



# 







#### 特集1 03

化学と生物分野連携でたんぱく質に目印 空間解析から脳内分子地図作成を目指す



# 08 特集2

「接着」という現象の原理解明に挑む 電子顕微鏡を用いた計測と計算で

**12** 連載
イノベ見て歩き

## 〈第16回〉

細胞性粘菌由来の植物保護資材を開発 線虫を忌避させ、低農薬化の実現へ



#### **NEWS & TOPICS** 14

- >> AI統合したストレッチャブルデバイス開発
- >> 「実践型」「理論型」、脳の思考回路を発見

# さきがける科学人

「有機宇宙化学」で生命の起源を探る 極微量の火星粒子から微生物検出へ

宇宙航空研究開発機構 特任助教 海洋研究開発機構 客員研究員

菅原 春菜



# 「STI for SDGs」アワード 2024年度受賞取り組み決定

科学技術・イノベーションの活用で社会課題解決とSDGs達成を目指す取り組みを表彰する「STI for SDGs | アワード。今年は、遠隔心臓リハビリテーションで人々の健康を守る榊原記念病院や、 自助具制作の共創プラットフォームを運営するICTリハビリテーション研究会とファブラボ品川を はじめとする5件の取り組みを表彰し、10月26日(土)~27日(日)に開催した「サイエンスアゴラ 2024」にて表彰式とトークセッションを行いました。



12月4日(水)~6日(金)には、東京ビッグサイトで開催される「エコプロ2024」のJSTブースで も受賞した取り組みを詳しくご紹介する予定です。ぜひお立ち寄りください。

- ◆ 2024年度受賞取り組み発表のプレスリリースはこちら: https://www.jst.go.jp/pr/info/info1724/index.html
- ◆ [STI for SDGs]アワードのホームページはこちら:https://www.jst.go.jp/ristex/sdgs-award/index.html







JSTは、シンクタンク機能、研究開発、産学連携、次世代人材育成、科学と社会との対 話など、多岐にわたる事業を通じて、持続可能な開発目標(SDGs)の達成に積極的に 貢献していきます。



-₩\• ▶ P.3、14上

▶ P.8、14上









■ 編集長 上野 茂幸

科学技術振興機構(JST)広報課

株式会社エフビーアイ・コミュニケーションズ

■ 印刷·製本 文化堂印刷株式会社



▶ P.8

▶ P.8



# 化学と生物分野連携でたんぱく質に目印 空間解析から脳内分子地図作成を目指す

記憶や学習などの高度な脳機能を解明するためには、脳内の情報伝達や細胞間ネットワーク形成に関わるたんぱく質を分子レベルで解明する必要がある。京都大学大学院工学研究科の浜地格教授は、化学・生物学分野の連携によって遺伝子操作を伴わない独自のたんぱく質ラベル化技術を開発し、これを基に脳機能をつかさどるたんぱく質の空間情報解析、機能制御の手法を開発するとともに、分子機能の脳内地図を作成することを目指している。

# 「GFP融合法」の課題をクリア 遺伝子操作不要のラベル化法

私たちの体は、さまざまなたんぱく質の機能により成り立っている。筋肉や臓器などの体の組織をつくる材料である以外にも、免疫や代謝、血圧の調整などにも重要な役割を果たしている。生体活動の仕組みを解明するには、個々のたんぱく質の機能解明が欠かせない。そこで、研究対象のたんぱく質に目印を付ける「ラベル化」を施し、その機能を調べる研究が進められている。京都大学大学院工学研究科の浜地格教授は、このラベル化に化学的なアプローチで挑んでいる。

従来のたんぱく質ラベル化法は、 2008年に故・下村脩博士がノーベ ル賞を受賞して話題になった[GFP] (Green Fluorescent Protein)] と 呼ばれる緑色蛍光たんぱく質を用い たGFP融合法が主流である。遺伝子 組み換え技術によりGFP配列を融合 した遺伝子をマウス体内に導入し、 転写翻訳されたたんぱく質に可視光 を当てて蛍光するたんぱく質を見る 方法だ(図1)。しかしこの方法は、生 体内の目的たんぱく質に直接目印を 付けるわけではないので、たんぱく 質本来の働きを見ることはできな い。また、GFPは大きいため、修飾し たたんぱく質に影響して、元の機能 が損なわれている可能性もある。

そこで浜地さんは「遺伝子を操作せずに、小さい分子でたんぱく質に直接目印を付ける」ことを目標に設定。2009年に、たんぱく質に相互作用で緩く結びつく特性を持つ分子「リガンド」を用いて、独自のたんぱく質ラベル化技術を世界で初めて開発した。浜地さんは「特定のたんぱり質ら知られていました。それをラベル化に活用できないかと研究を進めていたら、リガンドが結合している近くで、特定の反応基とアミノ酸が近接効果によって反応することを発見しました」と振り返る。

浜地さんらの研究グループは、この反応基にリガンドと修飾させたい機能性分子である「プローブ」をつないだラベル化剤を分子設計した。これを標的たんぱく質と一緒に混ぜると、リガンドが相互作用で緩く結びつき、次に反応基が近くのアミノ酸と結合する。この有機化学反応の際に、リガンド側が切り離され、プローブ側だけがたんぱく質に修飾される(図2)。この反応を、最初は目的物質のみを入れた試験管内で確認した後、不純物が多く複雑な細胞培養のシャーレでも成功させた。

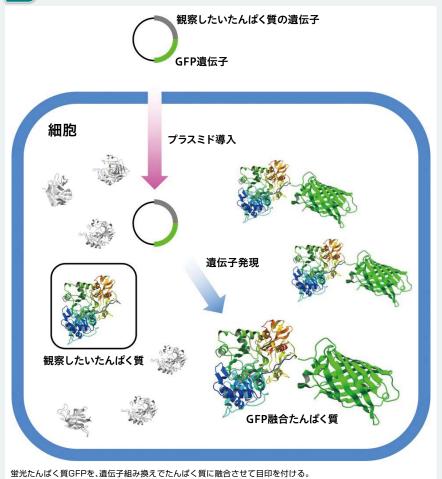
# 「リガンド指向性化学」で 夾雑な生体内での反応を実現

試験管やシャーレでの培養細胞と違い、実際の生体内は、種々雑多なたんぱく質分子などが高濃度に濃縮された「分子夾雑」な環境になってい

る。そこで浜地さんらの研究グループは、開発した新しいたんぱく質ラベル化技術を「リガンド指向性化学」と名付けて、試験管やシャーレの中だけでなく、生体内で使用する実験を進めた。生体内の混みあった状態での化学反応は、不純物が邪魔をしたり目的のもの以外との反応が起こってしまったりなど、精製系での反応よりもはるかにコントロールが難しい。

だが、生きた動物のたんぱく質に目印を自在に付けられるようになれば、特定のたんぱく質がどのような機能を果たしているかを直接調べることができる。さらに、例えば目印の代わりに薬物を搭載できれば、目指す部位に選択的に薬効を届けるなどの創薬利用にもつながる。浜地さんらの研究グループはリガンド指向性化学を使って、脳内の神経伝達に関わるたんぱく質に目印を付け、その

