

公益社団法人 日本化学会 バイオテクノロジー部会

# NEWS LETTER

*Division of Biotechnology, The Chemical Society of Japan*

Vol. 19, No. 1 (2015. 09. 24)

## 目 次

- ◆ 巻頭言 ..... 1  
高木 昌宏(北陸先端科学技術大学院大学)
- ◆ 先端研究ウォッチング ..... 3  
檜田啓、村山恵司、浅沼浩之(名古屋大学)
- ◆ 若手研究者からのメッセージ ..... 11  
①南畑 孝介(東京大学)  
②石川 聖人(東京大学)  
③近藤 政晴(名古屋工業大学)
- ◆ 海外の研究室から ..... 22  
安宅 憲一(ベルリン自由大学)
- ◆ 学会活動報告 ..... 26  
大河内 美奈(東京工業大学)
- ◆ 各種研究会、国際会議から ..... 28  
天尾 豊(大阪市立大学)
- ◆ 編集後記 ..... 30  
堀 克敏(名古屋大学)

## ◆ 巻頭言 ◆

### ブラックボックスの恩恵

北陸先端科学技術大学院大学  
マテリアルサイエンス研究科  
高木 昌宏

バイオテクノロジーとは、生物ないし生命現象を生産に応用する技術である。

広義には、伝統的な発酵技術から、最先端のゲノム科学や再生医療も含むが、いずれにしても、生命現象をブラックボックスとして扱っている点では共通している。我々は、この生命現象というブラックボックスを前提に、基礎・応用研究を行っているが、果たしてでは、この生命現象とは、どのようにして現れたのであろうか？

「生物が無生物（物質）から生まれる」とする、生命の起源に関する「自然発生説」は、1861年パスツールが微生物の自然発生は空気中の胞子の侵入による事を証明し、ほぼ完全に否定された。しかしその後も、生物と無生物は、生命力といったもので区別されているという考え（生氣論）は、はびこり続けた。科学技術の発展と共に、物理・化学の法則が、細胞に含まれる巨大分子にも当てはまる事が明らかになり、さまざまな生命現象に対する我々の理解を分子レベルにまで掘り下げていく事が、つまりブラックボックスをいずれブラックでなくすことが可能であると、我々バイオテクノロジーに関わる者はみな確信しているはずで、かくして「生氣論」も否定されたのである。

しかし、無生物と生物の間である「生命の起源」に思いを馳せてみると、不思議な感覚になる。

「無機物から有機物が蓄積され、有機物の反応によって生命が誕生した。」とする化学進化説は、生命の起源としてもっとも広く受け入れられている仮説である。しかしこれは、パスツールが否定した「自然発生説」である。

生命現象は、物理・化学の法則で解明できると考えられているが、生命の起源や、人間の自由意思にまで、決定論的、機械論的な古典的物理法則を当てはめることはできない。量子力学的な確率論にまで持ち込まなければならず、「空」と「物質」の間を論ずるのが「量子論」だとすれば、「無生物」と「生物」の間を論ずる「生氣論」と、不思議な重なりを感じるのである。

人間には二つの型があつて、生命の機械論が実証された時代がもし来たと仮定して、それで生命の神秘が消えたと思う人と、物質の神秘が増したと考える人とがある。そして科学の仕上げ仕事は前者の人によってもできるであろうが、本当に新しい科学の分野を開く人は後者の型ではなからうか。（「簪（かんざし）を挿した蛇」中谷宇吉郎）

あなたもありません。私もありません。けれどもそれはそこに存在するのです。物も粒子の濃

淡でしかありえませんが、それにとらわれることもありません。一元的な世界こそが真理で、私たちは錯覚を起こしているのです。このように宇宙の真実に目覚めた人は、物事に執着するということがなくなり、何事も淡々と受け入れることができるようになります。（「生きて死ぬ智慧」柳澤桂子）

「量子論」と「生气論」が重なる世界には、宗教的な香りが漂う。自然科学と宗教を一元的に捉えてこそ初めて、生命誕生の神秘の扉が開かれるのかも知れない。いやしかし、その事で物質の神秘が増したのであれば、それすらもまた、錯覚なのかも知れない・・・。

こんな事を考えていると、ブラックボックスの闇は益々深く長く続くのだが、その闇を受け入れる勇気だけは、不思議と湧いてくるように感じる。

これは、果たして「悟り」なのだろうか？？

答えは見つからないが、ブラックボックスの恩恵、つまりはバイオテクノロジーと、そしてこの世に受けた「生命」にだけは、感謝し続けたい。

## ◆ 先端研究ウォッチング ◆

### 非環状骨格を持つ機能性人工核酸の開発

名古屋大学大学院工学研究科  
樫田啓、村山恵司、浅沼浩之

#### 1. はじめに

天然核酸 (DNA・RNA) は、環状分子である D- (デオキシ) リボースを主鎖骨格に持ち、そのジオール部位がリン酸ジエステル結合で繋がったポリアニオンである (図 1)。天然核酸構造を化学的に改変した人工核酸は、アンチジーンやアンチセンス核酸といった核酸医薬への応用を目指し、古くから研究が行われてきた<sup>[1]</sup>。従来の人工核酸の設計指針は大きく分けて 2 つに分類することが出来る。一つ目は PNA (Peptide Nucleic Acid) に代表される電荷を持たない人工核酸である。天然核酸は負電荷を持つために、負電荷を持つ核酸と比べ電荷を持たない人工核酸は安定な二重鎖を形成することが出来る。もう一つが LNA (Locked Nucleic Acid) に代表される剛直な骨格を持つ人工核酸である。LNA はリボースの 2'位と 4'位がメチレン鎖によって架橋された構造をしており、糖のパッカーリングが C3'-endo に固定されている。そのため、DNA や RNA との二重鎖形成に伴うエントロピー損失が少なく、結果として安定な二重鎖を形成することが出来る。このように従来の人工核酸は①電荷を持たない、もしくは②剛直な構造を持つものがほとんどであった。

それに対し 2005 年に Meggers らは GNA (Glycol Nucleic Acid または Glycerol Nucleic Acid) を報告した<sup>[2]</sup>。この GNA は柔軟なエチレングリコールを主鎖骨格に持ち、かつリン酸ジエステル結合を持つポリアニオンである。しかしながら、非常に驚くべきことにこの GNA と相補的な配列を持つ GNA が安定なホモ二重鎖を形成することが明らかとなった。また、その GNA 同士によるホモ二重鎖の安定性は天然核酸を凌駕することが分かった。このことは安定な二重鎖を形成するためには必ずしも無電荷構造や剛直な骨格が必要ないことを意味している。一方で GNA は特別な配列を除けば、天然核酸とはヘテロ二重鎖を形成できないことが明らかとなっている。

我々はこの GNA に触発され非環状骨格を持つ新たな人工核酸を開発してきた。その結果、極めてユニークな特長を持つ 3 種類の非環状型人工核酸の開発に成功した。以下、詳細を報告する。

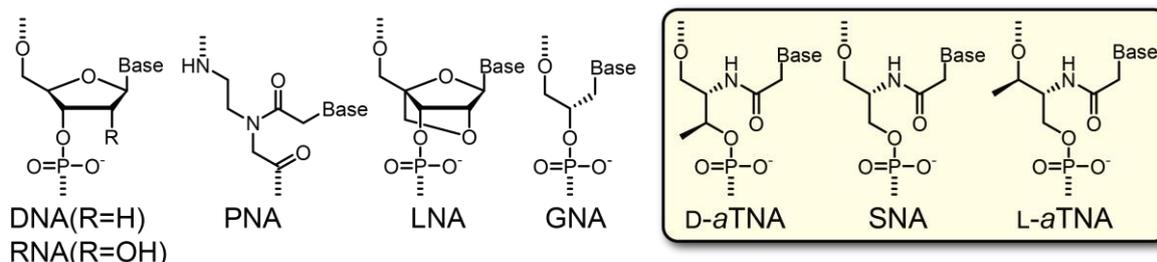


図 1. 天然核酸と代表的な人工核酸の化学構造。本稿で紹介する人工核酸を枠内に示す。

## 2. 天然核酸と直交性を示す D-aTNA の開発<sup>[3]</sup>

我々はこれまでに非環状骨格を持つ D-threoninol を介して非天然分子を DNA に導入することによって様々な機能性核酸を開発することに成功している<sup>[4]</sup>。そこで、まずこの D-threoninol を骨格に持つ人工核酸 (D-aTNA; *acyclic* D-Threoninol *Nucleic Acid*) の開発を行った (図 2)。具体的には D-threoninol と 4 種類の塩基 (ATGC) を結合させホスホロアミダイト化を行った後に核酸自動合成機で D-aTNA のみで構成されるオリゴマーを合成した。合成した 8mer の D-aTNA のホモ二重鎖 (D-aTNA / D-aTNA 二重鎖) 形成における融解曲線を図 2 に示す。なお、D-aTNA の末端は炭素の番号から 1'、3'末端として表記した。その結果、同じ配列を持つ DNA、RNA ではホモ二重鎖の融解温度 ( $T_m$ ) がそれぞれ 29.0°C、38.9°Cであったのに対し、D-aTNA では 62.7°C と極めて高いことが分かった。このことは D-aTNA は柔軟な非環状構造を持つにもかかわらず、環状構造を持つ天然核酸と比べて極めて高い安定性を持つことを示している。すなわち、高い二重鎖安定性をもつためには必ずしも環状構造は必要ないことがわかった。また、この D-aTNA の安定性を PNA や GNA、及び後述する SNA と比較したところ、驚くべきことにこれらの人工核酸よりも D-aTNA ホモ二重鎖は更に安定であることが明らかとなった<sup>[5]</sup>。すなわち、D-aTNA は非環状骨格を持つ人工核酸の中で最も安定なホモ二重鎖を形成することが分かった。D-aTNA の二重鎖構造についてはまだ明らかになっていないが、現在のところ柔軟な主鎖構造による強いスタッキング相互作用もしくはアミドーリン酸間の水素結合によってホモ二重鎖が安定化したと考えている。

一方で、D-aTNA は相補的な配列を持つ DNA や RNA とは  $T_m$  を示さず、天然核酸と二重鎖形成しないことがわかった。このことは D-aTNA は天然核酸と高い直交性を持つことを意味している。すなわち D-aTNA で構成されるナノ構造体やナノマシンを調製すれば、天然核酸によって阻害されずに機能することが期待できる。

