

特集

恐竜から鳥へ —進化の軌跡



サイエンス・インタビュー

「結晶スポンジ法」を確立し
分子構造の解析に革命をもたらす

東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻教授 藤田 誠

「milsil(ミルシル)」について
「milsil(ミルシル)」の「mil(ミル)」は「見てみる」「聞いてみる」「やってみる」の「ミル」。そのような「ミル」から、新たな、そして豊かな「sil(シル=知る)」が得られるでしょう。この雑誌とともに、皆様が楽しい「ミルシル」体験をされることを願っています。

CONTENTS

3 サイエンス・インタビュー 科学のいま、そして未来
「結晶スポンジ法」を確立し分子構造の解析に革命をもたらす
藤田 誠 (東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻教授)

6 【特集】恐竜から鳥へ ー進化の軌跡
[全体監修] 真鍋 真 (国立科学博物館標本資料センター コレクションディレクター)

6 鳥類の恐竜起源説
ーこの50年を振り返る
真鍋 真 (国立科学博物館標本資料センター コレクションディレクター)

11 軟組織から見る鳥への進化
対比地 孝亘 (東京大学大学院理学系研究科地球惑星科学専攻准教授)

14 回廊を巡り、恐竜の巣づくりを探る
ー鳥の繁殖術はどう進化したか
田中 康平 (日本学術振興会特別研究員SPD)

17 恐竜のつくられ方
田村 宏治 (東北大学大学院生命科学系研究科教授)

20 標本の世界
50cm 彗星写真儀 ー日本で最初の本格的シュミットカメラ
洞口 俊博 (国立科学博物館理工学研究部理化学グループ研究主幹)

22 日本の国立公園 最終回
南アルプス国立公園 ー南限の動植物に出会える、標高3000m級の大山脈
小池 大二郎 (環境省関東地方環境事務所南アルプス自然保護官事務所自然保護官) 取材協力
北原 正彦 (山梨県富士山科学研究所自然環境研究部専門員(研究)) 取材協力

26 親子で遊ぼう! 科学冒険隊
#66 こうじ菌を使って甘酒を作ろう!
中島 春紫 (明治大学農学部教授) 監修

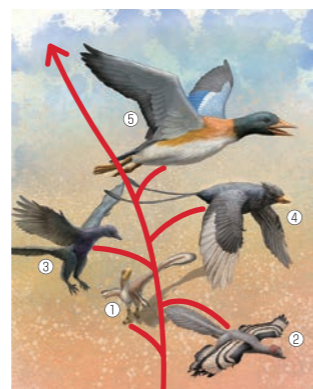
30 DNAを知る 第7回
DNAと医療 ー遺伝子検査によって可能になることー

32 NEWS & TOPICS
世界の科学ニュース & おもしろニュースを10分で

34 milsil カフェ / 編集後記 / 定期購読のお知らせ / 次号予告



シチバチ (オヴィラプトロサウルス類)の全身複製骨格の展示 (国立科学博物館)。恐竜の段階ですでに羽毛、翼という「形」だけでなく、巣の上に座って、卵を守りながら温めるという「行動」も鳥類的になっていったことが次々と明らかになってきました。写真提供: 田中康平



表紙イラスト
一番下で空を見上げるティラノサウルス(①)の頭上には、4枚の翼で枝から枝に滑空するアンキオルニス(②)、2枚の翼になった始祖鳥(③)、尾羽をもつようになった孔子鳥(④)、白亜紀後期の鳥類ヴェガピス(⑤)と、ジュラ紀後期から白亜紀後期の「羽毛恐竜」から鳥類への進化の代表的な種が描かれています。イラスト: 菊谷 詩子

「結晶スポンジ法」を確立し 分子構造の解析に 革命をもたらす

分子同士が引きつけ合うことにより、秩序をもった化学構造が自ずと形成される「自己組織化」という現象があります。藤田誠先生は世界に先駆けて1990年からこの研究に取り組み、2013年に「結晶スポンジ法」という革新的な技術を発表しました。結晶スポンジ法は、化学のみならず生物学や医学の研究にも大きく貢献するとして、世界中から熱い視線を向けられています。

■ 結晶をつくらなくても化合物の分子構造がわかる!

