

磁性細菌から着想した「磁性微小管」の構築に
世界で初めて成功
～市販の磁石で微小管が配列化！～

概要

鳥取大学工学部化学バイオ系学科の稲葉央助教、松浦和則教授らの研究グループは、北海道大学大学院理学研究院の角五彰准教授、佐田和己教授らの研究グループとの共同研究により、タンパク質ナノチューブ状集合体「微小管」の内部に磁性ナノ粒子を導入することで、市販の磁石に反応して配列化する「磁性微小管」の構築に世界で初めて成功しました（図1）。

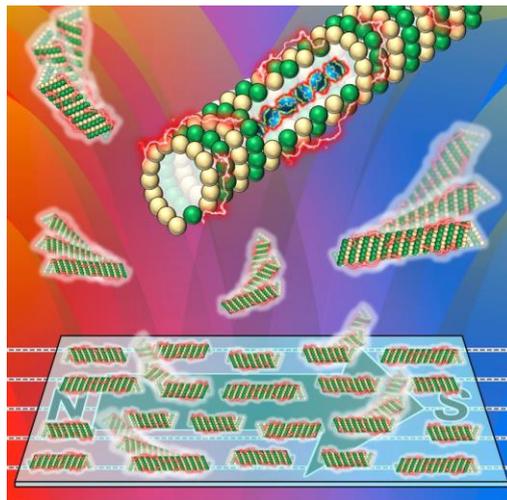


図1. 本研究の概念図。

微小管にコバルト白金 (CoPt) ナノ粒子を内包することで、磁石の外部磁場に沿って微小管が配列した。

天然には磁性ナノ粒子を体内に有する磁性細菌が存在し、地磁気に沿って運動することが知られています。磁性細菌を模倣した磁性材料の開発が進められているものの、「磁場応答性」と「運動性」を両立することは困難でした。本研究では、運動性を有するタンパク質ナノチューブである微小管に着目し、独自に開発した微小管内部に結合する Tau 由来ペプチド TP*1 を利用することで、磁性を有するコバルト白金 (CoPt) ナノ粒子を微小管内部に導入することに成功しました。 CoPt ナノ粒子内包微小管は、100円均一ショップで市販されているネオジム磁石*2に反応して非常に規則正しく配列することが明らかとなり、微小管本来の運動性は減少することなく、むしろ増大しました。本成果により、微小管からなる超小型デバイスや分子ロボットの運動方向制御法としての応用が期待されます。

本研究成果は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（18H05423、18H03673、19K15699）、公益財団法人池谷科学技術振興財団の支援により得られたもので、2020年6月11日にアメリカ化学会が発行する「Nano Letters」（インパクトファクター=12.3）のオンライン版に掲載されました。

(参考資料)

ポイント

- ・タンパク質ナノチューブである微小管の内部に結合するペプチドを用いて、微小管の中に磁性ナノ粒子であるコバルト白金 (CoPt) ナノ粒子を導入することに成功した。
- ・CoPt ナノ粒子を内包した微小管は、市販のネオジム磁石の磁場方向に沿って非常に規則正しく配列した。
- ・微小管本来の運動性は損なわれず、むしろ向上しており、超小型デバイスや分子ロボットへの応用が期待される。

研究背景

天然に存在する磁性細菌は、体内に有する複数の磁性ナノ粒子の配列 (マグネトソーム*3) をコンパスとして利用して運動方向を決定します (図 2)。このような磁場を感知して運動する磁性材料が構築できれば、極小の分子デバイスや分子ロボットとしての応用が期待できます。しかし、「磁場応答性」と「運動性」を両立した材料の開発は極めて困難でした。細胞骨格の一種である微小管は、モータータンパク質*4 を固定化した基板上で運動することが知られているタンパク質ナノチューブであり、上記の「運動性」を有するものの、「磁場応答性」は持ちません。これまで微小管外部表面に磁性ナノ粒子を修飾した例はありましたが、表面に結合したナノ粒子がモータータンパク質と微小管の相互作用を阻害するため、微小管の運動速度が著しく低下してしまうことが大きな課題でした。本研究グループは、磁性細菌のように「微小管の内部」に磁性ナノ粒子を導入できれば、「磁場応答性」と「運動性」を両立できると考えました。そこで本研究では、独自に開発した微小管内部結合ペプチドを用いることで、磁性ナノ粒子を内包した微小管の構築に世界で初めて成功し、この微小管が磁石に応答して規則正しく配列し、かつ運動性が増大することを見出しました。

