

ブラウン型ナノマシンの作動原理

岩城光宏^{1,2,3}¹理化学研究所生命システム研究センター²大阪大学大学院生命機能研究科³ハーバード大学医学部・ダナファーマー癌研究所

1. はじめに

自然は38億年の試行錯誤の果てに、柔軟性、適応性や超低消費エネルギーを実現するナノテクノロジーを作り上げている。これら自然のテクノロジーに対する理解の解像度を高め、自在に制御することができれば、医療・工学へのスムーズな応用が期待できる。本稿では、生体内でナノアクチュエータとして機能するモーター蛋白質のミオシンをモデル系とした筆者らの最近の研究と今後の展開について紹介する。

2. ブラウン運動を止める仕組みとエネルギー変換

蛋白質はナノメートルのサイズであり、周囲の溶媒分子の衝突に起因するブラウン運動に絶えずさらされている。ミオシンのような1方向運動（筋収縮、小胞輸送など）を行う蛋白質にとっても、その運動素過程にブラウン運動が内在しているのが直視されている¹⁾。このようなブラウン型ナノマシンの作動原理については、内包するブラウン運動をどのような仕組みで制御しているかが本質的な問いかけではないだろうか。その仕組みについて、筆者らは、メカニカルな信号を基に制御する（前方でブラウン運動を止める）ストレインセンサー機構を提唱したので詳細は文献2を参照していただきたい。

一方で、蛋白質の機能発現には構造変化を伴うのが一般的であり、ミオシンでもレバーアームモデルと呼ばれ教科書には必ず紹介されている。また、実際に、力発生や1方向運動をサポートする向きへの構造変化も1分子レベルで直視されている¹⁾。つまり、ミオシンの1方向運動の素過程には、(1)レバーアームの構造変化、および(2)ブラウン運動を制御する過程の両方を含むことになる。(2)に関しては、特に、「Brownian

search-and-catch」と筆者らは名づけている。しかしながらこれまでの研究では、この2つの運動素過程がどの程度モーターのエネルギー変換に貢献するのかわかっていなかった。そこで、(1)、(2)の両方の過程が直視できるミオシンVに外力を加えて1分子解析を行った³⁾。

2つの運動素過程を高精度で可視化するためにはミオシンVのモーター部位の位置をマイクロ秒の時間分解能で検出する必要がある。我々は、ミオシンVのモーター部位に定量的に力を加えつつ、モーター部位の位置をモニターする方法として、DNAハンドルを介してポリスチレンビーズの光ピンセット操作を行う系を構築した³⁾。

光ピンセットで捕捉されたビーズでモーター部位の位置をモニターしつつ力を加えると、レバーアームの回転に起因する変位とBrownian search-and-catchが観察され、外力の強さに依存して、レバーアームの可逆的な逆回転も観察された(図1a)。レバーアームの外力依存的な2状態転移の解析から2状態間の構造安定性(自由エネルギー差)を見積もることができ、約3k_BTのバイアスで運動方向に構造変化が起こりやすいことがわかった(図1b)。ミオシンが行う最大仕事は10k_BT以上あるため、ミオシンのエネルギー変換にはレバーアームの回転を主な駆動源とする教科書的な見方⁴⁾を覆すこととなる。一方で、Brownian search-and-catchで行われる最大仕事も定量することが可能であり、最大で14k_BTであった。これは、catchで共役して起こる、モーター部位からのリン酸(入力エネルギーを供給するATPの加水分解産物)の解離で得られる化学エネルギー差(～13k_BT)にほぼ等しい。つまり、入出力のエネルギー収支も矛盾なく、本研究で得られた運動素過程の実測パラメータを基に行ったランジュバンシ

Mechanism of Brownian Nano Machine

Mitsuhiro IWAKI^{1,2,3}¹Quantitative Biology Center, RIKEN²Osaka University³Harvard Medical School※図1は、電子ジャーナル (<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys-char/ja/>) ではカラー版を掲載しています。

