

研究最前線「脳のエネルギー不足が精神疾患に関係する」より

02 研究最前線

## 脳のエネルギー不足が 精神疾患に関係する

06 研究最前線

## GENESISで創薬が変わる

10 特集

## 独創的な研究を ものづくりで支える

12 FACE

メタボローム解析から  
「未知」をなくす研究者

13 私の「科学道100冊」

科学者として仕事をするということ

14 海外事務所から

1周年を迎えた理研 欧州事務所

15 TOPICS

- ・国際周期表年2019閉幕
- ・新研究室主宰者の紹介

16 原酒

わが家のマイ加速器

現在の統合失調症の治療薬は、神経伝達物質の受容体を阻害するものが中心だが、その効果には限界があり、根本的な治療法の開発が望まれている。脳神経科学研究センター 分子精神遺伝研究チームの吉川武男チームリーダー（TL）らは、統合失調症の治療に向け、「脳のエネルギー不足」という新しい切り口を提示した。吉川TLらの最新研究を紹介しよう。

# 脳のエネルギー不足が精神疾患に関係する

## ■ ゲノムからタンパク質・代謝物へ

統合失調症は、100人に1人ほどの割合で発症する、比較的頻度の高い精神疾患だ。多くは思春期に症状が表れ、適切な治療を受けられないと、生涯にわたり生活の質が損なわれる可能性が高い。また、統合失調症は単一の疾患というより、ほかの病名との境界がはっきりしないスペクトラムの要素が強い。

現在使われている治療薬は、興奮や快楽に関係する神経伝達物質であるドーパミンの受容体（D2受容体）をブロックするものが中心だ。しかし「副作用に悩まされる人が多く、約3割の患者さんはその薬も効かない状態です」と吉川TLは指摘する。統合失調症は、興奮状態や幻覚・妄想などの陽性症状が表れる急性期の後、意欲が低下し引きこも

り傾向となる陰性症状が表れることが多い。症状が長引くにつれて認知機能障害が進行する。

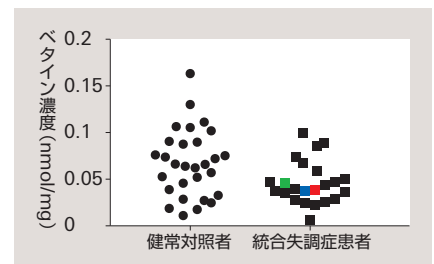
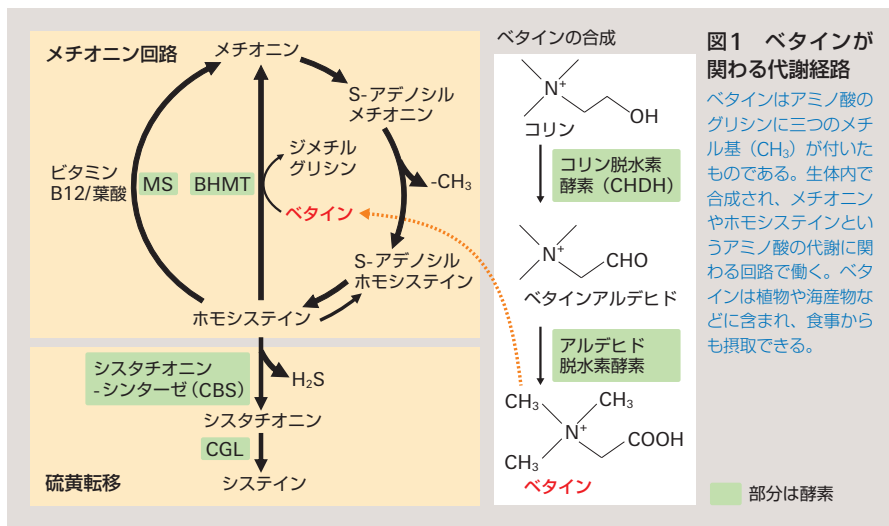
「D2受容体をブロックする薬は、急性期には効いたとしても、陰性症状や認知機能障害には効きません。根本的な治療には、これまでとはまったく異なる作用を持つ薬が望まれているのです」

しかし、統合失調症の新しい治療薬の開発はうまく進んでいないのが実情だ。どのような原理に基づき、何を標的に薬を開発すればいいのか分からないからだ。統合失調症に限らず、そもそも精神疾患の原因解明は不十分で、根本的な治療薬は一つも開発されていない。

原因の分からない疾患は、ゲノム（全遺伝情報）の解析からアプローチするのが常道だ。吉川TLは1999年に理研に

チームを立ち上げ、ゲノム解析により統合失調症の原因を探る研究を進めた。ゲノムはDNAにある4種類の塩基の並び方（塩基配列）で書かれた遺伝情報であり、それをもとにタンパク質がつくられる。21世紀に入り、ヒトゲノムの塩基配列の解読が進み、個人ごとの配列の違いも分かってきた。

当時、多くの研究者が、配列の個人差が特定のタンパク質の発現量や機能に違いをもたらす、統合失調症のなりやすさにも大きな影響を与えている可能性があると考えた。そこでたくさんのサンプルを集めて、ゲノムを解析する大規模な研究が行われた。その結果、統合失調症と関係する配列の個人差が多数見つかったのだが、それぞれの配列が与える影響は、いずれもごくわずかだった。また、現在の治療薬の主な標的であるD2受容体タンパク質に関係した配列の個人差もほとんど検出されなかった。



**図2 ヒト死後脳のベタイン含有量とカルボニルストレス**  
 統合失調症の患者の脳内ではベタイン濃度が低下している。同時に、カルボニルストレスが進行している一群（青・緑・赤）も見られた。



**吉川武男** (よしかわ・たけお)

脳神経科学研究センター  
分子精神遺伝研究チーム  
チームリーダー

1955年、千葉県生まれ。医学博士。大阪大学医学部卒業。東京医科歯科大学医学部精神神経科 医員。岡崎国立共同研究機構生理学研究所 助手、米国立精神保健研究所 客員研究員、東京医科歯科大学医学部精神科 講師などを経て、1999年、理研脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム チームリーダー。2018年より現職。



「ゲノム解析だけでは、新しい治療薬を開発するための原理を見つけることは難しいと分かったのです。統合失調症のなりやすさは、ゲノムだけで決まるのではなく、胎内でのウイルス感染や心理社会的ストレスを含む環境要因とゲノムが相互作用して、体内でつくられるタンパク質や代謝物の機能や量が変わることが大きく影響しているのでしょう。ゲノムよりも、それらの事象に焦点を当てた方が治療戦略を立てる上で有効ではないか。そう考えた私たちは、タンパク質や代謝物を解析するという別のアプローチによる研究を始めました」

■ **新しい治療薬の候補「ベタイン」**

吉川TLらは2019年、体内でつくられるベタイン（トリメチルグリシン）という代謝物が、統合失調症の一部の患者に治療効果を持つ可能性があると発表した（図1）。「これは、統合失調症の患者の血液に含まれる代謝物を網羅的に調べた結果、患者の一部でベタイン濃度が低下しているという報告をきっかけに始めた研究です。ベタインを外部から補充すれば、統合失調症の治療薬になるかもしれないと考えて実験を進めました」

吉川TLらは、薬剤を反復投与して統合失調症に似た症状を引き起こしたマウスにベタインを投与すると、症状が抑制されることを確かめた。さらに、ヒトの死後脳を調べたところ、一部の統合失調症患者の脳ではベタイン濃度が低下していた。また、ベタインが低下している統合失調症の患者の中には、同時に、脳内でAGEs（最終糖化産物）が蓄積す

るカルボニルストレス（酸化ストレスの一種）が進行している一群がいることを見いだした（図2）。

活性酸素が過剰になると、活性酸素とブドウ糖が反応してカルボニル化合物となり、それがタンパク質などに付いてAGEsができる。

血液の分析により統合失調症の患者の一部でカルボニルストレスが進んでいることが近年報告されているが、脳内でもカルボニルストレスが進行している一群がいることを明らかにしたのは、吉川TLらが初めてだ。炎症反応やそのほかの影響で活性酸素が多くなることにより、カルボニル化合物が増加すると考えられる。

「統合失調症の症状になぜベタインが効くのか、そのメカニズムは分かっていませんが、ベタインには酸化ストレスを緩和する効果があると考えられます。また興味深いことに、ベタインを低下させると細胞内のエネルギー工場であるミト

コンドリアの機能が阻害されることが報告されていますので、現在この方向からの研究も進めています」

ベタイン合成で働く酵素（CHDH：図1右）に関係する塩基配列の個人差を目印にして、ベタインが効く可能性のある患者を選別する方法を、吉川TLらは考案した。ベタインはホモシスチン尿症という疾患の治療薬としてすでに承認されており、安全性に問題はないと考えられる。

■ **カルボニル化合物が付いて機能が変わるタンパク質を特定**

カルボニルストレスと統合失調症には因果関係があるのか。「私たちはカルボニルストレスが起きるように遺伝子操作したiPS細胞を作製し、それを神経細胞に分化させ、カルボニル化合物がどのタンパク質に付いているのかを調べました。その結果、CRMP2タンパク質にカルボニル化合物が特に付きやすいことを突き止めました」

