



分子研で始めたこと



上野 隆史

(東京工業大学 教授)

うえの・たかふみ / 1998年大阪大学 大学院博士後期課程修了、博士(理学)、三菱化学株式会社、分子科学研究所、名古屋大学物質科学国際研究センター、京都大学WPI物質—細胞統合システム拠点を経て2012年より現職。

〔専門〕生物無機化学、タンパク質工学

〔研究室HP〕 <https://www.ueno.bio.titech.ac.jp/>

私のアカデミックキャリアは、2000年3月に渡辺芳人教授(現 分子科学研究所 所長)の研究室に助手として着任してからスタートしました。企業から転職し、いよいよ自由に研究ができる環境にやってきた!!と浮かれていた私は、当時、渡辺研の助手であった小江誠司先生(現 九州大学教授)が猛烈な勢いで研究を展開しているのを目の当たりにし、度肝を抜かれました。私が着任してから2年余りで渡辺研が分子研から名古屋大学へ引越すのとほぼ同時に大阪大学へ異動されたので一緒に研究できた期間は非常に短いものでしたが、その間に、研究に対する真摯な姿勢とともに、当時の分子研では最大規模だった忘年会や(50-60人だったと思います)、岡崎城での花見の準備を通しての交渉術など、研究以外のこともたくさん教えていただきました。

一方、渡辺先生の名古屋大学への異動は、最初の一年間が分子研とのクロスアポイントだったために、名古屋大学から分子研に常駐する学生が来ることになりました。その一人であった越山友美さん(現 立命館大学准教授)と総研大生の大橋雅卓君(現 豊田中央研究所)と共にヘムタンパク質への金属錯体触媒の導入に成功しました。これで、私の着任時に渡辺先生と約束した「ヘムを使わない新しい人工金属酵素の合成法」を確立す

ることができました。大橋君と二人で進めていた時はタンパク質と金属錯体の複合化には成功していたのですが、収率も悪く触媒活性の評価と分子設計に苦戦していました。そこに越山さんが加わることで一気に触媒反応の最適化を実現できました。

次の目標は、その人工金属酵素の構造を決定することでした。我々の方法は、ミオグロビンからヘムを除去したアポミオグロビンのヘム結合サイトを使って様々な金属錯体を固定化する方法です。ミオグロビンの変異体と金属錯体の最適な組み合わせを評価するためにESI-TOF MSによるスクリーニングをおこなっていました。さらに、ヘムとの競争実験から目的の結合サイトに金属錯体が固定化されている間接的な証拠は得られていました。しかし、分子設計には必ず高分解構造が必要になるだろうということで、人工金属酵素の結晶化検討をスタートしました。同時に、構造生物学的にはミオグロビンはすでに知られた構造であり、タンパク質結晶構造解析の素人である我々にノウハウを提供してくれる共同研究先を探すには大変苦労していました。そのような状況で、渡辺研が名古屋大学に移った後に、越山さんがほぼ独学で見事に結晶化に成功しました。我々からすると、まさに努力の先に迎っていた貴重な“結晶”です。幸運にも

名古屋大学工学部の山根隆先生に興味を持っていただき、その構造を決定することができました。自分たちが合成した複合体の電子密度を初めて見た時の喜びと、感動と、興奮は今でも昨日のこのように思い出されます。一度、精密な構造が明らかになると、結合部位のアミノ酸置換と組み合わせで様々な金属錯体を固定化することができるようになりました。最終的には、タンパク質ケージであるフェリチンの中に有機金属錯体を複合化した有機金属酵素に到達し、その内部でフェニルアセチレンの重合や、カルボニル錯体を内包したフェリチンを細胞内に送り込んでシグナル伝達を制御するなどの細胞制御にも使えるようになりました。

このように、錯体化学と生物無機化学を基盤とする研究では、タンパク質の高分解能構造は分子機能の理解と設計に不可欠です。一方、結晶化から構造決定に至るには膨大な時間と高度な技術が必要とされるものの、一度構造が決定できてしまうと、そのノウハウは不要となります。構造がなくても機能化はできるのに、機能を説明するのに構造は不可欠であり、その構造決定に多くの時間を費やして機能を十分に最適化できないというジレンマを抱えるようになりました。その頃、結晶化技術としてタンパク質結晶がMOFのような格子構造を有するため、架橋反応によって安定化して分解能を向