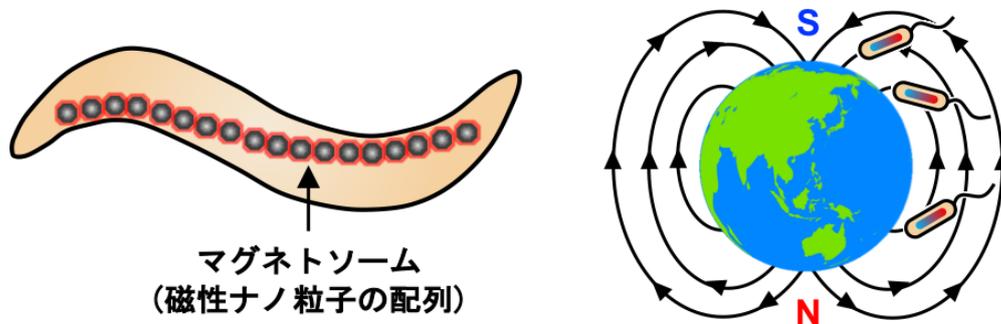


図 2. 磁性細菌とその地磁気に沿った運動

研究内容

まず、微小管内部に結合する Tau 由来ペプチド TP と、磁性ナノ粒子として知られる CoPt ナノ粒子形成を促すペプチドを連結した CBP-TP を合成し、赤色蛍光色素でラベルしたチューブリンタンパク質 (微小管の構成成分) と複合化しました。ここから 2 種類の方法で CoPt ナノ粒子内包微小管を構築しました (図 3a)。“Before” method では、まず Co イオン、Pt イオンを加え、さらに還元剤である水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) を加えることで CoPt ナノ粒子をチューブリン上で合成し、その後 GTP アナログである GMPCPP*5 を添加することで微小管を構築しました。一方、“After” method では、まず GMPCPP を加えて微小管を作製し、その後微小管内部で CoPt ナノ粒子を合成しました。透過型電子顕微鏡 (TEM) で観察したところ、“Before” method では微小管の内部に CoPt ナノ粒子が孤立して存在し、“After” method では微小管の内部に一部連続して配列している様子が確認されました (図 3b)。

得られた CoPt ナノ粒子内包微小管を 0.37 T (テスラ) の磁束密度を有する市販のネオジム磁石存在下でプレートに固定化したところ、“After” method で作製した微小管は磁場の方向である水平方向に非常に規則正しく配列化することが明らかとなりました (図 4)。一般的に磁性材料を配列化させるためには 10 T 以上の磁場が用いられており、このようなごく弱い磁場で微小管が配列化したのは大変興味深い結果です。一方、“Before” method で作製した微小管や、外部表面に CoPt ナノ粒子を修飾した微小管は磁場応答性を示しませんでした。このことは、“After” method で作製した微小管は、その内部の連続した CoPt ナノ粒子の配列がナノワイヤーのように働き、磁場応答性が向上したことを示唆しています。これは天然の磁性細菌と似た特性だといえます。また、分子モーターを固定したプレート上での微小管の運動速度を解析したところ、外部表面に CoPt ナノ粒子を修飾した場合は速度が低下しましたが、“After” method で作製した CoPt ナノ粒子内包微小管は通常の微小管に比べて速度が 1.2 倍増大していました。CoPt ナノ粒子が微小管内部で形成されることで、微小管の剛直性が増大したためだと推測されます。

