

研究会・学会スケジュール

植物の環境応答研究の最前線

Frontiers in plant environmental response research

開催日：2019年11月18日(月)・19日(火)
 開催場所：名古屋大学野依記念学術記念館
 主催：新学術領域研究「植物の成長可塑性を支える環境認識と記憶の自律分散型統御システム」
 名古屋大学研究大学強化促進事業「最先端情報分子・植物最適行動統御ユニット」
 問い合わせ：木下俊則 トランスフォーマティブ生命分子研究所 教授
 kinoshita@bio.nagoya-u.ac.jp / 052-789-4778

統合物質創製化学研究推進機構 第5回国内シンポジウム「物質創製化学のフロンティア」

開催日：2019年11月18日(月)・19日(火)
 開催場所：北海道大学創製科学研究棟(予定)
 主催：統合物質創製化学研究機構
 名古屋大学物質科学国際研究センター
 問い合わせ：山口茂弘 トランスフォーマティブ生命分子研究所 教授
 yamaguchi@chem.nagoya-u.ac.jp / 052-789-2291

第6回韓国・日本共同暗黒エネルギーワークショップ 6th Korea-Japan workshop on Dark Energy at KMI

開催日：2019年12月3日(火)～5日(木)
 開催場所：名古屋大学ES総合館コロキウム室
 主催：名古屋大学素粒子宇宙起源研究所
 問い合わせ：市来浄典 理学研究科 准教授
 ichiki@a.phys.nagoya-u.ac.jp / 052-789-2801

日本分子生物学会ワークショップ 「性の連続性(性スペクトラム)をもたらずエピゲノム・代謝・染色体」

開催日：2019年12月5日(木)
 開催場所：福岡国際会議場(福岡県)
 主催：新学術領域研究「性スペクトラム」
 問い合わせ：田中 実 理学研究科 教授
 mtanaka@bio.nagoya-u.ac.jp / 052-789-2979

統合物質創製化学研究推進機構第3回国際シンポジウム IRCCS the 3rd International Symposium

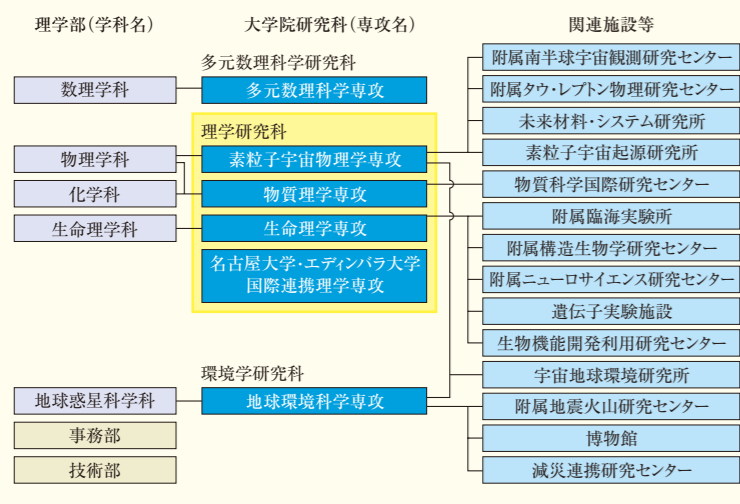
開催日：2020年1月31日(金)・2月1日(土)
 開催場所：名古屋大学野依記念物質科学研究館
 主催：統合物質創製化学研究機構
 名古屋大学物質科学国際研究センター
 問い合わせ：山口茂弘 トランスフォーマティブ生命分子研究所 教授
 yamaguchi@chem.nagoya-u.ac.jp / 052-789-2291

RHIC・LHC実験におけるクォーク・グルーオン プラズマの現象論と実験 Quark Gluon Plasma Phenomenology and Experiments at RHIC and LHC

開催日：2020年3月10日(火)～12日(木)
 開催場所：名古屋大学ES総合館理学シンポジア
 主催：名古屋大学素粒子宇宙起源研究所
 問い合わせ：野中千穂 素粒子宇宙起源研究所 准教授
 nonaka@hken.phys.nagoya-u.ac.jp / 052-789-2866

組織図

理学部・理学研究科・多元数理科学研究科・環境学研究科(地球環境科学専攻)



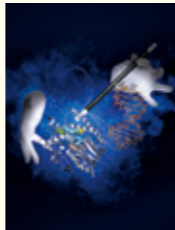
編集だより

主に分子・原子レベルで物質を扱い解釈する化学と、ややマクロな視点で現象を捉えることが多い生命科学は、異なる学間に分類されるものの、時として切り離すことが難しい。本号の特集では、化学と生命科学にまたがる境界領域から、「化学の力を使って生体物質をどのように欺き操るのか」に主眼を置いた最先端研究を、2人の気鋭の研究者から紹介していただいた。紹介の場となった理学懇話会は、名大祭最終日の日曜午後に開催され、高校生から一般の方々まで124人も参加者を集めただけでなく、内容をよく捉えた質問が一般の方々から数多く寄せられて大変に盛況であった。懇話会の開始前と休憩時間には、広報委員会の主導で新たに作成された名大理学部広報ビデオを上映した。音楽を交えた2分の映像に凝縮された名大理学部の魅力は、聴衆を十分に惹きつけ、懇話会の参加者を増やす一助になったと考えられる。Youtubeに公開されている広報ビデオを、読者の皆さんにも一度ご覧いただきたい。(大木靖弘)

【名古屋大学理学部】好奇心に、駆られる。-- Spark your curiosity
<https://www.youtube.com/watch?v=YwPQIRn6v3c>

表紙説明

RNAやタンパク質といった生体物質は、生命活動において重要な役割を果たす。化学者はめざす機能を引き出すために、さまざまなトリックを施す。鮮やかな手わざによるマジックショーが始まる。



理 philosophia — No.37 autumn-winter 2019 2019年10月31日発行

広報委員 阿波賀邦夫(研究科長)
 寺崎一郎(副研究科長)
 嘉村 巧(副研究科長)
 松尾信一郎(数理学科)
 飯嶋 徹(物理学科)※委員長
 川村静児(物理学科)
 倭 剛久(物理学科)
 大木靖弘(化学科)
 杉山 伸(生命理学科)
 寺島浩行(生命理学科)
 夏原由博(地球惑星科学科)
 齋藤勝行(事務長)

編集発行 名古屋大学理学部・大学院理学研究科広報委員会
 〒464-8602 名古屋市千種区不老町

ご意見、ご感想をお待ちしています。
 本誌の原稿執筆や取材などにご協力いただける方を求めています。
 広報委員会までご連絡ください。
 なお、ご投稿などの採否については当委員会にお任せください。

制作 株式会社電通
 編集協力 株式会社エスケイワード
 デザイン 株式会社ティ・エム・シー

・本誌記事、写真等の無断複写、転載を禁じます。 ISSN 1884-8486

TEL 052-789-2308 FAX 052-789-2800 E-mail kouhou@sci.nagoya-u.ac.jp URL http://www.sci.nagoya-u.ac.jp/kouhou/

理 philosophia

名古屋大学理学部・大学院理学研究科広報誌

[理フィロソフィア]

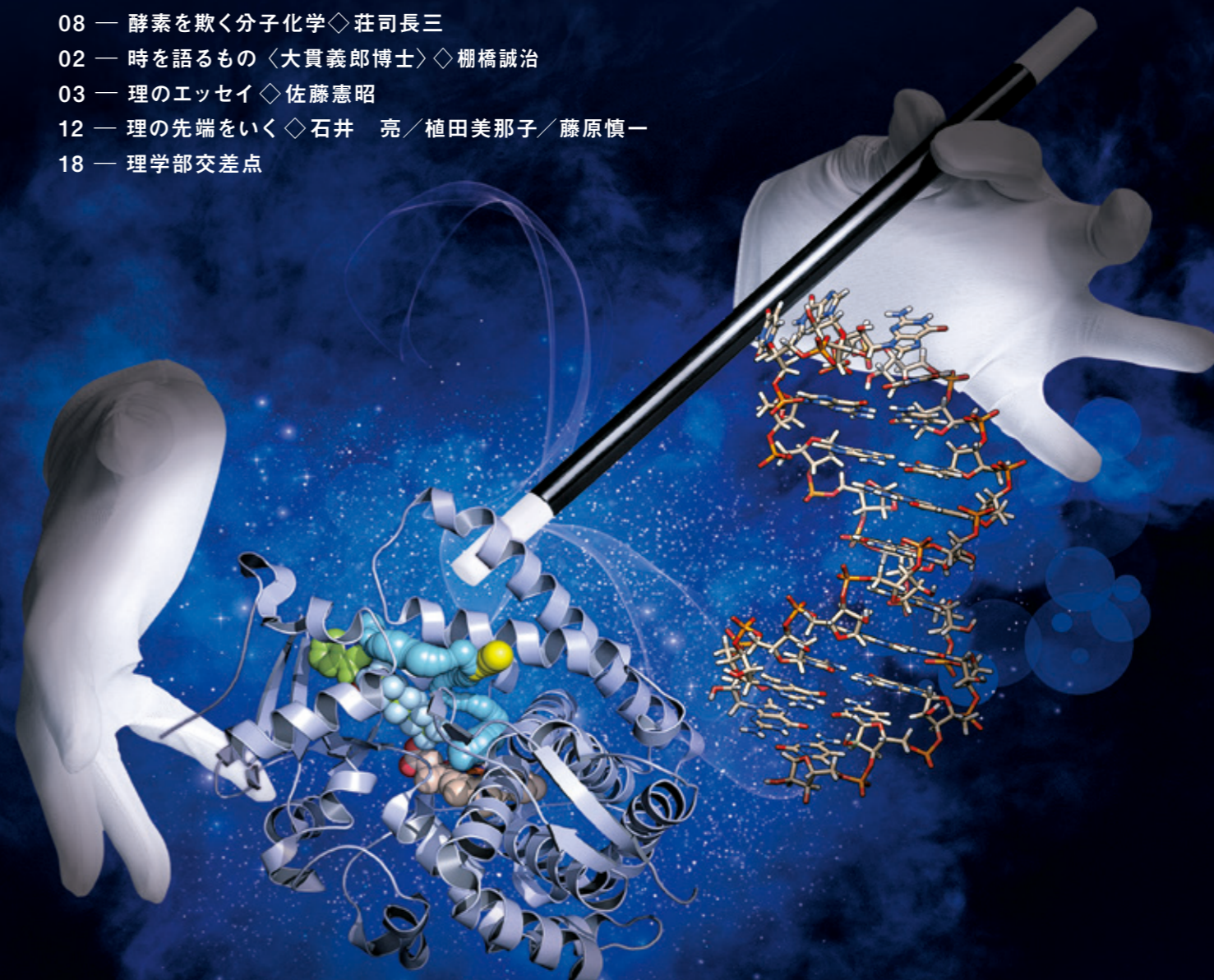
autumn-winter 2019

37

特集

「化学のマジックが生体物質をあやつる」

- 04 — 生命をだまして薬をつくる◇阿部 洋
- 08 — 酵素を欺く分子化学◇荘司長三
- 02 — 時を語るもの〈大貫義郎博士〉◇棚橋誠治
- 03 — 理のエッセイ◇佐藤憲昭
- 12 — 理の先端をいく◇石井 亮／植田美那子／藤原慎一
- 18 — 理学部交差点