まず「結晶スポンジ法」とはどのような技術ですか。

化学の世界では、新薬を開発するにしても、産業に有用な化合物をつくるにしても、その化合物がどのような構造をしているかを正確に知ることが大変重要です。そのための手法としては、X線結晶構造解析^{*1}、NMR(核磁気共鳴)^{*2}、MS(質量分析)という3種類があり、最も信頼性が高いのがX線による単結晶^{*3}構造解析です。これは、単結晶にX線を当てて、その結晶を構成する1個1個の原子の立体的な座標を明らかにするというものです。

X線結晶構造解析にはおよそ100年の歴史があり、装置やコンピュータの性能の飛躍的な進歩により、近年目覚ましい発展を遂げてきました。ところが、そこに立ちちはだかる技術上の大きな壁がありました。化合物の単結晶をつくらないと解析ができないという点です。調べたい溶液を単結晶化したものが1個でもあれば事足りるのですが、特に単結晶づくりは試行錯誤の末に低い確率でやっとでき



東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻教授 藤田 誠 ふじた まこと

1982年千葉大学大学院工学研究科修士課程修了。工学博士(1987年東京工業大学)。相模中央研究所研究員、千葉大学工学部助教授、名古屋大学大学院工学研究科教授などを経て2002年より現職。2018年より自然科学研究機構分子科学研究所特別研究部門卓越教授(兼任)。千葉大学特別栄誉教授。日本IBM科学賞、江崎玲於奈賞、日本化学会賞、アメリカ化学会賞、紫綬褒章、ウルフ賞(化学部門)など受賞、受章多数。

という、至難の業です。

「結晶スポンジ法」は、この「結晶を作成する工程」を省く技術です。結晶スポンジというのは、非常に小さい空間をもつ、結晶性の物質です。有機化合物と金属イオンを混合することで、スポンジの網目のようなネットワークが構築され、その中に空間ができます。こうしてできた結晶スポンジに、量にしてナノグラム(ナノ=10⁻⁹)単位の化合物を浸み込ませる

と、その空間に分子がとらえられ、あたかも結晶化したかのように安定します。これを結晶スポンジごとX線結晶構造解析にかけると、結晶化の工程が不要になるのです(図1)。

結晶スポンジの中に、分子が規則正しく並ぶことがポイントなのです。

化合物を形成する分子が“周期的に、規則的に配列(周期配列)”していないと結晶構造解析はできません。結晶スポン

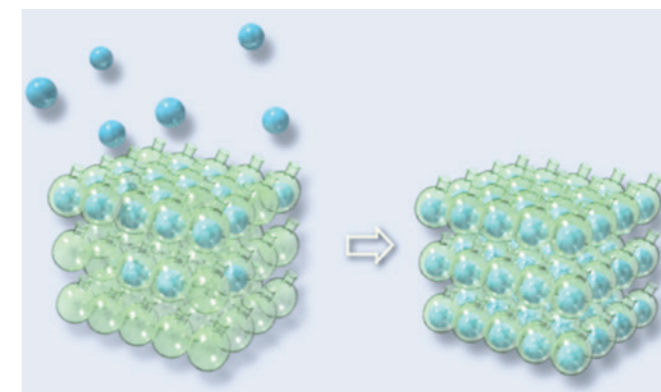


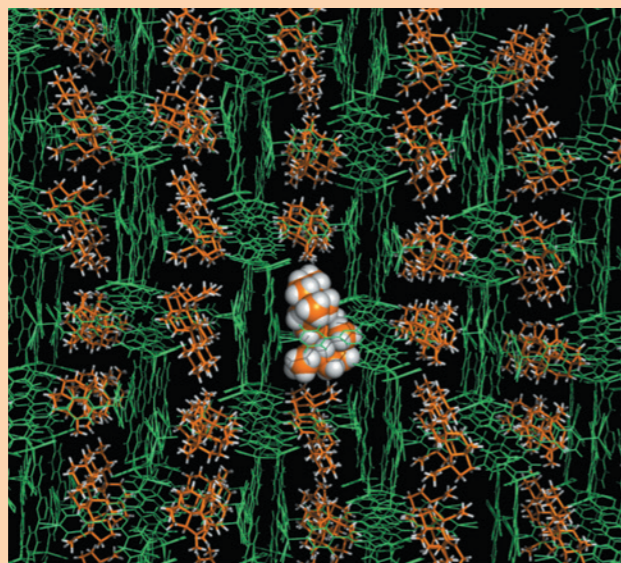
図1 結晶スポンジ法の原理
スポンジ状に結晶化させた物質に空いた無数の微小な空間(カプセル)に試料を流し込むと、試料の分子が規則正しく空間の中に閉じ込められる。
図: 藤田 誠



図2 結晶スポンジ(上)と、分子を捕捉するイメージ(右)

結晶スポンジは約100 μm 角、重さ約1 μg 。用意する試料もわずかです。分子(右図中央に白とオレンジ色で描かれている)は結晶スポンジの空間の中に収まり、X線構造解析にかげられるようになる。

写真、図：藤田 誠



ジ法は、あらかじめ分子が1個ずつ収まる器(カプセル)を並べておくようなものです。分子が1個ずつ収まる空間ができるように、材料を結晶化させておき、そこに試料を流し込むことで、分子が周期配列を保ったまま空間に収まるのです。この発見で、100年にわたって研究者たちを悩ませてきた結晶化という巨大な壁を取り払うことができました。

