

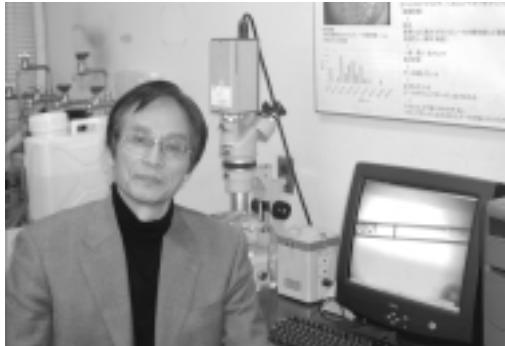


In Laboratory Now

## 研究室訪問 2

# 夢を包む分子マイクロリアクター

中野 義夫 研究室～化学環境学専攻



中野 義夫 教授



## 分子の中で起こす化学反応

固体・液体・気体。私たちが日常触れている物質はすべて、この三態のいずれかに当てはまる。では、考えてみよう。「こんにゃく」はこのうちのどれに当てはまるだろうか。こんにゃくには一定の形があるから、固体であることは確かだ。しかし、その表面は滑らかで弾力性があり、透明感がある。こんにゃくは、単なる固体ではなさそうだ。

この奇妙な性質がある理由は、こんにゃく内部の様子から説明できる。内部では繊維が複雑に絡み合い、ジャングルジムのような網目構造が形成されている。この網目の中には多量の水が保持されており、この水こそが、弾力性や透明感を生み出す役目をするのだ。

こんにゃくが空気にあるときには、水は繊維の網目の中に閉じ込められている。そのため、こんにゃくを切ろうと絞ろうと、水は出てこない。ところが、こんにゃくを水の中に入れると、こんにゃくの内と外で水の分子が入れ替わるようになり、同時に水以外の分子もゲル内に取り込まれる。たとえば、こんにゃくの煮物は味が染み込んでいる。こんにゃく内外の水を介して、調味料の分子がこんにゃく内部に入ってきたからだ。

コンタクトレンズ、芳香剤、保冷剤や紙おむつの吸水剤……。さまざまな場面で「ゲル」は利用され、私たちの生活を彩っている。そんなゲルが、最近急速に進化している。電場を付加すると動く筋肉のようなゲルや、薬品を患部に直接運ぶゲルなど、高い機能を持つゲルの開発が盛んに進められているのだ。この分野では日本が世界をリードし、大きな注目を集めている。

そのゲル開発の最先端の一翼を、ここ中野研究室も担っている。大いなる可能性を秘めたゲルの世界をこれから覗いてみることにしよう。

こんにゃくに限らず、網目状の分子構造を持つ物質は人工的にもつくることができる。低分子や繊維状の高分子を架橋して網目構造をつくり、溶媒を吸収させる。こうしてできたものを「ゲル」と呼ぶ。一般にゲルは、さまざまな物質を取り込んだり放出したりすることができる。

だがゲルは、単に物質のやり取りができるだけではない。ゲルの網上に官能基(化学反応性に富む部位)を設けておくと、ゲルに入ってくる分子に作用して、化学反応をさせることができるのである。しかも、その官能基は網上に固定されているために、分子を網目上に捕らえつつ、着実かつ正確に反応することができる。

中野研究室はこのようなゲルの特性を活かし、特定の分子を分離できるゲルや、複雑な反応を一手に担う「装置」のようなゲル “分子マイクロリアクター”を開発している。このような高機能のゲルをつくるためには、網目構造や官能基の配置に一工夫が必要だ。当然その製作法にも研究を要する。中野先生は「より環境に優しい物質を素材に、よりシンプルな製法でつくる」という方針のもとで、ゲルの作製を試みている。



## 次世代型Cr<sup>6+</sup>分離剤「タンニンゲル」

ゲルがどのような化学反応を、どの程度の効率で起こすことができるのか。ゲルの機能や性能は、網目上の官能基の種類や配置に左右される。見方を換えると、然るべき官能基を持てば、ゲルの網目を構成する分子は自在に選べることになる。そこで中野研究室では、環境に優しい天然分子を素材として選び、ゲルの開発を行ってきた。

中野先生は、数ある天然素材のうちで「タンニン」に注目した。そして、これを原料として作製したタンニンゲルを用いて、猛毒の環境汚染物質である六価クロム(Cr<sup>6+</sup>)を廃液中から無害化・分離することに成功したのである。