大貫義郎博士 — 素粒子物理学におけるU(3)対称性の発見

大貫義郎博士は、素粒子物理学に3次元ユニタリー対称性(以下、U(3)対称性)を導入したことで知られる。また、坂田昌一博士(1911-1970)らとともに、当時、名古屋大学の大学院生だった益川敏英博士や小林誠博士らを指導した。

1955年に名古屋大学で提案された坂田模型は、画期的な素粒子模型であったが、確固とした予言を行うための理論が当時は整備されていなかった。大貫義郎博士らは、1959年、坂田模型にU(3)対称性が存在することを発見し、対称性を用いて坂田模型を解析することを可能とした。この発見は、1960年に開かれたロチェスター会

議(高エネルギー物理学国際会議、ICHEP)で報告され、多くの研究者から注目された。その後U(3)対称性は、ゲルマン博士らによって八道説(Eightfold Way)として素粒子の現象論的分類に活用され、坂田模型の改良としてのクォーク模型発見の手がかりとなった(ゲルマンはこの業績でノーベル物理学賞受賞)。

対称性と保存則の考え方、あるいは数学の言葉では「群論」の考え方は、現代物理学においてもっとも強力で普遍的な道具になっており、大貫義郎博士らのU(3)対称性の発見は、この考え方に先鞭をつけたものと言えよう。(柵橋誠治 素粒子宇宙物理学専攻教授)



おおぬき よしお
大貫義郎(1928-)
名古屋大学教授(1971-1992)
名古屋大学名誉教授(1992-)

研究の始まりは人との出会いから

佐藤憲昭 物質物理学専攻教授



Illustration: Junichi Kishi

定年退職まで1年半。私の研究を方向づけた3人の同僚との出会いが昨日のこのように思い出される。

重い電子系研究のパイオニアであるフランク・シュテーグリッヒさんと最初にお会いしたのは、私が大学院生だった1982年頃であったと記憶している。それが縁で、ダルムシュタット工科大学やゲッチンゲン大学で海外講演デビューを果たす機会を得た。1991年に彼らが発見した磁性超伝導体は東北大学の助手であった私の主要研究テーマとなり、彼が初代所長を務めたマックスプランク固体化学物理研究所に客員研究員として滞在した1998年から1年の間に超伝導発現機構に関する論文をまとめ上げた。彼との出会いがなかったならば、私の研究業績は半減していたに違いない。

超伝導発現機構のアイデアは、一時帰国した際に立ち寄った大阪大学(当時)の三宅和正さんとの議論によって生まれた。三宅さんとの議論は今でもかけがえのないものである。

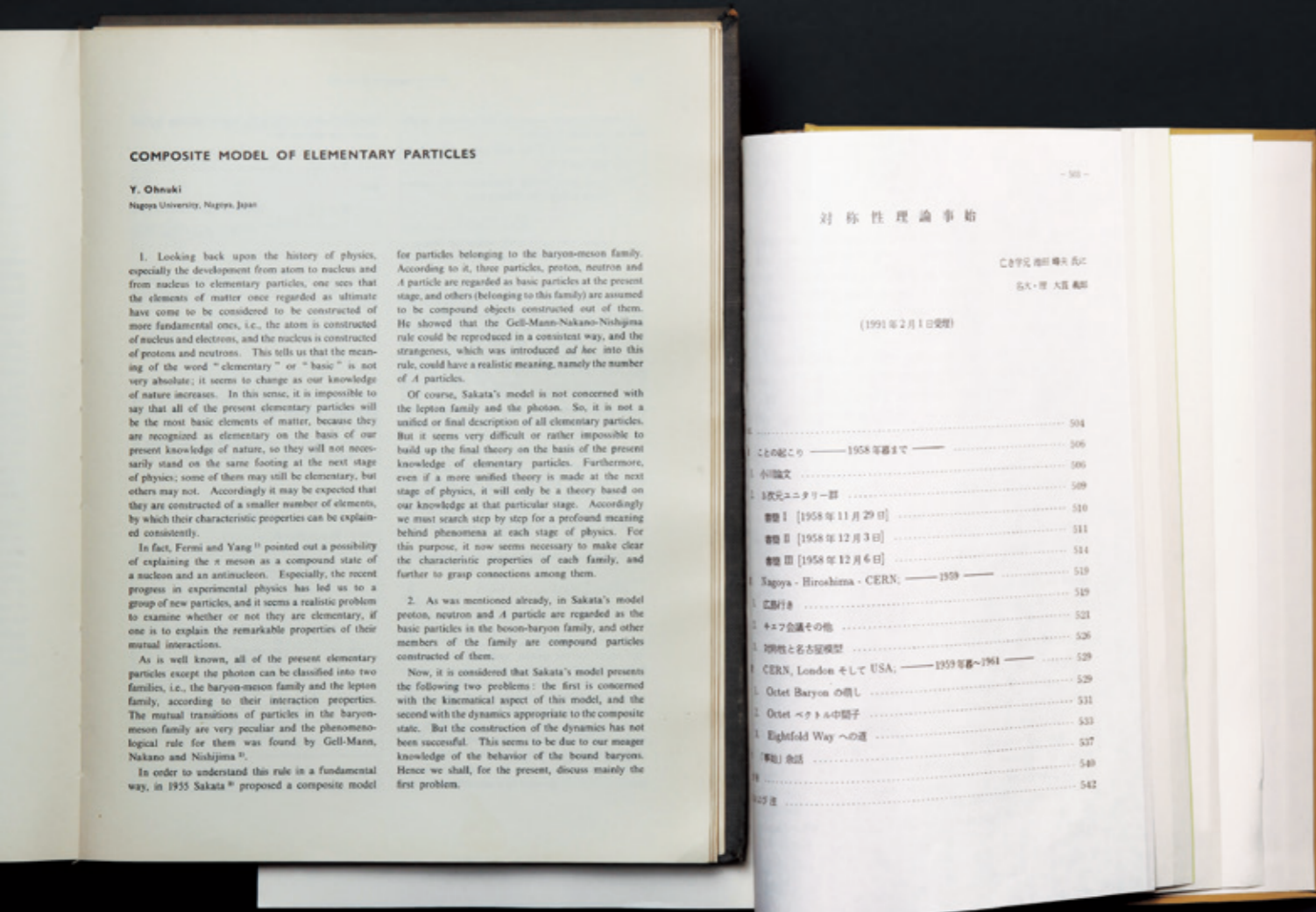
帰国後まもなく名古屋大学理学部に移った私は、2011年、準結晶研究のパイオニアである北海道大学(当時)の石政勉さんから価数揺動準結晶発見の報を受けた。この年は準結晶発見者にノーベル賞が授与された年でもある。それ以来共同研究を積み重ね、準結晶初の量子臨界現象(2012年)や超伝導(2018年)を発見するに至った。石政さんとの出会いがなかったならば準結晶との出会いもなかったであろう。

三宅さんも石政さんも名古屋大学教養部での同僚であり、お二方とも大学を定年退職後、豊田理化学研究所のフェローとなった。30年の時を経て期せずして再び名古屋に集った私たちは、価数揺動準結晶という新分野開拓に挑戦している。縁とは実に不思議で面白い。

偶然の出会いによって始まった研究ではあるが、学生や同僚に恵まれたおかげで、成果の1つが英国物理学会誌において「2018年10大ブレイクスルー」に選ばれるなど、いくつもの幸運に巡り合うことができた。彼らとの出会いに心から感謝したい。

Noriaki Sato

1955年宮城県生まれ。1984年東北大学大学院理学研究科博士後期課程修了(理学博士)。名古屋大学教養部助手、東北大学理学部助手、マックスプランク固体化学物理研究所(ドレスデン)客員研究員、名古屋大学大学院理学研究科助教を経て2007年より現職。専門は物性物理学。



◇写真の説明

左は1960年ロチェスター会議の論文集と「対称性理論事始」。U(3)対称性発見の経緯は、大貫義郎博士が1989年に広島大学理論物理学研究所(理論研)で行った講演「素粒子論における対称性理論の展開」をまとめた記録「対称性理論事始」(素粒子論研究、1991年)に詳述されている。上は1963年ごろのE研(素粒子論研究室)。黒板前が大貫義郎博士。その左が坂田昌一博士。

生命活動の鍵を握るRNAやタンパク質は、化学者と生物学者がともに扱う生体物質である。物質のマジシャンたる化学者は、生体物質を偽装させたり、すりかえたり、誤作動させたり、さまざまなテクニックを使って、めざす機能を引き出そうとする。今回の懇話会では、そのトリックの一端を2人の気鋭の研究者が解き明かす。(2019年6月16日、第29回理学懇話会より)

生命をだまして薬をつくる

阿部 洋 物質理学専攻教授



Hiroshi Abe

1972年生まれ。2001年、北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了。マサチューセッツ工科大学博士研究員、スタンフォード大学博士研究員などを経て、2013年、北海道大学大学院薬学研究科准教授、2015年より現職。

細胞の中でのタンパク質の作り方

今回、私がお話しするのは、最先端の医療で使われるDNAやRNAを使った薬の話です。まず細胞の中で何が起きているのかということからお話しします。細胞の中には遺伝物質、DNAがあり、

DNAからメッセンジャーRNA (mRNA) という分子が作られ、最終的にタンパク質が作られるという流れがあります。この流れは生物学ではセントラルドグマとよばれており、うまくコントロールすることによって薬をつくることができます。

DNAからmRNA、そしてmRNAからタンパク質という流れをどのように利用して薬をつくるのか、そしてそれを実現するためにはどのような技術が必要なのかというのが今回の私のお話になります。まずタンパク質とは何でどのようにして

つくられているのか詳しく見てみましょう。皆さんタンパク質はアミノ酸がつながってできていることをご存じかと思います。メチオニン、セリン、フェニルアラニン、グリシンといったアミノ酸が連結することでタンパク質はでき上がります。ここに挙げられているアミノ酸はそれぞれ全く違う化学構造を持っており、これらの連結の順番つまりアミノ酸配列がタンパク質のかたち、そして機能を決めています。ではアミノ酸配列はどのようにして決められているのかというと、じつはmRNAがその順番を指定しています。アミノ酸はトランスファーRNA (tRNA) とよばれる短いRNAと結合しており、tRNAがmRNAの指定通りにアミノ酸を選びつなげていきます。メチオニン・セリン・フェニルアラニンというタンパク質を例にとるとまずメチオニンが運ばれます。続いてセリンが運ばれメチオニンと結合し、さらにフェニルアラニンが運ばれセリンと結合します(図1)。

