

# RIKEN NEWS

No. **477** 2021 **3**



研究最前線「微生物遺伝子資源を化合物資源へ」より

02 研究最前線

## X線で未踏領域に挑む

06 研究最前線

## 微生物遺伝子資源を化合物資源へ

10 特集

## 脳科学+モノづくりで築く Well-beingな社会

13 COVID-19への挑戦

どんな変異にも有効な  
汎用ワクチンをつくる

14 私の「科学道100冊」

ものづくりを極める

15 TOPICS

有馬朗人先生を偲んで

16 原酒

昆虫食よもやま話

大型放射光施設SPring-8では、世界最高輝度のX線を使った実験が進められている。放射光科学研究センター（RSC）放射光イメージング利用システム開発チームを率いる香村芳樹チームリーダー（TL）は、「SPring-8ならば、アイデアと技術次第で、まだ誰もやっていない研究がいくらでもできる」と語る。開発チームが進めている独創的な研究を紹介しよう。

## X線で未踏領域に挑む

### ■ X線の巨大横滑り現象を捉えた

「きっかけは、2007年にRSCへ赴任してきた澤田 桂さん（現 RSC理論支援チーム 研究員）から直接、その予言を聞いたことでした」と香村TLは振り返る。それは澤田研究員が2006年に論文で発表した、結晶の歪んだ領域ではX線が曲がり「横滑り」を起こす、という理論予測だった（図1）。

「このX線の横滑りは、物性物理学でホットなテーマであるトポロジーなどの幾何学と関係する理論に基づく予測で、実験ではまだ誰も検証したことのない現象でした。しかも、結晶の歪みに対する応答が極めて大きく、原子配列の乱れを100万倍近く拡大して可視化できることから、未知の世界を見る道具になると想像できました。誰もやっていないことをやる、というのが私の学生のころからの信条です。X線が実際に横滑りするのか、するとしたらどの程度のスケールなのか予想もつきませんでした。SPring-8で

実験してみることにしました。すると、最初の実験で半日もしないうちに大きな横滑りを確認できたのです」

X線は光（電磁波）の一種だ。光は波長の長い方から、電波、赤外線、可視光、紫外線、X線、ガンマ線に分類される。波長が短く透過力の高いX線は、厚みのある試料の内部を非破壊で見たり、原理的には物質の構造を原子スケールの分解能で観察したりすることができる、優れた特性を持つ。

しかし、可視光がレンズや鏡で自在に操ることができるのに対し、X線はほとんど物質と相互作用しないため、その特性を生かしつつ、曲げたり集光したりして利用することが難しい。そのX線が結晶で曲がり、予測どおり大きく横滑りすることを実証したのである。検証実験を発表した2010年の論文は、大きな反響を呼んだ。

「理研で開発されたX線自由電子レーザー施設SACLAのような高性能のX線

光源が放つ質の高いX線の特徴を、十分に引き出す手法が求められています。基礎理論に基づき大きな応答を示す横滑り現象は、X線を操りその特性を引き出す有望な手法になると思いました」

### ■ 普通の結晶でX線を操る

「検証実験の後、この横滑りは、フォトリック結晶で可視光を操るのと同じように、原子・分子が規則正しく並んだ普通の結晶でX線を操る現象であることに気がきました」と香村TL。

フォトリック結晶とは、屈折率の異なる物質を光の波長と同程度の間隔で規則的に並べたナノレベルの微細構造体だ。光を当てるとフォトリック結晶内部に光は伝わらず反射する。しかし、結晶内部に規則性を乱した領域をつくると、そこが光の通り道（導波路）となる。

波長が400～700nm程度の可視光では、その波長周期のフォトリック結晶を微細加工でつくり、光を曲げたり閉じ込

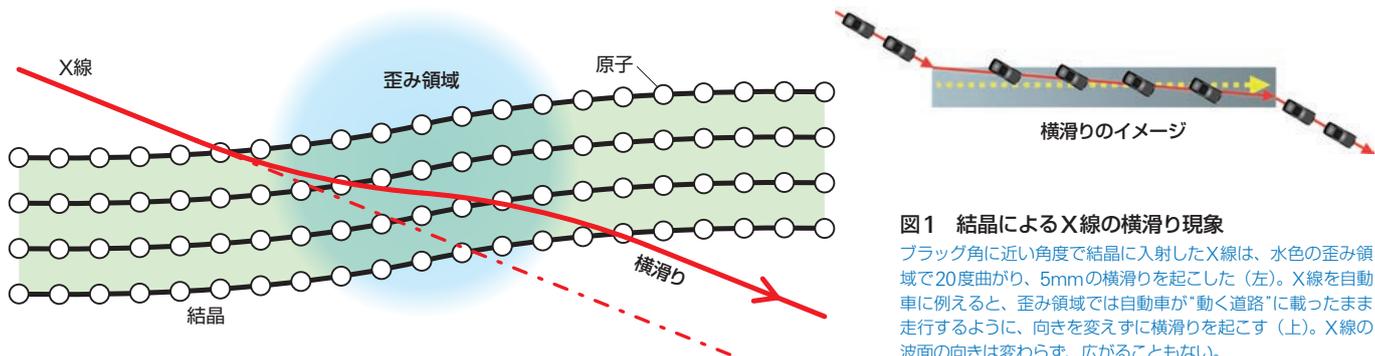


図1 結晶によるX線の横滑り現象  
ブラッグ角に近い角度で結晶に入射したX線は、水色の歪み領域で20度曲がり、5mmの横滑りを起こした（左）。X線を自動車に例えると、歪み領域では自動車が「動く道路」に載ったまま走行するように、向きを変えずに横滑りを起こす（上）。X線の波面の向きは変わらず、広がることもない。

## 香村芳樹 (こうむら・よしき)

放射光科学研究センター  
放射光イメージング利用システム  
開発チーム  
チームリーダー

1966年、東京都生まれ。東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。博士（理学）。1994年、理研入所。2005年、放射光科学総合研究センター 先任研究員。2010年、放射光イメージング利用システム開発ユニット ユニットリーダー。2018年より現職。



めたりする技術が大きく発展している。

「X線の波長は0.1nm程度。普通の結晶を構成する原子の間隔は、X線の波長と同じくらいです。わざわざ微細加工で構造体をつくらなくても、普通の結晶がフォトニック結晶のように働き、X線を操ることができるのです」

結晶にX線を当てると、多くの場合は透過するが、特定の角度で入射するとフォトニック結晶と同様に反射が起きる。その角度を「ブラッグ角」と呼ぶ。

「澤田さんは、ブラッグ角に近い角度でX線を結晶に入射すると、原子配列の規則性がマイクロスケールでわずかに乱れた歪み領域で、X線がマクロスケールで大きく横滑りすると予測しました。私たちはSPring-8による実験で、厚さ0.1mmのシリコン単結晶をわずかにたわませて歪み領域をつくり、X線が5mmも横滑りして伝わることを確かめました」(図1左)

なぜ、歪み領域でX線は横滑りするのか。「磁場中を運動する電子はローレンツ力で曲げられます。ローレンツ力とは、電荷を持つ粒子が磁場中を運動するときに磁場から受ける力です。澤田さんの理論によると、それと似た力が歪み

領域でX線に働き、横滑りするのです」

屈折では光は波面の向きを変えながら曲がるが、横滑りではX線の波面の向きは変わらない。「X線を自動車に例えると、自動車が“動く道路”に載ったまま走行するように、車体の向き（波面の向き）が変わらずに横滑りするような珍しい現象です」(図1右)

光ファイバーから出てきた光が広がってしまうのとは違って、細いX線ビームを結晶に入射し横滑りさせると、元の細さのまま平行に結晶から出てくる。結晶の歪みを調整すると、結晶から出てくる位置を変えることができる。

香村TLらは、結晶に圧力をかけて歪みをつくった場合と、つくらない場合によって、X線の状態を切り替えるスイッチをつくることに成功した。「歪みがなくX線が直進するOFFと、歪みがありX線が横滑りするONの状態を、500Hzで切り替えることに成功しました」(図2)。振動を加えるなどして結晶の歪みを変えれば、この切り替えは、はるかに高速に実現できるはずだ。

「結晶の歪みを高速で制御しながら、横滑りしたX線ビームを試料に当てる照

射位置を変えることができれば、高速で走査するX線スキャナーになります」と香村TL。「SPring-8の多くの実験では、試料をX線ビームで走査しながら測定するのですが、現在は、モーターを使って試料を動かして照射位置を変えているので、測定に時間がかかります。発想を変えて、試料ではなく、X線ビームの方を高速で動かすX線スキャナーが実現できれば、測定時間を大幅に短縮できるのではないかと夢見ています」

## ■ 結晶中の不純物や

### 格子振動を横滑りで見る

結晶でX線を操る研究は、世界でも香村TLらだけがやっている新しい分野だ。「この分野を進展させるには、結晶にいろいろな歪みを与えた場合の数値シミュレーションを行い、X線を自在に操る条件を探する必要があります。最近、そのようなシミュレーションが可能になりつつあります。結晶の歪みを精密に制御する技術を開発して、この分野をさらに発展させていきます」

X線の横滑り現象を利用すれば、どんな分野に貢献できるのか。「結晶中に種類の異なる原子が不純物としてわずかに混じっていると、歪みが生じてX線の横滑りが起きます。その横滑りを精密に測定することで、結晶中の不純物がどこにあるのかを検出できるようになります」

