

# 分子による情報伝達

## 総研大生が開いた新分野

### 宇理須恒雄

総合研究大学院大学教授構造分子科学専攻／自然科学研究機構分子科学研究所教授

総研大共同研究「シリコン基板上への生体機能物質の集積」から始まった表面科学の新しい研究は国際的な共同研究へと発展し、さらに目前の新産業創成から未来のニューユビキタス社会にまでかかわる重要なテーマに発展しつつある。

#### 物質から生命へ

宇宙における地球の誕生は数十億年前と考えられている。それ以降、単純な分子から生体分子への進化があり、あるとき極めて希少な確率で生命発生という地球の歴史において画期的な出来事がおこ

った。原始的な生命は、巨大隕石の衝突により地球が火炎に包まれるような出来事に遭遇しても地中深く潜り込むことによって生き延び、生命の進化は引き継がれて今日に至っている。

生命の発生は、現在のわれわれが知る量子力学、相対性理論と統計力学の範囲

ではたして説明できるものなのだろうか。物質科学者にとって興味深い問題だが、明確な解答はまだ得られていない。しかし、物質から生命への革命的進化は歴史上に一度だけ起こったことだけは確かなようだ。

一方、20世紀は自然科学の進歩におい

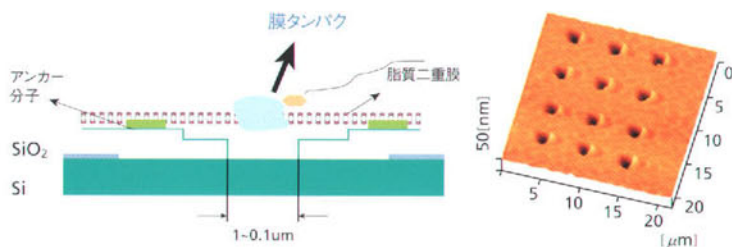


図1 開発中のサポータードメンブレンバイオセンサー（左）と最近開発した電極埋め込み型超平坦Si基板（右）。



**Mashiur Rahman** 君は、バングラデシュ出身。学部から修士までを豊橋技術科学大学で過ごし、日本語がうまい。総研大入学以来、一貫してバイオセンサー素子（図1）の製作をテーマとして研究を進めている。素子製作のためには、シリコンの洗浄、各種の膜形成、リソグラフィによるパターン形成、さらには自己組織有機単分子膜形成、脂質二重膜形成、タンパク質の導入、構造評価、電気特性の評価など、100近い工程について一つ一つ技術開発を進めなくてはならない。サポータードメンブレンという分野は、欧米では非常に活発な研究がおこなわれているが、究極の目標である単一チャンネル分子による電流信号の計測には誰も成功していない。支持基板の表面の凹

凸の低減と二重膜周辺からのリーク電流の低減がキーポイントと考えられている（H.Bayley and P.S.Cremer, *Nature* 413(2001) 226）。

Mashiur君は、最近この技術的問題の解決に成功した。チャンネル電流を測定するのに必要な電極を埋め込みながら、表面の凹凸が1nm以下という基板を開発したのである。この研究が英国、米国の大学との国際的な共同研究に発展し、私達のグループが国際的リーダーとなって活躍できる基盤を築いた。素子の完成までにはまだまだ開発せねばならないことがあるので、毎日朝早くから夜遅くまで頑張っている。



て、まさに革命的な世紀であったと言える。生命科学にあっては、DNAの発見とその分子構造の解明により、分子を基盤に生命を理解する分子生物学が大いに発展し、生命機能を分子のレベルで議論することがごく自然なこととなった。生命科学の多大な進歩のお陰で、物質科学者が生命機能を、電子、原子、分子のレベルで記述することに挑戦できる状況が十分に整えられたと言える。

このような知的基盤を踏まえて、物質によって生命機能を発現する研究はバイオセンサーなどいろいろな形で進展しており、物質科学が生命を創成することに成功するのかもしれない。電子の発見からスーパーコンピュータまでの進歩が1世紀の間に実現したことを思うと、それも十分な確率で起こることのように思われる。

### 総研大共同研究で生まれたもの

ここに紹介する研究成果は、2回にわたる総研大共同研究、「光励起反応による化学的ナノ加工の基礎」(1996~1998年度)および「シリコン基板上への生体機能物質の集積・ナノバイオエレクトロニクスの構築」(2000~2003年度)によって支援していただいた結果である。

