

RIKEN NEWS

12

 No.366
December 2011

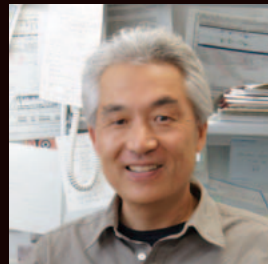
02 研究最前線



Toshiyuki Azuma

極低温の宇宙で進む
化学合成の過程を再現する

06 研究最前線



Kuniya Abe

新しい技術でバイオリソース
の価値を再発見する

12 SPOT NEWS

- 大腸がん発症に関わるタンパク質複合体の立体構造を解明
- 新たな大腸がん治療戦略の足がかりに

- 神経細胞にたまった異常タンパク質の分解メカニズムを解明

- 元氣・やる気がリハビリテーションに効果

14 FACE

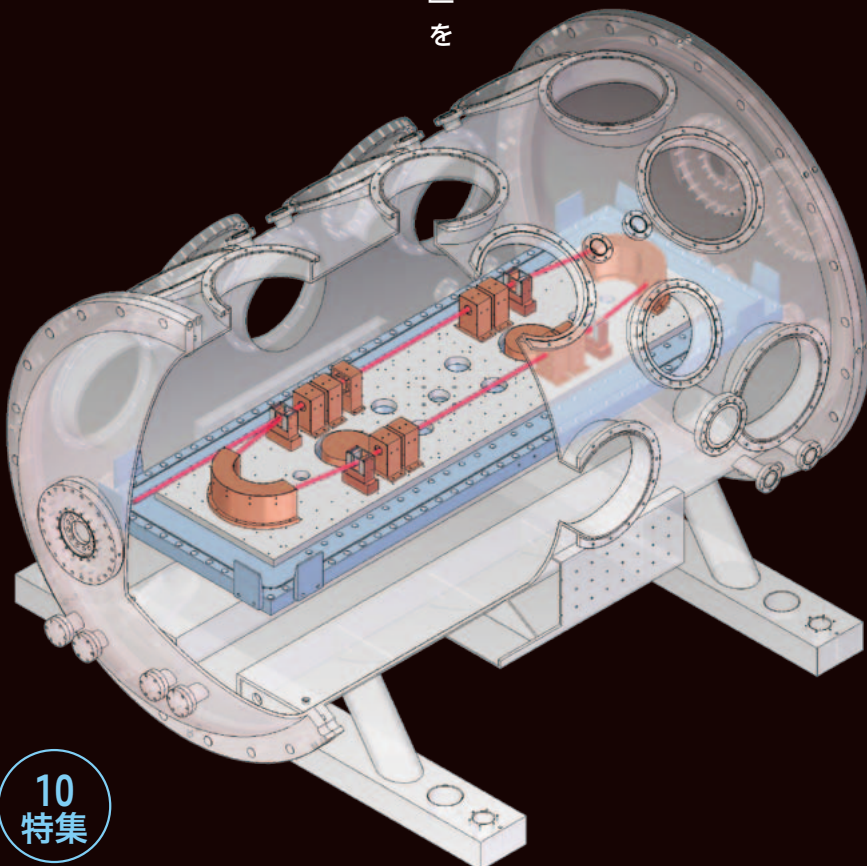
自閉症の発症に関連する遺伝子「CAPS2」を発見し、追いつける研究者

15 TOPICS

- 京速コンピュータ「京」2期連続で世界1位 最終構成の864筐体で10.51ペタフロップス達成
- アルツハイマー病の新薬開発に向け、アステラス製薬と共同研究を開始
- 新研究室主宰者の紹介

16 原酒

職業としてのサイエンスコミュニケーション


 10
特集

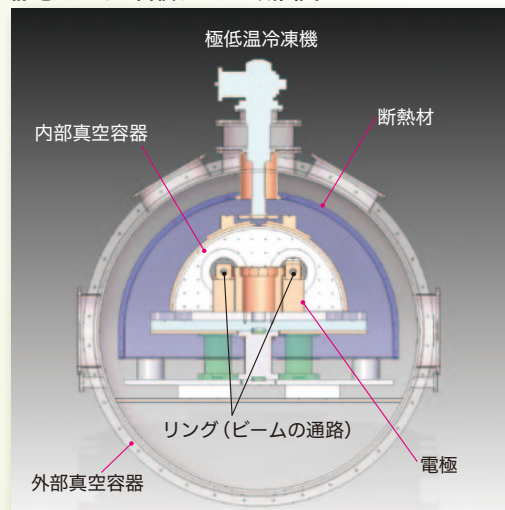
理研ベンチャーからの独立

市川道教 ブレインビジョン株式会社長に聞く

極低温の宇宙で進む 化学合成の過程を再現する

私たちの体は、アミノ酸がつながったタンパク質や、核酸（DNAやRNA）などでできている。それら生命の材料が、約10K（約^{ケルビン}-263℃）という極低温の宇宙空間で合成されているかもしれない。その発見を目指して、巨大な望遠鏡を使った天文観測がすでに始まっている。しかし、宇宙空間でアミノ酸や核酸のような分子がどのようにしてできるのか、その化学合成の過程を地上の実験で再現することはとても難しかった。2009年4月、理研に研究室を立ち上げた東 俊行 主任研究員たちは現在、その実験を可能にする装置の製作を進めている（タイトル図）。2012年に完成予定のその実験装置を使い、原子や分子の本質に迫る研究が、間もなく始まろうとしている。

静電型イオン蓄積リングの断面図



暗黒星雲で進む化学合成

天の川では無数の星々が輝いている。しかし、所々に黒い染みようになって星がまったく見えない場所がある。その正体は暗黒星雲だ（図1）。

20世紀後半、宇宙からの電波を観測する電波天文学により、暗黒星雲にはさまざまな種類の分子が存在することが分かってきた。暗黒星雲は、星と星の間に広がる真空の星間空間に分子が集まってできた分子雲であり、それが背後の星からの光を遮るため真っ黒に見えるのだ。分子雲は、10K（約-263℃）ほどの極低温の世界だ。

「分子雲といっても星間分子の密度はとても低く、真空中にまばらにあるといったイメージです」と東 俊行 主任研究員。「ほとんどの星間分子は電氣的に中性か、正イオンの状態です。そして中性の分子と正イオンがゆっくりと衝突して化学反応が起き、新しい分子がつくられています。私は、その化学反応の過程を調べたいのです。しかし、地上で衝突エネルギーを抑えた実験を行うのはとても難しかったのです」

従来、原子の中心にある原子核を真空中で加速してビームを発生させ、標的に衝突させたりすることで、原子核の性質や構造を調べるさまざまな実験が行われてきた。例えば、2006年に稼働を開始した理研の“RIビームファクトリー（RIBF）”は、水素からウランまで自然界にある全元素の原子核を、世界最大強度のビームとして発生させることができる加速器施設だ。RIBFでは、重い元素がどのように誕生するの

かを調べる実験が行われている。

「RIBFのような加速器では、強力な磁場により原子核ビームの軌道を制御して実験を行っています。しかし、RIBFをもってしても、多数の原子から構成される大きな分子になると重過ぎて軌道を制御することができません。大きな分子のビームの軌道を制御するにはさらに強力な磁場を生み出す巨大な磁石が必要となり、現実的ではありません。これまでの磁場を使った装置で制御できた分子ビームは、せいぜい水分子のような3個の原子からできた分子程度まででした」

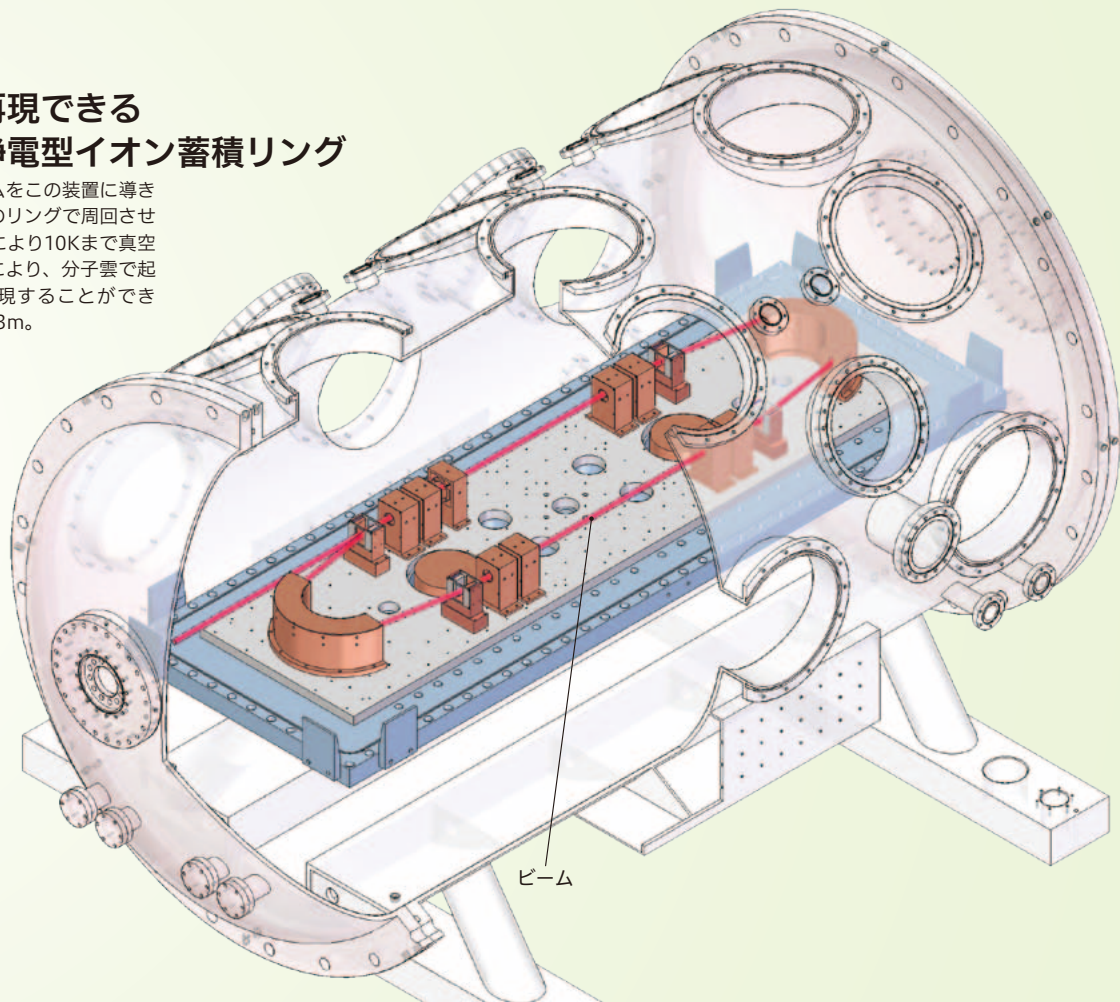
電場で分子を操る

1997年、デンマーク・オーフス大学のS. P. メラー博士が、電極が生み出す電場を使って大きな分子のビームを発生させて周回させる“静電型イオン蓄積リング”を開発した。「私たちは分子の実験でも磁場が必要だと思い込んでいましたが、電場を使えばよかったです。それはコロンブスの卵のような発想の転換でした」

