

RIKEN NEWS

 理化学研究所

SUMMER 2023
No.486

研究最前線

超高速で変化するタンパク質の動きを捉える……p.02

数理モデルで複雑な生態系の謎に迫る……p.04

胃がんリスクにおけるピロリ菌感染と遺伝要因……p.06

神経疾患の鍵を握る細胞の“品質管理”……p.08

「生えないはずのカビ」に刻まれた進化の歴史……p.10

腸内細菌と肥満・糖尿病を結ぶメカニズム……p.12

共生微生物で環境問題を解決……p.14

サイエンスのプラットフォームとしての「富岳」……p.16

早く、正確に！手法の改良につながった解析の日々……p.18

私の科学道

気付いたら量子ビットができていた……p.19

原酒

ポッチャ流儀で……p.20

科学道

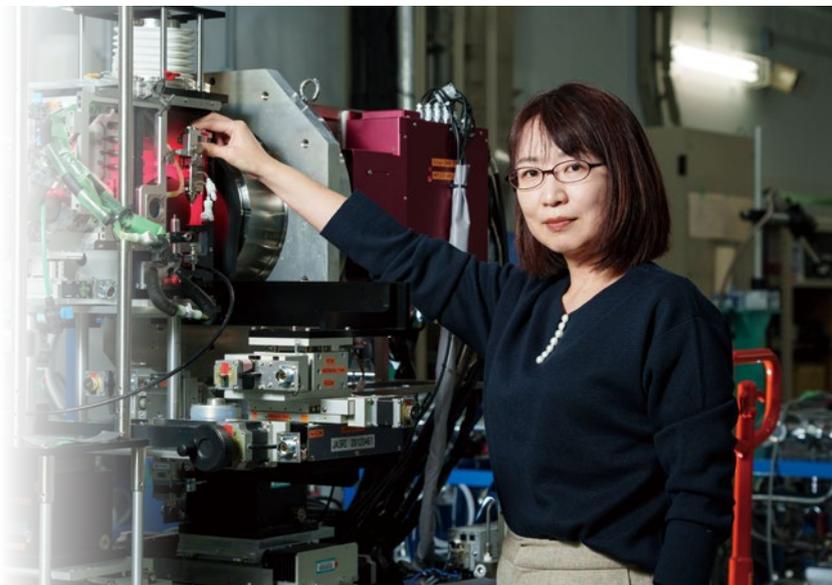
He濃度計

写真：研究最前線「超高速で変化するタンパク質の動きを捉える」より

超高速で変化するタンパク質の動きを捉える

南後 恵理子 (ナンゴ・エリコ)

放射光科学研究センター
利用技術開拓研究部門 SACLA利用技術開拓グループ
分子動画研究チーム チームリーダー



学生時代に、タンパク質の立体構造を解く研究に取り組んだ南後 恵理子 チームリーダー。従来のX線結晶構造解析では止まった構造しか見えないことに限界を感じ、タンパク質の動きを捉える研究に舵を切った。一瞬間に起こる変化を時系列で捉えるためにX線自由電子レーザー (XFEL) 施設「SACLA」で開発してきた技術が今、重要なタンパク質の動きを次々に明らかにしている。その背景には「誰でも使える装置技術開発」への熱意があった。

タンパク質の動きを捉えて、働き方を知る

私たちの体を構成するタンパク質。光や温度変化、物質の結合などの刺激をきっかけに、立体構造を変えながら役目を果たす。そうしたタンパク質の動きを知ることが、病気が起こるメカニズムの解明や、より効果的な医薬品設計のための重要な手がかりとなる。

南後チームリーダーが学生時代に解いた立体構造は、静止状態のタンパク質。どの部分に物質がつき、どう動き、役目を果たすかまでは解明できなかった。「構造の変化を動画として捉えてみたい」、それが研究の大きな目標になった。

そして2013年、膜タンパク質の構造解析で世界をリードする岩田 想 グループディレクターが理研に立ち上げた研究グループに加わり、SACLAに携わるようになった。世界最短のパルス幅 (発光時間幅) のXFELという「光」を連続して発振するSACLAなら、分子レベルの動きを超高速のこま撮り動画で捉えることが可能だ。以来、この「分子動画法」の技術開発に取り組んできた。

2016年には、タンパク質のバクテリオロドプシンが反応を始めてから16ナノ秒 (1ナノ秒は10億分の1秒) 後から1.7ミリ秒後までの動きを捉えた。バクテリオロドプシンは細胞膜に存在する膜タンパク質だ。それが光の刺激を受けて、細胞の中から外へ水素イオンを運ぶ様子を動画で明らかにしたのだ。この技術を用いて、2018年には米国のXFEL施設「LCLS」でフェムト (1,000兆分の1) 秒スケールの動きも観測した。

哺乳類の視覚をつかさどるタンパク質の動き

南後チームリーダーは2023年、視覚をつかさどるタンパク質ウシロドプシンの照射1ピコ (1兆分の1) 秒後から100ピ

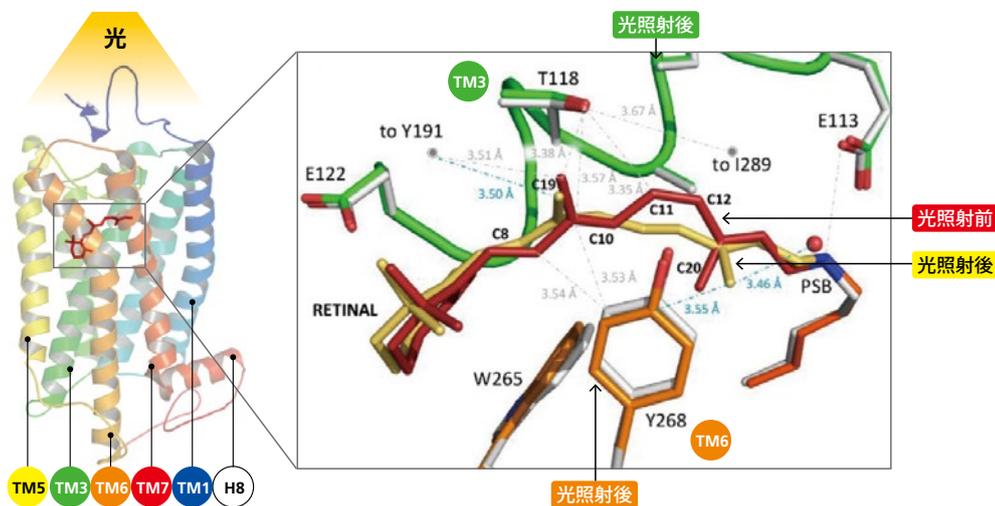


図1

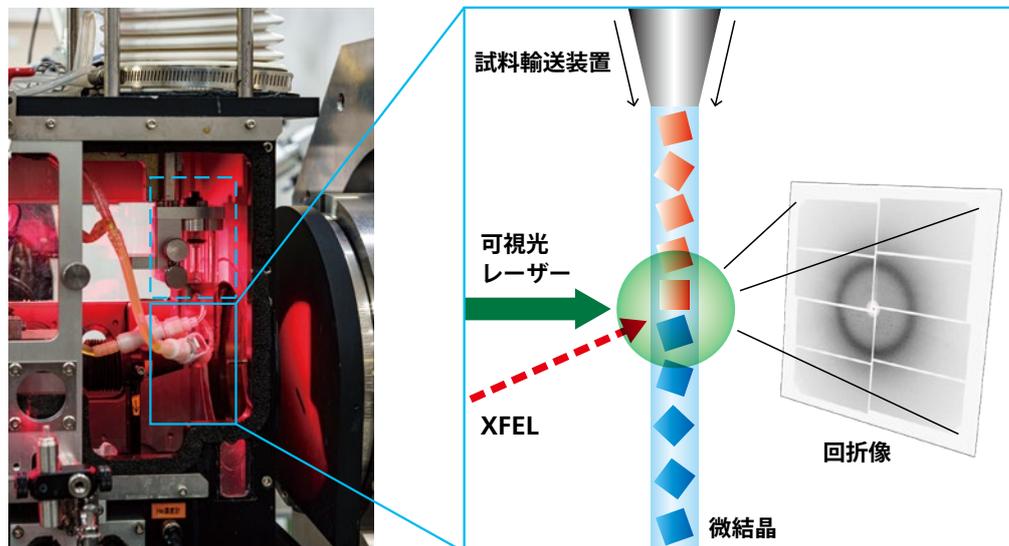
照射1ピコ秒後のタンパク質の構造変化

ウシロドプシンの構造 (左)。赤、白で表示した原子が照射の1ピコ秒後に黄色、緑、オレンジで表示した位置に移動 (右)。

図2

SACLAの分子動画実験装置

水色破線枠内が試料輸送装置(インジェクター)。可視光レーザーとXFELが当たる時間差を1ピコ秒、10ピコ秒と変えながら、異なるタイミングでのタンパク質の動きを観測する。



コ秒後までの動き(図1)をスイスの研究チームとともに捉えたことを発表した。ウシロドプシンは細胞内の情報伝達に関わるGタンパク質に作用して信号を伝えることから、ホルモンや神経伝達、睡眠、アレルギーなどGタンパク質に関連する数多くの疾病や創薬の研究を加速させる成果として期待されている。

この研究の始まりは、2015年まで遡る。南後チームリーダーらがSACLAで膜タンパク質の動きを観測していると知ったスイスの研究チームが共同研究のため来日した。分子動画を測定するには、タンパク質を結晶にする必要があるが、ウシロドプシンの結晶は、微弱な光でも壊れてしまうため扱いの難しさがあった。SACLAでは、波長が長くロドプシンに影響を及ぼさない赤い照明のもとでの測定もできるように整備を進めていた。

「SACLAでは数10フェムト秒後の観察が可能ですが。ただ、そのような早いタイムスケールでは構造変化が十分でないことが予想されたので、ピコ秒の時間領域を観測し、結果を得ました」

「誰もが使える」技術の開発

「SACLAのような高性能な観測装置があっても、タンパク質のような繊細な測定試料を、装置にセットして測定するまでが意外に難しく、つまづくことも多いのです。可視光(図2緑矢印)を照らすとタンパク質が動き始める。そこから変化が始まるまでの時間が経過した後にはXFEL(図2赤矢印)を照射して結晶からの回折点を収集し、そのデータを基にタンパク質の立体構造を決定する。ただそれだけのことなのですが、なかなかうまくいかないのです」

タンパク質はXFELの照射でやがて壊れるので、試料となるタンパク質結晶は一つ一つが1回限りしか使えない。XFELを照射する部分には、常に新しい結晶が連続して、しかし重なることなく流れてこなければならない。そこで、タンパク質結晶を媒体に混ぜて、髪の毛よりも細い管から流すという手法をとった。

試料がうまく流れない、試料が壊れるなど課題にぶつかるたびに、SACLAのビームラインに携わる研究者、実験装置の開発やインフラストラクチャの構築を行うエンジニアリングチー

ムとともに方策を考え出してきた。「一口にタンパク質といっても、その性質は千差万別です。ウシロドプシンに適した測定環境、測定技術など自分たちの経験をスイスの研究チームにも共有しながら、実験条件を探りました」

原子レベルでの構造変化を可視化するために、1万枚もの回折像を要する。「それだけ多くのデータを得るには、安定して測定を続ける装置性能が要求されます。いつも同じように測定できなければ、良い装置とはいえないのです」。そして「多くの研究者に使われなければ技術は廃れてしまいます」と表情を引き締める。

試料を安定して送り込むインジェクターを開発したのもそのためだ。「私には装置そのものを開発する専門知識がなかったので、アイデア*をSACLAのエンジニアに伝えて一緒に開発を進めました」と振り返る。

