



「生きている」仕組みをひも解く。

# いきもん IKIMON TIMES

vol. 03

2019 WINTER

理化学研究所  
生命機能科学研究センター



BDRの  
研究

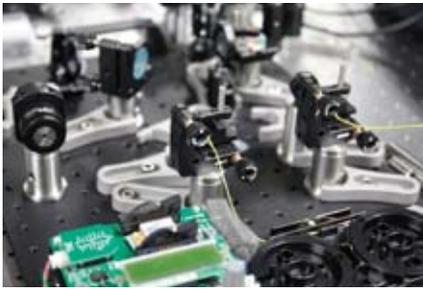
ネホリ  
ハホリ

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。

# 生物学もいろんな 専門家のチームワークで

今回は金城さん。インタビュー場所として呼ばれたところは研究室。  
顕微鏡を作ったりしている、という話は聞いていたものの、  
入るといきなりむき出しのレーザーやレンズなど…。なんか、いつもとは違う趣…。

## 顕微鏡を作る？



Y(薬師寺) ▶うわ、これすごいですね。何ですか？

K(金城) ▶あ、これはレーザーです。

Y ▶レーザーって作れるんだ…。

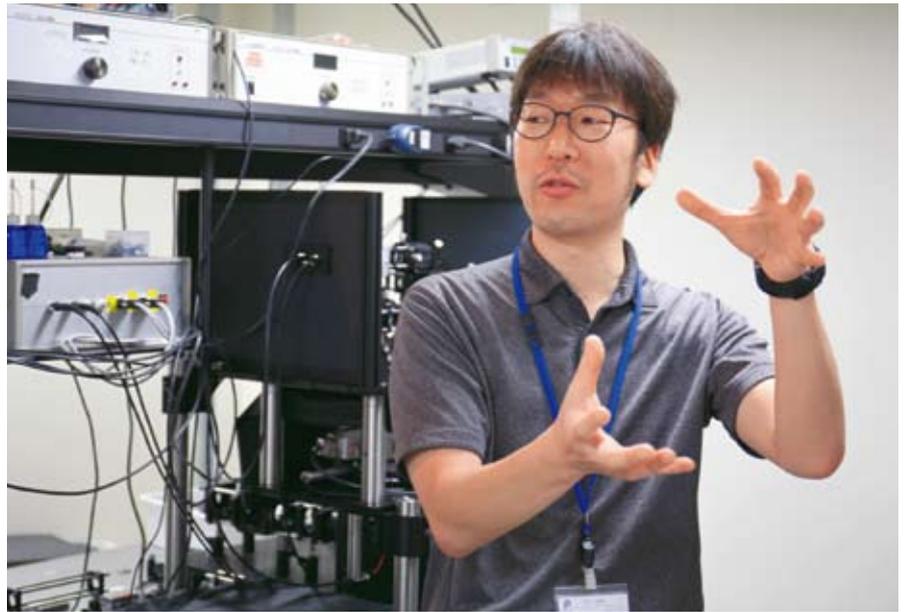
K ▶そりゃ人間の作るものですからね。売っているもの  
の外装を取ると、だいたいこんな感じですよ。

要は共振器になっていて、この辺の鏡で光をぐるぐる  
回して増幅するんです。あ、触ると危ないですよ。まあ、  
僕の作ではないんですけど。

Y ▶あ、そうなんだ(しまった、違うのか…)。じゃあ、金  
城作は？

K ▶こっちの顕微鏡です。これは第2高調波という原理  
を使った顕微鏡です。

Y ▶…(いきなり分からん)。



### 金城 純一 さん

(かねしろ・じゆんいち)  
生命機能科学研究センター先端バイオイメージ  
ング研究チーム技師。

早稲田大学で、固体物理を専攻。その後、新天  
地を求め理研へ。現在は、マウス胚の分裂、分  
化していく様子を追跡する専用機を製作中。趣  
味は、ゲーム、城、映画鑑賞。

