

2016年ノーベル化学賞『分子機械の設計と合成』

東京大学大学院薬学系研究科講師

化学ポータルサイト Chem-Station 副代表 生長 幸之助

パソコン、洗濯機、掃除機、空気清浄機、自動車……軽く目を配るだけで、これほどまでに多彩な機械が、身の周りに溢れていることには驚かされます。すべての機械は図面上で設計され、小さな部品をたくさん組み合わせることで作られています。高度な機能を作り上げるには、モーター、導線、フィラメント、スイッチ……などの多種多様な部品が、複雑に組み合わせなくてはなりません。これらの部品は、どんな機械でもほとんど共通のものが使われていますから、「新しい部品を生み出すことで、新しい機械が生み出される」という見方は大げさなものではありません。

また、機械は「小型化」されることによって、さらに便利に、自由に、身近なものとして使えるようになります。コンピュータを例に挙げてみます。かつて大企業でしか使えなかった大型計算機は、小型化によってパソコンとなり、一家に一台普及しました。現代ではよりハンディな形状のノートPC、タブレットPC、スマートフォンなどの形で、一人に一台、いや数台のレベルで普及しています。近い未来には、人体に密着した形状のウェアラブルPCとして普及が進むと考えられています。小型化が進むにつれて機械と人間との距離が近くなるだけでなく、使用感も負担も小さくなるため、昔では想像すらされなかった活用法も考案されるようになっていきます。

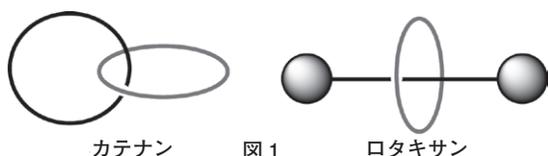
さて「極限まで小型化された機械」とは一体どういうものなのでしょうか？ 思いつく限りの究極形は、やはり分子サイズで部品を作り出し、それを組み上げることで得られるものでしょう。実は我々の身体にしても、突き詰めれば、タンパク質

を初めとする分子サイズの「部品」が複雑に絡み働き合って成り立っています。生命活動は機械のような仕組みになっていると捉えることのできるのです。分子サイズの新たな機械を作って機能させることは、生命現象を斬新な視点で理解することや、生命を人工的に操作するための壮大な道筋を示すことにも繋がるわけです。

2016年のノーベル化学賞は、【分子機械を作り上げる基礎研究】に授与されました。より正確な表現をするなら、「分子機械に使われ得る、“動きのある部品”を作る化学」に対してです。分野の立役者となったのは、フランスのジャン＝ピエール・ソヴァージュ (Jean-Pierre Sauvage)、英国のジェームス・フレーザー・ストダート (Sir James Fraser Stoddart)、オランダのベルナルト・L・フェリンハ (Bernard L. Feringa) の3名です。

分子機械の部品を合成する

そもそも「機械」とは一体何でしょうか。時代によって定義は変遷していますが、「動力（エネルギー）を外部から取り入れて、人間にとって役立つ動き（運動・仕事・情報）に変える装置」と捉える定義は、古典的ながら汎用性が高いと思われます。本稿ではこの定義に従う見方を取ることになります。つまり、エネルギーを“動き”に変える機能を持つ分子であれば、須く分子機械の部品になり得るのです。そういった分子の開発は古くより行なわれてきましたが、その中でも代表格と評される分子は以下の二つでしょう。



カテナン 図1 ロタキサン

カテナン (catenane) とは、環状化合物が鎖のように絡み合って連結した形状を有する分子集合体のことです (図1左)。ギリシャ語で鎖を意味する catena に由来して名付けられています。一方のロタキサン (rotaxane) は、輪っか分子に棒状の「軸」分子が貫通した構造の分子集合体です (図1右)。ラテン語の輪 (rota) と軸 (axis) に由来しています。カテナンは輪っかが切れない限り安定ですが、ロタキサンはそのままだと軸が輪っかから滑り落ちてしまいます。そのため、軸が落ちないように、軸の両端に大きな“ストッパー”がつけられています。カテナンの輪っかどうし、ロタキサンの軸と輪っかはお互いに結合していないため、比較的ゆるゆると動きます。この性質こそがエネルギーを「動き」に変えるという特性に極めて重要になってきます (後述)。