#### 図1 GFP融合法によるラベル化の仕組み



機能を解明することに取り組んだ。

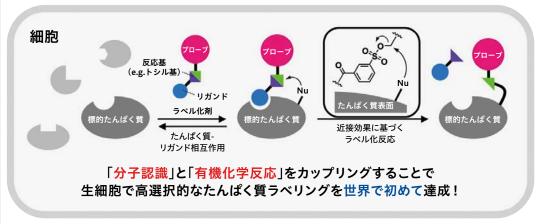
れた神経伝達物質を、ポストシナプスにある神経伝達物質受容体が受け取ることで、情報が伝達される仕組みだ(図3)。浜地さんらは、この神経伝達物質受容体のたんぱく質をターゲットとして、目印を付ける方法の開発に取り組むこととした。そして2018年に、ERATO「浜地ニューロ分子技術プロジェクト」を立ち上げた。

# 脳の受容体の機能解明で 精神疾患の原因究明へ

「生きた動物の脳内で発現する神 経伝達物質受容体に目印を付ける」 という手法の開発のためには、生体 に詳しい生物学分野の研究者との連 携が必要だ。ERATOのプロジェクト は、化学から生物学までの分野の異 なる四つの研究グループがある。研 究グループ1は、脳内でも使える生体 有機化学反応の開発、研究グループ2 は、神経伝達物質受容体のたんぱく 質活性制御技術の開発、研究グルー プ3は、神経細胞、脳組織での活性制 御と可視化に挑んだ。研究グループ4 は、これらの分子技術を実際に生き たマウスへ適応させることを目的と した(図4)。

プロジェクト開始直後は、それぞれの専門分野で役割分担して進めようとしていた。しかし、研究グループ間の壁ができて研究の効率が悪くな

## 図2 リガンドによるラベル化の仕組み



リガンドの特性を利用した有機化学反応で、細胞内や生物個体内で狙ったたんぱく質に選択的に目印を付ける。

りがちだったという。「そこで、必要なことは教え合いながら進めるというスタンスに変えて、私たち化学分野の研究者もマウスや脳の扱い方を学び、自分たちである程度、評価できるようになりました。もちろん、特に専門的な技術や知識が必要なことは専門家に任せますが、他領域に踏み出すことで見えてきたものは大きいですね」と浜地さんは振り返る。

ERATOのプロジェクトが本格始動してからは、まず「AMPA受容体」に注目した。中枢神経系に広く分布し、記憶や学習に関与するグルタミン酸受容体の一種である。「この受容体の機能が解明されれば、記憶や学習のメカニズムの解明、神経回路形成の不調で引き起こされると考えられている精神疾患の原因究明、創薬にもつながる可能性があります」と浜地さんは語る。

このAMPA受容体を標的としたラベル化に「リガンド指向性アシルイミダゾール化学」を使って挑み、成功させた。AMPA受容体に対して、脳内での蛍光標識に適した小分子化合物を見いだし、この蛍光色素をプローブとしてつないだラベル化剤をマウスの脳に直接注入し、それを観察する方法だ(図5)。標的としたAMPA受容体を、マウス全脳で選択的に化学標識し、イメージングすることを可能にした。また、研究グループは、AMPA受容体以外に、代謝型グルタ

## 図3 シナプスの情報伝達のイメージ

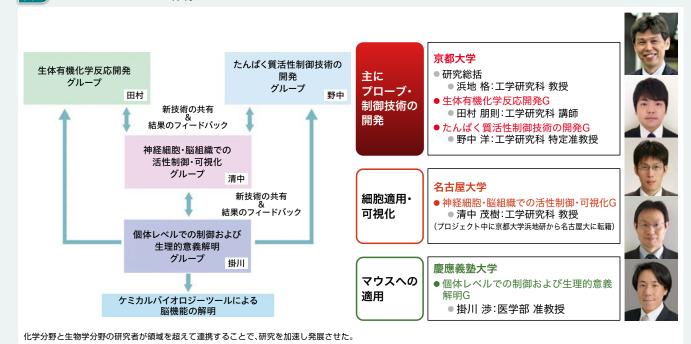


脳の神経細胞にあるプレシナブスが神経伝達物質 を放出し、ポストシナブスにある神経伝達物質受 容体が受け取ることで、情報が伝達される。

ミン酸受容体、NMDA型グルタミン酸受容体、GABA受容体に対するラベル化にも成功した。

さらに、多数のシナプスが新しく 形成されるマウスの生後発達期に おいて、受容体がどのような運命を たどるのかを調べるために「パルス チェイス解析」を行った。細胞や生体 において、短時間ラベル化剤をさら すことにより標識し、その後、標識した対象がどのように変化する。これを を追跡する解析手法である。これを AMPA受容体に適用したところ、生 後4日の時点で一度シナプスや細胞 体表面に存在したAMPA受容体が、 生後7日の時点では新しくできた異 なるシナプスに移動し、再利用され ていることが明らかとなった。

## 図4)ERATOのプロジェクト体制



# 主役の周囲にも光を当てる たんぱく質を網羅的に検出

浜地さんらは、標的たんぱく質周 辺を調べるための光を駆動力とした 近傍ラベリング法「PhoxID法」の開 発にも成功した。具体的には、生きた マウスの脳内シナプスの標的受容体 に光増感剤を修飾し、マウスの脳に 光ファイバーを使って520ナノ(ナ ノは10億分の1)メートルの緑色光

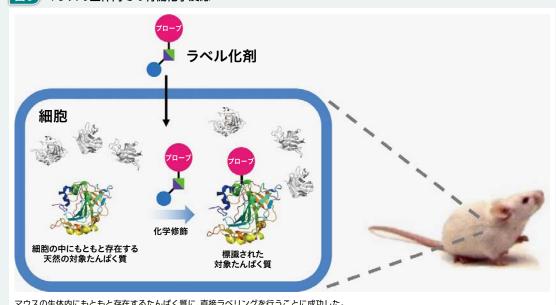
を直接照射す る。受容体たん ぱく質に修飾し た光増感剤に光 が当たると化学 反応性の高い一 重項酸素が発生 し、周辺たんぱ く質が酸化され る。この酸化た んぱく質を選別 し、質量分析す ることで、標的 受容体の周りに あるたんぱく質 を網羅的に検出 することができ る(図6)。

実際に、この方法をマウスの脳の 海馬領域のAMPA受容体とGABA 受容体に適用したところ、わずか1 ~10分の光照射で、既知相互作用 たんぱく質を含む複数の受容体近傍 たんぱく質を検出できた。これまで のAMPA受容体を標的とした研究 では、主役のAMPA受容体の周囲に 何があるかまでは十分には見ていな かった。しかし、浜地さんは周りにい る脇役が重要な役割を果たしている

