

iCeMS Our World, Your Future

京都大学アイセムス 物質-細胞統合システム拠点

Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University

vol **10**
2021 spring



表紙イラスト:「科学を照らす光」
凸レンズと凹レンズを通過する光学的な光と、結晶構造回折のX線回折像をモチーフにしています。
(高宮ミンディ)

Cover illustration
"Lights Illuminating Science"
The bright pattern shows the optical lights passing through lenses, and the dots represent the X-ray diffraction image of crystals. (Mindy Takamiya)

Contents

- | | |
|--|--|
| <p>03 リサーチスコープ
“観る”がつなく、
「細胞生物学」と「材料科学」</p> | <p>iCeMS Research Scope
Linking Cell Biology and
Materials Science through Light</p> |
| <p>07 フロントランナーのまなざし
目に見えない極小粒子で、
がん細胞を狙い撃つ
■ 玉野井 冬彦 特定教授</p> | <p>iCeMS Frontrunners
Precision Tumor
Targeting Using Nanoparticles
■ Fuyuhiko Tamanoi
Program-Specific Professor</p> |
| <p>09 若手研究者が語る論文のリアル
涙の流れが生まれる
角膜オンチップ作成への挑戦
■ ルディ・アブダルカーディル 特定助教</p> | <p>First Author Interview
"Move the Tear" for Functional
Cornea-on-a-Chip
■ Rodi Abdalkader
Program-Specific Assistant Professor</p> |
| <p>11 アイセムスの一翼
実験機器のコンシェルジュ
■ 本間 貴之 解析センター 特定助教</p> | <p>The Other Half of iCeMS
A Concierge for
Laboratory Equipment
■ Takayuki Homma
Program-Specific Assistant Professor
Analysis Center</p> |



フルバージョンは
Webでご覧いただけます



Check out the contents
above on the iCeMS
website.





“観る”がつなぐ、 「細胞生物学」と「材料科学」

サイエンスにおいて
「光」は欠かせないツール。
その種類は短い波長から
長い波長まであり、
それらを応用する技術や
視点も分野により異なる。
細胞生物学と
材料科学の視点から
光を用いて「観る」ことの
魅力に迫る。

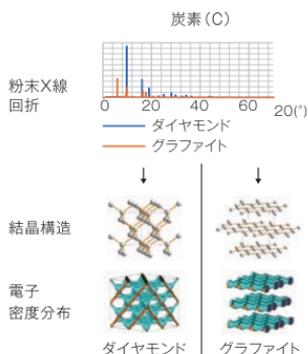


杉本 邦久 特定准教授

近畿大学大学院化学研究科化学専攻博士課程修了。博士(理学)。京都大学客員准教授を経て、2019年より現職。

放射光施設のX線を用い、原子の構造を解析する

X線を用いた構造解析を行っています。中学や高校で習う「光の回折」がありますよね。あれは回折格子があり、干渉が起こって縞ができる。この研究では、原子それぞれの並びが回折格子になります。それに対して、光とX線の幅がほぼ一緒なので、光が原子と原子の間を通ったときに回折像が出てきます。そこから導き出せる構造を解析しています。



X線回折実験で収集した強度データを解析し、原子の3次元の結晶構造や電子密度分布を確認できる。

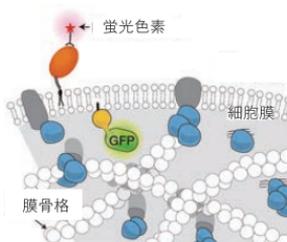
藤原 敬宏 特定准教授

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻博士課程満期退学。博士(理学)。アイセムス助教などを経て、2017年より現職。

生きている細胞内の1分子がはたらく瞬間を捉える

細胞膜には様々な機能ドメイン(ex.細胞外の物質を細胞内へ輸送する)やシグナル伝達に関わるような分子複合体があります。これらの構造を構成している膜タンパク質や脂質と呼ばれる分子がメソスケール(5-100nm)で起こっている現象を理解することは、細胞機能を理解するために非常に重要であるため、1分子イメージングを行っています。

