バイオアクチュエータ

矢野 雅文 東京大学薬学部

1. はじめに

生体エンジンは機械エンジンと違って分子の装置である。生体エンジンとして最も分化した筋肉は大きさが約 $2.5\mu\text{m}$ のサルコメアを出力単位としており、このサルコメアは分子からなる。このように生体エンジンは機械エンジンとは異なり構成する要素が非常に小さい分子であることから、人工のアクチュエータに比べて精密な動きが可能であるし、単位体積あたりの出力も大きい。しかも生体エンジンはエネルギーの変換効率が良いことが特徴である。通常の熱機関の理論効率がせいぜい 50% (高熱源の温度を 600 K, 低熱源の温度を 300 K としたとき) であるのに対して、筋肉では 80% にまで及ぶものもある。しかも熱機関が高熱源と低熱源という温度差のある系間においてはじめて作動することができるのに対して、筋肉では均一温度のもとで仕事をすることができる点異なる。通常の熱機関では、与えられた化学エネルギーは等分配の法則に従って分子のもつ各自由度に分配され、分子のランダムな運動を盛んにする。この等方的な分子の熱運動から一方方向性の運動を取り出すには巨視的な装置であるピストンやシリンダを用いることが必要である。一方、生体エンジンである筋肉では、エネルギー変換をする分子が与えられた化学エネルギーを各自由度に分配する前に力学エネルギーに変換してしまう。分子の装置である生体システムが化学エネルギーを力学エネルギーへ直接的に変換していることにより、エネルギー変換の効率が高いと思われるが、その詳細は明らかにされていない。

生体システムの優れた機能を工学的に利用しようとすれば、そこに働く原理を明らかにする必要がある。生体の機能を人工的に模倣するには、生体材料をそのまま用いる方法だけではなく、その原理だけを用いて

"Bioactuator". By Masafumi Yano (University of Tokyo)

特集
解説

ハードウェアを耐久性のない生体材料から別の安定な人工的な物質に置き換えることも考えられる。人工の物質が生体材料の性質を越えている場合には機能的に生体の性能を越えることもできる。つまり生体システムのソフトウェアの利用法である。本論文では筋肉の動くメカニズムから工学的なアクチュエータを作る試みについて述べる。

2. 生体運動のメカニズム

2.1 筋肉の構造と従来の説

筋肉が収縮するときの構造単位はよく知られているようにサルコメアである。図 1 に示すように、サルコメアの縦断面も横断面も非常に規則正しい構造をしている。サルコメアの縦断面は中央の M ラインに関して線対称である。筋肉を構成する収縮性タンパク質は幾つかある。直接収縮力を出すのに必要なタンパク質

図 1 サルコメアの模式図

図 2 太い繊維と細い繊維のらせん構造

は太い繊維といわれるミオシン繊維と、細い繊維といわれるアクチン繊維である。筋肉は、サルコメアを構成しているこれらの2種類の繊維がその長さを変えることなく重なり合う程度を変えることによって縮む。これをすべり説という⁽¹⁾⁽²⁾。収縮のエネルギーはアデノシン3リン酸 (ATP) の加水分解エネルギーによって供給される。筋肉の収縮機構の研究は、このサルコメアが化学エネルギーを力学エネルギーへと変換する過程の研究であるといつてよい。

太い繊維の微細構造は、図2に示すようにミオシン分子が、らせん状に重合した繊維である。個々のミオシンは双頭構造をしており、この頭部にATP分解活性をもつ。太い繊維のらせん周期は429 Åで、図2に示すように、ミオシンの頭部は120度回転すると隣の突起に重なる。ミオシン突起の長軸方向の最も近い間隔は143 Åである。

細い繊維は、球状タンパク質であるGアクチンが重合して二重らせんを構成している。このアクチン繊維には長軸方向に極性がある。つまり、アクチン分子自身に頭と尻尾があり、重合していくときは順次尻尾に頭が結合していくので繊維に方向性が得られる。もちろん筋肉におけるサルコメアのアクチン繊維は極性が揃っている。このアクチンのらせん周期は約370 Åである。

