

## ひしめきあう電子がつくるナノ構造と巨大応答

十倉 好紀 大学院工学系研究科 教授  
<http://www.cmr.t.u-tokyo.ac.jp/>



最近、物質科学で興味をもたれる物質群は、金属と絶縁体の区別が曖昧なものが多い。  
 電子がいっぱいいるのに、ほとんど動けなくなるのだ。

これが、高温超伝導や超巨大磁気抵抗（磁場をかけると電気抵抗が急に減る現象）を生み出す強相関電子物質である。

[▶ 本文へ続く](#)

「金属はなぜ、ピカピカと光って、触るとひんやりするのか、知ってますか？」本郷キャンパスに進学してきた学部三年生相手の「固体物理第一」の講義の最初に、私が学生相手に飛ばす質問である。まるで小学生相手のようだけれど、初等的な金属電子論が扱う重要問題であり、次回の講義時には学生たちは、「金属中には自由に動ける多数の電子がいて、これが光を跳ね返し、熱を伝える」ことを理解する。一方、絶縁体（電気を流さない物質）では、動ける電子がない、と教えることになっているのだが、実は時代の最先端電子材料は、逆に電子がたくさんすぎて動けないのである。

強相関電子とは、固体中の多数の電子が、互いにクーロン力によって互いの運動を強く抑制している状態を指す。したがって、電子はほとんど各原子サイトにとどまりかけており、ちょうど、通常の原子分子が液体や固体や液晶の状態をとると同様に、電子液体（金属状態）や電子結晶（絶縁体状態）や電子液晶の形態をとる。原子サイトにほとんど束縛された電子は、「粒子」の性格を色濃くもつが、そこには、磁性の源となるスピン（電子の自転運動）と電子の確率分布を表す「軌道」の内部自由度がある。「電子結晶」の状態において、このような内部自由度をもつ強相関電子が、種々の幾何学的形態をもつ原子格子の上に配列すると、ナノスケールの周期構造をもつ多彩な秩序状態が出現するのである。（図1）

これらの電子の秩序状態はそれほど堅牢なものではなく、外部からの刺激によ

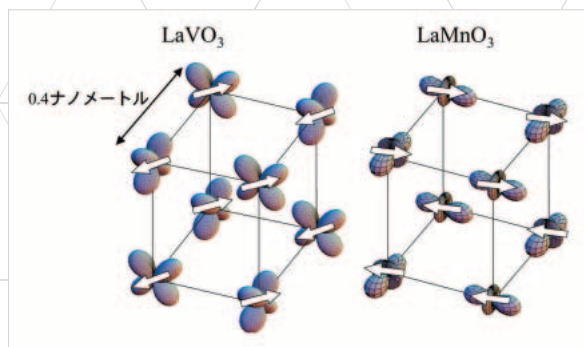


図1 スピンと軌道の秩序。ペロブスカイトと呼ばれる構造をもつバナジウム酸化物（LaVO<sub>3</sub>）およびマンガン酸化物（LaMnO<sub>3</sub>）に見られる例。0.4ナノメートル間隔の原子（VまたはMn）の立方格子の上に、2種類の電子雲（電子軌道）を持つ電子が交互に占め、そのパターンに応じてスピン（矢印）の配列が決まる。

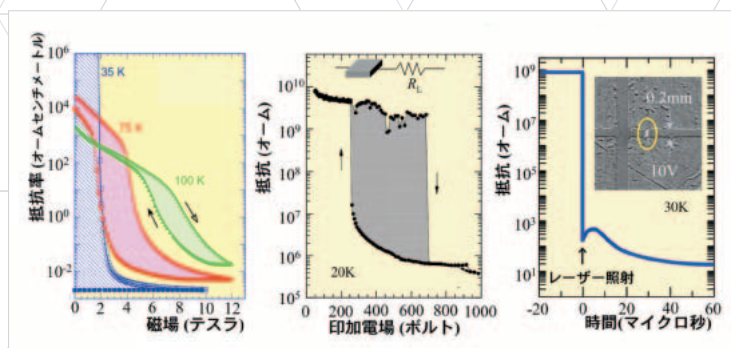


図2 ペロブスカイト構造をもつマンガン酸化物結晶における電子相制御の例。「結晶化」した電子が磁場や電場や光照射によって融解して、絶縁体（高抵抗）が金属（低抵抗）に変化する。右図中の写真では、丸で囲ったレーザー照射位置で電流が流れて金属化した部分が白くみえている。

つて、原子の並ぶ格子構造はそのままに電子の結晶だけを融解することが可能である。融解した電子集団は、再び、量子力学的な波動の性格を示しはじめる。高温超伝導は、銅―酸素の二次元格子面で、電子数のちょっとした変化で、電子集団が粒子的な局在（結晶または液晶）状態から波動的な非局在状態（金属）に移った瞬間に起こる現象と信じられている。一方、マンガ酸化物では、図2に示すように、電子が結晶化していた絶縁体（高

抵抗状態）が、外部からの磁場や電場や光の照射などの刺激によって、電子結晶が融解を起こし、金属状態へと変化するのである。

このような電子集団の相を切り替えることによって得られる応答は、劇的かつ巨大であり、またその応答速度も、原子分子集団の相変化よりはるかに高速でありうる。このため、これを新しい電子技術として応用しようとする試み―強相関エレクトロニクスも始まっている。

# 薬物運搬体 (トランスポーター) 研究: 生体防御機構 / 創薬

杉山 雄一 大学院薬学系研究科 教授  
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~sugiyama/>