- ①高空間精度、高時間精度で1分子の挙動を追跡
- ②波長の違う色素(蛍光色素とGFP)を標識に



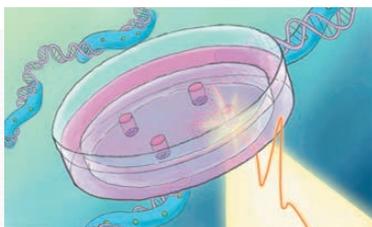
波長の違う色素を同時に観察することで、異種分子間の相互作用などを高い精度で確認できる。

光を利用した アイセムスの研究

細胞生物学と材料科学を中心に異なる専門分野の研究者が集うアイセムスでは、光をさまざまな角度から利用した研究が進められています。その一部を紹介します。

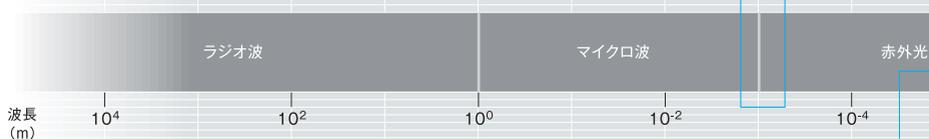
高強度テラヘルツ光パルス照射によって変化する ヒトiPS細胞内の遺伝子ネットワークの発見

亀井謙一郎准教授らの研究グループは、高強度のテラヘルツ光パルスをヒトiPS細胞に照射すると、細胞の中で発現量が変化する遺伝子ネットワークが存在することを発見しました。



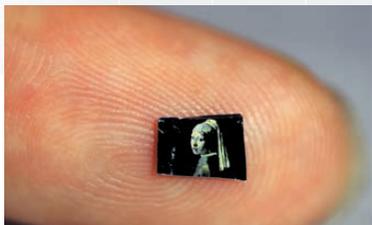
今回開発した装置は、iPS細胞にテラヘルツ光を効果的に照射することが可能です。照射実験の結果、テラヘルツ光が垂鉛依存性の転写因子の影響を受ける遺伝子を活性化したり不活性化したりすることがわかりました。
(イラスト:高宮ミンディ)

Takehiro Tachizaki *et al* (2020). Terahertz pulse-altered gene networks in human induced pluripotent stem cells. *Optics Letters*. 45(21).



「亀裂」と「光」で世界最小サイズの絵画の作製に成功 ——インクを使わずに超高精細な印刷が可能に

シバニア・イーサン教授らのグループは、組織化したマイクロフィブリレーションと呼ばれるクレーズングを調整してフィブリルを精密に形成される技術により特定の色の光を反射させ、私たちの目に色として認識が可能な素材を開発しました。

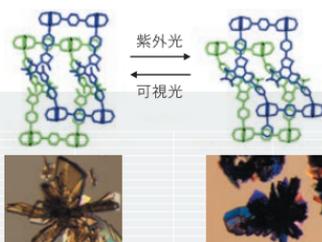


インクを使わずに組織化したマイクロフィブリレーション技術により印刷された絵画。

Masateru M. Ito, *et al* (2019). Structural colour using organized microfibrillation in glassy polymer films. *Nature*. 570(7761).

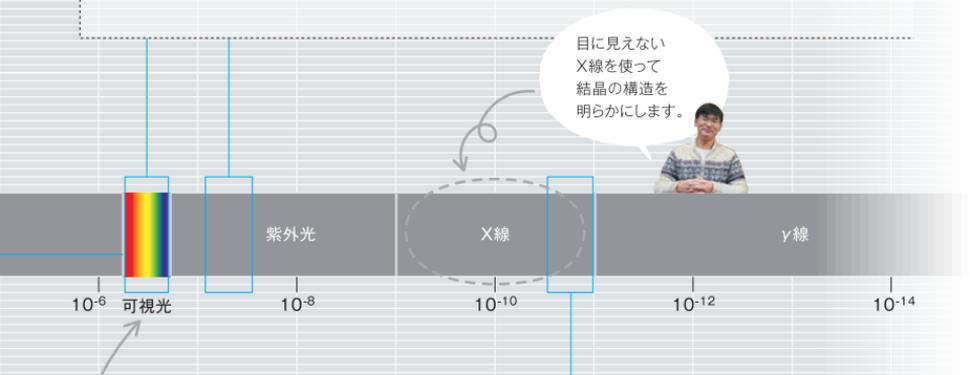
「知恵の輪」構造で固い素材を柔らかく —CO₂吸着量を光で制御する新材料

北川進拠点長らの研究グループは、多孔性材料を知恵の輪のように組み合わせることで、二酸化炭素の吸着を光によって可逆的に制御することを可能にしました。



今回作成した多孔性材料の結晶に紫外光を当てると少量のCO₂を、可視光を当てると大量のCO₂を吸着できる細孔構造の変化起こすことができました。この変化は結晶の色がはっきりと変わることから、光反応が効率よく起こっていることがわかります。

Yongtai Zheng, *et al* (2017). Flexible interlocked porous frameworks allow quantitative photoisomerization in a crystalline solid. *Nature Communications*, 8, 100.



