

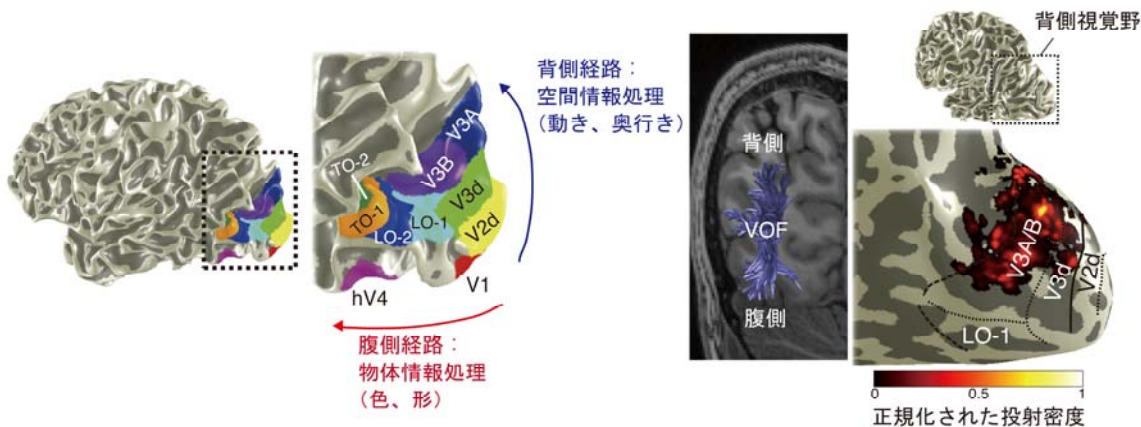
## ヒト脳における白質を介した脳情報通信経路

竹村 浩昌・情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター(CiNet)

日本学術振興会特別研究員(SPD)

ヒトの脳は白質と呼ばれる領域を介した長距離の線維連絡を多く持ちます。白質を通じた線維連絡は、機能的に異なる様々な脳領域どうしの情報伝達に重要であると考えられます。近年の拡散強調MRI法の進展により、白質の線維束をヒト生体脳において同定することが可能となりました。私は白質の組織特性およびネットワーク特性が、ヒト脳における大規模かつ効率の良い情報通信を理解する上で重要であると考えています。

私は拡散強調 MRI を用いて、白質を介した脳領域間の情報伝達経路を同定する研究を行なっています。近年の研究では、大まかに以下のようなことが分かってきました。第一に、空間情報と物体認識情報の統合に関わる情報伝達経路を同定しました(Takemura et al., 2015)。これまでヒトを対象とした視覚研究では、背側の視覚野が動きや奥行きといった空間情報の認識や眼球運動に関わること、腹側の視覚野が色や物体、顔や文字の認識といった形態情報処理に関わることが知られてきました(左図)。一方で、日常生活におけるヒトの視覚処理を理解する上では、空間情報と形態情報がどのように統合されているかを理解することが重要です。それでは、背側視覚野と腹側視覚野はどのように情報伝達を行なっているのでしょうか? 私が行った研究では、健常成人を対象とした fMRI および dMRI 実験を実施することで、背側・腹側の視覚野がどのように連絡しているかを同定しました。結果、Vertical Occipital Fasciculus (VOF)と呼ばれる線維束が V3A/B 野などの空間情報処理に関わる背側領域と、hV4 野をはじめとする物体認識に関わる腹側領域を結合していることが明らかになりました(右図)。



こうした健常成人を対象とした研究に加え、東京慈恵医大をはじめとするグループとの共同研究で、網膜疾患を対象とした研究も行っています(Ogawa, Takemura et al., 2014)。網膜疾患を対象とした研究では、レーバー**遺伝性視神経萎縮症(LHON)**と呼ばれる疾患群において初期の視覚情報伝達経路の変性が起こっている事が明らかになりました。

このような拡散強調 MRI 法の最大の利点は、ヒトの生体脳を非侵襲的に計測できることにあります。今後はこの利点を生かして、同定された情報伝達経路が行動・発達・疾患の経過などどのように関連するかを明らかにしていきたいと考えています。そのためには、脳科学のみならず医学・心理学・情報科学・計算機科学などの様々なアプローチを組み合わせることが重要で、CiNet における研究では様々なバックグラウンドを持つ研究者との連携を進めています。

### 【参考文献】

Takemura, H., et al. (2015) *Cerebral Cortex*. [Epub ahead of print]

Ogawa, S., Takemura, H., et al. (2014) *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **55**, 6976-6986.

## 宇宙塵から探る太陽系原材料物質の形成と変成

瀧川 晶, 京都大学白眉センター/大学院理学研究科, 特定助教

【目的】太陽系前駆(プレソーラー)粒子は、隕石中にまれに存在するサブミクロンから1ミクロン程度の粒子で、太陽系物質と比較して極めて大きな同位体組成異常を示すことから、46億年前に太陽系が形成するより前に、進化末期の恒星周囲で形成した太陽系材料物質の生き残りであると考えられている。本研究では、多種の微小分析手法を組み合わせることで、プレソーラーアルミナ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ )の化学組成・形状・同位体組成・内部構造分析をおこない、また、星間空間での粒子-ガス衝突を模擬したイオン照射実験をおこなうことで、プレソーラー粒子の形成および変成過程を明らかにする。

【方法】始原的隕石中から酸処理により抽出した約260粒子のアルミナ粒子に対して、電界放出形走査電子顕微鏡を用い、粒子形状、表面構造、組成分析、表面結晶構造などを分析した。さらに、260粒子それぞれに対して二次イオン質量分析をおこない、各粒子の酸素同位体比組成を測定し、プレソーラー粒子を同定した。同定したプレソーラーアルミナ粒子に対して集束イオンビーム加工を行い、超薄切片化した上で透過型電子顕微鏡により内部構造を観察した。イオン照射実験は若狭湾エネルギー研究センターおよび北海道大学低温科学研究所でおこなった。単結晶コランダム試料に対し、4-50keVの $\text{He}^+$ 、 $\text{H}^+$ イオンを照射し、透過型電子顕微鏡を用いて構造変化を調べた。

【結果】260粒子のアルミナ粒子からプレソーラー粒子を18粒子同定した。プレソーラーコランダム粒子は、荒れた表面をもつ不規則形状の粒子が大半を占めるが、一部の粒子はファセットや半自形をしていることがわかった [1, 2]。これまでにみつかっていなかった明瞭なファセットをもつプレソーラーコランダム粒子を同定し、この粒子の内部構造分析から、ナノクレター組織および $^{26}\text{Al}$ の放射壊変に伴う $^{26}\text{Mg}$ が濃集している組織を発見した [2]。イオン照射実験から、非晶質化がおこる $\text{H}^+$ および $\text{He}^+$ イオン照射量および非晶質化深さのエネルギー依存性を示した。

【考察】隕石中アルミナ粒子の表面構造および形状の多様性は、結晶質のアルミナ(コランダム)がガスから直接凝縮してできた粒子と、非晶質アルミナとして凝縮して後に結晶化した粒子があることを示唆する。また、表面構造の荒さと結晶性の違いは、星間空間や初期太陽系における宇宙線照射や粒子ガス衝突による変成過程の程度の違いを反映していると考えられる。イオン照射実験から、10keV以下の低エネルギーのイオン照射により、プレソーラー粒子の観察から予想される100nmスケールの構造が形成された可能性を示した。ナノクレターやクラックの一部は星間空間でのガス粒子衝突を反映していると考えられ、天文学による予測を裏付ける結果といえる [3]。またプレソーラー粒子内にみつかった $^{26}\text{Mg}$ 濃集組織は、粒子が進化末期星で凝縮した後、 $^{26}\text{Al}$ の放射壊変で形成した $^{26}\text{Mg}$ が、一時的な加熱過程により濃集したことを示唆し、ダストの星周環境における形成後の変成過程を示した初めての結果である。

【参考文献】 [1] Takigawa et al. 2014 GCA 124 309. [2] Takigawa et al. 2014 LPSC 1465. [3] Jones et al. 1996

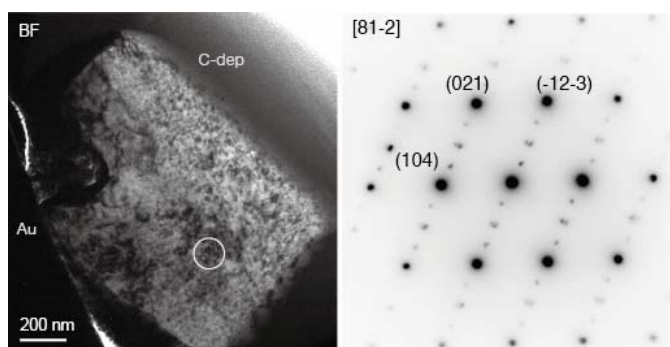


Figure (左)プレソーラーコランダム粒子の明視野TEM像。(右)電子回折パターン。

## 戦後70年とは何か

林英一、大阪経済法科大学、助教

今月は大日本帝国が無条件降伏を受け入れてから70年の節目にあたる。安保法案、安倍談話などによって70年前の戦争の記憶が喚起されるなか、戦争を経験した当事者たちがいなくなろうとしている。あの戦争とは一体何であったのか。そして当時と現在ほどのように断絶／連続しているのか。近年の日本近現代史研究は、背景となる社会の変容に着目する。それによれば、1950年代までの日本社会は基本的には戦前と連続しており、高度経済成長期に大きな断絶が生じたとみる。この点につき、私がこれまで研究してきた残留兵を例に、戦後日本社会における戦争の記憶の変遷に対して若干の考察を加えてみたい。

残留兵が最も脚光を浴びたのは、高度成長が終わる1970年代中葉のことであった。そこには戦後の日本人の価値観が変わった面と、変わらなかった面と両方あったと考えられる。変化は、経済成長と民主主義教育世代の台頭によって起きたものである。当時の新聞報道をみると、グアムから帰還した横井庄一の会見をみて「改めて戦争の残酷さを感じた」、「昔の教育は間違っていた」、「気の毒」といった感想が寄せられ、当時の人々が戦争犠牲者と同一視していたことがわかる。若い世代は戦中と戦後がいかに異なるかを確認する儀式として横井庄一や小野田寛郎の言動に注目していたことが窺い知れる。一方、変化しなかったのは、日本人のアジアに対する帝国意識である。横井や小野田は、「未開」で「野蛮」な原始社会から「豊か」で「文明」の現代にタイムスリップしたタイムトラベラー、あるいは現代のロビンソン・クルーソーのごとく捉えられがゆえに、世間の耳目を集めたといえる。そこに見え隠れするのは、アジアは昔の劣ったままとのイメージである。そのような対アジア認識、帝国意識が継続していたことがある。

その後、残留兵に対するイメージは、「棄民」から「英雄」へと変遷していった。「棄民」という見方は高度成長を経て経済大国となった日本からの視線、そして「英雄」という見方は1990年代以降、アジア解放戦争史観が台頭してくる中で生じたものである。一方、残留した国での受け止め方は様々だが、ベトナム政府は勲章を授与し、インドネシア政府の閣僚が肯定的な発言をするなど、好意的に受け止められているようにみえる。しかしこれは敗戦後、対中貿易が閉ざされた中で、東南アジアに経済進出の活路を求めた日本と、現地の開発独裁政権が相互依存関係にあったことの裏返しである。すなわち、戦後、戦前・戦中のアジア認識のまま経済的再進出した日本企業の水先案内人、通訳として使われた残留兵は、日本の資本によって初期工業化の基礎を確立することを目指した独裁政権にとっても都合のいい存在であったということだ。しかしそうした「友好史観」は、1974年に田中角栄首相がバンコク、ジャカルタを歴訪した際に発生した反日暴動に象徴されるように、根底には日本の自己認識と東南アジアの日本像の乖離を孕んでいたし、現地の民衆の犠牲の上に成り立っていた。

残留兵は戦後アジアで常に民衆の側に立ち、生きてきた。近代的軍隊という国民化の場を経て、どこの国の建国の神話にも収斂し切れない存在となった彼らは、国民の物語がつくられるとき、常にそれからはみ出してしまう人々が同時に発生することを示している。しかし彼らは常に少数派や例外的存在であったわけではない。彼らとて時代や社会から逃れきれなかったのであり、そのことは文明と未開という二分法、西洋中心史観に代表されるあらゆる中心史観の限界を私たちに教えてくれる。

