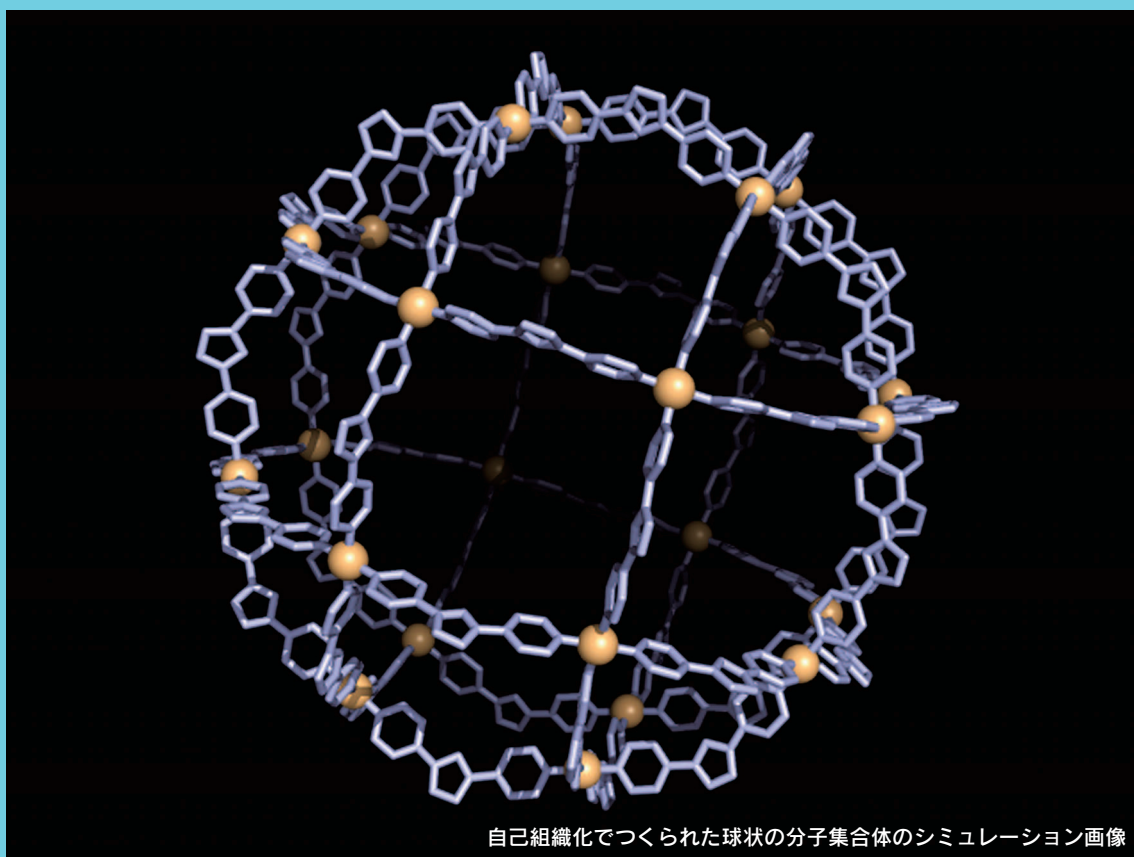


# SPring-8 NEWS

# 80

2015.5



## 2 研究成果・トピックス

世界初！分子の自己組織化でつくる  
巨大で精密な人工カプセル

SPring-8 News アドレス

<http://www.spring8.or.jp/ja/sp8news>

SPring-8 登録施設利用促進機関  
公益財団法人 高輝度光科学研究センター(JASRI)  
国立研究開発法人 理化学研究所(RIKEN)

