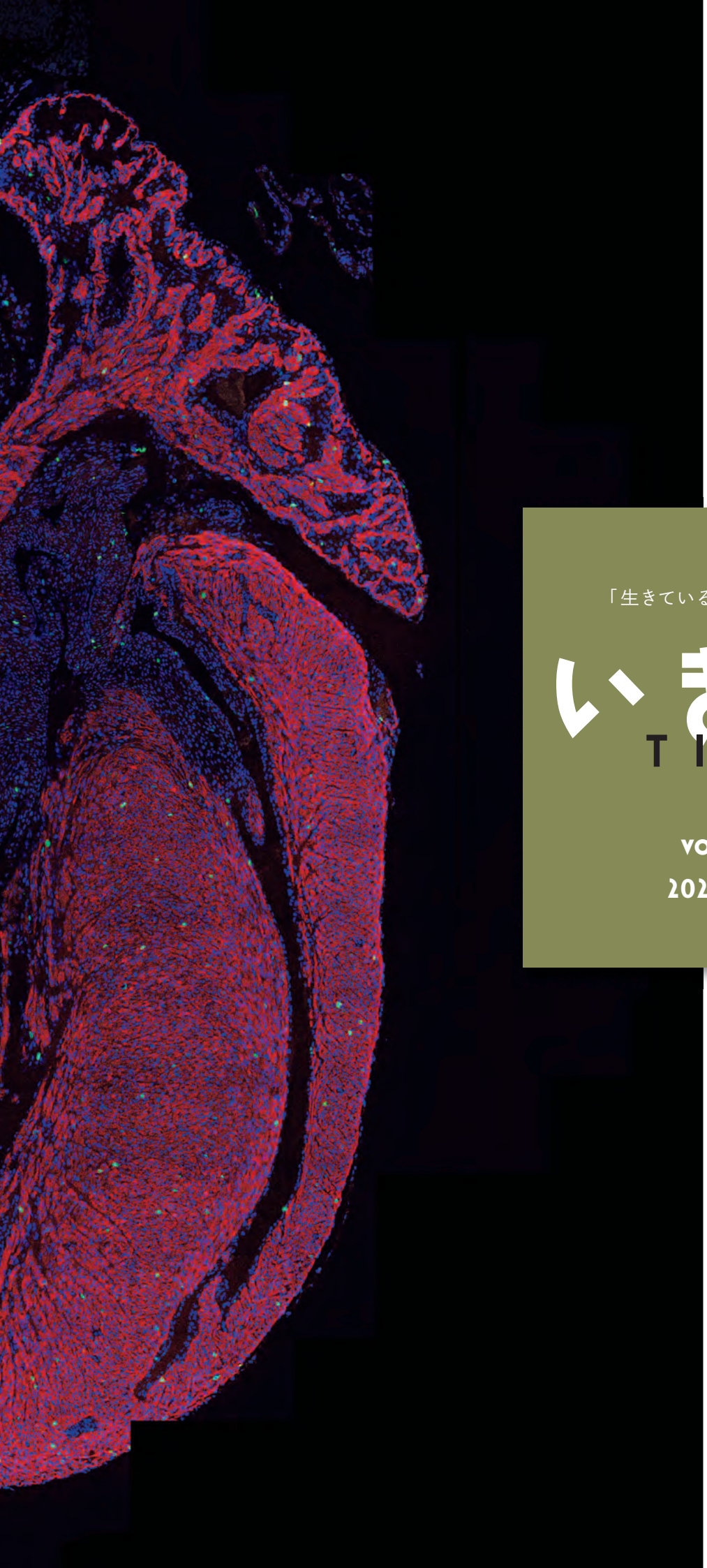


「生きている」仕組みをひも解く。

いきもん IKIMON TIMES

vol.11

2022 SUMMER

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。

数理で読み解く カタチのフシギ

今回インタビューすることになった大塚さんが所属する発生幾何研究チームは、いきものを研究する理研BDRで生物系出身ではないチームリーダーが率いるチームの一つ。数字や数式がいっぱい出てくるのかな?と思ったのですが、大塚さんは生物系出身だということで、生物と数理がみごとに絡み合ったお話を聞きました。

理研だからできた テーマチェンジ

薬師寺（薬）▶理研で研究しようと思ったきっかけってなんだったんですか?

大塚（大）▶学位を取ったときは、蚕という絹を吐く昆虫に感染するウイルスの研究をしていたんです。農学部だったんで、そういう農業に直結した感じの研究をしていたんですけど、学位を取って自分で研究するとなったときに、もうちょっと違うことをやりたいなと思って。その中で発生学に興味があって理研CDB（発生・再生科学総合研究センター）に来たんです。

薬▶じゃあ、だいぶ分野が違うところに飛び込んできた感じですね。最初はけっこう苦労したんじゃないですか?

