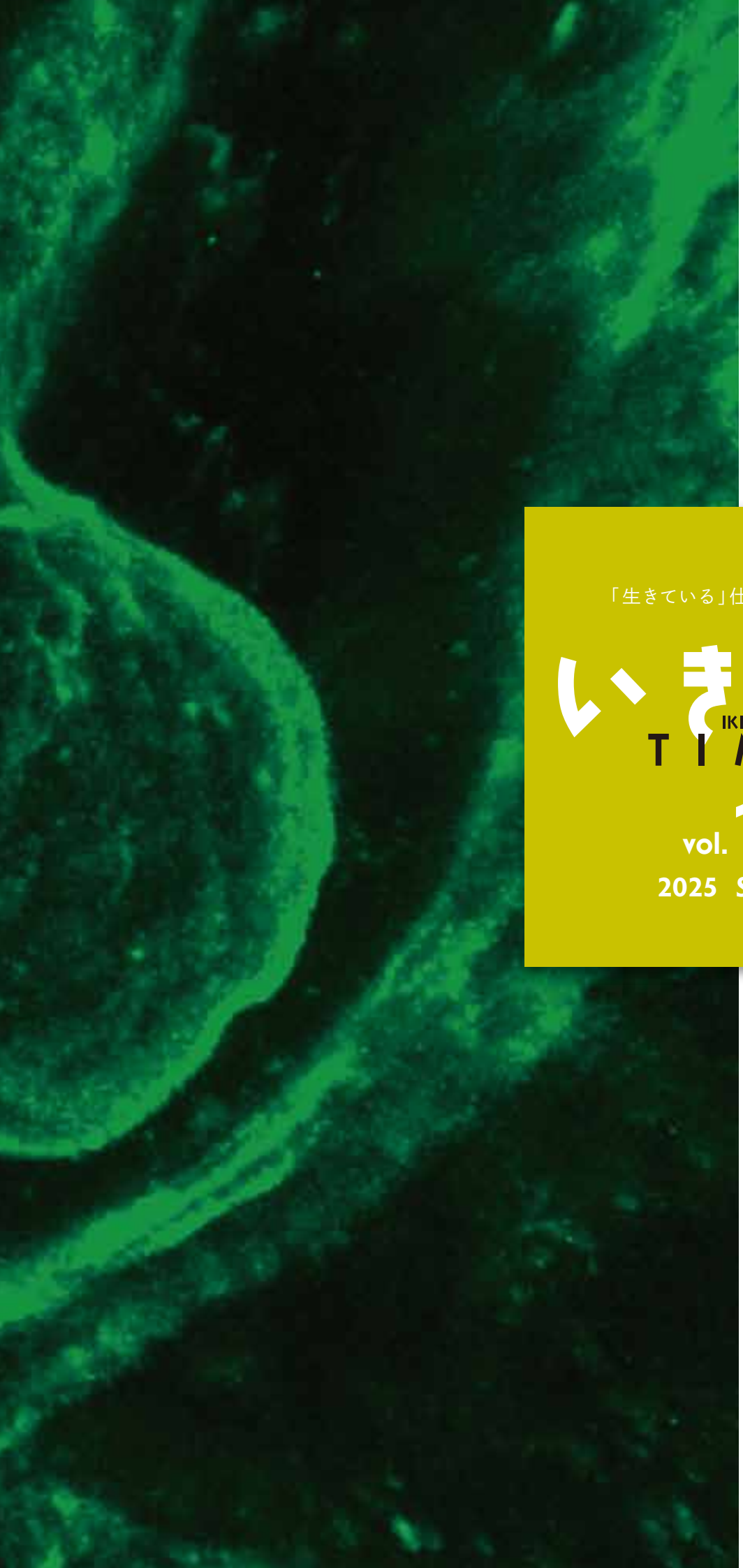


理化学研究所
生命機能科学研究センター

「生きている」仕組みをひも解く。

いきもん IKIMON TIMES

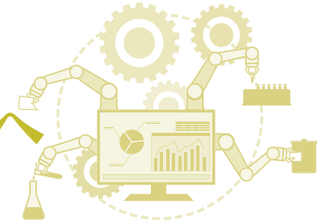
vol.18

2025 SUMMER

いきもんタイムズを
webで読む▶

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。

自動化のその先へ



高専からBDRに来て自動化を研究している芝井さんから紹介されたのは、高専出身仲間だという田中信行さん。お伺いするなり、いきなり微細加工用クリーンルームに行きましょうということになりました。

聞き手：薬師寺秀樹（理研OB。アカデミアの事業開発企画を軸に活動中）

微細加工クリーンルーム？

田中（田）▶ ガウンに着替えてから、入ってください。部屋の中にチリが入らないようにしているんです。部屋の中には微細加工の設備と微小計測の機器がそろっています。わかりやすいところでいうと顕微鏡類、特に物体の表面の形状を測定するデジタル顕微鏡ですね。こちらの原子間力顕微鏡はタンパク質の構造や生体分子の運動を観察したりします。

薬師寺（薬）▶ こっちの真空装置っぽいのはなんですか？