これまでは筋収縮のメカニズムとして、ミオシンクロスブリッジ (ミオシンの頭部の突起) がアクチンと結合した後、ミオシンが構造変化をすることにより収縮力を発生する⁽³⁾。タンパク質の構造変化に基づく力発生機構は直感的に解りやすいということも手伝って、この説が受け入れられた。しかしながら、最近の分光学的手段を用いてもこの構造変化を検出することはできない。

我々は最近、液体ヘリウムを用いる急速凍結法を用いて、電子顕微鏡による生体の動的構造の瞬間像を捉えることに成功した⁽⁴⁾。液体ヘリウム温度に冷却した

銅ブロックに収縮中の筋肉を圧着することにより、200 μs 程度の時間分解能で筋肉の動的構造が凍結される。この研究は以前の定説とは異なって、収縮中の構造は弛緩状態、硬直状態のいずれとも全く異なっている。クロスブリッジはミオシン繊維からアクチン繊維へとほぼまっすぐに伸びており、この角度はほぼ90度である。つまり、ミオシンの突起はアクチン繊維上でミオシン本来の周期性を保ちながら力を発生していることになり、分子レベルでの収縮のメカニズムを考え直さなければならないことを意味している。

2.2 運動系の再構築 (流動セル)⁽⁵⁾⁻⁽⁹⁾

これまでの収縮理論は分子1個のレベルで立てられたものであり、個々の分子が各々独立であることを前提としている。しかしながら、筋肉におけるエネルギー変換は様々な制御機構をもっており、決して個々の分子が独立ではない。この制御機構があるからこそ高効率が可能なのである。筋肉をそのまま使って化学-力学変換を研究するのは困難なので、我々は運動系を再構成することによって研究した。

図3に示すのは流動セルと呼んでいるもので、内外のシリンダの間に直径3 cm、高さ1 cm、幅約1 mmの円環状のスリットを作る。このスリットの両壁にあたるシリンダの側面にアクチン繊維を方向性を揃えて化学的に固定する。こうして作成した流動セルにミオシンの酵素活性部である双頭部分を切り取ったヘビーメロミオシン (HMM) と ATP を含む溶液を注入すると ATP がある一定以上であれば、定常的で様な流動が出現する。この流動はATPの化学エネルギーを使った能動的な運動であることが確かめられた。流動速度は約20 μm/sで、この速度は筋収縮の速度とほぼ同程度である。

化学-力学結合を調べるために、ミオシン溶液の能動的な流動速度とATP分解活性とを同時に測定した。図4に示すように、この巨視的な流動は微視的な出来事である化学反応に大きく影響を与える。時間軸上のB点で外部から抗体をスリット内に入れることによって流動をとめると、流動のあるときに比べて

図 3 流動セルの外観図

図4 流動セル中 ATP の分解量の時間変化

図5 流動速度 (Δ) と ATP 分解速度 ($\circ$) の温度依存性

ATP 分解活性は 10 分の 1 以下になる。C 点で抵抗体を取り去ると流動が再び元の流速に近くなるまで回復し、それとともに ATP 分解活性も元のレベルまで回復する。

均一系であるアクトミオシン溶液では、かくはん速度を速くしてもその分解活性は変わらないのに比べ、 $20 \mu\text{m/s}$ といった低分子の拡散速度と同程度の流速で ATP 分解活性が 10 倍近く変わるの驚くべきことである。反応速度が速くなるには反応の律速段階が速くならなければならない。エネルギーの高い長寿命中間体が反応律速で、かつ力を出している状態であることがわかっていて、なぜこの律速段階が流動によって速くなるのかを調べるために温度変化を調べた。図5は ATP 分解活性と流動速度の温度依存性を表わしている。流動を自由に起させたときの ATP 分解活性は、特定の温度 (T_c) 前後で著しく異なっている。 T_c 以下ではそのアレニウスプロット* は直線になるが、 T_c を超えると直線からはずれ、ATP 分解活性は急

激に上昇する。一方、 T_c までは巨視的な流動は存在しないが、 T_c を超えるとはじめて流動が出現し、以後、流動速度は $1/T$ に対して直線的に増大する。

