

1. 研究課題名：タンパク質機能の1分子デザインとシステム構築

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：石渡 信一（早稲田大学・理工学術院・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

天然にデザインされたタンパク質の機能は、3次元的なアミノ酸配置として組み込まれており、そこに働く分子間力と熱揺らぎ（環境）の織りなすダイナミクスによって実現している。機能性タンパク質分子機械の仕掛け（機能発現のための設計原理である分子デザイン）を、1分子と分子集合体のレベルで明らかにしたい。我々は1分子イメージング・機能解析・操作のための独自の顕微技術を手にしており、タンパク質の機能発現に伴う nm の動き（構造変化、Brown 運動）とサブ pN の力（エネルギー）を時々刻々1分子レベルで記録・解析することができる。そこで、タンパク質機能が、物理的・化学的環境という制約の中で、どのようにデザインされているかを、タンパク質の“動きと力”を指標に時空間的に記録し解析する。この目的のために力学酵素（ミオシン、キネシン分子モーター）、細胞骨格（アクチンフィラメント、微小管）、筋収縮系やシャペロニンなどを取り上げる。動き（結合・解離）を1分子イメージングし、力を計測して機能素過程を解明する一方、力を加えて機能（酵素作用）を変調・制御する。さらに、生体ナノマシンを集積し、高次の生体機能を発現させる。天然の生体システムの構成要素を交換し、生物固有の構造を選択的に解体・再構築することによって、生体構造の形成メカニズムと生体機能の分子メカニズムを明らかにし、それらを自在に制御するための手法を追究する。

(2) 研究成果の概要

生体分子モーター系を中心に、1分子から（超）分子集合体に至る階層構造形成と機能発現のメカニズムを、新しい実験系や実験手法を開発しつつ研究した成果をまとめる。

1) キネシン・微小管、ミオシン V、VI・アクチン間の1分子結合力測定を通じて、運動機能に最適化されるようにヌクレオチド結合能が負荷の方向によって変調されることを発見（Nature Struct. Biol.）。2) ミオシン V の 36nm ステップが 12nm と 24nm のサブステップからなり、それぞれに ATP 加水分解過程が対応していることを解明（Nature Struct. Mol. Biol.）。3) 1本のアクチン線維上での重合・脱重合ダイナミクスを解明（Nature Cell Biol.）するとともに、理論的に予測されていたアクチン Linear ポリマーの存在を初めて実験的に示唆（Biophys. J.）。4) チューブリン変異体を作成し、キネシンとの強結合部位を特定（EMBO J.）。5) 1本の蛍光ラベルアクチン線維に負荷を加えると蛍光強度が変化することを見だし、“バイオナノゲージ”開発のための基礎データを得た（論文準備中）。6) 筋収縮系と1分子系をつなぐ新しい実験系（Bio-nanomuscle）を構築（Biophys. J.）。7) 筋収縮系の自励振動（SPOC）現象の分子メカニズム（Biophys. J.）と心拍に関与する生理機能について新知見（BBRC など）。8) 1細胞中の Ca²⁺放出に伴う 1℃の温度上昇を、マイクロ温度計を用いて検出（Biophys. J.）。9) シャペロニン1分子中での変性タンパク質の結合・巻き戻り過程を捉えた（Mol. Cell）。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

タンパク質の1分子観察システムによりアクチン重合と筋収縮の挙動を解析し、実験と理論の両方から筋肉収縮機構の解明に大きな発展を与え当初の目的を果たせた。1分子の動態の観察のみならず高次構造との関係解明や、細胞骨格形成などの多岐に渡る分野に成果を著し、研究課題名の内容に迫る質の高い成果を多数報告したが、それぞれをさらに深化し、タンパク質の役割を体系的に分類出来れば、さらに新しい機能の発見が得られると期待された。また、独創的な技術で解析した研究結果は、生物物理学分野で国際的に非常に高い業績を多数著せたばかりだけでなく、細胞生物学や運動生理学にも波及効果の大きな価値の高い研究成果を残したことは評価できる。