指摘しておきたいのは、米国のクリントン大統領によるナノ科学技術重点化政策の演説が1999年3月で、それ以後日本でも官民学をあげてのナノ研究開発気運が盛り上がり、今日に至っていることである。さまざまなポストゲノムプロジェクトが発表され、ゲノム創薬において最も重要な膜タンパクの研究が科学技術政策上重要視される雲行きになったのは2000年頃だった。こうした背景を顧み

ると、総研大が国の重要な科学技術政策に先んじて極めて先導的に研究支援を行っている点は注目すべきであろう。

実際シリコン基板上の膜タンパクの研究は世界的に今後極めて重要な問題として扱われることが予測され、生命の起源にかかわる興味深いテーマであることとも関係して、総研大共同研究がいかに先駆的なものであったかが、いずれより明確な形で実証されるものと確信する。

「シリコン基板上への生体機能物質の集積・ナノバイオエレクトロニクスの構築」の共同研究を発想した原点は次のようなものだった。シリコン基板上にシナプス後段の模擬構造として、脂質二重膜にチャンネルタンパクを埋め込んだ構造を堆積すると、神経伝達物質のゲート作用によってチャンネルが開閉する。このチャンネルタンパクの機能がSiのMOS

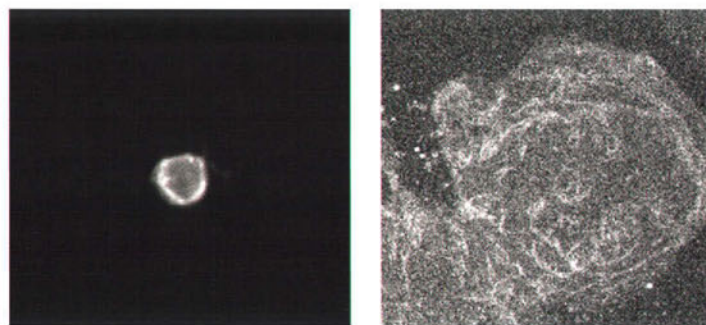


図2 脂質DPPCのジャイアントリポソームを作製し(10mMKClバファー)、カバーガラス表面に吸着させて共焦点顕微鏡で観察(左)。CaCl<sub>2</sub>を4mMを加えると壊れて平面二重膜になる(右)。



**Kim Yong-Hoon** 君。韓国済州島の出身で、博士課程から日本に来て1年半になる。日本語がかなりしゃべれるようになった。Kim君は素子製作において重要な問題の一つである良質な脂質二重膜の形成法を研究中だ。脂質二重膜の組成の最適化には、いかにしてリポソームを形成し、これを基板の所定の位置にもってきて、そこで破壊し平面の二重膜に変換するかという技術を開拓する必要がある。そのためにはリポソームのサイズ制御、脂質膜表面と基板表面の電荷の制御、望むべくはさらに再現性の良いリポソームの破壊方法の開拓などが課題となる。昨年1年間の研究で、脂質としてコレステロールを添加すると膜のドメイン構造が変化

し、膜質の改質につながることを発見した。現在はこの研究を発展させ、ジャイアントリポソームの大きさを制御して基板表面との相互作用を調べている。

図2はDPPC (dipalmitoyl phosphatidylcholine、ジパルミトイルホスファチジルコリン) という脂質で作成したリポソームをカバーガラス上に吸着させて共焦点レーザー顕微鏡で観察した結果で、Ca<sup>2+</sup>イオン添加前後の状態を表している。Ca<sup>2+</sup>添加によりリポソームが崩壊(ラプチャー)し、平面の脂質二重膜が形成されていることがわかる。今後、崩壊のメカニズムを調べ、欠陥のない膜を再現性よく形成する技術の開発をめざす。



(金属酸化物半導体) トランジスターと似ていることから、両者を融合したら面白いのではないかと考えた。さらに、私がこの研究テーマに取り組むに至った経緯には、生理学研究所や基礎生物学研究所の研究者との交流の影響も大きく、総研大の学風とも言える分野間の壁の低さも研究を実行に移すうえで大きな助けになった。

当初は単に面白いということだけで始めたが、徐々に、この問題が、医療、創業に関係した新産業創出という観点からも非常に重要であることに気付くようになった。またその社会的波及効果の大きさから、単にバイオセンサーというだけでなく、より広く「分子による情報伝達」という新しい学問分野のテーマとしてと

られ、さらに広い議論の場を背景に研究活動を行うことになってきた。当初からはまったく予想もしなかった発展だが、これまでの研究の重要な部分の半分以上は、総研大の学生諸君が情熱をもってこの未開の新分野に取り組んだ成果である。学生諸君の活動と成果を紹介しながら共同研究の一端を報告しよう。



