

「生きている」仕組みをひも解く。

いきもん

IKIMON
TIMES

vol. 01

2019 SPRING

理化学研究所
生命機能科学研究センター



理化学研究所(理研)生命機能科学研究センター(BDR)で連携促進コーディネーターをやっているヤクシジが、毎回研究者にネホリハホリ聞いて回る連載企画。

「えっ? 冬眠の研究?」

第1回は、砂川玄志郎さん。冬眠の研究をやっているらしいと聞きつけ、早速アポ。会ってみると、なんか見た目怖そう…。ちゃんとお話聞けるかなあ…。

より安全な救急搬送を

冬眠の研究をされていると聞きました。
なんでまた人工冬眠なんですか?

今は研究者をやってますけど、もともとは小児科医なんですよ。

国内最大級の小児科がある国立成育医療研究センターの集中治療室(ICU)にいたんですけど、日本全国から重症の子が運ばれてくるんです。この搬送が実は厄介なんです。救急車だったりヘリコプターだったりいろんな手段で運ぶんですけど、中には重症すぎて運べないお子さんがいるんですよ。

運べないお子さんというのは、
どういう状態なんですか?

管とか人工呼吸器がついていて、さらに麻酔をかけて鎮静しています。この状態だと搬送中に何かあると、呼吸などに負担がかかります。そうすると生命の危機になりかねない。そこで、なんとか安全に病院まで運べないか、と考え始めたのが最初のきっかけですね。別に冬眠じゃなくてもよかったです。

運命の出会い

そんな中、ある当直明けの朝に、たまたま医局で「霊長類の冬眠」という論文を目にしました。忘れもしません。2005年のことでした。論文を見ただけで「これはヒトに使える!」と、その瞬間に思いました。当直明けで疲れていたのかもしれないですけど、一人で勝手に感動していました(笑)。その年に、大学院に行こうと決めました。

まさに運命の出会いですね。

ですね。あ、そうそう、成育医療センターでは麻酔ばかりやってました。実は。

そんなに大きい病院なら、
麻酔科医がいるんじゃないですか?

もちろん、いますよ。でも、麻酔のテクニクなしにICUは、無理なんです。そのことに気づいた後は、麻酔ばかりやってました。たった2年なんですけど、小児の麻酔は何百症例とかけました。その経験が「冬眠させたい」というところにつながっていきます。い



砂川 玄志郎 さん

(すながわ・げんしろう)福岡県生まれ。小児科医&研究者。京都大学医学部を経て大阪赤十字病院、国立成育医療センター(当時)で医師として勤務。その後、大学院へ進学し、理研CDBシステムバイオロジー研究チーム(当時)で哺乳類の睡眠制御機構の研究に従事。現在、網膜再生医療研究開発プロジェクト基礎科学特別研究員として冬眠の臨床応用を目指して研究中。冬眠で医療を変えたい日々研究に明け暮れている。



薬師寺 秀樹

(やくしじ・ひでき)連携促進コーディネーター。神戸医療産業都市推進機構アドバイザー。国内外の理化学メーカーや商社を経て、2013年から理研。共同研究、事業開発と同時に、神戸医療産業都市の発展にも力を注いでいる。

やー、忘れられないですね。あの論文は。しかも、その霊長類って、マダガスカル島にいる霊長類なんですよ。

アフリカの東の島ですよ。
そんな暑い所なのに冬眠?

そうなんです。熱帯で冬眠した霊長類がいる、ということ自体もその論文には驚きが詰まっているんですけどね。でも、最初に読んだ時はそのことは分かってなくて。

そもそも冬眠って?

そもそもですが、
冬眠って、どういう状態なんですか?

最近言われているのは、「動物が自分で自分でエネルギーをうまく供給できない場合に、自ら省エネモードに入ってしまう、そこを生き抜く、生存するための戦略」という理解です。代表的な状況は冬ですが、冬に限らないです。僕の扱っているマウスでも、冬じゃなくてもエサさえ抜けばそういう状態に入ります。

よく考えたら、すごい仕組みですよ。
ちなみに今のモデルマウスは、
エサを抜くだけでそのモードに入るんですか?