タンニンは意外と身近にある物質だ。たとえば、健康成分として巷で話題の緑茶カテキンも、このタンニンの一種である。タンニンはいろいろな植物中に豊富に存在しているが、中でも樹皮に多く含まれている。通常廃棄されてしまう樹皮からタンニンを抽出して利用できれば、原料費を低く抑えられる上に、樹皮を資源として活用することができるのだ。

しかし、樹皮から抽出したままのタンニン分子は、Cr<sup>6+</sup>を回収する機能を持たない。まず、タンニン分子は単独でCr<sup>6+</sup>を捕らえられるような特殊な部位を持っているわけではないので、水中に投入してもCr<sup>6+</sup>を捕らえられない。さらにタンニンは水溶性なので、水中から回収することすらできないのである。ところが、タンニンを極少量の架橋剤を用いてゲル化することによって、Cr<sup>6+</sup>を分離する機能が新たに生まれるのである。

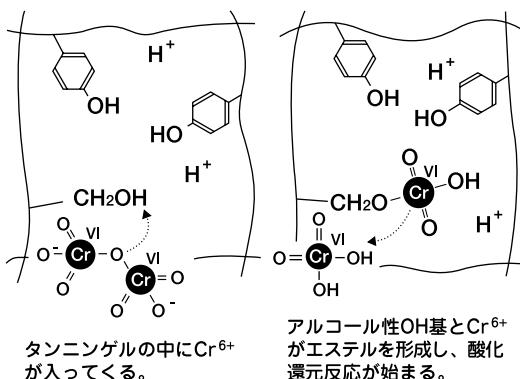


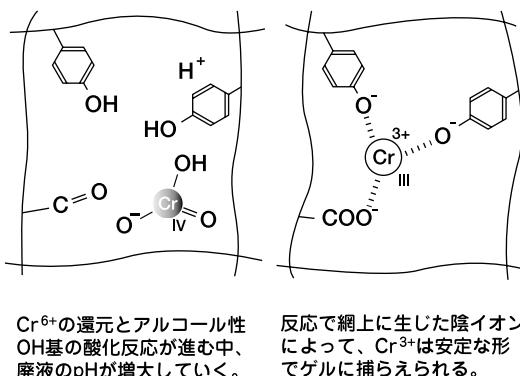
図1 タンニンゲルによるCr<sup>6+</sup>の還元・吸着

タンニンのゲル化には、後述する逆相懸濁重合法という手法を用いる。これによって構造を調節しながらタンニン分子を架橋し、立体的な網目構造をつくる。すると分子間が連結されるため、水に溶けなくなる。さらに、タンニン分子上の官能基がゲルの網目に沿って立体的に配置することで、素早くCr<sup>6+</sup>を無害化吸着できる分子構造がつくられる。こうして効率良くCr<sup>6+</sup>を分離し、しかも廃液から容易に回収することのできる新しい分離剤、「タンニンゲル」が生み出された。

タンニンゲルを用いると、廃液中からCr<sup>6+</sup>を非常に簡単に除去できる。酸性に調整した廃液中にタンニンゲルを入れるだけでよいのだ。これによって、廃液からたちまちCr<sup>6+</sup>が除去されていく。しかもただ除去されるのではなく、無害なCr<sup>3+</sup>に還元されながらゲルに吸着されるのである。

このときゲルの内部では、廃液がゲルに入ってくるなり、図1に示した酸化還元反応が自発的に起こる。Cr<sup>6+</sup>の還元が進行するのと同時に、ゲルはCr<sup>3+</sup>を吸着するのに適した構造になっていく。この相乗効果によって、Cr<sup>6+</sup>を素早く吸着することが可能になるのである。

このようにタンニンゲルは手を加えなくても一連の反応を行うため、廃液からのCr<sup>6+</sup>の処理工程をコンパクトにできる。図2のタンニンゲルを利用したCr<sup>6+</sup>の新処理工程と、従来の処理行程を見比べてほしい。従来の工程では、還元剤・中和剤・凝集剤といった薬品を廃液中に加えていく。これらが混ざると効果がなくなるので、