電場を使えば大きな分子ビームを制御できることは、以前から知られていた。「ただし、電場では高速ビームの軌道を制御することはできません。極めて小さい原子核などの実験では、ビームを光速近くまで加速します。その高速ビームの軌道を制御するには磁場が必要です。しかし、原子核よりも大きい原子や分子を調べる実験では、ビームをそれほど加速しません。低速ビームならば、電場でも軌道を制御できます。」

分子雲を再現できる 世界初の静電型イオン蓄積リング

生成した分子ビームをこの装置に導き入れ、真空容器内のリングで周回させる。極低温冷凍機により10Kまで真空容器を冷やすことにより、分子雲で起きる化学合成を再現することができる。リング1周は約3m。



そのことに、メラ博士は気付いたのです」

しかし、電場で分子を扱うには、正もしくは負の電荷を持つイオンにしなければならない。「タンパク質のような巨大な分子にレーザーを当てて、壊すことなくイオン化する素晴らしい技術がすでに発明されています(マトリックス支援レーザー脱離法)。(株)島津製作所の田中耕一さんが質量分析器のために開発した技術です。また、対象の分子を溶かし込んだ溶液をスプレー状にして帯電させることでもイオン化できることを、米国のJ. B. フェン氏が見いだしました(エレクトロスプレー法)。それらの発明により、田中さんやフェン氏は2002年のノーベル化学賞を受賞しました」

静電型イオン蓄積リングの第2号は日本の高エネルギー加速器研究開発機構が2002年に製作した。「当時、首都大学東京にいた私は、世界で3番目の装置をつくることにしました。前の2基と同じような装置では、独創的な実験はできません。私は装置を小型化して自分たちの実験室に入るようにしました。そして、装置全体を極低温に冷やし、宇宙空間に近い環境で実験できるようにしたのです」

2003年、東主任研究員たちは液体窒素で77K(約-196℃)まで冷やして実験することができる世界初の静電型イオン蓄積リング“TMU E-ring”を完成させた(図2)。

宇宙空間の化学合成を地上で再現

最近の天文観測により、従来の星間分子に関する定説を覆

す発見があった。負イオンの分子が宇宙に存在していることが確認されたのだ。「水溶液の中では負イオンの分子は周りの水分子によって安定化するため生成されやすいのですが、真空中ではそのような効果がないため負イオンの分子は極めて不安定です。従って、宇宙では負イオンの分子は存在していないだろうと考えられてきました」

発見されたのは、炭素(C)4個に水素(H)が1個付いた C_4H^- や、炭素6個に水素が1個付いた C_6H^- などだった。「私たちはそれらの負イオンの分子をTMU E-ringによって真空中

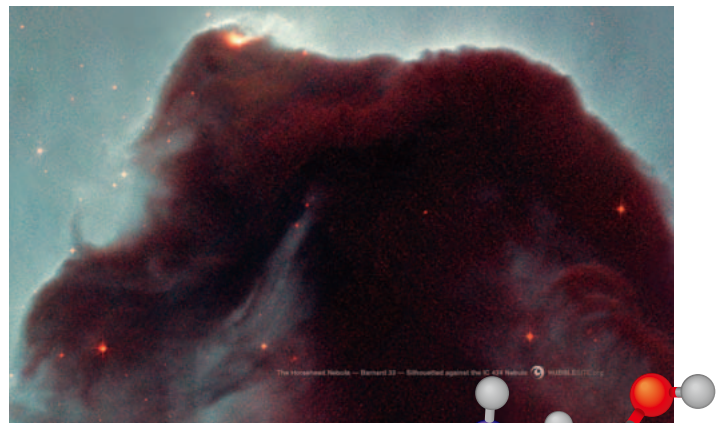
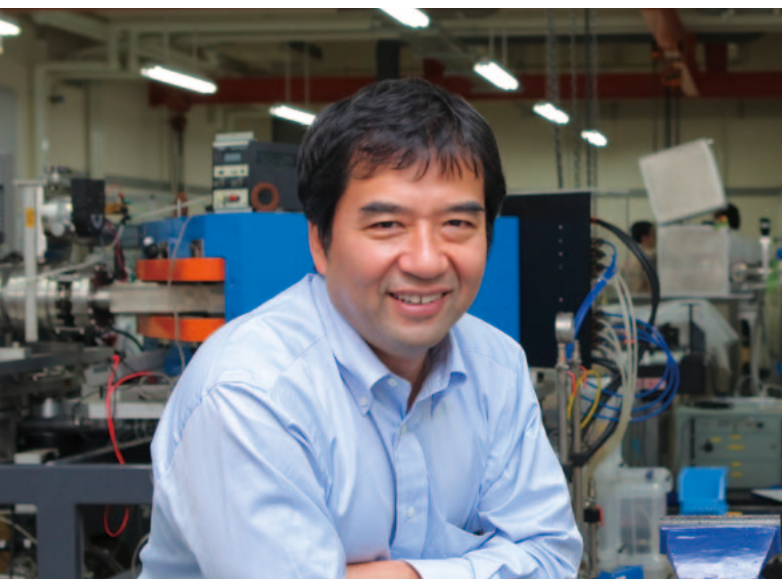


図1 オリオン座の暗黒星雲「馬頭星雲」とアミノ酸の一種「グリシン」の分子模型

写真提供：NASA, NOAO, ESA and The Hubble Heritage Team (STScI/AURA)

極低温・真空中で
分子ビームを発生させて、
新しいサイエンスをつくっています。



撮影：STUDIO CAC

東 俊行 Toshiyuki Azuma

和光研究所 基幹研究所
東原子分子物理研究室 主任研究員

あずま・としゆき。1960年、兵庫県生まれ。工学博士。東京大学大学院工学系研究科原子力工学専攻博士課程修了。東京大学教養学部物理学教室 助手、筑波大学物理工学系助教授、首都大学東京 大学院理工学研究科物理学専攻 教授などを経て、2009年より現職。

で周回させて、どれくらい安定なのかを計測しました。その結果、 C_4H^- や C_6H^- を周回させた数秒の間、ずっと安定に存在することを確認しました」

また、2010年には米国のスピッツァー宇宙望遠鏡の観測により、宇宙でフラーレン (C_{60}) が発見された。 C_{60} は炭素

60個で構成されるサッカーボール形の分子だ。1985年、英国のH. W. クロトー博士たちは宇宙の星間分子を合成する研究で C_{60} を発見、1996年のノーベル化学賞を受賞した。「その C_{60} が実際に宇宙で合成されていたのです。 C_{60} は何万Kという宇宙の高温領域でつくられた分子が、極低温に冷える過程できれいなサッカーボール形になると考えられています。私たちはTMU E-ringで C_{60} のイオンを周回させ、レーザーを当てて高温に加熱し、冷えていく過程を調べています。このような実験により、 C_{60} が宇宙でできる過程の一部を再現することができます」

宇宙における生命誕生の謎を探る

2011年、日米欧などが共同でチリに建設を進めている巨大望遠鏡“アタカマ大型ミリ波サブミリ波干渉計 (ALMA)”での観測が開始された。ALMAは2013年までに完成し、本格的な観測が始まる。ALMAの大きな目的の一つは、生命の材料であるアミノ酸や核酸を宇宙で見つけることだ (図1)。地球に降り注ぐ隕石からは、アミノ酸や核酸が見つかる。しかし、分子雲などの星間空間からは確かな報告例がない。

「分子雲の中で、アミノ酸や核酸がたくさんできている可能性があります。では、どのようにしてできるのか。私は、約10Kという極低温の宇宙で進む化学合成を、地上の実験室で再現してみたいのです。それを実現するため、2009年に理研に来ました」

東主任研究員たちは、真空容器全体を液体ヘリウムの温度である4K (-269℃) まで冷やすことのできる静電型イオン蓄積リングの開発を目指した。「当初、TMU E-ringとの大きな違いは、液体窒素で77Kまで冷やすか、液体ヘリウムで4Kまで冷やすかと簡単に考えていました。しかし4Kまで冷やす装置の開発は、77Kまでのものと比べてとても難しいことが分かってきました」

超伝導コイルをそのまま液体ヘリウムに浸した装置や、小さな真空容器を極低温に冷やして実験する装置はこれまでもあった。「しかし私たちが製作中の真空容器は1周約3mもあります。このような大きな真空容器を液体ヘリウムで冷やした上で実験を行う装置は、今までありませんでした。私たちは液体ヘリウムで冷やすのではなく、極低温冷凍機により10Kを実現することにしました。また極低温の厳しい条件で真空を保つことができる材料がなかなか見つかりませんでしたが、さまざまな材料で試験を行い、つい最近、ようやくうまくいくめどが立ちました。2012年に装置を完成させて、実験を始める予定です」 (タイトル図)

ドイツやスウェーデンの研究グループも2013年の完成を目指して、液体ヘリウム温度まで冷却する静電型イオン蓄積リングの製作を進めている。さらに米国やフランスにも同様の計画がある。「ライバルが増え、競争が激しくなるでしょう。ただし、私たちには強力な味方がいます。理研には、液体ヘリウムを用いる超伝導、大きな分子をイオン化する質量分析、