このインジェクターは、誰にでも使えるインジェクターとして高い評価を受け、海外でも使われつつある。

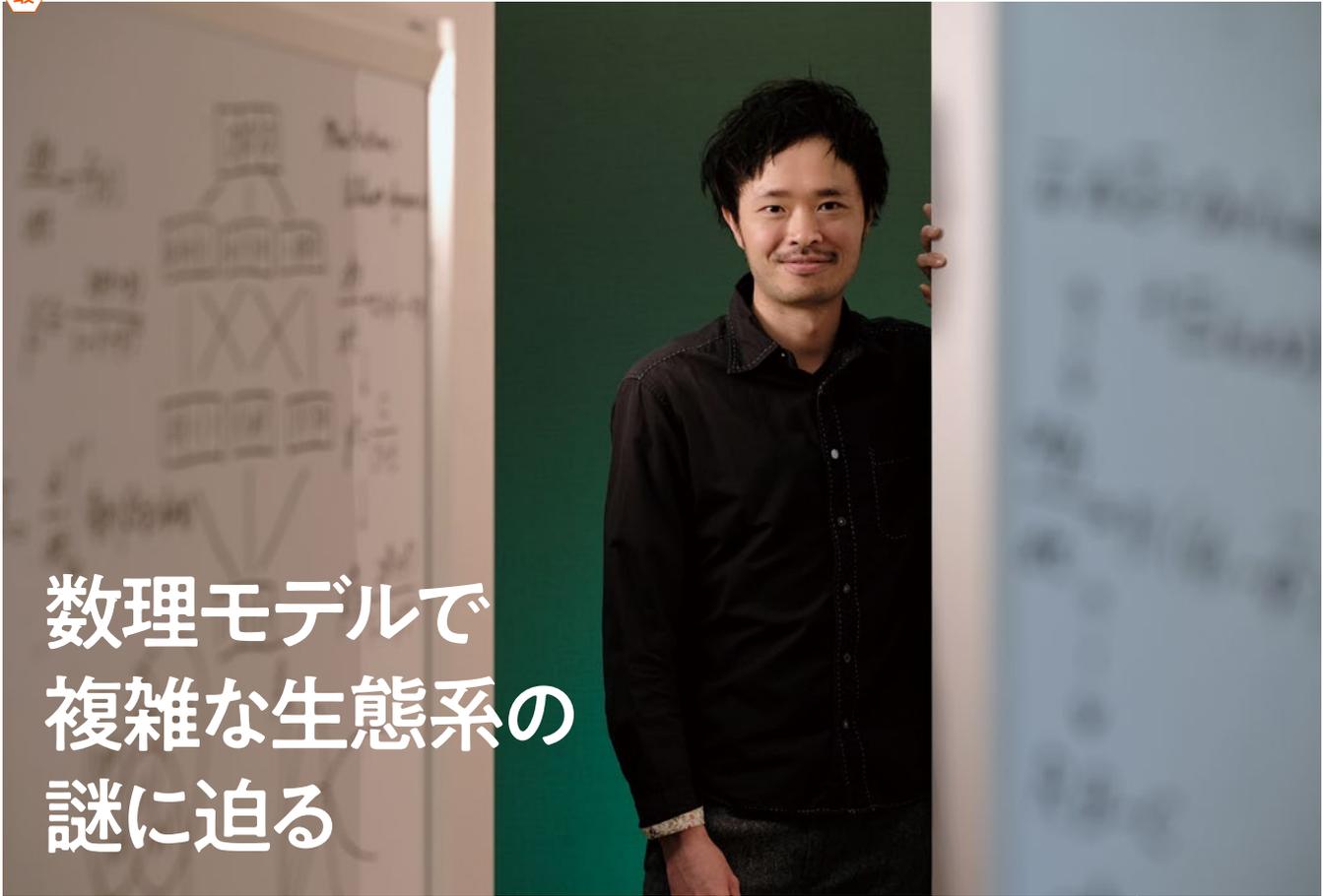
測定技術をいち早く提供

「私たちは開発した測定技術を早い段階で外部の研究者にも提供してきました」。多くの研究者が多様なタンパク質の解析に使うことで、さまざまな知見が得られ、それが技術の改善につながる。より良い測定装置にするためには、その積み重ねが重要であるという考えからであった。

その甲斐もあって、世界中の研究者がSACLAで重要なタンパク質の動きを次々に明らかにしてきた。損傷したDNAの修復に関わるタンパク質の仕組みや、塩化物イオン輸送タンパク質の仕組みなど、SACLAでの観測結果が新たな知見をもたらした例は数多い。

かつてはタンパク質の動きを捉えるなど夢のまた夢、と思っていた南後チームリーダーだが「今度は、物質の結合などの刺激をきっかけに反応するタンパク質の動きも捉えてみたい。より高機能なタンパク質や医薬品の設計に役立つかもしれない」とさらなる夢を膨らませている。

※原論文情報：DOI 10.1107/S1600576719012846



数理モデルで 複雑な生態系の 謎に迫る

入谷 亮介

(イリタニ・リョウスケ)

数理創造プログラム
上級研究員

自然界には、多種多様な生物が複雑に関わり合いながら進化し形づくってきたさまざまな生態系が存在する。その構造の複雑さゆえに仕組みを理解するのは至難の業。数理モデルを使って生態系を記述することで、その謎に迫ろうとしている研究者が理研にいます。数理創造プログラム (iTHEMS) の入谷 亮介 上級研究員に話を聞いた。

生物多様性の謎が主要な研究テーマに

生物多様性。それは多種多様な生物がつながり合いながら存在していることを示す言葉だ。入谷 上級研究員は、数理モデルの研究を通して870万種ともいわれる生物の多様性、特に生態系に関するさまざまな謎の解明を目指している。数理モデルとは自然現象や社会現象など、時間の経過とともに変化する複雑な世界を、数学の式を使って理解しようとするものだ。

「既存の研究では、複雑な相互作用のなかで多様な生物が共存している背景に潜む普遍的法則が、見いだされてはいませんでした。多様性と普遍性の関係を解き明かすことで、生態系の在り方を理解してみたいと思うようになりました」

例えば、1859年にチャールズ・ダーウィンは著書『種の起源』の中で、自然選択説を提唱した。突然変異によって生まれた、生存競争上の優位性の高い遺伝子のみが、後世に引き継がれるという理論だ。自然界では生物は日々熾烈な生存競争にさ

らされており、捕食者と被食者、競合関係、環境要因やそれに対する適応の度合いの差に伴い、生物の個体数は時間の経過とともに常に変化している。

確かに、自然界がいわゆる「弱肉強食」の世界なのであれば、「弱者」は淘汰され尽くし、多様な世界は実現しそうにない。しかし実際には、多種多様な生物が共存している。これは世界中のあらゆる地域で共通な経験則だ。ということは、生態系が多様化するプロセスの中にも、共通法則があるのかもしれない。

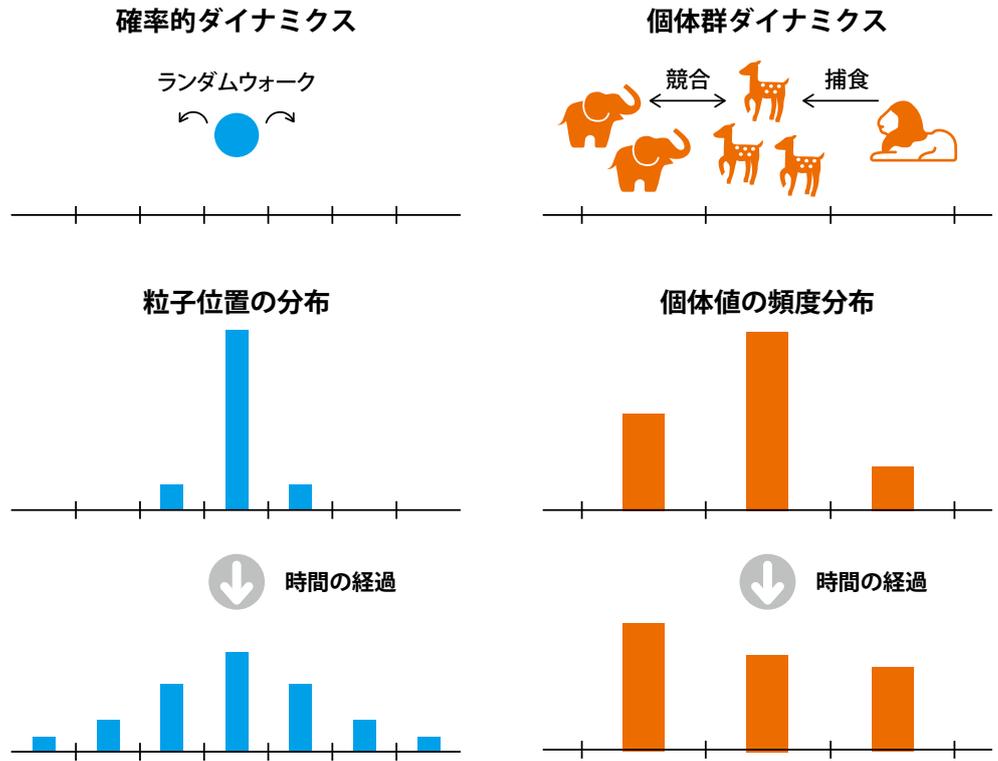
そこで入谷 上級研究員は、所属するiTHEMSの研究員たちと共に、生物多様性の法則を説明する上で既存の進化・生態系の数理モデルに共通する要素を発見すべく、数理モデルの再構築・解析に取り組んだ。統計物理学で用いられる確率的な数理モデルを応用し、生物の個体数頻度の変化の様子を数理モデル化したところ、生物集団の個体数の変化を記述できる一般的な式(「速度限界不等式」)があることを発見したのだ。

その不等式からは、複数種類の生物種から成る生態系において、個体群を特徴づける、例えば増殖率を含むあらゆる量の変化速度は、ある共通の値よりは決して大きくなり得ないことが分かった(図1)。また、この式は個体群の自然選択だけでなく、遺伝子の突然変異を伴う進化においても成り立つことが確かめられた。「まだまだ生物多様性の謎の解明には至っていませんが、その時間変化の共通法則の存在を解明でき、大きな手がかりをつかんだと考えています」

図1

**確率的ダイナミクスと
個体群ダイナミクスの類似性**

得られた速度限界不等式は、生態系の多様度(さまざまな生物種が共存しているとき、種の多様性の度合いを表す指標)の評価にも適用できることが分かった。つまり、多様な種の共存の背景にも、共通の法則が存在しているのである。これにより、進化や生態系における複雑な個体群、そして、それを構成する個体数の時間的な変化を統一的に理解できるようになることが期待される。



重要なのはシンプルさと複雑さのバランス

そもそも生態系の謎の解明に、数理モデルを使うメリットはどこにあるのだろう。「生態系は本当に複雑。現象が複雑であればあるほど、その現象の背景にある根本的な部分や共通部分を見つけ出すことが重要です。数理モデルを使ってそれを表現することで、複雑な現象を理論的に説明できるようになります。『数理生物学』と呼ばれるこのアプローチは近年、盛んに行われていますが、中でも私は生態系に着目しており、これは『数理生態学』と呼ばれています」

植物や動物など、地球上のあらゆる生物は、それぞれ異なる生存戦略をとりながらも、その背景には「自分の遺伝子を残す」という共通の目的がある。その視点から生物を眺めると、一見異なるように見える行動を、一つの理論で説明できるようになるという。「例えば、タンポポは綿毛を飛ばすことで種子を遠くに運ぶ戦略をとっています。自分の遺伝子を広く移動、分散させればそれだけ危険や脅威にも遭遇しますが、同じ親から生まれた血縁者同士で争うことを回避しているのです。血縁者同士の相互作用が重要であるというのは、アリやハチのような卓越した社会性を持つ動物についても同様です」

生物に共通する理論を抽出し数理モデルを構築する上で、入谷 上級研究員が最も意識している点が、「シンプルさと複雑さのバランスをとること」だ。よりシンプルな数理モデルの構築は、その数理モデルに汎用性を持たせることができる反面、個々の事例を正確に表すことができなくなる。しかし、個々の事例をより正確に表すためにパラメータの数を増やすと、汎用性が

失われるだけでなく本質も見えづらくなる。そのため、絶妙なバランスを探ることが、数理モデルに求められる重要な課題なのだ。

**幅広い分野の研究者との議論で
刺激的な毎日**

現在の研究を始めたきっかけは、大学生時代に遡る。京都大学理学部に進学したものの、子どもの頃から大好きだった数学と生物の二つの分野は、乖離しているように思われた。どちらの道を選ぶか悩んでいたところ、図書館で『数理生物学入門』という本を偶然見つけ、数理生物学の存在を知った。この分野であれば、数学と生物学の両方を研究したいという自分の夢を実現できる。そこで、数理生物学を志し、この本の著者である巖佐 庸 教授(当時)のいる九州大学大学院のシステム生命科学府に進学した。