はい。すぐじゃないですけど。われわれはなぜか体温を37°Cに維持する仕組みを持っています。ところが37°Cに維持するということ自体が、すごい大変なんです。周りの温度が上がったり下がったりしても、体温を37°Cに維持しないとイケない。まさにエアコンです。

ちなみに、体積が大きくなると、相対的に熱が抜けにくくなるので、同じだけ熱を作っても冷めにくいんです。クマとか、ゾウなんかは、ほんのちょっと熱を作るだけで体温を維持できちゃう。

あ、そうなんですか?

そうですね。なのでゾウの体積当たりの酸素消費量って、冬眠中のリスくらいなんです。めちゃ面白いでしょ。

死んでないのに 脳波がない!?

研究で使用するモデルマウスは
特殊な仕掛けがあるんですか?

研究によく使われるふつうのマウスを使っています。「冬眠モデル」マウスでもありません。でも、エサを24時間くらい抜くと、マウスの体温は通常は37℃くらいですが、20℃台くらいまで落ちちゃいます。リス、ヤマネ、ハムスターみたいな冬眠動物たちの場合、冬眠中の体温は一桁くらいまで落ちてます。そういう動物たちも、例えば冬眠中に部屋の温度をどんどん下げていくと、熱を作り始めるんですよ。なので、冬眠中も、いわゆる自律神経系の一部分は残っているだろう、と言われてます。面白いのは、この状態でも脳波はほとんど無いんですよ。



お？ マウスで脳波とか見られるんですか？

マウスの脳波は普通に取れますよ。冬眠動物でも研究されています。脳じゃないところで外気温を感知したら面白い。

なぜ、麻酔→冬眠なの？

麻酔をやっている、冬眠の論文を読んで「これはいける」と思ったところがよく分からないんですけど…。

なるほど。じゃあ、まず麻酔と冬眠の違いから説明しますね。麻酔は、手術している間3つの機能を止めるためにいきます。一つは意識。意識があるままにオベされるとつらいので、意識を無くします。もう一つは痛みを無くします。意識がなくても、痛みがあると体にストレスがかかるので。最後は筋力を奪います。筋力を奪う理由は、オベ中に動かれると危ないからです。麻酔は、その3つを止めます。この場合問題が一つあって、筋力を奪うと呼吸が止まります。それをサポートするために人工呼吸器をつけます。これがいわゆる全身麻酔です。一方で冬眠は、意識はないと思うんです。痛みに関し

てはよく分かってないです。ただ、脳波がないところを見ると、おそらく感知していないのではないかと思います。筋力もないです。だらっとしてますから。なので、麻酔と冬眠は非常に似てるんです。先ほど、患者さんを麻酔をかけて鎮静しているってお話ししましたよね。それは、必要なエネルギーを下げてやる、ってことなんです。といっても、せいぜい普段の1割とか、2割くらい下がるだけですけどね。ところが、冬眠動物たちの中で、すごいものは基礎代謝が1%くらいになるんです。そうすると理論上は心臓が100分の1しか動かなくていいんですよ。

