

生物系

タンパク質の構造ダイナミクスを高解像観察できる顕微鏡の開発に世界で初めて成功

金沢大学 理工研究域数物科学系 教授
安藤 敏夫



【研究の背景】

タンパク質が働いている様子を直に見ることができれば、タンパク質の働く仕組みをもっと詳しく、直截的に理解できるに違いありません。しかし、調べられるタンパク質の構造はこれまで静止構造だけでした。これまでタンパク質の振舞いを観察する有力な方法として、タンパク質に蛍光分子を付け、蛍光分子から発する光を頼りに観察する方法が用いられてきました。しかし、蛍光分子から得られる間接的な情報であり、タンパク質分子そのものの構造形態は全く見えません。つまり、構造と動的な振舞いを同時に見ることはできないのです。我々は、この限界を破る新しい顕微鏡、高速原子間力顕微鏡(高速AFM)を開発しました。

【研究の成果】

AFMは探針を試料表面あるいは試料表面と一定の間隔を保ってなぞり、試料表面を観察できる装置で、水中で基板に載ったタンパク質を1-3ナノメートルの空間分解能で観察できます(図1)。尖った針で試料に触って試料の高さを調べ、また、針と試料の接触力を一定に保つために、試料ステージの高さを調節します。この高さ計測と高さ調節を試料全体に亘って1点1点行うので、1画像を撮るのに分のオーダーの時間がかかります。従って、動いているタンパク質を観察できません。AFMは様々な要素デバイスで構成されていますが、我々は、それらを全て高速化しました。試料ステージを高速に動かすと望ましくない振動が起りますが、その振動を抑制する技術も開発しました。タンパク質は柔らかく脆い分子ですし、タンパク質間相互作用は更に脆いので、針で試料に優しく触る必要があります。しかし、優しく触ることと高速性を両立させることは極めて困難です。ずいぶん苦労しましたが、この難しい課題もクリアすることができました。その結果、40ミリ秒

／コマ程度のイメージング速度を実現しました(Prog. Surf. Sci. 2008, 83, 337-437)。

いくつかのタンパク質が機能しているところを映像として捉えることに成功し、高速AFMの有効性を実証しました。例えば細胞内でmRNA等を運ぶ貨物列車であるミオシンVが、アクチン線維と呼ばれるレールの上を歩く姿の撮影に成功し(図2)、歩く仕組みの詳細を解明しました(Nature 2010, 468, 72-76)。また、バクテリオロドプシンは、ATP合成に寄与する光駆動型プロトンポンプですが、光照射によって起こる動的な構造変化や構造変化によって起こる分子間相互作用が、プロトンポンプの働きを促すことも発見しました(Nat. Nanotechnol. 2010, 5, 208-212)。

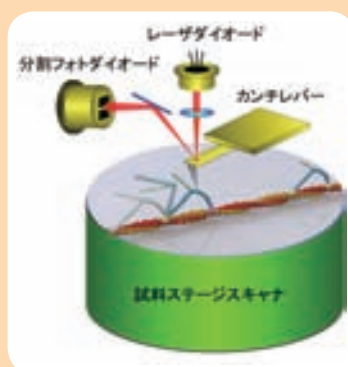
【今後の展望】

この革新的顕微鏡により、今後様々な生物試料の機能動態が観察され、働く仕組みの理解が加速されることでしょう。この装置を世界の研究者に使って頂くために、製品化する活動を現在進めています。また、現在の高速AFMでは観察できない現象も観察可能な次世代高速AFMの開発も進めています。例えば、蛍光観察と高速AFM観察を同時にできる顕微鏡、生きた細胞表面で起こる分子プロセスや細胞内で起こるオルガネラの振舞いを高解像で観察できる顕微鏡の開発です。その開発により、もっと広い生命現象に高速AFMが適用され、生命科学研究が加速されるものと期待されます。

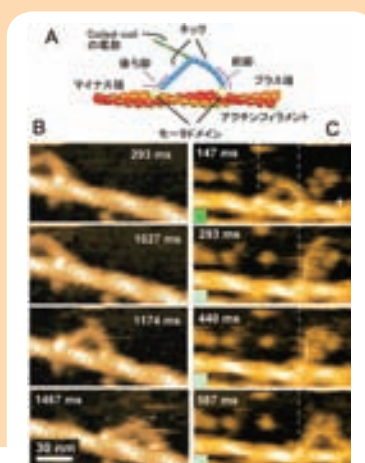
【関連する科研費】

平成15-19年度 基盤研究(S)「最高速AFMが解き明かす生物分子モーターのナノ構造ダイナミクス」

平成20-24年度 基盤研究(S)「生命現象の解明に資する革新的高速AFMの開発」



▲図1 AFM装置の模式図



◀図2 高速AFMが捉えた歩くミオシンV。(A)アクチンフィラメントに結合したミオシンVの模式図、(B)歩行を阻害する分子が基板にない場合、(C)歩行を穏やかに阻害する分子を基板に付けた場合。

(記事制作協力：科学コミュニケーター 水野 壮)