真空容器

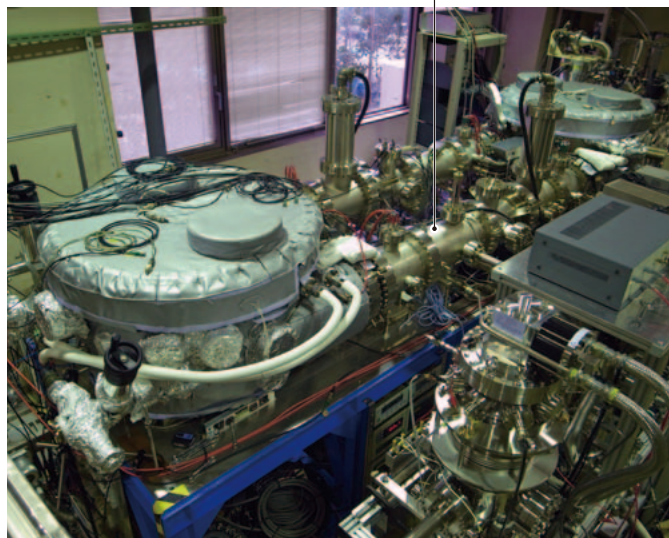


図2 首都大学東京のTMU E-ring

真空容器の中のリング1周を約7.7mと小型化し、77Kの液体窒素で装置を冷却して実験を行っている。

写真提供：首都大学東京

レーザーや分光、低温科学、加速器などの専門家がそろっています。私たちの実験に欠かせないさまざまな分野の世界最先端の研究者が協力してくれるのです。例えば、私たちの新しい装置には、理研基幹研究所の緑川レーザー物理工学研究室が開発したアト秒（100京分の $1=10^{-18}$ 秒）という最先端のレーザー技術を取り入れています。ほかでは実現の難しい、独創的な実験を進めるつもりです」(図3)

東主任研究員たちは、新しい装置により約10Kの真空中で中性の分子と正イオンをゆっくりと衝突させ、アミノ酸や核酸が合成される過程を再現する計画だ。「さらに極低温ではアミノ酸や核酸が出す電波信号（吸収スペクトル）を極めて精密に測定することも可能です。その測定データを天文学者に提供することにより、ALMAなどで分子雲からアミノ酸や核酸を発見することができるかもしれません。私たちはシンポジウムなどを開催し、天文学者との交流も深めています」

分子雲では、真空中だけでなく浮遊している氷の微粒子の表面でも化学合成が起きると考えられている。北海道大学低温科学研究所の渡部直樹教授たちは、その化学合成を地上で再現する実験を進めている。「渡部教授は都立大学（現・首都大学東京）の出身です。私たちは日々交流しながら、研究を進めています」

このような研究が進展すれば、宇宙で生命の材料がどれくらい合成されているかが分かってくる。「それは、宇宙における生命誕生を探る上で重要な知見となります」

極低温の真空中で原子や分子の本質が見えてくる

「私の本来の興味は、原子や分子の基本的な性質です。原子や分子には、まだよく分かっていないことが多いのです。例えば、宇宙で最初の水素分子がどのようにできたのか、そのメカニズムや合成の速度はまだ大きな謎です」

宇宙誕生のビッグバンで、電子や、水素の原子核そのものである陽子がつくられた。そして宇宙誕生から約38万年後、陽子と電子が結び付いて水素原子ができた。「その水素原子が衝突して水素分子がつくられ、宇宙で最初の星の材料となったと仮定すると、水素分子がつくられるとき、水素原子が持っていたエネルギーの一部を光のエネルギーとして捨てる必要があります。しかしそれは困難であることが、すでに分かっています。では極低温の環境下で、どうやって合成されたのか、その速度はどれくらいなのか、まだ完全には分かっていません。アミノ酸や C_{60} のような大きな分子だけでなく、水素分子のような小さな分子の反応でもよく分かっていないことが多いのです。私は新しい装置で、炭素を1個ずつつなげて、炭素5~6個からなる炭化水素をつくる実験を行う予定です(図4)。炭化水素は天文観測で見つっていますが、極低温の真空中でどのような速度で合成されるのか、よく分かっていません」

これまで原子や分子の性質は主に、溶液中や基板上で調べられてきた。「しかし、溶液の温度を厳密に設定しても、分子

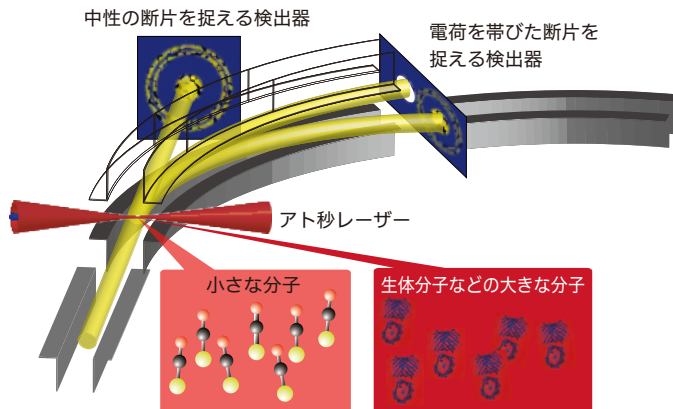


図3 理研で開発中の静電型イオン蓄積リングによる実験例

小さな分子や生体分子などの大きな分子を、向きをそろえたビームとして周回させ、そのビームの真横からアト秒レーザーを当てて壊す。壊れた破片を検出器で捉えることにより、元の分子の形を調べることができる。

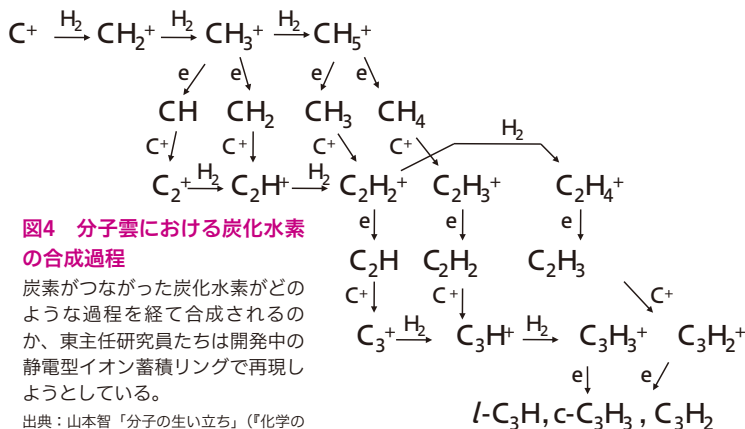


図4 分子雲における炭化水素の合成過程

炭素がつながった炭化水素がどのような過程を経て合成されるのか、東主任研究員たちは開発中の静電型イオン蓄積リングで再現しようとしている。

出典：山本智「分子の生い立ち」(『化学のすずめ』筑摩書房)

同士はさまざまなスピードで衝突して化学反応が起きます。また周囲の水分子などの影響も受けます。基板上の実験でも、基板からの影響は排除できません。静電型イオン蓄積リングを使えば、真空中で特定のスピード、つまり特定のエネルギーで分子を衝突させたり、特定のエネルギーのレーザーや電子を分子に当てたりしたときの反応を調べることが出来ます。ほかの影響を排除して、原子や分子の性質を精密に測定することができるのです。このような精密測定により、従来の理論では説明できない現象が見つかる可能性もあります」

静電型イオン蓄積リングは将来、さらに小型化が進むはずだと東主任研究員は予測している。「原理的に小型化が可能なので、テーブルに置けるくらい小さな装置にできるかもしれません。現在は、世界でも数グループしか静電型イオン蓄積リングによる実験を行っていません。小型な装置が製品として販売されるようになれば、たくさんの研究者がそれを使ってさまざまな実験を行えるようになるでしょう。調べるべき原子や分子、化学反応は山ほどあります」

原子や分子の本質に迫る研究は、これから大きな発展期を迎える。東主任研究員はその新しい時代への扉を開こうとしている。

(取材・構成：立山 晃/フォトンクリエイト)

新しい技術でバイオリソース の価値を再発見する

現在の生命科学の研究にとって、マウス、植物、細胞、微生物、遺伝子などのバイオリソース（生物遺伝資源）は欠かせない。その研究資源をより有効に利用し、ライフサイエンス全体の振興につなげようとしているのが、理研バイオリソースセンター（BRC）動物変異動態解析技術開発チームの阿部訓也くによチームリーダーだ。「私のモットーは“温故知新”です。バイオリソースは、多くの研究者の長きにわたる努力によって生み出されてきました。それを新しい技術を使ってこれまでと違う角度から眺めると、新たな価値が見えてきます。BRCに集められたさまざまなバイオリソースは、まさに宝の山です。将来もその価値が減じることはないでしょう」と語る阿部チームリーダーのユニークな研究を紹介しよう。

A：未分化状態

緑色がメチル化したDNA。緑色をした数個の巨大な“クロモセンター”が確認できる。クロモセンターとは、セントロメア（染色体の中央部分）のヘテロクロマチン同士が会合し、多くの染色体が束ねられた集合体のこと。赤色は未分化マーカー（OCT3/4タンパク質）を示し、細胞が分化していないことを表している。

三つの視点でバイオリソースを探る

「有用なバイオリソースをつくり、それらの特性を解析して価値を高めるための技術を開発する。そして、それらを保有しているからこそできるユニークな研究を私たちは心掛けています。バイオリソースの特性を調べるときは、①ジェノタイプ（遺伝子型）、②エピジェノタイプ、③フェノタイプ（表現型）という三つのカテゴリーに着目します」と、阿部訓也チームリーダー（TL）。本題に入る前に、この三つのタイプについて説明しておこう。

ゲノム（全遺伝情報）の実体であるDNAは、アデニン（A）・チミン（T）・グアニン（G）・シトシン（C）という4種類の塩基の配列でできている。この生物が先天的に持っている遺伝情報が、①ジェノタイプだ。

「私たちの個性や能力は、親からもらったゲノムだけでは決まりません。どの遺伝子を使いどの遺伝子を使わないか、遺伝子の働きの違いによって個性や能力の違いが現れるからです。DNAはヒストンというタンパク質に巻き付いて“クロマチン”という構造をつくり、核内に収納されています（**タイトル図**）。そのクロマチンが緩んだり凝縮したりして、構造が変わることで遺伝子のオン・オフが調節されています。そして、クロマチンの構造を変えているのが、DNAにメチル基が付く“DNAメチル化”や、ヒストンにアセチル基やメチル基が付く“ヒストン修飾”などのゲノム修飾です」。このようにDNAの塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現を制御する、後

天的なゲノム修飾のパターンを、②エピジェノタイプという。

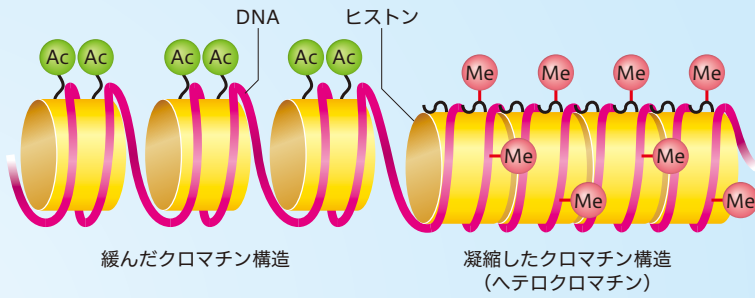
③フェノタイプは、顔の形や髪の毛の色、そして病気へのかかりやすさなど、遺伝子とその働きにより現れる性質のこと。①ジェノタイプが③フェノタイプにどのように反映されるかが長年研究されてきたが、最近では両者の中間に位置する②エピジェノタイプが注目されてきている。