田▶リソグラフィの装置です。光と電子線を使って、物質の表面を露光させることでパターンを形成するんです。光には回折限界といっておおよそ波長より小さいものは作れないという性質があるので、うちでは大体1μm以下のものを作る場合は電子線を使っています。

薬▶ そんな小さな何を作るんですか？

田▶細胞を一つだけ閉じ込めたり、細胞を1列に並べるシートを作るといったことを空間的に制御するためのマイクロデバイスを作ったりします。

薬▶ めちゃくちゃ小さい実験装置を作って、それがきちんと作れたかどうかを観察して、というのをこの部屋の中でやるんですね。

田▶ そうです。スケールがものすごく小さくて、チリや温度、湿度なんかが非常に重要になってくるので、クリーンルームなんです。カメラや音のセンサーもあります。

薬▶ カメラは分かりますけど、音はなんでですか？

田▶ さすがに24時間この中にいるわけじゃないので、装置トラブルでアラームが鳴った時とかわかるように、です。

薬▶ なるほど。

田▶ では、次の部屋に行きましょう。

大阪の町工場で作ってそうなのに!?

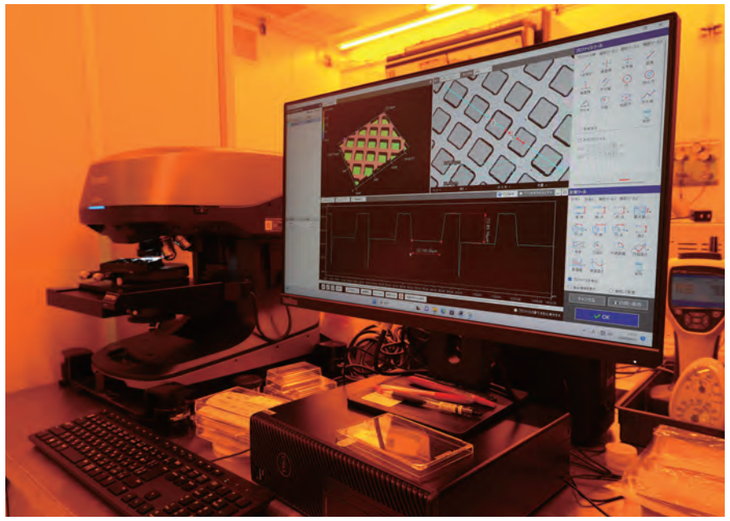
田▶ 研究の自動化というテーマでも研究しているので、この部屋には実験自動化用のロボットがあります。