### 【参考文献】

林英一「小野田寛郎と横井庄一—豊かな社会に出現した日本兵—」杉田敦編『シリーズ ひとびとの精神史 第6巻 日本列島改造』岩波書店、2015年刊行予定

## 新たな非造影 MRI 腫瘍診断法の確立を目指して

飯間 麻美

京都大学 白眉センター・医学研究科放射線医学講座（画像診断学・核医学） 特定助教

MRI には多様な撮像方法がありますが、その中でも拡散強調 MRI は水分子の自己拡散(ブラウン運動)運動を画像化したもので、造影剤を使用せずに撮像可能です。この拡散強調 MRI は急性期脳梗塞の診断に有用な技術として、臨床で幅広く使用されてきました。近年、拡散強調 MRI はがんの検出や診断にも役立つことがわかってきました。日本人のおよそ 2 人に 1 人はがんにかかりますが、手術以外にも薬剤や放射線など様々な治療法が開発され、個々の患者に適した有効な治療が選択できるようになりました。最適な治療を選ぶために画像診断から得られる情報は重要であり、がんの治療法を選択する際に有用かつ非侵襲的な画像診断法の開発が必要不可欠です。

生体内においては、水分子の変位は(比較的大きな血管で見られる)大規模なコヒーレント運動と(小血管および微細組織で観察される)微視的スケールでのインコヒーレント運動に分類されます。IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion) イメージングは Le Bihan らにより導入された、拡散強調 MRI で得られる信号に寄与しうるすべての微視的な運動を定量的に評価するための概念です[1]。生体内では、これらの運動は細胞内及び細胞外腔での水分子の拡散、また毛細血管ネットワーク内の血液の微小循環により構成され、ランダムに走行する毛細血管はランダムウォーク(偽拡散)に類似します。IVIM は拡散と偽拡散両方の情報を包含する為、各々の成分を定量化する事が可能です。

また高い拡散強調度で撮影した場合には、生体組織内の拡散は自由でなく多くの障害(特に細胞膜)により制限され信号の分布が曲線を示す(非ガウス性分布)為、解析の際にはこの曲線の程度を考慮に入れる必要があります。IVIM と非ガウス拡散 MRI を解析する事により、造影剤を使用せずに組織内の様々な構造を評価する事が可能となっており、我々は基礎研究と臨床研究においてこれらの有用性を検討しました[2, 3]。

造影剤を用いても純粋な灌流の定量的データは得にくいものの、IVIM と非ガウス拡散 MRI により今まで定性的評価に留まっていた腫瘍内部の灌流係数を定量的且つ非侵襲的に評価できるだけでなく、腫瘍の不均一性や悪性度の評価、治療効果判定にも役立つ可能性が高まり、この技術の開発を通じさらなる臨床応用につなげていきたいと考えています。

1. Le Bihan, D., et al., *Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging*. Radiology, 1988. 168(2): p. 497-505.
2. Iima, M., et al., *Characterization of Glioma Microcirculation and Tissue Features Using Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging in a Rat Brain Model*. Investigative Radiology, 2014. 49(7): p. 485-490.
3. Iima, M., et al., *Quantitative Non-Gaussian Diffusion and Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging: Differentiation of Malignant and Benign Breast Lesions*. Investigative Radiology, 2015. 50(4): p. 205-211.

## 大規模タンパク質間相互作用予測による EGFR 系解析

大上 雅史 (東京工業大学 大学院情報理工学研究科 計算工学専攻 助教)

タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) ネットワークの解明は生命の理解における中心的課題の1つである。タンパク質機能の本質的理解には3次元構造の考察が不可欠であり、現在までに10万余件の構造情報が公共データベース (PDB) に蓄積されている。しかし、従来の PPI ネットワーク予測研究においてはこれらの立体構造情報は充分には活用されていなかった。本研究は、タンパク質立体構造情報を充分に活用した PPI ネットワーク予測手法を開発し、システム生物学的な大規模解析に応用するものである。

本研究の目的は、形状相補性等に基づく網羅的タンパク質ドッキングを大規模に実行し、ドッキング結果のプロファイルを解析することにより、ターゲットタンパク質間の PPI ネットワークを推定することである。これまで計算時間の問題から現実的には取り組まれてこなかった、構造情報に基づく *de novo* ドッキング計算による PPI ネットワーク推定を初めて可能にすることにより、疾患メカニズムの解明や創薬ターゲットの同定などの応用に資する、新規 PPI の発見を目指す。

本発表では、非小細胞肺癌関連の PPI 発見を目標に、ヒト上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) を中心とするシグナル伝達パスウェイと、肺癌薬ゲフィチニブによる発現変動遺伝子を対象とした *in silico* 解析を紹介する。

まず、これらのパスウェイと遺伝子に対応するタンパク質立体構造情報を PDB より取得するため、既に知られている EGFR 系のタンパク質リストを公共データベースである KEGG (<http://www.genome.jp/kegg>) の map05223 パスウェイより取得した。またゲフィチニブによる発現変動遺伝子リストは、東京大学医科学研究所の宮野研究室より提供頂いた[1]。結果、EGFR 系上のタンパク質構造を 497 件、ゲフィチニブ関連タンパク質構造を 1424 件取得した。これら計 1921 件のタンパク質構造情報に対し、我々が開発した網羅的 PPI 予測システム「MEGADOCK」[2][3] による 3,690,241 件の *de novo* ドッキングを実施した。さらにポストドッキング解析と PPI 評価を行い、high confidence となるパラメータを用いて識別を行った。これらの予測結果を配列情報と Uniprot データベースを用いて縮約したところ、既知の PPI データベースに相互作用報告のないタンパク質ペアは 35 ペア発見された。

さらに、遺伝子発現ネットワーク推定ソフトウェアである「SIGN」[4]を用いて推定されたがん関連遺伝子ネットワークデータベース TCNG から 256 件の遺伝子ネットワークを取得し、既知のヒト PPI と遺伝子ネットワーク上の距離の統計を調査した。その結果、PPI の知られているタンパク質ペアの遺伝子は、TCNG ネットワーク上で距離が 1~3 と近いところに偏在することが示された (図 1)。この結果を用い、MEGADOCK で予測された PPI 候補タンパク質ペア 35 件から、TCNG 上で近距離に位置するペア 11 件を生化学実験対象として絞り込んだ。これらのうち、創薬ターゲットとなり得るタンパク質から順に、7 件を表面プラズモン共鳴法実験による実験対象とした。実験の結果、7 件中 6 件については解離定数  $K_D$  の値を決定することができ、3 件は  $K_D < 50$  nM となる PPI であることが示された。

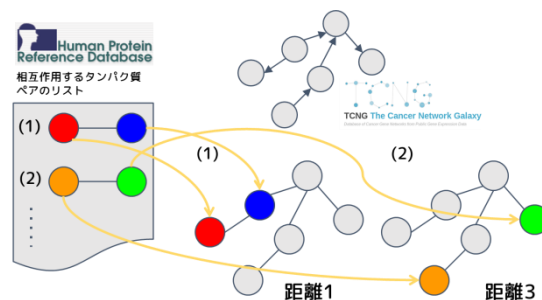


図 1 既知 PPI の TCNG 上での距離

[1] Yamaguchi M, Yamaguchi R, Nakata A, et al. *PLoS ONE*, 7(9), e43923, 2012.

[2] Ohue M, Matsuzaki Y, Uchikoga N, et al. *Protein Pept Lett*, 21(8), 2014.

[3] Ohue M, Shimoda T, Suzuki S, et al. *Bioinformatics*, 30(22), 2014.

[4] Tamada Y, Yamaguchi R, Imoto S, et al. *Bioinformatics*, 27(8), 2011.

## 緑茶ポリフェノールの抗がん作用

熊添 基文

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門、日本学術振興会特別研究員 (PD)

### 【目的】

膵臓がんは極めて予後不良であり、再発率は90%と非常に高い。一方、近年の報告からがん細胞の中でも「がん幹細胞」という少数の細胞集団が抗がん剤治療後も生き残り、再発の原因となっていることが明らかになった (*Nat. Rev. Clin. Oncol.* **6**, 580-586 (2009))。これらのことから、がん幹細胞に有効な治療法を開発することができれば、がんの根治に繋がると考えられる。当研究室ではこれまでに、緑茶ポリフェノール的一种である Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) ががん細胞に異常高発現する細胞膜タンパク質 67 kDa Laminin Receptor (67LR)への結合後、がん細胞特異的に奇妙な細胞致死経路を活性化することで細胞致死作用を発揮することを明らかにしている (*J. Clin. Invest.* **123**, 787-799 (2013))。そこで、本研究では EGCG をベースとしたがん幹細胞に有効な治療戦略の確立を試みた。

### 【方法】

Panc-1 細胞株を右背部に皮下移植したヌードマウスに EGCG 及び酵素 X 阻害剤を投与し、腫瘍成長に対する影響を検討した。続いて、EGCG と酵素 X 阻害剤ががん幹細胞の機能を阻害する機構を明らかにするために、Panc-1 細胞を用いて DNA マイクロアレイ解析を行った。さらに、遺伝子 A ノックダウン細胞をヌードマウスに移植し、遺伝子 A の腫瘍形成能や転移能における役割を評価した。

### 【結果及び考察】

Panc-1 細胞移植モデルにおいて、EGCG + 酵素 X 阻害剤投与群では腫瘍が顕著に縮退し、Gemcitabine 投与群と比べても有意な腫瘍成長阻害作用を示した。また、当該併用は顕著な転移抑制作用を示した。さらに、DNA マイクロアレイ解析の結果、EGCG + 酵素 X 阻害剤投与により遺伝子 A の発現レベルが低下することが示唆された。実際に、EGCG と酵素 X 阻害剤の併用により遺伝子 A の発現は低下した。また、遺伝子 A をノックダウンすると転移能をはじめとするがん幹細胞性の多くは著しく阻害された。膵臓がん患者に関するマイクロアレイデータベースを解析した結果、遺伝子 A の活性が高いと思われる膵臓がん患者では予後が不良であることが明らかになった。これらの結果から、遺伝子 A ががん幹細胞において重要な遺伝子であることが示唆された。また、ノックアウトマウスに基づく研究から、遺伝子 A ノックアウトは生存期間に影響をしないこと、さらに重篤な障害を示さないことが報告されているため、遺伝子 A 自体が膵臓がん幹細胞に対する新規の標的となることが期待される。

### 【参考文献】

Sergeant, G., Vankelecom, H., Gremeaux, L. & Topal, B. Role of cancer stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **6**, 580-586, (2009).

Kumazoe, M. et al. 67-kDa laminin receptor increases cGMP to induce cancer-selective apoptosis. *J. Clin. Invest.* **123**, 787-799 (2013).

## 粘性解理論と均質化

浜向 直 (HAMAMUKI Nao) 北海道大学 大学院理学研究院数学部門 助教

【研究の動機—形態変動の数学—】時間の経過に伴い、「形」や「二つのものの境目」がどのように動くかを調べることは、現実世界の様々な現象を予測・理解する上で重要です。その動きの変化率が分かっているとき、形の動きは時間変数と空間変数を含む**偏微分方程式**で記述されます。そこで形の動きを捉えるには、この偏微分方程式の初期値問題を解く（解を見つける）こととなります。しかし、図形の「角」のような特異点の発生が予想される現象に対しては、従来の微分や解の概念では方程式を解くことができません。特異点を伴っても形の動きが追跡できるよう、それらの概念を見直す必要があります。

【研究手法—粘性解理論—】粘性解は、Crandall と Lions によって 1980 年代初めに導入された、微分方程式の一般化された解の概念です ([1]は利用者の手引き)。劣微分や優微分と呼ばれる、一般化された微分概念を用いて解が定義され、「角」のある形の動きを記述する様々な非線形偏微分方程式に対して適切であることが知られています。これまでこの粘性解理論を用いて、解の一意性や存在性、また解の漸近挙動を、ハミルトン・ヤコビ方程式や曲率流方程式などの方程式に対して研究してきました。

【研究成果[2]—均質化問題—】ハミルトン・ヤコビ方程式の特異極限問題を考えます。方程式は、

$$\partial_t u^\varepsilon(x, t) + H\left(\frac{x}{\varepsilon}, \nabla u^\varepsilon(x, t)\right) = 0$$

の形で、ハミルトニアンである  $H$  はその第 1 変数について周期的、 $\varepsilon$  は正の定数とします。また  $\partial_t u^\varepsilon$  と  $\nabla u^\varepsilon = (\partial_{x_1} u^\varepsilon, \dots, \partial_{x_n} u^\varepsilon)$  でそれぞれ、時間変数  $t$  と空間変数  $x$  に関する微分を表しています。この粘性解  $u^\varepsilon$  の  $\varepsilon \rightarrow 0$  としたときの挙動を考える問題は**均質化問題**と呼ばれ、周期的な微細構造を持つ現象を理解する手法として知られます。従来、ハミルトニアンが**強圧性**と呼ばれる性質を満たす場合は、均質化が起きる、つまり  $u^\varepsilon$  がある関数  $u$  に収束することが知られていました[3]。この極限  $u$  は、**実効ハミルトニアン**をもつ方程式の解で与えられます。均質化問題では、対応するセル問題（または加法的固有値問題）と呼ばれる時間変数を含まない偏微分方程式が重要な役割を持ち、実効ハミルトニアンはそのセル問題の固有値として定義されます。

本研究では、従来は扱えなかった非強圧的なハミルトニアンに対する均質化を考察しました。ハミルトニアンが非強圧的なときはセル問題が解をもつとは限らないため、これまでの方法では実効ハミルトニアンが定義できません。そこで一般化された実効ハミルトニアンの概念を、近似方程式を考えることで導入し、これを用いてセル問題の可解性を特徴付け、さらに均質化が起きるための十分条件をいくつか与えました。一方、ある条件下では、解  $u^\varepsilon$  は  $\varepsilon \rightarrow 0$  としたとき激しく振動し、均質化が起きないことも示しました。これはハミルトニアンが強圧的な場合とは本質的に異なる結果を与えます。

【参考文献】 [1] M. G. Crandall, H. Ishii, P.-L. Lions, User's guide to viscosity solutions of second order partial differential equations, Bull. Amer. Math. Soc. (N.S.) 27 (1992), 1-67.

