

# 世界に誇る日本のカイコ

# 「夢のシルク」開発へ 「繊維化」と「構造」の謎を解明!

東京農工大学大学院工学研究院教授

文●編集部 text by Healthist

## 朝倉哲郎

美しさと強さを兼ね備えた絹糸は、カイコによる巧みな繊維化と絹繊維特有の構造によって生まれる。では、カイコの体内にある時の絹はいったいどんな状態なのか？ 同じ太さの鉄よりも強度の高い絹繊維が、あの小さなカイコの体内で生まれるメカニズムは？ 絹や絹繊維の独特の構造の特徴は、人間の生活にどのように役立つのだろうか？

「夢のシルク」開発を担う東京農工大学大学院工学研究院の朝倉哲郎教授が答える。

「絹糸は繊維の女王として、常に新しい合成繊維開発のターゲットとされてきたのはご存じの通りです。しかしその内容は、絹繊維の不均一な形であるとか、極めて細いにもかかわらず丈夫であるといった、外見の模倣にすぎませんでした。カイコが巧みに絹タンパク質を繊維化するメカニズムや、原子レベルでの絹繊維の詳細な構造については、これまで十分な情報が得られてこなかったのです。

また、絹糸は外科手術の際の縫合糸として長年にわたって使われてきているように、絹タンパク質には我々人間が利用できる多くの性質や機能があるはずです。近年、分子の構造を解明するための分析技術が著しく進み、特に核磁気共鳴 (NMR) の進歩には目を見張るものがあります。その最新の分析技術を用いて、カイコと絹の謎に迫ろうと考えているのです」

朝倉哲郎(あさくら・てつお)  
東京農工大学大学院工学研究院教授

1949年神奈川県生まれ。72年東京理科大学理学部第一部化学科卒業。77年東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻博士課程修了。80年日本大学松戸歯科部理工学教室助手、81年東京農工大学工学部助教授、93年同教授。この間の90年、米フロリダ州立大学化学科招聘教授。2012年4月から日本核磁気共鳴学会会長を務めている。



## 謎に包まれていたシルクIの構造

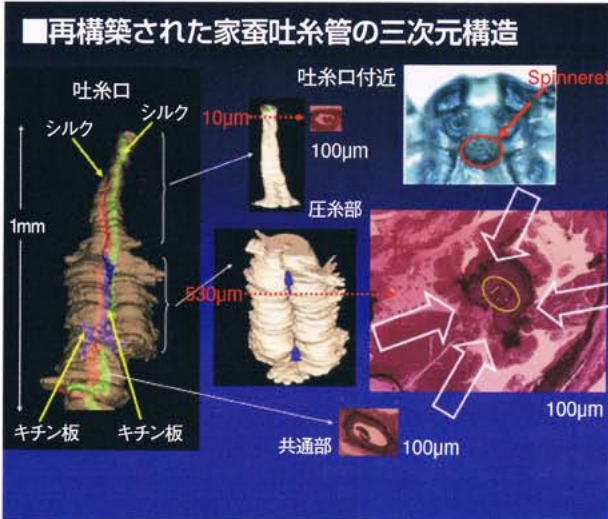
カイコが作る絹タンパク質は、その構造の違いから、フィブロインタンパク質とセリシインタンパク質に大別される。カイコ体内の後部絹糸腺で作られる絹フィブロインは、中部絹糸腺で作られる絹セリシンによって覆われた形になる。そして、前部絹糸腺、吐糸管を経て吐出された絹繊維は、2本の絹フィブロインが絹セリシンで覆われた独特の構造を形成する。

歴史的にも重要な繊維だけに、こうしたカイコが絹を吐いて繊維化する過程と構造については、古くから研究の対象となってきた。1941年に蚕糸試験場の清水正徳が、繊維化前(シルクI)と繊維化後(シルクII)で異なる絹の結晶形態を提案している。そして1955年には、ノーベル賞学者となったポーリングらによって、繊維化後のシルクII型構造について基本構造が提案された。

「絹タンパク質の大部分は、最も単純な構造を持つアミノ酸であるグリシンと次に単純なアミノ酸のアラニンが交互に繰り返されたペプチド構造から構成されています。そのようなペプチド構造は、繊維状態では引き伸ばされ、隣り合った分子同士で分子間水素結合を形成します。その力によってペプチド分子鎖同士は結ばれ、安定で丈夫な平面構造を形成し、それが重なっていると発表したのです。ポーリングたちは、このよ