私が 2003 年に受賞した米国薬学会 最優秀科学者賞 (Distinguished Scientist Award) は、米国薬学会が 2 年に一度、特に優れた業績を上げた研究者に対して授与されるもので、米国外の研究者の受賞は、今回が初めてとなる。専門は薬物動態学。授与された薬物が、どのように吸収され、標的となる組織に分布して薬理効果を発揮し、また代謝や排泄により解毒されるかを解析する研究領域である。

■ 本文へ続く

私の研究は、薬物が吸収され、標的臓器に到達し、代謝を受けて体外に排泄されるまでの過程 (薬物動態学: pharmacokinetics) および、薬物が受容体などと結合し、薬効を発揮するまでの過程 (薬動力学: pharmacodynamics) の両方において、「定量的な」解析を基盤としている。特に細胞膜上に発現される薬物トランスポーターに着目し、種々の重要なトランスポーターのクロニング、機能解析を進めるとともに、薬物体内動態における役割の解析を進めてきた (図一)。

## 生物学的な意義

この研究は生体防御機構の理解を介して生物学の本質の解明にもつながるものと思われる。生物は、有害な環境物質や経口的に摂取した生体外異物 (ゼノバイオティクス) に対し、長い進化の過程で防御機構を備えるにいたったと考えられる。私の研究の目的は、医薬品を含む広範なゼノバイオティクスに対して生体が、免疫機構とは異なる防御機構として獲得した排出機構を、(一) 分子輸送 (トランスポーター) による排除機構、(二) 分子変換 (代謝酵素) による排除機構、(三) これら排除系の臓器相関と体内動態の解明とその制御、という観点から明かにすることである。ゼノバイオティクス排除に関する蛋白質には、多様性、遺伝的多型の存在、大きな種差、広範な基質認識性を示すこと、という共通の特性のあることが明らかとなりつつある (図二)。これは、各種抗原に対応すべく体内に出現する抗体の多様性と似ている。私たちの研究の発展によりゼノバイオティクス排除機構の持つ共通特性の出現のしくみが明らかとなり、生物学的意義についての解明につながるものと期待される。

## 創薬への貢献

本研究は波及的に、新しい医薬品の開発

における現在の試験研究法の改良、薬物感受性の個体差を回避する方法などの事項に解答を与えるものと考えている。具体的には、トランスポーターや代謝酵素の機能を cDNA 発現系や細胞・組織を使った試験管レベルで解析し、これらの知見を基に、コンピュータ計算により、ヒトにおける薬物体内動態を予測する方法論を提唱、確立してきた。提唱された方法論は、新規な薬物の開発において「薬物動態特性の優れた化合物を選択する」ことに多いに役立っている。

すなわち、現在まで、試験管レベルで薬理受容体と高親和性を持つ化合物が薬物の候補として選択されてきたが、たとえば吸収性が低いとか、肝臓における代謝が早すぎるなどの貧困な体内動態特性により、医薬品開発の途中でドロップアウトせざるを得なくなった例は多数ある。これらの反省のもと、近年の創薬においては、開発初期の段階で、薬物体内動態特性に関するスクリーニング試験が実施され、薬物開発の効率が高められようとしている。私の開発したシステムは、この目的に合致する。

また、このシステムにより、複数の薬物を投与されたときに観察される薬物間相互作用 (主薬の体内動態・薬効・副作用発現が、併用薬により影響を受ける現象) や、トランスポーター・代謝酵素をコードする遺伝子の遺伝的多型に基づく薬物動態の個人差をも予測することが可能となり、臨床の場における薬物治療に福音をもたらすものである。私は、文部科学省「21世紀COEプログラム」戦略的基礎創薬科学 (東京大学大学院薬学系研究科) の代表者でもあり、これらの手法を用い、創薬に貢献したいと考えている。私の研究室のHP (<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~sugiyama/>) にも是非とも訪問頂きたい。図3に示したロゴが皆さんを迎える。本稿が、「分子薬物動態学は総合的な科学力を必要とするとても面白い研究である」ことを伝えられたら幸いです。

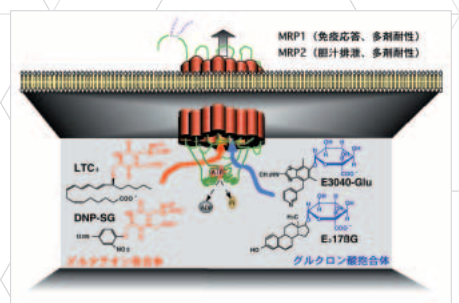


図1 多剤耐性関連トランスポーター (MRP1/MRP2) による薬剤排出の過程。ATPの加水分解と共役して多様な構造を持つ異物を細胞内から細胞外へと排出するポンプである。MRP familyには現在10種類近い isoform の存在が知られており、種々の臓器に分布し異物解毒に働いている。

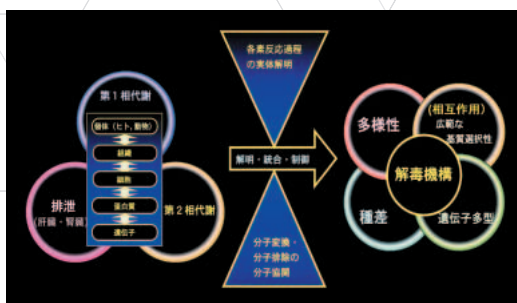


図2 異物排除機構 (代謝酵素、トランスポーター) の持つ共通特性



図3 私の研究室のロゴ: 細胞生物学的、分子細胞学的な実験結果を基に、数学的なモデルを用いて in vivo の動態、効果、副作用を予測することの重要性を示す。さらには、研究は居眠りしていても考え続けるほど exciting なものであることを若い研究者が早く体得してくれることを願ったもの。