その後、フランスやスイス、イギリス、アメリカの大学で研究員を務め、2019年にiTHEMSの研究員として採用され、理研にやってきた。「iTHEMSの良いところは、生物学、数学、物理学をはじめ、さまざまな分野の研究者とフラットな立場で自由に議論できること。独創的な研究が次々と生まれる環境で、ほかでは経験できない刺激的な毎日を送っています」

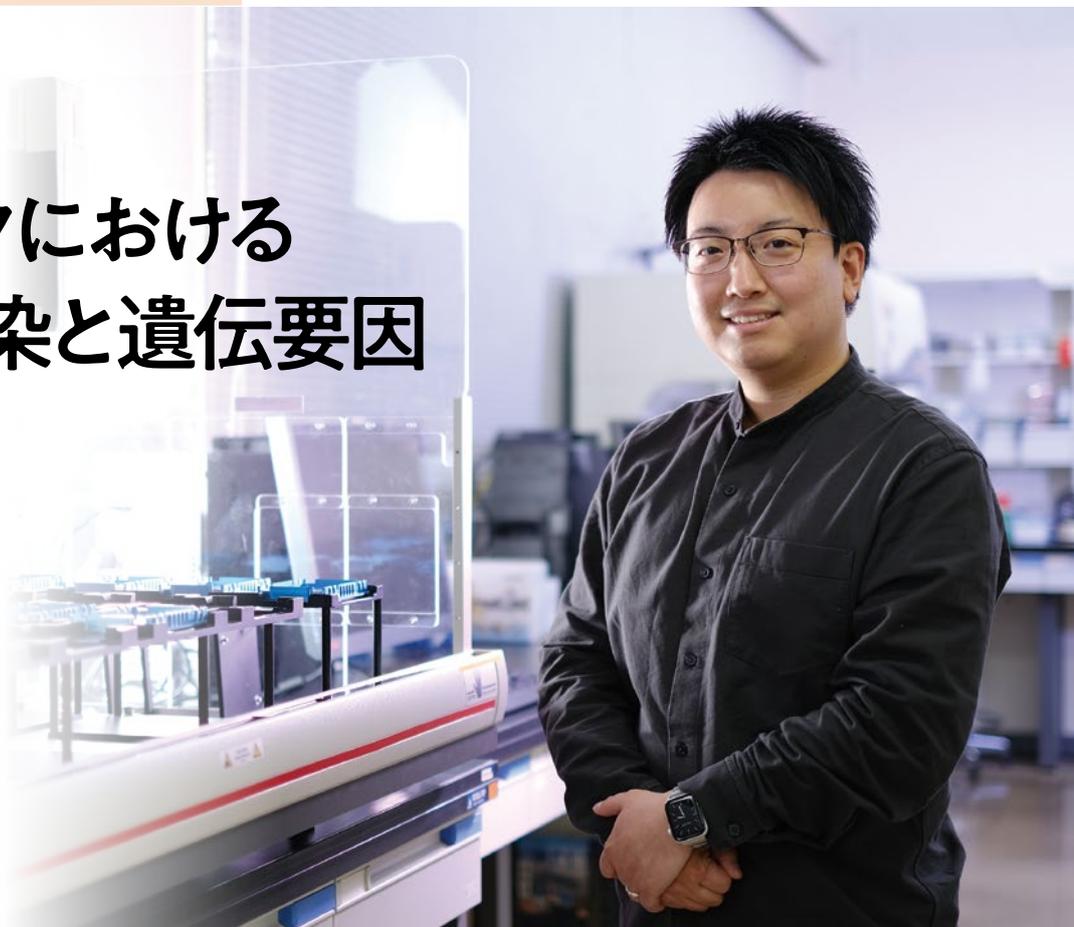
目標は、自分の研究を生物多様性の保全や環境保護につなげることだ。「そのためには、数理モデルを使って未解決問題を解明し、適切な対策を打つことが重要です。今後も幅広い分野の研究者たちと共同研究を続けながら、目標に向かって歩んでいきます」と決意を新たにす。

取材・構成：山田久美／撮影：相澤正。

胃がんリスクにおける ピロリ菌感染と遺伝要因

碓井 喜明 (ウスイ・ヨシアキ)

生命医学研究センター
基盤技術開発研究チーム
基礎科学特別研究員



5万人を超える日本人のゲノム情報やピロリ菌感染情報などのデータを基にした研究により、遺伝子変異およびピロリ菌感染と胃がんリスクの関連が明らかになった。「特定の遺伝要因がある人は、ピロリ菌の除菌の効果がより大きいかもしれません」と話す碓井 喜明 基礎科学特別研究員に詳しく話を聞いた。

生まれつきの要因と環境が 病気のかかりやすさを左右する

日本を含む東アジアでは胃がんの発症率が高く、発症予防や治療が重要な課題となっている。胃がんの発症に関連する要因として広く知られているものに、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) 感染や塩分の多い食事、喫煙などがある。これら環境要因のほかに、あまり多くはないが遺伝的な要因も胃がんリスクを高める場合がある。例えば *CDH1* という遺伝子に変異があると、50歳以下の若い年代で発症しやすく、病気の進行も早い。このような疾患の発症に関わる遺伝子変異は「病的バリエーション」と呼ばれる。

碓井 基礎科学特別研究員らは、世界有数の規模を誇る疾患バイオバンクであるバイオバンク・ジャパン (BBJ) と愛知県がんセンター病院疫学研究 (HERPACC) で収集されたDNA検体や生活習慣、採血結果などの情報を基に、病的バリエーションの有無とピロリ菌感染の組み合わせが胃がんのリスクにどう関連するかを調べた。胃がん患者群としてBBJで1万426人、HERPACCで1,433人、非胃がん対照群としてBBJで3万

8,153人、HERPACCで5,997人のDNAを解析の対象とした。

まず、これら5万6,009人の検体に対して、遺伝性の腫瘍に関連する27個の遺伝子について解析を行い病的バリエーションの有無を調べた。その結果、BBJ群から459個、HERPACC群から104個の病的バリエーションが見つかった。

次に、27個の中で、どの遺伝子が胃がんリスクと関連しているかを特定するため、データ規模の大きなBBJの胃がん患者に対して、病的バリエーションと胃がんリスクとの関連を調べた。その結果、9個の遺伝子を特定した。

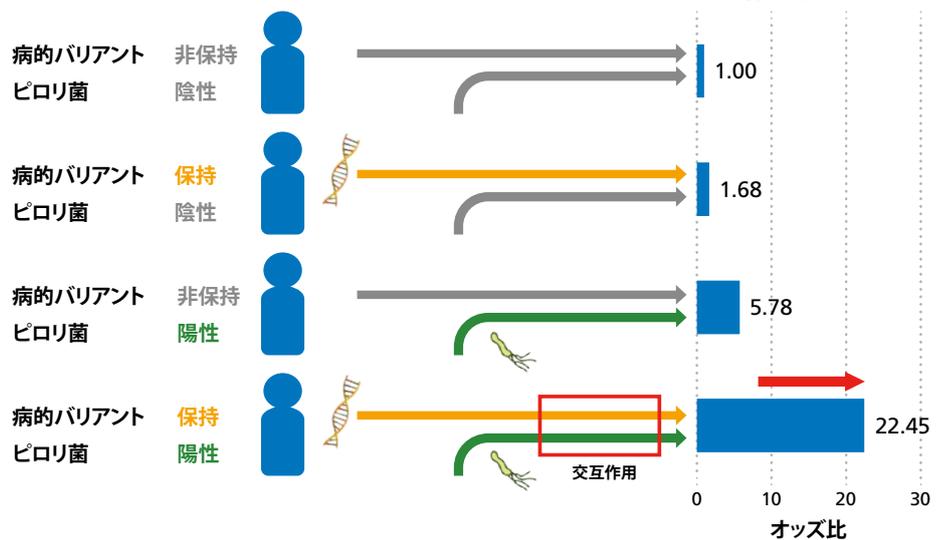
この9個の遺伝子別に病的バリエーション保持者が胃がんと診断された年齢を見ると、中央値が50歳未満と若くして診断される場合がある一方で、いずれの病的バリエーションも持たない胃がん患者の診断年齢と変わらない場合もあり、遺伝要因があっても、若くして診断されるとは限らないことが示された。

続いて、環境要因や生活習慣の詳細な記述があるHERPACCのデータを用いて遺伝要因と環境要因の組み合わせによるリスクの変化を評価した。病的バリエーションの有無とピロリ菌感染の有無の組み合わせで胃がんリスクを評価したところ、DNA二本鎖の双方に起こった切断を修復する機能に関わる4個の遺伝子のいずれかに病的バリエーションを有し、さらにピロリ菌に感染している場合、両方ともない場合に比べて、リスクが約22倍に高まることが分かった。病的バリエーションとピロリ菌感染が単独で生じた場合のリスクを足し合わせたときよりも大きなリスクとなり、それぞれの因子が互いのリスクを高め合うことが明

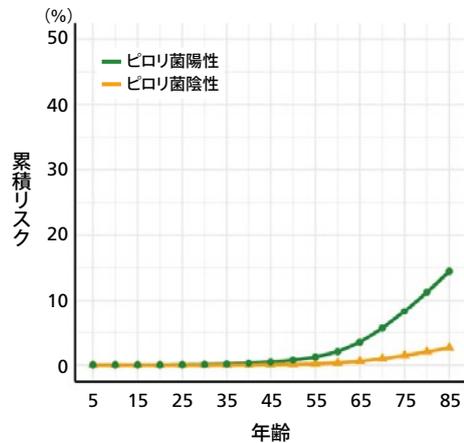
図1

病的バリエントとピロリ菌感染情報を組み合わせて算出した胃がんリスク

オッズ比は、ある事象の起こりやすさについて示す統計学的尺度の一つ。ここでは上から2段目・3段目・4段目それぞれが、1段目と比較して疾患リスクが何倍高まるかを表す。病的バリエント保持のみの場合（上から2段目）、ピロリ菌感染のみの場合（上から3段目）と比較して、両者が組み合わさった場合（上から4段目）に交互作用により胃がんの疾患リスクが劇的に大きくなっている。



病的バリエント非保持者



病的バリエント保持者

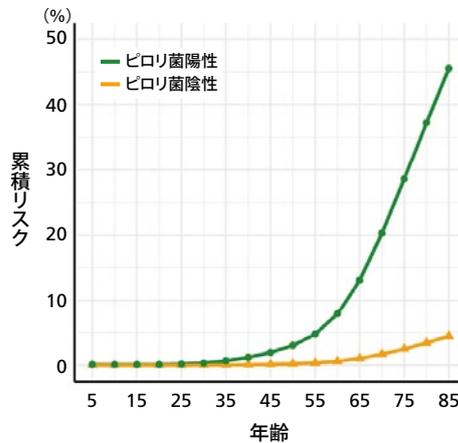


図2

病的バリエントとピロリ菌感染情報を組み合わせた胃がんの累積リスク

病的バリエント保持者が、ピロリ菌感染の影響を強く受けることを示す結果だが、一方で、病的バリエントを保持している場合はピロリ菌の除菌の効果がより大きい可能性があることも示唆している。

らかになった(図1)。

さらに、図1で示す4つのグループそれぞれにおいて、ある年齢までにどのくらいの確率で胃がんになるか(累積リスク)を、日本の人口の年齢分布と胃がんの罹患率から算出した。その結果、ピロリ菌感染がない人は、病的バリエントの有無に関わらず、85歳時点の累積リスクが5%未満だった。しかし、ピロリ菌感染がある人は、病的バリエントを持っている場合といない場合で大きな差があり、持っている場合は85歳時点の累積リスクが50%近くまで上昇することが明らかになった(図2)。

病的バリエント保持者が、ピロリ菌感染の影響を強く受けることを示す結果だが、一方で、病的バリエントを保持している場合はピロリ菌の除菌の効果がより大きい可能性があることも示唆している。

