

News Release

2009年3月3日

京都大学 物質-細胞統合システム拠点

「メゾバイオ1分子イメージングセンター」設立 —アイセムスの中心命題である「メゾ科学」の牽引役として—

Center for Meso-Bio Single-Molecule Imaging (CeMI)

iCeMS, Kyoto University

メゾバイオ1分子イメージングセンター (CeMI) は、イメージングで世界を技術的にリードする京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS=アイセムス) の4つの研究室が主導する。そこで開発される「次々と変化するメゾ構造体をナノ精度で調べるための画像化技術」を迅速に世界に提供して共同研究を募り、ユーザーとの共同作業によって、さらに先の方法論と応用法の開発をおこなおうとするもので、「**イメージングによるメゾ科学研究のための、世界に開かれた共同作業のオープンプラットフォーム**」たることを目指す。アイセムスをメゾ科学研究の世界拠点とするための牽引役として役立てる。

開発と実用を車の両輪のように組み合わせて進めるための、プラットフォームを提供するのがCeMIの特徴である。

メゾ科学とは、ナノのユニットが集合して作るシステムの科学である。このような小さな系では、多くのユニットが動的にシステム内を動いていることが多い。これは、細胞を働かせるための、細胞内のメゾシステムで顕著である。1個ずつのユニットの動き方を追跡し、ユニット間の結合を追跡することによって、システムが調べられる。これが、メゾ科学において、1分子イメージングが重要な所以である。

CeMI 設立プレス発表について

発表 (設立) 日 : 2009年3月3日 (火)

会場 : 京都大学 iCeMS コンプレックス 2 研究棟 1 号館 1F 会議室 (119 号室)

発表者 : 松本 紘 (京都大学総長)
中辻 憲夫 (京都大学アイセムス拠点長)
楠見 明弘 (京都大学アイセムス CeMI センター長)
田中 耕一郎 (京都大学アイセムス CeMI 参加教授)

1. CeMI 参加教授

楠見 明弘	センター長	(生細胞での1分子追跡・操作、細胞生物物理学)
原田 慶恵		(1分子生理学、in vitro での1分子イメージングと操作)
田中 耕一郎		(テラヘルツ／赤外顕微鏡法、フェムト秒時間分解分光法)
John Heuser		(電子顕微鏡観察法、急速凍結法、共焦点顕微鏡との相関顕微鏡法)



楠見



原田

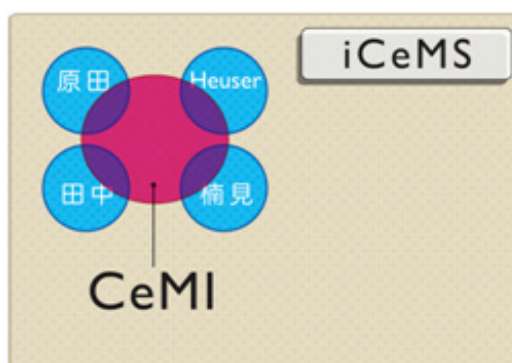


田中



Heuser

2. CeMI の iCeMS 内での位置づけ



3. CeMI の使命

イメージングによるメゾ科学研究のための共同作業のオープンプラットフォームの提供

1. アイセムス研究者の標準的なイメージングのニーズに応える
2. 基盤的な装置や方法論の開発は、CeMI 4人組が、各自の研究室でおこなう

ここから先がユニーク

3. 各自の開発がある程度進んだ段階で、CeMI に実用機を設置して実用に供する。
ユーザーとともに使いながら、共同作業によって、新たな方法論と応用法の開発をおこなう。
これによって、**非常に多い、共同研究の申し込みに対応。**
同時に、積極的に、**面白い共同研究を求め**ていく。

このように、**開発と実用を車の両輪のように組み合わせて進めるための、プラットフォームを提供するのが CeMI の特徴。**また、このようなことが可能になるのが、アイセムスの特長。

