

理化学研究所
生命機能科学研究センター

「生きている」仕組みをひも解く。

いきもん IKIMON TIMES

vol. 15
2024 SPRING

いきもんタイムズを
webで読む▶





BDRの研究

ネホリハホリ

エサが変わると結果が変わってしまう

薬師寺(薬) ▶ 栄養についての研究をハエでしているんですか？

小坂元(小) ▶ 意外かもしれないんですけど、ハエではけっこう栄養学の研究が盛んで、ハエの生育に必須の栄養素というのは、かなり詳細に調べられているんです。

人間だと少なくとも26,000種類以上の栄養素を普段食事から摂っているとされていますが、ハエの場合は40種類あればいい、ということがわかっています。

その最小の栄養成分だけでできたハエ専用のエサが最近開発されました。2014年の出来事です。

薬 ▶ 結構、最近ですね。

小 ▶ そうなんです。それまでは、研究室ごとにイースト(酵母)、グルコース、スクロース(しょ糖)、コーンミール、コーンフラワーなど天然由来のものを使ってエサを作っていたのですが、どうもエサのレシピが違うと、実験結果に差が出る原因になるのではないかと、ということでそのエサが開発されました。細胞培養のスタンダード培地のようなものですね。

薬 ▶ エサが違うとやっぱり結果が変わるんですか？

小 ▶ 変わる可能性がありますね。実際にハムスターの冬眠研究をしている先輩が、所属が変わってエサが変わったら、以前の結果が再現できず相当苦労したという

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。

きちんと説明したい 栄養の話

キリフィッシュという爆速で老化する魚の研究についてお話をしてくれた高橋さんから紹介をされたのが、ショウジョウバエを研究しているという小坂元さん。所属チームの名前に「栄養応答」なる単語が入っているので、ダイエットに役立ちそうなお話が聞けるのではないかと勝手に期待してお話を聞きに行きました。

話を聞いたことがあります。その時は最終的にはエサの中のあるビタミンの含有量が違っていたらしい、というのを突き止めてむしろおもしろい結果に繋がっていました。所属が変わると、エサやその材料の入手ルートが変わったり、予算の問題だったり、同じエサを使い続けるのは難しいところがありますね。

薬 ▶ そういって、規格化されたエサは扱いやすいんですね。エサに入っているものはどんな組成なんですか？

小 ▶ まずアミノ酸が20種類あって、あとはビタミン系とミネラル系と、その他核酸とかコレステロールで、トータル40種類という感じですね。あ、あとは糖質ですね。

薬 ▶ 入っているものは普通ですね。配合比率はどうやって決められているんですか？

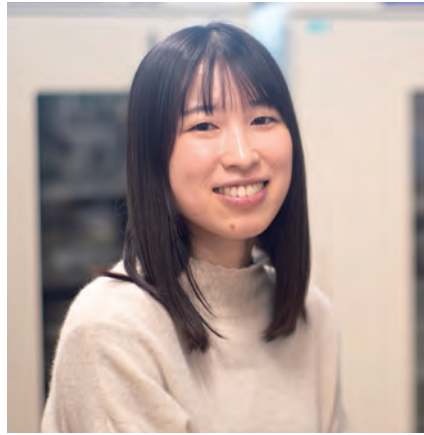
小 ▶ アミノ酸だと、エクソームマッチング(exome matching)という手法で決められています。

薬 ▶ エクソームマッチング！初めて聞きました。

小 ▶ エクソームというのは、ゲノムの中の遺伝子をコードしている部分、エキソンの総称です。簡単に言えば、このエキソンに書かれている遺伝子の情報から合成されるアミノ酸の量を割り出し、その比率を決定したんです。

薬 ▶ 力技！

小 ▶ このエサなら組成がわかっているんで、そこから一つだけ栄養素を抜くとかいうことが可能になりました。だからこの栄養素がハエに対してどういう影響を持っているかということ調べてるのがやりやすくなったんです。