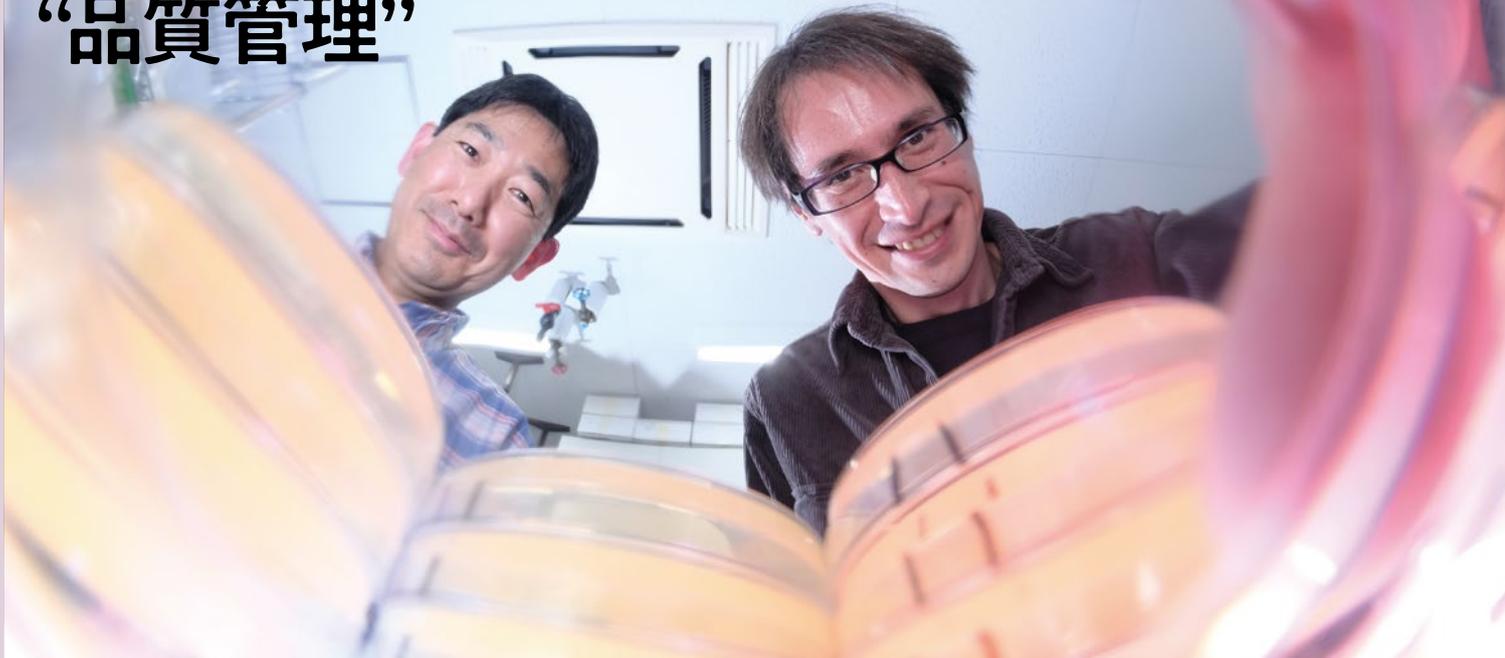
「遺伝要因に関わる事柄に新たな視点を提供することにつながれば」と話す碓井 基礎科学特別研究員。「遺伝要因という言葉は、ネガティブな印象を伴うことがあるかもしれませんが、でも、特定の環境要因の影響をなくすことで高まったリスクが低減できることが分かれば、そういった印象も軽減されるかもしれません」

マクロとミクロの視点を融合し新しい研究へ

碓井 基礎科学特別研究員が医師の道を志したきっかけは、幼い頃に身近な人ががんになったことだ。「がんを怖いと感じるのは、正体分からないという漠然とした不安が背景にあると思いました。がん患者さんと関わっていきたいと思い、がんの専門医になりました。そして、より広く、より深く問題を可視化できればと思い、研究に携わるようになりました」。医師の後期研修を終えた後、愛知県がんセンターで疫学研究に従事し、2020年に理研に入所。オーダーメイド医療実現のためのゲノム解析を専門とする基盤技術開発研究チームに加わった。

対象を集団としてマクロの視点で捉える疫学研究とミクロの視点で突き詰めるゲノム研究は、対極的とも言えるが、両者をうまく融合できたのではないかと話す。「ゲノムや免疫などの多くの専門家が集う理研の中で、疫学の視点と、医師としての視点を加えることで、新しい研究の発展に結びつくと考えています」。今後の抱負を聞くと、「病気やその要因は無数にあります。今回のような研究を通じて、よりよいがん対策を実現し、医療や社会に貢献したい」と力強く結んだ。

神経疾患の鍵を握る細胞の “品質管理”



脳神経科学研究センター タンパク質構造疾患研究チーム

田中 元雅 (タナカ・モトマサ)
チームリーダー

遠藤 良 (エンドウ・リョウ)
上級研究員

細胞の中では、遺伝情報を持つメッセンジャーRNA (mRNA) がリボソームで翻訳され、タンパク質がつくられる。時にはその過程で異常なタンパク質ができることもあり、それがアルツハイマー病など神経変性疾患の原因になることが知られている。理研の研究チームは、リボソーム上で翻訳最中にある未完全なタンパク質に対する品質管理の仕組みを調べ、マウスの神経細胞を使って、その品質管理の機能不全が認知障害や発達障害の原因になり得ることを明らかにした。

異常タンパク質によって起こる病気

アルツハイマー病やパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症

(ALS) などの神経変性疾患では、脳内の神経細胞の変性や細胞死が見られるが、それは、異常なタンパク質が神経細胞内に蓄積するために起こると考えられている。タンパク質はいったん異常な形になると周囲のタンパク質を巻き込んで固まりになり(凝集)、それによって神経細胞が機能できなくなる。最近ではその治療に、異常なタンパク質を取り除く薬も使われ始めた。そうしたタンパク質の形や機能をテーマに研究してきたのが田中 元雅 チームリーダーや遠藤 良 上級研究員たちだ。

神経変性疾患は、うつや不安症状など、精神障害を伴うことが多い。一方、神経変性を伴わない認知障害や発達障害などの場合にも、時には異常なタンパク質の凝集が見られることが、田中チームリーダーらの研究で分かってきた。

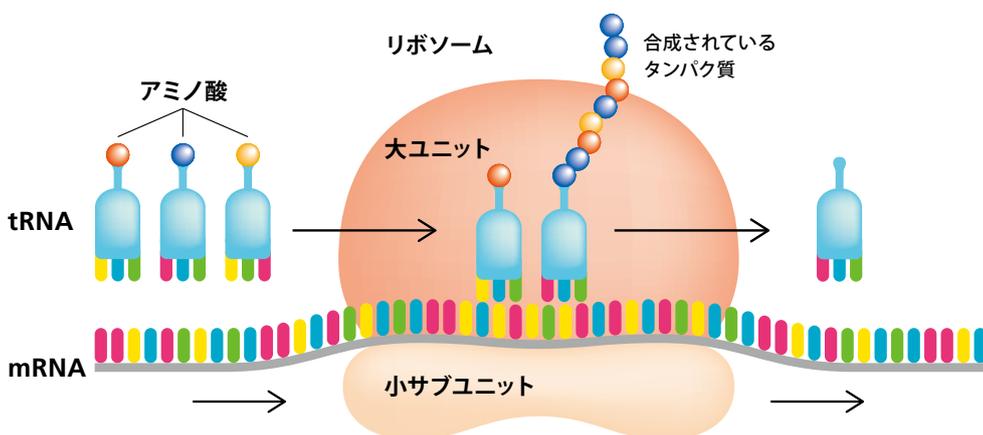


図1
リボソームにおけるタンパク質の合成

DNAの遺伝情報が転写されたmRNAはリボソームと結合する。リボソームではmRNAの情報に従い、tRNAによって運ばれるアミノ酸を用いてタンパク質を合成する。これを翻訳という。

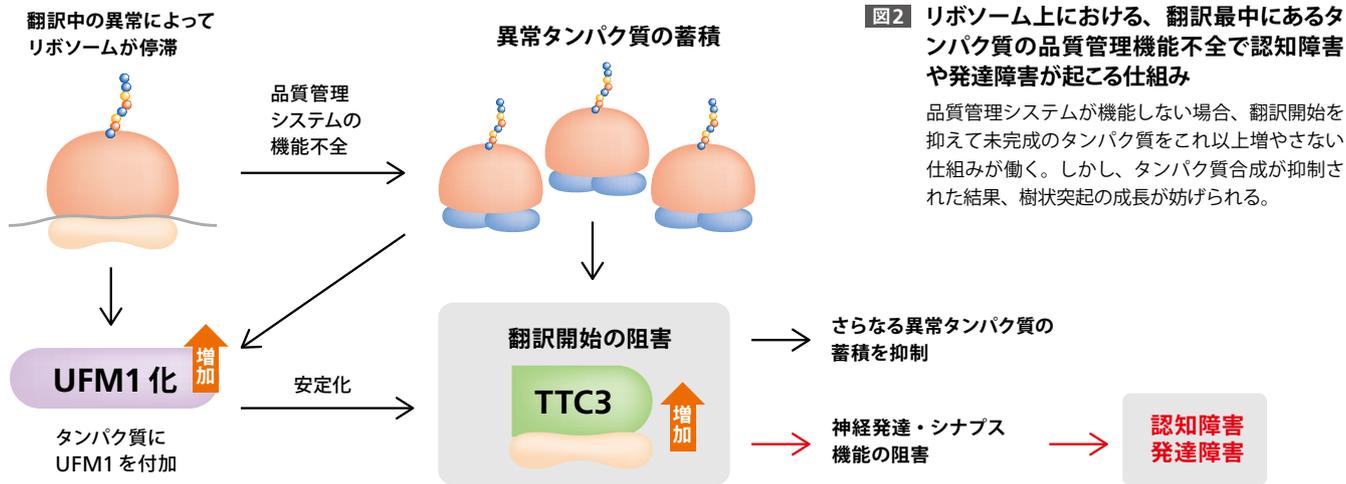


図2 リボソーム上における、翻訳最中にあるタンパク質の品質管理機能不全で認知障害や発達障害が起こる仕組み

品質管理システムが機能しない場合、翻訳開始を抑えて未完成のタンパク質をこれ以上増やさない仕組みが働く。しかし、タンパク質合成が抑制された結果、樹状突起の成長が妨げられる。

mRNAからタンパク質をつくる 翻訳過程の異常に原因が？

「合成が完成したタンパク質の異常ばかりでなく、リボソーム上で翻訳最中にあるタンパク質やその翻訳過程にも何か問題があると病気の原因になるのではないか」。最近、田中チームリーダーたちが注目しているのは、リボソームによる翻訳過程の異常と病気との関係だ。

mRNAやリボソームに異常があるとリボソーム上でのタンパク質合成が途中で停止してしまうことがある。その場合、まず異常なリボソームを感知して、未完成の短いタンパク質や不要なmRNAを分解処理しなくてはならない。細胞には本来、これを行う品質管理システムが備わっている。このシステムがうまく機能しないとALSなどの神経変性疾患や発達障害を引き起こす可能性が示唆されているが、実際に神経細胞を使った研究はほとんどなく、その詳細は不明であった。

タンパク質品質管理の機能不全を助けにいて起こること

マウスの神経細胞を使った実験で、リボソームにおけるタンパク質の品質管理システムの仕組みを丹念に探ってきたのが遠藤 上級研究員だ。「神経細胞の維持管理にとっても手間がかかるのですが、焦らずじっくり実験を続けることを心がけています」

まず、翻訳最中にあるタンパク質の品質管理を担う主要な遺伝子を欠損させたノックアウトマウスをつくり、その品質管理システムが機能しなくなった神経細胞でタンパク質の変動を調べたところ、2種類のタンパク質が大きく増えていた。一つは翻訳開始を抑制する機能が分かったタンパク質、TTC3。これが増えると結果的に未完成のタンパク質の合成が抑えられることから、そのさらなる蓄積を防ぐ役割を担っていると考えられる。もう一つのタンパク質UFM1は、TTC3の存在量の制御に関わることが分かった。

