

K y u r i z u k a i

新版 窮理図解

2023 August
no.

37

慶應義塾大学工学部広報誌

<https://www.st.keio.ac.jp/education/kyurizukai/>

English versions are also available:

<https://www.st.keio.ac.jp/en/kyurizukai/>

慶應理工の 人工タンパク質

タンパク質の自己組織化を
利用したものづくり研究

生命情報学科

かわかみのりふみ

川上了史

(専任講師)



タンパク質が自発的に集まってできる「サッカーボール型ナノ粒子」

次世代の新ナノ材料を目指して

私たち生物の身体を構成するタンパク質。川上さんはそのタンパク質を使ったサッカーボール型のナノ粒子を創り出した。このナノ粒子は、バラバラに壊れたり元の形に戻したりできるため、薬剤を中に閉じ込めて体内に運ぶナノカプセルなどへの応用が期待されている。

自分の代名詞になるような分子をつくる

2014年4月に現職に就いた川上さんは、「世界にまだ存在しない分子をつくらう」と今の研究を始めた。「私は今まで様々な分野の研究をしてきました。ある意味、研究者としての業績に一貫性がないともいえます。そんな人間が研究の道で生き残るためには、『○○といえば川上』といわれるような、自分の代名詞になるものをつくる必要があると考えました」と研究の動機を語る。

タンパク質はこれまでも研究でよく

扱ってきたので、タンパク質を材料に新たな分子をつくることにした。そのモチーフとして選んだのが、サッカーボールの形だ。「学生の頃、フラーレンの構造を見たときに、その形の美しさに惹かれました。フラーレンは60個の炭素原子からなるサッカーボールの形をした分子です(図1)。あとから、サッカーボールの形は植物から宇宙空間まで、あらゆるところに存在することを知り、この形には何か意味があり、できやすい理由があるのではないかと考えて、いつかサッカーボール型の分子をつくってみたいと考えていたのです」。

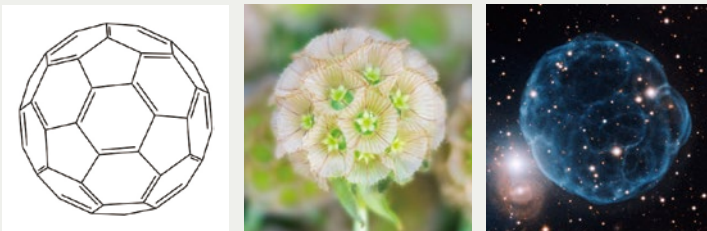
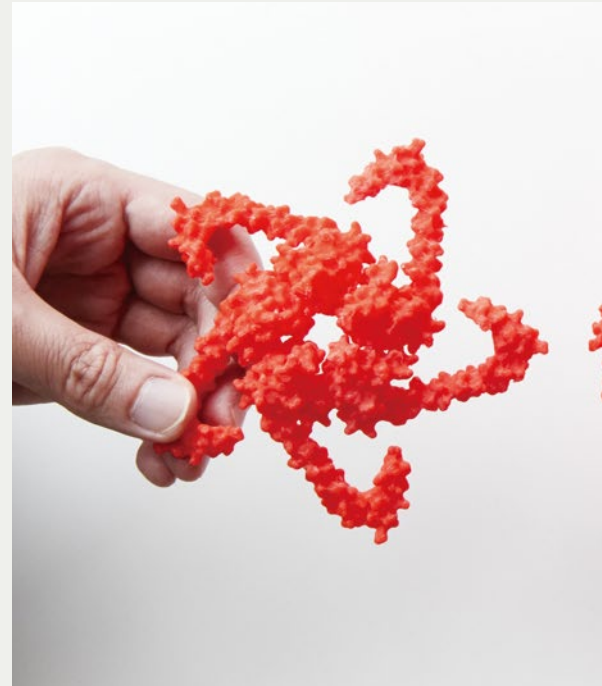


図1 あらゆるところに存在するサッカーボールの形
炭素原子60個から構成されるフラーレン(左)、開花後にサッカーボールのような球状に種をつけるマツノシソウ(中央)、サッカーボールのような形の惑星状星雲「クロンベルガー61」Credit:International Gemini Observatory/AURA(右)。

