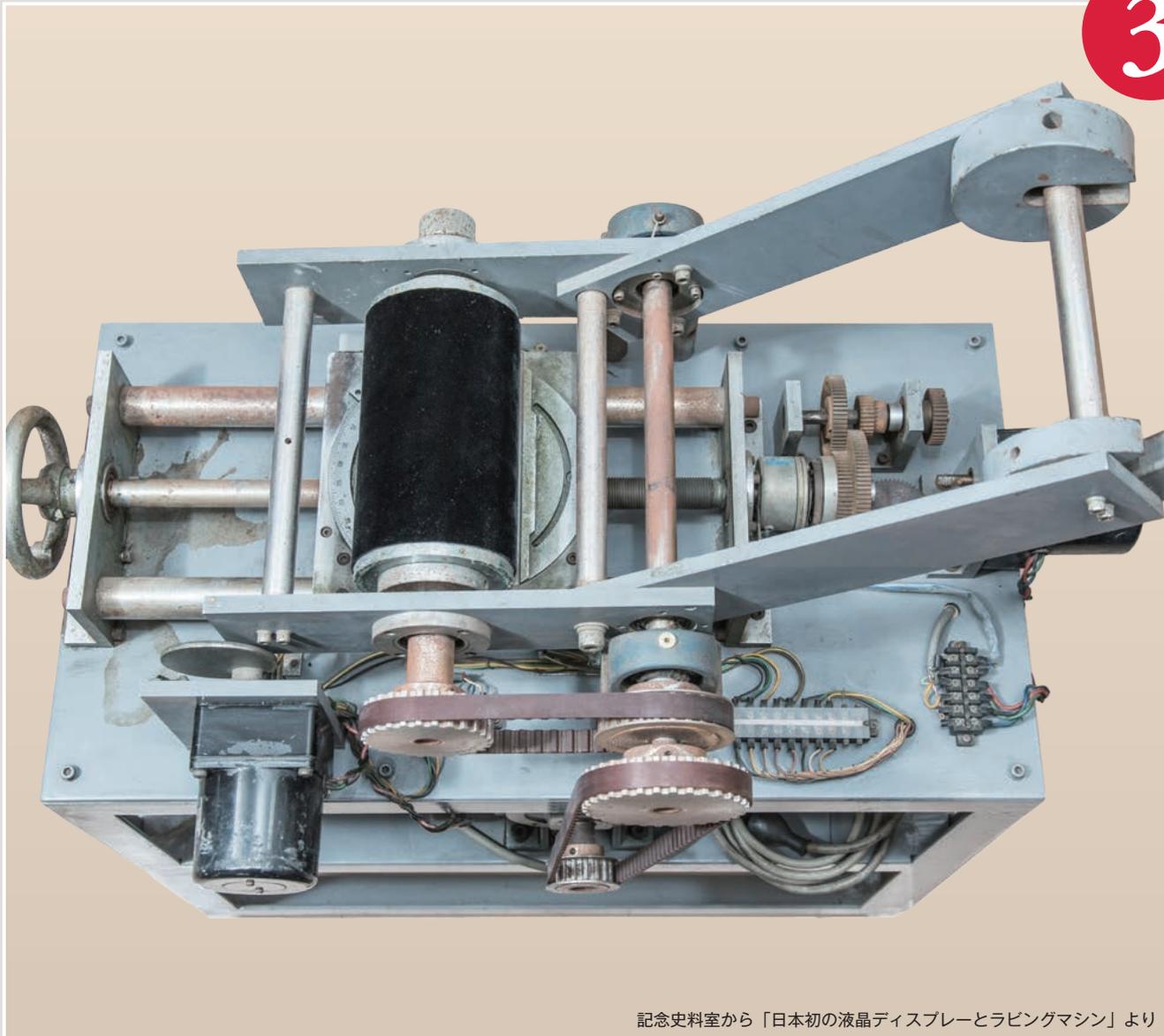


RIKEN NEWS

No.441 March 2018

3



記念史料室から「日本初の液晶ディスプレイとラビングマシン」より

研究最前線 ②

より多くの患者さんの 白血病根治を目指す

研究最前線 ⑥

転写中のRNAポリメラーゼⅡ 複合体の構造を見る

記念史料室から ⑩

日本初の液晶ディスプレイとラビングマシン

TOPICS ⑭

- ・日本の加速器科学隆盛の仕掛人、上坪宏道先生を偲んで
- ・和光地区と播磨地区で一般公開を開催
- ・松山内閣府特命担当大臣（科学技術政策）が神戸地区を視察

原酒 ⑰

鋼鉄魂

血液のがんである白血病は、小児や若者も含め幅広い年齢層で発症する。成人の白血病の中で発症数が多い急性骨髄性白血病は、治療が難しく再発率も高い。中でも、*FLT3*遺伝子に異常があるタイプは、特に治療が難しいことが知られている。統合生命医学研究センター（IMS）ヒト疾患モデル研究グループの石川文彦グループディレクター（GD）らは、このタイプの急性骨髄性白血病の大半の根治が期待できる化合物を開発し、臨床試験に向けた取り組みを進めている。さらに石川GDらは、*FLT3*遺伝子異常のないタイプの治療法の研究も開始した。

より多くの患者さんの白血病根治を目指す

■ ヒト化マウスを開発

白血病は、血液や骨髄の中に異常な白血病細胞が増えて、免疫系で働く白血球や、酸素を運ぶ赤血球など、正常な血液細胞がつかれなくなってしまう病気だ。「再発率が高い急性骨髄性白血病の患者さんは、治療によって白血病細胞が減少しても、再発の不安にさいなまれ、退院後もご家族ともども苦しい日々を過ごすことになります」。九州大学医学部において医師として白血病の治療を担当していた石川文彦GDはそう語る。

石川GDは、再発の原因を解明し、白血病を根治することを目指して基礎医学研究に転じた。そして1998年、米国へ渡り「ヒト化マウス」の作製を目指した。それは、ヒトの血液細胞をマウスの体内で増殖させることで、ヒトの免疫系をマウスで再現するものだ。ヒト化マウスが

作製できれば、白血病の病因解明や治療法を開発するためのさまざまな実験が可能になる。

さまざまな種類の血液細胞は、造血幹細胞という1種類の幹細胞が分化することでつくられる。石川GDは、免疫系の働きを阻害し、ヒトの細胞に対する拒絶反応を抑制したマウス（免疫不全マウス）に、ヒトの造血幹細胞を注射してヒト化マウスを作製する実験を進めた。

石川GDは2002年に帰国。「実はそのころ、ヒト化マウスの開発はあまりに難しく、諦めかけていました。しかし、帰国直前に、米国でお会いした免疫不全マウスの大家である米国ジャクソン研究所のレオナルド・シュルツ教授が、共同開発という形で助けてくださることになりました」。石川GDは、九州大学医学部で臨床に携わるとともに、チームを組

んでヒト化マウスの開発を続けた。そして2005年、ついにヒト化マウスの原型をつくり出すことに成功した。

■ 白血病幹細胞が再発の原因だった

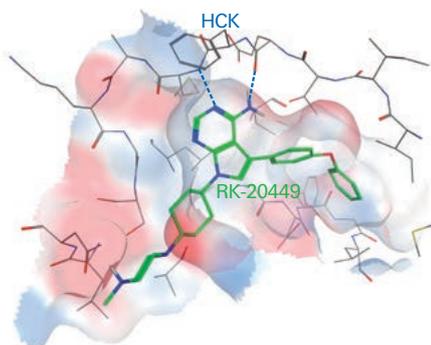
石川GDは2006年、理研に移籍して研究ユニットを立ち上げた。当時、ごく少数の白血病幹細胞が、ほかの多くの白血病細胞をつくり出していることが明らかになりつつあった。石川GDらは、急性骨髄性白血病の患者さんの白血病幹細胞を免疫不全マウスに注射して、白血病の症状を再現する「白血病ヒト化マウス」を作製することにした。

そのときから現在に至るまで、虎の門病院（東京都港区）で白血病治療に取り組む谷口修一 部長たちに協力を仰いでいる。「理研の基礎科学で患者さんをお助けするために、臨床医学の最前線にいる谷口先生たちの力が必要だと感じました。虎の門病院の医療スタッフの方々は、患者さんやご家族の同意を得てくださり、多くの患者さんたちが、すぐにご自分の治療には役立たないことを承知の上で細胞を提供してくださっています」

そうして得られた急性白血病の患者さん由来の白血病幹細胞をマウスに注射したところ、白血病細胞が増殖して急性骨髄性白血病の症状を示した。

その白血病ヒト化マウスに抗がん剤を投与すると、幹細胞以外の白血病細胞はほぼ死滅した。しかし、骨髄の特定の

コンピュータによる計算



X線結晶構造解析

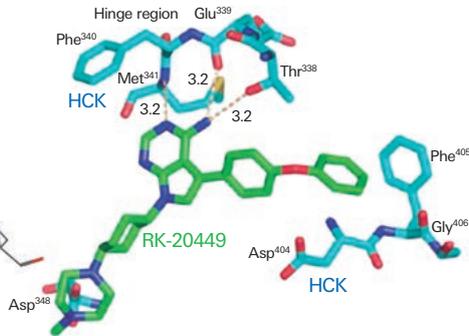


図1 リン酸化酵素HCKに結合する低分子化合物RK-20449

白血病幹細胞で発現量が多いHCKの重要な部位にRK-20449が強く結合することが、コンピュータによる計算とX線結晶構造解析により確かめられた。

石川文彦 (いしかわ・ふみひこ)

統合生命医学研究センター
ヒト疾患モデル研究グループ
グループディレクター

1972年、福岡県生まれ。医学博士。九州大学医学部卒業。米国サウスカロライナ医科大学ポスドク、九州大学医学部第一内科特任助手などを経て2006年、理研免疫・アレルギー科学総合研究センターヒト疾患モデル研究ユニット ユニットリーダー。2013年より現職。



場所にある白血病幹細胞の7~8割は生き延びた。「これまでの抗がん剤は、増殖スピードが速いがん細胞を対象に開発されてきました。増殖スピードが速い白血病細胞には効果がありますが、ゆっくり増殖する白血病幹細胞には効き目が弱いのだと考えられます」

抗がん剤で死滅しなかった白血病幹細胞が、再び大量の白血病細胞を生み出すことで、白血病が再発すると考えられる。こうして石川GDたちは2007年、急性骨髄性白血病の再発を防ぎ根治するには、白血病幹細胞を根絶する必要があることを明らかにした。

