

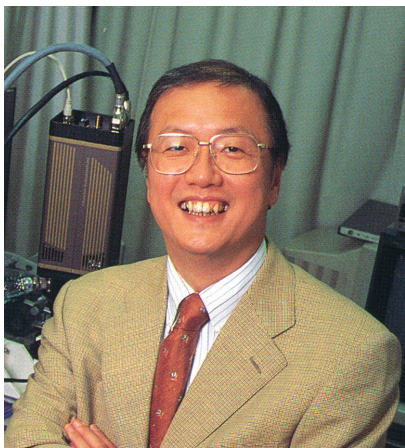
研究プロジェクト名

1分子ナノバイオロジーの開拓

Development of Single Molecule Nanobiology



理学研究科・教授

楠見 明弘
Akihiro Kusumi

くすみ あきひろ プロフィール

1975年 京都大学理学部(生物物理学専攻) 卒業
1980年 京都大学大学院理学研究科 理学博士

研究経歴

1980年 ウィスコンシン医科大学 博士研究員
1982年 プリンストン大学 博士研究員
1984年 京都大学理学部 助手(生物物理学教室)
1984年 ウィスコンシン医科大学 客員教授
1984年 同 マイクロホトニクスセンター ディレクター
1988年 東京大学教養学部 助教授(基礎科学科)
1997年~ 名古屋大学大学院理学研究科 教授(生命理学専攻)
1998年 科学技術振興事業団 ERATO
楠見膜組織能プロジェクト 総括責任者

研究分野

1分子ナノバイオロジー、生物物理学、細胞生物学、神経科学の境界領域。
現在興味をもっているテーマの一部を、以下に列記する: 細胞膜上におけるシグナル変換機構、膜骨格やラフトなどの細胞膜のダイナミックな構造と機能、シナプスの形成と可塑性の機構、神経細胞の極性形成のメカニズム、生細胞に応用できる1分子ナノバイオロジーの手法の開発。

受賞歴、レクチャーシップなど

2003年 瀬藤賞(日本顕微鏡学会)

のスクリーニング技術の大幅な底上げを目指す。

なぜ、今、1分子観察と操作に基づくナノバイオロジーがおもしろく、また、その分野を開拓することが重要なのだろうか?

ポストゲノムの時代の最も重要な課題の一つは、ゲノムデータベースを活かして、細胞内で分子システムが働く機構を解明することである。今までは各々の生体分子の構造ばかりを追ってきたのである。

一方、生きている細胞の中で実際に働いているシステムを中心に捉え(それぞれの分子ではなく)、そのままを観察/操作し、構造からさらに進めて分子システムの働き(機能)を明らかにするには、逆説的ではあるが、1分子法が極めて有効である。生物分子システムは、人工の機械と違って確率過程論的に、しかも、熱揺らぎの中でそれを利用しつつ働くということが、徐々に明らかになりつつある。したがって、このような系が働く仕組みの基本的理解のためには、多数分子の平均を観察するだけでは全く不十分で、生体分子の動きや働きを1分子毎に多数分子にわたって調べていく必要があるからである。

この種の研究は、国際的にもようやく始まりかけられているところである。我々のグループは、「生細胞内の情報伝達システムの作動原理の解明」という明解な目標のもとに、世界のこの潮流(細胞内システムの働きの、1分子レベルからの理解とナノテクノロジーへの応用)をリードしている。高等研究院のよい研究環境のもとで、この研究をさらに発展/深化させたい。

1分子ナノバイオロジーのもっと実用的な応用として、高等研究院の研究では、以下のような可能性を試したい。ゲノムの資産を新しい材料(自己組織化能をもつ高機能性材料、環境に対応して複雑な応答ができるインテリジェントな材料など)の開発に用いることが期待されているが、そのために用いるナノメートルレベルでの解析法である1分子バイオナノテクノロジーを発展させる。さらに、本プロジェクトで開発する1分子法と、解明を進める生細胞内の情報伝達システムに対する理解をもとに、新規薬剤(抗癌、抗リウマチ、抗アトピー)の超高感度スクリーニングの方法を開発し、実際のパイロットスクリーニングもおこないたい。

我々は、ナノメートル精度の1分子観察と操作の方法を、生細胞中で使えるように工夫してきた。それによって、細胞のシグナル伝達系がシステムとしてどのような機構で働くのか、について、今までの概念を根本から覆すような結果が得られつつある。

このような1分子ナノバイオロジーの方法を用いて、最近、3つの重要な発見をした。これらが、高等研究院でのプロジェクトの基礎となっている。

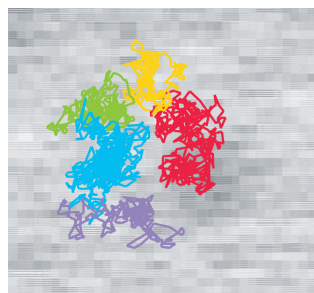
第一に、シグナル伝達系の制御は、デジタル的におこなわれていることがわかってきた。培養細胞に刺激を入れて普通に観察すると、シグナル系の活性化が数分間続くように見えることが多い。しかし、1分子毎に見てみると、1秒以下の活性化しか起きていない例が、頻繁に見つかった。すなわち、あるシグナル分子が数分間にわたって活性化されると言っていたのは、個々の分子のはるかに短いパルス状の活性化の足し算だったのである。今までは、「個々の分子の活性化時間=全体の活性化時間」と考えられてきた。したがって、これらの結果は、細胞のシグナル系のグランドデザインに対する概念を、根本から変えなくてはならないことを示している。

第二に、細胞膜はすべての膜分子の拡散運動に対して、コンパートメント化されていることがわかってきたことである。コンパートメントの境界は、膜骨格のフェンスと、膜骨格上に立ち並ぶさまざまな膜貫通型タンパク質のピケラインによってでき

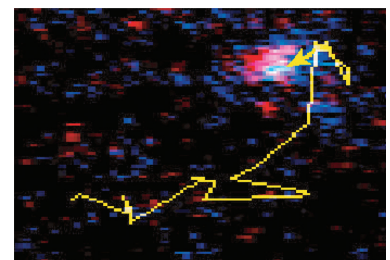
ている。これらが、短寿命のシグナル伝達複合体を閉じこめ、シグナル入力的位置情報を保持している。

第三に、GPIアンカー型受容体と呼ばれる一群の受容体が、ラフトというシグナル伝達のプラットフォームの形成を制御し、シグナル入力とともに、平均寿命0.7秒程度の「シグナル伝達ラフト」を形成する(しかも、一分間に20回程度で壊れては壊れる)ことがわかってきた。

本プロジェクトでは、1分子ナノバイオロジーの方法の開発をさらに推進し、さらに、それらを、シグナル複合体の形成と分解、シグナル分子のリクルートなどの制御の研究に用いることによって、ナノバイオロジーならではの概念形成、1分子ではじめてわかる生体分子システムの働き方に関する新しい概念の発見に努めたい。さらに、創業のため



typical trajectory of a single lipid molecule undergoing hop diffusion in the cell membrane. Different colors indicate different membrane compartments where the lipid molecule was temporarily confined.



typical image of single molecules of Ras and Raf. When a Ras molecule is activated, it stops diffusion, and to that activated stationary Ras molecule, an effector molecule Raf became bound. The yellow trajectory indicates that a Ras molecule undergoing rapid diffusion becomes stationary (upon activation).