



## 近況報告



## 平田 文男

(公益財団法人豊田理化学研究所 常勤フェロー)

ひらた・ふみお／平日は長久手（豊田理研）で研究、週末は大津の自宅で過ごすという生活を繰り返しています。趣味のテニスは週末2日やっていますが、スキーは少し回数が減りました（立命館時代は「琵琶湖バレー」のシーズンチケットで楽しんでいたのですが……）。海外出張は分子研時代に比べると減りましたが、それでも、年3～4回程度は国際会議に参加しています。現在、最も集中して取り組んでいるのは本の執筆です。“Exploring Life Phenomena with Statistical Mechanics of Molecular Liquids（仮題）”という本をCRCから出版することになっています。

ポーランド Krakówにて

2012年に分子研を「卒業」後、立命館大学の客員教授を経て、2016年から豊田理研でフェローとして細々と研究をつづけています。豊田理研で私に課せられたミッションは「自分の研究の集大成」ということで、一切の雑用から解放され、長い研究人生の中で最も楽しい研究生活を送らせていただいています。こう言うと「左うちわ」で研究していると誤解されそうですが、決して、そういうわけではありません。研究所の基本的ポリシーは「フェロー自身が頭や手足を動かして研究する」ということなので、フェローは分子研と違って「学生」、「助教」、「ポストドク」などの研究スタッフをもっていません。しかし、幸い私の場合、研究分野が「理論」なので、そういう研究条件にマッチするよう研究課題を設定しました。

私は豊田理研で「水溶液中の蛋白質の構造揺らぎを制御する統計力学理論の構築」というテーマで研究を行っています。この課題を設定した理由は二つあります。ひとつは「蛋白質の構造揺らぎ」は私が分子研在職中に新学術領域「揺らぎと機能」（代表：寺嶋正

秀）の中で取り組んだ課題であり、未だ、最終的に決着をつけていない問題だったこと。もうひとつの理由は、立命館時代に本格的に取り組み始めた「知的創薬」あるいは「計算機支援創薬（CADD）」にとって、このテーマは不可欠の理論的要素になっていることです。蛋白質の機能発現にとって、その「構造揺らぎ」は本質的意義をもっています。そして、生物はその構造揺らぎを「制御」する様々な仕組みをもっています。「アミノ酸置換（変異）」や「溶液環境」などはその代表的な例ですが、蛋白質の機能発現を促進したり、逆に、阻害するのが薬剤の役割だとすれば、その構造揺らぎを「制御」することは創薬にとって不可欠の課題になります。それが物理化学に不似合いな「制御」という単語を研究課題に挿入した理由です。

私は分子研在職中に研究室の仲間と共に「3D-RISM理論」を開発し、その理論に基づいて、蛋白質の活性部位への水分子、イオン、その他の小分子（例：アスピリン）の結合（分子認識）を記述する理論を開発しました。この理論

はその後大きな発展を遂げ、酵素反応やイオンチャネルなど蛋白質の機能に関わる様々な分子過程を解明することに成功しただけでなく、いわゆる「知的創薬」にも応用され、生産現場でのひとつの解析ツールとして実用化が期待されています。ただ、この理論は分子認識のいわば「平衡論」、すなわち「自由エネルギー」など熱力学量の「平均値」を記述するものであり、平均値からの偏差（揺らぎ）を求めることはできません。蛋白質の構造はその平均構造の周りで揺らいでおり、リガンドの結合親和力（自由エネルギー）は様々な揺らいだ構造に関する平均値でなければなりません。例えば、酵素の活性部位の入り口（mouth）が閉じていれば、リガンドは活性部位に入り込むことができません。また、蛋白質の構造揺らぎには蛋白質内外の水分子の密度揺らぎが大きく関わっています。例えば、活性部位の入り口が開いてリガンドが入り込むためには、活性部位内部の水分子が排出されなければならぬ。私が研究人生の「集大成」として取り組んでいるのはこうした問題です。

