

# はかる

## 第3回

あんどう とし お  
**安藤 敏夫** (写真右)

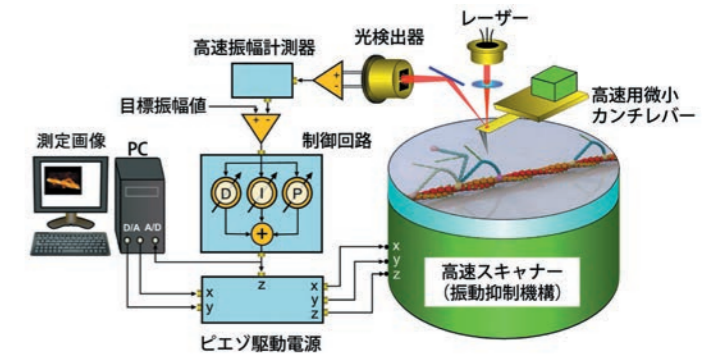
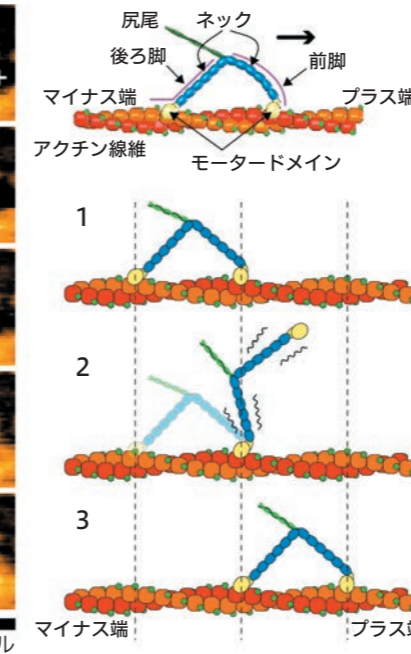
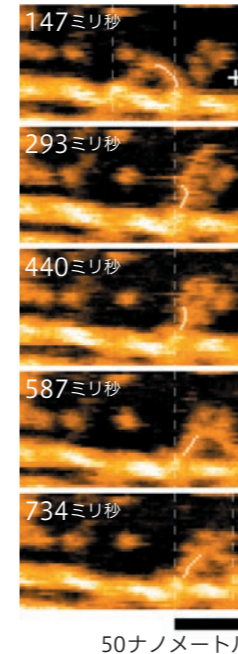
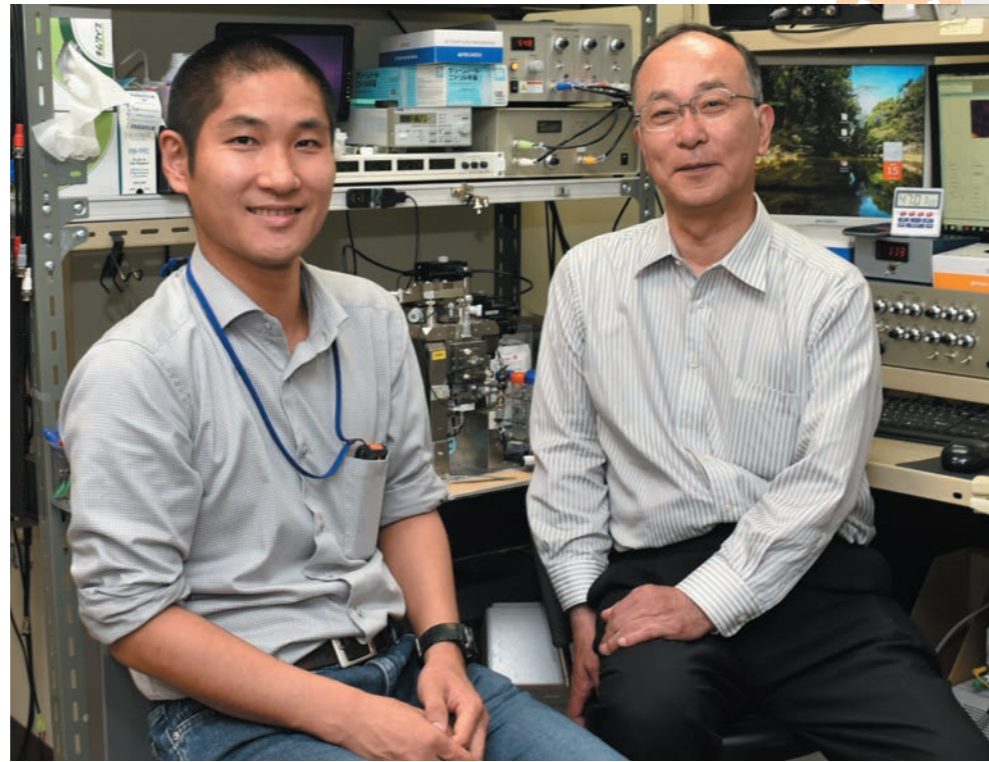
金沢大学 理工研究域 バイオAFM先端研究センター  
高速AFM研究開発部門 部門長/特任教授