次に、神経細胞の形を観察したところ、樹状突起が通常より

も短くなっていた。樹状突起の発達が不十分だと、シナプスを介した神経細胞同士の信号伝達が正しく行われないと考えられる。続いてTTC3との関わりを調べるため、未発達な神経細胞でTTC3をノックダウンしたところ、発達不全が改善された。

つまり、翻訳最中にあるタンパク質の品質管理ができなくなった結果、未完成のタンパク質をこれ以上増加させないように神経細胞自身を守る仕組みが働く。しかし逆に、その仕組みが神経細胞の発達を阻害してしまうという皮肉な結果が見えてきたのだ(図2)。田中チームリーダーは「翻訳異常と発達障害との関係に注目している人はまだ多くない」と語るが、遠藤 上級研究員たちの研究で、両者がどうつながるのか、その道筋が浮かんできた。

さまざまな精神疾患にも関わる可能性

マウスの行動解析も、重要な情報を提供してくれる。翻訳最中にあるタンパク質の品質管理に関わる遺伝子を欠損させたノックアウトマウスは、ケージに巣の材料を入れても巣作りをしようせず、また地面から高い位置にある十字迷路に置くと、両側に壁のない不安になるような通路を歩く時間が増えるのだ。

こうした行動は発達障害の一つである自閉スペクトラム症でも見られるという。神経変性疾患ではタンパク質が凝集して蓄積する結果、神経細胞死が起こるが、発達障害では細胞死は見られない。だが、これまでの研究で、両方には共通の分子メカニズムが存在する様子が見えてきた。

自閉スペクトラム症などの発達障害、高齢化社会で注目される認知障害だけでなく、患者数の多いうつ病や統合失調症など、発症のメカニズムがほとんど解明されていない精神疾患についても、研究チームはタンパク質品質管理システムの異常との関わりがあるのではないかと関心を持っている。「品質管理の仕組みが分かったからといって、すぐに病気を治せるわけではないんです」と田中チームリーダーは言う。しかし、これらの知見はさまざまな神経・精神疾患治療につながっていく可能性もありそうだ。

「生えないはずのカビ」に刻まれた進化の歴史

岩崎 信太郎 (イワサキ・シントロウ)

開拓研究本部
岩崎RNAシステム生化学研究室
主任研究員



私たち人間の体にウイルスなどの病原体の感染を防ぐ仕組みが備わっているように、植物の体の中にもカビなどの感染を防ぐ仕組みが備わっている。岩崎 信太郎 主任研究員らは、植物の防御システムをすり抜けて感染するカビを発見。そのカビを調べたところ、ほかのカビには見られない非常に珍しい戦略で、植物の防御を崩していることが明らかになった。

アメリカに残してきた観葉植物に異変が

2016年に理研に入所する前、岩崎 主任研究員は米国カリフォルニア大学バークレー校に留学し、「翻訳」に関する研究を行っていた。翻訳とは生物が細胞内でタンパク質を合成する過程のことである。帰国することになり、研究材料として使っていた「アグラリア オドラータ (以下、アグラリア。和名：樹蘭)」という観葉植物の処分に悩んだ。日本に持ち帰るには検疫で苦勞するし、廃棄するのも忍びない。そこで研究室の同僚に植物の世話を頼んで帰国した。

帰国して数カ月が経ったころ、その同僚からメールが届いた。「アグラリアにカビが生えてしまった」というのだ (図1)。水の

やり過ぎが原因だと思われたが、実に奇妙な現象だった。アグラリアはカビ (糸状菌) などの菌類に対する独自の感染防御システムを持っているため、本来カビが生えないはずなのだ。

岩崎 主任研究員はひらめいた。「アグラリアの防御システムをすり抜ける“何か”をカビが持っているのではないか」。そこで同僚にそのカビを採取するように依頼したのである。

非常に珍しい“すり抜け”戦略

アグラリアは「ロカグレート」という化合物を体内につくることで、カビの感染 (寄生) を防いでいる。ロカグレートはカビが翻訳に使うタンパク質に結合して、翻訳を止める。そうすることでカビが増殖できないようにしているのだ。ところが、今回発見したカビはロカグレートが結合しないように自身のタンパク質の構造を変化させていた。つまり、アグラリアはカビの翻訳を止められなかったことにより、寄生されたのだ。

「菌類が感染防御システムをすり抜ける方法としては、植物がつくる抗菌成分を分解する戦略が一般的です。今回はそうではなく、その抗菌成分が効かないように自身のタンパク質を変



図1 アグラリアに生えたカビ

主に東南アジアに生育しており、沖縄にも自生しているアグラリア (左) とそれに生えたカビ (右 白く見える部分)。

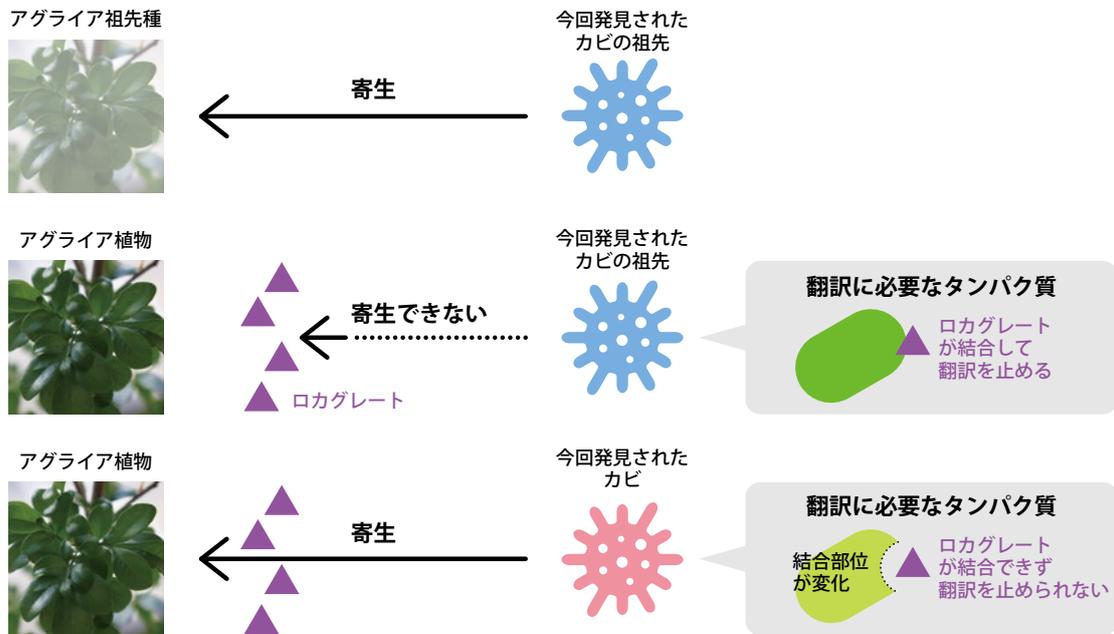


図2 感染をめぐるアグライアとカビの攻防

化させるといふものでした。これはあまり知られていない、とても珍しい戦略です。「何か」があると踏んだ岩崎 主任研究員の読みは当たっていたのだ。

今回発見したカビも、おそらくその祖先はロカグレートによって感染を阻止されていたと考えられる。しかし、いつしかロカグレートが結合できないタンパク質を持ったカビが出現し、アグライアの感染防御システムをすり抜けられるように進化したのだろう(図2)。「ここに至るまでには、植物とカビの間に長年にわたる生存競争があったはず。タンパク質のわずかな変化の中に、そういった進化の歴史が刻まれていると思うと、非常に興味深いですね」

植物の中にもともと潜んでいたのかもしれない

今回発見したカビは、漢方薬の生薬にも使われる「冬虫夏草」の仲間であることが解析によって判明した。冬虫夏草は、普段は昆虫などの体内に寄生して潜んでいるが、一定の条件がそろえば増殖し、昆虫の体外へ飛び出すほどに成長するキノコやカビなどの仲間だ。冬の間は虫なのに、夏になる(条件がそろえば)とカビが生えて草のようになると考えられていたことから、その名がついたと言われている。

アグライアに生えたカビも普段は植物の中に潜んでいて、何らかの環境変化をきっかけに植物の体から飛び出し増殖するのではないかと岩崎 主任研究員は予想している。アグライアが自生する亜熱帯から熱帯の地域では、アグライアを採食する昆虫の体内にも今回のカビが寄生している可能性がある。アグライアごと体内に取り込まれたカビが、冬虫夏草と同じように昆虫の体内に潜んでいるのかもしれないからだ。「共同研究で一緒にその謎解きに挑んでくれる、昆虫の専門家を募集中です！」

カリフォルニアで育まれたチャレンジ精神

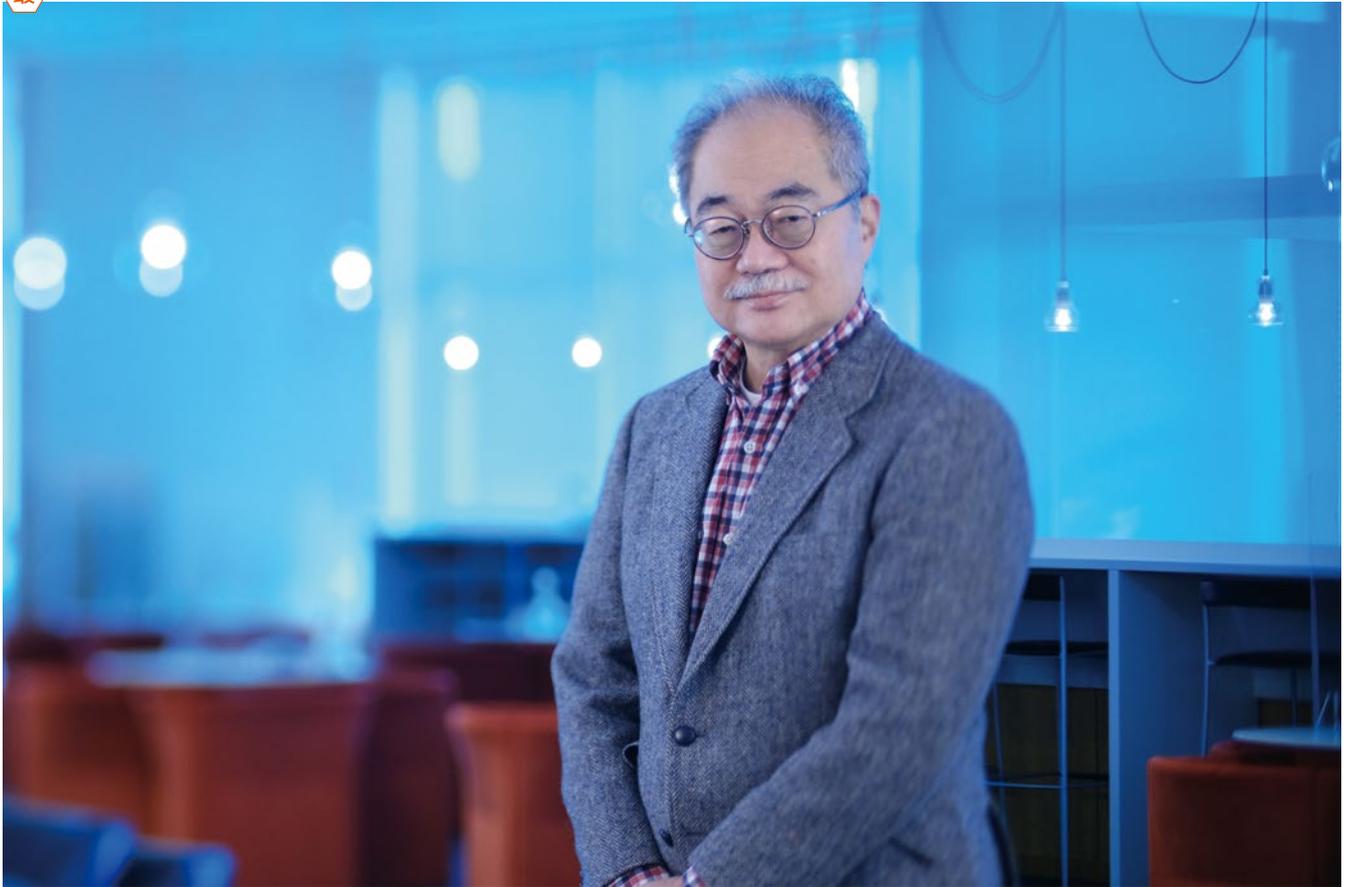
たまたま生えてしまったカビをきっかけに、生物の珍しい戦略が明らかになった。今回のストーリーを植物や菌類の専門家に話すと、決まってびっくりされるという。このような素朴な疑問に端を発する研究でうまく成果が出ることは非常にまれであり、そのような成功率の低い研究にチャレンジしたことに驚く人が多いのだ。