その技術は、極めて高純度の結晶が求められる半導体装置の検査法などに応用できるだろう。

「結晶では、構成する原子が高速で揺れ動く格子振動という現象が起きている

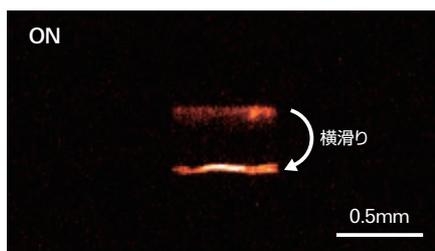


図2 横滑りを利用したX線スイッチ

歪みがない結晶をX線が直進する場合をOFF、歪みを与えて横滑りさせた場合をONとして、ON・OFFを500Hzで切り替えられるX線スイッチの実験に成功した。右の画像では結晶を真っすぐ透過した一部のX線によるピーク（輝線）の下に、横滑りして結晶の縁から出てきた大部分のX線によるピークが表れている。

図3 XPCSによるせん断試料の測定

上下を物質に挟まれた試料にX線を当てながらせん断を行い、散乱像の時間変化を測定する。

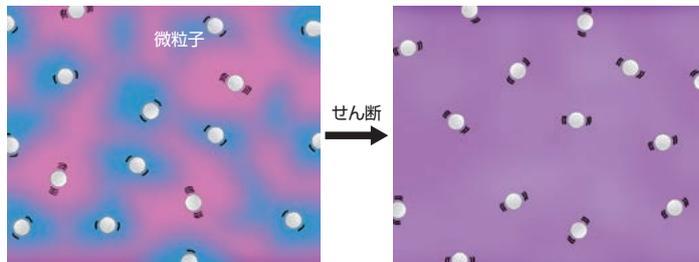
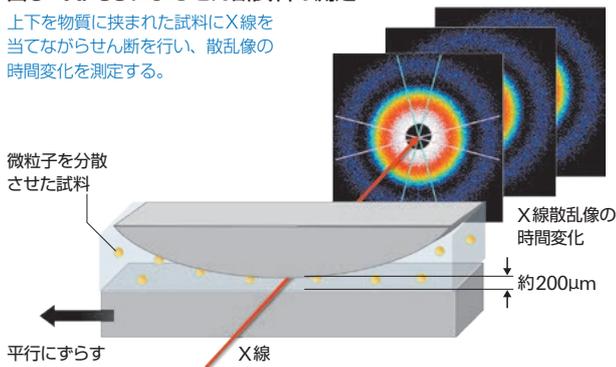


図4 せん断により均一化した分子運動

ガラスには分子運動が速い領域(左ピンク)と遅い領域(左青)がある。ガラスをせん断すると分子運動が均一化する(右)。

と考えられています。しかし実際に格子振動が起きている様子を測定した例はないはずで、格子振動によっても結晶に歪みが生じて、X線の横滑りが起きます。発生する格子振動をうまく制御し、また横滑り現象を高速で検出することによって、格子振動のメカニズム解明に挑戦したいと思います」

一定の温度以下で電気抵抗がゼロになる超伝導現象では、格子振動が重要な役割を果たしていると考えられている。X線の横滑りを介して格子振動を測定できるようになれば、超伝導の研究にも大いに役立つはずだ。

「結晶でX線を操るこの研究を今後、どの方向へ発展させていくべきか、参考になる先例はありません。これからも澤田さんたち理論家と緊密に交流しながら研究の方向性を探り、基礎的な理論をベースにしてこの新分野を切り開いていくつもりです」

■ X線で試料中の分子の動きを見る

香村TLが率いる放射光イメージング利用システム開発チームの星野大樹 研究員は2020年、X線光子相関分光法(XPCS)という手法を用いて、誰もやったことのない実験に成功した。

SPring-8では、光の波の山と山、谷と谷がそろったコヒーレントなX線を測定に使うことができる。それを試料に当てると、X線が試料中の散乱体に散乱されて山と山、谷と谷の位置がずれ、検出器上で新たに山と山が重なったところは強め合い、谷と谷は弱め合った散乱像ができる。試料中の散乱体が動くと、その

散乱像も変化する。散乱像の変化から、試料内部の散乱体の動きを調べる手法がXPCSだ。

「XPCS実験は2000年ごろに始まりました。それには明るく安定なコヒーレントX線が必要なため、日本ではSPring-8だけ、世界でも数カ所の大型放射光施設でしかXPCS実験ができませんでした。それが2010年代末からXPCS実験ができる放射光施設が世界中で増えて、この手法があらためて注目されています」

星野研究員は、科学技術振興機構のさきがけ研究「分子技術と新機能創出」領域(2014~17年度)に参加して、XPCSにより摩擦界面で起る現象を観察する装置の開発を進めた。

「しかし摩擦界面の測定は難しく、なかなか成果が出せません。そこで、この装置で調べることができる面白い現象はないか探していたときに、ある理論予測を目にしました」

それは、京都大学の山本量一 教授らが1998年に論文発表した、ガラス状態における分子運動に関する予言だった。

■ 現代物理学の未解決問題、

ガラスの謎にX線で挑む

気体を冷やすと密度が高くなって液体となり、さらに冷やすと分子・原子が規則正しく並んだ結晶をつくって固体となる。「気体・液体・固体は物質の三態と呼ばれます。ガラス状態は、液体が急冷されて固まったものです。これが物質の三態とは別の第四の状態なのか、液体あるいは固体とは何が違うのか、それは現代物理学の未解決問題の一つです」

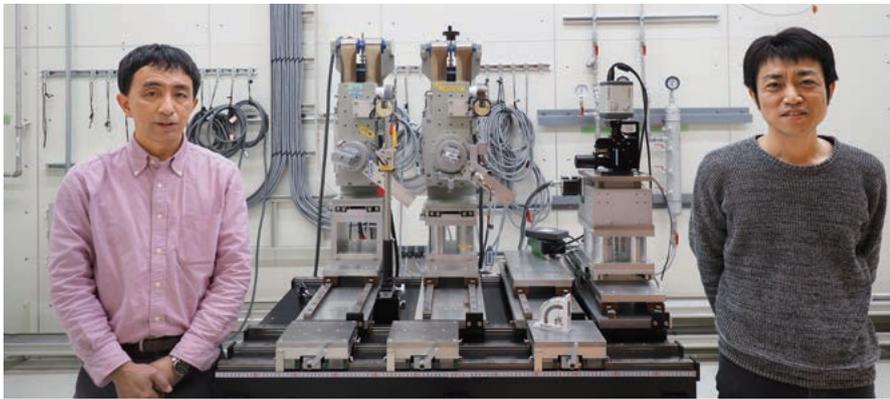
山本教授は、数値シミュレーションにより、液体では分子の運動速度が均一なのに対して、ガラスには分子の運動速度が速い領域と遅い領域があり、不均一になっていることを指摘した。現在は、この不均一性がガラス状態の本質的な性質の一つだと認識されている。

「その論文には、ガラスをせん断すると、分子運動が均一化することも予言されていました。山本教授のこの論文は有名ですが、せん断に言及していることは、実験家にはあまり知られていなかったのかもしれませんが。その予言を検証した実験例は報告されていませんでした。私が開発した装置ならば確かめられるかもしれないと、検証実験を始めました」

せん断とは、はさみが二つの刃で紙を挟み切るように、試料を挟んだ二つの物質を平行にずらすことだ。星野研究員は、チューインガムの原料にもなるポリ酢酸ビニルに、X線を強く散乱する微粒子を均一に分散させた試料を作製。その試料がガラスになる40℃付近の温度でせん断し、そこにコヒーレントX線を当てて、散乱像の時間変化を測定した(図3)。

「すると、山本教授の理論予測どおり、せん断によって分子運動が均一化することが分かりました」(図4)

せん断のようなマクロな力により、なぜミクロな分子の運動を制御することができるのか。「ガラスは、分子運動が均一な安定状態になりたがっている準安定状態です。そこに、せん断のようなきっかけとなる力が働くと、均一化するのだと考えられます」



香村芳樹チームリーダー（左）と星野大樹 研究員。SPring-8のビームラインBL29XUに設置されたX線横滑りの観測装置と共に。

#### 関連情報

- 2020年7月31日プレスリリース  
物体内部のらせん構造の向きを識別するX線顕微鏡
- 2020年3月17日プレスリリース  
ガラス状態における分子運動の不均一性を「すり」で解消
- 2016年10月13日プレスリリース  
横滑りX線導波管
- 2010年6月10日プレスリリース  
歪み単結晶に照射したX線が、巨大な横ずれを引き起こす現象を観測

## ■ マクロとミクロをつなぎ 高性能な材料開発に役立てる

物質密度の低い部分があるとそこから破壊が起きやすい。そのような静的な揺らぎは、さまざまな手法で調べられてきた。一方、分子運動の不均一性のような動的な揺らぎは観測手法が少なく、数値シミュレーションによる研究が主流だった。星野研究員が開発した装置は、動的な揺らぎを観測する有力な手法になると期待される。