1980年 早稲田大学大学院理工学研究科博士課程修了。理学博士。カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員、同助手、金沢大学理学部教授、同大学院自然科学研究科教授を経て、2016年より現職。13年よりCREST研究代表者。

こ ぞら のりゆき  
**古寺 哲幸** (写真左)

金沢大学 理工研究域 バイオAFM先端研究センター  
イメージング研究部門 部門長/准教授

2005年 金沢大学大学院自然科学研究科博士課程修了。博士(理学)。日本学術振興会特別研究員、CREST博士研究員、金沢大学理工研究域助教を経て、11年より現職。13年～17年 さがげ研究者。



▲高速AFMの原理  
試料の表面をカンチレバーの先端で高速になぞる。カンチレバーには常にレーザー光が当たっており、その反射光の動きによって表面の形状がわかる。

◀ミオシンVがアクチン線維の上を歩く様子  
左が高速AFMで観察された画像、右は観察から明らかになったミオシンVの動きのモデル図。  
右記のQRコードから、バイオAFM先端研究センター・イメージング研究部門のホームページを開くと、さまざまなたんぱく質が動く様子を動画で見られる。



## 金沢発の技術でたんぱく質の構造と動きの直接観察を可能に

たんぱく質のうち、力を出したり動いたり独特に振る舞い、運動や物質の輸送に関わるものを「モーターたんぱく質」と呼ぶ。その分子が生き生きと動く様子を直接動画で見ることができるのは、現在、高速原子間力顕微鏡(高速AFM)だけである。その開発を手掛けた金沢大学理工研究域バイオAFM先端研究センターの安藤敏夫特任教授と、装置の高速化に貢献しミオシンV分子が「歩く」姿を捉えた古寺哲幸准教授に話を聞いた。



▲研究室にある高速AFM

顕微鏡だ。同様に探針を用いる走査型トンネル顕微鏡が真空中でしか使用できないのに対し、AFMでは水溶液中で機能しているたんぱく質分子を直接観察できる。安藤さんは2年半かけてAFMを自作し、筋肉のモーターたんぱく質を観察してみた。しかし、分子の構造はよく見えるものの、肝心の動いているところが見えない。100ナノメートル四方の撮影に20秒と時間がかかりすぎ、分子の動きを捉えられないのだ。そこで安藤さんは1993年ごろから装置の高速化に着手した。

### ばねで閉まるドアにヒントを得てブレイクスルー

古寺さんが大学4年生で安藤研究室に入った2000年当時には、観察実験が始められる段階にきていた。先輩から引き継いだ装置やプログラムを調整していた古寺さんが、ある日、興奮気味に安藤さんに報告した。「動いているのが見えました! 撮れました!」

そのたんぱく質が細胞内で物質の運び屋として働くミオシンVである。蛍光顕微鏡での研究から、ミオシンVはアクチン線維の上を歩くように動くと考えられていた。「そのときはミオシンVが単独で動いているだけでしたが、そばにアクチンを置けば、

