

ケン ケン ガク ガク  
喧 研 譎 学

[第8回]

理論化学  
石北 央 教授

広報委員長  
神崎 亮平 教授

## スピリット・オブ・サイエンス

未だ仕組みが解明されない光合成。鍵を握るのは、光を捕まえて電子に置き換えるPhotosystem II (PS II)という巨大タンパク質。PS IIが水を分解する仕組みは、光合成に残された最大の謎とも言われ、人工光合成の実用化に向けても重要です。複雑で難解、だからこそ解き明かしたい。終始、科学者の探究心に満ちた対談でした。

■ 理論化学 石北 央 教授

Hiroshi Ishikita

1974年群馬県生まれ。2000年東京大学大学院工学系研究科修士課程修了後、2005年ベルリン自由大学にてPh.D.取得。京都大学特定助教、大阪大学教授等を経て、2014年より現職。理論化学、生物物理学をベースにタンパク質分子の機能を明らかにしていくことで、生命活動の根源「エネルギー・物質変換」機構解明に迫る。



Ryohei Kanzaki

生命知能システム 神崎 亮平 教授 ■

1957年和歌山県生まれ。1986年筑波大学大学院生物科学研究科博士課程を修了。博士(理学)。アリゾナ大学博士研究員、筑波大学教授、東京大学大学院情報理工学系研究科教授等を経て2006年より現職。日本比較生理生化学会会長。生物の環境適応(生命知能)の神経科学に関する研究に取り組み、特定の匂いを検出する警察昆虫ことセンサ昆虫や昆虫操縦型ロボットなどの研究が目玉されている。

### 発想を変えると、次が変わる

**神崎**：石北先生はドイツで学位を取られたんですね。

**石北**：はい。実は修士で普通に就職活動をしたのですが、内定を取って初めて「やり残したことはないか？」と真剣に考えたら、留学と博士号取得が思い当りました。そこで、海外で博士号を取れば良いと考えて、ドイツへ行っただけです。

**神崎**：ドイツにはお知り合いの研究者はおられたのですか？

**石北**：いいえ。やりたい研究を論文検索で見つけ、ベルリンにいた先生にエアメールを書いて受け入れてもらいました。当時は

電子メールを失礼と感じる時代だったので。

**神崎**：研究室を主宰しているとどうしてもお聞きしたくなるのですが、研究室の雰囲気はどんな感じでしたか？

**石北**：何より、ボスとの会話がフラット過ぎて愕然としました。ドイツ語にも敬語がありますが、学生がボスに「お前」という言葉を使っていて「教科書と違う！」と。だから逆に何でも話せて、ボスとの精神的なバリアもすごく低かったです。今、日本で率直に生意気なことを言うてしまうのは、きっとそのせいです(笑)

**神崎**：修士までは実験系だったとのことですが。

**石北**：電子デバイスに興味があり、東大では物理をやるつもり

でした。むしろ生物は苦手でしたが、教養課程でいろいろな話を聞いて、化学も生物も面白いなあと感じていたところ、タンパク質の中の電子移動を知りました。今まで生物と思っていたものが、電子デバイスのように光を受けたら電子を出すんです。学部・修士ではさまざまな電位を持つタンパク質を作り、それを重ねてダイオードにするという野望がありました。

**神崎**：博士から理論へ方向転換するのは、かなり大きな決断ですよ。何かきっかけがあったんですか。

**石北**：実験は楽しかったのですが、時間とコストをかけても欲しい機能を持つタンパク質がなかなかできなくて、理論計算で予測すれば効率的に実験できると考えました。実験と理論はどちらの経験も役立つし、博士の3年間くらいなら、と軽い気持ちです。ただ、ベルリンに行った早々「お前の研究計画書のテーマはちょうど終わったところだよ」とボスに言われてしまい…。

## 人工光合成＝光で役に立つものを作る

**石北**：「でも、自然にも非常に美しいダイオードの系がある」と。

**神崎**：それが、酵素発生源光合成タンパク質、PSⅡですか。

**石北**：はい。PSⅡは、電気を使わず光のエネルギーだけで高効率な電気分解反応を起こす、生物というより高集積なデバイスです。タンパク質の電子移動と人工光合成はとても似ている部分があります。

**神崎**：光合成のことは小学校から習うわけですが…それが最新科学にどうつながっているのですか。

**石北**：教科書の定義では、光合成には酸素を出す反応と二酸化炭素から糖を作る反応がありますが、人工光合成という言葉を使う場合はもっとラフで、光でモノを作る反応も人工光合成と言われます。地球上には酸素がたくさんあるので、工業的には光で水を分解して酸素を出してもあまり意味がありません。むしろ、水素を出せば燃料電池自動車の水素として使えますし、水素を作る膨大な費用も抑えられます。あるいは、二酸化炭素からメタンを取り出して燃料となるメタンガスを作るとか。光を当てて電流を作るのが太陽電池なら、「光で役に立つ物質を作る」のが人工光合成です。