大▶分野も変えたし、なによりボスやラボの他のメンバーは数理出身だったので、専門用語も違うし、持っている前提知識も違うので、伝わりづらいことがありましたね。例えば自分は微分、積分とか線形代数って大学のときに授業で習ったけど、ほとんど忘れてしまっていましたし。だから、初期の頃には数学に関する勉強会とかもやってもらっていました。逆に生物の知識に関しては自分からラボの人に伝える感じでしたね。

でも僕も発生学についてはほとんど何も知らない状態でした。だけど、CDBは発生学の研究所だったので、周りがみんな発生学の専門家なんです。だから発生学についてはCDBから教わったと感じています。ここだったからこそ分野をスムーズにチェンジすることができたという気がします。

カタチがどうやって できていくのか

薬▶分野を変えてすぐ、何をやるかは決まっていたんですか?

大▶基本的には、ボスの森下さんが四肢（手足）で解析していた方法、つまりカタチが変わるプロセスそのものを実験と理論の人が協力して顕微鏡計測と数式を使って定量するところから始めるというのをベースとすることは決まっていました。

実際にその生き物ができていく過程を顕微鏡で観察して、どうカタチが変わっていくか、その中で起こっている細胞の現象を追っていきます。どこで分裂するのか、どこで細胞が大きくなるのか、細胞が並び変わっていくのか。そういうのを実際に見て、それを数式として記述して理解する感じですね。

その中でも脳に注目しています。

薬▶脳ってどうやってできるんですか…?

大▶最初は神経細胞のシート状のものができて、くるっと丸まってストローみたいなチューブ状になる。脳は、このチューブからできてくるんですよ。

薬▶チューブの先のカタチが変わっていってますね?

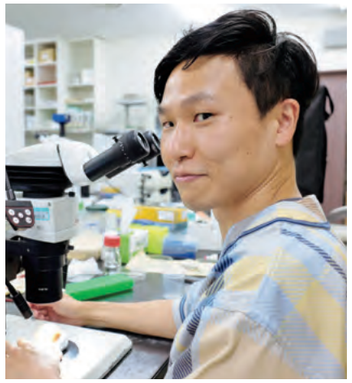
大▶そうです。チューブの先っぽの塊が人間だったら大脳になって、後ろのほうが細くなって脊髄になるんですけど、最初は本当にただのチューブなんです。その棒状の部分が、横に伸びていきます。ここが目になる部分です。

僕が着目しているのは、このシートの先っちょのチューブから目が飛び出るところ。これがどうやって飛び出ていくのかを知りたくて。

薬▶これ、なんで両側に出ていくんですか?

大▶実は人間でもサイクロピア（単眼症）という先天性の病気があるんですけど、名前の通り目が一つなんです。ほとんどの場合死産になってしまうのですが、ある遺伝子の変異が発症に関わっていることがわかっています。だからその遺伝子の働きで2方向に出っ張っていっているんだろう、ということはわかっています。でもこの遺伝子、脳に関わるだけではなくて、指をつくる遺伝子でもあるんです。この遺伝子がないと、骨の形成が進まずに指が1本になってしまいます。

薬▶でも、目と骨ってだいぶ違いますよね。



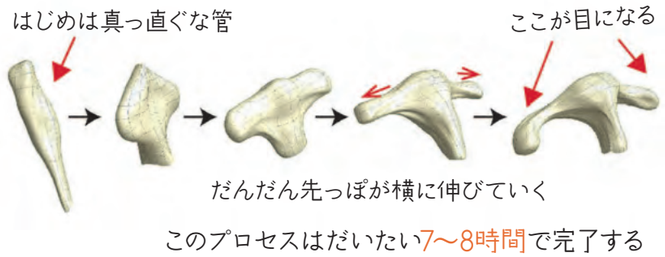
大塚 大輔 さん

（おおつか・だいすけ）理化学研究所生命機能科学研究センター発生幾何研究チーム　上級研究員
農学系の研究で博士号取得後、発生学をしたくて理研に来て、かれこれ10年。趣味はおいしいビールを飲むことと、スニーカー。目の研究をしていることもあって「頂天眼（ちょうてんがん）」という飛び出した目が天を向いている金魚が気になっている。

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。

孵後1日〜2日の間に起きる脳（神経管）の形態変化



大▶そうなんですよ。目をつくるのも、指の骨をつくるのも、同じ遺伝子が関わっているんですけど、なんでそうなるかがわからないんです。そういうことを知りたいなと思って、僕はここに来ようと思ったんです。

構造を変えるためには…?