「せん断により分子運動が均一化すると、物質全体の強度が増す可能性があります。実は、多くのプラスチック（合成樹脂）もガラスに分類されます。プラスチックの製造過程では、加熱したプラスチック材料をチューブから絞り出すようにして金型に流し込んで成形する『射出成形』という手法が一般に用いられていますが、この絞り出しのときにせん断の力が働き、分子運動が均一化されているはずですが、せん断により動的な揺らぎを均一化した強度の高いプラスチックが、経験的につくられてきたのかもしれない」

例えば現在、海洋プラスチックごみの生物への悪影響が問題になっているが、動的な揺らぎと物質の強度や分解のしやすさの関係を解明できれば、海洋プラスチックごみ問題の解決に役立つ生分解性プラスチックの開発にも役立つかもしれない。

「プラスチックの一種であるポリ酢酸ビニルでは、せん断ですらす速度を速くするにつれて分子運動の均一化が進む

ことを私たちは確かめました。今回使用したポリ酢酸ビニルを構成する分子はほぼ球形と見なせますが、プラスチックをつくる分子の多くはひも状です。ひも状分子から成るプラスチックには、せん断による均一化がより顕著に起きるかもしれません。せん断速度をさらに速くできるように装置を改良してプラスチックの測定も進めていくつもりです」

動的な揺らぎと物質全体の性質の関係はまだよく分かっていないことが多い、と星野研究員は指摘する。「XPCSの散乱像には、さまざまなスケールの情報が含まれています。異なるスケールで見ると動的な揺らぎはどうなっていて、それが物質全体の性質にどう影響しているのか。数値シミュレーションの研究者とも連携して、ミクロな原子・分子のスケールからボトムアップ的にマクロな物質全体の性質が決まる仕組みを解明していきたいと思います」

「異なるスケールを同時に測定できる手法はとても限られています」と香村TLは言う。「ミクロからマクロまで異なる階層をつないで現象を理解することは、現代科学の大きな課題です。星野さんの研究は、それを理解するための有力な手法になると期待しています」

## ■ X線でヒトの全脳の 高解像度3次元解析を目指す

「最近、生物試料用の3次元高解像度顕微鏡の新手法をSPring-8で試して、とてもよいデータが得られました」と香村TL。それは、台湾・中央研究院物理研

究所の胡 宇光博士が提案した手法だ。「その提案に基づく装置を私が作製して実験に成功しました。まだ未発表なので具体的なことは紹介できないのですが……」

胡博士は放射光の専門家で、ハエやマウスの全脳をX線CT（コンピュータ断層撮影）で3次元解析する研究を行ってきた。「さらに胡博士は、ヒトの全脳を300nmの解像度で網羅的に測定・解析することを目指しています。しかしヒトの脳は大きいため、1カ所の放射光施設で測定を行うと20年以上かかってしまいます。そこで胡博士は、アジア・太平洋地域の6カ所の放射光施設で分担することで、2023年までに測定を完了するプロジェクト『SYNAPSE』を立案し、日本ではSPring-8の私のところへ参加を要請してきたのです」

当初は、この計画に深く関わるつもりはなかったと香村TLは語る。「300nmの解像度では神経回路の重要なところは見えないからです。しかし胡博士が提案する新手法ならば解像度が大きく向上するはずで、がぜんやる気になりました。この新手法ならば、神経細胞がほかの神経細胞に情報を伝える長い突起（軸索）の一本一本や、情報を受け取るシナプスの3次元構造が見えるかもしれません。測定時間も圧倒的に短縮できる可能性があります」

まだ誰もやったことのない実験に挑戦して、X線の特徴を引き出す香村TLらの研究は、さまざまな分野にブレークスルーをもたらそうとしている。

（取材・執筆：立山 晃／フォトンクリエイト）

土壌微生物である放線菌や糸状菌がつくり出す化合物の中には、私たちにとても有用なものがたくさんある。

抗生物質や抗がん剤として使われているものもある一方、未開拓の化合物も多い。

環境資源科学研究センター（CSRS）天然物生合成研究ユニットの

高橋俊二ユニットリーダー（UL）は、有用化合物の生合成に関わる遺伝子を探索し、そのメカニズムを理解して、効率的に生産できるプラットフォームを構築することで活用につなげることを目指している。

## 微生物遺伝子資源を化合物資源へ

### ■ 放線菌や糸状菌は有用化合物の宝庫

天然物生合成研究ユニットでは、放線菌や糸状菌など微生物を用いた研究を行っている。放線菌は細菌、糸状菌は真菌（カビ）に分類され、どちらも土壌などに生息している（図1）。

「放線菌や糸状菌は、ほかの微生物の増殖を止める抗生物質など、私たちにとても有用な働きを持つ化合物をつくることが知られています」と高橋UL。世界初の抗生物質であるペニシリンは糸状菌が、結核の治療に革命をもたらしたストレプトマイシンは放線菌がつくる化合物である。2015年のノーベル生理学・医学賞は、抗寄生虫薬イベルメクチンの開発に対して大村 智 博士に贈られた。イベルメクチンは、静岡県ゴルフ場の土壌中に生息していた放線菌がつくるエバーメクチンがもとになっている。

「抗生物質以外にもさまざまな機能を持つ化合物が見つかっていて、抗がん剤や免疫抑制剤、農薬として使われて

いるものもあります。皆さんも気付かないうちに放線菌や糸状菌のお世話になっているんですよ。一方で、まだ利用されていない有用化合物もたくさんあります。私たちは『微生物遺伝子資源を化合物資源へ』をスローガンに掲げ、放線菌や糸状菌がつくる有用化合物をさらに活用することを目指しています」

### ■ 遺伝子資源を化合物資源へ変換する

遺伝子資源とは、医薬品や食品などの研究開発や製造に役立つ遺伝子の情報や、それを持っている生物を指す。「放線菌や糸状菌は遺伝子資源です。しかし、遺伝子資源があるだけでは有用化合物の活用にはつながりません。遺伝子資源を化合物資源へ変換する必要があります」と高橋UL。

生物が体内で化合物を合成することを生合成という。一つの化合物ができるまでには複数のステップがあり、ステップごとに化学反応を引き起こす酵素と呼

ばれるタンパク質が働いている。「まず、目的の化合物を生合成する酵素、その酵素をコードしている遺伝子、その発現を制御する遺伝子などを探索する。生合成に関わる遺伝子群が分かったら、それらの機能や複雑な関係をひもとき、生合成のメカニズムを理解する。その知見をもとに、化合物を効率よく生産できるプラットフォームを構築する。そうした一連の流れを実現してようやく、有用化合物を活用できるのです。さらに探索・理解・活用というサイクルを回して化合物の機能を拡張したり生産効率を高めたりすることで、人類の課題である持続可能な社会の実現に貢献する。それが私たちの目標です」（図2）

### ■ 生合成遺伝子を突き止める 機能拡張につなげる

高橋ULが2005年に理研で研究を始めてからずっと使っていて、「私のライフワーク」と言う微生物がある。*Streptomyces* sp. SN-593という放線菌で、リベロマイシンという化合物を生産する。

理研における微生物がつくる有用化合物の研究は、60年以上の歴史があり、日本で中心的な役割を果たしてきた。これまでに収集された微生物コレクションは1万株を超え、それらから有用化合物がいくつも発見されている。リベロマイシンもその一つで、CSRSケミカルバイオロジー研究グループの長田裕之が



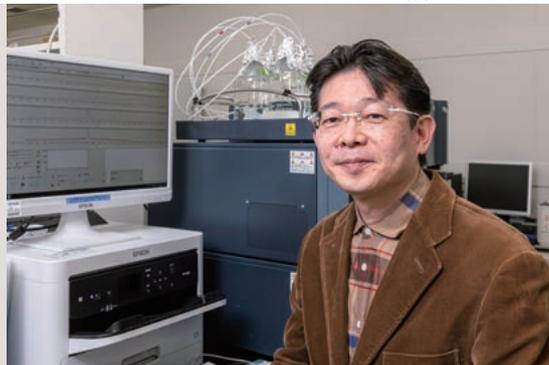
図1 放線菌や糸状菌の培養

土壌中には多種多様な微生物が生息している。それら微生物を1種類ずつ単離・培養し、生産する化合物を解析していく。

## 高橋俊二 (たかはし・しゅんじ)

環境資源科学研究センター  
天然物生合成研究ユニット  
ユニットリーダー

1967年、神奈川県生まれ。千葉大学大学院自然科学研究科博士課程修了。博士(理学)。千葉大学大学院医学研究院 助手、米国ケンタッキー大学 博士研究員などを経て、2005年より理研 長田抗生物質研究室 協力研究員、2011年より化学情報・化合物創製チーム チームヘッド。2013年より現職。



ループディレクター (GD) らが1991年に発見したものである。理研では、約11万種の化合物を収めた「NPDepo化合物ライブラリー」も構築。現在はケミカルバイオロジー研究グループが中心となり、微生物コレクションや化合物ライブラリーの収集・維持・管理を行い、理研内外に提供して研究に役立てられている。