タンパク質の生成をコントロールする

ではこういった細胞の仕組みをどのように利用すれば薬をつくれるのでしょうか。簡単にいえば外から人工的につくったDNAやmRNAを入れることにより細

胞をだまします(図2)。普通の細胞も当然DNAを持っておりmRNAに変換してタンパク質をつくっています。ここで外からDNAを入れると、やはりmRNAに変換されてタンパク質をつくり出すことができます。また外からmRNAを入れることも同じことができます。このシステムを使うことで本来はつくられないタンパク質を細胞の中でつくらせることができ、これまで治せなかった病気の治療ができるようになります。たとえば筋ジストロフィーという深刻な病気があります。この病気は本来あるべき遺伝子が壊れて筋肉のタンパク質が作られなくなるものであり普通の薬では治りません。逆にいえば「つくられていなかったタンパク質を供給すれば病気を治すことができる」ということです。これを「リカバリー」とよびます。本来つくられるべきタンパク質が作られない病気は筋ジストロフィーの他にもあり、しばしば深刻なものとなります。外からDNAやmRNAを入れることで、細胞の中でつくられなくなっているタンパク質を供給することが可能となり、病気を治すことができます。これらの治療法は「DNAやmRNAを入れることでつくられていないタンパク質をつくらせる」というものでした

が、これとは逆に「本来あるタンパク質をつくらせない」というやり方もあります。この本来あるタンパク質をつくらせないでなくしてしまうという方法はRNA interference (RNAi) とよばれています。先ほどお話ししたタンパク質の配列情報を持っているmRNAの働きをRNAで阻害するという仕組みで、もともとあるタンパク質の生産を止めることができます。タンパク質の生産を止めることで治せる病気として癌があげられます。癌は細胞を増殖させる作用が止まらなくなった状態です。細胞の中でどんどんタンパク質が過剰生産されて無秩序な状態でどんどん成長し、健康な細胞を圧迫してしまうのが癌細胞です。これは細胞の中でDNA→RNA→タンパク質というセントラルドグマの流れがものすごい速さで起こりタンパク質がどんどんできている状態です。よって癌細胞の成長を止めるにはタンパク質をつくらせないようにし、この流れを断ち切る必要があります。そこで登場するのが外から入れたRNAによるRNAiです。これによってタンパク質が過剰につくられる流れを止めます。そうするとタンパク質が生産できずバラバラになってしまうため細胞は増殖できず癌の成長を抑える、つまり癌を治療できるようにな

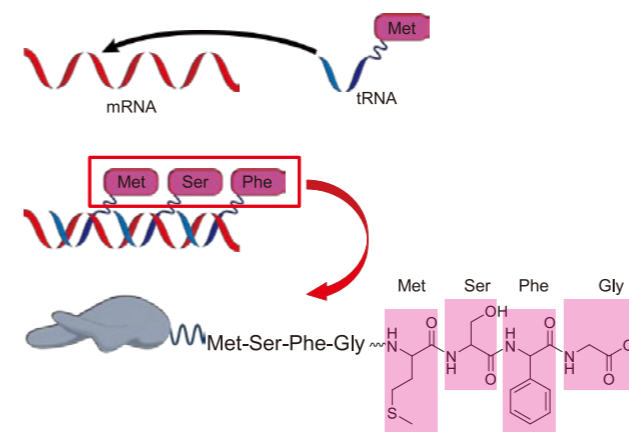


図1 タンパク質の正体
タンパク質はピンク色の四角で示したアミノ酸が連結したものであり、連結の順番=アミノ酸配列によって機能が変わる。このアミノ酸配列はmRNAによって指定されておりmRNAの指定をもとにtRNAがアミノ酸を運んでくる。

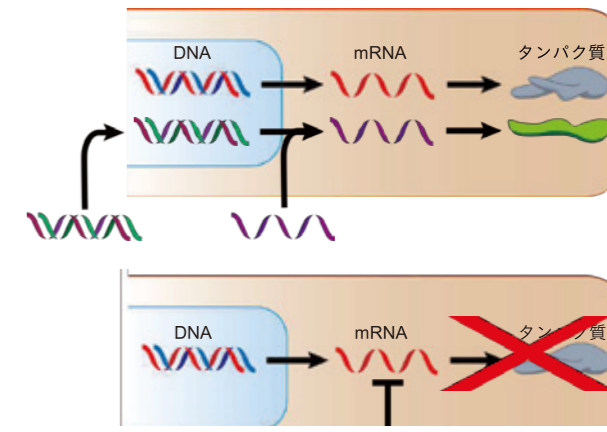


図2 外から入れた核酸 (DNA/RNA) でタンパク質をつくる
細胞はmRNAの情報をもとにタンパク質をつくるので外からmRNAそのものや、mRNAをつくるDNAを入れてやるとそこに書かれている通りのタンパク質をつくる。これを利用して病気を治す試みが行われている。またRNAを入れて他のmRNAを妨害するRNAiも知られておりこちらも医療応用されている。

ります。

以上、二通りの方法、つまりタンパク質がなくて困っている病気にはタンパク質をつくらせる核酸を投与し、タンパク質ができすぎて困っている癌のような病気にはタンパク質をつくらせない核酸を投与することで病気を治すことができます。これがタンパク質の生成をDNAやRNAでコントロールし病気を治療する方法です。

遺伝子治療と核酸医薬

核酸を使った医療についてもう少し詳しい話をしていきます。DNAを使う方法は「遺伝子治療」とよばれています。DNAは情報の保持に適した化学物質であり、安定に存在するため治療の効果が持続します。つまり遺伝子治療は一度行うと生きている間は体の中で薬の効果が続きます。最近テレビやインターネット上で「ゲノム編集」という言葉を聞いたことがあるかと思いますが、これもDNAを細胞の中に入れ持続的な効果をもたらす技術です。一度の治療で薬の効果を持続的に起こすことができるのは大きなメリットですが、これは同時にデメリットでもあります。例えば投与したDNAが悪さをすることがあり、体の中の遺伝子をつくり変えてしまうことがあります。こういうことが起こってしまった場合、持続的な効果をもたらす遺伝子治療では対処が非常に難しくなります。

一方でRNAを使った方法は「核酸医薬」とよばれています。核酸医薬では二通りの方法で病気の治療を行います。1つ目は遺伝子治療と同じく外来のRNAによってタンパク質をつくる方法、そして2つ目はRNAiを利用してタンパク質の生産を止める方法です。RNAはDNAと違い非常に不安定な物質ですので、遺伝子治療とは対照的に核酸医薬の効果は持続しません。これはメリットでありデメリット

トでもあります。RNAが安定せず、すぐなくなってしまうことはデメリットですが、一方ですぐになくなってくれるため薬の投与戦略を立てやすいということになります。つまり核酸医薬は持続的に効果を発揮するために定期的な投与を必要としますが、RNAが悪さをした場合や副作用が出た場合、投与をやめればすぐにその悪影響を止めることができます。

望み通りの

DNA/RNA配列をつくるために

DNA/RNAをつかった医薬品がどのように働くのかは理解してもらえたいと思います。では肝心のDNA/RNAはどうやってつくのでしょうか。それを理解するためにまず細胞の中でどのようにしてDNA/RNAがつくられているのかを見てみましょう。細胞の中ではDNA/RNAポリマーゼとよばれるタンパク質が核酸をつくっています(図3)。ポリマーゼの名前の由来は「酵素の力でポリマーをつくる」という意味から来ています。つまりDNAポリマーをつくる酵素がDNAポリマーゼ、RNAポリマーをつくる酵素がRNAポリマーゼとよばれているわけです。これらのポリマーゼは長いDNA/RNAを非常に高い精度でつくることができます。一方でどちらも鋳型となるDNAの配列をコピーする

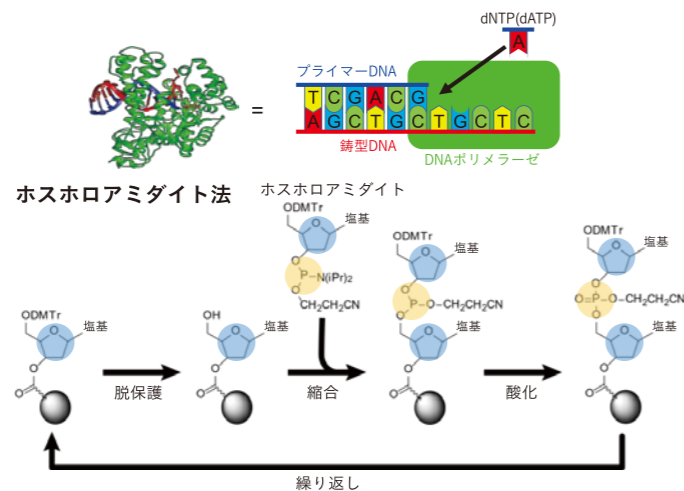


図3 核酸の酵素による合成と化学合成
ポリマーゼを使うDNA/RNAの合成方法はコピー元となる鋳型DNAが必要となる。このためオリジナルの配列をつくることできない。一方でホスホロアミダイト法による化学合成では図の反応を繰り返すことで1個ずつDNA/RNAをつくらせていく。ホスホロアミダイト法を使うとオリジナルの配列をつくることができるが合成できる長さに限界がある。これら2つをうまく組み合わせることで長くてオリジナルなDNA/RNA配列をつくることができる。

酵素であり任意の配列をつくることはできません。このことは薬を設計するうえで問題となります。

一方で我々化学者はDNAやRNAを化学合成によりつくることができます。たとえばホスホロアミダイト法とよばれる合成法があります(図3)。この方法では樹脂の上にDNAを固定し1つずつ伸ばしていきます。コピー元のDNA配列を写し取るのではなく、試薬を加える順番によって配列を指定するため自由に配列を設計することができます。よってホスホロアミダイト法を利用することで望み通りのDNA配列の作成が可能となります。

全く同じ方法でRNAも化学合成することができます。私の研究室には核酸の自動合成機があって配列をコンピューターに打つだけでその通りの配列を持ったDNAやRNAがつくれます。しかしながらホスホロアミダイト法にも弱点があります。長いDNAやRNAをつくることのできないのです。任意の配列をつくれなけれど長いDNA/RNAをつくれる酵素と任意の配列をつくれるけれども長いDNA/RNAを合成できない化学合成をうまく組み合わせることで双方の弱点を克服し薬となるDNA/RNAをつくるできるようになります。

DNA/RNAを細胞に入れるために必要な工夫

これまでDNA/RNAを使った薬がどのような仕組みで働くのか、そしてどのようにするのか説明してきました。では核酸を元にした薬を使う場合、問題点はないのでしょうか。実際に核酸を薬として使う場合、細胞に振りかけることとなりますがここで細胞の防御機構が問題となります。細胞にとって人工的につくった外来のDNAやRNAは異物ですのでこれらが細胞に入ってくることを防ぎ、撃退する防御機構が備わっています。細胞の膜はこの防御機構の1つでバリアの役割を果たします。解熱鎮痛剤として有名なアスピリンは小さな低分子化合物であり細胞膜をすんなりと通ることができます。一方で核酸は大きな分子ですのでなかなか細胞に入ってくれません。このように小さな分子のみを通過させるのが細胞膜の役割です。