K ▶光の周波数が倍になって出てくるんで、第2高調  
波。英語だとSecond Harmonic Generationといっ  
て、略してSHGともいいます。

Y ▶なんで倍になるんですか？

K ▶物質と光の相互作用で出てきます。厳密には違  
うんですけど、音波でいうとオクターブ上が出てくる感  
じですかね。このSHGが起きる物質というのは限られて  
いて、生物物質でいうと、細胞骨格、微小管、ミオシン、  
コラーゲンとか筋肉ですね。植物だとセルロースとか繊  
維系ですね。あとはタンパク質の結晶も見えます。

Y ▶尿管結石とか。

K ▶はははは。多分、見えると思いますよ。

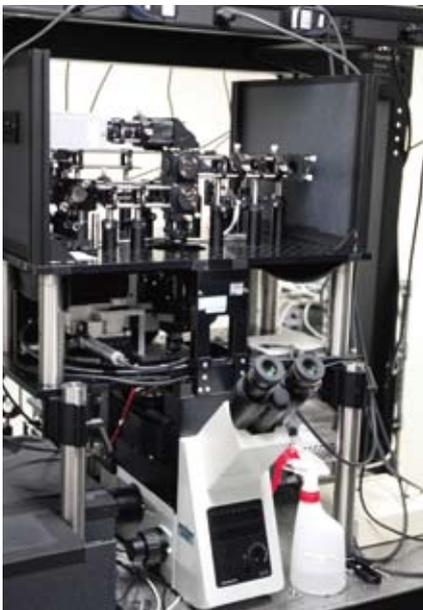
そういうSHGを出す物質であれば、ラベルフリーで観  
察することができます。

Y ▶ん？えーっと、それって、そういう物質があると第2  
高調波が出てくるってことですか？それって、ミオシン  
とかコラーゲンとかそういうレベルで見分けがつく  
んですか？

K ▶SHGは構造をよく反映するんです。簡単にいっ  
てしまうとSHGは偏光なので、入射するレーザーに偏光  
をかけて偏光角をぐるぐる回したり、検出側でもアナ  
ライザーを入れて解析してやったりすると、構造によっ  
て偏光強度が変わってくるんです。それを分子ごとに  
見てやることができます。

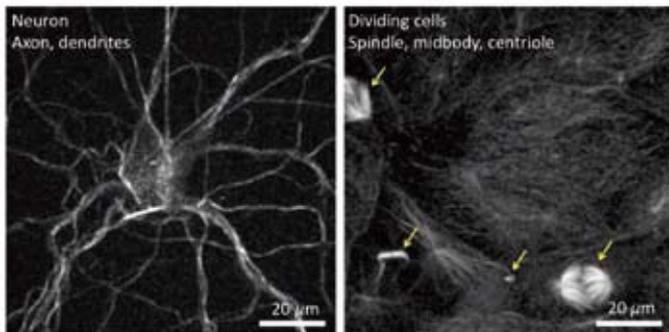
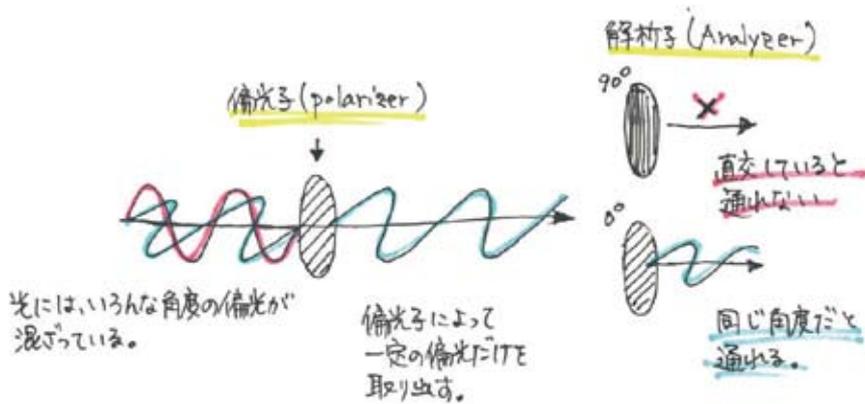
Y ▶うーん。