■ 白血病幹細胞の標的遺伝子を発見

石川GDたちは、正常な造血幹細胞などには害を与えず白血病幹細胞だけを死滅させるために、両者で働いている遺伝子を比較する研究を、遺伝子解析が専門の小原 収GD (IMS統合ゲノミクス研究グループ)らと進めた。「当時はマイクロアレイという手法を使って、正常な造血幹細胞と比較して白血病幹細胞でたくさん発現している遺伝子を探しました」。こうして2010年、25種類の遺伝子を見つけ出した。その25種類の中で、造血幹細胞と比較して最も発現量に差があったのが、HCKというリン酸化酵素だった。

石川GDが率いるヒト疾患モデル研究グループでは、齊藤頼子 上級研究員が中心となり、理研の創薬・医療技術基盤プログラムの後藤俊男プログラムディレクターや、創薬に向け研究支援をする深見竹広マネージャーらの助けを借りな

がら、HCKに結合してその機能を阻害する低分子化合物を探索する研究を進めた。

ライフサイエンス技術基盤研究センター (CLST) 創薬分子設計基盤ユニットで、コンピュータ科学が専門の本間光貴 基盤ユニットリーダー (基盤UL) や幸 瞳 研究員らが、コンピュータの中で数万種類の化合物の中からHCKと強く結合する化合物の候補を探した。「どのタイプの化合物がHCKと強く結合するのかを機械学習で絞り込んでいき、可能性の高い化合物について結合するかどうか詳しく計算していきます。素晴らしいサイエンスだと思いました」と石川GD。

さらに、タンパク質の機能と構造解析が専門の横山茂之 上席研究員 (当時、生命分子システム基盤研究領域 創薬X線構造解析基盤ユニット 基盤UL)・白水美香子 基盤UL (CLST 創薬タンパク質解析基盤ユニット) のグループが、本間基盤ULや幸研究員が選んだ数百種類の化合物とHCKの結合状態を、大型放射光施設SPring-8などを用いたX線結晶構造解析によって調べる取り組みを続けた。「2011年の東日本大震災後のSPring-8が運転停止した時期には、横山先生と白水先生のチームの研究員が海外の放射光施設に出掛けて解析を続けてくれました」

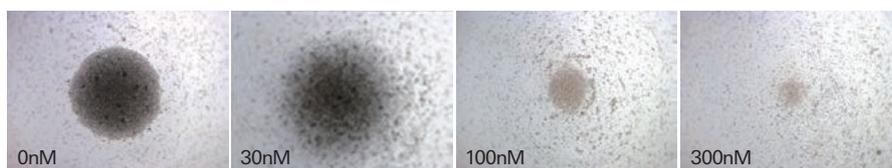


図2 試験管内で培養した白血病幹細胞に対するRK-20449の薬効

数十nM (ナノモラー：1nM=10億分の1M) という低濃度から白血病幹細胞を死滅させるRK-20449の薬効が表れ、濃度を高めるに従いその薬効が高くなった。

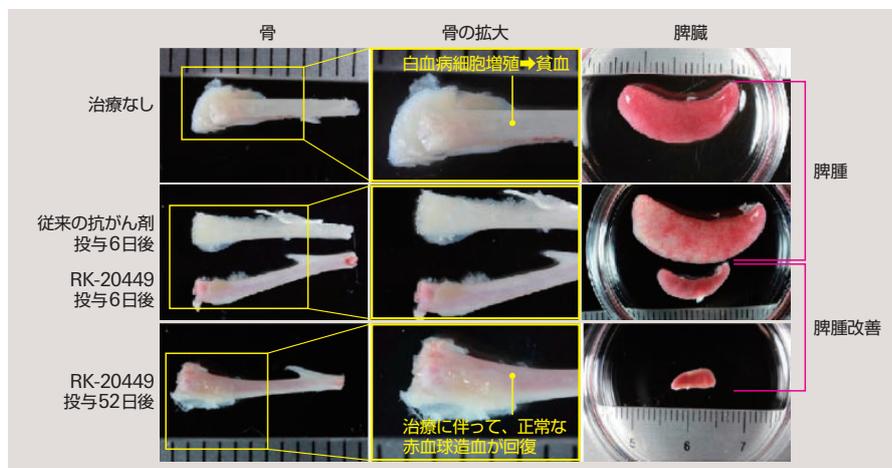


図3 白血病ヒト化マウスに対するRK-20449の薬効

白血病ヒト化マウスにRK-20449を6日間毎日投与すると、貧血や脾腫が速やかに改善した。52日間毎日投与することで骨・脾臓が正常に近い状態に回復した。脾腫は、脾臓が腫れて体積が大きくなった状態のこと。

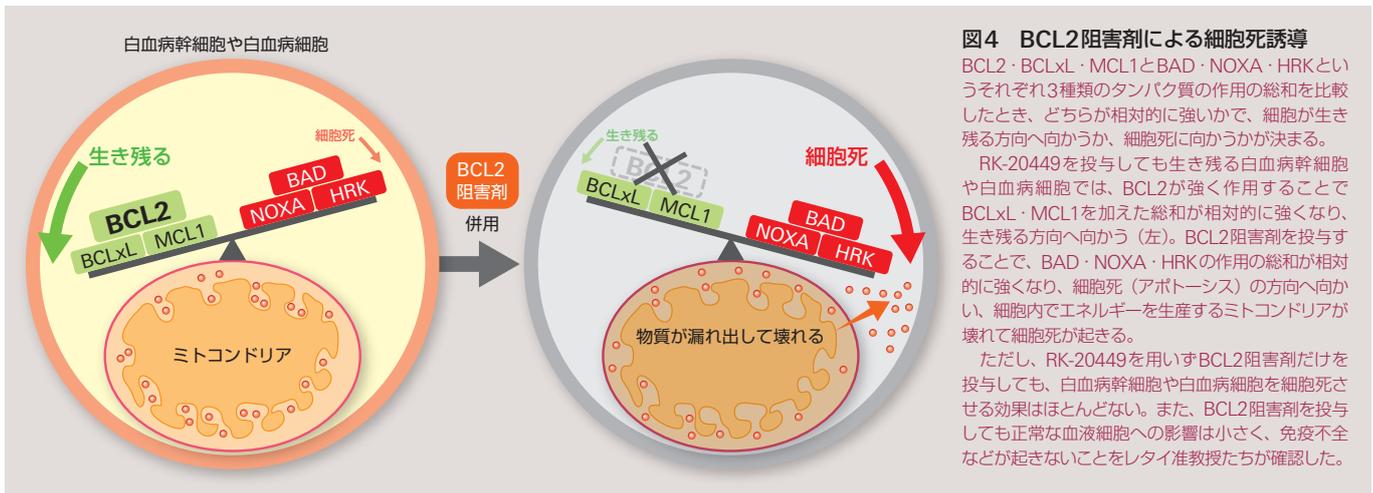


図4 BCL2阻害剤による細胞死誘導
 BCL2・BCLxL・MCL1とBAD・NOXA・HRKというそれぞれ3種類のタンパク質の作用の総和を比較したとき、どちらが相対的に強いかで、細胞が生き残る方向へ向かうか、細胞死に向かうかが決まる。
 RK-20449を投与しても生き残る白血球幹細胞や白血病細胞では、BCL2が強く作用することでBCLxL・MCL1を加えた総和が相対的に強くなり、生き残る方向へ向かう(左)。BCL2阻害剤を投与することで、BAD・NOXA・HRKの作用の総和が相対的に強くなり、細胞死(アポトーシス)の方向へ向かい、細胞内でエネルギーを生産するミトコンドリアが壊れて細胞死が起きる。
 ただし、RK-20449を用いずBCL2阻害剤だけを投与しても、白血球幹細胞や白血病細胞を細胞死させる効果はほとんどない。また、BCL2阻害剤を投与しても正常な血液細胞への影響は小さく、免疫不全などが起きないことをレタイ准教授たちが確認した。

虎の門病院から参加している高木伸介 医師、ヒト疾患モデル研究グループの齊藤上級研究員、テクニカルスタッフの小河原郁子さんらは、患者さん由来の白血球幹細胞を試験管内で培養して、そこに化合物を作用させて死滅させる効果を調べる実験を進めた。「200種類ほどの化合物を試したと思います。実験を進めると、計算や構造解析で効果が高いと予想された化合物が、培養した白血球幹細胞をよく死滅させることを、研究室のスタッフたちが確認しました。そうして選び出したのがRK-20449という化合物です」(図1・図2)

虎の門病院の急性骨髄性白血病の患者さん由来の白血球幹細胞を用いて作製した白血病ヒト化マウスにRK-20449を投与したところ、大きな治療効果が見られた(図3)。「その効果を見たときの衝撃と、うれしさが今でも忘れられません。理研のサイエンスが患者さんの治療に役立つことを初めて確信することができました。コンピュータ科学や機械学習、構造解析といったサイエンスが治療につながるとは、理研に来るまで思ってもみませんでした」

■ 異常なFLT3タンパク質とHCKの両方を阻害するRK-20449

白血病は、慢性と急性に大きく分かれる。「慢性骨髄性白血病の患者さんには、ある共通した特定の遺伝子異常が見つかります。それを標的にした治療薬が開発され大きな成功を収めています。一

方、急性骨髄性白血病では、患者さんごとに複数の遺伝子異常が見られます。その中でもFLT3遺伝子に異常がある患者さんは、治療が難しいことが知られています」

FLT3遺伝子からつくられるFLT3タンパク質は、細胞膜に埋め込まれた膜タンパク質である。FLT3遺伝子が異常になると、異常な形と機能を持つFLT3タンパク質がつくれ、細胞内の分子をリン酸化する。その情報はさまざまな分子を経由して細胞核に伝わり、細胞が白血病化する。この異常なFLT3タンパク質からの情報は、白血球幹細胞や白血病細胞の生存や増殖にも不可欠だと考えられている。そのため、急性骨髄性白血病の治療薬の開発において、いくつかの研究グループが、FLT3遺伝子を標的にしている。

「私たちが白血球幹細胞でたくさん発現していることを見つけたリン酸化酵素HCKは、その異常なFLT3タンパク質の情報伝達経路にあることが知られていました。さらに高木先生が、抗がん剤に強い抵抗性を示すFLT3遺伝子異常を持つ患者さん由来の白血病ヒト化マウスに対して、RK-20449の効果が非常に高いことに気付きました。そこでRK-20449が効いたもののタイプを全部調べてみると、FLT3遺伝子異常の患者さん由来の白血病ヒト化マウスの全てに対して、RK-20449は白血病細胞を激減させる効果があることが分かりました」