かもしれないと考えたという。「そこ で、主役に目印を付けた箇所を手掛 かりに、周りにいるものにも目印を 付けようというアイデアが、この新 しい検出手法開発の発端です」と浜 地さんは説明する。

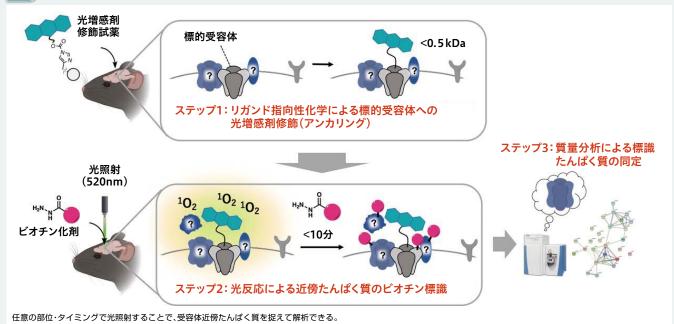
実際にAMPA受容体とGABA受 容体では、近傍たんぱく質の種類が 違うことが明らかになった。これま での研究からAMPA受容体は興奮 性のシナプスにいるたんぱく質であ

#### 図5 マウスの生体内での有機化学反応



マウスの生体内にもともと存在するたんぱく質に、直接ラベリングを行うことに成功した。

#### 図6 光駆動近傍ラベリング法 [PhoxID法]



ることがわかっていた。しかし、興奮性か抑制性かで議論が別れていたSHISA7が、今回AMPA受容体近傍たんぱく質として同定された。抑制性のシナプスにいるGABA受容体近傍たんぱく質は、AMPA受容体近傍たんぱく質と全く異なる種類であることがわかった。「特に認知機能との関係が議論されているCSMD1が、抑制性のシナプスで検出されたことは興味深い発見でした」と浜地さんは語る。

大学院時代に米国に留学して、研究に対する自由さやスケールの大きさを実感し、世界で闘うことの意味を考えたという。だが、帰国後に助手となり研究テーマを考え、いろいろなアイデアを提出しても、恩師からことでとく却下されることが続いた。行き詰まりかけたとき、恩師に「これは本当に面白いの?本当に君がやりたいことなの?」と問われたという。

そこであらためて、その時代のトレンドのテーマを追うのではなく、

今後何十年も研究を続けるに値する本当に自分がやりたいことは何かと考えた。そうして出てきたのが現在につながるたんぱく質を自在に有機化学する研究テーマだったという。「今の若い研究者にも、自分が面白いと思うこと、価値があると信じたことを、生涯の研究テーマとして選んでもらえたらと思います」。これから研究を引き継いでいく研究者たちに、浜地さんはそうエールを送った。(TEXT:伊藤左知子、PHOTO:石原秀樹)

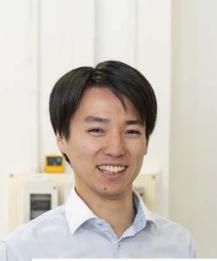
# 研究は時代のトレンド追わず 面白く価値あることをテーマに

脳内の神経伝達に関わるたんぱく 質が、それぞれどこに分布している のかを知ることは、おのおのがどの ような機能を果たしているかを知る 手掛かりとなる。浜地さんは研究を 進めて「分子機能の脳内地図」を作る ことが目標だという。「脳内地図を作 るプロジェクトは世界中で行われて いますが、その中に神経伝達物質受 容体などの分子レベルの分解能を組 み込みたいと考えています」と浜地 さんは展望を語る。

現在の研究テーマのルーツには、学生時代の経験がある。浜地さんは



脳のネットワークにどんな分子がどう関与しているかがわかれば、将来的には病気の診断や治療にも貢献できると期待しています。複雑な脳という分子夾雑系で、 化学に根ざした問いをこれからも証明していきたいですね。



# 陣内

Jinnai Hirosh

東北大学 多元物質科学研究所 計測部門 高分子物理化学研究分野 講師

豆田 智衆 Miyata Tomohiro

東北大学 多元物質科学研究所 計測部門 高分子物理化学研究分野 助教

Kanomi Shusuke

狩野見 秀輔

東北大学 多元物質科学研究所 計測部門 高分子物理化学研究分野 教授/ ソフトマテリアル研究センター センター長 2019年よりCREST研究代表者

特集 OVERVIEW

基礎がわかれば、応用が利く。物質の構造を原子・分子レベルで見極めることができれば、その結果を科学の裏付けを持つ工学技術として展開し、新材料の開発につなげることも可能だ。そうした観点から、身近な「接着」という現象の原理を、電子顕微鏡を用いた計測と計算で解き明かそうとするのが、東北大学多元物質科学研究所計測部門高分子物理化学研究分野/ソフトマテリアル研究センターの陣内浩司教授を代表とする研究チームだ。接着の原理解明に向けた取り組みについて話を聞いた。

# 「接着」という現象の原理解明に挑む 電子顕微鏡を用いた計測と計算で

# 相互作用の本質に切り込む産業界の悩みを手掛かりに

モビリティー産業では今、ボディーの軽量化が課題に上がる。2050年のカーボンニュートラル実現を目指そうという時代。移動のエネルギーを抑えられる軽いボディーで二酸化炭素(CO2)の排出量削減が求められている。自動車ならアルミニウム、飛行機なら炭素繊維といった軽くて硬い材料と、比較的柔軟な樹脂材料を組み合わせ、軽さと強靭さを追求していく。その組み合わせの際に「接着」という技術の出番がある。

接着は紀元前4000~3000年頃から使われてきた古い技術であり、古代中国の古墳や古代エジプトのピラミッドから出土した棺・家具・美術工芸品などにその例を見ることができる。この技術は現代に至るまで利用されており、産業界だけではなく私たちの生活にとっても身近なものといえる。ところが、その原理は解明されているわけではないという。

接着は二つの要素からなることが知られている。一つは、接着面を紙やすりなどで削って微細な凹凸を作り、引っ掛かりの効果を高める「機械的接着」だ。「接着剤が凹部に入りこ

んで固まることで、フックの返しが 食いこむような効果を発揮するから と説明されることが多いですが、そ の原理は明らかになっていません」 と東北大学多元物質科学研究所計測 部門高分子物理化学研究分野の陣内 浩司教授は語る。原理がわかってい ないため、産業界から「どの程度表面 を削れば接着力を最大にできるの か」などの相談がよくあるという。

もう一つは、接着剤が被着物と化学的な相互作用で引き合う「化学的接着」だが、こちらも原理を解明しきれていない。「原子レベルで平滑な接着面を用いることで化学的な相互作

用だけを利かせた試料を作製し、これを測定したいと考えました」と陣内さんは語る。実は、このような平滑面での接着技術は、次世代高速通信用の多層プリント配線板の製造で欠かせない。高周波信号の伝送の損失を防ぐには、基板上の銅配線の表面に凹凸をつけるわけにはいかないからだ。つまり、ここでは、機械的接着による接着力強化という常套手段は無効であり、化学的接着に頼るほかない。