桁違いじゃないですか！

冬眠状態の動物って、そもそも細胞の中の化学反応自体が違っているんです。

冬眠は細胞レベルでの説明が必要

ん？ 化学反応が違う？

化学の理屈としては、温度が10℃下がると化学反応

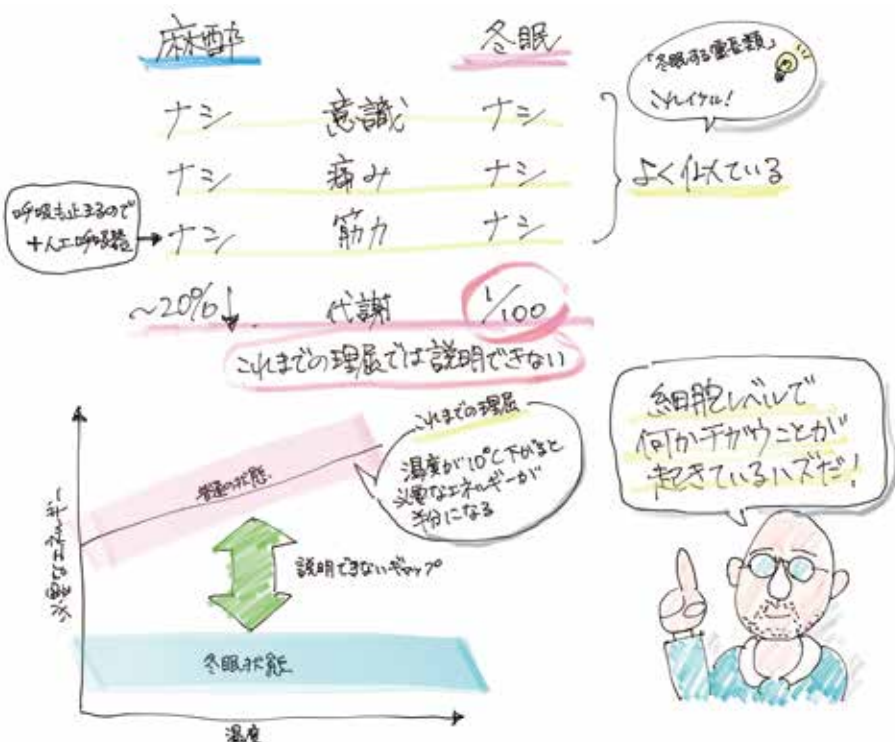
エネルギーがだいたい半分くらいになります。冬眠動物だと30℃くらい落ちるわけですけど、そうすると、理論上1/8とか1/10くらいまで下がる。つまり、酸素消費量もそのくらい下がるはず。でも、実際には酸素消費量は100分の1くらいになるわけなんです。ということは、理屈に合わない。今までとはなにか違う化学反応が起きている、と考えないと説明がつかない。なので、冬眠中と正常状態では、細胞レベルで根本的になにかが違っているはずなんです。それを知りたいんですよ。

とすると、今後は細胞の方にググッと？

冬眠は結局「基礎代謝」の話なので、細胞レベルで議論できると思ってるんです。そうするとヒトのiPS細胞でもできるし研究が進むと思っています。理研はiPS細胞や動物施設が充実しててとても研究がしやすい所ですので、どんどん研究を進めていって、実現に向けて頑張っていきたいと思います。

冬眠って奥が深いんですね。

とても面白いお話ありがとうございました。



編集後記

風貌からするとちょっとコワモテの砂川さん。話し出すと優しい語り口調で、「いるいる、こういう小児科の先生」といった感じ。非常に親しみやすく、難しい話も分かりやすく話してくれる。そんな研究者。冬眠の研究というキャッチーなテーマであるものの、もともとは臨床での課題を解決したいというところがスタートで、麻酔から冬眠への接続がナゾでした。今回そのナゾが少し解けた気がします。

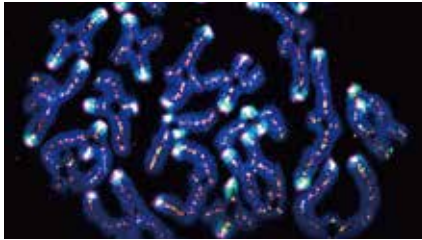
この記事はダイジェスト版です。全文は▼



01

卵子の染色体を守る
新たな仕組み

イ・ディン リサーチアソシエイトと北島智也チームリーダー(染色体分配研究チーム)らは、正しい染色体数を持つ卵子を生むために減数分裂の過程で働く新たな分子経路を発見しました。
Ding Y, Kaido M, Llano E, et al. *Curr Biol* 28(10): 1661-1669.e4 (2018)



02

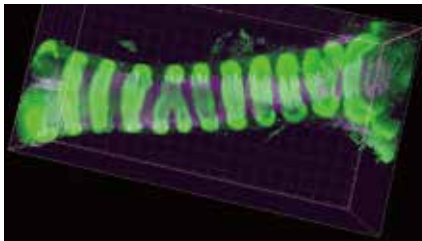
非染色・非侵襲・短時間で
細菌を判別する光技術

渡邊朋信チームリーダー、アルノ・ジェルモン研究員、市村垂生上級研究員(先端バイオイメージング研究チーム)らは、大腸菌にレーザー光を照射したときに散乱するラマン散乱光が、大腸菌が持つ薬剤耐性の違いによって異なる特徴を示すことを明らかにしました。
Germond A, Ichimura T, Horinouchi T, et al. *Commun Biol* 1: 85 (2018)