[2] N. Hamamuki, A. Nakayasu, T. Namba, On cell problems for Hamilton-Jacobi equations with non-coercive Hamiltonians and its application to homogenization problems, to appear in J. Differential Equations.

[3] P.-L. Lions, G. Papanicolaou, S. R. S. Varadhan, Homogenization of Hamilton-Jacobi equations, preprint.

# 分子内スピロ環化平衡に基づく超解像蛍光イメージングプローブの創製

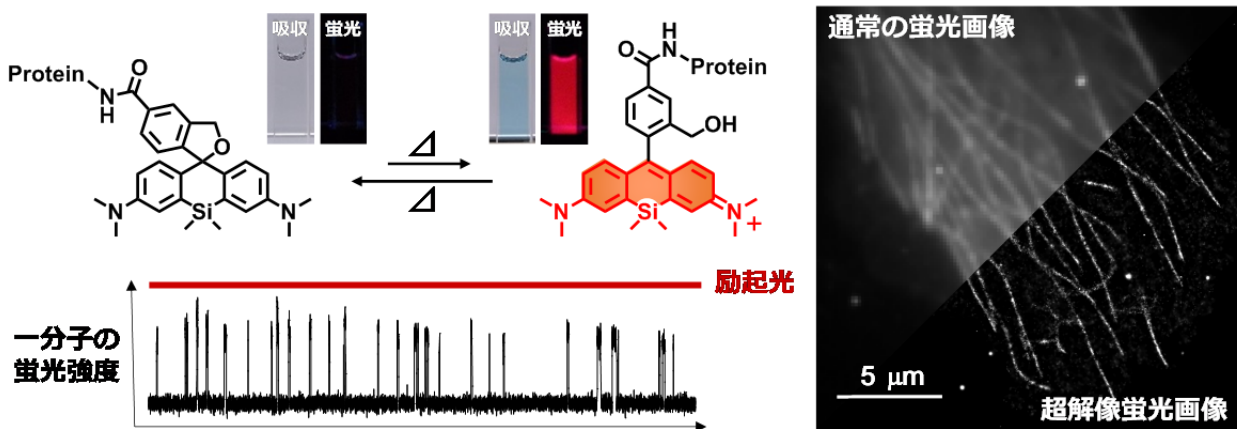
宇野 真之介、東京大学薬学系研究科、日本学術振興会特別研究員 (PD)

【背景・目的】細胞を「生きた状態のまま」直接観察することができる蛍光イメージング法は細胞生物学研究には欠かせない手法の一つである。しかし、蛍光という光を用いる蛍光イメージング法には、「回折限界」と呼ばれる物理的な空間分解能の限界（約 200 nm）が存在し、細胞内の微細な構造を観測する不十分であった。この回折限界を突破した超解像イメージング法は、昨年ノーベル化学賞を受賞したように、生命現象の理解を大きく進展させると期待されている。超解像蛍光イメージング法は多様な手法が開発されているが、各手法にはこれまでの蛍光イメージング法に比べて様々な制約があり、特に生細胞への応用には更なる改良が求められているのが現状である。本研究では、有機光化学の観点から自発的に明滅する蛍光色素を設計、開発することによって、従来法の課題を克服する超解像イメージング法を提案する。

【方法・結果】当研究室では、分子内求核基を有するローダミン誘導体が、pH に応じて無色・無蛍光の開環体と吸収・蛍光を示す開環体の構造をから成る分子内スピロ環化平衡を示すことを明らかにしてきた。本研究では、この平衡定数及び熱的な閉環速度を最適化することによって、任意の時間においてごく僅かな分子のみが蛍光を発し、数カメラフレームの間蛍光を発した後再び無蛍光状態へと変化するという自発的に明滅する蛍光色素 HMSiR を開発した。具体的には、HMSiR は pH7.4 において約 1 % 程度が同時に開環体構造で存在し、それぞれの開環体は数 100 ms 経過後、熱的に閉環体構造に戻る性質を有する。一分子イメージングの結果、一般的な蛍光色素が不可逆的に褪色してしまうのに対して、HMSiR が添加物やレーザー強度に依らず繰り返し明滅することが示された。HMSiR を用いて (1) 直径約 500nm のプラスミド DNA 上に重合した RecA フィラメントの超解像蛍光イメージング (2) スピニングディスク共焦点レーザー顕微鏡を用いた細胞診部に位置する核膜孔の超解像蛍光イメージング (3) 生細胞の微小管の 1 時間にわたるタイムラプス超解像蛍光イメージングに成功した。このように、ローダミンの分子内スピロ環化平衡を利用することで、自発的な蛍光の明滅を示す超解像蛍光イメージングプローブの開発とその設計指針の確立に成功した。

## ■ 分子内スピロ環化平衡に基づき自発的に明滅する蛍光色素

## ■ 生きた細胞の超解像蛍光イメージング



【参考文献】 S. Uno, et al. *Nat. Chem.* 6, 681-689 (2014).



# 膜タンパク質 YidC によるタンパク質膜組み込み機構の構造基盤の解明

熊崎 薫、東京大学理学系研究科生物化学専攻、博士課程

## 【背景・目的】

細胞膜には多種多様なタンパク質が埋め込まれ、生命の維持に不可欠な役割を担っている。これらのタンパク質は、「タンパク質膜組み込み装置」と呼ばれるユニークな機能をもつタンパク質によって細胞膜へと組み込まれる。YidC は、このタンパク質膜組み込み装置として働く数少ないタンパク質の一つであり、細菌の生育に必須である。しかしながら、YidC の詳細な立体構造は報告されておらず、これまでの研究からは YidC がどのようなメカニズムで機能しているかは不明であった。そこで本研究では、YidC の立体構造を X 線結晶構造解析<sup>(注1)</sup>により明らかにし、構造情報に基づいた機能解析を行うことで、YidC の分子メカニズムを解明することを目指した。

## 【方法】

YidC を大腸菌に発現させ精製することで、高純度の YidC を調製し、結晶化した。大型放射光施設 SPring-8<sup>(注2)</sup>において、得られた結晶から X 線回折データを収集し、YidC の立体構造を決定した。

## 【結果・考察】

YidC の立体構造から、YidC が分子内部に大きな溝をもつことが明らかとなった(図)。この溝は親水的な(水と混ざりやすい)性質を持っており、細胞内側と細胞膜側に向かって開いていた。このことから、YidC が分子内部の溝によって、疎水的な(水と混ざりにくい)細胞膜の中に親水的な環境を作り出していることが示唆された。この溝が YidC の機能に重要であるのではないかと考え、次に、YidC が基質タンパク質とどこで相互作用しているかを調べるため、クロスリンク実験<sup>(注3)</sup>を行った。その結果、分子内部の溝の内側と基質タンパク質のクロスリンクが検出され、YidC が溝を介して基質タンパク質と相互作用することが明らかとなった。本研究で明らかになった立体構造とクロスリンク実験の結果から、YidC が、分子内部の溝を介した相互作用によって基質タンパク質を細胞膜の内部に引き込みタンパク質を細胞膜へと組み込むという、これまでに知られているどのタンパク質とも異なった、新しいメカニズムをもつタンパク質であることが明らかとなった。

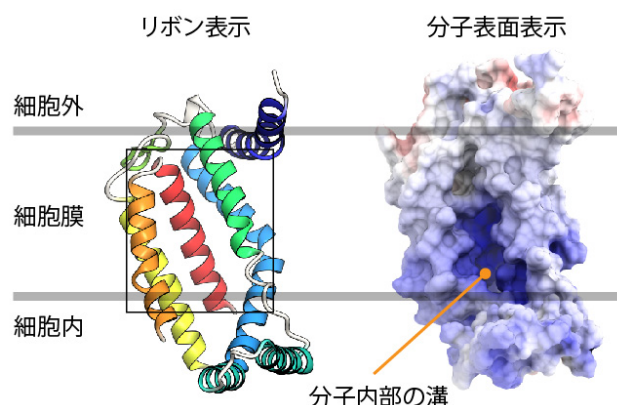


図 YidC の立体構造のリボン表示(左)と分子表面表示(右)。

## 【研究の意義・今後の展望】

YidC が細菌の生育に必須であり、また、新しい分子メカニズムをもったタンパク質であることから、得られた複合体の構造情報は、YidC の働きを阻害するという全く新しい作用機序をもつ抗生物質の開発の基盤となる可能性がある。

## 【用語解説】

### 注1 X 線結晶構造解析

目的分子の結晶に X 線を照射し、その回折データを解析することで、目的分子の詳細な立体構造を決定できる手法。

### 注2 SPring-8

兵庫県にある世界最大級の放射光施設。非常に強力な X 線を利用した実験を行うことができる。

### 注3 クロスリンク実験

タンパク質を架橋させることでタンパク質間の相互作用を検出する手法。

## 【参考文献】

**Kumazaki, K.** et al. *Nature* 509, 516–520 (2014).

## ポリネシアの伝統農業と植物利用—ルルツ島を事例に

京都大学白眉センター/東南アジア研究所 特定助教 西本希呼

本発表では、ポリネシアで発達している航海技術、その土地固有の植物や資源を利用した伝統農業についてルルツ島を事例に取り上げて検討する。主に、(1)太陰暦と伝統的農業法、(2)植物の薬用利用を取り上げる。

発表者は2011年から断続的に、仏領ポリネシア・オーストラル諸島ルルツ島（地図1の赤丸地点）にて、言語調査及び植物利用に関する調査を行っている。雨季（12月—3月）と乾季（4月—11月）があり（グラフ1）、寒暖の差が激しいが肥沃な土地に恵まれ、生物多様性は非常に高く、島のみで自給自足が可能である。在来植物を利用して生活用品や薬を作り生活している（例：写真1）。離島であるため、日用品は非常に高く、病院や薬局はないため、自然環境資源の生活への応用は欠かせない。この島では、月の満ち欠け、風向、潮の満ちかけに沿って植物を栽培するという独自の農耕技術が伝統知識として残っている。この伝統農法に従わなければ野菜・果物が豊作にならないと現地では言われており、一つの家庭ではなく島全体に共有されている伝統知識である。

研究協力者は「後天性免疫不全症候群（HIV ウイルス感染症）以外の薬ならこの島の植物を使って薬を作ることが可能だ」と証言する。西洋医学を基礎とした薬は、タヒチ島から入手可能だが、急病時や、薬を飲めない乳幼児が風邪や病気になった際も、庭や山で採集した植物で薬を作り対応している。2015年12月発表者の滞在時は、偶然、蚊媒介感染症のチクングニア熱がタヒチ島やルルツ島に上陸した直後であった。チクングニア熱感染時においても、極力現地の伝統医療知識で対応していた。

本発表では、このような植物利用を通じたルルツ島の自然知識を紹介し、オセアニア諸地域の人と言語の移動と拡散について考察する。

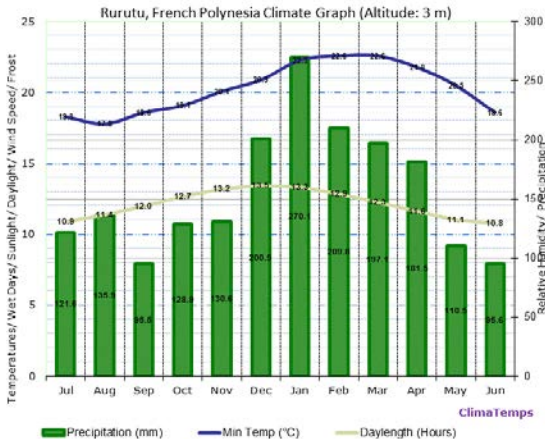
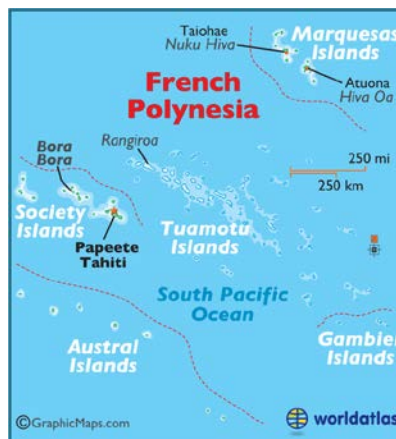


