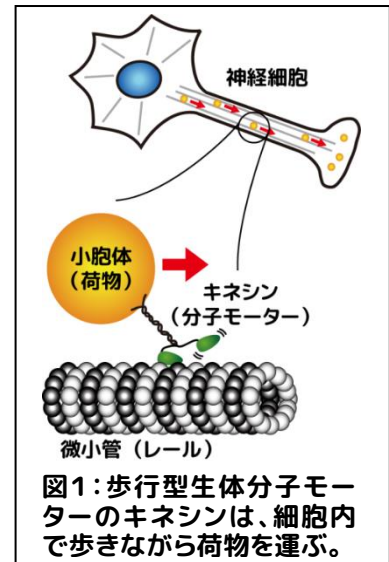


2021年10月29日

生体分子モーターがゆらぎを利用して速く動く現象を発見

【発表のポイント】

- 生体分子モーターのキネシン(kinesin-1)を人工的にゆさぶることによって速く運動する（加速する）現象を発見しました。
- 特に負荷が高いときに速くなる傾向から、キネシンは細胞内の非熱的なゆらぎ^{※2}を利用することで、細胞内のような混雑して粘性の高い環境に適応している可能性があります。
- この現象は数理モデルを用いたシミュレーションでも再現でき、その背景にある理論の普遍性は、キネシンで見られた加速現象が細胞内の一般の分子機械に適用できる可能性を示唆しています。
- 細胞内でみられる非熱的なゆらぎは単なるノイズではなく、さまざまな生理的機能を促進するために積極的に利用されているのかもしれない。



【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、同医学部生の立石圭人氏、青山学院大学理工学部の富重道雄教授、九州大学大学院理学研究院の水野大介教授と共同で、歩行型生体分子モーターであるキネシンを人工的にゆさぶることによって、速く運動する現象を発見しました。

キネシンは、細胞内で微小管というレールの上を歩きながら荷物を輸送する生体分子モーターです（図1）。近年、それらが働く環境である生きた細胞内では、熱ゆらぎ^{※1}（ブラウン運動）だけでなく非熱的なゆらぎ^{※2}がアクティブに生み出されていることが明らかになりました。しかし、これまで顕微鏡下で行われてきたキネシンの研究では、その影響は考慮されていませんでした。

そこで私たちは、細胞内でみられる非熱的なゆらぎを乱雑な外力として運動中のキネシンに与えてみたところ、特に負荷が高い領域で加速する現象を発見しました。この加速現象はキネシンの数理モデルを用いたシミュレーションで再現でき、普遍的な理論を用いて解析することで定量的に説明できました。モデルの背景にある理論の普遍性は、この加速現象がキネシン以外の分子機械にも適用しうることを示唆しています。細胞内で生み出される非熱的なゆらぎは、生体分子モーターだけでなく様々な生体分子にも利用される、生命の活力として利用されているのかもしれない。

本研究成果は米国時間の2021年10月22日に、米国科学誌「*Physical Review Letters*」に掲載されました。また、特に注目すべき論文として Editors' suggestion に選ばれ、さらに一部が選ばれる Featured in Physics として、米物理学会の発行する *Physics* 誌上で [ニュース記事](#) も書かれました。

【論文情報】

論文名: Noise-induced acceleration of single molecule kinesin-1.

著者: 有賀隆行* (山口大学)、立石圭人 (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*

DOI: 10.1103/PhysRevLett.127.178101

URL: <https://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.127.178101>

【詳細な説明】

細胞内では多数の生体分子モーターが細胞内のあちこち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)。

このとき、水の中を歩くキネシンは、水分子の衝突により生じる「熱ゆらぎ^{*1}」を利用することで、効率よく歩いていると古くから提唱されてきました。キネシンの運動機能に環境の熱ゆらぎが大きく関与していることは、今では広く信じられています。その一方で、歩行中のキネシンのエネルギー入出力を顕微鏡下で計測した私たちの以前の研究では、キネシンはあたかも効率の悪いモーターであるかのような結果が得られていました (参考プレスリリース:「[歩行型生体分子モーターのエネルギー入出力を解明](#)」)。しかし、キネシンは何億年もかけて細胞内で荷物を運ぶ機能を進化させてきたはずで、その効率が悪いとは一体どういうことでしょうか？