## 世界に誇る日本のカイコ

吐糸管の内部で液状の絹が「ずり」と呼ばれる力を受け、これに「首振り運動」が加わって構造変化して繊維化が完成する。



明なシートにすれば、透明性が高く、酸素や水蒸気の透過性が極めて高い膜となり、眼の角膜上皮を再生させるための足場となります。また、高電圧をかけたノズルの先から、絹の溶液を吹き出させるエレクトロスピンニングという方法でナノファイバーを作れば、絹の特性を活かした不織布ができ、フィルター等に使用できるでしょう。

絹水溶液に食塩の結晶を混ぜて絹を不溶化した後、お湯で煮ることによって食塩を溶かし去りますと、その部分が抜けてスポンジ状の絹になります。人工骨や人工歯の足場として使うと、新しい骨が、絹スポンジの孔の部分で速やかに再生されるとともに、絹は少しずつ消えてなくなる様子が観察されます。

絹の水溶液は、かき混ぜたり強く振るだけで水に溶けない状態に変わります。絹の水溶液に酵素を混ぜておきますと、マイルドな方法で酵素を閉じ込めることができます。酵素の性質を十分発揮できることから、糖尿病診断用センサー等の酵素固定化材料として利用することも可能なのです」

### カイコに「クモの糸」を作らせる

口径の小さい人工血管の研究は、長年にわたり世界各国で多くの研究費と研究者を投入しても、依然として開発できていないのが現状だ。しかしカイコの紡糸メカニズムや絹の性質を詳しく知る朝倉研究室では、絹繊維を基盤として使った小口径人工血管で成果をあげている。絹が本来持っている特性を特殊な形態で再



(上) 絹繊維を溶媒に溶かして様々な方法・構造で再固化させると、絹の特質を活かした多彩な有用物質が作れる。人体との馴染みがよいことから人工臓器用の足場材としての期待が大きい。(左) 絹フィブロインから作られる素材のサンプル。

繊維化することで、機能として顕在化させた事例といえる。さらに、将来に向け新しい絹タンパク質を開発しようという研究プロジェクトもある。

「たとえば、クモが作る糸の中で最も強い牽引糸は、あの身体を軽々と吊り下げることからも分かるように、カイコ絹の3倍もの強度があります。また、クモは7種類の糸を生産するため、7種類の絹糸腺を持っており、状況によって作り分ける能力があります。そんなクモの絹に関する遺伝子を、最終的にはバイオテクノロジーでカイコに移植して、いわゆる遺伝子組換えカイコ(TGカイコ)を作ることにもできます」

いま目標としているのは、再生医療の個々の目的に合わせて最適な新しい絹を開発すること。細胞接着性や増殖性を担うフィブロネクチンやコラーゲンならびにラミニンの機能部位、高い弾力性を示すエラスチンの機能部位、人工血管用に内皮細胞増殖因子の機能部位、といった具合に様々な機能や特徴が付加・強化された絹をカイコに生産させることができる。

「個々の再生医療材料に適した新しい絹をカイコによって安価かつ大量に生産すると同時に、最適の絹の加工技術を駆使して、優れた再生医療材料が開発できるはず。私の研究には、まだまだ先があるのです」

たという。

前述のように、絹タンパク質の基本構造は単純なアミノ酸分子が連なったペプチド鎖の集合体であり、多くの水素結合によって安定した状態を保っている。シルクI構造では、その水素結合に2つのパターンがあるというところがポイントだ。

「シルクI構造では、1本の分子の内部で水素結合が形成された状態(分子内水素結合)と、隣り合う分子の間で水素結合が形成された状態(分子間水素結合)が、交互に並んでいることが分かりました。そしてカイコが糸を吐く時に、2種類の水素結合のうち、主に、分子内水素結合が切れると同時に、切れた部分は改めて近隣の分子同士で分子間水素結合を形成します。分子間水素結合のネットワークが瞬時に形成され、絹分子鎖同士の結びつきが強まって繊維化するというわけです。