カテナンの合成に世界で初めて成功したのは、ベル研究所のエーデル・ワッサーマンです (1960年)。両端にエステルを持つ長鎖アルカンをアシロイン環化させ、たまたま二分子が絡み合ったものだけを取ってくる方法です (図2)。そもそも

の環化が進行しづらいことに加え、たまたま絡みあった状態で2回環化しなくてはならないので、低発生確率の現象に頼らざるを得ないことになります。結果として0.0001%という低収率でカテナンを得るに留まっていました。

ロタキサンの合成は、Syntex Research 研究所のシュエン・ハリソンによって初めて達成されました (1967年)。ビーズ (固相担体) に担持させた輪っか分子の共存下に、軸となる長鎖アルコールとキャップ試薬 (塩化トリチル) を反応させる方法です (図3)。ビーズに担持することで余分な試薬を洗い流せますので、繰り返して反応に伏すことができます。この工夫によって合成効率の上昇が期待できるのですが、70回の反応後でもわずか6%しか望むロタキサンは得られませんでした。

世界初の報告ということで仕方ない面はあるにせよ、どちらも「強引」と形容するほかない方法です。このような状況下ではどうやっても僅かなカテナン・ロタキサンしか得ることはできず、それら分子を活用した化学は進展を見せる余地がありません。

欲しい物質が大量に用意できず、それを使った研究が進まない—こういった状況は、化学研究において実によく起こります。そのような場合、

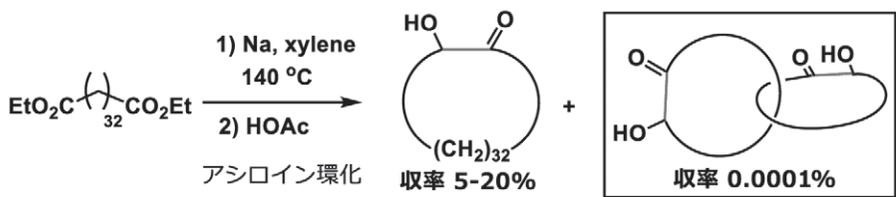


図2 ワッサーマンのカテナン合成 (1960)

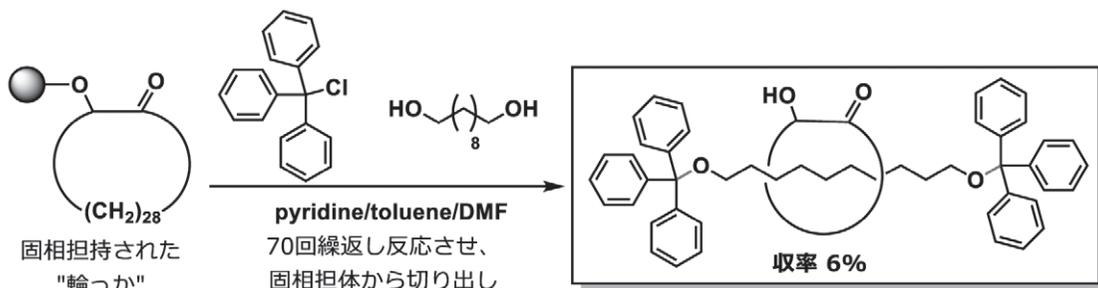


図3 ハリソンのロタキサン合成 (1967)

