

「生きている」仕組みをひも解く。

# いきもん IKIMON TIMES

vol. 02

2019 SUMMER



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。

# 老化の研究は、コツコツ

第2回は宇野さん。どうやら線虫で老化の研究をしているらしい。なんで線虫なんだろう? そんなことを思いつつ早速ネホリハホリ聞きに行ってきました。

## 線虫で老化の研究

**早速ですけど、どのような研究をされているんですか?**

線虫を使った個体の老化と環境適応について研究しています。

生きている間にも環境はどんどん変わっていきます。生命はそれに対応していけないといけないわけです。例えば、分かりやすいのは気温や食事の量ですね。これらが寿命にどう影響するかというのを見ています。

**素人的に考えると線虫と人間ってだいぶ違うんじゃないかと思うんですけど。**

もちろん違うところは違うんですけど、線虫とヒトの間で保存されている遺伝子もたくさんありますし、実際多く見つかっています。それでヒトにも応用できると考えられています。

先日、発表したinsulin signaling pathwayなんかは哺乳類でも保存されています。動き方が線虫と哺乳類では少し違うんですけど。

**なんでまた老化をテーマにしようと思ったんですか?**

ぼくらは個体としては成熟している状態ですよ。なので、この後がどうなっていくのか、というのは身近な課題だと思うんですよ。

なんで生まれてきたのに死なないといけないのか不思議じゃないですか? そんなことが分かるんだったらすごいんですか?

老化は進化論的にはあまり制御されていないとかつては考えられていたと思うんです。というのも、進化というのはより多く、確実に子孫を残す方向に進むと考えられます。その考え方によると、老化というのは子孫を残す繁殖の後に個体に起こるプロセスなので、わざわざ寿命が延びるように進化が進まないのではないかと考えられます。単純に体が衰えていくわけなので、そんなところに制御が効いているとは考えにくいわけです。

**確かにねえ。どうやって検証しようとしているんですか?**

例えば、*daf-2*という遺伝子があって、これに変異を入れると寿命が2~3倍に延びます。

DAF-2の下流はシグナルカスケードになっているような遺伝子があるんですけど、その下にDAF-16というのがあります。*daf-2*に加えて*daf-16*遺伝子にも変異を入れた二重変異体というのを作ると、これは寿



宇野 雅晴 さん

(うの・まさはる)

老化分子生物学研究チーム研究員。  
京大生命科学研究科で博士号取得。その後理研BDRに移り、線虫を使った老化の研究に没頭。趣味は読書。師匠の博識に負けじと読み始め、最近では、小説、哲学書、科学書など分野の異なる書籍を同時に5冊程度読む。



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。

命が元の長さに戻るんです。

DAF-2はIGF-1という成長因子のレセプターで、DAF-16はFOXOという転写因子として哺乳類に保存されています。

このように、寿命の変化を指標に老化制御に関わる因子を探索しています。

## 寿命と代謝の関係

**食事の量の話がされていました。**

地球上の線虫の総重量は生物の中で一番重く、とも言われるくらいたくさん、世界中のどこにでもいて、何でも食べます。ぼくらは大腸菌で飼育していますが、ドッグフードで飼育している研究者もいます。木を食べたりもします。

**そういえば、農地とかゴルフ場とか、線虫の駆除って聞きますね。**

何でも食べますし、エサがあると口をパクパクさせてずっと食べてます。その状態だと寿命は1カ月くらいです。そんな線虫に食事制限(エサを与えない時期)を加えると、寿命が倍くらいに延びることが分かっています。なので、遺伝的背景と食事制限を掛け合わせるとどうなるかということを研究しています。例えば、*daf-2*変異体は寿命が延びるというお話でしたが、食事制限をするとさらに延びます。でも、野生型の線虫に食事制限を加えたときほどには延びないんです。

DAF-2は、インスリン/IGF-1(インスリン様成長因子)の受容体なので、食事制限による寿命延長の仕組みの一つとしてインスリンや成長因子の経路が関わっているということが示唆されて、寿命と代謝が関わっているというふうにつながっていきます。

