

1兆分の1秒以下の世界をとらえる超高速カメラ

中川 桂一（化学専攻 日本学術振興会特別研究員 PD），合田 圭介（化学専攻 教授）

高速撮影は動的現象を研究するきわめて有用な手法である。しかしながら、既存の高速度カメラでは機械的・電氣的動作の限界から撮影速度がナノ秒（10億分の1秒）で頭打ちの状態であった。今回われわれは、Sequentially Timed All-optical Mapping Photography (STAMP) とよぶ新しい撮影方法を開発し、ピコ秒（1兆分の1秒）やフェムト秒（1000兆分の1秒）といった超高速領域で起こる現象を動画として連続撮影することに成功した。

「馬は駆けるとき、4本すべての足を地面から離す瞬間があるか？」19世紀後半にマイブリッジが当時の高速撮影技術を駆使しこの議論に決着をつけてから百年以上経つが、現在も高速撮影技術の進歩は目覚ましく、多くの未解明現象を明らかにしてきた。しかしながらこれまでの高速度カメラでは、ピコ秒やフェムト秒という超高速領域のダイナミクスを動画撮影でとらえることはできなかった。

そこでわれわれは、光の波長を媒介し、時間領域のダイナミクスを空間領域に射影することで動画を撮影するという、既存の高速度カメラとは異なる動作原理に基づく超高速撮影法を提案した。この手法はSTAMPとよばれ、ナノ秒以下の動的現象を、連続画としてシングルショットでとらえることができる。

STAMPは電氣的・機械的な動作による制限を排除することで、従来の高速度カメラで取得できないナノ秒以下の複雑なダイナミクスをとらえることに成功した。撮影原理を簡単に説明する（図1）。高速で動く観察対象に赤、オレンジ、黄色、……と異なる波長の連続パルス照明光を異なるタイミングで当てる。すると、それぞれの光パルスは対象に当たった瞬間の情報を取得する。次に、それらの光パルスを波長に応じて空間的に分離し、イメージセンサーの異なる場所で検出する。それぞれの光パルスがあるタイミングで動的現象に当たったという事実は変化しないため、それぞれの場所で検出された像はある時間での観察対象の像に対応す

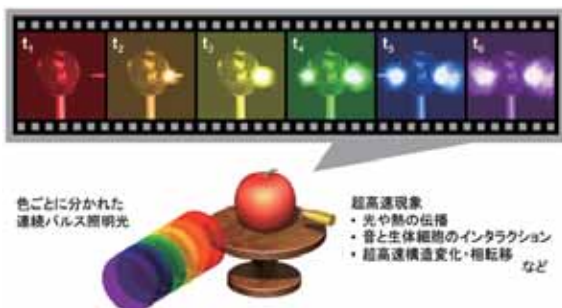


図1：STAMPの原理。波長の異なる光パルスを時間的に分けて観察対象に照射し、像情報を保存したまま空間的に分ける。光を巧みに操作することにより、既存のカメラではできなかったピコ秒やフェムト秒といった超高速複雑ダイナミクスをとらえることができる。

る。よって時間と波長、空間と波長の関係のもと、取得画像から動画を再構成することができる。

われわれは超短パルスレーザーという、さまざまな波長の光が全く同じタイミングに合わさった白色光を実験で用いた。この光をガラスなどに通すと、それぞれの色がわずかに分散し、1兆分の1秒以下のパルス列を容易に得ることができる。実証実験では、フェムト秒の時間領域にて結晶中のフォノン（結晶の格子振動の波）のダイナミクスをとらえた（図2）。このような超高速ダイナミクスをシングルショットで連続的にとらえたのは世界初である。

