

【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



研究課題名 高速 AFM が拓く新構造生物学

金沢大学・数物科学系・教授

あんどう としお
安藤 敏夫

研究分野：生物物理学

キーワード：タンパク質・核酸の構造・動態・機能、バイオイメージング

【研究の背景・目的】

タンパク質の機能はその構造と密接に関係している。それ故、タンパク質の詳細な構造が広く研究されてきたが、得られる構造は静的なスナップショットに限られる。一方、動作中のタンパク質分子のダイナミックな振舞いは一分子技術によって調べられてきたが、実体であるタンパク質分子そのものは観察に現れない。従って、構造とダイナミクスを同時に調べることは不可能であり、解像度に著しくギャップのあるかき集められたデータからタンパク質がどのように動作して機能するかを推測するしかない。それ故、機能中のタンパク質分子を高い空間時間分解能で直接可視化することは生物学にとって長い間“Holy Grail”（見果てぬ夢、或いは、困難だが探究すべき重要課題）であった。この長い間存在し続けてきた技術的課題を克服すべく安藤は 1993 年から高速 AFM を開発してきた。現在ではその顕微鏡は完成している。実際、安藤グループが最近発表した応用研究の成果は、高速 AFM がタンパク質の機能メカニズムについてユニーク且つ深い洞察を与えられる威力ある新しいアプローチであることをたて続けに実証している（図 1）。更には、生きたバクテリアの細胞表面上で動くタンパク質分子を動画映像としてその場観察することさえ可能であることが最近実証された。この技術革新をベースに本プロジェクトは、更に幅広い応用研究を展開するとともに次世代顕微鏡技術を開発することを目指す。

【研究の方法】

本プロジェクトは以下 3 点の研究を推進する。(a) 幅広い共同研究を通して以下のような多様なタンパク質について高速 AFM によるイメージング研究を行い、それらの機能メカニズムを明らかにする：例えば、モータタンパク質、AAA タンパク質、DNA 関連のタンパク質、天然変性タンパク質、膜輸送タンパク質。(b) バクテリアや、核、ミトコンドリアといった細胞内オルガネラの外表面のその場観察を行い、そこで起こる動的分子プロセスを明らかにする。例えば、核膜孔を通したタンパク質輸送における核膜孔の動的構造変化や、ミトコンドリア外膜におけるタンパク質輸送の分子プロセスを可視化する。(c) 生きた真核細胞の表面構造を可視化するために、非接触型の高速走査型プローブ顕微鏡（高速 SPM）を溶液振動やイオン電流を利用して開発する。また、生きた細胞の内部をも高い空間時間分解能で観察することを可能にすべく、新しい顕微鏡の要素技術の

開発にも挑戦する。

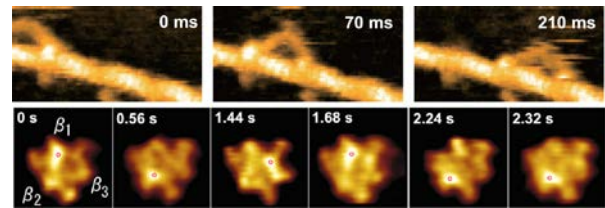


図 1 高速 AFM が捉えた動作中のタンパク質分子の像。上段：歩くミオシン V、下段：回転軸のない F₁-ATPase で起こる構造変化の回転伝搬。

【期待される成果と意義】

動作中のタンパク質分子の動態イメージングが多様なタンパク質系について可能であり、その可視化により機能メカニズムが従来手法よりも明快に解明可能であることが実証されるであろう。それは、現状の構造生物学を革新し、「動的構造生物学」とも呼ぶべき新しい分野を拓くものと期待される。また、完成させた高速 AFM の性能・機能を超越する新しい高速 SPM 技術とともに、細胞や細胞内オルガネラ表面で起こる動的現象のその場観察は細胞生物学にも大きなインパクトをもたらすものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- N. Kodera et al., “Video imaging of walking myosin V by high-speed atomic force microscopy”, *Nature* **468**, 72-76 (2010).
- T. Uchihashi et al., “High-speed atomic force microscopy reveals rotary catalysis of rotorless F₁-ATPase”, *Science* **333**, 755-758 (2011).

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度－28 年度
165,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.s.kanazawa-u.ac.jp/phys/biophys/index.htm>
tando@staff.kanazawa-u.ac.jp