

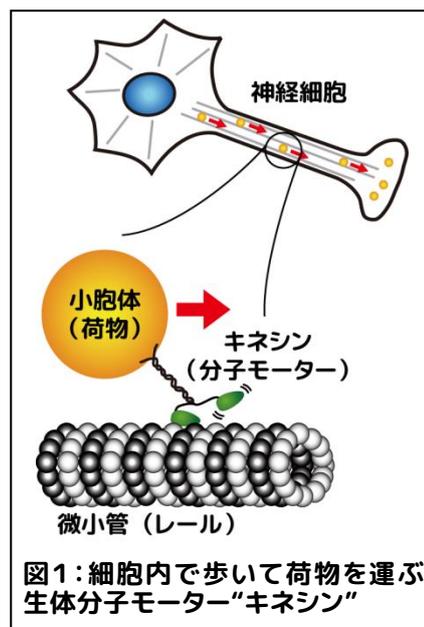
Press Release

平成30年11月27日

歩行型生体分子モーターのエネルギー入出力を解明

【発表のポイント】

- 新たに開発した高速フィードバック制御を組み込んだ光ピンセット装置を使って、歩行型の生体分子モーター「キネシン」で初めて、1分子レベルのエネルギーの入出力を実験的に明らかにしました。
- 数理モデルと理論計算を通じて、キネシンに入力された化学エネルギーの大半が、荷物を運ぶエネルギーとしては使われずに、分子の内部から熱として散逸していくことがわかりました。
- 生体分子から学ぶエネルギー変換の仕組みの理解は、効率の良い人工分子モーターの設計にも役立つ可能性があります。



【概要】

山口大学大学院医学系研究科の有賀隆行准教授（特命）は、青山学院大学理工学部物理・数理学科の富重道雄教授、九州大学大学院理学研究院物理学部門の水野大介准教授と共同で、歩行型生体分子モーターであるキネシンのエネルギー入出力を、実験・理論の両面から初めて明らかにしました。

タイトル: Nonequilibrium energetics of molecular motor kinesin.

著者: 有賀隆行*（山口大学）、富重道雄（青山学院大学）、水野大介（九州大学）
（*責任著者）

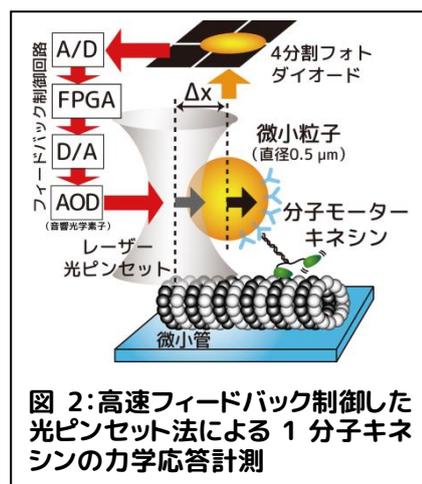
掲載誌: Physical Review Letters (2018/11/21 公開)

DOI: 10.1103/PhysRevLett.121.218101

Link: <https://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.121.218101>

細胞内では多数の生体分子モーターが細胞内のあちらからこちらへと荷物を運んでいます。その一つ、「キネシン」は細胞内の微小管と呼ばれるレールの上を、文字通り歩きながら荷物を運んでいます（図1）。そのために使われる燃料は、生体内のエネルギー通貨と呼ばれる「ATP（※1）」です。キネシンはATPが持つ化学エネルギーを、荷物を運ぶ運動へと変換するため、一つのエネルギー変換装置であるとも言えます。キネシンを始めとする歩行型生体分子モーターの詳細な運動のしくみは、近年発達してきた1分子計測技術が明らかにしつつあります。ところが、それらの分子に対するエネルギーの入出力を定量的に評価した研究はありませんでした。

