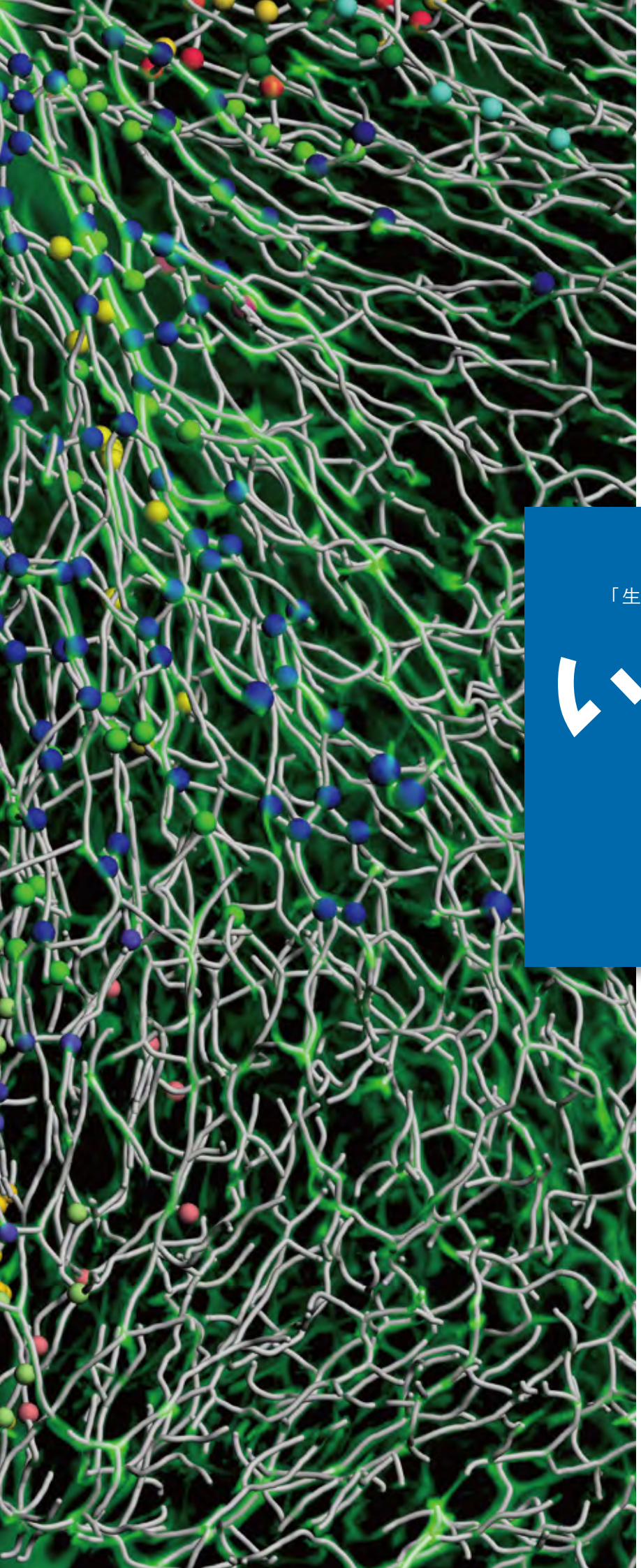


「生きている」仕組みをひも解く。

いきもん IKIMON TIMES

vol.08

2021 AUTUMN

理化学研究所
生命機能科学研究センター

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。

実は全部 手作業 なんです

実はこのインタビューは1月に行われたのですが、Nature誌に論文を投稿中ということで、出版されるまで公開を保留していました。ようやくNature誌に掲載された、ということで無事公開に至りました。その論文の裏側をどうぞ。

深いところまで見る技術

薬師寺(薬)▶よく毛の周りの画像って、3Dの動画になってますよね?あれって、どうやって撮ってるんですか?

森田(森)▶3次元で深さ方向に複数の平面で画像を撮って、それを積み上げて3D画像にします。それを一定間隔ごとに撮影すると、パラパラ漫画みたいな動画になります。このパラパラ漫画のことを「タイムラプス」と言います。さらに、細胞や組織を生きたままタイムラプス観察する手法をライブイメージングといいます。

薬▶でも、それなりに深いところを観察していますよね?どうやって光を検出するんですか?