3つの囲みに紹介したように、この共同研究は総研大生諸君のコントリビューション抜きには語れないが、もちろん助手(野々垣陽一君)や研究技官(手老籠吾君)、ポスドクの諸君が一緒になって盛り上がっているというのが現状である。現在実験補助者として参加している宇野秀隆君は、シリコン表面に固定されたタンパク

質の赤外分光スペクトルを水中で測定できないか、計算機シミュレーションにより検討中である。宇野君は将来の総研大生を夢見て勉強と研究に勤しんでいる。

### ニューユビキタス社会への予感

本共同研究の重要な特色の一つは基板としてシリコンを使用している点である。図1に示す素子は、生体の情報システムとシリコンの情報処理システムすなわちスーパーコンピューターとの間のインターフェイスとしても利用できることを暗示している。生命体の内部では無数の情報が飛び交い、これによって生命機能が維持されているが、信号は結局関係する細胞から細胞に伝達されるわけで、その情報伝達に関わる受容体タンパク質

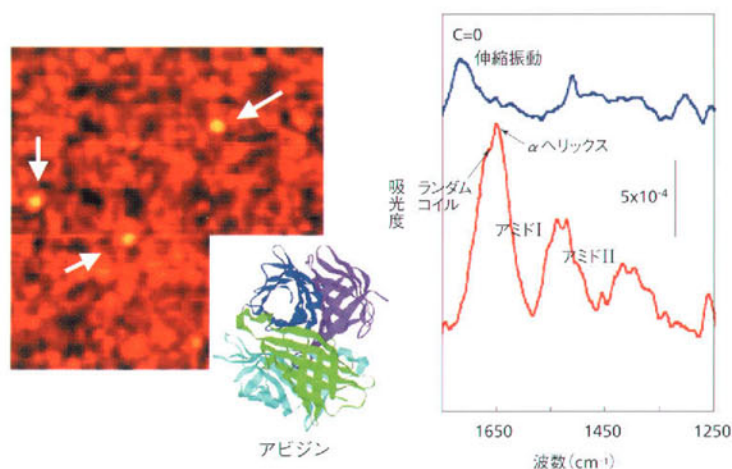


図3 シリコン基板上に固定化されたアビジン分子のAFM観察像とその赤外反射吸収スペクトル



**三澤宣雄**君は、東京農工大修士課程を修了して昨年総研大博士課程に進学した。グループで唯一、分子生物学分野の出身である。私のグループの専門である表面科学にバイオの知識を生かして非常にユニークな研究を展開している。昨年はシリコン基板表面を化学修飾し、その上にアビジンというタンパク質を固定化する研究を進めた。図3のように、シリコン表面の平坦度を1nm以下に保ったままCOOH化して、そこへアビジンを固定。これを確認する目的で赤外反射吸収スペクトル測定と原子間力顕微鏡による観察を行った。原子間力顕微鏡の探針をビオチンで修飾することにより、アビジンがビオチン結合能を保持したまま基板上に固定化

されていることを確認した。

さらにチャンネルタンパクを固定化する準備として、大腸菌由来の膜タンパク質の一つであるポーリンの精製、ビオチン修飾および脂質二重膜への再構成を名古屋大学農学部水野研究室と共同で進めている。最近、粗精製ながらビオチン化されたポーリンを得ることに成功した。また、三澤君が開発したアビジン/シリコン基板構造は、丈夫な脂質二重膜をつくる膜の裏打ち構造形成を目的として中国科学院との国際共同研究に発展しており、脂質にビオチン化脂質を混入し、アビジン-ビオチン相互作用を利用したテザードサポータードメンブレン構造の形成に成功している。



を図1の素子に埋め込み体内に導入すれば、細胞から発信される情報を直接非常に高い特異性をもって受信することができる。

現在至るところにコンピューターがあふれ、ユビキタス社会の到来が言われている。スーパーで販売されるキャベツの包装にも小さなチップが埋め込まれていることがある。今後この状況はさらに発展し、国立情報学研究所の東倉洋一氏が『22世紀への手紙』(NTT出版、2003年3月刊)の中で「コンピューターの体内への埋め込みも盛んになろう。すでに失われた感覚を補ったり、回復したりするための手段としての実績は多い。音を聴覚神経に直接伝える人工内耳はその代表的な例だ。人間とコンピューターの融合は始まっているのである。この融合は感覚や臓器から中枢である脳に……」と予言しておられることが実現するだろう。

