



**研究課題名** 一分子生理学を超えて：  
生体分子機械を力で優しく働かせる

早稲田大学・理工学術院・教授

きのした かずひこ  
木下 一彦

研究分野：生物学・生物科学・生物物理学

キーワード：1分子計測・操作、タンパク質・核酸の構造・動態・機能、ナノマシン

【研究の背景・目的】

たんぱく質ないしRNAでできた「分子機械」、たとえば体の中でのくるくる回りながらエネルギー源であるATPを合成しているATP合成酵素、あるいは神経を伝わる電気信号を作り出すイオンチャネル、などが働く仕掛けを知りたい。そのために最も有効な手段として、分子一個が働いているところをその場観察し、必要なら力を加えて応答を観るという「一分子生理学」を、標榜し実践してきた。しかし、観るだけだと仕掛けの想像は出来ても決め手に乏しく、また従来の一分子生理学における力の加え方は、分子機械を壊す・止める・邪魔する、といった負の作用が大部分であった。

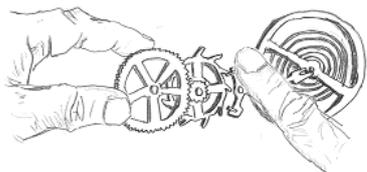


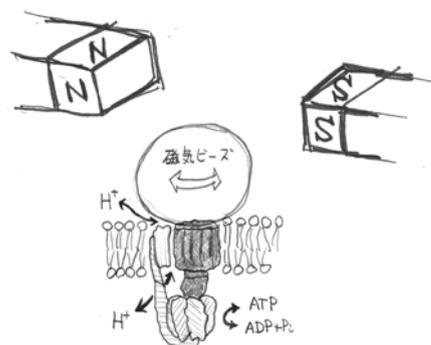
図1. 機械仕掛けの時計の心臓部を探る。

そこで、本研究では、外からかけた力によって分子機械を働かせてみるにより、仕掛けを理解する。たとえば、ヒトが機械時計が時を刻む仕組みを探るとしたら、ゼンマイの代わりに左手で力を加え、右手でテンプと呼ばれる心臓部をそっと動かしてみるだろう(図1)。そっと優しく力を加えるのがこつで、正しい場所に正しい方向に力を加えればずっと動き、間違えれば指先が教えてくれる。これを分子機械を相手に行うことにより、一気に仕掛けの核心に迫ろうというのが、本提案である。電位差やATPなどの、分子機械の本来の駆動力源を無くしてしまったり、あるいは分子機械の大事な部品を取り去ってしまったり、ヒトの加える力で代替できないかを問う。困難だが、うまくいけば誰もが納得できる答えが得られよう。

【研究の方法】

これまで我々が提唱してきた一分子生理学は、対象となるナノメートルサイズの分子機械に、マイクロメートルサイズの巨大な目印(プラスチックビーズなど)を付けてやり、その動きを光学顕微鏡下で直視するものであった。本研究では、巨大目印に光ピンセットや磁気ピンセットを通じて微少な力をかけてやり、その力で分子機械を働か

せてやる。たとえば図2のようにATP合成酵素の回転子に磁気ビーズ(実際は図より遙かに大きい)を付けてやり、磁石で回転させてやることにより、ATP



を合成させたり水素イオン(H<sup>+</sup>)をポンプしたりさせる。弱い力で回すことにより、分子機械の出す(抵抗する)力も分かる。

図2. 磁石で回して働かせる。

【期待される成果と意義】

一分子生理学の立ち上げを初めとして、非常に困難だが面白く、成功すれば意義深い課題に挑戦してきたのが、日本の生物物理学である。新たな高みとして、「力で動かしてやる一分子生理学」へのルートを開くことを目指す。

分子機械の部品間、さらに分子機械同士の作用の伝達に力がどう働くか、分子機械に共通する一般原理を提示したい。同時に、外力の補助により新しい機能を生み出すことも試みる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- S. Furuike *et al.* "Axle-less F<sub>1</sub>-ATPase rotates in the correct direction" *Science*, 319, 955-958 (2008).
- K. Adachi *et al.* "Coupling of rotation and catalysis in F<sub>1</sub>-ATPase revealed by single-molecule imaging and manipulation" *Cell*, 130 309-321 (2007).
- K. Shiroguchi & K. Kinosita, Jr. "Myosin V walks by lever action and Brownian motion" *Science*, 316 1208-1212 (2007).

【研究期間と研究経費】

平成21年度-25年度

474,900千円

ホームページ等

<http://www.k2.phys.waseda.ac.jp>