

研究紹介

Holy Grail をさがして

～研究者にとっての聖杯～

東京農工大学・工学研究院・生命機能科学部門

川野 竜司

rjkawano@cc.tuat.ac.jp



1. はじめに

鳥取大学の松浦先生からこの原稿の依頼をメールで頂いた時に、「ふざけた感じで読み物的な文章をお願いします。」とあった。なるほど、ふざけた感じであれば私の大得意分野だ。私に原稿の依頼が来たのも納得である。お盆休みを使って、この原稿を一気に書き上げた。ふと気になってもう一度依頼メールをよく見てみると、そこには「ふざけた感じ」ではなく「くださった感じ」と書いてあった。やってしまった。私はよくこのような勘違いをする。しかしまあ書き終えた原稿を読んでみると、ギリギリ「くださった感じ」で納得していただけたような仕上がりである。素晴らしい研究の紹介は、この文章の前後に掲載されている先生方に譲るとして、私の研究紹介は、どうしても暇を持て余している、または研究に疲れて頭を緩めたい、という方だけに広い心で読んで頂き、少しでも楽しんでいただければ幸いである。

2. 序章～聖杯伝説～

博士課程2年生の時、当時私が所属していた研究室（横浜国大渡邊正義研）の助手であったT岡先生（現名古屋大学）とボストンで開催された国際学会に参加した。二人で参加し、ホテルの部屋も同じということで、長い時間様々な話ができた。その中でボストンという町の持つ雰囲気こそがそうさせたのか、T岡先生と当時から研究者を志していた私で「研究者にとって重要なことは？また我々はなぜ研究者になるのか？そもそも研究者とはどのような存在なのか？」という話をした。その中でT岡先生が語った「研究者はHoly Grail (図1) を持たないかん。一生の研究を通して自分だけの聖杯を見つけるべきや。」という言葉聞いて、根が素直な私は「研究者はHoly Grailを持つべし！」と強く心に誓った。Holy Grailはキリスト教における聖遺物であり、中世の騎士達が失われた聖杯を見つける旅をする物語がキリスト教における一種の普遍的テーマとなっている。自分も一人前の研究者になり、ニュートンでいえばリンゴ、アインシュタインでいえば相対性理論、山中先生でいえばiPS細胞のようなものを自分でも見つけよう、と心に誓ったD2の冬であった。



図1 Holy Grail (聖杯)。
Wikipedia より引用。

3. モルモン教の約束の地：ソルトレイクシティ

2005年無事博士号を取得し、いよいよ私のHoly Grailを探す旅が始まった。ドラゴンクエストで言えば、はじめの街を出たところだろうか。博士課程在学時にはイオン液体中でのイオン輸送を電気化学的に調べる研究を行っていた。水分子の移動度は水の状態よりも氷になったときの方が速い。これは水分子のGrotthuss機構（ホッピング）によるものである。研究を進めるうちにイオン液体中でヨウ化物イオンがこのGrotthuss機構で移動していることを発見し、またその時の物理的な拡散係数とホッピングによる拡散係数をそれぞれ独立に決定できた¹。この発見をベースにヨウ素イオンを電荷輸送体とする色素増感太陽電池の電解質部分を固体化し、高速のイオン電導を利用した高性能な太陽電池を作ることができた（図2）²。この結果はこれまで知られていなかった新しい発見で、もしかしたらこれが自分の聖杯か？とも思い卒業後しばらくこの研究を続けてみた。しかし、どうも研究の方向性が実用化に向かいはじめ、この横浜の地に聖杯はないと確信した。



図2 固体太陽電池。日経サイエンスでも紹介された。

聖杯といえばキリスト教的概念の産物であり、これはもしかしたら日本にはなく海外にあるのではと考え留学することに決めた。イオン液体中での高速電荷輸送のメカニズムを明らかにすることはできたが、実際に太陽電池内ではナノ粒子酸化物でできた光電極内のナノ空間をイオンが移動する。この極小空間でのイオンの輸送の様相に関して全くわかっていなかった。そこでユタ大学にナノ空間内での物質輸送を研究しているHenry White先生がおり、そこに留学することにした。