K ▶偏光板をぐるぐる回してやると、綺麗なサインカー  
ブになるんで、そのパターンが分子や構造によって変  
わってくるんです。



### 薬師寺 秀樹

(やくしじ・ひでき) 神戸を中心に活動する事業  
開発人。分析化学、光学、バイオテクノロジー、  
ITなど幅広いバックグラウンドを持つ。理研をは  
じめとするアカデミアの技術・アイデアを事業に  
するため、アイデアを共有する場の開催から、  
資金調達、事業戦略立案など、さまざまな活動  
を行っている。



## 結構時間かかるんです…

K▶ こっちはそれぞれ微小管、神経、細胞で、軸索と樹状突起、もう一方は、細胞分裂時のスピンドルなどですね。3つの状態が写っていて、それぞれ細胞分裂の最初の方、中間、最後の方ですね。僕は生物学者じゃないので、実はよく分かってないんですけど。細胞の中でもこんな感じで見えます。

Y▶ ラベルフリーで、ですか？すごいですね。

K▶ これを偏光依存性を見てやると例えば、微小管には構造が何種類かあって、そのパターンの違いが見えるわけです。それで、微小管の中のチューブリンの角度が微妙に違うというのが分かってきた。結構前の仕事ですけどね。6年かかってようやく論文になりました。

Y▶ やっぱそのくらい時間がかかるんですね…

K▶ これは結構大変で。特に、一本の微小管をSHGで観察するということが自体が大変でした。

Y▶ 大変だったポイント？

K▶ まず標識しないので明るくすること自体ができないんです。それで、最初はバックグラウンドノイズがあつてよく見えなかったんですけど、どうやら微小管を貼り付けているガラスからノイズが出ているというのが分かったので、普通のガラスをやめました。

Y▶ ガラスを？

K▶ そうなんです。普通のガラスは、透明度や強度を調整するために、不純物が入っているんですよね。それを石英ガラスに変えることでノイズを抑えることができて、ようやく画像が撮れた、という感じです。

## 物理量から特性が分かる

Y▶ しかし、式の意味がさっぱり分からんとです…

$$P_i^{(2\omega)} = \epsilon_0 \sum_{j,k=1}^3 \chi_{ijk}^{(2)} E_j^{(\omega)} E_k^{(\omega)}$$

K▶  $\chi$  (カイ) が、SHGの特性を表していて、Eが電場です。非線形光学なんですけど、2個の光子が一つになって、その時にエネルギーが倍になるので、そのとき波長が半分になる、という意味の式ですね。

Y▶ 分かったような、分からんような…(汗)

K▶ 最近はこちらに進んでいて、もっと狭い範囲で観察してやれば、構造の時間変化なんかも追跡できます。

Y▶ それって生きてる細胞でできるんですか？

K▶ できますよ。最近のはやはりオール・オプティカル (All Optical) ですね。全部、光でやっちゃおうという流れです。光で操作して、光で観察して、という全部を光でやる。光だと細胞の中まで見えるし、いちいちダイセクションしなくてよいというメリットがあります。

Y▶ SHGは、ラベルフリーってのもいいですよね。

K▶ そうなんです。僕らもどうやったら生物学の研究に活用できるのか、というのは考えています。生物学の人たちにお話をすると、結構「やってみたい」というお話はいただきますし、実際に一緒に測定してみたりしています。

## 各分野の専門家が集まって

Y▶ SHGは今後どうしていくんですか？

K▶ あ、今は違うことをやってるんです。

Y▶ おい！

K▶ 今は、ライトシート顕微鏡を使って、マウスの初期胚の細胞を一つ一つトラッキングするというのをやっています。

Y▶ あ、それでライトシート作ってるんだ！

K▶ そうです。マウスの初期胚を見るための専用機として作っています。

今回のプロジェクトで大事なことがいくつかありますが、その一つに各分野の専門家が集まっていることがあります。例えば、僕は生物学は分からないけど顕微鏡は作れる。その逆もあるわけです。あるいは、顕微鏡で撮像するだけできれいな画像が取れるわけでもない。