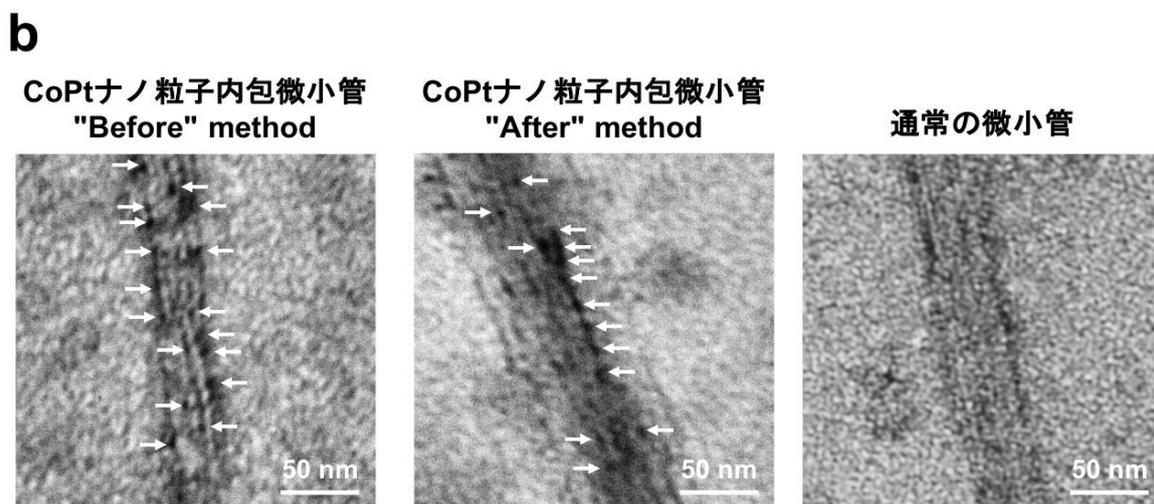
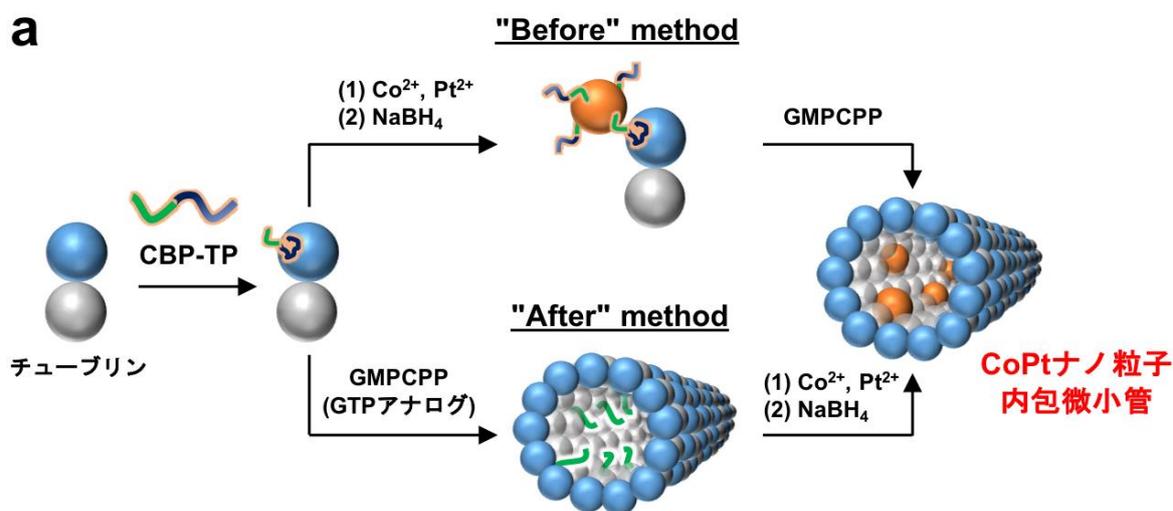