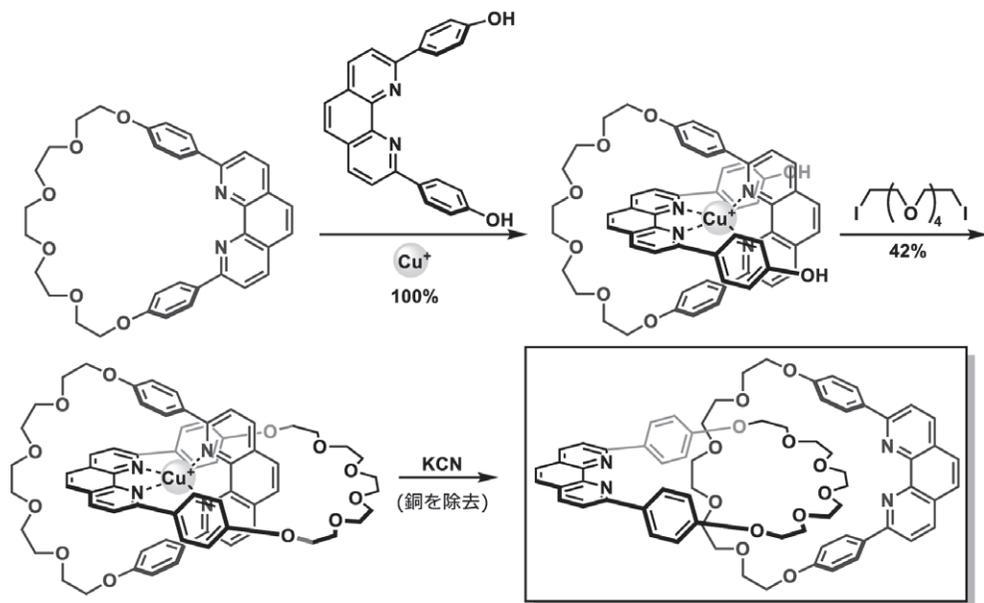


図4 ソヴァージュのカテナン鑄型合成 (1983)

「合成法のブレークスルー」が状況を打破してきているのが歴史の常です。受賞者の一人であるソヴァージュ教授がそれを成し遂げました。ソヴァージュ教授は、「鑄型合成」と呼ばれる合成法を応用し、カテナンを高効率で合成することに初めて成功しました (1983年)。その概要を図4に示します。まず1価銅イオンがフェナントロリンの窒素原子と配位し、輪っか分子とその片割れが互い違いに引きつけあった状態ができます。この状態にもう一つの片割れを反応させて環を閉じ、最後に銅を取り除けばカテナンができます。二分子が絡み合う過程を偶然に頼るしかなかった従来法の問題点を、鮮やかに解決しています。

この「鑄型合成」はとても強力で、ロタキサンも合成できますし、それ以外のトポロジーをもつ化合物も同じ考え方で合成できます。最近の一例として、さらに複雑な形をした「三葉結び (trefoil knot) の合成法」(2010年)を図5に示しておきます。分子構造もこんがらがったものですが、頭の中までこんがらがりそうなやり方ですね (笑)。これほどまでに一般的な原理を開拓し、かつて未踏だった数々の化合物合成への道を切り拓いたという点からも、ソヴァージュ教授の研究は高く評価されているのです。

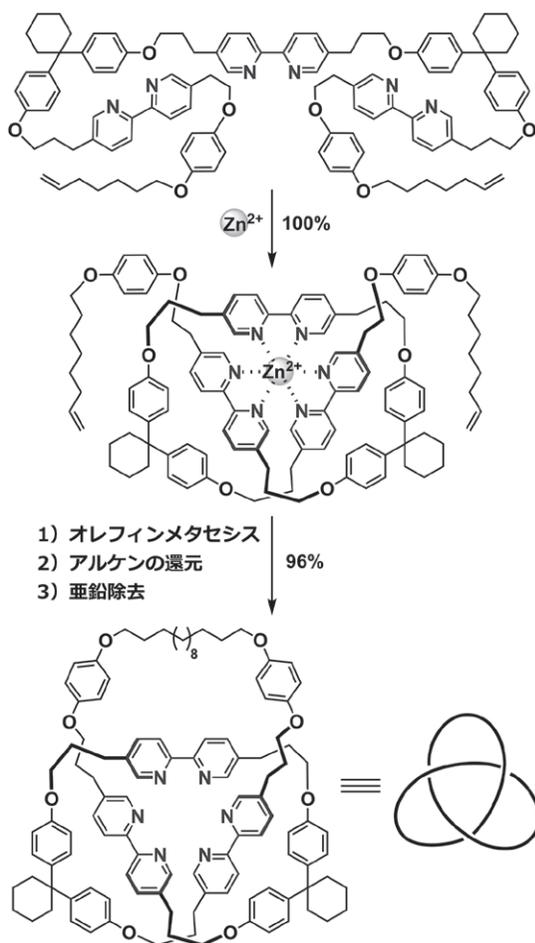


図5 “三葉結び”の鑄型合成 (2010)