4. 活動内容

(1) コアリサーチ

- 1-1) CeMI 参加研究者がおこなう、バイオイメージング・テラヘルツイメージング・1分子ナノバイオロジーの技術開発、実用化と応用の研究

- 1-2) アイセムス PI との共同研究による技術開発プロジェクト (CeMI の想定による例)
 - 杉山弘、木曾真、上杉志成、橋田充らとの、バイオナノ開発研究
 - Yong Chen との、マイクロ流路と全反射顕微鏡とのインターフェース開発研究
 - 今堀博、木曾真らとの、蛍光プローブ開発研究
 - 高野幹夫らとの、ナノ粒子関連研究
 - 北川進らとの、ナノメゾ構造関連研究
 - 中辻憲夫、山中伸弥、見学美根子、植田和光、終卓志、Konstantin Agladze らとの、様々な生物試料とのインターフェース開発による、新たなイメージング法開発

(2) 共同研究 (国際、国内、京大内)

我々が世界をリードするテラヘルツ光学・1分子イメージング、1分子ナノバイオロジーは国際的に関心が高い。CeMI を世界の研究者が集うプラットフォームとする。

基本的には、PI、+ポスドク、かつ/または、大学院生のペア以上で受け入れる。CeMI 側も担当者を出し、発表は、共同研究として連名でおこなう。

(3) センター機器の使用サービス

- 3-1) 一般機器 (市販の機器)
 - アイセムス関係者: CeMI を自由に利用 (予約は on-line)
 - 最初に使用するときは、担当者からトレーニングを受ける
 - アイセムス関係者以外: CeMI に相談。基本的にオープンにする

- 3-2) CeMI で開発した先端システム・ソフトウェア
 - 共同研究とする。時間経過とともに、上記の一般機器とする

(4) 教育・訓練

装置の使用法など個別の指導
実験を含むトレーニングコースやワークショップ、国際シンポジウムなどを開催

(5) 観察・測定サービス

試料を持参した研究者とともに、CeMI 関係者が観察・測定を行うサービス

5. 設立に至った経緯

- 2007 年の 10 月に設立されたアイセムスでは、メゾスケールで、物質世界と細胞世界の境界領域を調べ、制御する研究を進めている。メゾスケールでこの両世界は交叉し始める。物質世界での知識を細胞世界の制御に、細胞世界での知識を物質の制御に、という、双方向での研究によって、新しい領域の学問を作ろうとしている。メゾスケールでの、両世界の融合は、次世代の技術の宝庫でもある。そのようなメゾ制御という学問領域を作るための世界のリーダーとして貢献する、というのが、アイセムスの使命である。
- メゾスケールでの現象の面白さ**は、ナノスケールの単純なユニットが結合したり集合したりしてシステムを作ったときに起こる。**メゾ科学とナノ科学の主要な違いはここ**。そのときに起こる面白い現象を捉える手法として、最も有効な方法は、
 - 分子（細胞の場合のユニット）1 個ずつを直接に観察し、それらの大きな構造中（例えば、分子複合体や細胞中）での動きを追跡すること、即ち、1 分子追跡と操作（**原田慶恵、楠見明弘**）、
 - ユニットが集まって作る構造を画像化して調べること、すなわち、なるべく、生のままの現象を捉えるような高度な電子顕微鏡法（**John Heuser**）、
 - 構造体を観察しながら、そこで起こるユニット間の相互作用を画像化して調べること、すなわち、テラヘルツ顕微光学（**田中耕一郎**）、である。したがって、アイセムスでは、構想時から、これらの方法の世界的リーダーを糾合していた。
- アイセムス設立後 1 年半が経過し、目標がさらに明確化し、装置類の整備も進みつつある。そこで、アイセムス内に、これらの研究室を中心とした。**「メゾスケールでの 1 分子イメージングにおいて、世界をリードし貢献するセンター」**を設立することにした。

今までは、日本への地理的・心理的距離の遠さから、来日して共同研究をおこなうことをためらったりする外国の研究者も多く、また逆に、共同研究の申し込みが多くて、人手不足とマシンタイムの不足のため断らざるを得ないことも多かった。本センターの設立によって、これが大きく改善され、世界からの第一線の研究者が集うセンターとなる基盤ができたと考えている。

4. 既に世界をリードしている4研究室が、外部に開かれたセンターを共有することで、シナジー効果、クリティカルマスの形成効果が生じると信じる。**世界から見える1分子メゾイメージングの中心地・発信地**にしたい。このような、国際研究拠点となることは、アイセムス全体の使命でもあり、本センターの設立は、それを格段に推進するものである。
5. アイセムス研究者の標準的なイメージングの必要性に応えるという使命は、当然ながら重要である。しかし、それだけでなく、それを、もっと本質的に重要な先端的研究にまで高めるような、協働作業のプラットフォームとなることを目指している。この努力を、そのまま、京大へ、京都・関西地区の研究機関へ、日本から世界へと、広げていく。