リベロマイシンは構造の違うものが4種類ある。そのうちリベロマイシンAは、破骨細胞を細胞死へ誘導して骨の分解・吸収を防ぐ作用を持ち、骨粗しょう症やがんの骨転移を抑える薬として期待されている。リベロマイシンはポリケチド化合物に分類されており、開始基質と呼ばれる最初の部品に、伸長基質と呼ばれる部品が複数結合した構造を持つ。生合成の一過程で多様な側鎖を持つ2-アルキルマロニルCoAという化合物が伸長基質として利用されるため、構造が違う4種類のリベロマイシンができると考えられている (図3)。しかし、多様な側鎖を持つ2-アルキルマロニルCoAがどのようにつくられるのかは不明だった。

そこで高橋ULらは、2-アルキルマロニルCoAの生合成に関わる遺伝子を探索。そして突き止めることに成功した。「リベロマイシンAの生合成に関わる遺伝子が21個あることは、長田GDと私たちが2011年に発見していました。その中から2-アルキルマロニルCoAの生合成に関わっていると予想される遺伝子をゲノム解読情報をもとに絞り込み、その遺伝子を1個ずつ破壊してリベロマイシンの生産量や構造の変化を地道に調

べていったのです。さらに、その遺伝子がコードしている酵素の機能を調べ、多様な側鎖を持つ2-アルキルマロニルCoAが生合成されるメカニズムも明らかにしました。この成果は、化合物の機能の拡張にも役立つものです」

ポリケチド化合物には有用な機能を持つものが多い。また2-アルキルマロニルCoAは、ポリケチド化合物の中でリベロマイシンに含まれるユニークな伸長基質である。明らかになった生合成メカニズムを応用すれば、2-アルキルマロニルCoAを持つ新しい構造のポリケチド化合物を生産できるかもしれない。化合物の構造は機能と密接に関係しているので、新たな有用化合物の創出につながる可能性がある。

### ■ 小分子で生産能力を増強

「自然界で1個の微生物がつくる化合

物の量はわずかなため、それを利用するには生産量を増やす必要があります。私たちは、生産量の増強を小分子で実現しようとしています」と高橋UL。

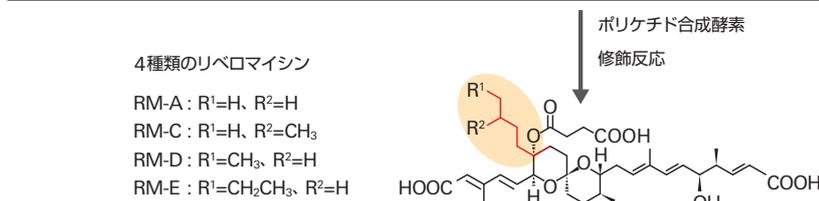
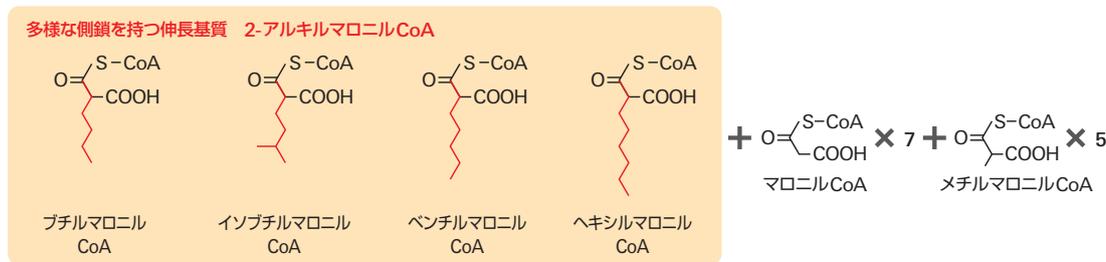
化合物の生産能力を増強するには遺伝子を改変する方法もあるが、小分子を用いる理由をこう説明する。「生物は、外界との関わりの中で生きています。ほかの生物がつくって放出した化合物に反応して、化合物をつくり始める、ということがあはずです。その仕組みを利用できないかと考えました。小分子ならば培養液に加えるという簡単な操作だけでよいので、工業的に生産する際にも大きな利点になるでしょう」

高橋ULには、小分子によって有用化合物の生産能力を増やせるという確信があった。研究員が以前、培養液にトマトジュースを加えるとリベロマイシンAの生産量が上がることを報告していたの



図2 「微生物遺伝子資源から化合物資源へ」の流れ

天然物生合成研究ユニットでは、未開拓の遺伝子資源を「探索」し、化合物の生合成メカニズムを「理解」し、有用化合物を効率的に生産できるプラットフォームを構築して「活用」することを目指している。



だ。「トマトジュースにはさまざまな化合物が含まれています。その中のどれかがリベロマイシンAの生産能力を増強したと考えられます。しかし、そのときは増強作用を持つ化合物を突き止めることができませんでした」

その後、NPDepo化合物ライブラリーを用いてリベロマイシンAの生産能力を増強する作用を持つ化合物を探索。β-カルボリンという小分子がリベロマイシンAの生産量を増やすことを突き止めた。さらに高橋ULは、β-カルボリンによって生産量が増えるメカニズムも解明した(図4)。

すでに述べたように、リベロマイシンAの生合成に関わる遺伝子は*revA*~*revU*の21個ある。それらはゲノム中の特定の領域に集まって存在し、リベロマイシンA生合成遺伝子クラスターを形成している。詳しく調べていくと、β-カルボリンは、*revU*遺伝子からつくられるRevUタンパク質に結合することが分かった。RevUは転写因子で、遺伝子の上流にあるプロモーターと呼ばれる領域に結合してその遺伝子の発現を促進する。RevUが結合するのは、*revU*遺伝子のプロモーターである。転写因子が自分自身をコードする遺伝子に結合してその発現を調整することは珍しくない。ここで重要なのは、転写因子RevUにβ-カルボリンが結合することでプロモーターとの結合が強くなり、*revU*遺伝子の発現がより促進されていたことである。しかも*revU*遺伝子だけ

でなく、リベロマイシンA生合成遺伝子クラスター全体の発現が促進されていたのだ。

この成果について、「有用化合物の活用役立つ要素が二つ含まれている」と高橋ULは言う。「一つ目は、β-カルボリンが結合するRevUが、その構造的特徴からLuxRファミリーというグループに分類される転写因子であることです。LuxRファミリー転写因子は、どの放線菌も数個ずつ持ち、さまざまな化合物の生合成に関わっています。つまり、β-カルボリンを用いてリベロマイシンA以外の化合物についても生産量を増やせる可能性があるのです」。実際、リベロマイシンを生産するものとは別の放線菌2種をβ-カルボリンを加えて培養したところ、それぞれ特定の化合物の生産量が増えた。一つは未知の化合物で、生産誘導機構を解析中だ。

「二つ目は、β-カルボリンによってリベロマイシンA生合成遺伝子クラスター全体の遺伝子発現が促進されたことです」と高橋UL。生物が生合成によってつくられる化合物は、大きく一次代謝産物と二次代謝産物に分けられる。一次代謝産物は糖やアミノ酸や脂質など生物体を構成・維持する上で欠かせないもの、二次代謝産物は生育に必須ではないものである。有用化合物の多くは、二次代謝産物だ。リベロマイシンAのように二次代謝産物の生合成に関わる遺伝子は、ゲノム中のある特定の領域に集まって存在していることが分かって

図3 リベロマイシンの構造の多様性を生み出す伸長基質

リベロマイシンは、開始基質に伸長基質が複数結合していくことでつくられ、構造の違いから4種類ある(RM-A、RM-C、RM-D、RM-E)。構造の多様性が生み出されるのは、伸長基質の一つである2-アルキルマロニルCoAが多様な側鎖を持つためである。下の写真はリベロマイシンを生産する放線菌 *Streptomyces* sp. SN-593。



いる。ほかの生合成遺伝子クラスターについても、小分子を用いて全体の遺伝子発現を促進させて有用化合物を効率よくつくれるのではないか、という期待が膨らむ。

異種の微生物で安定的につくる

高橋ULは研究中に困った場面に遭遇したことが何度もある。「土壌から取り出した直後の放線菌や糸状菌は、さまざまな化合物をつくります。その中に興味深い機能を持つ化合物が見つかったときは、面白い研究ができそうだと、とてもうれしくなります。ところが培養を続けていると、その化合物の生産量が低下したり、まったく生産されなくなったりすることがあるのです。栄養が十分にあって温度も管理された実験室の培養環境で甘やかされて生産をやめてしまうのか、理由は分かりません。とはいえ化合物を利用する場合、安定的に生産す

#### 関連情報

- 2020年12月15日プレスリリース  
遺伝子資源を化合物資源へ
- 2020年9月11日プレスリリース  
天然化合物の生産を増強する小分子
- 2017年12月12日プレスリリース  
放線菌を用いたポツリオコッセン生産
- 2015年11月12日プレスリリース  
ポリケチド化合物の骨格形成に重要な酵素の機能解明

の多くは二次代謝産物であることから、これまで二次代謝に関わる生合成遺伝子や経路に注目してきました。しかし二次代謝産物は、一次代謝経路でつくられた材料をもとにつくられます。ということは、一次代謝を制御して必要な材料をたくさんつくらせれば、二次代謝産物の生産量を上げることができるかもしれません」

放線菌を用いて一次代謝と二次代謝の生合成遺伝子群を一括制御し、石油の代替資源として期待されているポツリオコッセンを効率よく生産することには、すでに成功している。ポツリオコッセンは、テルペノイド化合物の仲間である。大腸菌や酵母を用いた有用テルペノイド化合物の高生産プラットフォームはすでに多くの報告があるが、放線菌を用いた例は少ないという点でも注目されている。

