

2025年2月12日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学  
国立大学法人三重大学

## 高い光安定性を持つ DNA 製蛍光標識 FTOB を開発 神経疾患の原因タンパク質の微細な運動の解析に成功

### 【発表のポイント】

- DNA を活用し、光に強く安定した新しいタンパク質標識「FTOB」を開発しました。
- FTOB を用いて ALS（筋萎縮性側索硬化症）の原因となるタンパク質の動きを詳細かつ高精度に観察することに成功しました。
- 高精度な観察が可能となることで、神経疾患の発症メカニズム解明に大きく貢献することが期待されます。
- FTOB は自由に設計を変更できるため、他の疾患に関連するタンパク質の研究にも応用可能です。

### 【概要】

生命科学研究や疾患メカニズムの解明には、タンパク質などの微細な動きをミリ秒単位で観察する高い時間分解能が求められます。既存のタンパク質標識は光安定性や明るさに限界があり、このような観察は困難でした。

東北大学学際科学フロンティア研究所の丹羽伸介准教授と北智輝大学院生を中心とした研究チームは、三重大学大学院工学研究科の鈴木勇輝准教授らと共同で、DNA を利用して作られた新しい蛍光標識「FTOB (Fluorescent-labeled tiny DNA origami block)」を開発しました。この FTOB は、従来の標識に比べて光退色や点滅が起きにくく、ALS などの神経疾患の原因となるタンパク質の動きをミリ秒単位という極めて高い時間分解能で少なくとも数十分の長時間観察することが可能です。また、FTOB は「DNA オリガミ」という技術を用いてブロックのように自由に組み替えられる設計になっており、細胞分裂のような生命現象や、アルツハイマー病やガンといったさまざまな疾患に関わるタンパク質の研究に幅広く応用できる可能性があります。

本成果は、米国東部時間 2025 年 2 月 11 日に学術誌 Cell Reports Physical Science にオンラインで掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

ALS（筋萎縮性側索硬化症）などの神経疾患は、キネシン<sup>（注1）</sup>というタンパク質の異常が原因の一つとされています。しかし、神経疾患の患者の細胞にも半分は正常なキネシンが存在しているのに、なぜ疾患が起こるのかは解明されていません。

キネシンをはじめとするタンパク質の動きを詳細に調べるためには、ミリ秒単位の高い時間分解能で長時間観察できる技術が必要です。このような技術は神経疾患の研究だけでなく、生命科学全般においても、タンパク質や分子の動的な振る舞いを理解するための重要な手段となります。しかし、従来の蛍光標識では、観察中に光退色や明滅といった問題が起こり、高精度な解析が困難でした。これらの課題は、研究の進展を妨げる要因となっていました。

### 今回の取り組み

DNAの構造には柔軟性があり、「DNAオリガミ」<sup>（注2）</sup>という技術を使うと極めて小さな構造体を自由に設計・作成することができます。DNAで作製した構造体はナノメートルスケール（1ナノメートル=1ミリメートルの100万分の1）という極めて小さなサイズで、タンパク質や分子の研究に適したスケールです。この技術を活用して、私たちは光に強い新しい蛍光標識「FTOB」を開発しました。

FTOBは、5つの蛍光色素を約8.8nmの距離に集積させることで、高い光安定性を実現しています。この標識を使用することで、1秒間に10枚以上のミリ秒単位の高精度な動画を、1分以上も光退色や明滅なく取得することが可能になりました。

さらに、FTOBを用いて、神経疾患型キネシンと正常型キネシンが混在している状態（神経疾患患者の細胞内を再現した状況）を作り出して観察しました。その結果、キネシンが減速と急激な加速を交互に繰り返すという新たな現象を発見しました。この成果は、神経疾患の発症メカニズムを解明する上で重要な手がかりになります。

### 今後の展開

DNAを利用して作製したFTOBは設計を自由に変更できる特長をもち、さまざまなタンパク質や分子の相互作用を詳細に調べることが可能です。このため、キネシンに限らず、がんやアルツハイマー病など、他の疾患に関連するタンパク質の運動解析にも応用が期待されます。さらに、FTOBを用いた高い時間分解能の観察を行うことで、従来の観察手法では捉えきれなかった新たな生命現象の発見にもつながる可能性があります。

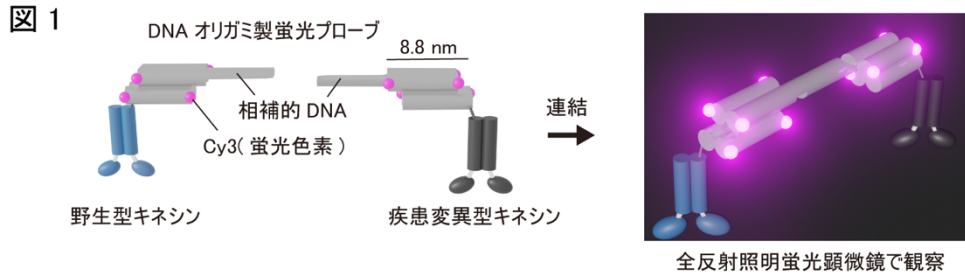


図 1. DNA オリガミ製蛍光標識「FTOB」のデザイン。8.8 nm 以内に 5 つの蛍光色素と一つのタンパク質結合サイトを持つ。一つの角には一本鎖 DNA を持ち、これが別の FTOB のそれと相補的に結合することで、二量体を形成する。例として、それぞれの FTOB に別々のキネシンを結合し、FTOB をつなぐことで 2 種類のキネシンを架橋する実験を行った。