6. メゾ科学とは？ メゾ制御とは？

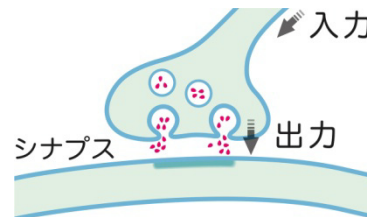
1. メゾスケールとは、5-100nm の大きさ
2. ナノ科学は、0.1-数 nm 程度の大きさのユニットの構造と働きを明らかにした
3. ナノユニットが集まってメゾシステムを作る
このような、ナノユニットが作る、メゾスケールのシステムの科学がメゾ科学
4. サイズが小さいので、実は、ユニットの数は少ない。→ 統計力学での記述が難しい
バラツキが大きい
時間的揺らぎが大きい
それらを系は利用しているかもしれない → 何だか面白い世界が開けていそう
量子力学で全部解くには、複雑すぎる（複雑系）
5. しかし、メゾスケールでの理解はシステム微細化のためには避けて通れない
(体の中に入れる、wearable にする、環境保全)
だから、メゾ制御は、次世代のための基盤的イノベーション
6. ナノテクノロジーが進歩し、メゾテクノロジーが生まれつつある
7. 実は、細胞は、このようなメゾ制御を進化の過程で編み出して
細胞が働けるようにしてきた → 細胞のおこなうメゾ制御を学び、真似る
8. 人工メゾ構造体と、細胞のメゾ構造体の相互作用から生まれるもの（メゾ制御）
 - ・細胞や、細胞のメゾ構造を利用した、メゾテクノロジー
 - ・人工メゾ構造を利用した、細胞のメゾ構造と、細胞の制御

7. メゾ科学/メゾ制御に、何故イメージングが重要か？（特に生体メゾ）

1. 形がわかって、はじめて、はたらく仕組みもわかる
メゾスケールとは、5-100nm の大きさ
→ 1分子（数 nm）の分解能で、メゾシステムを見ればよい
電子顕微鏡と組み合わせると、もっと精度よくわかる
2. 細胞や生物のメゾシステムを知るには、
各ユニットが実際にどのようにシステム中で動くかを知る必要がある
→ 1分子毎に追跡する必要がある
3. 細胞内では、メゾ構造体は小さいせいもあって、きわめて動的。すなわち、
メゾ構造が、動的にできたり、壊れたり、働いたりする。そこで、その現場を
そのまま、1分子毎に見たり、制御したりすると、メゾ構造の解明とメゾ制御の
開発につながる、と考えられる
4. 平均での測定には意味がないかもしれない
特に細胞中では、平均操作自体が正しいかどうか不明
つまり、前項の4で述べた
サイズが小さいので、実は、ユニットの数は少ない
バラツキが大きい
時間的揺らぎが大きい
それらを系は利用しているかもしれない
というような系を理解するには、1分子ずつ画像化して追跡する必要がある
5. 生体メゾ構造の形成と変化の基礎は、分子間相互作用、水との相互作用
これらの理解のために、もっとも期待されている最新技術が**テラヘルツ光学**。
CeMI は、この分野で世界をリードしている。
6. **急速凍結・ディープエッチ・レプリカ電顕法**
生体メゾ構造を化学固定や乾燥をさせず、もっとも生に近い状態で観察する方法
として、これらを推進する。ホイザー教授は、この方法の発明者で、素晴らしい画像
取得技術と相まって世界の至宝と言われている。

8. CeMI 参加教員の世界初・世界一リスト

- 1) 細胞内での膜のリサイクルを発見 (1973、Heuser)
- 2) 生物試料を、生きているのに非常に近い状態で電子顕微鏡観察するための、**急速凍結装置**を発明。特許を取ることなく、多数の装置を生産して配布 (1976、Heuser)
- 3) 神経シナプス部分でのシグナル伝達が、神経伝達物質の細胞外へのエクソサイトシスによって担われていることを発見。2) の急速凍結装置によって、これが可能になった (1978、Heuser)