03

太くて長い管ができる仕組み

森本充チームリーダー、岸本圭史研究員(呼吸器形成研究チーム)らは、気管など管状の臓器が正しい形へと発生する仕組みをマウスで明らかにしました。
Kishimoto K, Tamura M, Nishita M, et al. *Nat Commun* 9(1): 2816 (2018)



04

レム睡眠に必須な遺伝子を発見

上田泰己チームリーダー、丹羽康貴基礎科学特別研究員、神田元紀研究員、山田陸裕上級研究員(合成生物学研究チーム)らは、レム睡眠に必須な二つの遺伝子を発見し、レム睡眠がほぼなくなっても生存するマウスの作製に初めて成功しました。
Niwa Y, Kanda GN, Yamada RG, et al. *Cell Rep* 24(9): 2231-2247.e7 (2018)

05

サメのゲノムを解読

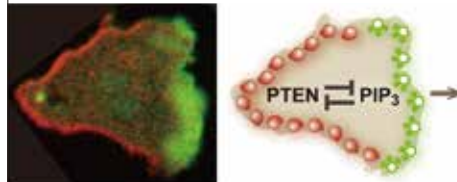
工樂樹洋ユニットリーダー(分子配列比較解析ユニット)らは、世界で初めてサメ(イヌザメ・トラザメ・ジンベエザメ)の包括的な全ゲノム解析を行いました。
Hara Y, Yamaguchi K, Onimaru K, et al. *Nat Ecol Evol* 2(11): 1761-1771 (2018)



06

運動する細胞の進行方向を
決める仕組み

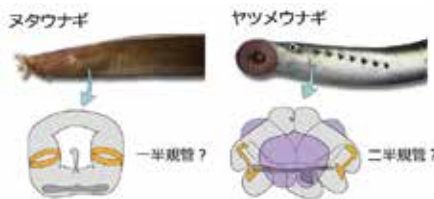
松岡里実研究員と上田昌宏チームリーダー(細胞シグナル動態研究チーム)は、運動する細胞の前後方向が決まる仕組みの一端を明らかにしました。
Matsuoka S and Ueda M. *Nat Commun* 9(1): 4481 (2018)



07

脊椎動物の半規管の進化

樋口真之輔研究員、倉谷滋チームリーダー(形態進化研究チーム)らは、顎(あご)を持たない脊椎動物であるヌタウナギとヤツメウナギの内耳の発生を解析し、単一の半規管から段階的に複雑に進化したと考えられてきた三半規管の構成要素の大部分が、すでに5億年以上前の共通祖先において獲得されていたことを明らかにしました。
Higuchi S, Sugahara F, Pascual-Anaya J, et al. *Nature* 565(7739): 347-350 (2019)



08

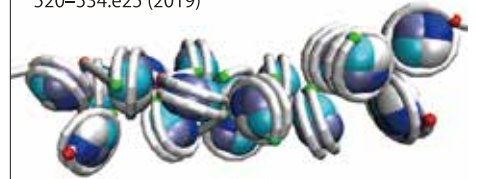
性ホルモン産生酵素が
個人の性格・気質に関連する

渡辺恭良チームリーダー、高橋佳代上級研究員(健康・病態科学研究チーム)らは、脳内で発現する女性ホルモン産生酵素アロマターゼの発現量がヒトの性格の個人差に関連することを、陽電子放射断層画像法(PET)による脳画像解析で明らかにしました。
Takahashi K, Hosoya T, Onoe K, et al. *Sci Rep* 8(1): 16841 (2018)

09

世界最高分解能で全ゲノムの
3次元構造を解明

大野(城村)雅恵研究員と谷口雄一ユニットリーダー(細胞システム制御学研究ユニット)らは、ゲノムDNAの全領域にわたる3次元構造を、その最小構成単位であるヌクレオソームレベルの分解能で決定することに成功しました。
Ohno M, Ando T, Priest DG, et al. *Cell* 176(3): 520-534.e25 (2019)