「一次代謝の制御は、二次代謝より難しいのです。一次代謝では生きるために必要な化合物をつくっているため、特定の化合物だけ生産量を上げると微生物が死んでしまいます。でも、難しいからこそ面白い。そして、微生物がつくる化合物は構造が複雑なものも多く、化学合成技術が進んだ今でも容易には合成できないものばかりです。微生物はなぜ、これほど複雑で多様な化合物をつくれるのか。微生物から学ぶことは、まだまだたくさんあります。そして、分かったことを合成生物学の力を用いて組み合わせ、より有用な化合物を自在につくり出すことを目指していきます」

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

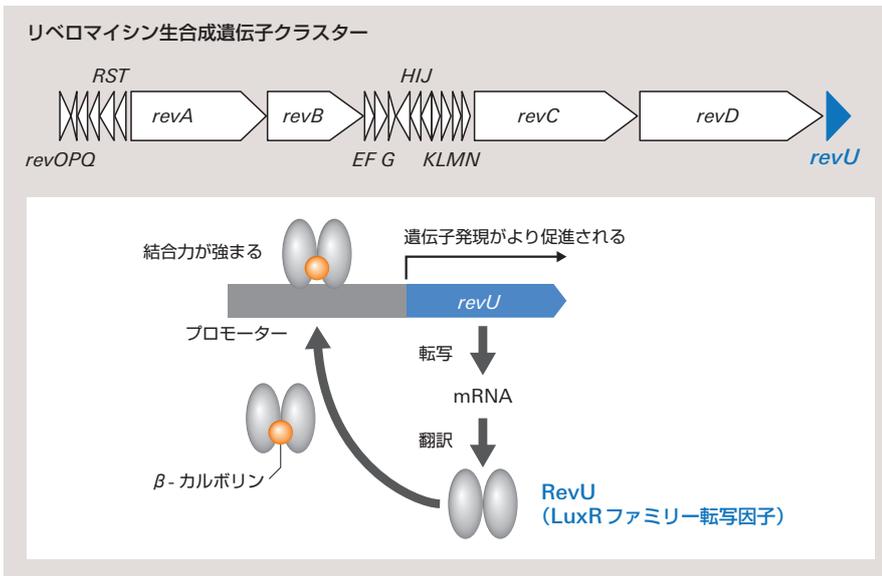


図4 リベロマイシンA生合成遺伝子クラスターと推定されるLuxRファミリー転写因子の発現増強機構

リベロマイシンAの生合成に関わる遺伝子は21個あり (revA~revU)、集まって存在している (上)。β-カルボニンがLuxRファミリー転写因子であるRevUと結合すると、revU遺伝子のプロモーター領域との結合が増強され、revU遺伝子の発現がより促進される (下)。リベロマイシンA生合成遺伝子クラスター全体の発現も促進され、リベロマイシンAの生産量が増える。

ることが求められます。そこで私たちは、別の微生物に生産を担わせる異種発現に挑戦しました」

ターゲットとして選んだのは、放線菌 *Streptomyces spiroverticillatus* JC-8444 が つくるポリケチド化合物の一種、ヴァーティシラクタムだ。構造の珍しさから機能や生合成経路が注目される化合物だが、生産量が少なく、詳しい研究ができていなかった。

高橋ULらはまず、その放線菌のゲノム解読情報からヴァーティシラクタムの生合成遺伝子クラスターを突き止めた。その生合成遺伝子群の全てを、あらかじめ二次代謝産物の生合成遺伝子群が除去されている異なる種の放線菌に導入。その結果、導入した生合成遺伝子群が全て発現し、ヴァーティシラクタムを安定的に生産させることに成功した。生合成遺伝子群の導入には、大きなゲノムDNA断片を導入できる大腸菌人工染色体 (BACベクター) を用いた。

「有用だけれども生産量が少ない、不安定といった理由で諦めていた化合物でも、異種発現を行うことで利用できるようになる。その可能性を示した大きな成果です。さらに今回、ヴァーティシラクタムと構造が少し違う化合物もつくら

れていました。異種発現では、新しい有用化合物の創出も期待できます」

#### ■ 休眠状態の生合成遺伝子クラスターを覚醒させたい

高橋ULらは、さまざまな放線菌や糸状菌のゲノム解読を行い、生合成遺伝子クラスターを探索してきた。「放線菌では30種類以上の二次代謝産物の生合成遺伝子クラスターが発見されています。しかし、放線菌を培養しても、つくられる二次代謝産物はほんの数種類だけです。生合成遺伝子クラスターの多くは休眠状態にあるのです」

休眠状態の生合成遺伝子クラスターも、かつては化合物をつくっていたと考えられている。「それらを覚醒させることができれば、知られていない有用化合物を見いだせる可能性があります。小分子の活用や異種発現は、休眠状態の生合成遺伝子クラスターの覚醒にも使えるのではないかと考え、研究を進めています」

#### ■ 一次代謝経路の制御を目指す

生合成遺伝子クラスターの覚醒と並んで、高橋ULが今、力を注いでいるのが一次代謝の制御である。「有用化合物

理研CBS-トヨタ連携センター（BTCC）は、理研とトヨタ自動車株式会社（以下、トヨタ）により、2007年に設立された産学連携の研究組織だ。脳科学と技術の統合によって生み出される可能性に挑戦し、それを通して未来社会のためのイノベーション創出を目指している。現在の第4期（2019～21年度）は、「Well-being」な社会の実現を掲げて、脳神経科学研究センター（CBS）内の組織として活動している。BTCCが目指すWell-beingな社会とは何か。BTCCの國吉康夫 連携センター長と、トヨタ側の責任者である古賀伸彦 未来創生センター長に、BTCCのこれまでの歩みと今後の展望について聞いた。

# 脳科学+モノづくりで築く Well-beingな社会

## ■ パラダイムシフトを起こすために

——BTCCはどのような経緯で設立されたのですか。

**國吉**：2005年に文部科学省の事務次官とトヨタの技術担当の副社長だった瀧本正民さんを中心に、脳科学をベースにした産学の包括的な共同研究の検討が始まり、翌年には、理研とトヨタの間で、連携センター設立の合意がなされました。私も当時の設立に向けた議論から参加していました。

**古賀**：1990年代にインターネットが普及しだして、通信の高速化・大容量化が進みました。2005年当時はまだ、モノづくりのパラダイムを変えるほどではありませんでしたが、「クルマづくりで社会に貢献する」というトヨタの基本理念は、従来のやり方のままではいずれ実現できなくなる、という懸念が瀧本さんにはあったのでしょう。そこで、脳科学と連携することにより、モノづくりのパラダイムシフトを起こすきっかけにしたいという意図でBTCCの設立を進めたのだと理解しています。実際にその後、当時予想された以上のスピードで、モノづくり産業において旧来のやり方は通用しなくなりました。

脳リズム情報処理連携ユニット 北城圭一 ユニットリーダー  
個性を考慮した心のWell-beingを脳データによって見える化

知能行動制御連携ユニット 下田真吾 ユニットリーダー  
体のWell-beingの維持、改善  
いつまでも歩ける、心と体に恒久的自由を

社会価値意思決定連携ユニット 赤石れい ユニットリーダー  
自分だけでなく他者もWell-beingになる  
忘己利他の社会ネットワーク理論の構築

戦略連携ユニット 國吉康夫 ユニットリーダー（兼務）

### 図1 BTCC 第4期の研究体制

理研やトヨタにとどまらず、外部の研究者や研究機関、病院と連携体制を構築して研究を進めている。

**國吉**：日本や世界に対して何ができるのか、「気宇壮大」をスローガンに掲げて私たちはBTCC設立の議論を進め、第1期（2007年11月～2012年3月）をスタートしました。「ニューロドライビング」「ニューロロボティクス」「脳と健康」の3テーマのもと7連携ユニットで研究を進め、さまざまな成果が生まれたのですが、テーマが広がり過ぎた感もありました。そこで第2期（2012～14年度）と第3期（2015～17年度）では、「ニューロドライビング」「ニューロロボティクス」の2テーマ、3連携ユニットに絞り込んだのです。

## ■ 「人の心身の見える化」を推進

——第2～3期では具体的にどのような研究を行ったのですか。

**國吉**：ニューロドライビングでは、運転がうまい人と苦手な人では脳の働きにどのような違いがあるのかを、脳科学や心理学の手法で明らかにしました（『理研ニュース』2015年6月号「特集」）。

もう一つのニューロロボティクスでは、ロボットづくりではなく、人を理解し支援するための脳科学を進めました。具体的には、脳卒中で運動麻痺を生じた患者さんがリハビリテーションで筋肉を動かしたときに発生する電位（筋電位）を測定し、解析する実験を行いました。すると、予想もしていなかった興味深い現象が見つかりました。リハビリを行うとき、例えば右腕が不自由な人ならば、自由の利く左腕で右腕を補助すると麻痺が改善し、うまく動かせるようになることが分かったのです。これを「セルフサポート現象」と呼びます（図2）。

さらに、脳波から脳全体の機能を調べると、麻痺がより改善している患者さんほど、左右の脳半球間の脳波が同期して活動する度合いが高いことが分かりました。従来は、脳の損傷箇所機能が回復すれば麻痺が改善すると考えられていましたが、脳全体の機能変化が重要であることを示したのです。