それぞれの薬品の投入は別々の反応器で行う必要がある。その結果、廃液処理工場の規模が大きくなってしまう。さらに、やっと廃液から分離できたCr<sup>3+</sup>は、多量の中和剤や凝集剤を含んでいる。これらの薬品とCr<sup>3+</sup>を分別するのは困難であるため、一緒に廃棄するしかない。結果として廃棄物の量が増えてしまうのだ。

一方新処理行程では、廃液をゲルに通せば、事が済んでしまう。そしてCr<sup>3+</sup>を廃液中から分離できたら、あとはゲルを分解してCr<sup>3+</sup>を取り出せばよい。現在のところ、ゲルを熱分解(酸素に触れないように加熱)し、還元状態でCr<sup>3+</sup>を取り出す分解法が提案されている。タンニンゲルはこの段階でも抜かりがない。このゲルはC, H, Oの3元素のみから構成されているため、分解しても無害なCO<sub>2</sub>とH<sub>2</sub>Oしか発生しないのである。

今後さらに、タンニンとクロムの両方に耐性を持つ微生物が発見されれば、生分解によってCr<sup>3+</sup>を取りだすプロセスも実現するだろう。天然から生まれ、天然によって分解される。タンニンゲルは、そんな完全にエコロジーな高分子素材に進化する可能性を秘めている。

Cr<sup>6+</sup>に対して優れた吸着能があり、環境への負荷も少ないタンニンゲルは、アメリカで特許として認可された。現在、地下水のCr<sup>6+</sup>の除去への利用が検討されている。



## タンニンゲルを生み出したモノ

タンニンゲルが完全にエコロジーな素材となるためには、実はもう一つ条件がある。タンニンゲルを合成するための手法も環境に対してクリーンでなければならないのだ。通常の場合には、複雑な高分子を合成しようとすると多くの薬品に頼ることになる。これではたとえ天然素材を用いていても、その合成のために多くの人工物を消費してしまうので、かえって環境に悪影響を及ぼす。薬品の使用量を抑えるためにも、できるだけシンプルな方法でゲルを合成することが望ましい。

実際のところ、タンニンゲル開発で焦点となつたのは、このような制約下でどのようにCr<sup>6+</sup>の高い吸着能を実現するかということだった。タンニン分子は図3にあるような複雑な構造を持っているために、合成しても整然とした構造になりにく

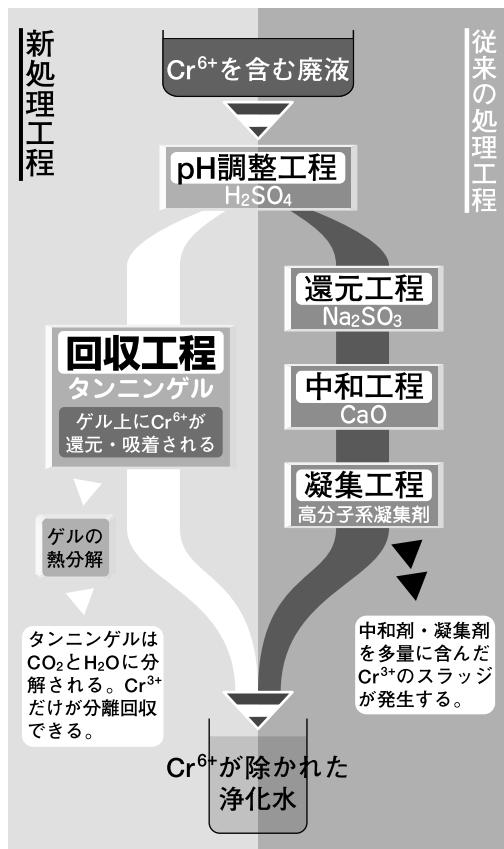


図2 Cr<sup>6+</sup>を含む廃液処理工程の比較

い。まして、図1に示した構造を狙ってつくりだすのは非常に困難なのである。しかしこれに対しても野先生は、意表をつくようなシンプルな合成法を見い出した。「逆相懸濁重合法」という手法である。