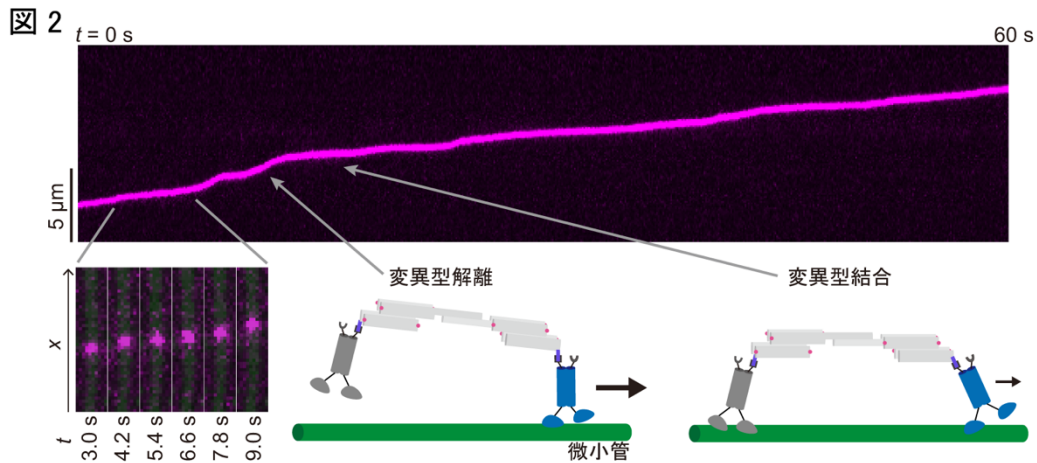


図 2. 野生型キネシンと疾患変異型キネシンを架橋した FTOB を全反射照明蛍光顕微鏡で観察した結果。キネシンはレールである微小管の上を一方向に移動するため (図 B 左下)、ここでは全ての撮影フレームをつなぎ合わせて、キネシンの運動を横軸に時間、縦軸に距離をとった線を表示している。蛍光の退色や点滅が起こらないため、運動異常を持つ変異型が微小管から解離している時間 (線の傾きが大きい区間) と微小管に結合して野生型の運動を阻害している時間 (線の傾きが小さい区間) を明白に区別することができる。

## 【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（JP23KJ0168、JP23K27165、JP23K24937、JP23H04416、JP23K17860）および東北大学学際科学フロンティア研究所 FRIScore の支援を受けて行われました。

## 【用語説明】

### 注1. キネシン

タンパク質分子モーターの一種であり、細胞内で物質輸送を主に担う。キネシンの変異が ALS などの神経疾患を引き起こすことが明らかとなっている。

### 注2. DNA オリガミ

長い 1 本鎖 DNA（主に 7,000~8,000 塩基）と多数の短い 1 本鎖 DNA（数十塩基）から構成される、二次元・三次元の DNA ナノ構造体。作りたい形状に合わせて、長い 1 本鎖 DNA を一筆書き状に折りたたみ、相補となるように設計された短い 1 本鎖で固定することで、数十ナノメートルの構造体を作製できる。本研究では、この手法を用いて 80 塩基程度の 1 本鎖 DNA を折りたたむことで、従来の 10 分の 1 程度のサイズである 8.8 ナノメートルの DNA ナノ構造体を作製した。

## 【論文情報】

タイトル：Modular photostable fluorescent DNA blocks dissect the effects of pathogenic mutant kinesin on collective transport

著者：Tomoki Kita<sup>1</sup>, Ryota Sugie<sup>2</sup>, Yuki Suzuki<sup>2,\*</sup>, Shinsuke Niwa<sup>1,3,\*</sup>

所属：1 東北大学大学院生命科学研究科、2 三重大学大学院工学研究科、3 東北大学学際科学フロンティア研究所

\*共同責任著者：三重大学大学院工学研究科 准教授 鈴木勇輝

\*責任著者：東北大学学際科学フロンティア研究所 准教授 丹羽伸介

掲載誌：Cell Reports Physical Science

DOI：10.1016/j.xcrp.2025.102440

URL：https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2025.102440

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

三重大学大学院工学研究科

准教授 鈴木勇輝

TEL: 059-231-9428

Email: ysuzuki@chem.mie-u.ac.jp

東北大学学際科学フロンティア研究所

准教授 丹羽伸介

TEL: 022-795-5359

Email: shinsuke.niwa.c8@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学学際科学フロンティア研究所

特任講師 児山洋平

TEL: 022-795-4353

Email: yohei.koyama.e2@tohoku.ac.jp