

第5回公開講演会開催される

去る4月23日、駒場キャンパスの数理科学研究科大講堂で、第5回公開講演会「理学研究の現場から」が行われた。第1部では、化学専攻の塩谷光彦教授と、生物化学専攻の横山茂之教授が、最新の研究成果を通じて理学研究の現在を講演した。また、第2部のパネルディスカッションでは、地学、天文学、数学、化学の各分野で研究を進める若手研究者4人が、研究の苦労や楽しさを語り合った。以下にその模様を報告する。

第1部

分子レベルのものづくり — 化学者の新しい挑戦 —

塩谷 光彦（化学専攻 教授）

化学者の大きな夢の一つは、「分子を思い通りにデザインすること」であるという。分子は100余りの元素からつくることができ、そのサイズ、形、性質は、元素の組合せと並べ方によって決まる。さらに、時間軸と環境を設定することで、生き生きと動きだし、時には思いがけない変身もするのである。本講演で、化学専攻の塩谷光彦教授は、「分子レベルのものづくり」という観点から、金属錯体という分子の化学合成を中心に、分子デザインの楽しさとその将来性を語った。

元素の特徴を生かして分子をデザイン

化学的に物質をつくることを、化学合成という。化学合成をするための基本となる材料は元素である。理論的には2000種類の元素が考えられるというが、化学合成に安定した材料として利用できるのは、周期表に載っている109種類の元素である。

それぞれの元素は、大きさも性質も異なる。そこで、化学合成では「それぞれ特徴のある元素を、どうつなげて、どれくらいの大き



さの分子を作るか、というデザインが重要になってくる」（塩谷教授）という。自然界では、たとえば水分子は、酸素原子1個に水素原子2個が結合しており、この水分子が 6×10^{24} 個集まると、ペットボトル1本分の水になる。

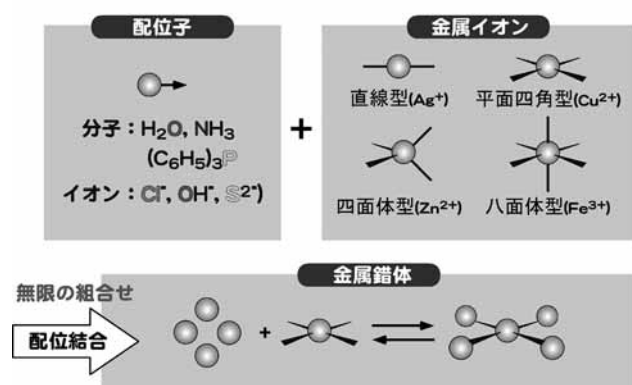


図1 金属錯体って何？

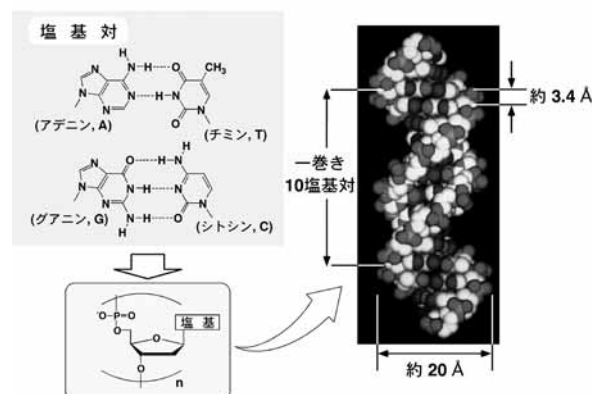


図2 DNAの二重らせん構造

また、生体には、核酸塩基をもつヌクレオシドという分子の単位から成るDNA^{*1}という分子があり、たとえばわれわれ人間では、この核酸塩基対が30億個集まることで1セットの遺伝情報を作っている。このDNA分子は、炭素、水素、窒素、酸素、リンから成る、ひも状の大きな分子である。