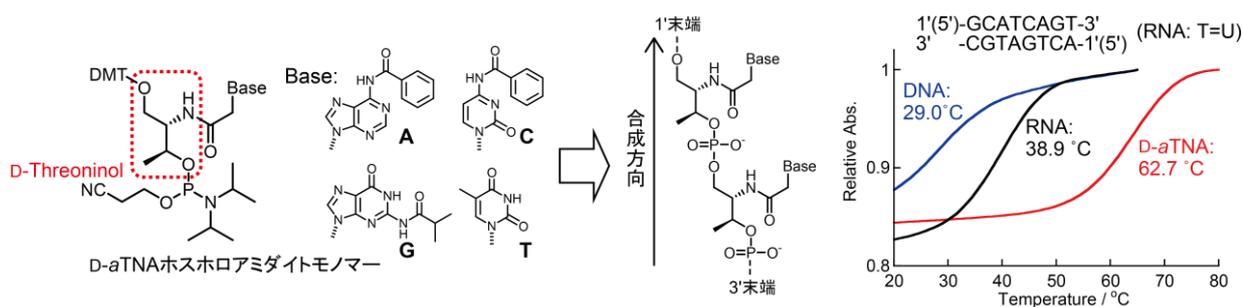


図 2. D-aTNA オリゴマー合成の模式図及びホモ二重鎖の融解曲線

### 3. オリゴマー配列設計によるキラリティ制御が可能な SNA の開発<sup>[6]</sup>

次に我々は serinol を主鎖骨格に持つ人工核酸 SNA (Serinol Nucleic Acid) を開発した。この serinol は、D-threoninol と比較して主鎖にメチル基がないため、対称的な構造もったアキラルな骨格である。そのため、光学的に純粋な SNA ホスホロアミダイトモノマーを合成し、これをオリゴマー化すると図3に示すような興味深い特徴を持つ。例えば T→A という配列を合成すると、その鏡像異性体は A→T という配列と一致する。すなわち SNA の配列を反転させればオリゴマーのキラリティを反転させることが出来る。また、T→T という対称な配列ではその鏡像異性体は元の配列と一致するため、アキラル (メソ体) となる。このように SNA はそのオリゴマーのキラリティを配列によって自在に制御できるという他の人工核酸が持ち得ない機能を有している。このことを利用すれば SNA/SNA ホモ二重鎖のらせんの巻き (ヘリシティ) を配列設計によって制御することが出来る。

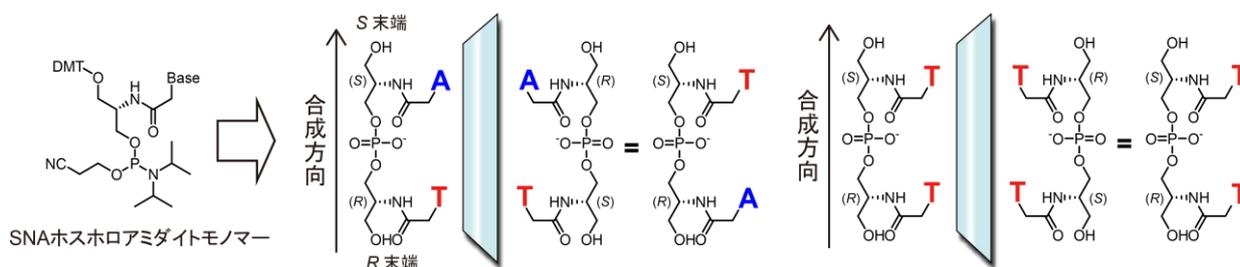


図 3. 配列設計による SNA オリゴマーのキラリティ制御

実際に合成した 8mer の SNA オリゴマーの配列を図 4 に示す。なお、末端は炭素のキラリティに基づき R 末端及び S 末端と定義した。Sa と Sb は逆平行で相補的な配列を持ち、Sd、Sc はそれぞれを反転させた配列を持つ。すなわち Sa/Sb 二重鎖と Sd/Sc 二重鎖はエナンチオマーの関係となる。実際にそれぞれの二重鎖の CD スペクトルを測定したところ、Sa/Sb 二重鎖は長波長側から正負の励起子カップリングを示したのに対し、Sd/Sc 二重鎖では負正のシグナルを示した。すなわち、配列を反転させることによって SNA 二重鎖のヘリシティを反転させることが出来た。

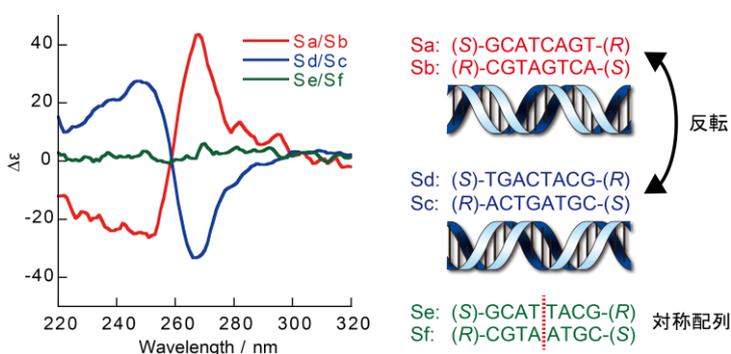


図 4. SNA ホモ二重鎖の CD スペクトル

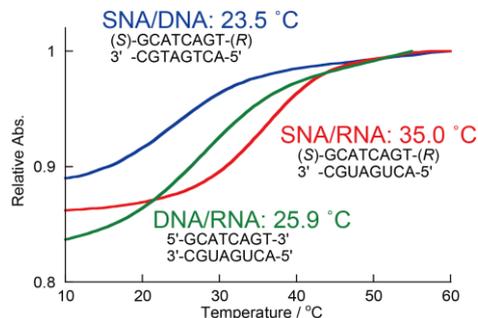


図 5. SNA ヘテロ二重鎖の融解曲線

また、対称な配列を持つ Se/Sf 二重鎖はアキラルとなるため、CD シグナルが全く観察されなかった。このように SNA はオリゴマーのキラリティやヘリシティを自在に制御できるという興味深い性質を持つ。

また、SNA は D-aTNA と比較してメチル基がないため、構造がより柔軟であると予想される。そのため、天然核酸を認識するのではないかと考えた。実際に相補的な配列を持つ DNA・RNA とのヘテロ二重鎖における  $T_m$  を測定したところ、いずれともシグモイド型の融解曲線を示したことから、SNA は D-aTNA と異なり天然核酸と二重鎖形成することが明らかとなった (図 5)。特に RNA とは 35.0 °C と高い  $T_m$  を示し、DNA/RNA 二重鎖 (25.9 °C) よりも高いことがわかった。このことは SNA が DNA よりも優れた RNA 検出プローブとして機能することを意味している。また、非環状骨格及び負電荷を持つ SNA が天然核酸と安定に二重鎖形成したことから、天然核酸を認識するためには、必ずしも無電荷構造や環状骨格は必要ないことが明らかとなった。このように SNA は非常に単純な構造を持つためにオリゴマーのヘリシティ制御や天然核酸認識能などユニークな性質を持つことが明らかとなった。

#### 4. 高い天然核酸認識能を持つ L-aTNA の開発<sup>[7]</sup>

SNA は D-aTNA とほぼ同様の構造を持つにもかかわらず、D-aTNA と異なり天然核酸と安定な二重鎖形成が可能であることがわかった。このことはメチル基の有無というわずかな差異であっても二重鎖形成能に大きな影響を及ぼすことを意味している。換言すれば、これらの非環状型人工核酸の主鎖骨格を改変すれば更に強く天然核酸と結合する人工核酸を開発できる可能性がある。そこで我々は前述した D-threoninol のエナンチオマーである L-threoninol を主鎖骨格に持つ L-aTNA (acyclic L-Threoninol Nucleic Acid) の開発を行った。SNA の場合、先述したように配列を反転させることによってキラリティを反転させることが出来る。このうち、天然核酸に対し

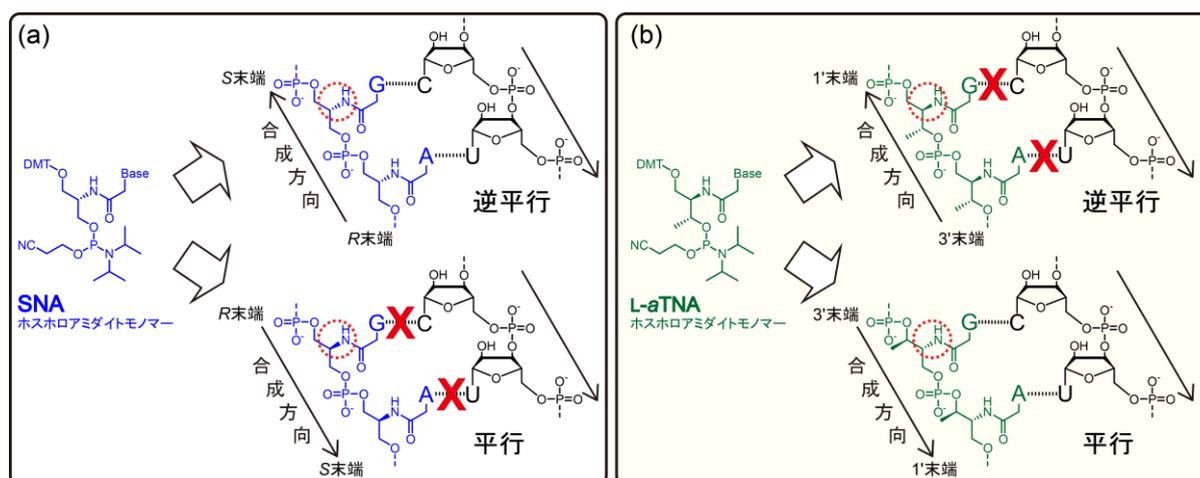


図 6. (a) SNA 及び(b) L-aTNA による天然核酸 (RNA) 認識の模式図。

SNA、L-aTNA 及び RNA の固相合成における合成方向を矢印で示す。

SNA は逆平行に RNA と二重鎖を形成するのにに対し、L-aTNA では平行に二重鎖形成する。

て逆平行に配列を合成した SNA は二重鎖を形成するのに対して、平行に合成した場合は二重鎖を形成できないことがわかっている (図 6a)。このことは天然核酸を認識するためにはアミド結合の方向が決定的に重要であることを示している。従って、L-*a*TNA ホスホロアミダイトモノマーからオリゴマーを合成した場合、逆平行に合成した配列では SNA の場合の平行配列とアミドの方向が同じであるため天然核酸を認識できないと予想される (図 6b 上)。一方 D-*a*TNA の場合でも逆平行配列ならばアミド結合の方向は SNA と同じになるが、天然の DNA・RNA とヘテロ二重鎖を形成しないという事実は、主鎖のメチル基の位置も同様に重要であることを示唆している。そこで我々は、SNA と同じ方向にアミド結合を持ち、しかも逆平行型 D-*a*TNA とは異なる位置にメチル基を持つ平行型 L-*a*TNA ならば、天然核酸を認識できる可能性があると考えた (図 6b 下)。