このように一定の温度を境にして系の巨視的な性質が急激に変わるような現象は相転移と呼ばれている。一般に、相転移点では系の巨視的な秩序を出現させようとする協力的相互作用と、これを乱そうとする揺動力とが競合しており、両者のうちどちらが優るかで秩序のある相またはない相のいずれかが出現することになる。それではこの相転移現象を起す原因となるような協力的相互作用はなんだろうか？ この相転移温度は流動セルに固定するアクチンの量や溶液に抵抗体を挿入することで変化する。溶液系である試験管内のアクトミオシンや HMM の ATP 分解活性は T_c 付近では相転移現象を起さないの、相転移の原因として、HMM やアクチン分子自体の内部的な相転移、あるいはアクチン繊維を通じた HMM 間の相互作用による相転移ではないことがわかる。従って、この相転移は流動を介した間接的な相互作用による相転移であると考えるのが自然である。そこで我々はこの協力が系の動的な性質によることから、「動的協力的性」と呼んでいる。この現象は既に理論的に解析されているが、ここでは定性的な説明にとどめておこう。

流動速度と ATP 分解活性の関係を $1/T$ をパラメータとして調べてみると、両者は互いに線形の関係にはないということである。もし HMM の運動が互いに独立であるとする、両者は線形の関係にはならない。流動セルでは流動速度が大きくなるに従って ATP 分解活性が急に大きくなることから、系の中に何か個々の分子の要素運動の速度を、流動が増加させる機構が存在していることが考えられる。そして ATP 分解活性のアレニウスプロットが直線部分では流動が存在しないことを考え合せると、化学的な活性化に伴って運動の活性化が起きるものと考えられる。結局 HMM 分子の運動の活性化を通じて流れが生じ、その流れが活性化を増幅するという一種の自己触媒作用が存在すると考えられる。

理論的な解析からこのことを模式的に描いてみると図6のようになる。一つの HMM 分子が能動的な運動を行ったとする。この HMM の運動は周りの流体に伝えられて局所的な流動が起きるが、この流動は流体内の摩擦により減衰する。このときの流動の緩和距離 d^* は温度 T が上がって溶液の粘性が小さくなるほど長くなる。アクチン繊維上の隣合う HMM 間の距離を d とするとき d^* が d より小さい場合は 1 個の HMM によって作られる微視的流動は隣の分子ま

* アレニウスプロット=通常反応速度定数は $k=A \exp(-E_a/RT)$ と書ける。これをアレニウスの式という。Aは頻度因子で E_a は活性化エネルギーである。横軸に $1/T$ 縦軸に $\log(k)$ をとれば両者は直線関係になる。これをアレニウスプロットという。

図 6 F-アクチン上を運動する HMM の模式図

で届かない。すなわち個々の HMM は独立に運動をすることになる。このことは HMM の運動エネルギーは巨視的な運動エネルギーに変る前に熱に変換されることを意味する。ところが温度 T を上げて $d < d^*$ になると HMM に伴う流体の微視的流動がほかの HMM にまで達する。こうして流動は自己触媒的に起り、流動速度も次第に増幅されることになる。

このようにして自己組織された巨視的流動は、また個々の HMM 分子の運動に影響を与え、最終的にはこのフィードバックループが定常的になり、ミクロな分子運動がマクロな流動に支配されるように見える。一方、ATP の加水分解も要素の分子運動が激しくなるに従って速くなる。エネルギーを蓄えた HMM の中間体とアクチンの結合体である AM^*P (A はアクチン、 M はミオシン、 AM^*P はアクチンとミオシンが結合して ATP からのエネルギーの供給を受けたエネルギーの高い反応中間体のこと) は HMM とアクチンの両者の相対的な運動が大きくなると、そのエネルギーの放出速度も速くなる。このために ATP の加水分解は流動を介してまた自己触媒的に速くなる。

巨視的な運動が生じるためには、HMM 分子の要素運動や ATP 分解反応などの分子のダイナミクスが協力的性(動的協力的性)をもつ必要がある。動的協力的性の出現のためには系が平衡から遠く離れた状態にあって AM^*P のような長寿命のエネルギーの高い中間体が存在し、この不安定な状態からの遷移が系の巨視的なダイナミクスにより活性化されることが必要である。筋肉におけるエネルギー変換が非常に効率が良いのはこのような制御機構が存在するからである。