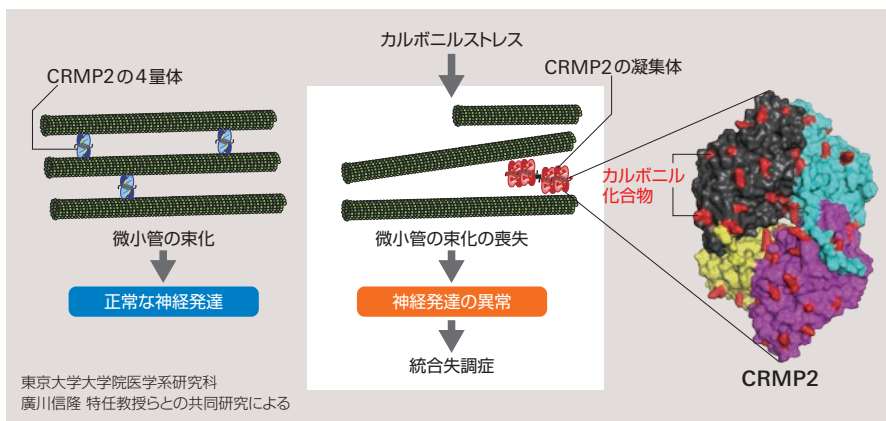


図3 カルボニルストレスによるCRMP2の機能喪失と統合失調症

CRMP2は4個一組の4量体となって微細管を束にして神経細胞の突起を伸ばす(左)。カルボニルストレスが進行すると、CRMP2に多数のカルボニル化合物が付き、それらのCRMP2がたぐさん集まって凝集体をつくり、微細管を束にする機能を失う(中央)。すると突起を伸ばせなくなって神経回路の形成が不完全となり、統合失調症の発症原因になると考えられる。

関連情報

- 2019年10月28日プレスリリース  
硫化水素の産生過剰が統合失調症に影響
- 2019年6月27日プレスリリース  
統合失調症の新しい治療薬候補の発見

神経細胞がほかの神経細胞へと突起を伸ばして神経回路をつくることで、脳は機能を発揮する。そのときCRMP2が細胞内の微小管というチューブを束ねることで突起が伸びる。「ところが、カルボニル化合物がCRMP2に付くと、それらが集まって凝集体をつくり、微小管を束ねることができなくなって突起の伸長が低下することが分かりました」(図3)

脳の発達期に受けたストレスが統合失調症発症の下地になるという「神経発達障害仮説」がある。「CRMP2は胎児期から脳でたくさんつくられます。統合失調症の患者の一部は胎児期にカルボニルストレス状態となり、CRMP2にカルボニル化合物が付くことで突起の伸長が妨げられて神経回路の形成が不完全になると、私たちは予測しています。大人の脳の働きにも、CRMP2がつけられて突起が伸びることが必要です。CRMP2にカルボニル化合物が付くのを防ぐものが、統合失調症の新しい治療薬の候補になる可能性があります」

■ 脳内の硫化水素過剰によるエネルギー不足

ベタインの研究を始める前から、吉川TLらが統合失調症との関係を見いだしていた代謝物がある。それが硫化水素だ。「何の先行研究も仮説もなしに、硫化水素に行き着いたのです」

ヒトでもマウスでも、突然、大きな音を聞くとびっくりして身構える驚愕反射を示す。しかし、大きな音(パルス)の前に、驚かない程度の小さな音(プレパルス)を聞くと、驚愕反射が抑えられる。

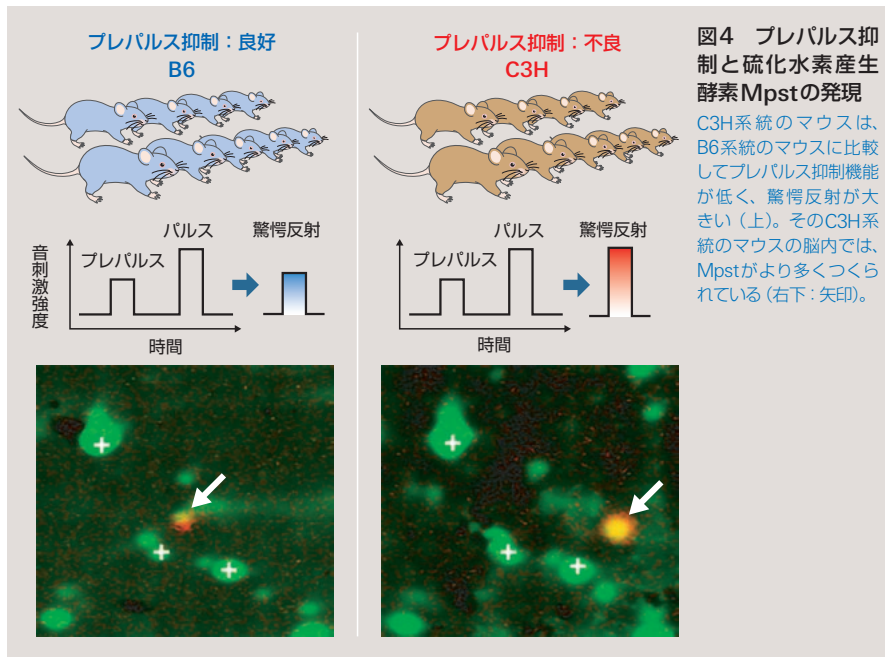


図4 プレパルス抑制と硫化水素産生酵素Mps1の発現  
C3H系統のマウスは、B6系統のマウスに比較してプレパルス抑制機能が低く、驚愕反射が大きい(上)。そのC3H系統のマウスの脳内では、Mps1がより多くつくられている(右下:矢印)。

これをプレパルス抑制と呼ぶ。精神疾患の患者では、プレパルス抑制の機能低下が見られる。

「私たちは、プレパルス抑制の機能が良好なマウス系統と、うまく働かない不良のマウス系統を見つけました。それらの脳内のタンパク質を網羅的に調べて比較したところ、プレパルス抑制が不良のマウス系統では、硫化水素を産生する酵素の一種、Mps1\*が多めにつくられていることが分かったのです」(図4)

量が多いと有毒ガスとなる硫化水素(H<sub>2</sub>S)が、動物の体内でもつくられていることが分かったのは1990年代中ごろのこと。最初に報告された硫化水素産生酵素は、ベタインの代謝にも関わる酵素CBSだ(図1左下)。硫化水素の生理作用として、抗酸化作用や血管拡張作用などがある。「しかし、硫化水素と精神疾患の関係を指摘した研究報告はありませんでした。そのため、硫化水素の研究を一時棚上げしていたのですが、ベタインやカルボニルストレスの研究を進めるうちに、タンパク質や代謝物を解析する重要性を再認識し、硫化水素の研究を再開しました」

統合失調症の患者の死後脳を調べると、MPST\*酵素の量が健常者と比較して多く、その量に比例して生前の症状が重かったことが分かった。

硫化水素をつくるMPST酵素は脳内だけでなく、頭皮の毛包細胞でもつくられている。吉川TLらが、その遺伝子の発現量を調べたところ、統合失調症患者の7割以上で増加していた。「毛包細胞におけるMPST遺伝子の発現量は、統合失調症を診断するバイオマーカーとして役立つ可能性があります」

では、硫化水素の過剰と統合失調症には因果関係があるのか。吉川TLらは、Mps1酵素が多量にできるように遺伝子进行操作したマウス(Mps1高発現マウス)を作製して、その脳内を調べた。「すると、生体のエネルギー通貨とも呼ばれるATPの濃度が下がっていました。またミトコンドリアにあってATP合成に必要な酵素(チトクロームcオキシダーゼ)の活性も低下していました」

硫化水素に含まれる硫黄は、タンパク質を構成するシステインというアミノ酸に取り込まれやすい。それによりATP合成に必要な酵素の機能が変化して、脳内のATP濃度が低下したと考えられる。

ATP濃度低下というエネルギー不足が脳で起きると何が起きるのか。脳で最もエネルギーを消費する神経細胞に、真っ先に影響が出るはずだ。Mps1高発現マウスを調べると、前頭葉において高頻度で信号を出す、思考や認知機能に重要な神経細胞(PVニューロン)の活動が低下

\*Mps1・MPST: Mps1はマウスの酵素、MPSTはヒトの酵素であることを示す。



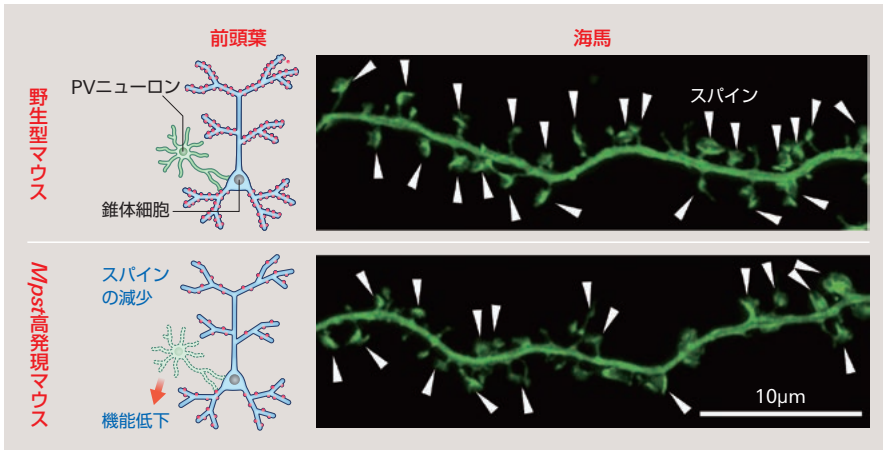


図5 *Mpst*高発現マウスにおける脳内の変化

*Mpst*高発現マウスでは、前頭葉で高頻度発火しているPVニューロンの機能低下が見られる(左)。この現象とスパイン減少が統合失調症患者で報告されている。さらに、海馬の神経細胞を調べたところ、スパインが減少していた(右)。