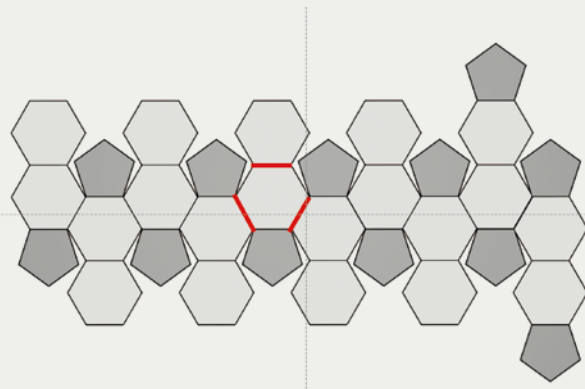


図2 サッカーボールの展開図
サッカーボールは五角形が12個、六角形が20個で構成される。五角形の頂点を結ぶと(赤線)、六角形が浮かび上がってくる。

融合タンパク質からサッカーボール型粒子をつくる

では、どうやってタンパク質でサッカーボール型の分子をつくるのだろうか。川上さんが注目したのは、融合タンパク質を用いた分子デザインの方法である。

私たちの身体の中では、複数のタンパク質が自発的に集まって複雑な立体構造をつくり、それらが働いている。この性質を利用し、ブロックを組み立てるようにタンパク質を人工的にデザインして目的の形をつくらうという研究が、2000年頃から行われてきた。

2014年、アメリカの研究グループが、2種類のタンパク質をつなげた融合タンパク質を使って、多面体の分子をつくることに成功していた。しかし、同時に複数の形の多面体ができてしまうという課題があった。生成物に多様な形が混ざっ

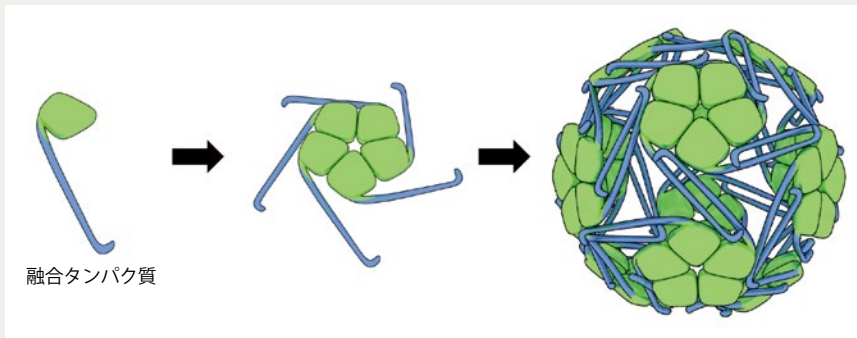


図3 サッカーボール型分子をつくるためのデザイン構想

2種類のタンパク質をつなげた融合タンパク質が60個集まり、サッカーボールの形になるように設計した。パーツとなるタンパク質は天然に存在するもので、緑色と青色のタンパク質はそれぞれが互いに引き寄せ合う性質を持つ。また、青色のタンパク質はフック状になっており、フックが引っ掛かることで構造が安定する。実際には、融合タンパク質の遺伝子を大腸菌に導入し、大腸菌の中で融合タンパク質をつくらせる。すると、この融合タンパク質が自発的に集まってサッカーボールの形に組み上がる。

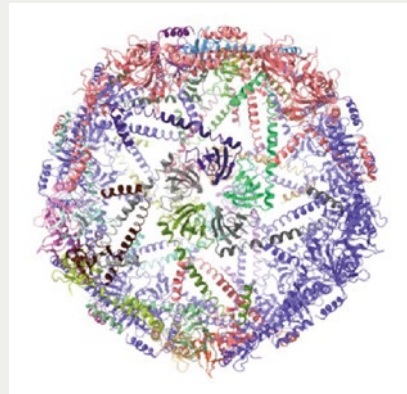


図4 クライオ電子顕微鏡を用いて明らかになった構造(上)とその模型(写真)

狙い通り、60個の融合タンパク質からなるサッカーボールの形であることが確認できた。手に持っている小さい模型は融合タンパク質5個が集まった五角形のピース。60分子で構成される切頂二十面体型タンパク質 (Truncated Icosahedral Protein) なので、TIP60と名付けた。