私の研究室では細胞に入りやすい核酸の研究をしており、最近とても効率よく細胞に入る核酸をつくることができました(図4)。専門的な言葉を使いますが、この核酸はジスルフィドユニットとよばれる化合物とつながっています。身近にあるジスルフィドとしては髪の毛が挙げられます。髪の毛はタンパク質がジス



ルフィドで架橋されており非常に丈夫な構造をしています。この髪の毛のジスルフィドを利用するのがパーマです。パーマをかけるときは薬剤によってジスルフィドを還元反応によって切断し、かたちを整えてから再度酸化反応によってつなぎ直すことで髪の毛を整形します。我々の研究室でつくった核酸はジスルフィドユニットとつながっており、これが細胞表面のタンパク質とジスルフィドを介して結合し、細胞内に入り込みます。このためジスルフィドユニットをもつ核酸はただ単に細胞に振りかけただけでも効果を発揮します。これが最近我々の研究室で発明した細胞膜を通り抜けられる核酸であり、Membrane Permeable OligoNucleotideと読んでいます。私たちは頭文字をとって「MPON(エムボン)」とよんでいます。

DNA/RNAを使った医療の今後

核酸を使った医薬品の開発では分子構造を眺めながら化学修飾などを使って効率の良い医薬品を設計することが重要となります。不安定なRNAを使う核酸医薬では効果を持続させるために定期的な投与が必要と先に言いましたが、これも適切な化学修飾を入れることでRNAを安定化しほどよく長い時間効果を発揮する核酸医薬をつくれます。

タンパク質を細胞内でつくるRNAは合成が難しいことからまだ医薬品としては実現していませんが我々研究者はこれを解決すべく日々研究を続けています。少しずつですが前進はしており最近アメリカのModernaというベンチャー企業が5億ドルの投資を受けて上場したというビッグニュースがあったことから期待が大きいことがわかってもらえるかと思えます。このような最先端の医療は現時点ではまだ高額になってしまっていますが研究が進むにつれてコストが下がり皆さんのもつに届く日もそう遠くないかもしれません。

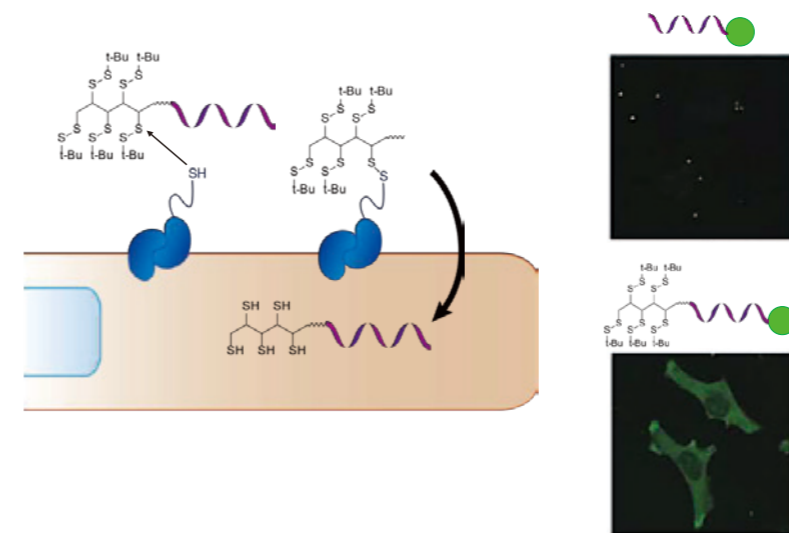


図4 ジスルフィドユニット修飾RNAの細胞への取り込み
DNA/RNAを細胞に取り込ませるためには細胞の防御機構を突破する必要があります。我々の研究室ではジスルフィドユニットをもつRNAを合成し、このRNAが細胞表面のタンパク質と結合して効率的に細胞に取り込まれることを発見した。右の図においてジスルフィドユニット無しのRNAは細胞に入り込むことができなかったが、ジスルフィドユニット付きのRNAは細胞に取り込まれたことが蛍光色素の分布からわかった。

酵素を欺く分子化学

莊司長三 物質理学専攻教授

酵素反応と基質選択性

酵素は20種類あるアミノ酸がペプチド結合で連結されたタンパク質です。たとえば、私たちの唾液に含まれる消化酵素のアミラーゼは、496個のアミノ酸が連なって構成される生体触媒で、デンプンの特定の結合を選択的に切断します。アミラーゼは分解する対象を正確に認識して選択的な反応を行っているため、グルコース単位がつながっている結合以外を切断することはできません。このような酵素の基質選択性は、「鍵と鍵穴」関係で説明され、鍵穴（酵素の反

応部位）に鍵（基質）がしっかりとハマった場合にのみ反応が起きるとするのが一般的な考え方です。私たちの研究グループは、「酵素を欺く」という新しい概念の酵素利用法を開発することで酵素反応の常識を覆し、酵素に本来の対象化合物とはまったく異なる構造の分子を反応させることに成功したのでご紹介します。

シトクロムP450

私たちが研究対象としている「シトクロムP450 (P450)」という酵素は、私たち

の肝臓にも存在している金属酵素です（図1）。P450は、反応性の低いC-H結合にヒドロキシル基（OH）を挿入する水酸化反応などの難易度の高い酸化反応であっても、室温で反応を行うことができます。P450は、私たち人間だけではなく、ウマもヒツジもバクテリアも植物も持っています。その中で私たちが研究ターゲットとして選択したのは、巨大菌とよばれるバクテリアが持っている長鎖脂肪酸を水酸化するP450BM3です。P450BM3は、非常に活性が高く、長鎖脂肪酸の水酸化反応を1分間に1万5千回転の速さで

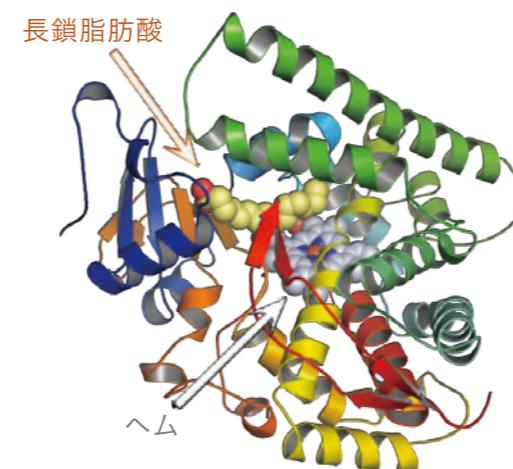


図1 長鎖脂肪酸分子を結合したシトクロムP450BM3の結晶構造。取り込まれた長鎖脂肪酸のアルキル末端は活性中心（ヘム）の近傍に存在し、水酸化される。

行うことができます。しかし、P450BM3は長鎖脂肪酸を高効率に水酸化できるのですが、長鎖脂肪酸以外の基質とはほとんど反応しません。

P450BM3を欺く分子

長鎖脂肪酸を水酸化するということは、巨大菌にとっては意味のある反応と考えられますが、私たち人間が物質変換反応に利用する観点ではあまり魅力的な反応とはいえません。したがって、P450BM3は活性も高く酵素としては潜在的な可能性はあるけれども、そのままでは使えない酵素ということになります。そこで、私たちは、P450BM3を長鎖脂肪酸に構造を似せた偽物をつかって誤作動させる反応系の開発に取り組みました（図2）。長鎖脂肪酸の偽物として、長鎖脂肪酸の水素原子をフッ素原子に置き換えたパーフルオロアルキルカルボン酸（PFC）が利用できるのではないかと考えました。フッ素原子の原子半径（42ピコメートル）は、水素原子の原子半径（53ピコメートル）とそれほど変わらないため、P450BM3にとっては、水素原子とフッ素原子はほとんど同じものに見えます。しかし、C-F結合（116 kcal mol⁻¹）はC-H結合（95-99 kcal mol⁻¹）よりも強く、

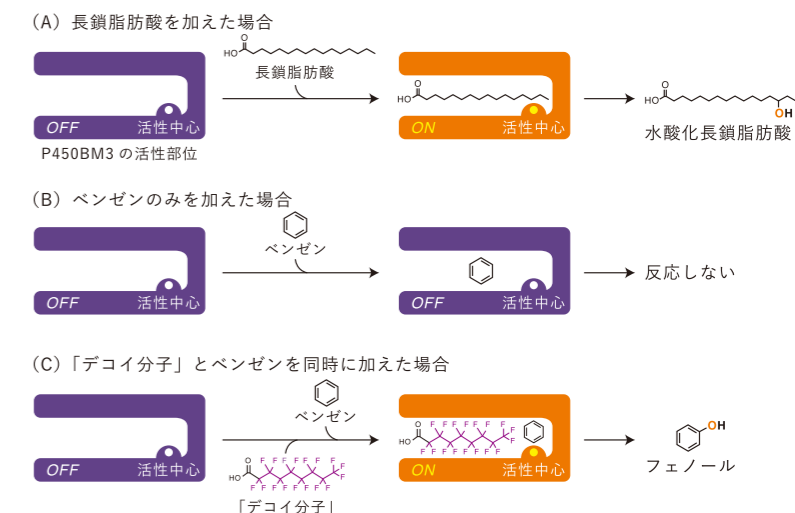


図2 シトクロムP450BM3の反応の模式図。長鎖脂肪酸を水酸化するP450BM3の活性部位の構造の模式図。長鎖脂肪酸を取り込む前は「OFF」の状態（紫色のコの字）で活性中心のヘムは活性化されていない。長鎖脂肪酸が取り込まれると「ON」の状態（オレンジ色のコ）になって長鎖脂肪酸が水酸化される（上段）。ベンゼンを単独で取り込ませても、P450BM3は「OFF」の状態のままであるので、反応は何も進行しない（中段）。パーフルオロアルキルカルボン酸（デコイ分子）とベンゼンを同時に取り込ませるとP450BM3は「ON」の状態になってベンゼンが水酸化されてフェノールが生成する（下段）。

P450BM3はC-F結合を水酸化することができません。P450BM3は、長鎖脂肪酸が取り込まれるとスイッチが「ON」の状態になって活性状態になり長鎖脂肪酸の末端部分を水酸化します。長鎖脂肪酸とは構造が異なる基質、たとえば、ベンゼンやプロパンがP450BM3の活性部位に取り込まれても、P450BM3のスイッチは「OFF」の状態のままなので何も起こりません。構造が長鎖脂肪酸に非常に似ているけれども酸化されないPFCの場合には、P450BM3のスイッチは「ON」の状態になるけれども、水酸化反応は進行しないという変な状態になります。私たちはこのような状態を利用できると考え、長鎖脂肪酸よりもアルキル基の長さが短いPFCをP450BM3に取り込ませ、同時にベンゼンやプロパンなどの第二の基質をとりこませることで、ベンゼンやプロパンをP450BM3に水酸化させるという戦略をとりました。P450BM3は、もともと炭素数が16前後の長鎖脂肪酸を対象にしている酵素なので、鎖長を短くしたPFCを取り込ませた場合には、活性部位のアルキル基を短くした分だけの空間ができ、ベンゼンなどの第二の基質をとりこませることが可能になるだろうと考えました。PFCを先に取り込ませ、活性部