なぜ、野生マウスなのか

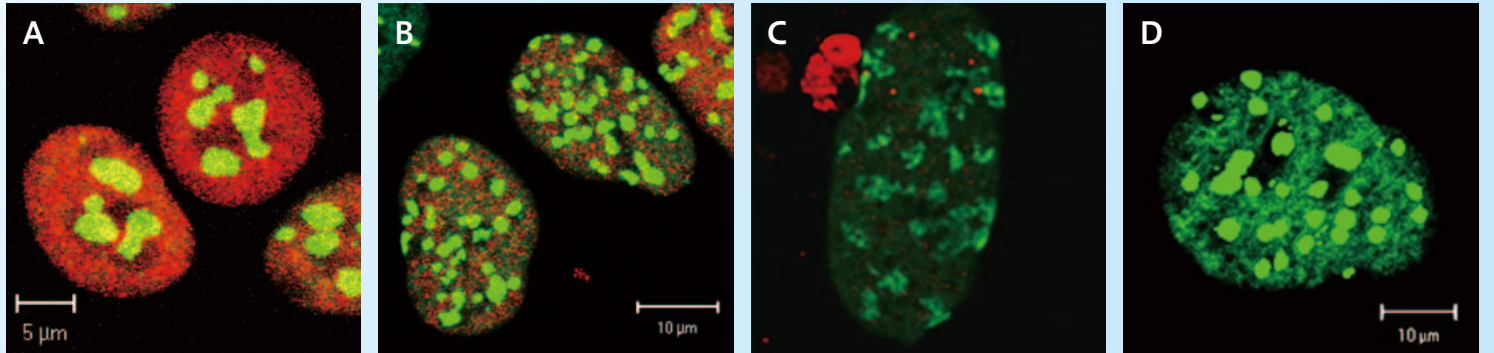
まず、ジェノタイプの視点から、実験用マウスと野生マウスのゲノムを比較した研究成果を紹介しよう。現在よく使われている実験用マウスの世界標準の系統が“C57BL/6（以下、B6）”だ。実は、この系統の素性がよく分かっていなかった。B6も含め実験用マウス系統の多くは、ヨーロッパ産の愛玩用マウスに由来しており、それが20世紀初頭に米国に渡りマウス遺伝学者によって近交系化（兄妹交配を20世代以上継代し、遺伝的背景を同一とした系統）され、確立されたとされている（**図1**）。

「不思議なのは、実験用マウスのフェノタイプが非常に多岐に及んでいることです。もし、それらが西ヨーロッパ産のマウス亜種（生物分類上の単位で種の下の階級）を起源とする少数のマウスから派生したものならば、それほど多様性は生じないはず。原因として考えられるのは、進化的に隔たりのあるゲノムが混在していることです。実際に、B6系統にアジア産マウスのゲノムが混入している証拠が以前の研

クロマチン構造とES細胞分化に伴うDNAメチル化の可視化



DNAはヒストンというタンパク質に巻き付いて“クロマチン”という構造をつくっている。ヒストンの特定の場所にアセチル基 (Ac) が付くと、クロマチン構造が緩んで遺伝子がオンになり得る状態となる (左)。一方、DNAに直接メチル基 (Me) が付き、ヒストンの別の場所にもメチル基が付くと、クロマチンは凝縮して“ヘテロクロマチン”を形成し、遺伝子がオフに抑え込まれる (右)。このようなゲノム修飾によってクロマチン構造が緩んだり凝縮したりして、遺伝子のオン・オフが調節される。



B、C：分化途中状態

分化が始まると、クロモソームは分離されて再分配され、未分化マーカーが減少していく (B)。さらに分化が進むと、ヘテロクロマチンが緩み、DNAメチル化レベルが低下し、未分化マーカーはなくなる (C)。Cの左上の赤い部分は別の細胞のもの。

D：終末分化に近づいた状態

再度DNAのメチル化レベルが増大している。

究によって示されていました。しかし、その全体像は定かではありませんでした。なぜなら、ゲノム情報 (塩基配列) がすべて分かっていたのはB6系統だけで、アジア産マウスの塩基配列は分かっていたからです。そこで、アジア産マウスのゲノム解析を行い、B6の塩基配列と比較することにしたのです」

阿部TLらは2004年、日本産野生マウスに由来する近交系統MSM/MS (以下、MSM) のBACライブラリーを構築した。ゲノムDNAの断片をバクテリア人工染色体 (BAC) に挿入したものをBACクローンといい、それを何十万と集め、ゲノム全体の塩基配列を網羅した集合体をBACライブラリーと呼ぶ。巨大なゲノムそのものを直接取り扱わずに、ライブラリー化することによりさまざまな解析が可能となることから現在、ゲノム解析のための必須リソースとして多用されている。

「B6とMSMの塩基配列は1%近く違っていました。500万年ほど前に異なる種に分岐したとされるヒトとチンパンジーの違いは1.2%です。それを考えると、B6とMSMは、同じ種に属しているにもかかわらず進化的にはかなり隔たっているといえます。私たちの解析結果は、B6とMSMという二つの亜種への分化は100万年ほど前に起こった、という説を支持しています」

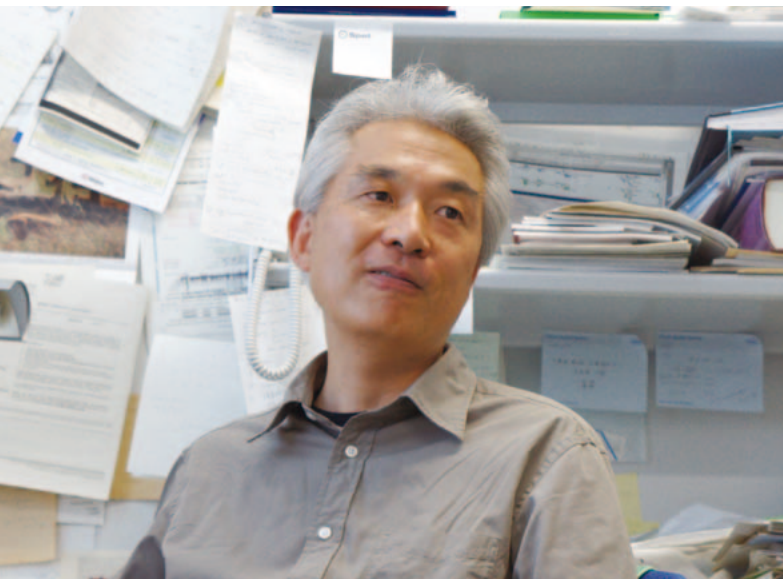
次に阿部TLらは、B6とMSMの塩基配列のうち、両系統ゲノムの1塩基の違いである“SNP (一塩基多型)”の位置をマッピングしてみた (図2)。すると、両者の間でSNPの頻度

が極端に低い領域、言い換えると、よく似た配列を持つ領域が所々にあることが分かった。「この結果は、B6系統のゲノム配列の大部分は西ヨーロッパ産亜種に由来しているが、一部はアジア産亜種に由来していること、そして、二つの亜種が人為的に交雑された結果、両者のゲノムがモザイク状に混ざっていることを示しています」

さらに、MSMとB6の間のSNPマーカーを使って、ほかの実験用マウス系統がどちらのタイプのSNPを持つかを調べた。その結果、いずれの系統もB6と同様にMSMタイプのSNPを持っており、そのSNPの分布の仕方は各系統で少しずつ異なっていた。つまり、世界中で使われている実験用マウス系統は、西ヨーロッパ産とアジア産マウス亜種のゲノムがシャッフルされたものであり、そのシャッフルの仕方が系統ごとに異なっていることを示している。

「二つの亜種は進化的に約100万年の隔たりがあり、そのゲノムは大きく異なっています。従って、実験用マウス系統に見られるフェノタイプの多様性は、2種類の亜種由来のゲノムの組み合わせの違いに起因するのではと考えています」。これを実験的に証明するためにはさらに研究を進める必要があるが、阿部TLらは2種のゲノムが出合うことにより、それぞれでは問題なく働いていた遺伝子発現に何らかの変化が生じるのではないかと考えている。実際に、ある組み合わせでは必ず一方の発現が抑制されてしまう遺伝子が見つかるという。「生物は複数の遺伝子が相互に作用し合って機能

理研BRCにはバイオリソースという宝の山があります。
 その宝の山には新しい潮流を生む種が潜んでいます。
 BRCのリソースを使ったからこそできる
 独自の研究成果を世に示していきたいですね。



阿部訓也 Kuniya Abe

筑波研究所 バイオリソースセンター 副センター長
 動物変異動態解析技術開発チーム チームリーダー

あべ・くにや。1955年、福岡県生まれ。理学博士。筑波大学大学院生物科学研究科修了。スローンケタリングがん研究所（米国）研究員、テキサス大学（米国）動物学部研究員などを経て、1991年、熊本大学遺伝発生医学研究センター助教授。2002年より現職。2008年より、バイオリソースセンター副センター長。

するシステムです。しかし、2種のゲノムが出合うことにより、そのシステムの働きに変化が生じ、それがフェノタイプの違いを生むのではないかと。こう考えると、この問題はマウスの遺伝や進化にとどまらず、遺伝子同士の相互作用やネットワー

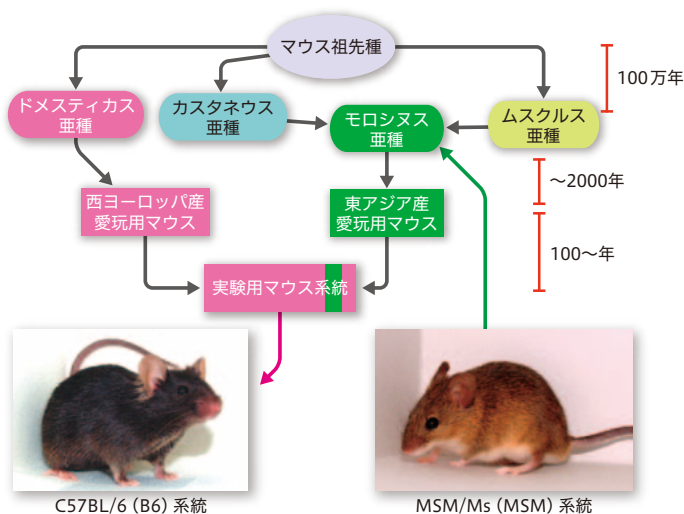


図1 マウスの系統樹

マウスは約100万年前に数種の亜種に分化したと考えられている。各亜種はそれぞれ異なったフェノタイプ（表現型）を示す。実験用マウス系統は、ごく少数の愛玩用マウスを起源とし近交系化されたにもかかわらず、多様なフェノタイプを示す。