表1 ルルツ島の気候



地図1 仏領ポリネシア



写真1 松の木を利用した、のどの痛みを軽減する薬 (Teri'i 家の協力による)

図表引用元 <http://www.rurutu.climatemps.com/graph.php>  
<http://www.rurutu.climatemps.com/graph.php>

# コウモリゲノムに内在するボルナウイルス由来遺伝子配列の解析

堀江真行、鹿児島大学共同獣医学部、特任助教

## 【研究の背景】

真核生物は進化の過程において、ウイルスから遺伝子配列を獲得したことが知られている。この過程をウイルスの「内在化」と呼び、内在化したウイルス由来の遺伝子配列を内在性ウイルス様エレメントと呼ぶ。我々は近年、ボルナウイルス<sup>1</sup>に由来する遺伝子配列が、ヒトを含む様々な真核生物ゲノムに存在することを発見し、内在性ボルナウイルス様 (**Endogenous bornavirus-like: EBL**) 配列と名づけた<sup>2</sup>。EBL配列の発見後、我々はなぜ生物がボルナウイルスの遺伝子を取り込んだのかを研究している。一例のEBL配列のみ、宿主細胞内で抗ウイルス作用を持つことが明らかになった<sup>3</sup>ものの、大部分のEBL配列の生物学的意義は依然として不明である。本研究では、ボルナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼ (**RNA-dependent RNA polymerase: RdRp**)<sup>4</sup>をコードするL遺伝子に由来するEBLL配列に着目し、その生物学的機能の解析を試みた。

## 【結果と考察】

真核生物ゲノムに存在するEBLL配列に関して、スクリーニングを行った結果、*Eptesicus fuscus* というコウモリのゲノムに、ボルナウイルスのL遺伝子と同じ大きさ (約5100塩基) のタンパク質をコードし得るオープンリーディングフレーム (ORF) を持つEBLL配列が存在することを明らかに、eEBLL-1と名づけた。さらに遺伝的に近縁なコウモリゲノムの進化的解析および生物学的な解析を行った結果、以下の結果を得た。

1. eEBLL-1は1180年前以上に内在化した。
2. eEBLL-1がコウモリ細胞においてRdRpとして機能することが強く示唆された。

RdRpはRNAからRNAをコピーする酵素であり、哺乳動物はRdRpを持っていない。一方で、植物、酵母などはRdRpをコードしており、抗ウイルスあるいは遺伝子発現調整に重要なタンパク質であると報告されている。eEBLL-1がRdRp活性を持ちうることから、*Eptesicus* コウモリは他の哺乳動物とは異なる特殊な細胞機能を持ち得ることが考えられた。

## 【注釈】

- <sup>1</sup>ボルナウイルスは哺乳類・鳥類などの神経に感染し、様々な疾病を起こすウイルスである。
- <sup>2</sup>参考文献: Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. [Horie M](#), Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM, Tomonaga K. **Nature**. 463:84-7. (2010).
- <sup>3</sup>参考文献: Inhibition of Borna disease virus replication by an endogenous bornavirus-like element in the ground squirrel genome. Fujino K, [Horie M](#), Honda T, Merriman DK, Tomonaga K. **PNAS**. 111:13175-80. (2014).
- <sup>4</sup>RNAを鋳型としてRNAのコピーを合成する酵素。

# 非線形光学波長変換によるテラヘルツ波の高出力発生および高感度検出

瀧田 佑馬、理化学研究所 光量子工学研究領域 テラヘルツ光研究グループ  
テラヘルツ光源研究チーム、基礎科学特別研究員

## 【背景と目的】

青色 LED や超解像度蛍光顕微鏡の発明（2014 年ノーベル物理学賞と化学賞）に代表されるように、光・レーザー技術は 21 世紀に無くてはならない存在である。ひとたび新しい光源が開発されると画期的な計測手法が提案され、未発見の現象が観測される。その結果、新しい科学・産業が誕生する。この連鎖は、光波の最長波長帯であるテラヘルツ波領域においても同様である。

テラヘルツ波とは、一般的に 0.1-10 THz ( $1 \text{ THz} = 1 \times 10^{12} \text{ Hz}$ ) の周波数領域の電磁波を指す (図 1)。このテラヘルツ波は、光波の取り扱い易さと電波の透過性の両者のユニークな特性を併せ持つことから、例えば空港でのセキュリティ検査や次世代の近距離無線通信など、多岐にわたる分野への応用が期待されている。これらの多様なテラヘルツ波応用を実現するためには、要素技術であるテラヘルツ波の光源および検出器の高性能化が急務である。本研究では、レーザー光の非線形光学波長変換を駆使することで、広帯域にわたって連続的に周波数可変なテラヘルツ波の高出力発生および高感度検出技術の開発とその応用に取り組んでいる。

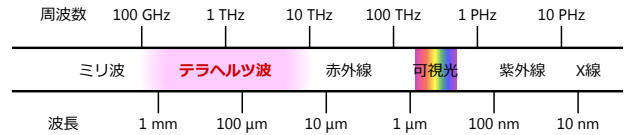


図 1 電磁波の周波数（波長）に対応する呼称

## 【実験方法と結果】

ニオブ酸リチウム ( $\text{MgO}:\text{LiNbO}_3$ ) 結晶を用いたパラメトリック波長変換において、低損失な光学結合方式を導入することにより、高効率で動作するテラヘルツ波パラメトリック発生および検出に成功した。マイクロチップレーザーからのサブナノ秒光パルスで  $\text{MgO}:\text{LiNbO}_3$  結晶を強励起した結果、1-3 THz 領域においてピークパワーが 1 kW 以上に達する高出力なテラヘルツ波発生を達成した (図 2)。この高出力光源では、発生させるテラヘルツ波の周波数を連続的に掃引することにより、様々なサンプルの精密分光が可能である (図 3)。また、別の  $\text{MgO}:\text{LiNbO}_3$  結晶を用いてテラヘルツ波を光波へ波長変換し、検出技術の成熟した光波領域の検出器を利用することで、70 dB 以上のダイナミックレンジを有する高感度なテラヘルツ波検出も実現している。現在、さらなる高出力化および高感度化を進めている。



図 2 高出力テラヘルツ波光源

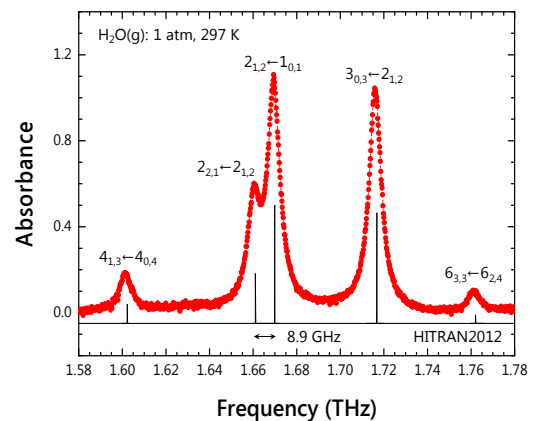


図 3 テラヘルツ波による精密分光例

## 【発表リスト】

Y. Takida *et al.*, Nonlinear Optics, Tu1B.4 (2015).

Y. Takida *et al.*, CLEO:2015, SM1H.2 (2015).

## Status of Ion Engine System of HAYABUSA2

月崎 竜童

宇宙航空研究開発機構 宇宙科学研究所 助教

**【背景】** マイクロ波放電式イオンエンジン  $\mu 10$  は小惑星探査機「はやぶさ」の宇宙運用を通じて 4 機累計 4 万時間の宇宙実績を達成し、後継機の「はやぶさ 2」や、国際衛星市場への投入も予定されている。 $\mu 10$  の今後の活用が期待されるが、その推力は他国の同クラスと比べても低く、重量が増加した「はやぶさ 2」には不足している。**既に宇宙実績を獲得している基本設計を崩さずに**、内部のプラズマ生成とイオン加速の改良を行い、推力を増強する必要に迫られた。光ファイバを活用した新たな測定系を実現し、知見に基づき、イオンエンジンは 25% 以上の推力増強に成功した。(以上までが育志賞) 現在はさらに性能向上を進め、従来比で約 40% の性能向上に成功した。表 1 に結果を示す。

表 1 マイクロ波放電式イオンエンジン  $\mu 10$  の推力増強結果

	はやぶさ	はやぶさ 2/ポストはやぶさ 2
消費電力, W	350	410/440
推力, mN	8.0	10.1/11.1
ビーム電流, mA	135	170/187
比推力, sec	3200	3160/3060
推進効率, %	36	40/38

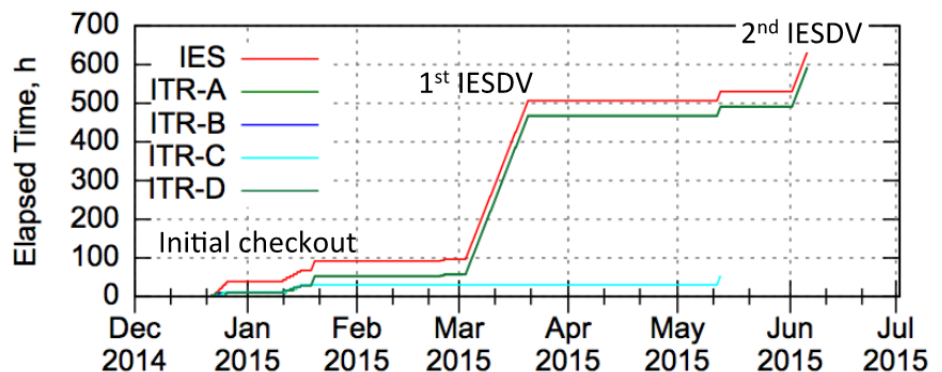
### 【目的】

実験室モデルで得られた成果を、フライトモデルとして昇華させ、はやぶさ 2 のメインエンジンとして小惑星・地球間往復航行を実現させる。C 型小惑星を地球に持ち帰り、太陽系の進化の過程を明らかにする。

### 【方法】

2014 年 12 月の打ち上げに向けて、前例のない超短期間で「はやぶさ 2」を完成させる。イオンエンジンサブシステム性能試験、振動試験、熱真空試験、総合システム試験など一連試験を実施し、フライトモデルとして認定を受ける。種子島宇宙センターより、HIIA ロケットで惑星間軌道に投入し、小惑星往復航行を実施する。イオンエンジンの性能評価は、イオンエンジンのテレメトリデータと、探査機が通信バンドのドップラーシフトにより増速量を測定し、評価する。

**【結果と今後の予定】** 完成した、はやぶさ 2 (左) と累積運転時間を下記に示す。詳細な結果は聞きに来てください。



通常の半分以下となる 2 年余で「はやぶさ 2」の開発を実施した。開発完了審査会を経て、2014 年 12 月 3 日日本時間午後 1 時 22 分に種子島宇宙センターより惑星間軌道に向けて打ち上げられた。クリティカルフェーズを経て、2015 年 3 月をもって定常運用に移行し、現時点で 1000 時間を超える運転を実施した。宇宙で確認された推進性能と地上試験との差は 1% 未満であり、高い精度で性能が改善されたことが確認された。今後の予定を下記に示す。

- 2015 年 12 月実施予定の地球スイングバイに向けて、イオンエンジンによる精密軌道修正を実施する。
- 2018 年に小惑星 1999ju3 に到着し、18 ヶ月に渡り科学観測を実施する。その間、3 度にわたる小惑星ランデブーを行い、試料を 100 mg 以上採取する。
- 2020 年末に、地球帰還予定。

## 2型糖尿病発症予測・スクリーニング手法の構築を目指した臨床疫学的検討

平安座 依子、新潟大学大学院医歯学総合研究科、日本学術振興会特別研究員 (PD)

【背景と目的】糖尿病患者数は世界的に増加し続けており、その発症高リスク者を効率的に見出して、早期介入により糖尿病を予防することの重要性は一層高まっている。しかし、日本人において最適な2型糖尿病発症予測やスクリーニング法はこれまで確立されていない。また、糖尿病発症の新たな予知因子を究明することは、人種を問わず重要な課題である。そこで、過去に蓄積された既存の健康診査や人間ドックの臨床データを最大限に活用して「Toranomom Hospital Health Management Center Study (TOPICS)」「Niigata Wellness Study (NIWELLS)」の臨床疫学研究プロジェクトを立ち上げ、日本人2型糖尿病発症予防に貢献する科学的エビデンスの構築を目指した一連のコホート研究を実施した。

