

人工酵素で生命現象の制御に挑む

おかもと・やすのり

2009年大阪大学工学部卒、2011年大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻博士前期課程修了、2014年大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻博士後期課程修了、博士(工学)(指導教員 林 高史 教授)。2014年4月 岡崎統合バイオサイエンスセンター 研究員、同年8月 パーゼル大学化学科博士研究員、2019年東北大学学際科学フロンティア研究所 助教(独立)。2024年8月より現職。



生命創成探究センター創成研究領域および協奏分子システム研究センター階層分子システム解析研究部門に着任いたしました。着任にあたり渡辺 所長、センター長の秋山先生をはじめ、所内外の多くの方にお世話になりました。また、右も左もわからず、立ち往生していた時に、青野先生、飯野先生、瀬川先生に多大なご支援を頂きました。この場を借りて心より御礼申し上げます。本稿では自己紹介を兼ねて、これまでの研究経歴についてお話しさせていただきます。

私の専門は人工酵素の開発とその生化学的応用法の開拓です。平たく言えば、「天然には存在しない機能を持った酵素を作って、細胞の機能を化学的に制御したい!」という研究です。この研究への情熱は「自然界にあるものを化学のチカラで改造したい」という欲求に根ざしています。子供の頃から、プラモデル然り、ミニ四駆然り、いろんなパーツを挿げ替えて遊んでいたことが根源かもしれません(先日実家に帰って整理したら、どれ一つとして元の形のままで残っていなかった……)。

私は大阪大学の林高史教授の下で研究活動をスタートしました。我々の血が赤いのは、酸素を運搬するヘモグロビンに含まれる鉄プロトポルフィリ

ン錯体(ヘム)のためです。酸素貯蔵タンパク質であるミオグロビンも同様にヘムを含み、赤色を呈します。このミオグロビンからヘムを抜き取り、構造的に類似した合成錯体を導入すると、赤色のミオグロビンよりも遥かに高い酸素結合能を持つ青色のミオグロビンが生まれます。このようなタンパク質のパーツを化学的に挿げ替える研究に惹かれて、林研を志望しました。無事、配属され、「ヘムタンパク質を化学的に改造するぞ!」と意気込んでいたのですが、実際にアサインされたテーマは「ノン」ヘムタンパク質の遺伝子工学的な改変でした。

ラボ内に類似研究のない立ち上げプロジェクトであったため、苦戦を強いられました。そんな中、扱っていたノンヘムタンパク質のエキスパートであるKurtz教授(テキサス大)の下へ留学する機会を得ました。タンパク質の遺伝子工学的な機能改変では、アミノ酸残基を別種類のアミノ酸へと置換した変異体を作製します。予定していた変異体のほとんどは順調に作製できたものの、118番目のヒスチジンの変異体だけは何度試みても得られませんでした。その代わりに、意図せず119番目のイソロイシンを置換した変異体(I119X)が得られました。どうせだ

からと他の変異体とともに実験を進めていくと、狙って作った変異体ではなくゴミだと思っていたI119Xが面白い性質を示しました。結局、このI119X変異体で無事論文を書くことができ、救急車の119よろしく、私の学位はこの変異体に救われたこととなります。

このように博士課程では、機能改変という「工学的」アプローチを追求していましたが、次第に機能解明という「理学的」な視点にも興味が湧いてきました。そこで、林先生の後押しもあり、D2の途中から分子研の青野重利先生の研究室に特別共同利用学生として参加し、病原性微生物の鉄獲得システムの研究に携わりました。

そんなある秋の夜、分子研でデータ整理をしていた私のもとにフランス出張中の林先生から「スイス(Thomas Ward先生、バーゼル大)でポストドクどうや?」という電話が入りました。人工酵素研究では「それ、使えるの?」という質問をよく受けます。実際、この分野の草創期にかのWhitesides先生も"the catalytic system (...) is not a practical asymmetric catalyst."と述べています。しかし「面白ければそれでいい」と開き直るわけにもいきません。そんな時、Wardグループから人工酵素研究の新たな可能性を示す画