森▶蛍光タンパク質を使って、組織の中の見たい細胞や構造を標識しておいて、2光子顕微鏡を使ってその蛍光を検出します。2光子と言う通り、光子2個分のエネルギーを同時に蛍光タンパク質に与えて、光らせるんです。一般に、私たちの体は波長の長い(エネルギーの低い)光のほうがよく通ります。蛍光タンパク質を光らせるために、光子2個を使うことができれば、1光子のもつエネルギーは半分にできて、その分使う光の波長を長くできます。波長が長くなると、対象物の深くまで光が通るようになります。

薬▶なるほど。果物の非破壊検査に近赤外線が使われるのと同じ状態になるわけだ。

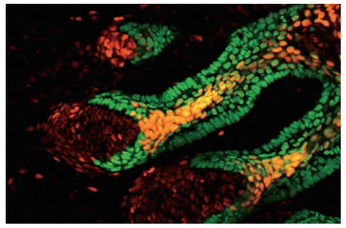
森▶あと、2光子だとサンプルの光によるダメージが小さいという利点がありますね。そのおかげで比較的長時間の観察が可能になるんです。

薬▶ずーっと光が当たっていると、そこがへたっちゃうってことですね。

森▶そうなんです。結構、長く見ますからね。

薬▶そうだ!何か動いている画像とかないですか?

森▶ありますよ。



動画はこちらからご覧ください ▶

森▶これはマウス胎仔のホホヒゲの毛包の発生初期をタイムラプス観察(ライブイメージング)した画像です。

薬▶うおー。にょーって穴ができていく。

森▶そうなんです。その過程を撮影しています。上皮組織が、下向きに陥入していって、毛乳頭(間充織)などを覆っていきます。その後、毛乳頭との相互作用の結果、上皮細胞が分化すると、今度は上向きに流れていき、表皮の外に出ていきます。これが毛で、この時できる穴が毛穴です。

薬▶突然現れる細胞はどこから来たんですか…?

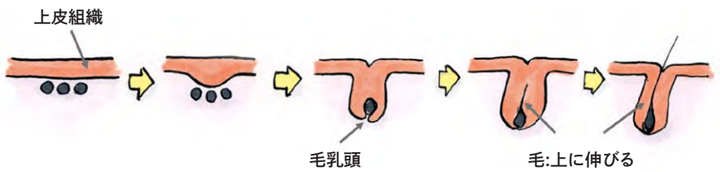
森▶毛穴の底から中腹くらいで細胞が分化してるんです。細胞は、分化して別の細胞に変身するときと、増殖(自分と同じコピーを作る)するときがあるんですけど、毛包の中には分化する細胞が多いエリアと、増殖する細胞が多いエリアとがあります。

増殖エリアでは細胞はよく分裂して、新しい細胞を次々生み出していくんですけど、そこで生み出された細胞が、その場を離れると分化の方向に入っていって、その後はあまり分裂せず、徐々に分化が進んで毛になっていきます。

薬▶で、最終的には抜け落ちる、と。

森▶そうですね。毛は生涯を通して、成長しては自然に抜け落ち、また生える毛周期と呼ばれるサイクルを繰り返します。この毛周期の中で、毛を実際に作っている毛包下部の構造は何度も再生を繰り返します。この再生を繰り返すことができるのは、毛包に「幹細胞」という毛包のすべての構成細胞を生み出す能力を持つ細胞が保持されているからです。これは毛包という器官の大きな特徴です。

毛が生える仕組み



森田 梨津子 さん

(もりた・りつこ)細胞外環境研究チーム研究員

東京理科大学にて博士号取得。その後、理研に移り毛髪がどのようにできるのか発生過程の研究に取り組む。趣味はエア引っ越し。昔から住宅や建築を見るのが大好きで、最近は不動産サイトの写真や間取りを見ながら脳内引っ越しに勤しむ。個人的なオススメはR不動産。

×

薬師寺 秀樹

(やくしじ・ひでき)理研OBで、現在は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。

結局手作業で

薬▶最近だと、自動でトラッキングして…と素人的には思っちゃうんですけど?

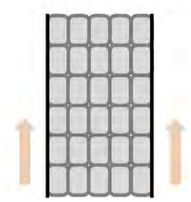
森▶確かに、最近は自動トラッキングの技術も開発が進んできているんですけど、残念ながら、私が扱っている毛包や上皮組織ではそれを適用することがまだ難しくて、手作業なんです。

薬▶マジすか!なんでですか?

