

柔軟に応答する分子ネットワークで構成されている。この柔軟さこそが、生物システムの本質である。生体分子のあいまいさは、分子ネットワークの柔軟さに必須なのではないだろうか。

生体分子のほとんどは ATP の加水分解エネルギーを使って働いているが、ATP よりずっと高いエネルギーが得られる化学物質を選択することもできた。そうすれば、トランジスターのように高速で正確に働くことも可能だったろう。しかし、生物はこの戦略をとらなかつた。いまのタイプのコンピュータができたころは、高速かつ正確に働くトランジスターができれば、コンピュータに脳のような柔軟性をもたせることはそれほどむずかしくないだろうと考えられていた。そして、1990 年ころには、このようなコンピュータ（第 5 世代）が完成しているはずであった。しかし、期待以上の高性能トランジスターはできたが、柔軟に働くコンピュータはできていない。柔軟性をもたせるのは、予想よりずっとむずかしかつたのである。生物は、速さ正確さを犠牲にしても柔軟さを優先させる戦略をとったのではないだろうか。生体分子のあいまいさを徹底的に研究すれば、生体システムの柔軟さの秘密が明らかになるかもしれない。

前置きが長くなつたが、これが、われわれが 1 分子計測を始めた大きな理由である。あいまいなものはい加減に測ればよいように見えるが、そうではない。あ

まいなものほど正確な計測が必要であり、むずかしい。また、個々のあいまいさは集団になると平均化されて、その本質が隠れてしまう。どうしても、1 個の分子を正確に計測する必要がある。10 年前には溶液中で生きた生体分子を 1 分子で計測することが可能になるとは考えられなかつたが、しかし、このシリーズで紹介されているように、最近になってそれが可能になった。たいへんな苦勞があつたであろうが、やってみればできたのである。そして、生体分子が熱ノイズをうまく利用して働くことによって、外部環境の情報も取り入れ柔軟に働く仕組みをもっているらしいといった、あいまいさの本質が少しずつみえてきた。次は、システムのなかでの生体分子個々のあいまいさがどのように活かされているかを調べるのが大きな課題である。最近では、細胞などシステムのなかで働いている分子の挙動、分子間の相互作用を 1 分子レベルで実時間計測することが可能になってきている。1 分子計測によって、生体システムのやわらかさの本質が明らかにされる日も遠くないように感じる。

Toshio Yanagida, 大阪大学大学院医学系研究科情報生理学(〒565-0871 吹田市山田丘 2-2) E-mail: yanagida@phys1.med.osaka-u.ac.jp

略歴: 1974 年 阪大院(基礎工)退学, 阪大基礎工(教授)を経て 1996 年より現職.

研究テーマ: 蛋白質分子機械の働く仕組みをそろそろ頭で考えたい.

惚れたら最後

木下一彦

蛋白質 1 分子が、分子機械として働くところを、光学顕微鏡の下で一度目の当たりになってしまうと、もう離れられない。かくいう私は、もはや実験の腕がないので遠見の見物人だが、それでも溶液を全部準備してもらえば、何とか試料を顕微鏡に載せるくらいはできる。幸運の女神がほほえんでくれて、けなげに働く分子を 1 個でも発見したら、もう可愛くてしょうがない。

1 分子観察の魅力は、これも女神さまでいいはあるが、見えたらおしまいというか、その場で納得できてしまうところにある。とくに、蛋白質分子に比べるとてつもなく大きな目印をくっつけてやると、まさに

手に取るように、分子の動きがわかる。たとえばモーター分子が、“おーっ、回ってる回ってる…、あつ、止まっちゃった、がんばれがんばれ…、あれ、戻ってしまった…、おつ、よしよし調子が出てきたぞ…”という具合である。回転が見えるのだから、蛋白質分子が腕を曲げた、首を振った、というような構造変化(向きの変化)も片端から見えそうなものである。しかし女神さまは、たいていつれない。