## シルクIIへの変化が最終的に解明

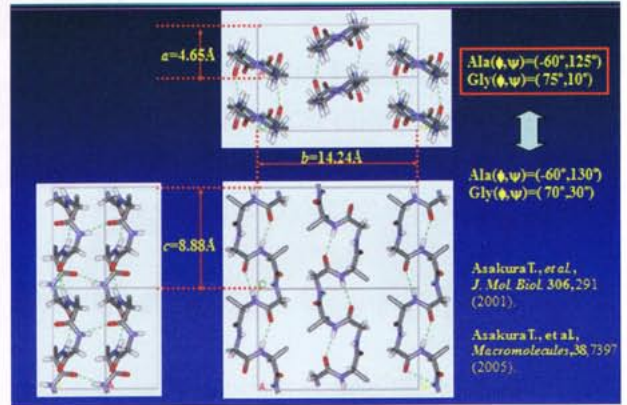
さらに、繊維化のメカニズムを詳細に知るために、カイコの吐糸口の手前1mmほどの長さの吐糸管を1000枚ほどにスライスして光学顕微鏡で断面像を測定、コンピュータ上で吐糸管を再構築しました。吐糸管は、絹の繊維化が起こる起点とも言われている場所。その中央部に“圧糸部”と呼ばれる部分があり、詳細な構造を明らかにすることができました。“圧糸部”の特異な構造とそこで絹にかかる力、またカイコが糸を吐く時の“首振り運動(スピニング)”によって絹にかかる力、それに繊維化前の絹の周りを取り囲んだ水が繊維化に伴い消失する効果、それらの外力や効果が、複合的に作用して、繊維化が起こるわけです。

シルクI構造の絹の分子鎖が、これらの外力によって、シルクIIへ変化する様子が、コンピュータ計算を併用することによって最終的に解明されたのです」

また、ポーリングが提唱したシルクII型構造についても、均一なベータシート構造ではないことが明確になった。前述のように、ベータシートとは“隣り合ったペプチド鎖同士で分子間水素結合を形成している状態”なのだが、シルクIIはすべて均一なベータシート構造というわけではないと言う。

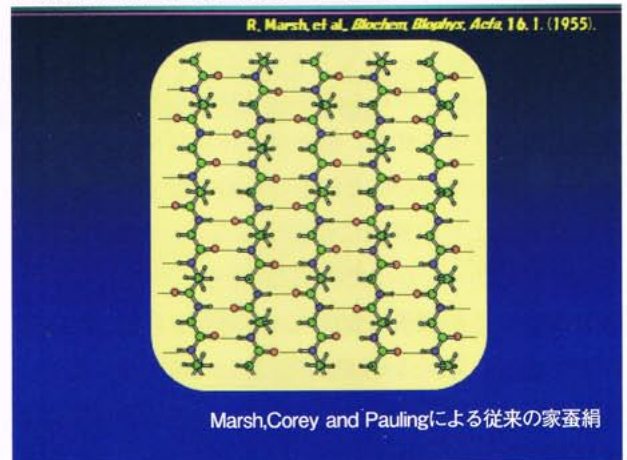
「シルクII構造のフィブロインは、確かに引き伸ばさ

## ■固体NMRで解明したシルクI構造



シルクIでは多くのアミノ酸が「分子内水素結合」と「分子間水素結合」を交互に繰り返して安定的な水溶液となっている。

## ■繊維化後の固体構造モデル(シルクII)



カイコが糸を吐く際に働く力で「分子内水素結合」が切れ「分子間水素結合」に変化、分子鎖同士の結びつきが強い繊維となる。

れた逆平行型ベータシート構造が70%を占めますが、それとは異なる“ゆがんだベータターン構造(繊維化前のシルクI型構造の名残)”部分が、全体の30%を占めること、さらに逆平行型ベータシート構造自身も、絹分子間の配置が異なる2種類の構造からなることが分かりました。つまり、絹繊維の性質を左右するフィブロインの構造の特徴は、こうしたベータシート構造とベータターン構造が混じった不均一な状態が握っていると言えるでしょう」

このようにNMRの手法を用いることで、カイコ体内で絹が生成される様子、絹タンパク質が繊維化する前後の構造ならびに繊維化のメカニズムの解明はかなり進んだ。次なるステップは再生医療などへの応用と言う。

「絹繊維を一度溶媒に溶かし溶液状態とした後、様々な方法で固化させることによって、多くの有用な材料を作ることができます。たとえば、絹水溶液を薄く透

うなタンパク質の構造を『 $\beta$  (ベータ)シート』と名付けました。カイコが絹糸腺内にある絹を口(吐糸口)から吐き出した後でベータシート構造の絹糸となるわけですから、カイコ体内に蓄えられた絹タンパク質は、このような形態でないことは明らかです」