“動き”の制御によって分子スイッチを作る

「成分同士がお互いゆるく絡み合った分子」の合成法は、こうして大きく発展を遂げました。しかしながらこのままでは、変わった形の物質が作れる事実で留まるに過ぎません。こういったものを分子機械の部品として使うためには、その“動き”をコントロールする必要があります。

そのための一つのアイデアが、「輪っかが留まる位置を複数組み込んだロタキサン・カテナン分子を作る」というものです。

例えば、普段は特別な相互作用のため、**状態 A** が安定であるとします。外部刺激によってより強力な相互作用をつくり出すことができれば、輪っかだけを移動させて、**状態 B** へと導くことができます。この変化が可逆であれば、刺激応答型分子スイッチ機能を実現できるのです。こういった分子は安定状態が2種類あるので、一般に「バイステイブル分子 (bistable molecule)」と呼ばれます (図6)。

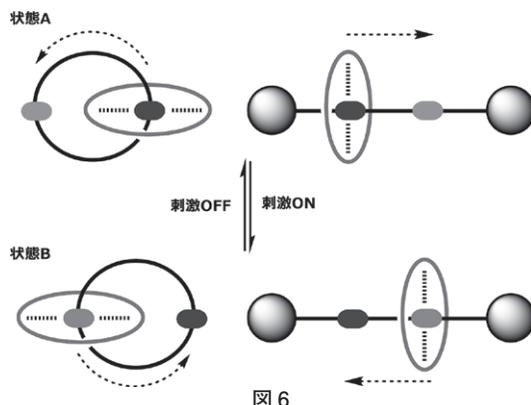


図6

受賞者の一人であるストッダート教授は、バイステイブルロタキサン分子を実際に合成し、それが分子スイッチへ応用可能であることを初めて示しました (1994年)。最初のケースでは、pH変化によって正電荷を出し入れできる「ジアミン構造」を軸に組み込んでいます。輪っか分子も正電荷を持つため、ジアミン構造がプロトン化されたときには電氣的反発のため輪っかが右側に、そうで無い時には左側に位置するという、巧みな設計になっています (図7)。

ストッダート教授はこの考え方をさらに発展させることで、より複雑な動作を制御したり、機能性素子への応用可能性を示したりしてもいます。

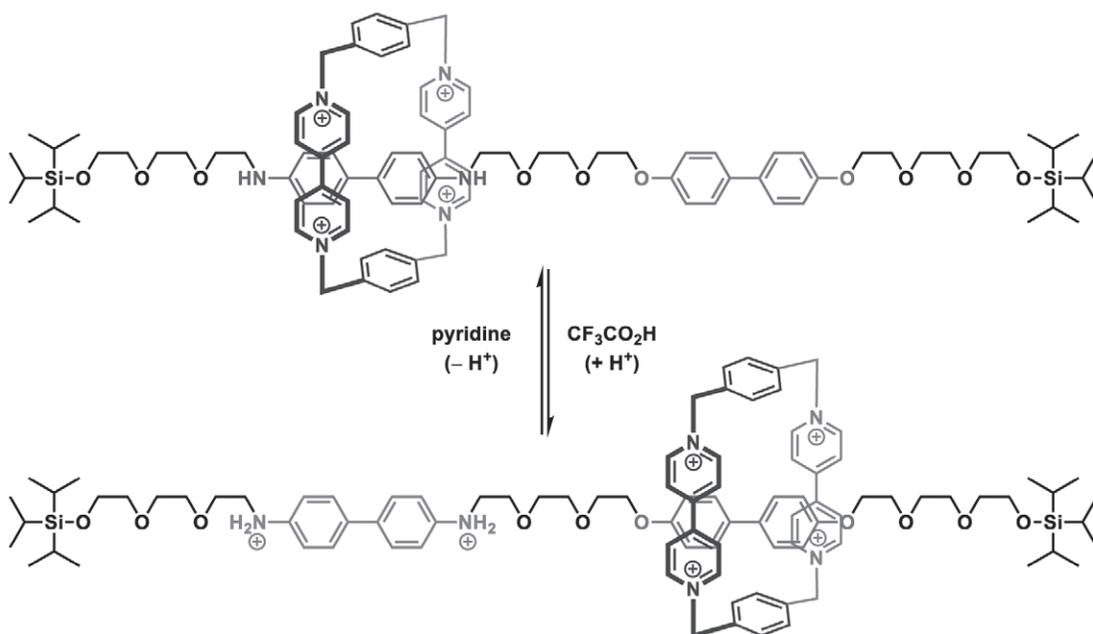


図7 ストッダートのバイステイブルロタキサン分子スイッチ (1994)