森▶細胞が多すぎるんです。かつ、核と核の間にほとんど隙間がない、非常に密なんです。

イメージングでは、細胞分裂しても細胞を見失わないように核を蛍光タンパク質で標識しているのですが、発生期って、細胞が非常に早く、細胞質をあまり作らないまま次々と分裂していくので、細胞の体積のほとんどを核が占めるようになります。だから、核と核がすごく密に詰まったような絵になるんです。

私たちのライブイメージング技術では、毛包の発生の初期から毛ができる最後のほうまでをずっと1細胞レベルの解像度で追えるので、この中で細胞を追って、時間を巻き戻して見れば、幹細胞になる細胞って元々どこにいた細胞なのかというのが見えるんじゃないかな、見つけられるんじゃないかな、というのが研究の最初の着想です。



直毛:増殖速度が揃っている

研究の真実

薬▶細胞何個くらい追うんですか?

森▶細胞を追跡している時期や期間が様々なので一概には言えないですが、細胞系譜の総数でたぶん1,200細胞くらいは超えていると思います。これが24時間から72時間程度追っている間に分裂して、追跡終了時点では2,500細胞くらいだと。

薬▶地道だなあ。

森▶そうですね。この作業はさすがに私1人ではしんどくて、ラボのテクニカルスタッフの方や短期のパートタイムで来た学生さんにも手伝ってもらったんですけど、この学生さんは「研究って本当に地味な作業の繰り返しなんですね」と言って帰っていきました。研究の真実の一端は伝えられたかなと(笑)。

薬▶きらびやかな、華やかなものばかりではないでしょうと。

森▶そうですね(笑)。

薬▶結構しんどいなぁ。で、結局、図の1枚にまとめられてしまう…。

森▶途中、たぶん5回くらい挫折しています。いつ論文にまとめられるか不安に駆られて、「私辞めます」と退職宣言をしたことがあります。

薬▶折れた心をどうやって戻したんですか?

森▶やっぱりせっかくやったので論文に出したいなという、その一念だけですね。ここまで来るのに、多くの方に助けていただいていますし、何よりも自分で論文を出さずに終わるのはさすがに悔しいなと思って。

薬▶そうですよね。研究の人たちって論文を出さなかったら、そこまでやったことは、なかったことになるんですよね…。厳しい世界だ…。

器官の多様性の謎

くせ毛:増殖速度が揃っていない

薬▶せっかくの毛の話なんで、ちょっとお聞きしたいんですが、私クセ毛なんですよね。どうしてまっすぐ生えてくれないんでしょう…?

森▶動画を見ていただくとわかるかもしれませんが、毛は実は複数の異なる細胞層が合わさってできるんです。毛に分化した複数の種類の細胞が表皮に向かって上に移動していくなかで、死んで、角化して、より合わさることで、いわゆる毛になります。

薬▶キューティクル的なイメージですか?

森▶そうです。細胞層が列を乱さず並んで、きれいに上に向かって移動していくんです。細胞層は8層くらいあって、細胞が生み出されて順に上に上がっていくんですけど、そのタイミングがぴったり合っているんです。これって、結構すごいことだと思いませんか?

それで、このタイミングがぴったり合っているとまっすぐ生えるんです。でも、このタイミングがちょっとずれるとゆがみが生じて、それがいわゆるくせ毛を作るといわれています。

薬▶髪の毛も本人も団体行動が苦手ってことか…。

森▶まぁ、結構高度なチームプレイが必要ですから…。

薬▶ところで、この後の研究はどう進むんですか?

森▶今回の研究では、上皮細胞由来の毛包幹細胞の起源を明らかにして、あとは(今回詳しくお話していませんが)毛包の形作りと構成細胞の正しい配置を同時に可能にする新しい毛包の発生様式も見いだしました。今度は器官の形や器官内の空間的な違いがどう生まれていくのかというのに興味を持っています。

薬▶細胞同士がコミュニケーションするからには、何かしら空間的なパターンがある、ってことですか。

森▶器官を作るときの「ここは長く伸長するんだよ」とか、「ここで分岐するんだよ」みたいな、形態の多様性を生み出すパターンの原型を、細胞同士、組織同士の相互作用を解析していくことで明らかにできるんじゃないかなと考えています。器官の多様性はどう生まれるのか。

編集後記

毎度話を聞くたびに思うことなんだけど、研究者さん達の地道な作業の量には恐れ入る…。何千パターンも細胞作ったり、それらを計測するシステムを作ったり、なんなら手作業でカウントしたり…。Nature誌掲載、おめでとうございます!地道な作業に乾杯!