これは96穴プレートにシールを貼るロボ、こっちはその貼ったシールを自動で剥がすロボです。ピーラーともいいます。その隣は、自動の遠心機。ここにプレートを置くと、ヒュッと中に取り込まれてあとは自動で遠心分離してくれます。

田中 信行 さん

（たなか・のぶゆき）理化学研究所　生命機能科学研究センターバイオコンピューティング研究チーム上級技師

表面物性の研究から「細胞の濡れ」を計測する装置を開発するなど、工学的な観点から生物学に向き合う。趣味は、ランニング、登山。フルマラソンは3時間を切る俊足。集めているものは、手ぬぐい。



光と電子線を使って細かいパターンを形成するリソグラフィ装置

薬▶ これらは、それぞれの機能を持っているわけですけど、この装置間の移動は、またロボがやる感じですか？

田▶ そうです。今はそれぞれの装置の連携を取るための準備をしているところです。大阪大学からプログラミングが強い学生さんが来てくれていて、制御ソフトの開発をしています。通信で動かすんですけど、うまく通信できるかどうかなど、通信プロトコルを工夫しているところです。

薬▶ それにしても、シールを貼る、剥がすロボというのは知らなかったなぁ。特に剥がすのはどうやってるんですか…？うまくやらないと、ポテトチップスの袋を開けるのを失敗したときみたいになりそう…

田▶ それがうまくできていて。ここに剥がすときに使うシールのロールがあるんですけど、プレートが入ってくると、このシールをペタっと剥がしたいシールの上に貼るんですよ。そのあと、横向きに巻きとっていくとうまくペロペロとめくれていく仕組みです。

薬▶ 賢い。ガムテープ方式だ。

田▶ このロボたちはいわゆるロボットっぽい形じゃなくて、ある機能や役割に特化したものですが、もちろんロボっぽい腕のロボもあります。

薬▶ これカワイイ！

田▶ でしょー。こいつがまた健気に働いてくれるんですよね。しかもカワイイだけじゃなくて、この腕型ロボは非常に量産化に最適化されているように思います。おそらくメーカーがターゲットにしているのは、工場とか数百台単位で使うところなんだろうと思います。

薬▶ 自動車メーカーとかですかね。

田▶ 日本だと製造業ということになるでしょうね。けど、欧米だといわゆるメガファーマと呼ばれるところが、実験自体をオートメーションするというのは随分前からやられています。なので、ライフサイエンス用の自動装置やロボットというのも開発が進むんです。日本には、ドラッグラグと呼ばれる新薬の承認の内外時間差がありますが、ラボオートメーションラグともいえるものもあります。

薬▶ そういえば、さっきのシールを貼る・剥がすロボも外国製ですね。発想は「大阪の町工場」っぽいのに。

田▶ 実際作れると思いますよ、東大阪なんかの技術力があれば。でも彼らは日本にそういうマーケットがあると認識していないんで、参入してこないんですよね。

薬▶「作りましょう」って言えば作れちゃうけど、そのあと大量に売れるわけじゃないから、一品ものになっちゃいそうですね。

田▶ 装置が外国製だと、インテグレーションもかなり自前でやる必要があるので、大変ですね。

薬▶ そうか、装置メーカーはいろいろある。でもそれを繋がないと自動化が進まないんですね。

田▶ 結局、海外に問い合わせることになるので、どうしても遅れがある現状です。あと、規格の問題もあります。

薬▶ ロボ間の共通のプロトコルとかですね。

田▶ 装置やロボは多岐に渡りますし、開発を進めているラボもたくさんあります。そういう多様性を認めつつ、多くの取り組みをスムーズに結ぶための標準化が必要です。

自動化が新しい生物学を作る？

薬▶ 共同研究のようなことが多いんですか？

田▶ そうですね。あるプロジェクトでアンケートを取ったことがあるんですが、「自動化の技術があるのはわかるけど、どう活用したら良いかわからない」「どういうメリットがあるのかわからない」と言った意見がかなりあったんです。

