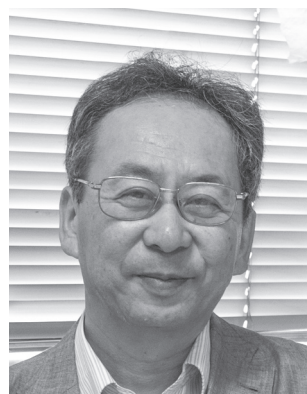


目で起こる化学反応

生体分子機能工学専攻 大谷 弘之 研究室

大谷 弘之 准教授 1951年埼玉県生まれ。東京大学大学院理学系研究科化学専門課程博士課程修了。2004年より、東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻准教授。



大谷研究室は、ものを見る際に目の細胞で起こる化学反応であるレチナールの異性化について研究している。この反応は観測しにくい反応であるため、観測方法を工夫する必要がある。本稿ではレチナールとは何か説明した後、レチナールの異性化の観測方法について詳しく述べ、研究の進展と異性化が秘める可能性についても見ていく。

視細胞中のレチナール

私たちは目を通してものを見て、多くの情報を得ている。目を使えば、ものの色や形、大きさなどを認識することができる。

さて、私たちはなぜ目を使うとものを見ることができるのだろうか。それは、目に入った光が水晶体によって集められて網膜に像を結び、それが電気信号となって脳に到達するからである。ただ、人体で起こることは化学反応の連鎖とみなせるのだから、この問いには化学反応を用いても答えることができるはずだ。しかし、ものを見る仕組みは、化学反応のレベルではいまだに解明されていない部分が多い。そこで大谷研究室では、網膜に映された像を電気信号に変換する際に起こる化学反応について研究している。

この反応に深く関わる化合物がロドプシンである。ロドプシンは視細胞中に存在するタンパク質の一種で、オプシンというタンパク質とレチナー

ルが結合したものである。像を電気信号に変換する際には、このレチナールが重要な役割を担う。これ以降簡略化のため、タンパク質と結合したレチナールも単にレチナールと表記する。網膜に光が当たると、レチナールがその光を吸収し、特定の二重結合が回転する。この反応を異性化と呼ぶ(図1)。異性化に伴ってロドプシン全体の構造が変化することで、視細胞の内外の電位差が変化し、それが電気信号として脳まで伝わるのである。ここまではわかっているのだが、異性化がなぜ進行するのかはまだわかっていない。大谷先生はこれを明らかにしようと考えている。

レチナールを研究するには多くのサンプルが必

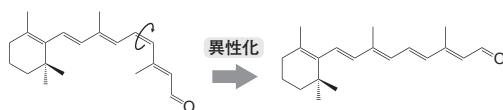


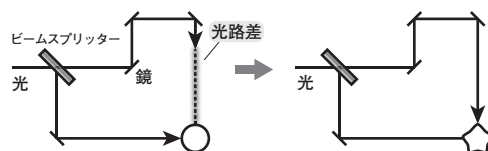
図1 レチナールの異性化

光が当たると二重結合が回転し、レチナールが異性化する。



図2 時間分解分光

鏡によって光の経路を調節し、2つの経路に光路差を作る。これにより、2つの光が対象物質に当たるタイミングが少しずれる。



要になる。ロドプシンを網膜から採取するとなると動物の目を多量に集めなければならないが、現実的に考えて多くのサンプルを得ることは難しい。そのため、大谷研究室ではバクテリオロドプシンと呼ばれる、ロドプシンとよく似たタンパク質を用いてレチナールの研究を行なっている。バクテリオロドプシンはある微生物の体内に存在するタンパク質であるため、その微生物を培養すれば多量に手に入れることができる。ロドプシンとバクテリオロドプシンではレチナールの異性化の仕方に違いがあるが、大谷研究室では2つの異性化を支配する原理は同じであると考え、研究を行なっている。

また、レチナールを研究するにあたり、大きな問題になるのは観測方法に関するものである。先生はこの問題を解決するためにどのような工夫をしているのだろうか。

見えないものを見る

レチナールの異性化は観測しにくい反応であるため、先生は観測方法を試行錯誤しながら研究を進めている。ここでは、異性化の観測における2つの難点と、それらを解決するために先生が用いている観測方法について紹介する。

異性化を観測する際の難点の1つ目は、反応が非常に速いことである。光を当ててから 1×10^{-12} 秒以内で反応が完了してしまうため、異性化は電気デバイスを用いた方法では観測することができない。電氣的に制御できる時間間隔には限界があり、異性化の反応時間のような短い時間間隔では制御できないからだ。また、観測用の光を当て続け、レチナールの挙動の変化を連続的に観測するという方法でも異性化を観測することはできない。異性化が速すぎるため、観測装置が反応を認