**神崎**：実用化に向けた具体的なプランは出ているのでしょうか。

**石北**：おそらく30年～40年先のレベルで、すぐにできる反応ではないというのが現状です。太陽電池と人工光合成では立ち位置が全く違い、実用化されている太陽電池ははるかに上です。ただ、明らかに昔よりは進歩があり、太陽の力だけで水を分解できる触媒の性能は着実に上がっています。

**神崎**：PSⅡというのは、ものすごく複雑な構造をしていますよね？

**石北**：はい。おそらく、現状で構造がわかっているタンパク質の中で最も複雑だと私は思っています。規模が大きく、形も一見複雑ですが、その複雑さを構成している1個1個の要素はシンプル

であり、そこが美しい。複雑なことをシンプルに説明したいというの、やりがいのひとつですね。解が見えたときには、本当に神様がこのタンパク質を作ったのではないかと思うくらいです。

**神崎**：しかし、そんなに複雑にする必要があったのでしょうか？なぜそこまで巨大化したのでしょうか。生物は進化の過程でいらなくなったものも残しておくことがあるので、本当はいらぬものもたくさんありそうだし、構造自体に進化の痕跡があるように見えそうな気がしますね。

**石北**：そうですね、同じPSⅡでも高等な生物に入っているものほど複雑な気がします。聞いた話だと、初期の原子炉だか核融合炉は対称性をもちシンプルな形状でしたが、最近ではどんどん入り組んできて、でも機能は上だそうです。生物もそういうものかもしれませんね。

**神崎**：複雑さが重要なのか、あるいは他と相互作用のために複雑なのか…。

**石北**：PSⅡには水を分解する反応コアの部分と、周りに光を集めるアンテナ部分があります。反応コアはどんな生物のPSⅡでも同じ形状を保っていますが、アンテナ部分の形は、PSⅡをもつ生物の生活環境によって多種多様です。光合成と聞くと自然でマイルドなイメージですが、PSⅡにとって光は諸刃の剣でもあるので、高等になるほど自分を保護する機能も複雑です。PSⅡは、30分に1回、自分自身を壊しながら働いているんです。



▲次々に話が展開していくジェットコースター対談でした。

## 維持するために、自己破壊と修復を繰り返す

**神崎**：え、それはどういう意味ですか？

**石北**：日焼け止めは、光が酸素にあたってできる活性酸素のダメージから肌を守るものです。PSⅡの水を分解する重要な部分では、地球上の99%の酸素を生み出していて、それ故に自身で作った酸素から活性酸素も作ってしまい、ダメージを受けるリスクが高まります。光を利用して酸素を出す以上、活性酸素の攻撃は

避けられないので、自らPSⅡの外部にある分解酵素を呼び込んで、ダメージ部分を取って壊し、新たに合成したものと入れ替えてフレッシュなPSⅡを作り直します。これを30分に1回くらい繰り返すおかげで、光合成の仕組みは維持されています。

**神崎**：壊れた構造を作り直しながら機能を維持するというのは、まさに進化の賜物ですね。結果的に今のところは30分に1回、自己破壊と修復を繰り返すことが最適解なのでしょうが、進化の過程ではトライ&エラーをしているはずですよね。

**石北**：トライ&エラーは繰り返行われていて、高等な植物のPSⅡほどオプションで光から自身を防御するプロテクターやシステムをたくさん装備しています。触媒として考えた場合、触媒は永続的に反応を起こすことが可能とされながらも、現実には工業界で使われる触媒の使用回数は決まっています。光合成のシステムは、たとえ30分に1回の自傷行為によって作り直していても、工業触媒と比べたら比較にならないほど寿命が長いので、十分かなと思います。

