

産学官との連携

産学官との連携

分子マシンを応用し、光で化学反応を制御
 カーボンニュートラル社会への
 貢献が期待される新発想の有機合成化学

科学の萌芽 10

東京理科大学 工学部工業化学科 准教授
 今堀 龍志先生



今堀 龍志 先生のプロフィール

- 1999年 3月 東北大学 薬学部 卒業
- 2001年 3月 東北大学大学院 薬学研究科修士課程 修了
- 2004年 3月 東北大学大学院 薬学研究科博士課程 修了 博士(薬学)(根東義則教授)
- 2003年 4月 日本学術振興会 特別研究員(DC-2, PD)
- 2004年 4月 シカゴ大学化学科 博士研究員(山本尚教授)
- 2006年 4月 東北薬科大学薬学部 助手(高畑廣紀教授)
- 2008年 4月 東北薬科大学薬学部 助教(職名変更による)
- 2009年10月 熊本大学大学院 先端機構 特任助教(テニュアトラック、PI)
- 2013年 4月 2013年4月 東京理科大学工学部工業化学科 講師(PI)
- 2018年 4月~ 東京理科大学工学部工業化学科 准教授(PI)

〈所属学会〉

日本化学会、日本薬学会、有機合成化学協会、アメリカ化学会

〈受賞歴〉

- 2003年11月 第84回 有機合成シンポジウム発表賞
- 2003年12月 平成15年度 日本薬学会東北支部若手研究者奨励賞
- 2005年 上原生命科学財団海外留学助成
- 2012年 5月 平成24年度 有機合成化学協会九州山口支部奨励賞
- 2012年12月 2012年 有機合成化学協会アステラス製薬研究企画賞
- 2014年 3月 第34回 薬学研究奨励財団研究助成

〈研究テーマ〉

- 1999年 4月~ 亜鉛アート錯体による選択的芳香環修飾法の開発
- 2001年 4月~ 有機超強塩基を用いる芳香環直接修飾法の開発
- 2004年 4月~ 不斉ルイス酸触媒、不斉プレンステッド酸触媒の開発
- 2006年 4月~ イミノ糖を基盤とする糖関連酵素阻害薬の開発、分子間相互作用を利用したRu 触媒メタセシス反応の選択性制御法の開発
- 2009年10月~ 機能性分子触媒の開発
- 2013年 4月~ 動的分子空間制御に基づく触媒反応制御、刺激応答性分子触媒の開発、機能性分子開発、化学反応の時空間制御



聞き手：

梅垣 喜通 日本科学機器協会 広報委員長
 高橋 秀雄 〃 広報副委員長
 岡田 康弘 〃 事務局長
 (取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ(株) 安井久雄)

『科学の萌芽』とは
 各分野で活躍する次世代の科学技術の担い手にご登壇いただき、成功までの軌跡や知られざるエピソードなど、サイエンスの“今”と“未来”が見えてくる企画です。

取材日：2021年10月21日
 株式会社池田理化学会

光の刺激で化学反応を操る分子マシン・刺激応答性スイッチング触媒を開発

今堀先生の研究は、カーボンニュートラル社会の実現や、新材料の開発、創薬など、とても多くの分野への発展性を持つ研究だと伺っています。研究の内容を、門外漢向けにご教示いただけますか。

今堀 大きな枠組みで言うと「化学反応を操る分子マシン」という領域になります。どうやって操るかというと「光」です。

そもそも、身近に存在する様々な現象は分子同士の化学反応によって起きています。例えば、工業製品を作ること、薬を飲んで病気を治すこと、有害なものを無害化すること、さらには人間の生命活動そのもの等、いずれも分子同士の化学反応によるものです。そうした化学反応は、これまで「反応が起きるか、起きないか」つまり「ONか、OFFか」という2択で捉えられることがほとんどでした。言い換えると、ある材料を化学反応によって生み出す場合に、「少しゆっくり反応させていこうとちょうど良いタイミングで反応させよう」であるとか「もっと反応を活性化させ、より多く生産しよう反応の速度を調節して、ちょうど良い量を作ろう」などの「化学反応の度合い進行具合を操る」との考え方はほとんど捉えられていませんでした。また、その技術もなかったのです。

