

## 1 分子ナノサイエンス：ゆらぎと生命機能の柔軟さ

柳田 敏雄

大阪大学大学院生命機能研究科・医学研究科

## 序論

ヒトの脳や筋肉のようにヒトにやさしい機械をつくることは、21世紀の科学技術の大きな課題です。これまで、生物と言えば医学部や理学部の生物学科などで行う学問でしたが、最近は工学部や理学部の物理系学科、企業にいたるまで広い分野で研究されるようになっていきます。去年はアトムが誕生した年で話題になりましたが、ヒトのように思考し動くアトム型ロボットの開発に広い分野の研究者、そして企業もおおきな関心をもっているのです。手塚治虫の時代には、コンピュータや運動機械技術が進めばアトムに近いものをつくるのが可能だろうと考えられてきました。しかし、それから40年科学技術は予想以上の大きな進展を遂げてきましたがアトムはできていません。現在世界最大のコンピュータシミュレータ、地球シミュレータは100万ワットの規模ですが、汎用とはいえ、10万分の1ワットで働くショウジョウバエの働きのほんの一部もシミュレーションすることはできていません。生物と人工機械は基本的に異なる原理が働いているらしいのです。今の技術をそのまま進めてもアトムはできそうにありません。そこで、我々は1分子を見て操作する最先端技術を開発し、人工機械と生物は何がどのように異なっているのかを調べてきました。

生体とコンピュータの違い：生体分子はのろまで間違いだらけ、しかし。。。

ご存じのように、タンパク質はDNAの情報に従ってつくられます。そして、それらは集合して運動、細胞の情報処理・伝達、DNAの情報の読みとりなどの働きを担う分子機械を構成します。これら生物分子機械の大きさはナノメートルサイズなので、最近それらを扱う物理工学的研究はバイオナノテクノロジーと呼ばれます。この生物分子機械は、人工機械とはその働きの様子が根本的に異なっています。ここでは人工機械の代表格であるコンピュータを例にとり、人工機械と生物機械の違いについて考えてみましょう。

コンピュータは、お気づきかどうかわかりませんが、莫大なエネルギーをつぎ込んで非常に正確に非常に高速に働かせています。コンピュータの素子であるトランジスタの動作時間ナノ秒( $10^{-9}$ 秒)で動作します。それに対し、生物分子機械の場合はミリ秒( $10^{-3}$ 秒)です。すなわち、100万分の1のスピードでしか動いていません。正確さに関しては、もっと悪くて、トランジスタは十の何十乗に1回も間違えませんが、生物分子機械は、1万回に1回程

度も間違えます。コンピュータの素子としては、正確に高速に働くというのは生命線であり  
ます。それに対して脳や筋肉をつくっている分子機械は、後で述べますが非常に小さなエネ  
ルギーを使い、あいまいにゆっくりと動きます。とても高級な機械をつくる素子とは思えな  
いような代物なのです。しかし、これらが集まると、融通性や柔軟性に関しては人工機械  
ではとてもまねできないような脳や筋肉ができるのです。ミステリーです。このミステリー  
を明らかにするのが私たちの研究の目的です。

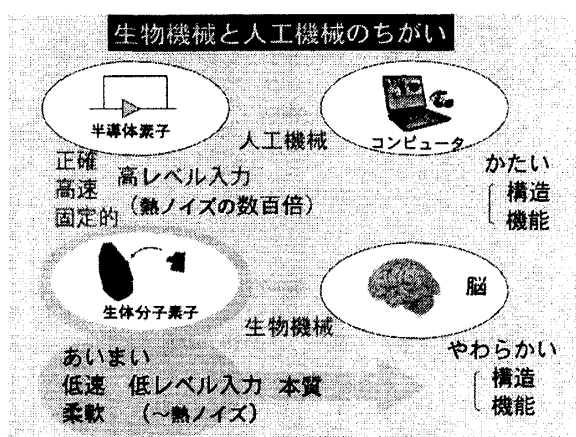


図1 生物と人工機械のちがい

生物をつくっている分子機械は、熱ノイズ程度の小さなエネルギーで大きな発熱もな  
く非常に高い効率で働くことができる。人工機械が、大きなエネルギーを使って働く  
のと対照的である。

### 分子1個を見る。

このミステリーを解き明かすために、我々は1分子ナノ計測技術を開発してきました。1  
分子ナノ計測技術とは、1分子をイメージングするとか、化学反応を1分子で見るとか、1  
分子を捕捉するとか、1分子をナノメートルの精度で操作するという技術です。