上させる手法があることを知り、この手法をそのまま人工金属酵素結晶の材料化に使えないかと考えました。最初は、大量のタンパク質結晶を合成するのに苦労しましたが、今では細胞内で自発的に結晶化するタンパク質を基盤とした大量合成にも成功しています。固体状態でタンパク質を機能化する発想は、従来とは全く異なる視点からの材料合成技術となり、迅速構造決定から持続可能材料までその可能性は膨らんでいます。

分子研で過ごした2年間は、学生実

験などの雑務もなく、良い意味で外から隔離され、クレイジーな妄想をたくさんできた時間でした。さらに、ボスの渡辺先生と共に名古屋大学へ異動することによって、その妄想を具現化する機会にも恵まれました。分子研で始めた人工金属酵素の研究が現在のタンパク質結晶エンジニアリングの研究につながるとは当時は全く考えていませんでしたが、分子研では「オリジナルな研究をする」ことと、「一つの場所には長居しない」ということを刷り込ま

れ、当時の私は何の疑いを持つことなくそれらを実行したいと思い、現在の研究に至ることができました。

今まで、自分の好きな研究を進めることができたのは、分子研はじめ、私がお世話になった様々な場所で支えてくれた諸先輩や仲間達、研究室のメンバー、そして一緒についてきてくれた家族のおかげです。この場を借りて感謝したいと思います。



新しい研究施設 (NanoTerasu) を立ち上げる



山根 宏之

(光科学イノベーションセンター／東北大学大学院工学研究科 部長／特任教授)

やまね・ひろゆき／学位取得(博士(理学)、千葉大学)後、学振特別研究員を経て、2008年4月より分子研助教(小杉Gr)、2017年9月より理研(播磨)研究員、2021年6月より現職。専門は放射光で分子性固体・界面を観ることを軸としている。この1年は研究者としてより建設現場の監督としての時間が長い。一緒に仕事を進めてくれる人を探しています。興味のある方はご連絡ください。(yamane (アットマーク) phosic.or.jp)

2022年10月に分子研レターズに近況を書いて欲しいという依頼をいただきました。せっかくの機会なので、今の仕事が形になってから記事を書かせていただきたいと思います、「次々回のレターズまで待つて頂けないでしょうか」とお願いしたところ、ご快諾いただきました。本拙文のタイトルにあるように、私は現在「NanoTerasu (Terraceではない)」と名付けられた3GeV高輝度放射光施設の立ち上げに携わっています。2023年12月7日に現在の仕事の一つの形として世にお披露目できましたので、現在に至るまでの私の今をご紹介しますと思います。

プロフィール欄に書いたように、私の専門は「放射光で分子性固体・界面を観ること」を軸としているつもりです。分

子研時代は固体表面に有機半導体を整列させて電気特性に関連した電子状態をUVSORの放射光を用いて研究していました。絶対にやりたいと思っていた研究が一通り実施でき、次に何をしようか思案していたところ、新しい研究テーマとして接着の研究をSPring-8でやりますか?というお誘いをいただき、理研(SPring-8)に籍を移しました。接着は誰もが利用したことのある現象の一つだと思います。しかし、くつつくのは分かるが詳細な理由は分からない。そのため、接着剤の開発は熟練者の経験と勘で進められているという世界で、学術的に未開拓の分野です。産業界でも接着技術の重要性が高まっており、接着メカニズムの解明に迫るSPring-8での研究は企業との産学連携の枠組みで進めてきました。

紙面の都合で詳細は省略しますがSPring-8での研究も順調に進み、接着界面(接着剤と複合材マトリックスの界面)の化学結合とその分布の可視化に成功して喜んでいたところ^[1]、「次世代放射光施設(当時の呼称)で人を探している。山根さんを推薦したいと思うが考えてみないか。」というお話をいただきました。次世代放射光施設は、官民地域パートナーシップという枠組みで国の基幹施設に民間もコミットするという、おそらく世界でも初めての試みで、東北大学の青葉山新キャンパスで建設が進められています。官の方は量子科学技術研究開発機構が主体で、加速器と3本のビームラインを建設しています。こちらは誰が何をするかわかっていて、今さら手出しは出来ない