そうした中、「光の刺激で反応のON、OFFを操ることが出来る分子マシン」を考案し、化学反応をコントロールすることを研究してきました。その分子マシンの1つが、アゾベン

ゼンを使った『刺激応答性スイッチング触媒』というものです。

「刺激応答性スイッチング触媒」の仕組みを教えてください。

今堀 アゾベンゼンという化合物を使います。このアゾベンゼンには、「シス体に可視光を当てるとトランス体になる」「トランス体は紫外光を吸収してシス体になる」という性質があります。この、可逆的に構造変換する性質を、触媒に適用したわけです。そうすることで、有機化学反応において、触媒の選択性を生み出したり、反応スピードを制御したり、反応のオン・オフ自体を切り替えることが出来るというわけです。

ではなぜ、そんなことが出来るのかと言うと、アゾベンゼンに結合した酸触媒として機能するOH基の位置がシス体とトランス体で異なることが関係しています。

シス体では「OH基同士が複数近づいていて」いて、トランス体では「OH基同士が遠ざけられて」いる形になり、「複数の酸官能基(OH基) 同士が近いと」、これらが協同的に働き、反応の活性が良くなるのです。

両者の違いは、酸を製造する触媒機能を示す機械のアームに例えると、イメージしやすいかと思います。酸触媒として機能する官能基という2つのアームが近くにあるシス体は、2つのアームと一緒に働くからたくさん仕事が出来、アームが1つ1つ離れたところにあるトランス体は、ぐっと効率が落ちてしまう。つまり反応の活性が良くないというわけです。

まとめると「シス体はON」「トランス体はOFF」という化学反応の

スイッチとなるわけです。この事、ある化学反応で検証したデータでは、ONの場合は反応が78%、OFFの場合は35%の反応に留まるという明確に違う結果が得られました。

さらに条件を変えて検証すると、両者の反応の差は最大約86倍になりました。言い換えると、最大86倍の差で化学反応の推進度合いを光で可逆的に操れるというわけです。

刺激応答性スイッチング触媒は、「新発見」ということですね。

今堀 新発見なのですが、そこには少し補足が必要です。

分子の動きを利用する刺激応答性スイッチング触媒の研究は、加水分解等の基礎的な化学反応を対象とした概念的な研究は少数ですが、以前から行われていました。ただし、炭素と炭素をつなぎ分子を作るといったより実践的な化学反応ではほとんど実現されていませんでした。また、まったくの偶然なのですが、ほぼ同時期にとっても似た内容の研究をしていた海外の先生がいました。2016年に分子モーターという分子マシンの研究における業績が評価され、オランダのバーナード・フェリंगा氏、フランスのジャンピエール・ソバージュ氏、アメリカのジェームズ・フレイザー・ストッダード氏が共にノーベル化学賞を受賞されましたが、フェリंगा氏は、私の研究と非常によく似た研究を行っていたのです。

時系列で言うと、フェリंगा氏がScience誌で論文を発表したのは2011年ですが、私の方は2011年に、先ほど説明したアゾベンゼンを使用した分子マシンの酸の触媒で特許

産学官との連携

を取得して、そして翌2012年に論文を発表しています。研究の細部は違いますが、偶然ながら、ほぼ同時期に概念的には同じ研究に取り組んでいたわけです。

フェリンガ氏の分子マシンは、どういったものなのでしょうか。

今堀 フェリンガ氏は、光を当てると一方向にモーターのように回る分子モーターを以前より開発しており、この分子モーターには「キラリティ」というものがあって、回転を制御出来ることが特徴的です。そして、この分子モーターを使って、酸の上で塩基をグルグル回せるように分子マシンを作っています。

先程話した私の研究は、化学反応のON、OFFが「酸が近づいているか、離れているか」で化学反応を触媒する力が変わる分子マシンですが、フェリンガ氏の場合は「酸と塩基」の距離で違いを検証しています。「酸と塩基が近い時に両者が協同的に働いて化学反応が推進される」「離れた時にはほとんど反応が進まない」という内容です。

