

設定どおりに枝分かれ、ナノ輸送システムを開発 ～分子の電気・機械的特性を利用したナノシステムの設計法～

概要

京都大学大学院工学研究科の横川隆司准教授、磯崎直人特定研究員らの研究グループは、Jennifer L. Ross マサチューセッツ大学アマースト校物理学科准教授、Taviare L. Hawkins ウィスコンシン大学ラクロス校物理学科准教授らと共同で、キネシンモータータンパク質と細胞骨格である微小管からなる「分子機械」を、微小流体デバイスと合わせて設計することで、目的地に狙い通りの微小管がたどり着くナノシステムを開発しました。

細胞内では、四方八方に張り巡らされたレールとしての微小管の上をキネシンが運動することで、細胞分裂や細胞内物質輸送などを実現しています。このキネシンと微小管の組み合わせを一つの「分子機械」とみなし、その駆動力を用いて対象の分子を輸送するナノシステムの開発が行われてきました。これまで、キネシンを基板に固定し、相対的に「分子シャトル」としての微小管を運動させる方法が提案されてきましたが、その運動方向を思い通りに制御することは難しく、ナノシステムとして利用することは困難でした。

本研究では、微小管の電気的特性（電荷）および機械的特性（硬さ）を改変することで運動方向を制御し、3種類の微小管（硬い微小管、軟らかい微小管、電荷が大きく軟らかい微小管）をそれぞれ異なる場所へ輸送できることを示しました。さらに、その運動にあわせて微小流体デバイスを設計し、微小管を電荷と硬さの差に応じて80%以上の精度で分離することに成功しました（図1）。これにより、「分子機械」と微小流体デバイスの融合によるナノシステムの設計法を提案しました。

今後は、輸送対象の分子を微小管に結合させることで、「分子シャトル」による自律的な分子分離が可能となります。さらに分子の濃縮・検出技術と組み合わせることで、タンパク質の分析装置や、がんマーカーの検出機器など、高機能なナノシステムの開発が期待できます。したがって、本研究で確立したナノシステムの設計法は、製薬や医療機器分野に新たな基盤技術を提案するものです。

本研究成果は2017年9月28日午前4時（日本時間）に、アメリカ科学技術振興協会（AAAS）刊行の科学雑誌「*Science Robotics*」に掲載されました。

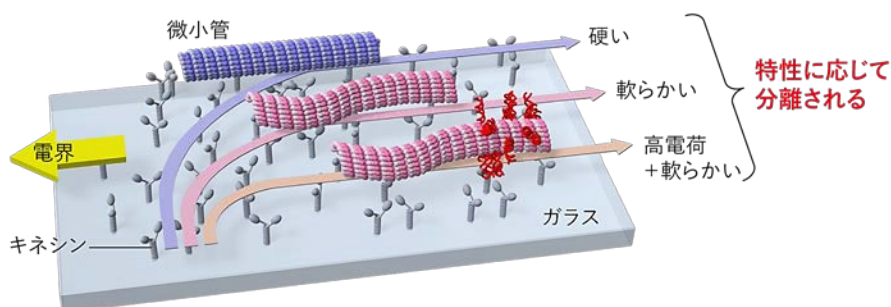


図1：微小管分離システムの模式図。微小管が特性（電荷・硬さ）に応じて自律的に異なる場所へ運動する。

1. 背景

私たちの体内では、多種多様なタンパク質が複雑に運動しあい、生命の維持に必要な不可欠な物理的運動を生み出しています。その中で、キネシンモータータンパク質と細胞骨格である微小管は、細胞分裂や物質輸送において重要な役割を担っています。細胞内に張り巡らされたレールとしての微小管の上をキネシンが運動することで、染色体の分離やミトコンドリアの輸送を行っています。このキネシンと微小管の組み合わせをナノメートルサイズの「分子機械」とみなし、がんマーカーなどの微小な分子を自在に輸送するためのツール、つまり「分子シャトル」として利用する研究が進められてきました。

これまで、キネシンをガラスなどの基板に固定し、微小管を「分子シャトル」とみなして運動させることで、微小管に結合させた分子を輸送する方法が提案されてきました。しかし、この方法では微小管の運動方向を自在に制御することが困難でした。その制御が可能になれば、輸送対象の分子を所望の場所に、所望のタイミングで輸送するナノシステムを開発することができます。これは、タンパク質やDNAの分析・診断機器など、分子操作を必要とするあらゆるシステムの基盤技術となるものです。