かわいい腕型ロボ

薬▶ 確かにねぇ。イメージわかないかもしれないですね。

田▶ そこで、科学的興味や課題などお聞きして、効果的な自動化のソリューションを提案しています。もともとはロボット工学の研究室にいて、「医工連携」の一環で医学部に行って、今はライフサイエンスに研究所にいます。なので、サイエンスとテクノロジーの橋渡しができたらいいな、と思っています。

薬▶ 両方わかるといろいろ提案できることもありそうですね。

田▶ ライフサイエンス系では、技術はツールとして使うことが多いので、自分が持っているアセットや知見などを出し惜しみせずお話ししています。とはいえ、自動化には別の側面もあるようにも思うんですよね。

薬▶ 別の側面というと？

田▶ たとえば、生物学の実験だと、何日目にこれします、何日目にあれします、ということを決めて実験を進めますよね。でも、この「日」というのは、人間の決めた単位ですよね。

薬▶ 確かに、細胞にはあまり関係ない話かもしれない。単純に作業工程によるだけの場合もありますよね。週末に作業がかからないように、とか。

田▶ 細胞にとっては週末なんて関係なくて、ある遺伝子が発現したら次に進む、ということなんじゃないかと思うんです。しかも、彼ら細胞はそんなルールを定義すらしていない状態で、自律的、自発的にいろんなことを起こしている。これが彼らの自然な状態なんじゃないかと思うんです。

薬▶ そこに人間が勝手な物差しをはめているだけ、と。

田▶ 人間が介在していることで、本来の状態とは別の結果を産んでいるのかもしれない、とも考えられます。自動化や自律化を進めることで、人間が介在しない、より自然な状態で実験を行うことができる可能性があると思うんです。

薬▶ 自動化は単純に、生産性向上という側面だけではなく、新しい生物の解釈を生んでいくのかもしれませんね。

編集後記

生物はいろんなことに適応していくのですが、実験に使う細胞も餌（培地や成長因子）を与えられ続けて、それに適応しているので、それはある意味、家畜化しているとも言える。観察していること自体がすでに介入だ、という話が昔受けた物理学の授業であったような朧げな記憶が蘇ってきました。人間が介在することですでに自然の状態ではなくなっているとしたら、自然観察はどうあるべきなのか、考えさせられました。

BDR 最近の研究成果

2024年8月から2025年3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
マウス初期胚の型破りなDNA複製様式を発見

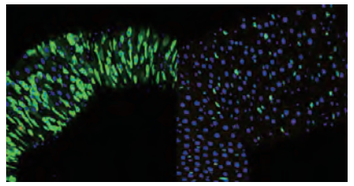
哺乳類の初期発生過程において、染色体分配異常の頻度が体細胞に比べて高いことが知られています。発生エピジェネティクス研究チームの高橋沙央里 研究員、平谷伊智朗チームリーダー、染色体分配研究チームの北島智也チームリーダー、京極博久 客員研究員らは、独自の1細胞全ゲノム解析技術を駆使してマウス初期胚のDNA複製を調べた結果、受精直後の1、2細胞期には体細胞のような複製タイミング制御が見られず、4細胞期の細胞分裂時に通常の体細胞型の複製様式に変化する過程で、染色体分配異常が高頻度に生じていることを見いだしました。

Takahashi S, Kyogoku H, Hayakawa T et al. *Nature* 633, 686–694 (2024).