## 5 SPring-8の利用をご検討中の皆様へ SPring-8を支える技術

電子密度分布までわかるX線単結晶構造解析法  
第13回：原子レベルで精密なX線の鏡

## 6 お知らせ

プレスリリースをやさしく解説

# 研 究 成 果 ・ ト ピ ッ ク ス

## 世界初！ 分子の自己組織化でつくる 巨大で精密な人工カプセル

### 自己組織化を使って 分子の集合体をつくる

私たちの体の中では、生命活動で重要なはたらきをするタンパク質や核酸などの生体分子が自発的に集まって、機能や構造をもつ「生体組織」となります。これは無秩序な状態から組織立てて秩序を生む現象で、「自己組織化」と呼ばれます。自己組織化は、雪の結晶の成長や、脳内での神経回路の形成など、自然界のいたるところで見られます。

このように、自己組織化は、自然界では頻繁に見られる現象ですが、今から30年ぐらい前までは、自己組織化を利用して人工的にものづくりを行うという発想は化学の世界ではほぼ皆無でした。化学におけるものづくりとは、化学反応によって一つ一つ強固な結合をつくりながら進めることが大前提であり、常識だったからです。ところが東京大学大学院工学系研究科教授の藤田誠さんは、そんな化学の常識を覆し、有機分子と金属イオンを混ぜると今までにない構造の分子の集合体を自己組織化によってつくれることを1990年に発見し、世界に発表しました。以来、自己組織化を使って分子の集合体をつくる研究を続けています。

### 精密な立体構造

「私はもともと有機合成が専門ですが、前職で無機材料の部署の手伝いをしたことがあります。無機合成は手法や考え方が有機合成と異なり新鮮でした。このときの経験が自己組織化による人工カプセルをつくるヒントになっています」と藤田誠さんは話します。

藤田誠さんが着目したのは、有機分子（配位子）が金属イオンと弱い力で結合する性質をもち、それらがひきつけあうと、規則性の高い安定な構造に落ち着くという現象でした。そのため、配位子のパーツと金属イオンを混ぜると、

お互いにひきつけあい、分子の集合体（錯体）が自発的に組みあがるのです。初めにつくったのは正方形の構造（図1）でしたが、やがて八面体の立体構造（図2）をつくるできるようになりました。この分子の集合体は分子が結合する数や角度が厳密に規定された精密な構造をしていました。

さらに、かご状になっていて、中の空間に小さな分子を閉じ込めることができます。このような外部から切り離された微小な空間では、外部では起こらない化学反応が生じることが考えられました。実際に、空間の中では生体内の酵素反応に匹敵するような精密な化学反応が起こり、これまで合成できなかった物質を高い効率で選択的につくることができました。

### タンパク質を閉じ込めた巨大カプセル

分子集合体の中の空間をもっと広げ、大きな分子を閉じ込めることができれば、タンパク質のような生体分子の反応を見ることができないか？ 藤田誠さんは、骨組みのパーツとなる配位子を直線のものから折れ曲がったものにするのを思いつきました。そして、折れ曲がった配位子を使って金属イオンと混ぜたところ、分子の集合体は直径3 nm（ナノメートル）\*1ほどの球状のカプセル構造になりました。さらに、配位子の折れ曲がる角度を変えると中の空間を広げられることがわかり、多くのカプセルを自在に設計したり、