期的な研究が報告され、「これを学びたい!」と思っていた矢先でしたので、この機会を逃すまいと決意しました。

「海外長いと日本に帰れなくなるよ」という助言を他研究室の先生方から頂いていたこともあり、1年くらいで帰国したいなと思って渡欧しました。しかし、あまりのスイスの心地よさとWard先生の「いつまでもいいよ」という言葉に甘えて、すぐに方針転換し、結局5年近く滞りました。Ward先生は「やりたいことはなんでもやってみろ」と仰ってくれ、学びたい技術があると、その技術を持つPIを紹介していただき、ラボへの出入りを許してもらいました。海外ではポストドクトレーニング後はPIになることが多いため、PIとして独り立ちするために大切なことについてWard先生、ラボの同僚、スイスにいた日本人ポストドクのみなさんから学びました。特に、研究のビジョンの立て方とそのアプローチの

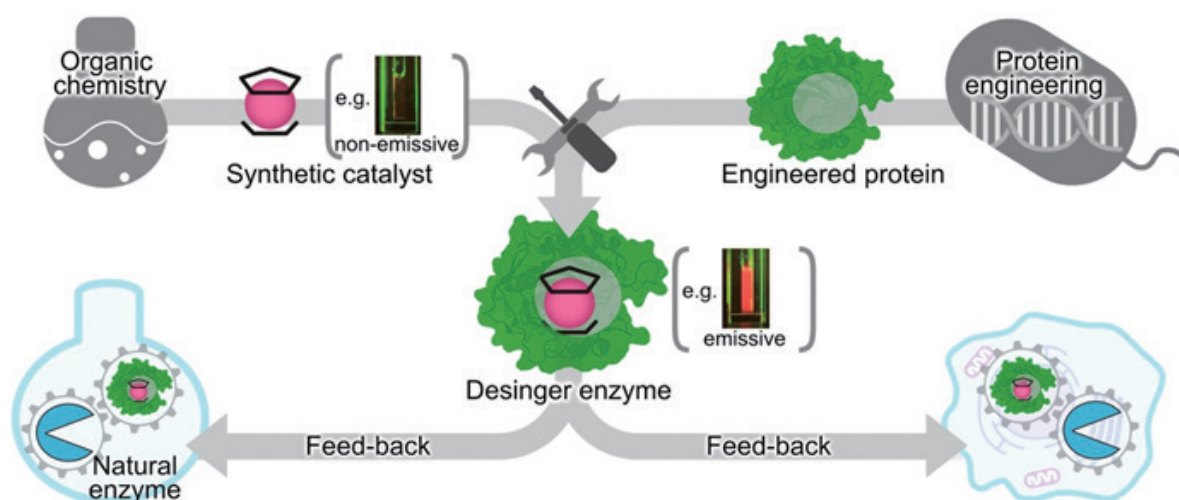
仕方についてはWard先生から大きな影響を受けています。

PIポジションをメインに国内外で職を探していたところ、助教をPIとして採用している東北大学 学際科学フロンティア研究所に拾っていただきました。「よし、温めてきた仕事をやるぞ!」と意気込んでみたものの、海外のトップラボの環境を前提にしていたため、研究環境が不十分でした。そこで、天文学、人類学、生理学、医工学の同僚とチームを組み、研究所内で協働研究室を作るところから始めました。その間、並行して、いろんな人の力を借りながら、なんとか光る人工酵素をつくることに成功しました。

さて、PIとして何をやっているか? ですが、これまでの人工酵素研究のほとんどが「合成化学のための触媒開発」を目的とする中、私のグループでは、「生命現象に介入可能なツール」として人工酵素を開発しています。東北大での

独立にあたり、Ward先生からは「私の匂いを消さないでダメだよ」と言われていますし、渡辺所長の名大での最終講義資料には「これまでのボスの研究の引用が無くなるまでは君の研究とは認めないからね」と田中晃二先生(当時の分子研教授)から言われたとあります。これらの言葉が深く刺さりすぎて雁字搦めになってしまい、ラボのビジョン設定にとっても苦心しました。なんとか東北大で蒔いていた種から芽が見え始めているので、この恵まれた環境でしっかりと育てて収穫したいと思います。

2014年3月に学位を取得し、青野先生の研究室には2014年7月31日まで在籍していました。2024年8月1日着任ということで、ちょうどきっかり10年で岡崎に戻ってきたこととなります。成長した姿をお見せできるよう、これからも精進して参ります。どうぞよろしくお願い申し上げます。



理論・計算・情報化学を駆使する 機能性材料の理解と設計

はたなか・みほ

2011 京都大学 福井謙一記念研究センター フェロー

2015 近畿大学 理工学部理学科化学コース 助教

2015 JSTさきがけ研究員（兼任）

2017 奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構研究推進部門 特任准教授
（兼 物質創成科学研究科・データ駆動型サイエンス創造センター）