02
老化すると幹細胞も疲弊する

老化した個体の組織幹細胞は、がん化し過剰に増殖することもあれば、増殖能力を失う「幹細胞疲弊」という状態になることもあります。動的恒常性研究チームのユ・サガン チームリーダー、内藤早紀 特別研究員らは、ショウジョウバエの腸幹細胞の染色体の構造変化と遺伝子の発現変化を解析した結果、転写因子Trlで制御される染色体領域が老化に伴い閉じていき、その領域に存在する遺伝子の発現が低下することで、細胞が疲弊していくことを発見しました。

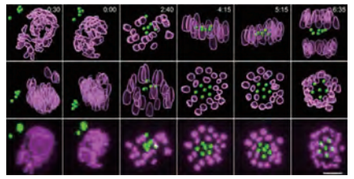
Tomita-Naito S, Sulekh S, Yoo SK. *iScience*, 27, 9, 110793 (2024)



03
常識外れの新設計！世界初の人工動原体ビーズ

細胞分裂の際に染色体が均等に分配されるためには、紡錘体の両極から伸びた微小管が両方向から染色体に接続する「両方向性の確立」が必要です。染色体分配研究チームの浅井皓平 研究パートタイマー、シュウ・エンタク大学院生リサーチ・アソシエイト、竹之内修 基礎科学特別研究員、北島智也チームリーダーらは、微小管と染色体をつなぐ接続点（動原体）の100種類以上のタンパク質の中から両方向性の確立に必要な2種類を同定し、分裂中の細胞で染色体のように振る舞う「人工動原体ビーズ」を開発しました。

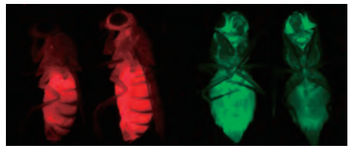
Asai K, Zhou Y, Takenouchi O, Kitajima TS. *Science*, 20;385(6715):1366-1375 (2024)



04
非必須栄養素が寿命や代謝生理を制御する

タンパク質や特定のアミノ酸の摂取制限が、健康寿命の延長に効果的であることがさまざまな動物種で報告されています。しかし、体内で合成される非必須アミノ酸の摂取制限による影響はこれまで見過ごされてきました。栄養応答研究チームの小坂元陽奈 基礎科学特別研究員、小幡史明チームリーダーらは、ショウジョウバエを用いた実験から、非必須アミノ酸チロシンの欠乏が栄養シグナルを刺激し、メス個体の寿命を延ばすことを発見しました。同様の効果を哺乳類でも確認できれば、健康寿命の延伸に向けた栄養介入法の開発に貢献すると期待できます。

Kosakamoto H, Sakuma C, Okada R, Miura M, Obata F. *Sci Adv*. 30;10(35):eadn7167 (2024)



05
社会性行動を制御する神経細胞の脆弱性

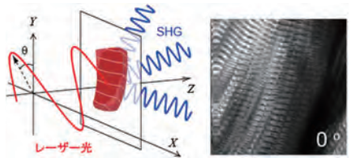
社会性の不調を伴う発達障害は、数百種類に上る遺伝的なリスク因子と、母胎内における環境要因とが複雑に交絡して発症に至ると考えられています。比較コネクトミクス研究チームの鶴谷雅文 大学院生リサーチ・アソシエイトと宮道和成チームリーダーらは、環境要因（薬物服用）による社会性不調モデルマウスを用いた実験から、社会性行動の制御に重要なオキシトシン神経細胞の一群が、胎児期の環境要因に対して特にダメージを受けやすいことを発見しました。この機能不全は、オキシトシン神経細胞を一過的に興奮させることで持続的に回復し、社会性行動も改善することが判明しました。

Tsurutani M, Goto T, Hagihara M et al. *Nat Commun* 15, 8661 (2024)

06
マグロ刺身の「食べごろ」を散乱光で評価

鮮魚のおいしさはうま味成分のみで決まらず、歯応えなどの食感も重要な要素です。食感は熟成する過程において、肉身を構成する筋肉の分解の進み具合が大きく影響しています。先端バイオイメージング研究チームの渡邉朋信チームリーダーらは、非線形光学現象の一つである光第二高調波発生（SHG）を応用した偏光顕微鏡を用いて、レーザー光で筋肉分解の進み具合を定量化する新技術を開発しました。マグロ切り身の熟成過程における筋肉分解を調べた結果、解凍後72時間までに少なくとも三つの筋肉分解プロセスが存在することを発見しました。