塩谷教授らが主に研究している金属錯体という分子は、「配位子」と呼ばれる分子あるいはイオンと、金属イオンとを結合させた物質である(図1)。配位子は、酸素、窒素、硫黄、リンなどの原子をとおして金属イオンに結合する分子で、その種類は膨大である。また、金属イオンには、他の原子・分子を直線型に結合するものもある一方で、平面四角型や四面体、八面体に結合するものもあるなど、その結合形式はバラエティーに富んでいる。こうしたことから、配位子と金属イオンを使ってデザイン

できる金属錯体の種類は、無限に考えられるという。

こうして作られた金属錯体は、大変興味深い機能を持つ。それは、それぞれの金属イオンが独特な性質を持つためだ。つまり、金属イオンは、結合する原子・分子と付いたり離れたりできるという特色がある上、前述したように結合の形式は直線型、平面四角型など多様である。さらに、電子をやりと

りしたり、光に応答したり、磁気を帯びていたり、金属特有の性質を持っている。

金属錯体からできた分子電線やボールベアリング

塩谷教授は、最近、これまでにない構造と機能を持った金属錯体の合成に成功した。

ひとつは、人工DNAと金属イ

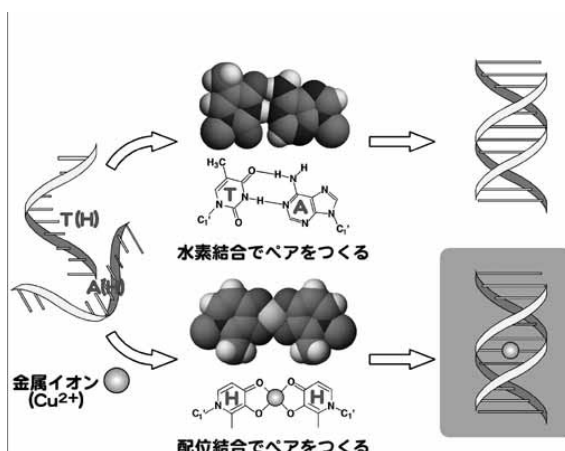


図3 新しい塩基対を使った人工DNAに銅イオンを組み込んだ新分子

オンを使った「分子電線」である。

DNAは、核酸塩基とリボースという糖からなるヌクレオシドが、リン酸ジエステル結合により鎖状につながった分子である。そして、異なる核酸塩基間の水素結合により二本の鎖が、幅わずか 20 \AA^2 の二重らせん構造を形成する。DNAを構成するヌクレオシドは分子数百程度のものなので、フラスコの中でも自在に作り変えることができるという(図2)。そこで、同教授らは、DNAの塩基対を変えて新しい機能を持った物質を合成しようと試みた。AとTの代わりに、分子サイズがほぼ同じである金属結合能をもつ人工核酸塩基Hを使い、銅イオンを組み込むというデザインである。核酸塩基Hは1個の銅イオ

ンを挟み込む形で塩基対を作り、二重らせんの中に銅を組み込む(図3)。このHを使った二重らせんには、ひも上の核酸塩基Hの場所を変えることで銅イオンが入る場所をコントロールできる、という利点がある。

この分子の合成方法は比較的簡単である。核酸塩基Hと銅イオンの濃度をきちんと決めて混ぜるだけで、銅イオンが自発的に二重らせんの中に入り込み、しかも収率は100%であるという。構造を調べたところ、合成された化合物は、右巻き二重らせん構造をとっていることが確認された。DNA二重らせんの中に5個の銅イオンが並んでいる推定構造も示された(図4)。将来は「分子電線」としての利用

が期待できるという。

また、同教授らは、「世界最小のボールベアリング」とも言うべき分子の合成にも成功している。この分子は、2枚のディスク状分子が、その間に挟まれてボールの役割を果たす3個の銀イオンを介して、自在に回転できるような構造になっている、ということである^{*3}。