実際に合成した 8mer の L-*a*TNA による天然核酸認識能を検討した結果を図 7 に示す。RNA に対して逆平行に相補的な配列を持つ L-*a*TNA は明確な融解温度を示さなかった。それに対し、期待したとおり平行な相補配列を持つ L-*a*TNA はシグモイド型の融解曲線を示し、DNA との  $T_m$  は 28.4 °C、RNA とは 41.0 °C と算出された。対応する SNA/DNA、SNA/RNA 二重鎖の  $T_m$  はそれぞれ 23.5 °C、35.0 °C であったことから L-*a*TNA は SNA よりも強く天然核酸を認識することが明らかとなった。このように、SNA にメチル基を適切に修飾することによって天然核酸認識能を向上させることに成功した。また、L-*a*TNA/RNA 二重鎖の  $T_m$  は同じ配列を持つ RNA/RNA 二重鎖の  $T_m$  (38.9 °C) よりも高いことがわかった。このことは L-*a*TNA はより複雑な二次構造を持つ RNA と結合できることを示唆している。

L-*a*TNA が SNA と比べて高い天然核酸認識能を持った理由は、らせんの巻きに起因すると考えている。図 8 に L-*a*TNA 及び D-*a*TNA によるホモ二重鎖の CD スペクトルを示す。当然のことながらこれらはエナンチオマーの関係にあるため反転したシグナルが得られた。*a*TNA と同様に主鎖にキラリティを持つ chiral PNA との比較を行ったところ、L-*a*TNA は右巻き構造をとる PNA と、D-*a*TNA は左巻き構造の PNA と類似の CD シグナルを示したことがわかった<sup>[8]</sup>。従って、L-*a*TNA は右巻き構造をとりやすいために D-*a*TNA と比較して天然核酸と安定な二重鎖を形成

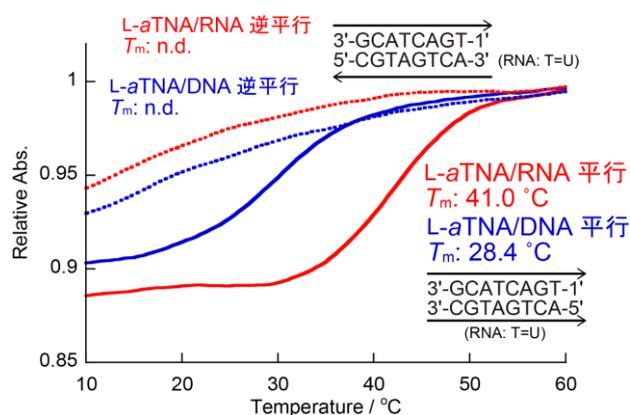


図 7. L-*a*TNA と天然核酸との融解曲線。平行型を実線、逆平行型を破線で示す。

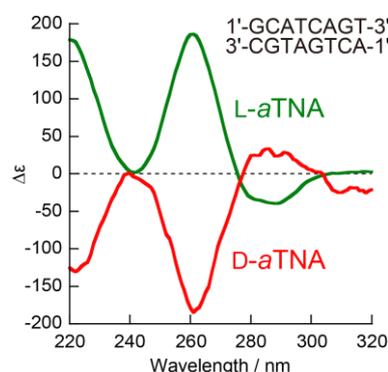


図 8. L-*a*TNA と D-*a*TNA のホモ二重鎖における CD スペクトルの比較

したことが示唆された。一方、先述したように SNA は配列に応じてヘリシティが変化するため、極めて柔軟な構造を持つと考えられる。それに対し、L-aTNA は SNA と比較してメチル基を適切な位置に持つため右巻き構造が誘発され、結果として天然核酸認識能が向上したことが示唆された。

## 5. おわりに

開発した三種類の人工核酸（D-aTNA、SNA、L-aTNA）は単純な非環状骨格を持つにもかかわらず、安定なホモ二重鎖を形成するという共通の特徴がある。これは安定なホモ二重鎖を形成するためには従来の大半の人工核酸のような環状骨格は必要ないことを意味している。また、これらの人工核酸はメチル基という非常にわずかな違いしかなくにもかかわらずその性質が大きく変化することがわかった。D-aTNA は高いホモ二重鎖安定性を持ち、かつ天然核酸と二重鎖を形成しない。これを利用すれば天然核酸と直交したナノ構造体やナノマシンを構築することが出来る。一方、SNA は配列に応じてキラリティを変化させるという他の人工核酸が持ち得ない性質を持つ。また、天然核酸と安定な二重鎖を形成するためにRNA 検出プローブやアンチセンス核酸としての応用が期待できる。実際これまでに我々はSNAのみから構成されるモレキュラービーコンが細胞内RNAを高感度に検出できることを明らかにしている<sup>[9]</sup>。また、SNA で末端を修飾した siRNA が高い酵素耐性・タンパク質発現抑制効果を持つことも明らかにした<sup>[10]</sup>。更に最近開発したL-aTNA はこれらの人工核酸の中で最も優れた天然核酸認識能を持つことから、SNA よりも優れた核酸プローブ・核酸医薬としての応用が期待できる。

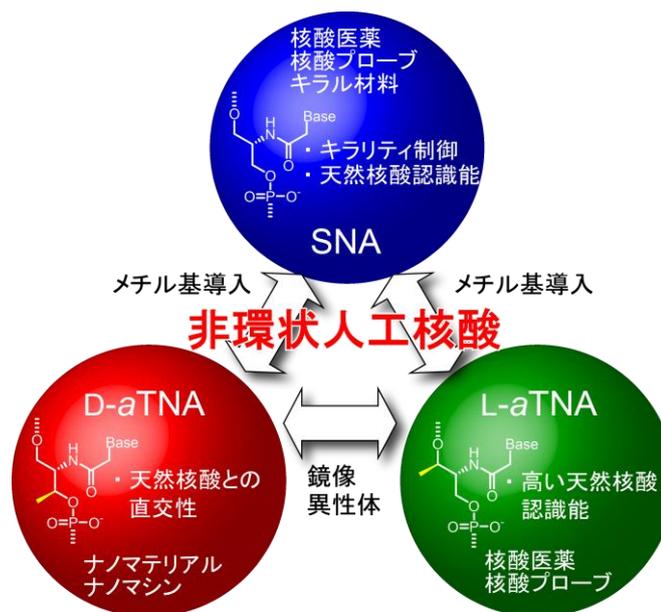


図9. 本稿で紹介した人工核酸

このように我々は単純な骨格を持つ人工核酸が極めてユニークな性質を持つことを明らかにした（図9）。人工核酸は近年核酸医薬や核酸検出プローブだけでなくナノマテリアルとしても非常に期待されており、開発した人工核酸を用いることで天然核酸では実現不可能な新規材料の開発が期待できる。また、これらの人工核酸は構造のわずかな差異によってその性質を大きく変化させることから、今後更なる化学修飾を加えることによって新たな機能を持った人工核酸の開発が期待できる。

## 参考文献

- [1] a) C. J. Leumann, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 841-854; b) S. Zhang, C. Switzer, J. C. Chaput, *Chem. Biodiversity* **2010**, *7*, 245-258.
- [2] a) L. Zhang, A. Peritz, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4174-4175; b) M. K. Schlegel, A. E. Peritz, K. Kittigowittana, L. Zhang, E. Meggers, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 927-932; c) M. K. Schlegel, X. Xie, L. Zhang, E. Meggers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 960-963.
- [3] H. Asanuma, T. Toda, K. Murayama, X. Liang, H. Kashida, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14702-14703.
- [4] a) H. Kashida, X. G. Liang, H. Asanuma, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1065-1084; b) H. Asanuma, H. Kashida, Y. Kamiya, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 1055-1069.
- [5] K. Murayama, Y. Tanaka, T. Toda, H. Kashida, H. Asanuma, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14151-14158.
- [6] H. Kashida, K. Murayama, T. Toda, H. Asanuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1285-1288.
- [7] K. Murayama, H. Kashida, H. Asanuma, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6500-6503.
- [8] T. Tedeschi, S. Sforza, A. Dossena, R. Corradini, R. Marchelli, *Chirality* **2005**, *17*, S196-S204.
- [9] K. Murayama, Y. Kamiya, H. Kashida, H. Asanuma, *ChemBioChem* **2015**, *16*, 1298-1301.
- [10] Y. Kamiya, J. Takai, H. Ito, K. Murayama, H. Kashida, H. Asanuma, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 2549-2555.