異常なFLT3タンパク質にRK-20449

を投与したところ、FLT3タンパク質が持つリン酸化の働きが阻害されることも分かった。「RK-20449は、異常なFLT3タンパク質とHCKにそれぞれ結合して、その両者の働きを阻害することで、白血球幹細胞や白血病細胞を激減させることができるのだと考えられます」

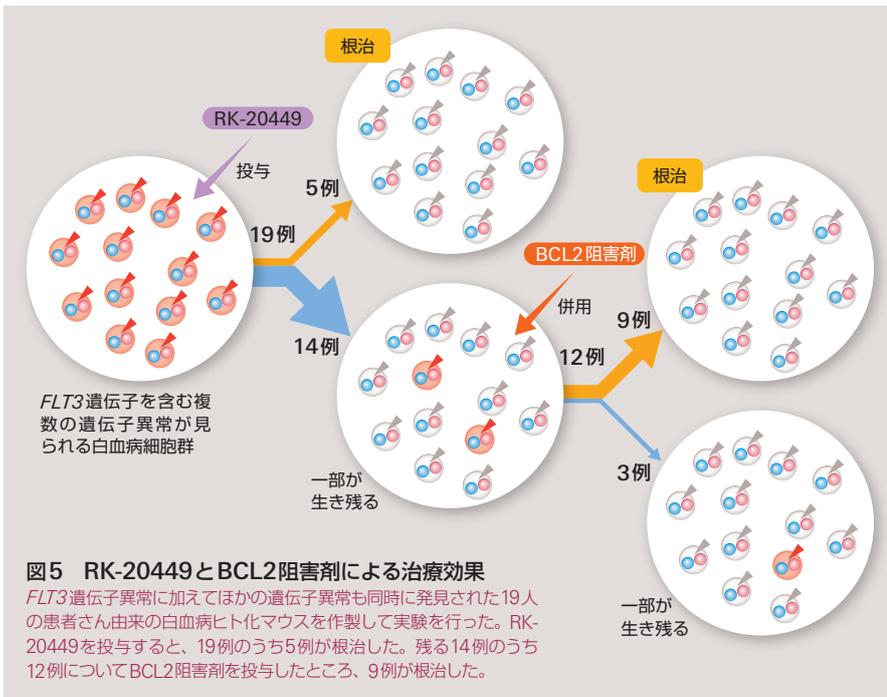
一方、試験管内やヒト化マウスの実験により、RK-20449は正常な造血幹細胞や血液細胞には大きな副作用を与えないことが確かめられた。「正常な造血幹細胞では異常なFLT3タンパク質はつくられず、HCKもほとんど働いていないからでしょう」

■ 抵抗性の強い白血病細胞も細胞死させる

FLT3遺伝子異常を持つ患者さん由来の白血病ヒト化マウスにRK-20449を投与すると、いずれのマウスでも、白血球幹細胞や白血病細胞が激減するのだが、ごく少数の白血球幹細胞や白血病細胞が生き残り、やがて再びそれらの細胞が増殖するケースがあった。

急性骨髄性白血病では、患者さんごとに複数の異なる遺伝子異常が存在している。少数の白血球幹細胞や白血病細胞が生き残ってしまうのは、ほかの遺伝子異常が原因なのか。「複数の遺伝子異常を持つ患者さんには、それぞれを標的にした複数の薬を開発して投与しなければ白血病を根治できないのか、それを明らかにする必要があります」

白血病ヒト化マウスから正常な造血幹



関連情報

- 2017年10月26日プレスリリース
急性骨髄性白血病を克服する治療法
- 2013年4月18日プレスリリース
白血病再発の主要原因「白血病幹細胞」を標的とした低分子化合物を同定
- 2010年2月15日プレスリリース
白血病再発を引き起こす白血病幹細胞の抗がん剤抵抗性の原因を解明
- 2010年2月4日プレスリリース
急性骨髄性白血病の再発原因細胞「白血病幹細胞」の分子標的を同定
- 2007年10月22日プレスリリース
ヒト白血病の再発は、ゆっくり分裂する白血病幹細胞が原因

化合物がないか検討を進めています。そして大型動物も含めた安全性試験を2018年には終えて、2019年にはヒトの臨床試験に進むことを目指しています」

■ 残りの8割の患者さんの根治を目指す

急性骨髄性白血病の中で、特に治療が難しい*FLT3*遺伝子異常を持つ患者さんの割合は2割ほどといわれている。「2017年6月、理研の所内で研究成果を説明する機会がありました。そのとき、『残りの8割の患者さんはどうなる?』という質問を受けました。*FLT3*遺伝子異常を持たない患者さんの中には既存の治療法で治る人もいますが、助けられない人もいます。*FLT3*遺伝子異常を持たない患者さんも助けられる治療法を開発したい、と思いを新たにしました」

どのような方法で開発を進めるのか。「私たちは2010年に、マイクロアレイという手法で白血病幹細胞で特に発現量の多い25種類の遺伝子を見つけました。ただし当時は1細胞ごとに遺伝子の発現量を調べるようなことはできませんでした。その後、次世代シーケンサーなど、1細胞ごとに細胞の性質を調べる手法が劇的に発展しました。それらの手法と理研のサイエンスの総合力を駆使して、正常な造血幹細胞と白血病幹細胞では何が違うのか、さまざまな角度から解析をやり直しています。それにより、白血病を根治させるための新しい標的を見つけ出し、より多くの患者さんの白血病根治を目指していくつもりです」

(取材・執筆：立山 晃／フotonクリエイト)

細胞と白血病幹細胞を取り出し、小原GDらと共同で1個ずつ遺伝子解析を行うことにより、複数の遺伝子異常があっても、その中には細胞を白血病化させない遺伝子異常がある一方で、*FLT3*遺伝子に異常が生じると、正常だった血液細胞が必ず白血病化することが分かった。

さらに、*FLT3*遺伝子異常に加えてほかの遺伝子異常も同時に発見された19人の患者さん由来の白血病ヒト化マウスを作製し、RK-20449を投与する実験を行った。すると、5例については、ほぼ全ての白血病幹細胞や白血病細胞が死滅した。「この結果は、*FLT3*遺伝子異常を持つ患者さんの中には、それ以外の遺伝子異常があっても、RK-20449だけで白血病を根治できる可能性があることを示しています」

ただし19例のうち残りの14例については、RK-20449を投与しても少数の白血病幹細胞や白血病細胞が生き残った。「それはなぜか。私たちは発想を変えて、それらの細胞では、細胞死（アポトーシス）が起きにくくなっているのではないかと予想しました」

そこで石川GDは、アポトーシスが専門の米国ハーバード大学のアンソニー・レタイ准教授に相談した。「彼は何度も電話でアドバイスをくれて、さらに、彼

の研究室のスタッフを理研に派遣してくれました。そして約3週間にわたり、細胞死について調べる実験系を一緒に立ち上げてくれました」

その実験系により、生き残った白血病幹細胞や白血病細胞の多くでは、BCL2というタンパク質が強く作用するため、細胞死が起きにくくなっていることが分かった。そこで、ほかの研究グループによって開発が進められていたBCL2阻害剤とRK-20449を併用する実験を行った。「少数の白血病幹細胞や白血病細胞が生き残った14例のうち、詳細な検討を行った12例についてBCL2阻害剤を併用したところ、9例で白血病幹細胞や白血病細胞をほぼ根絶することに成功しました」(図4・図5)

BCL2阻害剤とRK-20449を併用することで、*FLT3*遺伝子異常を持つ患者さんの大半は、白血病を根治できる可能性があることが分かったのだ。「これは、レタイ先生の協力がなければ実現できなかった成果でした。レタイ先生をはじめ、理研の研究を支えてくれる国内外の共同研究者の温かな思いに感謝しました」

RK-20449はいつごろ薬として患者さんのもとに届くのか。「現在、RK-20449の安全性を確認するとともに、RK-20449の構造を変えて、薬効がより高い

細胞の中では、タンパク質がいくつも集まった巨大な複合体が働いている。

ライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）超分子構造解析研究チームの関根俊一チームリーダー（TL）が目しているのは、RNAポリメラーゼである。

RNAポリメラーゼⅡは、真核生物においてDNAの遺伝情報をRNAに転写するタンパク質で、さまざまな転写因子が結合し、巨大な複合体を形成している。

「構造は機能を語る」。そう語る関根TLは、転写中のRNAポリメラーゼⅡ複合体の構造を明らかにすることに世界で初めて成功。それは、転写伸長に特化した巧妙な構造になっていた。

X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡による単粒子解析を駆使した、構造解析の最前線を紹介しよう。

転写中のRNAポリメラーゼⅡ複合体の構造を見る

■ 転写を担う巨大なタンパク質複合体

「私はタンパク質の構造解析、しかも、いくつものタンパク質が結合した巨大なタンパク質複合体の構造解析をしています」と関根俊一TL。「タンパク質複合体の構造解析は、タンパク質単体より技術的にとても難しくなります」。それでも複合体の解析に挑む理由は？「タンパク質単体の構造を見ただけでは、必ずしもそのタンパク質がどのように働いているか分かるとは限りません。タンパク質複合体の構造からは、タンパク質とその結合相手がどのように相互作用しているのか、どのように機能が発揮されているかがよく分かります。複合体の方が、構造を解くことができたときに得るものが大きいのです」と笑う。

関根TLが、2013年に超分子構造解析研究チームを立ち上げてから取り組んでいるのが、RNAポリメラーゼⅡの構造解析である。RNAポリメラーゼは、DNAに書かれた遺伝情報をRNAに転写する重要なタンパク質だ。ここで、遺伝情報の流れを簡単に説明しよう。

ヒトなど真核生物は、細胞の中に核があり、核の中に生物の設計図であるDNAが収められている。DNAは、アデニン（A）、チミン（T）、グアニン（G）、シトシン（C）という4種類の塩基から成り、AとT、GとCが対になった二重らせん構造になっている。DNAの一部には遺伝子があり、指令に応じて遺伝子部分の二重らせんがほどけ、DNAの塩基配列がRNAに写し取られる。RNAは、

不要な部分が切り取られ、キャップ構造とポリAと呼ばれる配列が付加され、成熟したメッセンジャーRNA（mRNA）となって細胞質へ出ていく。mRNAの塩基3個一組の配列をコドンといい、コドンごとに1種類のアミノ酸に翻訳される。一列に連なったアミノ酸が折り畳まれて、タンパク質の完成だ。タンパク質がそれぞれの場所へ運ばれて機能することで、生命活動が維持されている。DNAからRNA、そしてタンパク質という流れは、核を持たない原核生物も含めた地球上の全ての生物に共通するメカニズムで、「セントラルドグマ」と呼ばれる。