小坂元 陽奈 さん

(こさかも・ひな) 理化学研究所生命機能化学研究センター栄養応答研究チーム 基礎科学特別研究員

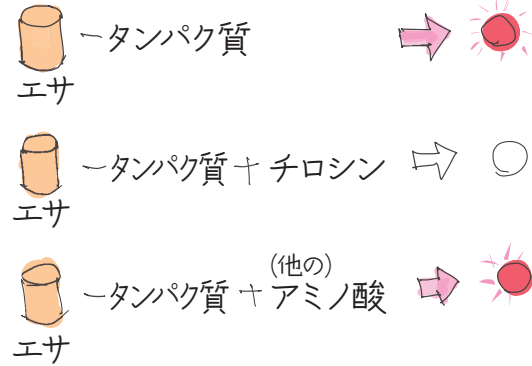
東京大学大学院にて博士号を取得(薬科学専攻)。バドミントンが趣味で理研バド部「BBD」の取りまとめ役をしている。たまにピアノを弾くのも好き。休日のラボで一人カラオケするのが一番のストレス発散になっている。



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。

細胞 赤く光る = 飢餓状態サイン



いらないはずのアミノ酸が必要

薬 ▶ ということは、そのエサを活用して研究を進めているんですね。

小 ▶ 私が研究しているのは、ハエの幼虫なんですが、エサの配合を変えると食べる量が変るんです。基本的には、幼虫の時期は体を大きくしないといけないので、タンパク質をたくさん摂取しようとする。だからエサの中のタンパク質やその材料になるアミノ酸を減らしてやるとよりたくさん食べるようになるんですが、そのメカニズムがよくわかっていないんです。

薬 ▶ タンパク質が足りないよー、ということを検知して、もっと食べよう、という行動に繋がるところですね。

小 ▶ そうです。だから、エサの中の何がその行動を引き起こしているのかを知りたくて、配合がわかっているエサの中に20種類あるアミノ酸を1種類ずつ抜いたり、量を減らしたり、あるいは足してみたりしてみました。おそらく世界初です。

薬 ▶ さらっと主張することが世界初……

小 ▶ エサの中のチロシンを抜いてやると、幼虫の食事が量が増えることがわかりました。ちなみに、チロシンは非必須アミノ酸です。

薬 ▶ え？必要なは必須アミノ酸じゃないんですか？非必須アミノ酸は体内で合成できるから食べなくてもいいんじゃないんですか？なのに、それが影響する？

小 ▶ おもしろいですよね。おそらく非必須アミノ酸だからこそ、その重要性が認識されてこなかったんです。私の研究結果から考えると、体内のチロシンの量が半分くらい減ると、それが飢餓状態のサインになっているんじゃないかと思っています。

薬 ▶ 飢餓状態になっているかどうかは、どうやって調べたんですか？

小 ▶ 飢餓状態になった時に活性化する転写因子があるんです。これが活性化したら赤く光るように改変されたレポーターハエを使いました。これが、いわばマーカーになります。

タンパク質を制限するとハエの幼虫が赤く光ります。そこにアミノ酸を1種類ずつ加えていくと、この赤信号が消えるものがあります。

薬 ▶ なるほど。「それが欲しかったんだ！」ということですね。

小 ▶ その通りです。さらに、その現象は脂肪体という特定の組織でしか起きないということもわかりました。

薬 ▶ 非必須アミノ酸なので食べなくていい、ってわけじゃないんですね。

小 ▶ 実は必須・非必須の分類はそれを食べずに成長できるかどうか、ということだけでシンプルに決定されてしまっていて、そのアミノ酸の体内量が十分保たれているか？が実はきちんと検証されないままになっていました。チロシンを食べなくても見た目はあまり変わってないように見えます。でも、本当にちゃんと体内量が保たれているのかということ調べてみると、チロシンの場合は半分くらい減ってしまっていました。