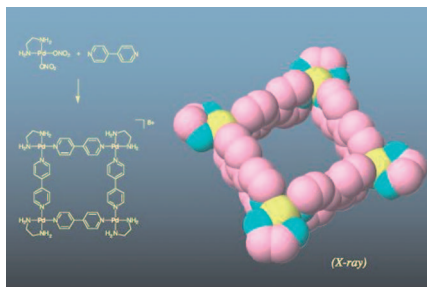


図1. 最初に自己組織化でつくった正方形の分子集合体

図は<http://fujitalab.t.u-tokyo.ac.jp/>より

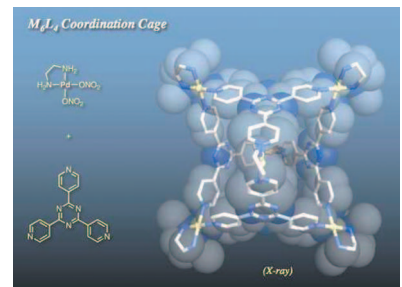


図2. 自己組織化でつくったかご状の分子集合体

図は<http://fujitalab.t.u-tokyo.ac.jp/>より

この記事は、東京大学大学院工学系研究科の藤田誠教授と藤田大士助教にインタビューして構成しました。

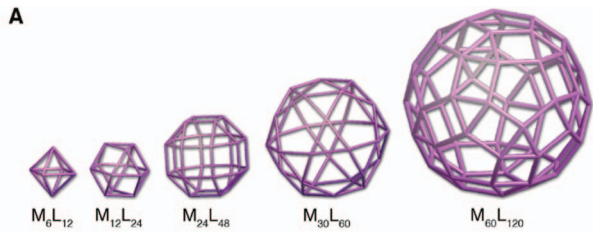


図3. 球状の分子集合体

図は<http://fujitalab.t.u-tokyo.ac.jp/static/files/figure.png>より

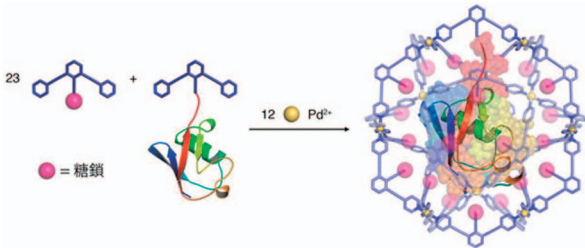


図4. タンパク質を丸ごと閉じ込めた球状物質の合成方法  
配位子にタンパク質や糖鎖を結合させてから金属イオンと混ぜる。  
図は[http://www.spring8.or.jp/ja/news\\_publications/press\\_release/2012/121003/](http://www.spring8.or.jp/ja/news_publications/press_release/2012/121003/)より

合成したりできるようになりました(図3)。

しかしタンパク質の大きさは、小さくとも4~5 nmの直径があり、直径が1 nmにも満たない他の分子に比べると格段に大きいのです。巨大タンパク質をカプセル内に閉じ込めるためには、さらに工夫が必要でした。そこで、藤田誠さんは、あらかじめ配位子の一つにタンパク質を結合させておき、他の配位子には糖鎖\*2を結合させておくことにしました。糖鎖はタンパク質表面と同じ親水性の物質なので、タンパク質表面と相互作用し、タンパク質が糖鎖に包まれた状態でカプセルが作られると考えたためです。

カプセル内に閉じ込めるタンパク質として「ユビキチン」\*3を選びました。ユビキチンは直径約4 nmで球状をしています。実際に、溶媒中でユビキチンや糖鎖を結合させた配位子と金属イオンを混ぜると、ユビキチンの周辺を取り囲むようにほかの配位子が自己集合し、ユビキチンが閉じ込められた人工カプセルの構造ができたのです。糖鎖は内部のタンパク質を安定化させるはたらきをしているようでした。

こうして自己組織化によって、従来のものより圧倒的にサイズの大きなカプセルが作れるようになったばかりでなく、その中にタンパク質の分子を閉じ込めることに世界で初めて成功しました(図4)。

### 温泉卵のような結晶

自己組織化によってつくられた人工カプセルが設計通りの構造になっているかを調べるには、核磁気共鳴法(NMR)\*4や質量分析法\*5、X線回折

法などの方法で解析します。とくに、X線による単結晶構造解析は、小分子からタンパク質まで分子構造の正確な情報を与えてくれるので、藤田誠さんの研究には欠かせない手法です。しかし単結晶構造解析を行うには、分子が規則正しく並んだ結晶をつくる必要があります。しかも人工カプセルは、無機化合物と有機化合物の両方の特徴を持っているので、解析方法は確立されていませんでした。「構造解析はいちばん苦労しました」と藤田誠さんは振り返ります。タンパク質の構造解析の専門家や無機物の構造解析の専門家どちらにも教わりながら、ノウハウを蓄積し、解析方法を見つけられました。