DNAからRNAへの転写を行うRNAポリメラーゼは、原核生物では1種類だが、真核生物ではⅠ、Ⅱ、Ⅲの3種類があり、それぞれ転写するRNAが異なっている。RNAポリメラーゼⅠは翻訳の場であるリソソームを構成するリソソームRNA（rRNA）を、Ⅱはタンパク質の設計図となるmRNAを、Ⅲは翻訳のときにアミノ酸を運んでくるトランスファーRNA（tRNA）を転写する。

関根TLは、原核生物のRNAポリメラーゼの構造解析を長く行ってきた。その中で培った知識と技術をもとに、真核生物のRNAポリメラーゼⅡの構造解析に挑んでいる。

RNAポリメラーゼⅡそのものも12個

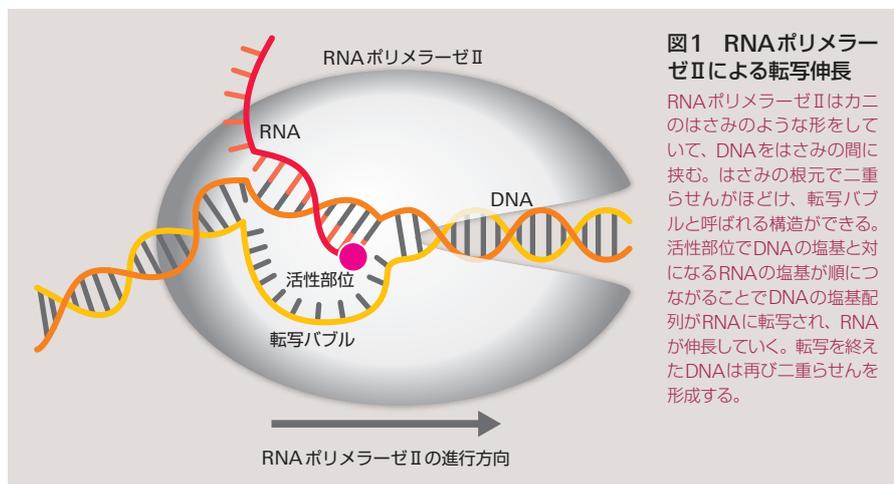


図1 RNAポリメラーゼⅡによる転写伸長

RNAポリメラーゼⅡはカニのはさみのような形をしていて、DNAをはさみの間に挟む。はさみの根元で二重らせんがほどけ、転写バブルと呼ばれる構造ができる。活性部位でDNAの塩基と対になるRNAの塩基が順にながらぬことでDNAの塩基配列がRNAに転写され、RNAが伸長していく。転写を終えたDNAは再び二重らせんを形成する。

関根俊一 (せきね・しゅんいち)
 ライフサイエンス技術基盤研究センター
 超分子構造解析研究チーム
 チームリーダー

1969年、埼玉県生まれ。博士(理学)。東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。理化学研究所研究員、東京大学特任准教授などを経て、2012年より理化学研究所上級研究員。2013年より現職。



のタンパク質から成る分子量約50万の大きな複合体である。2002年、米国のロジャー・コーンバーグ博士らは、X線結晶構造解析によりRNAポリメラーゼIIの構造を解明し、その業績により2006年のノーベル化学賞を受賞している。「RNAポリメラーゼIIはカニのはさみのような形状をしていることが分かりました。はさみの間にDNAを挟んで転写を行います(図1)。しかし、RNAポリメラーゼIIは、単体では転写を遂行できず、転写因子などたくさんのタンパク質が結合してさらに大きな複合体となって初め

て、DNAの遺伝情報をRNAに転写できることが知られています。そのため、多くの研究者がその複合体の構造解析に取り組んできました」と関根TL。

関根TLがターゲットにしたのは、RNAポリメラーゼIIの転写伸長複合体だ。転写は三つの段階を経て進む。RNAポリメラーゼIIとDNAが結合する「開始」、DNAの遺伝情報が写し取られてRNAが伸びていく「伸長」、RNAが切り離される「終結」だ。各段階でRNAポリメラーゼIIに結合する転写因子は異なる。「転写開始因子の研究が進んでい

ることもあって、転写開始複合体の構造解析に取り組んでいる研究グループがいくつもありました。そういう中で勝つのは大変です。そこで私たちは、まだ研究が進んでいなかった転写伸長複合体の構造を解こうと考えたのです。人のやらないことをやった方がいいですからね」

■ X線結晶構造解析+

クライオ電子顕微鏡による単粒子解析

「RNAポリメラーゼII転写伸長複合体の構造を解析するために、二つの方法を組み合わせることにしました。X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析です」と関根TL。

X線結晶構造解析では、タンパク質の結晶をつくり、X線を照射する。タンパク質中の電子によってX線が散乱し、干渉してたくさんの回折点から成る回折像が得られる。回折点の位置と強さを解析すると、電子の分布を表した電子密度図ができる。そこから原子の配置を求め、タンパク質の構造を決める。原子レベルの分解能で構造が分かることから、タンパク質の構造解析の中心的方法となっている。関根TLもX線結晶構造解析でさまざまなタンパク質複合体の構造を明らかにしてきた。その一方で、「X線結晶構造解析はタンパク質の構造を詳細に知る優れた方法ですが、結晶をつくらなければいけないことが大きな障壁になっています」と指摘する。

タンパク質が規則正しく並んでいないとX線が散乱する方向がばらばらになって干渉しないため、きれいな回折像が得られず、構造を精度高く決定できない。

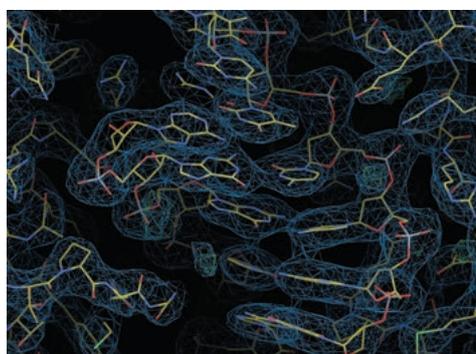
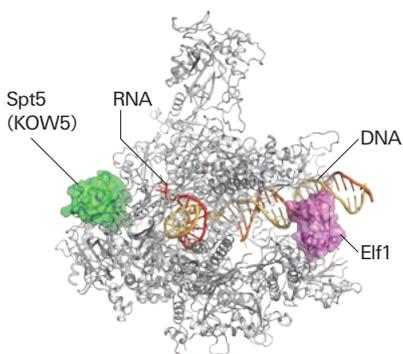


図2 RNAポリメラーゼIIに2種類の転写伸長因子が結合した複合体のX線結晶構造解析
 RNAポリメラーゼIIとDNA、RNA、2種類の転写伸長因子(Elf1とSpt5のKOW5ドメイン)が結合した複合体を結晶化し、右の電子密度図から構造(左)を求めた。

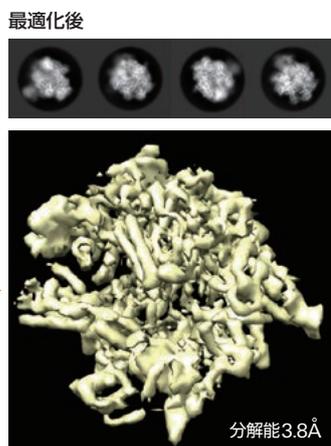
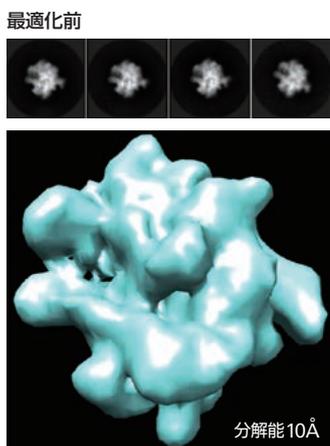


図3 クライオ電子顕微鏡による単粒子解析における凍結試料の最適化

左は、同じ向きの2次元像や破損した粒子が多いため3次元再構成がうまくいっていない。右は凍結試料の作製条件を見直し、界面活性剤や転写因子が外れないようにする架橋剤を添加したり、氷の厚さを調整したものの、さまざまな向きの粒子があり、高分解能の構造が得られている。

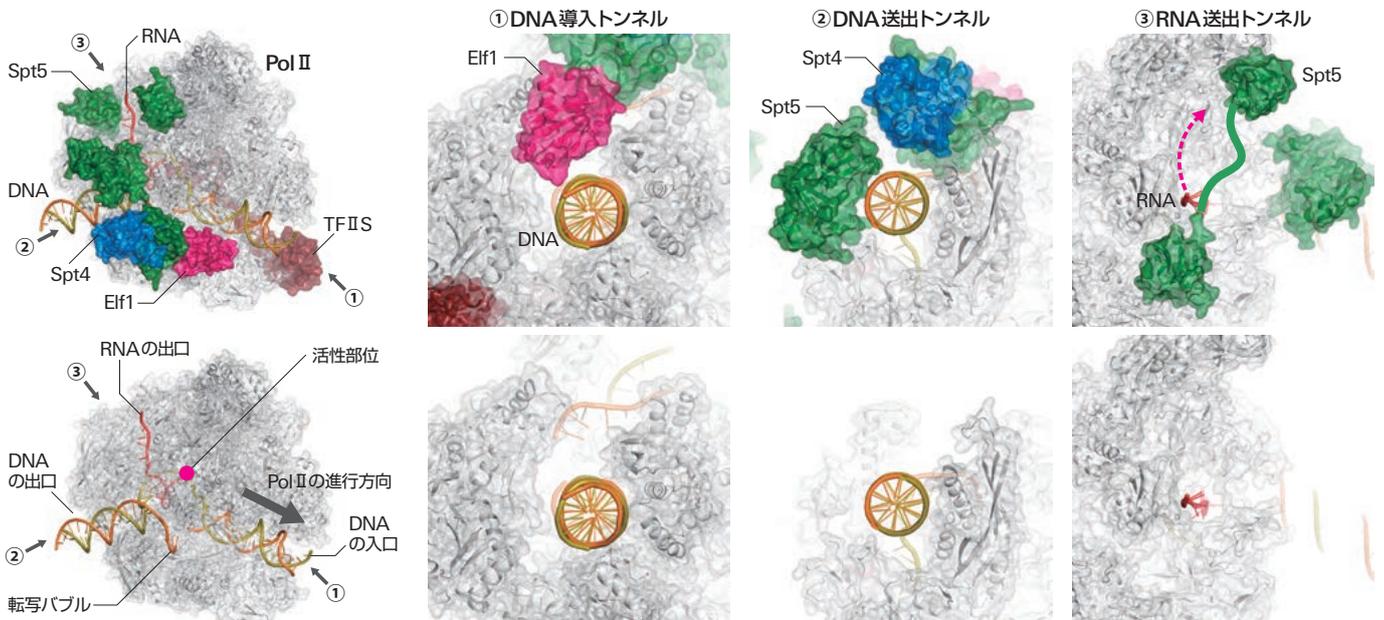


図4 RNAポリメラーゼII転写伸長複合体の構造

X線結晶構造解析のデータとクライオ電子顕微鏡による単粒子解析のデータから構築した構造。上段左は、RNAポリメラーゼII (Pol II) にDNAとRNAと4種類の転写伸長因子が結合したものの。下段左は転写伸長因子を省略したもの。①～③の方向から見た構造を右に示す。転写因子はRNAポリメラーゼIIと一体化して三つのトンネルをつくっている。