エネルギー変換の理解は大切です。例えば、自動車のエンジンでも、その燃費の良さを定量することによって、限りあるエネルギーを無駄なく使うための改良が行われています。同様の計測をキネシンのような小さい（ナノメートルサイズの）モーターで行おうとすると、「熱ゆらぎ（※2）」の効果が現れてしまい、これまでうまく定量ができませんでした。今回私たちは、光ピンセット法（2018年度ノーベル物理学賞受賞）の技術をベースに、高速フィードバック制御を導入することで、キネシンのエネルギー入出力を計測する装置を開発し、1分子の歩行型分子モーターであるキネシンの「散逸（※3）」を実験的に定量することに初めて成功しました（図2）。



さらに我々はキネシンの数理モデルを構築し、今回の実験結果を計算機シミュレーションと理論計算で評価した結果、キネシンは入力となる化学エネルギーの約 80%ものエネルギーを、荷物を運ぶ運動ではなく、分子の内部から散逸していることを明らかにしました。

この結果は一見すると効率の悪いモーターのようにもみえます。しかし、実際にキネシンが働く細胞内は、今回測定した顕微鏡の上とは異なるため、まだまだ人間の知らないエネルギー変換の仕組みがあるのかもしれません。それを明らかにすることが今後の課題です。そして、生体の分子モーターから学び得るそれらの知識が、人工の分子モーター設計にも役に立つと期待できます。

本研究成果は米国時間の平成 30 年 11 月 21 日に、米国科学誌「Physical Review Letters」に掲載されました。

【詳細な説明】

【背景】細胞内では、様々なタンパク質でできた生体分子が働いています。そのうちのひとつ、キネシンは、小胞体と呼ばれるかごに包まれた“荷物”を、細胞の中心部から端の方へと運ぶ、生体分子モーターとして働いています。細胞内には微小管と呼ばれるレールが張り巡らされていて、キネシンはその上を文字通り 2 本の足を交互に繰り出しながら、歩行するように運動しています（図 1）。その 1 歩はたったの 8 nm しかなく、およそ毎秒 1 μm（時速 3.6 mm）の速さで動いています。このような、分子モーターの働く仕組みは 1 分子を直接計測する技術、特に 2018 年度のノーベル賞を受賞した「光ピンセット」という技術を使い、光学顕微鏡で観察することで明らかにされてきました。

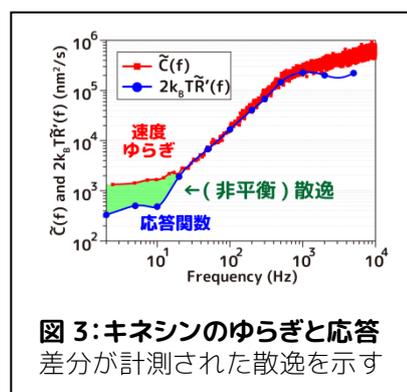
【問題点と課題】一方で、分子モーターが運動するには“燃料”となるエネルギーが必要です。キネシンは、細胞内でエネルギーの通貨として使われる「ATP（※1）」を加水分解するときの化学エネルギーを利用して、運動しています。すなわち、自動車のエンジンと同じく、燃料を消費して、運動へと変換するエネルギー変換装置であるとみなすことができます。エネルギーを変換するからには、その効率の理解が必要不可欠です。特に生体分子でできたモーターは、何億年もかけて進化してきた結果として、とても無駄のない、効率のよい仕組みを使っているとこれまで考えられてきました。

しかし、1分子のようなとても小さい世界（ナノメートルの世界）では、大きなエンジンと違い、「熱ゆらぎ（※2）」の効果も無視できません。乱雑にぶつかる水分子の影響で、小さい物体はそれだけであっちへこっちへと動き回ってしまいます（ブラウン運動）。しかも、1個のATPが加水分解される化学変換も、確率的にしか起こりません。このような小さい世界で、しかも常にエネルギーが消費されつづける「非平衡（※3）」な環境では、これまでエネルギーを議論するのに使われてきた「熱力学」や「平衡統計力学」という物理の理論が、そのままでは使えないという問題点がありました。また、実際のキネシンの生理的役割は、細胞内部というどろどろとした液体の中をかき分けながら荷物を運ぶ事にあるため、そこで利用されたエネルギーは最終的には全て（摩擦）熱として「散逸（※4）」してしまいます。そのため、キネシンのエネルギー入出力を理解するためには、キネシンが生み出す“散逸”を計測する必要がありました。