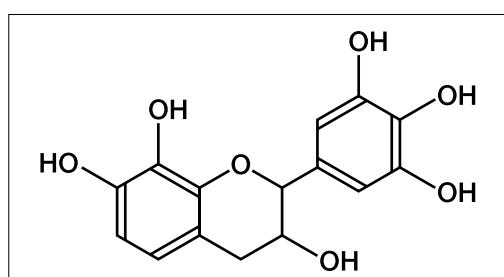


図3 タンニン分子(一例)の構造

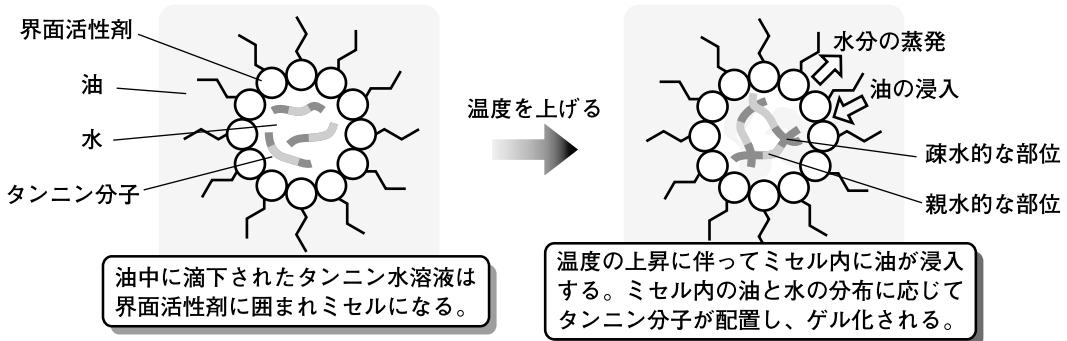


図4 逆相懸濁重合法のしくみ

逆相懸濁重合法では図4のようなプロセスを経てゲルが合成される。タンニン水溶液を油に滴下し、架橋剤と界面活性剤を加えて、温度を上昇させていく。すると温度に応じてミセル内の水が蒸発し、代わりに油がミセル内に入り込む。このとき、ミセルの中のタンニン分子は水と油の両方にうまく馴染むように配列しながら架橋されていく。こうしてタンニングエルが得られるのである。

この方法では、油・界面活性剤の種類の選択と温度調節でしか人の手の介入が許されていない。これらの条件を変化させて、 $\text{Cr}^{6+}$ を還元し、吸着するのに適したゲルができる条件を探すのである。ただ、これらの条件の組み合わせには無数のパターンがあるため、やみくもに実験を繰り返しても最適な条件を見つけだせない。逆相懸濁合

法は、ゲルの生産プロセスを確立するまでが難しい方法なのだ。

中野先生はこの大仕事を、わずか1年で成し遂げた。良い構造ができそうな界面活性剤・油の組み合わせの見当をつけた上でゲルを作製したところ、見事に最適な組み合わせを発見したのだ。見当をつけるといっても、決まりきったやり方があるわけではない。中野先生の知識と想像力が可能にした業なのである。

逆相懸濁重合法の成功によって、タンニンは実用的な素材「タンニングエル」に生まれかわることができるようになり、 $\text{Cr}^{6+}$ の完全にクリーンな処理プロセスの完成まであと一歩と迫った。中野研究室は、天然物質とその工学的応用を結びつけた一つの「架橋剤」なのである。

## 百点満点の酵素を夢見て

中野研究室で行われている研究は、タンニングエルのような「役立つ分子マイクロリアクター」の開発だけにとどまらない。より正確に分子を捕らえ、反応することのできる「精密な触媒分子」を追い求めて、さらに新しいゲルの構造設計や作製方法の研究もなされているのである。

精密な触媒機能を持つゲルをつくるといっても、一筋縄ではいかない。たとえば、より正確に分子を認識することができるゲルをつくるためには、より多数の官能基を網目上に設ける必要があるだろう。官能基の数が増えれば、ゲルの作製方法も複雑になる。また、分子を捕らえるのに最適な構造を見極めることができが難しくなっていく。

中野先生は、最適な構造を持つ触媒として酵素

に着目している。酵素は特定の分子だけを誤りなく捕らえることができ、反応の速度も精度也非常に高いという理想的な触媒である。このような機能があるのは、官能基の配列やアミノ酸で構成される立体構造が最適のものだからと考えられるのだ。そこで中野研究室では、実際に酵素を手本にゲルを作製し、性能を天然の酵素と比較している。そして、より天然の酵素に近い性能を持つゲルを作製していく中で、より高い性能を実現させる構造を探究するのである。

酵素を真似る上で最も難しいのは、ゲルの構造記憶が要求される点だ。分子認識、捕獲、反応、放出という一連の流れの中で、酵素は基質と互いに働きかけ合い、安定な構造に変化しながら反応