2020～現在 慶應義塾大学 理工学部化学科 准教授

2024～現在 分子科学研究所 特別研究部門 准教授（クロスアポイントメント）



2024年6月より、慶應義塾大学理工学部化学科とのクロスアポイントメントの准教授として着任いたしました。2011年に慶應義塾大学で博士号を取得した後、4年間、京都大学福井謙一記念研究センターの諸熊奎治先生のグループでポストドクとして研究に従事し、その後、近畿大学、奈良先端科学技術大学院大学を経て、母校に戻りました。新しい所属先に移るたびに、多くの出会いがあり、その一つ一つが私の研究の幅を広げてくれました。分子研のクロスアポイントメントを通して、分子研で行われている様々な研究に触れ、自身の研究の幅を広げていきたいと思っています。

私の専門は、理論化学・計算化学・マテリアルズインフォマティクス (MI) であり、コンピュータを駆使した化学現象の理解の深化や高効率な機能性材料の設計を目指しています。特に私が得意としているのはランタノイド系の理論計算で、ランタノイド錯体の発光・消光過程を追跡する計算方法の開発や応用、ランタノイドを含む触媒や酵素の理論解析を通じて、様々な現象の解明を進めています。他にも、反応経路自動探索を用いて、複雑な化学反応や触媒反応のメカニズムの解明に取り組んでいます。

MIとの出会いは、私が触媒や発光材料のメカニズム解析に習熟してきた頃のことでした。例えば、金属錯体触媒の反応機構解析に、人工力誘起反応 (AFIR) 法を用いると、分子構造や反応に関与し得る原子のリストを入力するだけで、起こり得る反応経路を自動的に探索できます (AFIR法は、岡崎共同利用計算機に搭載されているプログラム GRRM で実行可能です。ご興味がある方には使い方を伝授します。)。しかし、最も安定な反応経路を特定するためには、他の経路よりも安定であることを示さなければならないため、膨大な計算時間 (数か月～年) を要することがあります。これでは、触媒開発をしている実験グループと同じ時間スケールで、触媒設計指針を提示することはできません。このような時間的制約を克服するために着目したのがMIです。触媒情報を入力することで触媒活性を出力するモデルを構築すれば、未実験の触媒の活性を迅速に予測できます。一般に、予測精度が高いモデルの構築には、触媒と触媒活性の大量のデータセットが必要です。しかし、触媒活性を理論計算だけで見積もることは難しいため、実験データを用いざるを得ません。実験データを少なくとも数百

個集めれば、モデルを作れます…と言われたら、実験する側は辟易してしまいそうな話です。この問題を回避するために、私は、ターゲットとする物性の発現メカニズムに関わる材料のパラメタ (特徴量) を作り込むことで、少数データから予測精度の高いモデルを構築することを目指しました。

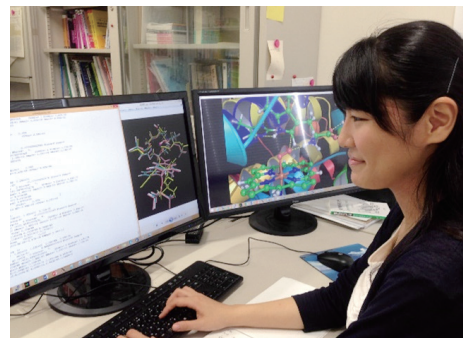
現在、ケンブリッジ結晶データセンター (CCDC) のデータベースから得た金属錯体の構造情報をもとに、AFIR法を駆使して素反応の反応経路の計算データを蓄積し、活性化障壁などを含む特徴量データベースの構築に取り組んでいます。遷移金属錯体を触媒とする多くの反応は、十数種類の素反応 (酸化的付加など) から成るため、この特徴量は幅広い反応に対する、適切な触媒の提案に利用できるはずですが、データベースが完成した際は、様々な実験グループとの共同研究を推進し、適切な金属種や配位子種の提案に役立てたいと考えています。

また、この戦略を高分子材料に適用する試みも行っています。例えば、2種類のモノマー (M_1 , M_2) を用いたラジカル共重合体では、ポリマーに取り込まれるモノマー比率 (M_1/M_2) が重要な物理量です。この比率は、ポリ