**神崎**：私の専門は神経科学なんですが、鼻の嗅覚細胞が2~3週間で完全に入れ替わるのはよく知られています。しかし、入れ替わるにもかかわらず、リンゴの匂いはいつも変わらずリンゴの匂いとして認識できる。不思議ですよ。石北先生は、このような複雑なタンパク質の構造と機能の関係をシミュレーションしていますが、シミュレーションの結果が本当に正しいのか、という話はよく出てくると思います。この辺はどのようにお考えですか。

**石北**：その通りです。ただ私の場合、計算はしていますがシミュレーションではなく、実験をしている意識です。私たちは、X線結晶構造解析などの実験で得られたタンパク質の原子座標によって、タンパク質分子内の原子間の相互作用を計算します。計算の強みも弱点もわかっているので、強いところだけでなせる議論で研究を進めています。現実世界に持ってきたら覆ような話は一つもしていません。



▲爽やかな外見からは意外なほど、ズドンと直球で意見を述べる石北教授。

## いかにして見たいものを見るか

**神崎**：QM/MM法(タンパク質分子を取り扱える量子化学計算)<sup>\*)</sup>は、量子力学と古典力学の組み合わせですよ。異なる粒度の計算を組み合わせたときに、粒度の悪いレベルの解しか出ないのではないですか？異なる階層をつないで全部一発で説明できればうれしいですが。これはさまざまな分野の研究が抱えている共通の課題でもあるわけです。

**石北**：量子化学的手法での計算は、計算能力と計算時間の両面でコストがかかります。タンパク質原子は数万原子からなる分子ですが、一般に利用されているソフトウェアでは数百原子を取り扱うのが現実的な限界です。一方で、QM/MM法は、フォーカスしたい重要な部分をコストのかかる量子化学計算で厳密に捉え、そこから離れた部分は楽な手法、すなわち古典力学で計算します。コストを抑えつつ、巨大なタンパク質を量子化学的に見ることが出来ます。

**神崎**：QM(量子力学計算)だけで見ることはできないのですか？

**石北**：タンパク質分子から重要な部分だけを抜き出してQMで見ればいいじゃないか、と思われるかもしれませんが。でも、QMで解く重要な部分だけでなく、その周辺を取り囲む一見重要ではない“烏合の衆”の部分も、厳密でなくても計算に含めないと、タンパク質を語れません。重要な部分から離れた場所で見べきものはQMとは異なる相互作用なので、QMほど厳密な計算をしないMM(分子力学計算)でも全く問題はありません。楽な計算は悪ではなく、現実的にそれで十分なんです。闇雲に計算するのではなく、見たいところをセンスよく、というのが重要だと思います。

**神崎**：ところで、少し話は変わりますが、石北先生は今は理論畑ですが、もともと実験系なわけで、理論から出てきたことを自分で実験で確かめたくはないですか。

**石北**：将来は理論と実験の両方を扱うラボができればと渡独しました。でも実際には一つに集中しないといい研究はできないというのが、今の考えです。いろいろ広げることはいませんが、例えば、現状では水のシンプルな化学反応機構ですら解けていないので、次のステップへ進むのは、そこを解明してからでもよいと思っています。

**神崎**：今後、先端研でどのように研究を展開していくのか、お聞かせください。

**石北**：実は今、ラボでPSⅡを研究している学生は誰もなくて、PSⅡとは全く関係のない水チャンネルタンパク質や、タンパク質すら関係ないオーソドックスな小分子の化学の研究をさせています。一見するとバラバラですが、でも実は全部つながっています。