薬▶どうやって横に伸びるんですか?あ、そうか、細胞増殖すればいいのかな…?

大▶それが、そんな簡単じゃないんですよ（笑）。

薬▶え、どういうこと…?

大▶「横に伸びる」という構造の変化を起こす場合、それを説明する細胞の振る舞いって複数考えられるんです。

例えば下の図の左上のように一部の細胞が増えるとします。緑の細胞だけが分裂して増える一方で、白い細胞はほとんど増えない。この方法でも全体としては横に伸びますよね。

薬▶図の左下のやつは単純に全部2倍になっている。

大▶この場合は細胞の分裂方向が組織が伸びる方向と同じになっているので、組織全体が横に伸びることができます。

あるいは、細胞が増えなくても、図の右上のように細胞が横方向に面積を広くすれば、カタチが横に伸びるのが説明できます。

図の右下は細胞が並び替わって、縦方向から入り込む形ですね。隣同士の関係が変わるわけです。色がついている細胞の間に白い細胞が入っています。どちらも細胞の数自体は変わらないんですけど、それでも横に伸びることができるんです。

全体の形状の変化はカタチだけを追っていればわかるんですけど、細胞の動き、細胞がどう動いているかを細かく見ないと、それがどうやって実現されたかはわからないんです。

薬▶目ができるときには、細胞は増えているんですか?

大▶先ほどの単眼症の原因になる遺伝子を培養細胞に入れたりすると細胞増殖を促すということがわかっていたので、「この遺伝子が働かないと細胞が増えなくて横に伸びなかったんだろう。」と予想されていたんです。でも、実際に目が飛び出すときの細胞の振る舞いを見てみたら、実は細胞増殖関係ないじゃんということがわかったんです。

薬▶やっぱり、見てみないとわからないんですね。増殖はしてないんですか?

大▶細胞増殖を止めても組織は横に伸びるんです。そもそもこのプロセスは約7〜8時間で完了しちゃうんですけど、この時間だと細胞分裂してもせいぜい1回なんです。つまり、そもそも、局所で細胞が増えてもあまり効果がないんですよ。数が増えるより、細胞の並び方が変わっている効果の方が圧倒的に大きい。

なので、細胞が横方向に伸びるように配置替えをするということが、正常なときには起こるけど、正常じゃない場合にはそうはならない。じゃあ、さっきの遺伝子を機能できないようにするとどうなるか…?というのを確かめてみました。すると、細胞が動く方向が1方向じゃなくてランダムになってしまうんです。その結果として伸びないんです。

遺伝子のアノテーションを アップデート

薬▶向きはどうやって決まってるんですか?

大▶たとえば免疫に関わる白血球とかは方向の決定に化学物質の濃度勾配の効果があると思うんですけど、僕らは物理的な力がこの細胞の動き方を決めているんじゃないかという、仮説を立てました。

薬▶ここで「力」!

大▶同じラボの力学シミュレーションを専門とする人に組織にかかる力を計算してもらったところ、伸びていく方向とは垂直に力がかかっていることがわかったんです。

薬▶でも、シミュレーションですよね?（疑り深い）

大▶ということで、実際に実験やってみました。

薬▶さすが!

大▶細胞をゴムみたいなシートに貼り付けて、長軸方向、単軸方向に引っ張って…。

薬▶意外と単純な実験ですね。

大▶そうです。これめちゃめちゃ単純な実験で（笑）。

先ほどの遺伝子が正常に働いている状態だと、力がかかっている方向に引っ張ってあげると、細胞集団は目が伸びるときと同じように、力がかかっている方向と垂直方向に伸びていくんです。これを先程の遺伝子を働かないようにして同じ実験をすると、力をかけても伸びないんです。

これは引っ張ったときにかかっている力を感知できないことを意味します。つまり、その遺伝子がないと、細胞は力に応答できなくなるということになります。

薬▶その遺伝子は「力センサー」ってことになるんですね?