【方法】対象者は、虎の門病院健康管理センター・新潟県労働衛生医学協会の健康診査・人間ドック受診者である。各種臨床検査指標や、生活習慣・家族歴・疾病の既往歴などのデータを用いて、[研究①]異なる血糖指標を組み合わせた糖尿病発症予測、[研究②]糖尿病スクリーニング・リスクスコアの開発とその妥当性・有用性の検討、[研究③]2型糖尿病の発症予測指標や関連因子の探索、について検討した。

【結果】米国糖尿病学会2010年基準によるPre-diabetesの臨床的意義を検討した結果、空腹時血糖異常100–125 mg/dLとヘモグロビンA1c (HbA1c) 5.7–6.4%のどちらか片方のみ高い場合の糖尿病発症リスクは同程度の高値を示し、両方とも高い場合の発症リスクは、両方とも低い人と比べて約32倍と極めて上昇することを報告した。糖尿病発症者のHbA1c値の長期変化を評価した結果では、発症10年前から5.6%よりも高値を示し、長期間かけて徐々に上昇した後、発症1年前にHbA1c 5.9%に達した。そして、発症1年前から0.3%上昇して診断に至った。糖尿病治療歴が無い者において、HbA1c 5.9%以上はインスリン抵抗性やインスリン分泌能低下と関連し、HbA1cが軽度高値でもインスリン分泌能低下と関連していた。これらの結果を踏まえ、将来の2型糖尿病予測リスクスコアを開発した。開発されたリスクスコアは、喫煙、肥満、糖尿病家族歴、血糖、HbA1cの5項目で構成され、感度・特異度ともに約80%と極めて高い予測特に精度を有した。研究③では、正常範囲内の血清カリウム低値、軽度の肺機能低下が2型糖尿病リスク因子であることを日本人において見出した。明らかな代謝異常がなくても肥満者では糖尿病リスクが上昇することや、その背景因子として脂肪肝が関与する可能性を示した。2型糖尿病リスクと関連する生活習慣を検討した結果では、飲酒頻度とは無関係に1回飲酒量が多い習慣は、その発症リスクを有意に増加させた。自己申告によるストレス兆候や、短時間睡眠もリスク因子であった。

【考察】本プロジェクトで得られた結果は、2型糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防に関わる有意義な見解であると世界的に高く評価されてきた。今後、栄養摂取状況や身体活動状況の詳細なデータを収集し、さらに遺伝的素因を含めて解析することにより、個別化予防介入プログラム構築可能性について検討を進めたい。さらに、医療レセプト情報なども総合的に活用し、最適な2型糖尿病スクリーニング戦略の構築とその有効性について、費用対効果を含めて検討する必要があると思われる。

【参考文献】 Heianza Y, *et al.* Lancet. 378:147-155, 2011. Heianza Y, *et al.* Diabetes Care. 35:1050-1052, 2012. Heianza Y, *et al.* Diabet Med. 29:1285-1290, 2012. Heianza Y, *et al.* Diabetologia. 55:3213-3223, 2012. Heianza Y, *et al.* Diabetologia. 54:762-766, 2011. Heianza Y, *et al.* Mayo Clin Proc. 87:853-861, 2012. Heianza Y, *et al.* Diabet Med. 32:665-672, 2015. Heianza Y, *et al.* Obesity (Silver Spring). 22:2420-2425, 2014. Heianza Y, *et al.* J Clin Endocrinol Metab. 99:2952-2960, 2014. Heianza Y, *et al.* J Diabetes Investig. 6:236-241, 2015. Heianza Y, *et al.* Diabet Med. 31:1363-1367, 2014. Heianza Y, *et al.* Am J Clin Nutr. 97:561-568, 2013.

## 昆虫における能動的な情報選択システムの解明

向井 裕美 (国立研究開発法人森林総合研究所, 日本学術振興会特別研究員 (PD))

生物は、自然界に存在する情報をどのように利用し、自らの行動を決定するのだろうか。多様な情報は、それぞれの性質に適した**感覚**で受容され、生物の行動を規定している。長い進化の歴史を経て、生物は、現在の巧妙な感覚受容システムを獲得した。その仕組みや進化プロセスを明らかにすることで、生物の意思決定システムの原理を知り、彼らの感じる世界を垣間見ることができるかもしれない。

**動物のコミュニケーション**は、シグナル（信号）と呼ばれる情報刺激を個体間でやり取りすることで成立する。シグナルを正確に受信し、発信するためには、洗練された感覚受容システムの構築が必須である。私は、**昆虫**をモデルとして、そのシンプルな行動応答と神経生理メカニズムから、生物の巧みな情報利用戦略の解明を目指している。

### これまでの研究

#### 親-胚間におけるコミュニケーション機構の進化プロセスの解明

雌親が卵を保護するフタバシツチカメムシでは、極めて斉一な孵化がみられる。雌親は、全身を揺することで発生させた振動シグナルを胚（卵のなかの子）に与え、孵化を促す。自然界において、胚は、捕食者などの様々な危険を振動により感知し、孵化を早める仕組みを備えている。このことから、本種の親-胚間コミュニケーションは、雌親が胚の環境由来の振動受容システムに便乗したシグナルを与えて、胚の孵化を操作する、というプロセスを経て進化した可能性が高い。



振動開始▶

開始10分後▶

開始15分後▶

開始30分後▶

開始60分後▶

### これからの研究

#### 可塑的な複数感覚の利用：能動的な情報選択システムの解明

動物は、不安定な環境条件にも頻繁に遭遇する。そのため多くの動物は、多彩な感覚により環境や対象を同時並列的に知覚し、より確度の高い情報を得ることを可能にしている。ナナホシキンカメムシの雄は、複雑な求愛ダンスを示して雌にアプローチする。これまでに、雌は、雄が提示する振動感覚や味覚などの複数の感覚を用いて、交尾の可否を決定していることを明らかにした。私は、本種の雌は、複数の感覚を効率的に利用することで、適切な情報を抽出し、パートナーを決定すると予測している。今後は、それ



ぞれの感覚の干渉や相互作用を調査し、同じ環境で同じ対象を知覚する際にも、ある場合には複数の感覚を利用し、別の場合には単一の感覚を利用する、という能動的な情報選択システム（=情報のサンプリングのためのシステム）を獲得しているという、生物の新しい感覚制御能力を検証していく。

#### 【参考文献】

Mukai et al. (2012) Maternal vibration induces synchronous hatching in a subsocial burrower bug. *Anim. Behav.* 84, 1443-1448.

Mukai et al. (2014) Maternal vibration: an important cue for embryo hatching in a subsocial shield bug. *PLoS one* 0087932.

## マイクロ加工技術を用いた生体外での筋組織構築

森本 雄矢、東京大学生産技術研究所、助教

### 【目的】

本研究の目的は、高収縮力を有し立体的に配置可能な3次元骨格筋組織を体外で構築し、ロボットの駆動素子や薬物動態モデルなど生体医工学分野への応用可能性を示すことである。

### 【方法】

生体外で構築された筋肉を含む立体組織は、創薬や再生医療、食品・化粧品産業において生体代替モデルとしての応用が期待されている[1, 2]。従来の3次元筋組織の多くは、基板上に設けた部材にて両端を固定する必要があり、応用可能な分野が限られていた。そこでこれまでに、両端を部材に固定した細幅ゲル内での筋細胞培養方法を考案し、一方向に細胞が整列した3次元筋組織を実現した。本方法によって、部材を持ち運ぶことで3次元組織を様々な場所に構築することが可能となる。この技術を用いることで、本研究では3次元筋組織の①創薬試験と②バイオアクチュエータへの応用を目指している。①3次元骨格筋組織を力計測用デバイスに配置することで、薬物等を添加した際の収縮力変化の連続的な計測を実現する。②加えて、マイクロ加工で作製したデバイスの表・裏面に3次元骨格筋組織を構築することで拮抗筋アクチュエータを実現し、電気刺激により選択的に骨格筋を収縮させ、生体を模倣した駆動様式を実現する。

### 【結果】

細幅ゲル内での筋細胞培養で作製された筋組織中にて細胞は成熟・配向ともに促進されており[3]、高い収縮力特性を発揮可能なことが分かった。①本技術を用いて作製されたヒトiPS細胞由来の心筋組織を収縮力計測用デバイス上に設けることで、薬物添加時の心筋組織の拍動周期ならびに収縮力を継続的に計測することに成功した。さらに、作製した骨格筋組織上にて神経幹細胞塊を神経細胞へ分化させ、神経筋接合部を3次元組織上に構築することで、神経刺激による骨格筋組織の収縮運動を実現した。上記組織は、心筋細胞への薬物スクリーニングや神経筋接合部由来の病気への創薬モデルとして応用可能であると考えている。②加えて、リンク機構を有するデバイス表裏での骨格筋構築を達成し、拮抗筋構造を有するアクチュエータを実現した。この際、各骨格筋組織の両端部に配置された電極から電気刺激を与えることで、体外での拮抗筋運動の選択的制御に成功した。このアクチュエータの駆動は長期間維持可能であり、バイオアクチュエータとしてだけでなく、様々な骨格筋組織解析に用いることができると考えている。

### 【考察】

生体外で構築した3次元筋組織は、収縮力や収縮頻度、収縮量といった筋の基本的機能を評価基準とした創薬試験への応用だけでなく、人工義手やロボット分野において、生体エネルギーで駆動可能な骨格筋アクチュエータとしての発展が期待できると考えられる。

### 【参考文献】

- [1] Y. Morimoto, et al., *Adv. Healthc. Mater.*, **2**, 261, 2013
- [2] Y. Morimoto, et al., *Biomater. Sci.*, **1**, 257, 2013
- [3] Y. Morimoto, et al., *Biomaterials*, **34**, 9413, 2013



# 耐性菌感染症の克服に向けた細菌薬剤排出ポンプの機能解析と阻害剤開発

山崎 聖司 (大阪大学 産業科学研究所・助教)

【目的】 薬剤耐性菌の歴史は、人類と細菌の戦いの歴史そのものである。新たな抗菌薬を開発すると、また新たな耐性菌が出現するという「いたちごっこ」が続いてきたが、収益率の低下に伴う製薬会社の抗菌薬開発撤退により、近年になって人類はこの戦いに負けつつあり、多くの犠牲者を伴う院内感染が各地で広がっている。薬剤耐性機構としては、①薬剤の親和性を下げる変異の獲得、②薬剤を分解・修飾する酵素の獲得、③膜周辺構造の強化、④薬剤排出ポンプの高発現が知られているが、排出ポンプは様々な抗菌薬を認識・排出し、単独で多剤耐性化を引き起こすのに加え、元々全ての菌に存在する耐性機構であることから、汎用性の面から見ても非常に良い創薬ターゲットとして注目されている。しかしながら、未だに臨床的に有効な阻害剤はなく、排出ポンプの機能についても不明な部分が多い。そこで本研究では、ポンプの構造情報をもとに新規阻害剤の開発を行うとともに (図 1)、排出ポンプの未知の機能として、膜周辺構造の強化に関わるバイオフィームとの関係を調べた。

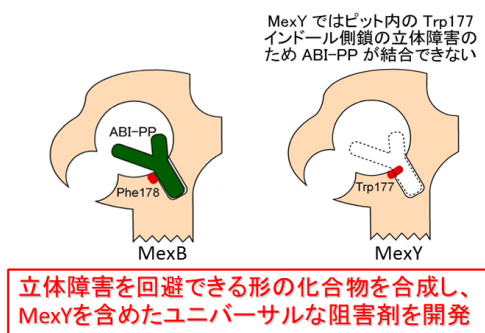


図 1. 新規阻害剤の開発戦略

【方法】 これまでに明らかにした排出ポンプの構造情報をもとに<sup>1,2</sup>、緑膿菌排出ポンプ MexB、MexY の両方を阻害できる化合物を、大学や企業の有する創薬ライブラリーを用いた探索・共同研究による一からの新規合成によって新たに見出す。また、大腸菌が持つ 20 種のポンプの遺伝子欠損を組み合わせることで、排出ポンプとバイオフィームとの関係を網羅的に調べる。

【結果】 緑膿菌ポンプ MexB は阻害できるが、緑膿菌のもう 1 つの有力なポンプ MexY を阻害できず、開発が断念された阻害剤 ABI-PP の分子構造を参考に、MexY に効かない原因となっているポンプ内部のアミノ酸 Trp177 による立体障害を回避できる形の化合物の開発を行った (図 1)。その結果、実際に両ポンプを阻害できる化合物が複数見つかリ、現在、製薬会社と共同開発を進めている。また、大腸菌ポンプ AcrAB と MdtABC 二重欠損株において、培養 8 時間以降のバイオフィーム量が著しく減少し (図 2)、両ポンプがバイオフィームの初期の産生過程ではなく、その維持に寄与していることが明らかとなった<sup>3</sup>。