そこで私たちは、顕微鏡下で計測している実験条件と、実際の細胞内の環境が大きく異なっていることに着目しました。実際の細胞内は、顕微鏡下とは異なり、とても混雑していることが知られています。さらに近年、細胞内の環境は「熱ゆらぎ (ブラウン運動)」だけでなく、「**非熱的なゆらぎ^{*2}**」によってもアクティブにかき混ぜられていることが明らかになりました。このようなアクティブにゆらぐ環境は、これまでのキネシン研究では想定されていませんでした。そこで私たちは、細胞内でみられる非熱的なゆらぎが、熱ゆらぎを利用して歩くと言われているキネシンの運動に積極的に関与し、キネシンはそれを上手く利用しながら運動するのではないかと仮説をたて、細胞内のゆらぐ環境を顕微鏡下で再現する実験を行いました。

まず、細胞内で見られる非熱的なゆらぎをコンピューター上で生成し、それを**光ピンセット^{*3}**と呼ばれる技術により一分子のキネシンに任意の外力操作を可能とする顕微鏡 (図2) を用いて、乱雑にゆらぐ外力として加えながら (はげしく揺さぶりながら) キネシンの運動速度を計測しました。するとキネシンは、外力のゆらぎの大きさに応じて加速することがわかりました (図3a)。この加速現象は荷物にかかる負荷 (ゆらぎとは別に一定に加える平均的外力) が高いほど強くなることから、細胞内のように混雑して粘性抵抗の高い環境であっても、より速く動けることが示唆されました (図4)。

この加速現象は、キネシンの数理モデルを用いたシミュレーションでも再現できました (図3b)。その理論解析を行った結果、キネシンの反応素過程の持つアレニウス型の外力依存性と、イェンセンの不等式という2つの普遍的に成り立つ理論式によって、加速現象のメカニズムが定量的に説明できました。これらの理論は、キネシンや他の分子モーターだけでなく、細胞内で働く生体分子機械 (一般的な酵素) にも広く適用できるという普遍性を持っています。そのため、今回キネシンで発見された非熱的なゆらぎによって誘導される加速現象が、細胞内で働くさまざまな分子にも適用可能であることを示唆しています。すなわち、細胞内でアクティブに生み出されている非熱的なゆらぎは、単なるノイズではなく、細胞内の様々な分子を活性化するために利用される、ある種の「生命の活力」と言えるかもしれません

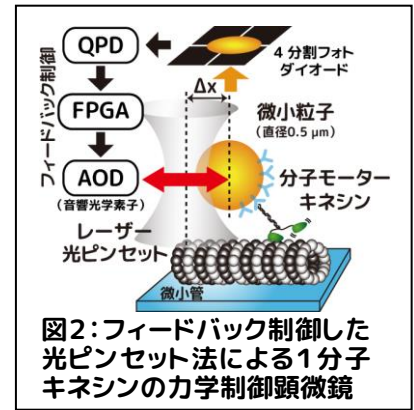


図2: フィードバック制御した光ピンセット法による1分子キネシンの力学制御顕微鏡

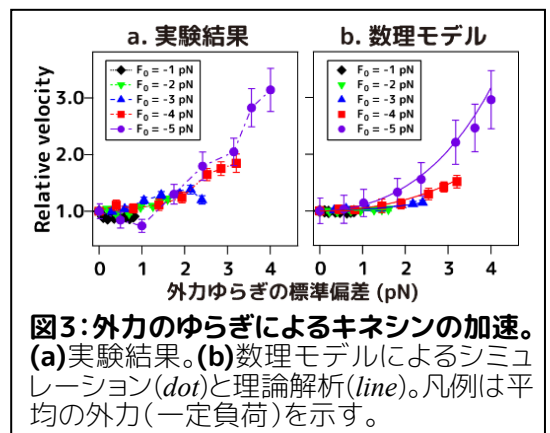


図3: 外力のゆらぎによるキネシンの加速。(a)実験結果。(b)数理モデルによるシミュレーション(dot)と理論解析(line)。凡例は平均的外力(一定負荷)を示す。

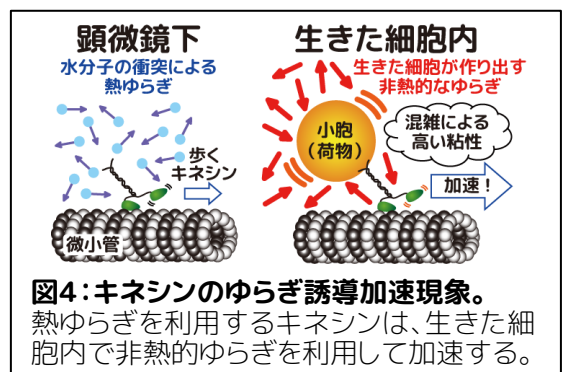


図4: キネシンのゆらぎ誘導加速現象。熱ゆらぎを利用するキネシンは、生きた細胞内で非熱的なゆらぎを利用して加速する。

【波及効果】

これまで、試験管内で再構成した生体分子の計測結果と、細胞内での観察結果が合わなくて困ったという経験をした生命系の研究者はたくさん居ると思います。細胞内でみられる非熱的なゆらぎの効果を取り入れることで、いままで解けなかった生命の謎が解き明かせるかもしれません。