Y▶ そうなんです。

K▶ 顕微鏡で完璧な画像を撮るのが難しいので、例えば、撮影方法を工夫したりとか、あとでデコンボリューションしたりとかするんですよね。そういうことができないと、全細胞追跡のような複雑なことは難しい。

なので、最近のライトシートとかの顕微鏡の論文は、情報系の人ががっかり入っているのが多いですね。

Y▶ そういう強みのコンビネーションで研究が進んでいくのっていいですね。

K▶ これからは、1人で、1研究室で、というのが難しくなってきたんじゃないですかね。

そういうやり方って今まであまりなかったかもしれないですね。各分野の専門家を集めて、その全体の統括をするまも役というのがある。

Y▶ ちゃんと役割分担ができていてチーム戦になっていて、ここまでできているのが美しいですね。

いろいろ楽しみですね。どうも、ありがとうございました。



## 編集後記

実はレンズとミラーをいじっていた時期があるので、大変懐かしくお話を伺いました。けど、ライトシート作れるまでは極めなかつたなー、と思うと研究者の皆さんのすごさを思い知らされました。同時に、そんなに簡単に成果(論文)にはならないこと、いろいろ新しい流れがきていること。そんなことをしみじみ感じるインタビューでした。

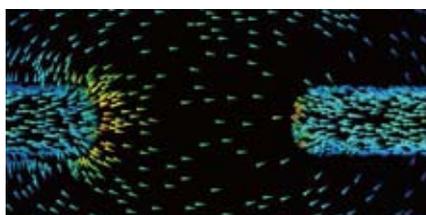
他の研究もネホリネホリ



01

泳ぐ一細胞の代謝を経時測定

有用な物質を作り出す微生物の中で起こっている化学反応を調べる時には、生きたまま長時間にわたって観察をする必要があります。しかし、ミドリムシのように活発に運動する微生物の場合、生きたまま動かさないように固定することは簡単ではありません。集積バイオデバイス研究チームの田中陽チームリーダー、太田亘俊研究員らは、ガラス製マイクロ流体チップに、泳ぐ微生物を捕捉しとどめるための「ダム構造」を持たせることで、泳ぐ微生物の単離と培養をマイクロ管路で行い、複数の細胞の代謝物を一細胞ごとに経時測定することに成功しました。Ota N, Yonamine Y, Asai T, et al. *Anal Chem* 91, 9631-9639 (2019)



02

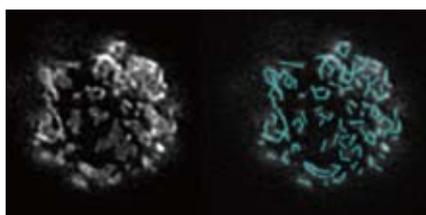
ミミズで弁を作る

集積バイオデバイス研究チームの田中陽チームリーダーらは、ミミズの筋肉組織を用いて、電気刺激によらずに、化学エネルギーだけで動作する小型の弁(バルブ)を開発しました。電力が供給されにくい体内に埋め込むタイプの機械を制御するための装置などへの応用が期待できます。Tanaka Y, Funano SI, Noguchi Y, et al. *Sci Rep* 9, 8042 (2019)

03

細胞が対称性を破る仕組み

体の中の多くの細胞には方向性(極性)があります。例えば、神経細胞は細胞体から一本の軸索を伸ばし、情報を細胞体から軸索の先端に向けて伝えます。また、免疫細胞のような丸い細胞も、活性化すると形を変えて極性を持つことが知られています。非対称細胞分裂研究チームの河野夏鈴大学院生リサーチ・アソシエイト、松崎文雄チームリーダーらは、細胞極性の形成に働くタンパク質複合体によって細胞に非対称性が生じる際の基本的なプロセスを解明しました。Kono K, Yoshiura S, Fujita I, et al. *eLife* 8 (2019)