ナノカプセルや ナノ材料としての応用に期待

当初は自分の代名詞になるものをつくる目的で始めた研究だったが、サッカーボール型ナノ粒子の成果を論文や学会で発表すると、大きな反響があった。ナノ粒子の中が空洞であるため、薬物を閉じ込めて体内に運ぶナノカプセルとして利用するなど、将来的な可能性が注目されたのだ。

そこで、次に川上さんは、このサッカーボール型ナノ粒子を自在にバラバラにしたり、元のサッカーボールの形に戻したりできる技術を開発した。元の形に戻すときに、中に入れたい物質を添加すると、サッカーボールの中に閉じ込めることができる。

最近では、研究室の学生がサッカーボール型ナノ粒子を低コストで大量に生成できる技術を開発した。また、この粒子を大量につなぎ、まわりに水分をため込んだ柔らかいゲル状の材料の開発も進めている。このゲルに刺激を与えると、サッカーボールの形が壊れて中に詰めていた物質が出てくるような仕組みを考えているという。

「私が目指しているのは、サッカーボール型ナノ粒子を世界中のたくさんの人に使ってもらうことです。中に別の分子を詰めたり、ゲル状にしたりと、いろいろな使い方ができることを示していくことで、他の研究者が何か材料を探しているときに、『そういえば、ああいうのあったよね』と、私たちのつくったサッカーボール型ナノ粒子を思い出してもらえたら、とても嬉しいです」と川上さんはナノ粒子の将来についての抱負を語っている。

(取材・構成 秦千里)

ていると、産業応用を目指す上では大きなネックになる。川上さんは、なんとかサッカーボール型の分子だけを生成するような方法はないかと探った。

「サッカーボールは五角形が12個、六角形が20個からなる多面体です。まず思いつくのは、五角形と六角形を貼り合わせるデザインです。しかし、五角形と六角形を整然と並べる方法がわからないし、どうやって辺どうしをつなげればいいのかもわからない」。展開図を眺めたり模型をつくったりして考えていると、川上さんはあることに気づいた。「サッカーボールの形をつくるには六角形が絶対に必要だと思い込んでいたのですが、五角形の頂点を線分でつなぐとそこに六角形が現れるのです(図2)」。

オイラーの多面体定理「(頂点の数) - (辺の数) + (面の数) = 2」から、六角形と五角形からなる多面体は必ず12個の

五角形を含むということが導かれる。つまり、五角形の頂点から伸びる線分どうしをつなぐ仕組みをつくれれば、サッカーボール以外の形はできないはずだ。「これならいける!」と自信を得た。

具体的に融合タンパク質を設計し(図3)、実験で検証したところ、サッカーボール型と思われる分子量の粒子のみがつくられていることが確認できた。ただし、この粒子は直径約22ナノメートル(1ナノメートルは10億分の1メートル)と極めて小さく、その構造が本当にサッカーボールであるかどうかを調べるには高度な技術や装置が必要となる。共同研究者の協力を得て、2017年のノーベル化学賞の対象となった「クライオ電子顕微鏡」を用いた解析により、構想から約5年の年月を経てようやくその生成物がサッカーボールと同じ構造であることが実証された(図4)。

研究の試練を乗り越えることを 思い切り楽しむ

高等専門学校（高専）時代から、さまざまな分野の研究をしてきた川上さん。研究者として生き残るべく、ピンチをどう切り抜け、成果を上げてきたか。こうした経験は、慶應義塾大学での教育・研究に存分に活かされている。



—中学を卒業して、高専に進まれたのですね。

本当は進学校の高校を候補にしていたのですが、中学の先生から「合格は難しい」と言われ、なんとなく高専を選びました。高専がどういうところかよく知らなかったのですが、入ってみると、自分にすごく合っていました。ちょっと変わった学生が多かったのですが、そんな中っていると、私も自然となじめて、居心地が良かったですね。

