

ナノサイズのかご状分子中で、DNA 二重鎖を形成

藤田 誠

散らばっていた部品が、自発的に結合（自己組織化）してできあがるナノメートルサイズの「かご状分子」の中で、遺伝情報を担う DNA や RNA の小さな二重鎖が組み上がる。生命体の中でしかできなかった現象を人工的に再現することに、東京大学大学院工学系研究科の藤田誠教授らが成功した。遺伝子制御などの革新的な医療技術や分子情報処理などにも応用できる成果で、この4月に創刊された *Nature Chemistry* に掲載された¹。分子の自己組織化の可能性について、藤田教授に聞いた。

DNA 安定化の決め手は、かごの中の疎水空間

Nature Digest — 今回の成果のポイントを説明してください。

藤田 — 形状、向きなど合理的に設計された有機分子と金属イオンを混ぜ合わせ、自発的に結合する自己組織化の技術を使って、内部に疎水性の空間をもつ、かご状分子を構築できたこと、その内部空間に DNA の材料となるアデニン (A)、チミン (T) などの DNA 断片 (塩基) を取り込み、2 塩基対の小さな DNA 二重鎖を作ったことです。生命の遺伝を担う DNA は、水中で数万～数十万個の塩基対、すなわち A-T, G (グアニン) -C (シトシン) が相補的に水素結合して、自発的に二重鎖を作って安定化しています。しかし、DNA 断片が 4 塩基対より小さいと、水中では水分子の妨害を受けるため、人工的に二重鎖を作ることはできませんでした。

ND — それを克服されたわけですね。

藤田 — 生体内では、水中でも DNA 断片が自ら二重鎖を形成することに注目しました。生体内の酵素の構造をよく見ると、水分子が近づけないようにナノサイズのポケット（疎水空間）があり、その中で 3 塩基対以下の短い二重鎖が作られ、遺伝情報の複製や発現が行われています。この巧みな仕組みを模倣できないかと考えたのです。我々はこれまでも、分子に秘められた自己組織化という潜在能力を引き出し、さまざまな形や大きさのかご状分子を作ってきました。内部空間が酵素ポケットのように疎水空間があるものも多々あります。その中に DNA 断片を閉じ込めれば、二重鎖ができるのではないかと思いました。かご状分子が、DNA を認識して取り込めるように、DNA の形状や大きさ、性質をよく吟味したうえで設計しました。そうしてまず、設計された有機分子、金属イオンと、RNA 断片を水中の中に入れて、かごの内部で 1 塩基対の RNA 二重鎖を作ることに成功したのです (図 1)。この二重鎖を、X 線構造解析すると、A と U (ウラシル) が結びついていることがわかりました。

ND — 次に DNA の二重鎖を組み上げた。応用は？

藤田 — 2 塩基対の DNA を取り込むには、かご状分子を大きくしなくてはなりません。かごを上下に拡張するよう設計し、A、T の DNA 断片を入れると小さな DNA 二重鎖が安定化して組み上がることを確認しました (図 2)。今回の成功によって長い DNA 鎖の中からターゲットとなる数塩基対を、かご状分子の中に取り込み、生体内で行われる遺伝情報の発現、制御ができるかもしれません。病気の発病などを調べる遺伝子診断、生体を模倣した人工分子機械、分子情報処理などへの道も開けます。化学が生物に近づいたわけです。

分子フラスコとして使える、さまざまな自己組織化分子

ND — 自己組織化は、可能性を秘めていますね。

藤田 — 自己組織化の現象は、DNA の二重らせん構造のほか、タンパク質の折り畳みなどでも生命体の至るところで見られます。おもしろいのはタバコモザイクウイルス。ポリペプチドが筒状に多数積み重なった構造で、化学物質が生命体を築き上げているといえます。生命科学の分野に化学の目が向けられたことで、自己組織化は単なる現象ではなく、物質を