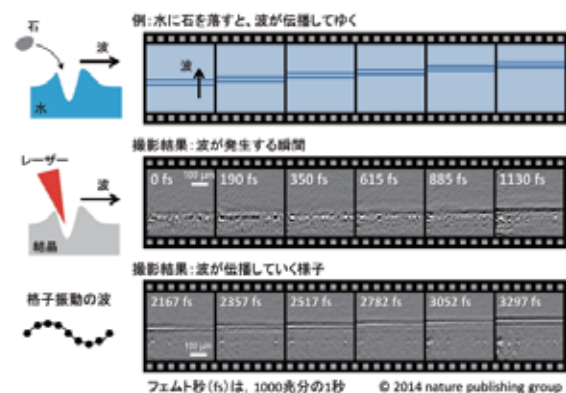


図2：1兆分の1秒以下の世界。池に石を投げ込んだ際に水面に波ができて伝わるように、結晶中にひじょうに短い時間で強い光エネルギーを加えると、結晶の格子が振動し、揃った波（フォノンパルス）として伝播する。今回われわれが開発した世界最高速度カメラ「STAMP」を用いて、波が発生する瞬間および波が光速の約6分の1という速度で伝播してゆく様子をフェムト秒の時間分解能でとらえた。

今回、高速撮影の長い歴史において、機械的カメラから電氣的カメラを経て、先端的光学技術を駆使した全光学的カメラSTAMPが新しい超高速領域に足を踏み入れたことになる。たとえば、化学反応、核融合反応、生体組織・細胞での衝撃波伝播過程、確率的に生じる量子現象、極限状態での物質の複雑非平衡ダイナミクスなど、従来技術では観察できなかった未開拓の領域の観察や新たな発見が期待される。

本研究成果は K. Nakagawa *et al.*, *Nature Photonics* 8, 695-700 (2014) に掲載された。

(2014年8月11日プレスリリース)

学習や認知症に関わる遺伝子の機能を線虫で解明

大野 速雄(生物科学専攻 特任助教), 富岡 征大(遺伝子実験施設 助教), 飯野 雄一(生物科学専攻 教授)

◇◇◇◇◇
 インスリンは体内の血糖値を下げる機能をもつホルモンとして知られているが、脳内での働きが記憶・学習に関わることが最近になってわかってきた。しかし、インスリンが学習をどのように制御するのか、その具体的な機構は不明であった。今回、線虫 C. エレガンスを用いた実験により、インスリンを受け取るタンパク質（インスリン受容体）がカルシネニンとよばれるタンパク質によってシナプス領域へと輸送されることで学習に関わる神経機能の調節が可能になることが明らかになった。

C. エレガンスとよばれる線虫（以降、単に線虫とよぶ）は体長 1mm ほどの小さな生き物で、身体が透明で遺伝子操作が容易なために分子生物学・細胞生物学における優れたモデル生物として広く用いられている。線虫は簡単な記憶学習を行う能力を有し、たとえば外界の塩濃度と餌の有無を関連づけて記憶し、過去に飢餓を経験した塩濃度の場所を避けるように移動する習性をもつ。このような線虫の学習には、インスリンやカルシネニンとよばれるタンパク質が必要である。

いっぽう、私たち人間でもインスリンやカルシネニンが記憶学習を始めとした認知機能に関与する可能性が指摘されている。たとえばこれまでに、インスリンの鼻腔投与が記憶力を上昇させること、カルシネニン遺伝子内の塩基配列の個人差と記憶力との間に相関があることが知られている。他にも、アルツハイマー型認知症の原因とされるアミロイドベータの産生にカルシネニンが関与することや、レビー小体型認知症やパーキンソン病の患者の脳脊髄液でカルシネニンの量が変化することが報告されている。しかしながら、インスリンやカルシネニンが神経系でどのように働いているのかについてはよく分かっていなかった。

われわれはまずインスリンを受け取るタンパク質（インスリン受容体）について詳細に調べ、線虫のインスリン受容体は、大きさが異なる 2 種類のタイプが選択的スプライシングとよばれる機構で合成されることを明らかにした（私たちヒトのインスリン受容体も、同様の機構で大小 2 つのタイプが作られる）。このうち大きいタイプのインスリン受容体は、小さいタイプのものにくらべて 82 アミノ酸分だけ大きく、飢餓を経験すると神経細胞のシナプス領域へと移動する性質をもっていることがわかった。