最後に、同教授は、「分子の配列は動きをプログラムする機能性分子を使って、自在に原子や分子を並べ、動かし、さまざまな構造や機能を作り出すことに、これからはチャレンジしていきたい」と抱負を語った。今後も、いままで考えることもできなかった分子が次々に生みだされていくことだろう。

*1 DNA: 1953年、ワトソンとクリックは、遺伝情報をつかさどる物質であるDNAは、小さな分子が寄り集まってできた2本のひもが、二重らせん状により合わさった構造をとっていることを発見した。小さな分子とは、窒素、酸素、炭素、水素から成るアデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)という4種類の分子である。2本のひもの上でそれぞれ向き合うAとT、GとCは、水素原子を挟み込むような形で緩やかに結合し、塩基対というペアを作っている。

*2 Å (オンGSTローム):

$1 \text{ \AA} = 10^{-8} \text{ cm}$ 。たとえば、 1 \AA を1cmと考えた場合の1cmは、約1000kmとなり、東京から広島までの距離と同じになる。

*3 ボールベアリングについては、p.16の「化学の未来をかんがえる」に詳しく掲載。

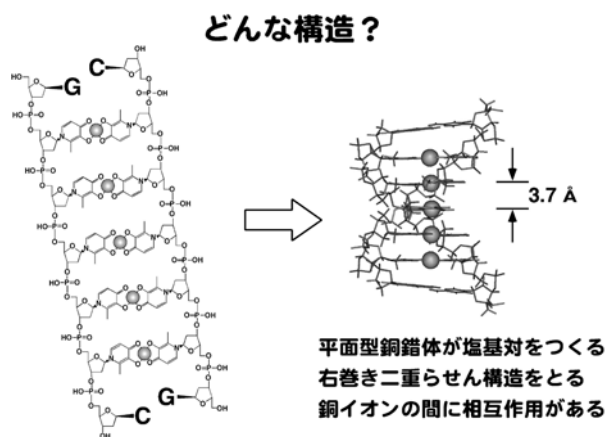


図4 二重らせんの中でひも状に並ぶ5個の銅イオン

タンパク質と核酸の働き

横山 茂之 (生物化学専攻 教授)

生物を構成する、細胞。ヒトでは、その数は一人当たり 60 兆個に上る。細胞は、さまざまな機能を持つタンパク質からできている。一方で、タンパク質の形も多種多様であることが近年の研究からわかってきた。果たして、タンパク質の機能と形には、なんらかの関係があるのだろうか。この問題を追及する生物化学科の横山茂之教授は、その一例として、DNA の修復をする酵素、RNA の合成をする酵素、間違っただけきた二重らせん構造を壊す酵素について、タンパク質が機能するにはその形が重要な役割を果たしていることを解明。本講演でその詳細を解説した。

形が機能を引き出す

生物の遺伝情報を担うのは、DNA の一部分である遺伝子である。遺伝子はいわば暗号の役割を果たしており、解読されるとアミノ酸になる。アミノ酸の種類は多いが、生体を構成するアミノ酸はたった 20 種類である。このアミノ酸がいくつか結合してできるのが、タンパク質である。

形を見ると、DNA は、2 本の

ひもが二重らせん構造をとりながら 1 次元につらなっているのに対し、タンパク質は、アミノ酸がいくつかつながってできたポリペプチドが、 α ヘリックスと β シートという 2 種類の 2 次構造をとり、さらに 3 次元に折りたたまれた立体構造をとっている。

タンパク質の上には、それぞれのタンパク質独自の働きをになう「活性中心」というくぼみがある。ポリペプチドがまだ折りたたまれない段階では、この活性中心を作っているアミノ酸は、ひもの上で不連続に存在し、何の機能も発揮されないという。つまり、ポリペプチドが折りたまれて立体構造をとることが、



機能を発揮するために重要なのである。

したがって、タンパク質の機能を知るためには、立体構造の研究が大切である。タンパク質の立体構造を知るには、結晶を作って X 線を照射し、その回折像を解析したり、タンパク質溶液を NMR (核磁気共鳴) によって解析し、得ら