マウス写真提供：目加田和之 研究員

クを読み解くという、より普遍的なテーマにつながります」

日本産野生マウスのゲノム解析を始めたころ、海外の研究者から「なぜ野生マウスなのか？」とよく聞かれたという。しかし、上述の研究成果は、日本産野生マウスというユニークなバイオリソースを、新しい技術を使ってこれまでと違う角度から眺めたからこそ得られたものだ。「現在は欧米の研究者もアジア産野生マウスに注目しています。実験用マウス系統を深く知るためには、アジア産マウスの塩基配列の情報も重要だからです。生物科学は数少ないモデル生物に集中することで進歩してきましたが、さまざまな解析技術が進歩している現在、多様な対象を調べて比較することで生物の独自性や普遍性を見いだせる、そういう時代になったのです」

ES細胞のDNAメチル化をリアルタイムに可視化

次に、エピジェノタイプ解析の研究を紹介しよう。

「哺乳類などの高等動物では、DNAメチル化などのゲノム修飾が起こると、クロマチンは凝縮し“ヘテロクロマチン”という構造になります（タイトル図）。すると遺伝子がオフに抑え込まれます。このDNAメチル化のようなエピジェノタイプは、細胞の分化や発生過程でダイナミックに変化すると考えられています。しかし、その過程を1個の生きた細胞で解析する方法がありませんでした」

2007年、阿部TLは生きた細胞でDNAメチル化を可視化する技術を開発。この技術を使って、ES細胞（胚性幹細胞）の分化に伴ってDNAメチル化パターンが広範囲にわたり変動する様子、さらに高度にメチル化されたヘテロクロマチンの形態が変化する様子の観察に成功した（タイトル図）。Aは未分化の状態、B~Cが分化途中の状態、Dが終末分化に近づいた状態を示している。緑色はメチル化されたDNAを示し、赤色は未分化マーカー（OCT3/4タンパク質）を示し細胞が分化していないことを表している。Aの大きな緑色部分は、セント



図2 B6系統におけるモザイクゲノム構造

B6とMSMの塩基配列のうち、両系統ゲノムの1塩基の違いである“SNP（一塩基多型）”の位置をマッピングした。緑色は、両者の間でSNPの頻度が極端に低い（よく似た配列を持つ）領域。ピンク色は両者の間でSNPが頻りに検出される（配列が異なる）領域を表す。

この結果は、B6系統のゲノム配列の大部分は西ヨーロッパ産亜種に由来しているが、一部はアジア産亜種に由来していること、そして、二つの亜種が人為的に交雑された結果、両者のゲノムがモザイク状に混じっていることを示している。Chr1~Chr19、ChrXはマウスの19対の染色体とX染色体。

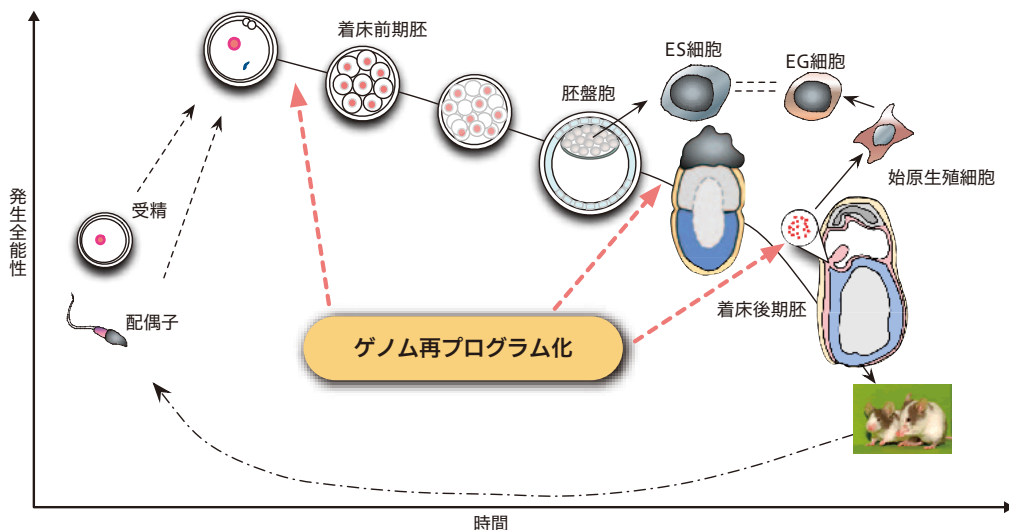


図3 生殖細胞の系譜とゲノム再プログラム化

マウスの生殖細胞の系譜を全能性と発生・分化の時間軸に沿って示したものである。マウスの初期胚発生、始原生殖細胞の形成過程では、ゲノムDNA上のエピジェネティックな修飾がリセットされるゲノム再プログラム化が起こっており、エピジェノタイプが激しく変動する。それとともに細胞核の構造も大きく変化する。

EG細胞はES細胞（胚性幹細胞）、始原生殖細胞は生殖細胞系列のもとになる。発生で蓄積されたエピジェノタイプが初期化されるので、ゲノム再プログラム化の格好の研究対象となる。阿部TLは、生殖細胞系譜のエピゲノムマップの作成を目指している。

ロマア（染色体の中央部分）のヘテロクロマチン同士が会合して多くの染色体が束ねられた集合体“クロモセンター”だ。分化が始まると、クロモセンターは分離され再分配されていく（B）。さらに分化が進むと、DNAメチル化レベルの低下に伴いヘテロクロマチンも緩んでいき、赤色の未分化マーカーが消えていく（C）。終末分化に近づくと、再びDNAメチル化レベルが増大し、最初とは異なるエピジェノタイプが形成される（D）。

「細胞が分化する過程で、DNAメチル化がこんなにも大きく変動しているのが分かり、驚きました。また注目すべきは、同時に核内の構造も変動していることが明らかになったことです。未分化状態では、クロモセンターは核ラミナ（核膜の内側に存在する籠状の繊維のこと）の一部接していますが、大部分は核内部に位置します。しかし、分化するとヘテロクロマチンは核ラミナに埋め込まれるように位置を変えます。このようにヘテロクロマチンの形や染色体の核内位置は、エピジェネティックな制御と連動して、ダイナミックに変動していることが分かりました。また、生きた細胞が核分裂するときの様子を一定時間ごとに連続撮影してみたところ、分裂を契機として未分化型から分化型への転換が起きていることが分かりました。私たちはこれを“ES細胞の分化の瞬間”だと考えています。この核内構造の変動は、遺伝子発現にも影響しているはず」

細胞核の構造と発生・分化との関係を調べる研究分野自体、まだ始まったばかりだが、阿部TLらの研究成果はこの分野に一石を投じた。今のところDNAメチル化の可視化は試験管内のES細胞にとどまっているが、現在、阿部TLは生きた個体でのリアルタイム観察に取り組んでいる。さらには、特定の塩基配列のメチル化を検出する技術や、数十～100個くらいの少数の細胞を使ってゲノム全体のDNAメチル化を解析する技術も開発中だ。

目指すは、生殖細胞系譜のエピゲノムマップ

最後に、今後の研究目標を聞いた。「生命の誕生は精子が

卵子に受精した瞬間に始まる。受精卵は細胞分裂を繰り返して胚となり、細胞は分化してさまざまな組織や器官を形成して最終的に一個体が誕生する。この発生の過程で胚の一部の細胞が、精子や卵子をつくり出す源となる始原生殖細胞に分化する。その始原生殖細胞が卵子や精子になって再び受精する——私はもともと初期発生や生殖細胞（精子や卵子、始原生殖細胞など）の発生に興味がありました。そこには、ゲノムを守る仕組み、ゲノム修飾をリセットする“ゲノム再プログラム化”によりゲノムを若返らせる仕組み、染色体の組換えによりゲノムの多様性を生み出す仕組みなど、生物学的に重要な現象が数多く含まれています。私の目標は、図3に示す初期胚から生殖細胞の系譜において、遺伝子発現やゲノム修飾、細胞核構造の変動などを総合した“エピゲノムマップ”をつくり、エピジェネティックな変動の意義を知ることです。しかし、胚の中にあるこの系譜の細胞の数はごくわずか、それを採取して調べるのは大変です。ですから初期胚や生殖細胞の発生を調べる場合は、通常、胚盤胞から採取した細胞から人工的につくったES細胞を試験管内で使っています。しかし、本当の答えは生きた個体での発生にあります。このようなマップができれば、遺伝子発現とエピジェネティック変動や核内構造との関係、ゲノム再プログラム化現象の実態とその異常などの理解が深まると思います」

現在、阿部TLらはBRC内で、体細胞クローンマウスの異常に関する共同研究を行っている（参考：2011年11月8日プレスリリース「遺伝子改変なしにクローンマウスの出生率を10倍高める技術を開発」）。「クローンの異常は、不完全なゲノム再プログラム化が原因の一つと考えられます。そういう意味では、クローンはエピジェネティックな（突然）変異体といえます。昨今話題のiPS細胞の形成過程でもエピジェネティックな変異が蓄積していると思います。エピゲノムマップがあれば、何が正常で何が異常かを見極めることができますし、その異常を改善することもできるようになるでしょう。それは新たなバイオリソースの創造につながります」

理研ベンチャーからの独立 市川道教 ブレインビジョン(株)社長に聞く

「理研ベンチャー支援制度」は、理研から生まれた研究成果や技術を社会に普及させることを目指して1996年に設けられた。理研ベンチャーに認定されると、特許権などの実施許諾における優遇、理研との共同研究において必要なスペース・研究設備などの使用、理研の職員として研究に携わりながらベンチャー企業との兼業や出向の許可、などの支援措置を受けることができる。

ブレインビジョン(株)は、理研和光研究所 脳科学総合研究センター (BSI) 発の理研ベンチャー第1号として1998年に設立。そして今年、理研ベンチャーとしては初めて発展的な独立を果たした。

