

7月度 見学・講演会報告

日 時：7月12日（木）13:30～16:30

場 所：理化学研究所 生命機能科学研究センター 参加者：15名

講演1 理化学研究所の紹介

講演者：川野 武弘 サイエンスコミュニケーター

1. 理化学研究所について

理化学研究所（以下理研）は、1917年に産業発展のための基礎研究と応用研究を行う財団法人として設立され、昨年100周年を迎えた。当初は財団法人として設立されたが株式会社、特殊法人、独立行政法人を経て、現在は国立研究開発法人である。国内拠点は、仙台、筑波、東京、横浜、和光（本部）、名古屋、けいはんな、大阪、神戸、播磨であり、海外にも4拠点を持っている。

事業の内容は、国家戦略に基づき戦略的研究開発推進することが主たる目的であり、次の12組織に分けて研究開発を行っている。革新知能統合研究センター(AIP)、数理創造プログラム(iTHEMS)、生命医科学研究センター(IMS)、生命機能科学研究センター(BDR)、脳神経科学研究センター(CBS)、環境自然科学研究センター(CSRS)、創発物性科学研究センター(CEMS)、光量子工学研究センター(RAP)、仁科加速器研究センター(RNC)、計算科学研究センター(R-CCS)、放射光科学研究センター(Spring-8、SACLA)、バイオリソース研究センター(BRC)。

全体の規模は、研究系職員だけで約3,000名、本年度の予算は954億円である。

2. 理研 BDR での研究の紹介

本日見学させていただいているのは、理研 BDR（生命機能科学研究センター）の大阪地区である。BDRは本年4月に発足し、横浜地区、大阪地区、神戸地区、広島地区があり、全体で69研究室を擁している。大阪地区は基礎生物学の拠点として分子イメージングと計算科学を中心とした研究を行っている。

1) 分子イメージング

タンパク質の挙動研究には、下村博士の発見した GFP(Green Fluorescent Protein) は欠かせないが、現在では量子ドット（注1）を使用し、量子ドットの粒子サイズによる蛍光発色特性（図1）と、1分子イメージングが出来る高精度蛍光顕微鏡を使って、生きている細胞内でのタンパク質の動きを、図2のようにマルチカラーで観察できるようになっている。

非侵襲（注2）での観察は大切である。近赤外光が皮膚を通り易いことを利用し、外部からレーザー照射することにより生体の内部を直接見る方式で、実験動物における脳血管やリンパ系を解析する研究も行っている。

（注1）半導体を構成する原子が数百個から数千個集まった直径数ナノメートルの粒子。この粒子の中では、電子は数ナノメートル以下の微小な空間に閉じ込められるので、粒子サイズに特有な光吸収・発光特性を示す。

（注2）検査・治療において患者に痛み等の負担を極力与えない手法。

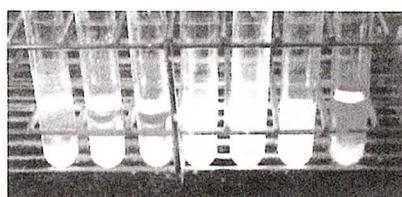


図1 量子ドットの蛍光



図2 タンパク質のマルチカラーマルチイメージング

2) 細胞内の1分子イメージング

細胞の表面にある一つ一つの分子のライブイメージングが出来る1分子スクリーニングシステムを用いて薬剤を投与したときの受容体の動きや働きを解析している。また、改良したスピニングディスクと高速シャッター(1/100sec程度)を組み合わせることでライブイメージングが出来る超解像顕微鏡を開発した。従前は解像度が低いためよく分からなかつたミトコンドリアの外膜など微小な細胞内小器官の挙動をライブで観察出来るようになった。

3) 臓器・個体レベルでの全細胞イメージング

1細胞質量分析法では、細胞毎の薬剤分布を直接計測することができるようになった。また、近年、種々の遺伝子工学的手法を用いて細胞の活動状況を分子レベルで定量的に比較できるようになっている。こうした定量化技術、臓器の透明化技術(乱反射を抑え屈折を調整することで全身を透明化する)、および1細胞解像度で観察する顕微鏡技術を組み合わせると、脳などの臓器の全細胞解析が行える。これによって、睡眠にCaイオン関連経路が関係していることなどを明らかにした。

4) コンピューターを使った薬の候補の絞り込みと、創薬専用スパコン

細胞丸ごとシミュレーションとして、病原性細菌である *Mycoplasma genitalium* における、タンパク質・イオン・代謝物・水等を含む全分子について解析することで、生体システムの動きを再現出来るようになった。また、これまで述べてきた情報を総合して解析し、創薬にむけたシミュレーションを行うための分子動力学専用スーパーコンピューターも開発している。

Q & A

- Q イメージングについて、抗原抗体反応ではなく架橋することで色が変わるのが。
A 量子ドットを蛋白に付けていくと考えて欲しい。なお、量子ドットのキットはあるが我々の実験の役には立たない。
- Q インシリコ創薬において、候補化合物をどのようにして絞り込んでいくのか。
A 大規模な仮想化合物群の中で、構造ベースでのドラッグデザインの検討 ⇒ 受容体への結合能の検討 ⇒ 分子動力学シミュレーションによる構造解析、のように順次負荷を上げて絞り込んでいく。
- Q アレルギー過敏症では受容体にフタをする考え方で絞り込んで行くと思うが、コンピューターでは何を指標にして絞り込むのか。
A 原子の座標位置であるが、量子力学的な検討までは行っていない。