この問題を解決するためには不可逆過程の統計力学が必要ですが、私は我が国の偉大な物理学者が生んだ二つの理論、「一般化ランジェヴァン理論」(森肇)および「線形応答理論」(久保亮五)、を3D-RISM理論と組み合わせるというアイデアを分子研時代に思いつきました。そして、立命館において蛋白質の構造ダイナミクスと水のダイナミクスを連立して解く一般化ランジェヴァン方程式を導出しました。この理論から蛋白質のダイナミクスに関して得られた主な結論は、蛋白質の構造揺らぎ(平均構造からのずれ)が「線形」だということです。すなわち、蛋白質の構造が平衡構造から歪んだ場合、その歪みに比例する復元力が働く。これは通常の弾性体の場合の「フックの法則」に対応しますが、フックの法則と異なり、その「力の定数」は力学的ポテンシャルエネルギーの2階微分ではなく、溶媒和自由エネルギーを含む「熱力学的ポテンシャル(自由エネルギー)」の2階微分になります。さらに、「揺らぎ」が線形であるということは、同時に、その自由エネルギー曲面が二次形式であること、また、構造揺らぎの分布が「ガウス分布」であることを意味します。これは従来の弾性の概念(エネルギー弾性、エントロピー弾性)にはなかった新しい概念なので、「溶媒に誘起された弾性」あるいは「自由エネルギー弾性」と名付けました。蛋白質構造揺らぎの「線形性」は蛋白質の機能発現にとって本質的な意義をもっています。例えば、酵素反応の場合、反応の過程で蛋白質の構造は大きな変形を受けますが、反応の終了とともに元の構造を回復し、次の反応サイクルに備えます。これは構造揺らぎが「線形」であるからこそ可能なのです。蛋白質の構造揺らぎの線形性は、圧力、温度、変成剤濃度な

どの変化(摂動)に対する蛋白質の構造応答に対して線形応答理論が有効であることを意味します。私は立命館時代に小さな熱力学的摂動に対する蛋白質の構造応答を記述する理論を発表しました。現在、豊田理研で行っている研究はこれらの研究成果を前提にしています。

豊田理研に赴任後、私はその理論を「解析接続」の方法によって「非線形領域」に拡張し、蛋白質の「フォールディング機構」に関する新しい概念を発表しました。その概念は蛋白質のフォールディングを1個の分子の構造変化ではなく、蛋白質の構造「分布」の変化として捉えます。私の理論では蛋白質の構造分布はガウス分布ですから、その変化はガウス分布の一次モーメント(平均構造)および二次モーメント(分散)の変化として捉えることができます。すなわち、熱力学条件を天然条件にもっていくことにより、その蛋白質の構造分布が非天然構造を中心にする分布から天然構造を中心にする分布に変化する過程として捉えるわけです。蛋白質のフォールディングに関してはアンフィンセンのドグマと呼ばれる仮説がよく知られています。「蛋白質はアミノ酸配列(一次構造)を与えると適当な熱力条件下で自発的に天然構造(立体構造)に巻戻る」という仮説で、アンフィンセンはこの仮説を実験的に証明し、ノーベル賞を授賞しました。しかし、この仮説に対して、レヴィンサールはポリペプチドの骨格二面角の自由度に関する「思考実験」を通じて、次のようなパラドックスを唱えました。「一個の蛋白質の折り畳みには天文学的な時間が必要である。一方、実際の蛋白質の折り畳みは数ミリ秒から長いものでも1日程度で終了する。何故？」レヴィンサールはこのパラドックスに

対する解として、いわゆる「折り畳み経路」というアイデアを導入しました。現在、多くの実験解析はこのアイデアに基づいて行われています。一方、私が提案している「蛋白質の構造変化をその分布の変化として捉える」概念には、レヴィンサールのパラドックスは当てはまりません。なぜなら、構造空間上で近隣にある二つの構造間の分布の変化には数個の二面角の変化で十分であり、天文学的な時間は必要ないからです。現在、この概念の正しさを証明するため、立命館大学の杉田助教と共に数値解析法の開発に取り組んでいます。