単色X線とナノ粒子による新しい放射線がん治療に向けて

玉野井冬彦特定教授らのグループは、多孔性シリカナノ粒子を使い、がんの塊にガドリニウムを取り込ませ、単一エネルギーをもつ単色X線を照射することで、その塊がばらばらになり消滅することを明らかにしました。

細胞内の1分子観察は可視光を使います。



ナノ粒子を用いてガドリニウムをがん細胞に取り込ませ、50.25 keVの単色X線を照射すると、他の部分に影響を与えずがんだけを死滅させることができます。(イラスト:高宮ミンティ)

Kotaro Matsumoto, *et al* (2019). Destruction of tumor mass by gadolinium-loaded nanoparticles irradiated with monochromatic X-rays: Implications for the Auger therapy. *Scientific Reports*, 9:13275.



粉末の資料をそのまま解析できる粉末X線構造解析装置



細胞内の蛍光1分子2色同時高速観察のために組み上げた蛍光顕微鏡装置

異分野の研究が交わる共通点

杉本 ● 私たちの研究に共通するのは「見たいものを光で可視化・視覚化する」ところだと思います。

藤原 ● ポイントは、目的に合った波長の光を使うことです。僕たちは分子とか細胞とか、大きいものを見るとときに必要な光を使う。目的の構造や機能を調べたいときに、どのような光をどう使えば知りたいことを研究できるかを考えます。

パズルを解くように構造を「観る」

杉本 ● 僕の研究は誰も見たことのない世界を最初に見られるのが一番面白いところですね。自分で作った金属錯体はもちろん、人から頼まれた結晶の構造も最初に見られます。電子の分布をバツと見てもすぐには構造がわからないので、パズルを解くような感じです。最初にパズルを解いて、自分が誰よりも最初に見ることができます。

藤原 ● 金属錯体を観察するにはひらめきや、データをどういうふうに解釈するかということが大事になりますか？

杉本 ● そうですね。結晶中の原子は対称的に並んでできています。実際の解析では、構造を端から端まで全部解析しているわけではないです。最も小さい単位の一部だけを理解して、それがあある対称性をもっているので、周期的な“らせん”や“折り返し”などで繋げることで一つの構造を導き出します。

乱雑な1分子運動に生じる秩序に注目して細胞を「観る」

杉本 ● 藤原先生の観察もひらめきが大事な要素ではないですか？

藤原 ● 僕が細胞で観察しているのは、細胞膜もそうなのですが、液体中の1分子の運動なので、

ブラウン運動に近い乱雑な動きが基本です。その中でちょっと変わった運動をしている、止まった、集まった、などの動きを探しています。

杉本 ● どこをみたらよいかわからなそう(笑)。

藤原 ● 1分子の世界では、その熱運動の乱雑さの中に秩序を与えてどうやってうまく制御するかが大事。また、その仕組みを調べるとき、高速で見ないとどういふふうに働いているのかが見えなことが多い。ノイズの非常に多い細胞内で1分子の弱い信号を高速で取り出して、どうやって制御しているかを調べるのが面白いところでもあり、とても難しいところ。僕たちは細胞内での「世界一の蛍光1分子高速観察」をいつも目指していて、そのための技術をずっと追求しています。



光を使って「観る」楽しみやお互いの研究の接点など、二人の対談はまだまだ続きます。

続きはWEBへ





フロントランナーの
まなざし

目に見えない極小粒子で、 がん細胞を狙い撃つ

私たちの平穏な生活を脅かす「がん」。
玉野井冬彦教授は、
がんとの苦闘に終止符を打つべく、
治療研究に取り組む。
ナノ粒子を用いて
がん細胞のみを攻撃する治療法、
患者由来のがんモデルを作る
鶏卵モデルの開発など、
そのアプローチは多岐にわたる。