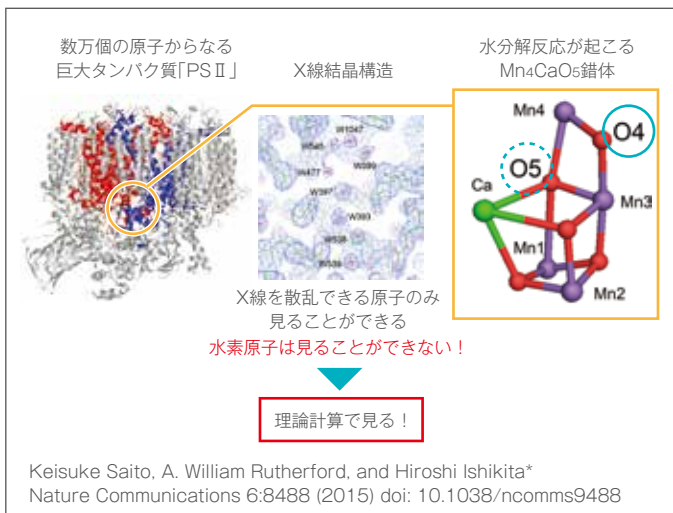
**神崎**：それらをつなぐキーワードは何ですか？

**石北**：結局はタンパク質分子なのかもしれませんが…。光合



成を狙ってそこばかり見ていたら、わからないことがたくさんあります。敢えて違うテーマをやってみて初めに見えることがあるんですよ。今まで当たり前とされていた定説が実は違った、ということもありますし。知らないことがたくさんあると思うと、ワクワクします。PS II にしか興味がなく他を知らない人は、「何が他のタンパク質と同じロジックで説明がつくこと」であり「何がPS II にしかない特有のものであって腰を据えてフォーカスしなければならないこと」なのかという区別ができず、本質を見失いやすいように思えます。

**神崎**：富士山に登るためには多様なルートがあるでしょうが、頂上に向かうことのできるルートは、きつとしっかりとした基礎とプランのもとで開拓されてきたのでしょね。基本を押さえながら一步一步と。石北先生にとってはこれが分子の構造なんですよ。



うね。一步一步と進めて頂を目指すわけですが、後にはしっかりとルートができています。

**石北**：もちろん、必要があればどんどん手法を変えていきます。QM/MM法を始めたのも3年ほど前ですし、そういう意味では実験だってするかもしれません。一つの方法に固執するつもりではなく、見たいサイエンスのためには何でもやっていくつもりです。実験から理論にスイッチできたように、他へのスイッチも決して難しくは感じないでしょう。

※1 Quantum Mechanics/ Molecular Mechanics法の略。計算精度を持ち合わせた量子力学計算(QM)と計算速度を持ち合わせた分子力学計算(MM)を組み合わせることで、タンパク質のような巨大分子を実用的な精度・速度で計算することができる。2013年ノーベル化学賞受賞者A. Warshel教授、M. Levitt教授らにより開発された。

## 2015年10月、水分解反応の第一段階における定説を覆す論文を発表

高等植物や藻類で行われる光合成の過程で、水が酸素に分解される際の副産物「水素イオン」が最初に放出される位置が定説とは異なることを、QM/MM法による理論化学計算で発見した。モデルを用いたシミュレーションではなく、すべての水素原子を考慮した計算により、実験事実であるX線結晶構造解析の結果を矛盾なく説明。水分解反応の第一段階における定説を覆した。今後、第二段階以降の機構解明を大きく進展させるものと期待される。

◀これまで水素イオンが放出されるのはO5の位置とされていたが、O4で水素イオンが放出されることを理論で解明

## 対談後記

石北先生は人工光合成の実現にかかわる酸素発生型光合成タンパク質(PS II)を対象に、水が水素分子と酸素に分解される仕組みを理論から明らかにする研究を行っている。PS IIはタンパク質の中でも最も複雑な分子構造をもつ。複雑な構造の中にも形が持つ美しさがあり、そこにはタンパク質が持つ共通の機能美があるという。QM/MM法や他の計算手法を組み合わせ、PS IIの深遠な形に隠された仕組みを一枚一枚とはぎ取っていく。確実な基礎理論から進め、明らかとなったことから、さらに次のプロセスを明らかにしていく。実施困難な実験は理論により補完する。石北先生はこれを「理論による実験」という。過剰な予測は必要ない。わかるところをいれなく埋めることで理解を目指す。着実な理論と事実の裏付けによる「理論による実験」からPS IIを紐解く。2時間のインタビューで改めて石北先生の科学に対する信念を垣間見た。科学に対峙する基礎研究者の姿を久しぶりに見た。(広報委員長 神崎 亮平)



▲この1枚から、いかに楽しかったかは一目瞭然。

## 関元昭さん

せき もとあき

# 誰かを助ける 道のどこかへ

関元昭

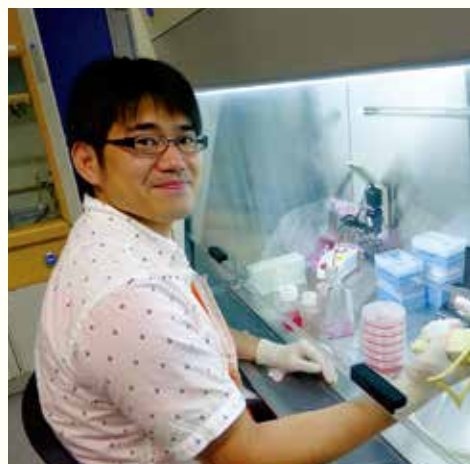
谷内江研究室(合成生物学)特任助教。東京大学農学部卒業、大学院農学系研究科生産・環境生物学専攻修士課程修了後、2003年油谷研究室(ゲノムサイエンス)へ。2007年、東京大学大学院工学系研究科先端学際工学専攻博士課程修了。博士(工学)。愛媛県出身ゆえ、取材当日はシャツの下にみかんTシャツを着て登場。