講演2 ラマン分光分析の基礎と(化学物質と細胞分子との相互作用の様子や病理への)応用 講演者：渡邊 朋信 先端バイオイメージング研究チームリーダー

ご承知のとおり物質に入射光を当てると種々の散乱光が生じる。ラマン効果(散乱)は、物質に単色光を当てて散乱光が発生する際に、入射された光の一部が、物質を構成する分子の振動にエネルギーを与えたりもらったりすることで波長が変化して散乱する現象を言う。ラマン分光法はラマン散乱光の波長や散乱強度を測定して、物質のエネルギー準位を求めたり、物質の同定や定量したりする分光法である。類似する技術である赤外分光法では測定が困難な水溶液でのスペクトルが容易に測定できる特長を持ち、微量の試料で測定出来るメリットがある。講演者は、システム工学が専門であったが、現在はラマン分光分析を、細胞の内部情報を知るエンコーダーとして活用することに着目し研究している。

生命現象の分析対象は、身体・臓器・細胞・小器官・内部構造物の分析であり、内部の構造や抗生物質だけを調べても何もわからないことが多い。細胞は、大小さまざまな各種の因子により構成されており、それぞれが自由度を持っている。これら因子間には相互作用があり、群

が生まれるとそれぞれの因子の自由度は低下する。仮に何らかの要因で乱されても、群で定まった方向に落とし込もうとする物質が発現し、全体を維持していく力が働く。一方でたとえば、組織のがん化の際など、上記の自由度が一時的に抑制されることで、上記の維持が働くかなくなり、がん化の方向に進むと考えられる。

上述のように、ラマン散乱は物質に光エネルギーを照射すると、分子固有の周波数の散乱光（分子指紋と呼ばれる）が発現する現象である。本研究では、細胞など複雑な分子系であっても細胞の種類や状態を識別出来る、各細胞固有の情報を有することをデータ処理で見つけ出し、これを「細胞指紋」と呼ぶこととした。細胞指紋が成立する理由は、ラマン散乱は分子結合に依存するが、細胞内では各分子がコンポーネントとして、自由度が低い状態で固定されていることに起因していると考えている。

細胞指紋の測定方法の特長は、（非侵襲である）光照射方式のため、生きている細胞に適用できることにある。例えば、通常細胞とがん細胞ではコンポーネントの組み合わせが異なる（細胞指紋が異なる）ことから、がん細胞を単細胞レベルで識別出来る。また、細胞が分化するときに細胞指紋が変化することを見つけて、iPS細胞の研究で未分化の細胞を除外するための指標として細胞指紋を使うことが出来ることなど、研究を進めているところである。

最新の研究として薬剤耐性菌での実験を紹介する。細胞指紋を使って薬剤耐性菌の識別は可能であるが、薬剤耐性に関連する遺伝子の発現と、ラマンスペクトルの変化に相関性があることを発見した。このことから、ラマン散乱分析と細胞内遺伝子の発現を調べることで、薬剤耐性の発現のもとを解析可能とすることを目指して研究している。生命現象は複雑すぎて従来の分析技術だけでは情報不足と考えており、ラマン分光分析法を細胞などの新しい分析法として展開していきたいと考えている。

Q & A

- Q がん分化の根源がわかるようにしたいということは、iPS細胞を使って病気のもとを探し出したいと言うことにつながるのか
A 細胞が分化するときに発現する特異性が、わかるなどを活用できないかという意味である。
Q ラマン散乱光を高精度で取得できるようになったのはどうしてか。
A 検体のダメージを小さくして、強い散乱光を得るために 7W のグリーンレーザー ($530 \mu\text{m}$) を用いたことにあると思われ、現在の解像度は 250nm 程度である。今後の目標として、赤色と緑色では共鳴が異なるため、レッドレーザーの実験も必要と考えている。
Q 膨大なデータを AI で分析しているとのことであるが、信頼度はどうか。
A 人が認識できる程度の信頼度はあると思っているが、相関度は複雑でよく分からない。生物学は複雑なため、相関度は 70% 程度で良いと思っている。細胞の種類や機能の定義はこれまで人が行っているが、今後は、人が決めずに AI に決めさせた方が良いと思っている。
Q 化学物質の安全性の判断については、発がん性の確率で判断している。ラマン分光分析から得られた結果については、答がでるだろうか。
A 毒性の評価は人によって異なる判断を統一しようとする考え方と思うが、单一の物質に責任を着せる判断はあまり意味がないと思う。将来的には、AI の進展によるが複雑系での判断方向に進むと予想される。

施設見学

講演終了後、渡邊研究室並びに創薬専用スーパーコンピューター室を見学させていただいたが詳細は省略する。

（文責：藤橋 雅尚 監修：川野 武弘/渡邊 朋信）