

Development of Ultimate Precision Bio-Nanomanipulator

極限精度バイオナノマニピュレータの 研究開発

プロジェクトリーダー 猪 飼 篤

東京工業大学 大学院生命理工学研究科
教授

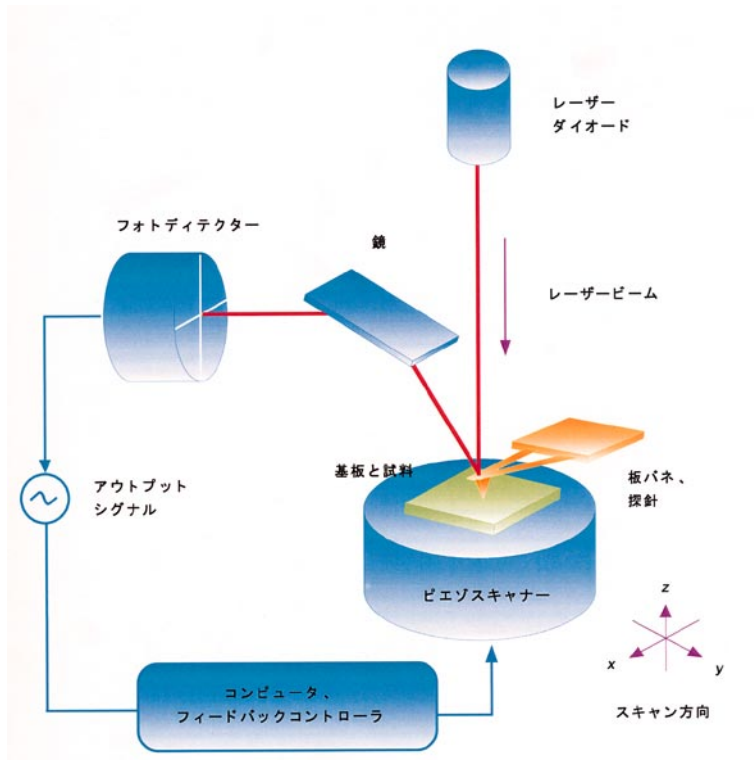
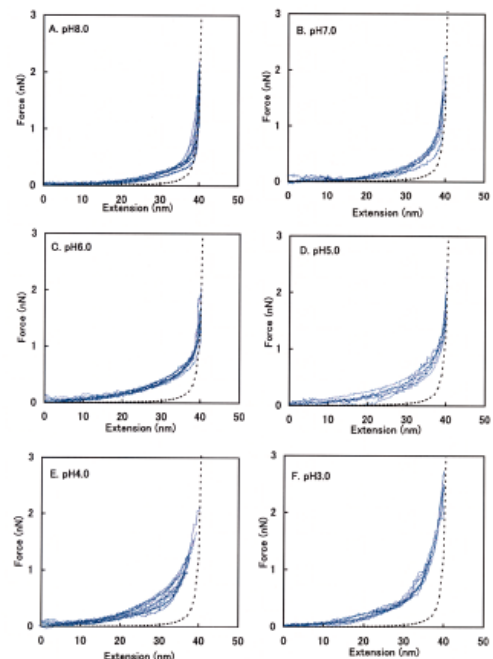


図1 原子間力顕微鏡の動作原理図：試料表面の凹凸を反映する探針の上下運動を板バネの背側からのレーザー光の反射角の変化としてとらえることにより試料表面の様子や力学特性をモニター上に表現する。

図2 原子間力顕微鏡により測定したらせん分子の力学特性：低いpHではらせん構造が固く、高いpHではらせん構造が壊れているため柔らかい。(未発表：発表準備中)

1. 研究の目的

命はたくさんの分子の働きで支えられています。遺伝子、酵素、筋肉、細胞、休むことのない分子の働きを顕微鏡で見たい、働いている分子にさわってみたい、分子の一つを捕まえて押したり引いたりしてみたい、と思ったら私たちが開発している「バイオナノマニピュレータ」がその道具となります。この機械は分子にさわするための細い針と、これを動かす操作部と、針の先端や分子のある位置を確認する蛍光顕微鏡からできています。分子にさわると針の先端はちょうど遺伝子や酵素の大きさの程度です。針は柔らかいバネについているので分子の上を行ったり来たりするごとにゴトンゴトンと上下に揺れ動きます。この動きを鋭敏にキャッチして分子の形や動きをしらべるというわけです。染色体からDNAを取ってきてその遺伝情報を調べたり、酵素分子の端と端を「ぐい！」と引っ張ってみて、「この酵素は柔らかすぎるからすこし固くしてやりましょう。」という研究が進みます。また細胞と細胞がくっつきあう力を測定して医学的な研究の基礎、たとえばがんの転移機構を調べる道具としても役立てたいと思って開発を進めています。