例えば、3本の“ロタキサン足場”を金属表面に乗せ、台座をリフトできる「分子エレベータ」(2004年)、分子スケールの変形力によって金属レバーを引き曲げる「分子筋肉」(2004年)、分子レベルの酸化還元で情報を記録できる「分子メモリ」(2007年)など、バイステイブルロタキサン分子素子の多彩な活用法を実証しています(図8)。

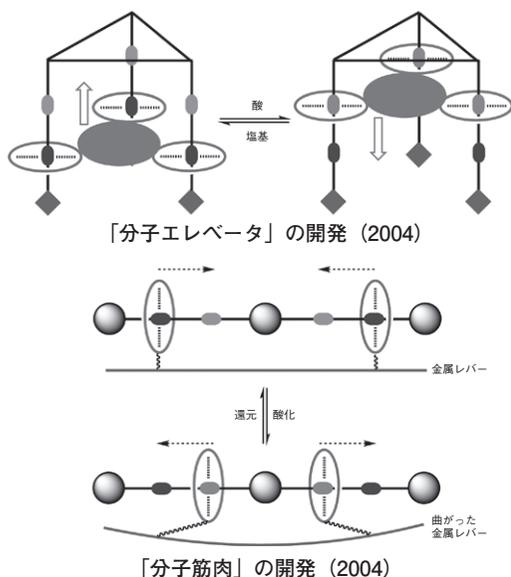


図 8

一方向にしか回転しないモーターを分子で作る

カテナン・ロタキサン分子を使う手法とは全く異なる方向から分子の運動制御に挑んできたのが、3人目の受賞者であるフェリンハ教授です。フェリンハ教授は、光エネルギーを受けて一方向に回転する”分子モーター”を世界で初めて合成しました(1999年)。この分子は立体障害の大きなパーツ同士を「炭素—炭素二重結合」でつないだ構造です。二重結合は光を当てると結合が一本切れ、自由回転をはじめるといった性質を持っています。普通ならこの回転方向は制御できないのですが、上手く立体障害を組み込む(この場合はCH₃基)ことで逆回転を抑制し、一方向に回転させることができるようになります(図9)。

後に分子構造が最適化され、極めて高速に回転する分子モーターも作られました。改良型分子モーターを液晶フィルム上に整列させて光を当てると、分子レベルの回転力を数万倍以上も大きさの違う物質に伝えることができるようになります(2006年)。また、分子モーターで自走する「ナノ四駆カー」を作り出してもいます(2011年)。電気エネルギーを与えるとタイヤである分子モ-

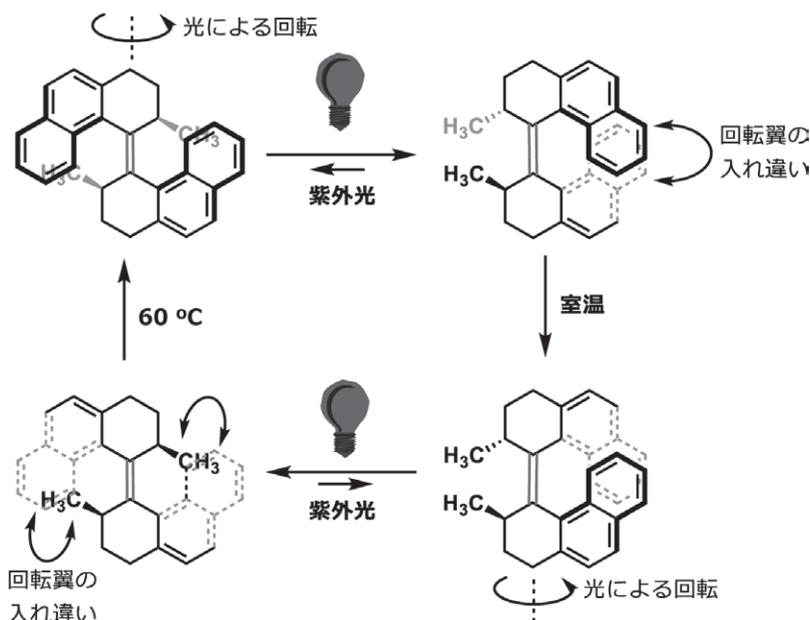


図 9 フェリンハの光駆動型分子モーター (1999)

