

CASE 1

アルコールのカットオフパラドックスの解明

アルコールの麻酔や抗菌などの生物作用は鎖長に応じて増強するが、一定鎖長以上では突然作用を示さなくなる。これはカットオフ現象という、麻酔機構の研究を 80 年以上も混乱させたパラドックスである。今回、アルコールの物性に着目し、微生物を用いてこの問題を解明した。

麻酔薬にはキセノン原子から複雑な化合物まで実にさまざまな構造をもつものがある。しかし、なぜ多様な化合物が同じ麻酔作用を示すのか、いまだに解明されていない。唯一の手がかりが、「多様な麻酔薬の作用はその脂溶性に比例して増強する」という Meyer-Overton 相関である。これは 1900 年前後に薬理学者のマイヤー (H. H. Meyer) と植物学者のオヴァートン (C. E. Overton) が独立に発見し、この相関からオヴァートンは、脂溶性に富むバリアとしての細胞膜の概念を初めて示した。また、麻酔薬以外の化合物の生物/毒性/抗菌作用でもこの相関が確認され、薬剤設計における構造活性相関の基礎にもなった。

しかし、この相関の最大の欠点は、80 年以上も前に報告された長鎖アルコールのカットオフ現象であった。アルコールは鎖長に応じて脂溶性が増加すると (メタノール: C1, エタノール: C2...), その麻酔作用も増強し Meyer-Overton 相関に見事に従う。このまま相関に従えば長鎖アルコールは強力な麻酔作用を示すはずだが、実際は C14 辺りから全く作用を示さずパラドックスとなるのである。この奇妙な現象はアルコールの抗菌/毒性

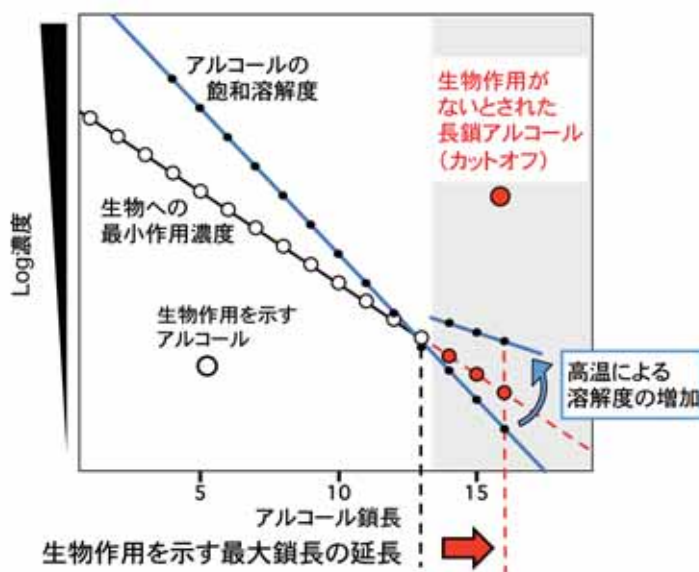
作用や他の化合物でも確認されたため、多くの科学者が生物側のタンパク質や脂質膜に着目し説明しようとしたが解明には至らなかった。

われわれは視点を変えアルコール側の物性に着目した。アルコールは鎖長に応じて融点が増加するが飽和溶解度は減少する。そのため長鎖では低溶解度となり、生物作用濃度に達しないのではないかと考えた。ちょうどカットオフとなる C14 辺りから常温で固体となるので、高温で融解することにより見かけ上の溶解度を増加させてみることにした。しかし、通常の生物は高温に耐えられない。そこで好熱菌を用いて 50 度以上の高温で調べたところ、C14 ~ 16 の強力な抗菌作用の検出に成功し、相関に従うこともわかった。常温の生物では、いくら調べても作用を検出できなかったわけである。これを受け、超音波分散により溶解度を増加させたり、変異株を用いて生物のアルコール感受性を上げたところ、高温にせずともカットオフを回避できることがわかった。つまりカットオフは、長鎖アルコールの低溶解度が生物側の作用濃度に達しないために起こる現象である。

麻酔機構の議論の歴史は長い。70 年代までは多様な麻酔薬は Meyer-Overton 相関に従い、脂質膜に溶け込み作用するという脂質説が主流であったが、カットオフ現象を説明できず支持を失っていった。80 年代に長鎖アルコールだけが入れないタンパク質ポケットを仮定して、カットオフを説明したタンパク質説が登場し、麻酔機構以外にも広く支持され現在に至る。しかし、長鎖でも相関に従うというわれわれの結論から、ポケット仮説で無理に説明する必要はないのである。再び脂質説に立ち戻って考え直すべきであろう。

本研究は A. Matsumoto *et al.*, *Molecular Pharmacology* 94.1312 (2018) に掲載された。

(2018 年 10 月 29 日 プレスリリース)



