材料科学

筋肉を模倣する

Muscle mimic

Elliot L. Chaikof 2010年5月6日号 Vol. 465 (44–45)

筋肉に含まれるタンパク質「タイチン」の分子構造を模倣した弾性ポリマーが作り出された。その材料は丈夫で伸縮性があり、エネルギーを分散させ、まるで筋肉そのもののようである。

1953年にノーベル化学賞を受賞したHermann Staudingerは、1920年代、「十分に大きな分子が集合して生命は発生する」と提唱した。その後さまざまな実験が行われ、Staudingerの巨大生体分子の存在が確認され、そうした分子では、大きさと構造により、ナノスケール（分子レベル）でもマクロスケール（集合体全体）でも機能が決定されていることが明らかになった。そして今回、Lvら[1]は、こうした生体高分子研究を大きく進展させ、*Nature* 2010年5月6日号にその成果を発表した。研究チームは、筋肉内のある生体分子に似た三次元的構造をもつタンパク質系材料を作製し、分子構造だけでなく全体としても筋肉に似た受動的、機械的な特性をもつことを明らかにした。この研究により、自然界の生体高分子の工学的に有用な特徴をまねて応用する人工生体ポリマーが作製可能であることが示された。

多くの構造タンパク質には弾性がある。つまり、可逆的に変形するのだ。しかし、タンパク質によってさまざまなやり方で、変形に伴うエネルギーの貯蔵や分散を行っている。繰り返し荷重を受けたときの構造疲労と破壊に耐えるタンパク質、コラーゲンやエラスチン、レジリンなどは、弾力性に富み、エネルギーの損失を最小限にとどめる。一方、そのほかのタンパク質、クモの糸やムラサキイガイの足糸の繊維に含まれるものなどは弾力性に乏しい。弾力性により、繊維中の変形エネルギーが分散され、繊維を含む系の構造的破壊につながりかねない、荷重によるあらゆる振動がやわらげられる。このように、構造タンパク質の弾性とエネルギー回復特性は、生体内での役割に合わせて微調整されており、心臓血管系や筋骨格系を含むさまざまな組織の正常な生理反応の重要な決定因子となっている。

これまで多くの研究者たちが、エネルギーを動作に変換することによって人工筋肉のように動く素材の発見をめざしてきた。その用途には、生物医学的な応用だけでなく、微小バルブや微小アクチュエーターといった非医学的な応用も挙げられる。このような人工的な非タンパク質性のゴム状弾性材料（エラストマー）は非常に有用だが、移植素材としては制約が大きい。例えば、組織の修復や再構築、再生を促進することはできず、組織と素材の境界面で、拒絶反応など生体の不適合反応を引き起こすことが多い。

そのため、人工ゴム状弾性材料の代替物として、天然のゴム状弾性タンパク質の特徴を模倣したタンパク質系材料が作製されてきている。そんな中、Urryらは、エラスチンを模倣したさまざまなタンパク質ポリマーを設計・作製するという、画期的な研究成果を発表した[2,3]。これらのポリマーは、当初は合成化学的手法により作製されていたが、後に遺伝子組み換え生物にタンパク質を発現させる方法が用いられるようになった。また別の研究チームは、クモの糸[4,5]やレジリン[6]の特徴を模倣した材料を作製した。この元となった天然のタンパク質には反復的なオリゴペプチド領域が含まれており、そこにはプロリン－グリシンモチーフが存在する。この1対のアミノ酸は、タンパク質の柔軟な折り返しや大きなランダムコイル構造に寄与している。天然材料の弾性は、こうした構造によるものだと考えられている[7]。

今回Lvら[1]は、別のゴム状弾性タンパク質「タイチン（コネクチン）」の特性を模倣したタンパク質系材料を作製しようと考えた。タイチンは、筋肉の収縮系を構成するミオシンおよびアクチンという繊維の相対的な位置関係を弾力的に安定化させている。このような特性は、タイチンのI帯とよばれる部分によってもたらされている。I帯は複雑な分子のばねで、免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリーのタンパク質に特徴的な折りたたみ領域の連続と、PEVK領域とN2B領域とよばれる2つの非構造領域によって構成されており、独特の機械的反応を示す。筋肉が伸びると

タンパク質系の人工筋肉が開発されれば、車椅子の人も歩けるようになるかもしれない。

© CULTURA RM / ALAMY

©2010 NPG Nature Asia-Pacific. All rights reserved

き、加えられた応力により、まずI帯が最初のコイル状の構造から引き伸ばされ、続いてPEVK領域とN2B領域が伸ばされる（図1）。非構造領域が伸びきると、いくらかのIg領域もほどかれることになる。この作用によってエネルギーが分散され、伸ばしすぎによるタンパク質の損傷が最小限に抑えられる。筋肉が収縮するときは、タイチンは元のもつれた構造に戻る。

タイチンの可逆的な変形能力により、筋収縮系の受動的弾性と、伸縮する際の可逆的復元力が生み出される。少しだけ伸ばした場合には、PEVK領域とN2B領域の機械的反応によりタイチンは弾性を示すが、大きく伸ばした場合には、タイチンは固くなって力を分散する。タイチンのもつ、弾力性のある状態と力を減衰させる状態とを即座に切り替える能力は、心筋や骨格筋にとって極めて重要な要素となっている。