マー伸長反応の活性化障壁に依存するため、活性化障壁が良い特徴量になります。実際に、市販のモノマー 50 種類から得られた 2500 組のラジカル・モノマー組を対象に、密度汎関数法と AFIR 法を組み合わせて特徴量データベース Copolymer Descriptor Database (CopDDB; GitHub 上で公開中) を構築しました。このデータベースを用いて、モノマー種と合成条件を入力とするポリマー物性予測モデルを構築したところ、未実験のモノマーから合成したポリマーの分子量やモノマー比率を高精度に予測することに成功しました。

上記の触媒や共重合体の場合、活性化障壁がその性質を決定づける重要因子の一つであり、かつ計算可能である

ため、比較的容易に特徴量をデータベース化できました(容易と言っても、膨大な計算コストと人海戦術データキュレーションを含みますが……)。これに対し、ランタノイド発光材料は、量子化学計算が困難で、機能発現メカニズムが未解明のものが多く存在します。この課題を克服するため、私たちのグループでは、ランタノイド錯体の励起状態のポテンシャルエネルギー曲面を近似的に記述するエネルギーシフト法を開発してきました。しかし、この手法でも未解決の課題が多く残っています。そこで、エネルギーシフト法で得たパラメータを含む特徴量と光学特性をつなぐモデルを構築することで、エネルギーシフト法では考慮できていない因子を抽出し、ランタ



計算結果を解析している様子

ノイド材料の合理的設計指針構築を目指したいと考えています。MI 分野の研究は、理論計算と実験データ収集の両輪を回す必要があります。分子研の研究者の皆様との議論を通して、材料設計を加速させ、産業や社会に貢献することを目指して研究を進めていきたいと思いを。

New Lab
研究室紹介

岩山 洋士 極端紫外光研究施設 (UVSOR) 主任研究員

次世代の放射光科学に向けて まだ、ここにはない、出会いを！

いわやま・ひろし
2007年 日本学術振興会 特別研究員 (DC1)
2010年 分子科学研究所 助教
2024年 分子科学研究所 主任研究員

2024年4月16日付で極端紫外光研究施設 (UVSOR) の主任研究員に着任しました。前職は同じく UVSOR の助教をしていたため、特に UVSOR の仲間には新人感はないのですが、職位が変わり UVSOR 施設や研究所に対して強い責任感をもって仕事をすべき立場になったことを実感しております。ま

た分子研としては、主任研究員は私で 4 人目です。松井先生、湊先生、荒木先生のご活躍により、多くの方に分子研の主任研究員は高く評価されていると伺っており、身が引き締まる思いです。

私はこれまでに助教として UVSOR の光化学測定器開発部門に着任以来、自分の研究以外にも UVSOR ユーザー

実験支援のための、多くの光化学測定器を開発・制御してきました。具体的には、電子・イオン同期計測器、回転型高分解能電子エネルギー分析器、飛行時間型イオン質量分析器、斜入射発光分光器、共鳴軟 X 線散乱装置 (2 台)、密着型軟 X 線顕微鏡などです。試料も、固体、液体、気体、ソフトマター (液



晶、高分子) など実に幅広く取り扱っています。自分の興味で開発した装置のみならず、ユーザーの要望で開発した装置も含まれています。その理由は、UVSORが大学共同利用機関の施設として、研究者の「こんな測定できる?」という問い合わせに対して、例え直ぐには対応できない実験であっても、「装置がないのでできません」ではなく「装置がないので一緒に開発しましょう!」と、ポジティブに返答しているためだと思います。カタカナ文字でいえば、UVSORはプロダクト(光・測定器)を提供するだけでなく、ソリューション(研究)を提供できる施設なのだと思い、私も引き続き多くの研究者を支援していきたいと思えます。

近年私が特に力を入れて取り組んでいる測定手法は、1) 液晶や高分子などのソフトマターのメゾスコピック構造解析のための共鳴軟X線散乱法、2) 生体細胞の密着型軟X線顕微鏡法、の二つです。