大▶そうですね。このように細胞が力を感知して応答することを「メカノセンセーション」というんですが、この遺伝子の機能はその能力を制御することに関係しているということになります。そうするとこの遺伝子にとって、働きかける細胞が骨か脳かって関係なくなってくるんです。

薬▶その遺伝子の機能は「力を感知して、向きに変換する」というものであって、「指をつくれ」ではない、ということか。

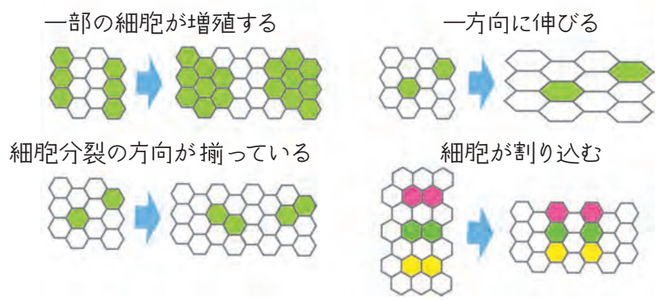
大▶遺伝子に対して、こういう感じで、一般化した理解をしたい、と思っています。目ができない遺伝子とか、指ができない遺伝子とか、もちろん結果としてはそうなんですけど、どうやってそれができて、どうなったらそれが駄目になっているのかの理解がまだつながっていないと思っています。そこを理解したいというのが一番。

薬▶遺伝子のアノテーション（意義付け）をアップデートする感じですね。

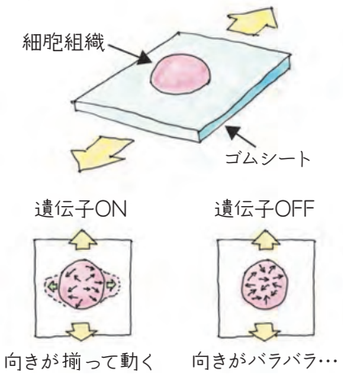
大▶ちなみに、お話ししたサイクロピアで、どうして2つに伸びていかないかがわかりましたよ、という新しい論文を最近投稿したので、そちらもごらんください。プレスリリースも出しました!

薬▶めちゃホットじゃないですか!

ひとくちに「横に伸びる」といってもやり方はいろいろある



引っ張る実験



編集後記

カタチが変わる時、なんとなく細胞が増殖してるんだろう、くらいにしか思っていなかったんだけど、確かに細胞の配置が変わってもいい。でも「そんなに細胞って動くのか?」というと「動く」ということなんだな。不思議。2000年以降、遺伝子の機能のラベリングみたいなことは盛んに行われているけど、今後さらにアップデートされていくんだろうな。これはこれで非常に楽しみな分野だなぁと思いました。

他の研究もネホリハホリ ▶

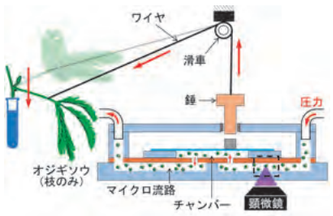
BDR 最近の研究成果

2022年3月から5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
オジギソウ駆動型バルブ

エネルギーや環境・通信・医療など、現代の科学技術のあらゆる分野において、省スペース・省エネルギー、かつクリーンな機械システムの開発が大きな課題となっています。システム全体の小型化に加え、外部からの電力供給に依存せず、材料自体も全て自然に還元される機械は一つの理想形ですが、現在の機械工学では実現は困難です。田中陽チームリーダー、アイサン・ユスフ大学院生リサーチ・アソシエイト（集積バイオデバイス研究チーム）らは、個体から切り離しても光・水・空気を供給すれば比較的容易にエネルギーを産生・機能維持ができ、倫理的問題も少ない「動く植物」の利用を着想しました。オジギソウは、枝や葉に手で触れると葉が閉じて、枝の付け根から葉がお辞儀をするように動きます。研究チームは、オジギソウの動きを生かし、軽く触れるだけで制御可能なバルブの開発を行いました。

Aishan Y, Funano S, Sato A, et al. *Sci Rep* 12, 7653 (2022)



02
アロステリック薬剤はタンパク質の構造平衡を変化させる

Gタンパク質共役型受容体（GPCR）は、創薬標的として極めて重要な膜タンパク質ファミリーです。GPCRは細胞外のさまざまな刺激を細胞内に伝える機能を持ち、その最初のステップの一つは、ホルモンなどの分泌因子がGPCRの細胞外側に存在するポケットに結合することです。GPCRを標的とした医薬品の多くは、分泌因子の代わりにこのポケットに結合し、GPCRを活性化することによりシグナルを伝達します。嶋田一夫チームリーダー、今井駿輔上級研究員、金子舜研修生（生体分子動的構造研究チーム）らは、GPCRを標的とする既存の医薬品の薬効が、新たなGPCR標的薬として期待されているアロステリック薬剤により高められる仕組みを明らかにしました。本研究成果は、GPCRを標的としたアロステリック薬剤の合理的な設計や、既存品より高い薬効度を持つ医薬品の開発に貢献すると期待できます。

Kaneko S, Imai S, Asao N, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 119, e2121918119 (2022)