初めは有機分子が10個ほどの小さい分子集合体を解析していましたが、有機分子の数が増え、大きなカプセル構造になると研究室の装置では分析できなくなり、SPring-8を使うようになりました。巨大カプセルはほとんどが空間で、溶媒を80~90%も含んでいます。結晶は微細な骨格構造しかないため、研究室の装置で用いるX線による回折像はとても弱く、十分な解析ができませんでした。しかし、SPring-8のような強い放射光X線を使うと、解析が可能になるのです。「X線回折実験のための単結晶をつくるのも苦労しましたが、できた結晶の取り扱いもとても難しいです。有機溶媒で満たされた巨大カプセルの結晶は、まるで薄い膜でおおわれた温泉卵のように繊細です。そのため、結晶をSPring-8まで運ぶのにもとても気を使います」と助教の藤田大士さんが分析の苦労を明かしてくれました。人工カプセルの中にタンパク質を丸ごと閉じ込めている様子は、SPring-8の構造生物学ビームライン(BL41XUとBL38B1)を使った構造解析により明らかになりました(図5)。

「巨大カプセルではNMRや質量分析による解析によってあまり明確なデータを得ることができないので、構造解析は放射光X線が頼りです。カプセルの中にタンパク質をいれた構造を解析できたのも、SPring-8の高性能な放射光があったおかげです」と藤田誠さんも続けます。

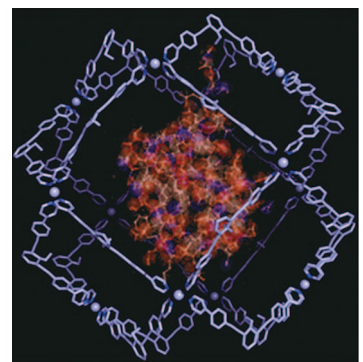


図5. 結晶構造解析データをもとに描いた人工カプセルの構造(シミュレーション画像)  
自己組織化でつくった直径約7 nmの人工カプセル(紫)の内部にユビキチンというタンパク質(赤)を閉じ込めた。  
図は[http://www.spring8.or.jp/ja/news\\_publications/press\\_release/2012/121003/](http://www.spring8.or.jp/ja/news_publications/press_release/2012/121003/)より



## 空間の化学へ

「三次元のカプセルの中は、外部とまったく環境が違いますから、そこに分子をおくと、これまで知られていない現象が見えてくるでしょう。カプセル内の空間を活用できるようになると“空間の化学”という新たな学問が生まれるかもしれません」と藤田誠さんは人工カプセルの研究をさらに進めています。今では世界最多の90成分からなる巨大なカプセルをつくることできるようになりました。理論上では、180成分からなるカプセルが限界です。今はその限界の大きさのカプセルをつくるのが目標です。

藤田誠さんの研究は、巨大カプセルにとどまらず、かご状の分子の集合体が繰り返された構造をもつ「結晶スポンジ（図6）」にも発展しています。結晶スポンジの中の空間に分子を閉じ込めると、内部が安定なため結晶をつくらなくてもX線構造解析ができることが明らかになり、とても注目されています。

25年前に自己組織化を使って分子の集合体をつくって以来、研究が発展している様子は、植えた木の幹がだんだん太くなり、枝が伸びていくかのようです。「この研究の成果が応用され、世の中で使われるようになると、立派な1本の木になります。そこまで育てて、さらに後世まで残るような研究にしたいです」と藤田誠さんは締めくくりました。

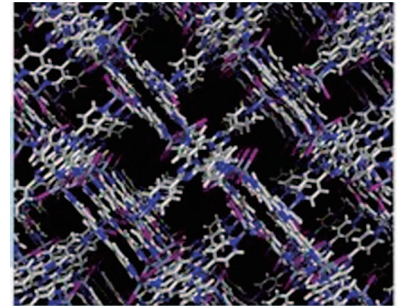


図6. 結晶スポンジ  
結晶スポンジは、直径約0.5~1 nmほどの穴が無数に空いた結晶材料。  
図は<http://www.t.u-tokyo.ac.jp/epage/release/figure.jpg>より