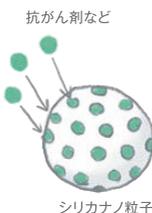
■ 玉野井 冬彦 特定教授

1948年仙台市生まれ。コールドスプリングハーバー研究所、シカゴ大学を経て1994年よりカリフォルニア大学ロサンゼルス校教授に。2017年より現職を兼任。

シリカナノ粒子の開発

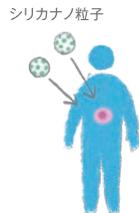
・多孔性

シリカナノ粒子には無数の穴が空いています。これは「表面積が多い」ことを意味するので、そこに抗がん剤などをたくさん蓄積できます。1gあたりの表面積は100m²もあります。



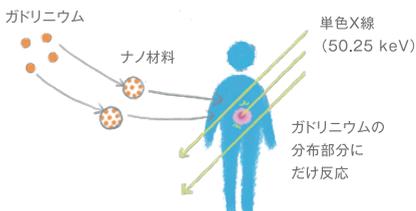
・安定性

シリカナノ粒子を体内に入れることで、がん細胞の近くに薬剤を届けられます。血管中でもすぐに壊れずに存在でき、材料としての安定性が高いことが特徴です。



シリカナノ粒子の特徴を応用し、 新しい放射線治療を開発

現在のX線治療は、がん細胞周辺の健康な細胞にも悪影響を与えてしまいます。シリカナノ粒子の穴にガドリニウムを入れて、粒子をがん細胞まで届け、50.25 keVの単色X線を照射すると、ガドリニウムから電子を叩き出せ、その電子でDNAを切断できます。健全な細胞に影響を与えずがん細胞だけを攻撃できます。



どのようにして研究者になったのですか？

私の研究のベースにあるのは、分子生物学です。高校生の時に分子生物学の本を読んでDNAやRNAの奥深さを知りました。大学に進んでからは分子生物学の研究に夢中になり、自然と大学院に進んでいました。当時の大学院は、そこに入ればもう一人前の研究者として認められ、自分の頭で考えて動くことが当たり前という雰囲気でした。「研究者として自分で道を切り開いてやろう」という思いがありましたから、博士号を取得してすぐにポスドクとしてアメリカに発ちました。通常は数年で日本に戻る研究者が多いのですが、私は40年以上もアメリカに行ったままになってしまいました。笑 いま振り返ると、気付いたら研究者になっていたという感じです。

がん研究に対するパッションはどこから生まれるのですか？

がんは人類が抱える深刻な問題です。身近な人ががんで亡くなってしまった経験をされた人は少なくないでしょう。とくに家族ががんにかかると、ものすごく辛い思いをしないとイケない。そういう

状況を目にすると、「サイエンスの力でなんとかしないと……」といつも考えます。新しいがんの治療方法ができたら、がんで若くして亡くなる人が減ったら、世界は変わるかもしれない。だからこそ、私の研究人生のすべてを捧げてでも、がん研究でできることはとことんやりたい。

がん細胞のしくみが明らかになってきていますが、理解するだけでなく、治療ができて、患者さんが元気になるという意味がない。新しい治療ができて、がんが治ったという実績を残すことが私の研究人生の目標です。かなり近いところまできているので、もう一息です。



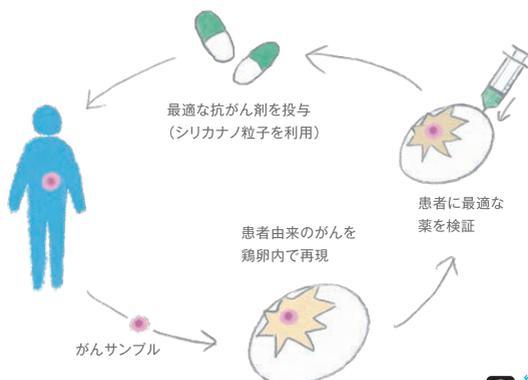
(左)大学院時代の恩師と研究室のメンバーと共に、分子生物学に打ち込んだ。



(右)アイセムスの研究室のメンバーと。日々のディスカッションで思いも寄らないアイデアが飛び出す。

鶏卵モデルの開発

鶏卵モデルはマウスモデルに比べて導入のハードルが低いので、患者さんのがんモデルを作って薬を試してオーダーメイドの治療を行ったり、多様な希少がんのモデルを作って最適な薬を探したりできるようになります。