チャンスを後押ししたのは、いつも技術だった。修士で蚕の性決定を研究をするも、心の奥には「ヒトの研究をしたい」という思いが。研究で使っていたマイクロアレイの技術をゲノムサイエンスの油谷研究室でも使うと知り、博士課程から念願の分野へ飛び込んだ。「ヒトの生物学の知識はほとんどなかったけど、材料が変わるだけと思ってチャレンジしたんです」。昨年12月からは、ゲノム編集技術を扱う谷内江研究室へ。「最初は油谷研の一研究員として、共同研究ができる面白さだろうなあと思っていたが、ゲノム編集技術の改変ができる助教を探していると、声がかかった。

研究テーマは、「CRISPR/Cas9(クリスパー・キャスナイン)」の改変と大規模化。CRISPR/Cas9は、目的の遺伝子の一部を切り取ったりピンポイントで置き換えたり、さらには同時に複数の遺伝子操作も簡単にできる最先端のゲノム編集技術として世界が注目している。「とは言え、目的の遺伝子以外を編集してしまうこともあり、精度を上げる必要があります」。ヒトの遺伝子と同数の2万個を同時に改変した結果を見ることは現時点でも可能だが、1細胞で起こる変化の過程を見ることはまだできない。「目指しているのは、今まで見えなかった精度で変化を捉えられる技術。圧倒的

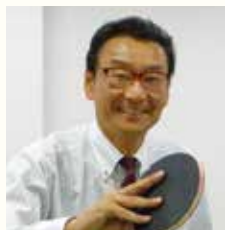
な数のプロセスを見ることができれば、治療につながる基礎研究のポテンシャルが上がります。

博士から分野を変えたのには、理由がある。「修士の時に祖父ががんになって。目の前の祖父は助けられなくても、親や子どもの時には役立てるかもしれない。大切な人を亡くして悲しい思いをする人が少しでも減ってほしい」と話す。「誰かを助ける研究につながる道のどこかを歩いていたいんです」。開発中の技術はクオリティチェックをして一刻も早く投稿したいという。かつて願った道を、今はただ、ひたすら進む。



「回り道をしているので人と比較すると正直しんどいこともあります。研究自体は本当に楽しい」。生き生きとポーズを決め、にんまり。

### 編集後記



事務長 糸井 和昭

事務長の糸井です。今回のRCAST NEWSに事務部の知られざる先端研(財務企画担当&NEDOプロジェクト室)を掲載させていただきましたので、関連したことを書かせていただきます。

私が思う大学組織とは、教員・学生・職員であり、その役割は、教員(教育研究の知識向上)学生(教育研究の修得)職員(教員への弛まぬサポートと学生の価値を高めるサービスの提供)で、職員は常に黒子の存在でした。しかし、先端研に来て教員から耳にし

たのは「教員と事務は両輪である」。こんなに嬉しくモチベーションが上がる言葉は、事務職冥利に尽きると言うものです。今後とも事務職員はサポートとサービスに惜しまぬ努力をまいりますので、皆様のご協力を賜りたいと存じます。

最後になりますが、私は来年3月で定年を迎えます。最後の所属が先端研で本当に良かったと、心より感謝と御礼を申し上げます。

先端研ニュース 2015 Vol.4 通巻93号 発行日:2015年11月20日


© 東京大学先端科学技術研究センター  
転載希望のお問い合わせ  
press@rcast.u-tokyo.ac.jp

発行所: 東京大学先端科学技術研究センター

〒153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1 <http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp>

編集: 広報委員会[神崎亮平(委員長)、岡田至崇、高橋哲、池内恵、ティクシェ三田アニエス、巖淵守、谷内江望、村山育子、山田東子]

表紙写真: 2010年8月上旬に日本に記録的猛暑をもたらした上空の高・低気圧(中村・小坂研 宮坂貴文特任研究員 作) ISSN 1880-540X

 この冊子は植物インキを使用しています。