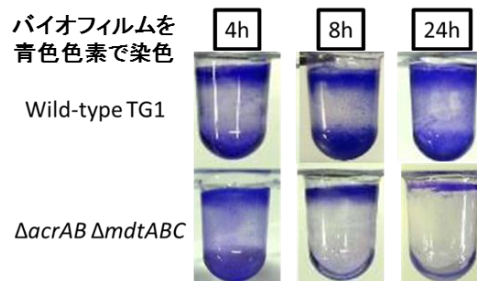


図 2. 時間ごとのバイオフィーム形成

【考察】 ポンプ阻害剤には抗菌作用がなく、新たに耐性菌が出現する可能性は非常に低いと考えられており、これまでの研究成果より、ポンプ阻害剤が薬剤耐性や病原性を抑えるだけでなく、定着性に関わるバイオフィーム形成の抑制効果も期待できることから (図 3)、耐性菌克服の切り札となり得る。今後も研究・開発を続け、耐性菌感染症の早期克服を目指したい。



図 3. 阻害剤治療モデル

## 【参考文献】

1. Nakashima R, Sakurai K, **Yamasaki S** et al. *Nature* 480, 565-569 (2011)
2. Nakashima R, Sakurai K, **Yamasaki S** et al. *Nature* 500, 102-106 (2013)
3. **Yamasaki S**, Wang LY, Hirata T et al. *Int. J. Antimicrob. Agents* 45, 439-441 (2015)

# 熱分解法によるポリエチレンテレフタレート廃棄物の化学原燃料化

熊谷将吾 東北大学大学院環境科学研究科・助教

【研究背景】ポリエチレンテレフタレート (PET) は、透明性、軽量性、ガスバリア性等の優れた性質を有するため、日用品から最先端機器に至るまで必要不可欠なプラスチックである。資源セキュリティおよび環境保全の観点から、PET のリサイクルの重要性が強く認識されている一方、PET 樹脂純度の低い廃棄物 (異種材料との混合・複合物等) の多くは、樹脂の焼却によるエネルギー回収、または、樹脂の焼却による一部稀少金属の回収に留まっているのが現状である。

本研究では、熱によりポリマーの様々な化学結合を切断し、油やガスとして化学原燃料を回収する熱分解法に着目した。本手法は、PET 廃棄物に混入している異種プラスチックや添加剤等の有機物をまとめて低分子化できるメリットを有する。しかし、PET は、熱分解により有用な油やガスをほとんど生成しないばかりか、プラント配管の腐食や閉塞の原因となる高沸点の有機酸を大量に生成する。本発表では、これら有機酸を抑制すると同時に石化原料として有用なベンゼンへと転換した成果を紹介する。

【研究成果】PET の熱分解により生成する有機酸 (主にテレフタル酸 (TPA)) のカルボキシル基を、固体塩基である水酸化カルシウムにより脱炭酸しベンゼンへと分解するプロセスを考案した (Fig. 1)。水酸化カルシウムの脱水により生じる水蒸気は PET の加水分解を促進し、生成した TPA を酸化カルシウム (CaO) によりベンゼンに転換することで、ベンゼン収率は最大で 83% となった。さらに、本プロセスを、PET 樹脂純度の低い金属や添加剤を含む医療用フィルムおよび磁気カード等の実廃棄物に適用した結果、含有金属および添加剤の影響をほとんど受けず、PET 樹脂と同程度のベンゼンを回収可能であることが明らかとなった (Kumagai et al., *J. Mater. Cycles Waste Manag.*, 16, 282 (2014))。しかし、本プロセスは、分解後、CaO に含有金属が混入し金属回収の弊害となること、さらに、CaO を Ca(OH)<sub>2</sub> に再生する必要があった。そこで、Ca(OH)<sub>2</sub> の代わりに水蒸気と CaO を用いた二段プロセスを着想した (Fig. 2)

(Kumagai et al., *RSC Adv.*, 5, 61828 (2015), Kumagai et al., *Environ. Sci. Technol.*, 48, 3430 (2014)等)。一段目に水蒸気を導入することで、PET の加水分解反応を促進し TPA を生成した。TPA を始めとする分解生成物は揮発するため、含有金属の分離回収が同時に可能であることを確認した。例えば、医療用フィルムに含まれている金属銀 (Ag)、磁気カードに含まれているアナターゼ型酸化チタン (TiO<sub>2</sub>) および磁性材料であるマグヘマイト ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) は、水蒸気分解後もその結晶構造を保持した状態で回収可能であることが確認された。一段目で生成した TPA は CaO により脱炭酸され、ベンゼンへと選択的に分解した。以上より、これまで PET 樹脂の焼却による金属回収が主であった金属含有 PET から、金属とベンゼンを同時回収するプロセスの開発に成功した。

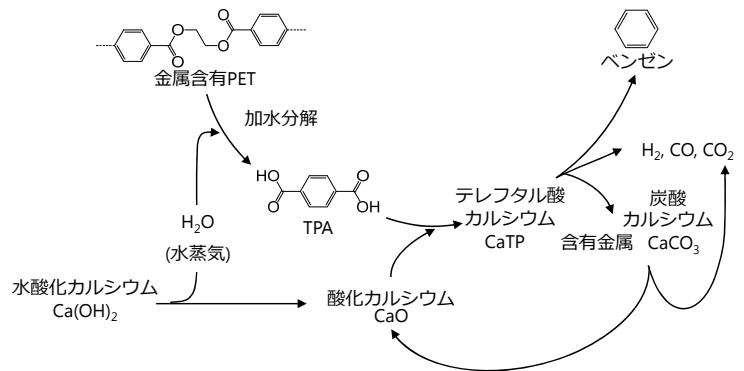


Fig.1 金属含有 PET/Ca(OH)<sub>2</sub> 混合物のベンゼン生成フロー

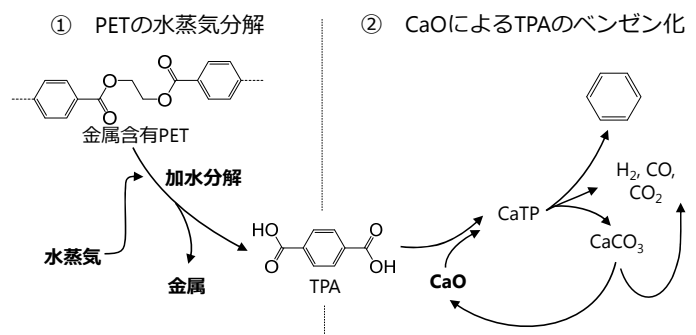


Fig.2 二段プロセスによる金属およびベンゼンの同時回収

## 極限環境に生きる微生物たち

中井 亮佑 国立遺伝学研究所・日本学術振興会特別研究員 (SPD)

私の研究対象は極限環境に生きる微生物であり、これまで高温泉や深海、北極や南極、砂漠などの地球の辺境に生息する微生物を調べてきた。微生物は小さな生物であるが、生物は一体どこまで小さくなりうるのか？微生物を研究対象とする以上、その最小サイズは本質的な問題と言える。そこで現在は、環境条件の極限ではなく、生物サイズの極限としての極小微生物の探索も行っている。具体的には、濾過除菌に汎用される孔径 0.2 マイクロメートル (1 万分の 2 ミリ) のフィルターを用いて環境試料を濾過し、その濾液から極小細菌を探索している。その結果として、河川水の濾液から一生を極小サイズ (モデル微生物と言われる大腸菌の細胞体積の約 30~40 分の 1) で過ごす細菌の飼育 (培養) に成功した。また一方、サハラ砂漠砂礫の懸濁濾液からは、培養後に細胞サイズが 10 マイクロメートル以上にまで大きくなる糸状細菌を発見した。この細菌は、顕微鏡下で螺旋状や小さい球状の細胞も観察され、生活史の一部に矮小化ステージがある。多様な細胞形態を持つこの細菌は分類学的な新規性が高く、新綱の生物 *Oligoflexia* として記載した。例えば、ヒトの分類では、綱の階級は哺乳綱 (哺乳類) の高いレベルに当たる。このように、一般的な細菌より小さいがウイルスよりは大きい「生物と非生物の間」に存在する極小細菌は、微生物の多様性や進化を考える上で一つの端緒を与える。本発表では、昨年末から今年 2 月にかけて実施した南極調査の様子も速報する (右の写真は、南極湖底に見られる塔状の水生コケ植物で、「コケ坊主」と呼ばれる)。



### 【参考文献】

- Nakai R, Naganuma T (2015) *Oligoflexia*, the newest class of the phylum *Proteobacteria*, consisting of only one cultured species and uncultured bacterial phylotypes from diverse habitats. *Journal of Phylogenetics & Evolutionary Biology*, **3**, 141. doi:10.4172/2329-9002.100014
- Nakai R, Nishijima M, Tazato N, *et al.* (2014) *Oligoflexus tunisiensis* gen. nov., sp. nov., a Gram-negative, aerobic, filamentous bacterium of a novel proteobacterial lineage, and description of *Oligoflexaceae* fam. nov., *Oligoflexales* ord. nov. and *Oligoflexia* classis nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **64**, 3353–3359.
- Nakai R, Shibuya E, Justel A, *et al.* (2013) Phylogeographic analysis of filterable bacteria with special reference to *Rhizobiales* strains that occur at cryospheric habitats. *Antarctic Science*, **25**, 219–228.
- 中井亮佑 (2013) 南極湖沼生態系の進化を探る、日本ゲノム微生物学会ニュースレター、**7**、10–11.
- 中井亮佑 (2013) 南極湖沼生態系から紐解く微生物の系統地理、日本微生物生態学会誌、**28**、6–6.
- Nakai R, Abe T, Baba T, *et al.* (2012) Eukaryotic phylotypes in aquatic moss pillars inhabiting a freshwater lake in East Antarctica, based on 18S rRNA gene analysis. *Polar Biology*, **35**, 1495–1504.
- 中井亮佑、長沼毅 (2011) 第 6 章 辺境の微生物、『微生物の生態学シリーズ (現代の生態学 11)』(日本生態学会編)、p.85–97、共立出版

## 代数多様体上の有理点

東京大学大学院数理科学研究科 助教 権業 善範

### 研究概要

代数多様体とは、多項式の解として定まる集合である。例えば中学校の時に習う二次関数のグラフや高校生の時に習う三次関数のグラフなどは代数多様体である。一方、三角関数のグラフなどは代数多様体ではない。代数多様体を研究する分野を代数幾何学と呼ぶ。代数幾何学は科学の中、特に数学の他分野、物理学、暗号理論で、とても重要な役割を果たしている。さて、今回は代数多様体の有理点というものの研究の話をしたい。そもそも私はこの代数多様体の有理点というのを今まで真剣に研究したことがなく、今回、準備中の [権中田] で初めて研究した。なので、動機付けなどはとても素人じみている。一番わかりやすい例として、有理点とはなにかということ、フェルマーの最終定理を思い出して欲しい。

$$x^n + y^n = z^n$$

の有理数解は、 $n \geq 3$  ならば  $xyz = 0$  しかない。つまりどれかは 0 である。これを射影幾何的に解釈すると上の方程式の有理数点はある意味存在しないということになる。もちろん複素数上では点が存在しているので、これは  $\mathbb{Q}$ -点が存在しないといっているわけである。このようにして代数多様体の有理点の存在問題は常々数学界の憧れの問題であり、それにより分野が発展する。今回は有理点が存在する話をする。

### 目的

特異点をもった Fano 多様体の有限体  $\mathbb{F}_p$  上の有理点の存在を明らかにする。Fano 多様体とは反標準束が ample な代数多様体で、球面などそういう曲がり方をしているようなものである。なのでフェルマーの多様体とは曲率的に意味で逆に曲がっている。

### 方法

主に  $\mathbb{F}_p$  の代数閉体 (解をすべて添加したような集合、普通の有理数に対してだと  $\sqrt{2}$  や虚数単位  $i$  などすべて含んだ集合) 上の極小モデル理論を駆使して、有理連結性と特異点の Witt 有理性を証明する。ここで有理連結性とは任意の 2 閉点が  $\mathbb{F}_p$  の有限点を除いたもののコンパクト化の曲線で結ばれることをいい、Witt 有理性とは、ある種の特異点のコホモロジカルな有理性の Witt 版である。つまりは無理やりな環レベルでの標数 0 へのもちあげである。このコホモロジーは Serre により導入され、(BBE) によりクリスタリンコホモロジーの視点から再重要視された。

### 結果

$p > 5$  として、 $X$  を有限体  $\mathbb{F}_p$  上の多様体として、 $(X, \Delta)$  が klt として、 $-(K_X + \Delta)$  が豊富とする。このとき  $X$  の  $\mathbb{F}_p$  有理点の個数は  $p$  で割ると 1 余る。つまり存在する。