位の残った空間に第二の基質が取り込まれ、2つの分子が取り込まれた状態をP450BM3が長鎖脂肪酸が取り込まれたと勘違いした場合、ベンゼンやプロパンなどの第二の基質が水酸化されるだろうと予想していました。

このようなアプローチで用いるPFCを、私たちは「デコイ分子」と名付けました。デコイは狩猟するときにカモなどをおびき寄せるために使う鳥の模型で、本物のカモにそっくりにつくられているけれども偽物であることから、偽物の基質をデコイ分子と命名しました。アルキル鎖長を短くしたPFCをデコイ分子としてP450BM3に取り込ませ、プロパンを反応させると、私たちの期待通りプロパンが水酸化されてプロパノールが生成されます。プロパンの水酸化反応は、本来は起こらない反応なのですが、デコイ分子を取り込ませた場合には、プロパンの水酸化反応が進行します。酵素自体は何も変えなくて、本来の基質の長鎖脂肪酸とは全く構造の違うものと反応するようになった世界で初めての反応系です。

つまり教科書に書いてある鍵と鍵穴の関係は、デコイ分子のような小分子を使うと覆されてしまうのです。プロパンの代わりにベンゼンを反応させると、フェノー



Osami Shoji

1975年生まれ。2002年千葉大学大学院自然科学研究科博士課程修了。奈良先端科学技術大学院大学博士研究員、名古屋大学大学院理学研究科助教、同准教授を経て、2019年より現職。専門は生物無機化学、酵素化学。



ルが得られます。フェノールは、医薬品やプラスチック、顔料の原料に必須となる重要な工業原料です。フェノールは、ベンゼンを高温高压の反応条件でプロピレンと反応させて変換し、クメンを酸化する、いわゆる「クメン法」で生産されています。クメン法では、高温高压の反応条件が必要だけでなく、爆発性の中間体を経由する反応なので、ベンゼンを出発物質とする新たなフェノール合成法の開発が求められています。P450BM3とデコイ分子を用いる反応は、常温・常圧の非常に温和

な条件下で、爆発性の中間体を経ることなく直接ベンゼンをフェノールに変換する次世代の新しいフェノール合成法であるといえます。

デコイ分子の進化

P450BM3の活性部位は一切変更することなく、プロパンをプロパノールに、ベンゼンをフェノールに室温で変換することができるようになったのですが、その酸化反応速度は、1分間に100回転ほどであり改善の余地があると考えられます。デコイ分子は、ベンゼンなどの第二の基質が入る隙間をつくるためにそのアルキル鎖を短くする必要がありますが、アルキル鎖を短くすることでP450BM3との結合力は弱くなってしまいます。私たちは、長鎖脂肪酸のカルボン酸をアミノ酸で修飾すると、P450BM3により強く結合するとされる研究例を採用しました。結合が強くなる理由もP450BM3の結晶構造解析によって明らかにされていて、修飾するアミノ酸が関与する水素結合によると報告されていました。PFCのカルボン酸の部分アミノ酸で修飾すれば、同じようにP450BM3に強く結合するようになると期待して、PFCのカルボキシル基をアミノ酸で修飾した第二世代のデコイ分子を合成しました。アミノ酸で修飾した第二世代のデコイ分子は、P450BM3に強く

結合するようになりました。第二世代デコイ分子を用いてプロパンとベンゼンの水酸化反応を行うと、活性が向上することもわかりました。さらに、デコイ分子がP450BM3に結合した状態を結晶構造解析で確認し、私たちが予想した通りにデコイ分子がP450BM3に取り込まれていることがわかりました。また、デコイ分子がどのようにP450BM3に取り込まれているのかがわかったことで、カルボン酸のカルボキシル基をアミノ酸で修飾した場合には、カルボン酸のアルキル鎖がP450BM3の活性部位に届かないことなどがわかりました。P450BM3の活性部位には届かないので、P450BM3は酸化することができないということを確認したことになります。届いていないのであれば、フッ素原子を使って酸化されないように保護する必要もなくなることがわかったことは、非常に重要なことでした。

フッ素原子を持たないデコイ分子

PFCの代わりに、アルキルカルボン酸のカルボキシル基をアミノ酸で修飾した第三世代のデコイ分子を合成してみました。実際に第三世代デコイ分子を使ってベンゼンを水酸化できないかとやってみると、フェニルアラニンで修飾した第三世代デコイ分子を使うと、ベンゼンをフェノールにする反応が1分間に160回転もするシス

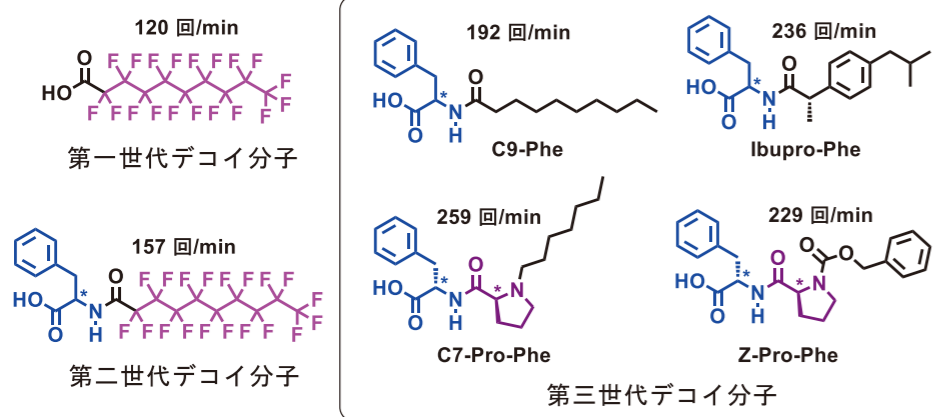


図3 デコイ分子の構造
これまでに開発した第一世代から第三世代デコイ分子の構造とベンゼンの水酸化反応の1分間当たりの触媒回転数(構造の上)。



図4 第三世代デコイ分子を結合したP450BM3の結晶構造解析
Z-Pro-Pheを結合したP450BM3の活性部位の構造(左)とシミュレーションによりベンゼンの結合させた構造(右)。Z-Pro-Phe末端のベンゼン環とヘムの鉄との距離は8.4Åであり、水酸化されない。

テムをつくることができました(図3)。フッ素原子を含まないカルボン酸の多くは試薬として購入でき、価格もそれほど高くありませんし、さまざまな構造のカルボン酸を使ってデコイ分子をつくるようになります。カルボン酸のカルボキシル基をアミノ酸で修飾すると適当な長さであれば基本的にはすべてデコイ分子になります。沢山つくることができればその中から活性が高いデコイ分子を探することができるのではないかと考えるわけです。さまざまな構造の第三世代デコイ分子を合成して、ベンゼンの水酸化反応を行ってみると、いくつかのデコイ分子が非常に高い活性を示すことがわかりました。また、第三世代デコイ分子を結合させたP450BM3の結晶構造解析によって、デコイ分子が結合した状態で、ベンゼンが1個入る隙間があることも確認でき、絵で描いた私たちの反応系を、結晶構造解析でもきちんと証明することができました(図4)。

最終的に一番性能が良かったデコイ

分子があります。それは学生が考えて合成した分子で、フェニルアラニンとプロリンを連結してそのプロリンの窒素原子をアルキル化した少し変わった構造のデコイ分子(C7-Pro-Phe)なのですが、非常に高い活性を示しました。また、興味深いことにこのデコイ分子は、細菌の膜構造を透過しやすい性質をもつことがわかりました。

菌体内での反応

細胞膜を透過しやすい性質を何に使えるのかというと、細菌にデコイ分子を取り込ませることに使うことができます。デコイ分子を用いる反応系の面白いところは、P450BM3自体にはなんにも変更を加えていないので、自然界に存在する状態と全く変わらないということです。天然にそのままあるP450BM3を使えることから、P450BM3を菌体内でつくっている巨大菌にデコイ分子を送り込むことができれば、巨大菌そのものを使って長鎖脂肪酸以外の反応をできることに

なります。実際にそれができてしまっていて、巨大菌を培養してから、このデコイ分子を培養液に入れるとベンゼンを水酸化する菌体に早変わりします(図5)。自然界にはベンゼンを水酸化する酵素はないのですが、デコイ分子を添加するだけでベンゼンをフェノールに変換する菌体を人工的に作りだせることを示しています。巨大菌の中でベンゼンをフェノールに変換する反応の活性はまだ低いものの、デコイ分子の構造の変更や菌体の変更によって、より高活性な反応系に改善できると考えています。

今回紹介したデコイ分子を用いる反応系は、これまでにない新しい酵素機能改変法で、無限の可能性を秘めています。菌体内でもデコイ分子を用いる反応が可能になったので、生体内でデコイ分子を用いる反応の可能性を中心に研究を進めていきたいと思っています。ご清聴ありがとうございました。

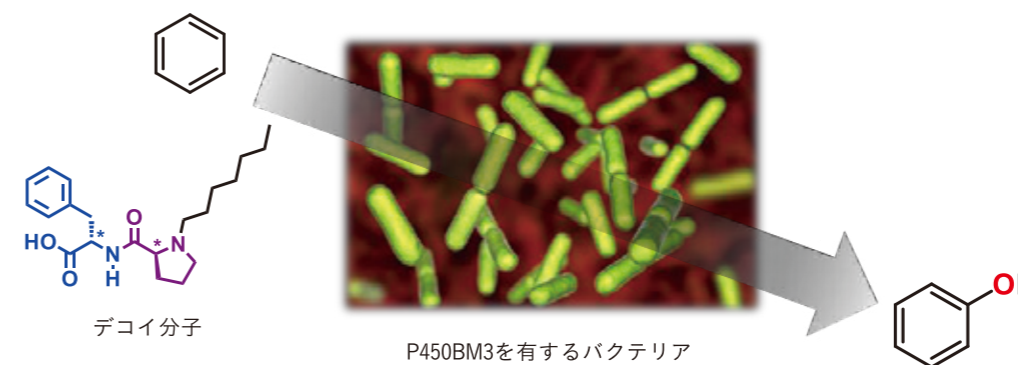
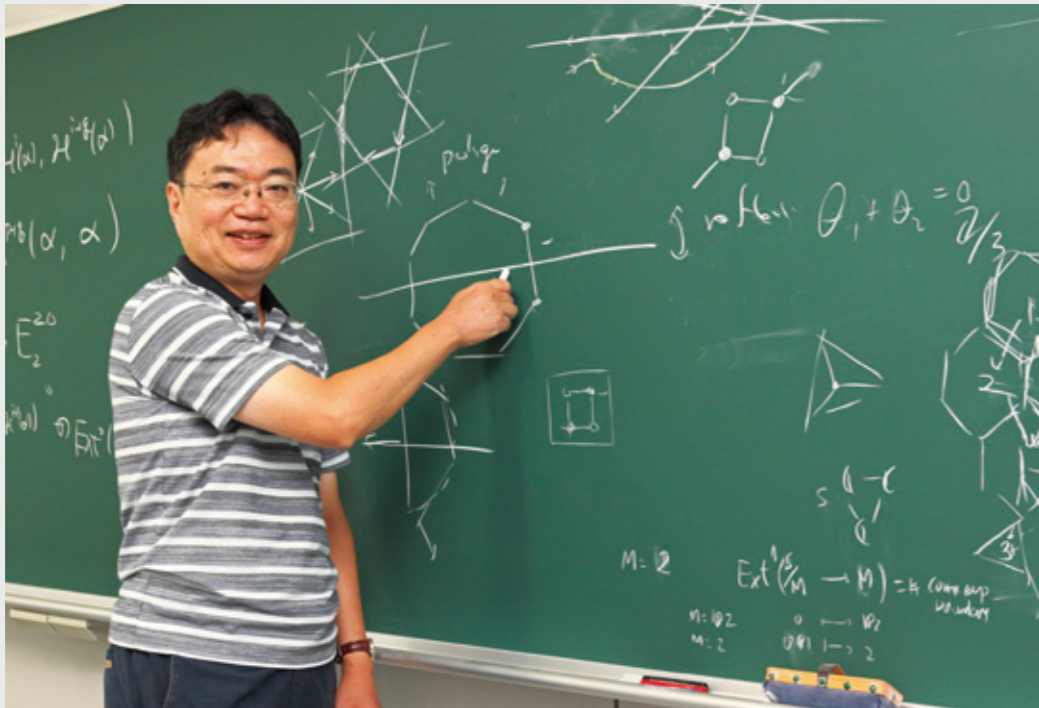


