

# 生物に学んでつくる 分子デバイス・ 分子コンピュータ

科学技術振興事業団 相田ナノ空間プロジェクト

有賀 克彦

ariga@nanospace.miraikan.jst.go.jp

生体中では、さまざまな機能分子が階層的に非常に精巧に組織化されており、その中には分子機械や情報変換器に相当するものが数多く見られる。したがって、0からすべてを築き上げるのではなく、生体機構を模倣したり生体物質を部品に用いたりすることによって、高度の分子デバイスを作製できる可能性がある。本稿では、生物機能を利用した分子デバイスの作製として、「酵素を自在に並べることによって作製したナノリアクター型物質連続変換デバイス」、「遺伝情報分子であるDNAを用いたコンピューティング」、「細胞膜モデル上で人工シグナル伝達系の組織化による論理回路の作製」という3つの例を解説する。

## 生物と Nanotechnology

### ■生体中の精巧な機械

現在、人類はナノテクノロジーという新しい科学技術の発展に、心血を注いでいる。世界の英知による研究は、加速度的に新しい超微細加工技術やナノメートルサイズの機能物質を続々と生み出しているが、分子サイズやナノメートルサイズの実用デバイスの開発はいまだ困難な道にありといわざるを得ない。だが、このような超高性能デバイスの開発は、数億年も前に

もう成し遂げられていたのである。それは、自然界が長い年月をかけて作り出した我々生物そのものである。生体中には、現在の科学技術がとうてい組み上げ得ないような精巧な機械が数多く見られる。

生物が非常に高い機能を有していることは疑いようもないところだが、それらの機能においては、分子が自発的に集まりゆるく結合した超分子組織体(前月号記事「ナノテクのトレンド」参照)が重要な役割を担っている<sup>1)</sup>。それら生体素子は、分子を集めて分子レベルで構造制御されたデバイスを開発する技術“Bottom-up”型のアプローチのきわめてよいお手本である。その一例として、細菌などに見られるべん毛モーターを図-1に例示した。サルモネラ菌などの細菌は、数本のべん毛を持っており、べん毛を高速回転させることによって水中を遊泳している。このべん毛を回転させているのが、その根元にあるべん毛モーターである。べん毛モーターは、図に示すような直径約30nmの高度に組織化されたタンパク質の集積構造であり、1分間に15,000回の高速回転をしながら、回転方向を1ミリ秒以内に変えることができる。その小ささや機能性は、人工的な機械が遠く及ばないレベルにある。

### ■生体素子をまねる、利用する、組み合わせる

図-1に示したべん毛モーターの回転のエネルギーは、菌体の外から内へと流れ込む水素イオンの流れによっているのだが、細菌を固定して菌体内外に電位差を人工的に発生させると電位差によって回転数が制御できる。このように、天然にできた超精巧素子を利用して、人の力で制御できるデバイスを開発することは、0からすべてのものを組み立てていく努力よりもずっとたやすい近道かもしれない。そのアプローチのエッセンスを図-2にまとめた。ここには、いくつかの生体部品の役割を示している。生体におけるシグナルの伝達は、特定分子やイオンなどの低分子を介在して行われる。電子デバイスや光デバイスが電子や光を信号の伝達に用いるのに対し、生物は化学物質を用いるのである。この仕組みでは、信号の伝達速度の点では劣るかもしれ