3. 筋収縮の新しいモデル^{(10)~(11)}

前章で述べたように筋収縮のメカニズムを理解しようとする、収縮の分子の描像が必要である。収縮中のアクトミオシンの構造は筋肉が短縮しているといな

いとかかわらず、同じような秩序構造をとる。つまり従来考えられていたように、ミオシンがアクチン分子の特異的な部位と結合した後、構造変化をすることにより張力を発生するという説は実験的に否定されたと考えてよい。収縮中に構造変化をしないことから、力の発生は局在した形で起きると考えるより、むしろ非局在したものと考えた方が自然である。筋収縮は本質的に化学-力学結合であるから、この分子の描像から、いかにして動的協力的性を通じてシステム論的特性が導かれるのかを明らかにしなくてはならない。

3.1 静電リニアモータモデル

(1) 力学過程 ミオシン1分子の出す力は数 pN である。ATP の自由エネルギーやクロスブリッジやアクチンの分子の大きさを考慮すると力を発生する物理的な分子間力は静電力であるとするといろんな現象がつじつまよく説明できる。例えば、溶液のイオン強度や pH を変化させたときに発生する力は静電的相互作用を想定したときの変化と一致する。すなわち、ATP の化学エネルギーはいったんミオシン分子内の構造変化を伴う荷電分布の変化として蓄えられると考える。この荷電の変化はバッテリーの働きをすると考えられる。一般にタンパク質は疎水部分と親水部分があり、疎水部分には比較的構造のしっかりした束縛水があり、この束縛水の性質を考えるとそれは電極の役割をすることができる。ミオシン表面に存在すると考えられる束縛水は電極として働くことになる。電極の幅がせいぜい 100 Å の幅のミクロな電極が周期的に並ぶことになる。

一方のアクチンは、らせん構造をもっており、アクチンと相対的にスライドするときにはミオシンの頭部との距離が周期的に変化すると考えられる(図7)。アクチンも同様にアースされている電極であるとする、一対の電極間に静電的相互作用が存在することになる。筋収縮の生理学を説明しようとするミオシンクロスブリッジのアクチンに対する相対的位置関係は、その周期性が異なることから均等ではない。これは筋肉がスムーズに縮む必要条件でもある。静電相互作用は左右対称であるので、これらの二つの繊維が特定の方向に相対的に動くとうとスイッチングの機

図 7 筋収縮に対する静電モータモデルの模式図

構が重要になる。電極間の静電ポテンシャルが極小になったときに、その点から更に動かそうとすると今度は抵抗となる負の力を発生することになる。一方の力を発生するには極小点において電極は放電してしまふ必要がある。つまり、電極の充電区域と放電区域がアクチン上で異なっている必要がある。アクチンは図2に示したようにらせん構造であり、この繊維には頭と尻尾といった極性があるので、その長軸方向に沿ってミオシンとの間に異方的な相互作用があることになる。ミクロなミオシンが作る電極とアクチンの電極は互いの相対的位置関係をこの異方性により自動的に知ることができるので、それに従って充-放電を繰り返すことにより一方の運動が生じると考えられる。

(2) 化学過程 M がミオシンを表わすとしたとき、ミオシンにおける ATP の加水分解反応は簡単に書くと次のように書ける (ここで、ADP はアデノシン2リン酸、 P_i は ATP 分解速度)。

この中でアクチンフィラメントと相互作用して力を発生する反応中間体は $M \cdot ADP \cdot P_i$ である。この中間体は熱測定の実験からエネルギーを蓄えた長寿命の中間体であることが知られている。化学レーザの反応速度論で知られるように、生成物の緩和過程が遅い場合は分子内緩和の速度が律速となる。筋収縮の場合、高エネルギー中間体 $M \cdot ADP \cdot P_i$ が長寿命で力学過程と結合しているとすると、この中間体がエネルギーを放出する速度が反応速度を決めることになる。力学過程との結合がない場合は、この長寿命中間体は時間が経てば熱揺動によって周囲に熱を放出することになりそれにより反応が進むことになる。力学過程との結合が存在する場合には、この高エネルギー状態は外界に仕事をするることによっても反応が進むことになる。

筋肉のミオシンは一方に仕事をするようにフィラメント構造を作り、各要素がつながっているのが必然的に各要素間に協力性が出現する。すなわち、各ミオシンクロスブリッジがフィラメントを作ることで要素間に動的協力性が働きやすくなっている。静電リニアモータモデルでは ATP の加水分解エネルギーは一種のバッテリーとして働くが、このバッテリーのエネルギーは外界に仕事をしたり、周囲への熱として消費されるので、このバッテリーの寿命はエネルギーの放出速度によって決る。

