

バイオナノマシンの運動の左右対称性を破る分子機構に迫る ～マイクロな発動分子マシンの設計に向けて～

1. 発表者：

丸山 洋平（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 博士課程大学院生（研究当時））
須河 光弘（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻・附属先進科学研究機構 助教）
山口 真（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 博士課程大学院生（研究当時））
Tim Davies（Warwick University Warwick Medical School 博士課程大学院生（研究当時））
大崎 寿久（東京大学生産技術研究所 特任助教）
小林 琢也（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 特任研究員（研究当時））
山岸 雅彦（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 特任研究員）
竹内 昌治（東京大学生産技術研究所 教授）
三嶋 将紀（Warwick University Warwick Medical School 准教授）
矢島 潤一郎（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻・附属先進科学研究機構／
生物普遍性連携研究機構 准教授）

2. 発表のポイント：

- ◆細胞骨格上で働くバイオナノマシン（注1）の運動を、前後・左右・上下方向へナノメートルのスケールで3次元計測できる光学顕微システムを開発しました。
- ◆バイオナノマシンは細胞骨格上を直進運動するだけではなく、左右方向にも移動し、その左右性が生まれる分子機構を定量しました。
- ◆タンパク質レベルでの運動の左右性の決定機構の解明により、生体素材からつくる発動分子マシンの設計指針となり得るとともに、生物個体内で見られるさまざまなホモキラリティ（注2）が選択される機構の解明の手掛かりとなります。

3. 発表概要

我々の体を構成する細胞の中では、所狭しと10ナノメートル（1ミリメートルの10000分の1）ほどの大きさのタンパク質からなるバイオナノマシンが働いています。これらバイオナノマシンは、人間が作るマシンとどことなく似ているようにも見えますが、その動く仕組みは似て非なるものです。東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻・附属先進科学研究機構および同大学生物普遍性連携研究機構の矢島潤一郎准教授のグループは、Warwick Universityの三嶋将紀准教授、東京大学生産技術研究所の竹内昌治教授らのグループとともに、3次元位置検出光学顕微技術、微細加工技術、数理解析を用いて、バイオナノマシン・キネシン-6（注3）の運動解析に取り組み、キネシン-6の運動の場となる細胞骨格上でキネシン-6が前後・左右方向に確率的にステップし、そのステップ方向にバイアスがあることを明らかにしました。本研究成果は、人工マシンのようなステップ方向が決定的となっている機構とは異なり、バイオナノマシンのステップの左右性の選択には揺らぎが内在し、バイオナノマシンなどの生体試料からマイクロ

な発動分子を設計するための指針を与えるものとして期待できます。

4. 研究内容：

<研究の背景>

生命体において、染色体の分配や細胞質の分裂、細胞内小胞・神経伝達物質の輸送などの力仕事を担うバイオナノマシーン・キネシンは、細胞骨格の一種である微小管上を並進運動することがよく知られています。微小管は、チューブリンというタンパク質が自発的に重合し中空の棒状の構造を形成しているため、キネシンは、微小管の長軸（前後）方向に沿って動くだけではなく、短軸（左右）方向にも進むことができます。これまでの研究では、この左右方向に進む運動の定量や、左右方向が決定される分子機構など、ほとんど明らかになっていませんでした。

<研究内容>

本研究グループは、バイオナノマシーン・キネシンが細胞内働く環境に近い疑似的な運動の場をリバースバイオエンジニアリングといわれる手法によってスライドガラス上に再現しました。このスライドガラス上の3次元空間でナノメートルのスケールでキネシンの振る舞いをイメージングできる光学顕微シシステムを用いて、キネシン-6が、棒状の細胞骨格・微小管のあらゆる表面を運動する様子をイメージングすることに成功しました（図1）。従来法とは異なり、運動の軌跡を3次元空間まで拡張して定量することで、キネシン-6は微小管長軸方向に沿って一方向に進むだけではなく、左方向にも移動し、直径25 nmといった極細の棒状の微小管の周りを左回りに螺旋運動をすることを発見しました（図2）。それらの軌跡を、隠れマルコフモデル（注4）を用いてモバイル（運動）モードとホールド（停止）モードに分類し、拡散係数及び（高次の）共分散との関係によりベイズ推定法（注5）に基づいて全方向へのステップ確率を推定した結果、キネシン-6は微小管表面をふらふらと前後・左右方向に移動しながらも、全体としては前・左方向に移動することが明らかになりました。細胞内のような極端に混雑しているような環境下では、微小管上の障害物を巧みに回避し、目的地点まで物品を輸送するのに適した仕組みとなっていることが考えられます。