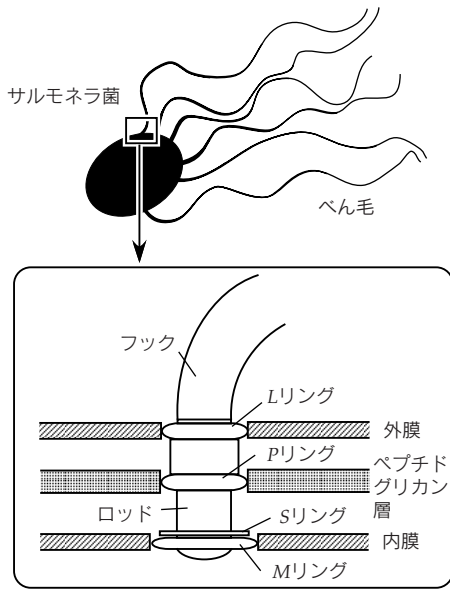


図-1 細菌のべん毛モーターの構造

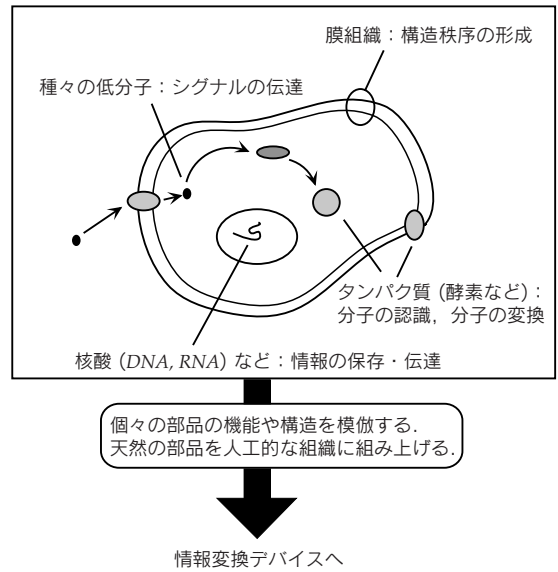


図-2 生物素子から人工分子デバイスへ

ないが、独立したシグナルの多様さにはるかに優れ、系中での超並列情報処理が可能となる。その他、生体中では、分子を認識するもの、分子を変換するもの、分子を組織化するものが重要な役割を果たしている。たとえば、酵素などのタンパク質は、分子を認識し変換する優れた機能を持つ。DNAなどの核酸は、その特異配列に多大な情報を織り込んでいる。膜組織は、それを高度に組織化し、機能の相互連携を確実なものにする。これらの素子部品を人工的なもので模倣したり、生体部品そのものを人工的な組合せで組織化したりすることによって、きわめて微細な情報変換デバイスが開発されることが期待される。

1999年の“Nanotechnology Research Direction”というクリントン大統領の内閣レベルの委員会がまとめたレポートには、「エネルギー変換効率はミトコンドリアや光合成系には及ばない」、「コンピュータ制御のロボットは単純な神経系に比べてもその複雑さや効率において劣っている」、「我々が開発しているセンサーは犬の嗅覚やコウモリの聴覚に及ばない」、「脳に匹敵する情報量を持つものなど開発されていない」など、現存の科学技術が生物に劣っていることが指摘されている。このことは、逆に考えれば、素晴らしい分子デバイスや超分子システムが我々の周りには満ちあふれており、我々が参考にして模倣すべきものがすでに現存しているということである。生物素材を用いた分子デバイス・分子コンピュータ開発は大変可能性に満ちたアプローチであり、以下にはいくつかの例を解説したい。

## 物質変換をする

### ■酵素は物質変換を通して分子情報を変える

通常の電子・光デバイスでの情報変換は、それらの量の変化であったり波長などの変化であったりする。一方、生体デバイスでは、化学物質の変換が情報の変換になるので、その変換様式は莫大な多様性を生むことになる。その役割を果たしているのが酵素であり、きわめて高選択的かつ高効率での物質変換を行っているタンパク質である。酵素の優れた物質変換（生体系における情報変換）特性を、人工的なデバイスに生かすことは、ナノテクノロジーにとっても非常に魅力的な研究ターゲットである。

酵素の働きを図-3に示した。酵素の行う物質変換は、そのきわめて精巧な分子構造に基づき非常に選択性が高く、必要な分子を確実に生み出す。酵素は分子変換反応を繰り返し行うことができるので、情報の増幅にもつながる。酵素の中には反応分子とは異なる分子によって、その働きが制御されるものもある。その場合、制御分子1つの作用が多くの分子の変換を引き起こすことになるので、情報の増幅が行われる。この機構は、トランジスタのようでもある。

