

分子夾雑化学によって生命の仕組みを探り、実像に迫る

浜地格 京都大学教授・JST-ERATO

生命を構成する分子をリストアップしてみると、その多様性に驚かされる。もともと単純な水素イオン（プロトン）から、ナトリウム、カルシウム、鉄のような金属陽イオンやリン酸、塩素のような陰イオン、アミノ酸や脂肪酸、脂質や種々のビタミン類のような有機小分子群、さらには生体高分子であるペプチドやタンパク質、DNA や RNA といった核酸、多糖など、代表的な生体分子を挙げただけでも、その大きさ、性質、構造の複雑さは様々である。これら 10 万種類を超える多彩な生体分子たちは、生命の営みの基本単位と考えられる細胞や細胞内小器官（オルガネラ）を舞台として色々な役割を演じる個性的な役者集団と見なすこともできる。役者に主役と脇役があるように、生体分子においても主要な生命現象の中核を担う主役分子と、それなしには舞台が締まらない脇役のような分子に分類される。遺伝現象の分子実体である DNA、RNA といった核酸類やほぼ全ての生体内物質変換・合成を司るタンパク質や酵素群は、主役と呼ぶべき生体分子である。一方、アミノ酸、ヌクレオチド、単糖のような生体高分子の代謝物やビタミン、金属イオンなどは、主役分子との相互作用や濃度勾配によって様々な生命現象の調節や制御を行う不可欠の脇役分子と考えられる。

生命の主役分子であるタンパク質や核酸の構造や機能の理解は、これまでの 100 年以上に渡る研究によって大きく進んだ。そこでは、研究対象の分子（や分子群）を徹底的に精製した実験系での *in vitro* 解析が行われた。この要素還元論的なアプローチによって、個々の生体分子の本質的な特徴が明らかにされ、それらが関与する生命現象を分子の言葉で理解することを可能にしてきた。しかし、実際の生命では、これらの生体高分子は、全く異なる細胞 *in vivo* 環境で機能している。そこは、生体分子の総濃度は 400 g/L にも達し、細胞内の 40 % の体積を占める高濃度・凝集状態であるだけでなく、多種多様な分子からなる多成分系である。真核生物では、細胞内が核、ミトコンドリア、小胞体やゴルジ体などのオルガネラや液液相分離によって多重に区画化されている。それぞれの微視的空間には異なった種類や濃度の生体分子が不均一に分布し、それらは時間的にも揺らいでいる。このような「分子夾雑」と呼ぶべき細胞内実空間での、生体高

分子の構造と機能は、*in vitro* 研究からの理解だけで十分なのだろうか？

21 世紀に入って続く新しい方法論の開発が、*in vitro* と *in vivo* との直接比較を可能にしつつある。タンパク質の *in vivo* での挙動の理解に向けて、下村博士による発光タンパク質 (GFP) の発見を契機としたイメージング (可視化) 技術が確立され、顕微鏡装置の進歩と相まって、分子夾雑環境での標的タンパク質選択的な解析を可能にした。まさに「百聞は一見に如かず」であり、細胞や組織での時間・空間情報を含むタンパク質の挙動が明らかにされつつある。主役分子の *in vivo* 解析には、見る技術だけでなく、その機能を制御・操作する手法も重要である。遺伝子の直接の支配下にあるタンパク質に対しては、遺伝子ノックアウトが頻用され、ゲノム編集技術はこれを加速している。近年では、光遺伝学 (オプトジェネティクス) が進展し、特定の細胞活性を光でスイッチ ON することが可能となり、細胞間ネットワークの解析や生物個体レベルの活動との相関が読み解かれ始めた。

このような分子生物学を基軸とした技術革新とともに、ケミカルバイオロジーを基盤とした分子技術も続々と開発されている。2022 年のノーベル化学賞に輝いた Bioorthogonal chemistry (生体直交性化学) はその代表例であろう。分子夾雑環境でも高い選択性を示す Click 化学は、GFP より遙かに小さな蛍光分子による生体分子修飾を可能とし、ラベル化による artifact を最小化した高精度イメージングを実現した。細胞や *in vivo* での内在性タンパク質の挙動を、化学反応によって標識し精密解析する方法論の革新も進んでいる。短寿命活性種を微小空間で発生させることによって標的空間に存在するタンパク質群総体をタグづけし、最先端の質量分析装置との組み合わせによって網羅解析する近接ラベリング、特定酵素をその存在量ではなく活性を指標に機能分析する新戦略：Activity-based protein profiling (ABPP)、標的タンパク質を活性・機能を保持したまま化学修飾して追跡することを可能にしたリガンド指向性化学などが代表例であり、細胞から組織、個体レベル研究へと発展 (図 1) している。操作や制御の観点からは、タンパク質工学と有機合成化学を組み合わせた化学誘起二量化法や bump-and-hole などのケモジェネティクスによる標的タンパク質の活性制御、ユビキチン/プロテアソームなどの細胞内タンパク質分解装置を活用した標的タンパク質破壊ツール (PROTAC)、光遺伝学に特定タンパク質分解能を与えうる光薬理学なども、*in vivo* での生体分子の理解に資する分子技術と期待

されている。これらは合理的に化学設計された機能性小分子と細胞の仕組みを巧みに組み合わせた新しいアプローチと言える。

脇役に位置付けられた分子群の理解にも近年注目が集まっている。代謝は生命維持に欠かせない生命現象であるが、多岐にわたる代謝物の生合成・代謝経路やその調節機構は明らかになっていないことも多い。代謝物は遺伝子の直接支配を受けず、**real time/in situ** 解析技術も不十分なためである。最近我々は、代表的な脂質であるホスファチジルコリンの部分構造となるコリンの代謝過程をオルガネラ選択的な **Click** 反応によるイメージングとゲノム編集技術とを組み合わせ追跡し、コリン輸送機能を担う新しい膜タンパク質を発見した。驚いたことに、同時期に、米国の研究者によってゲノムワイド関連解析 (GWAS) からこのタンパク質機能がコリン輸送であるが予言され、また全く独立に、ドイツのグループでは構造生物学的な観点からこのタンパク質のコリン輸送機構解明が進められていた。多面的なアプローチが多様な代謝現象の解明の鍵となることを示す一例であろう。

シュレディンガーは 80 年前に、当時明らかになりつつあった生命の遺伝情報伝達以上に驚くべきものとして、「我々のような、その全存在がこの種の驚くべき相互作用に基づいているものが、なおかつそれについてのかなりの知識を獲得する能力を持っているという事実」と記述している。高度な情報処理・記憶を基盤とした知能や精神活動の中心である脳の働きはまさにそれであろう。究極の分子夾雑系である脳も、主役や脇役からなる生体分子群の多種多様なシナリオにそった連携によって統合されているはずである。遺伝学の革新やケミカルバイオロジーの進展に AI 技術を組み合わせた複合的なアプローチによって、この未踏領域の解明が 1 分子の精度で進み、新しい生命像が描かれることが大いに期待される。