まとめると、フェリンガ氏は酸と塩基を見ていた、私はアゾベンゼンで酸と酸を見ていた、というわけです。

触媒の分子の結合が柔軟に伸び縮みして反応

今堀 もう1つの研究は「合体して化学反応を操る分子マシンを創る『集積型分子触媒』です。平易な言葉にすると「ある時は分子同士が強く結合して集まっているが、必要な時にはゆるい結合ゆるく集まった状態になり、操る人が思い描くような化学反応を柔軟に行う進めることが出来る」という触媒です。

通常触媒は、共有結合で強く組み上がっていて、わずかな反応の空間（反応ポケット）に入り込めるものだけが、化学反応を起こすことが出来る構造になっています。こうした触媒は、共有結合で組み上げる作業が容易ではなく、作るが大変でもあります。これが今の有機化学における一般的な触媒の分子設計です。

私たちが行ったのは、強い共有結合ではなく、弱い分子間相互作用を用いて空間を作り、そこを触媒の反応ポケットとして使うことでした。その分子間相互作用は「伸びたり縮んだりして、分子が動ける」ことで、触媒の反応ポケットを「大きく広げたり、小さく狭めたりする」ことが出来るようになってきました。ことが出来るようになってきました。

これがどんなメリットがあるかという

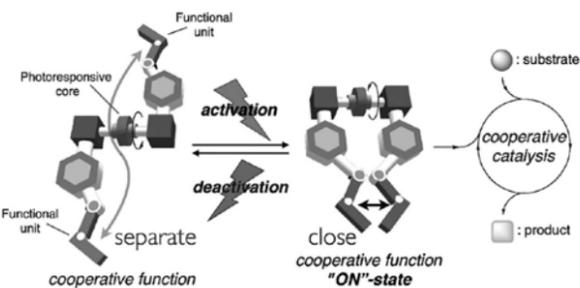
と、これまでは反応を起こすための物質がポケットより大きいために入り込めなかった場合でも、私たちの触媒システムでは反応ポケットを広げて入り込むように出来る、すなわち反応を起こす推進することが出来るということになります。つまり、反応基質に適合することが出来る触媒なのです。

従来からあった共有結合による触媒は、構造がしっかり組まれているがゆえに、反応基質の性質が少しでも変わったらうまく反応が起これず進行しないということがありました。それに対して、柔軟性を持って適合することで、広範囲の反応基質に反応を起こすことが出来るわけです。

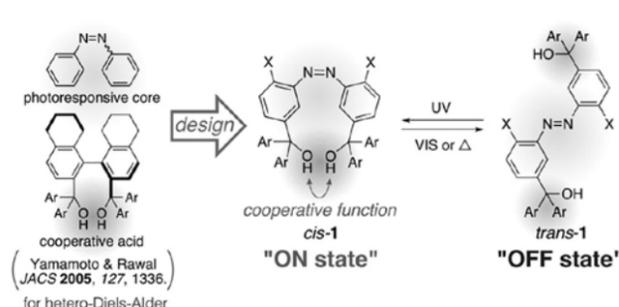
「考え方が非常に斬新であり、また、斬新な反応の制御が可能なのですね。」でどうでしょうか？

今堀 はい。反応基質が入り込んでくる時は、いわゆる反応ポケットの間口を開けておき、入ってきたら閉じて反応を起こさせる、そして反応後に出来た生成物は、また反応ポケットの間口を開けて放出する、そして次の反応基質がまた入ってくるということが可能になると考えています。

実際に、tert-ブチル（ターシャリーブチル）基という、有機化学でよく



1. アゾベンゼンの光構造変換を利用した刺激応答性触媒のイメージ図



2. アゾベンゼンの光構造変換を利用した刺激応答性触媒（具体例）

用いる大きな構造を持つ反応基質を用いて調べたデータがあります。大きな反応基質は反応が進みにくく、既存の触媒を用いた反応では全然触媒反応が進まず、数値にすると4%しか反応が進みませんでした。

また、既存の触媒を共有結合で繋げて工夫を凝らしても、せいぜい進んで30%しか反応が進みません。それに対して、私たちの「反応ポケットを広げて適合する」触媒を用いると、反応率は90%前後にまで高められました。