また、高専の教員は、大学の研究者のように、自分の専門分野があり、研究している方たちなので、専門分野の話になると「これが面白いんだ」と楽しそうに話すのです。疑問に思ったことを質問すると、真剣に答えてくれますし、答えがない場合は「こういう風に考えたら分かるんじゃないか？」とアイデアを提案してくれました。先生どうしの掛け合いを聞くのも楽しくて、「科学は人間の活動で営まれているんだな」と感じました。それは自分にとっては、とても大きな経験でしたね。中学までは教科書に書いてあることをただ覚えてテストの答案を埋めるのが勉強だと思っていましたが、高専の先生たちの会話を聞いていると、「だからこれは知っておいた方がいいんだな」と納得して知識を得ることができます。そんなふうに自分の興味のままに追究していると、好きな分野は自然にどんどん成績が上がっていききましたね。

—研究の道に進もうと思ったのは？

高専は本科が5年間あり、その後、希望する人はより高度な教育が受けられる2年間の専攻科に進みます。本科を卒業して就職する人も多くいますが、せっかく高専に入ったので専攻科に進みました。高専では、セラミックス等を使った水質浄化の研究をし、このときの指導教官である久富木志郎先生（現在は東京都立大学准教授）には多大な影響を受けました。研究の面白さを知ったのもこのときで、卒業後の進路に迷っていたとき、大学院への進学を勧めてくださったのも久富木先生でした。

当時、久富木先生が「君が将来研究者として大成したら、何かコラボレーションできるといいね」とボソッとおっしゃって、そのときは「そんな道もあるのか」と遠い未来のように考えていました。ですが、サッカーボール型ナノ粒子のほかに、もう

ひとつ、私が取り組んでいる「大腸菌を使った生物進化」の研究は、久富木先生の技術と相性がよさそうなので、近々、本当に久富木先生と共同研究をできないかと考えています。

—その後、広島大学大学院を修了し、ポスドクとして名古屋大学に進まれたのですね。

はい。広島大学の大学院では菊やホヤの研究をしました。その後、ポスドクとして名古屋大学でタンパク質の化学を中心に行われている生物無機化学研究室に採用されたのですが、広島大学ではずっと生物系の研究をしており、化学の研究に携わるのは高専以来で、どんな研究テーマに取り組めばいいのかもわかりません。そこで、研究室の学生たちに、「今このラボで、一番難しい、あるいは一番面白い反応って何か？」と聞いて回りました。皆ができないと思うような反応が実現できれば、研究室のためになるし、自分も研究者として生き残ることができるだろうと考えたのです。

そして、幸運にも困難と思われた反応を実現することができました。ただ、まったく同時期にドイツのグループからも同じ研究内容の論文が投稿されていたようで、私たちの論文投稿のタイミングが少しでも遅かったら、その反応はドイツのグループの成果となるところでした。もしそうなっていたら、私の研究者としての道も断たれていたと思います。

—そうした研究経験が、サッカーボール型ナノ粒子の成功につながっていくのですね。

実は、慶應義塾大学に着任後、サッカーボール型ナノ粒子の研究に取り組む前に、別の分子デザインをしていたのですが、失敗続きで、なかなかうまくいきませんでした。つくった分子について、構造解析の技術をもつ東北大学の先生にお願いして、その構造を観察させてもらったところ、いろいろな大きさの粒子が不均一に混ざっており、東北大学の先生から「これゴミじゃないかな」と言われてしまいました。

着任直後から1年少々かけて取り組んだ結果だったので、とても落胆しました。着任当時の任期は上限3年です。「これでいよいよ研究者人生も終わりかな」と絶望したのですが、すぐ





に「どうせ最後なら、やりたい分子デザインに挑戦して、ダメだったら研究者を諦めよう」という気持ちになって、その帰りの新幹線で学生に「サッカーボール型の分子をつくる」というアイデアを熱く語っていました。もともとあまりくよくよしない性格なのも、ここまで研究者としてやってこられている理由かもしれません。

自分の研究が多くの人の役に立ってほしいという気持ちは強くありますが、究極は「こういうものをつくりたい」という自己満足に行きつく気がしています。私にとって分子デザインは、描きたい絵を追求する感覚に近いのです。今は役に立つことが研究に求められますが、自分の内側から湧いてくる興味や探求心も大切にしていきたいと思っています。