「足りない」の検知

薬 ▶ 非必須アミノ酸なら体内の合成量を上げればいんじゃないんですか？

小 ▶ それか、あまり賢い合成システムではなさそうで、チロシンを食べる量が減ってもあまり合成量をあげないんです。一方でチロシンを分解する経路の制御の方は働いていて、そちらはきちんと抑制されています。それでも体内量が十分ではないので、食べる量を増やしたり、エネルギーを使うプロセスをスローダウンして省エネモードに移行するようになっています。

薬 ▶ 「足りない」っていう量的な検知ってどうやってるんですか？

小 ▶ チロシンセンサーのようなものがあるんじゃないかということを想定していて、調べたいんですが、めちゃくちゃ難しいんです。タンパク質-タンパク質結合の解析は手法が確立しているんですが、代謝物に結合するタンパク質を抽出してやる技術がまだ十分に確立できていません。今回は特に小さなアミノ酸なので、なかなか苦戦しています。

薬 ▶ 戦略はあるんですか？

小 ▶ いくつか手法が考えられますね。簡単なのはビーズに代謝物をくっつけて、そこにトラップされるタンパク質を取る手法。あるいは、代謝物がくっついた状態のタンパク質は安定性が変わりますので、ない状態とくっついた状態で、熱をかけた時の安定性の変化を見る、などですね。やりようはあると思うので、もうちょっと粘りたいと思っています。

薬 ▶ ちなみに、ハエとヒトの必須アミノ酸って同じなんですか？

小 ▶ 基本的に同じです。かなり古い祖先から保存され

ていて、実は線虫も同じです。食事から摂取できるものは自分で作れなくても良いので、大昔に合成経路を捨てちゃったんだと思います。

「ホントか？」がスタート

薬 ▶ どうして栄養の研究をしようと思ったんですか？

小 ▶ もともとはごはんを作るのがすごい好きだったんです。それでレシピ本とか読み漁っていた時期があって、自然と栄養学に興味を持ち始めました。

薬 ▶ そこから始まるんだ！

小 ▶ その頃(2017年ごろ)って健康ブームで、テレビで「これを食べたら健康になる」みたいな番組が多かったじゃないですか。そういう番組を見ていて、「それ、ホントか？」って思ったんです。からだ全体の健康って1個の食材でどうにかなるもんじゃなだろうし、たとえ本当に健康になったとしても、そのメカニズムがすごい簡単に知られて紹介されるわけです。これを分子レベルでの作用機序としてちゃんと語れるようになりたいな、と思って栄養の研究をしたいなと思いました。

薬 ▶ まっすぐな情熱ですね。

小 ▶ とはいえ、修士の最初の頃は、栄養のことができない環境になかったんで、発生の研究をやりました。修士の後半になってから環境が整ったので、途中で栄養にテーマを変えました。

薬 ▶ 修士過程って2年ですよ。残り1年でテーマを変えるのってだいぶ厳しいんじゃないですか？

小 ▶ そうなんです。指導教官には、ここで変えるなら博士課程に行くことが前提だよ、と言われて、そこで覚悟を決めました。博士課程に行くなら、研究者になるぞ、って。



栄養のこと
ちゃんと
語れるように
になりたい。

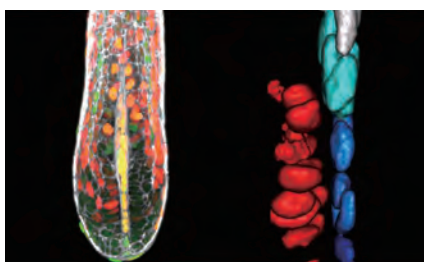
編集後記

このお話で出てくるハエはショウジョウバエという生命科学の研究ではよく聞く生き物。台所とかで気づくと飛んでいたりするコバエの一種です。栄養状態がいいと平均すると1時間に2個卵を産み、10日間で成虫になって、また卵を産み始めるんだそう。掃除はキッチンやらねば、と決意を新たにしました。