結晶スポンジ法には、もう一つ大きな特徴があります。それは、試料の量がごくわずか(ナノ～マイクログラム：マイクロ=10⁻⁶)でもX線構造解析ができるということです。また、NMRでは数か月かかるような分子構造の解析でも、結晶スポンジを用いるX線構造解析なら1週間程度ですむなど、時間も大幅に短縮できます(図2)。

そのため、たとえば希少な生き物が生産する天然化合物のように、新薬開発などに応用が期待されるけれど、試料がわずかしか得られないという研究分野から、特に大きな期待が寄せられているのです。

■ 創薬から天然資源の枯渇問題、ゲノム解析まで、幅広く応用

天然の化合物の構造解析は、どれほど重要なのですか。

自然界が生産する天然化合物は生命現象に意味のある化合物で、生体内で何らかの働き(生理活性)があります。人類が恩恵を受けている薬のほとんどは、天

然化合物をもとにつくられたものです。研究者は有望そうな生理活性をもつ天然化合物を探し出し、その分子構造を調べ、さらに改良することで新しい薬を生み出しています。ところがいま、創薬の世界に大きな問題が起こっています。天然資源を地道に調べ上げる従来の方法論では、新しい天然化合物がなかなか見つからないのです。そこで製薬企業は、採算が合わないとして、新しい天然化合物の探索に代わって、がんに対する抗体医薬品のような限られた医薬品の開発に力を入れようとしています。しかし、こうした医薬品は非常に高価で、ごく一握りの富裕層しか恩恵を受けられなくなる恐れがあります。

結晶スポンジ法は、わずかな量の試料でも短時間で構造決定ができるので、大まかに見積もっても、これまでより10倍以上効率よく、有望な天然化合物を探し出すことが可能です。製薬企業は天然化合物から新薬を開発する研究スタイルを手放さなくてすむのです。

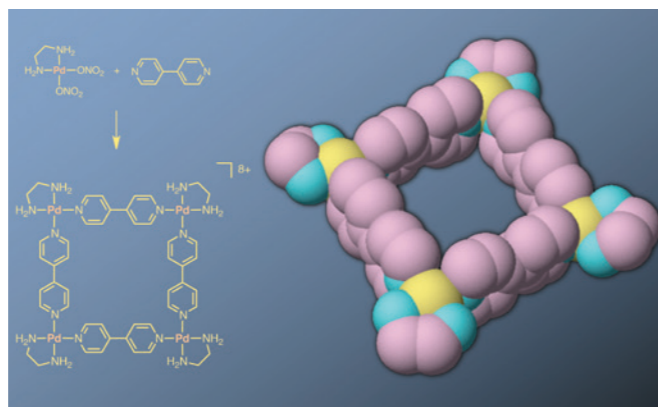


図3 自己組織化でつくった正方形の構造

藤田先生が自己組織化の研究で最初に作成した構造。

図：藤田 誠

製薬企業以外には、どのような分野が関心をもっていらっしゃいますか。

産業界では、食品、飲料、香料などのメーカーの関心が高く、私たちの研究室でも、これらの企業との共同研究を始めています。さらに、私にとって意外で、なおかつ大きな意味があると思うのは、ゲノム情報を扱う生物学の分野からの連携の申し出です。

ゲノムとは、ある生物をその生物たらしめるのに必須な遺伝情報の総体で、その本体はDNA(デオキシリボ核酸)という物質です。ごく簡単にいうと、DNAに書かれた情報に従って生物体内では多数の酵素(触媒作用をもつタンパク質)が生産されます。そして、この酵素もまた、小分子を生産します。これらの小分子は天然の化合物です。DNAは絶えず変異を繰り返していくので、少しずつ構造の違った酵素が自然界に送り出され、生命の進化とともに新しい小分子が生み出されます。DNA、酵素、小分子の三者が、互いに影響し合って生命現象のバランスが保たれています。病気は、そのバランスが崩れた状態ですから、酵素の働きを強めるようなもの、あるいはその働きを抑えるようなものが薬として作用するわけです。