—慶應義塾大学にいられて、大学や研究室の雰囲気はどのように感じていますか？

国立大学と比べて、学生の自由度がとても高いですね。教員に対しても割とフランクで、気軽に話しかけてくれるので、学生たちのキャラクターがつかみやすく、指導もしやすいです。

これまで数々の研究室を渡り歩いた経験から、研究室の雰囲気は、研究に対するモチベーションを大きく左右すると感じています。なので、自分たちが研究する空間はできるだけ良い雰囲気におきたいと思っています。そのため、指導に対する考え方として、学生と普段からよく話をするとすることを重視しています。

◎ちょっと一言◎

学生さんから：

- 僕は腸菌を使った生物進化の研究をしています。この研究



室を選んだのは、川上先生の人柄が大きいです。川上先生はどんな質問にも熱意をもって答えてくださいますし、ふだんからジョークを言ったりする雰囲気なので、気軽に安心して相談できます。こちらが納得するまでとことんディスカッションしてくださるので、主体的に研究を進められている感覚がありますね(修士2年)。

(取材・構成 秦千里)

さらに詳しい内容は
<https://www.st.keio.ac.jp/education/kyurizukai/>

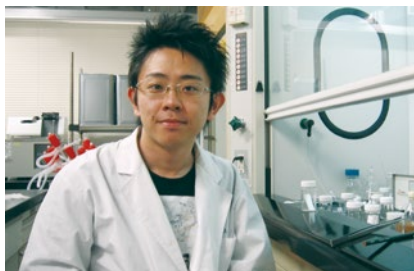
研究は役に立つことも
大事だけれど、
究極は自己満足。

川上了史

Norifumi Kawakami

専門はタンパク質科学、酵素工学、生命金属科学。
2004年宇部工業高等専門学校専攻科物質工学専攻卒業。2009年広島大学大学院理学研究科生物科学専攻博士課程後期修了。博士(理学)。名古屋大学物質科学国際研究センター 博士研究員、同大学院理学研究科生命理学専攻 博士研究員を経て、2014年より慶應義塾大学理工学部生命情報学科助教、2017年に専任講師となり現在に至る。





実験中

10年以上前、博士研究員だったころの実験中の写真です。当時はビジュアル系ポスドクを名乗っていたため、だいぶ落ち着きのない髪型になっています。ドイツ人留学生から、「その髪型はまったく意味がわからなくて理解できないよ」というグローバルな視点からのコメントもいただいたことで、国際的感覚を身につけることができました。

古巣での講演

私が過去に在籍した名古屋大学で、渡辺芳人先生（現分子科学研究所・所長）の最終講義に合わせて開催されたOBによる講演会の写真です。この時点でラボを出て6年くらいは経っていましたが、時間の制約から数少ない講演枠をいただけたことや、「面白いことやってるね」とお声がけいただいたのはとても嬉しかったですね。



川上了史の ON と OFF

自分とは何か？
その発信と発掘



研究成果の紹介

Pre-KEIO TECHNO-MALL (KEIO TECHNO-MALL プレイベント) で、SDGs を考えた議論をしているところです。時代を反映してオンラインでの風景ですね。YouTubeにも動画が上がっています。あまりこうしたテーマで議論することがないので、とても勉強になりました。



かっぱくんも夢を見る

かっぱくんです。CG作りに目覚めたのは2011年くらいで、はじめの2年くらいはPOV-Rayを使っていました。POV-Rayは複雑な図形描写になると、自分には難しくなってきたので、2014年からBlenderに移行しました。彼は「3代目かっぱくん」で、SNSなどのアイコンにも使っています。



夢見る研究者

お酒を飲む量によって、遷移する状態が変化します。これらは最終形態です。ON時間の飲み会の結果、電源がOFFになった感じですよ。完全なOFFではまったくお酒は飲みません。



かっぱくん製造空間

かっぱくんを製造している自宅の空間です。週末はだいたいここにいますね。ソフトウェアはBlenderを使っています。

おすすめ動画

私がやっているYouTubeチャンネル、「かちゅばちゅーぶ」(QRコード)より選んだマイベスト動画3編です。順番に、「二等辺三角形をしばくかっぱくん」、「風雲かっぱ城」、「かっぱ進化論」です。ここだけ読むと、「いったい何を言っているんだ」と思われるかもしれませんが、動画を見てもらいたい同じ感想になります。再生したら「いいね」を押してください。できればチャンネル登録もよろしくお願いします。



