

なぜその発想に至ったのか

～発想展開を楽しむ～

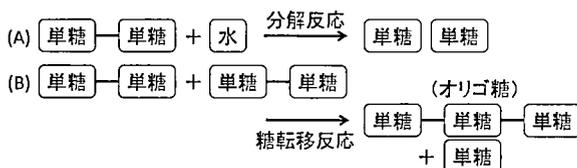
篠山 浩文*

自然科学系の学会発表や論文では、そのほとんどが「結果」を中心に述べられていて、研究者の発想展開過程を知る機会が少ない。本稿では、筆者自身が経験した「発明」「仮説展開」「発見」に至った経緯、すなわち「なぜその発想に至ったのか」を検証してみたい。

例1：(発明)「糖質分解酵素を用いた各種配糖体・オリゴ糖合成法の確立」

デンプンやセルロースといった多糖類の分解に関与する酵素は数多く知られている。その中に、図1のように、分解だけでなく、あたかも合成反応のような糖転移反応を触媒するものが知られている。その糖転移反応を利用することにより様々な機能を有するオリゴ糖を合成することが可能である。筆者は、黒コウジカビ (*Aspergillus niger*) 由来β-キシロシダーゼの糖転移反応を利用した新規オリゴ糖の効率的合成に没頭していた時期がある。

オリゴ糖の効率的合成に向けて浮かんだアイデアは次のような誰でも思いつきそうなものである。すなわち、図1(A)に示した分解反応に水が関与するのであれば、水の少ない環境で反応させることにより、効率よく糖転移反応(図1(B))が進み、オリゴ糖の収率が高まるのではないかと考える。そこで、反応系の水分含量を減らすために、水の代わりに、アセトンやメタノールといった有機溶媒を添加して合成を試みることにした。ただし、このアイデアには矛盾が存在する。一般に酵素は、有機溶媒により失活することが多く、また、基質が有機溶媒に溶けない可能性があるということである。



*アイデア：(A)の分解反応に関わる水を減らせば、(B)の糖転移反応が起こりやすくなるのでは？水溶液中でなく、有機溶媒中で反応させれば(B)におけるオリゴ糖の収率がよくなる？

図1 糖質分解酵素が触媒する2つの反応

そこで、反応系の水分含量を減らすために、水の代わりに、アセトンやメタノールといった有機溶媒を添加して合成を試みることにした。ただし、このアイデアには矛盾が存在する。一般に酵素は、有機溶媒により失活することが多く、また、基質が有機溶媒に溶けない可能性があるということである。

「まずやってみる」というのが筆者の流儀である。そこで矛盾を承知で反応を試みた。その結果、アセトン50%存在下でも黒コウジカビのβ-キシロシダーゼは失活せず、オリゴ糖生成率が上がった。アイデアが実現したのである。しかし同時に“失敗”にも遭遇した。別の有機溶媒としてメタノールやエタノール等のアルコール類を反応系に添加したときの結果である。酵素活性は、アルコール無添加時よりも上昇するという、酵素の常識に反する喜

ばしい結果であるにもかかわらず、目的であるオリゴ糖がほとんど生成してこなかったのである。なぜ、アセトンで成功して、アルコールで成功しないのか。

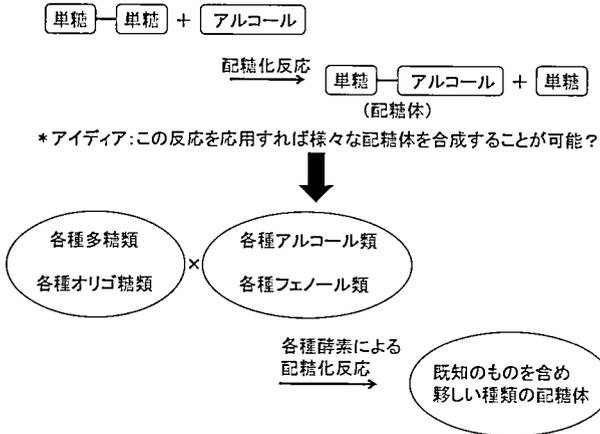
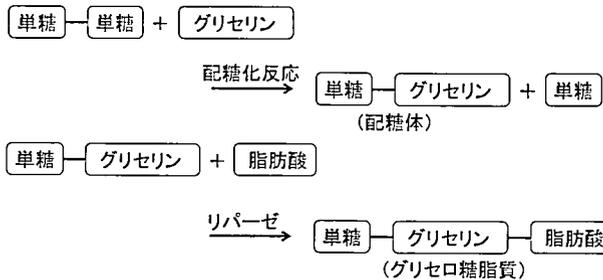