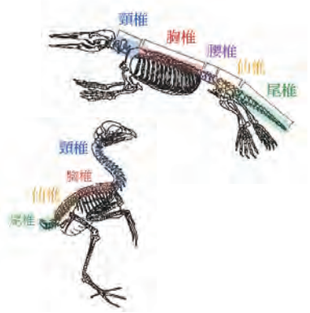
Watanabe TM, Maeda Y, Shioi G, Miyazaki K. & Fujita H. *J. food eng* 391, 112422 (2024)



07
動物の種をまたぐ「背骨数ルール」を発見

哺乳類の首の骨は、ヒトもキリンも7個という共通ルールの存在はよく知られています。生体非平衡物理学理研白眉研究チームのローリー・サーバス研究員、川口喬吾理研白眉研究チームリーダー、発生エピジェネティクス研究チームの平谷伊智朗チームリーダーは、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類の四つのグループから数百種の四肢動物の椎骨の数を調査し、哺乳類では隣り合う領域の椎骨の合計数がほぼ一定に保たれる「総数一定型制約」、鳥類では体軸の前後で椎骨の数をそろえる「バランス型制約」が見られることが分かりました。さらに、鳥類の「バランス型制約」は、飛行能力と関連して恐竜から鳥への進化の過程で獲得された可能性が示唆されました。

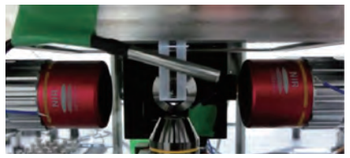
Cerbus RT, Hiratani I, Kawaguchi K. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov 19;121(47) (2024)



08
受精後5.5日目からの初期胚全細胞を24時間連続撮像

マウスの胚発生において受精後5.5日目は、将来の体づくりの基礎となる体軸の形成に重要な時期です。先端バイオイメージング研究チームの塩井剛 技師、渡邉朋信チームリーダー、発生動態研究チームの東裕介 研究員、大浪修一チームリーダーらは、マウス初期胚に最適な観察環境を実現した新しいインキュベータ型光シート顕微鏡システムを開発し、受精後5.5日目マウス初期胚の最長24時間の全細胞連続観察および12時間の細胞挙動の完全追跡に成功しました。このシステムにより、胚体が単調に成長する間に突然収縮するという新たな現象を発見しました。

Shioi G, Watanabe TM, Kaneshiro J, Azuma Y, Onami S. *Life Sci Alliance*, 8(3):e202402839 (2025)



Peek-a-LABoo

神経幹細胞研究チーム＊の影山 龍一郎チームディレクターは、2代目センター長としてBDR全体も率います。「チャレンジ精神を忘れずに。困難に直面している時こそ意外な発見に繋がりやすいです。」

＊2025年4月、脳神経科学研究センターから移籍。

神経幹細胞研究チーム

Q 理研でチームを持つ前は、どこでどのような研究をしていましたか？

A 京都大学ウイルス・再生医科学研究所で発生リズムの研究をしていました。一般に遺伝子発現は2種類の代表的なリズムによって制御されています。出生後は概日時計によって約24時間周期のリズムで遺伝子発現が変化し、昼夜の活動を制御します。一方、生まれる前の胎生期には概日時計は働かず、種に特異的なリズム（発生リズム）によって遺伝子発現が制御されます。マウスの場合は2時間周期で、ヒトは5時間周期です。椎骨、肋骨、骨格筋などの元になる体節は、頭側から尾側に向かってこの周期に従って左右一対ずつ形成されます。同様のリズムが神経幹細胞の増殖にも重要なことがわかりました。この発生リズムのメカニズムや役割を理解するための研究を行なっていました。