ベンチャー企業を育て上げてきた道のりを市川道教社長に聞いた。

■独創的な技術をもとに起業

——ブレインビジョン設立の経緯を教えてください。

市川：1997年、BSIに脳型創成デバイス研究チームを立ち上げました。チーム名の「デバイス」には二つの意味があります。一つは人のような知性を持つ脳型デバイス。もう一つは脳活動を計測するデバイスです。この二つのデバイスの開発を進めました。

そして研究チームをスタートさせた当初から、理研のある事務部門の部長から、開発する脳計測の装置を社会へ普及させるため、理研ベンチャーの起業を勧められました。自分から進んでベンチャー企業を興す気があったわけではありません。しかし自分の開発する装置が、社会でどれくらいの評価を受けるのか知りたいという思いが強

かったので、ブレインビジョンを設立することにしました。

——脳計測の装置とは、どのようなものですか。

市川：神経細胞が活動すると電圧が変化するので、従来は神経細胞に電極を刺してその変化を調べていました。しかし、この方法で調べることができる神経細胞はごく少数に限られます。膨大な数の神経細胞からできている脳を“点”として調べることはできなかつたのです。私たちは脳を“面”として調べることができる、光を使った計測法の開発を目指しました。

具体的には電圧の変化に対応して色が変化する蛍光色素を用います。色素を導入した神経細胞に光を当てると、蛍光を発します。その色が電圧の変化に伴いリアルタイムで変わるので、そ

の変化を計測します。ただし、その変化はとても速い。私たちは1万分の1秒ごとに撮像できるカメラを開発しました(図1)。

神経細胞の活動に伴って変化する血流量を捉える計測法もありますが、神経細胞の活動と血流量の変化には時間差があります。神経細胞の活動をリアルタイムで捉えることのできる手法は、現在でも電極を刺すか、光計測法しかありません。その光計測装置を販売することを目的に立ち上げたのがブレインビジョンです。

——設立当初、会社をどのような形で運営したのですか。

市川：私は研究チームでの仕事が忙しく、ブレインビジョンのために割ける時間はあまりありませんでした。会社の運営は知人に頼み、装置の製造や販売は、他社に委託しました。私は装置の設計を主に担当していました。

——ベンチャー企業を成功させる秘訣は何ですか。

市川：この光計測装置を販売しているのは現在でも私たちだけで、ライバルはいません。そのような技術の独創性がなければ、ベンチャー企業を成功させることはできません。光計測装置は、必要とする研究者たちに着実に普及していきました。

■新しい装置で勝負をかける

——2006年、脳型創成デバイス研究チー

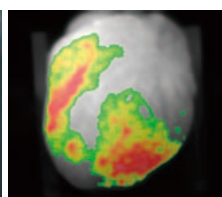
図1 光計測装置



画像中の赤い領域が神経細胞の活動が最も活発なことを示している。装置の顧客の4割は脳科学者、6割は心臓の研究者。この装置は脳の神経細胞だけでなく心臓の細胞の活動を調べることも可能で、薬の安全性を調べる動物実験などに使われている。



ラットの脳

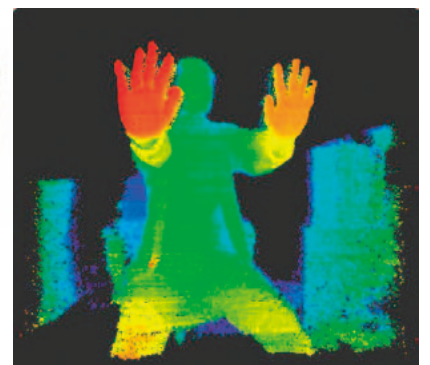


ラットの心臓

図2 距離画像カメラ



人物や物までの距離(奥行き)を捉えることができる。



0.5m 1.0m 1.5m 2.0m
距離

ムは解散することになりました。

市川：二つの研究テーマのうち脳型デバイスについては、チームにいたメンバー数人が民間企業に入り、そこでロボット開発の一環として研究が続けられています。私もそちらへ進むことも考えました。しかし、ブレインビジョンがあるので、光計測装置に専念することにしました。

——そして今年、理研ベンチャーから発展的な独立を果たしました。

市川：わが社の主力製品は、依然として光計測装置です。しかし、その売り上げが少しずつ落ち始めています。この装置を必要とする研究者に、ほぼ売尽くしてしまったのかもしれない。しかもまずいことに、私たちの装置は10年たっても壊れません（笑）。一方、光計測装置とは別に、理研を離れてから開発を進めてきた新しい装置があります。これからはそちらの方が大きく伸びそうです。これを主力製品にすると、理研生まれの技術ではないので理研ベンチャーの趣旨から外れてしまいます。それで独立することにしました。

——新しい装置とは、どのようなものですか。

市川：光を発して、物体に反射して返ってくるまでの時間を測ることにより立体視する、距離画像カメラです（図2）。このカメラは、自動車の衝突防止や自動ドアの誤作動防止など用途が幅広いので、世界中で開発が進められています。ただ、強い光があふれている屋外では、他社のカメラはうまく作動しません。真夏の炎天下でも使用できるのは私たちのカメラだけです。今年開発した最新型では解像度を高めました。来年には、炎天下でも使用でき解像度も高いカメラを完成させ、製品化する予定です。価格も他社より低く抑えることができます。それが実現できれば、一気に普及すると期待しています。

——経営で苦労されていることは。

市川：新しい装置の開発には多額の資

金が必要です。光計測装置で得た利益のほとんどを、距離画像カメラの開発につぎ込んでいますので、資金繰りにはいつも苦労しています。経営が楽になったから、理研ベンチャーから独立したわけではありません。

■基礎研究を重視せよ

——理研ベンチャー支援制度に改善点がありますか。

市川：理研で給与も研究資金もいただいて開発した技術を、商品化して販売することを認めてくれる制度です。これほどありがたいことはありません。唯一、改善すべき点があるとすれば、研究者に対する評価です。私がBSIIに在籍していた当時は、ベンチャー企業での活動は評価対象に入っていないようなものでした。もし、理研が理研ベンチャーをさらに推進したいのなら、きちんと評価の対象に加えるべきです。

しかし、研究者が自らベンチャー企業を立ち上げて技術を普及させようというのは、決してよい姿ではないと思います。私のようにものづくりが好きで、技術の評価を社会に問いたいと考えている研究者は少数派、大半は研究に専念したいのです。

——それでは、大学や研究機関の技術を社会に普及させるには、どうすればよいのですか。

市川：技術の実用化やビジネスは、やはり企業に任せるべきです。理研のような研究機関の役割は、独創的な技術を生み出すこと。それには、基礎研究をさらに重視し、研究者にもっと自由に研究させる環境を築くべきです。応用を意識させ過ぎると、かえって独創的な技術が生まれにくくなります。

研究者を評価する場合でも、独創的な成果を出せるように十分な時間を与えるべきです。特に、最近の若い研究者の多くが短い任期制で雇用されているのは、かわいそうです。2～3年の任期で成果を出せという形なので、すぐに成果の出るような研究テーマにしか

撮影：STUDIO CAC



いちかわみちのり
市川道教

ブレインビジョン株式会社 代表取締役社長

1958年、東京都生まれ。工学博士。筑波大学大学院工学研究科物理工学博士課程修了。電子技術総合研究所（現・産業技術総合研究所）生体機能研究室主任研究員を経て、1997年、理研脳科学総合研究センター脳型創成デバイス研究チーム チームリーダー。2005年より現職。

取り組みなくなっています。

——これから起業を考えている研究者にアドバイスいただけますか。

市川：大変なので、やめておきなさい（笑）。起業は決して人に勧められてやるものではありません。失敗すれば、会社はつぶれ、自分の家を手放さなければならぬケースもあります。その覚悟を持つ人が、起業したければやればよい。ただし、中途半端な技術では駄目です。独創的な技術がなければ成功しません。

——最後に、今後の展望をお聞かせください。

市川：距離画像カメラを成功させた後、知性を持つ脳型デバイスの開発に再び挑戦したいですね。現在、あらゆる知識を網羅したデータベースはつくられています。その知識を活用する知性が必要です。私は脳型デバイスをつくりたいという夢をずっと持ち続けてきました。引退する前に、ぜひその夢に再び挑戦したいのです。

（取材・構成：立山 晃／フォトンクリエイト）

関連情報

●ブレインビジョン(株)

<http://www.brainvision.co.jp/>

大腸がん発症に関わるタンパク質複合体の立体構造を解明

新たな大腸がん治療戦略の足がかりに

2011年10月12日プレスリリース

大腸がんは患者数が年々増加傾向にあり、平成20年の厚生労働省の調査では日本国内の患者数は23万5000人と報告されている。世界的にも主要な死因となっているがんの一つだが、効果的な治療法はまだ見つかっていない。これまで、多くの大腸がん患者で「APC（大腸腺腫症）遺伝子」に変異が見つかっていることから、これががん化に関わる遺伝子だと考えられていたが、詳細は不明だった。今回、理研横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域の横山茂之領域長らは、東京大学分子細胞生物学研究所などと共同で、APCタンパク質複合体の立体構造解析に成功。これにより、がん化の分子メカニズムの理解が進み、大腸がん治療の足がかりになると期待されている。この成果について、横山領域長に聞いた。

—APCタンパク質に着目した理由は。

横山：大腸がんが発症するには「まずAPC遺伝子に異常が起きる」と考えられているからです。APC遺伝子からつくられるAPCタンパク質（以下、APC）には、ほかのタンパク質と結合する「アルマジロリピート（Arm）ドメイン」と呼ばれる部分があります。最近、東京大学の秋山 徹教授らがArmドメインにSam68タンパク質（以下、Sam68）が結合した複合体が、がん化に関わるシグナル伝達を抑えることを発見しました。異常なAPC遺伝子からつくられた変異APCとSam68の複合体は、このシグナル伝達を抑えることができないため無制御な細胞増殖が起り、細胞ががん化してしまうのです。

—なぜタンパク質の立体構造を調べるのですか。

横山：タンパク質の機能は、立体構造と深く関係しているからです。つまり、立体構造を解明することが、がん化の分子メカニズムの解明にもつながります。

立体構造の解明には、構造解析に適したタンパク質を大量につくる必要があります。大きなタンパク質を高い品質で効率よくつくるのは難しいのですが、私たちはそのような難易度の高いタンパク質に対応した作製方法の研究を積極的に進め、無細胞タンパク質合成法を開発しました。今回、この方法を応用して高い品質のAPCとSam68を大量につくることができました。