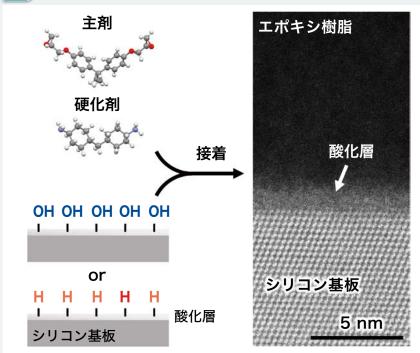
機械的接着・化学的接着のいずれを用いるとしても、接着面で働く相互作用がなぜ、どのように生じるのかについては謎に包まれている。陣内さんらは産業界からもたらされた悩みを手掛かりに、接着という現象の本質的な解明に切り込んでいった。解明に向けた最大の武器は電の構造をナノ(ナノは10億分の1)スケールよりも高い分解能で原子・分子レベルで「見る」ことを念頭に置いていた。

# 受賞を機に多くの相談受け 本質的な解明を目指す研究へ

陣内さんの専門領域は高分子物理。材料開発の基礎を学ぶ中で、物質の性質を決める構造を「見る」ことに興味を抱いた。学生時代に中性子を使った散乱法による構造解析を研究し、博士号を取得した。その後、構造そのものを「見る」ことをさらに究めようと、電子顕微鏡の世界に足を踏み入れた。1990年代当時、電子顕微鏡は大きな課題に直面していた。「試料に電子線を当て、その構造を透過像として観察する仕組みだったため、2次元(2D)の透過像から3次元(3D)の姿を想像するしかありませんでした」と陣内さんは振り返る。

電子顕微鏡を通して物質の構造を3Dで観察するための研究が進む中、陣内さんは医療界で利用され始めていたコンピューター断層撮影法(CT)に目を向けた。病院で目にする

## 図1 シリコン基板とエポキシ樹脂の接着界面の模式図



平滑なシリコン基板の表面をまず化学処理で水酸基(OH)と水素(H)でそれぞれ終端化。そこにエポキシ樹脂を塗布して加熱硬化させることで、化学状態の異なる2種類の接着界面を作製した。

CTスキャナーと同様、異なる角度から投影した2D透過像をコンピューターで再構成し、3Dの姿を導き出すという方法である。2000年代初めには、高分子構造を正確に評価するための装置開発プロジェクトに参画。産官学連携のもと、CT法を用いた3D電子顕微鏡法の開発に携わり、コンピューターの高性能化という時流の後押しも受け、3D観察への道を切り開いた。

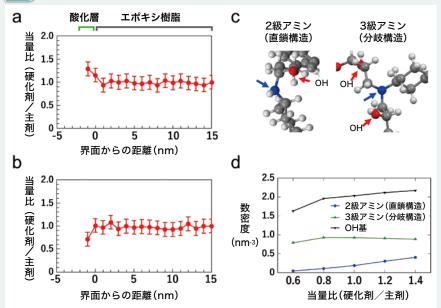
この業績で2007年にエルンスト・ルスカ賞を日本人で初めて受賞し、陣内さんは電子顕微鏡の世界で名をはせた。この賞は、電子顕微鏡分野で顕著な業績を上げた若手研究者に与えられるもので、1981年以降07年までの受賞者は20人しかいない。「世の中からは電子顕微鏡の専門家と誤解されていました。ただ、この得意技のおかげで産業界から多くの相談が持ち込まれるようになったのです」。そうした相談の一つが、接着技術の原理を本質的に解明しようとする研究のきっかけとなった。

接着技術の原理を本質的に解明するには、機械的・化学的相互作用を切

り分け、それぞれ別個に扱う必要がある。そこで、化学的相互作用の原理解明から取り掛かった。シリコン基板とエポキシ樹脂の接着界面を観察対象に据えた理由を陣内さんはこう明かす。「シリコン基板は平滑性を確保しやすいため、機械的相互作用の影響を排除できます。一方で、リソグラフィーの技術で表面に凹凸の加工を施せます。表面を加工した場合とそうでない場合を比べれば、機械的相互作用の原理解明も可能です」。

化学的相互作用は、接着面の化学的な性質に大きく左右される。そこで、シリコン基板表面の化学状態と化学的相互作用の関係を調べるため、シリコン基板の表面には化学処理によって2種類の化学構造を用意した。一つは水酸基で、もう一つは水素でそれぞれ終端化したものだ(図1)。「被着体表面の化学状態を変えると、接着力に違いが生じることが現象としてわかっています。そこで、親水性・疎水性という両極端な化学状態を用意し、それぞれの接着界面の構造にどのような違いが生じているのか、見極める狙いです」と陣内さんは説明する。

## 図2 表面化学状態がエポキシ樹脂の架橋構造に与える影響



主剤であるエポキシ樹脂に対する硬化剤の比率は、接着界面の近くで変化する。alは水酸基での、blは水素での終端界面近くでの変化。cは直鎖構造の2級アミンと分岐構造の3級アミンの模式図。dのように硬化剤の比率が上がると、主剤と硬化剤の反応で生じる直鎖構造と水酸基(OH基)の数密度が高まる。

# 接着力を測るため試行錯誤 2年がかりで独自手法を考案

構造の違いを見極める方法には、電子エネルギー損失分光法(EELS)を用いた。走査型透過電子顕微鏡法(STEM)と組み合わせることで、シリコン基板とエポキシ樹脂の接着界面からエネルギー損失スペクトルを得る。ただ、エポキシ樹脂は電子線を強く当てると分子構造が壊れてしまう。陣内さんは「構造が壊れる前に測定結果を得るしかありません。測定のノウハウを蓄積し、正確な結果を得るように努めました」と苦労を語る。

エネルギー損失スペクトルの解釈

にはムラがある。接着界面の構造は 決して均一ではない。「主剤と硬化剤 が未反応な部分もあります。それぞれのスペクトルを計算で推定するこ とで、複雑なスペクトルから微妙な 変化を捉えられるように工夫しました」と陣内さんは振り返る。

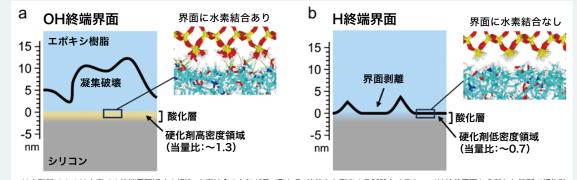
一方で、接着された材料同士をずらしてせん断力をかけ、破壊する際の接着強度も測った。しかし、せん断力をかけると界面が剥離する前にシリコン基板が割れてしまう。そこで、陣内研究室の宮田智衆講師らは約2年がかりで独自の接着強度測定手法を考案し、この問題を解決した。「シリコン基板が割れるのは、せん断力