樋田 啓

名古屋大学大学院工学研究科物質制御工学専攻・准教授

略歴： 2002年東京大学工学部化学生命工学科卒業、2006年東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻博士課程修了、2007年名古屋大学大学院工学研究科助教、2011年同講師、2013年より現職。2014年から科学技術振興機構さきがけ研究者（兼任）。



村山 恵司

名古屋大学大学院工学研究科・VBL中核の研究機関研究員

略歴： 2010年名古屋大学工学部化学・生物工学科卒業、2012年日本学術振興会特別研究員（DC1）、2015年名古屋大学大学院工学系研究科物質制御工学専攻博士課程修了、2015年から名古屋大学ベンチャー・ビジネス・ラボラトリー（VBL）中核の研究機関研究員。



**浅沼 浩之**

名古屋大学大学院工学研究科物質制御工学専攻・教授

略歴： 1984年東京大学工学部合成化学科卒業、1989年東京大学大学院工学系研究科工業化学専門課程博士課程修了（工学博士取得）、1989年富士写真フイルム（株）足柄研究所研究員、1995年東京大学大学院工学系研究科助手、2000年東京大学先端科学技術研究センター助教授、2005年より現職。

## ◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻  
長棟研究室 助教  
南畑孝介

### はじめに

この度、「若手研究者からのメッセージ」というタイトルで寄稿する機会をいただき、ふと、誰に対するメッセージなのかというのを考えてみましたが、当然ながら私が先生がたに対して語るわけにはいかないので、今回は特にアカデミックに残ろうか迷っている学生へ向けて、若手研究者の一例として何かしらの参考になることを期待して、研究の話と合わせて私の研究者人生について紹介させて頂きたいと思います。

### 研究テーマ：タンパク質のポリマー化

私は都城工業高等専門学校、物質工学科の清山研究室で研究室生活をスタートし、本科 5 年次および専攻科 2 年の合計 3 年間は、エマルション法により作成したナノまたはマイクロカプセルをベースとして、薬物徐放や、貴金属抽出に関する研究を行っていました。大学院では九州大学大学院工学府の後藤神谷研究室に所属し、そこで現在の研究テーマでもあるペプチドタグを介したタンパク質修飾技術に関する研究を始めました。以下で、私の研究テーマについて説明したいと思います。

バイオテクノロジー分野において、タンパク質への部位特異的修飾技術は一つの大きなトピックとして今日においても研究が行われています。私はそのタンパク質修飾技術の中でも異質な、タンパク質の「ポリマー化」を行う技術について研究を行ってきました。タンパク質分子が多数結合したタンパク質ポリマーは、個々のタンパク質の機能性ドメインが集積された構造を持ち、足場材料としての利用が期待できることや、多価効果に起因する強い結合特性や、集積化された酵素群による協同的な酵素反応を示すことから、機能性ナノ材料として捉えることができます。しかし、部位特異性、重合度、反応効率および反応速度の全てを満たすタンパク質のポリマー化技術というものは非常に限られます。そんな中、私は西洋わさび由来ペルオキシダーゼ(HRP)の酵素反応を用いたタンパク質ポリマー化技術を検討してきました。

HRP は、 $H_2O_2$  を分解する過程で、種々のフェノール類のラジカル化反応を触媒する酵素反応サイクルを持っています。ここで生じたラジカルは、互いにカップリング反応を起こし、最終的にポリマーが生成します。この HRP 酵素反応をタンパク質に応用する上で、ターゲットとなるのが側鎖にフェノール構造を有するチロシン(Tyr, Y)です。古くから、HRP が Tyr を基質認識し、ポリマー化するという報告 (*J. Biol. Chem.* **234**, 1611–1614, 1959) や、立体構造を持たないカゼインや Soy bean protein などのタンパク質が HRP 酵素反応によってポリマー化することが報告されていましたが (*J. Protein Chem.* **3**, 35–48, 1984)、タンパク質工学的観点から、タンパク質の部位特異的な修飾技術として HRP 酵素反応を応用した例はありませんでした。そこで、私達がとつ

た戦略は、遺伝子工学的にタンパク質の末端に GGGGY といった、Tyr を含むペプチドタグ(Y-tag)を導入するというものでした。HRP 活性部位の入口は、小分子フェノール類がちょうど収まる程度のサイズしか無いことから、タンパク質の表面に存在する固有の Tyr 残基は立体障害によって基質認識を受けず、Y-tag 内の自由度の高い Tyr 残基が選択的に基質認識されると考えられました。そして実際に、大腸菌由来 Alkaline phosphatase(BAP)の C 末端に Y-tag 配列を導入して HRP 酵素反応を行うと、Y-tag 特異的に架橋反応が起き、サイズ排除カラムで分子量が評価できないほどに高い重合度の BAP ポリマーを得ることに成功しました(*Bioconjugate Chem.* **22**, 74-81, 2011)。

これまでに様々なタンパク質のポリマー化を検討してきた、ループの先端や末端付近にフレキシブルな固有 Tyr 残基をもつタンパク質を除き、立体構造が決まったタンパク質であれば Y-tag を介した部位特異的なポリマー化ができることが示されています。(*Bioconjugate Chem.* **22**, 2332-2338, 2011; *Biotechnol. J.*, **10**, 222-226, 2015)。HRP の酵素反応は極めて効率良くかつ迅速に進行し、少量の HRP と Y-tag 導入タンパク質に対して 1 当量の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を添加するのみで、10 分程度で全てのモノマータンパク質が消費されます。最近の検討結果から、最大で 150 量体ほどの高い重合度のタンパク質ポリマーが生成していることが示され、単にタンパク質を重合させる技術としては、重合度、反応効率および反応速度の観点で、既存のどの方法にも負けないものになってきたと感じています。

しかし、この Y-tag を介したタンパク質ポリマー化技術は色々と問題点を抱えており、その最たるものが、Tyr の架橋産物であるジチロシンが再度反応点となり、トリチロシンやテトラチロシンといった分岐構造を形成し、構造的に不均一になるということです。そのため、得られたタンパク質ポリマーを足場材料として使おうにもキラーアプリケーションを見つけれないでいるのが現状です。今後は、重合反応を制御してリニアなポリマーを作る検討や、異種タンパク質間で制御された重合を行うことなどの、基礎的な検討を進める一方で、現状得られているタンパク質ポリマーは、いわゆるハイパーブランチポリマー様の分子形態をとっていることから、その分子形状に基づくアプリケーションを見つけていこうと考えています。

### 小さなセレンディピティ体験

上述の Y-tag を使った研究で、最初に使った超好熱菌 *Pyrococcus furious* 由来 Alkaline phosphatase(*PfuAP*)は、立体構造は未知で、収量は低い、活性も低い、さらには精製物の Native-PAGE 解析で複数のバンドとして現れ、立体構造的に不均一で、そのせいか Y-tag を導入せずとも HRP で重合するといった、正直、使いづらいタンパク質でした。当時、*PfuAP* に Y-tag を導入し、HRP 酵素反応を用いて基板上へ *PfuAP* を固定化する実験を行っていましたが、結果は芳しくなく、結局、この実験自体は御蔵入りとなってしまいました。しかし、HRP 酵素反応の有無に関係無く、*PfuAP* と HRP の両方が存在する条件で、比較的高い酵素活性が得られるということに気付きました。この原因を *PfuAP* が HRP 構造中に含まれる Ca<sup>2+</sup>を抜き取って活性化しているのでは?と考察して、実際に *PfuAP* と Ca<sup>2+</sup>を混ぜて酵素活性を測ると、3 倍ほど向上す

る結果が得られました。その結果を受けて、研究室にあった二価金属イオンを手当たり次第に *PfuAP* と混ぜて酵素活性を測定したところ、 $\text{Co}^{2+}$ の添加によって、精製後の *PfuAP* 比で約 100 倍も酵素活性が向上することを発見しました。神谷先生の部屋に駆け込んで興奮しながら報告したことを覚えています。

その後は完全に脱線して、 $\text{Co}^{2+}$ が *PfuAP*の本来の補因子である可能性を追求し、2ヶ月ほど様々な検討を行いました。Native-PAGE で単一のバンドを得ることは出来ず、さらに *PfuAP* の耐熱性が  $\text{Co}^{2+}$ の添加によって低下することも明らかとなり、結局、 $\text{Co}^{2+}$ による酵素活性の増大に関する実験データも眠ることになりました。しかし、D3 の春に急遽、半年短縮で学位を取得することになり、何でも良いから論文数を増やさなくてはならないという状態になった時、約 2 年半塩漬けになっていたデータが役に立ち、追加実験をすることで、論文として纏めることができました (*Biotechnol. Lett.*, **34**, 2055-2060, 2012)。

今思えば、既知の AP 類は  $\text{Mg}^{2+}$ や  $\text{Zn}^{2+}$ などの二価金属イオンを補因子としているため、*PfuAP* が  $\text{Ca}^{2+}$ で活性化されたと考えるのは妥当だったと思いますが、HRP の構造中に結合している  $\text{Ca}^{2+}$  を *PfuAP* が奪い取ったという点は、無理のある考察だったなと思います。しかしながら、HRP 酵素反応で *PfuAP* を固定化するという目的だけに気を取られて、*PfuAP* を HRP と混ぜたら酵素活性が上がることに気づかなかっただけ、あるいは気づいてもその原因を考察しなかったら、きっと  $\text{Co}^{2+}$ での活性化を発見することも出来なかつただろうし、その結果、博士号を取る際の助けになることもなかったと思います。たとえ一目見てダメだと分かるような実験結果でも、ちゃんと一つの考察を与えて、そしてその考察を実際に検証してみることで、さらには自分の研究テーマから脱線して色々実験を試してみることの大事さを教えてくれたエピソードだと思っています。

## 人と人との繋がり

D2 の 12 月に合同会社説明会に行ってみたものの、企業での研究は自分のやりたいことと違うなと思い、早々に企業への道は見切りをつけました。2 月頃、そろそろ学振 PD を出す先を考えないとなあと思っていた時、後藤先生から「東大の長棟研に行くか?」、「ただし行くなら、あと半年で出ないといけない」と、突如、特任研究員の話が舞い込んできました。二つ返事で「行きます」とは言えなかったものの、こういう機会はそうあるものではないと思い、翌日に腹を括りました。その後は、先述の通り、お蔵入りだったデータを引っ張りだして論文を書いたり、1 年かけるつもりだった実験を大急ぎでやったり、博論を仕上げたりしていたら、あっという間に時間が過ぎ、どうにか半年短く博士課程を終え、無事就職することが出来ました。

実は、都城高専から後藤神谷研に行くことになったのは、専攻科 1 年次に清山先生が内地留学で後藤神谷研に 1 年間滞在したことで、研究室の存在を知ったのがキッカケです。後藤神谷研から、現在の長棟研に行くことになったのも、長棟研と後藤神谷研が旧知の仲だったということと、D2 の 5 月に中国、武漢で開催された学会で、当時、長棟研の助教だった山口哲志講師(現東京大学先端研、岡本研所属)とお会いし、名前を覚えてもらっていたことが縁で、特任研究員の話振ってもらったためです。つまり、人生における岐路で、私は全て先生達の繋がりの上を歩かせ