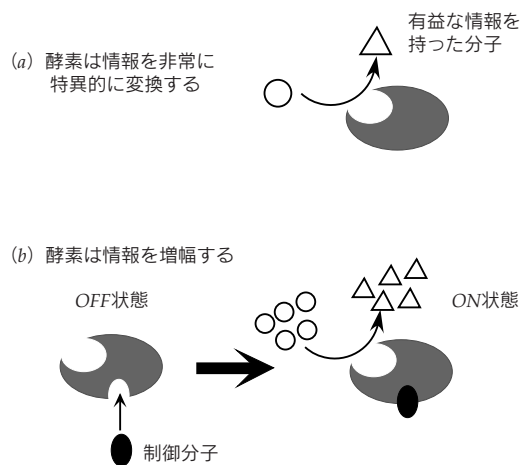


図-3 酵素の働き

### ■酵素を自在に並べて、ナノリアクターを作る

生体系では、単独の酵素がある特殊な反応を行っている場合もあるが、複数の酵素が連続的に働いて、エレガントな情報変換を行っていることも多い。生物学の本があれば確認していただきたいが、光合成、呼吸、代謝、生合成など生体における重要な役割は、複数のタンパク質機能の連携によってなされている。それらの働きは、タンパク質の配置が巧みに制御されていることによって、非常に高効率で高選択的なものとなる。これは、さながら精密にデザインされた回路で連続的な情報変換がなされているようである。もし、人工的に酵素を配置・組織化することができれば、生体にはないような物質変換系を人為的なデザインに基づいて組み上げることができ、新たな分子デバイスの開発につながると考えられる。

その1つの方法として、最近注目されているものに、交互積層法という方法があるが、その原理と操作手順を図-4 (a) に示した<sup>2)</sup>。ここでは、負電荷を有するものを基板に用いているが、これをポリカチオン(正電荷を持つ高分子電解質)の水溶液中に浸すと、表面にポリカチオンが静電相互作用によって吸着する。その際に注目すべきことは、電荷の中和が起こるだけでなく、過剰吸着と電荷の再飽和による電荷の反転が起こることである。このため、ポリカチオンが吸着した基板は正電荷を持ち、負電荷を持つ酵素が吸着できることになる。この過程でも反転が起こり、表面は負電荷を持つようになる。つまり、吸着過程によって、表面の電

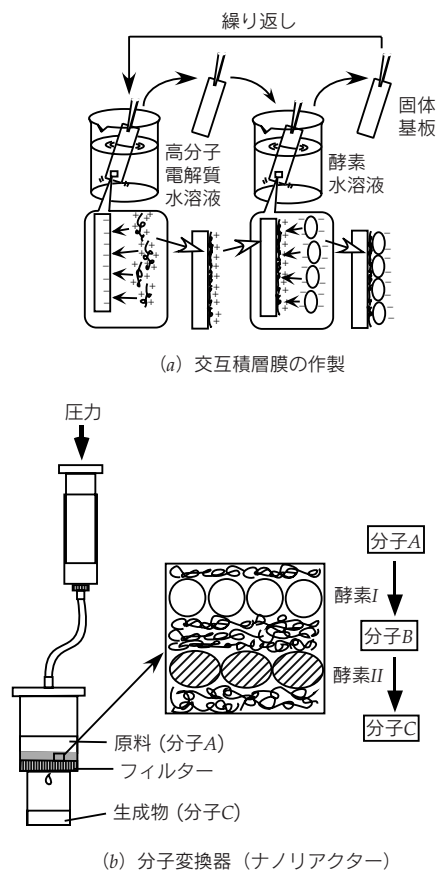


図-4 交互積層法による酵素ナノリアクターの作製

荷は交互に入れ替わるので、ポリカチオンと酵素がいくらかでも交互に吸着できるようになるのである。吸着は単純な正と負の電荷の相互作用に基づいているにすぎないので、電荷の組合せさえ間違えなければ、所望の酵素が任意の順番でいくらかでも積層できることになる。この方法は、ピーカーとピンセットで行えるという簡便性においても優れている。