をかけると曲げの力が生じるからです。少しでも曲がると割れてしまう 材料で接着力を正確に測る研究は過去になかったので、手掛かりがない まま試行錯誤を重ねました」。

曲げの力が生じないよう、まずシリ コン基板側を金属で補強し、接着面 を小さくした。ただ、接着面を小さく しすぎると今度は測定前に界面が剥 がれてしまう。「失敗の要因を一つ一 つ検討しながら、正確な測定法のノウ ハウを築いていきました」と宮田さん は実直に語る。さまざまな苦労を乗り 越え、化学的相互作用についてわかっ たことは、シリコン基板の表面化学状 態と接着界面付近でのエポキシ樹脂 の構造、さらには接着力の関係であ る。水酸基で覆われた親水性表面の 場合、エポキシ樹脂との水素結合に加 え、主剤と硬化剤が柔軟な架橋構造 を築き、接着力が強くなる(図2)。

陣内さんは「水素結合の有無はスペクトル解析の結果から明らかです。架橋構造の違いはシミュレーション結果に基づくものですが、実験事実の裏付けを持つので結果の妥当性は確認できています」と解説する。剥離した後の接着界面を電子と観水性を持つ場合は接着界面で剥離していた(図3)。陣内さんは今回用いた結晶化しないエポキシ樹脂とは異なり、結晶化する高分子と異種材料の接着界面の構造を解析する方法にも道を開いている。

#### 図3 表面化学状態により違いが生じる接着力



aは水酸基での、bは水素での終端界面近くの構造。水素結合の有無が見て取れる。接着力を測定する試験をすると、aでは接着界面から離れた箇所で凝集破壊が見られる一方、bでは接着界面での界面剥離が見られた。表面化学状態により、接着力に違いが生じた。

# 分解能と回折図形の質を両立 バランス勘案し、電子線を絞る

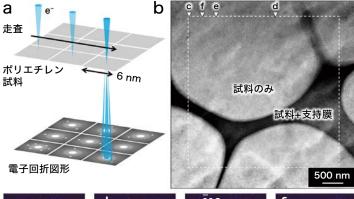
ポリエチレンなどの結晶性高分子 は、分子鎖が折りたたまれることで結 晶を形成する。結晶の間には無秩序な 分子鎖で構成された非晶領域が存在 し、結晶性高分子で構成された材料 は、結晶の硬さと非晶の柔軟さを兼ね 備えた強靭なものとなる。結晶性高分 子にガラス繊維などのフィラーを添 加し、衝撃強度や弾性率をさらに向上 させた複合材料は自動車部材などに 利用されている。このような複合材料 の力学強度を決定づけるのは、高分 子とフィラーの間の接着であり、接着 界面における高分子結晶の密度・形態 や結晶を構成する分子鎖の向きを解 析することが求められる。

電子顕微鏡で高分子結晶の空間分布や分子鎖の向きを捉えることができれば、高分子とフィラーの接着を明らかにできる。エポキシ樹脂の場合は、STEM-EELSを用いたスペクトル計測により接着界面の組成分布を割り出した。しかし、高分子結晶に対してはこの手法は有効ではない。別の方法を探していた時に、無機材料の結晶構造を可視化できる最先端の電子顕微鏡法に思い至った。この手法では、試料に電子線を当てて結晶構造に由来する図形を得る「電子回折法」を用いる。

陣内さんらは、内部に多数の結晶を含むポリエチレン試料の上で電子線を走らせ、6ナノメートル間隔で電子回折図形を得た(図4)。当初3ナノメートル程度だった電子線の直径を約1ナノメートルにまで絞り込んだ。この条件検討を行った陣内研究室の狩野見秀輔助教は「電子線の径を小さくすると空間分解能が上がる一方で、電子回折図形の質は落ち、試料への電子線によるダメージは大きくなります。これらのバランスを勘案し、慎重に小さくしていきました」と明かす。

成果を上げることができた背景には、電子回折図形を記録するカメラ の劇的な感度向上があるという。「技

## 図4 STEMで得た電子回折図形



aのように、試 料上で電子線を 走らせ、各走査 点からの電子回 折図形を得た。 bはSTEMによ る一般的な画 像。試料のみと 記載された灰色 領域には結晶が 存在するはずだ が、この画像で は確認できな い。c~fはb中 の4点で得られ た電子回折図形 を示す。









術の向上があったからこそ、高分子結晶にダメージを与えない程度の電子線量でも明確な電子回折図形を得られたのです」と陣内さんは語る。接着技術の化学的相互作用の原理解明が一段落し、陣内さんらは目下、機械的相互作用の原理の理論的・実験的な解明に挑む。この原理がわかれば、ものづくり産業に貢献できる。陣内さんは「必要な接着力を発揮させるため、どの程度の溝をどの方向に刻めばいいか。材料設計に対する指標を提供できます」と話す。

2024年4月、東北大学に計算と計測の融合を掲げた「ソフトマテリ

アル研究センター」が設置された。ここで放射光と電子顕微鏡の実験を進める予定だ。「散乱実験は放射光が得意で、イメージングは電子顕微鏡が得意です。これらは相補的なもので、両方の研究をするべきだと考えています」と陣内さんは説明する。「このセンターを一大拠点として、これからも研究開発にまい進していきます」と今後の抱負を熱く言さいとされからも研究開発にまい進していきます」と今後の抱負を熱く言さいとと作放射光施設「NanoTerasu」も24年度から運用を開始した。先を見据えた陣内さんの歩みはとどまることがない。

(TEXT:茂木俊輔、PHOTO:石原秀樹)



今回の研究では、若手の2人が粘り強く取り組んでくれたことで成果を出すことが できました。今後も彼らのような若手研究者がもっと国内から出てくることを期待し ています。



齊藤 玉緒

Saito Tamao

上智大学 理工学部 物質生命理工学科 教授 2020~24年 A-STEP研究責任者

# 先行研究は論文1本のみ ネコブセンチュウで実験

JR中央線の四ツ谷駅近くという都 心にありながら、緑豊かな上智大学四 谷キャンパス。同大学理工学部の齊 藤玉緒教授は2009年に着任し、翌 年、細胞性粘菌と線虫の関係につい ての研究をスタートさせた。「細胞性 粘菌 |とは地表近くにいる土壌微生 物で、アメーバのような単細胞であり ながら、餌であるバクテリアが周囲に なくなると集合してキノコのような 多細胞生物としてふるまうという生 存戦略をとる珍しい生物だ。齊藤さ んは大学時代に細胞性粘菌に出会い 「単細胞から多細胞への進化の過程 を知ることができるのではないかしと 興味を引かれ、研究を続けてきた。

大学院修了時以降は、ヒトゲノム

計画から始まったモデル生物のゲノ ム解読計画で、細胞性粘菌のゲノム 解析に携わった。その結果、細胞性粘 菌の全ゲノム中62パーセントがた んぱく質の設計図となるコーディン グ領域であり、その領域の中に「ポリ ケタイド合成酵素 | が非常に多いと いう特徴があることがわかった。ポ リケタイドは2次代謝産物だ。たん ぱく質や炭水化物のような生物の生 命活動に必須な1次代謝産物と異な り、2次代謝産物は自然界の生存競争 を生き抜くために機能している物質 で、各生物にそれぞれ固有のものが ある。これらの機能を生かした物質 が医薬品や医薬品の原料などに役立 てられている。加えて、他の生物との コミュニケーションを取るための物 質もあると考えられている。

