

生物の基本単位は細胞であり、その総体としての生体システムの振る舞いが、あらゆる生命現象に繋がっている。細胞1個の中を覗いてみると、生命現象のほぼ全てにおいて、様々な分子達が重要な役割を果たしていることがわかる。分子という役者は、比較的単純なナトリウムやカルシウムのような金属イオンやリン酸アニオンから、DNAやRNAといった核酸、アミノ酸や糖類、脂肪酸や脂質やビタミン、ペプチドやタンパク質など、大きさも形も性質も複雑さも多種多様で、個性的である。10万種類を越える多士済々な分子が、10 $\mu$ mサイズの細胞の形や骨格を物理的にも化学的にも支え、その舞台上、複雑なシナリオに従ってそれぞれの時間と環境に応じた分子集団の連携プレイを演じている。これこそが、細胞の驚くべき機能の源泉と考えられる。

20世紀後半から今世紀にかけての構造生物学の発展によって、個々の分子の姿や働きを原子や電子レベルの解像度で詳細に記述することが可能となってきた。これらは、複雑な細胞環境から特定の生体分子を単離精製することによって実現した、いわば要素還元論的なアプローチの成果と言える。一方、個々の分子挙動の詳細を純化した状態で明らかにするだけでは、わからない生命現象も多いことが認識されてきた。個々の分子を本来の生体環境下で観察し解析する、還元論とは真逆のアプローチの重要性である。これによって、分子集団の中でのそれぞれの分子の新しい姿が明らかになるだけでなく、生体システムの本質を理解し制御することが可能になると期待される。分子生物学的な方法論の爆発的な進展によって、特に遺伝子によって直接コードされるタンパク質を対象にこの方向での研究が進み、細胞内でのタンパク質の振る舞いやネットワークが明らかになってきている。中でも、蛍光タンパク質を活用した細胞のライブ imaging (可視化) は強力な技術であり、高分解能での解析を可能とする顕微鏡技術の革新も寄与している。

Chemical biology という分野はこのような学問的な潮流の中で生まれ、発展してきた。これまでに、細胞内情報伝達を担うカルシウムイオンの濃度変化を可視化できる人工分子を代表例に、様々な生体分子を検出対象とした可視化プローブの開発が進められ、細胞その場での分子挙動の理解に大きく貢献してい

る。まさに百聞は一見に如かず、を実現した分子技術と言える。一方、細胞をシステムとして理解するためには、特定の分子間ネットワークを遮断あるいは増強するといった制御（コントロール）も強力な武器となる。様々な分子が連携している生体システムでは、いくつもの制御分子が必要とされ、世界中で活発な開発競争が続いている。将来に渡って、これらの合成分子がさらに充実し、可視化できる対象や制御できるネットワーク別にデータベース化が進むことが期待されている。構築された機能分子のライブラリーは、必要に応じて特定分子のライブ imaging データの取得や興味ある生命現象の仮説検証などに、化学と生物学、医学の垣根を超えて広く活用されるようになっていく近未来が展望される。

では、「本来の生体環境」を科学者はどう考えたら良いだろう？多種多様な分子群は、雑然と混ざっているわけではない。実際には、核やミトコンドリアなどの細胞内小器官によって区画化されたマイクロメートル以下の空間に、異なる濃度と種類の分子種が凝縮状態で局在している。また、その濃度や局在は、分子ごとに時間的に揺らいでいて、時に共役しており、媒質の流れを含めて非平衡（散逸）状態として記述される。これは、これまで有機化学の主なフィールドであった「フラスコの化学」とは全く異なる環境である。私たちのグループは、これを「分子夾雑」と捉えて、その本質を明らかにする研究を展開している。大学生諸君は、手元の有機化学の教科書をめくってみてほしい。先人達の弛まぬ努力の成果として化学結合の本質の理解が進み、さらにその変換法として数えきれないくらいの多様な化学反応が発見され、膨大なデータベースが構築されてきたことを感じられるだろう。しかし残念なことに、芳醇なまでに発展してきたフラスコの有機化学中で、細胞夾雑系において効率よく進行する化学反応は極めて限られている。この細胞や生体環境に適用可能な化学反応レパートリーの乏しさは、上記で述べた機能分子ライブラリーの構築にとって大きな障害となっている。「分子夾雑の有機化学」は、なぜ未発達なのだろう。細胞夾雑系では、反応溶媒は（高塩濃度の）水であり、反応とは関係ない多くの不純物を含む 100g/L 以上の凝集状態にもかかわらず、反応原料の濃度はマイクロモル程度しかないという、通常有機反応とは大きく異なる（過酷な）境界条件が課せられる。さらに、上記で述べた区画化や濃度・温度の揺らぎも加味されなければならない。一体、どんな化学戦略が有効なのか？どのような物理化学的パラメーターを定義・決定し、それをどのように考慮すべきか？など、

解くべき課題は多く、また挑戦的である。これらの問いを設定し答えを求める営みは、分子ライブラリーの拡充を加速するだけでなく、細胞に代表される生命の根源を分子の眼で理解することにもつながっていくと考えられる。

生体システムの中でも、脳は1つの神経細胞だけでなく、同種異種の細胞が三次元的かつ複雑に連携して柔軟に働く究極の分子夾雑系である。1神経細胞の興奮がカルシウムイオン濃度の上昇で記述され、細胞間のシグナル伝達が、グルタミン酸やドーパミンのような神経伝達物質とそれを受け取る受容体タンパク質によって担われることからわかるように、ここでも分子の振る舞いが大きな鍵を握る。ナノメートル以下の分子イベントの積み重ねが、我々を含めて生物の高度な運動、記憶、感情などを支配するということは、不思議な上に驚異であり、その機構の詳細はまだ漠然としか理解されていない。また脳内ネットワークの破綻は、精神疾患や認知症などの重篤な病に直結し、将来に渡って社会全体が直面する大きな課題である。この領域の謎解きと課題克服には、すべての科学技術の知恵とエネルギーの結集が必要とされるが、フラスコの化学から分子夾雑の化学への大転換は、分子科学・分子技術の立場から予防、高精度診断、精密治療を加速し、これらに貢献する機会を与えてくれる。生きた脳内でも適用可能なレベルまで拡張された機能分子・化学反応ライブラリーが整備されれば、それを活用して脳内で働く多くの分子の種類と量を精密に **imaging** しセンシングすることによって、**Google earth/map** みたいな脳内の分子機能地図の作製が可能となるであろう。この過程で、可視化やネットワーク制御の有効性が認められた分子達は、診断薬や治療薬の礎となり、その開発が促進される。将来は、AI を駆使した情報学と個々の分子機能データベースとの連携が電子脳と現実脳をつなぎ、高度に複雑な脳内ネットワークの解析と1分子レベルの分解能での精密制御が現実のものになっていく。基礎科学から社会課題への貢献まで、分子夾雑を鍵とした新しい化学の将来は大きく広がっていると感じている。