では、カイコ体内の絹タンパク質はどのような構造を持っているのか。

「このシルクIの具体的な構造については、昔から多くのグループが競って研究をしてきたのですが解明されませんでした。水に溶けた絹タンパク質から鋼鉄のように強い繊維を作るといふ、大規模な化学工場のようなメカニズムを、カイコはどのように発揮しているのか。さらには、生体との馴染みが良い絹の性質と機能を利用・発展させて、様々な生体物質や人工臓器を開発する道が拓けることにもなるわけです」

なぜ、カイコの体内に存在するシルクIの構造が、なかなか分からなかったのだろうか。

「私自身、この研究を始めてから解明するまでに20年かかりました」という朝倉教授によれば、

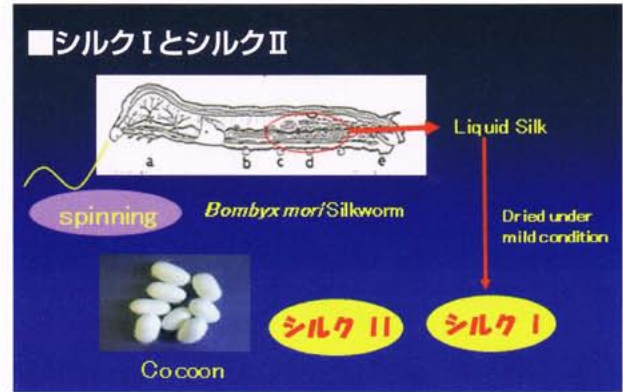
「たとえば、構造解析の王道であったX線解析や電子線解析によって、精度の高い構造情報を得ようとしたとします。それには、繊維化前の絹試料を、引っ張ったり熱をかけたりして、できるだけ絹分子の向きが揃った状態とし、高品質のデータを取ることが必要でした。

そのような操作によって、シルクI構造は簡単にシルクII構造に変化してしまいます。すなわち、何らかの外力が加わると、絹タンパク質は簡単に繊維の状態に変化してしまうのです。これは、絹タンパク質の優れた特徴で、後に再生医療材料として絹を加工する際には極めて有効でしたが、反面、シルクI構造を知るには、外力なしに原子レベルで固体の構造決定が行える分析手法を開発しなければなりませんでした」

## 固体NMRによって可能になった解析

ここで朝倉教授が、絹タンパク質の解析手段として導入に注力したのが“固体NMR(核磁気共鳴)”。NMR装置は、磁場の中で原子核が電磁波と共鳴する現象を利用して、物質の構造や動きを分析する装置だ。試料を溶媒に溶かして行う溶液NMRは、今日、溶液中の

絹タンパク質はカイコ体内の絹糸腺で作られる。体内では水に溶けた状態(シルクI構造)だが、カイコの吐糸行動によって分子の揃った繊維(シルクII構造)に変化。生糸としてマユを作る。



未知物質の構造を決定する上で必要不可欠な装置となっている。ただ、溶液でなければ測定できず、固体状態の物質の構造の研究には全く用いることができない。

一方、未知物質が単結晶になれば、X線解析による物質の構造決定が他の分析法の追従を許さず、最も強力とされている。しかしながら、繊維化前の絹は単結晶とはならず、この手法も適用できない。そこで唯一可能な手段が、固体NMRだったというわけだ。

「ところが20年前には、予算上の制約から固体NMRを設置することはできませんでした。しかし幸いにも、研究室のテーマである『絹タンパク質の構造と物性の解明』が、農水省の外郭団体である生研機構の5年間の提案公募型大型プロジェクトに選ばれました。これによって研究費のサポートが得られ、固体NMRを購入でき、絹の構造研究を徹底的に行うことができるようになったのです。その後、海外のNMR研究者を含む多くの研究者と活発に共同研究を行ってきました」

朝倉教授は、NMRの専門家として物質の構造研究を続けている中で、カイコによる絹作りを直接、溶液NMRを用いて観察したいという夢を持っていた。実際、今から30年ほど前、農工大に来て初めて行ったNMR実験は、絹を吐く直前の生きたカイコを、そのまま(液体)NMR管に入れて、体内での絹合成の様子を直接、生きたままで研究することであった。

その延長線上で、より強力な構造解析力を持つ固体NMRを手にし、みずから解析方法開発に取り組んだ結果として“シルクI解明”に至ったことになる。こうして解明してきたシルクI構造のポイント、つまり繊維化前の絹構造の最大特徴は、“分子内水素結合”と“分子間水素結合”が交互に形成されていることだっ