04

単一細胞からの超高感度  
メタボローム分析法を開発

一細胞質量分析研究チームの川井隆之研究員、集積バイオデバイス研究チームの太田亘俊研究員、田中陽チームリーダーらは、単一細胞という超微量の生体試

料から代謝物を網羅的に計測する超高感度メタボローム分析法を開発しました。Kawai T, Ota N, Okada K, et al. *Anal Chem* 91, 10564-10572 (2019)

05

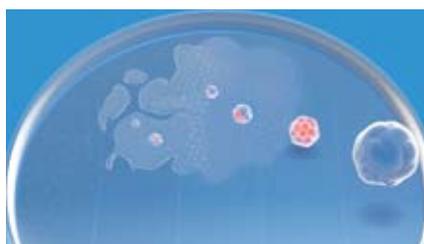
染色体の形は  
細胞分化とともにこう変わる

発生エピジェネティクス研究チームの三浦尚研究員、平谷伊智朗チームリーダーらは、マウスES細胞の分化に伴う染色体の三次元構造変化を調べ、トポロジカルドメイン(TAD)と呼ばれるDNAの塊を単位とする核内配置の変化が起こることを一細胞レベルで突き止めました。この核内配置の変化は染色体上のさまざまな領域で生じ、その領域の遺伝子発現の活性化とよく対応していました。しかも核内配置変化が遺伝子発現の活性化よりも先に起きることも分かりました。このことから、染色体の三次元構造変化を調べることで、将来の遺伝子発現変化を予測できる可能性があります。Miura H, Takahashi S, Poonperm R, et al. *Nat Genet* 51, 1356-1368 (2019)

06

胚盤胞の分化を再現

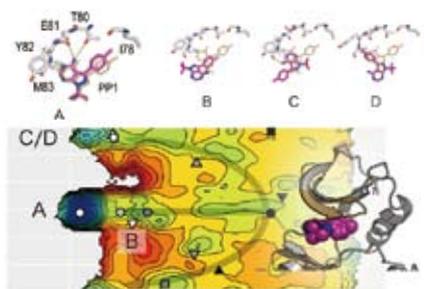
いわゆる多能性幹細胞と呼ばれる細胞は胎児を作るすべての細胞に分化できますが、胎盤だけは作ることができないと考えられてきました。しかし、網膜再生医療研究開発プロジェクトのコーディ・カウム基礎科学特別研究員らは、マウスの多能性幹細胞をいったん初期化した後に分化させることで、着床可能な胚盤胞様の構造を誘導することに成功しました。この実験系は、受精卵などごく限られた細胞にのみ備わる分化全能性や、哺乳類の発生に必須な着床に関わる分子機構の解明に貢献すると期待されます。Kime C, Kiyonari H, Ohtsuka S, et al. *Stem Cell Rep* 13, 485-498 (2019)



07

酵素-阻害剤結合の  
初期会合体を予測

ほんの一瞬で分子が形を変えてしまう化学反応において、その瞬間を捉えることは通常の計測方法では困難

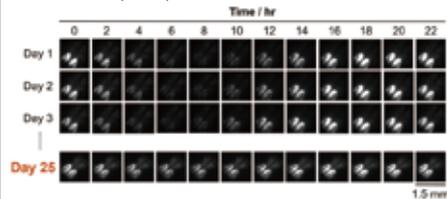


です。分子機能シミュレーション研究チームの杉田有治チームリーダー、李秀米上級研究員らは、酵素活性を阻害する分子が酵素タンパク質に結合する際に生じる過渡的な結合状態や、そこから複数の準安定結合状態に至るまでの分子構造の変化を、分子動力学(MD)シミュレーションを用いて、詳細に予測しました。これによって結合初期に形成される過渡的結合体の形や相互作用がその後の反応の方向を制御していることを明らかにしました。Re S, Oshima H, Kasahara K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 116, 18404-18409 (2019)