交互積層法によって酵素を積層してリアクター(分子変換器)として用いる例を図-4 (b) に示した。ここでは、物質透過性のあるフィルターを基板として2種類の酵素(I, II)を順番に積層している、この一方から原料分子の水溶液を添加して流すと、分子AからB、BからCへの変換が行われる。その膜の厚さは数十ナノメートル程度であるのでナノリアクターと見なすことができる。実際の例として、グルコアミラーゼとグルコースオキシダーゼという2種類の酵素を積層し、デンプンを段階的に分解するナノリアクターの開発がなされているが、分子変換の効率は、積層順や層数、相間の間隔などの要因により制御されることが明らかにされた。特に、交互積層法を用いれば、酵素の積層順序をコントロー

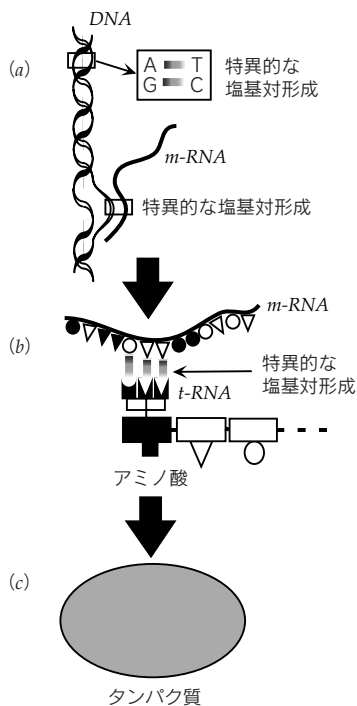


図-5 DNA (a) の情報がRNA (b) を介してタンパク質 (c) に

ルすることはきわめて簡単であり、積層順によって生成物が変わってくるようないろいろな特性のリアクターが容易に構築できるものと期待される。

### 生体の情報素子を使う

#### ■生体の情報はDNAにコード化されている

多量の情報を小さな空間に集積した分子が、我々の体の中にある。それは、DNAである。生命活動という複雑かつエレガントな過程は、DNAの中にその設計図が書き込まれているといえる。図-5には、DNAに書き込まれた情報によって、どのようにタンパク質が形成されるかを簡単に示した。DNAは線状のポリマーであるが、その側鎖にA(アデニン)、T(チミン)、G(グアニン)、C(シトシン)という4種類の塩基がぶら下がっている。AとT、GとCの間で特異的な塩基対が形成され、2本のDNAが二重らせん構造をとる。この一部がほどけて、塩基の配列がm-RNAに転写される。この場合にも、AとU(ウラシル、Tの代わり)、GとCの間で特異的にペアが作られるので、DNA上のシーケンスは正確にm-RNAに写されることになる。転写されたm-RNA上の塩基配列は、3残基ごとにt-RNAに読み込まれる。この3つの塩基の配列が、1つのアミノ酸に対応す