図2 糖質分解酵素が触媒する配糖化反応とその応用

配糖体は、様々な生物に含まれる物質で、例えば、コケモモ（植物）に含まれるアルブチンのように、利尿作用や美白効果を示す有用なものも多く存在する。しかしながら、実用化にはその含有量が少ないため、大量合成法の開発が望まれていた。微生物酵素で、図2の配糖化反応が容易に起こるのであれば、上述したアルブチンはもちろん、珍しい種類の新規配糖体の合成も可能はずである。



*アイデア:グリセロ糖脂質をリポソーム(人工細胞)に組み込めば、ドラッグデリバリーシステム(目標とする幹部に薬物を効果的かつ集中的に送り込む技術)分野にも応用できるのかもしれない

図3 グリセロ糖脂質の合成とその応用

そこで、酵素と基質を様々な組み合わせで検討した。その結果、界面活性剤（洗剤）、化粧品、薬理効果の期待されるもの等、予想通り多様な配糖体を合成することができた。さらに検討過程で、図3のようなグリセリン配糖体が得られたので、リパーゼを組み合わせたグリセロ糖脂質の合成法も発想し、その合成に成功した。なぜその方法が浮かんできたのか説明できないが、体を動かしながらの発想には勢いがあるのかもしれない。さらにそのグリセロ糖脂質をリポソーム（人工細胞）に組み込めば、ドラッグデリバリーシステム（目標とする幹部に薬物を効果的かつ集中的に送り込む技術）分野にも応用できるのかもしれない。こんなところまで、短時間に次々と発想した。

例1の発想展開には以下の点が絡んでいたように思われる。

1. 誰でも浮かびそうなアイデアでもまずやってみる。（仮に非常識なアイデアであっても。）

2. 「失敗は成功のもと」というが、初歩的なミスを除き、基本的に“失敗”なるものは存在しない。新たな展開の前触れと捉え、その“失敗”を楽しむ。
3. 発明型の研究では、体を動かせば動かすほどドミノ倒しのように自ずと次なるアイデアが浮かんで来るので、自分の感性を信じ開拓する。とにかく体を動かす。(あまり他の研究者の動向を気にしない。)

例2：(仮説展開)「配糖化反応はアレロパシー物質の解毒反応である」

例1の研究をしていた頃、著者自身「微生物酵素を用いた有用配糖体合成のデザイナー(専門家)」気取りでいたのかもしれない。ところがある日、子のう菌類研究家の長尾英幸博士が、「どんな研究をしているのか」と尋ねてきた。筆者は自慢げに微生物酵素を用いた有用配糖体の合成について語った。しかし長尾氏から予想もしない質問が飛んできた。「とても面白い話だが、その“配糖化反応は、その酵素を生産する微生物が生態系で生きる上で何の意味があるの?”」。学会では、酵素学的な配糖化反応に関する質問であれば問題なく答えることができたので、この長尾氏の質問には言葉を失った。答えられない悔しさではなく、配糖化反応の生態系における意味を全く考えてこなかった筆者の浅はかさを実感したからである。その後、例1に示した研究を、体を動かしながら続けていたが、長尾氏の質問の答えを発想することはできなかった。実験台で体を動かしているだけではだめなのである。

そんな折、長尾氏が野外調査に誘って下さり、たまたま入った杉林にてスギエダタケ(写真1)というキノコと遭遇した。筆者は、なぜかその美しさに惹かれ、キノコを持ち帰り、人工培養できないだろうか考えた。実はこの行為が、結果的に配糖化反応の生態系における意義に関する仮説の展開に至ったのである。以下に仮説展開の流れを振り返ってみる。