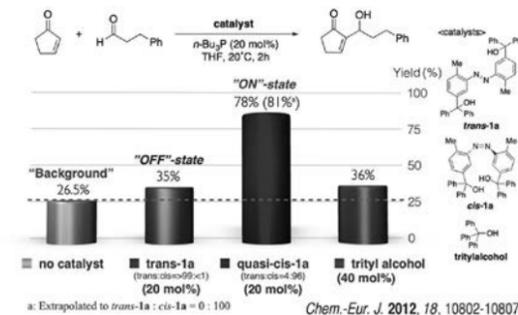
これが私の2つ目の研究『集積型分子触媒』というものです。

共有結合の代わりに用いる「弱い分子間作用」は水素結合やπ分子の間の電子シェアなどの非共有結合の性質を持つものになります。

薬学の有機化学分野からスタートして工学分野へ

産業界への応用も進みそうです。今堀先生は現在工学部の所属ですが、経歴を拝見すると、最初は薬学部からスタートされていますね。

今堀 詳細は経歴をご覧いただきたいと思いますが、大学は東北大学の薬学部に入り、学部時代や大学院の博士課程では、有機化学の塩基の反応、その中でも、『芳



3. アゾベンゼンの光構造変換を利用した刺激応答性触媒（具体例）の触媒機能スイッチング

産学官との連携

香環化合物の修飾反応』を主に研究していました。博士課程の3年生の頃から、日本学術振興会の特別研究員として2年間、博士課程終了後は、シカゴ大学化学科で2年間博士研究員をしていました。

その後、東北薬科大学薬学部（現・東北医科薬科大学）で助手となり、アカデミアのキャリアをスタートさせたということになります。そこで、創薬の研究などを行っていたのですが、薬学部の制度変更があり研究機会が制限される状況となりました。そこで違う研究の場を求めることを恩師にも背中を押され、結果、熊本大学大学院先導機構に採用されました。ここではテニュアトラックという、若手教員に研究の場を与えようという制度による採用でした。このテニュアトラックの研究ポジションで、工学部の学生と一緒に研究をする形になり、工学と出会うことになったわけです。この頃から、アゾベンゼンを使った光応答性の分子の研究に本格的に着手し、2013年からは東京理科大に移って、現在に至っています。

先生は生理活性物質などの研究にも取り組まれていると伺います。

今堀 アゾベンゼンのように分子の構造を外から光で操って機能を変

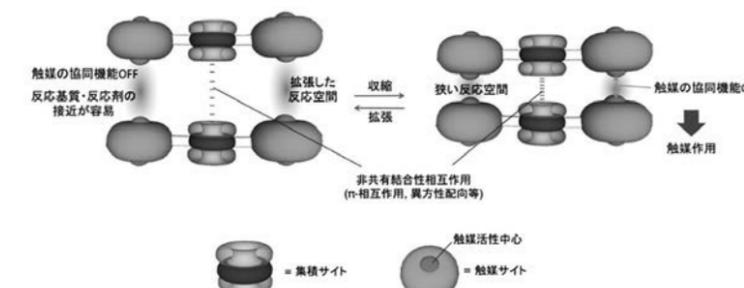
えられるということは、体の中で生体分子と相互作用する分子の機能を切り替えて、体のはたらきを変えることもできるのではないかと考えました。非常に大まかに述べるとどめですが「抗がん剤を光で操る」という内容になります。

もともと、がんの治療法には「光を当てるとがん細胞に対して活性酸素を出す分子」を薬剤に利用してがんを殺す、という光線力学療法というものがあります。

私たちが考えた生理活性物質は、わかりやすく言うと、患者さんに薬を投与し、「がん細胞にだけ光を当てて薬剤の形を変えて効用を発揮させ、そうでないところには光を当てないで働かない、したがって副作用がない」というアプローチでした。富山大学の大学病院との共同研究の結果、何もしないと100%生き延びてしまうがん細胞の生存率を、光を当てて、20%ほどにまで抑えることが出来ました。実際の装薬につなげるには膨大な道のりがありますので、それは大学の手を離れ、企業が参入して動いていく話になるのかなと思います。

CO₂を回収する機能性分子材料に企業が注目!