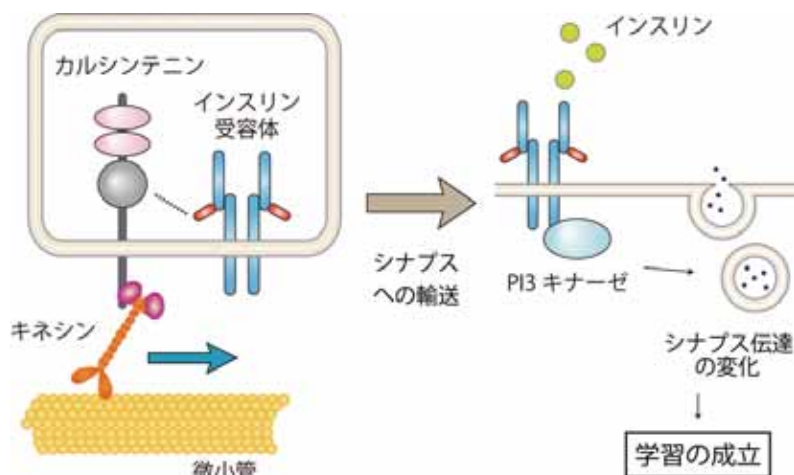
大きなタイプのインスリン受容体をシナプス領域へと運ぶ際に鍵となるタンパク質がカルシネ

ニンである。カルシネニンはキネシンとよばれるモータータンパク質とインスリン受容体を橋渡しする役割をもち、この働きが、大きなタイプのインスリン受容体を微小管とよばれる細胞内のレールに沿って遠く離れたシナプス領域へと輸送するために必要である。さらに、この輸送は MAP キナーゼシグナル伝達経路とよばれる一連のタンパク質群によって調節され、学習に必要なシナプス領域のインスリン受容体の量を餌の有無に応じて変化させていることも明らかとなった。

以上の結果により、インスリン受容体が神経系を含まさまざまな組織で多彩な機能を発揮するメカニズムの一端が解明されるとともに、ともに学習能力への関与が示唆されてきたカルシネニンとインスリン経路の密接な関係性が示された。

この研究成果はサイエンス誌 2014 年 7 月 18 日号 (H. Ohno *et al.*, *Science* 345, 313-317) に掲載されている。

(2014 年 7 月 18 日プレスリリース)



カルシネニンがキネシタンパク質と大きいタイプのインスリン受容体を結びつける。キネシタンパク質は神経細胞内の微小管とよばれるレールに沿って移動して、大きいタイプのインスリン受容体をシナプス領域へと輸送する。この輸送が線虫の学習を成立させるのに重要である。

頭部はどうして頭部なのか？

平良 眞規 (生物科学専攻 准教授), 安岡 有理 (沖縄科学技術大学院大学/日本学術振興会特別研究員 PD)

さまざまな動物の「頭部」を思い浮かべてみよう。たとえばヒトとハエの頭部はずいぶん形が違うが、頭部であることには変わらない。形は全く異なるので、その形成に関わる遺伝子も全く違ったものと思うかもしれないが、発生の初期にはいずれも *otx* という遺伝子の指令によって頭部形成が始まる、という点で共通である。つまり *otx* は「頭部をつくれ」と指令するが、どのような形の頭をつくるかは指示していない。では *otx* の役割は具体的に何であろうか。その答えがカエルを用いた研究から分かってきた。

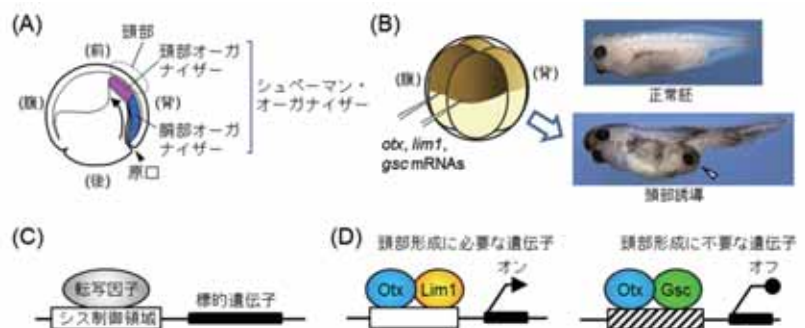
地球上にはさまざまな動物がいるが、その多くは「頭部」をもち、背と腹と、左と右の区別がある。それらを総称して「左右相称動物」と言い、ヒトやカエルなどの脊椎動物を含む後口動物と、ハエを含む前口動物とに大別される。発生に関わる遺伝子として最初に見つかったのがハエのホメオボックス遺伝子である。それと良く似た遺伝子がカエルでも見つかったことに端を発し、発生に関わる多くの遺伝子が、構造・役割共にハエと脊椎動物で共通であることが分かってきた。ある遺伝子が後口動物と前口動物の両者に存在し、同じ役割を担うのならば、その役割は左右相称動物全体に当てはまると考えられる。まさにホメオボックス遺伝子 *otx* による頭部形成が該当する。