昨年亡くなられた茅先生は分子研所長時代、常々、「研究者の最も重要な貢献は新しい概念を創出することである」と力説されていました。この訓話の中では「遺言」になってしまいましたが、ここで述べた二つの概念が先生の「遺言」に少しでも応えるものであることを期待して、私の「近況報告」に代えます。



## 分子研からいただいたもの

## 酒井 誠

(岡山理科大学理学部化学科 教授)

さかい・まこと / 1997年早稲田大学理工学部助手、1998年岡崎国立共同研究機構分子科学研究所助手、2003年東京工業大学資源化学研究所助手、2006年同助教授、2007年同准教授を経て2016年より現職。専門は超高速振動分光、赤外顕微分光。博士(理学)。

岡本先生から執筆の依頼を受けて振り返ってみると、早いもので、分子研を去ってからもう15年が経過していました。もう全く記憶に無いと言い過ぎですが、結構なことを忘れてる気がするので、昔のデータや写真を見直してこの原稿を書いています。

分子研の藤井正明研究室に着任したのは記録の上では、1998年11月。そうでした、博士号を1999年2月に取得するため、頻りに東京・岡崎間を行き来していたのを思い出しました。1999年4月より本格的に分子研に腰をおろして研究を始め、それからは、気相分子クラスターの構造と反応ダイナミクスおよび新規計測法の開発について、がむしゃらに実験し、うまくいっては祝杯を上げ、失敗しては景気付けに乾杯する毎日だったと「記録」されています。2000年からはレーザーセンターのピコ秒レーザーシステムを利用して本格的な装置開発を行い、世界で有数の気相分光用ピコ秒時間分解赤外分光装置の開発に成功しました(この時、装置開発に多大な援助をいただきました、レーザーセンターの山中孝弥さん、上田正さんにはこの場を借りてお礼申し上げます)。その成果もあり、2003年5月に、藤井先生の東工大転出に伴い、同じく東工大へ開発したピコ秒装置とともに異動しました。という訳で、分子研に在籍していたのは4年半になります。短い期間ではありましたが、世界に対抗

して最先端の研究をする意義を肌で感じさせていただいたこと、研究するには人と人との繋がりが大切なことなど、研究面において重要なことを教えていただきました。また、研究室を無から立ち上げる方法を学んだことは、東工大から現所属に異動後の研究室立ち上げにも生かされており、本当に色々なことを教えていただきました。

東工大へ異動後は、移設したピコ秒装置を使って、溶液・気相・その両方・顕微鏡観察下と対象とする分子の周囲の環境は変化させてきたものの、ピコ秒時間分解赤外分光に根ざした研究を一貫して行ってきました。そして、ピコ秒赤外分光の極限計測ともいえる赤外超解像顕微鏡法の開発と生体試料への応用研究を経て、2016年4月より岡山理科大学にてお世話になっております。岡山理科大学は現在では例の件で知らぬ人がいない程、全国的に有名になっていますが、私の採用の際には全く忖度がなかったようで、入ってみれば周りは知らない先生ばかりでした。そんな中、分子研に同時期に所属していた山本薫さん(現・岡山理科大学准教授)を見つけた時はハグをして再会を喜び合ったものです。

さて、ようやく近況報告ですが、上述の通り、2016年4月より岡山理科大学理学部化学科で

お世話になっています。岡山理大へ異動後はすみやかに装置の移設を行いたかったのですが、予算および実験室スペースの都合上、2年がかりでの装置の移設を余儀なくされました。それでも、分子研から運び出した大型定盤(3600×1500×400 mm)もなんとか、岡山理大へ運び「入れる」ことができました。一方で、この期間中に、助教を1名採用する幸運にも恵まれて、装置の立ち上げに関しては、迅速に行うことができ、翌2018年より、岡山理科大学で本格的な実験を再開することができました。