Q 理研ではどのような研究をめざしていますか？

A 成体脳にも神経幹細胞が残っていますが、ほとんどが休眠状態でニューロン産生能は低いです。成体脳の神経幹細胞には発生リズムが働いていませんが、このリズムを復活させると神経幹細胞は活性化して多くのニューロンを産生し、認知機能や記憶が改善することを老化マウスを用いた実験で示しました。この技術を臨床応用する研究を進めていく予定です。また、発生リズムのメカニズムや役割に関して未だ多くの点が不明なので、この研究も進めていく予定です。

Q チームはどのようなメンバーで構成されていますか？

A 研究員4名、大学院生4名、留学生2名、派遣職員1名、アシスタント1名です。チームの強みである特徴的な技術は、短周期リズムを示す遺伝子発現のライブイメージングや、光遺伝学的に短周期遺伝子発現リズムを誘導する手法です。

Q 最近ハマっていることを教えて下さい。

A 早歩き。早歩きすることで成体脳ニューロン新生が活性化されて記憶力や認知機能が良くなることが報告されています。

Q 神戸に着任して、よかったこと/驚いたことはありますか？

A 神戸はお洒落で住みやすい街です。海と山の両方が近く、色々な店もあり、散歩が楽しいです。

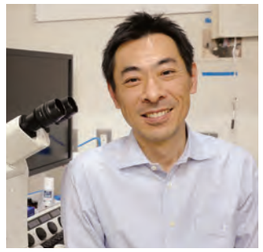
Q 今後どんな方にチームに加わって欲しいですか？
チームに参加したい！という方に向けてひとことお願いします。

A 研究は失敗の連続ですが、その時こそ意外な発見につながるチャンスです。失敗にめげずチャレンジし続ける精神力を持つことが大事です。

高校生のわたしたちが
取材しました。

Vol.18

研究者に ズームイン



細胞外環境研究チーム
チームディレクター
藤原裕展

（ふじわら・ひろのぶ）大阪府出身。薬学部を卒業後、幹細胞とその細胞外環境の研究に興味を持ち、皮ふの研究を始める。英国への留学後に理研で研究チームを立ち上げ、今に至る。休日には子どもたちと旅に出て温泉で癒やされる。

日常生活で、私たちにとってスマートフォンは必要不可欠なものです。スマホのロック解除で指紋認証を何気なく行っていた時に、そういえば何で指紋は一人一人違っているんだろうと思った事がきっかけで、皮ふを研究している藤原裕展さんに話を聞き質問してきました。

＊ 肩書はインタビュー当時

神戸
龍谷高等学校
2年生
のみなさん

指紋はどうやってできるんだろう?

Q 皮ふはどんな構造なんですか?

A 皮ふは基本的に3層構造になっています。上から順に表皮、真皮、皮下組織です。そのなかでも表皮は再生能力が高く、損傷しても幹細胞のおかげですぐに元の状態に戻りますが、真皮は再生が難しく、傷が真皮にまで達すると、その部分の皮ふは、色や肌触りが変わる場合が多いです。

表皮は、未分化な幹細胞が増殖して、その子孫細胞が時間をかけて表皮の細胞になります。これを表皮細胞のターンオーバーといって、部位や年齢にもよりますが、だいたい40〜50日で垢となって皮ふの表面から剥がれ落ちます。

Q 鳥肌はなんで立つんですか?

A 科学的には、交感神経が刺激されることで、毛包にくっついている立毛筋という小さな筋肉が収縮し、毛が立つことで鳥肌が生じます。これは「立毛反射」とも呼ばれ、毛が逆立つことで体温を保持したり、動物が自分を大きく見せて敵を威嚇する役割があります。人間ではこの機能はほとんど失われていますが、寒さや恐怖を感じたときに反射的に現れます。私達は以前、この鳥肌を立てるときに活躍している立毛筋が、毛の幹細胞と相互作用しながら発生することを突き止めました。

Q なぜ私達はそれぞれ違う指紋を持っているんですか?