これらの研究は、企業としても興味をそそるテーマであると同時に、学術的にも独創性が高いテーマとして、新しい現象を発見することができた点に意義があります。トヨタは「見える



**國吉康夫** 理研CBS-トヨタ連携センター 連携センター長



**古賀伸彦** トヨタ自動車株式会社 未来創生センター長

化」を企業活動のキーワードに掲げていますが、BTCC第2～3期で「人の心身の見える化」を進めることができたのです。

## ■ 個人と社会のWell-beingの両立を目指す

——第4期では大きく方向転換をしたそうですね。

**古賀**：私は第3期の途中からBTCCに関わりました。そのころには、理研の研究者とトヨタ側が互いの言葉を理解して、深い議論ができるようになっていましたね。信頼関係を築けたからこそ、「第2～3期は産業応用を意識してテーマを絞り過ぎたのではないかな。もう一度、原点に戻ろう」という率直な議論もできました。

**國吉**：そのような関係性は簡単に築けるものではありません。BTCCのように企業とアカデミアが正面から議論し、緊密に連携ができて産学共同研究の例は極めて少ないと思います。第2～3期で深めた信頼関係をもとにBTCCは自己変革ができる組織になったのです。そして、BTCCは何のための組織なのか、ということから議論を始め、1年以上かけて活動方針やテーマについて検討を重ねました。

そのために、第3期の終わりの2018年3月に公開シンポジウムを開きました。その中で現在、株式会社豊田中央研究所の代表取締役所長を務められている菊池 昇先生は、宗教が捉える人間像や渋滞時の行動を例にBTCCと脳科学への期待について講演をされました。またCBSのセンター長を務められた宮下保司先生は、社会的な行動に関わる脳機能、「社会脳」の研究について紹介されました。

私たちはそれらの講演をかみ砕く議論を行い、ある状況において人は何を考え、社会の中でどう判断するのかを知ることが重要だ、という問題意識をトヨタが強く持っていること、そのような社会脳の解明は学術的にも重要であることを認識しました。そして第4期（2019～21年度）では初心に帰り、「脳科学を推進して人のメカニズムを解明する」という基本方針を立て、研究対象を第2、3期での脳卒中の患者さんから全ての人に広げるとともに、個人の脳だけではなく社会脳の研究も始めることにしました。

では、何を目指して研究を行うのか。議論の中で、「Well-being」というキーワードが浮かび上がってきました。これは幸

福や健康という意味の一般用語ですが、具体的にどのような状態がWell-beingなのか議論を進め、「誰か（何か）のために主体的に行動することが、幸せに感じられる状態」とであると定義しました。ちょうどそのころ、トヨタから「Woven City」という街づくりを静岡県裾野市で行うことが発表されましたね。

**古賀**：Woven Cityは、IoT（モノのインターネット）などの技術を駆使してあらゆる物やサービスをつなげることを目指した実証都市です。従来のモノづくりは、個人の状態を良くすることを目標にしてきました。自動車産業であれば、個人の移動をもっと便利にすることです。しかし、そのような活動の総和と、地球環境や資源とのバランスが取れなくなっています。トヨタは今、自動車をつくる会社から、移動に関するあらゆるサービスを提供するモビリティカンパニーへ変わろうとしています。その背景には、モノづくりのパラダイムシフトとともに、エネルギー資源を消費する自動車を提供する立場として地球環境や資源の問題を強く意識していることがあります。

人類全体の資源消費や地球環境への負荷を最小化するという社会のWell-beingと、個人のWell-beingを両立させなければなりません。そのとき鍵となるのが、BTCCが独自に定義したWell-beingです。それを「利他」という言葉で要約すると、利他を促進することが個人と社会のWell-beingの両立につながる、という仮説を私たちは立てています。BTCCの研究に基づき利他を促進する製品を生み出し、将来的に、それをWoven Cityに導入して、私たちの仮説を実証したいと考えています。

## ■ 心・体・社会のWell-beingを実現する

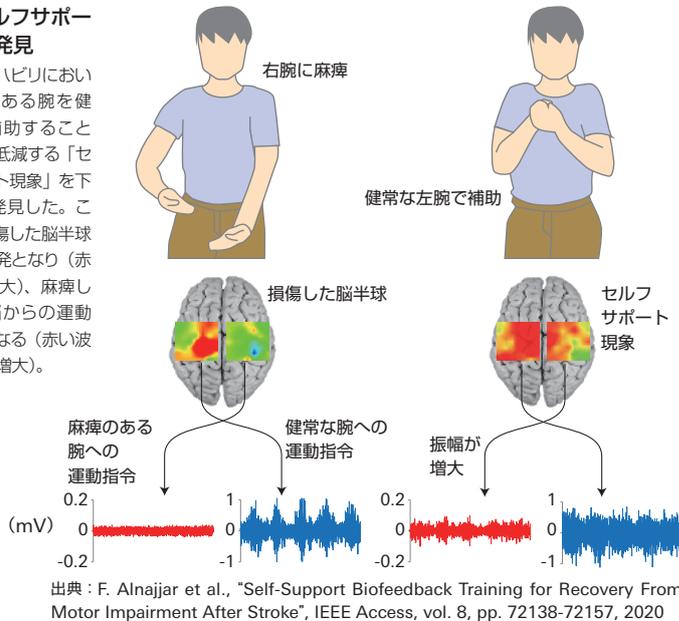
——第4期ではどのような体制で研究を進めているのですか。

**國吉**：心・体・社会の3方向から脳機能の理解を進め、Well-beingの見える化を行って、その構成要件を明らかにします（図1）。

知能行動制御連携ユニットでは、体のWell-beingの維持・改善を目指しています。下田真吾 ユニットリーダー（UL）らは、第2～3期で発見したセルフサポート現象が起きるときに、脳内でどのような変化が起きているのか、脳・神経系がどのような情報を筋肉へ伝達して動かしているのかを解析することで、効率的なりハビリ方法を提案しようとしています（図2）。

## 図2 セルフサポート現象の発見

脳卒中のリハビリにおいて、麻痺のある腕を健常な腕で補助することで、麻痺が低減する「セルフサポート現象」を下田ULらは発見した。このとき、損傷した脳半球の活動も活発となり（赤い領域の拡大）、麻痺した腕への脳からの運動指令が強くなる（赤い波形の振幅が増大）。



さらに、下田ULらは、動作からアスリートの心身状態を見える化する研究も進めています。脳と体は緊密に相互作用しており、体や心の状態が動作に表れます。

**古賀：**一人一人に、より適応した道具や機械をつくるために、とても重要な研究です。動作から人の状態の見える化ができれば、自動車だけでなく、人と共存するロボットや工作機械の設計に大きな変革をもたらすはずです。

**國吉：**脳リズム情報処理連携ユニットでは、個性を考慮した心のWell-beingの見える化を、脳データから実現することを目指しています。そのために北城圭一ULらは、脳波から脳全体の活動パターンを解析しています。脳波から解析した脳全体の活動パターンには、一時的に安定なくつかの準安定状態が見られます。健常者にも自閉症スペクトラム（ASD）の傾向が強めの人と弱めの人があります。ASD傾向が強めの個性を持つ人は、準安定状態の数が少なく、ある準安定状態から別の準安定状態へ移り変わる時間が長いことを、北城ULたちは発見しました（図3）。ASD傾向が弱い方が良い状態というわけではありません。これはASD傾向とWell-beingを対応づける研究ではなく、個性を見える化する研究です。今後、ASD傾向だけでなく、さまざまな側面から個性の見える化を進めていく計画です。

全ての人に共通するWell-beingがあるわけではなく、Well-beingとは一人一人異なるはずで、ですから、個性を見える化し、その人にとってのWell-beingを実現することが重要です。それが、個性を尊重し多様性を包含した社会のWell-beingにつながっていくと考えています。

**古賀：**私たちは、個性の尊重にこだわり続けます。個性の尊重があってこそその多様性であり、多様性のない社会は自己変革ができず、持続可能ではないからです。そして、社会がある状態のときの一人一人の体や心のWell-beingを見える化することで、その社会を評価できるようにすることを目指します。

**國吉：**第4期でBTCCに加わった赤石れいULが率いる社会価

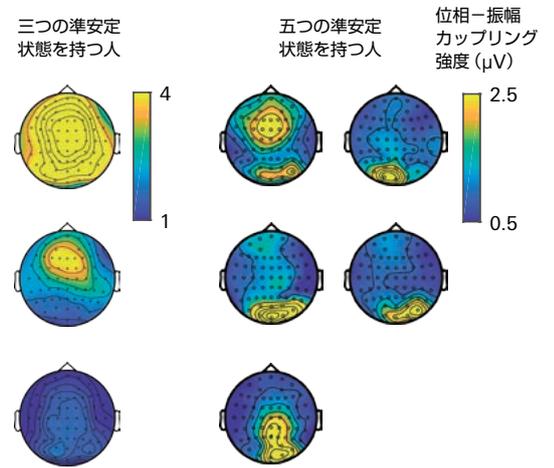


図3 脳波の解析による個性の見える化

佐瀬 巧 客員研究員と北城ULらは、脳波のデータから脳全体の活動パターンを分析して、デルタ波-アルファ波の位相振幅カップリングに見られる準安定状態の数が少なく、一つの状態で滞り時間が長い人ほど、自閉症スペクトラムの傾向が強めの個性を持つことを発見した。