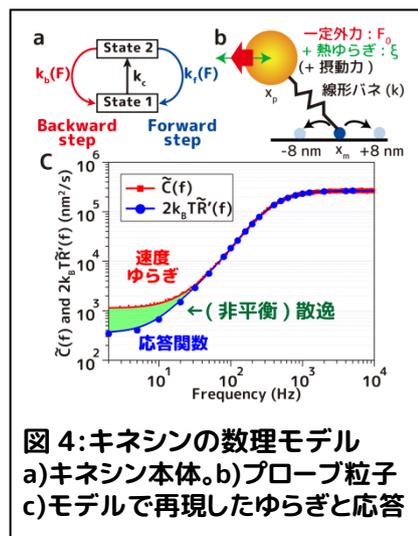
【解決策】近年、“散逸”を直接計測する、非平衡環境で成り立つ理論式が、原田・佐々らによって提唱されました。その新しい理論式を使うと、キネシンの“速度ゆらぎ”と“応答関数”を実験的に求めることで、キネシンからの“散逸”を計測することができます。“速度ゆらぎ”は、キネシンの運動が一定の速度からどれだけふらついているかの度合いで、運動を解析するだけで求まります。一方、“応答関数”とはちょっとした力で外から押して（引いて）あげたときに、それに応じてキネシンの速度もちょっとだけ変化する度合いを表します。その計測を行うには、キネシンに微小な力を加える装置が必要となります。そこで私たちは、光ピンセット法を利用した新しい1分子力学応答計測顕微鏡装置を構築しました。

【装置開発】光ピンセットとは、レーザー光により1 μm 程度の小さいプラスチック粒子に力を加える仕組みです。光は運動量を持っているので屈折させるとその反作用で力を与えることができ、レーザー光をうまく集光させると、その焦点で物体を掴む（トラップする）ことができます。この発見により Ashkin 博士は2018年のノーベル物理学賞を受賞しました。この光ピンセットを利用して、キネシンに“荷物”として取り付けた微小粒子を押してあげれば、応答が計測できそうです。しかし、この光ピンセットには、焦点位置から物体までの距離に比例して、加える力が変化してしまうという特性がありました。このままでは、自由気ままに歩いてしまうキネシンに、一定の力を加えることができません。そこで私達は、キネシンの動きをフォトダイオードで高速に取り込んで、その位置の変化に応じて光ピンセットの焦点位置をフィードバック制御させることでその問題を解決しました（図2）。このフィードバックの回路に、プログラム可能な論理回路（FPGA）を利用することで、高速度で、任意の力をキネシンに加えることを可能にしました。

【実験結果】この新しい装置を利用して、運動するキネシンの応答関数と速度ゆらぎを計測しました（図3）。この2つ結果の差分の面積が、キネシンが生み出す“（非平衡）散逸”に相当します。驚くべきことに、この方法で観測された“散逸”はとても小さく、キネシンに入力された化学エネルギーに対して、キネシンの運動が生み出す“散逸”と“仕事”は、20%ほどでしかありませんでした。つまり、その他の80%ものエネルギーが、見えない形でどこかに消えてしまっていることがわかりました。