## 用語解説

### \*1 ナノメートル

1 nmは1 mmの100万分の1。物質をつくっている分子や原子1個くらいの大きさ。

### \*2 糖鎖

各種の糖が結合してつながったもの。分子内に多数の水酸基を持つために、親水性が高く、人工カプセルに閉じ込めるタンパク質の表面との親和性が高いことが期待されます。

### \*3 ユビキチン

76個のアミノ酸からなるタンパク質で、さまざまな生体現象に関わることが知られています。

### \*4 核磁気共鳴法 (NMR)

核磁気共鳴という物理現象によって行う構造解析法。有機化合物の構造決定などに広く利用されています。

### \*5 質量分析法

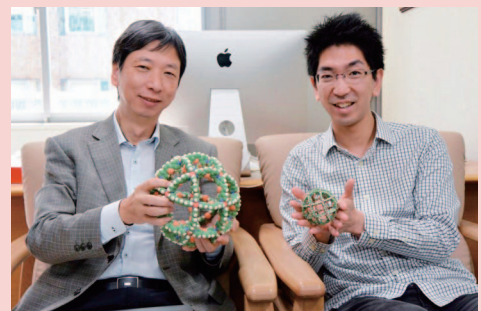
質量分析装置を用い、試料をイオン源でイオン化し、電界や磁界のはたらきによって質量スペクトル（質量/電荷数）を得て、化合物を分析する方法です。

## column コラム 研究室の宝物

研究室の藤田誠さんの机のそばには、自己組織化で作った人工カプセルの模型が二つ飾ってあります。「これは三次元プリンターで分子構造からつくってもらったものです」と見せてくれました。原子が黄色や緑色で色分けしており、カプセルの骨組みや中の空間の様子が一目でわかります。藤田誠さんは、この模型を見ながら研究のアイデアを練っているようです。

「実はこの模型は2代目です」と藤田大士さんが教えてくれました。2011年の大震災時には東京でも大きな地震があり、模型は落ちて壊れてしまいました。「その壊れた部分

が、構造解析で分子間の力が弱いとされた場所そのものでした。あまりに見事な壊れ方だったので写真に撮ってあります」。作り直された模型は研究室の宝物のように大事にされています。



文：サイテック・コミュニケーションズ 佐藤 成美

# SPring-8の利用を

## ご検討中の皆様へ

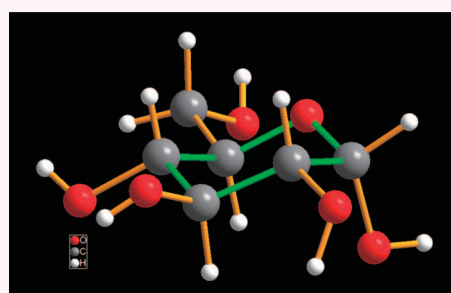
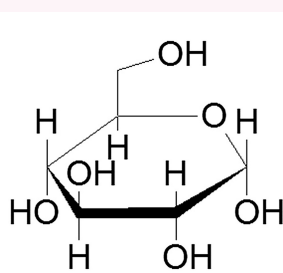
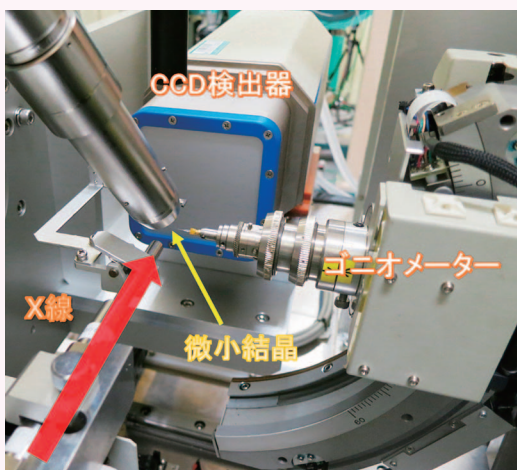
### 電子密度分布までわかるX線単結晶構造解析法