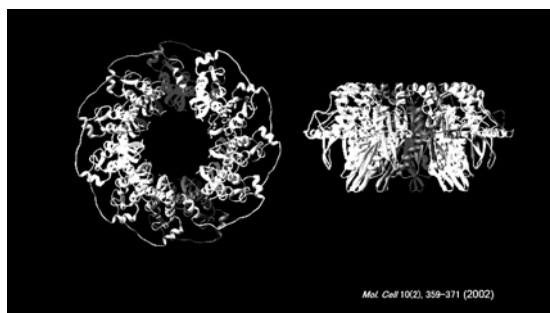


図1 ヒト Rad52。染色体 DNA の傷を修復・保守するタンパク質。二重鎖切断などの重篤な DNA 損傷を修復する際に中心的な役割を果たす DNA 組換え酵素

れたデータを分析したりする方法があるという。

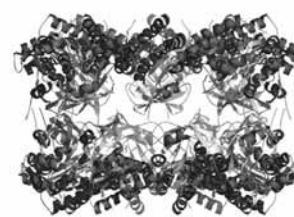
溝の中に DNA を結合して修復する Rad52

横山教授らはこれまでにいくつものタンパク質の構造を決定してきたが、その中から、構造と機能の関係が明らかになった3例についてその概要を紹介した。

ひとつは、傷ついた DNA を修復するタンパク質、Rad52 である。Rad52 は、DNA に結合して、放射線や活性酸素など生体内のなんらかの要因で切断された二重鎖を、相同的対合反応^{*1}によって修復するタンパク質である。

横山教授らは、X 線結晶構造解析を行い、Rad52 は、同じ三次構造を持つポリペプチドが 11 個集まった 11 量体がリングを形成して、まるでキノコのような形をしていることを突き止めた(図1)。また、キノコの傘の外側はマイナスの電荷、内側はプラスの電荷を持っていた。そこでアミノ酸の配列を変えた Rad52 をいくつか作って DNA との結合を生化学的に調べたところ、マイナスの電荷を持つ DNA は、内側の溝の中に結合され、修復されることが確かめられたという。

同教授らは、Rad52 と同じように DNA に結合して働くタンパク質、Dmc1 の構造も明らかにしている(図2)。Dmc1 は、ドーナツが2つ重なったような形を



Dmc1は、相同DNA組換え反応において中心的な役割を果たしています。Dmc1の立体構造を解明することにより、今まで不明であった配偶子形成の最も重要な減数分裂期の作用機構の核心部分がわかりました。この成果は、染色体上での遺伝子治療の基礎技術や、農作物や家畜などの品種改良など、医療や産業の分野での応用が期待されます。

Mol. Cell 14(3), 363-374 (2004)

図2 Dmc1 タンパク質のダブルリング構造

ナツが2つ重なったような形をしており、人の生殖細胞(精子や卵子)の減数分裂の際に、真ん中と周囲の穴から DNA が出入りして、組み換えが起きるという。

形を変えて二つの働きを担う RNA ポリメラーゼ

ふたつめは、DNA から RNA を作る酵素、RNA ポリメラーゼである(図3)。

横山教授らが解析したところ、RNA ポリメラーゼは、RNA の転写を開始する σ 因子というポリペプチドと結合してはじめて、RNA を合成し始める仕組みであることがわかった。

この RNA ポリメラーゼには、複数のサブユニットからできているものもあるが、ひとつのサブユニットのみで構成され働いているものもあった。ひとつのサブユニットだけで働いている RNA ポリメラーゼは、RNA の合成を開始する形と、合成を継続する形の2