しかし、タンパク質が規則正しく並んだ高品質で大きな結晶をつくることは難しい。「大きな複合体ほど結晶化の難易度が上がるため、限界があるなど感じていました。ちょうどそのころ、クライオ電子顕微鏡の技術が急速に発展し、タンパク質の構造解析に使えるようになってきたのです。クライオ電子顕微鏡を複合体の構造解析に取り入れるべく、一から勉強しました」

2017年のノーベル化学賞は、クライオ電子顕微鏡による観察手法の開発に貢献した3人に贈られた。クライオとは低温という意味だ。クライオ電子顕微鏡では、試料を急速凍結して薄い氷に封入し、低温のまま電子顕微鏡で観察する。顕微鏡像にはいろいろな向きなのが写っているので、似た向きのものを集めて平均化して2次元像を得る。そして、さまざまな方向から見た2次元像をもとに3次元構造を再構成する。この手法を「単粒子解析」と呼ぶ。

「クライオ電子顕微鏡による単粒子解析は、結晶をつくらなくていいのが大きな利点です。タンパク質は細胞内と異なる環境にしなければ結晶化しないこともよくあります。結晶化されたタンパク質の構造は、必ずしも自然の状態ではない

のです。一方、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析では、細胞内の環境に近い状態で急速凍結できるため、機能しているときの構造を見ることができます」と関根TL。「ただし、解像度はまだX線結晶構造解析の方が高く、また私たちにはこれまで培ってきた技術と知見があります。そこで、二つの方法を組み合わせることにしたのです」

■ RNAポリメラーゼII

転写伸長複合体の構造を解く

超分子構造解析研究チームでは、伸長の段階でRNAポリメラーゼIIに結合していることが知られている転写伸長因子4種類を選び、それらがRNAポリメラーゼIIと結合した複合体の構造を解くことを目指した。4種類の転写伸長因子とは、Elf1、Spt4、Spt5、TFIIISである。単細胞の真核生物である酵母の一種から取り出したRNAポリメラーゼIIと、人工合成したDNAとRNA、そして4種類の転写伸長因子を組み合わせ、RNAポリメラーゼII転写伸長複合体を試験管内で再構成するのだ。その複合体を結晶化し、X線結晶構造解析することを試みたが、なかなかうまくいかなかった。そこで、転写伸長因子を4種類全部でな

くElf1とSpt5の一部に減らしたところ、複合体の結晶化に成功。そして、大型放射光施設「SPring-8」の放射光を用いたX線結晶構造解析の結果、3Å (1Å = 0.1nm) という高分解能で構造を決めることに成功した(図2)。

次は、クライオ電子顕微鏡の単粒子解析だ。RNAポリメラーゼII、DNA、RNA、そして3種類の転写伸長因子を試験管内で再構成し、試料を急速凍結してクライオ電子顕微鏡で観察した。あらゆる方向を向いた複合体が薄い氷の中に均一に分布しているのが、理想的な試料だ。ところが実際には、複合体が凝集したり、特定の向きばかりだったり、氷から飛び出て変性してしまったり、複合体が壊れてしまったり、さまざまな問題が発生した。問題が起きるたびに、複合体の調整や凍結試料作製の方法を最適化して解決していく(図3)。「こうしたらうまくいくというルールはなく、経験に基づく試行錯誤しかありません。それでも結晶化の条件を探すよりは楽かもしれません。結晶化の場合は、いくらやっても手掛かりが得られないことが多々あります。暗中模索です」と関根TL。

そして、ついにRNAポリメラーゼII転写伸長複合体の構造の解明に成功し、2017年に発表した(図4)。X線結晶構造解析で得られた構造を基本座標として、

クライオ電子顕微鏡による単粒子解析で得られた構造のうち精度の高い部分を組み合わせることで、RNAポリメラーゼII転写伸長複合体の全体の構造を再構成したものだ。単粒子解析による構造も分解能は3.8Åと非常に高い。ちなみに、4Åを切ると近原子分解能と呼ばれ、高分解能とされる。

■ 構造は機能を物語る

RNAポリメラーゼII転写伸長複合体の構造を見たときの印象を、関根TLはこう語る。「構造は機能を物語るといいますが、これほど一目瞭然なものはありません。なるほど、よくできているな、と思いました。遺伝情報を転写するには、DNAを入口から取り込み、二重らせん構造をほどいて遺伝情報をRNAに転写し、DNAとRNAを出口から送り出す必要があります。そうした機能を発揮するのに最適な位置に、転写伸長因子が結合していたのです」

転写伸長因子を取り除いて表示したRNAポリメラーゼIIの構造と比べると、関根TLの言葉の意味がよく分かる(図4左下)。「DNAの入口から、転写が起き

る活性部位を通過して、DNAの出口とRNAの出口まで溝のようになっています。DNAとRNAはその溝を通るので、上側はむき出しの状態のため、不安定です。それが、転写伸長因子が結合すると、溝が覆われてトンネルが完成するのです」と関根TLは解説する(図4右①②③)。

また、海外の研究者が解いた転写を開始する前の複合体の構造と比べると、その形が大きく異なっていることが分かる(図5)。転写を開始するのに必要な形へと、劇的に変化しているのだ。「高解像度で構造を見たからこそ分かること。やはり見るということは、とても大事です」と関根TLは言う。

■ 細胞の中で働いている姿を見たい

「RNAポリメラーゼIIについては、まだまだやる必要があります」と関根TL。まず、伸長段階のRNAポリメラーゼIIには今回使った4種類の転写伸長因子のほかにも、さまざまなタンパク質が結合していることが知られている。それらを含めた複合体の構造を決定するのが一

つだ。「RNAポリメラーゼII転写伸長複合体は、さまざまなタンパク質が結合することで、転写のオン・オフの制御、mRNAの成熟やクロマチンの修飾、DNA修復などと密接に関連していると考えられています。そのような転写の周辺にまで広げて、重要な生命機能の分子メカニズムの解明を目指していきたいと思っています」

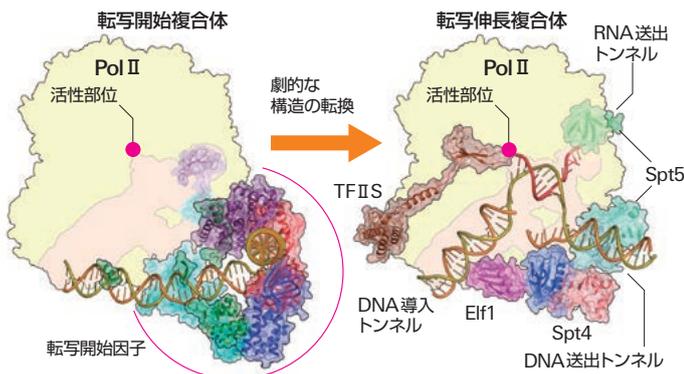
RNAポリメラーゼの研究を始めてから17年ほどになる関根TL。RNAポリメラーゼの魅力とは? 「RNAポリメラーゼはセントラルドグマの最初のステップを担っているというだけでなく、あらゆる生命現象の中心に位置するハブのような存在だと、私は考えています。生命を理解するには、RNAポリメラーゼを押さえておく必要があります」

関根TLは、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析に加え、新たな手法を取り入れる準備をしている。「RNAポリメラーゼII転写伸長複合体の構造が明らかになりましたが、それは細胞の外で組み立てたものです。ぜひ、細胞の中での姿を見たい。細胞内部の構造を立体的に観察することのできる電子線トモグラフィーといった新しいアプローチも取り入れて挑戦していきたいと考えています」。そして、こう続ける。「ゆくゆくは、静止画ではなく、RNAポリメラーゼIIの複合体が転写開始から伸長、終結へとダイナミックに姿を変えていく様子を動画で見たいですね。それを実現すべく、理研内の研究者と連携を始めたところです」

(取材・執筆: 鈴木志乃/フォトンクリエイト)

図5 RNAポリメラーゼII複合体の構造変化

転写開始の段階から伸長の段階にかけて、RNAポリメラーゼII複合体の構造は劇的に変化する。RNAポリメラーゼII転写伸長複合体は、転写のオン・オフ制御のターゲットであるとともに、転写と連携したmRNAの成熟の足場にもなっている。



日本初の液晶ディスプレイとラビングマシン



撮影：STUDIO CAC

小林駿介 (こばやし・しゅんすけ)

山口東京理科大学 名誉教授
東京農工大学 名誉教授

1932年、埼玉県生まれ。工学博士。東京理科大学理学部物理学科卒業。東京大学大学院数物系研究科電子工学専攻博士課程修了。1964～73年、理化学研究所 研究員。1973～1996年、東京農工大学工学部 助教授・教授。1996～2011年、山口東京理科大学 教授（同大学 液晶研究所 初代所長）。

1972年、日本初の液晶ディスプレイ製作に、理研の小林駿介 博士たちが成功した（図1）。その成果を踏まえ小林博士は、独自方式の「ラビングマシン」を発明した。その後、日本の液晶産業は世界をけん引し、電卓や時計、携帯電話やパソコン、大型テレビなどの液晶ディスプレイが実用化され、現在の情報化社会を支えている。

小林博士は、液晶ディスプレイの技術を実用化へ向けていかに離陸させていったのか。現在、理研で液晶などの物性研究を進めている創発物性科学研究センター ソフトマター物性研究ユニットの荒岡史人（あらい）ユニットリーダー（UL）と共に、小林博士に液晶ディスプレイ研究の黎明期について伺った。

2人のヒーローに導かれて

——小林先生は1964年に理研に入所され、マイクロ波物理研究室（霜田光一 主任研究員）の研究員に着任されました。

小林：東京理科大学から東京大学大学院に進み、電子工学を専攻してマイクロ波半導体の研究で学位を取りました。博士課程を修了するころ、指導教官からこれからの抱負を尋ねられました。「何か新しいことをします」とだけ答えましたが、頭をよぎったのは、「光を使ったコンピュータ」と「誰でも使える情報端末」の研究でした。