していることが分かった(図5左、表紙)。

また、*Mpst*高発現マウスの胎児脳から、記憶に重要な脳領域である海馬の細胞を取り出し培養して調べると、ほかの神経細胞から情報を受け取るスパインの密度が低下していることも分かった(図5右)。これも統合失調症に関する脳機能の変化だと考えられる。「なぜ、スパイン密度が低下するのかはまだ分かっていませんが、これも、硫黄がシステインに入り、スパインに必要なタンパク質の機能が変化することが原因だと予測しています。脳は硫化水素を分解する機能が低いので、硫化水素過剰の影響を特に受けやすい器官だと思います」

### ■ 脳発生期の炎症・酸化ストレスでエネルギー不足状態が生じる？

そもそも、なぜ硫化水素が過剰に産生されるようになってしまうのか。

「*MPST*の発現量に関係する塩基配列を調べても、発現量を高める配列の変異は見つかりませんでした」

そこで吉川TLらは、塩基配列は変えずに遺伝子発現のオン・オフや発現量を調整する仕組み、エピジェネティクスを調べた。プレパルス抑制が不良のマウス系統では、*Mpst*遺伝子のDNA領域にメチル基が多く付いていた。また、統合失調症の患者の死後脳では、硫化水素を産生する*CBS*遺伝子のDNA領域にメチル基が多く付いていた。これらのメチル基は、発現量を増加させる印として働く。

「このようなエピジェネティクスの変化は、脳の発達期に炎症・酸化ストレスを受けて起きると考えられます。酸化ストレスを緩和するため、還元作用のある硫化水素を産生する酵素であるMPSTやCBSをコードする遺伝子の発現量を増加させるエピジェネティックな印が付くのでしょうか(図6)。このようなエピジェネティクスの変化は、発達期の環境がその後の生涯においても続くと予測して、その環境に適応するための仕組みだと考えられます。そのため、発達期に付いた印は生涯にわたり外れにくい傾向があります」

こうして、統合失調症の患者の脳内ではMPSTやCBSが多めにつくられて硫化水素が過剰となり、エネルギーが不足する状態が続いてしまう可能性がある。「一方で、硫化水素が過剰に産生されることは、将来に脳で炎症反応が起きた際、その影響を緩和するための備えにもなっているのかもしれない。生体の防御反応には、良い面と不都合な面の二面性があるのです」と吉川TL。

MPST酵素の機能を抑える阻害剤は、統合失調症の新しい治療薬の候補となる。「私たちは、共同研究により*Mpst*高発現マウスなどを使った阻害剤の実験を始めています」

先述のベタインはミトコンドリアでつくられていて、ミトコンドリアの機能を正常に保つのに必要といわれている。従って、ベタインも脳のエネルギー問題

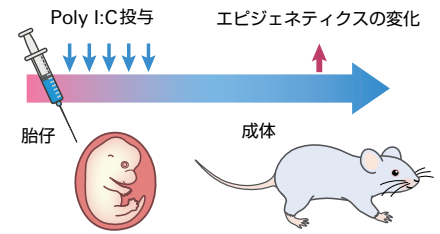


図6 脳発達期の炎症・酸化ストレスとエピジェネティクスの変化

ウイルスのRNAを模したpoly I:Cをマウス母体に投与して脳の発達期に炎症・酸化ストレスを与えると、エピジェネティクスの変化により生まれてきたマウスが成体になったとき、硫化水素を産生する酵素の遺伝子の発現が上昇する。

に関係しているのかもしれない。「ベタインの作用として、酸化ストレスだけでなく、エネルギー不足も緩和して、統合失調症の症状に治療効果をもたらすのかどうか、興味深いところです」

### ■ 精神疾患の根底に横たわる 脳のエネルギー代謝不全

「例えば糖尿病では、腎臓や視力、神経に障害が出たりするなど、さまざまな症状が表れますが、それらの根本原因は高血糖によって細い血管に起きる障害です。そのため、血糖値をターゲットに糖尿病の診断や治療ができます。精神疾患でもいろいろな症状が表れますが、それらの根底に横たわる原因を突き止めて、診断や治療へつなげたいのです」

吉川TLらは統合失調症以外の精神疾患患者の死後脳も調べて、硫化水素が過剰な例を見つけ始めている。

「統合失調症における脳内エネルギー代謝の低下は、これまでも指摘されたことがありますが、メカニズムが分からなかったので、研究が立ち消えになっていました。私は、エネルギー代謝の視点は精神疾患の理解において根本的なものであると考え始めています。そこに絡まる要素の違いによって、統合失調症や双極性障害、自閉症といった、異なる症状を示す精神疾患につながるのではないかと予測しています。それらを解き明かすためには、硫化水素の過多によりどのタンパク質の機能が変容を起こすのか、特定することが重要だと考えています」

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

「GENESIS」は、理研で開発している分子動力学シミュレーションのソフトウェアである。

原子1個1個の動きを計算できることから、

タンパク質の構造変化を調べる有力な方法としてさまざまな研究に利用され、大きな成果を上げている。

生命機能科学研究センター分子機能シミュレーション研究チームでは、

GENESISでさらに創薬に貢献することを目指し、計算手法などの開発を行っている。

スーパーコンピュータ「京」の後継機「富岳」を用いると、GENESISの性能は現在の125倍になるという。

# GENESISで創薬が変わる

## 10億もの原子の動きを計算できる

### GENESIS

「私たちは、分子動力学シミュレーションソフトウェア『GENESIS』を創薬に役立てるための研究に、数年前から力を入れています」と杉田有治チームリーダー(TL)。分子動力学シミュレーションとは、分子を構成する原子と原子の間に働く力を物理法則に基づいて求め、ニュートンの運動方程式を繰り返し解いていくことで1個1個の原子がどのように動くかを計算し、分子全体の動きを追跡する方法である。

GENESISは、杉田TLの研究チーム

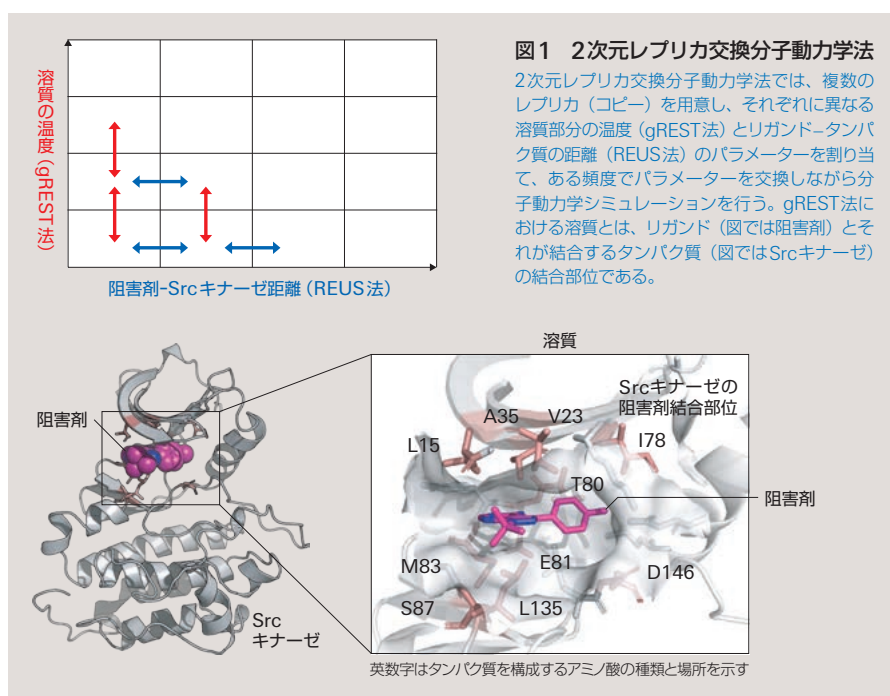
を中心に開発されてきた。「生体分子の分子動力学シミュレーションは1970年代から行われていて、優れたソフトウェアもあります。しかし、計算を数万個のCPU(中央演算処理装置)に分散して処理する『京』のような超並列コンピュータ用のソフトウェアはまだ存在していませんでした。そこで、『京』の能力を最大限に発揮できるものを新たに作るようになったのです」

2016年には、米国ミシガン州立大学のMichael Feig教授、杉田理論分子科学研究室の優 乙石 研究員(当時、現 前橋工科大学 准教授)らと共にGENESIS

を用いてマイコプラズマ・ジュニタリウムという細菌の細胞質の分子動力学シミュレーションに成功した。細菌の体積の10%程度に当たる一辺100nmの立方体について計算したもので、タンパク質や核酸などの生体高分子、アミノ酸などの代謝物、イオン、水分子など細胞質に含まれる分子の種類、濃度が反映されており、原子の数は1億個にも及ぶ。これほど多くの原子を含む分子動力学シミュレーションは不可能だとされていた。それを、「京」の約10%を長期間稼働してGENESISを使うことで、20ナノ秒間(1ナノ秒は10億分の1秒)の動きの追跡に成功したのだ。その後、米国のスパコンを用いて10億原子規模の計算にも成功している。

GENESISはオープンソースソフトウェアとして公開されており、誰でも無償で利用できる。「京」に最適化されているが、ワークステーションやクラスター計算機でも使える。「多くの人に使ってもらいたいと思い、ホームページにはマニュアルや基本的な操作を学べるチュートリアルも用意して導入しやすさも意識しています」と杉田TL。実際GENESISは、世界中で多くの人に利用され、さまざまな成果の創出に貢献している。