「細胞性粘菌はポリケタイド合成

O イノベ 見て歩き 連載:第16回

社会実装につながる研究開発現場を紹介する「イノベ見て歩き」。第16回は、動物と植物の性質を併せ持つ「細胞性粘菌」が産生する線虫忌避物質を用いた植物保護資材の開発に企業と共に取り組み、低農薬化の実現を目指す上智大学理工学部の齊藤玉緒教授を訪ねた。

酵素で何をしているのか考えた末、 生き残るために他の微生物とコミュ ニケーションをとっているのではな いかと考え始めました」と齊藤さん。 同時に、細胞性粘菌のいる土壌には 必ず線虫がいることに気がついた。 齊藤さんは両者には何らかの関係 があるに違いないと考え、研究を開 始した。先行研究は海外の研究者が 1996年に発表した論文1本のみ。 シャーレの中央に線虫を置き、その 片側に粘菌アメーバと餌を置いたと きの線虫の動きを調べたものだっ た。何も置かない場合、線虫はシャー レ内を自由に動き回り、餌だけ置く と餌に向かう。しかし、餌を置かない 状態で粘菌アメーバだけを置くと、 線虫は反対側に遠ざかっていったと

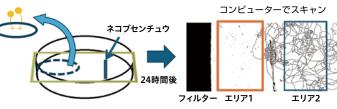
この論文を基に、齊藤さんが植物

#### 図1 細胞性粘菌と線虫の関係

細胞性粘菌とネコブセンチュウの化学生態学

細胞性粘菌とネコブセンチュウは 化学物質を介したコミュニケー ションを取っている。





シャーレ上に粘菌本体がいる時だけでなく、粘菌を付着させたろ紙ごと除去した場合でも、エリア 1 と2の間にいたネコブセンチュウは粘菌のいた場所を忌避するようにエリア2の方向に動いた。

#### 図2 ネコブセンチュウの被害





ネコブセンチュウが寄生して根こぶのできたトマト(左)とニガウリ(右)。このような状態になると、栄養がうまく吸収できなくなり収量が低下したり、植物が弱って枯死したりする。青枯病など土壌病害を併発することもある。

寄生性のネコブセンチュウで同じ実験を行ったところ、線虫は粘菌の子実体を避けるように動いた。さらに、シャーレ内でろ紙に細胞性粘菌を生やし、ろ紙ごと粘菌を除去してから線虫を置いた場合でも、やはり線虫はその場所を避けた(図1)。つまり、粘菌が分泌する化学物質にも線虫の忌避効果があることが示唆されたのだ。線虫を遠ざけることが粘菌の生存に有利に働いていると考えた齊藤さんは、これを農業に役立てられるのではないかとひらめいた。

# 新技術説明会から共同研究へ 大量生産と成分特定がカギに

実験で用いたネコブセンチュウは多くの作物に寄生して「根こぶ」を形成する線虫で、農作物に深刻な被害をもたらしている(図2)。一般には作付け前の土壌に農薬を散布して線虫を駆除するが、地下深くにいた線虫が生き残ってしまうことも多い。作付け中に農薬は使えないので、生き残った線虫に寄生されると打つ手がないのが現状だ。「粘菌由来の植物保護資材ができれば、線虫から農作物を守れるのではないか」。そう考えた齊藤さんは2014年、上智大学研究推進センターのサポートを受け、特許を出願した。

同センターからの勧めで、齊藤さ んは2014年にJSTの新技術説明会 に参加した。すると、研究に興味を示 した企業数社から接触があった。そ の一つが植物原料の線虫防除剤を開 発していたパネフリ工業(京都府長 岡京市)だ。研究の方向性が似ていて 線虫防除についての知見も豊富で信 頼できると感じたことから、齊藤さ んは同社と共同研究に取り組むこと を決めた。「今まで基礎研究を中心に 行ってきたこともあり、初めは自分 の研究が社会実装につながる実感が あまりありませんでした。このよう な貴重な機会を得られてとても嬉し かったですし。

共同研究では、齊藤さんは忌避物質

の特定とメカニズムの解明、忌避物質の大量生産技術の開発を担う一方で、パネフリ工業は実用化のための大量生産と実圃場における線虫防除効果の検証を担当。2015年にはJSTのマッチングプランナープログラムに、17年にはA-STEP産学共同フェーズ(シーズ育成型FS)に採択された。研究開始当初は、スケール感の違いなど戸惑うことも多かったという。

それまで齊藤さんが実験室で扱っていた忌避物質は10~20ミリリットル程度だったが、企業側から提供を求められたのは、その数十倍のスケールだった。実用化のためには、大量生産システムの確立と忌避成分の特定が必須と見定めた齊藤さんはパネフリ工業と相談し、シーズ育成型FSの終了後、A-STEPの機能検証フェーズに戻り、この二つの課題をクリアした上で産学共同(本格型)に進んだ。

# 低コストでの代謝産物製造に道実圃場で土壌の健全化も目指す

大量生産システムの実現にあたっては、試行錯誤の連続だった。細胞性 粘菌はタンク培養には不向きだと考えられていたが、攪拌速度や温度な どのさまざまな条件を調整すること で克服し、培養スケールの飛躍的な 拡大に成功。また、粘菌の忌避活性が

見られる水 溶性の成分 を全て解析 し、類似化合 物も含め、約 150の化合 物について 線虫忌避効 果を検証し た。効果の見 られた14 種類を特定 後、9種類を 選んで混合 したところ、 粘菌抽出液 と比較して

100分の1程度の量で、ほぼ同等の活性を示したという。これにより、特定した忌避成分を混合することで以前に比べ低コストでの製造につなげる可能性も見えてきた。

実用化の次の段階は、実圃場での効果検証だ。実験室とは異なり、他の微生物や天候の影響が避けられず、検証の難易度も上がる。現状では、実圃場ではまだ十分な結果は得られていないが、今後、メカニズムの解析と並行して検証を進めていく。「研究を進める中で、この忌避物質には、植物の成長促進効果もあることがわかってきました。実用化が実現すれば、化学農薬の使用量削減だけでなく、土壌の健全化にもつなげていけると考えています」と齊藤さんは今後の展望を語る(図3)。

農林水産省は、イノベーションによって食料・農林水産業の生産力向上と持続性の両立の実現を目指し、2022年に「みどりの食料システム戦略」を策定した。この戦略では、50年までに化学農薬の使用量を50パーセント低減する目標を掲げている。齊藤さんとパネフリ工業が研究開発を進める粘菌の性質を生かしたこの線虫忌避資材は、生産者に負担をかけずに目標実現に向かうための、有効な策の一つとなるに違いない。

(TEXT: 桜井裕子、PHOTO: 石原秀樹)