10

コンパクトなDNAを
スムーズに転写する仕組み

関根俊一チームリーダー、江原晴彦研究員(転写制御構造生物学研究チーム)らは、真核細胞の遺伝子発現を担うRNAポリメラーゼIIが、ヒストンに巻きついたDNAをスムーズにほどこしながら塩基配列を読み取り、RNAに転写する仕組みを解明しました。
Ehara H, Kujirai T, Fujino Y, et al. *Science* 363(6428): 744-747 (2019)



11

ゲノムDNA複製の
真の姿を捉えた

平谷伊智朗チームリーダー、高橋沙央里基礎科学特別研究員、三浦尚研究員(発生エピジェネティクス研究チーム)らは、増殖中の細胞でゲノムDNAが倍加していく過程を網羅的に解析するscRepli-seq法を開発し、その様子を1細胞レベルで詳しく観察することに成功しました。
Takahashi S, Miura H, Shibata T, et al. *Nat Genet* 51(3): 529-540 (2019)

写真で訪ねる BDR

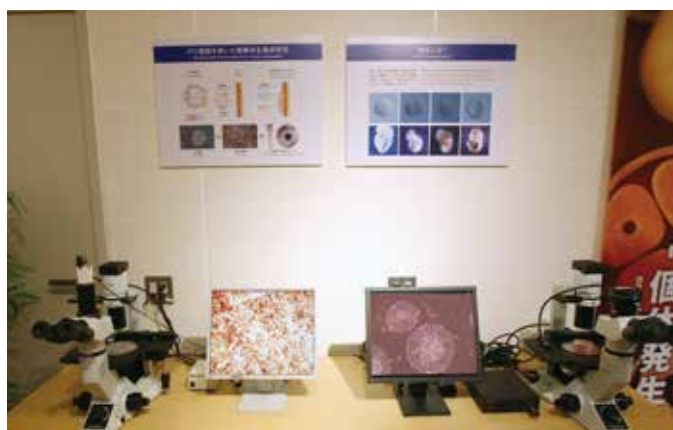
多彩な研究成果を生み出す機器や装置、研究者のお気に入り風景など、神戸・大阪・横浜・広島各地のBDRスポットを誌上公開します。

展示ギャラリー（神戸キャンパス）

「ライフサイクル研究」のコンセプトを、標本や模型、映像でご紹介。
高校などからの団体見学を中心に活用されています。



▲ 入り口からの風景。一度に20人ほどが入れるコンパクトな部屋です。



▲ 網膜再生研究に使われているiPS細胞と色素上皮細胞の実物展示。



▲ ギャラリーの隣には模擬実験室を併設。モデル動物の観察をここで行うことも。



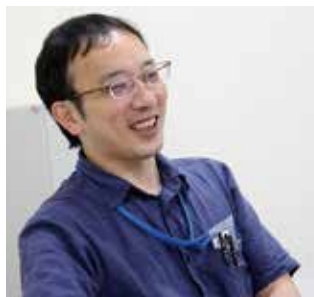
◀ 個体レベルの分子イメージング研究を
実物大のヒト映像で解説。

高校生のわたしたちが
取材しました。



Vol.1

研究者に ズームイン



比較コネクトミクス研究チーム
チームリーダー
宮道 和成

(みやみち・かずなり)愛知県出身。東京大学大学院で博士号取得後、スタンフォード大学に留学し、2018年より現職。マウスを用いて視床下部の神経回路の構造比較から機能に迫る研究を展開中。2歳の娘と1歳の息子の子育てとラボ運営の両立に奮闘中。

比較コネクトミクスとは、脳などの神経回路の地図を作り、生物それぞれの違いについて研究するものです。シナプスやニューロンを軸に脳の全体像を可視化し、脳の働きを解明する手がかりになります。ヒトを含めたさまざまな生き物の神経のマップを作成して比較し、異常を見つけ出すことでうつ病や認知症などの神経疾患の原因や治療法を見つけることにもつながる研究です。今回は、チームリーダーの宮道さんにお話を伺いました。