[メリット]

・速い

マウスではがんモデルを作るのに数週間を要しますが、鶏卵モデルは1週間ほどでできます。

・簡単

患者さんから採取したがんサンプルを細かく砕き、鶏卵の中の漿尿膜の上において待つだけ。

・安価

マウスは約数万円の費用がかかる一方、鶏卵の有精卵は数十円。圧倒的な安さで運用できます。

続きは
WEBへ





若手研究者が語る
論文のリアル



涙の流れが生まれる 角膜オンチップ 作成への挑戦

今回の論文のポイントは？

今回、一つのデバイス上に、ヒトの角膜バリアをいくつも再現できるようなマイクロ流体デバイスを開発しました。このデバイスでは、まばたきのような、一方向と双方向の2種類の流れによる「ずり応力」を加えることができます。まばたき刺激を加えることにより、ヒトの角膜上皮細胞に含まれる中間径フィラメント・サイトケラチン(CK-19; 上皮マーカー)の産生が促進されました。つまり、まばたきによって生じるずり応力により、角膜上皮細胞の特性は変化するという事です。今回の論文では、生体外でまばたき刺激を生じさせることができること、そして、この刺激が、角膜上皮バリアの機能を



ルディ・アブドアルカーディル 特定助教(亀井グループ)

生体もつ保護機能(バリア)の形成について研究しており、マイクロ流体技術を用いて、目のまばたきを模した刺激の下での角膜バリア機能を再現しました。また、まばたきによる刺激が角膜上皮バリアの機能の成熟に関与していることを発見しました。

ヒトの角膜の構造



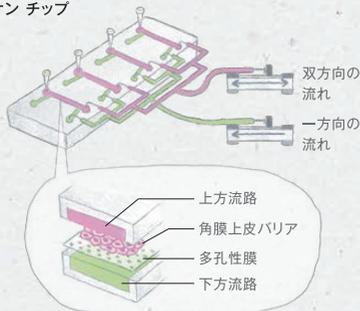
開くとき

まぶた

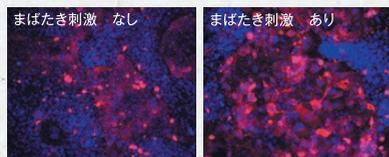
閉じるとき



涙 角膜上皮バリア

角膜上皮バリア
オン チップ

まばたき刺激の効果



サイトケラチンマーカー (CK-19)

維持する上で極めて重要であることを示すことができました。このデバイスは、角膜治療薬や点眼薬開発の分野において更なる可能性を切り開き、まばたきによって生じるズリ応力が眼表面の恒常性に及ぼす影響についてなど、更なる研究につながる可能性をもっています。

一番嬉しかった、もしくは感動した瞬間は？

「まばたきする目」を生体外で作ることができるだろうか？そんな素朴な問いからこのプロジェクトはスタートしました。これまでに、ヒトの目の角膜上皮細胞を培養皿などの生体外で構築した経験はありましたが、まばたきによる物理的な刺激の再現は、多くの制御パラメータを必要とすることが予想されたため、

私にとっては、大きな挑戦となりました。実は、私たちヒトは1時間に1,000回まばたきをされると言われています。試行錯誤の末、双方向流システムを用いたマイクロ流体デバイス内に実際のまばたき刺激を模倣する方法を思い付きました。これを実現できた時は最高に嬉しかったですね。

今回の研究が、あなたの研究人生、研究の方向性のターニングポイントになったと思いますか？

今回の研究は、生物学、薬学及び工学を組み合わせた学際的研究の素晴らしい一例になったと思います。将来、このような学際研究は、動物実験を必要としない疾患モデルの開発などにつながるかと考えています。