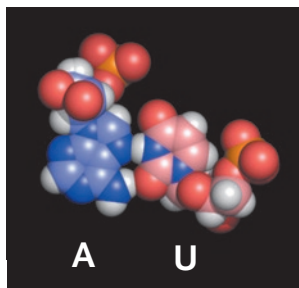


図 1 かご状の分子の中にできた疎水性空間で、安定的に生成された 1 塩基対の RNA 二重鎖の結晶構造図。X 線構造解析をもとに CG で表示。「フグスティーン型」とよばれる向きで、A (アデニン) と U (ウラシル) が結びついている。

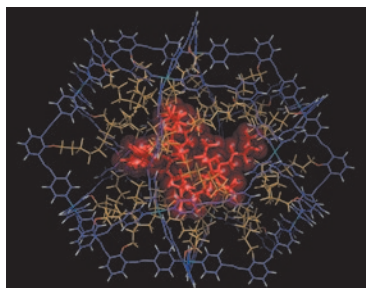


図 3 藤田研究室で開発した世界最小の「生卵分子」。直径 5nm の球状のカプセル構造をもった有機金属化合物内部に、フッ素原子の液滴を閉じ込めることに成功した。フッ素原子の数も厳密に制御できる。このカプセルで、医薬品を患部に正確に運ぶことができると期待される。

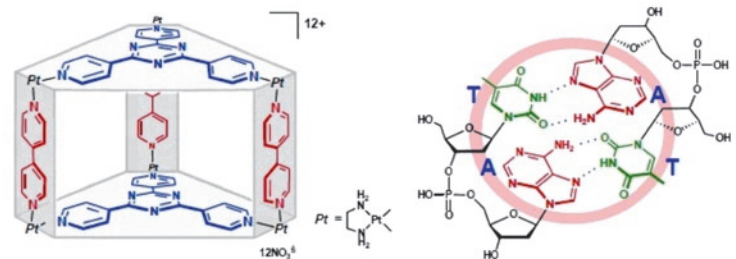
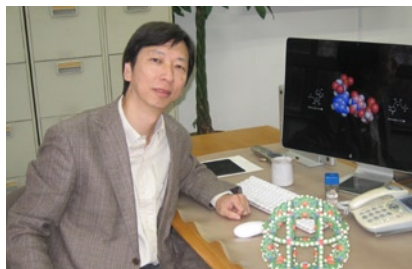


図 2 DNA の二重鎖を生成するために上下方向に拡張した、かご状分子の構造式 (左) とその内部に生成された 2 塩基対の DNA 二重鎖 (右)。



藤田 誠 (ふじた・まこと) / 東京大学大学院工学研究科応用化学専攻教授。工学博士。1957年、東京都生まれ。1980年、千葉大学工学部合成化学科卒業後、1982年、同大学大学院工学系研究科修士課程修了。同年、相模中央研究所研究員。1988年、千葉大学工学部助手を経て、1991年、同大学講師、1994年、同大学助教授。1997年、分子科学研究所錯体化学研究実験施設助教授。1999年名古屋大学大学院工学研究科教授。2002年より現職。この間、1997年から科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業 研究代表者を務める。

る。ルイ・パスツール大学(仏)客員教授なども歴任。2000年、日本化学会学術賞、2001年、東京テクノフォーラム ゴールドメダル賞、日本IBM科学賞、2004年、アイザット・クリステンセン賞を受賞。

生体内で、分子の集合体が自然に組み立てられる自己組織化に着目して、新たな物質構築に取り組む。趣味は、ロッククライミングと将棋。前者は、一度登り始めたら引き返せない心境が合成の研究に似ているという。

構築する新たな手法として世界中から注目されるようになりました。我々の自己組織化研究で重要なのは、「配位結合」という弱い結合です。配位結合は金属と有機分子が結びつくもので、水素結合と共有結合の中間程度の結合があります。金属元素やその酸化数をうまく設計すれば、分子の数、方向などを自由自在に制御することに着目しました。