識することができないのだ。そこで先生が異性化を観測するために用いている方法が時間分解分光と呼ばれるものである（図2）。

時間分解分光ではまず点灯時間の短いパルス光を作り、ビームスプリッターと呼ばれる光学素子に通す。ビームスプリッターは照射された光の一部を反射させ、残りをそのまま透過させるという性質をもっているため、パルス光を2つに分割することができる。次に、2つの光をそれぞれ鏡で反射させて、同じ対象物質に当てる。このとき、2つの経路の光路差を変化させることで、それぞれの光が対象物質に到達するタイミングを細かく調節することができる。先に当たる光でレチナールの反応を開始させ、後に当たる光でレチナールの遷移状態を観測するというわけだ。

光はとても速いので、時間分解分光の際に変化させる光路差は比較的大きい。例えば、光の到達を 1×10^{-12} 秒ずらすためには、光路差を0.3 mm変化させればよい。そのため、容易に光路差を調節できるのだ。時間分解分光では時間の測定を光路差の測定に置き換えているからこそ、異性化のような速い反応を観測することができるのである。

異性化を観測する際の難点の2つ目は、得られる光量が少ないことである。前述の時間分解分光のように短い時間で光を観測する方法を用いる場合、観測装置に入ってくる光量が少なくなってしまうため、観測がうまくいかないのだ。そこで、先生が時間分解分光で得られる光量の少ない光を観測するために用いている方法が、光子計数法と呼ばれる方法である（図3）。

光子計数法ではまず観測したい光を金属に当てる。すると光の強さに応じていくつかの電子が飛び出してくる。金属に当たる光の光量が少ないと、間隔を空けて1つずつ電子が飛び出すことがわかっている。この電子に電圧をかけて加速し、別の金

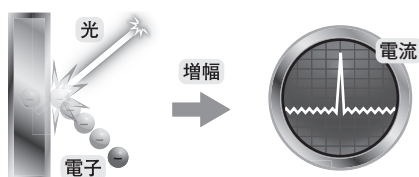


図3 光子計数法

金属に光を当てると電子が飛び出す。この電子を増幅すると電流が観測できる。

属に当てると、電子がぶつかった衝撃で複数の電子が飛び出す。同様の操作を繰り返してどんどん電子の数を増やしていくと、電子の数を約1億倍にすることができ、巨視的には大きな電流が流れたと観測できるようになる。光を金属に当てたときに飛び出た電子1つにつき電流が1回流れるので、電流が流れた回数を数えればはじめに飛び出た電子の数がわかり、観測したい光の強さがわかるという仕組みである。この方法で光を電子に変換して電子の数を増やすことで、本来は光量が少なすぎて観測できない光を電流として観測することが可能になっている。

また、光子計数法を用いる際に大切になるのがノイズの扱いである。電子を増幅するとノイズまで増幅されてしまうため、光子計数法は他の観測方法に比べてノイズの影響が出やすいのだ。光子計数法におけるノイズの原因には、熱運動と宇宙線がある。

熱運動は光を当てた場合より小さい電流が観測される原因になっている。金属原子の熱運動によって電子が飛び出すことがある。その電子は光を当てて飛び出す電子よりエネルギーが小さいので、金属にぶつかったときの衝撃が小さく、飛び

出す電子の数が少ない。そのため、増幅させてもそれほど大きな電流にはならず、光を当てた場合よりも小さい電流として観測されるのである。

また、宇宙線は光を当てた場合より大きい電流が流れる原因になっている。これは宇宙線が金属に当たったとき、エネルギーの大きい電子が飛び出すからである。そのため、熱運動の場合とは逆に光を当てた場合よりも大きな電流として観測されてしまう。

このことから、先生は一定以下の大きさの電流と一定以上の大きさの電流はノイズであると判断し除去している（図4）。ノイズかどうかを判断する基準は過去の実験に基づいて設定している。適切な基準を用いて精度よくノイズを取り除くことで、光子計数法の弱点を補っている。

大谷研究室では時間分解分光や光子計数法をはじめとした多くの観測方法を組み合わせて、極めて高い精度でレチナールの異性化の観測を行っている。そして、さらに正確な結果を求めて、異性化に関する種々の値を測定し続けている。

異性化の仕組みの解明とその展望

先生は異性化の遷移状態が観測可能であると考へ上記のような精密な方法で観測を試みたところ、実際に遷移状態を観測することができた。先生が観測した遷移状態はそれまでの考え方を覆すものであった。レチナールが異性化するときには、二重結合が光から得たエネルギーを用いて一気に回転していると考えられていたが、実はそうではなく、90度ほど回転したところで2、3回往復運動を

