



物質-細胞融合分野における メゾ制御技術

北川 進 Susumu KITAGAWA

文部科学省及び日本政府が推し進める、「世界トップレベル国際研究拠点形成促進プログラム」は、日本がグローバルに優位に立つことができる先進的な研究領域の推進と、それを実現するための新しい研究組織モデルの創出を目的として、異分野を融合させた新しい学問分野の創造及び世界トップレベルの研究者が集い次世代のトップとなる有望な若手科学者を育む「場」の創造を目指している¹⁾。

はじめに

京都大学のアイセムス (iCeMS, Institute for Integrated Cell-Material Sciences) は全国で採択された5拠点の1つとして、このアンビシャスな目標に向かって設立された²⁾。本拠点では物質科学と細胞科学の両分野を統合した新しい学問分野の創造を行う。具体的には「メゾ空間」と「幹細胞」をキーワードに、生命科学、化学、材料科学、物理学の融合した新しい科学技術の地平を切り開くことを目指している。

メゾ空間 (10~100 nm) とは、これまで広く研究対象とされてきた「ナノ空間 (1~10 nm)」と「バルク空間 (100 nm 以上)」の中間に位置するもので、未開拓の可能性を秘めた次世代技術の種の宝庫である。例えば、生体高分子では数個~数十個が作る集団に該当する。ナノ世界を扱う量子力学にとっては、メゾスケールは複雑すぎ、一方、私たちの日常経験知・古典力学・統計力学は、メゾ世界では無力になる。このような、メゾスケールでの分子集団や分子間相互作用を目的に応じて制御する方法、すなわち「メゾ制御」を筆者らは理解し実現することを目指している。このメゾ空間における主要な物質間相互作用のメカニズムを解

明し、メゾ空間レベルで物質を制御するための革新的な技術を確立することができれば、産業、医療、環境などの分野で、多岐にわたる応用が可能になる。

メゾ制御の目指すもの

細胞機能の中心を担う分子複合体もメゾスケールの世界を作っている。これほど多様な機能を持つメゾ集合体はなく、これらを調べると「メゾ・ワールド」のいろいろな法則がわかると考えられる (図1)。物理学者や化学者の一部はすでに、ナノ空間からメゾ空間に目を向け始めつつある。メゾ空間で見られる事象は複雑で、既存の量子論による単純な予測ができない。メゾ空間では、弱い協同性が起きるが、バルク空間での協同性よりはるかに弱く既存の統計物理学では扱いが難しい。このような理由で、物理学者のメゾ空間に対する興味はいやがうえにも高まりつつある。細胞生物学者は、メゾスケールの細胞内分子複合体が作られ、機能する普遍的・一般的な機構を明らかにしたいと考えている。そのためには第一に、生体高分子複合体を扱う物理学及び化学を確立する必要がある。このような複合体の形成や機能においては、水素結合やイオン結合、ファンデルワールス結合などの弱い結合が多数関与する。したがって、メゾ空間における、頻度は低いが大きい揺らぎ (分子の配置や構造、局所的電場などの揺らぎ) を明らかにするための研究方法の開発が極めて重要である。一分子メゾ生物物理学もまた、この種の研究に大きく貢献する。バイオインフォマティクスの発展とともに、分子生物学における枚挙的アプローチは一層強力なものとなっている。アイセムスにおいても化学生物学的手法は積極的に用いていく。し

きたがわ・すすむ

京都大学物質-細胞統合システム拠点 副拠点長
及び工学研究科 教授

〔経歴〕1979年京都大学大学院石油化学専攻博士課程修了、工学博士。同年近畿大学理工学部助手、講師、助教授を経て、92年東京立大学理学部教授、98年から現職。〔専門〕錯体化学、特に集積型金属錯体による配位空間の化学。〔趣味〕読書、写真、気楽なサイクリング。〔連絡先〕615-8510
京都市西京区京都大学桂 (勤務先)