東大で物理を教えていた霜田先生は、理研の主任研究員として日本でいち早くレーザー研究に取り組んだ方で、私にとって憧れのヒーローでした。その霜田先生の研究室で光の研究をしたいと思い、理研に入りました。理研に入って早々、長岡治男 理事長に呼ばれ、「あなたはこれから言いたいことを言い、したいことをしなさい」と言われました。これには、さすがに驚きました。

——霜田研究室ではどのような研究を進めたのですか。

小林：遠赤外線レーザーや遠赤外線検出器の研究をしました。そして1965年から、霜田先生の代わりに日本電子(株)で材料研究の技術指導をして、赤外線サーモグラフィの事業を立ち上

げました。そのころ、米国企業の研究者が、液晶を使ったサーモグラフィの研究を発表していました。私は、日本電子の主力製品である電子顕微鏡への応用も念頭に、1967年から液晶の研究を始めました。

——そもそも液晶とは何ですか。

荒岡：液晶は、特定の物質の名称ではなく、物質の状態の名前です。1888年、ある種の有機物を高温にすると、液体でありながら、分子がきれいに並んだ結晶の性質を併せ持つことが発見されました。液晶ディスプレイは、棒状の液晶分子の向きを制御して、光を遮ったり通したりすることで、文字や画像を表示する装置です。

——液晶ディスプレイの研究を始めたきっかけは何ですか。

小林：1968年に米国RCA社がデジタル時計の表示用として液晶ディスプレイを発表したことが、直接のきっかけです。

同じ年に、私にとって決定的な出来事がありました。パラメトロンという独自方式のコンピュータを発明した後藤英一（えいいち）先生が、私のもう一人のヒーローでした。後藤先生が主任研究員を務めていた理研の研究室の人に、「後藤先生は今、何をされていますか」と尋ねたところ、「高精細のブラウン管です」と返ってきました。パラメトロンの後藤先生がディスプレイの研究とは意外で、雷に打たれたようになりました。そして私は、誰でも使える情報端末を実現するために液晶ディスプレイの研究をしよう、と決心したのです。

技術が離陸できることを証明

——1968年に発表された液晶ディスプレイは、どのようなものだったのですか。

小林：散乱で光の透過を制御する「DSM（Dynamic Scattering Mode）液晶」と呼ばれる方式で、消費電力が大きい、コントラストが低い、寿命が短いなどの難点がありました。翌1969年



図1 1972年10月、日本で初めて製作された液晶ディスプレイ

独自のラビング方式によってコントラスト低下の課題が解決され、数字が鮮やかに表示されている。TN液晶を用いたもの。下の写真は、製作に成功した小林駿介 博士（左）と武内文雄 氏。

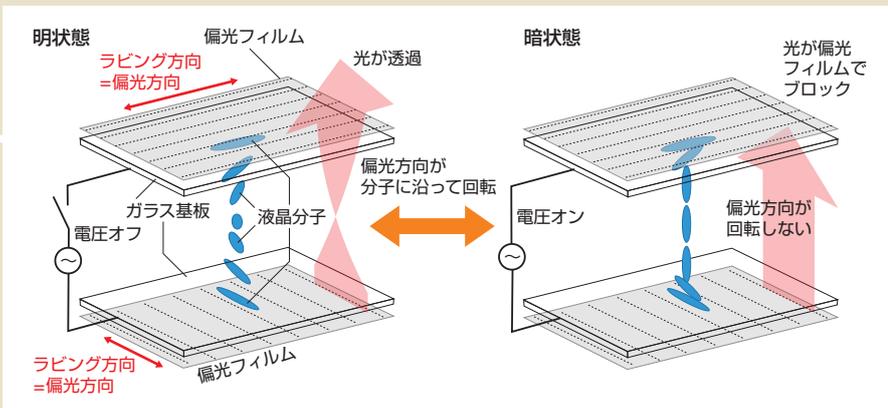


図2 TN液晶の動作原理

図3 乾式ラビングマシンの原理

小林博士は次のように解説する。「ラビングすると、高分子膜にその方向に溝ができ、屈折率異方性と紫外線吸収異方性が生じて、異方性ファン・デル・ワールス力で細長い液晶分子が一定方向に並びます。基板上の液晶分子が一定方向に並び、基板内の液晶分子も一定方向に並び、光学的に均一（無欠陥）になります。逆ねじれ欠陥のほか、電圧をかけたときに生じる逆ねじれ欠陥も基板面からの傾斜角（プリティルト角）発生で解決しました。これらのノウハウが後に、あらゆるタイプの液晶ディスプレイの無欠陥化に役立ちました」

になって、現在の液晶ディスプレイの原型となる「TN（Twisted Nematic）液晶」という方式が、米国のJames Fergasonによって発明されました。

荒岡：TN液晶は、DSM液晶と同様、液晶分子を2枚の基板で挟んだ構造になっています。DSM液晶と違うのは、それを偏光方向が90度違う2枚の偏光板で挟むという点です。上と下の基板面上の液晶分子を偏光板の偏光方向に並べると、その間の液晶分子は徐々に向きを変え90度ねじれた形で並びます。この状態で一方の偏光板から偏光を入れると、光が進むとともに、その偏光面はねじれて並んだ液晶分子に沿って回転し、反対側の偏光板から出ていきます（図2左）。次に基板に電圧をかけます。すると、ねじれていた液晶分子が直立し、その中で光が直進しますが偏光面は回転しないため、反対側の90度ずれた偏光板は通ることができません（図2右）。

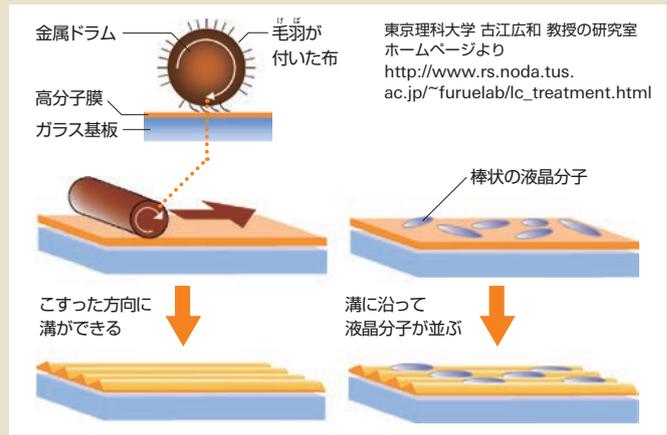
この仕組みを利用して明状態と暗状態を切り替えるのがTN液晶です。DSM液晶と異なり、電流を流すのではなく電圧をかけるだけなので消費電力は抑えられ、偏光を利用して明暗表示するのでディスプレイのコントラストも高くなります。

小林：私は、日本電子のメンバーたちとTN液晶の実験を始めました。しかし日本電子は大型電子顕微鏡や分析機器のメーカーなので、液晶ディスプレイの研究は社風に合いませんでした。そこで研究は中止して、メンバー全員で『液晶—その性質と応用—』という本を書いて、1970年に日刊工業新聞社から出版しました。それは日本語で書かれた液晶に関する最初の単行本で、日本国内のほかアジア諸国の約30万の人たちに読まれました。この本の影響か、日本計算器(株)の武内文雄さんが研究生として理研に来て、1972年から一緒にTN液晶ディスプレイの研究を続けることになりました。

—どのような技術的課題があったのですか。

小林：TN液晶ディスプレイを実用化へ向けて離陸させるには、三つの技術的な課題がありました。①室温で液晶の性質を示す材料を開発すること、②小型バッテリーで利用できるように5～10Vほどの電圧で液晶分子の向きを制御すること、③基板上の液晶分子の向きをそろえること（配向処理）、です。

そのころにはすでにスイスのMartin Schadtらによって、室温と5Vで動作するTN液晶ディスプレイが発表されていました



東京理科大学 古江広和 教授の研究室
ホームページより
http://www.rs.noda.tus.ac.jp/~furuue/lab/lc_treatment.html

が、その論文では、原理は分かっても欠陥をなくす方法は分かりません。電圧をかけないときとかけたときそれぞれで、棒状の液晶分子の向きが完全にそろっていれば欠陥が生じることはなく、高いコントラストが得られます。そろっていないと屈折率が不連続となり暗状態で光を完全に遮蔽することができず、ディスプレイのコントラストが低下してしまいます。

当時、電圧をかけないときの液晶のねじれに、時計回りのものと反時計回りのものが混ざり、そのことで生じる欠陥が大きな問題になっていました。私たちは独自のラビング法を開発して、武内さんの「Off 90度」（12ページのコラム）というアイデアで、その課題を解決することに成功しました。

荒岡：小林先生たちは、上と下の液晶分子の向きを90度でなく、それより少し小さくなるように、ラビングしたのです。液晶はねじれが少しでも小さい方を選ぶため、そうすることで液晶のねじれ方向がそろったのです。

—ラビングとは何ですか。

小林：液晶分子の向きをそろえるために、基板上を一方向にこする（rubbing）処理がラビングです。それまで、ガラス基板を紙でこするラビングがありました。実験室レベルの小さな基板を使った実験ならその方法でできますが、大きな基板が必要な工業化はできません。私は1972年ごろ、米国に行ってRCA社を見学しました。そこでは、せっけん分子のような界面活性剤を溶媒に溶かしてガラス基板上に塗り、長さ40cmほどの糸の束でたたく「湿式ラビング」を、クリーンルームの中で行っていました。それは、ガソリンスタンドなどにある洗車機を数十cm

愛すべき非常識工程！

武内文雄

宮崎大学工学部工業化学科卒業、日本計算器(株)を経て、(株)東芝へ。液晶表示器の研究・開発に貢献した。

液晶ディスプレイの小型電卓が誕生する直前、1972年春から1年間、大阪の中堅の機械式手回し計算器メーカーだった日本計算器(株)から理研の小林駿介先生のもとに、研究生として派遣されました。気さくでエネルギッシュな先生に、液晶って何？というところから教わりながら研究開発を行い、実用化を目指しました。

1972年10月に発表した液晶ディスプレイ(図1)では、基板を手動でラビングしました。板の一辺に脱脂綿を巻き、それを両手で持ち、息を止めて基板表面を一方方向に5回くらいこすするという方法です。そのような乱暴なことをやっているの、分子レベルで見ると、ラビングした基板上の溝が全て同じ向きにそろっては全く多少乱れます。そのため、ラビングした2枚の基板を上下に90度ずらして配置したとしても、上下の溝のずれが89度になったり91度になったりする領域が生じます。液晶分子を2枚の基板の間に注入すると、ねじれ角度が小さい方に液晶分子が並ぼうとするので、結果的にねじれが右回りの領