【数理モデルと理論解析】そこで私達は、この“見えない”エネルギーが一体どこに消えてしまったのかを探るため、キネシンの数理モデルを構築して、理論解析を行いました。新しく構築した数理モデルは、計算機シミュレーションにより実験結果をほぼ再現し、やはり計測される“散逸”が少ないことがわかりました(図4)。しかし、実験で計測している“散逸”は、実は分子モーターそのものではなくて、光ピンセットで力を加えている“荷物”を通じて出た散逸にほかなりません。そこで、この数理モデルを詳細に理論解析することで、“荷物”となる微小粒子とキネシン分子との間のエネルギーの流れも明らかにしました。その結果、キネシンは入力されたエネルギーの約80%もの割合を、分子の内部から散逸しているということが、新たにわかりました。



【今後の展開】この結果は、一見するとキネシンが効率の悪いモーターのようにも見えます。しかし、実際にキネシンが働くのは顕微鏡の上ではなく、細胞の内部です。細胞の内部には、まだまだ人類の知らない未知のエネルギー変換の仕組みが隠されているかもしれません。それを明らかにすることが今後の研究課題です。

【社会的意義】

本研究により、レール上を歩行するタイプの分子モーターで初めて、エネルギーの入出力の解析を行うことができました。小さな生体分子から学ぶエネルギー変換の仕組みは、近年活発に開発されている人工分子モーターの構築や設計(2016年度ノーベル化学賞受賞)と、そのドラッグデリバリーシステムへの医療応用などにも役立つことでしよう。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科学研究費補助金 JP25870173, JP15K05248, JP18K03564, JP15H01494, JP15H03710, JP25127712, JP25103011 の助成を受けたものです。

【用語解説】

※1 「ATP の加水分解」

ご飯を食べたり呼吸をしたりして得られたエネルギーは、生体内で ATP (アデノシン三リン酸) という小分子の形に変換されます。この ATP は、様々なタンパク質で作られた生体分子(酵素)の働きによって ADP とリン酸とに加水分解されるのですが、そのときに ATP 内に蓄えられていた化学エネルギーを放出します。その化学エネルギーを分子モーターは利用して、運動エネルギーへと変換します。ATP は、あたかもお金のようエネルギーを流通させるので、体内のエネルギー通貨と呼ばれています。

※2 「熱ゆらぎ」「ブラウン運動」

水の中は、ミクロに見ると多数の水分子が乱雑に飛び回っています。マイクロメートル(10^{-6} m)からナノメートル(10^{-9} m)サイズの小さい粒子や分子は、これらの水分子の衝突によって、常に揺り動かされています。この微小で乱雑な動きは、「熱ゆらぎ」ある

いは「ブラウン運動」と呼ばれています。細胞の中は水分子で満たされているため、そこに含まれるナノメートルサイズの生体分子は、常に「熱ゆらぎ」によって揺り動かされています。

※3 「非平衡」

温度の異なる物質をくっつけてしばらく置いておくと、温度は一定となりそれ以上変化しなくなります。このように、外からのエネルギーの注入や流出が無いときには、時間の経過によって変化しない状態＝熱平衡状態へと陥ります。一方で、外部からのエネルギーの注入や、外部へのエネルギーの流出が起きている状態を、「非平衡状態」と呼びます。従来の熱力学や平衡統計力学では、エネルギーのやりとりのない平衡状態でしかエネルギーを議論できませんでしたが、最近是非平衡状態でも成り立つ理論が提唱されつつあり、本研究を含めてその応用が進んでいます。

※4 「散逸」

真空中で運動している物質は、常に同じ速度で動き続けることができます（慣性の法則）。また、重力に逆らってものを持ち上げる「仕事」を行うと、その位置を戻すときに、再度その位置エネルギーを取り出すことができます。しかし、空中や水中でボールを投げた時のように、空気抵抗や水との摩擦によって運動エネルギーが失われると、エネルギーは熱として外部環境に逃げってしまうため、取り戻すことができません。このような一方向的なエネルギーの流出を「散逸」と呼びます。

- 詳細は下記までお問い合わせください。

山口大学大学院医学系研究科医学専攻 システムズ再生・病態医化学講座
准教授(特命) 有賀隆行(ありがたかゆき)

E-mail: ariga@yamaguchi-u.ac.jp