まず、1分子イメージングの説明をします。タンパク質など生体分子を見るのですが、水  
溶液中で“生きた”状態で見るとは光学顕微鏡を使う以外方法がありません。しかし、光学  
顕微鏡の分解能は波長(500nm)程度なので、せいぜい数十ナノメートルしかない生体分子  
を直接見ることはできません。そこで蛍光色素をつけてそれらを光らせて見ることにいたし  
た。1分子を水の中で見るキーポイントはバックグラウンドを落として、如何に真っ暗闇を  
つくるかです。私たちはエバネッセント波と呼ばれる特殊な光を使いました。これは光をガ  
ラスと水溶液との界面で全反射したときに水溶液中にしみ出す光です。それは、通常の光と  
は異なる性質を持っていて回折限界の制限を受けませんので、波長の何分の1という狭い場  
所に光をあてるのが出来ます。それ故、蛍光色素とその近傍のみを照らすことによって、

水からのラマン散乱、ゴミなどによる散乱、背蛍光を大きくカットできます。この局所励起によって、普通の蛍光顕微鏡の2000分の1くらいまでバックグラウンドノイズを落とすことができました。そして、1995年船津さんと原田さんらがはじめて蛍光色素1個を見ることに成功しました。

まず、この1分子イメージング法を使ってキネシンという分子の動きを見ました。キネシンは神経細胞の中で軸索にあるレールタンパク微小管に沿っていろいろなものを運んでいる分子モーターです。神経細胞のネットワークや情報伝達に関わっているモーター分子なので、世界中で活発に研究されています。タンパク質1個が仕事をしている現場をはじめての映像としてとらえました。同様に輸送を担うタイプのミオシンの運動も観察できました。キネシンやミオシンの運動は、ATPの加水分解エネルギーを利用しています。加水分解エネルギーをどのように使ってタンパク質が仕事をしているかを知りたいので、次は加水分解反応を直接見ることにしました。そのために、まず蛍光色素をつけたATPを合成しました。合成した蛍光ATPアナログは普通のATPとほぼ同じように働くことを確認しました。そして、バネッセント波を使い、蛍光ATPがミオシンに結合している時だけ、その蛍光像がスポットとしてカメラに映るように工夫しました。こうすることで、光の点滅を見ることにより、1個の酵素が1個のATPを分解するサイクルを直接追跡できるようになりました。

#### 分子1個を捕まえて操作する。

次は1分子操作の説明をします。分子をつかまえるには、レーザーやプローブを使います。アインシュタインが示しましたように、光は波の性質だけでなく粒子の性質も持っているのです。非常に小さいのですが物に力を及ぼすことができます。この性質をうまく利用し、光強度の強いレーザーを使えば1ミクロン程度のビーズを簡単につかまえることができます。分子をビーズにつけておけば、間接的ですがレーザーで分子をとらえ操作できます。また、先端がタンパク質の大きさ程度に尖らせたプローブを使って、タンパク質をとらえ操作することもできます。光計測技術を使えば、ビーズやプローブの動きをナノメートルの精度で計測できるので、ナノメートルの精度で、分子を動かしたり、その動きを捉えたりできます。また、光ピンセットやプローブはバネの働きもしますので、力もピコニュートン（ピコニュートンは100億分の1グラム重）の精度で計測できます。

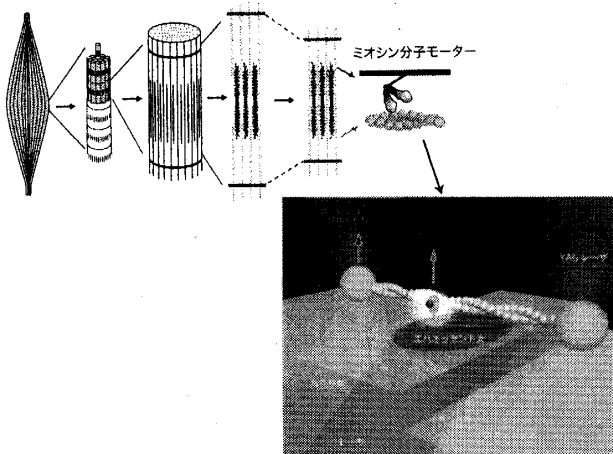


図2 1分子イメージングと光ピンセットナノ操作を使ったミオシン分子モーターの計測  
ミオシン1分子の運動とATP分解反応を実時間で同時計測している。

ミオシン1分子の動きとATP分解サイクルを同時にみる：分子機械の代表である分子モーターのしくみを極める。

1分子イメージングと1分子ナノ操作を使って、筋肉のミオシン1分子の力学反応と化学反応を同時に測定しました。その理由は、ミオシン（分子モーター）は分子機械の重要な働きである、酵素作用、エネルギー変換、分子識別、自己集合性を集約的に持っているからです。すなわち、ミオシンを極めれば、分子機械の仕組みが理解できるのではという期待からです。筋肉から抽出精製したミオシン分子1個をガラス表面に固定し、とらえたアクチンフィラメント1本をそれに相互作用させ、変位とATP分解サイクルを同時に測定しました。その結果、ミオシンはアクチン分子上を5.5nmのステップで飛び跳ねるように進んでいました。そのステップは、常に前進するのではなく時には、前に行ったり後ろに行ったりとふらふらしていました。さらに、個々のステップはATP分解サイクルと直接カップルしていないのです！すなわち、ステップはATPのエネルギーを直接使って引き起こされているわけではないのです。