「勝算があつて始めたわけではなく、面白そうだからとりあえずやってみようという、気楽な感じで始めました。そういった精神は、いつもカラッとした陽気のカリフォルニアに留学したことで身についたのかもしれない」

多くの共同研究が進行中

岩崎 主任研究員は留学先で、細胞内の翻訳状況を解析するための最先端の手法「リボソームプロファイリング法」を習得した。今回の研究でもこの手法は重要な役割を果たした。日本でこの手法を実施できる数少ない研究室であることから、多くの共同研究の依頼が舞い込む。「リボソームプロファイリング法を使って翻訳状況を調べてみたいと、学会などでお声かけいただきます。ありがたいことです」

研究室では日々、新たな実験データがどんどん出てくる。それらを分析して論文にまとめたり、共同研究先とやり取りをしたりといった膨大な業務と格闘する毎日だ。今は3歳になる娘と過ごす時間が癒やしであり、活力になっているという。「毎夕、保育園に迎えに行き、娘と一緒に夜8時半頃に就寝。その代わり4時には起きて、朝の静かな時間に論文を書いたりしています」と、楽しそうに語るのだった。



大野 博司
(オオノ・ヒロシ)

生命医科学研究センター
粘膜システム研究チーム
チームリーダー

腸内細菌と 肥満・糖尿病を結ぶメカニズム

近年、テレビ番組や健康雑誌などでも腸内細菌の重要性が取り上げられるようになってきている。健康増進に貢献する働きが報告される一方で、病気と腸内細菌の関係を指摘する研究も数多くある。しかし、腸内細菌が私たちの健康に影響を及ぼす具体的な仕組みは十分に分かっていない。大野 博司 チームリーダーらは、腸内細菌の一種、FIが肥満や糖尿病を悪化させるメカニズムを明らかにし、2023年1月に発表した。

ヒト、マウス、細胞で探った 腸内細菌の役割

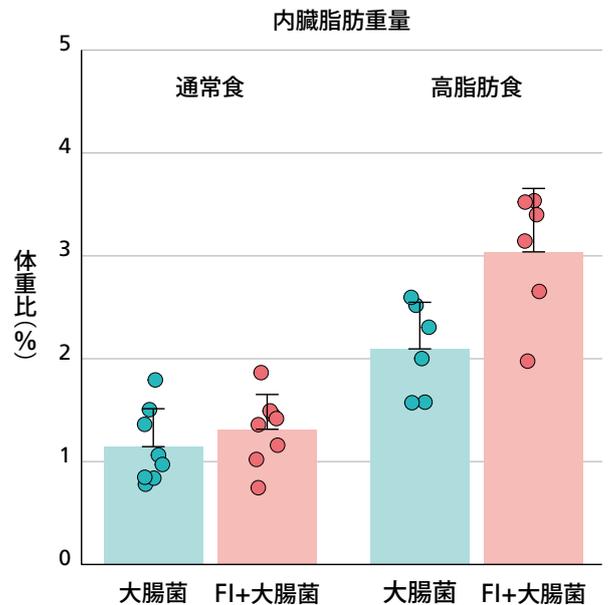
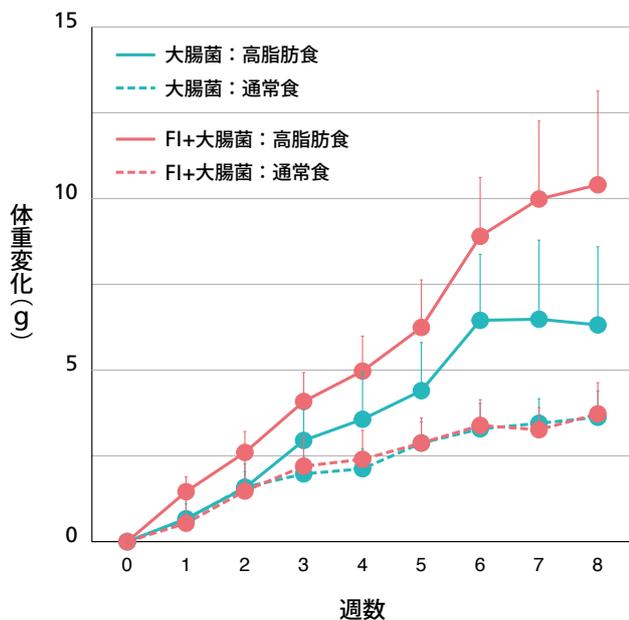
大野チームリーダーらが研究対象としたのは、高血糖・肥満マウスから分離された腸内細菌の一つ、*Fusimonas intestini* (FI) だ。糖尿病患者と健常者の双方を対象に便を調べたところ、健常者では腸内にFIが存在する比率が約38%だったのに対し、糖尿病患者では70.6%と2倍近いことが分かった。しかし、この結果だけでは、糖尿病になると腸内でこの菌が増えるのか、

それともこの菌が多いと糖尿病になるのかは分からない。

そこでマウスを使った実験で、腸内にFIを定着させたマウスに高脂肪食を与えると、FIのいないマウスに比べて、体重と内臓脂肪の重量がより増加し(図1)、血中コレステロール値が悪化、血糖値も悪化する傾向が認められた。

これらのマウスの糞便について、代謝物を網羅的に調べるメタボローム解析を行ったところ、高脂肪食を与えたFI定着マウスではエライジン酸(トランス脂肪酸の一種)やパルミチン酸(飽和脂肪酸の一種)などが増加していた。これは、ヒトにおいて健康を害する可能性があると考えられる“悪玉脂質”だ。次に、FIをさまざまな脂肪酸を含む環境で培養してみると、この場合もエライジン酸が増えることが分かった。これは、健康を害する脂肪酸を直接摂取しなくてもFIが存在するだけで、高脂肪食から悪玉脂質がつくられてしまうことを示唆している。

では、悪玉脂質はFIがいなくてもやはり害を及ぼすのだろうか。エライジン酸などの悪玉脂肪酸を過剰に産生する大腸菌を作製して無菌マウスに定着させ、高脂肪食を与えた結果、図1



【図1】FI 定着マウスにおける高脂肪食による肥満の悪化

FI定着マウスは大腸菌単独定着マウスと比較して高脂肪食投与下で体重がより増加した(左)。また、内臓脂肪の重量も増加した(右)。これらの変化は通常食投与下では見られなかった。

の高脂肪食を与えたFI定着マウスと同様に、体重の増加が大きくなり、血糖値も悪化することが分かった。

ところで、FI定着マウスの血液を調べてみると、不思議なことに血中の脂肪酸はほとんど増えていなかった。つまり、FIが産生する悪玉脂質は、血液には入らず腸内から肥満や高血糖を引き起こしている可能性がある。そこで、FI定着マウスの腸管バリア機能を調べたところ、「タイトジャンクション」に関わる遺伝子の発現が低下していた。タイトジャンクションとは、腸管の内面を構成する上皮細胞同士を密着させる分子で、細胞間の物質の透過を制限している。これにより、腸管内の細菌や細菌が産生する毒素が体内に侵入するのを防ぐ腸管バリアとして機能するのだ。

培養した腸管上皮細胞にエライジン酸を添加すると、タイトジャンクションの遺伝子発現は低下した。さらに、肥満マウスにエライジン酸を投与すると腸管バリア機能が低下し、肥満と血糖値が悪化した。以上の実験から、FIは高脂肪食を摂取した場合、悪玉脂質であるトランス脂肪酸の産生などを介して、腸管バリア機能に影響を与え、その結果、肥満や高血糖を悪化させていたことが明らかになった。

腸内細菌の研究から医療にも貢献したい

「健常者と糖尿病患者の腸内細菌を比較して、種類や数に差があることを指摘した研究報告は多いのですが、病気を引き起こすメカニズムについては十分に分かっていません。そこで動

物実験と組み合わせ、メカニズムを解明していきたい」と大野チームリーダー。その上で、臨床医と共同研究を実施し、基礎研究を医療につなげようとしている。「例えばFIを腸内から排除すると、糖尿病予防になるかもしれません。健常者でも4割の人はFIを持っているので、食生活が変わるといった状況で糖尿病予備軍になるかもしれないからです」

大野チームリーダーは、大学院に進学するまでは麻酔科医として臨床に携わっていた。「漠然と研究者になりたいと思っていましたが、『麻酔科に来れば基礎研究も臨床もできる』という誘いを受け、麻酔科に入局しました。でも人手不足で臨床に忙殺されてしまいました」と笑う。その後、千葉大学大学院の免疫学研究室で分子生物学を学び、米国留学、金沢大学教授を経て理研へ。免疫と細胞生物学をつなげる研究をしたら独自の道が開けるのではないかと考え、現在の目標を定めたという。「理研に入った2004年頃から現在に至るまで、腸内細菌とヒトなど宿主との相互作用についてオミックス(網羅的解析)による研究を進めてきました」

腸管免疫についても研究を進めたいと展望を語る。「免疫グロブリンの一つであるIgAは大部分が腸内に分泌され、腸管免疫を担っています。免疫システムには一度攻撃を受けた病原体に対する免疫記憶がありますが、IgAにこの免疫記憶があるかどうかは分かっていません。この点を明らかにしたいですね」。高齢者では腸内にIgAが少なく、大腸菌が多いのが特徴だ。しかし、老化と腸内細菌や免疫との関係は十分に分かっていない。「こうした点にも取り組みたい」と、意欲的な言葉で結んだ。



白須 賢
(シラス・ケン)

環境資源科学研究センター
植物免疫研究グループ グループディレクター
(環境資源科学研究センター 副センター長)

共生微生物で環境問題を解決

環境問題と食料問題の解決を目指す、環境資源科学研究センターのフラッグシッププロジェクト。その一つ、「共生・環境ソリューションズ」では、主に植物とそれらを取り巻く環境に生きる多様な微生物たちの共生関係を活かし、環境問題を解決する技術開発を目指している。そのプロジェクトリーダーである白須 賢 グループディレクターに、プロジェクトの目標などについて話を聞いた。

複雑な関係性をつぶさに調べる

「共生・環境ソリューションズ」では、文字通り「共生」や「環境」をテーマにした研究を行っている。その一つの取り組みが、植物と共生している微生物の種類や、それらの微生物がどのような化合物を生産しているかなどの情報を明らかにし、植物と周囲の環境の関係性を理解することだ。

「環境の研究って、とても難しいんです」と切り出した白須グループディレクター。「その環境にいる植物や微生物といった生物たちの複雑な関係性を丸ごと調べる必要がありますが、そのような技術はなかったため、世界的に研究が進んでいない

状況でした。解析技術の向上によって、ようやく研究できる時代になりました」

研究の大きな武器となるのが「次世代シーケンサー」だ(図1)。植物の根などから採ってきたサンプルを次世代シーケンサーにかけると、そこに含まれる多様な共生微生物の遺伝情報(ゲノム)を一度に大量に読むことができる。「どの植物にどんな微生物が共生しているか、そしてそれらがどんな遺伝子を持っているかは、ほとんど知られていません。次世代シーケンサーによって、それがやっと分かるようになってきました」

実際に次世代シーケンサーを使って、共生微生物のゲノムを次々と明らかにしている。「最新のシーケンサーを使うと、半分どころか70%ぐらいは種レベルで未知の微生物のゲノムが出てきます」。プロジェクトでは、さらに高性能な最新型のシーケンサーを2023年度中に導入する予定だ。