「生命科学の基礎研究での利用が多いようです。当初、大学や研究機関、企業などで、生命科学の基礎研究だけでなく創薬応用にも幅広く利用されること



**杉田有治** (すぎた・ゆうじ)

生命機能科学研究センター  
分子機能シミュレーション研究チーム  
チームリーダー

1969年、新潟県生まれ。博士(理学)。京都大学大学院博士課程修了。分子科学研究所助手、東京大学分子細胞生物学研究所講師を経て、2007年より理研 准主任研究員。2010年より計算科学研究機構、2011年より生命システム研究センターのチームリーダー(TL)を兼務。2012年より杉田理論分子科学研究室 主任研究員。2018年より上記と計算科学研究センター 粒子系生物物理研究チームTLを兼務。



を目指していました。しかし開発中は、多くの原子を扱えるようにする大規模化で精いっぱいでした。一段落し、製薬企業の研究者が創薬に使いたくなるような機能がGENESISには必要だと、あらためて考えるようになったのです」

## ■ タンパク質とリガンドの 結合・脱離を繰り返し見たい

現在使われている薬の多くが、病気の原因や症状に関係するタンパク質に結合し、その機能を促進したり抑制したりする分子である。特定のタンパク質に特異的に結合する分子をリガンドと呼ぶ。

近年、X線結晶構造解析、NMR(核磁気共鳴)構造解析、クライオ電子顕微鏡によって、タンパク質の立体構造が原子レベルで分かるようになってきた。その構造情報をもとに標的タンパク質に結合するリガンドを探したり、より強く結合するようにその形を変えたりするために、創薬においてコンピュータシミュレーションは欠かせないものになっている。

しかし、「タンパク質やリガンドの構造は常に動いています。ところが、従来の創薬シミュレーションでは構造を固定して計算することが多く、タンパク質とリガンドがどのような状態を経て結合するのか、よく分かっていませんでした」と、杉田TLは指摘する。

分子動力学シミュレーションを用いれば、標的タンパク質の構造変化を踏まえて結合までの状態を知ることができる。しかし、計算量が膨大になってしまうため、マイクロ秒程度(1マイクロ秒は100万分の1秒)の時間の動きしか計算でき

ない。その短い時間では、タンパク質とリガンドの結合が起きてせいぜい1回で、1回も起きないこともある。

「タンパク質とリガンドの結合はランダムに起きるため、1回ではなく多数回の結果を統計的に解析する必要があります。タンパク質とリガンドの結合と脱離を繰り返し起こし、そのときの分子の動きを追跡できるようになれば、GENESISは創薬に大きく貢献するツールになると考え、その実現を目指すことにしました」

## ■ 結合部位の構造を動かす

「GENESISには、さまざまな計算法が導入されています。その中で今回の鍵となったのが、レプリカ交換分子動力学法の一つ、gREST法です」と杉田TL。

タンパク質の構造の安定性は、それぞれの構造の自由エネルギーで決まっている。自由エネルギーが低いほど構造は安定し、変化しなくなる。安定状態になったタンパク質も、しばらくして自由エネルギーが変化すれば、また構造が変わりだす。しかし、分子動力学シミュレーションで動きを計算できるのは、ごく短い時間に限られるため、安定状態になってしまうと、再び構造が変わりだすまで計算することは難しい。これでは、タンパク質とリガンドの結合と脱離を繰り返し追跡できない。そうした問題を解決する計算法の一つが、レプリカ交換分子動力学法である。杉田TLが、理研で研究室を立ち上げる前に、分子科学研究所の岡本祐幸 助教授(現名古屋大学 教授)の研究室で開発したものだ。

タンパク質のレプリカ(コピー)を複

数用意して、異なる温度で各レプリカの分子動力学シミュレーションを行う。そして、低温でエネルギーが低く安定な構造になっているレプリカを高温に、高温でエネルギーが高く不安定な構造になっているレプリカを低温に、というようにある頻度で温度を交換すると、タンパク質が取り得るさまざまな立体構造を効率よく再現できるのである。

オリジナルのレプリカ交換分子動力学法では、溶質と溶媒、つまりタンパク質とその周囲にある水の温度を変化させる。しかし、計算量が大きくなってしまいうという問題があった。そこで、溶質であるタンパク質の温度だけを変化させるREST法が開発された。溶質の定義を拡張して、リガンドとそれが結合するタンパク質の部位の温度を変化させるのが、杉田TLの言うgREST法だ(図1)。計算科学研究センター粒子系生物物理研究チームの神谷基司 特別研究員(当時、現分子科学研究所 技術職員)が開発した計算法で、さまざまなタンパク質やリガンドに使えることから一般化を意味するgeneralizedの頭文字を加えてgREST法と名付けた。

杉田TLらは、さらに一工夫を加えて新しい計算法を確立。「温度を交換して計算するgREST法に、温度以外のパラメーターを交換して計算するREUS法を組み合わせたのです。リガンドがタンパク質に近づいてから結合するまでの状態も調べたいため、REUS法ではタンパク質とリガンドの距離を交換することにしました(図1)。温度とタンパク質-リガンドの距離という二つのパラメーターを



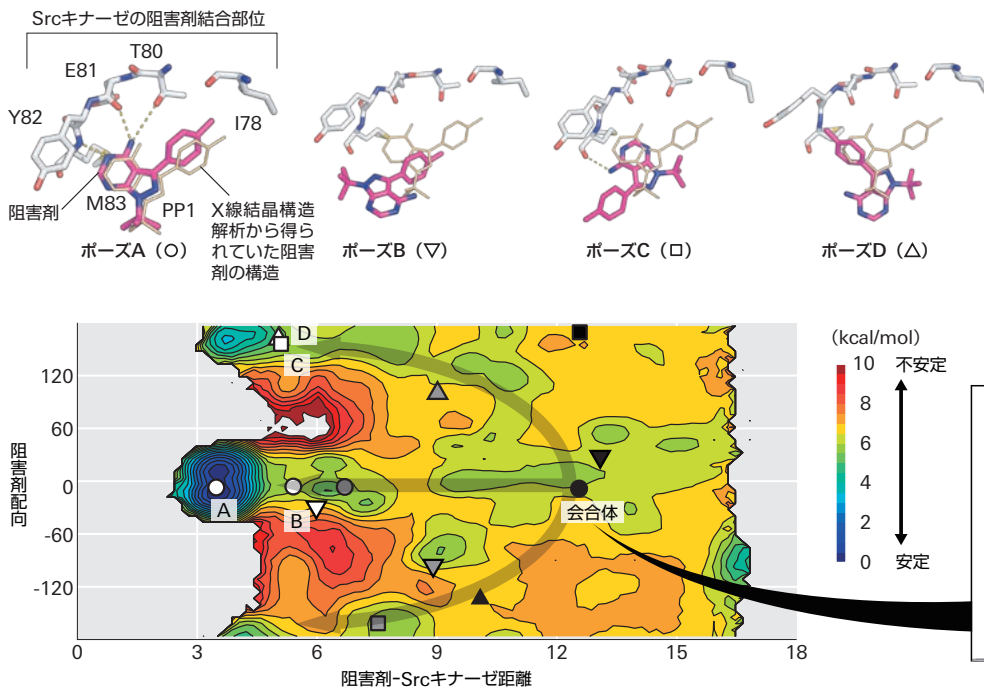


図2 SrcキナーゼとATP競合性阻害剤の結合状態と自由エネルギー地形

2次元レプリカ交換分子動力学法によって、最も安定した結合状態のポーズAのほかに、リガンドの向きが異なる3種類のポーズがあることが見いだされた。下図の色は自由エネルギーを表す。ポーズA~Dの各結合状態(○、▽、□、△)は、高いエネルギー障壁(赤)で隔てられており、ほかのポーズに変わることはできない。対して、結合の前に過渡的に形成されるそれぞれの会合体(●、▼、■、▲)の間には目立ったエネルギー障壁が見られず、ほかの会合体の構造に変わることができる。会合体における阻害剤の向きは、グリシンリッチループという領域が担っている。

交換するので、2次元レプリカ交換分子動力学法と呼んでいる。この計算法によって、タンパク質とリガンドの結合・脱離を何度も起こすことを目指した。

■ 結合に至るメカニズムが見えた

研究チームの李 秀榮 上級研究員が中心となり、「京」と2次元レプリカ交換分子動力学法を用いて、タンパク質リン酸化酵素のSrcキナーゼとATP競合性阻害剤の結合について解析した。タンパク質リン酸化酵素には、生物が利用するエネルギー源であるATPが結合する部位がある。その部位にATPと競合的に結合し、酵素の機能を阻害する分子が、ATP競合性阻害剤だ。

43マイクロ秒間の分子動力学シミュレーションに成功し、その中で100回程度の結合・脱離が起きていた。「分子動力学シミュレーションを用いてタンパク質と分子の結合・脱離を同時にこれほどの回数起こしたのは、今回が初めてです。その結果、Srcキナーゼと阻害剤の結合部位の構造を高い精度で求め、また結合までの中間状態や経路を明らかにすることに成功しました」と杉田TL。

具体的には、Srcキナーゼと阻害剤は、最も安定な結合状態のポーズAのほかに、リガンドの向きが異なるB、C、D

という三つのポーズでも結合できることが分かった(図2上)。ポーズAはX線結晶構造解析で分かっていた結合状態だが、ポーズB、C、Dは今回初めて見いだされたものである。