### 考察

この考察により、極小モデル理論と Witt cohomology の消滅定理と有理点の存在性には密接に関係している。もし、Witt cohomology が消えない例をみつければ、正標数の極小モデル理論に一石を投じるものであるがまだそういうことは妄想で止めておくことにする。

### 参考文献

(BBE) Berthelot Pierre, Bloch Spencer, Esnault Hélène, On Witt vector cohomology for singular varieties, Compos. Math., 143, 2007,2, 363-392,

(権中田) 権業善範、中村勇哉、田中公, Rational points on log Fano three-folds, in preparation

# 相対論的ドップラー反射によるテラヘルツ光の高周波数シフト

河野 七瀬、日本原子力研究開発機構、博士研究員

**【目的】** テラヘルツ(THz)光はラジオ波と赤外光の中間のエネルギーをもつ電磁波(100 GHz ~ 10 THz)であり、これまで未踏領域の光として扱われてきた。しかし、21世紀に入りフェムト秒レーザーをはじめとする近赤外領域のレーザーによる発生法が確立すると、強い THz 光を用いた分子分光や物性物理に関する基礎研究、また、安全検査などの応用研究等、さまざまな分野で利用されるようになってきた。本研究では、THz 光を利用した基礎科学研究、また、THz 領域で使用可能な光学デバイスの開発を目的として実験を行った報告する。

実験室レベルで高強度なテラヘルツ光を発生させる手法として非線形光学結晶を用いた光整流法が広く使用されている。しかし、上記の手法では、周波数領域を制御するのは結晶や実験装置の大幅な変更が必要であるため容易ではない。近年、Roskos らは相対論的なドップラー反射を用いることでテラヘルツ光の高周波数シフトが達成されることを明らかにした<sup>1,2</sup>。図 1(a)に原理を示す。励起光をシリコン(Si)に照射すると Si 表面に光誘起キャリアが発生する。ここで THz 光を対向に照射すると、キャリアがプラズマミラーとして働き、THz 光は反射される。光誘起キャリアは励起光の浸透とともに生成されるため、キャリアの膜は励起光と同じ速度で Si 内に進行する。そのため、THz 光は自身の方へ動いているミラーによりドップラー反射され、高周波数シフトする。本研究では、上記のドップラー反射法を用いた THz 光の高周波数シフトに対する励起光の強度および波長依存性について調査し、キャリアとの相互作用を考察した。

**【方法】** 本実験では、励起光として波長 800 nm (Ti:Sa, 1 kHz, 50 fs, 1.5 mJ)のフェムト秒パルス光を用いた。THz 光の検出を容易にするため、THz 光と光誘起キャリアとの相互作用を反射型(図 1(a))ではなく、図 1(b)に示す透過型のスキームで観測した<sup>3</sup>。THz 光を Si に照射すると、裏面反射により一部の THz 光が再び Si 表面に戻る。この時、THz 光が Si 表面に到達する前に励起光を照射すると、Si 表面にキャリアが発生し、THz 光がプラズマミラーにより反射される。

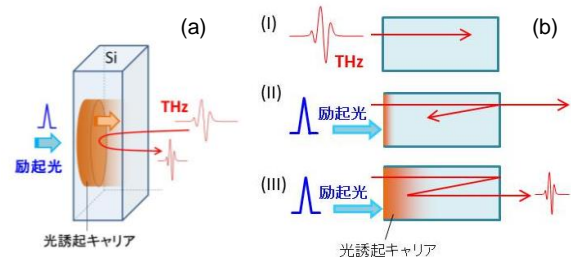


図 1. (a) 相対論的ドップラー反射の原理 (b) 本実験で用いたスキーム

**【結果】** 図 2 に反射 THz 光スペクトルの時間変化を示す(励起光強度  $2.7 \mu\text{J mm}^{-2}$ )。横軸は、励起光に対する THz 光の照射遅延時間( $\Delta t$ )を表す。裏面反射した THz 光と励起光が Si 表面に同時に到達する時刻を  $\Delta t = 0$  とした。 $\Delta t$  が十分に負の時間領域では、励起光の影響がないため THz 光は Si 表面でフレネル反射している。続いて、 $\Delta t = 0$  付近では強度の減衰、および高周波数シフトした成分が観測された(図 2, 点線部分)。さらに時間が経過すると( $\Delta t \gg 0$ )、高周波数成分は消失した。これは、励起光が完全に Si に吸収された後に存在する静的なキャリア膜により、通常のプラズマ反射が起こるためである。また、THz 光の平均周波数は高周波数シフトした際に、入射 THz 光のおよそ 1.3 倍に増加した。発表当日は  $\Delta t = 0$  付近での THz 光の挙動、および励起光強度依存性について報告する。

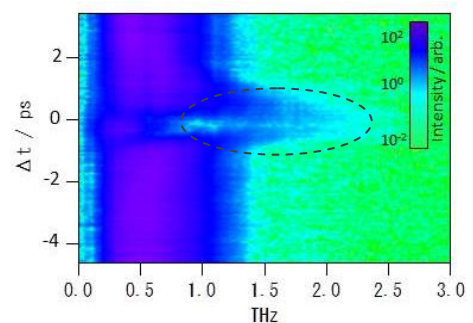


図 2. THz スペクトルの THz 光照射遅延時間( $\Delta t$ )による変化

**【参考文献】** [1] M. D. Thomson, *et al.*, *Phys. Rev. B*, vol. 87, pp. 085203, 2013. [2] F. Meng, *et al.*, *Phys. Rev. B*, vol. 90, pp. 155207, 2014. [3] M. Tsubouchi, *et al.*, *Opt. Lett.*, vol. 37, pp. 3528–3530, 2012.

## 成熟期の神経細胞における抑制性シナプス編成機構

中畑 義久（自然科学研究機構 生理学研究所・特別研究員）

### 【背景・目的】

脳神経の基本的役割は適切な「信号の伝達」であり、個々の神経細胞は他の多くの神経細胞から直接連絡を受ける「シナプス」という場を形成している。そのため、適切なシナプス形成・再編は脳神経機能に不可欠であり、シナプス編成が記憶や学習などの基盤であると考えられている。こうしたシナプス編成の研究は、これまでグルタミン酸作動性シナプスを中心に行われ、神経活動（神経細胞の興奮）に伴う  $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内流入が重要であると考えられてきた。しかし、脳幹や脊髄において神経活動のパターン調整を担うグリシン作動性シナプスは、発達に従ってその役割が興奮から抑制に逆転する特性がある。そのため、成熟した神経細胞において機能的な抑制性シナプスが形成されるのか、という問題はほとんど明らかになっていない。そこで、グリシン作動性シナプスをモデルとして、シナプスの必須要素であるグリシン受容体の局在と機能変化を成熟期の神経細胞で検討した。

### 【結果・考察】

本研究はげっ歯類脊髄由来の培養神経細胞を対象に行った。グリシン受容体の阻害剤投与下で培養し、細胞成熟後に阻害薬を除去することで、細胞成熟期に初めてグリシン受容体を活性化させる処置を行った。そして、活性化に伴うグリシン作動性シナプス応答および受容体の局在変化について、電気生理学的手法で検討したところ、活性化に伴ってグリシン応答の増大が認められた。更に、免疫化学的染色により、活性化依存的なグリシン受容体のシナプス局在が確認されたことから、成熟期においても新たな抑制性シナプスが形成されることが示唆された。そこで次に、それらの受容体がどのようにシナプスに集積するのか明らかにするため、生細胞イメージングを行った。すると、細胞膜上を側方拡散する受容体の移動性が有意に低下し、シナプスにおいて長く滞在することが認められた（図 1）。また、興味深いことに、活性化によって一度シナプス局在した受容体は、その後活性を 24 時間阻害しても移動性が低下したままであった。この結果は、受容体の活性化が機能的シナプス形成に重要であるものの、シナプス維持には関与しないことを示唆している。

現在は、抑制性シナプスの構成要素であるグリシン受容体および足場タンパク質であるゲフィリン、また、これらの細胞内輸送を担うモータータンパク質に着目し、正常時および傷害後のシナプス編成に与える細胞内ダイナミクスを検討している。

### 【参考文献】

Ishibashi et al., 2013. *J Physiol.*, 591, 3821-3832.

中畑ら, 「抑制性シナプス」脳科学辞典 <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/> (2015)

中畑ら, 「ゲフィリン」脳科学辞典 <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/> (2015)

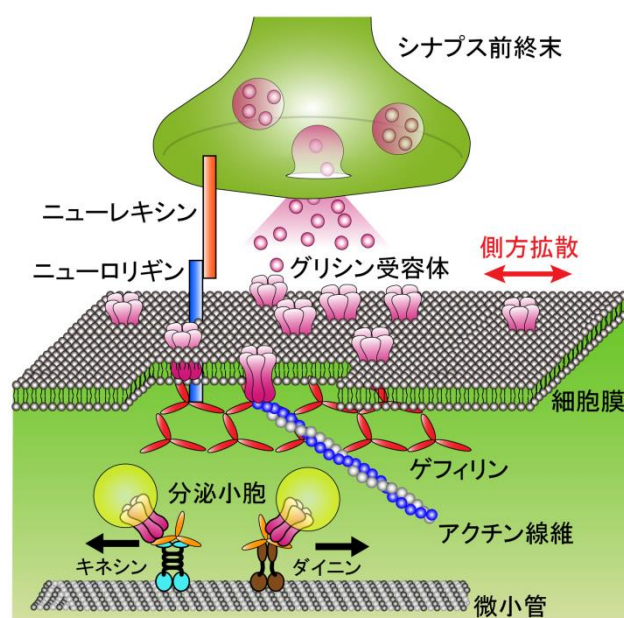


図 1. グリシン作動性シナプス

## ソ連崩壊後の現代ロシア文学の変容

松下隆志、北海道大学大学院文学研究科、博士後期課程

### 【背景と目的】

1991年のソ連崩壊は社会主義の理念に基づいた、いわゆる「ソ連文学」に終止符を打った。作家たちは検閲から解放され大きな創作の自由を得たが、その一方で常に社会の批判・変革を使命としてきた近代ロシア文学はアイデンティティの危機に瀕することになった。冷戦終結による世界規模のパラダイムシフトが起こる中、90年代ロシアでは新しい思想・文化潮流として「ポストモダニズム」が台頭し、一世を風靡した。これは日本を含む欧米の先進諸国で70～80年代を中心に世界的に流行した思想・文化潮流のロシア版であり、ロシアの当時の気鋭の理論家たちは、後期資本主義の文化理論であるポストモダニズムの諸テーゼを「雪解け」後の後期ソ連社会・文化に応用し、社会主義のイデオロギーが現実との関わりを失って形骸化（シミュラクル化）した主に60～80年代のソ連社会を、欧米とは異なる独自のポストモダン社会として提示したのである。ところが、ポストモダニズムの流行は90年代後半にピークを迎え、プーチン政権が誕生した2000年代には急速に陰りを見せるようになり、代わって保守的なリアリズム文学が勢いを強めた。このように、ポストソ連ロシア文学の二十年の歩みは、大局的に見れば、虚構・混沌・多元性を志向するポストモダニズム（1990年代）から現実・秩序・一元性を志向するリアリズム（2000年代）へのラディカルな転回として捉えることができる。本研究の目的は、ポストソ連ロシア文学の90年代から2000年代への変化を、外発的要因ではなく、ロシア・ポストモダニズム言説内部に潜在したナショナルな欲望の回帰プロセスとして考察することである。

### 【作業】

ロシア・ポストモダニズムは後期資本主義の文化理論である西欧ポストモダニズムの諸テーゼを後期ソ連社会に応用しようとするものであった。オリジナルの思想は社会主義の現実に適合させられる過程

で甚大な変更が加えられ、結果としてできあがったのは、「ロシア」というナショナルな性格が付与された特殊なポストモダニズムであった。本研究ではまず、①「空虚」、②「自由」、③「アイロニー」という三つの観点から、90年代～2000年代にかけてのロシア・ポストモダニズム言説の変容過程を、現代ロシアの様々な文学・映画作品、批評などを取り上げて分析した。それらを踏まえ、00年代のロシア文学において「ロシア」や「ソ連」といった形を取って前景化したナショナルな表象の問題を分析した。

### 【結果と考察】

本研究の作業から、ロシア・ポストモダニズムの言説がその成立において内包していた西欧ポストモダニズムとの根本的な差異が、90年代から00年代への現代ロシア文学の変容過程で、西欧文化に対抗する「ロシア」や「ソ連」といったナショナルな形象と結びつく形で回帰してきたことが明らかになった。また、ロシア・ポストモダニズムという言説をロシア近代というより大きな文脈の中で見れば、そこには西欧文化を模倣しながら同時にそれを「ロシア」という観念によって超克しようとする欲望が見られる。その意義は、西欧ポストモダニズムの諸テーゼを徹底的に突き詰めることによってその言説の矛盾を露わにし、西欧的な社会・文化システムに対する批判的な視座を提供したことにある。

### 【参考文献】

Mikhail Berg, *Literaturokratiia* (2000); Mikhail Epstein, *Postmodern in Russia* (2000); Boris Groys, *Utopia and Exchange* (1993); Vyacheslav Kuritsyn, *Russian Literary Postmodernism* (2000); Mark Lipovetsky, *Russian Postmodernism* (1997), *Paralogies* (2008); Alexei Yurchak, *Everything was forever, until it was no more* (2005).