Lvら[1]は、独創的な方法により、まず、タイチンを模倣した人工的なゴム状弾性タンパク質を作製した。それは、タイチンのIg領域を模倣した球状タンパク質領域（GB1タンパク質）と、非構造領域N2Bを模倣したレジリン由来の反復的なアミノ酸配列からなる。連鎖球菌属細菌に由来する小さなGB1タンパク質は極めて効果的な分子ばねであり、可逆的、迅速、かつかなり正確に折りたたみ直されるうえ、伸長と緩和のサイクルを繰り返しても機械的疲労が少ない[8]。研究チームは、遺伝子組み換え大腸菌を作製してこのGB1レジリンタンパク質を発現させ、その分子を光化学的に架橋させてゲル状の素材を作り出した。こうして、連続的な分子ばねとして、機械的耐性がある折りたたまれた球状領域をもつ最初の材料、GB1レジリンポリタンパク質が生まれた。

GB1レジリンポリタンパク質は、タイチンと同様、少しだけ伸ばしたときにはレジリン配列による高い弾性が認められ、さらに伸ばしていくと、弾性が低下して力を減衰させる反応がみられた。重要なのは、力を加えるのをやめると材料の弾性が速やかに回復したことだ。これは、伸びたGB1領域が元の折りたたまれた構造に戻るときの、GB1領域の非共有結合の再形成速度を反映している。これまで、非生物性のポリマーを使ってタンパク質の複雑な三次元構造を模倣しようという研究が進められているものの、非タンパク質系分子ばねの集合体からなる人工ゴム状弾性材料では、伸長の度合いによって弾性が変わるものは、いまだ生み出されていない。

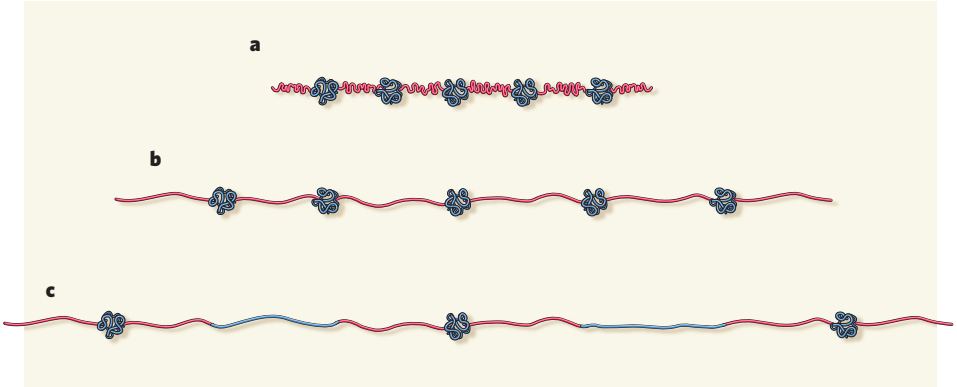

図1　タイチンをほどく。a. タイチンタンパク質は筋細胞の収縮系の一部を形成し、折りたたまれた領域（青）と、その間にある非構造領域（赤）で構成されている。b. タイチンを伸ばすと、まず非構造領域が伸びる。c. さらに引っ張ると、折りたたまれた領域の一部がほどける。Lvら[1]は、折りたたまれた領域と非構造領域をもつ人工タンパク質を作り、筋肉の受動的弾性を模倣することを発見した。

Lvらが作製した人工弾性材料[1]は確かにすばらしいものだが、本当に筋肉を模倣できているのだろうか。筋肉は複雑な分子システムをもち、さまざまな構成要素が秩序だった構造に組み立てられていて、刺激を動作に変換できるようになっている。タイチンは筋肉の主要な構成要素だが、伸長強度や、力を生み出したり感知したりする能力など、筋肉のすべての特性が模倣タイチンだけで再現されるわけではない。また、タンパク質系材料は自己再生機能がないため、移植後の生分解プロセスにもとより弱く、「異質な」タンパク質の断片が生体内に放出される可能性がある。そのため、生物医学的応用に際しては慎重に評価し、いかなる断片も有害な免疫反応を起こさないことを確認する必要がある。今後の研究では、間違いなくこのような問題への取り組みがなされるだろう。そして、人工弾性材料の構成要素の組み立てに画期的な設計や製作技術が生み出され、移植後に、中枢神経からの命令に応答し、それを実行できる機能が繰り返して再現される人工筋肉が作製されるだろう。

Staudingerが推測したように、「生命はさまざまな生体高分子が集合してできた寿命のあるらせん」と考えられる。Lvらのほかにもさまざまな研究チームにより、タンパク質の糸を独特の構造に紡ぎ上げる新しい方法が提示されており、全体として機能特性をもつ分子機械やナノスケールの装置、分子レベルで作製された人工組織という未知なる分野への扉が開かれつつある。■

（翻訳：小林盛方）

Elliot L. Chaikof、エモリー大学医学系大学院（米国）およびジョージア工科大学大学院化学生体分子工学研究科（米国）。
（同分野で競合特許を申請中）

1. Lv, S. *et al. Nature* **465**, 69–73 (2010).
2. Urry, D. W., Haynes, B., Zhang, H., Harris, R. D. & Prasad, K. U. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **85**, 3407–3411 (1988).
3. Urry, D. W. *et al. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **357**, 169–184 (2002).
4. Cappello, J. *et al. Biotechnol. Prog.* **6**, 198–202 (1990).
5. Rabotyagova, O. S., Cebe, P. & Kaplan, D. L. *Biomacromolecules* **10**, 229–236 (2009).
6. Elvin, C. M. *et al. Nature* **437**, 999–1002 (2005).
7. Kim, W. & Conticello, V. P. *J. Macromol. Sci. C* **47**, 93–119 (2007).
8. Cao, Y. & Li, H. *Nature Mater.* **6**, 109–114 (2007).

©2010 NPG Nature Asia-Pacific. All rights reserved