他の研究もネホリハホリ ▶

BDR 最近の研究成果

2021年3月から2021年6月までのプレスリリースと論文ニュースからご紹介します。
詳細や他の記事はBDRウェブサイトにてお読みいただけます。

01
卵子のための染色体分配装置の調整

北島智也チームリーダー、オーレリアン・クートワ研究員（染色体分配研究チーム）らは、染色体分配装置である紡錘体について解析し、卵子がつくられる際の紡錘体の機能および形が動原体と微小管の接続を介して調整されていることを発見しました。 本研究成果は、卵子の染色体数異常をもたらす原因の一つと考えられている紡錘体の異常を理解することに貢献すると期待できます。

Courtois A, Yoshida S, Takenouchi O, et al. *EMBO* Rep 22, e51400 (2021)

02
分化せずに自己複製するのは難しいが、恒常性維持のためには重要だ

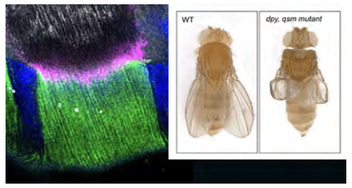
骨髄の中に含まれるごくわずかな造血幹細胞が、身体中で働く数千億以上の白血球や赤血球、血小板などを毎日作り出します。造血幹細胞は細胞分裂時に、分化するための細胞と造血幹細胞で居続ける細胞に分裂すると予想されます。酒巻太郎大学院生リサーチ・アソシエイト（臨床橋渡しプログラム造血幹細胞開発研究、宮西正憲研究リーダー）らは、造血幹細胞の自己複製能が細胞分裂というストレスの程度により柔軟に変化すること、さらにはその過程にHoxb5遺伝子が強く関与していることを明らかにしました。

Sakamaki T, Kao KS, Nishi K, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 539, 34-41 (2021)

03
細胞外マトリックスの構築の仕組み

チュ・ウェイチェン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、ショウジョウバエの飛翔器官の筋肉と骨格を連結する腱組織の構築において、細胞外基質が筋肉からの引っ張りによる機械的作用と、特定のタンパク質との生化学的な作用によって強靱な繊維として成熟することを明らかにしました。この知見は、ヒトの発達期における筋損傷などで起こる運動器官の発達不全の発症機構の理解に向けた基礎研究に貢献すると期待できます。

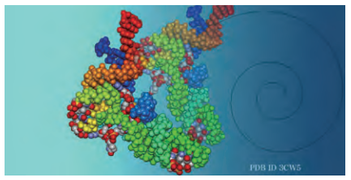
Chu WC, Hayashi S. *Curr Biol* 31, 1366-1378.e7 (2021)



04
遺伝暗号を人工的につくる

清水義宏チームリーダー（無細胞タンパク質合成研究チーム）らは、試験管内で人工的に合成されたtRNAを用いて、翻訳の分子機構を再構築することに成功しました。さらに、tRNAの構造を改変することで、自然界には存在しない遺伝暗号表を作り出すことが可能であることを示しました。

Hibi K, Amikura K, Sugiura N, et al. *Commun Biol* 3, 350 (2020)



05
肝臓再生の開始と停止の鍵を握る機械刺激

辻孝チームリーダー、武尾真上級研究員（器官誘導研究チーム）らは、肝臓の損傷によって生じる機械的な刺激（血流速度の変化）が肝臓再生の開始と停止に関与することを明らかにしました。本研究成果は、肝臓をはじめとする器官発生や再生などの基礎的研究に貢献するとともに、将来の人工的な三次元立体器官の実現に向け、機械的恒常性を利用した器官再生や育成を制御する技術開発への応用が期待できます。

Ishikawa J, Takeo M, Iwadate A, et al. *Commun Biol* 4, 409 (2021)