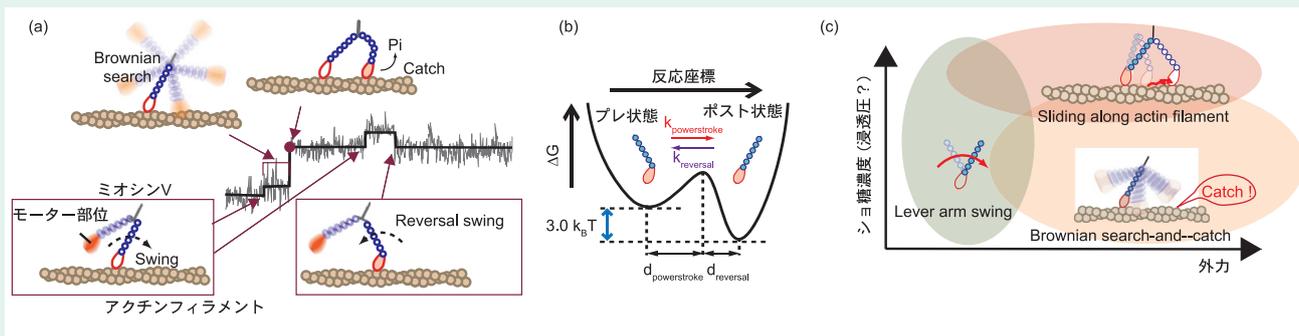


図 1 (a) モーター部位の変位。ローパスフィルタを通した後にステップ検出アルゴリズムによってフィットを行った。(b) レバーアームの構造安定性 (c) 環境パラメータ (外力とシヨ糖濃度) 依存的な機能発現モード。高負荷領域では Brownian search-and-catch の寄与が大きく、1 M シヨ糖を加えると、アクチンに沿った運動が全体の約 10% で観察された。

ミュレーションでも、ミオシン V のこれまでの 1 分子計測の結果をうまく説明することができた。

3. | 多様な環境で柔軟かつロバストな機能を実現する多重機構

以上の結果を踏まえると、2 種類の仕組みを上手く利用して生理的機能を果たしている可能性が見えてきた。細胞内では生体分子濃度や細胞骨格密度がダイナミックに変動しており、ミオシン V などの小胞輸送モーターは障害物や力場の変化に適応しつつ荷物を効率良く届ける必要がある。レバーアームの構造変化による駆動が主役になると、デジタル的で外力環境が変化しても一定であるため確実性と作動効率（速度）はあるが、障害物に弱い。一方で、Brownian search-and-catch はブラウン運動駆動なので外力などの環境パラメータに強く依存し、一気に前方の結合位置に到達しないので作動効率はあまり良くないが、障害物を避けるだけの柔軟性を持つ。そこで、両者を適切な配分でハイブリッドさせることによって、多様な環境で柔軟かつ外力にもある程度ロバストに対応できるように設計されているのではないだろうか。このような設計は、筋肉のような多体モーター系でも、分子間での協調性や柔軟性、エネルギー変換効率を最適化しているようにも思える。

加えて、3 種類目の仕組みとして、筆者らは近年、浸透圧調整剤としてシヨ糖を加えることで、ミオシン V の Brownian search-and-catch 中に、レールとなるアクチンフィラメントに沿ってモーター部位が 1 方向運動するケースを見出した。マイクロニードルを用いた 1 分子計測⁵⁾ やシミュレーション⁶⁾ でも観察されているもので、細胞内の浸透圧環境など生理的環境下でも観察されると生理的な意味づけが可能となるかもしれない。いずれにしても、ブラウン型ナノマシンの作動原理としては、このような環境応答性の多重機構が働

いているのではないだろうか (図 1c)。

4. | おわりに

ミオシン V の解析から提案した上記の仮説がどこまで普遍性を持つかわからないが、筆者は、DNA ナノテクノロジーと 1 分子計測技術を融合した形で、ブラウン型ナノマシンやこれらのナノマシンの結合系のデザインと解析を通じた検証を始めている。合成生物学的アプローチを通して生体システムの長所を学び制御することで、医療や工学に貢献できればと思う。

謝 辞

本研究は、大阪大学の柳田敏雄研究室で行い、一部は大学院生の藤田恵介氏と共同で行ったものです。共同研究者の皆様に感謝致します。本研究は主に新学術領域研究の支援を受けて行われました。

文 献

- 1) Shiroguchi, K., Kinosita K. Jr. (2007) Science **316**, 1208-1212.
- 2) 岩城光宏 (2010) 生物物理 **50**, 88-89.
- 3) Fujita, K. *et al.* (2012) Nat. Commun. **3**, 956.
- 4) Spudich, J. A. (2001) Nat. Rev. Mol. Cell Biol. **2**, 387-392.
- 5) Kitamura, K. *et al.* (1999) Nature **397**, 129-134.
- 6) Takano, M. *et al.* (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **107**, 7769-7774.



岩城光宏

岩城光宏 (いわき みつひろ)

理化学研究所上級研究員
大阪大学生命機能研究科招聘准教授
ハーバード大学客員研究員
大阪大学大学院博士課程修了、大阪大学大学院医学系研究科助教を経て、現職。
研究内容: 自己組織化生体システムのデザインと制御

連絡先: 〒 565-0874 大阪府吹田市古江台 6-2-3
E-mail: iwaki@fbs.osaka-u.ac.jp
URL: <http://www.qbic.riken.jp/cdo/iwaki-subg/index.html>