他の研究者にもズームイン



兵庫県立
淡路三原高等学校
理科系クラス
有志のみなさん

誰もやったことがないことに 取り組んでいるというのが一番の醍醐味です

Q この研究に取り組むきっかけは
なんですか。

A 高校生の時に読んだ利根川進さんや立花隆さんの本が非常に面白く、その影響で神経について研究しようと思いました。大学の研究は嗅覚の研究からスタートしました。鼻の中には匂いの分子を区別するレセプターがあり、その組み合わせで匂いを感じています。レセプター分子が、どの匂い分子を受け取るかは構造によってあらかじめ決まっています。一方、それぞれの鼻の中の細胞がどのレセプター分子を発現するかについては、早い者勝ちで、最初にたまたま発現した構造のレセプター分子が他の構造のレセプター分子の発現を抑えます。こうして、鼻の中の細胞は、細胞ごとに異なる種類のレセプター分子が発現することになります。その後、さまざまな匂いの情報を集めていくうちに、神経でつながっている多くの細胞に研究内容が移っていきました。

Q 脳の内部の地図は
どのようにして作りますか。

A 脳を透明化し、写真を撮るわけですが、神経細胞の中にウイルスを組み込み、そのウイルスがどのように広がっていくかを調べて神経細胞のつながり方を調べます。このウイルスには蛍光タンパク質を作り出す遺伝子が組み込まれており、このタンパク質の蛍光を追跡することで神経の地図が作られます。神経細胞にもさまざまな種類があり、自分たちが選んだ性質を持つ細胞にウイルスを組み込むことで、この神経細胞がどのように情報を伝達しているかを可視化できるので、このようなウイルスはツールとして欠かせません。

Q 脳の地図ができれば、
脳の働きは解析できますか。

A そもそも、記憶や感情のコントロールを研究するに

は、神経細胞の機能を単純化することによって行われています。しかし、脳の内部での情報交換や、ニューロンのつながりを全て分析することは不可能です。当然、人工的にコネクトームを再現するのも、脳の仕組みが複雑すぎて難しいものです。これらの解析しづらい脳に対して、私たちはわずかな差を解析する比較コネクトミクスという研究を通して臨んでいます。

Q 比較コネクトミクスの将来性は
どのようなものですか。

A 比較コネクトミクス研究チームが目指しているのは、社会行動をつかさどる神経回路とその作動の仕組みの解析です。この研究は高等学校で習うシナプスやニューロンを軸に、脳の全体像を可視化し脳についてのさまざまな謎を解明していきます。人間の脳が記憶や感情をどのように処理しているのかを解明することができ、さらには認知症やうつ病といった精神疾患の治療法などを生み出すことができるかもしれません。

Q 研究のやりがいは
どのようなものですか。

A 誰もやったことがないことに取り組んでいる、というのが一番の醍醐味ですね。ただ、自分が面白いと思って一所懸命やって学会で発表した時に、あまり反応がないとさすがに悲しいですね。しかし、まだ他の人はこの面白さに気が付いていないのだと考えて、先に進むことも大事です。

Q 高校生にメッセージはありますか。

A 自分の意見をしっかり持つことは大切です。他の人の意見に惑わされず、自分のしたいことを目標として掲げ、これからの進路を決めていってください。もう一つは、「よく眠る」ことです。睡眠は生きていく上で大切です。よく眠ることで、よく考えることができます。

(インタビューを終えて)

訪問前は、比較コネクトミクスという分野の研究のことはもちろん、その言葉さえも知りませんでした。しかし、研究内容を調べたり、研究内容と関連しそうなWebページを見たりすることで、徐々にそれがどのような研究なのか分かってきました。そして、今私たちが一番興味を持っている脳の働きを解明することにつながっていることが分かり、訪問を心待ちにしていました。

当日は、明るく、ユーモアのある宮道さんからたくさんお話を聞くことができ、さらに、進路で迷っている若者にに向けたメッセージにも心を動かされました。



(取材・執筆 前田新一、井上翔斗、以頭藍、榎本彩香、中田波音)

もっと知って!