01

新たな生体リズムを毛の形態形成モデルから解明

辻孝チームリーダー、武尾真 上級研究員、小川美帆 客員研究員 (器官誘導研究チーム)らは、特殊な毛の形態形成モデルから新たな生体リズムの機構を解析し、毛を生み出す器官である毛包の毛乳頭細胞が作るマイクロニッチと毛母細胞の時間的空間的な変化により、毛包特異的なリズムが生み出されることを解明しました。本研究成果は、生体リズムが関与する発生現象の理解に貢献するとともに、毛質に個人差が生じる仕組みや、生体リズムの乱れを伴う加齢メカニズムの解明、加齢による毛質変化に対する予防法の確立につながるかと期待できます。
Takeo M, Toyoshima K, Fujimoto R, et al. *Nat Commun* 14, 4478 (2023)



02

X染色体不活化の安定性は染色体の形が鍵だった

雌の細胞が持つ2本のX染色体のうち1本は胚発生の初期に不活性化され、不活性X染色体となって遺伝子発現が抑制されます。ラウイン・ブーンパーム研究員、平谷伊智朗チームリーダー (発生エビジェネティクス研究チーム)らは、哺乳類の雌の不活性X染色体の特徴的なDNA複製制御の解析から、その3次元構造に関する新しい特徴を見いだしました。本研究成果は、高度に凝縮したヘテロクロマチンと呼ばれる染色体構造が遺伝子発現を安定的に抑制する仕組みの理解につながるかと期待できます。
Poonperm R, Ichihara S, Miura H, et al. *Nat Struct Mol Biol* 30, 1224-1237 (2023)

03

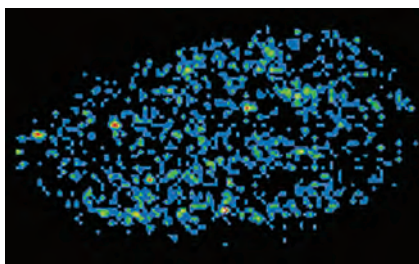
寒さに強いマウスは、細胞も寒さに強い

マウスは冬眠しませんが、飢餓状態に置かれると日内休眠と呼ばれる一過性の低代謝状態に陥り飢餓を乗り越えようとします。その際に低代謝により体温が低下します。吹田晃享 研修生、砂川玄志郎チームリーダー (冬眠生物学研究チーム)らは、休眠時の低体温がマウスの系統によって異なることを発見し、STM2というマウスで休眠中の体温が特に低く保たれていること (最低体温22℃)を見だし、その細胞は培養下でも寒さに強いことを発見しました。本研究成果は、冬眠動物に特有の低温耐性の解明を進め、ヒトを含めた非冬眠動物を冬眠させる人工冬眠の実現や、その応用による救急医療、臓器保存の技術開発に貢献すると期待できます。
Suito K, Ishikawa K, Kaneko M, et al. *Cell Rep* 42, 112954 (2023)

04

生きたES細胞で転写因子の機能を分子精度で定量

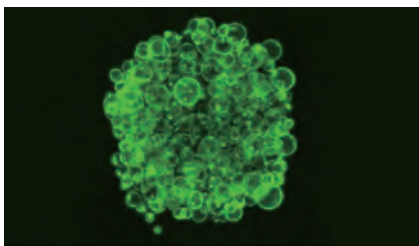
NanogとOct4は、ES細胞が分化多能性を維持するために必須の転写因子ですが、これまでNanogやOct4の細胞内での分子動態とクロマチン構造の変化、分化多能性との関連性は明らかにされていませんでした。渡邊朋信チームリーダー (先端バイオイメージング研究チーム)、岡田康志チームリーダー (細胞極性統御研究チーム)、広島大学両生類研究センターの岡本和子 助教らは、マウスES細胞で働くNanogとOct4の挙動を1分子精度で定量解析し、ES細胞の分化多能性を維持するための新しいメカニズムを発見しました。
Okamoto K, Fujita H, Okada Y, et al. *EMBO J* 42, e112305 (2023)