なという印象でした。今回ご縁があったのは民・地域の代表機関である現所属です。こちらは基本建屋と7本のビームラインを建設しており、ビームラインとインターロックの整備を中心に力を発揮してほしいとのことでした。

放射光を生業としてきた身からすると、新しい放射光施設の立ち上げは人生で一度あるかないかの機会です。自分の中では仙台に行くことを決めていましたが、仙台に移るにあたり一番悩んだのは家族のことです。長女が受験を控えていましたし、妻も仕事で重要な局面にあったので、単身赴任を基本として妻と相談しました。茨城出身の妻は仙台にとっても惹かれるものの、子供や仕事のこともあり、「お金を稼ぐ大学生の息子が急にできたと思うようにする。行きたいんでしょ？行って来たなら？」と仙台行きに理解を示してくれました。子供とも相談し、とりあえず単身赴任でということでは決まりました。顔を合わせた会話がオンラインで可能な時代なので、何とか日常的なコミュニケーションがとれています。とは言え、子供関連の行事（面談、部活送迎、etc）で妻の負担が増えたという心苦しい点はあります。仙台ー姫路間の移動では、仙台空港と神戸空港の間でSkymarkが運行していて、半年に一度のチケット発売日に予約すれば片

道6000円程度で移動が可能で、お財布にもやさしく往復できています。

2021年6月に現所属に着任し、建設現場を見に行きました。建屋はまだ完成しておらず、様々な重機が行き交っている状態でした（写真a）。このような状態でしたので、放射光ビームラインを構成する各機器や放射線遮蔽ハッチの打ち合わせに参加し、輸送チャンネル光学系と放射線安全・機器保護インターロックについて主体的に準備を進めてきました。輸送チャンネルとインターロックの現地整備が本格化したのは2023年春からです。7本のビームラインを一気に整備する大作業です。ここでは書き切れない様々な問題はあったものの、現時点で真空チャンバーの据付・アライメントはほぼ終了し、その中に組み込むミラー、分光結晶、回折格子のインストールもゴールが見えてきました。その節目として、実験ホールに放射光を初めて導く「ファーストビーム」というイベントを2023年12月7日に催し、多くのメディアに報じていただくことができました（写真b）。ただし、「俺たちの本当の戦いはこれからだ。」です。2024年度の運用開始に向けて、ファーストビームを観測した地点から20～30 m先まで放射光を導くための光学系調整や分析装置の調整を進める必要があります。

それをビームライン7本分です。

ビームライン整備と並行して、将来的なユーザー確保のため、様々な業種の企業の研究所の方々との面談の機会もいただいています。様々な企業と議論をする中で、現象は把握していても、そこに至るメカニズムが不明なケースが多く、基礎的な研究が製品の信頼性や高性能化に直結していることを実感しています。NanoTerasuでの軟X線の新しい活用方法も開発しながら、社会課題の解決に貢献していきたいと考えています。

SPring-8での研究では、私の分子研ポジション（小杉Gr助教）の前任の初井宇記さん（理研）と一緒に進めました。研究での議論はもちろん、企業との付き合い方について多くのご指導をいただきました。今の仕事を進めるうえで重要な経験でした。NanoTerasuの立ち上げには多くの方々のご協力をいただいています。特に、分子研の大先輩の大橋治彦さん（高輝度光科学研究センター）のご指導・ご協力なしにはビームライン設計を進めることができませんでした。今後、分子研出身の山根がいてくれて助かった！と言っていただけよう精進していきたいと思います。NanoTerasuでお待ちしています。

[1] https://www.riken.jp/press/2022/20221012_2/





分子研と人の繋がり、広がり



嘉治 寿彦

(東京農工大学大学院工学研究院先端物理工学部門 准教授)

かじ・としひこ / 2007年3月 東京大学大学院理学系研究科 化学専攻 博士課程 修了、同年4月 東北大学金属材料研究所 産学官連携研究員、2008年9月 自然科学研究機構分子科学研究所 助教、2014年12月より現職(現職当初はテニュアトラック、2019年12月テニュア取得)