さらに、Srcキナーゼと阻害剤が持つ自由エネルギーの大きさと両者の距離の関係を、自由エネルギー地形として表してみた(図2下)。「自由エネルギー地形は、分子の状態を視覚的に捉えることができるので、タンパク質の構造変化を調べるときによく使われますが、タンパク質とリガンドの結合を調べるために使ったのは、私たちが初めてかもしれません」

図2下の横軸は、阻害剤とSrcキナーゼの距離である。タンパク質とリガンドが出会うと会合体と呼ばれる弱い力でつながった複合体が形成され、さらに両者の距離が近くなっていくと結合に至る。縦軸は、阻害剤の向きである。色は自由エネルギーの大きさを示し、青はエネルギーが低く構造が安定、赤はエネルギーが高く構造が不安定だ。

ポーズA(図2○)は最もエネルギーが低い最安定結合状態、ポーズB(▽)、C(□)、D(△)は準安定結合状態である。準安定結合状態は、最安定結合状態より安定性が低く結合している時間が短いため、X線結晶構造解析では捉え

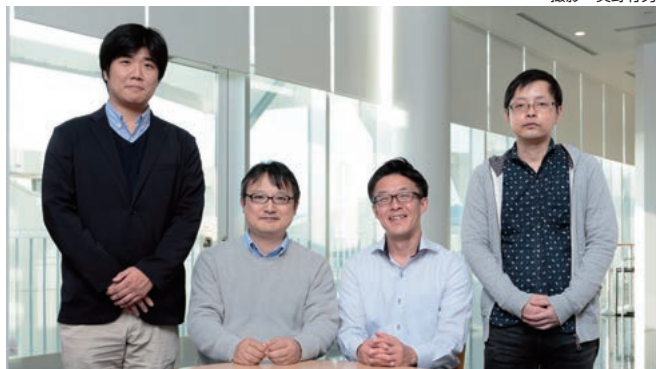
ることが難しい。また、各ポーズの間にはエネルギーが高い領域がある。それに対して、会合体のときはA(●)、B(▼)、C(■)、D(▲)各ポーズの間には際立ってエネルギーが高い領域はない。

この自由エネルギー地形は何を意味しているのだろうか。「エネルギーが高い領域は障壁となり、そこを飛び越えて構造が変わることはできません。つまり、結合した後にリガンドの向きを変えて、例えばポーズAからポーズCに変わることはない。異なる向きで結合するには、会合体に戻らなければなりません。どのポーズで結合するかは、会合体の構造で決まっているのです」と杉田TLは解説する。「リガンドがどのような状態を経てタンパク質に結合するのか、そのメカニズムがようやく見えてきました」

詳しく調べると、Srcキナーゼの機能を調節しているグリシンリッチループという領域が阻害剤の捕捉を担っていて、そのときの阻害剤の向きによって結合に至る経路が決まることが分かった。「同じ部位に結合してもリガンドの向きによって、結合の強さや結合している時間が変わります。それは、薬の効果に直接関わります。今回得られた結果は、グリシンリッチループを操作できれば結合の仕方を制御できることを示しています。



撮影：奥野竹男



分子機能シミュレーション研究チームのメンバー。左から、笠原健人 研究員、杉田有治 チームリーダー、李 秀栄 上級研究員、尾嶋 拓 研究員。

#### 関連情報

- 2019年9月6日プレスリリース  
酵素—阻害剤結合の初期会合体を予測

構造だけに基づいた従来の薬剤設計に対して、結合経路に基づいた、より精密な設計が可能になると期待されます」

### ■ 創薬に役立つ GENESIS へ

研究チームの<sup>にいづ</sup>新津 藍 特別研究員（当時、現 杉田理論分子科学研究室 基礎科学特別研究員）、李 上級研究員らは、gREST法を用いて、糖加水分解酵素T4リゾチームとリガンドの結合のシミュレーションを行った。Srcキナーゼの場合は1種類のリガンドだけだったが、T4リゾチームの場合は構造が異なる変異体を含む5種類のリガンドについてシミュレーションした。その結果、3種類は結合し、2種類は結合しないという結果になった（図3）。この結果は、実験とも一致している。

「OH基が付いているか付いていないかだけの違いであっても、gREST法を用いると、それがタンパク質に結合するかどうかを予測できることが確かめられました。gREST法は、創薬において候補分子の探索や設計の便利なツールに

なるでしょう。すでにGENESISに導入しているので、製薬会社の研究者にもぜひ使ってもらいたいですね」

杉田TLは続ける。「製薬会社の研究者から、ぜひGENESISに導入してほしいと言われていた計算法があります。それが、FEP法（自由エネルギー摂動法）です」。FEP法を用いると、リガンドにメチル基が付いたり構造の一部が置き換わったりしたときに結合状態がどう変わるかを簡単に計算できる。「gREST法でも同様のことができます。しかし、レプリカ交換法としては計算量が少ないとはいえ、やはり大きな計算になります。一方、FEP法は変わった部分についてだけ計算をするため、計算量が少なくて済みます。しかも、すでに創薬研究で使われている計算法で、製薬会社の研究者が扱いに慣れています。研究チームの尾嶋 拓 研究員を中心に、FEP法をGENESISに導入する準備を進めているところです。FEP法が導入されれば、GENESISの創薬研究への利用がさらに広がると期待しています」

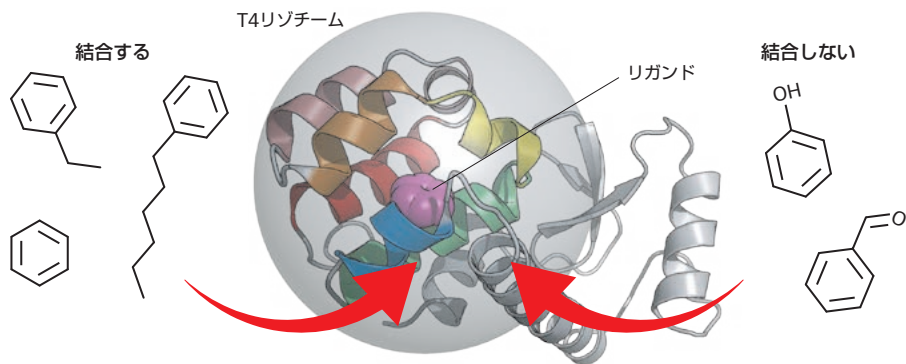


図3 糖加水分解酵素T4リゾチームとリガンドの結合

変異体を含む5種類のリガンドについてgREST法を用いて分子動力学シミュレーションを行った。構造の違いはわずかだが、3種類は結合し、2種類は結合しないという結果になり、それは実験と一致している。

### ■ 『京』で100日かかる計算を 『富岳』で1日に

「京」は2019年8月に共用を終了し、現在は2021年ごろの共用開始を目指し後継機「富岳」の開発・設置が進んでいる。「『富岳』のハードウェアの開発者とGENESISの開発者が初期段階から密接に議論をしながらGENESISの高速化を図ってきました。大変な作業でしたが、『富岳』では、『京』での125倍のアプリケーション実効性能を達成できる見込みです。100日かかっていた計算が1日のできる。すごいでしょ」と、杉田TLは顔をほころばせる。

現在の標的タンパク質とリガンドの分子動力学シミュレーションでは、分子の周囲は水だけで満たされているとして計算している。研究チームの笠原健人研究員は、最近、別のタンパク質を1種類加えてシミュレーションを行った。すると、標的タンパク質とリガンドは、それまでの結果とは異なる挙動を示した。「私たちはまだタンパク質とリガンドの結合について、本当の姿を見ることができていないのかもしれない。最初に紹介した細胞質シミュレーションのような現実に近い環境において、そしてより長い時間について、標的タンパク質とリガンドがどのように結合するかを見たい。さらには、タンパク質がほかの分子の反応を触媒する様子を詳しく調べたい。『富岳』ならば実現できます。そこには、私たちが見たことのない世界が広がっていることでしょう。『富岳』の完成が楽しみです」

（取材・執筆：鈴木志乃／フotonクリエイト）

新しい研究は、時としてこれまで世の中になかったような実験装置を必要とする。

光量子工学研究センター（RAP）技術基盤支援チームでは、

理研のさまざまな分野の研究者から寄せられる要望に応じて実験装置の設計・製作や改造、技術相談を行っている。

山形 豊チームリーダー（TL）と山澤建二 副TLに、ものづくりで研究を支える取り組みを聞いた。

## 独創的な研究をものづくりで支える

### ■ 100年の歴史を持つ理研の工作部門

——技術基盤支援チームの源流は、理研創立初期にさかのぼるそうですね。

**山形：**大河内正敏 第3代所長が1921年に就任してすぐに設立した工作係が始まりです。新しい研究には独自の実験装置が必要となります。装置づくりを行う工作部門が100年間、継続して理研の独創的な研究を支えてきたのです。

例えば1937年、仁科芳雄 主任研究員らは、日本初、世界でも2台目のサイクロトロン加速器を完成させ、日本における原子核物理学を切り開きました。そのサイクロトロンの装置部品製作にも工作部門が貢献したのです。