03
父親の子育てを支える神経回路の変化

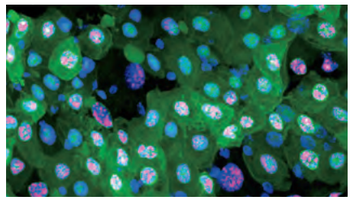
近年、父親の育児参加が世界的に重要な社会課題とされており、男性の育児を動物行動学や神経科学など基礎科学の対象として理解する試みが着目されています。しかし、妊娠や出産といった大きなライフイベントを伴う女性と比べ、男性が父親になる過程で、心身にどのような変化が起きるのかについては十分に理解されていません。稲田健吾基礎科学特別研究員、宮道和成チームリーダー（比較コネクトミクス研究チーム）らは、雄マウスが父親となり子育て（養育行動）を始める際に鍵となる脳神経回路の変化を明らかにしました。本研究成果は、父親が示す養育行動を解明する上で重要な知見であり、将来的には人間社会における父親の子育てに関する理解を深めるものと期待できます。

Inada K, Hagihara M, Tsujimoto K, et al. *Neuron* 110, 2009-2023 (2022)

04
暗黒の細胞死の発見

腸や皮膚などの新陳代謝の盛んな組織では、老化した細胞などは常に死にゆき、新しい細胞に置き換わります。このプロセスはさまざまな動物種において、組織の機能・形態の恒常性維持に重要な役割を果たしています。腸では、老化した細胞や障害を受けた細胞に「アポトーシス」と呼ばれるタイプの細胞死が起こり、アポトーシスを起こした細胞が抜け落ちていくことで、腸細胞が置き換わるというのが従来の定説でした。ユ・サガンチームリーダー（動的恒常性研究チーム）、開拓研究本部Yoo生理遺伝学研究室のハンナ・シエシエルスキー国際プログラム・アソシエイト、西田弘特別研究員らは、ショウジョウバエを用いて、腸の細胞ではアポトーシスが起きるのではなく、これまで知られていなかったタイプの細胞死が腸細胞の入れ替わりを制御することを発見しました。この新しい細胞死は、その過程でさまざまなタンパク質が失われ、蛍光顕微鏡下では細胞が黒く見えることから、「エレボーシス（暗黒の細胞死）」と命名されました。今回の発見により多細胞生物の持つ基本的な仕組みの一つである細胞死という現象の枠組みが大きく変わる可能性があります。

Ciesielski HM, Nishida H, Takano T, et al. *PLoS Biol* 20, e3001586 (2022)



05
窒素がなくてもアミノ酸はできる！

アミノ酸は、生命を構成する主要分子であるタンパク質の最小単位です。地球上に生命が誕生したのは約40億年前と推定されていますが、その際にアミノ酸がどこから来たのかは、生命誕生に関する根源的な問いであるにもかかわらず、いまだに謎のままです。福地知則研究員、渡辺恭良チームリーダー（健康・病態科学研究チーム）、丹羽節副チームリーダー、細谷孝充チームリーダー（分子標的化学研究チーム）らは、「炭素、酸素、水素のみで構成されるカルボン酸（R-COOH）に放射性同位体である炭素14が含まれた場合、これがベータ崩壊により窒素14に置き換わることでアミノ酸が生成する」という仮説を立て、計算機シミュレーションにより検証し、高い確率で起こりうることを確かめました。本研究成果は、地球と生命の歴史における、アミノ酸の起源について、新しいシナリオを与えるものです。

Fukuchi T, Niwa T, Hosoya T, Watanabe Y. *J Phys Soc Jpn* 91, 064301 (2022)

06
量子の世界で群れを作る

自ら動く要素の集まりである「アクティブマター」は、空を飛ぶ鳥や水中を泳ぐ魚の群れのように私たちの目で見えるスケールから、べん毛を使って動き回るバクテリアのように顕微鏡でしか見えないスケールまで、自然界にあまねく存在しています。各要素は局所的に動いているにもかかわらず、群れとして一斉に方向転換できるなど、秩序だった集団運動が生みだされるアクティブマターの性質は生物学的にも物理学的にも興味深い研究対象として注目されています。これまでのアクティブマターの研究は古典力学や熱ゆらぎが支配的な現象に焦点が当てられており、量子力学が支配する世界でも自ら動く力に由来する集団現象が起こり得るのかは明らかにされていませんでした。足立景亮基礎科学特別研究員、川口喬吾チームリーダー（生体非平衡物理学理研白眉研究チーム）らは、古典的なアクティブマターのモデルを出発点として、自ら動く力を持つ量子力学的な粒子のモデルを理論的に構築し、数値シミュレーションを行いました。その結果、量子力学の世界においても、自ら動く力に起因した秩序状態や凝集状態が現れることを示しました。本成果は、アクティブマターの研究に新しい方向性を示すものです。