値意思決定連携ユニットでは、社会脳や社会ネットワークを主なターゲットにしています。赤石ULは、個人がある状況でどのように判断を行い次の行動を決めるのか、意思決定の脳科学で成果を上げてきました（『理研ニュース』2021年1月号「特集」）。個人が集まり社会を築く際に鍵となるのは信頼関係です。意思決定の脳科学をベースにデータサイエンスなどの手法も駆使しながら、人々の間でどのように信頼関係が生まれて社会が築かれるのか、社会の規模が大きくなったとき個人はどのように判断し行動するのか、価値を生み出す社会システムをいかに構築することができるのかといった研究を行い、個人と社会のWell-beingを両立させるネットワーク理論の構築を目指します。そのためには、個人レベルから規模の大きな社会のレベルまで、異なるスケールをつなげて理解する必要があります。マイクロからマクロを一気通貫で扱う理論の構築は、脳科学に限らずあらゆる科学分野に共通する課題でもあります。

**古賀：**第4期ではさらに戦略連携ユニットを新設しました。これは、國吉先生直轄で自由な研究を進める組織です。

**國吉：**BTCCが常に自己変革を図るためのユニットであると位置付けています。

**古賀：**コロナ禍の中で、基礎科学を社会的な課題の解決につなげる仕組みの重要性を再認識し、BTCCの取り組みや方向性は間違っていないことを確信しました。BTCCの基礎研究を製品化まで一気につなげることも想定して、私はこれまで以上の緊張感をもってBTCCに関わっていきます。

**國吉：**ITやAIの分野では、企業の研究者が学界を主導し、基礎研究の論文が発表されると、すぐにその成果が製品に組み込まれるスピード感で物事が動いています。モノづくりの分野でも、基礎研究の成果をいち早く製品に直結させて社会に貢献するアカデミアと企業の間を築いていかなければなりません。BTCCにはそれを実現するポテンシャルがあります。

（取材・構成：立山 晃／フotonクリエイト）

## どんな変異にも有効な 汎用ワクチンをつくる

従来のワクチンでは、無毒化したウイルスやその遺伝情報の一部を投与する。それによって異物（抗原）と認識したリンパ球の一種、T細胞が活性化し、T細胞は同じ抗原を認識する別のリンパ球、B細胞を刺激してIgG抗体ができる。多数のIgGがウイルスに結合すると、補体というタンパク質がやって来てウイルスに穴を開けて死滅させるのだ。死んだウイルスはマクロファージという食細胞が処理する。

ところが、ウイルスが変異するとT細胞やB細胞が認識できなくなり、ワクチンで獲得した免疫反応が効かなくなる場合がある。また、まれに、ワクチンによって得た免疫をウイルスに悪用されて逆に感染が重症化するケースもある。「ワクチンの効果によってつくられるIgGの量が少なく、1個のウイルスに結合するIgGが少数の場合、補体が働かず、IgGを目印にマクロファージだけがやって来て生きたままのウイルスのみ込みます。するとマクロファージに感染できるウイルスにとっては好都合で、マクロファージの中でウイルスが増殖する抗体依存性感染増強（ADE）が起きて重症化するのです」と増田健一チームリーダー（TL）。

増田TLらは、それらの問題を解決する「多重抗原ペプチドワクチン」の開発を進めている（図）。全てのコロナウイルスに共通で変異しない部位（スパイクタンパク質の一部）を選び、それを化学合成したペプチド（アミノ酸の短い鎖）を抗原として複数個付けたものだ。「それはT細胞を介さずに、IgM抗体をつくり続けるB細胞を直接活性化できる新型ワクチンです。IgGは一つのユニットから成る単量体ですが、IgMは五つのユニットが合体した5量体。大きなIgMが1個でもウイルスに結



増田健一（ますだ・けんいち）

科技ハブ産連本部 バトンゾーン研究推進プログラム  
人工ワクチン研究チーム チームリーダー

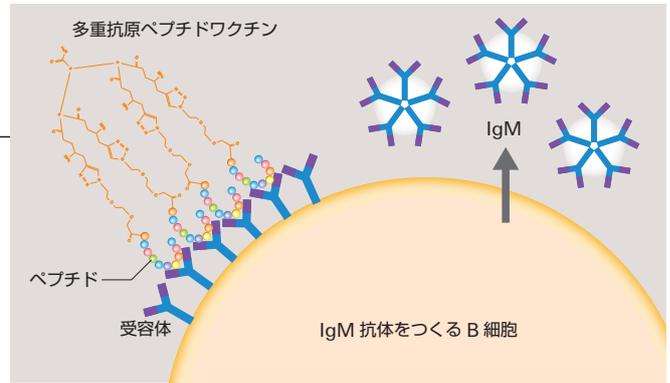


図 多重抗原ペプチドワクチンの原理

ウイルスタンパク質の一部を化学合成してつくった複数個のペプチドが、複数の受容体に同時に結合することでB細胞が活性化し、IgM抗体をつくり続ける。短期間に大量に生産でき、超低温ではなく冷蔵保存ができるのも、この化学合成ワクチンの利点だ。

合した途端に補体がやって来てウイルスを殺します。IgMはマクロファージを引き寄せないので、生きたウイルスをマクロファージのみ込んで起きるADEを回避できるのです」

ペプチドはT細胞が認識できずワクチンとして働かない、というのが常識だった。「自分自身を攻撃する自己免疫疾患が起きないように、T細胞を簡単には活性化させないブレーキの仕組みがあります。そのブレーキが働くため、タンパク質の一部である特定のペプチドをワクチンとして利用しようとしても、それに対して都合よくT細胞が活性化する確率は低く、ワクチンとして働かなかったのです。私たちが開発中のワクチンはT細胞を介しません。普通はT細胞の刺激を受けないとB細胞は活性化しませんが、ワクチンに付けた複数個のペプチドがB細胞表面にある複数の受容体に同時に結合することで、B細胞はT細胞の刺激と勘違いして活性化するため、IgGではなくIgMを産生します」。増田TLのこのアイデアは、2004～07年に理研でスギ花粉症に関する免疫の基礎研究をしていたときに着想を得たものだ。

ウイルスが動物の体内で強毒化し、ヒトに感染してパンデミック（世界的流行）が起きることがある。獣医師でもある増田TLは、そうしたパンデミックの阻止も視野に入れながら、鳥インフルエンザなどの人獣共通感染症をターゲットに多重抗原ペプチドワクチンの研究を進めてきた。

「2020年春からは、あらゆるコロナウイルスに有効なワクチン開発に注力しています。動物実験では目的のIgMが長期間つくり続けられることを確認しました。猫のコロナウイルスによる猫伝染性腹膜炎はADEを起し致死率100%。そのワクチン開発は数十年続けられてきましたが、ADEによる重症化を防ぐものはできていません。現在、私たちのワクチンが猫伝染性腹膜炎ウイルスに効き、ADEを回避できるかどうか実験しており、数年以内にペット用として実用化を目指します」

ヒト用ワクチンへの応用は？「現在のワクチンで新型コロナウイルスの感染が収束することを願っていますが、何らかの問題が出た場合、すぐに対処できるように怠りなく準備を進めます」

（取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト）

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。

## ものづくりを極める

寺倉千恵子 てらくら・ちえこ

創発物性科学研究センター  
強相関物性研究グループ 技師

「理系っぽいねと言われることが多いですね。私の何がそう思わせるのか、自分ではよく分からないのですが」。子どものころの愛読書は、「学研まんが ひみつシリーズ」の『できないのひみつ』だった。日本に100階建てのビルを建てられるか？といった子どもたちが知りたいと思うようなことが分かりやすく説明されている。「2018年に電子版として復刻された」と知り、40年ぶりに読んでみました。懐かしいだけでなく、子どもと同じようにワクワクしました」

「でも」と続ける。「理系の本ばかり読んできたわけではありません。思春期には感情を揺さぶられるような文学作品も好んで読んでいました。家の本棚は、小説やノンフィクション、画集、実用書で埋まっています。私の考え方や雰囲気は、そうした多彩な本から影響を受けているのだと思います」

子どものころから読書と同じかそれ以上に好きなのが、ものづくりだ。「プラモデル、手芸、料理、ペーパークラフト、ものをつくるのは、それが何であっても好きです。つくる過程が楽しいので、ジグソーパズルは完成したらばらして何度もやり直すほど。大学受験に失敗したら、飛騨高山の家具職人に弟子入りしようと考えていたくらいです」

身の回りにある物の秘密をより深く学びたくて、大学は物理学科へ進んだ。「物質中の電子の性質を研究していましたが、実験を進めるうちに気付いたんです。研究内容そのものより、その研究を可能とする実験装置にもっとワクワクすると。紆余曲折を経て、装置開発の道へ進みました」。圧力をかけると性質が劇的に変わる物質がある。現在は、そうした物性の研究に欠かせない高圧発生装置を開発している。