そして、既に多くの企業が名乗り



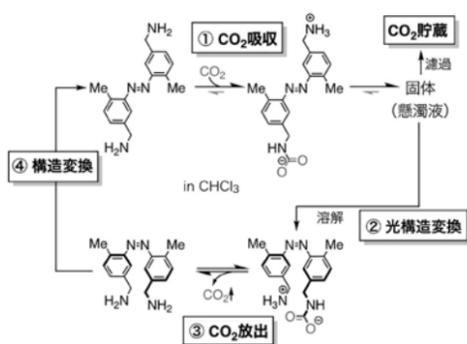
4. 集積性触媒のイメージ図の触媒機能スイッチング

産学官との連携

を上げている共同研究があると伺っています。

今堀 いわゆるカーボンニュートラルに貢献するものになり、「光によるCO₂回収・貯蔵・供給技術」になります。こちらは企業と研究を進めている最中であって、特許の関係上、一部のことしかお話が出来ません。可能な範囲でお話いたしますが、背景にあるのは世界中の課題である大気中のCO₂の問題です。そもそも、地中、海中、大気まで含めた地球全体の炭素の量は一定なのですが、現代は化石資源などで地中にあった炭素を猛烈な勢いで消費し、CO₂が大量に大気中に存在しているという状態です。

このCO₂を回収して利用しようと、各国で研究が行われているのが二酸化炭素回収有効利用技術(CCU)です。CO₂を「回収」して、その後「供給」して、燃料や化学原料として「使う」ということで、一番問題になっているのが、この「回収して供給」する技術です。方法としては化学吸収法、物理吸収法、膜分離、物理吸着法などが唱えられの開発が進められていますが、共通した問題点が「回収したCO₂を放出させて供給するには加熱や圧力制御が必要で、そこで



5. 光エネルギーによるCO₂回収・貯蔵・供給技術

使用するエネルギーに化石燃料を消費して、CO₂を出してしまう」事なのです。そこで我々は、化石燃料を使わずに光でCO₂を放出する技術を研究しているのです。

最初の話で「光で制御する」ということが関係してくるんですね。

今堀 そういうことです。ベースは化学吸収法で、回収において吸収剤が大気中のCO₂と化学反応をして結合を形成することで吸収します。化学吸収法の中身をもう一步踏み込んで説明すると、私たちがフォーカスしているのは「アミン法」です。アミンはCO₂の吸収が非常に得意な分子ですが、問題は、CO₂の吸収と放出が逆反応であるためにCO₂の放出がとても苦手であるということです。通常はアミンからCO₂を放出させるのに加熱が必要で、多大なエネルギーを使用し、化石燃料を消費するリスクを抱えていました。

しかし私たちは発想を変えたアプローチをとりました。吸収が得意な分子から無理やりCO₂を引き離そうという考えではなく、分子自体をCO₂放出が得意な構造に変えようと考えたのです。しかし、構造を変えと言っても、普通ではやはり熱などを用いることが避けられないことが多くあります。ですが私たちには、光で構造を変えたり、反応性を変えることが出来るアゾベンゼンの研究があったので、この方向で進めることが出来たのです。

さらにその時に使う光は、太陽光の利用が可能で、つまり自然エネルギーです。

これは産業界にとっても、世界全体にとっても大変な技術になりそうに思うのですが、実用化の可能性はいかがでしょうか。

今堀 実際に有用なデータが得られています。日本の日向の太陽光と同じレベルに設定した疑似太陽光を使った実験で、日本の環境下でこれは実現可能だという結果になりました。吸収したCO₂をどれくらい放出出来るかという割合などは、もっと高めていかなければならない課題はありますが、「使える」道筋は何となくつかめています。