06
増えるべきか死ぬべきか、それががん化の分かれ道だ

ユ・サガンチームリーダー（動的恒常性研究チーム）、西田弘大学院生リサーチ・アソシエイトらは、ショウジョウバエを用いてがん細胞の生死を決める分子機構を解明し、食餌中のアミノ酸の一つを減らすことでがん化に向かう細胞の増殖が抑制されることを発見しました。細胞のがん化では、ショウジョウバエと哺乳類で共通する分子機構の存在が知られており、本研究成果は、ヒトのがん発生機構の解明への応用が期待できます。

Nishida H, Okada M, Yang L, et al. *Elife* 10, (2021)

07
何度も着脱可能なガラス基板の接着法

船野俊一研究員、太田亘俊研究員、田中陽チームリーダー（集積バイオデバイス研究チーム）らは、中性洗剤での表面洗浄とバインダークリップによる加圧だけで繰り返し着脱できるガラス基板の接着法を開発し、区画培養した細胞を回収できるマイクロ流体デバイスの作製に応用しました。本接着法は、細胞に傷害をほとんど与えないこと、また操作が安全で簡便なため、生物材料を扱うさまざまなガラス製マイクロ流体デバイスの作製に応用できることから、今後、生物学・化学分野における実験効率の向上に貢献すると期待できます。

Funano SI, Ota N, Tanaka Y. *Lab Chip* 21, 2244-2254 (2021)

08
低酸素環境下で高い糖代謝を示すがん細胞の特徴を解明

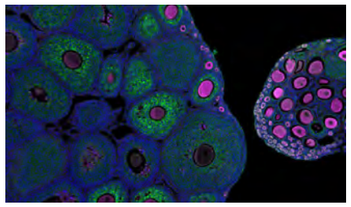
杉田幸研修生、大和正典研究員、片岡洋祐チームリーダー（細胞機能評価研究チーム）らは、PETがん診断（^{18}F-FDG-PET）で可視化される糖代謝の高い領域が、がん組織中で低酸素環境下にあり、その領域に存在する細胞が、がんの転移と関連する上皮間葉転換マーカーを発現することを発見しました。本研究成果は、糖代謝の高いがん細胞を標的とする治療薬の開発や、非侵襲的なPET診断によるオーダーメイド医療の実現に貢献すると期待できます。

Sugita S, Yamato M, Hatabu T, Kataoka Y. *Sci Rep* 11, 9668 (2021)

09
休眠状態の卵胞が目覚めるためのシグナル

高瀬比菜子研究員、羽原興子研究パートタイマー（個体パターニング研究チーム）らは、マウスを用いて、卵巣内で休眠状態にある原始卵胞が成長するために必要な分子機構を発見しました。本研究成果は、女性不妊の原因の一つである原始卵胞の不十分な活性化メカニズムへの理解と、将来的な不妊治療への応用が期待できます。

Habara O, Logan CY, Kanai-Azuma M, et al. *Development* 148, (2021)



10
毛包幹細胞の発生起源を解明

森田梨津子研究員、藤原裕展チームリーダー（細胞外環境研究チーム）らは、毛包の幹細胞が従来の定説とは異なる細胞に由来し、既知のメカニズムとは別の仕組みで誘導されることを明らかにし、毛包を構成する細胞の区画化と幹細胞誘導を同時に可能とする新しい形態形成モデル「テレスコープモデル」を提唱しました。テレスコープモデルは、さまざまな生物種の体表器官に共通する幹細胞誘導原理となる可能性があります。

Morita R, Sanzen N, Sasaki H, et al. *Nature* 594, 547-552 (2021)

11
マウス胎児の中に見つけた呼吸器再生のヒント

清川寛文研究員、森本充チームリーダー（呼吸器形成研究チーム）、阿部高也研究員（生体モデル開発チーム）らは、マウス胎児の気管上皮の発生過程における細胞増殖と、生後の気管上皮の再生過程における細胞増殖が、共通の分子機構で制御されていることを発見しました。本研究成果は、気道上皮の組織幹細胞（基底細胞）が組織の損傷に応答して増殖するメカニズムの基本原理の理解に加え、基底細胞の過剰な増殖によって生じる肺扁平上皮がんの病態理解につながるものと期待できます。

Kiyokawa H, Yamaoka A, Matsuoka C, et al. *Dev Cell* 56, 1917-1929.e9 (2021)