ユタ大学はユタ州の州都、ソルトレイクシティにあり、ソルトレイクはモルモン教の総本山である。モルモン教を開いたジョセフ・スミスは19世紀末にアメリカのニューヨーク州で聖書（モルモン書）を見つけたようである。この話を聞いて、私もユタ大学で自分の聖杯を見つけることができるのではないかと期待した。White研では、ナノ空間内での物質輸送を詳細に検討するため、平面脂質二分子膜中に形成したチャンネル膜タンパク質（ナノポア）を用いた。この1 nm程度の空間を有すナノポアを分子が通過し、パッチクランプアンプでイオン電流を計測することで、その通過の様子を一分子レベルで計測する方法（ナノポア計測）、つまり電氣的な一分子計測である。標的はポリアニオンであるDNAで、一本鎖DNAがmsでナノポアを通過する様子を精密に観測することで、その拡散係数や³、溶液粘性の効果⁴を見積もっていた（図3）。ユタ大学で3年近く過ごし、ナノポア計測が自分のHoly Grailかもという予感を持ちつつ帰国の途についていた。

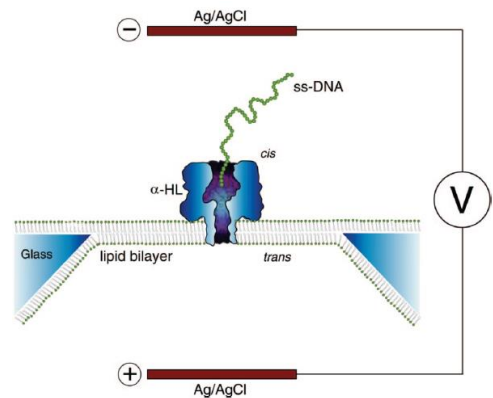


図3 ナノポア計測。脂質二分子膜中にナノポアタンパクを再構成し、一分子のDNAが通過するところを電氣的に観測できる。

4. MEMSというメソッドと機械工学の概念によるレベルアップ

2009年東大の竹内昌治先生のグループの一つである神奈川科学技術アカデミー（現神奈川産総

研)に加えていただいた。竹内研ではMEMSという半導体微細加工技術を基盤とした生体材料とマイクロデバイスの融合研究を行っていた。私は帰国してもナノポア計測を続けたかったので、脂質二分子膜をマイクロデバイス中で作製していた竹内研に加わる事ができたのは幸運であった。また当時の竹内研では真の分野横断人材が集まっており、物理、化学、機械工学、医学、分子生物学など同年代の研究者といつても議論ができる環境がとても刺激的だった。

ここではナノポア計測に用いる脂質二分子膜を大量にかつ安定に再現よく作るために、マイクロ加工、マイクロ流体技術を学びそれを駆使してハイスループットの平面膜システム(図4)を作ることができた^{5,7}。これによりナノポア計測だけではなく、その他の膜タンパク質計測にも応用でき研究の幅が広がった。またボトムアップとトップダウンの融合というような機械工学の考え方や、生物物理や分子生物学、情報工学といった他分野の研究を肌で感じる事ができた。竹内研で4年と少しを過ごし、かなりのレベルアップを実感しP8(我々の言い方でポスドク8年生のこと)となった私はいよいよ独立すべく動き出した。

私事ながら私の妻は文芸翻訳家である。私が独立先を探している時、妻が「武蔵野には昔から文豪が住んでおり、我々も武蔵野の地に居を構えるべきだし、また武蔵野にある東京農工大はあなたにぴったりの大学だと感じている」と託宣を下した。基本的に私は妻の言うことは100%尊重すると決めて生きており、ちょうどテニユアトラックの公募が出ていた東京農工大学に急いで応募した。妻の予言?通り書類と面接が2回ある結構ハードな選考であったが、あれよあれよと言う間に採択をいただくことができた。