さらに、工作部門が実験装置用に開発した技術を実用化し、製品として販売することで社会の発展に役立てられました。

### ■ 外注では難しい試作装置を相談しながら設計・製作

——現在の技術基盤支援チームは、どのような活動を行っているのですか。

**山形：**理研内のほぼ全ての研究センターに対して、機械設計・工作、ガラス加工、電気回路設計・製作、技術相談・指導などの支援業務を行っています。年間製作数は600件前後です。

——外部メーカーに発注せず、理研内で受託するメリットは？

**山澤：**まず第一に、研究者が求めている装置を、膝を突き合わせて相談しながらつくっていくことが挙げられると思います。

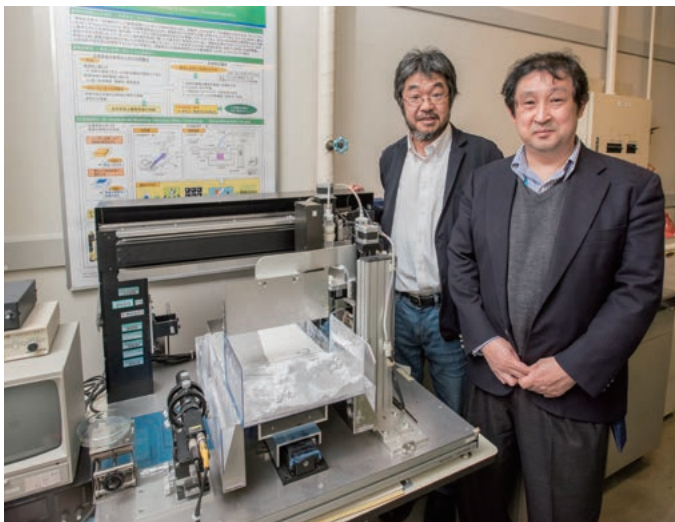
**山形：**生物・化学系の研究者には、設計図の書き方や装置製作に不慣れな人もいるので、相談しながらつくる必要があります。自分の求める装置にどのような材料や技術を用いるのか決まっていない段階で発注しようとしても、普通のメーカーでは見積もりを取ることすら難しいでしょう。

私たちには実験の現場を知る博士号取得者がいます。例えば極低温や高温で実験するにはどのような材料で装置をつくるべきか、細胞の培養基材にはどのような樹脂を使うべきか、そういったことを判断して、設計段階からさまざまな提案をしています。経験の蓄積から研究者に実験装置のアイデアを出すこともありますね。

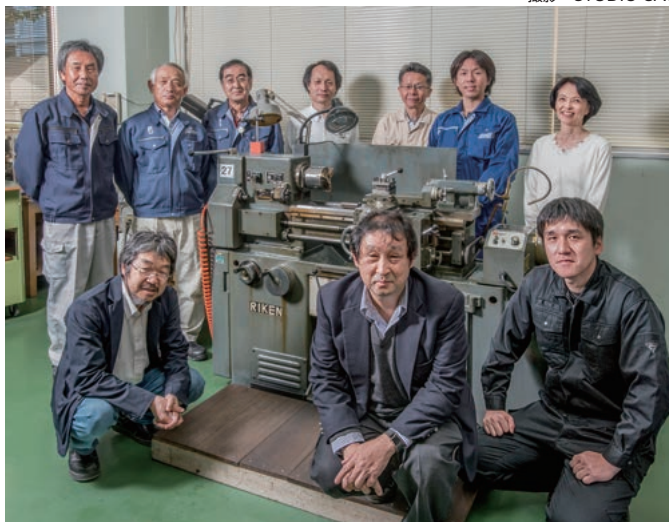


図 技術基盤支援チームで製作した研究機器の例





山形 豊チームリーダー（右）と山澤建二 副チームリーダー。  
初期に開発した、3Dプリンターの試験機と共に。



技術基盤支援チームのメンバー。現在も、高精度な一品物の試作加工に活用している  
1981年製の小型汎用旋盤を囲んで。

——研究内容の深い理解なしにはできませんね。例えば、どのような事例があるのでしょうか。

**山形：**理研では1990年代半ば、さまざまな種類の細胞を対象に、DNAの情報を写し取ったRNAを網羅的に解析するという独創的な研究を開始しました。その研究に必要なだったプラスミド調製機などの独自装置の製作を工作部門が行いました。その研究を発展させた哺乳類ゲノムの国際研究コンソーシアムFANTOMのデータベースが、京都大学の山中伸弥教授のノーベル医学・生理学賞受賞の対象となったiPS細胞の開発にも役立てられました（『理研ニュース』2018年8月号「特集」）。

**山澤：**若手研究者は多くの場合、装置をつくるための予算が限られています。そのような中で、自分のアイデアを試してみる特注の装置をつくるたびに、私たちの存在が大いに役立ちます。例えば、脳神経科学研究センター 記憶持続シナプス分子研究チームのトーマス・ローニー TLが10年ほど前に研究室を立ち上げたとき、顕微鏡に試料を載せる回転移動ステージをつくってほしいと相談に来ました。細胞の任意の位置にマイクロメートルの精度で電極を刺して実験をするための装置です（図左上）。私たちは要望どおりのステージを製作しました。以来、ローニーTLはまるで常連のように私たちのところへ依頼するようになり、その後の研究も大きく発展させています。

**山形：**日本では少なくなっていますが、海外の大学や研究所には工作部門があるのが普通です。海外で学位を取ったローニーTLは当たり前のようにこちらへ相談に来たのでしょう。

**山澤：**設計・工作だけでなく、装置の修理や改造の依頼も多いですね。穴開け・ねじ切り・切削にも対応しています。ちょっとした修理でも外注すると1週間以上かかり、実験が中断してしまう場合があります。即時対応する私たちの存在は、実験に専念したい研究者にとって大きなメリットであると思います。

## ■ 支援技術を社会に役立てる

——チームでは、ものづくりに関する独自の研究開発も進めている

そうですね。

**山澤：**研究者の要望から開発のシーズが生まれます。3Dプリンターもその一つで、1993年から開発を始めて、95年には装置を動かしていました。世の中に3Dプリンターがほとんどなかった時代です。開発した3Dプリンターを使って色付きの3次元分子模型や、切削加工ではつくるのが難しい実験道具などを製作しました。

さらに、医療への応用を目指して人工骨の共同研究を、RAP画像情報処理研究チーム、株式会社リコーと始めました。3Dプリンターはインクジェットの技術を用います。インクの代わりに生体適合性のある液体と粉末を用いて人工骨を製作するのですが、人工骨に必要な強度や形状の精度を実現するのが難しい課題でした。3Dプリンターで製作した多孔質の人工骨を生体内に移植すると、造骨細胞が入り込んで骨に置き換わります。人工骨は本物の骨形成の足場となるのです。この人工骨が既存品に比べて、短い期間で骨に置き換わるという特長があります（2018年4月14日プレスリリース）。

3Dプリンターの技術によって、地元の埼玉県和光市にある企業との連携も生まれました。和光市商工会の会員企業が集まる「和光3Dプリンタ活用研究会」にオブザーバーとして参加し、技術指導やノウハウの提供を行っています。

——山形TLは、先端光学素子開発チームも率いていますね。

**山形：**中性子集束ミラーや天体観測用の分光デバイスなど光学素子の超精密加工に関する研究開発などを行っています。先端光学素子開発チームは技術基盤支援チームと協力して理研の研究の発展を支えるとともに、産業界との連携も図っています。

——関わる分野もますます広がっていきそうです。

**山形：**現在は、理研内の研究者からの依頼に対応していますが、将来的に、私たちの技術が日本全体のサイエンスを支える、そのように展開していければいいですね。

（取材・構成：立山 晃/フォトンクリエイト）

## メタボローム解析から 「未知」をなくす研究者

生物が体内でつくる代謝物を質量分析装置で網羅的に調べていくのが、メタボローム解析だ。しかし、代謝物は種類が膨大で構造も複雑なため、検出されたものが何であるかを同定するには時間と労力を要する。結果、「未知」とされてしまうものも多い。その状況を変えたいと、質量分析で得られたビッグデータから高精度、高速、簡便に代謝物の情報を得る手法を開発している研究者がいる。環境資源科学研究センターメタボローム情報研究チームの津川裕司 研究員である。周囲からは「スーパーポジティブな人」と言われている。その素顔に迫る。



### 津川裕司

環境資源科学研究センター  
メタボローム情報研究チーム 研究員

#### つがわ・ひろし

1985年、大阪府生まれ。大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻博士課程修了。博士（工学）。2012年より理研植物科学研究センターメタボローム情報研究チーム特別研究員。2017年より現職。生命医科学研究センターメタボローム研究チーム研究員兼務。

「私の人生はバスケットボールでできている」と津川研究員は言い切る。小学校から大学までバスケ漬けの日々を送り、大学院のときはコーチまでやっていた。「小学5年生のとき、新卒の先生がバスケ部の顧問になりました。熱心で指導がうまかったその先生に憧れて、自分も教師になって子どもたちにバスケを教えよう、と考えていました」

しかし勉強はほとんどせず、中学では数学以外の成績は悲惨だった。「バスケ部の勉強ができる友達と口げんかになり、バスケだけでなく勉強でも勝ちたいと、3年生の春から初めて必死に勉強しました。成績がどんどん上がっていくのが楽しかった。何に対しても勝ちたいんです」。高校ではバスケに打ち込む一方、物理の難しい問題を解くことに喜びを感じていた。得意な数学を活かして大阪市立大学の数学科に進んだが、物理を応用した技術への興味が大きくなり、もう一度受験した。そして大阪大学工学部応用自然科学科へ。「バスケを続けるために、研究室は唯一、部活動が許されていたところに決めました。そんな私でも、教職課程はきちんと取っていました。根は真面目なんですよ」

研究室では、微生物のメタボローム解析に取り組んだ。試料を質量分析装置にかけると、横軸に質量、縦軸に検出強度を取ったマススペクトルが得られる。スペクトル一本一本について既知の代謝物の情報と比較して、種類や構造を同定し



### 図 統合解析プログラムMS-DIALのイメージ

MS-DIALには、質量分析（MS）のデータに電話をかけて（DIAL）代謝物の情報を呼び出す、という意味が込められている。ダイヤルの文字は、代謝物を構成する主な原子の元素記号。