05

肺線維症発症の中心的機構を発見

特発性肺線維症は、肺胞の壁が厚く固くなり (線維化)、進行すると呼吸機能が低下し生命に関わる疾患です。榎本泰典 研究員、森本充チームリーダー (呼吸器形成研究チーム)らは、肺胞オルガノイド培養と呼ばれる新しい細胞培養技術を使って培養皿上にミニ肺胞を再現し、肺線維症が発症する最も初期の現象を解明することに成功しました。
Enomoto Y, Katsura H, Fujimura T, et al. *Nat Commun* 14, 4956 (2023)



06

エピゲム修飾の位置を端から数える仕組み

梅原崇史チームリーダーと菊地正樹 研究員 (研究当時、エビジェネティクス制御研究チーム)らは、多くのタイプのがん細胞で高発現しているタンパク質GAS41が、ヒストンH3タンパク質のアセチル化修飾を認識し、特定の遺伝子の発現を活性化する仕組みを発見しました。本研究成果により、GAS41が高発現している多種類のがん細胞の増殖を抑える制御分子の合理的な開発が期待されます。
Kikuchi M, Takase S, Konuma T, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 120, e2304103120 (2023)

07

脳心筋炎ウイルスはRNAの動的構造平衡を利用して増える

脳心筋炎ウイルスはセンス一本鎖RNAをゲノムとして持ち、宿主細胞のタンパク質合成系を利用して、増殖に必要なウイルスタンパク質を合成します。しかし、ウイルスRNAがどのように宿主細胞の翻訳系を乗っ取り、タンパク質を合成させるのかは明らかではありませんでした。嶋田一夫チームリーダー、今井駿輔 上級研究員 (生体分子動的構造研究チーム)らは、脳心筋炎ウイルスのゲノムRNAが宿主細胞のタンパク質合成系を乗っ取る過程において、RNAの動的構造平衡が重要な役割を果たすことを明らかにしました。
Imai S, Suzuki H, Fujiyoshi Y, Shimada I. *Nat Commun* 14, 4977 (2023)

08

カマキリを操るハリガネムシ遺伝子の驚くべき由来

自然界では、寄生生物が自らの利益のために宿主操作を行う例が数多く確認されています。三品達平 基礎科学特別研究員 (研究当時、染色体分配研究チーム)、京都大学生態学センターの佐藤拓哉 准教授らは、寄生虫ハリガネムシと、寄生により入水行動をさせられる宿主カマキリの全遺伝子発現解析を行いハリガネムシのゲノムにカマキリ由来と考えられる大量の遺伝子を発見し、この大規模な遺伝子水平伝播がハリガネムシによるカマキリの行動改変 (宿主操作) の成立に関与している可能性を示しました。
Mishina T, Chiu MC, Hashiguchi Y, et al. *Curr Biol* 33, 4988-4994 (2023)



09

睡眠制御における転写後プロセスの役割を解明

アーサー・ミリウス研究員、山田陸裕 客員研究員、上田泰己チームリーダー (合成生物学研究チーム)らは、体内時計遺伝子のmRNA中に、タンパク質合成を制御し睡眠覚醒サイクルに影響を与えるリボソーム結合配列を発見しました。本研究成果は、睡眠異常とそれに関連する遺伝子変異の同定と検証を進める上で重要で基礎的な知識です。
Millius A, Yamada RG, Fujishima H, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 120, e2214636120 (2023)

神戸大橋・ポートピア大橋 (神戸市中央区)

神戸理研への架け橋



▲神戸の中心地・三宮と、理研のある人工島ポートアイランドは、二つの大橋と一つの海底トンネルで結ばれている。写真は、ライトアップされた神戸大橋をポートアイランド側から撮影したもの。