**他にはどういう環境を与えたりしているんですか?**

ヒ素や過酸化水素水を使った酸化ストレスというものやっていますし、浸透圧というものもやっています。

**浸透圧ってどうやってコントロールするんですか?**

簡単に言うと、飼育環境の塩濃度を上げてやります。要は、塩水の濃度を上げるってことなんですけど、これがなかなか面白くてですね。弱いストレスを与え続けていると、強い致死性のストレスに強くなる、という現象があります。

じゃあ、あらかじめ食料を減らして飼育しておけば、エサがなくなっても生きていけるとか…。

それはそんなに簡単な話じゃないんです。というのは、線虫は食べなくても生きていけるんです。

は？何でも食べるし、寿命は1カ月くらいってさっき言いましたよね。そうなのですが、ちょっと複雑で。線虫の発生の途中で、食事制限をするとダウナーという状態になって、3カ月くらい生き抜くんです。全身をクチクラ層という堅い殻で覆って、外界からのストレスにも強くなります。そして、食料が来ると、また食べて成長を再開します。

殻に閉じこもってるのにエサは分かるんだ。どんだけ貪欲w

エサを探す感覚ニューロンは外に出ていて、匂いで分かるんです。がんの早期検査に線虫を使うというのがニュースになりましたよね。そのくらい線虫は匂いに対する感覚が鋭く、犬より優れているとも言われています。



そうすると、これから何か新しいことが生まれそうな予感ですね。

そうですね！線虫の寿命って白金線っていう細い棒みたいなものでつついて、動いたら「生きてる」動かなかったら「死んでる」という超アナログな指標で測るんです。調子のいい時は1日1,000匹くらいできますが、あまり効率が良くないですね。そこで、マルチウェルプレートで線虫を1匹ずつ飼って、毎日写真を撮ってその画像から線虫の生死を解析する手法を他の研究者と開発中です。

おお、超アナログなのが突然現代的な…。

さらに、線虫は体が透けているので、言ってみればCTを取っているような状態なんです。毎日写真を撮ってやると内臓の状態がどうなっているか、というのを追跡することもできるようになります。そうすると今までとは違う特徴が見えてくるんじゃないか、と期待しています。

ほほー。どんな感じに？

老化研究の難しさは、個体差が大きいということなんですよ。

例えば、生まれて10日目の線虫の中にも、あと5日しか生きられない個体と10日生きる個体がいるので、ごちゃ混ぜの状態では解析するしかないんです。それだと何を見てるのか分からなくなるじゃないですか。これは人間の場合も同じですよ。同じ誕生日だからといって、寿命が同じとは限らない。それを残りの寿命が5日と10日の個体と比較することで見えることがあるんじゃないかと思うんです。まだ、考え中なんですけど。

道のりは長そうですね。

老化は、食事もそうですが関わる要因が多いですし、遺伝的要因もあり、個体差が大きいので、いきなり一足飛びにマウスやヒトのような高等生物の理解はできないと思うんです。これまでに線虫で分かっていることも、実は線虫のライフステージにおける一時期の現象かもしれません。毎日写真を撮るというのは、そういうのをまずはきちんと書き下して理解したいと思っているからなんです。なので、まずは線虫で徹底的に老化を理解する、ということを目指しています。