図 3. (a) CoPt ナノ粒子内包微小管の構築と (b) 透過型電子顕微鏡 (TEM) 像。白矢印の黒いドットが CoPt ナノ粒子を表している。

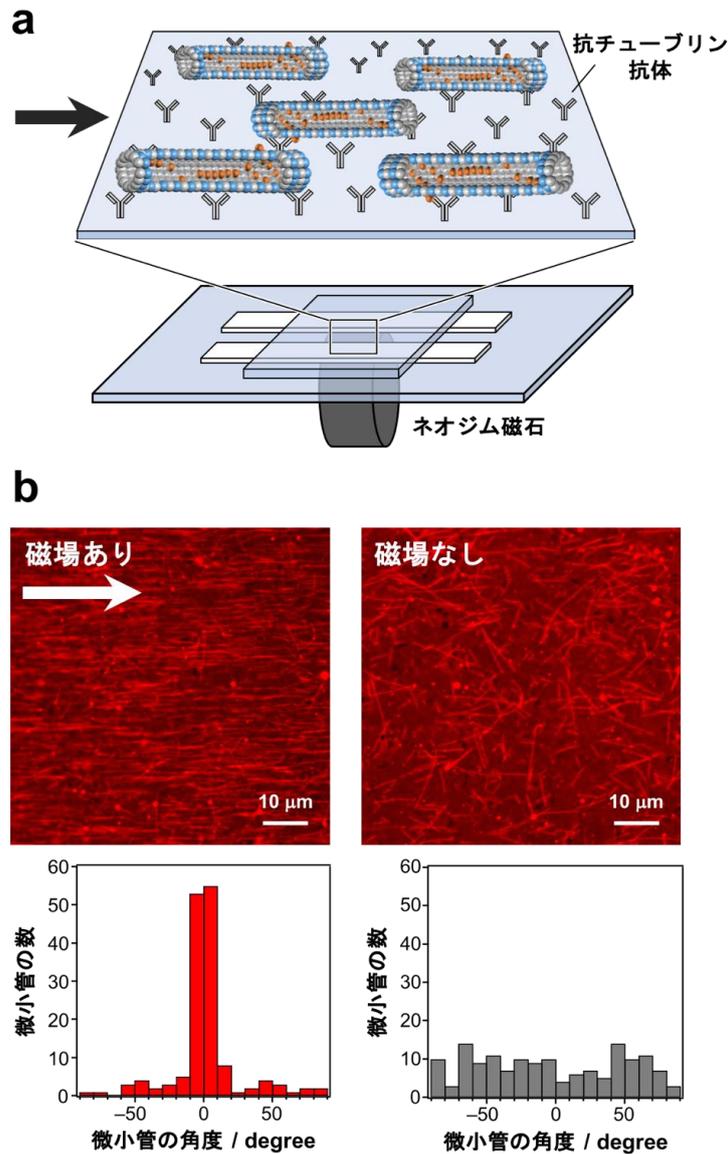


図 4. (a) ネオジム磁石存在下での CoPt ナノ粒子内包微小管の配列化。

(b) 上: "After" method で構築した CoPt ナノ粒子内包微小管の磁場の有無における共焦点レーザー蛍光顕微鏡像。矢印が磁場の方向を表しており、微小管が磁場の方向に配列化していることがわかる。

下: 微小管の水平方向からの角度の度数分布。

今後の展開

本研究では、磁性細菌を模倣し、ペプチドを用いて微小管内部で CoPt ナノ粒子を形成されることで「磁場応答性」と「運動性」を両立する磁性微小管の構築に成功しました。極小空間における微小管の配向や運動を磁場で制御することで、超小型デバイスや分子ロボットへの応用が期待されます。特に、磁性細菌のように微小管の運動方向を磁場で制御できれば、望みの位置への効率的な分子輸送や微小管の集団運動制御などに期待が持たれます。

用語の解説

1) Tau 由来ペプチド TP

本研究グループによって開発された、微小管内部に結合するペプチド (CGGGKKHVPGGGSVQIVYKPVLD) (Chem. Eur. J., 2018, 24, 14958)。微小管関連タンパク質の一種である Tau から設計され、微小管内部に相当するチューブリンのポケットに結合する。今回は TP と CoPt ナノ粒子形成を促すペプチド (HYPTLPLGSSTY) を連結することで、微小管内部への CoPt ナノ粒子導入を試みた。

2) ネオジム磁石

希土類磁石の一種であり、永久磁石の中では最も強力とされる。電車やハードディスクドライブ、ヘッドフォンなどに広く用いられている。今回は外径 22 mm、厚み 10 mm の丸型の市販品を用いた。

3) マグネトソーム

磁性細菌が体内に有する、一般的に磁性酸化鉄（マグネタイト）が 15~20 個配列化した器官。コンパスのように振る舞い、地磁気に応答して磁性細菌の方向を変える。

4) モータータンパク質

アデノシン三リン酸（ATP）の加水分解により生じる化学エネルギーを運動に変換するタンパク質の総称。細胞内における物質輸送や細胞分裂などに重要な役割を果たしている。微小管上を動くキネシンやダイニンなどが知られている。キネシンを固定した基板上では微小管が一方向に運動することが知られており、今回は CoPt ナノ粒子内包微小管の運動速度を解析した。

5) GMPCPP

GTP アナログの一種であり、GTP と異なり加水分解速度が極めて遅い。微小管は末端の GTP が分解されて GDP になると解離が始まるため、GMPCPP は安定な微小管を形成するために汎用される。

論文情報

タイトル : Magnetic Force-Induced Alignment of Microtubules by Encapsulation of CoPt Nanoparticles using a Tau-Derived Peptide

著者名 : Hiroshi Inaba*, Mayuki Yamada, Mst. Rubaya Rashid, Arif Md. Rashedul Kabir, Akira Kakugo, Kazuki Sada, Kazunori Matsuura*

掲載誌 : Nano Letters

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.nanolett.0c01573>

DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c01573

以上

【本件に関する問合せ先】

◆取材に関すること

国立大学法人鳥取大学 総務企画部総務企画課広報企画室

TEL : 0857-31-5006 E-mail : toridai-kouhou@ml.adm.tottori-u.ac.jp

国立大学法人北海道大学 総務企画部広報課広報・渉外担当

TEL : 011-706-2610 E-mail : kouhou@jimuhokudai.ac.jp

◆研究内容に関すること

鳥取大学 学術研究院工学系部門（工学部化学バイオ系学科）

助教 稲葉央 E-mail : hinaba@tottori-u.ac.jp TEL : 0857-31-5331

教授 松浦和則 E-mail : ma2ra-k@tottori-u.ac.jp TEL : 0857-31-5262

北海道大学 大学院理学研究院化学部門

准教授 角五彰 E-mail : kakugo@sci.hokudai.ac.jp TEL : 011-706-3474

教授 佐田和己 E-mail : sadatcm@sci.hokudai.ac.jp TEL : 011-706-3473