

研究課題別 中間評価結果

1. 研究課題名: カイロモルフォロジー

物質界・生物界における分子から分子集合体の構築

2. 総括責任者: 黒田 玲子 (東京大学 大学院総合文化研究科 教授)

3. 研究概要

本研究では、物質界や生物界に見られる左右非対称の形態がどのようにして形作られるか、という疑問に答えることを究極の目標に据え、キラルな結晶の生成過程(物質界の例)および巻貝の巻型形成(生物界の例)の分子メカニズムの解明を目指す。さらに、キラリティー(左右非対称性)の関与する様々な現象の解明や材料開発を行うためのキラリティー計測とその制御技術の開発を行う。

以下、これらの研究を行うために設置された、2つの研究グループのこれまでの成果をまとめる。

3-1. 分子カイロモルフォロジーグループ

(1) 高感度拡散反射型の分光装置(UCS-2')の開発

キラルな結晶の生成メカニズムを解明するためには、固体状態のキラリティー(円二色性、円複屈折等)計測のための分光装置の開発は必須である。本サブテーマでは、ERATO 黒田カイロモルフォロジープロジェクトで開発した分光装置 Universal Chiroptical Spectrometer(UCS-2)を発展させ、粉末結晶でも特別なサンプル調整なしにキラリティーを測定出来る高感度拡散反射型の分光装置(UCS-2')を開発した。

(2) UCS を利用した生理活性物質の凝集構造とそのダイナミックスの解明

本研究で開発した UCS を用いて、従来測定出来なかった生体膜を含む系の円二色性スペクトルのリアルタイム測定を行った。これを利用し、アルツハイマー病の原因とされる β アミロイドの凝集過程を観測し、中間体に関する知見を得た。

(3) UCS を利用した特徴的な化合物のキラリティー解析

本研究で開発した UCS を用いて、等軸結晶(塩素酸ナトリウム、臭素酸ナトリウム)の直線複屈折(LB)の正確な測定を行った結果、等軸結晶における巨視的異方性を実験的に検証することが出来た。

(4) 光学分割等の機能を有するキラル超分子構造体の創製

複数の分子の自己組織化により、新しい機能を有するキラル超分子構造体を創製した。また、本研究を進める中で、従来光学分割が困難とされてきた2級アルキルアルコールの光学分割機能を持ったキラル超分子構造体を見出した。

3-2. 生物カイロモルフォロジーグループ

本グループにおいては、巻型決定遺伝子の同定のため、ERATO 黒田カイロモルフォロジープロジェクトで飼育を開始した左巻系をバックグラウンド系統とし、右巻由来の巻型決定遺伝子のみをもったモノアラガイのコンジェニック系統を作出しており、現在第9世代まで

進んでいる。

これまで育成してきたコンジェニック巻貝系統を利用し、ポジショナルクローニングの手法により、巻型決定遺伝子の同定作業が進んでいる。この同定作業については、まず AFLP 連鎖マーカの同定を行って巻型決定遺伝子近傍の遺伝地図を作成し、BAC ライブラリーを完成させた後、BAC クローン上で染色体歩行を行い、組換え個体を用いた連鎖解析により巻型決定遺伝子領域が 7 つの BAC クローンでカバーされることが判明した。

シーケンス決定後、遺伝子解析を進め、19 遺伝子まで候補が絞り込まれた段階である。目下、ERATO 時代に完成した 1 細胞期胚へのインジェクション技術を応用して遺伝子解析技術の確立を進めており、これが完成すれば、巻き型決定遺伝子の同定のみならず、巻貝初期卵の段階で巻型の遺伝子レベルでの制御が可能となる。また、本研究において既に、初期胚におけるらせん卵割のキラリティーを人為的に操作することで巻型を制御することに成功している。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

「分子カイロモルフォロジーグループ」における UCS の開発は、研究代表者が ERATO 時代より世界を先導してきたテーマであるが、SORST 研究期間においても比較的順調に進捗していることを示唆する状況である。またこのグループでは、キラル結晶・固体を基盤とした不斉の転写・増幅・制御等についても、さまざまな知見をもたらしている。

今後はそのメカニズムの解明等に期待したいが、あまり各論に成果を求め過ぎず、UCS 装置との組み合わせにより実現が可能な研究テーマの設定等に、より多くの期待をかけた。UCS 装置開発の独自性が高いだけに、戦略性のある「選択と集中」が望まれる。