私は、1970年代に始まったオプトエレクトロニクスの技術革新が社会に出て必然的にできあがった現在のユビキタス社会と、生命体の細胞とコンピューターが直接情報をやりとりする状況の間には、技術上著しいギャップがあり、このギャップを乗り越えることは20世紀におけるオプトエレクトロニクスの技術革新にも似た、あるいはそれ以上の大きな技術革新を必要とする、まさに21世紀を特色づける新技術となるものと予測する。これが実現すれば、ニュートン以来の天才物理学者といわれるホーキング博士の唱える脳とスーパーコンピューターの融合も現実味を帯びることになる。新技術によってもたらされる社会を、私は現在のユビキタス社会と区別して、「ニューユビキタス社会」と呼ぶことにしたい。体内の細胞膜と直接交信できる図1の素子は、ニューユビキタス社会実現のキーデバイスの一つとなるものと考えている。

## 産業界への影響

以上、本共同研究の非常にロングレンジな影響について述べたが、これを実現するためには、身近なところでの一歩一歩が大切である。その意味で、本共同

研究の産業上の意義を考えることは重要であろう。

細胞内の全タンパク質を対象とした発現情報・相互作用情報を解析する研究(プロテオミクスあるいはゲノムネットワーク)は、ポストゲノム時代の人類の健康維持と増進にかかわる研究戦略の重要研究開発課題の一つであり、なかでもタンパク質の相互作用情報を簡便、正確、迅速に解析できるバイオセンサーやタンパク質チップに対する産業界のニーズは非常に大きいと言えよう。

しかし、現状を概観すると、きわめて大きな産業需要が予測されるにもかかわらず、膜タンパクを標的とするバイオセンサーやタンパク質チップの開発が非常に遅れていることに驚かされる。膜タンパクは脂質二重膜(細胞膜)の中にあっはじめて生命機能を発揮するため、現在実用化されているタンパク質チップの作成技術では不十分で、新たな技術開発が必要とされるためと考えられる。すなわち膜タンパクのバイオセンサーを作るためには、図1のような構造が必須である。

受容体タンパクやイオンチャンネルはヒトゲノム中に1000種程度が同定されており、創薬分野における最も重要な標的タンパク質と考えられるが、これらに関する実用レベルのバイオセンサーはほとんど未開発であると言って良い状況である。本共同研究の成果はそのまま膜タンパクバイオセンサーとして使え、スクリーニングなどに役立つものと考えている。シリコン電子回路との融合はさらに

新たな産業を開く可能性があり、新産業創出のポテンシャルの非常に高い研究テーマと言えよう。

## 学術としての新分野「分子による情報伝達」

表面科学の新しい研究領域としてスタートした共同研究だが、共通した興味を持つ研究者の輪はだんだん大きくなっている。本共同研究の内容が、表面の問題に限らず、自己組織化、タンパク質の分子認識反応、溶液化学など、物理化学の基本問題にかかわるためであろう。

電気信号を媒体とする情報伝達を電気通信、光を媒体とする情報伝達を光通信と呼び、それぞれ科学技術の一分野として確立しているが、私たちが取り組んでいる研究テーマは、これら電気通信や光通信と同様の学術的深さと広がりがあり、産業上の影響力の大きさがある。分子を情報伝達の媒体として考える「分子による情報伝達」という新しい学術分野と位置づけ、討論の場を構築していくことが、学術の発展のうえで有効であると考える。

このような物質科学の新しい動きは、生命機能の創成を重ねながらおそらく今世紀中に、生命の起源の完全な証明、すなわち「物質から生命の創成」に成功するものと予想する。私のグループの研究成果については総研大生諸君の活躍抜きにしてはあり得ない状況であり、学生諸君の新鮮な好奇心と素直にそれに従って研究をすすめる行動力は、成功を勝ちとる原動力となるものと確信している。

宇理須恒雄(うりす・つねお)

東大理学系大学院博士課程卒業後、NTT基礎研究部、LSI研究所を経て平成4年分子科学研究所へ。原子分子衝突、半導体レーザ開発、光増幅器、Si LSI基礎研究、表面光化学と、期せずしていろいろな分野を渡り歩き、そろそろこれまでの経験をいかした私でなくては出来ないような研究をしたいと思っていました。新幹線で同席した生理学研究所の先生方に聞いたチャンネルタンパク質に興味を持ち、Si電子回路との融合を思い付きました。

