

図 2 : ナノスプリングを用いた KIF1A の力計測

- (1) DNA を材料に作られたナノスプリングの形状。
- (2) 力学台車の力測定とのアナロジー。
- (3) KIF1A が前方に歩くことによって、バネが伸びる。KIF1A の出せる最大の力とバネの復元力が釣り合った位置で止まる。
- (4) ナノスプリングによるハイスループットな力検出。

本研究グループは、このナノスプリングを KIF1A 分子に結合させ、KIF1A が微小管上を移動する際にナノスプリングをどの程度伸ばすかを蛍光顕微鏡下で観察した。KIF1A が発生する力に応じてナノスプリングが伸びるため、その最大伸長量から最大発生力を求めることができる。これにより、大型の光学装置を用いず、単純な蛍光イメージング系のみだけで、KIF1A が発揮する力を測定する手法を確立した。この手法を用いて、正常な KIF1A 野生型と、KAND の原因となる複数の KIF1A 変異体について力の測定を行った。その結果、いずれの疾患関連変異体においても、野生型 KIF1A と比較して最大発生力が顕著に低下していることが明らかになった。さらに、その力の低下の程度が臨床的に知られている疾患の重症度と相関する可能性が示された。これは、KIF1A 変異による神経疾患の重症度が、分子レベルの力学異常として定量的に捉えられることを示す重要な結果である。

ナノスプリングを用いた本手法は、バネの伸縮を画像として読み取るだけでよいため、多数の分子を同時に測定できる高スループット性を有している。これにより従来法では困難であった多様な変異体の網羅的解析が可能となる。この特性は、将来的に多数の変異体の計測に加えて、薬剤添加時の力学的応答も網羅的に調べる応用にも直結する。

まとめと今後の展望

本研究では、DNA ナノ構造体であるナノスプリングを用

いて、神経疾患 KAND の原因となる KIF1A 変異体の力学異常を、1 分子レベルで可視化・定量することに成功した。本手法により、分子モーターの力と疾患重症度との関係を、実験的に明確に示すことができた。今後、ナノスプリングを用いた力測定をさらに発展させることで、多数の変異体や薬剤効果を体系的に調べた力学データベースの構築が期待される。これらのデータを AI に学習させることで、遺伝子変異から疾患重症度を予測するモデルの構築へとつながる可能性もある。さらに、ナノスプリングはその小ささゆえに、将来的には細胞内環境で機能する力センサーとして応用できる可能性を秘めている。細胞内の「力」をリアルタイムに読み取る技術は、神経疾患に限らず、さまざまな生命現象や疾患の理解に新しい物理的視点をもたらすと期待される。

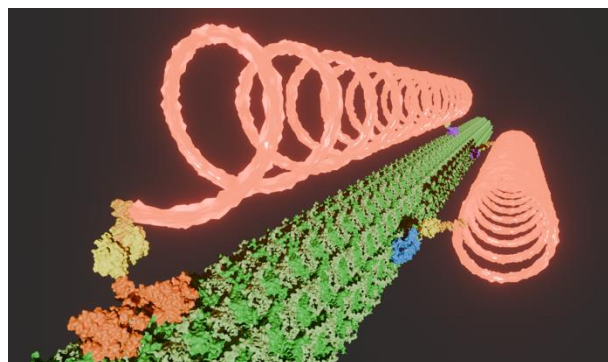


図 2: 微小管上でナノスプリングを伸ばす野生型(オレンジ色)と KAND 関連変異体(青色)