12
脳の全細胞を解析するクラウドシステムの開発

真野智之研修生、山田陸裕上級研究員、上田泰己チームリーダー（合成生物学研究チーム）、東京大学の史蕭逸助教らは、全脳全細胞解析を可能にするプラットフォームであるクラウドシステムCUBIC-Cloudを開発しました。本研究成果は、脳全体の遺伝子の働きやネットワーク構造などの膨大な3次元データをクラウド上で保管・解析し、データ駆動型の神経科学を推進するための基盤技術として、神経科学の発展に大きく貢献するものと期待できます。

Mano T, Murata K, Kon K, et al. *Cell Rep Methods* 1, 100038 (2021)

高校生のわたしたちが取材しました。

Vol.8

研究者にズームイン

分子配列比較研究チーム
チームリーダー
工樂 樹洋

（くらく・しげひろ）奈良市出身。京都大学にて博士号（理学）取得。理研研究員やドイツの大学の教員を経て、2012年より理研で進化の時間軸とゲノムワイドな視野に基づく研究アプローチを広範な生命科学現場へと普及すべく研究を行っている。研究のモットーは、「流行りものに惑わされず、誰もやらない重要な研究を」。

私たちは今、スミレなどのDNAの塩基配列について研究を進めています。今回のインタビューでは研究者に直接話を聞けるということで、ゲノム研究やDNAに関する研究をしている方に専門的なお話を聞き、自分たちの研究のヒントにしようと考えました。そこでサメなど海洋生物のゲノム研究を行っている工樂樹洋さんにお話を伺いました。

他の研究者にもズームイン

兵庫県立小野高等学校 生物部 のみなさん

分子配列の謎に迫る

Q どんな研究をしていますか?

A 私は幅広い研究を行っていますが、特に最近ではサメに興味があり、サメの仲間やヒトなどの分子配列情報の研究を行っています。実験室で実験をしながら配列を読み取り、系統樹に加え、同時に遺伝子の働きを種の間で比べるためのデータ解析もしています。いろいろな情報を集め、このようなゲノムの情報がヒトをヒトたらしめているということを納得したいという希望があります。細胞など生きた材料を扱うのと違って、DNAデータベースから情報を取ってくることにより家でも研究を進めることができるので、今の時代ならではの研究だと思います。

Q ゲノムの研究をして何がわかりますか?

A ゲノムというのは生命の設計図そのものです。例えばヒトならば、睡眠や肥満、そして寿命のメカニズムを定めるなど、さまざまな側面があります。私はヒト以外の生物を調べることが多いのですが、生物同士で比較をすることにより、ゲノムのどの領域が古いか新しいかという領域ごとの成立の歴史がわかります。ヒトゲノムだけを調べても、どの部分が古いか新しいかはわからないので、ヒトと他の生物とを比較することを意識しています。

Q ゲノムの研究は何かに役立てることができますか?

A 病気の仕組みを調べたり薬を作ったりしているわけではありませんので、直接社会の役に立つわけではないのですが、世界中の遺伝子を調べている研究者の理解の助けになると思います。自分一人でできることには限りがありますが、さまざまな遺伝子を研究している多くの人の土台として広く役に立つことができるとしたら、大きなやりがいです。

Q サメのゲノムを研究、比較してどんなことがわかりましたか?

A ゲノムの情報を読み取るのは一般に思われているより難しく、例えばヒトゲノムでさえ端から端まで、100%は読み取られていません。したがって、ヒト以外ではゲノム情報の読み取りはもっと不完全であるという想像がつくと思います。そんな中でも実際分かったこととして、ヒトゲノムに含まれる遺伝子とサメのゲノムに含まれる遺伝子では顔ぶれに大きな違いはない、ということが挙げられます。
パソプレシンなどホルモンの内分泌システム（脳から指令が出て、体の状態を整える、異常を感知する仕組み）を支える遺伝子がヒトとサメでもかなり共通していたことから、そのシステムが脊椎動物の進化の早い段階で確立されていたということがわかりました。

Q サメのサンプリングはどのように行っていますか?