08

マイクロ流体デバイスで  
生物組織を簡単に長期培養

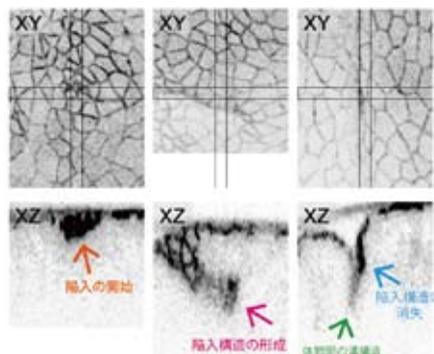
集積バイオデバイス研究チームの田中陽チームリーダー、太田亘俊研究員、合成生物学研究チームの上田泰己チームリーダー、神田元紀研究員(研究当時)らはマイクロ流体デバイスを培養液透過膜と組み合わせることで、少量の培養液を自動的に灌流させ、生物組織切片を長期間培養することに成功しました。この方法によって、概日時計(体内時計)をつかさどる脳組織の一部を25日間にわたり培養し、2時間ごとの経時観察を行い、概日時計機能が全培養期間を通して、感度よく計測されることを実証しました。Ota N, Kanda GN, Moriguchi H, et al. *Anal Sci* 35, 1141-1147 (2019)



09

運命が先か、かたちが先か、  
それが問題だ

発生という現象は、より複雑な形態を形成するように必ず一方方向に進みます。つまり一度できた形態が壊れないように維持する仕組みがあるはずですが。近藤武史特定助教(京都大学大学院生命科学研究所、元理研 基礎科学特別研究員)と林茂生チームリーダー(形態形成シグナル研究チーム)は、ショウジョウバエ胚の気管前駆細胞が気管を形成する際には、一度形成した管状構造を維持して形態形成を進めるために、管状になった組織の形状に従って *trachealess* 遺伝子の発現が維持されるポジティブフィードバック経路が働いていることを明らかにしました。Kondo T, Hayashi S, *eLife* 8: e45145 (2019)



分子シミュレーション専用スーパーコンピュータ「MDGRAPE-4A」(大阪キャンパス・生命システム研究棟)

コンピュータ内で原子の動きを再現し、タンパク質と薬剤分子の相互作用を解析します。



▲ 新開発のLSIを8個搭載した基板を64枚連結し、システム全体として約1.3ペタフロップス(1秒間に1,300兆回)の計算能力を持ちます。



▲ MDGRAPEは、天文学での重力多体問題専用計算機GRAPE (GRAvity PipE、重カパイプライン) の、分子動力学 (Molecular Dynamics) バージョン。今回はその5作目。



▲ 裏側では、冷却のため膨大な数のファンが回る。騒音から耳を守るため、防音イヤーマフが欠かせません。

高校生のわたしたちが  
取材しました。



Vol.3

## 研究者に ズームイン



染色体分配研究チーム  
研究員

森 雅志

(もり・まさし) 神奈川県出身。東京工業大学、EMBL、大阪大学などを経て、2017年から理研。ヒトデの卵からマウスの卵まで、卵母細胞における染色体動態の解析が専門。

2019年3月に海外研修に行った時、現地の日本人研究者に話を聞く機会があり、海外で研究することに興味を持ちました。今回私たちが訪ねた理化学研究所神戸キャンパスでは生物学分野や計算科学分野の研究を行っています。卵細胞の研究者で海外での研究経験もある森雅志さんに、現在の研究内容と海外での体験談をお話していただきました。