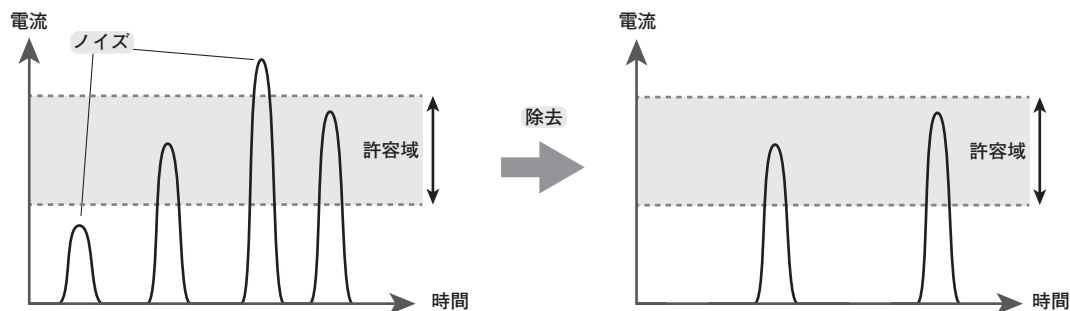


図4 ノイズの除去

一定以上の大きさの電流や一定以下の大きさの電流は、ノイズとみなし除去する。

した後、異性化が起っていたのだ。先生がこの発見をしたときに用いたのはバクテリオロドプシン中のレチナールであるが、ロドプシン中のレチナールでも異性化が起こる前に往復運動が起っていることが同様の実験により確認された。この発見によって異性化の過程が明らかになってきた。

先生は、この実験結果を用いて、量子化学者と連携していくことで量子化学の観点から異性化の仕組みを明らかにしようと考えている。先生の精密な実験によって得られた結果と量子化学の理論を合わせることで、異性化をうまく説明できる理論が発見されることが期待される。

レチナールの反応の仕組みを解明すれば、目の仕組みの解明が進む。すなわち、本稿のはじめに述べた、なぜ目を使うとものを見ることができるのかという問いの答えに近づけるのだ。

また、先生はただレチナールの反応の仕組みを解明するだけでこの研究を終えるつもりはない。レチナールのもつ多くの二重結合のうち特定の二重結合だけが回転することに着目し、これを他の反応に応用できないかと考えている。このようにレチナールの異性化が特異的に起こる理由、すなわち選択性が高い理由を解明し、それに基づいて新しい分子を合成すれば、その分子もレチナールと同様に特異的な反応をすると考えたのだ。

レチナールから薬へ

最後に、その新しい分子がどのように社会の役に立つのかを考察する。レチナールの異性化における選択性の高さはさまざまなことに役立つ可能性があり、特に薬の選択的な合成へ応用することができれば大きな成果を上げるだろうと考えられる。薬というのは化学的に合成されるものであるため、化学反応の選択性がとても重要になってくるからだ。安定的に薬を供給するにはできるだけ反応の選択性を上げ、効率よく生産できるようにしなければならないのである。ある薬を合成する反応の選択性が低いと、一定量の薬を得るために多くの原材料を使う必要があり、薬の値段が上がる原因にもなってしまう。また、選択性が低いと、副生成物が混入して重篤な副作用を引き起こして

しまう可能性が高くなる。そのような事例の一つがサリドマイド事件である。

サリドマイドは1960年ごろ、睡眠薬として発売され広く使われていた。ところが、サリドマイドを服用した妊婦から奇形児の出産が相次いだのである。サリドマイドは不斉炭素原子を1つもっているため、光学異性体が存在する。一方はきちんと催眠作用をもっていたが、もう一方は奇形を引き起こす性質をもっていたのだ。当時は光学異性体のうち一方の化合物を選択的に合成することはできなかったため、2種の光学異性体が混ざった状態で売り出されていたことがサリドマイド事件の原因の一つだった。

最近では、光学異性体の一方のみを合成する方法が確立してきているため、光学異性体を合成する反応の選択性は格段に上がっている。その合成方法はいろいろな薬の合成に使われ、薬の効率的生産に役立っている。しかし、光学異性体以外の異性体をもつ薬の中には、合成反応の選択性が低いまま作られている薬も数多く存在する。そういった薬にレチナールの反応原理を応用できれば、薬を合成する反応の選択性を上げられる可能性がある。すなわち、より安全で安価な薬を生産できるようになり、サリドマイド事件のような薬害を減らすことにもつながるのだ。

このように、異性化の選択性の高さを解明することは大きく社会に貢献するだろう。先生の研究が元になって新薬の合成に関する研究が進み、レチナールによって私たちの命が救われるような時代がそう遠くないうちに訪れるかもしれない。

執筆者より

快く取材を引き受けてくださった大谷先生に心から御礼申し上げます。取材では、レチナールの異性化について熱意あふれるお話を伺うことができました。先生のお話から研究の楽しさが伝わってきて、私も研究者になりたいと強く思うようになりました。また、実際に観測装置を見せていただけたことは貴重な経験になりました。お忙しい中、本当にありがとうございました。

(岩城 和徳)