図5 菌体を用いるベンゼン水酸化
細菌の内部に到達することができるデコイ分子を用いることで、P450BM3を持つ菌体の中でデコイ分子がP450BM3に結合し、ベンゼンを水酸化できるようになる。

数学的不思議の森を歩く

石井 亮 多元数理科学専攻教授



Akira Ishii

1965年生まれ。京都大学理学部卒（1988）、同大学院単位取得退学（1993）。博士（理学）。1993年京都大学理学部助手、2000年同工学研究科講師、2005年広島大学理学研究科助教授、2014年同教授、2018年から現職。専門は代数幾何学。

奇妙なタイトルの論文

20年前の夏に奇妙なタイトルの論文が出ているのを見つけた。3人のイギリス人ブリッジランド、キング、リー(BKR)によるその論文のタイトルは「Mukai implies McKay^{*1}」と、2人の数学者の名前を結びつけたものであった。McKayは「ムーンシャイン予想^{*2}」をはじめ数々の不思議な現象を発見したイギリス生まれのカナダの数学者の名前であるが、ここではいわゆる「マッカイ対応」を指している。まずは、これから説明しよう。

マッカイ対応

群というのは対称性を司る概念である。たとえば、正多面体を回転させて自分自身に重ね合わせるような対称性をすべて考えると、正多面体群（正4面体群、正8面体群、正20面体群）ができる（図1）。

正n角形を（実）3次元空間で回転させる対称性の群は2面体群とよばれる。そして、正n角形を平面内で回転させると、巡回群というものになる。以上が、空間における回転からなる有限群の分類を与える。これらの群に付随して複素2次

元の特異点ができ、クライン特異点^{*3}とよばれる。クライン特異点は「爆発」とよばれる操作により点を曲線に置き換えていくと特異点解消されて滑らかな複素曲面になり、このとき現れる曲線の交わり方を表すグラフがディンキン図形とよばれるものになる（図2）。

ディンキン図形はそもそも単純リー環の分類に現れたもので、クライン特異点と単純リー環という一見無関係のものがどちらもディンキン図形を使って分類されるというのは不思議に思われた。この現象については、1960年代以降に両

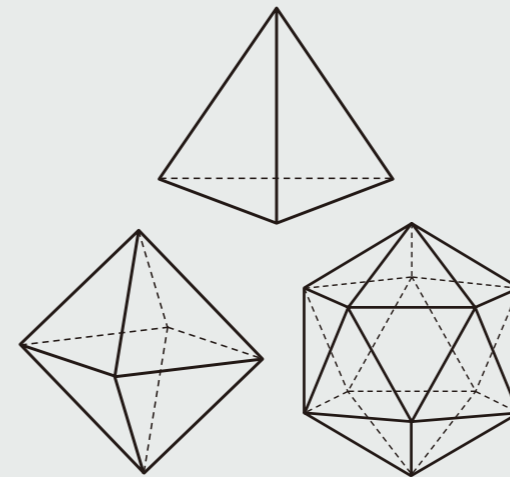


図1 正多面体群
正4面体、正8面体、正20面体の回転対称性の群は、それぞれディンキン図形の E_6, E_7, E_8 に対応する。なお、正6面体、正12面体からできる群は、それぞれ正8面体、正20面体からできる群と同型である。

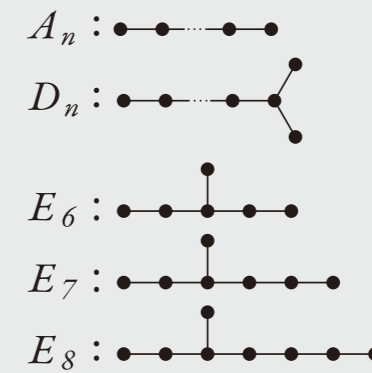


図2 ディンキン図形
A、D、E型のディンキン図形。それぞれ、巡回群、二面体群、正多面体群に対応する高特異点の解消に現れる（その他に、B、C、F、G型もある）。ディンキン図形は、なぜか数学におけるさまざまな概念の分類に現れる。地球外文明に遭遇した時、地球人の文明がいかに洗練されているかを示すには、ディンキン図形を見せるのが良い、という数学者もいる。

$$R\mathcal{S}_{X \rightarrow Y, F(?)} = R\pi_{Y,*} (F \otimes^L \pi_X^*)$$

式1 フーリエ・向井変換
向井茂の論文「Duality between $D(X)$ and $D(\bar{X})$ with its application to Picard sheaves」(Nagoya Math. J. Vol. 81 (1981), 153-175)よりフーリエ・向井変換の定義。この論文は40年近く経った今も多くの論文に引用され続けている。

者の関係が説明された。一方同じ有限群から、群の表現という代数的なものだけを使った計算で同じディンキン図形が構成できることを発見したのがマッカイであった。これを、特異点解消の幾何学的な構造と、群の代数的構造の間の（不思議な）対応というかたちで捉え、マッカイ対応とよぶ。その理論的背景や高次元化を探ってさまざまな研究がなされてきた。20年前の当時、3次元で可換群の場合には中村郁^{*4}がトーラス（ドーナツの表面）上のパズルと結びつけることにより成果を上げており、私もそれを少し拡張しようとしていたのだった。

フーリエ・向井変換

BKRの論文タイトルに登場するもう1人、Mukaiは当時名古屋大学教授の向井茂^{*5}のことで、ここではフーリエ・向井変換（式1）というものを意味している。フーリエ変換は、19世紀初頭のフーリエによる熱方程式の解法に端を発する関数の変換で、解析学における重要な道具である。これの代数幾何学におけるアナロジーとして向井が導入したのが、「層」を変換するフーリエ・向井変換である。層というのは代数幾何学にお

いて関数のような役割を果たす基本的な概念であるが、フーリエ・向井変換を定式化するには、層の圏を拡大した（層の）導来圏において考える必要がある。BKRは3次元マッカイ対応をフーリエ・向井変換として実現したのである。さらに、導来圏が抽象的な理論の枠組みとして登場するだけでなく、幾何学的に重要な情報を導来圏から取り出すという画期的な手法を用いていた。

遙かなるケンブリッジ

さて、この論文を読んだ私は、いささか打ちのめされるとともにいたく感銘を受けたのだった。フーリエ・向井変換を応用した論文の一つ書いた後に、3次元におけるフロップという幾何学的な現象をマッカイ対応の枠組みの中で捉えようという問題に取り組んだ。当初はトーラス上のパズルの手法を使って考えたが、それだけではうまくいかなかった。当時ユタ大学にいたクローも同じ問題を考えていることを知り、共同研究が始まった。ちょうど私はケンブリッジのニュートン研究所に滞在する機会を得て、煮詰まると、研究所の周りを歩きながら思索にふける日々だった。具体例の詳細な計算結

果を交換し検討を重ねるうちに、この問題もフーリエ・向井変換で幾何と代数を行き来すると見通しが良くなるのがわかってきた。クローがケンブリッジを何度か訪問し、最後には私がソルトレイクシティのクローの家に泊まり込みながら論文を完成させた。私にとっては、ケンブリッジやソルトレイクシティの風景が随所にちりばめられた、思い出深い論文となった。

これまでの研究で、不思議な現象の裏にひそむ秘密を少しはのぞき見た気もするが、むしろ不思議なことは増えたかもしれない。名古屋の風景も織り交ぜながら、不思議を探って行きたい。

*1 Mukai implies McKay
このタイトルはプレプリント（完成した時点で著者が公開した原稿）のもので、雑誌掲載の際に「The McKay correspondence as an equivalence of derived categories」に改められた。

*2 ムーンシャイン予想
本誌7号P.8参照。

*3 クライン特異点
実3次元空間における回転を、2次の複素行列を使って書くことができ、その行列のなす群の作用による商として特異点を構成できる。

*4 中村郁（1947-）
北海道大学名誉教授

*5 向井茂（1953-）
京都大学名誉教授。中国科学院晨兴数学中心教授。

植物に上下ができる仕組み

植田美那子 トランスフォーマティブ生命分子研究所特任講師

まずは上下軸から始まる

植物のかたちは複雑で、花や葉、根や茎など、さまざまな器官を有する。それらの器官のかたちづくりの基礎となるのは、上下、左右、前後の方向性を決める「体軸」である。ほとんどの植物が最初につくる体軸は上下軸であり、この上下軸に沿って、上部には花や葉をつくり、下部には根をつくる、というかたちづくりを始める。上下軸は、植物の元になる最初の細胞である受精卵が上下に分かれる（分裂する）ことで確定される（図1）。このとき、受精卵は、細胞内に偏りをつくり（極性化^{*1}）、その結果、上

側の小さな細胞と下側の大きな細胞を生み出すという非対称分裂^{*2}を行う。上側の細胞は活発な細胞分裂を行い、植物体のほとんどの器官（花、葉、茎等）をつくる一方で、下側の細胞は根の一部をつくったあとで死滅する。このように、受精卵の極性化は、植物のかたちづくりの出発点として非常に重要なイベントであるにもかかわらず、これまで全くわかっていなかった。