ターが回転し、金属表面を自走するという、なんとも遊び心に溢れた研究です (図 10)。

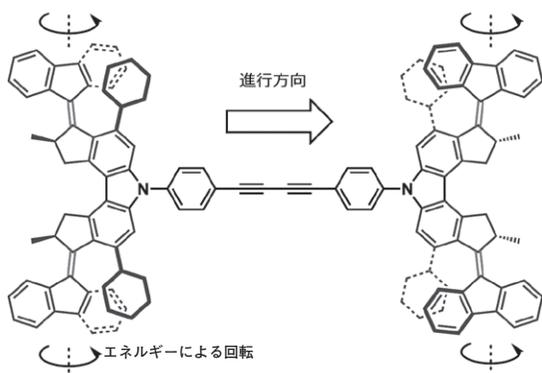


図 10 「ナノ四駆」の開発 (2011)

実用化には何が必要なのか？

これら3者以外にも、魅力たっぷりの分子機械を作り上げた化学者はたくさんいます。しかしながら、どれもこれも実用化には至っていません。いったい何が問題なのでしょう？

まず、**分子合成のコストが高すぎる**ことが問題です。複雑な機能を分子一つに持たせようとすると、その分、構造がどうしても複雑になってしまいます。部品としてできることはまだまだ単純なので、合成コストと出せる機能が全く釣り合わず、売り物にはほど遠いものとならざるを得ないのです。解決のためには、部品を合成するための基盤技術である「有機合成化学」に多くのブレークスルーが必要です。

また、簡単なユニットを一挙に寄せ集めて、高次の構造にアプローチできる「**自己組織化現象**」も、分子レベルで複数の部品を組み上げるためのキープロセスになると考えられています。冒頭で述べたとおり、生命系では分子機械と呼べる仕組みが既にたくさん機能しています。この組み上げ過程には、自己組織化現象が巧みに活用されているのです。分子の視点で生命を理解することも、巡り巡って人工の分子機械を発展させる一助になるといえそうです。しかしながらまだまだその理解度は十分ではありません。

さらには、たとえ分子の部品が上手く作れたと

しても、情報やエネルギーのやりとりが上手くいかなければ、全体として効率のよい機械にはなりません。**各部品を仲立ちする接続器・インターフェースの研究は、まだまだこれからの課題**です。これまで述べてきたように、部品一つを作り上げるだけでも、長期にわたる研究が必要となっています。さらに研究レベルの高い「部品間のコミュニケーション制御」を精度良く達成し、分子機械の実用化を成し遂げるには、これまで以上に長い時間を必要としそうです。

おわりに

日米欧のどこでもそうですが、残念ながら昨今の傾向として、結果の見えやすい応用研究に多額の研究資金が配分される傾向が強まっています。しかし歴史を紐解いてみても、いわゆるイノベーションは、人間の想像を遙かに超えたところから生まれているものです。「何の役に立つかわからない研究」こそが、人類の知的世界の枠を広げ、想像もつかない応用と、結果としてのイノベーションを長期で生み出す土壌になっているのです。振り返ってみると2016年の自然科学三賞は、いずれも直接的に役に立つことを目指して開始された研究ではなく、研究者それぞれの興味が色濃く出たテーマに授与されているようにも見えます。実用実用と言いつぎな現代的風潮に一石を投じる狙いが、実はあったのかも知れません。

実用からは程遠く、まだまだ長い道のりを通らねばならない分子機械研究が、今後思ったように進展していくのか—これは研究費配分の問題とも密接に関わる、難しい話でもあるのです。しかし、誰が見ても非常に楽しく夢のある研究であることに、異を唱える方はあまりいないとも思えますし、人間の根源的喜びに触れる要素を備える研究であることも間違いないでしょう。こういった研究をしっかりと評価してきているノーベル賞委員会の見識と、オリジナリティを長年追い求めてこられた受賞者の方々に敬意を表し、本稿を結びたいと思います。