<今後の展開>

本研究の結果は、微小管上でのキネシン-6の歩行ステップが、人工マシンのような決定的な過程ではなく、確率過程が含まれていることが推定されました。バイオミメティック（生体模倣的）な発動人工マシンの創製においても、新たな設計指針となると考えられます。また、生物の体表面は左右対称構造のように見えますが、器官の配置や機能、または発生過程などに左右対称性が破られる場合が多々あります。そのような生命体のあらゆる階層で創発されるホモキラリティ構造の起源にも迫れる可能性があります。

5. 発表雑誌

雑誌名：*Communications Biology*

論文タイトル：“CYK4 relaxes the bias in the off-axis motion by MKLP1 kinesin-6”

著者 : Yohei Maruyama, Mitsuhiro Sugawa, Shin Yamaguchi, Tim Davies, Toshihisa Osaki,
Masahiko Yamagishi, Shoji Takeuchi, Masanori Mishima* & Junichiro Yajima*.

DOI 番号: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01704-2>

6. 問い合わせ先

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻

准教授 矢島 潤一郎 (やじま じゅんいちろう)

7. 用語解説

(注1) バイオナノマシーン : 細胞内には主にタンパク質でできた力仕事を行うタンパク質が存在する。細胞骨格・微小管と相互作用するバイオナノマシーンとしては「キネシン」や「ダイニン」が、細胞骨格・アクチンと相互作用するバイオマシーンとしては「ミオシン」がよく知られている。ATPなどの化学物質の加水分解エネルギーを利用して力学的仕事を行う。

(注2) ホモキラリティ : 右手と左手の関係のように鏡像関係ではあるが、重なり合うことがない物性をキラリティという。右手型・左手型のいずれか一方のみが存在している状態をホモキラリティという。生物の体表面では左右対称のことが多いが、器官の配置や、内部の機能は左右対称性が破れホモキラルな関係になっていることが多い。

(注3) キネシン-6 : キネシンは遺伝子ファミリーとして存在し、14のサブファミリーに分類される。キネシン-6は細胞分裂にかかわる。

(注4) 隠れマルコフモデル : 確率モデルの一つであり、観測されない隠れた状態が、マルコフ過程で記述されるモデルである。

(注5) ベイズ推定法 : ベイズ定理に従い、実測データ (今回は3次元軌跡) からその事象 (ステップ確率) についてのモデルを推定する方法。

8. 添付資料

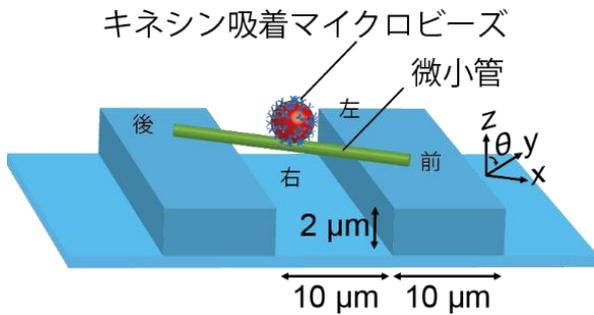


図1. 細胞内の環境を模した実験系の模式図

微細加工技術により、凹凸の繰り返しパターンを持つ加工硝子を作製した。丸太橋状に配置した微小管に沿って kinesin-6 を吸着したマイクロビーズ（直径 200 nm）が、微小管のあらゆる側面を運動することができる。

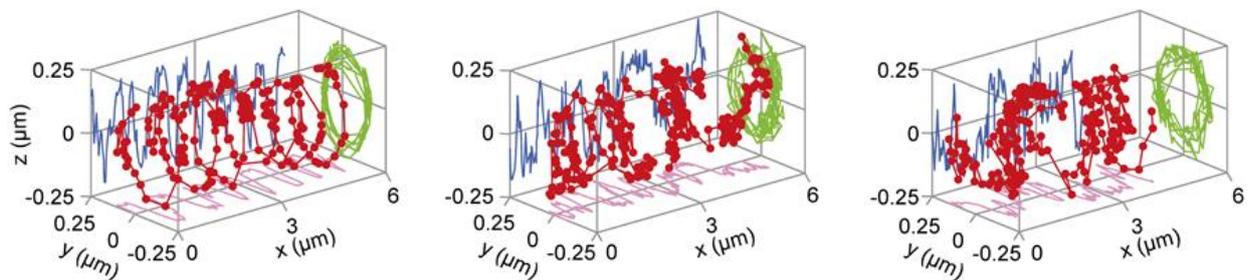


図2. 微小管表面上を前後左右方向に移動するキネシン-6 の3次元軌跡。ピンク ; xy プロット、青 ; xz プロット、緑 ; yz プロット、赤 ; 3次元プロット。左図 : 2量体型 kinesin-6 の3次元軌跡。微小管に沿って左ねじの螺旋運動を示した。中央図、および右図 : kinesin-6 と結合タンパク質複合体、および単量体型 kinesin-6 の3次元軌跡。微小管に沿ってふらふらとしながら、主に左・前方向に運動することが分かった。