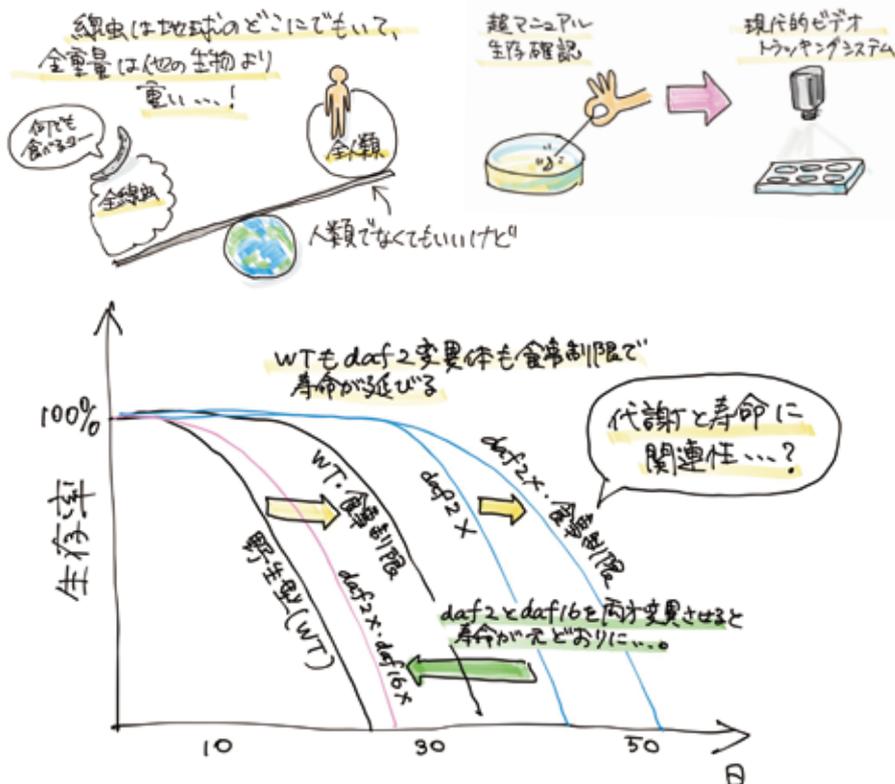
なるほどー。一步一步堅実に、ですね。



## 一つ一つ堅実に

そもそも老化の研究をしたかったんですか？

実は、最初から線虫で老化の研究をしようと思っていただけではないんです。京都大学の研究室に入った時に先輩たちの研究がとても面白くて、自分でもやってみようという気持ちになりました。気が付いたら職業としても研究者を選んできました。研究室の環境が良かったんだと思います、本当に。BDRも発生、再生、構造といった生物学からAIや数理モデルの話までさまざまな分野があるのがいいですね。センター内で開催されているセミナーなんかも、毎回面白くてしょうがないんですよ。



## 編集後記

先輩がかっこよくて研究者を目指すようになった、というのが印象的でした。自分の研究とは直接関係なくても素直に面白いと思えるマインドが、新しい発見を生むのかもしれない。また、どうしても一足飛びにいろいろやりたくなるところ、コツコツと一步一步という堅実なアプローチにとても感銘を受けました。

他の研究もネホリネホリ



01

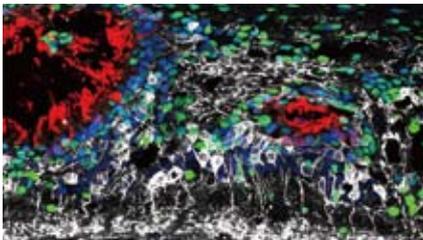
「ゆらぎの定理」から、細胞内での軸索輸送にかかる力を測定できる

神経細胞の中には宅配トラックのような役割をする分子モーターがあり、積荷を引っ張りながら神経線維の中を走っています。その動く姿を高解像度の光学顕微鏡によって捉えてきた岡田康志チームリーダー(細胞極性統御研究チーム)らは、さらに、分子モーターが積荷を引っ張る時の力の大きさを測定する手法も開発しました。  
Hayashi K, Tsuchizawa Y, Iwaki M, Okada Y. *Mol Biol Cell* 29. 2969-3062 (2018)

02

ヒトiPS細胞由来網膜が、移植後定着し機能する可能性をサルで確認

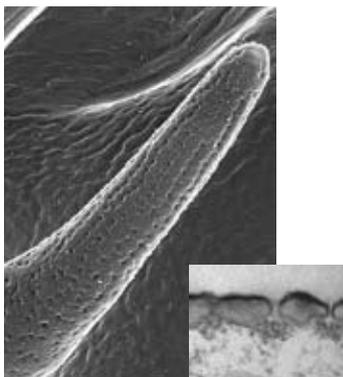
患者自身の細胞から誘導したiPS細胞を組織に分化させ、疾患部位に移植する再生医療の研究が進められています。しかし、実際の治療に使うためには、移植した組織が疾患部位に生着し、成熟し、機能するかどうかの検討が必要です。  
涂宏雅訪問研究員、渡邊健人研修生、万代道子副プロジェクトリーダー、高橋政代プロジェクトリーダー(網膜再生医療開発プロジェクト)らはヒトiPS細胞から分化誘導して得られた網膜組織を視覚疾患モデルサルに移植すると、組織は最大2年間生着、成熟し、光刺激に対して応答する可能性を示しました。  
Tu HY, Watanabe T, Shirai H, et al. *EBioMedicine* 39. 562-574 (2019)