## カーボンナノチューブに閉じ込められた水の固液臨界現象

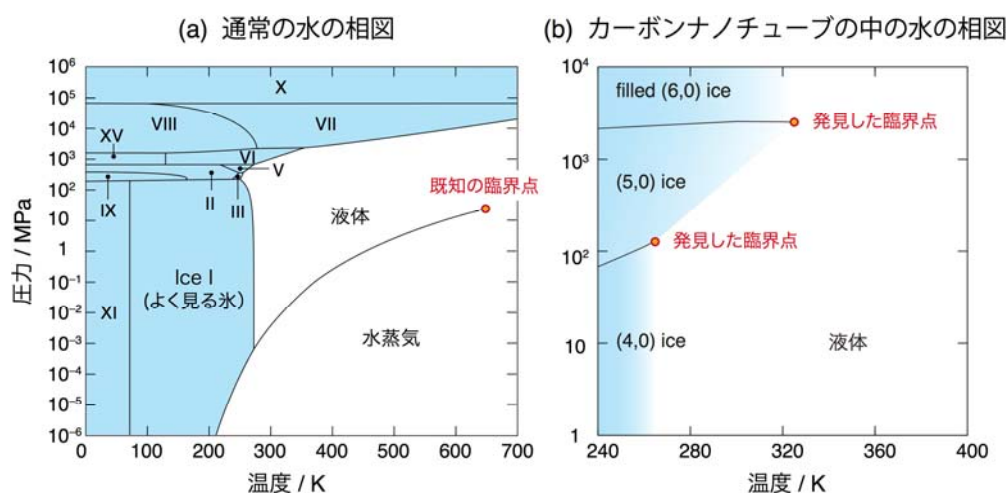
望月建爾、岡山大学大学院自然科学研究科、特任助教

### 【目的と方法】

ナノスケールの狭い空間に閉じ込められた水の性質は、コップの中の水とは大きく異なる事が知られている。我々の身近には細胞や木材・石材の中など至る所に“細孔”が存在しており、細孔中の水の性質の理解は、細孔中のたんぱく質の構造変化や化学反応を知る上で非常に重要である。カーボンナノチューブの中の水の性質は近年よく研究され、特殊な形の氷が形成される事が実験と計算から分かっている。さらに、その氷への結晶化は条件によって（例えば、密度変化が）連続的に起こる場合と不連続的に起こる場合があることが計算で示されている（コップの中の水は不連続的にしか結晶化しない）。その結果は、カーボンナノチューブの中の水が固液臨界点を持つことを示唆するが、直接的な証拠はこれまで見つかっていない。本研究では、分子シミュレーションと統計力学的手法を駆使し、水の固液臨界点の証拠を見つけることに挑戦した。

### 【結果】

図に(a)既知の通常の水の相図と(b)本研究で作成した直径 1.1nm のカーボンナノチューブに閉じ込められた水の相図を示す。黒い実線は、二つの相の境界を示し、その境界線を跨ぐ経路では不連続的な相転移が起こる。(a)を見ると、液体と気体の間の境界線は臨界点で途切れているが、11 種類の全ての氷の存在領域は境界線で囲まれており、連続的に液体へ変化することは不可能である。一方、(b)では、3 種類全ての氷が、連続的に液体へ変化することができ、固液臨界点を持つことを見つけた。また、臨界点へ近づくと比熱や圧縮率が大きくなること等、臨界現象を示す証拠を複数提示した。



### 【参考文献】

K. Mochizuki and K. Koga

“Solid-liquid critical behavior of water in nanopores”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 8221-8226 (2015)



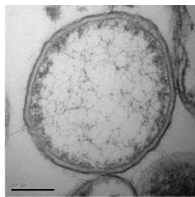
## 歯垢初期形成菌 *Veillonella tobetsuensis* 由来の情報伝達物質の役割

眞島いつみ、北海道医療大学歯学部微生物学分野、日本学術振興会特別研究員 PD

### 【背景】

歯科の二大疾患であるう蝕（虫歯）と歯周病の直接的原因は口腔バイオフィーム（歯垢）である。これら疾患の予防にはブラッシング（歯磨き）による機械的清掃に一存しているが、高齢者や体の不自由な方々にとっては困難である。従って、ブラッシングに代わる、特に歯周病の予防法の開発は、超高齢社会を迎えた日本の歯科にとって急務である。

これまで *Veillonella*（ベイエネラ）属細菌が口腔バイオフィームの初期形成期に重要な役割を担うことが報告されてきたが（Saravanan P *et al.*, J



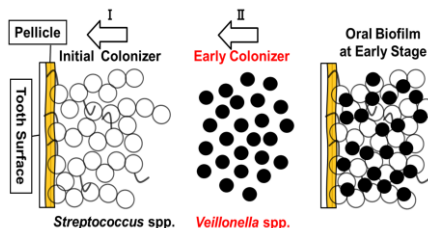
*V. tobetsuensis* 電顕写真

Bacteriol, 2010)、その詳細は明らかにされてこなかった。また、これまでの研究過程から、*Veillonella* 属細菌の中でも、我々が新菌種として発見した *V. tobetsuensis*（トウベツエンシス）（Mashima I *et al.*, IJSEM, 2013）がヒト口腔内に広く分布し、出現頻度が高いことを明らかにした（Mashima I *et al.*, Anaerobe, 2013, Mashima I *et al.*, IJCMAS, 2015）。また、この *V. tobetsuensis* 存在下で口腔バイオフィーム形成開始菌である *Streptococcus gordonii*（ストレプトコッカス ゴルドニアイ）のバイオフィーム形成量が著しく増加することを報告した（Mashima I *et al.*, Anaerobe, 2014）。

### 【目的】

本研究では *S. gordonii* と *V. tobetsuensis* の組合せを口腔バイオフィーム初期形成モデルとし、両菌種間のバイオフィーム形成機構を解明することで、その形成を初期段階で抑制する手法を開発する。また、

最終的に、新規歯周病予防法の確立に繋げることを目的とする。本



発表では両菌種間におけるバイオフィーム形成において不可欠な細菌間情報伝達機構に着目し、そこで重要な役割を担う *V. tobetsuensis* 由来の情報伝達物質の一種である Autoinducer-2 (AI-2) の役割が解明できたので報告する。

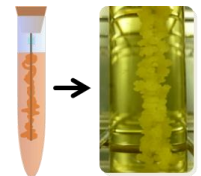
### 【方法】

#### 1. *V. tobetsuensis* 由来 AI-2 の検出

*V. tobetsuensis* の各増殖段階における培養上清を回収し、フィルター（0.2 μm）濾過後、Amicon Ultracel®で限外濾過した。濾過物を凍結乾燥後、Cold PBS に溶解し、Sep-Pak C18 カートリッジを用いて分画した。得られた各画分に対し、AI-2 に特異的に反応する *Vibrio harveyi* BB170 を用いてその検出を行った。本実験により、最も AI-2 活性が高かった画分を AI-2 部分精製物とした。

#### 2. *V. tobetsuensis* 由来 AI-2 部分精製物の *S. gordonii* のバイオフィーム形成に対する影響

*S. gordonii* のバイオフィームを形成させる際に、培地に AI-2 部分精製物を添加させ、その影響を解析した。バイオフィームの形成にはワイヤー法を用いた（Mashima I *et al.*, DJHUSH, 2012）。バイオフィーム回収と同時に、その形成に関与しなかったプランクトニック（浮遊）細胞も同時に回収し、*S. gordonii* の菌体増殖に対する AI-2 部分精製物の影響の解析も行った。



### 【結果】

*V. tobetsuensis* 由来 AI-2 部分精製物は *S. gordonii* のバイオフィーム形成を濃度依存的に抑制した。一方、*S. gordonii* のプランクトニック細胞は継時的に増加が認められた。

### 【考察と今後の展望】

本結果から、*V. tobetsuensis* 由来 AI-2 が *S. gordonii* のバイオフィーム形成のみを抑制することが示唆され、新規歯周病予防法への応用の可能性が見出された。今後は他種の細菌間情報伝達物質の解析も含め、研究を進展させる予定である。

## 霊長類における味覚受容体のゲノム進化と生態適応

早川卓志

京都大学霊長類研究所 ワイルドライフサイエンス (名古屋鉄道) 寄附研究部門、特定助教  
公益財団法人日本モンキーセンター 学術部 研究教育室、キュレーター

【目的】採食の場面において、味覚は重要な役割を持っている。甘味や旨味は栄養の手がかりになるし、苦味を感じることは毒物を体内に取り入れられないために不可欠である。興味深いことに、食性が専門化した動物では、特定の味覚が遺伝的に退化することが知られている。例えば、肉食に専門化したネコでは甘味受容体遺伝子が、竹食に専門化したパンダでは旨味受容体遺伝子が偽遺伝子化している。一方で、霊長類は各種、さまざまな食性に多様化していることが特徴である。私たちヒトや類人猿は、果実食を基本とした雑食の生物であるが、リスザルやメガネザルなどの小さな霊長類は昆虫食を基本とする。また葉食に専門化したコロブスやホエザルなどもいる。こうした多様な食性を持った霊長類は、どのような味覚を有しているのだろうか。本研究では、15種以上にのぼる霊長類のゲノムの種差や個体差を分析し、霊長類の味覚受容体のゲノム進化とその生態適応基盤について明らかにした。

【方法】霊長類 15 種以上の全ゲノム配列データから苦味受容体遺伝子 (TAS2R) の配列について、計算機的に同定した。TAS2R は重複遺伝子ファミリーに属し、ゲノムの中で重複や欠失を繰り返すことによって種間や個体間で遺伝子数を変化させている。同定したすべての TAS2R について遺伝子系統樹を作成して、TAS2R が霊長類の進化過程においてどのように数を増やし、また減らしたかについて明らかにした。次に、雑食で多様な食品目を採食するチンパンジーを対象に TAS2R の個体差と地域差について明らかにした。チンパンジーは赤道アフリカを西アフリカから東アフリカまで、地域的に 4 亜種に識別されている。実験的に決定された 4 亜種 59 個体のチンパンジーの TAS2R 配列から、亜種内多型と亜種間差異を分析し、チンパンジーの苦味感覚に地域差が生まれているかどうか推定した。最後に、種間比較と種内多様性の結果を統合し、霊長類の苦味感覚についての進化特徴と生態適応機構について考察した。

【結果】霊長類各種が持つ TAS2R 遺伝子の数は非常に変化に富んでおり、少ないものではメガネザルの 16 個、多いものではアイアイの 39 個であった。ヒトやチンパンジーはそれぞれ 26 個と 28 個であった。遺伝子系統樹を構築したところ、ヒト上科 (ヒト及び類人猿) 及びオナガザル上科 (マカク、ヒヒなど) の共通祖先において、それぞれ独立かつ顕著に TAS2R が増加していた。これらのイベントは、狭鼻猿類の祖先が昆虫食から植物食の割合を増加させたことに関係していると考えられた。これらの増加した TAS2R 遺伝子を真猿類クラスターと名付ける TAS2R グループに分類した。次に 28 個あるチンパンジーの多型解析を行ったところ、4 亜種から合計 172 個の変異型 (受容体のアミノ酸配列を変えるハプロタイプ) が検出され、その約 3 分の 2 が亜種特異的であった。更に統計解析を行ったところ、亜種によって異なる自然選択が生じており、真猿類クラスターでその選択の程度はより強かった。

【考察】種間比較及び種内多様性解析によって、霊長類の TAS2R は自然選択を伴って柔軟に変化していることが明らかになった。このことは、苦味感覚の適応が霊長類の食物選択に強い影響を与えていることを意味している。このことはヒトも例外ではなく、ヒトの民族で見られる食文化の多様性の起原にも繋がっていると考えられる。

【参考文献】 Hayakawa et al. Frequent expansions of the bitter taste receptor gene repertoire during evolution of mammals in the Euarchontoglires clade. *Mol. Biol. Evol.* 31: 2018–2031 (2014).  
Hayakawa et al. Eco-Geographical Diversification of Bitter Taste Receptor Genes (TAS2Rs) among Subspecies of Chimpanzees (*Pan troglodytes*). *PLOS ONE* 7: e43277 (2012).