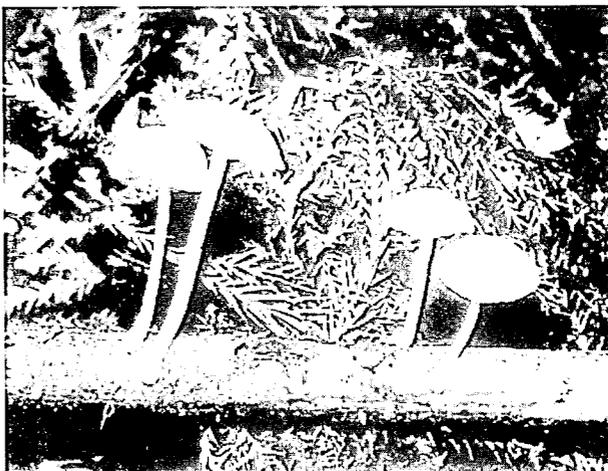


写真1 スギエダタケ

仮説展開の流れ

1. 配糖化反応の生態学的意義に関する長尾氏からの質問
- 2. 答えられない。その疑問を持ったことがない自分に幻滅
- 3. 野外調査(目的もなくただ歩く)
- 4. 杉林でスギエダタケと出会う
- 5. スギエダタケの美しさに惹かれる
- 6. スギエダタケの人工培養を試みる
- 7. スギエダタケの生態を知るために、各地杉林を歩き、杉林の特徴を把握しながらスギ

- エダタケを観察、採取、人工栽培を試みる
- 8. 7の調査時に、杉林内は下草が少ないことを感じ取る
 - 9. その原因は杉のアレロパシー物質（植物が生産する阻害物質）による？
 - 10. アレロパシー物質の一つはフェノール性化合物
 - 11. 一方、スギエダタケに限らず、杉林内における微生物の生態は？
 - 12. フェノール性化合物のひとつカテコールをモデルにカテコールと微生物の関係を調査
 - 13. カテコール濃度が0.3%を超えると、多くの微生物は生えることができないことが判明
 - 14. カテコール濃度が0.2%で生育する微生物の特徴を調べるうちに、ほぼ全ての分離菌株において、それらが生産するキシラン分解酵素はカテコールを配糖化する能力を有していることが判明
 - 15. 「配糖化反応はアレロパシー物質の解毒反応である」の仮説を発想
 - 16. さまざまな検証実験で、仮説を支持する結果が得られる（結果例：アレロパシー物質を含む環境下では配糖化能を有するキシラン分解酵素生産菌が優勢種となる。配糖体は毒性が低い。同一種でも配糖化能を有するキシラン分解酵素を生産しない菌株はアレロパシー物質を含む環境下で生育できない等）

本研究例2を通して感じたことは、野外を歩くことの素晴らしさである。ある種、一期一会の世界で、目的もなく歩いているうちに、いろいろなことが浮かんでくるのである。予期しない景色、生物、文化、雰囲気と遭遇するのは楽しい。その沸き立つ発想力は、実験台の前で体を動かしていた頃の比ではない。例2では、一つの流れを示したが、実はこの流れには多くの“支流”も存在する。例えば、スギエダタケ調査で偶然出会ったヤグラタケというキノコは、クロハツというキノコの傘の上にキノコを作る変わり者であるが、調べてみると予想に反して食パンの上でもキノコを作ることが判明。そのことがきっかけにヤグラタケの生態に関する仮説展開につながっていくのである。

例3：(発見)「キシランを分解しないキシラン分解酵素の発見」

本稿例1に示したように、筆者は、微生物酵素の配糖化機能を用いた有用配糖体の合成を研究テーマの一つとしている。配糖化機能を有するキシラン分解酵素を得ようとした場合、その分解活性を評価する指標として「キシラナーゼ活性」や「 β -キシロシダーゼ活性」といった既知の活性測定法で検知されるものの中から配糖化機能の強いものを選ぶことが、一般的なスクリーニング手順と考えられる。筆者らも、このスクリーニング手順に従い、各種微生物の培養液中に配糖化能の強いキシラナーゼや β -キシロシダーゼを探索していたところ、図4のような結果に遭遇した。