# 図3 線虫忌避資材によって期待される農業の変化 現行 線虫密度の急激な増加 収穫・品質 低下 機虫密度が緩やかに低減 収穫・品質 向上 線虫感染を継続的に抑制

齊藤さんらが開発を進める線虫忌避資材を用いることで、化学農薬の使用量を減少させ、土壌 の健全化を進めることが可能になる。

粒状資材 📄 液状資材

研究課題「機械学習によるストレッチャブルスマートデバイスへの展開 |

# AI統合したストレッチャブルデバイス開発

動作・形状認識可能な新システムの実現へ

近年、電子回路や基板といった部品に伸縮性を持たせた 「ストレッチャブルデバイス」が注目されています。これに AI技術を統合することで、デバイスから得られたデータを 解釈して、より高度なシステムを構築することが期待され ています。しかし、同デバイスは繰り返し使用することによ る劣化や個体差による測定結果の変動が原因で、AIとの統 合は進んでいませんでした。

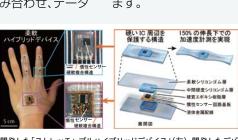
横浜国立大学大学院工学研究院の太田裕貴准教授らの研 究グループは、硬質な集積回路に液体金属で伸びる電気回路 とゴムのような高い柔軟性を持つ基板を組み合わせ、データ

の再現性を両立できる「ストレッチャ ブルハイブリッドデバイス」を開発しま した。デバイスを2.5倍の長さまで伸ば しても、硬質な慣性センサー集積回路 と同等のデータ計測精度と再現性を実 現。さらにこのデバイスを用いて、人が ひもを結ぶ動きや空中に文字を書く手 の動き、手話による手の動きのデータ を収集しました。その結果をAIで分類

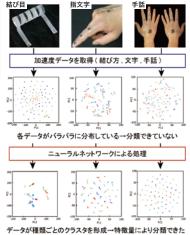
すると、動作のパターンから10種類の結び目の形状や空中 に筆記した26種類のアルファベット、65種類の英語手話の 単語について、それぞれ87パーセント、98パーセント、96 パーセントという高い正答率で回答することができました。

これにより、柔軟なデバイスに既存の硬質センサーと同 等の計測能力を与え、AIと統合することができるように なったため、動作認識スマートシステムが実現可能である と立証できました。この成果を活用し、動作認識や形状認識 など、柔軟デバイスを用いた単純な計測という枠組みを超

えた新たなシステ ムの実現につなが ることが見込まれ ます。



開発した「ストレッチャブルハイブリッドデバイス」(左)。開発したデバ イスとAIによる分類の結果(右)。右図上段ではデータがばらついてい るが、機械学習の手法の一つであるニューラルネットワークで処理を 行った結果、特徴ごとに分類できた。



研究成果

#### 戦略的創造研究推進事業CREST

研究領域「人間と情報環境の共生インタラクション基盤技術の創出と展開」 研究課題「文脈と解釈の同時推定に基づく相互理解コンピューテーションの実現し

# 動画だと「しめじ」が感情豊かに見える

ロボットやキャラクターのデザイン制作に貢献

ぬいぐるみやロボットの動きを見て、ヒト以外の対象が 感情を持っているように感じることを「感情の読み込み」と 呼びます。この現象を引き起こす要因として、これまで対象 の「形状」と「動き」は別個に検討されてきましたが、二つが 組み合わさった場合に感情の読み込みがどのように変化す るかは実験的に観察されていませんでした。

東京大学大学院総合文化研究科の植田一博教授らによる 研究グループは、形状のヒトらしさが異なる三つの対象と して人型・キノコの「しめじ |・マッチを用意し、静止画の場 合と対象同士が近づいたり離れたりする動きを与えた場合 において「形状的にヒトらしいか」「感情を持っているか」を 質問紙で調査しました。その結果、形状的には人型、しめじ、 マッチの順でヒトに似ていると評価され、静止画ではしめ じよりも人型の方が感情の読み込みが強く見られました。 一方で、動画では逆転し、人型よりもしめじの方が感情豊か に見えることが判明。このことから、しめじのように形状の ヒトらしさが中程度である対象に社会的な動きが加わる と、見る者の感情の読み込みが強くなることや、反対に人型 のように形状的にヒトらしい対象に社会的な動きが加わっ

ても、静止画と動画で読み込みの度合いに差が見られない ことがわかりました。

この結果より、感情の読み込みにおける社会的な動きの 効果が、形状のヒトらしさによって異なる可能性が示され ました。得られた知見はシンプルな装飾のキャラクターデ ザインの意味を考える基盤になるとともに、感情豊かに見 えるようなロボットやバーチャルキャラクターなどの制作 に貢献すると期待されます。



研究成果

#### 戦略的創造研究推進事業さきがけ

研究課題「多感覚情報から「気づき」をもたらす脳回路の探索」 研究課題「量子インスパイア機械学習で切り拓く超高次元脳・行動データ解析」

# 「実践型」「理論型」、脳の思考回路を発見

#### サルで実験、ヒトの高次脳機能や精神疾患の解明に寄与

ヒトは状況の変化に応じて最適な行動を選択するために、試行錯誤的に体当たりで最適と思う行動を選ぶ「実践型」と、事前知識や理論を当てはめて効率よく最適な行動を選ぶ「理論型」の二つの思考法を使い分けて対応しています。これまで思考法による行動選択には、前頭観窩野とい

う脳領域が重要な役割を担っていると考えられていましたが、ここからの指令がどの脳領域へ伝えられ、思考が実現しているのかは明らかになっていませんでした。

量子科学技術研究開発機構の小山佳主任研究員と問島慶研究員らの研究グループは、前頭眼窩野から尾状核への脳回路が「実践型」の思考法に、視床背内側核への脳回路が「理論型」の思考法に、それぞれ関与していることを明らかにしました。具体的な実験手法としては、サルの前頭眼窩野に人工受容体を導入し、細胞の活動を止めることのできる人工薬剤DCZを投与。各脳領域に流れる神経情報を一時的に止める化学遺伝学の技術を用いて調べました。導入した人工受容体を可視化したところ、前頭眼窩野か

ら尾状核、視床内側核の各領域へと神経回路が伸びていたため、この脳領域にポイントを絞り、DCZを改めて投与。それぞれの思考法に支障が生じていることを確認しました。

ヒト同様に高度に発達した霊長類の思考回路が明らかになったことで、ヒトの高次脳機能の仕組みへの理解も深められると期待されます。また精神・神経疾患を改善する治療薬の探索に利用するなど、診断・治療法の確立に向けた臨床応用研究にも大きく貢献する可能性が考えられます。



研究の概要図。前頭眼窩野から尾状核への脳回路が「実践型」の思考法に、同眼窩野から視床背内側 核への脳回路が「理論型」の思考法に関与することが判明した。

研究成果

#### 戦略的創造研究推進事業さきがけ

研究領域「計測・解析プロセス革新のための基盤の構築」 研究課題「局在化3次元AFMによる革新的サブナノスケール固液界面構造解析」

# 固液界面の水の振る舞いを可視化

# 高速3次元走査型力顕微鏡で3D観察

固体と液体の境界である固液界面は、さまざまな物理化学的現象が生じる場であり、その界面に存在する水は鉱物の結晶成長など、さまざまな現象において重要な役割を果たしています。これらの現象を原子・分子スケールで理解するために、界面の水の振る舞いの仕組みを明らかにすることが求められてきました。