A 指紋については、2023年にイギリスで行われた研究があります。

生命現象には「反応拡散機構」という、物質間の反応とそれらの空間的な拡散に基づくパターン形成のしくみがあり、様々な体の模様や繰り返し構造を作り出しているのですが、それと関連しています。指の発生過程で皮ふの表面を伝わるシグナルの波が起こります。その波の凹凸パターンに従って皮ふに指紋の基になる凹凸ができるのですが、その波のパターンが個人ごとに違うので指紋は一人ひとり違う模様をしています。

反応拡散系でいちばん有名なのは『チューリングパターン』という自発的に生じる空間的パターンです。チューリングパターンの最も分かりやすい例を挙げると、シマウマの模様です。シマウマ達は個体ごとに模様が違っていて、シマウマは群れの仲間たちをこの模様の違いで見分けていると言われています。

また、私が研究している毛包ができる位置の空間パターンも、反応拡散機構によって形成されることが15年ほど前に明らかにされています。

Q どうして皮ふについての研究をしようと思ったのですか?

A 高校を卒業してからは大学で薬学を学んでいました。そして、大学卒業の進路として製薬会社の営業の仕事が決まっていました。しかし、大学でやった卒業研究を通して研究することの面白さに気づき、大学院進学を決めました。また、最初から皮ふの研究をしていたわけではありません。最初は細胞外環境を構築するコラーゲンやヒアルロン酸といった細胞外マトリックスの研究をしており、その流れで幹細胞の細胞外環境に興味を持つようになりました。皮ふには幹細胞がたくさん存在し、幹細胞の研究モデルとしてとても優れていたため、皮ふを研究モデルとして選びました。そういった経緯があり、今でも皮ふの研究をしています。

インタビューを終えて

指紋はどうやってできるんだろう?というのは普段、全く考えたことがなかったのですが、ふと疑問を感じるととても気になりました。そして、難しそうでしたが説明を聞いてみるととても分かりやすくて、興味深いテーマでした。指紋が人によって違うことは当たり前のように思いますが、実際にはとても奥が深いものでした。

取材・執筆　牛嶋太風、小田桐遼、塚田結心、萩原凛生、吉田花音

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・ポートアイランドで研究を行っているBDRからフォトスポットをご紹介。

見納めの神戸：京橋西側の船付き場

船溜まりは遊歩道へ、係留船はポーアイへ

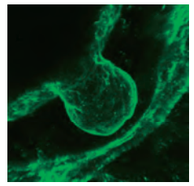
▲ 神戸の旧居留地を南北に通る京町筋から新港方面に延びる京橋（きょうばし）。橋の西側は小型船の係留所となっており、その上を阪神高速3号神戸線が通る。「高速道路リニューアルプロジェクト」の工事に伴って高架橋下の海を埋め立て、遊歩道とする計画が立てられている。

◀ 京橋の東側もかつては船溜まりがあったが、1960年代に埋め立てられた。橋の東側たもとには、軍艦奉行であった勝海舟の建言により幕末に設置された神戸海軍操練所の跡碑が立てられている。坂本龍馬が学んだことでも有名。

▼ 工事期間中、京橋に係留している船を引き受けるための新たな船溜まりの整備工事が、ポートターミナル付近の海上で進められている。写真の「深層混合処理船」は、海底の軟弱地盤中にセメントミルクを注入することによって地盤改良を行うための作業船。（2025年3月撮影）

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。

表紙はこれ!



ヒカリゴケ?ヤコウタケ? 実は…

これは、細胞の足場となる基底膜（コラーゲン）を緑色蛍光タンパク質で光らせたマウス胚の皮膚。毛を作る小器官「毛包」が球状になって内部に陥入する様子をとらえた。
画像提供：細胞外環境研究チーム

いきもんタイムズ vol.18
2025 SUMMER
発行日／2025年7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
▼