Adachi K, Takasan K, Kawaguchi K. *Phys Rev Res* 4, 013194 (2022)

07
4億年前の謎の脊椎動物の正体解明

パレオスポンディルスは、英国スコットランドにある中期デボン紀（約4億年前）の湖に堆積した地層から産出する化石種として知られていますが、脊椎動物のどのグループに属するのかは謎でした。平沢達矢客員研究員、倉谷滋主任研究員（形態進化研究チーム・チームリーダー）らは、頭骨が完全に岩石中に保存されている状態のパレオスポンディルスの希少な化石標本を、大型放射光施設SPring-8においてシンクロトロン放射光X線マイクロCT（SRXμCT）を用いて撮影した結果、高分解能・高コントラストの断層像の取得に成功しました。これによって化石の頭骨の形態を精密観察し、この動物が陸上脊椎動物の祖先と近縁であったことを発見しました。本研究成果は、魚類から陸上脊椎動物への移行段階にあたる動物が存在したことを示しており、ヒトを含む陸上脊椎動物の初期進化過程の全貌解明に貢献すると期待できます。

Hirasawa T, Hu Y, Uesugi K, et al. *Nature* 606, 109-112 (2022)

08
哺乳類最長の心臓再生可能期間を持つオポッサム

心疾患はヒトの死因の第一位を占めており、現代において最も重大な疾患の一つです。その主な原因の一つは、成体の哺乳類には心筋細胞を再生させる能力がないため、障害を受けた心臓の治療法に限界があることです。一方、胎仔期および出生直後の新生仔期の哺乳類には、多くの心筋細胞に細胞分裂能があり、心筋梗塞などの障害を受けると細胞分裂が活性化され、失われた心筋組織を再生することができます。しかし、生後数日以内にほとんどの心筋細胞は細胞分裂を停止し、同時に心筋再生能も失われます。一方、西山千尋テクニカルスタッフ、木村航チームリーダー（心臓再生研究チーム）らは、有袋類であるハイイロジネズミオポッサムの新生仔は、出生後2週間以上にわたって心臓を再生させる能力を持つことを発見しました。したがって、オポッサムには子宮外環境でも心筋細胞が細胞分裂を継続するための特有の仕組みが備わっていることが示唆されます。今後、その詳細なメカニズムを追究し、ヒトを含む哺乳類の成体において心筋細胞の細胞分裂を再活性化する方法を発見できれば、心臓の再生医療戦略の確立に貢献すると期待できます。

Nishiyama C, Saito Y, Sakaguchi A, et al. *Circulation* (2022)

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）

つつじの小径

▲生命システム研究棟はAとBの2棟からなり、その間には緑あふれる中庭が設けられている。迷路のような小径を彩るのは、つつじの生垣。

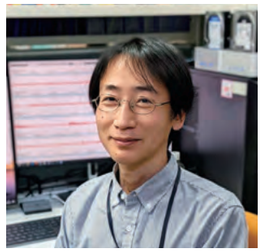
◀A棟のラウンジから望む中庭。

▲B棟の駐車スペースでも、4月から5月にかけてつつじが咲き誇る。

高校生のわたしたちが
取材しました。

Vol.11

研究者にズームイン



合成生物学研究チーム
上級研究員
山田 陸裕

（やまだ・りくひろ）群馬県出身。京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンターを経て博士課程から理研で研究活動を開始。東京工業大学で学位取得（理学）。現在は、情報解析と実験の両面から睡眠研究に従事。

私たちは探究活動に向けて、さまざまな分野のスペシャリストの方からお話を伺いながら、探究していくテーマ探しをしています。今回は理研で睡眠について研究されている山田さんにお話を聞くことになりました。睡眠は私たち高校生にとって生活と密接に関わっているもので、睡眠の大切さを身にしみて感じています。この貴重な機会に、睡眠に関する素朴な疑問や、睡眠研究の詳しいことについて聞きました。

他の研究者にもズームイン

兵庫県立
長田高等学校
人文・数理
探究類型9期生
のみなさん

夢見る夢への夢の研究

Q レム睡眠の効果って何ですか?

A 私たちの研究室では、レム睡眠に必須な遺伝子を2つ発見し2018年に発表しています。これらの遺伝子をノックアウトしたマウスではレム睡眠が検出できません。レム睡眠は、ヒトでは、夢を見がちな睡眠といわれています。しかし、その役割について実はまだよくわかっていません。レム睡眠がないマウスも、少なくとも実験室環境の中では、他の正常なマウスと比べて目立った差がないのです。一方で、睡眠中はレム睡眠やノンレム睡眠が繰り返し現れます。レム睡眠は記憶の形成や脳の機能回復において重要な神経活動を誘導する働きがあるとも考えられています。将来、例えば、レム睡眠があるマウスとないマウスに同じ迷路課題をさせるという実験を行うことで記憶の定着度を客観的に測定すれば、レム睡眠の役割がわかってくるのではないかと考えられます。

Q 睡眠による記憶への影響では、どんなものがあるのでしょうか??