つを持ち、形をかえることで二つの働きを担っていた。

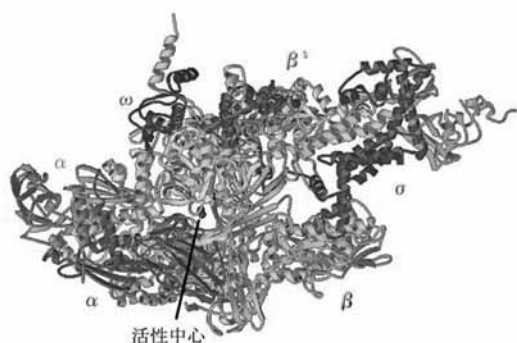
合成を継続する場合、最初 RNA ポリメラーゼは閉じた形をとっていて、触媒部位の外で塩基対が作られている。そして、塩基対ができていることが確認された時点で、途中まで合成されていた RNA がポリメラーゼの内部に入り、塩基対が付加されることも明らかになった。

伸び縮んでらせん構造を破壊する RNA ヘリカーゼ

最後は、らせん構造を壊す酵素、RNA ヘリカーゼである。

RNA が合成される過程で、場合によっては、間違っただけで二重らせん構造が作られてしまうことがある。RNA ヘリカーゼは、RNA の上をモーターのように動いて、この間違っただけで二重らせん構造を壊すのである。

横山教授らが解析したところ、RNA ヘリカーゼは、2つのドメ



RNAポリメラーゼによる転写は生物の生存・増殖に必須であるため、多くの医薬品の標的酵素となっている。今回決定された立体構造に基づいて、ウイルスや細菌に対してさらに効果の高い新薬の開発が可能になる。また、立体構造に基づいてRNAポリメラーゼを改良し、医薬品などとして利用する様々なRNA分子を効率よく生産することも可能になる。

Nature 417(6890), 712-719 (2002) ホロ酵素

Cell 117(3), 299-310 (2004) ホロ酵素・ppGpp複合体

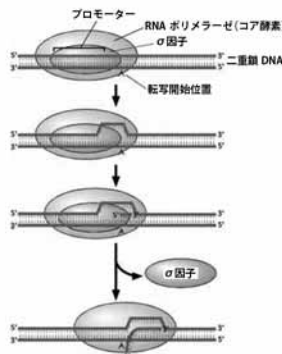


図3 RNAポリメラーゼ（細菌型）

イン構造から成る。このドメインにATPが結合している場合には、2つのドメインはお互にくっついた形をとっている。RNA上を動

いていき、らせん構造に行き当たると、RNAヘリカーゼはATPを使ってこれを壊す。ATPが加水分解されると、2つのドメイン

は反発して離れ、ひとつのドメインがレール上の少し先に着地して伸びた形になる。こうして、RNAヘリカーゼは、RNAのレール上を尺取虫のように伸びたり縮んだりしながら進んでいくのである。

以上のように、「たんぱく質は、ダイナミックな形をすることで、機能を発揮している」と締めくくり、横山教授は講演を終えた。

* 1 相対的対合反応：DNAが何らかの理由で損傷・切断されたとき、DNAの二重鎖切断部位と同じ塩基配列を無傷の染色体の中から見つけ出して、二分子の染色体の間でDNAを組み換えるしくみ。

第2部

パネルディスカッション「理学研究って何？」

パネリスト	砂村 倫成（地球惑星科学専攻 助手）
	本原 顕太郎（天文学教育研究センター 助手）
	牛腸 徹（数理科学研究科 助手）
	磯部 寛之（化学専攻 助教授）
司会	須賀 晶子（生物科学専攻 博士課程2年）

須賀 今日、理学研究の研究現場でのご苦労や楽しみをお話していただきたいと思います。では、まず始めの質問です。研究を開始する、あるいは進行するにあたって、研究成果の応用を考えると

はありますか。

砂村 以前所属していた研究所では石油分解微生物を研究していたので、座礁タンカーの流出オイル処理という応用面も考えていましたが、東大での研究で

は考えていません。

本原 天文学者は応用については考えていないといっていいでしょう。ただ、天文学の研究に使用するための技術は大変水準が高いため、派生技術が他の分野に用いら