私の My favorite books 本棚



●『今日の芸術』

(岡本太郎 著 光文社)

芸術の世界ではいったいどうやってその評価が定まっているのか、本当にわかる人なんているのか、といった疑問を持った時に手に取りました。かなり序盤に「それぞれの実力で、自由に芸術を判断すればよい」と書かれていて、印象に残った本です。はじめて読んだのは20年前ですが、著者について、当時は爆発してる人くらいの認識でしたが、なるほど正しく爆発してるんだと深く納得した記憶があります。残念ながら私は芸術方面には才能が開花しませんでした。思いついた研究をやりたようにやる、かつぱくをYouTubeにあげる、なども、まあ評価は自分が考えることじゃないな、という気軽さでできるようになったので、本書の私の人生への影響は大きいかもしれません。

●『Molybdenum and Tungsten Enzymes』

(Russ Hilleら編 Royal Society of Chemistry)

一冊くらいは専門書をいれておかないと格好がつかないのでいれました。私は、大学院生の頃から生命と元素に関する研究に携わっていたことから、自分でも何かそういうテーマを立ち上げたいと思って進化と元素の研究を始めました。この本は、生命のモリブデンの利用方法や、普通の生命がほとんど使うことがないタングステンについて、どのように使うか徹底的にまとめられた本です。呼吸についての前提知識がある程度必要だと思いますが、嫌気呼吸の電子移動について曖昧だった理解をかなり深めることができました。特に電子伝達の経路を形成する補酵素群がどれだけ精巧に並べられ、組み立てられているのかという観点で、感動的なレベルの生命の美しさを感じます。

●『自然が作る不思議なパターン』

(フィリップ・ボール 著 桃井緑美子 訳 日経ナショナルジオグラフィック社)

タンパク質分子の設計に向けてヒントを探していたときに、いろいろなデザインの本を見ましたが、デザインの本にはなかなか興味をひかれるものがありませんでした。こういう場合は「自然に学ぶべき」という考えで本を探している時に本書に出会いました。本書では自然界をさまざまなスケールで切り取り、そこに生じる多様なパターンを紹介しています。とても綺麗な形やパターンを見て、思わず購入してしまいました。明確に本書から研究成果が出たということではないのですが、個人的にはこの形が作れたらいいなあなどと想像するのが楽しい本ですね。短いながら解説もあったりして、今でも疲れたときなどにふとこの本を開くと気分転換になります。

●『王様のレストラン』

(三谷幸喜 脚本 フジテレビ映像企画部)

「たとえ一流と呼ばれている店でも、あなた(オーナー)に人を思う心の優しさが無い限り、このレストランは三流以下だ」。この一言が、強く印象に残っています。そのシーンの直前に一流とは何かというやりとりがあり、基準が画一的なものではないことを議論しています。その流れから、人間の評価を画一的に行うことが、傲慢であることなどを深く考えさせられました。リーダーとしての振る舞い方を学ぶ点もあれば、些細に思われる問題でもある人にとってはとても重要な問題かもしれない、といった他人の背景に気を配れることの大切さのようなものまで見えてきて、何度見ても心が動いてしまいます。

●『富国と強兵』(中野剛志 著 東洋経済新報社)

タイトルだけ見ると、強烈な思想を思わせるかもしれませんが、至極真面目な歴史と経済の本というべきでしょうか。いわゆる経済学の本というわけでもなく、国家や税について、あるいは貨幣そのものについてまとめられています。特に興味深いのは、現在の主流派経済学が貨幣はそれそのものに価値があるという商品貨幣論で議論されているのに対して、著者は負債の一種であるという信用貨幣論の立場で議論します。信用貨幣論の立場で見ると、直感的に納得しやすい現在のお金に関する価値観がどうも間違っているのではないかと考えさせられます。今後を生きる若者には、どちらがより現実を説明できるものなのか、ぜひ考えてみてほしいテーマだと思います。