を迅速に進めていく。しかし一連の反応が終わったら、酵素は再び同じ形に戻らなくてはならない。なぜならば酵素は一回しか使えない使い捨ての装置ではなく、新たな分子と出会い、再び機能しなければならないものだからだ。ゲルの場合も、反応の進行に伴って刻一刻と網の構造が変化していく。何かしらの方法で、網の形状を記憶させておかないと、正確な反応を繰り返し起こすことができなくなってしまうのである。

この構造記憶能を担うのが、網を構成する分子間に働く相互作用だ。相互作用は分子同士の結合の有無に関わらず働くため、ゲルは形を変えるしなやかさを残しつつ、構造を保つことができる。相互作用にはさまざまなものがあるが（注1）これらを組み合わせることで構造の記憶はより正確なものになる。したがって酵素を真似たゲルの作製は、複数の相互作用をいかに組み合わせるかが最大の山場となる。

中野先生はまず、網目に働く相互作用を疎水的相互作用に絞って考えた。疎水的相互作用1種類のみを示すモノマーを選び、カルボニックアンハイドラーーゼ（注2）に類似したゲル（図5）をつくりてみたのである。するとこの人工酵素ゲルは性能は劣るものの、天然のカルボニックアンハイドラーーゼと同じように、エステルの分解反応を触媒したのだ。

このゲルをつくる際に、網目上に並ぶ官能基の数などの条件を変えて比較したところ、エステルの分解性能に相違が生じた。天然の酵素の活性部

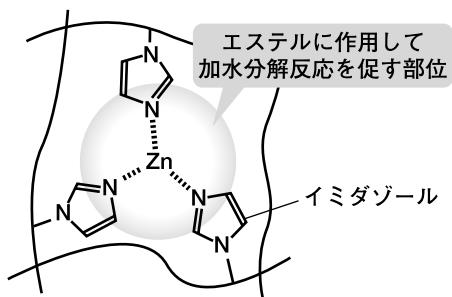


図5 人工カルボニックアンハイドラーーゼの構造

位（基質を捕らえ、反応を触媒する部位）は図5のようにイミダゾール3個がZnに配位した構造をしているが、これと同じ構造のゲルが最も性能が高かった。ここで1個余分にイミダゾールを配位した構造にすると、それだけで性能は激減し、10%にまで低下してしまった。一方でZnを取り除いた構造にしても、10%程度性能が落ちるだけだった。このように構造と性能がどのように関係しているかを解明していくことが、新しい酵素類似のゲルを作製する際に役立つのである。

現在中野研究室では、疎水性相互作用と水素結合の2種類の相互作用が示されるようにモノマーを選択し、より酵素に近いゲルの作製を目指している。「百点満点の性能をもった酵素のようなゲルを自分の手で生み出したい」という中野先生の夢。生命から学ぶことで、先生は夢の実現に向かって邁進しているのである。

この記事で紹介したタンニンゲルの研究と人工酵素の研究は、中野研究室でとりわけ情熱的に行われているものです。これら二つの研究は一見独立したもののように思えますが、中野先生がそれにこめる想いは同じです。

「タンニンゲルをつくって、環境をクリーンにすること、それは“泥水”を浄化して“真水”にしていく過程です。一方で、生体内にある酵素を追究し、完璧で精密なゲルを探求するのは“真水”

を“純水”にしていくようなことなのです」。

ピュアなものを追い求める悦び、そして完璧なマイクロリアクターを自らの手で生み出したいという夢。こうした科学者精神を忘れない中野先生のお話は、とても魅力的でした。ご説明も分かりやすく、記事を執筆するのも楽しかったです。

最後になりましたが、大変お忙しい中快く取材をお引き受けくださった中野先生には、心より御礼申し上げます。  
(佐藤 慶明)

\*注1 生体内の高分子を構成するモノマーの間では、ファンデルワールス力、疎水性相互作用、水素結合、静電的相互作用の4つの相互作用が働いている。いずれも化学結合のような強い結びつきではなく、緩やかにモノマー同士を繋ぐ。

\*注2 カルボニックアンハイドラーーゼは人体内では赤血球中などにあり、細胞から排出されたCO<sub>2</sub>をHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>にして血液中に溶けるようにする反応を触媒する必須酵素。この酵素は、エステルを分解する反応を触媒することも知られている。