A 私自身が獲りに行くよりも、得意な人に任せることのほうが多いです。水族館で魚の世話をする人や血を採る獣医さんとのチームプレーで研究材料が確保できたら、私たちがその材料を分析するという役割です。自分だけだと奥に進めないような研究でも、分担して得意なところを持ち寄ってやることで、世界一の結果を出そうという心持ちで研究しています。

インタビューを終えて

残念ながら研究室を実際に訪問することはできませんでしたが、私たちが疑問に思っていたことに詳しく答えていただきました。DNA抽出・解析方法や、研究者としての心持ちなども教えていただいたり、私たちの研究へのアドバイスや、DNAに関することの調べ方を実演していただきました。最後にはカメラを持って研究室を歩いて、研究室の設備や、一切研究に妥協しないような雰囲気を見せていただきました。「他の人たちと協力して、研究を成功させる」という言葉は、とても興味深かったです。

（取材・執筆　谷勝 壮、小林 勇翔、藤原 佑吾、長田 悠生、川嶋 英嗣）

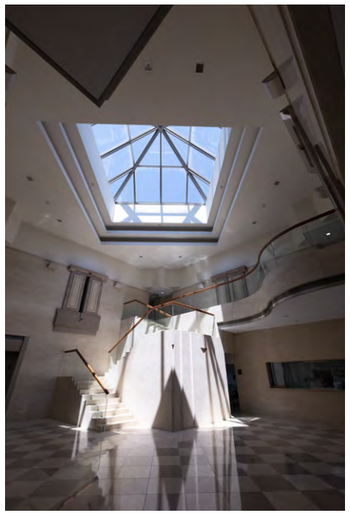
写真で訪ねる BDR

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。

生命システム研究棟（大阪キャンパス）

「世界のタンゲ」が手掛けた研究施設

▲日本を代表する建築家丹下健三（1913-2005）が設計し、大阪バイオサイエンス研究所の研究施設として1987年竣工。2015年に大阪市から理研に譲渡され、生命システム研究の拠点として現在に至る。手前のモニュメントは、彫刻家水井康雄（1925 – 2008）の作品「希望の扉（GATE OF HOPE）」。



◀吹き抜けのエントランス。大理石造りの重厚な雰囲気が漂う。

▲敷地のすぐ横を走る阪急電車。阪急千里線／大阪モノレール山田駅から徒歩10分ほどの距離に位置する。

Peek-a-LAB

2020年4月に横浜地区に核磁気共鳴法（NMR: Nuclear Magnetic Resonance）を用いて、生体分子の立体構造情報から生体内での機能への理解を目指す、構造生物学研究に取り組む「分子動的構造研究チーム（チームリーダー：嶋田一夫）」が新設されました。今回は、この研究室について紹介します。

生体分子動的構造研究チーム

研究室の主な研究テーマは何ですか？

独自に開発したNMR解析法を駆使して、生理的状態に近い生体分子の構造解析を行っています。特に、生命現象の多くの場面で重要な役割を担い、創薬の重要な標的でもある膜タンパク質（例：Gタンパク質共役型受容体）や関連タンパク質が機能しているところの動的状態を観測し、得た動的構造情報を解析しています。
また、新規プロジェクトとして、RNA標的創薬基盤技術開発を開始しました。ここでは高分子量RNAの立体構造の解析も可能になるNMR技術を確立していきます。これは、2019年より構想を練ってきて、最近スタートさせたプロジェクトです。

研究室の構成メンバーはどのような構成ですか？

研究室にチームリーダー、上級研究員、研究員とテクニカルスタッフがそれぞれ1名と大学院生（研修生）が4名、合計8名で研究に取り組んでいます。

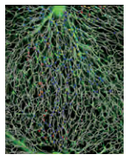
研究でこだわっている点はありますか？

NMRの特徴をいかした独自性の高い研究を行うことにこだわっています。

この一年、新型コロナウイルス感染拡大による研究への影響はありましたか？

新型コロナウイルスが日本でも流行しはじめたころは、ちょうど研究室を立ち上げる時期と重なりました。アシスタントの方がうまく必要なものを発注と手配していただいたため、一回目の緊急事態宣言が発令された時はそれらが届くのを待っているころでした。そのため、幸いなことで、研究自体にはそれほど大きな影響はなかったです。

表紙はこれ！



からみあった木の根・・・？
実は・・・

これは肝臓の「類洞」と呼ばれる層状の毛細血管のネットワーク。肝臓は非常に再生能力が高い臓器です。肝臓に損傷がおきると血流の速度が増加し、これを類洞の細胞が機械的刺激として捉えることが、再生の開始に重要であることがわかってきました。

◎画像提供：器官誘導研究チーム

いきもんタイムズ vol.08
発行日／2021年9月10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