【謝辞】

本研究は、科学研究費補助金新学術領域（研究領域提案型）「発動分子科学エネルギー変換が拓く自律的機能の設計」の公簿研究「人工的な疑似細胞内非平衡環境における並進型発動分子のエネルギー論」(19H05398)、同「疑似細胞環境下における発動分子のゆらぎに誘導される運動特性の解析」(21H00405)、および科学研究費補助金新学術領域（研究領域提案型）「情報物理学でひもとく生命の秩序と設計原理」の公簿研究「歩行型分子モーターの変異体散逸計測と情報の視点を導入した数理モデル構築情報熱力学による生体情報処理の理論研究」(20H05535) 他の支援を受けて行われました。感謝いたします。

【用語解説】

※1 「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、外部とのエネルギーのやりとりのない平衡状態でもみることができ、「熱ゆらぎ」あるいは「ブラウン運動」と呼ばれています。単に「ゆらぎ」といえば、一般にはある量の平均値からの変動のことを指しますが、「熱ゆらぎ」では水分子の熱運動によって、水中の微小物質は常に変動する「力」を受けています (図 5a)。

※2 「非熱的なゆらぎ(アクティブなゆらぎ)」

すべての生きものは、外部から栄養や光としてエネルギーをとりこみ、それを利用して活動を行う非平衡状態を維持しています。このとき、生きている細胞の内側では、上述の熱ゆらぎだけではなく、非熱的なゆらぎと呼ばれる乱雑な力が生み出され、細胞内部をかき混ぜていることが明らかになりました(図 5b)。この非熱的なゆらぎは、細胞内でエネルギーを消費することによってアクティブに（自発的に）作られています。その生理的機能には謎が多くのかかれています。また、個々の生体分子に対する非熱的なゆらぎの及ぼす影響についても、これまでの分子機能解析では考慮されていませんでした。私たちはこの非熱的なゆらぎが、生物の中で働く生体分子の動きに積極的に関与しているという仮説を提唱しています。

※3 「光ピンセット(光トラップ)」

光は運動量を持つため、誘電率に違いのある物体に入射して光が屈折すると、反作用として物体に力を及ぼすことができます。この現象を利用して、対物レンズでレーザー光を集光させることにより、集光点にプラスチックビーズなどの微小な物体を引き付けるような捕捉力を与えられます。この技術を光ピンセット法や、光トラップなどと呼び、発明者の Arthur Ashkin 博士には 2018 年度のノーベル物理学賞が授与されました。この捕捉力の大きさは光の焦点と物体の距離に比例するため、一定の（任意の）外力操作を加えるためには、その距離を制御する必要があります。そこで私たちは、光ピンセット装置にフィードバック制御機構を導入することで、1 分子の運動に任意の外力操作を加えることを可能としました (図 1)。これにより、細胞内でみられる非熱的なゆらぎを、顕微鏡下で運動中のキネシンに与えることに成功しました。

●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
ゲノム・機能分子解析学講座
准教授(特命) 有賀隆行(ありがたかゆき)
E-mail: ariga@yamaguchi-u.ac.jp

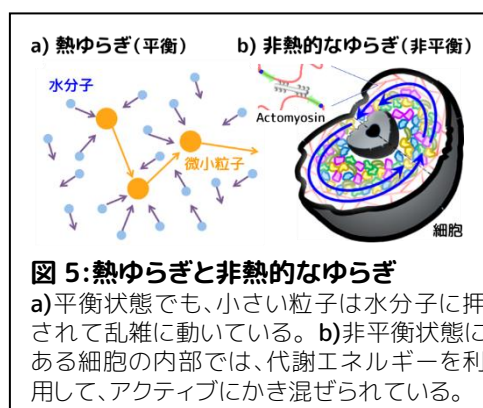


図 5: 熱ゆらぎと非熱的なゆらぎ

a) 平衡状態でも、小さい粒子は水分子に押されて乱雑に動いている。b) 非平衡状態にある細胞の内部では、代謝エネルギーを利用して、アクティブにかき混ぜられている。