E-mail: kitagawa@sbchem.kyoto-u.ac.jp



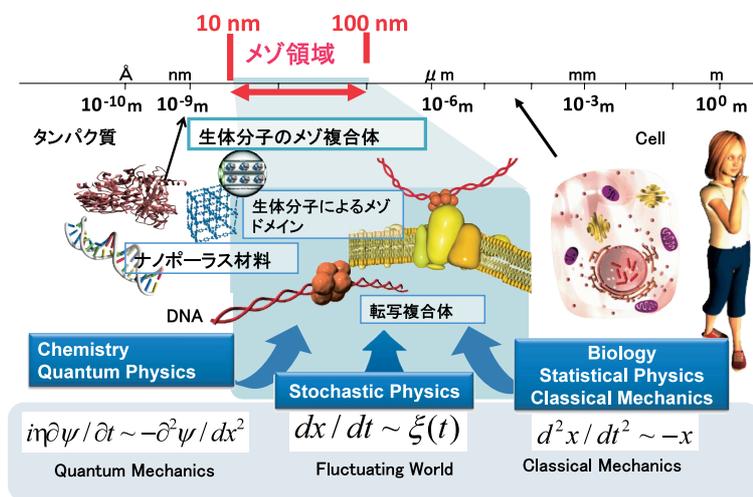


図1 巨視的スケールの細胞、細胞内分子複合体、自己組織化多孔性配位高分子、生体高分子などのサイズを、対数尺上に表示したもの。例えば細胞内で働く分子複合体のサイズは10～100 nm くらいのメゾ空間の範疇にある。メゾ領域は機能の宝庫であると同時にこれらの分子複合体は一見安定な構造のように思えるが、実際の寿命は0.1～1秒程度で、極めてダイナミックな構造体でもある。

しかし、このような手法と同時に、「物理学と化学に基づいた細胞内メゾ分子複合体の形成と機能の発現機構」を解明することは極めて重要であり、これによって、物理的・化学的な新技術創出も可能になると考えられる。メゾスケールの科学を進展させることにより、これを可能にしたいと考えている。

ところで、近年の細胞科学の急速な進歩により、以下の事実が明らかになってきた。細胞内シグナル伝達のような重要な細胞機能の多くは、生体分子の単純な2分子衝突反応ではなく、数分子～数千分子の生体分子の集合体（多くの場合は5～10分子；それより数が多いときは、膜を構成している脂質や水の分子がかかわってくるのが通常である）によって担われている。集合体形成だけのために、多様な足場タンパク質、アンカー分子、コネクター分子と呼ばれるタンパク質が存在しており、細胞膜においては、細胞膜上の受容体分子への刺激によって、オンデマンドで「ラフト」と呼ばれる特殊なマイクロドメインが形成され、シグナル伝達分子を集積するプラットフォームとして機能している。これらの複合体のサイズは、まさにメゾスケールの10～100 nmであり、一分子観測や制御が重要となる³⁾。

もう1つのキーワードに「幹細胞」がある（ここでは主に多能性幹細胞、いわゆる万能細胞を指す）。すなわち胚性幹細胞（ES細胞）や、人工多能性幹細胞（iPS細胞）が含まれる^{4,5)}。実は細胞は、「メゾ制御」を生物進化の過程で編み出し、細胞内のミトコンドリアや葉緑体などのメゾ空間の中では、常温常圧の水溶液中でのクリーンで精緻な化学反応によって、細胞増殖や細胞分化などの制御を行っている。筆者らは細胞のメゾ制御法を学ぶだけでなく、細胞を人工的にメゾ制御

する方法を開発し、さらに、人工のナノ・メゾ空間を作って原子・分子集団を操作することを目指している。このような人工の「メゾ制御」を実現することによって、環境を破壊しない化学工業、再生医学の発展、体内に必要な部位に必要な薬剤を供給する医療等の、夢の次世代技術イノベーションを目指そうとしている。

このような方針のもとに進められている研究のいくつかを具体的に述べてみよう。

(1) 光やマイクロ波、電場・磁場といった外部場に反応する「スマート細孔性材料 smart microporous materials」の開発が重要である⁶⁾。外場を加えることによって、特定の化学物質の取り込みや放出を行う（北川進、今堀博、橋田充、柗卓志）（図2）。