さらに、今はCO₂の例を話しましたが、私たちの研究室では光による水素の吸収、放出についても研究を進めています。

そもそもの発想について伺いたいのですが、今堀先生が、分子マシンの研究を始めたきっかけは、どんなことだったのでしょうか。

今堀 薬学部出身で、ひと通り生物系のことを学んでいた中で、体内の酵素が天然の分子マシンである、ということを知っていました。例えばDNAポリメラーゼという酵素の反応は、「酵素がアームを動かすことで、反応ポケットへの入口が開く、閉じる」というまるで機械のような動きを伴いながら起きていました。つまり、人体には「分子の動きによって化学反応を操ることが出来る」分子マシンのようなものがあるのだということに、まず気付いたのです。そして、それは人工的にも可能で、有用に活用できるのではないかと考えたのが研究のきっかけです。

反応の制御が発展すると不老不死の薬も・・・？

これから深めていきたい研究テーマなどはございますか。

今堀 そもそも「外部からの刺激で化学反応の速度を調節したり、止めたり、進めたりといった、化学反応の“時間”を操ることが出来る」ということ自体が、これまではあまり存在していなかった考え方であり、世界中でほとんど研究されていない事柄です。私たちは、この「時間で化学反応を操る」ことができる分子ツールを持っているわけで、この点を深め、そしてその事で初めて出来る現象の制御や、化学反応の制御を、研究していきたいと思えます。

それが進化すれば産業界での新材料の創出など、色々な発展が考えられます。また、倫理的な問題はありますが、非常に極端なことを言う「不老不死の薬が可能かもしれない」とも考えられるのです。体内で「細胞活動を一時的に止める反応を起こす、時間がたったら再開する反応を起こす」「これを外部からコントロールする」という考え方です。それはあまりに極端な例ですが、投薬して「必要な時だけ効果を発揮させる」という応用例も考えられ、投薬治療そのものの概念を変えるかもしれないなど、色々な発展性は考えられます。



「外部から光で化学反応を時間軸で操る」産業など大いに応用できる新発見です!

色々な研究で、発見の喜びや興味深さを覚えることがありましたら、お聞かせください。

今堀 実は、アゾベンゼンについての研究では、当初は「想定と真逆」の現象が起きたのです。これは一見すると「失敗」で、その当日はがっかりして帰宅するのですが、私の性格上、後になって「どうしてそうなったんだろう」という疑問が湧いてくるのです。想定していなかったことが起こるという事は、そこには私たちの考えが及んでいなかった何らかのメカニズムや仕組みが存在し、そして何か不思議な現象が起こっているのではないかと考えます。それを深めていき、今の研究につながる発見となっています。

このように、私は意外なことが起こった時に逆に興味を覚え、チャンスになり得ると思っています。ですので「失敗かもしれない」という時には、逆にその現象を逃さないように観察し、わからないことを放置せず、むしろそういう時ほど探求を怠らないことを心がけています。

実は研究の成果を学会で発表した時、私の研究室の学生が、ある教員の方に「面白い研究だが本当の事とは思えない」と言われたことがあります。しかし、最初はその真偽すら疑われていた現象が現実になり得ると、いうことを発見する事に大きな価値があるわけです。

産学官との連携

これが私の研究スタンスであり、興味を覚えるところになります。

最後に、若い研究者がおかれている環境や、科学教育のあり方などについて聞かせください。

今堀 若手の先生が研究の独立ポストを得るのが非常に難しくなっていると感じます。面白い研究をされていて業績も悪くない先生であっても、なかなか准教授になる事が出来ず、言うなれば、少し人材の流動性が良くないと感じます。

また、私の専門である有機化学の分野は、産業の根幹を支える非常に大切な研究であると思うのですが、近年は学生にとっても人気がない分野になっています。それはなぜかという「有機化学はコスパが悪い」、つまり、IT分野のように、すぐに実用に直結するわけではないということだそうです。しかし、産業において化学が重要な役割を担っているのは間違いないことであり、IT業界のような方面にばかりに若い人材が流れていってしまうという風潮は、あまり好ましいことではないのではないかと思います。

そうした中で、企業の方々の「新しい研究」をバックアップしたい「新しい発見」にチャレンジしてほしいといった感じは強く感じています。

また、将来的にはベンチャーを設立することもアイデアの1つとして描いています。時代の色々な動きがある中で、より研究に邁進し、新しい価値や発見を生み出して、社会にも貢献出来るものを生み出していければと思っています。