「分子研出身者の今」というコーナーですが、思い出話も書いて良さそうですので、私も思い出話多めで書かせていただきます。この原稿をご依頼いただいた頃、ちょうど分子研レターズ88号が手元に届き、これまでお世話になった様々な方々の近況を懐かしく読ませていただいたところでした。私が分子研で助教をさせていただいた研究室のPIである平本昌宏先生と、私の次に平本研の助教をされていた伊澤誠一郎先生の「分子研を去るにあたり」が掲載されており、その頃所長をされていた中村宏樹元所長の瑞宝中綬章のご受章の記事もありました。ページをめくっていくと、「新人自己紹介」に鈴木光一さんを見つけて驚いたり、さらにめくっていくと、「共同利用ハイライト」には佐々木岳彦先生。佐々木先生の研究室は、私が博士課程の学生で所属した齊木幸一朗先生の研究室と隣同士で、毎週一緒にミーティングしていました。他にも懐かしいお顔やお名前をたくさん、この号やそれまでの号でお見掛けしました。

私は分子研には、2008年9月から6年3ヵ月の間お世話になりました。思い返すとその間、平本先生をはじめ、分子研の方々、今は他所で活躍されているの方々、本当に多くの方々にお世話になりました。改めて深く御礼申し上げます。分子研を去る際には、決定か

ら1か月と少しで異動したため多くの方にご挨拶できなかったのが当時は心残りでしたが、その後の共同利用の際や他所でお会いできた方も多く、人の繋がり、分子研からの人の広がりというものを改めて感じた次第です。2023年3月の平本先生退職記念の会にも発起人の一人として加わらせていただき、多くの方々とお祝いをできたことは幸いです。

岡崎では公私ともに様々なことがありました。分子研に赴任したのは大雨の直後で、本当に引っ越せるのか東北大の人達から心配されたのを覚えています。大雨以外は、分子研には大学の同期の長坂将成先生がいて、学部生の時に学生実験でお世話になった横山利彦先生もいらっしやることから不安は少なかったように思います。私は最初は宿舎で一人暮らしでしたが、その分研究時間はふんだんにあり、また、山手のハッピーアワーやUVSORの飲み会、様々な交流会に誘っていただき、研究所内外で多くの方々とお会いしたのを懐かしく思います。当時はかなり色々顔を出させていただいたため、研究よりも飲み会で顔を覚えていただいた方が多いかもしれません。

そのうち私も結婚し2人の子宝に恵まれ、同年代の方々も結婚したり、子供ができていたりして、飲み会への参加は減っていきましかつたけれども、今度はま

た別の、家庭という共通の話題もできました。宿舎でも妻子ともに、飯野亮太先生をはじめ分子研や生理研、基生研などの様々な先生方とご家族に、大変お世話になりました。時間が経つのは早く、分子研を離れて9年になり、あの頃産まれた2人に加えて、離れてから産まれた3人目もう小学生です。こうして振り返ると、分子研で過ごしたよりも、離れた後の期間の方が長いことに我ながら驚きますが、新婚からはじめての子育てという、私と家族にとって大切な一時期を過ごしたのも、分子研であり、岡崎でした。

研究においては当時やはり、学部生時代から将来研究しようと心に決めていた有機薄膜太陽電池の研究を、そのパイオニアである平本先生のもとでできたこと、また、総研大のご支援により、もう一人のパイオニアであるC. W. Tang先生のもとへ派遣いただいたことは、どちらも他に代えることのできない大切な経験です。有機薄膜太陽電池の研究も、その研究の中で始めた共蒸発分子誘起結晶化法という、真空蒸着中に液体分子も同時に蒸発させることで有機薄膜の結晶化を促進する薄膜成長法の研究も、異動後の東京農工大学の私の研究室でも現在まで続けております。