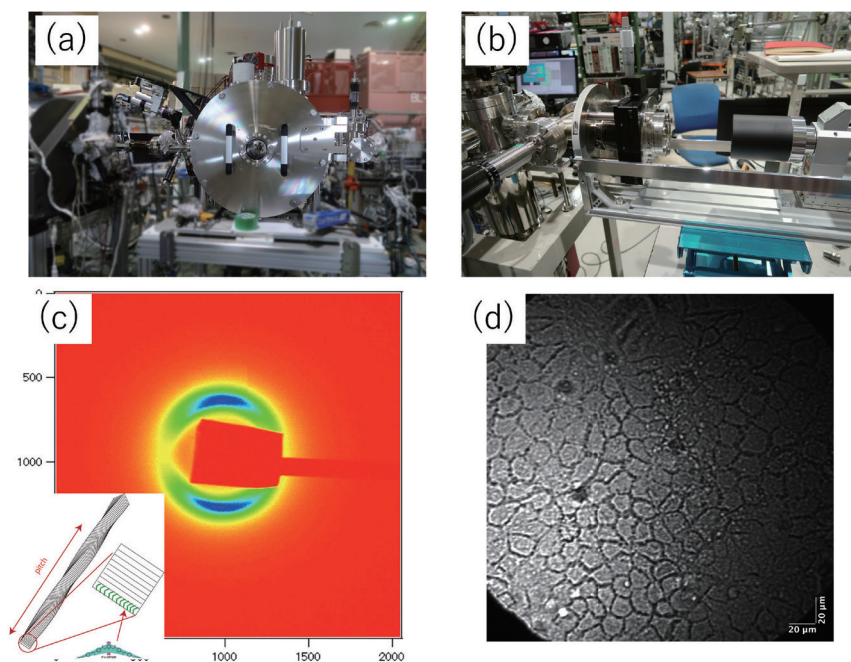
ソフトマターは、主に数nmから数百nm程度のいわゆるメゾスコピック領域に特徴的な構造があり、それがマクロな物性を決定づけます。その構造解析のツールとして、小角X線散乱法が広く用いられていますが、非共鳴散乱過程では散乱能が電子密度の変調に対して敏感であるため、軽元素で構成される複数の化学種の分布や、分子配向の秩序構造を観測することは困難です。一方、共鳴X線散乱過程は、光エネルギーや偏光方向によって、元素・化学種や分子配向に選択性を有する散乱過程です。ソフトマターは、主に炭素、窒素、酸素などの軽元素で構成されており、その内殻電子の共鳴エネルギーは軟X線領域に存在します。この共鳴吸収端における散乱実験は、共鳴軟X線散乱法と呼ばれ、主に米国の放射光施設ALSやNSLS-IIにおいて先導

的に開発されてきました。2020年ごろから、私も共鳴軟X線散乱法の開発に取り組んでいます。その発端は、液晶研究者のユーザーからの「共鳴軟X線散乱実験で分子配向秩序を観測したい」という問い合わせでした。現在では、液晶のみならず高分子などにも適用し、企業の方にも利用していただいております。

もう一方の測定手法は、細胞の放射光イメージングです。内殻電子の吸収強度が著しく増大する共鳴吸収端と単色化された放射光のエネルギーを一致させることにより、無染色イメージングが実現できます。特に、ラマン分光法が苦手とする原子価の観測が期待されています。例えば、鉄は生体内に最も多く存在する金属元素であり、様々な生理活性を示します。密着型軟X線顕微鏡法を用いることにより、細胞内の鉄価数分布の観測を実現しています。細胞など生物試料の観測は、UVSORとしても新しい取り組みであり、現在、細胞培養インキュベーターや培養顕微

鏡などを備えた試料準備室を立上げ中です。2025年度から本格稼働すべく準備を進めていますので、ご興味のある方はぜひお声掛けください。

本稿の副題である「まだ、ここにない、出会い」は、株式会社リクルートのCMのキャッチコピーです。リクルートは、主に人と企業の出会いの場を提供する会社ですから、このキャッチコピーを私なりに解釈すれば、「人と人が会うことで新しい仕事や価値が生まれる」となります。先述のような装置の開発は、当然、一人ではできません。多くの技術職員や共同研究者の協力を得て進めております。様々な共同研究をさせていただく中で、「人と人が会うことで新しい研究が始まる」という信念を持つようになりました。大学共同利用機関に勤務する職員として、新しい出会いを大事にしつつ、「使いたい!」と思っただけのような研究手法・装置の開発に邁進する所存です。どうぞ宜しくお願いいたします。



(a) 共鳴軟X線散乱装置, (b) 密着型軟X線顕微鏡, (c) 液晶ヘリカル・ナノフィラメントの共鳴散乱イメージ, (d) MDCK細胞のX線観察像