でもらっています。そういう意味では間違いなく運が良かったと思います。しかし、訪れたチャ  
ンスをものにするため、可能な限りの努力をしてきた自負心は有ります。自分自身と私の周りの  
若手研究者を見てきて、アカデミックの世界は、頑張っていれば何処かで誰かが見てくれて、  
見捨てられることはない世界なのかなと感じています。そういうわけで、アカデミックに残るこ  
とを不安に思っている学生さんには、「日々、研究に、そして人付き合いに一生懸命頑張ってい  
たらどうにかなる」という投げやりなアドバイスを送りたいと思います。

## おわりに

私はとても幸いな事に、自由に研究をさせてくれる先生の下で高専、大学院時代を過ごして  
きました。研究のスタート地点を与えてもらい、その後は私の自由意志で動いて、研究の進め方、  
ペース、さらにはゴールすらも決めさせて頂いたように思います(実際は手のひらの上で踊らさ  
れていただけかも)。そのような環境で育った私にとって、「研究」は趣味と同じような「楽しみ」  
であり、それが研究者の道を選んだ理由にもなっています。学生さんを指導する立場になった今、  
私が教えている学生さんにも、自分の意志で研究に取り組んで、研究を楽しんでほしいと考  
えています。ですが、実際に学生さんを見てきて3年目に思うことは、私の指導力不足もあると思  
いますが、かなり具体的な指示まで出さないと動けない学生さんが意外に多いのだなというこ  
とです。言い方は悪いですが、そういった教員の「手足」になってしまう学生さんを見ると、研究の  
醍醐味である「考える」というプロセスを楽しめていないようで、とても残念に思います。学  
生さんには是非、「頭」をフル活用して、たくさん考察して、時に脱線もしつつ、そして何よりも  
楽しみながら研究をしてほしいと思います。

南畑 孝介 (みなみはた こうすけ)

東京大学大学院 工学系研究科化学生命工学専攻 長棟研 助教  
平成 20 年 3 月 都城工業高等専門学校専攻科物質工学専攻修了  
平成 24 年 9 月 九州大学大学院工学府化学システム工学専攻博士課程  
修了  
平成 24 年 10 月 東京大学大学院工学系研究科 学術支援専門職員  
平成 24 年 11 月 東京大学大学院工学系研究科 特任研究員  
平成 25 年 6 月 現職



## ◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

東京大学 先端科学技術研究センター  
橋本研究室 特任助教  
石川聖人

### はじめに

生き物はどうやって生きているのか、何故死ぬのかについて誰もが疑問を持ったことがあると思います。もしかすると私にとっては、この疑問が研究者を志すきっかけの一つだったのかもしれない。また、私が受験生の頃はヒトゲノム計画が完了へ向けて大詰めを迎え、国内では田中耕一氏のノーベル化学賞受賞に湧いていました。当時は分子生物学という学問を知らなかったのですが、大学では DNA やタンパク質といった生体分子の観点から生物を勉強してみたいと思っていました。私の研究キャリアは堀克敏先生（名古屋大学 教授）の研究室に配属されてから始まります。当時、堀先生は名古屋工業大学応用化学科の助教授で、学科内では珍しく、微生物をタンパク質生産のための“道具”としてではなく、“生き物”と見なして研究していました。その研究スタンスに魅力を感じた私は、学位取得とポスドクの期間を合わせて 8 年間、堀研究室で過ごし、基本的な分子生物学の技術を習得しました。現在は東京大学の橋本和仁先生のもとで、生物電気化学の研究を行っています。ここでは、これまでに私が携わってきた研究について簡単に紹介させて頂きたいと思います。

### 微生物に高付着性をもたらす接着ナノファイバー蛋白質の同定と応用

排ガスリアクターよりトルエン分解細菌として単離された *Acinetobacter* 属細菌 Tol 5 株は固体表面に対して高い付着性を示す特徴的なバクテリアです<sup>1</sup>。この高い付着性は細胞表層に存在するタンパク質性の繊維状構造物（我々はバクテリオナノファイバーと呼んでいる）によって媒介されます<sup>2</sup>。私が初めて頂いた研究課題は Tol 5 株に高付着性をもたらしているナノファイバー蛋白質の構成遺伝子を明らかにすることでした。次世代シーケンサーの登場により、ゲノム配列の決定が比較的容易になってきた近年では、特徴的な微生物を単離したら、まず全ゲノム配列を決定することは珍しくありません。しかし、私が研究に着手した当時は、トランスポゾンなどでランダム変異を誘発し、目的とする表現型の変異株を取得、変異箇所周辺の DNA 断片をクローニングすることで、責任遺伝子を同定する方法が標準的でした。前任の学生によって付着性が劇的に低下した変異株は取得されており、トランスポゾンの挿入箇所周辺の塩基配列が既に決定されていました。私が任されたのは終始コドンが確認できるまで、変異箇所周辺のクローニング領域を拡張してシーケンシングするという単純な作業であったため、標的遺伝子配列はすぐ決定できると考えていました。しかし、研究はそんなに甘くないという事実を早くも思い知らされます。単純作業のはずが、思うようにクローニングできない、PCR 反応が進まない、シーケンスできないといった問題に悩まされました。この *ataA* と命名した遺伝子の塩基配列を

決定できたのは、私が着手してからおよそ2年後のことでした。*ataA* 遺伝子には数百 bp から成る反復配列がいくつも存在していて、これがクローニングや PCR、シーケンシングを困難にした原因でした。仮に現在の次世代シーケンサーの技術を使ったとしても、*ataA* の配列決定をすることは困難だったかもしれません。次に *ataA* 遺伝子の機能を確定するために、遺伝子の選択的破壊や、*ataA* ノックアウト株に対する遺伝子相補実験を行って行くのですが、Tol 5 株には遺伝子操作ツールがなく、一つずつ独自に開発する必要がありました。

Tol 5 株と他の微生物でシェアできる高宿主域プラスミドや、*ataA* のような巨大遺伝子をゲノムから一度に切除する手法を根気よく開発していき、*ataA* 遺伝子が接着性ナノファイバーを形成し (図 1A)、高付着性をもたらすのに不可欠であることを証明しました<sup>3,4</sup>。さらに、*ataA* 遺伝子を導入することで、他の微生物にも *AtaA* ファイバーを生やし、Tol 5 株に匹敵する付着性を付与できること示しました<sup>5,6</sup>。付着性の向上した微生物はポリウレタン製のスポンジ担体に容易に固定化できるようになるため (図 1B)、固定化微生物触媒としてバイオプロセスに利用できるようになります。

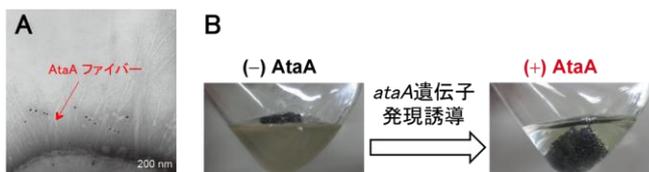


図 1 (A) Tol 5 細胞表面層上の *AtaA* ファイバー. (B) *ataA* 遺伝子導入による付着性の付与とポリウレタン製担体へ

さらに、*ataA* 遺伝子を導入することで、他の微生物にも *AtaA* ファイバーを生やし、Tol 5 株に匹敵する付着性を付与できること示しました<sup>5,6</sup>。付着性の向上した微生物はポリウレタン製のスポンジ担体に容易に固定化できるようになるため (図 1B)、固定化微生物触媒としてバイオプロセスに利用できるようになります。*AtaA* を用いた新しい微生物の固定化手法として発表したところ、*Biotechnology and Bioengineering* 誌にハイライトとして紹介されました。

### 細胞外電子伝達によるエネルギー代謝の改変

生物がエネルギーを獲得する異化代謝は物質の酸化還元反応に基づく連続した電子移動反応です。それゆえ、電子伝達体である  $NAD^+$  の細胞内におけるレドックス状態 ( $NADH/NAD^+$  比) は代謝様式と大きく関連します。例えば、酸素存在下における酸化的リン酸化を中心とした好気代謝では電子伝達系での  $NADH$  消費が活発となり、細胞内  $NADH/NAD^+$  比は酸化的となります。一方で、解糖を中心とする嫌気代謝では  $NADH$  の消費が滞るため、細胞内  $NADH/NAD^+$  比は還元的になります。細胞内  $NADH/NAD^+$  比は遺伝子発現、代謝、概日時計のような生物機能に影響を与えることが知られており、この恒常性の破綻はがん化

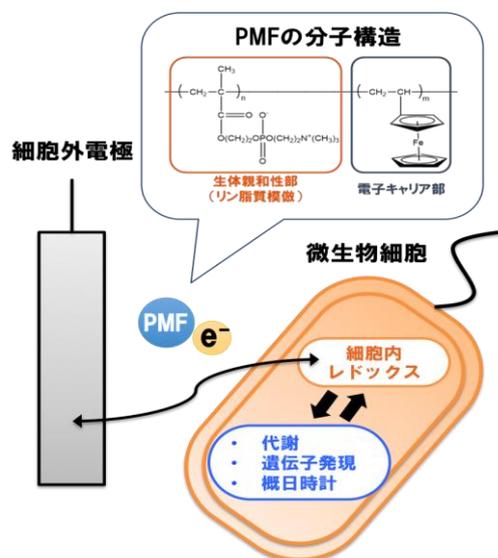


図 2 PMF を介した微生物の細胞外電子伝達

や老化、様々な疾患を引き起こすと言われています。逆に考えると、細胞内のレドックス状態を制御することができれば、これら生物機能を操ることができるはずで、物質のレドックス状態を操る上で、電気化学の手法は極めて強力なツールとなります。しかしながら、生物は絶縁性の

細胞膜に覆われているため、細胞内レドックスを制御する目的には積極的に用いられてはきませんでした。現在の所属研究室で開発された生体親和性、レドックス活性、細胞膜透過性を併せ持つポリマー（PMF）は毒性なく細胞膜を透過し、細胞内の NAD(P)H やキノンのようなレドックス分子から電子を受取り、細胞外の電極へと電子を届けることができます<sup>7</sup>（図2）。この PMF を介した細胞外電子伝達を用いることで、微生物の物質生産の向上や、概日時計を同調に成功しています<sup>8,9</sup>。