そう絵に描いたような成功は、めったにない。そして他の実験と違って、1 分子観察は絵に描けなければ何もならない。うっかり惚れたら最後なのである。

1分子を見るのも結構たいへんだが、一番の問題は、見えた（とおぼしき）分子が期待したとおりに働いてくれないところにある。ガラス面上で蛋白質分子が死んでしまわないよう、しかも気持ちよく働いてもらえるように環境を整え、補助の分子は観察の邪魔にならないよう目立たせず、観察に使う光が強すぎて日焼けさせないよう配慮もし、…といった条件探しは、経験も必要だが、忍耐強い試行錯誤と、何より運しだいである。明日こそは、来週こそは、とって深みにはまることになる。蛋白質分子をガラス面から浮かせてやれば問題が少し減るが、一般には得られる情報も減ってしまう。

うまく働くところが見えたとしても、まともな統計を取るのはむずかしい。目的の分子らしきものが見えたとして、そのうち1%が思ったとおりに動いてくれれば御の字で、あとはくずデータである。くずばかり見せても仕方ないので、どうしても“期待どおり”のデータを選ばざるをえない。選ばれたデータでサイエンスを語れるのかどうか。聞き手はよほど注意しない

といけない。

—などといいながら、すでに惚れ込んでしまったわれわれは、たまたまうまくいった例だけを宣伝しまくって、多くの仲間を同病の苦しみに引き込もうとする。しかし、1分子観察を試みたら何か新しい発見があるかもしれない、という程度の期待で参加されるのは、正直なところお勧めできない。少なくとも、うまくいったらこんなビデオが撮れるだろう、そうしたらこんなことが言えるだろう、という明確な目的（作業仮説）がないと、試行錯誤の方向づけすらできない。

えっ、もう始めてしまった？ ま、惚れた腫れたは理屈じゃないからねえ。女神さまも本当は優しいのだ、と、お互い信じることにしましょう。

Kazuhiro Kinoshita, Jr., 慶應義塾大学理工学部物理学科 (〒223-8522 横浜市港北区日吉3-14-1)

略歴：1974年東大院(理)単位取得退学, Johns Hopkins大(医)ポスドク, 理研研究員を経て, 1989年より慶大理工(教授), 研究テーマ：蛋白質分子機械の働く仕組みを光学顕微鏡の下で探る。

ぐるぐるぐるぐる……回転幻視

吉田賢右

回る分子は珍しくない？

ATP合成酵素は回転する分子モーターだった。これは、Paul Boyerがつとに提唱していたのだが、私は長い間これが信じられなかった。私が回転論者に転向するきっかけは、(しゃれでなく)風邪で熱を出して目が回ったときだったように思う。寝ながら、DNAの上を特定の塩基配列を探して走り回る酵素の気分になってみると、酵素はDNAのらせんにそって回転しながら移動しているのだから、これは目が回るだろう、と感じた。そして、この幻想から生体分子の回転というのはそんなに珍しいことではないのかもしれない、と思った。そこで、回っているという可能性を受け入れてそれを証明する実験を考えた。急に意見を変えたので、おかしいじゃないか、と私にくっついてかかる人もいた。

さいわい、ATP合成酵素は回転していた^{1,2)}。節操のない話だが、そうすると、今度はあれもこれも回って

いるのじゃないか、と思えてきた。

ペプチド鎖の送り込み(プロテアソーム)

プロテアソームという巨大な蛋白質分解装置がある。この装置の面白いところは、ペプチド鎖を切断する活性中心が7角形の筒の穴の奥(中央部)にあることである。しかも穴の入り口にはふたがある。どうもふたには2つのしかけがあるらしい。まず分解すべきユビキチン化された蛋白質を選別する。次に、その蛋白質を引きのばしてヒモにして狭い入り口に強引に送り込む。送り込むにはエネルギーが必要で、ATPを使う。ATPを使ってヒモを押し込むふたは、たぶん6角形である³⁾。えっ、7角形の筒に6角形のふた??

プロテアソームは真核細胞の細胞質にあるのだが、細菌ではそれに似たものとして、ClpAPというものがある⁴⁾。これは、ClpPとClpAが結合したものである。ClpPは7角形の筒状の形をしていて、やはり穴の奥にペプチド