03

昆虫の外骨格に ナノサイズの穴が開く仕組み

昆虫の触角を包む殻にはニオイ分子を捉えるための小さな穴(ナノポア)が開いています。こうした微細な構造を生物はどのように作り出しているのでしょうか?



安藤俊哉研究員、林茂生チームリーダー(形態形成シグナル研究チーム)、米村重信チームリーダー(超微形態研究チーム)らはショウジョウバエのさなぎを電子顕微鏡で観察し、触角を包む殻がまず小さな断片の集まりとして形成され、それらがつなぎ合わされる時、接合点にナノポアが生じることを突き止めました。  
Ando T, Sekine S, Inagaki S, et al. *Curr Biol* 29. 1512-1520 (2019)

04

ストレスでタンパク質合成が止まる仕組み

私たちの体の中の細胞は、生きるために必要なタンパク質をとめどなく合成しています。その材料であるアミノ酸の生合成まで含めると費やすエネルギーは膨大です。一方、栄養不足でアミノ酸が足りない状態に陥った時、不完全なタンパク質が作られないように、細胞はタンパク質合成の開始を抑制することが知られていました。  
柏木一宏研究員、伊藤拓宏チームリーダー(翻訳構造解析研究チーム)らはタンパク質合成の開始に関わる分子複合体の構造解析を行い、ストレス下で起こる立体構造の変化が引き金となって、タンパク質合成の抑制が起こることを明らかにしました。  
Kashiwagi K, Yokoyama T, Nishimoto M, et al. *Science* 364. 495-499 (2019)



05

ウイルスが宿主細胞の翻訳装置を乗っ取る仕組み

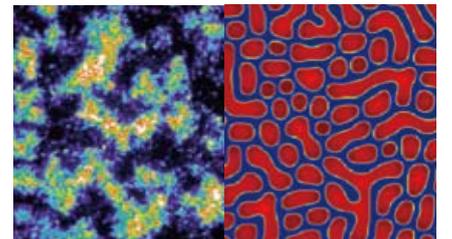
ウイルスはそれ自身では増えることはできませんが、ヒトの細胞に侵入すると、細胞が持っているタンパク質合成のための分子機械(翻訳装置)を利用して、増えていきます。  
翻訳構造解析研究チームの伊藤拓宏チームリーダー、岩崎わかな専任研究員、タンパク質機能・構造研究チームの横山武司研究員らはC型肝炎ウイルスと細胞の翻訳装置との相互作用を調べたところ、ウイルスは単に空いている翻訳装置を利用しているのではなく、すでにヒトのタンパク質を合成している翻訳装置を乗っ取って、自身のタンパク質を優先的に作らせていることが分かりました。ウイルスと翻訳装置との相互作用を阻害する薬剤を開発できれば有効な抗ウイルス薬になる可能性があります。  
Yokoyama T, Machida K, Iwasaki W, et al. *Mol Cell* 74. 1205-1214 (2019)

06

美しいパターン形成を、ほ乳類細胞上で再構成する

熱帯魚の縞模様、キリンの網目模様、ヒョウの斑点模様。生物はこうした模様をどのように作り出すのでしょうか? 生物の模様は活性化物質と阻害物質の相互作用

用と拡散によって自律的に生じるという仮説が提唱されてきましたが、これを実験的に検証することは困難でした。  
関根亮二研究員と我妻美紀ユニットリーダー(研究当時、再構成生物学研究ユニット)、柴田達夫チームリーダー(フィジカルバイオロジー研究チーム)らは遺伝子工学的に活性化-阻害遺伝子回路を組み込んだ哺乳類の細胞をシャーレの中で培養し、自律的に模様を形成させることに成功しました。  
Sekine R, Shibata T, Ebisuya M. *Nat Commun* 9. 5456 (2018)