PMF を介した細胞外電子伝達により細胞内レドックス状態を改変された細胞はエネルギー代謝方式を変更しているのではないかとの仮説のもと、私は酸化型の PMF が唯一の電子受容体になるように培地に添加し、細胞内の NADH/NAD<sup>+</sup>比に応じて蛍光輝度が変化するレポーター大腸菌を嫌氣的に培養しました。酸化型 PMF によって細胞内の NADH/NAD<sup>+</sup>比が酸化的になった大腸菌は、NADH/NAD<sup>+</sup>比が還元的である場合と比べて細胞収率が増加しました。代謝物や遺伝子発現を調べたところ、酸化型 PMF が存在する培地で培養された大腸菌は解糖系が抑制され、酸化リン酸化が活性化されたことを示唆する結果が得られました。この結果は電子伝達ポリマーを介した細胞外電子伝達は、遺伝子操作とは異なる新たなエネルギー代謝改変の方法となり得ることを示唆しています。NAD<sup>+</sup>のような電子伝達分子はあらゆる生物に保存されている普遍的な物質なので、より高等な生物においても本手法は有効であると考えられます。

## おわりに

子供の頃に感じた素朴な疑問から DNA、タンパク質に興味を持ちました。卒業研究時に、“生き物”を扱う研究室を選択したのですが、いつしか自分がタンパク質の機能自体に焦点を当てて研究していることに気がきました。タンパク質は生き物を構成する重要な“部品”です。この部品を研究することはとても重要で、とても面白いのですが、生き物からは逆に離れていくような感覚を覚えました。その際、橋本研究室の准教授だった中西周次先生（現大阪大学 教授）に声をかけて頂き、細胞内レドックス状態の電気化学的制御に関わる研究を実施する機会を頂きました。細胞内には数多くのレドックス活性分子が存在しており、それらは生物種を越えて保存されています。ヒトと微生物は大きく異なるのに、生命を維持するために利用する電子伝達分子はほとんど同じなのです。これまで培った分子生物学の知識と電気化学の手法を合わせて、生き物の本質に迫るような研究を展開していきたいと考えています。

## 参考文献

1. Hori, K. *et al.*, *J Chem Eng Jp*, **34**, 11
2. Ishikawa, M. *et al.*, *J Biosci Bioeng*, **113**, 719
3. Ishikawa, M. *et al.*, *PLoS ONE*, **7**, e48830 (2012)
4. Ishikawa, M. *et al.*, *BMC Microbiol*, **13**, 86 (2013)
5. Ishikawa, M. *et al.*, *Biotechnol Bioeng*, **111**, 16 (2014)
6. Hori, K., *et al.*, *Appl Microbiol Biotechnol*, **99**, 5025 (2015)

7. Nishio, K. *et al.*, *ChemPhysChem*, 14, 2159 (2014)
8. Nishio, K. *et al.*, *Environ Sci Technol Lett*, 1, 40 (2014)
9. Lu, Y. *et al.* *Angew Chem In Ed Engl*, **53**, 2208 (2014)

石川 聖人 (いしかわ まさひと)

東京大学 先端科学技術研究センター 橋本研究室 特任助教

2007年 3月 名古屋工業大学工学部応用化学科卒業

2009年 3月 名古屋工業大学大学院工学研究科物質工学専攻  
博士前期課程修了

2011年 4月 日本学術振興会特別研究員 DC2

2012年 3月 名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻  
博士後期課程修了 博士 (工学)

2012年 4月 日本学術振興会特別研究員 PD 資格変更  
(名古屋大学 堀研究室)

2013年 4月 名古屋大学大学院工学研究科 研究員

2014年 4月 東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻  
橋本研究室 特任研究員

2015年 4月 現職



## ◆ 若手研究者からのメッセージ ◆

名古屋工業大学大学院工学研究科  
物質工学専攻 助教  
近藤 政晴

### はじめに

生物が行なうエネルギー変換反応において光合成は、水と二酸化炭素、太陽光エネルギーを原料として、糖と酸素を生み出す反応であることが知られている。また、近年、光合成という言葉は、光合成の反応システムを模倣し、水素などの燃料生産や二酸化炭素の固定などの物質変換反応を行なうシステムを構築する人工光合成の研究でも、注目されている。著者は光合成の明反応(光の関わる反応)に関連した分子（特に膜タンパク質とクロロフィルなどの色素分子で構成される分子集合体）の機能とその応用に興味を持って研究を進めている。ここでは、明反応に関連した分子集合体の光電変換素子への応用や光エネルギー物質変換素子(人工光合成システム)の開発の取り組みについて簡単に紹介する。

光合成の明反応は、光捕集（Light-harvesting, LH）系による太陽光エネルギー捕集とその捕集された光エネルギーを利用した反応中心（Reaction Center, RC）での電荷分離から始まる。少し注意すべき点として、植物よりも先に地球上に出現した光合成を行なう細菌は、光捕集系 LH と反応中心 RC のクロロフィル色素は、異なる種類の膜タンパク質により配列されているが、植物では光捕集と行なうクロロフィル分子と電荷分離反応を行なうクロロフィル分子が同じ膜タンパク質により配置されている場合もある（例 光化学系（Photosystem, PS）I の PsaB サブユニットなど）。この分子集合体で起きる電荷分離反応で生じた電子をうまく外部回路に取り出せれば、単一分子レベルの光電変換素子や光半導体素子などをつくるのが可能になる。また、この機能をもつ分子を自由に取扱うことができれば、様々な物質変換酵素(触媒)と組み合わせることで、人工光合成システムの開発が可能になると考えられる。

### 反応中心を利用した光電変換素子の開発

細菌や植物の反応中心 RC, PSI などから、光誘起電荷分離により生じた電子を外部回路へ取り出す方法として、反応中心の活性を保ったまま導電性基板上へ固定化する必要がある。また、反応中心から生じる電子は一方向に移動するので、基板上での反応中心の分子配向をそろえることも効率の高い光電変換素子を作るために重要である。それらの課題を解決する手法として、基板表面の化学修飾<sup>[1, 2]</sup>、Langmuir-Blodgett 法<sup>[3, 4]</sup>、反応中心タンパク質<sup>[5, 6]</sup>に変異を加えるなどがあげられる。また、固定化する反応中心の立体構造が明らかであれば、反応中心に合った固定化法を選択することが可能になる。著者も X 線により構造解析された RC<sup>[7]</sup>、光捕集系 LH と RC の複合体<sup>[8, 9]</sup>や PSI<sup>[10]</sup>の三次元構造を参考にしている。しかしながら、光合成生物内では、RC は電子をキノンに、PSI はフェレドキシンに渡し、それぞれシトクロムもしくはプラストシアノンから電子を受け取るため、RC、PSI は導電性基板へ導電性基板に電子を渡す、もしくは受け

取る構造、機能を持たない。そこで n 型半導体の酸化チタン<sup>[11]</sup>や金属錯体<sup>[12]</sup>を電子媒体として利用し、電子伝達の効率を上げる試みも行われており、基板界面の設計においても新しい材料や要素を組み入れている。

### 反応中心を利用した光エネルギー—物質変換素子(人工光合成システム)の開発

反応中心が光誘起電荷分離により生じた電子を物質変換酵素(触媒)へ渡し、還元反応により物質生産を進めることができれば、人工光合成システムの構築が可能になる。還元反応で生み出される物質は、水素生産酵素(触媒)を利用した水素が数多く報告されている<sup>[13-16]</sup>。方法としては、反応中心が電子を放出する部分に水素生産酵素(触媒)を配置するのみで単純明快だが、選択的に酵素(触媒)分子を反応中心に配置することは難しい。1980年代に反応中心から放出される電子を利用し、白金イオンから白金ナノ粒子を作り出す光析出を利用して電子の放出される部分に白金ナノ粒子を選択的に配置した<sup>[13]</sup>。白金ナノ粒子以外に、水素生産触媒であるコバルト錯体<sup>[15]</sup>やニッケル錯体<sup>[16]</sup>を静電相互作用を利用して配置した報告もされており、水素生産触媒以外の触媒分子と組み合わせられた研究も今後進むと考えられる。また、近年の遺伝子工学技術を利用し、PSI に水素生産酵素 ヒドロゲナーゼを結合させた報告もされている<sup>[14]</sup>。

### おわりに

反応中心を利用した光電変換素子の開発に必要な要素は、他のタンパク質分子(酵素)を利用したデバイス開発(例えば、酵素を利用したバイオ燃料電池など)に応用可能であると著者は考えている。また、それとは逆にバイオ燃料電池の研究手法も取り入れる必要がある。光エネルギー—物質変換素子に関しては、新規に開発された触媒や発見された酵素と反応中心と組み合わせることで、新しい研究展開が可能であるので、金属錯体系の還元触媒の研究開発も見逃せない。タンパク質である反応中心を利用するために水系での反応に限られてしまうことが、残念ではある。

光電変換素子や光エネルギー—水素生産素子においては、半導体系の光触媒が、1歩も2歩もリードしているのが現状であるため、タンパク質を利用するメリットを常に考えて研究を進めなければならない。電荷分離の効率が高い、貴金属を含まない、環境負荷の低いなどが売りではあるが、十数年の耐久性を求められると難しい。生物からタンパク質を取り出した段階で、タンパク質は修復再生を受けることができないので、素子にタンパク質の保守機能を付けるか、生物の中に遺伝子工学技術により発電所や物質生産工場を作るところまで、進めてはじめて”ものになる素子”になるのではないかと考えている。

## 参考文献

1. Kondo, M., et al., Biomacromolecules, 2007. **8**(8): p. 2457-2463.
2. Terasaki, N., et al., Thin Solid Films, 2006. **499**(1-2): p. 153-156.
3. Kamran, M., et al., Biomacromolecules, 2014. **15**(8): p. 2833-2838.
4. Yan, X., et al., Langmuir, 2012. **28**(42): p. 15080-15086.
5. Lebedev, N., et al., JACS, 2006. **128**(37): p. 12044-12045.
6. Kondo, M., et al., Biomacromolecules, 2012. **13**(2): p. 432-438.
7. Deisenhofer, J., et al., Nature, 1985. **318**(6047): p. 618-624.
8. Roszak, A.W., et al., Science, 2003. **302**(5652): p. 1969-1972.
9. Niwa, S., et al., Nature, 2014. **508**(7495): p. 228-232.
10. Jordan, P., et al., Nature, 2001. **411**(6840): p. 909-917.
11. Mershin, A., et al., Scientific Reports, 2012. **2**: p. 234.
12. Manocchi, A.K., et al., Langmuir, 2013. **29**(7): p. 2412-2419.
13. Greenbaum, E., The Journal of Physical Chemistry, 1988. **92**(16): p. 4571-4574.
14. Ihara, M., et al., Photochemistry and Photobiology, 2006. **82**(6): p. 1677-1685.
15. Utschig, L.M., et al., JACS, 2011. **133**(41): p. 16334-16337.
16. Silver, S.C., et al., JACS, 2013. **135**(36): p. 13246-13249.