(2) 細胞内で見られる、水溶液中での常温常圧での穏やかな反応系にならない、人工的に作ったナノ・メゾ空間を用いた環境と人に優しい化学反応系を構築する（林民夫、高野幹夫、Konstantin Agladze、Yong Chen、杉山弘、北川進、木曾真）。

(3) 筆者らは細胞機能を、従来の分子生物学的・生化学的手法によっては到達できないレベルで理解したい、すなわち、物理学的見地から細胞機能を理解したいと考えている。そこでアイセムスでは1分子技術及びテラヘルツ光学技術という最先端技術を用いて細胞内で起こるメゾシステムのダイナミクスを研究する（田中耕一郎^{7,8)}）。さらに、本拠点において開発された様々な微小多孔質素材や形態形成素材（高野幹夫、古屋伸秀樹）を用いて、細胞刺激の時空間制御技術を開発する。この技術は細胞内シグナル伝達システムの理解のための新しい方法論となる。

非常に基本的なレベルでは、平衡状態から大きく外れた状態での非線形熱力学の理論に基づいて、時間依存的な空間的秩序・構造の発展を説明する筋書きができつつある。しかし、細胞内のメゾスコピック環境では、極めて大きな揺らぎと、いくつも並行して起こる化学反応のために、そこでの空間秩序形成については、この種の理論は全く歯が立たない。本プロジェクトでは、細胞に見られる様々なメゾ分子複合体を様々な複雑さの程度で再構成し、一分子技術と併せて細胞のメゾ生物物理学を推進する（田中耕一郎、植田和光、中辻憲夫、原田慶恵、Konstantin Agladze、John Heuser、Yong Chen、杉山弘）。

