その日一日でコピー作業が終わるように重要そうな論文をあらかじめ選んでおくのだが、「本当に」コピーする必要・価値のある論文をその場で斜め読みして厳選することになる(なぜなら、製本されたジャーナルは重くて3、4冊以上は一度に運べないのに、それを借り出して大学生協まで持って行ってコピーしなければならないのだ。しかも自腹で)。調べていると、さらなる孫引きも必要になってくる。そうやってたどり着いた論文の隣に妙に面白そうな(しかし本来の目的とはまったく関連のない)論文が載っていて、ついそちらを読みふけてしまうこともしばしばだった(明らかに逃避行動である)。それはともあれ、ある研究分野の歴史を「孫引き」でさかのぼっていくのは推理小説を読み進むのにも似た喜びがあったし、制限時間内に重要な論文を探し出すという作業には、ある種のゲーム感覚もあって楽しいものだった。

●
 こうしてコピーした大量の文献は何度かの移転の間にほとんど処分してしまったが、いまだに手に置いてあるものもわずかながらある。今の研究テーマとも関係はなく、実用上は役に立たないのに。廃棄してもまたいつでもコピーできるではないか？ それでも私がそれを捨てられないのは、おそらく、その論文コピーには、午後の図書室で私が感じたジャーナル原本の持つ「におい」(紙質、重さ、とじ方、表紙の色や写真……)とともに、私自身が図書室の書架からその論文を「発掘した」という記憶が染み込んでいるような気がするからだと思う。

●
 さて、現在の私とは言えば、もちろん論文はインターネットで検索し、PDFファイルをプリントアウトして手に入れる。しかし今、私は手に打ち出した論文には、図書室で発掘した論文のコピーに対するような「愛着」を感じるができない。机の上のPDFプリントアウトがたまっていくと(その何割かは深く読まれることもなく)事務的に整理処分してしまう。気が付くと、同じ論文を何度もプリントアウトしていることもある。もちろん、情報過多の現在、コンピュータなしでの文献検索は考えられない。しかし、大学院生だったころの自分の方が、それぞれの論文、それぞれの情報の「重み」には敏感だったような気がしてならないのである。オフィスのコンピュータで文献検索をしながら、しばし「図書室の午後」を懐かしむ。

発生・再生科学総合研究センター 発生ゲノミクス研究チーム
 チームリーダー●杉本亜砂子



現在のラボメンバー(筆者は前列左から2人目)

「図書室の午後」は、発生学・再生科学の発展に貢献する研究者の成長を支えるための活動の一つです。本誌を通じて、最新の研究成果や研究の現状を広く知っていただき、ご意見を伺いたいと考えています。ご意見やご質問は、本誌の編集者までご連絡ください。

理研ニュース

1

No.259: January 2003

発行日——平成15年1月5日
 編集発行——理化学研究所 広報室
 〒351-0198
 埼玉県和光市広沢2番1号
 phone: 048-467-8349 [ダイヤルイン]
 fax: 048-462-4715
 koho@postman.riken.go.jp
 http://www.riken.go.jp
 「理研ニュース」はホームページにも掲載されています。

デザイン——勝井三雄+中野豪雄 [勝井デザイン事務所]
 株式会社デザインコンピビア
 制作協力——有限会社フォトンクリエイト
 再生紙(古紙100%)を使用しています。