図4は、ある *Trichoderma* 属糸状菌と *Penicillium* 属糸状菌の培養液（粗酵素液）にキシランを添加し、30℃、24時間反応させたときの反応液中の生成物を薄層クロマトグラフィーにて検出した結果である。*Trichoderma* の培養液による反応では、キシロピオースやキシロトリオースなどのオリゴ糖が遊離してくる（図4(a)）のに対し、*Penicillium* の方

では、ほとんど反応生成物が認められなかった(図4(b))。通常は、この結果を、「*Trichoderma* はキシラナーゼを生産しているのに対し、*Penicillium* はキシラナーゼを生産していない」と判断する。上述したスクリーニング手順に従えば、この時点で *Trichoderma* の方が選抜され、*Penicillium* の方は捨てられてしまうが、このとき筆者らは、図5の実験も同時に行っていた。

図5は、本稿例2で登場したアレロパシー物質の一つであるカテコールも培養液に添加して反応させるといった、培養液中のキシラナーゼの配糖化能を調べる実験の結果である。*Trichoderma* は、配糖化反応が起こり、オリゴ糖以外に配糖体も検出された。一方 *Penicillium* の方はどうだろうか。図4において、キシラナーゼは生産されていないと判定されているので、当然ここでも反応生成物は見られ

ないと思われる。ところが、その予想に反し、図5のように、*Penicillium* においても配糖体の生成が認められ、生成量も *Trichoderma* より多いという一見矛盾する結果が得られた。筆者と本研究に大きく関わっていた大学院生の山崎隆之(現、東洋水産)は、当初、この結果をサンプルの取り違いや反応ミスといった“実験上のミス(失敗)”を疑った。しかし二人で様々な可能性を探索した結果、「キシラン分解酵素が存在しないと思われていた *Penicillium* の培養液中に、カテコールが共存するとき活性を示す新規なキシラン分解酵素の存在するのでは？」といった仮説の展開に至った。

そこで、山崎は上記 *Penicillium* の培養液から新規キシラン分解酵素の精製を試み、phenyl-TOYOPEARL650、DEAE-cellulose DE-52、TOYOPEARL HW55を用いたカラムクロマトグラフィーにより SDS-PAGE において単一な酵素標品を得た。本標品はキシランを単独基質とした水溶液中ではキシランをほとんど加水分解しないのに対し、キシランとカテコールを共存基質とした水溶液中ではキシランを分解し、カテコールβ-キシロシド等の配糖体を著量生成した。このように、精製標品においても、培養液の検討においてみられた反