域と左回りの領域が混在してしまうのです。電圧をかけると、液晶分子は特定方向に立ち上がろうとするのですが、ねじれが逆の領域では立ち上がる方向も90度ずれるので、二つの領域の境目が欠陥となりディスプレイの文字が途切れたりまだらになったりしてしまうのです。この問題で悩みました。

私は「乾式ラビング」を検討していました。金属ドラムに3mmほどの毛羽が付いた布を巻いて、ガラス基板の上に塗った高分子膜をこすするという方法です(図3)。ラビングの強さと方向を正確に設定できるように設計し、当時、埼玉県入間郡日高町(現日高市)に工場があったシグマ光機(株)に特注して、1973年に完成しました(図4左、表紙)。完成したラビングマシンを使ってみると、基板上の液晶分子の向きは完全にそろい、欠陥がなくなりました。コントラスト低下の課題を克服できました。

1972年10月には日本初となるTN液晶ディスプレイのデモ機を開発し、理研で公開しました(図1)。北海道から沖縄まで、日本全国から毎日40人ほどの人たちが見学に訪れました。このデモ機の基板は手動でラビングしたのですが、乾式ラビングの有効性が実証され、強さと方向が調整できるラビングマシンにつながりました。1973年にはカラー偏光板を使ったカラーTN液晶ディスプレイも国際学会で発表しました。

ラビングマシンが液晶ディスプレイの大型化を可能にした

——小林先生は、1973年に東京農工大学へ移られ、1996年からは山口東京理科大学の液晶研究所の所長として研究を続けられました。お手元にあった初代ラビングマシンは、理研創立百年を機に寄贈していただき、約半世紀ぶりに里帰りしました(図4左)。

荒岡：私の研究室でも、メーカーからラビングマシンを購入して実験に使っています(図4右)。基本的な構造は小林先生の初代ラビングマシンと同じです。大面積を一様にこすることができ、その際の速度や圧力、角度などの物理条件を容易に調節できる点が優れていて、現在、実験室や工場においてラビングの最も一般的な方法になっています。

域と左回りの領域が混在してしまうのです。電圧をかけると、液晶分子は特定方向に立ち上がろうとするのですが、ねじれが逆の領域では立ち上がる方向も90度ずれるので、二つの領域の境目が欠陥となりディスプレイの文字が途切れたりまだらになったりしてしまうのです。この問題で悩みました。

私は、上下の基板のずれを90度より2~3度小さくして配置してみました。すると、コントラストのむらがなくなり、すっきりした表示になりました。この方法を当時は「Off 90度」と呼んでいました。その後、これに代わる新しい技術が現れます。非対称性構造の化学材料を液晶に少し混ぜるとねじれ方向が決まるといいます。現在ではこれを混合した液晶材料を化学メーカーから購入できます。

私は1973年に理研から日本計算器に戻り、翌1974年に東芝に移った後も独自にラビングマシンの開発に取り組みました。ごみや静電気が大敵のクリーンルームで行う液晶パネルの製作工程において、ラビングは非常識ですが、生産性が高いので普及しました。ラビングローラーの回転に伴う周期むら、布の不均一性や汚れ・異物に伴う筋むらなどの管理の問題はありますが、愛すべき非常識工程です。最近は、光配向という新技術が実用化され始めています。

小林：1973年、シャープ(株)がDSM方式の欠点を改良して液晶ディスプレイの電卓を世界で初めて発売しました。TN方式の開発も進んでいましたが、そのころの工場での配向処理は真空容器の中で行う「斜め蒸着」という方法でした。1987年ごろになると、大型の液晶ディスプレイが目指されるようになりました。メートルサイズの大きな基板を真空容器に入れて斜め蒸着を行うのは大変です。ラビングマシンならば大型の基板もラビングできることを、私たちは基礎研究で示しました。それにより、液晶ディスプレイを大型化する道が開かれました。

イノベーション創出の条件

——理研において液晶産業の立ち上げにどのように貢献されたかと、ご自身では思われていますか。

小林：『液晶』という本を書いたこと、ラビングマシンや液晶ディスプレイを実際に製作して公開したこと、二つですね。

まだ市販の実験装置が少ない時代でした。必要な装置は自分たちでつくる、あるいは設計図を引いて理研の工作部や外部の業者に特注しました。特に霜田研究室では、できるだけ自分の手で装置をつくらうという方針でした。

当時も、欧米の研究者が書いた液晶に関する本はありました。しかし、実際に自分でものづくりをしない人が書いた本を読んでも、ものはつくれません。私たちが書いた『液晶』は、ものづくりの現場で役立ったのだと思います。

理学系の研究者の役割は、自然の原理を解明することです。一方、私たち工学系の研究者の役割は、その原理を使って実際にものをつくり、みんなに見せることです。

なぜ、基板をこすると液晶分子が一定の方向に並ぶのか。その原理は、ラビングで生じる微細な溝と、異方的量子力学的ファン・デル・ワールス力によるものと、当時、理研でも研究されていた岡野光治先生(東京大学名誉教授)から教わりまし

撮影：STUDIO CAC

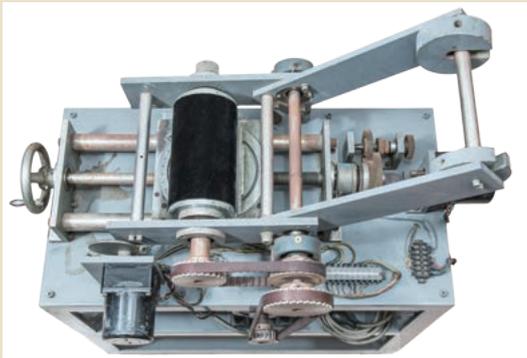


図4 理研に帰ってきたラビングマシン(左)
理研創立百年を機に寄贈され、記念史料室に保管されている(左)。同じ原理を利用した、荒岡ULの研究室で使用されている現在のラビングマシン(上)。



小林駿介 博士(左)と荒岡史人ユニットリーダー

た。この原理に基づいてラビングマシンを製作し、公開に至ったのです。さらに、岡野先生の理論を化学会社の技術者に「翻訳」して、その後の高分子膜の発展に寄与しました。

液晶ディスプレイの研究を、日本電子のメンバーや日本計算機の武内さんたち、企業の人と一緒に進めたことも、液晶産業の立ち上げに重要だったと思います。武内さんはその後、(株)東芝に移り、同社の液晶技術者として活躍されました。

——シャープで液晶ディスプレイ電卓の開発を進めた和田富夫さんとも交流があったのですか。

小林：私は『液晶』に、液晶を使えば電卓が持ち運び可能になると書きました。当時、和田さんも理研の私のところに訪ねてこられたので、アドバイスをしました。その後、和田さんたちは、大変な苦勞をされて液晶ディスプレイ電卓の実用化を成し遂げられました。

私は、東京農工大学や山口東京理科大学の研究室でも、国内だけでなくアジア諸国から延べ100名を超える研究者や技術者を受け入れ、ものづくりの現場で活躍する人材の育成に力を注ぎました。

私が中学1年生のころ、「日本は戦争に負けなければ科学技術や文化の国家として欧米と対等にやっつけよう」と語ったある大臣の言葉が心に残っています。科学技術は欧米だけのものではない、科学技術で日本の存在を示したいという愛国心が、私が研究を続けてきた根底に流れています。

——現在、液晶産業は大きく成長し、身の回りのさまざまなところで液晶ディスプレイが使われています。それを予見していましたか。

小林：今年はRCA社の液晶デジタル時計デモから50周年になります。当時、50年先を見通すことは難しかったですね。まさか、液晶で現在のような大型壁掛けテレビができるとは思ってもみませんでした。ブラウン管が普及していましたので……。

荒岡：小林先生が理研で液晶ディスプレイの研究を始めた当時、日本の大学や研究所でその分野の研究をしていた人はいたのですか。

小林：企業には2~3人いましたが、大学や研究所では私1人

だけでした。そもそも理研の霜田先生の研究室でなければ、液晶ディスプレイという、将来、ものになるかどうか分からない新しい研究分野に挑むことはできなかったと思います。当時、理研のある人から、「霜田研究室はマイクロ波物理の研究をすることになっている。液晶の研究は業務違反だからやめろ」と言われたことがあります。でも私は、理研で自由な研究ができなくて、どこでできるのだ、と思いました。霜田先生も、レーザーの研究が中心でした。霜田先生も新しいことが大好きなんです。私たちが液晶ディスプレイの製作に成功すると、霜田先生はカラーTN液晶ディスプレイの写真を東大の研究室の壁に張り、訪れた人に説明していたそうです。

霜田先生は、私に自由に研究をさせてくださいました。大変感謝しております。でも後年、友人に聞くと、霜田先生の仕事の与え方は一人一人異なり、詳しくご指導いただいた人もいたそうです。小林はどうせ言うことを聞かないから、と思われたのかもしれませんが(笑)。

液晶を使ったフォトニクスのフロンティアへ

——現在、荒岡ULは、液晶などを使ってどのような研究を進めているのですか。

荒岡：液晶や高分子をはじめとするソフトマターは、自己組織化によって、さまざまな構造をつくり出します。その原理や物性を調べて、光・電子デバイスや化学機能材料に発展させる研究を行っています。

実は、私も学生のころに、光を使ったコンピュータに興味を持ち、その過程で液晶に出会いました。

小林：動機が似ていますね。私は今でも液晶で光を制御するコンピュータが頭から離れず、勉強を続けています。液晶を利用したフォトニクス(光工学)には、大きな可能性が広がっています。そのフロンティアを理研で探索していただけると、うれしいですね。

(取材・構成：立山 晃/フォトンクリエイト)

日本の加速器科学隆盛の仕掛人、 上坪宏道 先生を偲んで



理研 主任研究員、理事。和光研究所と播磨研究所の初代所長を務めたほか、財団法人高輝度光科学研究センター 副理事長、佐賀県立九州シンクロトロン光研究センター 初代所長を歴任。

矢野安重

仁科加速器研究センター 特別顧問
理研 主任研究員、仁科加速器研究センター長を経て、
2011年より公益財団法人仁科記念財団常務理事。

元理事の上坪宏道先生が、2017年11月13日に84歳にして鬼籍に入られた。謹んで哀悼の意を捧げたい。

加速器科学の分野では、わが国には世界に冠たる国際的な共同利用施設が四つある。いずれも巨額な国費を投じて建設され、その性能の高さが世界の優秀な頭脳を魅了している。上坪先生は、これら4施設のうち、和光の理研RIビームファクトリー(RIBF)、播磨の理研SPring-8/SACLAの2施設の整備予算獲得を主導された。わが国がこの分野で隆盛を誇っているのは、先生の「強運を呼び込む神通力」「先見の明を持つ千里眼」「官学産にわたる幅広い交遊で培った政治力」のなせるところである。それにも増して「頑固」と「柔軟」がない交ぜになった先生の指導力によるところが大きいと思っている。先生はまた、職