「生物カイロモルフォロジーグループ」では、巻貝の左右性を司る遺伝子の決定が重要な研究テーマの 1 つである。まず、左右巻貝で差次的に発現する mRNA の探索を行ったがそのような遺伝子は得られなかった。このことは左右巻型を決めている遺伝的背景が単純ではないことを意味している。従って、現在は ERATO 時代から進めていたポジショナルクローニングに戦略を集中し、研究を推進している。研究代表者からの報告によれば、ここ 1 年が勝負所であるので、この間の研究の大きな進展に期待したい。

このように現在は、代表研究者のもとで、「化学」と「生物」におけるキラルに関する課題に取り組んでいる。各サブテーマはどれも挑戦的なものではあるかもしれないが、個々の研究の焦点を絞る必要がある。また、カイロモルフォロジーというミクロとマクロのリンクを探るという共通理念で 1 つのプロジェクト全体を包括しているが、「化学」と「生物」とを繋げる観点の明確化を望みたい。

そのためには、今後は実施可能かつ大きなインパクトを持つ課題にのみ特化することが必要かもしれない。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

「分子カイロモルフォロジーグループ」では、UCS 開発の他に、キラル超分子構造の形成により、2 級アルコールの光学分割に成功している。また、異なる結晶形の上に新しい結晶形

が成長することを見出しているが、今後さらに大きなインパクトを及ぼすには、UCS 装置を駆使したキラリティーの検出、キラル増幅や転写の研究へと加速していくことが重要と思料する。UCS 装置は異方性のある固体のキラリティーを正確に検出することが可能な唯一の装置であり、この優位性を武器に、裾野の広いキラル科学分野を中心に次々とインパクトのある成果を生み出してもらいたい。研究代表者らでしか為し得ない境地を次々と切り開くことは、「プロジェクトとしての存在意義を国内外に示す」といった観点からも重要であろう。

「生物カイロモルフォロジーグループ」では、現在までにらせん卵割のキラリティーが巻貝のキラリティーを決定・制御していることを実証する等の成果が得られている。研究方針の優先順位の変更(ポジショナルクローニング)をした結果、グループの主要な研究テーマは着実に進んできているが、現在いまだ実施途上にあり、従って現状を述べるのは性急であるし、また今後においては未知のところが多い。これから出てくる成果に大いに期待したい。

4-3. 総合的評価および特記事項

本研究は、分子の左右性と固体構造の特性を解析する「分子カイロモルフォロジーグループ」と、生物の初期発生に見られる左右性の決定機構を解明する「生物カイロモルフォロジーグループ」から成り立つ。その中で、化合物の左右性を測定するうえで重要な鍵を握る UCS 装置の開発および高度化は、研究推進上のみならず、一般的な利用に向け価値の高いものと評価したい。測定依頼をはじめとした多くの共同研究の申込みを受けているようであるが、これらは研究の質の高さを指し示す何よりの証左であるといえる。その他の「分子カイロモルフォロジー」の研究では、各論において興味ある現象を見出し、一定の成果を上げたと評価出来る。

また、「生物カイロモルフォロジー」では、巻貝の左右性決定遺伝子を同定するべく、コンジェニック系統を作成してポジショナルクローニングを推進し、遺伝子候補を20以下に限定できたことは評価に値する。成果そのものや波及効果については、今後(研究代表者は遺伝子の絞込みは1年以内と言明)に期待するより他ない。

以上のように本研究は、分子のキラリティーから超分子、集合体のキラリティーに至る階層性の分子レベルでの発現機構の解明だけでなく、生物(巻貝)の左右性とキラリティーとの関連性を明らかにすることにまで踏み込んだ、挑戦的なサブテーマを設定していることが特徴的である。その一方でプロジェクト全体を俯瞰した場合、「分子カイロモルフォロジーグループ」と「生物カイロモルフォロジーグループ」が目指す左右性は次元の異なるものであるため、これを同一のプロジェクトの中で進める科学的なメリットが明確でない。今後のSORST研究においては、サブテーマの選択と集中や、それに伴う予算や人員の調整や検討も必要になると考える。新たな研究分野の創成を将来に見据えるには、確かに「大きさ」や「研究の幅」が必要ではあるが、現有の課題の中から今後は実現可能でありかつ大きなインパクトを持つものを抽出し、戦略的・集中的な「一点突破」を行うこともまた重要であることを、最後に付け加えておきたい。