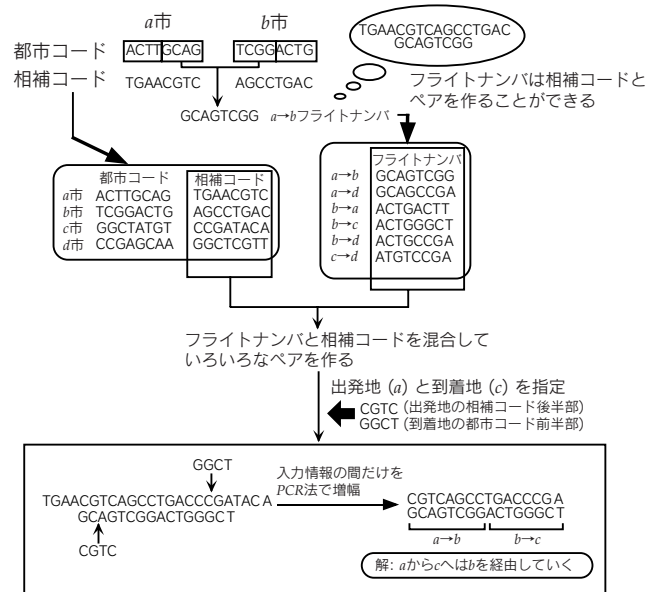


図-6 DNAコンピュータによるフライト計画作成

る暗号となっており、塩基配列に従って種々のアミノ酸が連結されてタンパク質となる。結果として、DNA上の塩基配列に刻まれた情報が、タンパク質中のアミノ酸配列を決定し、特有のタンパク質が生み出されることになる。

#### ■DNAで作るコンピュータ

DNAに刻まれている情報はA、T、G、Cという4種類の塩基の多様な配列によるのであるが、非常に多くのタンパク質の形成に対応しており、その情報量は莫大なものである。このDNAの情報伝達原理は、分子コンピュータの開発にとって非常に魅力的なターゲットであるが、近年、DNAの塩基配列間の相互認識を利用して、DNAコンピュータを作製しようという試みが提案された。さまざまなDNAの混合溶液を用意し、そこに解の配列と塩基対を形成し得るDNA鎖を加え、ペアを形成したもののみを残す。このような操作を繰り返すと、さまざまな条件にマッチした特定のDNAが残ってくる。これを、さまざまな方程式の条件を満たす解と見なそうというのである。

具体的な例をみることによって、その動作原理を確認してみよう(図-6)。ここにあるのは、ある出発地からある目的地への飛行経路をDNAコンピュータによって割り出そうというという例である<sup>3)</sup>。まず、各市の都市コードを与える。a市に対しては、ACTTGCAGとい

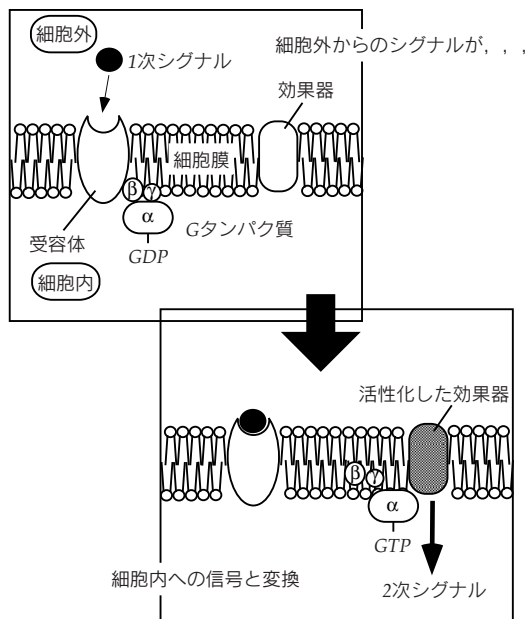


図-7 シグナル伝達系による細胞外シグナルの細胞内への伝達

う都市コードと、その配列とは相補的な対を作ることのできる相補コードTGAACGTCが与えられる。このa市からTCGGACTGという都市コードを持つb市への飛行機のフライトナンバを、aの都市コードの後半部(GCAG)とbの都市コードの前半部(TCGG)を組み合わせたGCAGTCGGとする。このフライトナンバは、両市の相補コードと4塩基ずつずらした形でペアを作ることができる。さらに2つの都市(c, d)の情報を加え、またこれらの都市間のフライトナンバも作る。ここで注意してほしいのは、各都市間のフライトナンバがすべて設定されているわけではないので、各都市間の移動は必ずしも自由ではなく、経由地を介した移動が必要な場合もある、ということである。どのような経路で、特定の出発地から到着地へと移動するのがいいかをDNAのペア形成から割り出そうとするのである。