図：アルコールの溶解度が生物の最小作用濃度に達しないとカットオフとなる。

CASE 2

小惑星にも水があったとき

生命を生み出す源となった地球の水。

実は、この水がどこからきたのかはまだはっきりしていない。

地球ができた後に小惑星がもち込んだという説も有力だ。

しかし皮肉なことに地球の大気の水(蒸気)の吸収のため、

小惑星が本当に水をもっているのか、地面からの観測では確かめることは難しい。

そこで地球の水のルーツを調べるために、

地球大気の外に出た人工衛星から小惑星を観測して確かめてみた。

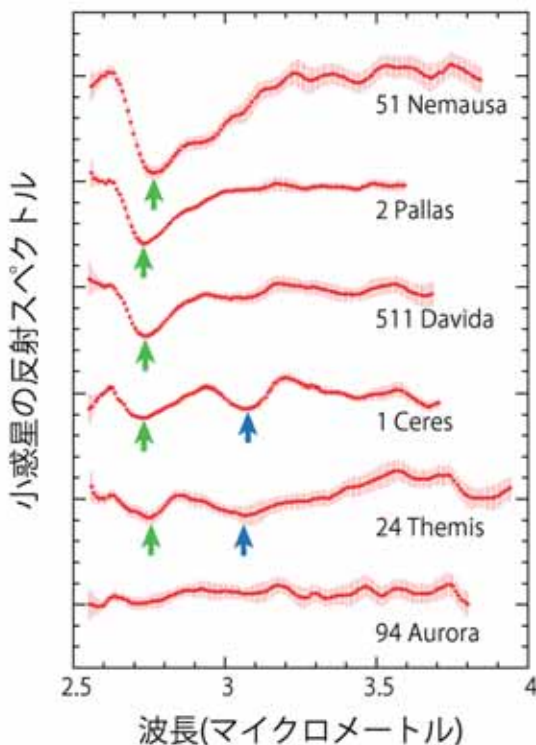
小惑星にある水は地表を川のように流れているわけではない。氷となっている水もありえるが、今回観測したのは、小惑星をつくっている岩石の中に水質変成作用により取り込まれた水である。このような水を含む鉱物を「含水鉱物」とよぶ。固体の水は波長 $3\mu\text{m}$ (マイクロメートル)のところに特徴的な格子振動をみせるが、含水鉱物の場合はその特徴的な振動がちょっと短い波長の $2.7\mu\text{m}$ に出てくる。氷は昇華温度まで温まると水蒸気になってしまう。いっぽう含水鉱物の中の水は簡単に外に出てくることがないので、「水」を確認するにはより有効である。この特徴を小惑星の反射光に検出できれば、「水」(正確には含水鉱物に含まれる水)の存在が確認できる。ところが、氷の $3\mu\text{m}$ の特徴は地面からの観測ができるが、ちょっとだけ波長がずれた $2.7\mu\text{m}$ は、すでに地球大気の水蒸気や二酸化炭素の吸収で、地面からの観測が困難になっている。このため、小惑星にどのくらい水があるかどうかは長い間謎のままであった。

2006年2月に宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究所が欧州宇宙機構との協力で打ち上げた日本初の赤外線天文衛星「あかり」は、ちょうどこの波長の特徴を調べられる観測装置「近・中間赤外線カメラ」をもち合わせていた。神戸大学大学院理学研究科の特命助教・白井文彦氏を中心としたわれわれのグループは、この「あかり」衛星の装置を使い、66個の小惑星について含水鉱物の特徴の有無を調べた。するとC型小惑星に分類される22個の小惑星のうち、17個から自信をもって含水鉱物があるといえる $2.7\mu\text{m}$ の吸収を世界で初めてみつけた(図)。小惑星にはいくつかの分類があり、このうちC型は有機物や水をもっていることが予想されていた。今回の観測はこの予想を初めて観測で証明した。いっぽうS型とよばれる小惑星には水はほとんど存在してないと考えられていて、今回の観測でも17個中2個に弱々しくみつかっただけである。小惑星探査機「はやぶさ」が探査した小惑星「イトカワ」はS型で、今「はやぶさ2」が探査している「リュウグウ」や、NASAの「オサイリス・レックス」が頑張っている「ベヌー」はC型である。それぞれ「あかり」と同じ $2.7\mu\text{m}$ の特徴を調べられる装置をもちおり、小惑星表面の地形による含水鉱物の分布の様子が分かることが期待される。

探査機による観測は衛星望遠鏡からのリモート観測ではできない詳細な研究ができるいっぽう、衛星望遠鏡からの観測は、今回のようにさまざまな小惑星を幅広く観測できるという特徴がある。お互いの特徴を生かした研究から、太陽系の中での全体的な進化の物語を語る材料が得られることが期待される。今回の研究は、「リュウグウ」や「ベヌー」の成果と合わせて、地球の水が本当に小惑星からきたのかを確かめる糸口になるであろう。

本研究はFU^{su}et al. *Publications of the Astronomical Society of Japan*, 71, 1 (2019) に掲載された。

(2018年12月17日プレスリリース)



図：赤外線天文衛星「あかり」で得られたC型小惑星の反射スペクトルの例。波長 $2.7\mu\text{m}$ に含水鉱物に起因する特徴がみられる(緑矢印)。波長 $3.1\mu\text{m}$ に氷などに起因する特徴を示すものもある(青矢印)。