ミオシンVが歩く様子を観察できるのではと期待が高まりました」と古寺さんは振り返る。しかし、そう簡単にはいかなかった。安藤さんは次のように述懐する。

「やみくもに高速化しようとしていたのが壁にぶつかり、どの部分を改良すべきかを再考しました。1つは振動抑制、もう1つは高速性とたんぱく質への『やさしさ』を両立する技術です」。

試料にかかる力が強すぎるとたんぱく質を傷つけてしまい、弱すぎると凹んだ部分をなぞるときに探針が試料から離れて計測不能になってしまう。高速性を保ちつつ、状況に応じた細かい制御を行うところに一番の難しさがあった。

振動抑制については、古寺さんの発想が突破口となった。「ばねの力で滑らかにドアを閉めるクローザーには、振動を抑えるためのダンパー(緩衝器)が入っています。これを応用して、カンチレバーが高速で走査するときの振動を1ナノメートル未満に抑えました」と古寺さん。

こうしたさまざまな工夫を重ね高速AFMを改良し、アクチン線維上のミオシンVを観察したところ、蛍光顕微鏡による研究ではわからなかった歩行中の分子の振る舞いや、前進運動のための力が発生するメカニズムなどが、次々に明らかになった。さらに、ミオシンVの動きとエネルギー供給についての新しい知見も得られつつある。「直接観察」することの強みがここにある。

### 生体ダイナミクスの解明を目指し、金沢から世界へ

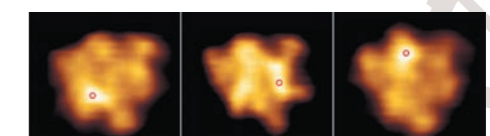
この技術を世界に広めようと、2008年には高速バイオAFM国際コンソーシアムを立ち上げた。国内外の5研究室への装置提供のほか、製品化を促すため4社とライセンス契約を結んだ。2010年には学内にバイオAFM先端研究センターを設立し、若手研究者のための無料体験会『バイオAFM夏の学校』を毎年開催している。見たい試料を各自持参して観察するなど、実際に体験してもらうことで高速AFMの可能性を肌で感じてほしい

と考えている。

高速AFMが今後、特に力を発揮すると安藤さんが考えるのが、遺伝子の転写・翻訳などに関わる天然変性たんぱく質の研究だ。「たんぱく質の中には秩序立った構造を持たないものがあります。細いひも状の天然変性たんぱく質もその1つで、エックス線結晶構造解析や電子顕微鏡、核磁気共鳴(NMR)ではうまく見られないため、構造解析が進んでいません。高速AFMなら、ひもが玉になったりほどけたりする動態が見えるのです」。この変性たんぱく質の動態が明らかになれば、細胞内シグナル伝達の仕組みの詳細な理解につながるかと期待している。

また、精製したたんぱく質ではなく、生体中のたんぱく質の複雑な動きを直接観察する技術の開発にも取り組んでいる。その前段階として、生きた細胞の動態を高解像度で見られるように、広範囲を高速で走査する技術を確立しようとしている。また、蛍光顕微鏡との同時観察や、光ピンセットでたんぱく質を引っ張ったときの振る舞いを見るなど、観察の自由度を上げられるように、試料ではなく探針を動かす方法の開発をめざす。高速AFMのほかにも、試料に直接触れない高速・高解像度の走査型イオン伝導顕微鏡も今後開発していきたい機器の1つだ。

「技術が科学の進歩を促し、世界に影響を与えます。究極の目標は細胞の中の様子をナノ解像度、100ミリ秒の速さで観察すること。それが次なる夢なのです」と安藤さん。古寺さんも師の言葉にうなずきつつ、「たんぱく質の研究も進めますが、これらの計測・観測技術でより広く世界に貢献したいです」とさらなる技術開発へと意欲を見せた。本気で開発に取り組む安藤さんの姿勢は、若い世代に着実に引き継がれている。



観察された回転モーターたんぱく質F1-ATP分解酵素。構造変化が回転伝搬の様子をリアルタイムで捉えることができる。