—立体構造を調べる方法は。

横山：タンパク質にX線を当てると、X線の一部がタンパク質中の電子によって散乱します。その散乱したX線を観測することにより電子の分布、つまり立体構造を調べることができます。今回、理研播磨研究所の大型放射光施設「SPring-8」とスイスの第三世代放射光施設「SLS」を使って、APCとSam68の複合体の立体構造解析に成功しました。

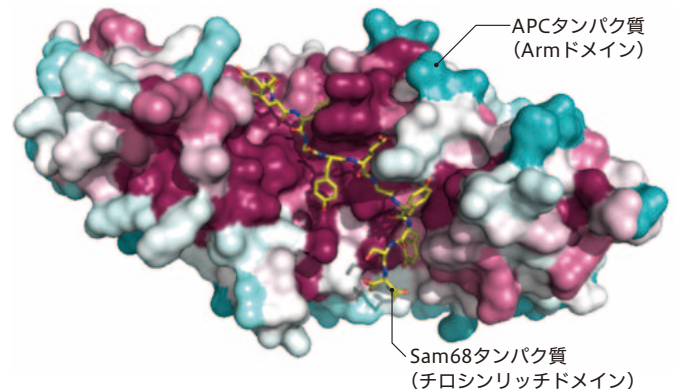


図 APCタンパク質のArmドメインとSam68タンパク質のチロシンリッチドメインとの複合体の立体構造

Sam68タンパク質はスティックモデルで示している。赤：酸素 青：窒素 黄色：炭素。

特にAPCのArmドメインとSam68のチロシンリッチドメインが結合した部分の構造の詳細が分かりました（図）。

—構造解析から何が分かったのですか。

横山：APCを構成しているアミノ酸のうち、ある部分にあるアミノ酸「リジン」が、Sam68と結合するのに重要な役割を果たしていました。大腸がん患者のAPCでは、このリジンが「アスパラギン」に変異している事例があることから、この部分が変異した複合体はがん化を誘導すると考えられます。立体構造の観点で、変異したAPCと細胞のがん化の関係を明らかにすることができたのです。また、Sam68のある部分にあるアミノ酸「チロシン」がリン酸化されるとAPCと結合しにくくなることも分かりました。

—今後の展開は。

横山：今まで大腸がんの発症メカニズムについて、分子レベルではほとんど分かっていませんでした。この成果は大きな一歩です。新しい治療法開発の足がかりにもなります。がん進行におけるAPCの役割をさらに理解するために現在、APCとSam68以外のタンパク質との複合体の立体構造解析を進めています。これらの解析が進めば、がん細胞だけに作用する薬剤をつくり出すことにもつながるでしょう。

※ 本研究成果は、文部科学省「ターゲットタンパク質研究プログラム」、「研究開発施設共用等促進費補助金（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）」の一環として行われた。

● 『Structure』 オンライン版（10月11日）掲載

神経細胞にたまった異常タンパク質の分解メカニズムを解明

2011年10月21日プレスリリース

理研和光研究所 脳科学総合研究センター 構造神経病理研究チームの眞名信行チームリーダー、松本 弦 研究員らは、神経細胞にたまった異常タンパク質を分解する新たなメカニズムを解明した。アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病などの神経変性疾患の予防や治療への応用が期待される。

これらの神経変性疾患には共通して、神経細胞内に異常タンパク質の蓄積が認められる。この異常タンパク質には毒性があるため、蓄積すると細胞死を引き起こす。これを防ぐため、細胞にはプロテアソームやオートファジーといったタンパク質を分解するシステムが備わっているが、それらのシステムを制御するメカニズムはよく分かっていなかった。

研究グループは、異常タンパク質の分解に関わるp62タンパク質 (p62) に着目。p62を構成するアミノ酸のうち、403番目にあるセリン (S403) がリン酸化されると、ユビキチンという目印が付いた異常タンパク質と強く結合することを発見した。この複合体が最終的に選択的オートファジーによって分解される (図)。実際にハンチントン病のモデル細胞を使って、p62のS403のリン酸化を促進させたところ、異常ハンチンチンタンパク質 (ハンチントン病の原因タンパク質) が顕著に減少することを確認した。

今後、p62をターゲットにすることで、異常タンパク質の

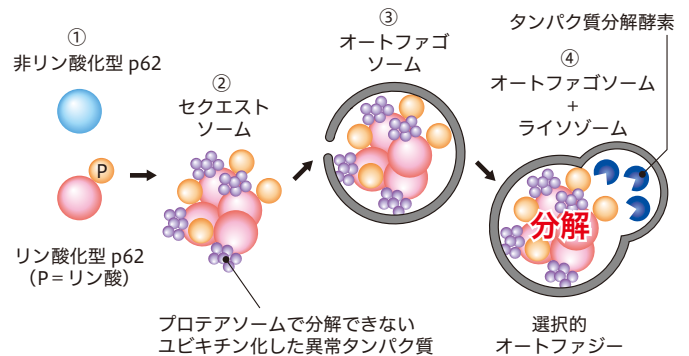


図 p62タンパク質のリン酸化による選択的オートファジーの制御メカニズム

①細胞内にはリン酸化型と非リン酸化型のp62がバランスよく存在している。②リン酸化型p62はプロテアソームで分解できないユビキチン化した異常タンパク質と強く結合してセクエストソームを形成する。③セクエストソームは膜で囲まれオートファゴソームとなる。④オートファゴソームはライソソームと融合し、内容物が分解される。この過程を選択的オートファジーと呼ぶ。

細胞内蓄積が認められる神経変性疾患に有効な薬剤の開発につながる可能性がある。

※ 本研究成果は、JST戦略的創造研究推進事業チーム型研究「CREST」の「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究領域（研究総括：独立行政法人国立精神・神経医療研究センター樋口輝彦総長）における研究課題「ポリグルタミン病の包括的治療法の開発」（研究代表者：眞名信行）、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム（課題E：水澤英洋拠点長）の一環として行われた。

●『Molecular Cell』10月号掲載

“元気・やる気” がリハビリテーションに効果

2011年9月28日プレスリリース

理研神戸研究所 分子イメージング科学研究センター 分子プローブ機能評価研究チームの尾上浩隆チームリーダーらは、元気・やる気といったモチベーションがリハビリテーションによる運動機能の回復と関連することを脳科学的に証明した。自然科学研究機構 生理学研究所、浜松ホトニクス(株)中央研究所PETセンターとの共同研究による成果。リハビリテーションでは、身体・運動機能のトレーニングだけでなく、医師などによる心のケアやサポートが効果的であることが示された。

脳梗塞や脊髄損傷のリハビリテーションでは、モチベーションを高く持つと運動機能の回復が進むことが、これまで臨床の現場で経験的に知られていた。しかし、その関連

性は科学的に証明されていなかった。

研究グループはサルを使った実験で、脊髄損傷を起こしたリハビリテーション中の脳の活動をPET（陽電子放射断層撮影法）で観測。その結果、リハビリテーションにより運動機能の回復が進むと、運動機能をつかさどる「大脳皮質運動野」の活動が活発化し、それに伴ってモチベーションなど情動をつかさどる「大脳辺縁系」の活動も活発化することが分かった。さらに、情動と関わりのある前頭葉の眼窩前頭皮質などの活動も活発化することが明らかとなった。

●『PLoS One』2011年9月28日号（電子版）掲載



Tetsushi Sadakata 定方 哲史

脳科学総合研究センター
分子神経形成研究チーム
客員研究員

1974年、東京都生まれ。博士（医学）。1998年、東北大学理学部生物学科卒業。東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。2000年、理研脳科学総合研究センター分子神経形成研究チーム研究員、2011年3月より現職、群馬大学先端科学研究指導者育成ユニット助教（テニュアトラック）。

2000年、新遺伝子“CAPS2”^{キャップス}を発見した

理研脳科学総合研究センター（BSI）分子神経形成研究チームの

定方哲史 客員研究員（以下、研究員）は「CAPS2には

重要な働きがある」と直感し、それ以来この遺伝子を追い続けている。

2007年、CAPS2を持たないマウスで自閉症に似た症状が現れることを発見。

また一部の自閉症患者では、CAPS2からつくられるタンパク質に異常があることも明らかとなった。現在、CAPS2の研究は自閉症の発症メカニズムの解明や早期診断につながると期待されている。

「研究を始めたときから、自分の代名詞となる遺伝子を見つけ、追い続けると決めていました。最近、“CAPS2といえば私たち”と世界的にも認知されてきたと思います」と定方研究員。今年3月には、理研での成果をさらに発展させるため群馬大学での研究もスタートさせた。

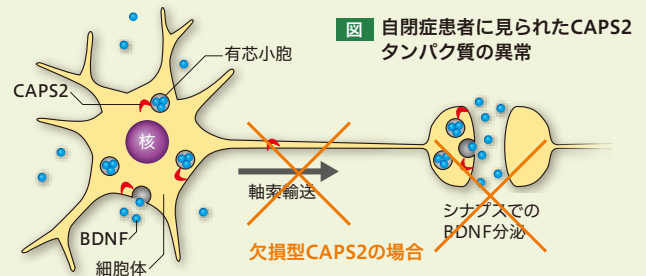
自閉症の発症に関連する遺伝子「CAPS2」を発見し、 追い続ける研究者

「小学生のころは、あまり勉強もせず、将来何になりたいか考えたこともありませんでした」と定方研究員。中学2年生のとき、化学工学の研究者だった今は亡き父に誘われ、米国ワシントン大学で行われた学会に同行した。「研究者たちが激論を交わしたり、懇親会で談笑したりする姿を見て、その熱気に興奮しました。研究者になるのもいいなと思い、そのころから真剣に勉強するようになりました。父は、ふがいない私に刺激を与えたかったのかもしれませんが」

脳科学を選んだ理由は？「理科で人間の臓器について学んだとき、それぞれが目的にかなうように巧妙につくられていることに感動し、臓器の中で最も分かっていない脳科学に進もうと思いました」

2000年、BSIで研究を始めた。「“分子神経形成研究チームでは研究員がそれぞれに新しい遺伝子を見つけて自由に研究を進めている”と聞き、研究者の自主性を尊重してくれる古市貞一チームリーダーのもとでどうしても研究をしたかったんです。そして、早くもその年に新しい遺伝子CAPS2を発見。「ほかにも発見した遺伝子はありましたが、文献を調べるうちにCAPS2には重要な働きがあるに違いないと直感し、この遺伝子をずっと研究していこうと決めました」