実は、分子研から東工大へ異動するときに移設した装置が現在の岡山理科大学での研究にも現役で使われています。中でも最古のものが、スペクトラフィジックス社のフェムト秒チタンサファイアレーザー(Tsunami)で、なん



写真1 手前のレーザーがチタンサファイアレーザー「Tsunami」。

と、1992年に購入されたものです。私が分子研時代に使い始めたのがちょうど2000年からで、当時でも既に入ってから8年が過ぎており、誰も使わなくなってレーザーセンターに眠っていました。これを、レーザーセンター・山中孝弥さんが「鼎」3号に寄稿した「最新の超短パルスレーザー」を読みながら、復活させたのがとても懐かしい「記憶」です。ちなみに、このレーザーはフェムト秒チタンサファイアレーザーとしては分子研1号機ではないでしょうか？「鼎」の原稿を改めて読み直してみると、富宅喜代一助教授（当時）、美齊津文典助手（当時）のお名前が協力者として登場しますので、知る人ぞ知る文化遺産級の大変貴重なレーザーではないかと思えます。しかも、東工大異動後のこれまでの私の全ての研究に関わるハードワークをこなした上に、未だに年下の学生達を相手に毎日元気に活躍しています（写真1参照）。この先、私が定年を迎えた後も、助教さんに引き継ぎ、実働「半世紀」まで頑張ってくれるのではないかと楽しみにしています。ちなみに、同じく東工大へ移設し

た再生増幅器（スペクトラフィジック社：TSA-10）ですが、こちらも東工大藤井研にて現役で活躍中です。というわけで冒頭のタイトルとなりました。

最後に、現在の研究室ですが、私立大学ですがそんなに規模は大きくなく、助教1名、学生6名（写真2参照）でと共々日々研究に励み、うまくいっては祝杯を上げ、失敗しては景気付けに乾杯する毎日です（あれ？分子研の時とやっていることは全く変わっていないですね……）。注力している研究テーマは、東工大時から継続中の「赤外超解像顕微鏡

による生体試料観察」と「水溶液中における蛍光タンパク質発色団部位の赤外スペクトル測定」で、特に後者は、いままですら測定不可能であった水溶液中で濃度の希薄な溶質分子の赤外スペクトルの測定法開発からスタートし、蛍光タンパク質に適用することで、発色団部位のみの赤外スペクトル測定を高感度検出しようというもので、思いの外、順調に進んでいます。近々、学会等できちんと報告できると思います。そのときは、分子研ならではの密度の濃い議論をよろしく願いいたします。



写真2 研究室の集合写真。真ん中が筆者。



## 岡崎と名古屋にて



### 槇 互介

（名古屋大学大学院理学研究科物理学教室 准教授）

まさ・こうすけ / 1999年 東京大学大学院理学系研究科博士課程（後期課程）物理学専攻修了、博士（理学）学位取得。1999-2001年 工業技術院・生命工学工業技術研究所／産業技術総合研究所・博士研究員。2001-2003年 フォックスステイス癌センター・博士研究員。2003-2007年 東京大学大学院理学系研究科・助手（桑島研究室）。2007年 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター・助教（桑島グループ）。2007年-現在 名古屋大学大学院理学研究科・准教授。