分子研での研究開始当初は、異なる有機半導体の混合膜の真空蒸着時に、

とにかく液体も混ぜてみよう、という段階で、膜の厚さも400 nm程度まででしたが、2020年までには厚さ10 μ mの混合膜内部の微結晶まで精密制御して成長できるようになりました。先日は分子研所属当時に出願させていただいたこの方法の特許も自然科学研究機構からお譲りいただき、感謝の念に堪えません。今後も研究に活用させていただきます。

私の東京農工大学での所属は、研究部門としては先端物理工学部門になります。一方、教育組織としては、異動直後は物理システム工学科の所属だったのですが、2019年に学部の再編があり、化学物理工学科という新学科の所属となりました。2023年からは大学院も化学物理工学専攻が立ちあがりました。化学工学と物理工学の両方が

学べるオンリーワンの学科で、基礎科学と工学の違いはあるものの、化学と物理の両方という意味で分子研や総研大とシンパシーを感じます。

この5年の再編の間は、旧学科と新学科の講義や学生実験の担当が多数重なったり、学科を閉じる業務と開く業務が並行したり、コロナ禍のオンライン講義対応もあったりと、様々な新しいことを経験した一方で、自分で実験する時間がなくなるだけでなく、学生と研究の相談をできる時間さえもなくなった時期もあり、分子研で日夜実験をしていた当時に平本先生に「毎日実験できていいなあ」と言われていたのはこういうことか、と噛みしめることも多々ありました。最近、コロナ禍の対応も終わったとともに、新学科の学生もM1になり改組も終わりが見えて

きて、この数年間の自分を省みつつも、気合を入れ直して研究と教育に向き合っていこうと決意しているところです。

幸い、研究室には毎年、元気な学生さんたちが来てくれています。どんどん過ぎる時に置いていかれぬよう、自らを省みる毎日ですが、学生さんたちが自分を踏み越えて大きく巣立っていきけるような、それでいてより大きな研究成果を得られるような研究室を改めて目指していきます。その中で分子研の方々や、分子研で出会った方々とまた、関わらせていただくことができましたら本当に嬉しいです。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。



装置開発室の皆さんありがとうございます



宇理須 恒雄

(株式会社NANORUS 代表取締役)

うりす・つねお / 2011年3月に分子科学研究所を定年退職し、名古屋大学にて2011年—2015年特任教授2015年—2020年客員教授として研究に従事。2020年2月、研究成果の実用化を目指してベンチャー企業(株)NANORUSをスタート。2007年より今年まで、日本ナノメディシン交流協会の会長として年一回のナノメディシン国際シンポジウムを、各大学の開催委員長を補佐して開催。2023年度で会長を退任予定。

名古屋大学時代のグループメンバー。真ん中が筆者。

私は2011年3月に分子科学研究所を定年退職し、翌年から名古屋大学にて特任教授として研究を続けさせていただいたのですが、2020年2月にベンチャー企業(株)NANORUSを起業し、現在まで研究開発を続けています。そもそもは2006年か2007年に、当時生理学研究所の教授であった池中一祐先生と新幹線で出会い、脳の神経ネッ

トワークがイオンチャンネルという膜蛋白質をながれる電流信号で制御されているということをお聞きし、興味をもったことに始まります。当時私自身はSiの表面科学を研究しており、この出会いをきっかけに、Siの電子回路と神経細胞のネットワークを融合し、イオンチャンネル(タンパクシットランジスター)で信号をやり取りする回路

を提案しました。当時の総研大の共同研究に提案し、採択していただいたことが、今日に至る研究の始まりです。現在、ピペットパッチクランプ並みの信号品質で神経細胞から多点でイオンチャンネル電流を計測できる“培養型プレーナーパッチクランプ”という装置を開発しており、2023-2024年度での製品化をめざしていますが、そ

の構成は、Si基板の微細加工、マイクロ流路の製作、小型電子回路の開発と、まさにものづくり技術の集約で、研究のスタートから今日まで、分子研装置開発室には大変お世話になっています。培養型プレーナーパッチクランプ装置の1号機は、図1に示す1チャンネルの装置で、当時装置開発室におられた鈴木光一氏が、土曜日の夜中の12時頃まで一緒にワイワイ言いながらつくってくださったものです。これが予想外にイオンチャンネル（TRPV1）電流信号を受けてしまい、その後の16年という長い研究開発につながるようになったのです。私はイオンチャンネルや細胞に関しては全くの素人でしたが、親切にこのイオンチャンネルを発現したHEK293細胞を提供くださり、その取扱いをご指導くださった生理研の富永真琴教授には心より感謝しています。また、私の研究室まで来て細胞の取り扱いをご指導くださった柴崎貢志助教（現在長崎県立大学教授）の御親切も忘れられません。富永教授には現在もご指導を仰いでおります。