生物分子モーターは熱ゆらぎ（ノイズ）で動いている？

上の結果は、重大な結論を導きます。ミオシンは小さいので、熱ゆらぎ（ノイズ、ブラウン運動）で前後にふらふら動きます。ミオシンはそれをうまく利用して動いていたのです。我々が作る機械においては、熱ノイズは邪魔でしかありません。それを排除するために大きなエネルギーをつぎ込んでいます。しかし、ミオシンは、ランダムに動く熱ゆらぎから小さなエネルギーを使って、一方向の運動を取り出して運動していたのです。熱ノイズもうまくすれば利用できたのです。しかも、そうすることによって、大きなエネルギーをつぎ込まな

くても効率よく機械を働かせることができるのです。実にうまいしくみです。

細胞も情報処理に熱ゆらぎ（ノイズ）をうまく利用している。

神経細胞がネットワークをつくったり細胞が器官をつくったりするとき、細胞をガイドする機構の一つに化学物質の濃度勾配や電位勾配に従って移動する走化性や走電性があります。この時、細胞はノイズの数分の1という非常に小さな勾配（シグナル）を検出することができます。大きなノイズをどのように処理しているのでしょうか？ モデル細胞である粘菌を使って、化学物質の濃度勾配を与えたとき、それがレセプターに結合し、レセプターから細胞内のGタンパク質などシグナル蛋白へ信号が伝わる様子を1分子レベルでイメージングしました。そして、この場合もノイズを有効に使うことでシグナルを増幅しているらしいことがわかりました。さらに、ノイズを外から加えると走電性の効率が大きく上昇することがわかりました。細胞の情報処理にも、ノイズは有効に使われていたのです。

ヒト脳の柔軟な認知の過程にも分子に共通するゆらぎが有効に働いている。

生体のしくみを知るため、我々は1分子レベルから分析的に調べてみました。しかし、生体は複雑なシステムであり、このようなボトムアップ的なアプローチだけでは答えを得るのは難しいでしょう。トップダウン的なアプローチも必要です。そこで、我々は1分子から一気に跳んで、ヒトの脳の視覚認知の研究も始めました。我々は、崩し文字を読むことができるし、知人がめがねをかけたり少し変わった格好をしていたりしていても、すぐに誰であるかを知ることができます。何でもないことのように思われるかも知れませんが、これは、脳が高度なパターン認識能力を持っているからできることで、コンピュータにはとても難しいことなのです。この問題にアプローチするために、多義図形や隠し絵の認知のキネティックスを心理物理と fNMR や MEG を使った脳機能イメージングの方法で調べました。そして、これらの認知の過程に分子のゆらぎに共通するゆらぎがあり、このゆらぎを使って、コンピュータには真似できない生物特有の柔軟な認知を行っていることがわかりました。



図3 ヒト脳による多義図形の柔軟な認知 (村田ら)

ゆらぎやあいまいさが省エネで柔軟な生物の働きを可能にしている。

生物は何もしなくても存在する熱ゆらぎ（ノイズ）をうまく利用することで、小さなエネルギーで効率よく働くことができる巧いしくみを持っていること示しました。しかし、ゆらぎを使うと、その働きは不正確であいまいになってしまいます。これも、ノイズ同様に人工機械では負の要因です。しかし、生物はこの“あいまいさ”も巧く使って、生物特有の自律性や柔軟性を発揮するしくみを持っているらしいことが分かりました。これは、個人でみると杓子定規な人が一見信頼性があるように見えますが、集団になると、むしろ少しいい加減な人のほうがうまくいくのと似ています。これまで、コンピュータに代表される人工機械では、速さや正確さを追求してきました。しかし、我々が何げなく行っている、想像や類推、筋肉の運動などを人工的に実現するのは絶望的です。生体の素子（分子機械）は、のろまで間違いだらけで、どうにもならない代物と思っていましたが、実は、そこに生物らしさの本質があったのです。これからは、発想を逆転して、ノイズやゆらぎを正の要因として研究することで新しい道が拓けると考えられます。

(詳しくはホームページ: <http://www.phys1.med.osaka-u.ac.jp>)