

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-20. 分子認識、ホストゲスト化学
小項目	1-20-9. 分子間力

概要（200字以内）

生体系では分子間相互作用により多くの分子が適切に働き、機能が発現している。したがって、タンパク質間やタンパク質-基質分子などの分子間相互作用を解明・制御することは、基礎科学としても、創薬や生物工学などの応用からも必須の課題である。最近、原子間力顕微鏡や表面力装置を用いて、これらの分子間力の直接評価が可能になり、相互作用部位の特定(マッピング)、起源の検討、さらに機能を担う素過程の研究に大きな期待が寄せられている。

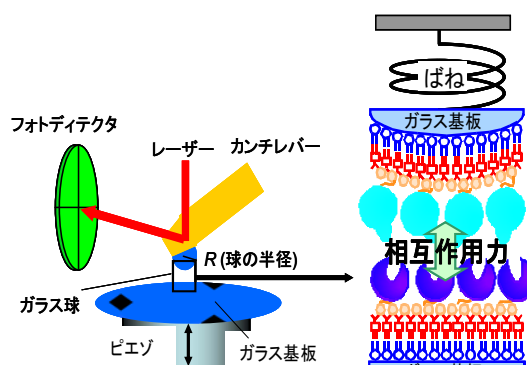


図1 原子間力顕微鏡を用いた表面力測定法の概略図

現状と最前線

生体分子は、分子間の相互作用により形を形成し、またその機能を発現している。また、分子間力の制御による様々な人工の超分子系が設計されている。これらの相互作用を直接観察する手法は最近まで存在しなかった。表面力測定ならびに原子間力顕微鏡は、これらの相互作用を直接観察する手段を提供する。表面力測定では多くの分子を同時に測定するため、弱い相互作用の検討も可能であり、一方、原子間力顕微鏡では、探針の先端に数個の分子を固定することにより一分子計測が可能であるが、初期にはタンパク質のアンフォールディングや抗原-抗体分子間の相互作用など、比較的大きな変化が観察されているのみであった。この数年、プロテオミクスの展開に伴い、力の直接測定が生体分子あるいは生体機能関連分子への応用が特に盛んになってきている。生体系を検討する場合のひとつのメリットは、特定の相互作用プロセスを取り出して検討できる点にあり、多段階の反応を経由する機能発現に含まれる特定の相互作用の研究に強力な手段となる。次にいくつかのテーマに対し現状と最前線をまとめる。

(1) 化学力顕微鏡、細胞表面のレセプター部位の検出¹⁾

チップの先端を化学修飾し、摩擦力や接着力から表面の化学組成のマッピングを行う研究は、原子間力顕微鏡の応用の初期から提案されており、数 10nm などある程度の大きさを持った領域に対しては有効である。しかし、微小な領域については、その様な報告はあるが図を見ると他の領域との区別が難しくまだ実質的には困難な様である。このアプローチは、とくに細胞

表面のレセプターの検出をめざして活発化しているが、この場合も似た問題があり、レセプターのドメインのような集合体の場合に比較的クリアな像が得られるという報告もあるが、明解なデータは筆者の知る限り見られていないようで、現状では未解決の課題のように思われる。また、基板上に吸着したタンパク質分子については、トポ像と対比して識別する状況である。この2年間で研究の報告例が増えており、展開が注目される。

(2) 分子認識に関わる分子間力の直接測定^{2, 3)}

表面力測定では2つの表面のそれぞれに、また原子間力顕微鏡ではチップと基板に分子認識対の一方を固定化し、相互作用が測定されている。表面力測定の場合は多くの分子を同時に計測するため位置分解能には劣るが、弱い相互作用が検出できる。核酸塩基、相補的なDNA（オリゴマー）、抗原-抗体、タンパク質-DNAなどが研究され、合成系ではチトクローム c551-アズリンなどがある。我々は、最近、タンパク質-DNA間の接着力の核酸塩基レベルでの変化を検出した。今後多様な系への応用が期待できる。

(3) 生体反応の素過程の研究：酵素反応⁴⁾

力の直接測定法では、2つの表面を近づけて相互作用を引き起こし、主に引き離し力を観察する機会が多い。我々はこの操作を、酵素反応の中間体（酵素-基質複合体）の形成のマニピュレーションに用い、生体反応の素過程を検討するアプローチを提案している。ヘプタプレニルニリン酸合成酵素（この酵素は、単独では触媒機能を持たない二つのサブユニットからなり、基質の存在下で酵素-基質複合体を形成する特色をもつ）の炭素鎖延長を触媒する反応の素過程を検討し、その反応機構に新しい知見を得ることができている。新しい視点の研究である。
文献)

1. F. Kienberger, A. Ebner, H. J. Gruber, P. Hinterdorfer, *Acc. Chem. Res.*, **39**, 29 (2006).
2. D. Leckband, *Current Opinion in Structural Biology*, **11**, 433 (2001)
3. K. Kurihara, T. Abe, N. Nakashima, *Langmuir*, **12**, 4053 (1996)
4. T. Suzuki, Y-W Zhang, T. Koyama, D. Y. sasaki, K. Kurihara, *J. Am Chem. Soc.*, **128**, 15209(2006)

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - (1) 特異的に相互作用する生体分子、特にタンパク質のデータベース化と相互作用サイトの一アミノ酸レベルでの決定、そのための効率的・高感度な計測法の確立
 - (2) 細胞膜上の特定のレセプターの確認法の確立
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - (1) 生体の分子認識を担う相互作用の起源ならびに機構の解明
 - (2) タンパク質ネットワークの分子認識による機能制御の解明

キーワード

分子認識、分子間力、表面力、抗原-抗体、タンパク質-DNA、酵素反応、一分子計測

(執筆者： 栗原和枝)