

## 10.5 新分野ナノバイオロジー

嶋本伸雄

nshima@lab.nig.ac.jp

遺伝学専攻・国立遺伝学研究所

### 10.5.1 ナノバイオロジーの歴史的背景とその成立

#### 10.5.1.1 近代生物学の発展

今世紀後半の自然科学における最大の変化は、分子生物学の登場とその変化、またその早さである。現在の生物学の分野に、1940-50年当時最も輝いていたのは、ヨーロッパの生化学であった。しかし、分子生物学は、生化学を母体にして発展したのではなく、生化学や化学とは異なる論理構造をもった、物理学者と遺伝学者によって、始められた学問である。今世紀前半には学問後進国であった米国が、小規模ではあるが迅速な支援をしたために、大部分の発展は米国で起こり、ヨーロッパも日本も在来分野との差異を認識できなかったために、遅れを取った。このことは、歴史の教訓であり、追従型の科学から決別し、日本における新分野の開拓に必要な考え方である[1]。

その後、分子生物学は、遺伝子としてのDNAの物質的変化と生物現象との対応付けに集中した学問として発展し、遺伝子発現機構における中心的概念を提出して、早くも70年代中期には、すでに終了した学問と言われるようになった。しかし、DNAクローニング技術、塩基配列決定技術、モノクローナル抗体法などの技術的発展により、生体内の調節機構を解明する技術と方法論の体系として、バクテリオロジーからニューロバイオロジーまでのライフサイエンスの基礎となっている。この意味では、科学においては量子力学と匹敵する影響力を持ったものであり、科学以外にも、ゲノムプロジェクト、遺伝子治療、動植物の合目的改変など、半導体技術に対応できる基礎技術となった。

#### 10.5.1.2 分子生物学の短所を補完する学問の創設—ナノバイオロジー

分子生物学の成立期に提案されたDNAの2重らせんモデルは、DNA-RNA-タンパク質というセントラルドグマの確立に必須であったように、分子生物学は当初生体高分子の構造生物学を包含していた。しかし、構造生物学が分子生物学で一般的な重要性を占めたのは、クローニングに伴うタンパク質技術が確立する80年代まで待つ必要があった。現在では、膨大なゲノム情報に意味を持たせるために、さらに重要な、生物学に必須の基盤となっている[2]。

分子生物学はこのように、生体調節機構を構造をもった分子機械として即物的に説明する体系である。しかし、分子生物学の長所と短所は、そのまま現代ライフサイエンスの長所と短所となっている。本来、機械論の立場に立つ調節機構や相互作用の機構には、分子の動きの記述が含まれているべきである。しかし、在来の分子生物学/構造生物学は、これらの動きを静止画の組み合わせとしてしか理解出来なかったという限界を持つ。

そこで相互作用する分子の動きを直接デザインして観測し記述する学問が必要となる。これになる学問としてナノバイオロジーは、1991年に我々を含むグループにより提唱された[3]。

ナノバイオロジーは、1980年以後に急速に発展した、顕微鏡・マニピュレーション技術にささえられた分子生物学である。1分子走査・走査プローブ顕微鏡・レーザートラップ等の技術を駆使して、生体高分子の動きによって、従来の分子生物学では切り込めなかった分野を、フロンティアに変えようという目標を掲げた[3]。言い換えると、個々の分子の履歴が問題となる場合、

タンパク質などの生体高分子が分子メモリーとなる場合を対象とする。

### 10.5.2 嶋本研究室での具体例

私は、分子生物学の中心的課題である遺伝子発現においてナノバイオロジーを目指している。以下、嶋本研の研究を概略する。

#### 10.5.2.1 DNA上のスライディングとその生物学的意義

20年来（不人気な）仮説として存在していたタンパク質によるDNA上のスライディングの实在を証明した[4]。蛍光ラベルされた個々のタンパク質分子（大腸菌RNAポリメラーゼ）の運動を、平行に並べられたDNA上で直視することによって明らかにした（図1）。

また、他のタンパク質（*P. putida* CamR）も結合時は同様なスライディングをするが、ポリメラーゼと異なり、特異的部位からの解離時にはほとんどスライディングが見られない、非対称な現象を発見した。この非対称性は、スライディングにより特異的部位への親和性が高められることを意味する。

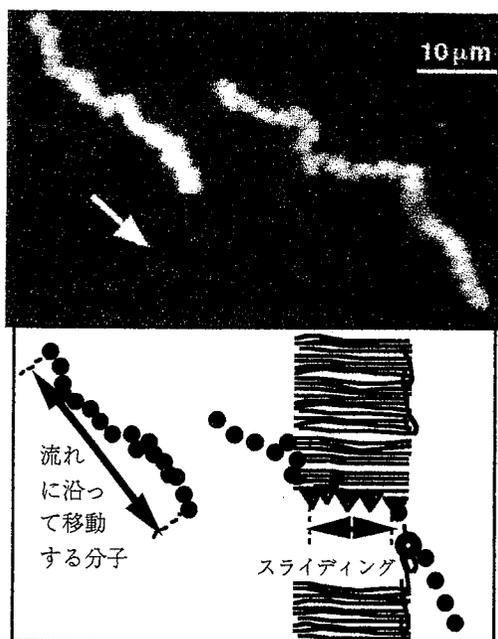


図1: 平衡にそろえたDNAを含む領域でのRNAポリメラーゼ分子の50秒間の動き[3].