(4) 幹細胞分化メゾ工学の確立と応用。幹細胞の分化を制御する化学物質の化学生物的手法によるスクリーニング、多孔性あるいは線維性高分子構造体を基盤

3つの分野による健康への貢献

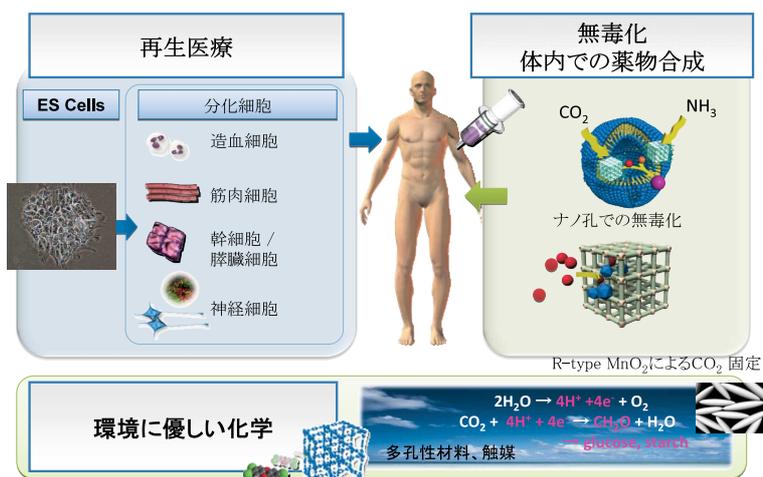


図2 様々な細胞からの分化による再生医療、多孔性材料の細胞、生体への応用技術、環境に貢献する触媒の開発。

人類の健康と地球環境に貢献する科学

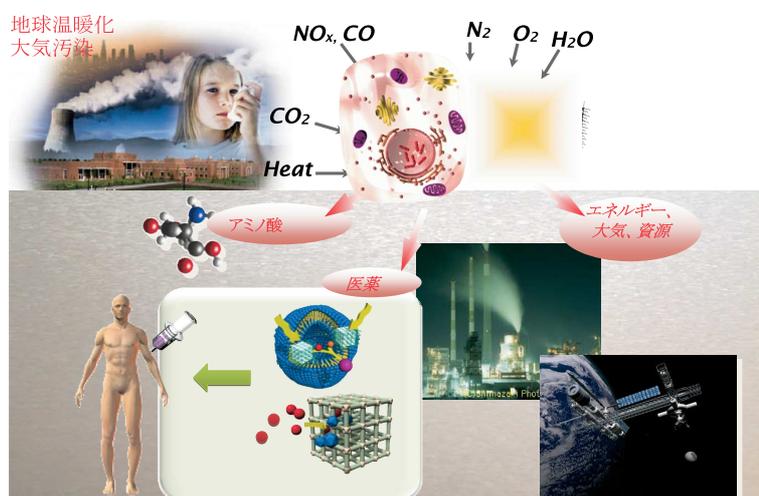


図3 人類の健康と福祉のための応用研究のまとめ。環境に優しい化学反応システムの開発、体内での薬物合成・制御放出が可能マイクロ担体、再生医療などが拓かれる。

とし、外場によって化学的キューを時空間制御しながら細胞に与えて3次元組織化された多細胞集団を作る、などの技術を開発する。このような細胞-物質複合体は、再生治療に直接に応用が可能であり、再生医療に大きく貢献する(中辻憲夫、橋田充、杉山弘、John Heuser、Yong Chen、山中伸弥、上杉志成、北川進、木曾真、柊卓志)

(5) すべての研究プロジェクトを通じて、マウスとサル ES 細胞と人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を共通の細胞材料として用いる。これにより、これらの有用な幹細胞に対する理解を深め、制御及び操作する手法を開発し、さらには幹細胞工学における画期的なキーテクノロジーを見いだすチャンスが高める。

おわりに

アイセムスが拓く「メゾ制御科学」では、以下の分

野がかかわる。

(1) メゾ空間 (5~100 nm) で起きる現象の理解と制御による新たな化学と物理学

(2) 細胞内のメゾ空間で起きる現象の理解と制御による、新たな細胞生物物理学の展開 (細胞メゾ生物物理学)

(3) 多能性幹細胞 (ES/iPS 細胞) のメゾ制御による新たな幹細胞科学、幹細胞分化メゾ工学

さらに、「メゾ制御科学」を基盤とした新世代の科学技術イノベーションの推進が期待され、(a) 幹細胞 (ES/iPS 細胞など) の制御による再生医学の技術開発、(b) スマートマテリアルズ (賢い物質) による、体内での解毒や薬物合成、制御放出マイクロ担体の合成技術の開発、(c) 環境に優しい化学技術の発展 (光エネルギー変換、炭酸ガス等の遍在小分子から有用物質合成など) を通じて人類の健康と福祉に貢献したいと考えている。ここで、アイセムスが掲げる基礎科学目標と応用目標が非常に近い関係にあることに注目されたい。アイセムスが拓く新世代技術は極めて重要なものになるはずである。化学工業が人類に大きく寄与したのは言うまでもないが、今日では環境負荷を伴わないことが求められる。また多くの難病患者にとって、再生医学は実現可能な夢として期待が高まりつつある。体の必要な部位への投薬や解毒といった新たな治療法への期待は高く、筆者らはこれらの目標を「メゾ制御」によって達成できると考えて

いる。「物質-細胞統合システム」という拠点の名前の由来はここにあり、さらに、研究戦略をこのようにデザインすることによって、基盤科学と次世代技術イノベーションが同時に進むという理想を追求している (図3)。

- 1) 文科省 World Premier Institute (WPI) プログラム, http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/toplevel/index.htm
- 2) アイセムスのホームページ, <http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/>
- 3) "Protein-Lipid Interactions: From Membrane Domains to Cellular Networks", ed. by L. K. Tamm, 2005 WILEY-VCH (Weinheim), Protein-Lipid Interactions in the Formation of Raft Microdomains in Biological Membranes, A. Kusumi, K. Suzuki, J. Kondo, N. Morone, Y. Umemura, Chap. 13, pp.307-336.
- 4) 山中伸弥, 畑中正一, iPS 細胞ができた! -一ひろがる人類の夢, 集英社.
- 5) N. Nakatsuji, *Nature Biotechnol.* **2008**, *26*, 739.
- 6) 北川 進, *化学* **2008**, *63*(4), 42.
- 7) M. Tonoguchi, *Nature Photonics* **2007**, *1*, 97.
- 8) 田中耕一郎, セラミックス協会, **2007**, *42*, pp.255-262.