ND — どんな形の分子が作られていますか？

藤田 — 我々が最初に自己組織化で作ったのは、2次元(正方形)の環状分子²。1990年のことでした。パラジウムを中心とする十字形の金属錯体に、直線状のピリジン環を部品にして混ぜ合わせてみました。すると、予想をはるかに上回る100%の効率で正方形が作れたのです。これが我々の研究の出発点です。大きな環状化合物の合成は有機化学、無機化学でもむずかしいとされていたため、当初、学会ではありえないと否定的な声もありました。しかし、部品をうまく設計すれば、もっと複雑な形の分子ができるはずだと研究を続けてきました。1994年には、鎖の一部のように環がつながった分子「カテナン」の合成に成功しました³。配位結合は可逆性で、より安定した形を求めます。一方の環が切れて、ひものように別の環の中に入り込み、再び閉じた環となりカテナンになったのです。まるで手品のような現象から「分子マジックリング」ともよばれます。この構造をX線構造解析で確認できたときは、ホッとしたのを覚えています。翌年には、分子で「パネル」部品を作り、それを張り合わせて正多面体を作り上げていく立体構造の分子ができるようになりました。最初に作ったのは、かご状の分子⁴。ピリジン環を素材にした正三角形のパネル4枚とパラジウムの金属錯体6つを材料にして、極めて効率よく生成することができました。最大幅が2nm程度大きさで、外部は水に溶けやすいが、内部は疎水性をもって、有機分子を捕捉することもわかりました。これは小さな「反応場」として使えると思いました。同様に、分子の設計を変えることで、中に液体を閉じ込めることのできるカプセル状の「生卵分子」(図3)のほか、チューブ状、球状など、いずれも数ナノサイズの分子を手に入れることができました。

ND — 立体構造の内部は、いずれも反応場となるのですね。

藤田 — 我々はこれを「分子フラスコ」とよんでいます。化学実験に使うフラスコ容器のナノサイズ版ですが、この微小空間が、生物、化学などの分野で見ることのできない物性や

化学反応を観察できるのです。例えば、むずかしかった芳香族分子を重ね合わせて、その性質を調べることや、モノマーを閉じ込めて光を当てて光重合反応をさせる、また水分子を閉じ込めて、小さな氷結晶を作る—ことも実現しています。将来的には分子フラスコは、特定のペプチドに反応するタンパク質センサー、スピン相互作用をする分子ペアの形成にも役立つと思います。

自己組織化は21世紀のものづくりのキーワード

ND — 世界での研究競争はいかがですか？

藤田 — 1990年ごろ皆無に等しかった自己組織化によるものづくりに関する論文数は、現在では年間数千を数えるに至りました。私たちと同様に精密な中空構造を作る研究も数多く見られますが、多くは中空構造を作るだけにとどまっています。その中でスクリプス研究所(米国サンディエゴ市)のJ・レベック、Jr 教授、カリフォルニア大バークレー校のK・レイモンド教授、それに我々の研究室は、その内部空間での反応や物性を切り開いているという意味で、世界のトップを走っていると思います。レベック教授は、水素結合を利用した自己組織化研究を先導し「テニスボール分子」で話題を集めました⁵。レイモンド教授は、私たちと同じ配位結合による中空構造の組み立てですが、それぞれの内部空間の性質が電子的に正反対の分子を作っています。不思議と競争意識はありません。「自分の研究はほかの人にはできない」と思っているからでしょうか。

ND — この分野の魅力と若い研究者へのメッセージを

藤田 — もともとは有機化学が専門でしたが、生物のものづくりである分子の自己組織化に魅かれ、無機化学、生命科学と専門領域を広げました。よく考えて設計し、ものを作り、機能を調べる作業は驚きの連続で、未知のフロンティア。自己組織化は21世紀のものづくりのキーワードとなるでしょう。実験を通しての発見を重視し、人がやらない研究に挑戦してほしいと思います。

ND — ありがとうございます。 ■

聞き手は、長谷川聖治(読売新聞科学部記者)。

1. Sawada T. et al. *Nature Chemistry* **1**, 53-56(2009).
2. Fujita M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 5645(1990).
3. Fujita M. et al. *Nature* **367**, 720-723(1994).
4. Fujita M. et al. *Nature* **378**, 469-471(1995).
5. Branda N. et al. *Science* **263**, 1222-1223(1994).