東岡崎駅前からはじまる坂を上りきり、岡崎カンファレンスセンターを横目にさらにあゆみを進めると、周囲の

家々や三島小学校、岡崎高校よりも遠目ながらそれと分かるレンガ色の建物たち—当時の岡崎統合バイオサイエン

スセンターが目に入ります。わたしが所属していた桑島グループは、この山手キャンパス二号館四階にありました。

本郷から岡崎に桑島研究室が引っ越し際に、この四階の「これから研究室になるはずの『広場』」を目の当たりにして、まずその広さに驚かされました。仕切りがほとんどないグレーの床を見渡すと、サッカーができるのではないかとすら思ったことが印象に残っています。引っ越しの第一歩が、研究室のデザインをさらから始めることだったのはよい意味で予想外であり、研究室立ち上げの手伝いをさせていただけたことは大変よい経験でした。このときの研究所スタッフのみなさまのご対応がまた素晴らしく、必要なこと・行うべきことを丁寧に教えて下さるのみならず、研究環境を最良のものとするようご尽力下さいました。桑島先生が岡崎に異動されたあと、わたしは桑島グループの助教として採用していただき、この素晴らしい環境で実験・研究を行う機会を得ることができました。わたし自身は、その後しばらくして名古屋大学の物理学教室に准教授として採用していただき、名古屋で研究室を立ち上げました。そのようなわけで、わたしが岡崎で過ごした期間は短いのですが、それでも桑島グループの研究室立ち上げと在職期間中の経験は大変貴重なものでした。また、この間桑島先生をはじめ、研究室や研究所のみなさまに大変お世話になりました。

「お世話になりました」と過去形で書いたのですが、名古屋大学に着任してからも、分子研のお世話になっております。着任してみますと、物理学教室の研究室に岡崎・分子研OBがいらっしやるのが分かりました。もう少し広く見渡すと、名古屋大学と岡崎・分子研との間の人事交流が盛んであることが追々分かってきました。わたしは、お世辞にも長い間岡崎でお世話になったわけではないのですが、まわりに岡

崎・分子研OBの方々がいらっしやることで、心強く感じます。わたし自身につきましても、桑島先生のご配慮で、分子研共同利用研究・協力研究を利用させていただいたり、ご退職の折に装置を譲っていただいたりしました。このように、名古屋に来てからも、分子研には物心両面からお世話になってばかりです。

名古屋大学の物理学教室は、25以上の研究室、教員数約100名を擁する大所帯で、分野は素粒子、宇宙、物性、生物と多岐にわたります。一方で、幅広い研究対象の背景として、物理学という共通の考え方があります。共通の言葉があることで、専門外の分野から研究のアイデアを得ることができるという利点もあろうかと思えます。さて、わたしの研究分野は生物物理学です。名古屋大学の物理学教室は、日本における生物物理学の発祥地として知られており、わたしが着任した当時四つ（現在は五つ）の生物物理学の研究室がありました。多くの生物物理学の研究室があるばかりでなく、研究室間の風通しもよいように感じます。名古屋大学に着任して以来、研究室のスタッフ、大学院生と卒業研究の学生と共に、のびのびと研究させていただいております。

わたしは、生物物理の中でも蛋白質の構造形成（フォールディング）機構を専門分野の一つとしております。フォールディングの実験的研究においては、試料調製や測定のための装置が欠かせません。このような装置は、前任および当時の生物物理学の研究室のみなさまのご配慮により、わたしが着任したときにすぐに使用できるようにして下さいました。着任時の四年生がすぐに卒業研究に取りかかることができ、このうちのひとりとは学位を取得し、

現在は米国にて博士研究員として研究にいそしんでおります。この学生との仕事のひとつとして、pHによる蛋白質のフォールディングモデルを構築したのですが、できあがったモデルをながめてみますと系のハミルトニアンがIsing-likeとなっていました。モデル構築の考え方のもとに、物理学の見方があったのかと思いました。また、遺伝子実験施設の石浦正寛先生とのご縁で、近年は蘭色細菌の時計蛋白質の機能発現機構の研究をはじめることができました。研究を立ち上げるときには、石浦グループのみなさまがあつく手ほどきをして下さいました。蛋白質機能の研究をはじめることができたのは、石浦先生の多大なるご厚意に加えて、分子研・統合バイオで、分子を基軸に据えたものの捉え方を経験したからかと思えます。

このように振り返ってみますと、分子研、名古屋大学とお世話になってばかりです。また、物理学教室の客員制度によって共同研究のご縁をたまわった研究者のみなさまにも大変お世話になっております。お世話になった、また今もお世話になっているみなさまにこころより感謝申し上げます。今後ともたまわったご支援を研究成果としてかたちにしていきたいと思えます。最後になってしまいましたが、分子科学における世界の中心をなす研究所として、分子研のますますの発展を願っております。