近藤 政晴 (こんどう まさはる)

名古屋工業大学大学院工学研究科物質工学専攻 助教

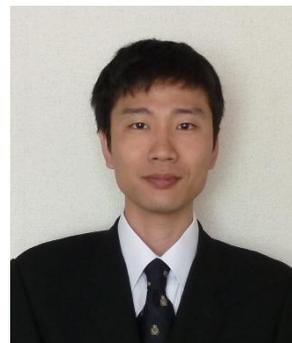
2007年3月 名古屋工業大学大学院工学研究科物質工学専攻  
博士後期課程修了 博士(工学)

2007年4月 リーハイ大学化学科(Regen 研) 博士研究員

2009年6月 名古屋工業大学大学院 つくり領域  
産学官連携研究員

2011年4月 名古屋工業大学 若手研究イノベータ養成センター  
テニユア・トラック助教

2015年7月 名古屋工業大学大学院 工学研究科物質工学専攻 助教



## ◆ 海外の研究室から ◆

Freie Universität Berlin, Department of Physics, Experimental biophysics

Senior researcher

安宅 憲一

今やEUの政治的、経済的な牽引車とも言えるドイツ。そのドイツの首都ベルリンの南西郊外のダーレムという地区に、私が勤めるベルリン自由大学(Freie Universität Berlin)物理学科が設置されています。設立が1948年と、古い大学が多いドイツの中では比較的新しい大学ですが、その前身は1911年に設立されたカイザー・ヴィルヘルム・インスティテュート(現マックスプランク研究所)にさかのぼる事が出来ます。元々ベルリンには森鷗外や北里柴三郎等も学んだベルリン大学(現フンボルト大学)という大学がありましたが、第二次大戦後の東西分裂により東側に位置する事になった為、ソ連占領当局の政治的な統制を嫌った学生、教官らによってアメリカ占領区域にあったマックスプランク研究所と協力によりベルリン自由大学が設立されました。ダーレムはベルリン中心部からは少し離れた一軒家の並ぶ緑の多い住宅街です。大学キャンパスに明確な区分がなくて、各学科の建物が付近の住宅と混じり合う様に建っています。

私がドイツに来たのは2000年の6月からですので、もう彼此15年になります。私が現在所属している講座のJoachim Heberle教授とは2001年に彼がまだユーリッヒ中央研究所でグループリーダーだった頃に知り合い、以来研究をともに続けています。ヨアヒム(10年来の付き合いなので、Heberle教授ではなくファーストネームで呼ばせてもらいます)は膜タンパク質の機能解明を目的とした基礎研究を、主に振動分光法を用いて行っています。最近では、オプトジェネティクスに利用可能な光受容体チャンネルロドプシンの研究で注目されています。最初に知り合った当時、私は研究所内の他の研究室で固液界面の分光法による研究を行っていました。私の元々の専門分野は固体表面の化学反応であり、生物とは全く縁のない研究でしたが、丁度その頃ヨアヒムが、私が博士課程時代に大澤雅俊教授(北海道大学)の元で研究していた「表面増強赤外分光法(SEIRAS: 金属薄膜上に吸着した分子の赤外吸収強度が増強する現象を用いた高感度赤外分光法)」に興味を持ち、これを生体分子の解析に応用できないかと相談してきました。私自身も以前からSEIRASを生体分子の解析に応用できれば面白いだろうというアイデアはあったのですが、生物という漠然とした対象にどうアプローチした物か手を付けあぐねていた所にこの様なオファーがあったので、研究室を移り彼の元で研究する事にしました。このSEIRASを生体分子に応用するというアイデアは見事にはまり、膜タンパク質の電場依存性やフォールディング過程の直接観察等ユニークな成果を上げる事が出来ました。こうした成果を上げて以来、ドイツでは私達の手法を採用する研究室が増えてきています。

私が所属するベルリン自由大学物理学科には現在17の教授講座がありますがユニークなのはそのうちのおよそ1/3がバイオ関連（特にタンパク質）の研究に関わっている事です。これだけ生物研究に力を入れている物理学科というのは珍しい存在ではないでしょうか。この為か、修士や博士課程に入って化学科や生物科の様な他学科から編入してくる学生も多くあります。一方学科から上がってきた生粋の物理学生には、この様な研究室に配属されると戸惑う所も多いらしく、配属当初はモル等量の計算に手こずったり（複雑な電子回路やプログラムは組めるのに...）薬品を頓珍漢な場所に保存したり（これは私の所属する研究室ではありませんが、固体ナトリウムを流しの下に保管していた所がありました）と見ていてヒヤヒヤする事があります。

現在の研究室には約20名ほどの学生が居りますが、先の様な事情もあり、各々の学生のバックグラウンドは物理、化学、生物と多岐にわたっています。国籍もドイツ、イタリア、ポーランド、トルコ、中国と様々で、女子学生が約1/3（一時期は半分。物理学科としては珍しい）を占めています。さらには性的マイノリティ（ゲイ）の学生も数名居ります。私が学生の頃は性的マイノリティの方は色々と肩身の狭い思いをしていた様に思えますが、こちらでは実にあっけらかんとして、周囲も自然に受け入れています。こうした多様性もベルリンという町が持つ自由な気風とヨアヒム自身のおおらかなで明るい性格に寄る所が大きいと思います。

彼の研究指導スタイルは、基本的には各人の裁量に任せて自由にやらせる方式です。学生の質は非常に高く、テーマさえしっかり与えてあれば放任していても各個人で実験を組み立てる事が出来ます。この学生の質の高さは、厳しい授業課程を通り抜けてきた故であるのは、実際に大学で講義や学生実験を担当してみても感じました。講義の風景等は日本の大学と似たり寄ったりですが、厳しいのは試験で、大学院レベルになると専門科目はどれも教授との間で対一の口頭試験になります。これでは、試験にヤマを張ったりできないので、しっかりと勉強していないとぼろが出ます。さらに興味深いのは学生実験です。まず実験前にこれからやる実験内容を要約した1ページ程度のレポートを事前に各実験サポートのチューター（大抵は大学院生が担当します）に提出します。そして実験前にチューターが学生に実験について概要と基礎知識を質問し、もしこれに答えられないと勉強をして出直すよう命じられます。この関門を通り抜けて、実験が終了するとチューターが実験ノートを確認して、データが記述されている最後のページにサインをします。これは学生が後日データを改ざんしたり、書き加えたりしないかをチェックするためです。レポートを提出した後も、まず内容をチューターがチェックし、問題が無ければ（有れば当然再提出）学生に通知が来て、チューターとアポイントを取ります。そして、実験レポートについての口頭質問があり、これをパスしてやっと一実験が終わりです。この様な実験が学期中幾つも続きます。教える側の負担も相当ですが、この量の勉強をこなしてゆく学生もたいした物だと感心します。

研究室全体の報告会は毎週木曜日の朝9時半から行われます。ドイツ人の朝は総じて早いのですが、そこはやはり学生でギリギリの時間に滑り込んでくる者も多々あります。発表者は毎週1名ですが、昼までの2～3時間たっぷり質問攻めのセミナーが続くため、朝食を抜いたりすると空腹になりそうですが、大抵の場合誰かがケーキを焼いてみんなに振る舞うのでなんとか持ちます。何故、毎週誰かしらケーキを持ってくるのか？という、ドイツでは誕生日になると本人が周りの人にケーキを振る舞う習慣があるのです。これに加えて、投稿した論文が受理されると論文に名を連ねた面々がケーキを振る舞うと言う暗黙のルールがいつの間にか出来上がり、こうなると年間を通して毎週何らかの口実でセミナー当日にケーキにありつける事になってきます。そんな訳で、度々ハッピーバースデーを歌ってから始まる奇妙な報告会が展開される事になります。

一般にドイツでは夕方5時になると残業等は一切せずに帰宅すると言われていますが、これは大学にも当てはまります。若干の例外はありますが、7時くらいになると物理学科の建物は閑散としています。どうしても時間のかかる実験をする時には、朝早く（早い人になると7時前）にやってきて実験を始めています。この様な事が可能になるのも、先の学生実験の例にも有る様に、実際の実験を行う前に効率よく物事を運ぶ方法を徹底して考えるという癖が出来ているのでしょう。ただし、この様な態度は諸刃の剣で、融通にかけると感じる事も有ります。例えば、何か新しい実験をデザインする時も、細かいパラメーター設定までよく考えて一気に終わらせようとします。反対に大雑把な実験で全体像を把握し、後から実験を繰り返して細かい部分を補足するという様な態度を嫌う様に感じます。なるべく失敗の無い様にとよく考えるのは良い事ですが、よほど経験豊かな研究者でもない限り物事が全て思った通りに進む事は稀でしょう。私自身が「何が出るかわからないけれど、取りあえず面白そうだからこれちょっとやってみてよ」と言ってもドイツ人の学生は納得しません。とにかく論理的でないと動いてくれないので、何でも良いから理屈を付けて説得するようずいぶん鍛えられました。

思いつくままとりとめ無く書き散らかしてしまいましたが、最後にこの原稿をご依頼頂いた名古屋大学の堀克敏先生にお礼を申し上げます。堀先生とは科学技術振興機構の「さきがけ」プログラムの「界面の構造と制御」を通して知り合う機会を頂きました。3年ほど前、プログラムの終了後に進捗報告会の番外編的な形でこの参加メンバーとマックスプランク・フリッツハーバー研究所と間で日独共同ワークショップをベルリンにて行いました。私も日独間のつなぎ役としてオーガナイズの手助けをさせて頂きましたが、ワークショップも好評のうちに終わり、とても有益な時間を過ごさせて頂きました。特に日本の若手（当時）研究者のレベルの高さと参加メンバーの多様性は、ドイツ側からの参加者に強い印象を残した様です。その際には堀先生にもご講演頂き、さらにこの時の来独がきっかけとなってドイツでの共同研究の話がまとまり、以来ドイツには頻繁に来られているという話を伺っています。こうした経緯もあって、堀先生には私が未だ

にこちらで研究をしている事を思い起され、今回のこの原稿依頼を頂く次第となりました。この様な形で日本とドイツの微弱ながらも架け橋になれる事をとても嬉しく思っています。