特異的部位への親和性がDNA長に依存する効果をアンテナ効果と命名し、スライディングがこの一因となりうることを明らかにした[5]（図2）。いままで、大腸菌 TrpRの*in vitro*での平衡と*in vivo*との平衡の観察との間に存在していた矛盾をスライディングによるアンテナ効果として解決した。このことにより、スライディングの生理的意義の一つは、細胞あたりのコピー数を節約することであった[5, 6]。



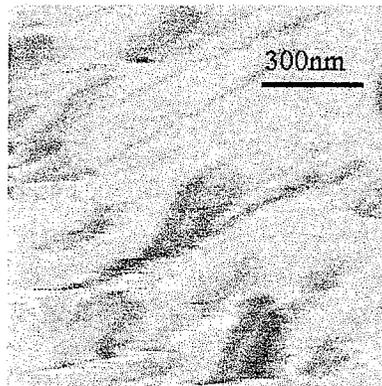


図 4: 原子間力走査顕微鏡による  $\sigma 70$  のプリオン様集合体

### 10.5.2.3 プリオン様集合体による環境センサーと転写スイッチ

大腸菌の転写は、プロモーターを転写開始因子  $\sigma$  が認識して結合することが必要である。増殖期に必要な転写を司る主要  $\sigma$  因子である  $\sigma 70$  が、生理的条件内での温度変化や栄養の枯渇などの変化によって、集合体を形成することを発見した (図 4)。この変化は、 $\alpha$  ヘリックスから  $\beta$  構造への変化を伴っており、ヒトから酵母までで発見されているプリオンと同様な集合体形成であり、コンフォーメーションによるメモリーとなっている。この変化が増殖温度や熱ショックを感知する分子温度計となっている仮説を検討している。

### 10.5.3 ナノバイオロジーにおける日本の国際貢献と義務

ナノバイオロジーは、日本発信の概念であり、94年には世界初の教科書(3)が出版された。アクチン・ミオシンの1分子アッセイとルースカップリングの証明(柳田・徳永) DNA上の蛋白によるスライディングの存在の証明(嶋本・鷺津)、F1ATPaseの回転の証明(吉田・木下)の三つは、世界でも5指にはいる成果である。

最初のDNA 1分子の観察(柳田充弘)、1分子ATP反応測定、超微小力原子間力顕微鏡の開発(徳永)、DNAの誘電泳動による整列(鷺津)など世界をリードする技術も開発され、その独創性と革新性は、国内外で高い評価を受けている、米国を質に置いてリードしている日本でも珍しい分野である(図5)。(徳永と嶋本以外にも総研大に所属している関連者は数人おられる。)

萌芽的分野であるナノバイオロジーを、国際的実績を持つ日本で育成することは、総研大にとどまらず日本の国際的義務であり、追従型の科学から脱皮するチャンスでもある。

### 文献

- [1] 嶋本伸雄 シリーズ・ニューバイオフィジックス2「遺伝子の構造生物学」(嶋本伸雄・郷通子編)序論、1998.
- [2] 富澤純一 分子生物学の流れ蛋白質・核酸・酵素39、1399-1409、1994.
- [3] 嶋本伸雄編 ナノバイオロジー入門 講談社サイエンティフィクpp222、1994.

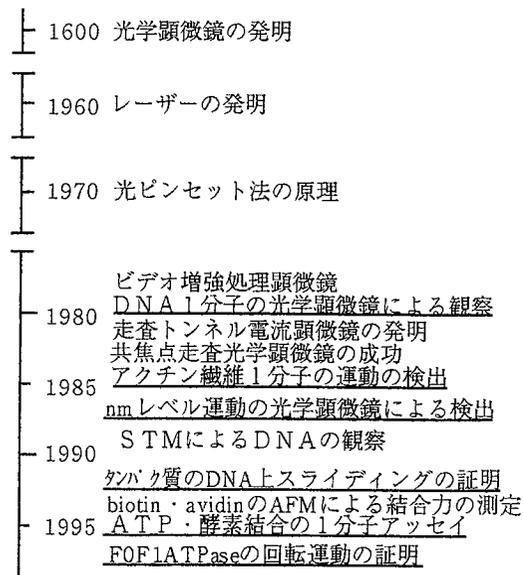


図 5: ナノバイオロジーの歴史。下線は日本の業績

- [4] Kabata, H., Kurosawa, O., Arai, I., Washizu, M., Margaron, S. A., Glass, R. E. and Shimamoto, N.: Visualization of single molecules of RNA polymerase sliding along DNA. Science 262, 1561-1563, 1993.
- [5] Shimamoto, N.: One dimensional diffusion of proteins along DNA: its biological and chemical significance revealed by single-molecule measurements. J. Biol. Chem. 274, 15293-15296, 1999.
- [6] Kinebuchi, T. 総研大学位論文 1999.
- [7] Kubori, T. and Shimamoto, N.: A branched pathway in the early stage of transcription by Escherichia coli RNA polymerase. J. Mol. Biol. 256, 449-457, 1996.