07

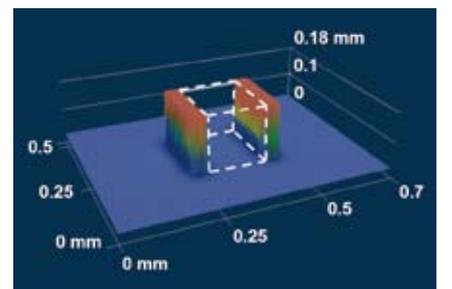
ヒトiPS細胞由来網膜色素上皮細胞懸濁液の保存に最適な温度は16℃

iPS細胞を用いた移植治療を行うためには、培養した細胞を培養室から手術室に輸送する必要があります。北畑将平大学院生リサーチ・アシリエイト、田中佑治客員研究員、高橋政代プロジェクトリーダー(網膜再生医療研究開発プロジェクト)らは細胞を凍らせずに保存・輸送するために最適な温度条件を明らかにしました。  
Kitahata S, Tanaka Y, Hori K, et al. *Sci Rep* 9. 2891 (2019)

08

マイクロ心臓を作る

心臓は心筋細胞という細胞が集まってできています。田中陽チームリーダー、田中信行研究員(集積バイオデバイス研究チーム)らは微細加工技術を使って0.2mm間隔で立つシリコンゴムの微細な柱を作成し、その上で心筋細胞を培養しました。すると細胞同士が自律的につながって、柱と柱を結び構造(心筋ブリッジ)ができました。また心筋ブリッジの拍動によって、2本の柱をたわませて、間の空間にある液体を押し出すポンプのような機能を実現しました。  
Tanaka N, Yamashita T, Yalikun Y, et al. *Sensor Actuat B-Chem* 293. 256-264 (2019)



クライオ電子顕微鏡 (横浜キャンパス・中央NMR棟)

タンパク質など生体分子の観察に威力を発揮する電子顕微鏡。  
試料を急速凍結し、自然に近い状態で止めた立体構造を捉えることができます。



▲ 高さは約3m。電子をカウントする最先端の検出器を搭載し、その情報を手前の箱で処理します。ここでは3台の透過型電子顕微鏡が稼働しています。



▲ 横浜キャンパスにはユニークな建物がいっぱい。  
クライオ電子顕微鏡は手前のドーナツ型の建物の中に設置されています。



▲ 大型装置は見学者にも人気。解説を行う横山武司研究員 (タンパク質機能・構造研究チーム)。

高校生のわたしたちが  
取材しました。



Vol.2

## 研究者に ズームイン



形態進化研究チーム  
研究員

日下部 りえ

(くさかべ・りえ) 広島市出身。UCバークレー、京都大学、北海道大学で発生生物学を学ぶ。日本学術振興会特別研究員、神戸大学助教などを経て、理化学研究所(神戸)研究員。脊椎動物のかたちの進化、特に筋肉の形態形成が研究テーマ。

形態進化の研究者である一方、育児もされている日下部りえさん。仕事と育児の両立について、さまざまな課題が取り沙汰される今日、両立の苦労をはじめ、普段どのような生活を送っているのかなど、研究者の知られざる素顔について伺いました。

他の研究者にもズームイン



兵庫県立  
豊岡高等学校  
生物自然科学部  
のみなさん

## 生物がいかにして新たな特性を得たのか、 遺伝子で比較できるところが面白い

**Q** 現在の研究について教えてください。

**A** 脊椎動物の中で最も初期に分岐し、生きた化石とも呼ばれる円口類に属するヤツメウナギと、その後に分岐した軟骨魚類のサメを実験材料として遺伝子の発現や胚発生の過程を比較し、その違いを検証しています。そして、生物がいかにして新たな特性を得るに至ったのかを研究しています。原始的で比較的簡単な構造を持つ円口類や軟骨魚類だけでなく、鳥類や哺乳類などの複雑な構造を持つ生物への進化のシナリオをひもときたいと思っています。