生きた受精卵の内部を観察

そこで私たちは、生きた植物の受精卵

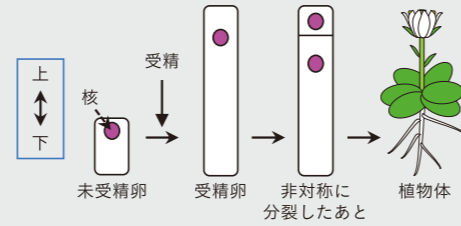


図1 植物の上下軸が作られる様子

植物の未受精卵と受精卵の内部はともに偏っている（極性をもつ）。受精卵は非対称分裂を行うことで、植物の上下軸を確定する。

を観察できる新しい手法を開発し、受精卵の内部で起こる現象をリアルタイムで捉えることを試みた。まず、実験に適したモデル植物であるシロイヌナズナを使って、受精卵の内部にある繊維状構造（細胞骨格^{*3}）の一つである微小管に蛍光タンパク質でマーカー（目印）をつけた株を作出した。しかしながら、若い種子の中から受精

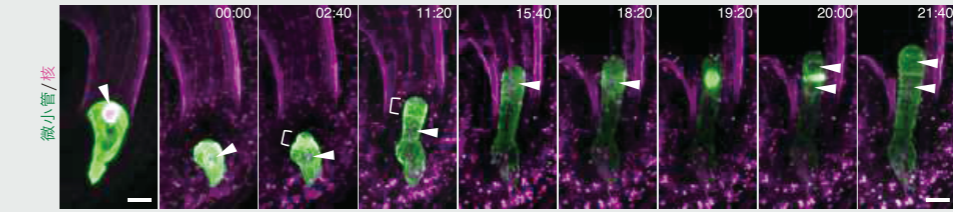


図2 シロイヌナズナの未受精卵と受精卵における微小管の並びの変化

微小管と核をそれぞれ緑色とピンク色で示す。受精卵が上部にリング状の微小管（括弧部分）を作って伸び始めたあと、核（矢尻）が次第に上方方向に移動して非対称分裂に至る。右上の数字はライブイメージング開始からの時間（時:分）、スケールバーは10マイクロメートル（ μm ）を表す。

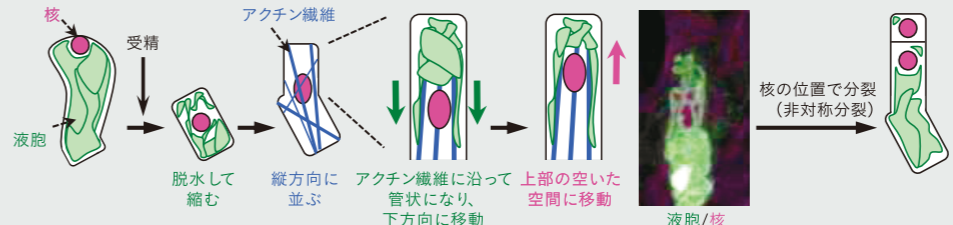


図3 アクチン繊維と液胞が受精卵の非対称分裂に果たす役割の模式図

未受精卵の内部にあった液胞は、受精後に急速に減少し、その後、上下方向に並んだアクチン繊維に沿って下方方向に移動する。この液胞の動きにより、核は受精卵の上部に到達することができ、受精卵は非対称分裂できる。

卵だけを取り出して観察すると、受精卵はすぐに死んでしまい、受精卵の変化を継続的に追う観察（ライブイメージング）ができなかった。そのため、種子に包まれた状態で受精卵を観察することを試みたが、種子が分厚すぎるため、一般的な共焦点顕微鏡では不鮮明な像しか得られなかった。組織の奥深くの観察に適した二光子励起顕微鏡を用いることで、高精細な像を得られるようになったものの、長時間の観察を続けると、受精卵が壊死したり、蛍光が徐々に暗くなるという、新たな問題が生じた。これらの問題を解決するためにさまざまな試行錯誤を繰り返し、最適な観察条件を確立できたことで、種子の中にある受精卵の内部の変化を鮮明にライブイメージングすることに成功した。

その結果、受精する前には上下軸に沿って並んでいた微小管が、受精するとバラバラになることを発見した（図2）。次いで、受精卵の上部にリング状の構造が現れ始め、受精卵はこのリング構造を保持したまま細長く伸びることや、非対称分裂時に核のまわりに微小管が集まることなど、ダイナミックな変化を捉えることができた。

さらに、微小管とは異なる細胞骨格であ

るアクチン繊維についても同様に観察したところ、アクチン繊維の並びも、受精するといったんバラバラになるが、微小管とは異なり、次第に上下軸に沿って並ぶこともわかった。

非対称分裂を実現する液胞と核の動き

植物の受精卵が極性化する様子を世界で初めてリアルタイムで捉えることに成功したため、現在は、細胞骨格以外のさまざまな構造体の変化についても、網羅的にライブイメージングを進めている。まず、細胞の大部分を占める水袋である液胞^{*4}の変化を観察したところ、受精する前には細胞のほとんどを占めていた液胞が、受精すると急速に脱水して小さくなることがわかった（図3）。次いで、液胞がアクチン繊維を足場として細長い管状の構造をつくり、核を避けるようにして徐々に下方方向に移動した結果、上部の空いた空間に核が移動することで、受精卵が非対称分裂できることも発見した（図3）。

このように、私たちの「植物の受精卵をライブイメージングする」という、世界で初めての試みによって、受精する前の細胞の極性がいったん崩壊したあと、細胞骨格

や液胞といったさまざまな構造体がダイナミックに動くことで植物の上下軸がつけられることがわかってきた。これは、直径20 μm にも満たない受精卵内でのダイナミックな動きを初めて明らかにしただけでなく、これまで単なる水袋だと考えられてきた液胞が積極的に移動することで植物のかたちづくりに貢献するなど、予想外の発見ももたらした。私たちは、今後ともこのような「百聞は一見に如かず」を体現したライブイメージング研究を進めることで、植物のかたちづくりの仕組みをさらに理解できると考えている。

***1 極性化**
細胞の内部にある物質や構造体を特定の場所に集めることで、細胞内を不均一にすること。そうしてできた内部の偏りを極性と呼ぶ。

***2 非対称分裂**
一般的な細胞分裂では、生じた二つの細胞の大きさや働きは同じだが、違う性質をもった細胞を生み出す細胞分裂もあり、これを非対称分裂と呼ぶ。

***3 細胞骨格**
細胞質内に存在する繊維状の構造体で、タンパク質がひも状に連なったもの。植物では主に、チューブリンというタンパク質が連なった微小管と、アクチンというタンパク質が連なったアクチン繊維の2種類が使われる。

***4 液胞**
細胞内にある小器官の一つで、ほとんどの植物細胞で細胞体積の大部分を占める。液胞膜が細胞液を包んだ構造をしており、多くの水分を含む。



Minako Ueda

1978年生まれ。2005年3月京都大学大学院理学研究科で博士（理学）取得。2005年4月ドイツライプツィヒ大学でポストドク研究員（日本学術振興会海外特別研究員）となり、2008年4月名古屋大学でのポストドク研究員（日本学術振興会特別研究員）、2010年10月奈良先端科学技術大学院大学での助教を経て、2013年4月より現職。

植田美那子ウェブサイト <http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/members/m-ueda/>

絶滅動物の生体像を追い求めて

藤原慎一 博物館講師



Shinichi Fujiwara

埼玉県出身。2008年、東京大学理学系研究科で博士(理学)を取得。東京大学総合研究博物館研究員(日本学術振興会PD特別研究員)、同特任助教、名古屋大学博物館助教を経て、2018年より現職。2019年日本古生物学会学術賞。専門は機能形態学、古脊椎動物学。

絶滅動物の姿をあぶりだす

四肢動物*1は進化の過程で骨格形態を多様化させるとともに、歩行姿勢や運動機能の多様化と、陸海空のあらゆる環境への進出を果たしてきた。その進化過程を理解するには、絶滅四肢動物の古生態*2をより確からしく復元する必要がある。しかし、化石に残るわずかな骨格形態情報から、彼らの生体像を知ることが困難を極める。実際、博物館の組立骨格や復元画で見られる絶滅動物の姿は、復元の根拠が不明瞭なものが大半だ。前肢姿勢にさまざまな復元仮説が提唱されてきた恐竜トリケラトプスや絶滅哺乳類パレオパラドキシアはその典型といえる(図1)。では、どうすれば、絶滅動物の歩行姿勢や運動性能の「正解」に近づいていけるのだろうか。

検証は現生種から始まる

実は、絶滅動物の生体像を知る一番の手がかりは、現生動物にある。現生種なら、動物の姿勢や運動機能と骨格のカタチの関係について検証できるからだ。この「機能-形態」関係が、筋骨格の基本構造を共有するすべての現生四肢動物に適用でき、かつ、力学モデルや筋電研究*3との整合性を示すことができれば、絶滅四肢動物にも適用できるはずだ。骨のカタチから得られる「テコ」や「骨格強度」などの物理指標を使うと、その関係の理解がしやすい。

たとえば、動物が陸上で重力にあらがって姿勢維持をしているとしよう。体重支持をしている肢の関節が、重力方向に曲げられようとしているなら、重力にあらがう筋肉(抗重力筋)はそれと反対方向に関節を回転させるように収縮する。関節の回転中心から、抗重力筋の収縮力のベクトルまでの距離が、この筋のテコだ。筋肉の位置や関節の回転中心は、骨のカタチに反映される。現生種を調べていくと、抗重力筋のテコが極大となる関節角度を維持した姿勢をとるという法則が見えてきた。また、たとえば肘関節では、伸展・屈曲、内転・外転などそれぞれの動きに用いる筋肉が異なるが、動



図1 絶滅四肢動物の前肢姿勢復元の対立仮説
(左) 恐竜トリケラトプスTriceratopsと(右) 絶滅哺乳類パレオパラドキシアPaleoparadoxia。(上段)哺乳類のように体の真下に四肢を置く姿勢や、(下段)トカゲのように体の側方に四肢を張り出す姿勢など、研究者によって意見が分かれていた。藤原慎一画・河部壮一郎着色。

物はその中でもテコが大きな筋肉に依存した歩行姿勢をとるという法則もわかってきた(図2)。こうした法則に絶滅種の骨格形態を当てはめ、トリケラトプスやパレオパラドキシアの陸上歩行姿勢を復元すると、体の真下に四肢を置いて歩行する姿勢の方が理に適うといったことが見えてくる。

また、骨は材質の物性がほぼ同じだが、カタチを変えることで、荷重方向に対する強度を劇的に高めることができる。体重を支える骨格部位は、重力方向の荷重に対して十分な強度をもつように安全設計されている。さて、四足歩行性の現生種では、肩甲骨の真下に位置し、肩甲骨から伸びる筋肉が着く肋骨は、全身の体重を支えられるよう、高い強度を示すことがわかってきた。すなわち、肋骨強度は、互いに関節し

ないがために姿勢復元の最難関課題であった「胴体に対する肩甲骨の位置」を復元する指標になる(図3)。また、パレオパラドキシアや原始的なクジラは四本の肢が生えているという特徴から、水陸両生とされてきたが、そもそも彼らの肋骨が陸上四足歩行できるだけの強度を持たないこともわかってきた。