そのために、まず全部の相補コードとフライトナンバを混合する。フライトナンバを示すDNAには出発地と到着地の相補コードがペアを作ることになるが、半分ずつずれてペアを作るので、別のフライトナンバDNAが続いてペアを形成する場合もある。これは、1つのフライトの到着地が別のフライトの出発地になることに相当する。このように、混合溶液の中には、あらゆる経路で飛行機で移動するさまざまなペアが形成されることになる。たとえば、a市からc市への経路を決定するためには、この混合液に出発地aの相補コードの

後半部(CGTC)と到着地cの都市コードの前半部(GGCT)を加え、PCR法というDNA増幅操作を行う。このPCR法では、加えた短いDNA(CGTCとGGCT)の間にある配列のみが、多量に複製される。結果として、片方の鎖の配列がGCAGTCGGACTGGGCTというDNAが残ることになる。これは、aからb、bからcへのフライトナンバの連結になっている。これは、a市からc市への移動ではb市を経由するのがよいということを示している。

例として示したのはごく簡単なものであり、そのメリットはあまり感じられないかもしれない。しかしながら、この操作は組合せを増やしても処理時間をあまり変えずに行うことができる。これは、現実のコンピュータが情報処理量が増すにしたがって、膨大な処理時間を要するのとは対称的である。DNAのペア形成は溶液中で同時に起こるものであり、並列処理が多量にできるコンピュータに相当するのである。

## 情報の伝達をまねる

### ■細胞に情報を伝えるシグナル伝達

多細胞生物では、細胞が情報を交換し合うことによって協調して働いている。情報の交換は、血液中を流れるホルモンなどの化学物質によっている。このような化学物質は、特定の細胞上の受容体に認識され、その情報は細胞内の酵素に伝達されて大きく増幅される。このシステムは、分子デバイスを開発するうえでも参考にするべきものである。

まず、図-7にGタンパク質と呼ばれるシグナル伝達物質を介したシグナル伝達系の概略を示した。細胞外からきた1次シグナルは細胞膜表面にある受容体に結合すると、Gタンパク質のαサブユニット上にあるGDPという分子がGTPという分子に交換する。このとき、αサブユニットはβ、γサブユニットから分離し、効果器に結合し活性することによって細胞内に2次シグナルを送り出す。受容体は次々にGタンパク質に作用するので、多くの効果器の働きが活性化されることになり情報の増幅がなされることになる。このような機構がカスケード式に細胞内の別の酵素に次々と伝えられ、わずかな1次シグナルが細胞内での大きな情報となり得るのである。たとえば、この機構によりわずかな量のホルモンが生体の大きな変化をもたらすことになるのである。ホルモンと同様な働きをまったく別の化学物質が引き