現在実用化をめざしている“培養型プレーナーパッチクランプ装置”（図2）は、世界初オンリーワンの装置で、ピペットパッチクランプ（1991年ノーベル医学生理学賞、Erwin NeherとBert Sakmannによる発明）に負けな

い性能を目指して、Si基板の微細加工技術、マイクロ流路形成技術、機械加工技術、電子回路技術、等の高度な技術を必要とします。その意味で、分子研装置開発の各種技術は、きわめて重要な貢献をしてくださっています。一部は業者さんに加工をお願いできますが、ほとんどが自分で手作りし、試行錯誤する必要があります。機械加工、マスクレス露光技術、電子ビーム露光技術、マスクライナー、スパッタ装置、クリーンルーム、電子回路技術と装置開発室のすべての技術を利用していただいております。自分で操作できない装置は技術職員の方々に製作をお願いしていますが、皆さん親切に引き受けて下さりありがたく思っています。そんなに頻繁ではありませんが、機器センターの装置である、走査電子顕微鏡、各種分光装置、レーザー装置も、加工結果の評価や成分分析など、技術職員の方の指導のもとに利用させていただいております。これらの利用はナノプラットフォーム、今年度からはARIMという制度の下で、企業にも有償で公開されており、私たちが行っているような、非常に高度でしかも世界に無い技術を必要とする技術開発に対しては、きわめてありがたい制度であります。

開発装置の実用化を目指して2020年2

月に、ベンチャー企業（株）NANORUSをスタートしましたが、この企業名はNanometer particles following virusの頭と尻尾の言葉をつないだものに由来し、ウイルスに続く未知の病原体（原因）を探す目的で、細胞核内反応の分子科学の研究を目指すことを意図しております。

なお、私の、実験装置を手作りするという習慣は、大学院での研究で培われたように感じます。修士課程1年では、マイクロ波分光による分子構造解析を行ったのですが、その時、当時助教授の廣田榮治先生（元分子研教授、総研大学長）が秋葉原に私を連れてゆき小型のクライストロンを購入してくださったのが、実験装置手作りの始まりです。また、ARIMに関しては、名古屋大学や名古屋工業大学の各種装置も利用させていただいており、親切にお世話くださっている教員や技術職員の方々にも感謝しています。また、本原稿を執筆中に、装置開発室の水谷伸雄氏が突然逝去され驚いています。水谷氏には分子研在職時から今日まで、各種の機械加工で大変お世話になりました。あの人懐っこい笑顔が忘れられません。お悔やみ申し上げます。

科学技術立国の日本を支える重要な組織の一つとして、装置開発室がますます発展されることを期待しております。

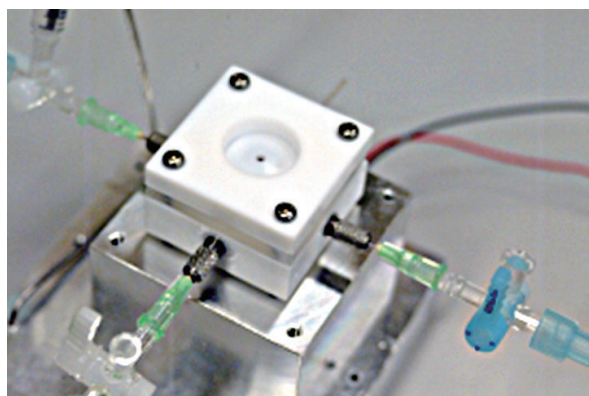


図1 2008年ころ製作した、培養型プレーナーパッチクランプ装置。



図2 1年以内での実用化をめざしている、4チャンネル培養型プレーナーパッチクランプ装置。