5. 約束の地：武蔵野、東京農工大

2014年、研究者として十分なレベルと装備を身につけ、いよいよ独立研究者として本格的なHoly Grailを探す旅の最終地にたどり着いた。テニユアトラックながら自分の研究室である。何をテーマにしても良い。どんな突飛なアイデアにでもトライすることはできる。まずはこれまでの研究をベースに研究テーマを立ち上げ、現在次第にその幅を広げつつある。そのいくつかについてごく簡単に紹介する。

- ① **ナノポアを検出器としたDNAコンピューティング**：自律診断治療を目指してDNA分子による演算の出力分子をナノポア計測で検出することにより、高速にかつ分子情報を電子情報として取り出すことができる。最近では腫瘍細胞から分泌されるmicroRNAをDNA演算によりパターン認識し、診断治療に応用展開を目指している^{8,9}。
- ② **人工膜輸送体**：制御可能な膜ゲート機構の構築：分子ロボット開発を目指して分子機械をアセンブルし、分子ロボットを作る研究が面白い。分子ロボットの駆体となる脂質膜中に情報や分子のやりとりを制御可能な人工のゲート(人工の膜タンパク質)を作っている。1)との組み合わせで自律的に動作可能な分子ロボットができると期待している¹⁰。

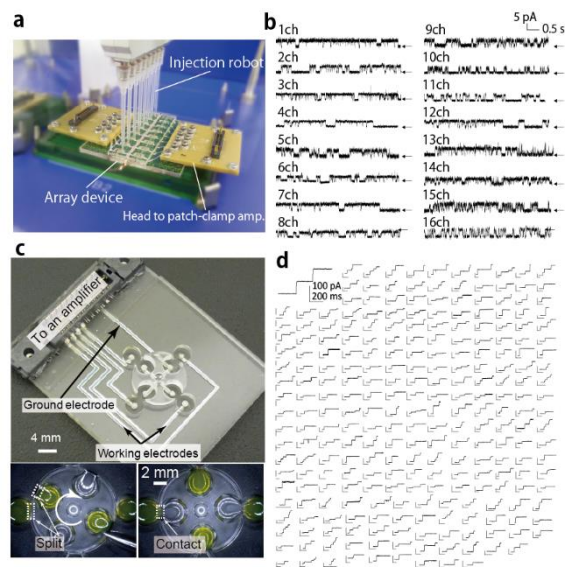


図4 a),c)ハイスループット平面脂質膜デバイス。b)ヒトのK⁺チャネルの計測。d) ナノポアの大量計測。

③ **ナノ空間内での物性観測**：ナノポアの内部はおよそ20 yL (ヨクトリットル) という制限された空間であり、これを再現よく単一に作ることができる。このナノポア内にヘアピンDNAを挿入し、その空間中でのDNA分子の運動を観測することで、ナノ空間中の物性を評価する。現在ナノ空間内での粘性やホフマイスター効果について検討中である。

④ **生物進化に伴う膜ペプチドの進化**：脂質膜にチャンネルを形成し抗菌活性を発現する膜ペプチドは、様々な生物種に保存されている。生物系統樹の根元から先までの生物種、ホヤ・昆虫・魚・カエル・サル・ヒトの持つ抗菌ペプチドの構造と活性が、生物進化に伴ってどのように変化したのかについて調べている。