分子が3次元的に規則的に並んだ単結晶は、X線を照射することにより、回折点を観測することができます。この強度データをフーリエ変換することによって、立体的な分子構造を高い精度で解析することが可能です。SPring-8のビームラインでは、強力な高エネルギー（短波長）X線とX線集光技術を用いて、肉眼では見えないほど小さな結晶からでも結晶構造を迅速に決定することができます。アンジュレーター光源を利用するBL40XUでは、数百nm、偏向電磁石を光源とするBL02B1では、数 $\mu\text{m}$ の微小結晶の構造解析が可能です。また、BL02B1では、分子構造を明らかにするだけでなく、機能の発現に関わる電子の密度分布を直接観察する研究も行っています。

ご興味を持たれた方は、ぜひ利用をご検討ください。

SPring-8の利用事例や相談窓口

<http://www.spring8.or.jp/ja/science/>



左は、BL02B1の単結晶構造解析装置、中は、D-グルコースの分子式、右は単結晶構造解析で決定された分子構造です。立体的な6員環のイス型構造を容易に理解することができます。

## SPring-8を支える技術

### 第13回：原子レベルで精密なX線の鏡

鏡といえば、滑らかな面に光を反射させて姿・形を映し出す身近な道具です。SPring-8では100本を超す大小様々なX線鏡が使われています。これらは普通の可視光用の鏡と異なり、原子サイズの短い波長のX線を反射するため、表面の凸凹でX線が乱されないように原子レベルで平坦でなければなりません。また、表面にすれすれ（1°の数分の一程度の小さな角度）にX線を入射したとき、高い反射率を実現できます。このためX線用の鏡は、光の進む方向に細長い外形をしており（図1）、表面の形は、用途に応じて決まります。例えば、X線を小さく絞り観察したいところだけを照明する集光鏡には、楕円筒面が用いられます（図2：断面形状の例）。設計形状に原子レベルで作りこむ技術はSPring-8の長尺ビームラインBL29XU-Lを使い研究開発が進められ、ついにX線鏡による世界最小径7 nmのビームを実現しました。このような究極のX線鏡もまた、SPring-8が生み出す光によって技術革新され、SPring-8を支える技術の一つとなっているのです。

（光源・光学系部門  
大橋治彦）

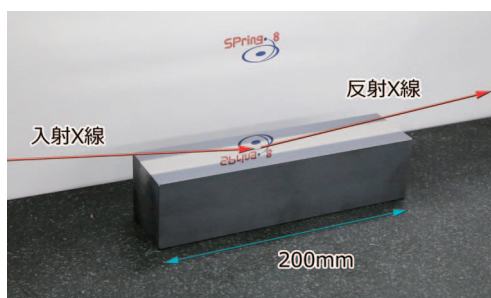


図1 X線鏡の例（表面に貴金属のロジウムがコーティングされています）。

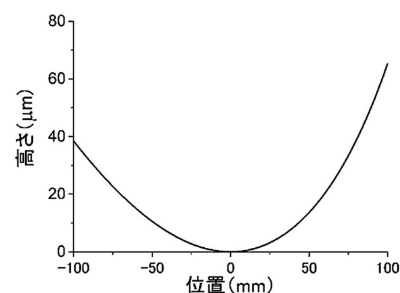


図2 集光鏡の断面形状の例  
長さ200 mmの中でわずか40ミクロン程度、鏡の表面が原子レベルで滑らかに凹んで仕上げられています。40ミクロンとは、毛髪（100ミクロン）の半分以下です。

# お知らせ

## プレスリリースをやさしく解説

「SPring-8の研究成果って難しいな」と思ったことはありませんか？

SPring-8ホームページ一般向けコンテンツ『光のひろば』内で、SPring-8に興味を持って、理解を深めていただくことを目的とし、“SPring-8でわかったこと”をわかりやすくご紹介しています。

SPring-8 研究成果から、ぜひご覧ください。

<http://commune.spring8.or.jp/introduction/life.html>



### 昆虫の羽ばたきを解明 (2013/8/26 発表)

#### 昆虫の羽ばたきを解明



あ～眠いよ、博士。。



どうしたの？



耳元で『ブーン』って、夜中に蚊の音で起こされて、寝た気がしないんだー!!