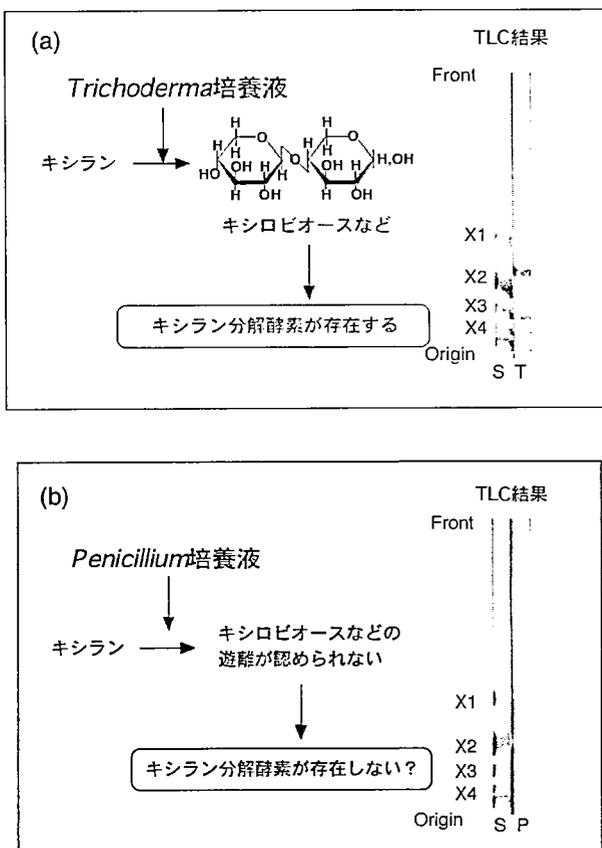


図4 *Trichoderma* と *Penicillium* どちらの培養液にキシラン分解酵素が存在する?
T, *Trichoderma* 培養液による反応; P, *Penicillium* 培養液による反応
S, 標準物質 (X1, キシロース; X2, キシロピオース; X3, キシロトリオース; X4, キシロテトラオース)

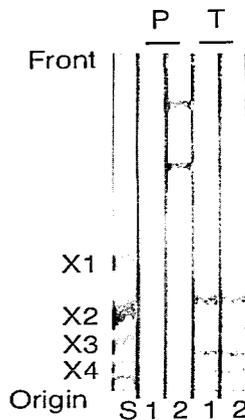


図5 キシラン、カテコール共存下における *Trichoderma*, *Penicillium* 培養液の反応
 T, *Trichoderma* 培養液による反応; P, *Penicillium* 培養液による反応
 1, 培養液+キシランの反応液; 2, 培養液+キシラン+カテコールの反応液
 S, 標準物質 (X1, キシロース; X2, キシロピオース; X3, キシロトリオース; X4, キシロテトラオース)

応が確認され、“通常の水溶液ではキシランを分解しないキシラン分解酵素”の存在が明らかとなった。その後、“キシランを分解しないキシラン分解酵素”が、自然界に広く存在していることも明らかとなった。以上のような経緯で偶然発見された新規酵素は、酵素学的にも興味深いが、植物成分であるフェノール性化合物が存在するときに初めて活性が発現することから、例2で述べた解毒や、植物と微生物のコミュニケーションに関わる鍵酵素の一つではないかと予想している。

実験結果が予想どおりにいかないとき、得てして「失敗した」と考えがちである。筆者らも、例3のように、一見矛盾する結果を単純な失敗と考えて、危うく新規酵素を捨ててしまいそうになった。例1においても述べたが、実験結果が予想どおりにいかないときは、失敗と決めつけず、むしろ新しい発見が潜んでいるのではないかと期待をもって原因を探求する重要性を改めて思い知らされた。

以上、筆者自身が経験した「発明」「仮説展開」「発見」に至った経緯、すなわち「なぜその発想に至ったのか」を検証した。どれも決して、大発明、大発見と呼べるようなものではないかもしれない。しかし、どんな研究も、最初は個人のささやかな発想から萌芽していくことは分野を問わず同じであろう。本稿も一個人のささやかな発想がどこまで展開していくものなのかを包み隠さず論じようとした試論としてご理解いただければ幸いである。

昨今の科学離れや理科離れを食い止めようとする「科学コミュニケーション」は、一見面白そうな「結果」を再現することや、“難しい”科学を様々なメディアを駆使して“わかりやすく”解説するものにとどまっているケースが多いように思われる。そこには、科学者や営利を目的とする組織が何とかして“手下”を多く確保しようとする下心が見え隠れして、誰のための科学コミュニケーションなのかよくわからない。本来、一個人の発想の行き先は決まっていない。まず、科学離れ、理科離れといった、「科学」や「理科」を特別視し、行き先を「科学」や「理科」に向けたコミュニケーションを図ることをやめるべきだ。一個人のささやかな発想を育めるような環境があってこそ、結果的に科学好きに至る者が自然と出てくるはずである。いま科学者がなすべきことは、子どもたちを自分の分野に引き込もうとするのではなく、子どもたちに自身のささやかな発想をどのように育み、展開してきたのかを語り、子どもたちのささやかな発想を育める環境を創出することではないだろうか。