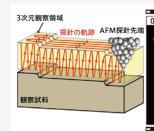
金沢大学ナノ生命科学研究所の宮田一輝准教授、福間剛士教授らの研究グループは、固液界面における水の振る舞いを3次元(3D)かつサブナノスケール分解能で観察できる

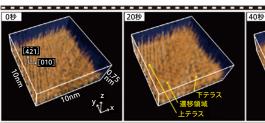
「高速3次元走査型力顕 微鏡(高速3D-SFM)」を 開発。この技術を用いて、 方解石が水中で溶ける様 子を観察しました。

今回の研究では従来の3D-SFMをより高速化するために、これまで培ってきた周波数変調原

子間力顕微鏡の技術に着目し、従来の10倍以上の速度となる最速1.6秒で3D画像を構成することに成功。溶ける方解石の表面とともに変化する界面の水の構造を観察することで、溶解に応じて移動を続けるステップ端近傍に存在する遷移領域上の水を3Dで可視化することを実現しました。

この高速3D-SFM技術の発展によって、鉱物や有機分子、 生体分子の結晶成長・溶解、金属腐食や触媒反応などの固液 界面の現象に影響を与える界面の水の構造や振る舞いの観 察が可能になります。将来的には、界面活性剤を用いる液体 洗剤の高性能化や、半導体・金属材料の腐食防止・長寿命化 といった産業分野での研究開発の進展に貢献することが期 待されます。





3D-SFMの観察原理(左)。対象をAFMの探針で水平・垂直方向になぞることで3次元空間における分布を観察できる。右は溶解する方解石の高速3D-SFM観察画像。

**PROFILE** 



Sugahara Haruna

宇宙航空研究開発機構 宇宙科学 研究所 太陽系科学研究系 特任助教/ 海洋研究開発機構 生物地球化学 センター 客員研究員

福島県出身。2014年名古屋大学大学院環境学研究科地球環境科学専攻博士課程修了。博士(理学)。海洋研究開発機構生物地球化学研究分野ポストドクトラル研究員、日本学術振興会海外特別研究員などを経て19年より現職。21年より創発研究者。



登山用のベビーキャリアで息子を背負って、 近くの山に登山に行った時の写真です。

近くの山に登山に行った時の写真です。

なさまざまな有機分子の分析法を検討

し、どの有機分子がバイオマーカーとし

て有用なのかを探っていきます。

# 「有機宇宙化学」で生命の起源を探る 極微量の火星粒子から微生物検出へ

## Q1. 宇宙に関心を持ったきっかけは?

# A1. たまたま手に取った地球外生命の本

子どもの頃から星が好きで、父と一緒にプラネタリウムや天文台によく遊びに行っていました。百武彗星やヘール・ボップ彗星など肉眼でもはっきりと見えた彗星の姿は、今でも鮮明に覚えています。研究者を目指したきっかけは、小学生の頃に図書館でたまたま手に取った地球外生命に関する本です。本を読んで「もし地球外生命がいるならどんな形をしているのだろう」と想像が膨らみ、宇宙へ興味を持ちました。

中学生の時には、父が買ってきてくれた天文学の雑誌を通して「アストロバイオロジー(宇宙生物学)」という宇宙における生命を研究する新しい学問があることを知りました。この分野をより深く勉強したいと思い、日本でアストロバイオロジーの研究ができる名古屋大学への進学を決め、今に至ります。

現在専門としている「有機宇宙化学」は 宇宙に存在する有機物やその進化過程を 調べる学問で、その延長線上にアストロバ イオロジーがあります。壮大な宇宙におけ る一連の有機分子の進化を研究すること で、生命の起源や地球外生命の解明にも つながる可能性があると考えています。

#### **Q2.**現在取り組んでいる研究は?

#### A2. 模擬試料による生命痕跡の分析法開発

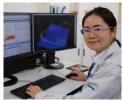
私が所属する宇宙航空研究開発機構(JAXA)では、火星衛星の一つであるフォ

ボスからサンプルを地球に持ち帰ることを目指す「火星衛星探査計画(MMX)」が進んでおり、2026年度の探査機打ち上げを目指しています。私もこのプロジェクトに参加していて、サンプルの分析方法の開発と探査機が地球物質に汚染されることを防ぐ「汚染管理」を担当しています。

創発の研究では、これまでの分析化学の経験を生かして、極微量の火星粒子から火星生命の痕跡を検出するための分析方法を確立したいと考えています。MMXやアメリカ航空宇宙局(NASA)の火星サンプルリターン計画が持ち帰る火星粒子には火星生命の痕跡が残されている可能性があります。世界中でこの生命痕跡の分析方法が検討されていますが、私は微生物を出発地点とした分析法開発を進めています。

地球上では、岩石中の微生物は長い時間をかけて分解されます。微生物が辿った変化の道のりを理解するために、人工的に化石化した微生物試料をつくり、火星衛星の環境を模した条件下で微生物がどのように変化するか調べます。これにより、火星生命の痕跡の検出に使える有

用な指標を 見つけられ ないかと考 えています。 今後はさら



2次元ガスクロマトグラフ-飛行時間型質量分析計(GC×GC-TOFMS)を用いて分析した試料の解析を行います。

# Q3. 今後の目標と後進へのメッセージを A3. 自然に対して常に謙虚でフラットに

地球外の天体から探査機が持ち帰ることができるサンプルの量には限りがあり、地球上の物質と混ざってしまうと地球外物質の持つ本来の特徴を明らかにすることが難しくなるため、実験室では汚染を混入させないよう常に細心の注意が必要です。その分、貴重なサンプルや新しいサンプルを扱う際には「ここからどんな発見があるのか」といつも楽しみな気持ちになります。

宇宙についてまだ解明されていないことが数多くありますが、私自身は「答えは常に自然の中にある」と考えています。自然や宇宙に対して謙虚であり続け、先入観を持たずにフラットな視点でデータから学ぶことが大切です。研究者の仕事は教科書を上書きしていくような仕事であり「これは本当なのか」と批判的な視点を持つことが重要です。特に宇宙領域の研究

は伝統的な学問にとらわれない融合的な視点が大事なので、視野を広げ、幅広く学ぶ姿勢を持ち続けてください。

(TEXT: 村上佳代)

答えは自然の中にある

リサイクル適性 (A) この印刷物は、印刷用の紙へ リサイクルできます。



発行日/令和6年11月1日

編集発行/国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)総務部広報課 〒102-8666 東京都干代田区四番町5-3サイエンスプラザ 雷話/03-5214-8404 FAX/03-5214-8432

E-mail/jstnews@jst.go.jp JSTnews/https://www.jst.go.jp/pr/jst-news/