筋肉はシステムとして外界に仕事をするので要素間に協力性が存在していて、各要素の反応速度は独立に

は決らない。すなわち筋肉における反応速度はシステムの巨視的なエネルギーの「散逸速度」によりコントロールされているといえる⁽¹²⁾⁻⁽¹³⁾。この静電リニアモータモデルは、筋肉の収縮現象を定量的にうまく説明することができる。

4. バイオモータ

前記の収縮機構の原理を用いて新しいアクチュエータを作製することを考えてみる。前述の筋収縮のメカニズムは化学エネルギーを力学エネルギーに変換するアクチュエータと同じであり、原理的には化学静電モータと呼べるものである。従って、筋肉のようにうまく静電モータをデザインすれば今までのアクチュエータと異なった優れたモータが作製できるものと考えられる。しかし、現在までに実用に耐え得る静電モータは作製されていない。従来考えられてきたサイズの静電モータは従来の電磁モータと同じ思想で作られてきた。そこでは静電力は電磁力に比べて $10^{-6} \sim 10^{-8}$ もエネルギー密度が小さいということで実用となるパワーが得られなかった。つまり静電モータを電磁モータと同じスケールで作製しようとしても役に立たないということである。そこで静電モータが実用に耐え得るようになるには出力単位を非常に小さく取り、集積度を高めることが必要である。静電アクチュエータの出力単位を μm から数百 nm の微小なスケールにすることができれば静電アクチュエータは電磁アクチュエータにない優れた性質が出てくる。例えば、出力単位が非常に小さいということから形状がかなり任意に作れることや、出力部位の重量が小さくできることがあげられるが、特に注目すべきことはその動きの精度であろう。小形で出力が要求され、かつ精度良く動くことが必要な場合には十分役に立つ物が作れることになる。

今、図8に表わすような出力単位を考えてみよう。電極の幅を 10mm 、誘電体の厚み $d^1=10\mu\text{m}$ 、誘電体と電極の空けきを $d^2=1\mu\text{m}$ とすると、理想的な最大

図8 力発生単位としてのコンデンサ

印加電圧はヘキサンの場合は 486 V であるので、強誘電体の比誘電率を 5,000 としたときに 1 個の出力単位で約 1.42 g の出力が得られる。もし電極の幅を 10 μm 、電極と電極の間隔を 20 μm とすれば、 $10 \times 10 \text{ mm}$ の平面で約 333 個の出力単位が集積されることになる。このときの総出力は 472.9 g となる。

5. おわりに

誘電体の開発や微細加工、組立などの問題が解決されれば実用的なアクチュエータができることと思われる。最近、我々のこうした発想に触発されて工学の分野で静電モータの研究が見直されてきたことは、バイオシステムの研究が工学の新しい分野を切り拓く際に大変重要であることを示唆するものであり大変喜ばしい。

(昭和 62 年 8 月 28 日受付)

文 献

- (1) A. F. Huxley & R. Niedergierke: *Nature* **173**, 971 (1954)
- (2) H. E. Huxley & J. Hanson: *ibid.* **173**, 973 (1954)
- (3) H. E. Huxley: *Science* **164**, 1356 (1969)
- (4) S. Tsukita & M. Yano: *Nature* **317**, 182 (1985)
- (5) M. Yano: *J. Biochem.* **83**, 1203 (1978)
- (6) M. Yano, T. Yamada, & H. Shimizu: *J. Biochem.* **84**, 277 (1978)
- (7) M. Yano, & H. Shimizu: *ibid.* **84**, 1087 (1987)
- (8) H. Shimizu & M. Yano: *ibid.* **84**, 1093 (1978)
- (9) H. Shimizu: *Adv. Biophys.* **13**, 195 (1979)
- (10) 矢野: 日本物理学会誌 **41**, 560 (昭 61)
- (11) 矢野・月田: 現代化学 **11** 月号, p. 18 (昭 61)
- (12) M. Yano, H. Mioh, & H. Shimizu: "Cell Motility" *Molecules and Organization* p. 89 (1986) Tokyo. Univ. Press
- (13) 矢野: 計測と制御, **26**, 19 (昭 62)