新しい本の匂いが好きで、よく書店に行く。「装丁の雰囲気で選ぶジャケ買いも好き。最後まで読み切れないこともありますが、素晴らしい本に巡り会えることも多いんですよ」。例えば、岡部ださくの『世界の駄っ作機』シリーズ。真面目に開発したのに駄作になってしまった戦闘機の数々が紹介されている。「アイデアはいいのに！とか、どうしてこんなことに？そういうこともあるよね、と突っ込んだり共感せずにはいられません。面白いことを思い付いたと突っ走ったり、開発要求を全て実現しようと機能を詰め込んだりすると、結局使えないものができてしまうという、技術者にとって含蓄に富んだ本です」

トーマス・トウエイツの『ゼロからトースターを作ってみた



撮影：STUDIO CAC

結果』もお気に入りの一冊だ。美術大学の学生が卒業制作として、鉄鉱石を採取するところからトースター製作に挑んだ記録である。「やってみよう、わあ失敗だ、という試行錯誤の連続ですが、その情熱に引き込まれます。失敗したらその原因を正しく知り、それを解決して一歩進むことが大事であり、その過程こそがものづくりの楽しさだということを、この本を読んで再認識しました」

実験装置の開発は天職だ。「装置の性能を向上させて例えば10倍の圧力をかけられるようになると、物質の新しい性質を捉えられる可能性があります。目標性能に達した瞬間は、研究の新しい世界を拓くことができたと、とてもうれしいです。今はより高い圧力を目指していますが、逆にマイナスの圧力をかけることはできるかといった夢想もします。新しい世界を拓くような実験装置の開発にまず必要なのは、考え続けること。初めころのアイデアは役に立たないものばかりですが、考え続けていると正しい方向に集約されていくものです。考えて、つくって、試しての繰り返しで、実現までの過程は苦しいのですが、それを楽しんでいる自分がいます」

読みたい本がたくさんある。その一つが、ダグラス・R・ホフスタッターの『ゲーデル、エッシャー、バッハ―あるいは不思議の環』だ。知的好奇心を刺激すると米国でベストセラーとなり、1985年に翻訳版が刊行されると日本でも話題になった。「700ページを超える大作です。ずいぶん前に買ったのですが、難解過ぎて1%くらいしか読んでいません。今は、サイドテーブルの揺れを抑える重しになっています。でも、読んだ人は面白いと言うし、この本には私の知りたいことが詰まっているような気がするのです。いつの日か必ず完読します」

(取材・執筆：鈴木志乃/フォトンクリエイト)

## 有馬朗人 先生を偲んで



### 櫻井博儀 (さくらい・ひろよし)

仁科加速器科学研究センター長

有馬朗人先生のご逝去に接し、謹んでご冥福をお祈り申し上げます。先生の理事長在任中には、RIビームファクトリー構想が実現し、原子核物理研究が加速しました。また理研初の海外拠点として英国のRAL支所、米国の理研BNL研究センターの開設にも力を尽くされ、素粒子物性研究の発展へとつながりました。

有馬先生は原子核物理学の核構造理論分野で多くの業績を上げられました。「相互作用するボゾン模型」は特に有名なお仕事で、実験研究にも大きな影響を与えています。お忙しい中でも一研究者の立場を忘れず研究に身を置き、生前最後の論文は亡くなる数カ月前の

2020年8月に出版されたものです。ご自身の研究だけでなく科学技術の発展や人材育成に対する情熱や真摯な姿勢、強靱な意志ゆえに、国内はもとより世界からも人望を集め、日本、アジア、世界の科学技術の発展に多大な貢献をされました。

有馬先生と最後にお会いしたのは昨年9月で、その際にある宿題を頂きました。宿題の答えをご提示する前に先生は鬼籍に入られてしまい、図らずも遺志を継ぐことになりました。そのときの「よし、やろう!」という力強いお声が耳に残り、先生の無念さを思うたび目頭が熱くなります。

### 大河内 眞 (おおこうち・しん)

1972年理研入所。理事、脳科学総合研究センター副センター長などを歴任し、2020年退職。

理研の第7代理事長を務めた有馬朗人先生が2020年12月6日に90歳で突然亡くなりました。そのわずか3日前にNHKの取材を受け、日本の科学の将来を憂えて若手を叱咤激励されていたのに、誠に残念でなりません。心からご冥福をお祈りいたしております。

有馬先生が理事長に就任されたのは1993年10月のことで、参議院議員への立候補が決まった1998年5月まで4年と7カ月の在任でした。ちょうどそのころ海外拠点としてRAL支所や理研BNL

研究センターを、新分野の戦略センターとして脳科学総合研究センターやゲノム科学総合研究センターを、そして播磨研究所を開設するなどが相次いで、先生の在任中に理研の組織は急激に拡大しました。

有馬先生が力を注いだことに、理研ベンチャー認定・支援制度の創設があります。理事長として着任された当初から、第3代 大河内正敏 所長の精神を復興し、基礎研究とその応用の両方を推進するべきとの考えを推し進め、理研の研究成果をもとにしたベンチャー企業を形にすることに尽力されました。

このように、有馬先生が理研の理事長時代のご功績は枚挙にいとまがありません。

そして、有馬先生は、理研理事長を退任され参議院議員となり、文部大臣、科学技術庁長官も歴任されることになったわけです。国会議員の先生方には日本の科学技術の発展についてお願いばかりしてきたので、今度は逆をお願いされて断り切れなかったと、そっと話して下さったことが印象に残っております。

退任されてから後も、有馬先生には、いつも理研のことを気に掛けていただきました。本当に、理研の発展にとってかけがえのない存在でした。これからの理研を空の上から見守っていただければ幸いです。追悼文といたします。どうぞ、安らかにお眠りください。



国内外の専門家から理研の運営と研究活動に対して提言を受ける制度、理研アドバイザリー・カウンシルの第2回(1995年)開催の会場にて。



脳科学総合研究センター開所記念式典(1997年)に臨む。

## 昆虫食よもやま話

今井みのり いまい・みのり

和光事業所

創発物性科学・光子工学研究推進室 室員

「誰だって子供のころ、虫を追かけた経験のないものはないまい」……と、作家・北杜夫は言いました。現代のシティガールならば異を唱えるのかもしれませんが、何を隠そう私も虫追う幼少期を過ごし、いつの間にか虫追う大人になってしまった一人であります。

5歳のころ、誕生日にもらった昆虫図鑑。黄色地にテントウムシの写真の表紙を今でも覚えています。ほとんど外に出ず本の虫だった娘が、「本物の虫」を探して草むらうろつくようになったので、両親は驚いたそうです。初めて一人でチョウを捕らえたときの緊張と喜びは、子ども心にも興奮するものがありました（どこにでもいるルリシジミでも何でも、当時はうれしかった）。

中学高校時代はすっかりインドア派に戻っていましたが、大学で東京から自然豊かな長野に出たのが転機となり、再び昆虫の世界に足を踏み入れました。学生時代に出会った熱い虫仲間たちに教わったこと、それは、採った虫を標本にすること、そして「食べる」こと……。

長野県のスーパーでつくだ煮コーナーに行くと、当たり前のようにイナゴが置いてあります。瓶詰めされた蚕のさなぎや蜂の子も土産として売られています。初めはそういった市販品を片っ端から口にしていましたが、出来合いでは物足りなくなり、最終的には自分たちで採集から調理までするようになりました。

ガの幼虫、昆虫食の王道といわれるセミなどいろいろと実食した中でも、特に思い出深いのはザザムシです。トビケラ、ヘビトンボといった水生昆虫の幼虫の総称で、水が勢いよくザーザーと流れる川底にすんでいるため、この名が付いています。急流に割って入りタモ網を振り回す作業は、昆虫採集というよりもさながら「漁」。砂糖としょうゆで濃く味付けするので素材の味は分かりませんが、昆虫の形をしているだけで不思議と命の重みを強く感じたものです。



筆者近影。理研茶道部にて。

白慢の一頭、ツツイシカクワガタ。



学生時代、サークル仲間と生き物（食べ物？）探し。長野県某所にて。

近年、ちまたでは急激に昆虫食に注目が集まっているようです。無印良品のコオロギせんべいは即完売、街角の昆虫食自販機が話題になり、国連食糧農業機関（FAO）からは『食用昆虫—食料と飼料の安全保障に向けた将来の展望』という報告書が発表されました。タイトルからも分かるとおり、ブームの根幹にあるのは「ゲテモノ」への好奇心ではなく、人口増加や気候変動による食糧危機の解決策として昆虫食があるのではないかという期待感です。見た目や食感、味もなるべく「食材」に近づくよう、粉末にするなどの工夫が施されています。

そういった風潮を尻目に、昆虫はそのまま食べてこそ価値がある……と思ってしまうのは、虫の持つ外骨格の造形美や、生態などに非常に魅力を感じるせいなのでしょう。では、家畜に対してそう思わないのはなぜなのか？ 標本にするための殺虫と、矛盾はないのか？ 空前の昆虫食ブームに、思いがけず自分の価値観が揺らいでいます。

一人暮らしのわが家でもクワガタの大家族を（ペットとして）養っていますが、「これ、食べる用？」なんて聞かれる未来もあり得るかもしれません。虫追う大人として、頭をひねっておきたいと思います。



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。

●問合せ先

理研 外部資金室 寄附金担当

Email : kifu-info@riken.jp



<https://www.riken.jp/support/>