機能形態学の未来

化石ばかり眺めていても、絶滅動物が生きていたときの姿にたどり着くことはない。一方で、現生種ばかり観ていても、骨のカタチからその動物が生きていたときの姿を復元するという発想は生まれにくい。一見遠回りだが、現生種を用いて、動物の姿勢や運動機能と骨格形態の関係を少しずつ

紐解いていくことが、絶滅種の姿の「正解」へと収束していくための最短ルートである。

恐竜の陸上歩行姿勢に留まらず、クジラの遊泳適応やモグラの掘削適応、トリの飛翔適応などの起源、カニのハサミの挟む能力や二枚貝の潜行姿勢に至るまで、動物の運動にかかわる研究テーマは無限だ。その点も、生物のもつカタチと機能の関係を探る「機能形態学」の大きな魅力である。

- *1 四肢動物
脊椎動物の中でも四本の肢をもつ仲間ではカエルやトカゲ、トリ、ヒトなどを含む。
- *2 古生態
絶滅した動物の生態。
- *3 筋電研究
生体の筋肉の電気的信号により、運動中にどの筋肉がどのタイミングで収縮するかを調べる研究。

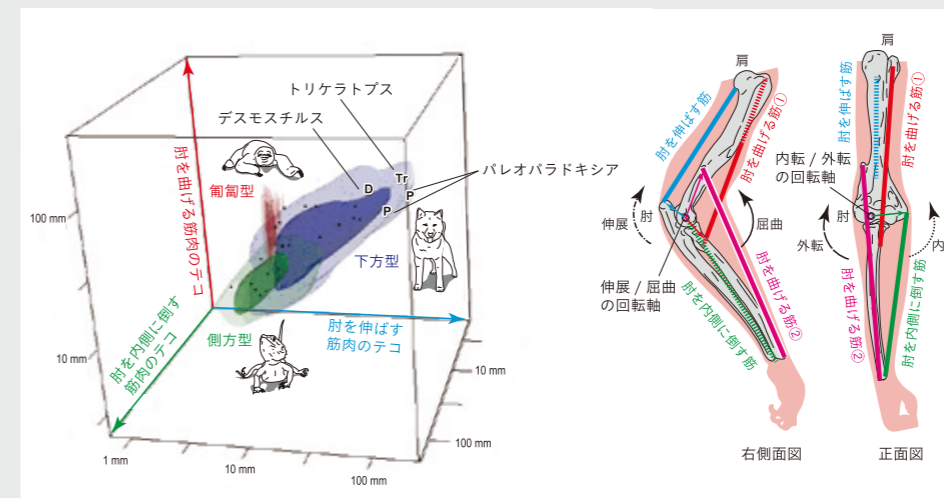


図2 四肢動物の四足歩行姿勢と肘回りの筋肉のテコの関係
右に、四肢動物の肘関節の主要な筋肉(青:肘を伸ばす筋、赤:肘を曲げる筋、緑:肘を内側に倒す筋)について、各筋肉のテコがとりうる最大長を、回転中心からの矢印で示す(テコ長は関節角度によって変わる)。また、左に筋肉のテコ長と四肢動物の歩行姿勢の関係を示す。現生四肢動物のうち、四肢を体の真下に置いて歩く(青:下方型)動物は、肘を伸ばす筋肉に依存して姿勢維持し、肘を伸ばす筋肉のテコが相対的に大きい。一方、四肢を側方に張り出して歩く(緑:側方型)動物は、肘を内側に倒す筋肉のテコが大きく、腹ばいになって匍匐前進する(赤:匍匐型)動物は、肘を曲げる筋肉のテコが大きく発達する。絶滅動物の筋肉のテコをここに当てはめると、彼らがどの筋肉に依存した姿勢をとっていたかを判別できる。Tr、トリケラトプス(恐竜);P、パレオパラドキシア;D、デスマスチルス(ともに絶滅哺乳類)。

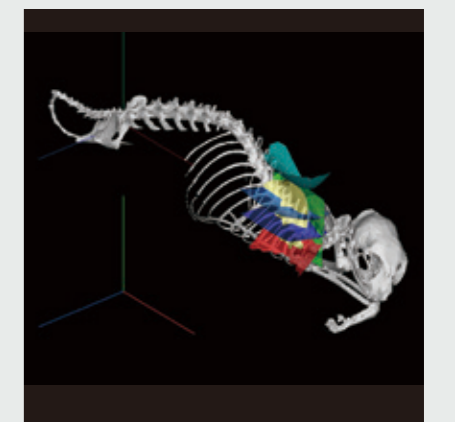


図3 胴体に対する肩甲骨の最適な位置
四肢動物は、胴体と肩甲骨が関節しないため、肩甲骨の位置の復元が困難である。現生の四足歩行性の四肢動物では、肩甲骨(黄)が、比較的直ぐ伸びて太い肋骨、すなわち、鉛直圧縮への強度が高い肋骨の上に配置する。また、肩甲骨から筋肉で吊り下げられる胴体の姿勢が安定に保たれる(赤:ロール回転の抑制、緑:ヨー回転の抑制、青:ピッチ回転の抑制)よう、胴体と肩甲骨の位置関係が決まっていることも判明した。本図は例としてネコの骨格を示す。

藤原慎一ウェブページ <http://www.num.nagoya-u.ac.jp/outline/staff/fujiwara/index.html>

同窓生から

リーディング大学院から企業へ

三菱電機株式会社
先端技術総合研究所
服部和生 (Yasuki Hattori)

私は2015年度までの5年間、理学研究科の素粒子宇宙物理学専攻に所属した。在学中には、宇宙分野で将来的に活躍するリーダーの養成を目的として設置されたリーディング大学院（フロンティア宇宙開拓リーダー養成プログラム）に採用され、衛星の観測機器提案をはじめとする通常の研究科の講義では得られない経験をできたうえ、多分野多国籍の方々と議論・交流する機会に恵まれた。特に、同学年の異分野の研究者とチームを組んで取り組んだ衛星の観測機器提案のプログラムでは、異なる背景を持つ研究者と交流でき楽しかった一方で、様々な意見をまとめながら計画を進めることは非常に難しいと学び、専門性や興味に合わせてどう作業を分担すべきかを考える良い経験になった。

博士課程の卒業とともに三菱電機へ就職し、これまでに宇宙機器の開発をはじめ、発電機内を点検する薄型ロボットや車載機器の開発を経験した。会社では工学出身の方々と仕事をしているが、それぞれの専門性に応じて仕事の分担を決め、コミュニケーションを取りながら進める際に、リーディング大学院での経験が生かされていると思う。

また企業で働き始めてから、大学での研究との違いを感じた点が二つある。

一つ目は、一つの研究に費やせる時間の差である。企業では研究項目が複数あり、研究以外の庶務も多いため、一つの研究に多くの時間を費やすことができない。一方で大学院では、自分の研究にかかる時間が十分にあり、興味を持ったことを徹底的に突き詰められたため、物理現象を深く考察する力をつけられたと考えている。

二つ目は研究の効率についてである。企業では製品の性能目標値など明白なアウトプットを決定し、さらに期限を決めてから研究が始まる。故に、期限内に目標を達成するためには、研究項目に優先順位をつけて、効率よく研究を進めることを強く意識するようになった。特に優先順位をつけることは難しく、目



標達成のためにはどの項目に力を注ぐべきかを正確に捉える能力が必要であり、それを養う必要があると考えようになった。

これから理学部・理学研究科を経て社会に出て行く方々には、まずは自分が取り組む研究課題に対して時間をかけて深く考察し、考える力を養って欲しい。加えて、研究を効率化する意識を持つようにすれば、企業で働き始めた際に順応しやすくなると思う。

企業で働き始めてからも学ぶことばかりだが、理学研究科やリーディング大学院で学んだことを強みにしてこれからも研究を進めてゆきたい。

(素粒子宇宙物理学専攻、2015年度博士(理学)名古屋大学)



開発に携わる発電機用薄型点検ロボット

キャンパス通信

理学初の産学協同研究講座

附属ニューロサイエンス研究センター特任講師
石元広志 (Hiroshi Ishimoto)

私たち栄養神経科学講座は、名古屋大学大学院理学研究科と雪印メグミルク株式会社との産学協同研究講座として、同研究科附属ニューロサイエンス研究センター内に設置された。本講座では、モデル動物であるショウジョウバエや線虫を活用して、食品が脳機能に与える作用とメカニズムを研究している。雪印メグミルク株式会社が有する、乳酸菌株や乳素材などの豊富な食品シーズから脳神経系に作用するものを今までになかった切り口で効率よく選抜して強い効果と明確なメカニズムを持つ新しい機能性食品の開発につなげることを目指している。

地球上に生きる生物は、食物といっしょに細菌を摂取している。つまり私たち生物は、いわゆる「腸内細菌」と上手につきあう術を進化させてきたといえる。この腸内の細菌群が、どのように記憶や睡眠さらには情動などの高次脳機能に作用するのか。そのメカニズムを詳細に明らかにすることは、まさしく基礎研究を生業としてきた名古屋大学理学部の得意分野である。機能性を表示する食品には、その作用メカニズムをきちんと明らかにすることが法律で定められている。「本物」が求められる時代となった現代では、疑似科学、雰囲気商品は淘汰される運命である。物事の真理を探究する理学の基礎研究力が、今まさに社会に求められている。



キャンパス通信

理学部オープンキャンパスに参加して

素粒子宇宙起源研究所広報室研究員
南崎 梓 (Azusa Minamizaki)

2019年8月7日～9日、名古屋大学オープンキャンパスが開催され、理学部企画は最終日の9日に実施された。豊田講堂での理学部紹介には約1400人も高校生の申し込みがあった。さらに、そのご家族や、各研究室の展示と施設見学だけに参加した人もいただろう。最高気温36度に達した名古屋の夏空の下、東山キャンパスは多くの来場者で賑わった。

私は、5つの学科から集まった5人の研究者とともにサイエンスカフェを企画した。一人あたりの講演は約10分の短いものだった。手書きのグラフを解説する回、世界観を大胆に語る回、体を張った実験の話など、どれも個性的で面白く、理学の幅の広さを感じた。自由時間には、その場に居合わせた理学部の教員・学生とお客さんが入り交じって会話を楽しむシーンもあり、気さくで親しい雰囲気があふれていた。

気取らない明るさが、名古屋大学のよさだと思う。その自由闊達な空気から、ノーベル賞受賞者をはじめ分野を牽引する先人たちが輩出し、今も世界を驚かせる研究が生まれている。阿波賀邦夫理学部長が理学部紹介の挨拶で述べた「世界のどこに出しても恥ずかしくない研究環境」という言葉の通りだ。今回来場した高校生たちの豊田講堂での真剣な眼差しや、カフェでの輝く笑顔が心に残っている。名古屋大学で、ぜひ理学の先端に加わり、知の新たな地平を切り拓いてほしい。