農業が環境に与える負荷を減らせるように

国連の「持続可能な開発目標(SDGs)」では、2030年までに達成すべき17の目標が設定されている。中でも「飢餓をゼロ

口に「すべての人に健康と福祉を」といった目標達成には、食料問題の解決が必須だ。共生・環境ソリューションズというプロジェクト名で、注目すべきは「ソリューションズ」、すなわち課題解決の部分だ。共生と環境に関する研究成果を、環境問題と食料問題の解決に利用することが目標だ。

共生微生物の正体を明らかにすることは、持続可能で環境負荷の少ない農業技術の開発などにつながる。「植物は、自分に必要な化合物を共生微生物につくらせています。例えば、病原体の侵入を防ぐための抗菌剤です。共生微生物がどのような化合物をつくっているかが分かれば、有用な微生物を増やすことで、植物の耐病性を上げることができるでしょう。これにより農業に頼らずにすむようになります」

微生物の中には、植物の栄養源となる窒素化合物やリン酸を植物に供給するものもある。土壌中にそれらの微生物を増やすことができれば、肥料を使わない栽培法の確立にもつながる。「植物が取り込みやすい窒素肥料を大量に使うと、窒素化合物をつくる微生物と共生する必要がなくなります。その結果、共生関係のバランスが崩れ、それらの微生物がその周辺からいなくなってしまうのです。結局は微生物の多様性が失われて、病害虫が入り込みやすくなり、土壌が荒れる原因になります。肥料に頼らない栽培法の確立は、持続的な農業を実現するために重要なのです」

ベテラン農家の技術を科学の力で実現

植物と微生物、土などを含めた環境全体の理解が深まると、高度な「土壌診断」も可能になってくる。「土の栄養分や微生物



図2 イネの微生物叢解析(メタゲノミクス解析)のためのサンプル採取

東京大学田無農場にて、イネのサンプルを採取する白須グループディレクターたち。

の状況を基に、栽培に適した農作物、そのために必要な栄養分、将来的な病気の発生確率などをシミュレーションによって予測できるようになるでしょう」(図2)

土の栄養分などの無機的情報を基にした土壌診断は、これまで行われてきた。そこに共生微生物などの有機的情報も加えることによって、より高度で正確な土壌診断が可能になると考えられている。

土壌診断は、特に日本のように一つ一つの田畑が小規模で、地域ごとに生息する微生物も違う環境でこそ、威力を発揮する。各農地で個別に土壌診断を行うことで、ローカルな微生物の能力をうまく利用した農業が可能になるからだ。「今までは、その土地のことをよく分かっているベテランの農家さんの経験と勘によって、結果的に土地の微生物の能力が発揮されてきました。環境の情報を全部データ化することで、これからは科学的にそれを実現できるのです」

微生物も研究者も多様性が大事

未知の微生物の遺伝情報を明らかにすることは、眠った宝を掘り起こすような作業だと、白須グループディレクターは言う。「植物だけでなく人類にとって有用な物質をつくり出す微生物が見つかるかもしれません。手持ちの遺伝情報の多様性を可能な限り増やすこと、これが応用研究のためにもとても重要です」

共生・環境ソリューションズが始動してから1年余り。現在は共生微生物などの情報を蓄積しており、今後はさらに参加メンバーを増やしていく予定だ。

「研究を進めるには、さまざまな人の経験や知識、つまり研究者や技術者の多様性も大事です。研究仲間をどんどん増やしていきたいですね。共生や環境の研究に、世界中のいろいろな人に参加してほしいと思っています」



図1 次世代シーケンサー

サンプル中に含まれるさまざまな生物のゲノムを決定する。最新の機種ほど、高感度かつ高速に大量の配列を読むことができる。

取材・構成：福田伊佐央／撮影：相澤正。

サイエンスのプラットフォームとしての「富岳」

松岡 聡 (マツオカ・サトシ)

計算科学研究センター センター長



2023年1月に開催されたシンポジウム『『富岳』EXPANDS ～可能性を拡張する～』。その中で松岡 聡 センター長は「スーパーコンピュータ『富岳』の上にサイエンスのためのプラットフォーム(基盤)が構築されたことが『富岳』の最大の成果」と述べ、その成果を社会に拡張するために、これまで進めてきた『『富岳』のクラウド化』に加え、「クラウドの『富岳』化」を行うと発表した。発表の背景を松岡センター長に聞いた。

3年余りで誕生した数々のプラットフォーム

「私は、2010年の構想段階から文部科学省の作業部会などに参画していて*1、『富岳』をサイエンスのプラットフォームにしなければならないと言い続けてきました」と松岡センター長は振り返る。そして、「プラットフォームとは、『富岳』というハードウェアだけではなく、『富岳』の上で動くソフトウェアや研究のために集めたデータ、さまざまなノウハウなどが一体になったものことです。防災、創薬、ものづくり、気象などの分野ごとにプラットフォームをつくれば、その分野の研究者がみんな使いに来る。すると、研究で生まれたソリューションやデータを学習したAIなどの成果が、知識としてどんどんそこに集約される。その結果、ブレークスルーをもたらすことができるのです」と、その意図を説明する。

2020年4月、開発・整備中だった「富岳」は、新型コロナウイルス感染防止対策のため、試行的利用を開始。2021年3月

の完成・本格稼働開始を経て、この3年余りの間に、社会の要請に応える数多くの分野のプラットフォームが次々と構築された。その例は、新型コロナ対策では飛沫シミュレーション(図1)や治療薬候補の探索、経済・社会への影響予測など。ほかにも次世代太陽電池、洋上風力発電、線状降水帯予測、心臓シミュレータなど、枚挙にいとまがない。

デジタルツインを着々と実現

「富岳」がプラットフォームになるためには、ハードウェアが出来上がったときにすぐソフトウェアが動く必要がある。このため、開発が始まる前の2013年、文部科学省の調査研究*2の中で、研究者コミュニティが一堂に会してどのようなソフトウェアが必要かを議論し、報告書にまとめた。これが、ハードウェアとソフトウェアを同時に設計する「コデザイン」という開発手法に反映された。

「だからこそ、新型コロナ対策のための試行的利用の段階でも『富岳』はすぐに成果を上げることができたのです。例えば、自動車開発などの産業用プラットフォームには、自動車の周りの空気の流れをシミュレーションするソフトウェアの準備ができていた。飛沫シミュレーションは、それを応用することで、すぐさま実行に至りました」と松岡センター長は説明する。

飛沫シミュレーションは「デジタルツイン」の好例でもある。「ツイン」とは双子のことで、デジタルツインとは、現実世界から収集したデータを使い、コンピュータの中に現実世界のコピー

図1 「富岳」でシミュレーションした飛沫の広がり方の違い

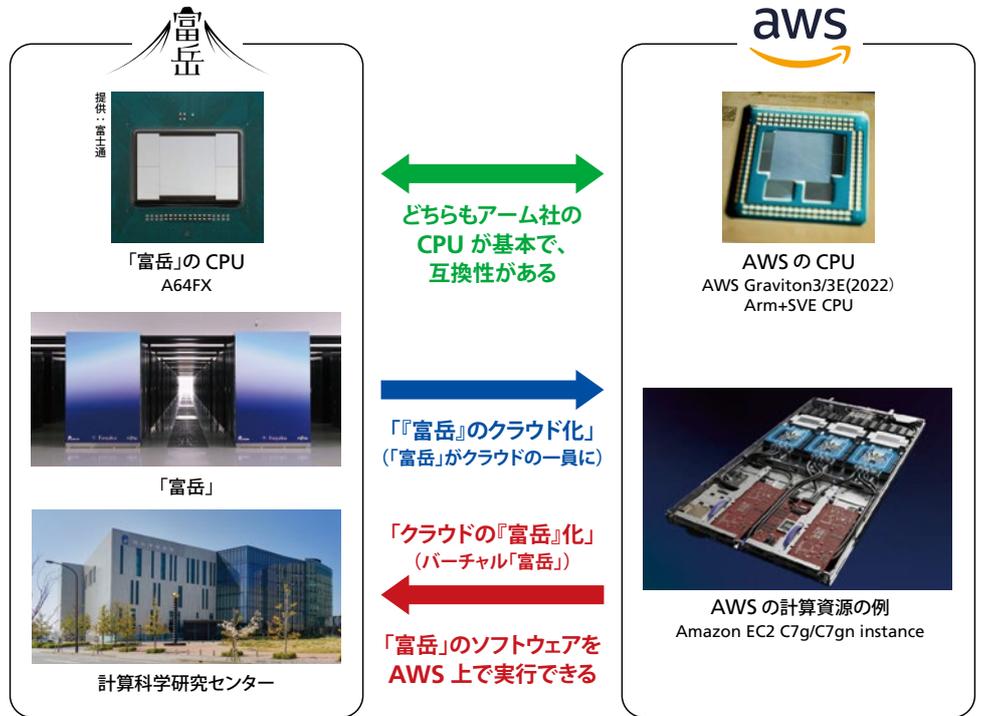
一般的な会話、強い咳などでの、飛沫の量と広がり方の違いを明らかにした。これにより、コロナ禍の中で、マスクの素材の違いによって飛沫を遮る効果に違いがあることを広く社会に示した。

動画「飛沫の広がり方のシミュレーション」(15秒)より
<https://www.youtube.com/watch?v=fzOxyt6wBgU>
 提供: 理研、豊橋技術科学大学、神戸大学 協力: 京都工芸繊維大学、大阪大学



図2 「富岳」のクラウド化とクラウドの「富岳」化

「富岳」は当初からクラウドとの接続体制を整えていた（「富岳」のクラウド化）。これにより、AWSなどに置かれたデータをスムーズに取り込める。クラウドの「富岳」化では、AWSが「富岳」のCPU（中央演算装置）と互換性のあるCPUを用いてクラウド上に計算資源を用意する。これにより、現在、「富岳」でしか実行できないソフトウェアをAWSでも実行できるようになる。つまり、AWS上に「バーチャル「富岳」」ができる。企業は最先端の研究開発を「富岳」で行い、その成果を生かした製品開発をAWS上で行うといったすみ分けも可能になる。



をつくる技術を指す。コピーの世界では、現実には行えない実験が可能になるため、さまざまな課題の解決法を見いだすのに役立つと期待されている。「飛沫シミュレーションでは、オフィスやタクシー車両などの環境を『富岳』に取り込むために、大学や産業界などさまざまな機関と連携し、レーザーを使ってオフィス空間のサイズを測ったり、車両の詳細なCADデータの提供を受けたりしました。その環境で飛沫がどのように拡散するかをシミュレーションし、結果を可視化したのです。これだけのことができるプラットフォームを構築したことで、デジタルツインが可能になり、感染対策に役立つ情報を提供できたのだ。

「富岳」はすでにクラウドの一員

もちろん、「富岳」以前にもスーパーコンピュータ「京」をはじめとするスパコンでシミュレーションは行われてきた。違いはどこにあるのだろうか。「一つは『富岳』になって計算能力はるかに高くなったことです。例えば『京』では、ある条件で1回だけシミュレーションを行っていたところを、『富岳』では条件を変えて100回、1,000回と行えます。実験を繰り返すのと同じことができるようになったのです。もう一つは、『京』よりもさらに汎用性が高まったことです。さまざまなソフトウェアが動くので、それらを組み合わせて使うことが可能になりました」

さらなる違いは、「富岳」ではクラウド化が実現されたことだ。クラウドとは、インターネットに接続されたコンピュータやストレージなどのリソースを、ユーザーが必要に応じて使える仕組みのことだ。「京」ではクラウドとの接続性が不十分だったが、デジタルツインを実現するにはクラウドに置かれたデータを取り込むことも必要になる。そこで「富岳」では、クラウドとのデータ交換をスムーズに行える仕組みを開発時から整えた。この『富岳』のクラウド化により、「富岳」上にデジタルツインを実現できるプラットフォームが誕生した。

“バーチャル「富岳」”ができる

シンポジウムでは、これと対となる「クラウドの『富岳』化」という新たな戦略が発表された。「これは『富岳』上に構築したプラットフォームをクラウド上に広げていくことです」と松岡センター長。具体的には、アマゾンが提供しているAWSというクラウドを「富岳」化する（図2）。背景には、「富岳」が常にフル稼働していることがある。より多くの成果を上げるには計算資源を外部に求める必要があるのだ。また、「富岳」の成果は原則として公開されるため、企業は独自の研究開発を秘密裏に進めることは難しいが、AWSでは成果非公開の利用も可能とする計画がある。そうなれば、これまで「富岳」の利用に二の足を踏んでいた企業などにも利用層が広がることだろう。