私たちの研究室では脊椎動物の初期発生の分子メカニズムについてツメガエル (*Xenopus*) を用いて研究している。脊椎動物の初期発生で重要な役割を担うのがシュベーマン・オーガナイザーとよばれる背側中胚葉領域である。オーガナイザーはさらに頭部を誘導する頭部オーガナイザーと、胴部を誘導する胴部オーガナイザーに分かれる (図 A)。これらの組織からはさまざまなシグナル分子が出て、胚のかたちづくりが行われる。頭部形成に関わる *otx* は、この頭部オーガナイザーに発現している。この領域には *lim1* と *gooseoid* (*gsc*) という別のホメオボックス遺伝子も発現して頭部形成に関わっている (図 B)。そこで私たちは、これら 3 つの遺伝子に着目して、頭部形成の分子メカニズムを解析した。これらの遺伝子からは「転写因子」Otx, Lim1, Gsc が合成される。転写因子とは、「シス制御領域」とよばれる DNA 領域に塩基配列特異的に結合して、近傍の「標的遺伝子」をオンにしたりオフにしたりするタンパク質である (図 C)。転写因子の機能と役割を解析するには、それらの標的遺伝子をすべて明らかにする必要がある。それを可能にしたのがクロマチン免疫沈降・シーケンス (ChIP-seq) 解析である。断片化したクロマチンと転写因子の抗体を混合し、抗体に結合したクロマチン断片のみを集め、そこに含まれる DNA 断片を解析すると、目的の転写因子がどの DNA 領

域に結合するのかが分かり、近傍の標的遺伝子が同定される。

Otx, Lim1, Gsc を ChIP-seq 解析で調べた結果は、たいへん興味深いものであった。Otx は Lim1 と特定のシス制御領域と一緒に結合し、かつその近傍の標的遺伝子は頭部オーガナイザーに発現する遺伝子だった。いっぽう Otx は Gsc と一緒に結合したが、それは別のタイプのシス制御領域であり、かつそれらの標的遺伝子は頭部オーガナイザーに発現しないものであった (図 D)。この結果は次のように解釈される。Otx が発現している細胞は、「自分が頭部オーガナイザーにいる」と認識して、頭部オーガナイザーに発現すべきもの (頭部形成に必要なもの) を Otx と Lim1 で発現させるいっぽう、発現すべきでないもの (頭部形成を妨げるもの) を Otx と Gsc で抑えていると考えられる。つまり Otx は「頭部」という目印を与えるだけで、どの遺伝子をオン・オフにするかは、シス制御領域のタイプとそれに結合する別の転写因子が決めている、ということになる。このメカニズムにより、同じ Otx を使いながらヒト (後口動物) とハエ (前口動物) はそれぞれに必要な異なる遺伝子を発現させることで、異なる頭部を形成することができるようになったのである。本研究は, Yasuoka, Y *et al.*, *Nat. Commun.* 5, 4322. (2014) に掲載された。

(2014年7月9日プレスリリース)



(A) ツメガエルの原腸胚の縦断面図。オーガナイザーは前方へと移動し (矢印)、頭部オーガナイザーからの指令により頭部が形成される。(B) *otx*, *lim1*, *gsc* の合成 mRNA の顕微注入実験。それぞれ単独では頭部を誘導できないが、3つ一緒になると頭部が誘導される (矢印)。このような実験から、*otx*, *lim1*, *gsc* が頭部形成に関わることが示された。(C) シス制御領域。(D) Otx による頭部形成の分子メカニズム。