アイセムスでの研究を通して得た、知識や経験などは、あなたのキャリア形成にどのような影響を与えましたか？

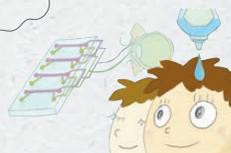
学際的な研究を始めるには、アイセムスは間違いない最適場所です。研究環境は非常に刺激的で、意欲をかき立てられます。物質科学、工学、生物学など、様々な学術的バックグラウンドを持った研究者が在籍し、互いから学び合うことはもちろん、共同研究する機会もあります。また、独立した外部資金を受けられるようにもなりました。ここでの研究を生かして、将来はPIとして働きたいと思っています。

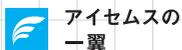
□論文情報 "Multi-corneal barriers-on-a-chip to recapitulate eye blinking shear stress forces" Abdalkader, R, Kamei, K, *Lab on a Chip*, 20:1410-1417 (2020)

続きは
WEBへ



まばたきによる
涙の流れが
大事なんだね。





アイセムスの
一翼

実験機器の コンシェルジュ

■ 本間 貴之

解析センター 特定助教

最先端の研究成果は、
アイデアだけでなく
最先端の技術と
実験装置があってこそ。
2017年に発足した
iCeMS解析センターには、
数々の最先端の実験機器が
ずらりと揃う。
解析センターの本間貴之さんは、
機器の管理、実験の相談をはじめ、
研究者が快適に研究できる
環境を整えるために
拠点内を奔走している。



私のしごと

1 機器の管理

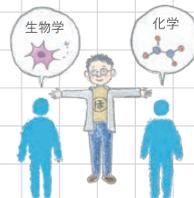
バイオ解析ユニットとマテリアルズ解析ユニットにいる専門家が一括管理して、拠点内外の研究者に利用していただいています。

利用者



2 実験機器の相談

分野を問わず幅広い相談に対応しています。研究内容をお聞きし、最適な実験機器・方法、より詳しい研究者の紹介をします。



3 トラブル対応

扱うのは人ですから、機器に故障やトラブルは避けられません。実験が止まらないよう、連絡があればすぐに飛んでいきます！



4 共通利用の仕組みづくり

機器の共通利用は全国的に始まっています。学内外と情報交換し、利用料金の設定や内規作りを含めた制度を作っています。



ほかにも「解析センター」の一員としてメンバー間、ユニット間の調整をしながら、チーム一丸となり業務にあたっています。

- 予約システムの管理
- 共通実験室や機器利用が初めての研究者への安全講習
- 利用料金の計算、外部資金の獲得、予算の管理
- 着任・離任する研究室の機器に関するコンサルテーション など

実験に困った時の「コンシェルジュ」として

僕の仕事をひとことで言うと、「実験機器のコンシェルジュ」です。材料分野と生物分野が融合したアイセムスには、多様な機器が揃っています。最近の一つの分野だけでなく、いろいろな研究分野を横断する研究を行う研究者が多いので、専門分野以外の実験を行う方がいらしゃいます。

でも、その機器を扱ったことがない場合はサポートが必要ですね。そんな時に僕たちが「この実験にはどの機械を使えばよいのか」という相談に対応するのです。ある方が「あの機械でこんな実験がしたい」と言っても、じつは違う機械の方がその目的を果たせることもあります。「本間さんのアドバイスのおかげで実験がうまくいきました!」「早く結果が出ました!」と言っていただくと、自分のことのように嬉しいです。



博士号取得後、ポスドクとしてインペリアル・カレッジ・ロンドンへ。学科内の他分野研究者をサポートした経験が、現在の仕事に繋がるきっかけに

本間さんの装備

アイセムスの4つの建物を様々なアイテムを持って行き来しています。

電気を使う研究機器のトラブルに対応するため延長コードは必需品です。



バッグの中には工具や応急処置テープ、コンピュータなどが入っています。

本間さんのある1日



9:30 出勤

出勤後、メールや郵便物の確認。

10:50 機器のトラブル対応

本館からトラブル発生との連絡があり対応。無事に復旧。



12:00 予算申請書の提出

予算獲得のための申請書類を提出。

13:30 問い合わせ対応

外部からの機器利用に関する問い合わせに対応。

14:00 共通実験室の利用講習

ローカルルールや安全衛生に関するトレーニングを実施。

15:30 学生の相談対応

学生からの機器利用に関する相談に対応。

16:00 情報収集

新しく機器を発売した企業のオンラインセミナーに参加。

19:00 利用後の対応

機器の利用が終了したとの連絡。消毒の為に本館へ。

20:00 退勤