蚊は、1秒間に500回も羽ばたいているから、羽の音があの『ブーン』という高音になって聞こえるんだよ。小さな昆虫ほど速く羽ばたいて、羽ばたきの数も多いんだ。



たった1秒間にそれだけの回数、羽ばたいているとは驚きだね!!でも、どうしてそんなに速く羽ばたきができるんだろう？



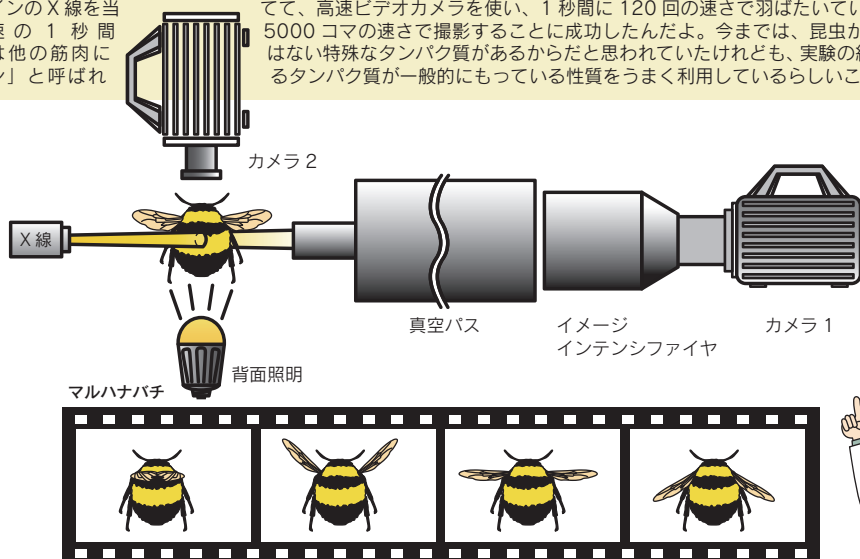
速い羽ばたきができるのは、昆虫の羽を動かす筋肉（飛翔筋\*ひしょうきん）が伸びたり縮んだりを繰り返す動きをしているからだよ。「昆虫の羽ばたき」については、いまだに謎が多いんだけど、少しずつ分かってきたこともあるんだ。



どんなことが、わかったの？



JASRIの岩本裕之主幹研究員、八木直人コーディネーターの研究グループが、生きたハチの胸部にSPring-8の中でも最も明るいビームラインのX線を当速の1秒間に5000コマの速さで撮影することに成功したんだよ。今までは、昆虫が速く羽ばたけるのは、飛翔筋にはない特殊なタンパク質があるからだと思われていたけれども、実験の結果、脊椎動物にもある「ミオシン」と呼ばれるタンパク質が一般的にもっている性質をうまく利用しているらしいことを突き止めたんだ。



じゃ人間も脊椎動物だから、ほくの筋肉にも「ミオシン」あるのかな？



もちろんあるよ!! ヒトの心臓も心筋という筋肉だよ。心臓の拍動と、昆虫の飛翔筋の動きはよく似ているんだよ。今回の研究で脊椎動物の筋肉との共通性が明らかになったことで、昆虫の飛翔筋は心筋の働きなどをよりよく理解するためのモデル材料として役立つっていくことと思います。



SPring-8 News  
No.80 2015.5発行

SPring-8 Document D2015-006

編集 SPring-8 News 編集委員会

発行 公益財団法人 高輝度光科学研究センター

Japan Synchrotron Radiation Research Institute  
〒679-5198 兵庫県佐用郡佐用町光都1丁目1番1号  
TEL(0791)58-2785 FAX(0791)58-2786 E-mail:kouhou@spring8.or.jp  
<http://www.spring8.or.jp/>