研究室メンバー。前列右から二人目が著者。右から6人目が Heberle 教授



実験室風景



昨年の研究室エクスカージョンより。前列左から二人目が Heberle 教授、その右隣が著者。

## ◆ 学会活動報告 ◆

### 電気化学会の活動について

東京工業大学大学院 教授  
大河内美奈

電気化学会は、昭和 10 年に「電気化学に関する産業・学術の進歩発展を図る」ことを目的に、その前身である「電気化学協会」として設立された 80 余年にわたる歴史ある学会です。初代会長はフェライトの父と呼ばれる東京工業大学の加藤与五郎教授です。現会員数は約 5,200 名を超え、その学術領域も、半導体など電子材料分野、さらには超伝導材料、電気自動車、燃料電池といった新材料や技術、またセンサ、生物学など広範な分野に至り、平成 8 年に電気化学会へと改称されています。大会は、毎年春と秋の 2 回開催され、通常の研究発表会に加えて、特別講演、パネル討論、懇親会などが行われます。研究発表会の件数は、春が約 800 件、秋は 600 件程度で、参加登録者数は、春がおおよそ 1,700 名、秋はおおよそ 1,500 名に上ります。また、アメリカ電気化学会(ECS)との合同大会も 4 年に一度開催されており、国際交流も盛んです。会員から投稿された研究論文および依頼による解説・総説などを掲載する「Electrochemistry (電気化学および工業物理化学)」誌は、毎月 5 日付で刊行されています。多くの先生方が精力的に活動されている中で、私が電気化学会の活動をご紹介させて頂くのは烏滸がましいかぎりですが、このような機会を頂きましたので、把握している範囲で生物学に関連する電気化学会の活動状況の一端をご紹介させて頂きます。

生物学研究会は、電気化学会においてバイオエンジニアリング、バイオメディカルエンジニアリング、ライフサイエンスに関連する電気化学の研究全般に関する内容の研究発表の場となっております。特に、生体関連物質の電極反応、バイオセンサー、バイオセンシング、バイオエレクトロニクス、遺伝子発現制御、細胞・生体膜の機能解析、バイオナノ・マイクロデバイス、細胞操作、バイオイメージング、などに関する技術開発、基礎研究から、医療・医薬・食品・化粧品・環境・エネルギーなどの分野への応用研究まで広範囲の研究発表が活発に行われています。早出広司先生（東京農工大学大学院工学府生命工学専攻 教授）がオーガナイザーを務められており、研究分野も近いことから日本化学会のバイオテクノロジー部会の多くの先生方も会員となられて活発に活動されています。

この他、関連する研究会としては、化学センサ研究会があります。化学センサ研究会は、1984 年に電気化学会の技術専門委員会として設立され、化学センサ分野の 1. 科学技術の発展、2. 学術研究の進展、3. 情報の提供、4. 大学および企業の研究者・技術者間の学術交流を促進することを目的に運営されています。特に、年に 2 回開催されている化学センサ研究会講演会は、今年ですでに第 86 回を迎え、産学官を問わず、幅広い演者による講演会が開催され、毎回大変な盛況となっております。また、機関誌 CHEMICAL SENSORS が年 6 回発行され、当研究会

の生みの親である故清山哲郎先生のご功績を記念して設立された、清山賞の受賞者による投稿を含め、注目されるトピックスの紹介、学会等の活動レビューなど、充実した機関誌が発行されています。このような活動は、化学センサが国内外で目覚ましく発展し、情報化時代に対応して、化学センサに寄せられる期待が増している昨今の状況にあって、重要な役割を果たしているように感じます。

電気化学会は、産業界との連携が進んでおり、産官学フォーラム講演会も各地で持ち回り開催しております。私も委員を務めさせていただいた平成 23 年には、「元素戦略の現状と展望」と題し、元素戦略と機能性材料開発（細野秀雄 氏（東京工業大学））、電池と資源（堀場達雄 氏（新神戸電機㈱））、レアメタル等のリサイクル技術の開発（田中幹也 氏（産業技術総合研究所））の講演会が東京工業大学にて行われました。また、平成 24 年には、「バイオセンシングの現状と今後の展開」と題し、ナノバイオ融合デバイスの展開（民谷栄一 氏（大阪大学））、トランスフェクションアレイとその将来（三宅正人 氏（産業技術総合研究所））、産学官連携での予防早期医療への試み（吉田安子 氏（名古屋大学））の他、若手研究報告 3 件が名古屋大学にて行われました。企業会員の参加者が多く、産官学の連携強化に向け、様々な視点から議論が為され、非常に刺激的なフォーラムであったことを記憶しております。その後も、平成 25 年度には九州にて燃料電池・水素分野の産学官地域連携モデル、平成 26 年度は、福井にて北陸支部秋季大会と連携して宇宙探査における電気化学の役割など、多彩なトピックスについて産業化に向けた取り組みが紹介されています。

若手の交流・育成に関しては、関東支部で「夏の学校」を毎年、八王子セミナーハウスで開催しております。電気化学に関する研究に携わる研究室の若手の先生方と学生による合宿形式の交流会ですが、教員による講演と学生によるポスターセッションにより構成されています。今年、8 月 26-27 日に松本太先生（神奈川大学准教授）が幹事となり、生物工学に関連するテーマで講演会が行われました。講師としては、医学界からみた医工連携—光・電気化学に期待すること（里村一人 氏（鶴見大学））、食物アレルギーに関与する抗体エピトープ解析（大河内美奈（東京工業大学））、酵素電池開発～異分野交流のおもしろさ～（辻村清也 氏（筑波大学））、医療・環境評価系バイオアッセイデバイス開発を目指して（小森喜久夫 氏（東京大学））の 4 名が参加しました。里村一人先生は、歯学部口腔内科学のご専門で、拝聴することが少ない研究分野の先生でしたが、近年、アルコール・喫煙が原因となり患者数が増加している口腔癌の高感度検出法の開発や光線免疫療法による低侵襲治療法の開発についての取り組み、プラズマを利用した歯周病菌の殺菌等について、非常に熱心にわかりやすくお話しいただきました。様々な角度から研究を進める重要性や学際研究を進める素晴らしさについてもお話しいただき、学生からも活発な質問がありました。また、ポスター発表も 24 件あり、50 名ほどの参加者で、親睦を深めることができました。以上、雑駁ですが電気化学会に関する活動報告とさせていただきます。バイオテクノロジー部会の皆様に興味をもって頂けましたら幸いです。

◆ 各種研究会・国際会議から ◆

**2014 International Conference on Artificial Photosynthesis  
(2014 年人工光合成に関する国際会議)**

大阪市立大学複合先端研究機構  
天尾 豊

平成 24 年度に文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「人工光合成による太陽光エネルギーの物質変換：実用化に向けての異分野融合」では総合科学技術としての太陽光エネルギーの化学変換、人工光合成を実現にむけて首都大学東京の井上晴夫特任教授を代表として発足しました。本補助金の研究活動の一環として人工光合成技術を日本から世界に発信するために 2014 年人工光合成に関する国際会議を 2014 年 11 月 24～28 日に兵庫県淡路夢舞台にて開催しました。新学術領域研究の総括班員プラス私が組織委員となり、1 年間議論を重ねた結果、この国際会議では口頭発表はすべて招待講演としました。組織委員会で招待講演者をリストアップし、出席の可否を確認した結果、内外から総勢 65 名の講演がありました。リストアップした講演者のほとんどが参加してくれました。加えてポスターセッションもあり参加者も総勢約 300 名になりました。国際会議期間中エクスカッションも計画せず、まさにみっちり 5 日間淡路島に缶詰めになり人工光合成に関する熱い議論が交わされました。

11 月 24 日光触媒の第一人者であり、人工光合成の基礎を築いた東京理科大学の藤嶋昭学長による基調講演により国際会議がスタートし、4 日間合計 23 セッションに及ぶ招待講演がありました。具体的なセッションは、人工光合成を達成するための光捕集機能、水の酸化光触媒機能、水素発生光触媒機能および二酸化炭素還元光触媒能に関する研究についてバイオ、光触媒、分子触媒、計算科学、有機合成とあらゆる分野で構成しました。光触媒や分子触媒による可視光応答型水素発生技術、光合成の中核である水の酸化触媒の構造解明・計算科学によるアプローチ、水の酸化に有効な分子触媒の開発、二酸化炭素の光還元、資源化、光捕集系超分子化学など、あらゆる人工光合成の研究成果が紹介されました。

驚くことに最終日の 28 日まで 5 日間参加者がほとんど減らず常に暑い議論が交わされました。人工光合成研究の関心の高さを改めて認識させられました。組織委員の一人として、人工光合成に関する内外の研究者のほとんどが淡路島の地に結集させることができたと思っております。

さて、エクスカッションは計画されませんでした。ノーベル化学賞受賞者 根岸英一先生の人工光合成へのメッセージの後、バンケットを開催しました。組織委員の立命館大学民秋先生の

発案で、アトラクションとして阿波おどり隊と人工光合成研究者との合同踊り隊が結成されバンケット会場内を一周しました。

人工光合成に関する国際会議は新学術領域研究終了年度に第2回を計画しております。



## ◆編集後記◆

バイオ関連化学シンポジウムの直後の発行となりました。発行が遅れましたことを、まずはお詫び申し上げます。高木部会長には巻頭言をお願いし、バイオテクノロジーの視点から量子論、哲学の領域まで思いを馳せる力作をいただきました。秋の夜長に思考を深めて、研究の方向を再確認するきっかけにもなるのではないのでしょうか。海外からは、ドイツで生体分子の新しい解析法を確立し、長年にわたって成果を積み上げてこられたベルリン自由大学の安宅先生にご寄稿いただきました。若手研究者の方々からは、これからのバイオテクノロジーを支える気概を感じさせるメッセージをいただきました。最近の国際会議での話題や、本部会との連携も期待される国内他学会の様子も、本号から読み取っていただければ幸いです。最後に、ニュースレターにご寄稿いただきました皆様に深く感謝申し上げます。

NEWS LETTER Vol. 19, No.1 2015年 09月 24日発行

事務局：〒101-8307 東京都千代田区神田駿河台1-5, 日本化学会バイオテクノロジー部会

Office of Secretary: The Chemical Society of Japan, 1-5, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8307, Japan