他の研究者にもズームイン



武庫川女子大学  
附属高等学校  
2年生有志  
のみなさん

## 卵の研究でドイツand日本!

### Q なぜ海外に行くことを決めたのですか。

A 「海外に行って勉強したい」というのが小さい頃からの夢でした。日本でも僕がしたかった研究をできる所はあったんですが、憧れがあって、海外に行くことを決めました。海外の研究所を探していると、僕が大学の時に研究材料として使っていたヒトデの卵を使った研究をしている、世界的に権威のあるラボが一つだけドイツにありました。ちょうどその時、僕のいた研究室に海外から共同研究者が来ていて、たまたま彼はそのラボの人と仲良かったんです。彼に僕が日本語を教えていたこともあって強いつながりができて、仲介してくれたので留学がすんなり認められた感じです。本当にすごいラッキーでした。

### Q 英語が話せないことへの不安はありませんでしたか。

A 不安はすごくありました。面接をしにドイツまで行って、ラボのメンバー一人一人と丸一日話したり、どんな研究をするかチームリーダーとディスカッションしたり、日本で行っている研究内容を説明したりした時に、英語が分からなくて。みんなが言ったことも分からない上に、伝えようにも拙い英語しかしゃべれませんでした。でも、僕には日本で9年研究していた実績がありました。だから、実際行ってみると、英語が分からなくても研究ではしっかりと貢献できたし、自分だからこそこできることもあったので、英語に不安があってもやっていけるという手応えはありました。英語は、半年すると大体聞けるようになってきて、1年くらいすると言いたいことも言えるようになりました。

### Q ドイツと日本の研究所の違いはありましたか。

A 例えば、ドイツの研究所では学生も給料をもらえます。僕が行った所は学生の給料がヨーロッパで一番高い研究所だったので、ヨーロッパ中の優秀な学

生が集まっていて、モチベーションも高かったです。「将来はチームリーダーになるぞ!」と意気込んでいる人も多くて、やる気と活気に満ちあふれていたと思います。日本では少しずつ地位を上げていくことが多いので、その感覚の違いはすごくありますね。実際、複数の同僚たちは30代でいきなりチームリーダーになっていて、頑張ればなれる、という雰囲気がありましたね。

### Q 日常生活で違いはありましたか。

A ドイツの主要な宗教はキリスト教だから、日曜日のお店が休みになってしまうんです。開いているのは観光業、ダウンタウンのレストランだけで、それ以外はスーパーも閉まってしまいます。ドイツで生活を始めた時、たまたま到着したのが3連休の金曜日で、土曜日にスーパーに行きそびれたので、日曜日と月曜日はガソリンスタンドについてはコンビニのお菓子でしのぎました(笑)。これはドイツに留学した人はみんな驚くポイントですね。また、家では和食を食べることが多かったんですが、食材がとても高いです。納豆は1パックで150円、モヤシは1袋400円でした。それでも恋しくて買ってしまっただけです。

### Q 日本に戻ってきた時に大変だったことはありますか。

A やっぱ感覚のずれはありました。そういうのは説明が難しい微妙な違いだと思いますが…。例えば、日本に帰った時の頃は主張しすぎて引かれることがありました。多分ドイツではそれが普通だったので、自分の意見をストレートに言い過ぎていたのかもしれない。日本に帰ってきてから少し抑えるようにしました(笑)。また、国単位というか、日本国内でもあるかもしれないですけど、暗黙の了解みたいなものが違いますね。僕はヨーロッパ的なものは経験しましたが、多分アメリカとかでも違うと思うし、そのへんはフレキシブルにならないといけないかもしれません。

## ( インタビューを終えて )

研究者の方は堅苦しいイメージが個人的にありましたが、今回森さんにインタビューさせてもらい、とても話しやすく、研究者の方のイメージが大きく変わりました。インタビューの中で、研究と家庭との両立が可能だということを知り、研究者は一日中研究室で過ごすことが当たり前だと思っていたので、とても驚きました。また、海外で研究をされていた頃のお話を聞いて、将来、海外で研究することますます興味が湧きました。特に、日本と海外の研究者の意識の違いや、研究室の雰囲気、日常生活の違いがとても興味深かったです。



(取材・執筆 亀尾七海、北紗由紀、酒楽裕妃、濱本明日花、村上真優)