▲神戸大橋 (左) と並行してかかるポートピア大橋 (右) は、ポートライナー (神戸新交通ポートアイランド線) の専用橋。

二つの橋はともに、国際港「ポートターミナル」と接続する。大型客船の ▶ 入港時には、橋の両側から青色のレーザーライトが空に照射される。



高校生のわたしたちが取材しました。



Vol. 15

研究者にズームインQ



形態形成シグナル研究チーム
チームリーダー
林 茂生

(はやし・しげお) 大阪府出身。大学・大学院までは京都で過ごし、その後アメリカに留学。就職を機に帰国し、静岡を経て神戸に。山登りや自転車など、アウトドアが大好き。前例にとられない自由な発想は、干渉せずにおおらかに育ててくれた両親のおかげだと思っている。

「生き物について不思議だなと思うことがあれば研究者に聞いてみてください」と言われて、わたし達が思いついたのは、人間の腕や指は取れてももう一度生えてくるのかな？人間に翼はつけられるかな？そして、手のひらに目がついたらめっちゃくちゃ便利そうじゃない？ということでした。



兵庫県立
猪名川高等学校
2年生
のみなさん

手に眼はつくのか?! 人間の新しい能力を学ぼう!

Q 推しはありますか？

A いきなり推しの話ですか?!僕はスポーツライミングが好きなんですけど、最近売り出し中の安楽宙斗という16歳の選手がいて、まだ高校生なのに大人の国際大会に出て、あっという間に優勝してしまったんです。だから最近結構彼を推しています。

Q 最近の一番の驚きや発見は何ですか？

A ショウジョウバエの頭には匂いを嗅ぐための毛があるんですけど、その毛の表面にはたくさん穴が開いているんですね。穴のサイズは約30ナノメートル。(1ナノメートルは1ミリメートルの100万分の1)でも匂い分子はもっと小さくて、1ナノメートルから数ナノメートルくらいです。大気中にはいろんな塵や埃とかも浮かっていますが、それらはこの穴のサイズよりはるかに大きいので、この穴を通らない。つまり匂い分子を選別するための穴がちゃんとデザインされているんですよ。これってすごいなと思って、どうやってこの穴を作るのかを突き止めたんです。ある1つの遺伝子を選んで、それを壊すと、他の構造は全く問題ないんだけど、この穴だけが作れない。だからこの遺伝子が匂いを嗅ぐ穴を作るためにとても大事な役割をしていることがわかりました。

Q 研究生活の中で楽しいと思ったことや、逆に大変だった時はどんな時ですか？

A 楽しいことは、やっぱりこれまで知らなかったことがわかること。毎日ではないけど、これって不思議だなーと思うことをずっと頭に抱えていて、それがある日突然、解けたりする時が一番楽しいですね。辛いことはあまりないです。もちろん、結果が出ないことはあるのだけど、ある問題を解くために、例えば、10

の可能性を考えて第1の可能性が正しいと思ったら、「こういう実験をしたらこういう結果が出るだろう」と考えて実際に実験をしてみるわけです。だけど、うまくいかなかったら、「ということは恐らく可能性1はあんまり有力ではない。」と考えてこれを消す。じゃあ次に有力そうな可能性2を調べよう。ということで、1、2、3、4と調べていけばどっかで正解に当たるわけ。うまくいかない実験も意味があるということですね。

Q 手に眼をつけることはできますか？

A できます!実はショウジョウバエを使ったそういう実験があって、眼がないはずの場所に、眼を持ったハエをつくることに成功しています。では、「人間の手に眼をつけることができるか。さすがにそれをやった人はいません。だから手に眼をつけることは昆虫では実現している、というのが現状です。ただし、この操作によって本来の場所以外に作ったショウジョウバエの眼は、人工的につくった眼からは光情報が入ってきて、それを脳に送る部分までは作れません。そういった点で不十分です。