A 睡眠には記憶を定着させるという役割があると考えられています。ヒトは経験したことのすべてを記憶しているわけではありません。重要なことを覚えておき、不要な記憶は消えていきます。睡眠中に脳は不要な記憶を消して、大事な記憶を定着させていると考えられています。

Q 記憶を消すと、そこから何かを学んだり、反省したりすることがないように感じるのですが、悪い記憶を消すことはいいことなのでしょうか??

A この場合の不要な記憶というのは、例えば、精神的なトラウマになるような嫌な記憶を含みます。自分の失敗などはそこから学ばなければならず、それを消せばいいと言うのではありません。自分が思い出すのも辛いような記憶を和らげることに意味はあるのではないでしょうか。

Q 老化と睡眠との関係はありますか?

A 睡眠は脳の神経活動によるものなので、神経の老化と睡眠パターンというのは密接に関係するといわれています。子供の睡眠と大人の睡眠は全然違うもので、小さい子供はひっくり返しても起きないけれど、大人はちょっと揺られただけでも起きてしまうと思うのです。しかしその両者の睡眠が神経活動としてどう違っているかわかっていません。赤ちゃんの睡眠では、レム睡眠は非常に長く、その割合は約50%、約半分です。それに対し、大人になるとレム睡眠の割合は20%となり、睡眠パターンや睡眠の状態が大きく変わります。さらに、神経変性疾患を持っている方の睡眠パターンや睡眠状態にも変化が現れるといわれていますし、もしかすると、睡眠を制御することで病気や老化を緩和するようなことにつながる発見ができるのかもしれません。

Q なぜほかの研究領域に比べて睡眠研究では分かっていないことが多いのですか?

A 一つの理由としては、睡眠はするときとしないときで意識があるかないかが変わるため、睡眠について問うということは「意識って何?」、もっと大きく言えば「人間って何?」という人間の本質に迫るものになるため、研究自体がなかなか難しいものになります。また、もう一つの理由として、健康な人の睡眠データが少ないという現実的な問題があります。健康な人の睡眠データを集めるため、腕時計型のデバイスを用いて正確な睡眠データを記録するシステムを開発中です。これを用いれば一晩だけではなく、もしかすると一週間程度の連続計測も可能かもしれません。このデバイスを用いた睡眠計測を医療レベルの精度に到達させることを目指しています。

インタビューを終えて

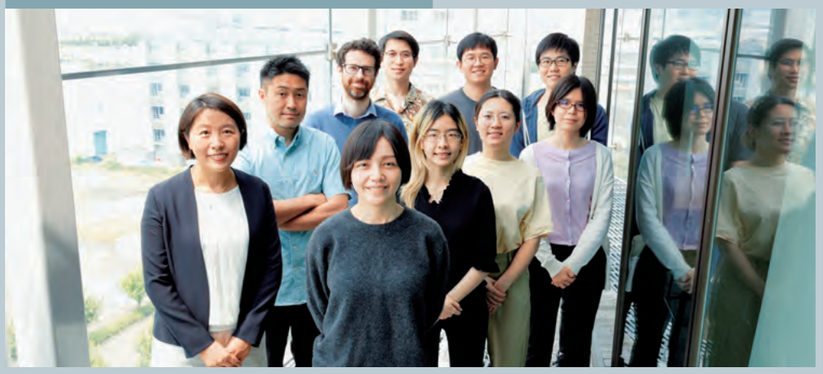
今回のインタビューでは、どうしたら効率良く睡眠がとれるのかということを聞くつもりでした。しかし、睡眠の研究は私たちの想像よりも進んでいないことが分かり、驚きました。私たちの想像する研究が進まない理由は、大きな問題を解決できないために進まないというものでしたが、今回の場合は、実験の協力者がおらずデータが足りないため研究ができないというものでした。研究は研究者だけではなく、実験の協力者などの多くの人の協力があって初めてできるものなのだと強く感じました。

取材・執筆者　兵庫県立長田高等学校　人文・数理探究類型9期生
伊藤 菜那子、今榮 救、北島 佳菜子、妹尾 龍征、高比良 凛太朗、吉原 大地、石田 桃香、岡本 慈朗、梶村 祥太、小林 亜実、酒井 初音、豊田 章良、中嶋 航希、樋口 慧大、廣瀬 奈々、溝田 唯花