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7月~2019年10月

### 理研DAY:研究者と話そう

◎7月21日/科学技術館(東京都)

4階シンラドームで開催された理研広報室主催のトークイベントに、林哲太郎技師(バイオインフォマティクス研究開発チーム)が登壇。一細胞解析について、さまざまな質問に答えました。

### 高校生のための 生命科学体験講座

◎7月29日、8月2日、8日/神戸キャンパス

科学に興味を持つ高校生のための1日プログラムを行いました。12府県から48人の高校生が参加し、研究者によるレクチャー、ラボ見学、線虫を用いた実習などを体験しました。



### 広島中央サイエンスパーク施設公開

◎8月1日/広島中央サイエンスパーク(広島市)

細胞場構造研究ユニットによる展示コーナーのほか、特別プログラムとして岩根敦子ユニットリーダーと難波啓一チームリーダー(超分子システム動態研究チーム)によるトークセッションが開催されました。



### 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)

仁科芳雄博士の生誕地で開催された町民向けセミナーに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、「生命現象と『光』」というテーマで講演を行いました。



### 横浜サイエンスフロンティア高校文化祭(蒼煌祭)

◎9月14日、15日/横浜市立横浜サイエンスフロンティア高校

理研と協力協定を結ぶ同校の文化祭に田上俊輔ユニットリーダーら(高機能生体分子開発ユニットの有志)が参加。タンパク質の分子模型を組み立てるワークショップを行いました。



### 横浜キャンパス一般公開

◎9月21日/横浜キャンパス

4つのセンターが活動する理研横浜キャンパス。BDRは、タンパク質のかたちやはたらきをテーマにした3つの体験イベントを行いました。キャンパス全体で3,151人の来場者がありました。



## 今後の予定

### 科学道100冊わくわく探検隊

◎2020年2月29日/  
東広島市イノベーションラボ「ミライノ」

「電子顕微鏡で究める生命のかたち」をテーマに、板橋岳志研究員(細胞場構造研究ユニット)が電子顕微鏡の最新研究とお薦めの書籍について紹介し、質問に答えます。

### RIKEN BDR Symposium 2020

◎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生命システムの高次機能発現(創発現象)にスポットを当て、国内外の著名な研究者に最先端の研究成果をご紹介いただきます。参加費無料。参加・演題登録受け付け中!締め切りは2019年12月6日(金)。



### 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)、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構との共催で開催します。参加費無料。参加・演題登録受け付け中!締め切りは2019年12月6日(金)。



### BDRスプリングスクール2020

◎2020年3月9日~12日/大阪キャンパス

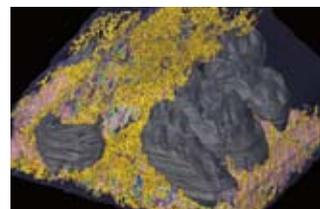
生命動態システム科学研究の最前線を体験する講義および実習トレーニングコース。講義コースの参加登録締め切りは2月11日(火・祝)。(実習コースの登録は締め切りしました)

### 国際シンポジウム 「Trekking into New Frontier of Developmental Biology」

◎2020年4月23日、24日/神戸キャンパス

発生機構の概要が解明され、数多くの生物種のゲノムが次々と解読されつつある現在、発生生物学は新たな目標を定めるべき時期にきています。発生生物学に大きな貢献をされている竹市雅俊先生をメインスピーカーにお迎えして開催します。一般参加による口頭演題を募集する予定です。申し込みおよび詳細は、BDRウェブサイトより12月ごろから。

表紙はこれ!



### 黄色く色づいた イチョウの岩山? 実は...

これは電子顕微鏡で観察した細胞の中。岩のように見えるのは核、黄色やカラフルなものはミトコンドリア。ミトコンドリアは一本ずつ長さや形が違ったり、こんなにもぎょうぎょう詰めであったりするんですね。

◎画像提供:  
細胞場構造研究ユニット

### いきもんタイムズ vol.03

発行日/2019年12月1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

