

細胞骨格イメージング

Imaging Cytoskeletons

吉川 雅英

Masahide Kikkawa

東京大学・医学部・生体構造学

キーワード：微小管、アクチン、細胞骨格

ヒトは生まれつき「動くもの」に興味を持つように出来ているらしい。学部での講義で、微小管はチューブリンから出来ていて、アクチン繊維はアクチンからできている、などと細胞骨格の基本的な話をしても、学生はあくびをしながらノートを取るばかり。しかし、ムービーでダイナミックな微小管の重合・脱重合や、動くモーター分子を見せると、途端に目を輝かせる。「生物」の特徴の一つに「エネルギーを蓄えたり、使ったりする仕組みを持っている」というものがあるが、細胞骨格とその上を動くモーター分子は、ATPやGTPのエネルギーを使って細胞の形を自在に変化させている点で、まさに「生きている」と言って良いだろう。

こうした細胞骨格の研究は、顕微鏡技術の発展と二人三脚で進歩してきた。例えば、微小管の発見には、試料作成の際にグルタルアルデヒドで固定をするという手法の開発が大きく貢献している。1960年代の半ばまで、電子顕微鏡で観察したときに繊維状の構造があることはわかっていたものの、小胞体と明確に区別出来なかった。この繊維状のものが、固定方法の進歩により「穴」があいている管であり、様々な細胞に普遍的に存在することから、微小管として認識されたのである¹⁾。最近では、超解像顕微鏡法によって細胞内のアクチン繊維一本一本が見えるようになってきていたり、クライオ電子顕微鏡によってアクチン繊維や微小管の α ヘリックスがはっきりと見えるようになって来ている。

本特集では、細胞骨格の研究をしている先生方に、最近の結果の解説をお願いした。どれも自分たちで新しい顕微鏡技術を開発し、細胞骨格に関しての生物学的に重要な問題を解決している。

例えば、アクチンに関しては、名古屋大学の成田先生が電子線トモグラフィーで細胞内のアクチンフィラメントを構造解析した結果を紹介している。通常、電子線トモグラフィーの解像度は4 nm程度であるが、負染色とトモグラフィー像からの三次元単粒子解析を組み合わせることで2.9 nmの解像度を達成している。これによって、細胞内でアクチン繊維そのものの形から極性を決定できるようになり、Arp2/3複合体の分岐構造も観察出来る。これらから網目構造の形成する仕組みに迫っている。一方、このような網目構造は動的に構造が変化している。東北大学の渡邊先生と木内先生には、細

胞内アクチンのダイナミックスを様々な蛍光分子イメージングを駆使した結果を解説していただいた。ここでは、細胞内のアクチン分子一つ一つを可視化することの出来る蛍光単分子スペックル顕微鏡 (SiMS) や、アクチン単量体の濃度変化を高解像度で測定することのできる s-FDAP 法 (sequential-fluorescence decay after photoactivation) といった、「動く」分子を観察する手法が駆使して、アクチンのトレッドミリング仮説を検証している。

微小管に関しては、名古屋大学の釜崎先生と上原先生 (現在・東京大学) に紡錘体の中の微小管に関して7月に出版されたばかりの結果について解説していただいた。電子線トモグラムによって再構成された $4 \mu\text{m} \times 6 \mu\text{m} \times 0.7 \mu\text{m}$ という大きな領域に含まれる微小管を全てトレースするという、非常に詳細な解析により、アクチンの Arp2/3 複合体と同様に、微小管についてもオーグミン複合体が分岐構造を作っていることが示唆されている。また、我々のグループからは、小田先生が鞭毛の中のダイニンがどのように制御されているのかを、クライオ電子顕微鏡による構造解析と、超高速カメラを用いた鞭毛運動のフェノタイピングによる解析により明らかにした結果を解説している。ここでは外腕ダイニンの中間鎖である IC2 が重要な役割を果たしているが、その蛋白をビオチン・アビジンシステムを使うことで、いわば「色分け」し、その三次元上での位置や役割を明らかにしている。

これまで細胞骨格の研究というと、一つか二つの分子 (例えば、アクチン分子やチューブリン分子) に注目するか、細胞の中でぼやとした分子の分布を見て議論することが多かった。それに対し、今回の特集で紹介したような新しいイメージングに共通するのは、細胞内を観察しながら分子一つ一つも見るという、いわば「木も森も」観察しようとしている点である。このような手法を駆使することで、より「生きている」細胞骨格に迫ることが出来るだろう。

最後になりましたが何れの先生方も非常にご多忙のなか、最新の結果をわかりやすく解説して頂き、素晴らしい総説となったことに深く感謝いたします。

文 献

1) Wells, W.A.: *J. Cell Biol.*, 168, 852–853 (2005)