Q 不老不死は可能ですか？

A できないと思います。我々の体の中の細胞には、分裂を繰り返してどんどん増えていくものもあれば、一度できると死ぬまで使うような細胞もあります。増やすことができない細胞の機能は、年月が経つにつれて、その性能が落ちていきます。

しかし、人間の当初の寿命が20年ちょっとだったのが、今はもう80年を超えている。これは目覚ましい進歩です。ただ、それが100歳とか200歳になるとは私は思わないし、そんなに長生きしても楽しくないと思います。

(インタビューを終えて)

生物の進化や形づくりについての知識が少ない私達が林先生のお話を理解出来るか不安でしたが、実際に研究で使われた写真を示して、私達でも理解できるように説明していただき、とても興味深く学ばせていただきました。どんな質問にも笑顔で答えていただき、研究室の様子も見学させていただきました。今回のインタビューでは、みんながとても有意義な時間を過ごす事が出来ました。



取材・執筆 小澤 由奈、窪地 莉音、小林 典、御領原 莉来、曾山 実愛、林 樹菜

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 2023年10月~2024年1月

横浜地区と神戸地区で一般公開を開催しました

2023年10月21日に横浜地区で、11月3日に神戸地区で、それぞれ一般公開を開催しました。4年ぶりの完全現地開催となった両地区とも当日はいいお天気に恵まれ、多くの来場者でにぎわいました。



地域イベントに出展しました

2023年11月18日にバンドー神戸青少年科学館で開催された「第5回ポートアイランドサイエンスフェスティバル」と、新しく茨木市にできた文化・子育て複合施設「おにクル」で12月3日に開催された「きゃばすday」でワークショップを実施しました。両イベントあわせて400名以上の方が、カンパჯィや細胞チャーム作りを体験しました。



サイエンスフェアin兵庫に出展しました

1月22日に神戸市で開催された「第16回サイエンスフェアin兵庫」に、協力研究機関として参加しました。冬眠研究や、ロボットとAIを導入した生命科学の自動化への取り組みなど、最新の研究成果を紹介。多くの生徒・教員と質疑を交わしました。また、BDRの広報担当スタッフも会場を回り、生徒たちの発表にコメント・助言をしました。

今後の予定

理研BDR生命機能科学連携 大学院説明会

4月13日 オンライン

連携大学院制度と受け入れ研究室の紹介のほか、現役院生に理研での研究生活についてお話しします。連携大学院教員や大学院生と交流できる機会もあります!参加登録は4月12日16時まで。



第5回中高生のための オンライン特別授業

4月20日 17時~

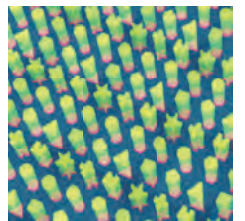
今回のテーマは「顕微鏡で見る!調べる!細胞の世界」。研究者が顕微鏡とともに挑む見たいものを見えるようにする研究の一端をご紹介します。中学生・高校生・高専生は4月16日までに事前申込を行うと授業中に質問ができます。



今年の夏休みも**大学生のためのサマースクール**と**高校生のための生命科学体験講座**を実施予定です。参加したい方はBDRのウェブサイトやSNSなどをチェックしてください。



表紙はこれ!



ブロックを穴に通せ?
実は……

これは、細胞の骨組みとなるタンパク質「アクチン」を自在に組み上げる技術の実験例。細胞の膜を模したシート(青)に、100μm²ほどの図形(ピンク)を描くと、その形の通りにアクチン(緑)が組み上がっていきました。画像提供:構成的細胞生物学研究チーム

いきもんタイムズ vol.15
2024 SPRING

発行日/2024年3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



このニュースレターについての簡単なアンケートにご協力ください。
ご協力いただいた方の中から毎月抽選で3名にオリジナルグッズをお送りします。