2007年、その直感が確信に変わった。「CAPS2を持たないマウスをつくって調べると、自閉症に似た行動を示すことが分かったのです。これは基礎研究で終わらせてはいけなと考える、自閉症患者の協力を得て研究を進めました。すると、一部の患者ではCAPS2からタンパク質がつくられるときに一部のアミノ酸が欠損することが分かりました」。CAPS2タンパク質は、神経回路の形成に重要な働きをする脳由来神経栄養因子（BDNF）の分泌に関わっている。CAPS2タンパク質に異常があると、BDNFの分泌が変化し、神経回路の形成異常につながると考えられる（図）。この成



CAPS2タンパク質は、細胞体とシナプスでの脳由来神経栄養因子（BDNF）の分泌に関わっている。一部のアミノ酸が欠損したCAPS2タンパク質は軸索を通して末端まで運ばれないため、BDNFがシナプスでは分泌されず、神経回路の形成異常につながる。

果を発表した後、自閉症患者の家族から“いつ治るようになりますか”という電話や手紙が定方研究員のもとにたくさん寄せられた。「まだ時間がかかりますが、治療や早期診断につなげたいですね」

趣味はパラグライダー。「高いところが好きなんです。物事を俯瞰（ふくかん）できるからかもしれません」。しかし、8歳の息子と5歳の娘の父としては、そうそう空を飛んでばかりもいられない。「休日は子ども優先で、近くの山に出かけたり、科学館に連れていったりしています。子どもたちが科学や医学に興味を持つように、ひそかに仕向けているところです（笑）」

定方研究員は昨年、CAPS2タンパク質はBDNFの分泌だけでなく、BDNFが入っている有芯小胞（ゆうしんしょうぼう）の形成にも関わっていることを発見。「iPS細胞（人工多能性幹細胞）など話題の研究もやってみたいと思うことがあります。でも初心を貫き、これからも一つの遺伝子を追いかけていきます」。10年以上にわたってBSIで取り組んできたCAPS2の研究業績が認められ、今年3月から群馬大学での研究もスタートさせた。BSIで生まれ育った研究が、外に出てどんな花を咲かせるか、楽しみだ。

（取材・執筆：鈴木志乃／フォトンクリエイト）



京速コンピュータ「京」、2期連続で世界1位 最終構成の864筐体で10.51ペタフロップス達成



理研と富士通株式が共同で開発中の京速コンピュータ「京」が、11月14日の世界のスーパーコンピュータ計算性能ランキング「第38回TOP500リスト」において世界最高速と認定され、2011年6月の第37回に続き、第1位を獲得した。今回は864筐体（CPU数88,128個）をネットワーク接続した最終構成での計測であり、LINPACK[※]計算性能10.51ペタフロップス（毎秒1.051京回=10,510兆回の浮動小数点演算数）を記録した。実行効率は前回の93.0%を上回り93.2%となった。

※LINPACK：スーパーコンピュータの計算性能を評価するためのベンチマーク・プログラムの一つ。

順位	システム名	国名	設置場所	ベンダー	LINPACK 演算回数 (ペタFLOPS)
1	京	日本	理研計算科学研究機構	富士通	10.510
2	天河1A	中国	国立スーパーコンピューティングセンター(天津)	NUDT	2.566
3	Jaguar	米国	オークリッジ国立研究所	Cray	1.759
4	Nebulae (星雲)	中国	国立スーパーコンピューティングセンター(深圳)	Dawning	1.271
5	TSUBAME 2.0	日本	東京工業大学	NEC/HP	1.192
6	Cielo	米国	ロスアラモス国立研究所	Cray	1.110
7	Pleiades	米国	NASA・エイムズ研究センター	SGI	1.088
8	Hopper	米国	ローレンス・バークレー研究所	Cray	1.054
9	Tera-100	フランス	原子力庁	Bull	1.050
10	Roadrunner	米国	ロスアラモス国立研究所	IBM	1.042



アルツハイマー病の新薬開発に向け、アステラス製薬と共同研究を開始

2011年11月、理研とアステラス製薬株式は、アルツハイマー病の発症メカニズムの全容解明と、薬のターゲットとなる分子の探索を目的とする5年間の共同研究契約を締結した。この共同研究は、理研社会知創成事業 創薬・医療技術基盤プログラムの協力のもとに行われる。

2020年には国内の患者数が325万人に達すると予測されている認知症。その中でも患者数が最も多いアルツハイマー病は、患者を抱える家族や社会に大きな負担を強いる疾患で、その克服が社会的な課題となっている。アルツハイマー病は、脳内にアミロイドβペプチド(Aβ)という異常タンパク質が過剰に蓄積すると発症する。このAβにはタンパク質を構成するアミ

ノ酸の長さが異なるものが複数種あり、どのAβ分子種が最も病原性が強いのかについて不明な点が多かった。

2011年7月、理研和光研究所 脳科学総合研究センター(BSI) 神経蛋白制御研究チーム(西道隆臣^{さいどうたかおみ}チームリーダー)らは、「Aβ43」がほかのAβに比べて神経毒性や凝集性が高く、脳内で高頻度に存在すること、さらにAβ43の存在量と発症年齢との間に強い相関があることを発見。Aβ43が極めて重要な発症促進因子であることを突き止めた。共同研究では、このようなBSIの基礎研究とアステラス製薬株式の創薬研究とを戦略的に活用し、新薬の早期開発を目指す。



新研究室主宰者の紹介

新しく就任した
研究室主宰者を紹介します。

理研和光研究所 脳科学総合研究センター



記憶神経回路研究チーム
チームリーダー

Joshua JOHANSEN (ジョシュア ジョハンセン)

生まれ年：1973年 出生地：米国カリフォルニア州 最終学歴：カリフォルニア大学ロサンゼルス校神経科学研究科博士課程 主な職歴：ニューヨーク大学、理研脳科学総合研究センター 研究テーマ：嫌な体験が脳神経回路網と記憶形成に与える影響 趣味：サーフィン、ハイキング、食べること、2人の子供と過ごす時間

原酒

職業としてのサイエンスコミュニケーション

山岸 敦 Atsushi Yamagishi

神戸研究所
分子イメージング科学研究センター
テクニカルスタッフ
(広報・サイエンスコミュニケーション担当)

「テクニカルスタッフ1名(サイエンスコミュニケーションの業務)」。昨年、JT生命誌研究館^{※1}を退職した筆者は、理研神戸研究所 分子イメージング科学研究センター(以下、CMIS)の採用情報に目を留めた。10年前に研究現場を離れて以来、大学と研究館という二つの組織で「サイエンスコミュニケーション」に携わってきたが、理研のような公的研究機関ではこの業務に何を求めているのだろう。「分子イメージング科学」というこれまでなじみのなかった研究分野への興味もあり、応募したところ無事採用。現在2年目を迎えている。

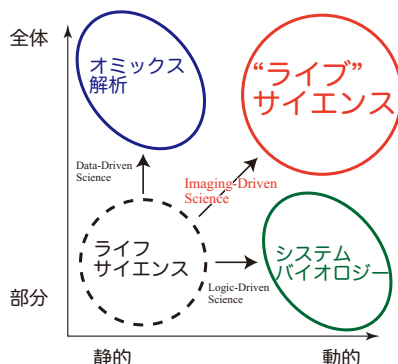
さて、サイエンスコミュニケーションという言葉はいろいろな意味で使われており、scienceとcommunicationに何かしら関係する活動はすべて含まれるかもしれない。その担い手として想定されるのは、「サイエンス・コミュニケーション・センター」のような専門機関^{※2}のスタッフも考えられるが、最近では「さまざまな立場で、(科学技術の専門家と一般市民との)橋渡しの役割を果たし得る人材」^{※3}と広く捉えられる場合が多いようである。筆者は前者の立場から来た者として、理研のサイエンスコミュニケーションにどう貢献できるかを探ることから始まった。もちろん「自分探し」で給料をもらうわけにはいかないの、普段の仕事は視察案内やマスコミ・一般の方からの問い合わせ対応、プレスリリース文の作成など、いわゆる広報業務がメインとなる。まずは、この広報を淡々とこなすのではなく、「センターのコンセプトを伝える手段」として再構成していくことを試みた。

CMISのホームページでは、分子イメージング研究の特長を、「生体まるごとの中で定量的に分子を追跡する」「ヒトにおける真の薬物動態を追跡する」と紹介している。これをふまえると、例えばプレスリリースでは、単に最新の成果を報告するだけでなく、分子イメージングをヒトに応用するという明確な目標が背景にあることを伝える必要がある。また文章表現以外の手段で、知名度の低い分子イメージングの「イメージ」をいかに多くの人に直感的に伝えるかも課題である。CMISには見学者のための展示スペースはまだないが、一般公開などで訪れた人が「生体まるごとの中で分子を追跡」を実感できる仕掛けを準備している。

CMISは現在、研究センターの役割をさらに明確にアピールす



写真：神戸市で開催されたスーパーサイエンスハイスクール生徒研究発表会でブース展示中の筆者。



図：「Live Scienceのすすめ」(渡辺恭良 原案、山岸敦 作図)。日本分子イメージング学会機関誌『JSMI Report VOL.4 NO.2』2011年。

るため、①モデル動物からヒトにわたる分子動態の直接追跡を目指す「ライブサイエンス」と、②病気の予知・超早期診断に基づく「先制医療」の二つを推進すべき目標として旗印にしている。これらの意義を一般の方に伝えていくのはもちろんだが、旗がしっかりと立ち続けていくためには、このコンセプトがCMISのスタッフに共有されていかなければならない。図は、渡辺恭良CMISセンター長の文章から起こした、ライブサイエンスのコンセプトだ。生命科学系の方なら、この図からCMISが何に挑戦するのか読み取ることができるのではないだろうか。外野の方にはもちろん異論もあるだろう。簡潔なイメージは、多様な議論を生む役割もある。この図を端緒に、CMISのコンセプトをさらに広く伝えるための試みを行っていきたい。すなわちMolecular Imaging Science Communicationの推進が、筆者の仕事である。

※1 大阪府高槻市に1993年設立。中村桂子氏が館長を務める。
 ※2 中村桂子『NIRA 政策研究 VOL.3 NO.11』1990年
 ※3 北海道大学科学技術コミュニケーション教育研究部門のHPより。

『理研ニュース』メルマガ会員登録中!

下記URLからご登録いただけます。
<http://www.riken.jp/mailmag.html>
 携帯電話からも登録できます。



寄付ご支援のお願い

理研を支える研究者たちへの支援を通じて、日本の自然科学の発展にご参加ください。

問合せ先：理研 外部資金部 推進課 寄付金担当
 TEL: 048-462-4955 Email: kifu-info@riken.jp
 (一部クレジットカード決済が可能です)



<http://www.riken.jp/>