員の生活を守る組合活動にも理解のある進歩派の伝統的な「理研人」でもあった。事務と技術陣の信頼を得て遂行する研究施設建設のためには、この流儀は不可欠であろう。

先生と私にとってわけても感動的であったのは、やはり1986年12月16日のリングサイクロトロンからのファーストビーム取り出し成功の瞬間であろう。長期にわたる建設に携わったメンバーが加速器制御室に集結し祝杯。先生にとっては、加速器人生最初の大事業完遂であった。この記念写真(左上)を撮った後、私は先生の頭にビールを掛けた。それをきっかけに、さながらプロ野球の優勝チームのような大騒ぎとなった。先生は「たとえ最初は素人でもなせば成るなあ。矢野君」と快哉を叫んだ。そして、「君がこの次を考えているなら、何でもいから発表しておきなさい」と促した。そして翌1987年、石原正泰 主任研究員と私は「次期理研加速器構想RIBF」を提唱した。

1989年に先生は、重イオン加速器を卒業して(「重イオンリングサイクロトロン」の建設)で1991年に科学技術庁長官賞を受賞、1999年に紫綬褒章を受章された)、大型放射光施設準備室の総括主幹に就任された。「後は君に任せる。RIBFの成功を祈る」というわけだ。そのとき「満を持して準備をしておくように。チャンスの神に後ろ髪はないよ」と一言加えられた。そして強運がやって来た。

このSPring-8建設計画は、「次期大型計画」を模索していた科技庁と先生との間で構想され、理研と日本原子力研究所(現日本原子力研究開発機構)の共同チームによって建設することが決まった。先生は、私の前に短期間在籍された熊谷教孝氏を高エネルギー加速器研究機構から呼び戻されて加速器グループのリーダーに据え、さらにリングサイクロトロン建設時のベテランたちを引き連れて、またまた大事業を成し遂げた。流儀の異なる組織をまとめ上げた先生の技量には、失礼ながらもまったくの脱帽であった。

先生のお通夜のとき、森田浩介氏と私は、ご令嬢から「父は病床でニホニホの朗報を聞いて、『森田君はよく頑張った』と言っていました」と伺って安堵した。先生はさぞかしご満悦だったと思う。左下の写真は恒例のクリスマスパーティーでの、当時の理事の上坪先生、組合委員長森田氏、主任会議長の私の昔懐かしいスナップである。



和光地区と播磨地区で一般公開を開催

理研は和光地区と播磨地区で、文部科学省が定める科学技術週間〔2018年4月16日（月）～22日（日）〕に一般公開を開催します。

一般公開は、誰でも自由にご参加いただける施設公開です。お子さんも楽しんで参加いただける体験イベントや、最先端科学を紹介する講演会・セミナーのほか、普段はなかなか見たり

触れたりできない研究現場や研究内容、会うことができない研究者と身近に接することができるのも大きな魅力です。直接、研究者に質問をしたり、話し合うこともできます。皆さまのご来場をお待ちしています。

各地区とも入場無料、雨天決行。理研グッズの販売も行います。

和光地区

日時	2018年4月21日（土）9:30～16:30（入場は16:00まで）
場所	埼玉県和光市広沢2-1
アクセス	東武東上線・東京メトロ和光市駅から徒歩約15分。 当日は和光市駅南口から無料シャトルバスの運行あり。
詳細	http://openday.riken.jp/
問い合わせ	和光地区一般公開事務局 TEL:048-467-9443（直通）

播磨地区

日時	2018年4月29日（日）9:30～16:30（入場は15:30まで）
場所	兵庫県佐用郡佐用町光都1-1-1
アクセス	JR山陽本線相生駅から神姫バス「SPRING-8」行き、 北管理棟下車
詳細	http://rsc.riken.jp/openhouse2018/ （3月上旬公開予定）
問い合わせ	放射光科学総合研究センター TEL:0791-58-0909（直通）



毎年好評の特別講演会とサイエンスレクチャーでは話題の研究者たちによる最新の研究成果に触れることができます。



子どもから大人まで楽しめる体験イベントもあります。



大型放射光施設SPRING-8の1周およそ1.5kmもあるドーナツ型の蓄積リング棟に入ることができます。数々の研究成果を生み出しているビームライン公開のほか、光に関する実験や工作など、お子さんから大人まで楽しめるイベントが盛りだくさん。



世界最高性能を誇るX線自由電子レーザー施設「SACLA」。普段は直接見ることで見ることができないアンジュレータや実験ホールを見学できます。

松山内閣府特命担当大臣（科学技術政策）が神戸地区を視察

2017年12月17日、^{まつやままさし}松山政司 内閣府特命担当大臣が理研神戸地区（兵庫県神戸市）をご視察されました。初めに、計算科学研究機構にて松本 紘 理事長が理研の概要を説明しました。続いて、平尾公



彦 計算科学研究機構長が、スーパーコンピュータ「京」によってもたらされた最新の研究成果とポスト「京」の開発状況を説明、また計算機室内で実際に「京」が稼働している状況をご覧いただきました。

多細胞システム形成研究センターでは、濱田博司センター長が同センターのミッションと特色を説明しました。その後、高橋政代プロジェクトリーダーが世界で初めて患者自身の細胞由来（自家）iPS細胞から網膜色素上皮細胞（RPE）のシートを作製し移植に成功した成果を含

め、網膜再生医療研究開発プロジェクトについて解説しました（写真）。また、実際に顕微鏡を用いて、ヒト由来のiPS細胞とRPE細胞やシート状に作製したサンプルをご観察いただきました。

その後、松山大臣は、神戸市が国家戦略特区を活用して整備した「神戸アイセンター」をご訪問されました。神戸アイセンターは、基礎研究から治療、リハビリまで総合的な対応に取り組む国内初の眼科施設で、理研も同センター内で研究活動を行っていきます。

鋼鉄魂

浜中雅俊 はまなか・まさとし

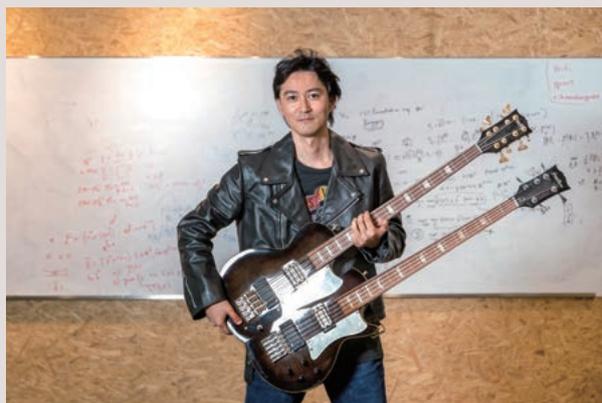
革新知能統合研究センター 音楽情報知能チーム
チームリーダー

赴任した昨年4月に、3年間過ごした京都から東京へ引越してきた。自家ワゴンで下道を4往復、おかげで東海周の温泉にはだいぶ詳しくなった。誰かにお勧めするならば箱根の「姫の湯」であろうか。共同浴場なので1コイン程度で入れるにもかかわらず源泉かけ流しである。湯温が45℃近くあるので、それと知らずに来た客の絶叫を繰り返し聞けるというおまけもある。湯を上がったもしばらくは、ポーランド国旗のように肌は紅白の2色となる。

引越して真っ先に取り組んだのは、自宅への壁面棚の設置である。幅89mmの2×4材を使ってDIYした（写真中央）。奥行き89mmは、お酒の壁面収納にぴったりである。壁に並んだお酒の中から、ショットでちびちび飲むものをお勧めするとしたら「竹葉青酒」であろうか。竹の香りが爽やかな45度の中国酒である。友人にこのお酒のショットを勧めたところ、絶叫の後、立ったり座ったりを3度繰り返し「まずい!」と言われた。どうやら苦手な人は相当苦手らしい。経験上では、パクチーが好きな人は同種の青臭さを持つ竹葉青酒も好きなようである。

越してきて残念に感じたのは、「村屋」へめったに行けなくなったことである。村屋は、メニューが豊富にあり、さまざまな日本酒、焼酎、泡盛をお手頃な価格で提供する京大近くの良心的な居酒屋である。しかし、店構えは不思議なオブジェが不思議な色の照明に照らされており、とにかく怪しい。初めてのときは、2軒はしごした後、ようやく入店の覚悟がついた。しかし、入店すると、とても落ち着き、客が満足するまで店を開け続ける店主の心意気に甘えて何度も明け方まで長居した。なお、トイレは店構え以上に独特で、一言で言うならば、お化け屋敷である（村屋のお兄さんごめんなさい）。

同じようにミステリアスな店を東京で紹介するならば、渋谷駅から徒歩10分のところにあった「Rock Bar Dokken」



京都大学近くの居酒屋「村屋」

であろう。店内は薄暗く、リクエストに応じてマスターがヘヴィ・メタルの映像を次々と流していく。映像の頭出しをVHSテープで行い、1曲終わると間髪を入れずに次の曲を流し、しかもドリンクや軽食のオーダーも一人でこなすのは神業である。マスター同様、濃いメタルマニアが集結していたが、店は六本木、赤坂と2度移転した後、現在は閉店してしまったようだ。おそらく、メタルマニアの減少が経営悪化に拍車を掛けたと思われる。

かく言う私もメタルマニアである。皆さんはヘヴィ・メタルにさまざまな印象を抱かれると思うが、実情は演歌に極めて近い。演歌の世界では、1万枚売ればそこそこ、10万枚売れば大ヒットである。多くのヘヴィ・メタルバンドたちも1万枚を目標に励んでいる。彼ら彼女らが口にする鋼鉄魂（メタルだまし）という言葉は、不遇の時代にあってもぶれずに信念を突き進める精神のことである、と私は理解している。研究における鋼鉄魂を窮めていきたい。

創立百周年記念事業への寄附金のお願い

創立百周年（2017年）の記念事業へのご支援をお願いします。

問合せ先 ● 理研 外部資金室 寄附金担当

Tel : 048-462-4955 Email : kifu-info@riken.jp

理研 寄附金
Support RIKEN

理化学研究所 創立百周年
RIKEN 100th Anniversary



<http://www.riken.jp/>