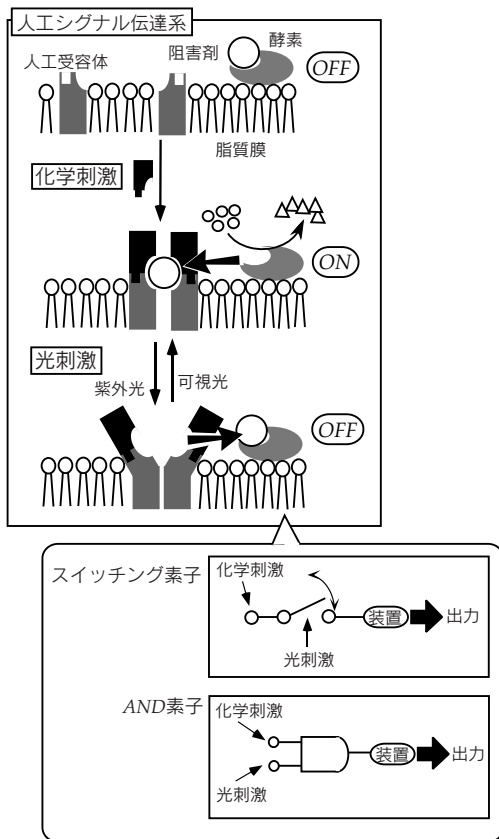


図-8 人工シグナル伝達系と対応する分子デバイス

起こすと、意図しない変化が体に起こることになる。このような物質が内分泌攪乱物質いわゆる環境ホルモンである。

### ■人工シグナル伝達系と論理回路の開発

天然のシグナル伝達システムと同様な系を人工的に組み合わせることができれば、非常に効率のよい信号変換分子デバイスの開発につながる<sup>4)</sup>。図-8に示した系では、人工受容体と天然酵素を膜上に固定しそれらの機能を連係している。系に酵素に対する阻害剤を加えておくと、酵素は機能しない(OFF状態)。そこに、シグナルである化学物質を加えると、人工受容体とシグナルの結合により阻害剤を取り込む部位ができあがり、酵素から阻害剤が取り除かれ酵素は活性となる(ON状態)。この受容体は光によっても構造変化するように設計することができる。具体的には、紫外光によって屈曲する分子を使うことにより、紫外光照射で阻害剤を放出して酵素の機能を停止することができる(OFF状態)。これは、可視光照射によってON状態へと戻すこともできる。

この人工シグナル系は、分子デバイスとしては2通りのとらえ方をすることができる。本系は、化学刺激を

加えた後に、紫外光/可視光照射によって酵素の働きをON/OFFするスイッチング素子と見なすことができる。また、適当な化学刺激と光刺激(可視光照射)があった場合にのみ出力がなされるAND型の論理回路とも考えることもできる。このような人工超分子系の特徴は、人工受容体や酵素の組合せを自由に変えることができる点にあり、さまざまな入力や出力に応じた論理回路を組み立てることができる可能性に満ちている。また、膜組織はオプティカルファイバーや電極の上にも容易に固定化できるので、酵素反応を光学信号や電気信号として取り出すこともできる。つまり、このようなデバイスを膜組織を介して固定化することにより、既存の電子デバイスや光デバイスにカップリングすることもできよう。

### 将来の展望—学問の境界を越えて—

前号では化学的アプローチで、今号では生物的アプローチで、分子デバイスや分子コンピュータを作製する手段について解説した。デバイス作製は、これまで物理的な手法が主にとられてきたので、化学や生物学からのアプローチは奇異に感じられるかもしれない。しかしながら、我々が目指そうとするナノの領域になると、現象がバルクの性質ではなく分子や原子個々の振舞いに依存することになる。そこには、物質の本質のみが存在し、それをどのように取り扱い解釈するかという学問分野の境界はきわめて曖昧になる。つまり、ナノテクノロジーのブレイクスルーには、学問の領域を越えて発想することが必須である。2回にわたって、異分野からナノテクノロジーへのアプローチについて解説したが、これらは単なる目新しい面白いお話ではなく、これからのナノテクノロジー技術の開発に必要な要素と考えている。分野を越えた発想が、新しい情報処理技術の発展に生かされていくことを望んでやまない。

#### 参考文献

- 1) 有賀克彦, 国武豊喜: 超分子化学への展開, 岩波書店, 東京 (2000).
- 2) 有賀克彦: 静電相互作用の利用: 交互積層法—ピンセットとピーカーによるナノ多層膜の作成—, 化学と工業, Vol.52, No.7, pp.853-856 (1999).
- 3) エイドルマン, L. M. (萩谷昌己訳): DNAコンピュータで問題を解く, 日経サイエンス, 11月号, pp.20-29 (1998).
- 4) 有賀克彦: ナノ薄膜上での分子認識による情報変換デバイスの開発, 高分子論文集, Vol.58, No.8, pp.363-374 (2001).

(平成13年12月17日受付)