現在、ゲノム解析技術の急速な進歩により、DNAの情報をハイスピードで検索し、新しい酵素を探し出せるようになりました。しかしその酵素の働きを知る

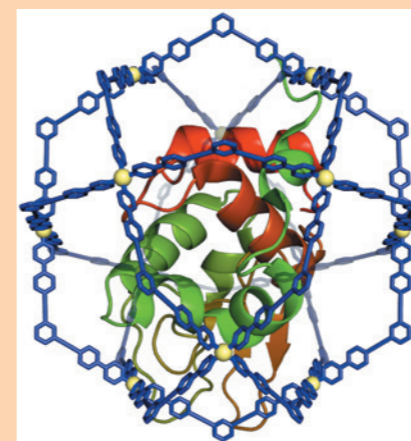


図4 タンパク質を閉じ込めた立体構造のイメージ

かごと、その中の空間を大きくすることで、巨大分子であるタンパク質もとらえられるようになった。

図：藤田 誠

には、やはり分子構造を明らかにしなければなりません。ここでも構造解析に要する時間がボトルネックとなっていました。結晶スポンジ法はその大渋滞を解消する「高速道路」になり得ます。広い分野でこの技術が役に立つことは非常にうれしいことです。

■ 自己組織化した立体構造の中に分子を閉じ込める

結晶スポンジ法は、どのような研究経緯で生まれたのですか。

1990年に、化合物を構成する成分がくっついたり切れたりを繰り返すうちに、一番収まりのよい形に自然に収まっていく「自己組織化」という現象に初めて気付いたところまで遡ります。この研究が、後の結晶スポンジ法につながります。

自己組織化は、雪の結晶やDNAの二重らせん構造など、自然界の至るところで見られます。しかし、その自己組織化

を発見したのは1990年です。最初につくったのは正方形の構造でした(図3)。やがて八面体や球形に近い立体構造のものもつくることができるようになりました。

結晶スポンジ法のアイデアは、2002年に思いつきました。自己組織化によってできた立体構造は、中の空間に小さな分子を閉じ込めることができます。分子のカプセルになるわけです。研究を進めるうちに、「これを利用すれば、液体化合物でも分子構造を明らかにできるのではないか。結晶化しない液体化合物の構造解析の手法になり得る」と気がついて、この研究に本腰を入れるようになりました。そして、立体構造やカプセルの大きさを自在に設計、合成できるようになり、2012年には直径が約4nmという大きさのタンパク質の分子を閉じ込めることに世界で初めて成功しました(図4)。このようなプロセスを経て完成した結晶スポンジ法を発表したのは2013年です。

を人工的に導き、ものづくりなどに利用しようと考えている人はほとんどいませんでした。そんな環境のなかで、有機分子と金属イオンを混ぜると、それまで見たことがない構造をもつ分子の集合体がつくれることを

先生は世界が注目する科学者のお一人として活躍されていますが、どのような少年時代を送られたのですか。

好奇心旺盛で、どう転んでも理系に進んでいたと思います。小学生のころは、東急ハンズで売っているフラスコなどの高価な実験器具に憧れました。子どもにはとても高く買えませんでした。そんな私を見た父が、大学に試薬や実験器具を卸す仕事をして友人から器具を手に入れてくれて、普通の小学生では買えないような試薬や器具を扱っていました。理系分野のなかでも、化学反応などの現象に一番興味を惹かれたのだと思います。その後の進路も、一度も迷うことはありませんでした。

高校のころからは登山に熱中して、ロッククライミングやアイスクライミングまで思う存分やりました。いま振り返ると、恐ろしい場面が何回もありました。どこかで足を滑らせていたら現在どうなっていたか…というようなシーンがいくつも思い出されます。そんな一途さや無鉄砲さが、研究を推し進めるパワーになったかもしれません。これからも若さを失わずに研究に励みたいと思います。

※1 X線結晶構造解析…分子にX線を通過させると、原子の周りには電子によってX線が散乱、干渉する。その結果起こるX線の回折(波がその障害物の背後などに回り込んで伝わっていく現象)をコンピュータで解析することで、分子の構造を解き明かす。

※2 NMR(核磁気共鳴)…原子核が磁場の中で、外部から加えられたラジオ波(数十～数百メガヘルツの電磁波)によって共鳴現象を起こす性質を利用して、有機化合物の分子構造などを解析する装置。

※3 単結晶…結晶内のどこを見ても、結晶の構造を示す際に用いる座標(結晶軸)の方向がそろっているもの。単結晶が集まって多結晶となる。

信念をもって、一つのことにとこだわり続ける

私は、30年間、同じテーマで研究を続けてきました。その間「いつまでも同じことばかりやっていてはだめだよ。研究というのは、どんどんテーマも変えて新しいことにチャレンジしていかなければ」ということをよく言われました。でも、私には「そのテーマの研究はやり尽くした、といえるなら止めるが、まだやれることがあるなら続けた方がよいのではないか」という思いが強くありました。

現代のように変化の激しい世の中では、一つのことにとこだわり続けるのは難しいのかもしれませんが、研究でも仕事でも流行に流されず、自分が信じたものに力を注ぎ続けることで、大きな果実が得られることもあるのです。そういう研究や仕事の進め方もあるということ、心のどこかにしまっておいてください。