2. 研究の内容

研究の内容は、細い針のついた柔らかいバネをもつ「原子間力顕微鏡」という機械(図1)を基本骨格として、これにレーザー光によって励起する蛍光顕微鏡を取り付けます。針は上から試料分子に触り、レーザー光は下側から分子を照らします。分子にはレーザー光をあてると光を出して輝く蛍光分子がつけられているので、その位置を確認しながら分子イメージング用に使用する原子間力顕微鏡の針を近づけることができます。ここでただ分子をイメージングするだけでは面白くないので横方向から分子を押ししたり引いたりする分子操作の針をのばしてくるわけです。こうすると人工的に分子操作をしながらその形の変化や、その時の固さの変化などを調べることができるようになります。これが極限精度バイオナノマニピュレータです。この機械を利用すると分子の大きさのらせんバネの強さを測定することができます。図2はこのようなバネを引っ張る時に必要な力を縦軸に、分子バネが伸びた長さを横軸に取ったグラフです。pHが中性の時はバネはこわれていますが、酸性になるとバネはしっかりとしてくるのでpH7の時に比べるとpH3.5の時の方がバネが固い事がわかります。21世紀には分子を使って機械を組み立てるという考えが盛んになるでしょう。そのとき、バネ仕掛けの機械を作ろうと思ったらこの分子バネを思い出してください。

さて、細い針を使って他にどんなことができるでしょうか。まず細胞に穴をあけて中にホルモンのような機能をもつ分子を注入することができます。これは今でも「マイクロマニピュレータ」を使って行われています。私たちはその1000倍以上の精度で細胞や分子を操れる「ナノマニピュレータ」で細胞より小さい「細胞内小器官」に分子を送り込もうと計画しています。小器官? 正気ですか? と笑わないでください。細胞内小器官とは核、ミトコンドリア、クロロプラストというような細胞内の半独立的な部品です。これらにはそれぞれ独自の遺伝子があり、それぞれ独自の分裂を繰り返しています。ミトコンドリアとクロロプラストは実は大昔に細胞内に入り込んできた微生物だったのです。ナノマニピュレータを使ってこれらの小器官にDNAや酵素を注入して、かつては独立の生命体であったミトコンドリアやクロロプラストの生命力を復活させる事を考えています。

医療の場面ではどうでしょうか。細胞と細胞の接着性を詳しく調べることはナノマニピュレータの得意とするところです。細胞と細胞の接着性がだんだん増大してゆく時間過程を測定することにより、ガンの転移とか白血球の活性化の初期段階を精密に研究することができるようになります。細胞と細胞の接着力は多数の分子の間の結合ですから、時間がたつと非常に強くなり引っ張ってもはがれなくなりますが、接着性が出る初期の研究が大事です。どれだけの接着力がでてくると転移の場所がきまるのか、というような情報を得るように計画を練っています。細胞の接着性というような機能を外部から与える機能分子の数によりコントロールする事も計画しています。

こうして分子や小器官、細胞の機能を人工的に操作する極限精度バイオナノマニピュレータを製作することにより、一步、一步人工生命への道を進んでいます。多数の分子を集めて小さい袋に入れたら生命が発生するのか、という問題は21世紀に解決すべき生命科学と物理学の面白い接点だと思えます。

3. 研究の体制

期 間：1999年8月～2003年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名

 コアメンバー1名

 研究協力者：8名ほか

実施場所：東京工業大学生命理工学研究科猪飼研究室



図3 レーザー光を利用する蛍光顕微鏡：研究室で組み立てている段階である。

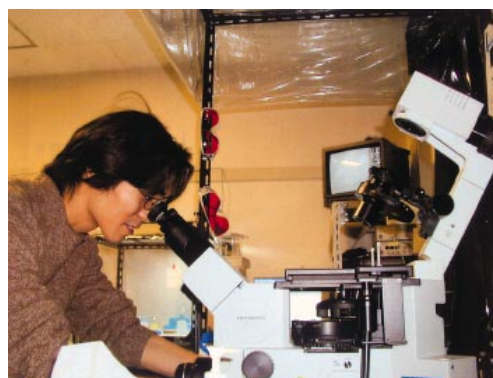


図4 レーザー光蛍光顕微鏡の調整に従事する。



図5 原子間力顕微鏡のモニター画面を見て動作条件を選定する。

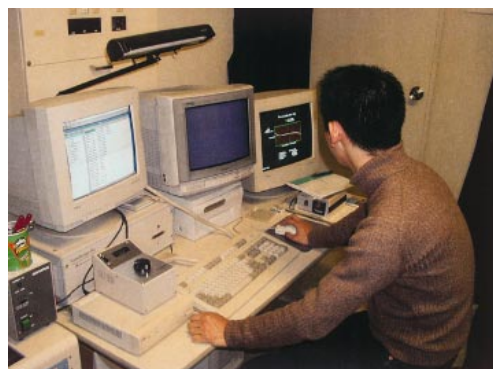


図6 原子間力顕微鏡を利用して高分子鎖の力学曲線を測定している。