2. 研究手法・成果

電界中における微小管の運動は、微小管の電気的特性（電荷＝表面電荷密度）と機械的特性（硬さ＝曲げ剛性）に依存します。本研究ではこのことを利用し、微小管の特性を分子設計により改変することで運動を制御しました。まず、微小管の構成材料であるヌクレオチドの種類を変え、硬さの異なる2種類の微小管（硬い微小管と軟らかい微小管）を作製しました。さらに、負の電荷を持つデオキシリボ核酸（DNA）を軟らかい微小管に結合させることで、3種類目の微小管（電荷が大きく軟らかい微小管）を作製しました。これら3種類の微小管を電界中で運動させ、それぞれが特性に応じて異なる運動軌跡を取ることを示しました。

次に、微小管の運動制御の応用例として、運動軌跡の差を利用した微小管の分離実験を行いました。まず、運動軌跡の差から、微小管を分離するために必要な微小流体デバイスを設計し、微細加工技術により作製しました。デバイス内で硬い微小管と電荷が大きく軟らかい微小管を運動させた結果、両者を約80%と高い精度で分離することに成功しました。

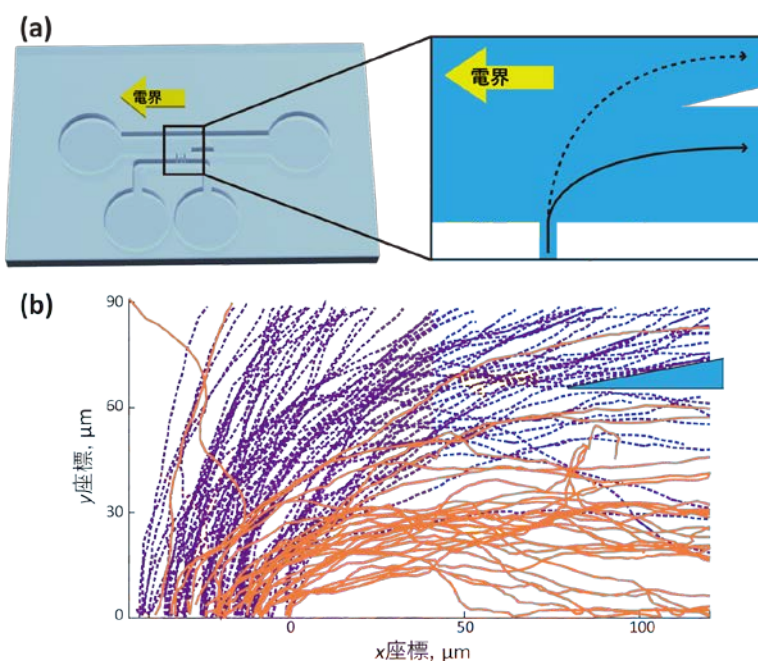


図 2 : (a) 微小流体デバイスの模式図（左）と微小管分離流路の拡大図（右）。下の流路から入ってきた微小管が、特性に応じて異なる流路へ向かう。(b) 硬い微小管（紫の点線）と電荷が大きく軟らかい微小管（橙の線）の運動軌跡。設計した分離壁（青色の三角形）により、両者を約80%の精度で分離できた。

3. 波及効果、今後の予定

「分子機械」を利用したナノシステム開発の第一歩として、本研究では「分子シャトル」としての微小管の運動を制御し、微小流体デバイス内での分子分離を実証しました。今後は、がんマーカーなどの輸送対象となる分子を微小管に結合させることで、複数の分子が同時かつ自律的に分離されるシステムを実現できます。また、分離した微小管を局所的に濃縮すれば、分子の高感度検出も可能となります。したがって、本研究の成果は、多機能な分子操作デバイスの開発につながるものであり、バイオ・医療・環境・化学などさまざまな分野の発展に大きく貢献するものです。

4. 研究プロジェクトについて

JST 戦略的創造研究推進事業 (PRESTO)、JSPS 科学研究費補助金、京都大学学術研究支援室 (SPIRITS) の支援を受けました。マイクロ流体デバイス作製については、京都大学ナノテクノロジーハブ拠点 (ナノハブ) を利用しました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Control of molecular shuttles by designing electrical and mechanical properties of microtubules

著者 : 磯崎直人、新宅博文、小寺秀俊、Taviare L. Hawkins、Jennifer L. Ross、横川隆司

掲載誌 : *Science Robotics* (DOI: 10.1126/scirobotics.aan4882)