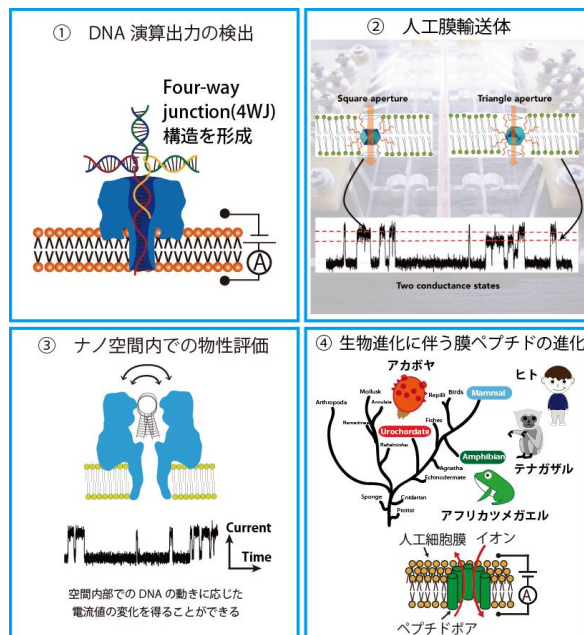


図5 最近の研究例。

ナノポア計測以外にも人工の細胞膜（脂質二分子膜）を大量に作って計測可能なシステムを基盤とし、人工の膜輸送体や膜ペプチドの進化など新しいテーマを進めている。

自分で考えたテーマを優秀な学生と一緒に自由に進めていけるので楽しくてしょうがない。一方でHoly Grailのほうは未だ暗中模索と行った状態に戻ってしまった。四十にして惑わずという言葉もあるが、独立して自由に研究する中ではじめて自分の聖杯が見えてくるのではないかと最近では感じている。

6. さいごに

2005年に博士号を取得し、プロの研究者としてHoly Grailを追い求めて早12年。独立してますます自分の研究の中心となるべき聖杯についてその姿が朧気になってきている。妻からは昨年4年間の比較的長期の予算が取れたときに、この4年はあまりお金に振り回されず自分の研究者としての地歩を固めよと言われたが、東に受託研究があれば行って申請し、西に研究分担者の口があれば喜んで参加するといったような状態である。定年までの25年を考えると、あまりうかうかとはしてられないが、これからはしばらくは聖杯を捜す旅が続きそうだ。

参考文献

- 1 Kawano, R. & Watanabe, M. Equilibrium potentials and charge transport of an I^-/I_3^- redox couple in an ionic liquid. *Chem. Commun.*, 330-331, (2003).
- 2 Kawano, R., Matsui, H., Matsuyama, C., Sato, A., Susan, M., Tanabe, N. & Watanabe, M. High performance dye-sensitized solar cells using ionic liquids as their electrolytes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A-Chemistry* **164**, 87-92, (2004).
- 3 Lathrop, D., Ervin, E., Barrall, G., Keehan, M., Kawano, R., Krupka, M., White, H. & Hibbs, A. Monitoring the Escape of DNA from a Nanopore Using an Alternating Current Signal. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 1878-1885, (2010).

- 4 Kawano, R., Schibel, A., Cauley, C. & White, H. Controlling the Translocation of Single-Stranded DNA through alpha-Hemolysin Ion Channels Using Viscosity. *Langmuir* **25**, 1233-1237, (2009).
- 5 Kawano, R., Tsuji, Y., Sato, K., Osaki, T., Kamiya, K., Hirano, M., Ide, T., Miki, N. & Takeuchi, S. Automated Parallel Recordings of Topologically Identified Single Ion Channels. *Sci. Rep.* **3**, 1995, (2013).
- 6 Kawano, R., Osaki, T., Sasaki, H., Takinoue, M., Yoshizawa, S. & Takeuchi, S. Rapid Detection of a Cocaine-Binding Aptamer Using Biological Nanopores on a Chip. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 8474-8477, (2011).
- 7 Kamiya, K., Kawano, R., Osaki, T., Akiyoshi, K. & Takeuchi, S. Cell-sized asymmetric lipid vesicles facilitate the investigation of asymmetric membranes. *Nat. Chem.* **8**, 881-889, (2016).
- 8 Hiratani, M., Ohara, M. & Kawano, R. Amplification and Quantification of an Antisense Oligonucleotide from Target microRNA Using Programmable DNA and a Biological Nanopore. *Anal. Chem.* **89**, 2312-2317, (2017).
- 9 Ohara, M., Takinoue, M. & Kawano, R. Nanopore Logic Operation with DNA to RNA Transcription in a Droplet System. *ACS Synth. Biol.*, (2017).
- 10 Kawano, R., Horike, N., Hijikata, Y., Kondo, M., Carne-Sanchez, A., Larpent, P., Ikemura, S., Osaki, T., Kamiya, K., Kitagawa, S., Takeuchi, S. & Furukawa, S. Metal-Organic Cuboctahedra for Synthetic Ion Channels with Multiple Conductance States. *Chem* **2**, 393-403, (2017).