ていく。「手作業なので、時間もかかるし、とても疲れるんです。1秒でも早く体育館に行ってバスケをしたいので、プログラミングを独学で学び、解析を自動でできるプログラムをつくってしまいました。初めてプログラムが動いて正解を出したときの達成感は忘れられません。バスケをする時間を確保できただけでなく、そのプログラムを使った人が喜んでくれるのもうれしかったですね」。自動化したことで解析する人による差がなくなり、再現性の高い結果が得られるようになった。

修士号を取ったら教師になろうと思っていたが、もう少しバスケと研究がしたいと博士課程に進んだ。「質量分析装置は、物理や化学の知識の塊です。その仕組みに興味があり、それを理解することで新たな解析技術の開発を目指しました」。そして次々と解析プログラムを開発し、高度な解析を可能にしていった。そうした成果が高く評価され、普通3年かかるところを1年半で博士号を取得。「バスケをやるために、もっと大学院生でいたかった」と笑う。そして2012年10月、理研へ。ここで一大決心をする。「本当に集中できることは一つです。バスケは封印して研究に集中すると決めました」

2015年には、統合解析プログラムMS-DIALを開発（図）。これまで1回の解析で同定できる代謝物は100～200種類程度だったが、1,000種類を同定できるようになった。2017年には、改良したMS-DIAL 2など三つの解析プログラムを組み合わせることで、通常とは異なる性質や構造を持った、疾患にも関わるエラー代謝物を包括的に発見することに成功した。

植物がつくる代謝物は多様で、種ごとに固有のものも多く、その全体像はつかめていない。そこで2019年には、植物がつくる未知代謝物の炭素数の決定、組成式の算出、部分構造の決定、既知の代謝物との類似性を示すネットワーク構築などを可能にするMS-DIAL 3を開発。この成果をもとに制作されたイラストが論文掲載誌の表紙を飾った（写真）。「工学部出身だからこそ、これができるようになったら科学がさらに発展する、という技術をつくることを意識しています」

性格を聞くと、「自信家」と返ってきた。「努力をしていることは隠します。そして何事もポジティブに考える。その能力だけは一種の才能ではないかと思いますね」

（取材・執筆：鈴木志乃／フotonクリエイト）



理研では、書籍を通じて、  
科学者の生き方・考え方や科学の面白さ・素晴らしさを届ける  
「科学道100冊」プロジェクトを進めています。  
理研の研究者たちは、どのような本に出会い、影響を受け、  
科学者としての生き方や考え方へつなげてきたのでしょうか。

## 科学者として仕事をするということ

木村 航 きむら・わたる

生命機能科学研究センター 心臓再生研究チーム  
チームリーダー

「母が高校で司書をやっていた影響もあったのでしょう。本が好きで、小学生のころから市立図書館に通っていました。ジャンルは問わず、好きな著者の本は棚の端から端まで読む。その読書スタイルは今も変わっていません」

書評集を読むのも好きで、本を選ぶ参考にしていた。立花隆・利根川 進の『精神と物質』を高校時代に読んだのも、書評がきっかけだった。「科学者として仕事をするとはどういうことか、生き生きと書かれていました。生き物が好きで、父が製薬会社で研究をしていたので、将来、科学者になることも頭の片隅にはありましたが、具体的なイメージは持っていませんでした。この本を読み、科学者という仕事もいかな、とはっきり思うようになりました」

分子生物学を学ぼうと決めて名古屋大学に進学。「大学で勉強して分かったのですが、分子生物学は方法論であり、それで何を解き明かすかが重要です。利根川先生は、分子生物学で免疫や脳の解明を目指しました。私は、受精卵から始まりダイナミックに形を変えながら体がつくられていく発生の過程を分子の言葉で説明したいと思いました」

そして東京都立大学大学院へ。「研究は面白い。しかし、大学院生として研究をするのと、研究を仕事にすることの間には、大きなギャップがあると感じていました。しかも、研究はうまくいかないことばかり。自分は科学者としてやっていけるのだろうか悩んでいました」。そのころ、朝永振一郎の『量子力学と私』を読んだ。「ドイツに留学していたときの『滞独日記』には、計算はうまくいかない、何が何だか分からなくなった、苦しい、といった言葉が並んでいます。ノーベル賞を受賞する人でさえ苦悩しているんだ、と勇気づけられました」

大学院時代に読んでいた留学日記がもう一つある。「東京大学薬学部教授の池谷裕二さんが米国コロンビア大学で研究をしていたときに書いていたウェブ日記です。今日はどういう実験をした、論文を何本読んだ、メトロポリタン美術館に行った、高校で講義をした、と日々の出来事が書かれていました。外国で研究するとはどういうことかをリアルに知ることができて、参考になりました」。高校での講義をまとめた『進化しすぎた脳』も読んだ。「脳科学にも興味がありました。その少し前に読んだV・S・ラマチャンドランらの『脳のなかの幽霊』がとても面白かったのです。『精神と物質』より先にこの本に出

撮影：奥野竹男



会っていたら、脳科学の道に進んでいたかもしれません」

浜松医科大学でのポストドクを経て、心臓再生の研究をするために2012年から米国テキサス大学へ。「哺乳類の成体の心臓は再生できませんが、誕生直後は再生する能力を持っています。留学先では、心臓の心筋細胞が酸素を代謝して大きなエネルギーをつくるようになることと引き換えに再生能を失うことを明らかにすることができました」。帰国後2017年に理研で研究チームを立ち上げ、酸素の代謝を下げることによる成体での心臓再生を目指している。「『精神と物質』には、遺伝学に物理学が加わったことで分子生物学が生まれた、とありました。物理学は普遍的な法則を見つけることを目的とした学問です。分子生物学でも、より一般的な原理を見つけることが重要でしょう。私は、心臓再生を入り口として、老化などさまざまな生命現象、さらには生物進化までを説明できる、酸素代謝の制御メカニズムを明らかにしたいと考えています」

新幹線や飛行機に乗るときには、本を1冊持って行く。「先日の出張で『精神と物質』を読み直してみました。利根川先生がノーベル賞の受賞対象となった研究をしたのは、今の私と同じくらいの年齢のときです。研究の進め方など、とても参考になりました。この本は、やっぱり素晴らしい」

本をもっと読みたいが、時間がない。「運動不足解消のために山歩きをしているので、そのときにオーディオブックで聴いています。英語の勉強も兼ねて洋書が多いですね」。最近では、ヒトゲノム解読の先駆者であるクレイグ・ヴェンターやネアンデルタール人のゲノムを解読したスヴァンテ・ペーボの伝記を聴いた。「問題設定から発見や成功までの道は面白く、わくわくしますね。それこそが科学者という仕事の魅力なのでしょう」

(取材・執筆：鈴木志乃/フotonクリエイト)

## 1周年を迎えた理研 欧州事務所

### 理研 欧州事務所

2018年11月、理研はベルギーの首都ブリュッセルに欧州事務所を設置しました。ブリュッセルは独仏英の欧州主要3カ国からほぼ同じ時間で移動できる位置にあり、政治的にも中立であってEUの主要な機能を担う街。ネットワーク構築や情報交換において独特なエコシステムが形成され、欧州のみならず世界各国の科学技術関係機関が駐在員を置いています。

欧州事務所の活動の柱は、共同研究や頭脳循環促進による理研の研究力強化とプレゼンスの向上、欧州を中心とする科学技術イノベーション動向の調査分析、そしてそれらの活動に必要なネットワークの維持構築です。現在は、所長とアシスタントの2名体制で運営しながら、さまざまな機関との連携を模索しています。その一環として、主要な科学技術関連機関が数多く参加するScience Business Networkにも加盟しています。EU関係に強いネットワークを持つ科学系メディア Science|Business社が組織するもので、参加団体にはフラウンホーファー研究機構や欧州原子核研究機構（CERN）などの研究機関、チューリッヒ工科大学やカロリンスカ研究所などの高等教育機関、Innovate UKなどの助成機関のほか、ファイザーやマイクロソフト、トヨタ自動車といった企業も名を連ねており、有意義な情報収集が可能です。

### 開所1周年を記念して

2019年12月2日には開所1周年を記念し、ブリュッセルの老舗ホテル「メトロポール」にてシンポジウムを開催しました。このホテルは、量子力学をはじめとする物理・化学の発展に大きな役割を果たしたソルベー会議が、1911年に初めて開催された場所。由緒あるその会議場で、理研のさまざまな取り組みの紹介や、欧州のパートナー機関による理研との連携に関する講演、欧州の科学技術動向に関する講演などを行いました。何かとイベントが多く、集客が非常に難しいブリュッセルにおいて、研究機関や助成機関、大学や省庁から140名を超える方々に参加いただけたことは大きな収穫でした。