気楽にやりませんか？

川上了史

ちょうどこの冊子の取材をしていただく前に、植物生態学を専門にしている友人と再会し、その研究内容を講演で聞く機会を得ました。主題は、個人の所有地の境界に植えられてきた境木とその保全についてです。資料には、177地点2001本の境木について調査した、とあり、とんでもない数値に驚きを隠せませんでした。一方で、考えてみれば、いきなりこの数字になったわけではなく、始まりの1本があり、そこからやめずに研究を継続したことが成果につながったはずなのです。これを単純にまとめるならば、興味を持ったことに着手し、そして継続しただけのことかもしれません。しかし、これが難しいことはよくわかります。たいていは3日でやめるか、そもそも新しいことを始める人は

少ないものです。

振り返って思い出すのは、大学院生だったときに「理学は好きなことを追求する学問だ!」と教えてくれたのが、まさに彼でした。そして、それが形になった研究だと思いました。当時、私は役に立たない研究など意味がないと疑いもせずに考えていたので、理学の考え方に衝撃を受けたことをよく覚えています。そしてどういうわけか、結局、私も理学の道へ。

紆余曲折を経て慶應義塾に着任してからは、やりたくないことを始めてしまうと、結局、途中でやめてしまうだろうと思ひ、興味だけはあった新しい分子の構築の研究を始めることにしました。諦め悪く粘り続けたことで幸運にもその研究はTIP60の構築につながりました。友人のとてつもない努力と同列に並べるのはおこがましいのですが、私の場合も結局は始めること、続けることが鍵であったわけです。

世の中を見渡せば、「成功する」という定義にはさまざまな捉え方があり、またそこに向かうアプローチも千差万別です。だから、愚直な積み重ねが唯一の正解とは言えません。しかし、どんなことでも、それが積み重なっていくと、友人の研究のように始まりの1本が2000本を超えることもありますし、偶然に何かよいものを引き当てる確率も高まります。自分にはそんな才能はないと思っていても、やってみるとわかることが増えたり、新しいアイデアがでてしまったりして、楽しくなってきます。それが継続の動機になるんですね。私がYouTubeを始めたのもこのような理由からです。どんな仕事にもうまくいく保証などありません。もし、自分でも何かできそうだな、手がけてみたいと思えることに当たったら、まずは気楽に、利益はともかく、小さく始め、ダラダラ続けるくらいがいいので、始めてみてはいかがでしょうか。

理 工 学 Information

理工学部の研究成果を動画で (慶應理工.tv)



理工学部公式ウェブサイト (<https://www.st.keio.ac.jp/>) では、理工学部の各研究室や、その活動を紹介する「慶應理工.tv」 (<https://www.st.keio.ac.jp/rikou-tv/>) を設置しています。

各研究室の最新の研究の取り組みを研究者たちが紹介しており、研究についてはもちろん、研究室の雰囲気や実験機器など様々な面から矢上キャンパスの雰囲気を感じていただけます。ぜひ、皆さんの端末上で、慶應理工の研究に触れてみてください。

新版 窮理図解



No.37 2023 August

編集後記

この号では、人工タンパク質ナノ粒子を研究している川上了史専任講師を紹介しました。幅広い読者の方にぜひ手に取っていただきたい特集になりましたが、いかがでしたでしょうか。

川上専任講師のバイタリティにあふれた前向きな姿勢からは、本学の建学の精神「自我作古」(前人未踏の新しい分野に挑戦し、たとえ困難や試練が待ち受けていても、それに耐えて開拓に当たる)を体現している力強さを感じました。新たな課題にチャレンジする精神が先生の周囲や学生さんたちに広がっていくのが楽しみです。

(中山 翠)

編集 新版窮理図解編集委員会
 写真 邑口京一郎
 デザイン 八十島博明、石川幸彦 (GRID)
 編集協力 サイテック・コミュニケーションズ
 発行者 村上俊之
 発行 慶應義塾大学理工学部
 〒 223-8522 横浜市港北区日吉 3-14-1
 問い合わせ先 (新版窮理図解全般)
kyurizukai@info.keio.ac.jp
 問い合わせ先 (産学連携)
kll-liaison@adst.keio.ac.jp

web 版
<https://www.st.keio.ac.jp/education/kyurizukai/>