Peek-a-LABoo

2021年4月に発足した脳エピトランスクリプトミクス研究チームのチームリーダーとして着任した王丹（おうたん）先生。中国出身で、高校生の時に短期交換留学生として初めて来日しました。その後、東京工業大学への進学を機に再び来日し、生物学・生物工学分野で修士号を取得しました。現在の研究分野でもある神経科学分野に飛び込んだのは、アメリカ・南カリフォルニア大学に進んだ博士課程からでした。カリフォルニア州立大学ロサンゼルス校でのポスドクを経て、日本にまた戻り、当時の理研基幹研究所（ASI）で、脳神経ネットワークのRNAイメージング技術、特に神経細胞のシナプスにおけるRNA分子を蛍光プローブを用いて可視化する研究に取り組み始め、BDR着任前に在籍していた京都大学物質-細胞統合システム拠点（iCeMS）でもさらにその研究を発展し続けてきました。今回は、王丹先生に脳エピトランスクリプトミクス研究チームについてお話を伺いました。

脳エピトランスクリプトミクス研究チーム



Q 研究室の主な研究テーマを教えてください。

A 私たちの研究に関連する二つのキーワードは「脳」と「RNA」です。RNAはDNAと同様に情報を持つことが可能であり、かつ酵素のような機能も持ち合わせている分子です。DNAの修飾（エピジェネティクス）が制御する遺伝子のオン・オフのように、RNAの化学修飾が神経ネットワーク形成を含むさまざまな生命機能の新たな制御機構として注目され始めていて、RNA修飾について研究する「エピトランスクリプトミクス」という新しい分野が急激に発展しています。
私たちの研究室では、新しいRNAのエピジェネティックな変化が脳の中でシナプスの機能にどう関わっているのかに焦点を置いて研究に取り組んでいます。脳の神経シナプスはダイナミックであり、学習や記憶などによってライフステージに依存した変化が起きます。私たちは、神経シナプスで起こるmRNA修飾の役割とその制御を解明したいと考えています。また、経験に基づいた行動の変化が起こった時や病気になった時に、mRNA修飾が遺伝子ネットワークにどのような影響を与えているかにとても興味があります。こうした研究にはオミックス技術や蛍光イメージング、分子・細胞生物学手法やマウスモデル系まで多様なアプローチと技術を駆使しています。

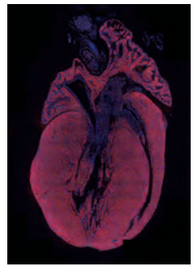
Q 研究室の強みはどんなところでしょうか？

A 私たちは、それぞれの実験目的に合わせてさまざまな実験手法を開発してきました。その結果、世界初の生体外での脳内のRNAの局在をライブイメージングする方法や、解析が不可能だったRNAの化学修飾をごく微量で網羅的解析を行える手法、先駆的なシナプスにおける翻訳レポーターの開発などに成功しています。現在は、シナプス機能と行動の関係をより深く理解するために、脳内の計算の単位構造であるシナプス構造の大規模な解析ができる手法の開発を進めています。その先に学習におけるシナプス機能を明らかにすることを目指しています。また私たちの研究室には、細胞生物学や分子生物学、電気生理学、化学、心理学などさまざまなバックグラウンドを持つ研究者がいるので、分子・細胞レベルから個体レベルの行動変化まで、シナプス形成に係るRNAの化学修飾とその役割や制御機構の解明に向けて多方面から取り組む体制が整っています。

Q 今後、研究で目指していきたいことはありますか？

A シナプスの機能に関わるRNAの修飾を制御している機構を明らかにして、環境や経験による情報の入力がどのようにシナプスの形成および可塑的変化に影響を与えるのか、環境と遺伝子の相互作用がどのように個性につながるのかを知りたいです。これまでRNA分子の動きや構造、化学修飾、翻訳ダイナミクスなどについては、RNAがとても微量しか存在しないことやツールが発達していないなどの理由で、分子神経科学では取り扱うことが難しかったんです。BDRでは、一緒に働く異分野の研究者の知識や手法を取り入れて、RNAの分子制御を捉えられる新しい手法を開発して、目標を達成したいと考えています。

表紙はこれ!



迷路と洞窟?!

これは、生まれたばかりのオポッサムの心臓（赤）。オポッサムはカンガルーと同じ有袋類で、生まれてから2週間以上心臓の再生能力を維持しています。これはほ乳類最長なんです。緑の細胞が今まさに増殖しています。

◎画像提供：心臓再生研究チーム

いきもんタイムズ vol.11
2022 SUMMER
発行日／2022年8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