### 激動のヨーロッパで

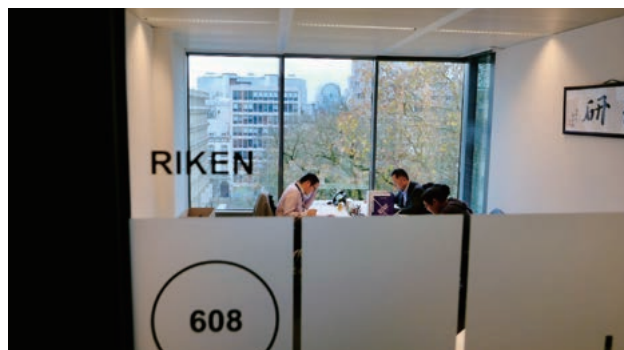
欧州は今、ダイナミックに動いています。EUでは2019年12月1日に新しい欧州委員会が発足しました。ウルズラ・フォン・デア・ライエン新委員長は2050年までに欧州を温室効果ガス実質排出ゼロの最初の大陸とすることを目標に掲げ、各欧州委員への新たなミッションレターにSDGsを明記したそうです。「イノベーション・研究・文化・教育および青少年」担当に選ばれたのは、ブルガリアのマリヤ・ガブリエル委員。彼女のリーダーシップのもと、2021年に開始されるEUの新しい研究イノベーションプログラム「ホライズン・ヨーロッパ」の準備が大詰めを迎えています。骨格としては前プログラム「ホライズン2020」を継承しつつ、気候変動緊急事態への対応など環境分野が4割近くに増え、「気候変動への適応」「がん」「健全な海洋や海岸、陸水」「気



欧州事務所を支える市岡利康 所長（右）と齊藤あゆみさん。



「最新の科学技術による未来社会の創成」をテーマに、欧州事務所開所1周年記念シンポジウムを開催。2019年は日本と欧州の科学技術協力協定調印からちょうど10周年でもあった。



EU地区にあるメウス広場に面した欧州事務所オフィスの窓からは、欧州議会の建物も見渡せる。

候に影響を与えないスマートシティー」「健康な土壌と食料」の五つのミッションおよび量子技術などの強化課題の導入がなされます。欧州イノベーション会議の創設も見逃せません。

ホライズン・ヨーロッパを管轄する、欧州委員会研究イノベーション総局のジャン・エリック・パケ総局長は、これは総局の持ち物ではなく、他機関に対して指示を与えるものでもないと言。制度設計に当たって「共創」の徹底が特筆され、積極的に社会を巻き込んでデザインするという姿勢を鮮明に打ち出しています。こうした新しい理念に基づくプログラムが実際にどう運営されるのか注視しながら、私たちが欧州や周辺地域との連携や研究パートナー探索など、積極的に活動を進めています。



## 国際周期表年2019開幕

2019年12月5日、国際周期表年閉会式が東京都港区で執り行われました。2019年は、元素の周期性が発見されてから150年目に当たり、元素や周期表に関連した催しが世界中で多数実施されました。

閉会式の冒頭、理研の松本 紘 理事長（写真）は、理研で発見された113番元素「ニホニウム」を含む四つの元素が2016年に認定されたことによって、ついに第7周期が埋め尽くされ、周期表が美しく整ったことへの祝意と、元素周期表が科学の発展を加速させ、若い世代に科学への関心を喚起させることへの期待を述べました。

超重元素\*の発見のセッションでは、104番元素ラザホーヰウムをはじめ第7周期の超重元素を合成した各国研究機関の代表者たちが登壇。理研で発見された113番元素「ニホニウム」のほか、115番モスコビウム、117番テネシン、118番オガネソンが2016年に認定されたことで、1族から18族まで第7周期が整ったことを祝いました。

理研は、この国際周期表年の趣旨に賛同・後援し、10月には化学の日にちなみ、国際周期表年日本実行委員長を務めた玉尾皓平 荣誉研究員による「理研DAY：研究者と話そう！」を科学技術館（東京都千代田区）で開催するなどの活動を行ってきました。

\*原子番号103以降の、天然には存在せず、人工合成される元素



## 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。

- ①生まれ年、②出生地、③最終学歴、④主な職歴、  
⑤活動内容・研究テーマ、⑥信条、⑦趣味

### 情報システム本部



研究開発部門  
データ知識化開発ユニット  
開発ユニットリーダー  
**小林紀郎** こばやし・のりお

- ①1973年 ②東京都 ③筑波大学大学院工学研究科  
電子・情報工学専攻博士課程 ④日本学術振興会、理研  
⑤研究データ活用およびオープンサイエンス実現のための知識情報技術開発 ⑥事上磨錬 ⑦街歩き

### 脳神経科学研究センター



人間認知・学習研究チーム  
チームリーダー

**柴田和久** しばた・かずひさ

- ①1980年 ②東京都 ③奈良先端科学技術大学院大学  
博士後期課程 ④米国ボストン大学研究員、米国  
ブラウン大学研究員、名古屋大学准教授 ⑤ヒトの認知  
と学習を支える脳の仕組み ⑥Life isn't about waiting  
for the storm to pass. It's about learning to  
dance in the rain. ⑦サッカー、読書、ゲーム

### 創発物性科学研究センター



統合物性科学研究プログラム  
トポロジカル量子物質研究ユニット  
ユニットリーダー

**Max Hirschberger**

マックス・ヒルシュベルガー

- ①1987年 ②ドイツ・ミュンヘン ③米国プリンストン  
大学物理学専攻Ph.D. ④理研特別研究員 ⑤物性  
物理学 ⑥研究とは未知の大海にこぎ出す探検 ⑦水  
泳、ハイキング、日本文化に親しむこと

# わが家のマイ加速器

高梨宇宙 たかなし・たかおき

光量子工学研究センター

中性子ビーム技術開発チーム 研究員

週末の余暇を使って自宅リビングで加速器をつくっています。ひと昔前は、一家に一台は電子線形加速器がありました。ブラウン管テレビです。ですから自宅に加速器があるのはそんなに珍しいことではないのですが、わが家の加速器はイオンを加速できるサイクロトロンであるという点が違います。自宅で加速器をつくり始めたのは理研に入所する前、茨城県立医療大学に勤務していたころでした。理由は一つに絞れませんが、主な目的は、自分を教育するためです。

■  
大学院は物理学専攻の理論系でした。そのため、加速器に触ったことなどありません。専門教育を受け始めたときは、基本的な現象を基本量から、使った公式の証明も付けて（例えばQEDラグランジアンからクライナー-仁科の公式を）導出することなどをやらされました。こんなことをしても、もちろん論文にはなりません。そうこうしている間に、実験系の同級生たちの名前が論文に載るのを目にするようになり、焦りも出てきました。しかし後になって、実験系のかつての同級生から、「加速器を使った実験をしていたが、全体を把握しておらず自分が関わった一部しか理解できていなかった」という述懐を聞き、実は自分は大変良い教育を受けたのだ、ということを理解しました。

■  
さて、それでは加速器を理解するためにはどうしたらよいかと考え、マイルストーンである米国の物理学者アーネスト・ローレンスの論文に基づきサイクロトロンを一からつくることを始めました。80年前の論文ですから、今の技術を使えば素人でも簡単にできると思えたのです（後にその考えは甘かったと思い知りました）。

■  
製作においては、機材の購入、加工の依頼そのほか全てを私費で、かつ、勤務先の名前を出さずに行う、というマイルールを定めました。研究者として勤務する特殊な立場だからできること、と思われなくなかったためです。Dee

写真1・マイ加速器の心臓部。中央部右側の半月状の部品がDee。

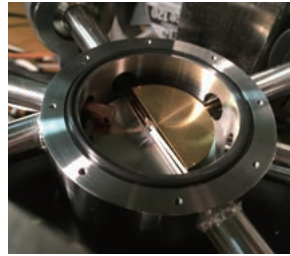


写真3・妻は毎朝、サイクロトロンの機器をまたぎ越して植木に水をやりに行く。

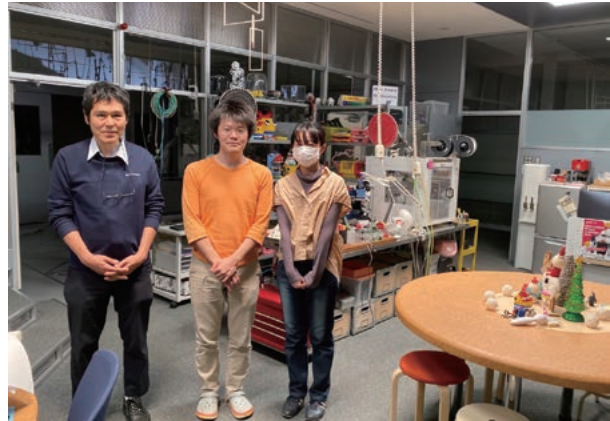


写真2・筆者近影（中央）、NHKドラマ10「ミス・ジコジョー」の撮影スタジオにて。左は職場では上司、マイ加速器プロジェクトでは助手の竹谷 篤 副チームリーダー。右は筆者の趣味を容認してくれている最上位者の妻。

と呼ばれる加速電極（写真1）や、荷電粒子を受けるファラデーカップなどの部品は、自前の旋盤とフライス盤で切削してつくりました。

■  
米国には世界最大のDIYの展示発表会「Maker Faire」というイベントがあるのですが、日本でもそれをお手本にしたものづくりのお祭り「Maker Faire Tokyo」が毎年開催されています。2019年、軽い気持ちでそこに出展したところ予想外の反響を呼び、その後、NHKのドラマ撮影にも協力させていただくことに（写真2）。実物を見た方々や、取材されたニュースサイトの記事を読んだ方々から、直接あるいはTwitterで「自分にもできそう」と言ってもらえたことが、何よりうれしかったです。

■  
現在は、サイクロトロン共鳴のピークの分解能向上を目指して、ノイズ対策のためのファラデーカップのシールドをつくったりしています。あと、2台目用に磁極半径の大きな電磁石をネットオークションで入手しました。家族（妻：物理学科出身）は、何とも思っていないようで、毎朝、サイクロトロン奥の窓際にあるプランターの植物に、機器をまたいで水をやっています（写真3）。

## 寄附ご支援のお願い

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 外部資金室 寄附金担当

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）