BDR

セミナーやシンポジウム、イベントなどのアウトリーチ活動を通じて、研究内容やその成果を伝えています。

活動報告 2018年9月～2019年2月



理化学研究所一般公開を開催しました

◎9月1日 横浜 ◎10月27日 大阪 ◎11月23日 神戸

年に1度、各キャンパスで開催される一般公開で、BDRの研究室もオープンラボや体験型イベントを実施しました。科学を楽しむ親子連れから進路に悩む大学生・大学院生まで、研究者との距離の近いコミュニケーションを楽しみました。

高校教職員のための発生物学実践講座

◎9月29日 神戸キャンパス

高校で生物を指導している教員向けに、線虫を用いた実践的な講習会を開催しました。参加者は西田栄介センター長による講義と、関西学院大学の西脇清二教授による実習に、朝から夕方まで集中して取り組んでいました。

海遊館×理研BDRトークイベント 「海の大型動物にDNAで迫る」

◎11月18日/海遊館レクチャーホール(大阪)

BDRと海遊館は学術交流協定を結び、海洋生物の暮らしやライフサイクルの謎に迫る研究を進めています(参考:3ページ05)。今回はサメとスナメリをピックアップ。研究者と飼育員それぞれの立場から、コラボ研究の面白さを語りました。



理研よこはまサイエンスカフェ 「生体内の金属元素に迫る・知る・操る!」

◎1月20日/3331 Arts Chiyoda コミュニティスペース(東京)

秋葉原近くの旧中学校舎を改装した会場で、非天然型アミノ酸技術研究チームの和田章専任研究員が、生い立ちから進行中の研究までを軽妙な語り口で紹介。中・高校生からは、研究者という職業についての質問が多く出ました。

理研DAY:研究者と話そう

◎毎月第3日曜日/科学技術館4Fシンラドーム(東京)

理研広報室主催のトークイベント。2018年度はBDRから丹羽節副チームリーダー(分子標的薬研究チーム、5月20日)、隅田有人研究員(同、10月21日)、仲矢由紀子研究員(フィジカルバイオロジー研究チーム、2月17日)が登壇しました。

今後の予定

078kobe

◎4月27日～29日

◎高浜岸壁、デザイン・クリエイティブセンター 神戸KIITO(神戸)

高橋政代プロジェクトリーダー、森本充チームリーダー、高里実チームリーダーがトークイベントに登壇!BDRブースではVR体験ができます。

第36回吹田産業フェア

◎5月11日～12日 ◎吹田市役所周辺

透明にしたからだのヒミツをのぞいてみよう!いきもんの不思議をカンパジにしてみよう!



高校生のための生命科学体験講座

◎7月29日、8月2日、8月8日

◎神戸キャンパス ◎定員 48人

夏休みの1日を理研で過ごしてみませんか?今年のテーマは「モデル動物」。実習では線虫の一種を使ってメンデルの法則を体験してみましよう。レクチャーや研究室訪問ではショウジョウバエを紹介します。申し込みはBDRウェブサイトでも6月17日から。

第28回理化学研究所里庄セミナー

◎8月17日 ◎仁科会館(岡山県里庄町)

仁科芳雄博士(理研第4代所長)の生地、里庄町で毎年開催されている里庄セミナーに、BDRの渡邊朋信チームリーダー(先端バイオイメージング研究チーム)が登壇します。

大学生のためのBDRサマースクール

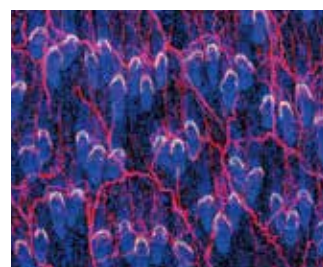
◎9月2日～9月6日

◎神戸キャンパス ◎定員 20人程度

BDRの研究室での実験を中心とする充実のプログラム。生命科学に関心のある方、将来研究者になりたい方、問題を解き明かす喜びを体験してみませんか?申し込みはBDRウェブサイトから!



表紙はこれ!



青い林の中を通る 赤い道? 実は…

これは「触覚」を生み出すための皮膚のヒミツ。毛のもとになる細胞(毛包幹細胞:青)から分泌されるタンパク質(緑)が、皮膚と神経ネットワーク(赤)を正しくつなぐことで、皮膚が力のセンサーとして動くのです。

◎画像提供:

細胞外環境研究チーム

いきもんタイムズ vol.01

発行日/2019年4月15日

発行者/理化学研究所
生命機能科学研究センター
(RIKEN BDR)

神戸市中央区港島南町2-2-3

E-mail: bdr-riken@ml.riken.jp

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

記事中の表記は原則発表当時のものです



BDRについて、もっと詳しい情報は