**Q** この研究を始めたきっかけは  
なんですか。

**A** 中学生の頃、「ソロモンの指環」という本を読んで動物行動学に興味を持ちました。それと同時に、顕微鏡の中に見えるものが面白くて、きれいで、遺伝子に興味を持って研究を始めました。生物がいかにしてその場に現れたのか、遺伝子で比較できるところに面白さを感じたからです。

**Q** 研究で苦労することはなんですか。

**A** 苦労することはいっぱいあるのですが、私の場合、特に実験で扱う材料が、希少で手に入りにくい生き物であるところなんです。実験できるチャンスが少ないので、「いかに効率よく実験結果を見て次に行う実験を見つけるか」に気を付けています。ヤツメウナギの生態は、現地の方のほうを知っていることも多いので、現地のおっちゃんの助言が研究を進めることもあります。

**Q** 研究の喜びや楽しみはなんですか。

**A** 世界中のマニアックな研究をしている仲間と出会って、視野が広がるのが楽しいです。論文提出等ではライバルですが、同じような研究をしている者同士なので

分かち合えることも多く、モチベーションアップにもつながります。そして何より、実験で今まで誰も発見していなかったことを発見した時に喜びを感じます。

**Q** 一日のスケジュールを教えてください。

**A** 朝食の後、子どもを送り出して9時過ぎに出社。夕方5時、6時まで研究を進めて帰宅します。実験の結果が出るのが遅くなったりして、帰宅が遅くなることもあります。主にはこんな感じですね。研究をしたり論文を書いたりといったことには提出期限がなくマイペースで進めることができますので、金曜日までに終わるようにスケジュールを組んでいます。土曜日、日曜日は家にいたいからです。それで、休みの日は子どもと遊んだり、家事をしたり、趣味のピアノを弾いたりもします。何かを創作することも好きですね。でも、生体を扱う仕事なので休みの日の出勤も時々あります。

**Q** 仕事と育児の両立は大変ですか。

**A** 私には大学3年生、高校2年生と中学生の子どもがいます。わが家は夫も研究者なので理解があり、夫婦交代で休むなどして育児を助け合っています。子どもが小学生の時が一番大変でした。学童保育はあったので働くことはできましたが、宿題のチェックなどしてあげなければいけないことが増えたので忙しかったです。また、研究者には契約期間があって、転職が付きものです。母親の転勤で家族が引っ越すことは難しいので、働くエリアが決まってしまうというのはありますね。

**Q** 職業病ってありますか。

**A** 子どもの夏休みの宿題の自由研究に口出ししてしまいます。「そこはデータ取らなあかんやろ！」みたいな(笑)。あと、職業病とはちょっと違いますが、研究のことが頭から離れないですね。基本的にずっと研究のことを考えています。

( インタビューを終えて )

普段の生活の中で研究者の方とお話する機会などめったにないので、とても光栄で貴重な体験でした。理化学研究所への道中はとても緊張していましたが、日下部さんはとても気さくな方で、楽しくインタビューを行うことができました。研究に関することはもちろんですが、研究者の方の素顔や実験の材料であるトラザメのかわいさまでさまざまなことを学ぶことができました。素朴な疑問を見つけ、いろいろなことに興味を持ち、探究していきたいと思っています。



(取材・執筆 岩本柊吾、丸谷京、山根綾友、岡野玲士)

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 2019年3月～2019年6月

### 理研BDRスプリングコース2019

◎3月4日～7日/大阪キャンパス

大学生や大学院生がBDRで研究を体験。今年は東北から沖縄まで全国30大学から52人が参加しました。実習コースでは9つの研究室で先進的なイメージング技術や高度なデータ解析技術を使った実習が行われました。

### くれ理研サイエンスくーる

◎3月21日/大和ミュージアム(広島)

「顕微鏡の不思議」を体験するイベントに、小中学生16人が参加。まず、先端バイオイメージング研究チームの渡邊朋信チームリーダーから顕微鏡の歴史を聞きました。その後は、同チームの一ノ瀬純也研究員、細胞場構造研究ユニットの岩根敦子ユニットリーダー、一ノ瀬孝子テクニカルスタッフと共に、500円硬貨や牛乳パック、ペットボトルとガラスピースなど、身近な素材で自分だけの顕微鏡を作り、さまざまなものを観察して楽しみました。