一方、2006年に他社に先駆けてサービスを開始して以来、世界で最も包括的かつ幅広く採用されているクラウドサービスのAWSが、理研という公の機関のスパコンとの連携に乗り出したのは、「富岳」のソフトウェアに魅力があるからだ。「ただし、『富岳』のソフトウェアをうまく動かすには『富岳』と同様の計算環境が必要です。その点、AWSは我々のCPUと互換性のあるCPUを開発し有しています」と、松岡センター長は語る。それ故に、連携する価値が「富岳」にはあるのだ。「まずは、成功例をいくつか出すことが大事。そこからどんどん展開していきたいですね」。サイエンスのプラットフォームとしての「富岳」は確実にEXPANDS（拡張）していくことだろう。

※1 2010年より戦略的高性能計算システム開発に関するワークショップ(SDHPC)、2011年より文部科学省研究振興局長の諮問会議「HPCI 計画推進委員会」の下に組織されたアプリケーション作業部会とコンピュータアーキテクチャ・コンパイラ・システムソフトウェア作業部会に参画。当時は東京工業大学学術国際情報センター教授。

※2 2012年より文部科学省「将来のHPCIシステムのあり方の調査研究(FS)」が発足し、システム設計分野(3課題)とアプリケーションソフトウェア分野による検討が行われた。当時、東京工業大学学術国際情報センター教授だった松岡は「アプリケーション分野から見た将来の HPCI システムのあり方の調査研究」に参画し、計算科学研究ロードマップ白書の作成に携わった。

早く、正確に！ 手法の改良につながった 解析の日々

熊石 妃恵 (クマイシ・キエ)

バイオリソース研究センター
植物-微生物共生研究開発チーム
テクニカルスタッフⅡ



バイオリソース研究センターでは多くのテクニカルスタッフが技術支援を行い、研究活動に幅広く貢献している。その一人が、「微生物に着目しながら農業の発展に貢献したい」と願う植物-微生物共生研究開発チームの熊石 妃恵 テクニカルスタッフⅡ。仕事に向き合う姿勢や初めての論文執筆の体験などについて話を聞いた。

テクニカルスタッフを志したきっかけ

研究職を目指すようになったのは、小学生の頃に見たテレビドラマがきっかけだ。「家庭菜園が好きな高校生が植物の品種改良技術を知る場面があり、同時に私も農業や生物学に興味を持ちました」。専門学校に進学し、卒業研究の一貫で理研の植物免疫研究グループに研修生として在籍。そこで実験指導を受けた体験が大きく影響し、技術的支援により研究現場を支えようと決心した。現在の研究室が始動するタイミングで市橋 泰範チームリーダーから誘いを受け、テクニカルスタッフとして着任した。

研究結果の成否を握るデータ解析

所属する研究室では植物、微生物、土壌の関係性をオミックス解析で明らかにし、農業現場を仮想空間で再現するためのデ

ジタルツイン開発を行っている。大学や農業総合センターからさまざまな植物の葉や根、土壌が大量に届く。熊石テクニカルスタッフⅡは主にダイズのサンプルについて、葉でどんな遺伝子が発現しているか、根の内部や根圏土壌にどのような微生物がいるのかを解析する業務を担当している。

各地から送られてくるサンプルは、その時期のその土地における農作物や共生微生物の状態を知るための貴重なものばかりだ。「予備のサンプルがないものもありますし、DNAの抽出方法や分析装置の扱い方によって、得られるデータ量や質にばらつきがはっきりと出てしまいます。正確なデータが出せるよう、一つ一つ集中して作業に当たっています」

データには正確性だけでなく、データを出す早さも求められる。「大学や企業との共同研究では、先方の研究機関が出したデータと統合して解析します。私たちが出すデータを待っている人がいるため、日頃から良いデータを早く出せるように心がけています」

初めての論文執筆にも挑戦

2022年11月、熊石テクニカルスタッフⅡが筆頭著者となった論文が学術雑誌『サイエンティフィック・リポーツ』に掲載された。論文では、植物の根や土壌に含まれる微生物のDNAを抽出して解析する手法改良に成功したことを報告した。「英語で論文を書き、投稿するのは初めての経験でした。日々の業務の合間に執筆作業を行い、数年がかりでようやく掲載されました。研究室の皆さんからお祝いしてもらったときには、本当に嬉しかったです」

テクニカルスタッフが論文を執筆するのは異例だ。日々の解析業務を通じた研究への貢献と投稿した論文などが評価され、所内で若手を表彰する桜舞賞(技術奨励賞)も受賞した。

「私は理研のような国の研究機関の存在やテクニカルスタッフという職業があることを、高校生まで知りませんでした。研究活動に貢献できる仕事は研究者以外にもたくさんあります。少しでも興味を持ってくれた中高生は、研究所の施設公開などのイベントに気軽に参加してほしいですね」



図1 花が咲く前のダイズ

鳥取大学乾燥地研究センターの砂地圃場で人工的に干ばつ環境をつくり、多くのダイズ品種を用いた栽培試験の様子。核酸の分解を防ぐため素早くサンプル回収を行う必要がある。

私の
科学道

蔡兆申
ツァイ ツァオシェン
量子コンピュータ研究センター
超伝導量子シミュレーション研究チーム
チームリーダー



気付いたら 量子ビットができていた

1999年、量子コンピュータの演算素子「超伝導量子ビット」の開発に世界で初めて成功。それは蔡兆申チームリーダーが、中村泰信センター長(量子コンピュータ研究センター)らとともに成し遂げた大きな成果だ。量子現象に魅せられ、ジョセフソン接合素子を追究してきた科学道を聞いた。

建築学から物理学へ

台湾で生まれ、父が外交官だったので小学校時代は5年生まで東京で暮らしました。当時は子ども向け科学雑誌を夢中で読んでいました。特に空間や時間についての記事が好きでしたね。高校は再び東京で過ごし、その後、米国のカリフォルニア大学バークレー校に進みました。科学だけでなくアートにも興味があったので、建築家になろうと考えていました。けれども自分が良いと思うものを貫き通せないことに飽き足らなくなり、3年生で専門を選ぶときに、物理学科に進路を変えました。

ジョセフソン接合素子との遭遇

バークレー校では、成績が良いと4年生で研究室に所属できます。レーザーの

発明者、チャールズ・タウンズ教授の研究室に入り、ジョセフソン接合素子(以下、ジョセフソン素子)に出会いました。ジョセフソン接合とは、二つの超伝導体の間に絶縁体を挟んだ接合です。担当したのは、ある天文台から依頼を受けていた、マイクロ波の受信部に使うジョセフソン素子の製作です。手を動かして楽しかった。僕は本来、実験屋ですね。

大学院はニューヨーク州立大学ストーニーブルック校に進み、ジョセフソン素子を使って時空の歪みの測定をしました。一般相対論では時空は歪んでいて、重力が強いほど、つまり地面に近いほど時空の歪みは強く、時間の進みは遅くなります。高低差7cmの2個のジョセフソン素子に同一のマイクロ波を当てると、時空の歪みによって波長にズレが生じ、発生する電圧に差ができます。10⁻²⁰の精度で時空の歪みの測定に成功しました。40年前ですが、今の最先端の時計を使う測定精度と変わりません。

電子1個の制御から量子ビットへ

学位取得後、IBMに応募しましたが、ジョセフソン素子のコンピュータ分野にはもう人は採らないと言われ、成り行き

で1983年10月に株式会社日本電気(NEC)に入りました。そこで「次世代コンピュータを考えると、電子を1個ずつ制御できるようにする「単電子素子」の開発にジョセフソン素子で挑んだのです。

金属が超伝導状態になると全電子が対をつくります。各対の制御法を考え、対1個の有無で「0」と「1」を表す単電子素子を開発しました。この単電子素子でいろいろな量子現象を生じさせることができると考え、1と0の状態を重ね合わせて0と1の間を振動させたところ、重ね合わせ状態の生成と読み出しに成功しました。これが「超伝導量子ビット」の誕生でした。

今狙っているものの一つは、素子の配線です。量子コンピュータでは、各量子ビットに時間差でマイクロ波を送るので、多数の配線が必要で3次元になっています。でも従来の平面配線のほうが設計も製作も楽です。そこで3次元と等価な平面配線を追究し提案しています。このあたりに建築学が生きているのかもしれない。建築も趣味として2年に1軒くらいのペースで設計してきました。物理も建築も楽しんでいますね。

ボッチャ流儀で

小林 空究 (コバヤシ・クク)

筑波事業所 バイオリソース研究推進室 主査

難病と闘いながら斬新な宇宙論を発表し続けた理論物理学者スティーブン・ホーキング博士。車椅子で宇宙を語る彼の存在が子ども時代の私の記憶に色濃く残る。

年月を経て、私はボッチャに出会った。パラリンピック種目の一つなのだがご存じだろうか。この機にご紹介したい。ほとんどのパラ競技が健常者の競技ルールを改定したものであるのに対し、ボッチャは重度脳性麻痺者および四肢重度機能障害者のために考案され、発展してきた。多くのパラ選手は中途障害者であるが、ボッチャ選手の多くは生まれながらにして障害を持っている。全員が車椅子、しかも電動式で100kg以上ある大型のものも多い。健常者がけん引する競技ではないという点でも異色なのがこのボッチャだ。

前々職にて出会ったボッチャだが、8年近く離れていた。新たな地で再会。障害者が集うボッチャの練習会に時折顔を出すようになった。出会いの時からボッチャファンであるものの、実際にプレーしてみるとさらに面白く奥が深い。ジャックボールと呼ばれる目標球に向かって手持ちボールを投球し、どれだけ近づけられるかを競う。ボールを寄せたり、はじいたり、乗せたり、置いて壁をつくったり。上級者だと止まりやすい柔らかいボール、転がりやすい固いボールなど、複数の球種を使い分けながらプレーする。技術と戦略を駆使して競う超頭脳競技である。障害が重く投球できないクラスではランプと呼ばれるボールを放つためのスロープを使用する。両手足欠損の選手もいる。手でボールを転がせない場合には頭に装着してボールを押すヘッドポインターを使う。

あるヘッドポインターの少年が言っていた。ボッチャに出会うまで僕ができるスポーツがあるなんて夢にも思わなかった、と。ボッチャを通して知る世界に心揺さぶられる。私の二人の子どもにもこれを伝えたいと0歳の時からボッチャの練習や大会に連れて行った。ひそかにボッチャの英才教育をしているのだ。3歳と6歳になった息子たちは障害



筆者近影



ボッチャに親しむ子どもたち。わが家の“英才教育”は順調だ。

へのバイアスなく車椅子を使用する友人の膝に乗る。皆に囲まれボッチャに親しんでいるのを見て、しめしめとひとりほくそ笑む。

ボッチャから多くのことを学んだ。その一つが、自分の持てるものを生かす大切さである。スポーツでは基本とされる投球フォームがあるものだが、ボッチャにはない。今持ち合わせる機能を生かして自分の形を模索する。こうあるべきという決まりは何もない。足りないかと嘆く必要もない。己と向き合い、自身を最大限に生かす工夫、努力を続けていくことがボッチャだ。最高のパフォーマンスは自分の特徴や性質を生かした時に発揮される。

ホーキング博士が残した言葉を思い出す。「人は、人生が公平ではないことを悟れるぐらいに成長しなくてはならない。そしてただ、自分の置かれた状況のなかで最善を尽くすべきだ」

私もボッチャ流儀でベストを尽くそうと思う。

最新記事はウェブサイトでご覧いただけます。

『RIKEN NEWS』は、理研の研究の最前線や研究者の人物像に迫るウェブコンテンツ「クローズアップ科学道」を再収録した季刊誌です。最新記事は理研ウェブサイトにて随時更新中。ぜひご覧ください。



www.riken.jp/pr/closeup/

理研の活動をご支援ください。

理研の研究の充実、さらなる発展は、法人や個人の皆さまからのご寄附で支えられています。

問い合わせ先 外部資金室 寄附金担当

kifu-info@riken.jp www.riken.jp/support/