### BDRシンポジウム2019

◎3月25日～27日/神戸キャンパス

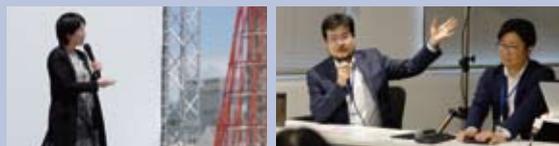
記念すべき第1回のテーマは「Control and Design of Biosystems」。米国、ドイツをはじめ世界15カ国から総勢174人の研究者が集まり、さまざまな生物学的スケール(分子、細胞、組織、器官、個体等)における生命機能の「操作とデザイン」についての講演やポスターセッションで盛り上がりました。



### 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)

3回目を迎えるクロスメディアイベント「078」で、高橋政代プロジェクトリーダー(網膜再生医療研究開発プロジェクト)、森本充チームリーダー(呼吸器形成研究チーム)と高里実チームリーダー(ヒト器官形成研究チーム)がトークセッションを行いました。



### 第38回吹田産業フェア

◎5月11日～12日/吹田市文化会館メシアター(大阪)

BDRは大阪府吹田市にある大阪キャンパスでも活動しており、同市で活動する団体が市民と交流するイベント「吹田産業フェア」に参加しました。好天の下、透明標本の実物展示をしたり、いきもの缶バッジを作ったりして研究活動について紹介しました。

## 今後の予定

### 理化学研究所一般公開

◎9月21日 ◎横浜キャンパス  
◎11月9日 ◎神戸キャンパス  
◎11月23日 ◎大阪キャンパス

年に1度、理研の各キャンパスで開催され、BDRの研究室もさまざまな企画を実施します。横浜では分子模型を組み立てたり、ホタルスライムを光らせたり。神戸では大型装置のある実験室ツアーで巡ったり、線虫を捕まえたり。大阪ではスーパーコンピューターや顕微鏡を間近で見ましましょう。



### 第1回ポートアイランドサイエンスフェア

◎10月13日◎バンドー神戸青少年科学館

BDRはワークショップ「自分の細胞を見てみよう!」を展出します。からだは細胞でできているってほんとかな!?

自分のからだの細胞はどんな形をしているのか、実際に観察してみましょう!



### 第42回日本分子生物学会年会

◎12月3日～6日 ◎マリンメッセ福岡

日本最大規模の生物系学会である分生の展示会に、BDRもブースを展出します。

### BDR Symposium 2020 in Kobe

◎2020年3月2日～4日 ◎神戸キャンパス

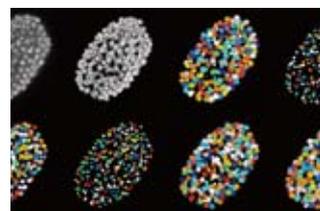
"Emergence in Biosystems"をテーマとして、個別要素の単純な足し算では説明できない創発現象にスポットを当てます。生命システムのさまざまな階層で見られる創発現象の最先端の研究者を国内外から集め、参加者の間で議論を深める場を提供します。一般参加者によるポスター発表も募り、一部の演題には口頭発表をお願いする予定です。申し込みは、BDRウェブサイトで10月ごろから。

### 2020 RIKEN BDR-CuSTOM Joint Symposium in Kobe

◎2020年3月4日～5日 ◎神戸キャンパス

「オルガノイド培養」技術にフォーカスを当てた国際シンポジウムを米国シンシナティ小児科病院オルガノイド医学研究センター(CuSTOM)と合同で開催。参加に加え、口頭・ポスター発表を募集します。申し込みはBDRウェブサイトで10月ごろから。

表紙はこれ!



### カラフルな ジェリービーンズ? 実は...

これは線虫という土の中にいる体長1mmの虫の卵。細胞の核を蛍光色素で標識して撮影し、画像解析したものの。約350個の細胞で構成されていることが分かります。

◎画像提供:  
発生動態研究チーム

### いきもんタイムズ vol.02

発行日/2019年8月9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