- 4) 急速凍結した試料の、ディープエッチ法を開発。この方法によって、初めて電子顕微鏡で高分解能の**3次元像**が得られるようになった (1980、Heuser)
- 5) 生物モーター (繊毛・絨毛にあるダイニン) が力を発生している場面を、4) で開発した急速凍結ディープエッチ電子顕微鏡法で画像化 (1984、Heuser)
- 6) 生細胞内での小器官の動きのビデオ撮影に初めて成功 (1989、Heuser)
- 7) ナノバイオロジーという言葉の創出 (1991、楠見)
- 8) **蛍光1分子の水中でのイメージング**に世界で初めて成功 (1993、原田)
- 9) 閉じこめ拡散の理論式 (平均2乗変位-時間プロットに対するもの) を世界で最初に導出 (1993、楠見)
- 10) **細胞膜の基本構造にパラダイムシフト** (コンパートメント構造) をおこした (1993, 2002、楠見)
- 11) 生体高分子の構造変化を初めて直接観察 (酸性化によって活性化されるバクテリア毒素 (VacA)、ATP によって活性化される AAA-ATPase (NSF) : 急速凍結ディープエッチ電子顕微鏡法を用いて) (1995、Heuser)
- 12) 金属表面上での**蛍光1分子の実時間観察**に世界で初めて成功 (1998、原田)
- 13) RNA ポリメラーゼが転写中に DNA にねじれを起こすことを発見 (2001、原田)
- 14) **世界最高の時間分解能での1分子追跡の実現** (4 マイクロ秒 : 250 倍改善) (2002, 2006、楠見)
- 15) **細胞内の1分子追跡のみならず、分子活性化の1分子観察の創始** (2004、楠見)
- 16) **テラヘルツ電磁波を用いた、時間分解全反射分光装置を世界で初めて開発** (2004, 2007) 、さらに広帯域化 (0.2 THz - 7 THz) に成功 (2009) (田中)
- 17) 高圧急速凍結装置を開発 (2004、Heuser)
- 18) 2色1分子同時追跡の実現と、2分子結合の検出法の開発 (2005、楠見)

- 1 9) 2種のシグナル伝達分子が結合して、情報伝達する瞬間の直接観察に世界で初めて成功 (2005、楠見)
- 2 0) 1.3 ミクロンの赤外線レーザーをもちいた顕微ラマン装置の開発に世界で初めて成功。有機・生物分子の非侵襲的顕微ラマン観察への道を開いた (2005, 2006、田中)
- 2 1) 1分子追跡に基づいた、デジタル式シグナル変換機構の提案 (2007、楠見)
- 2 2) 1本のDNAを操作して硬さを計測しながら、結合した蛍光分子を1分子追跡する顕微鏡を開発(2007、原田)
- 2 3) テラヘルツ分光法で水和数を導出する方法を世界で初めて開発、多くの水溶液系で水和数を求めることに成功 (2007, 2008, 2009、田中)
- 2 4) 世界最高の時間分解能での1蛍光分子追跡の実現 (50 マイクロ秒：20 倍改善) (2008、楠見)
- 2 5) 従来の常識を破って、長いパルス幅のレーザー光源から**広帯域・高出力のテラヘルツ電磁波を生成する手法**を提案し、実現 (2008、田中)
- 2 6) **水の集団振動モード (6 THz) の複素誘電率を世界で初めて導出** (2009、田中)

9. CeMI 設備一覧

世界に誇れるセンターとして、CeMIで開発したトップ機器 + 市販のトップ機器・標準市販品で日常の研究に不可欠な機器、をそろえている。

これに加えて、CeMI参加教員の研究室の機器なども、相談のうえ使用が可能であり、まさに世界に誇る内容となっている。

(1) 市販品で、ほぼそのまま使えるもの

- 共焦点顕微鏡
 - ◆ ニコン A1 (倒立) 高速スキャン
 - ◆ ニコン A1 (倒立) 標準機
 - ◆ オリンパス (倒立)
 - ◆ オリンパス (正立)
 - ◆ ツァイス、ライカは交渉中
- TIRF (全反射蛍光) 顕微鏡 ニコン (ファイバーオプティクスタイプ)
- 普通の蛍光顕微鏡・・・これから数台購入
- 長期観察用 タイムラプス顕微鏡 オリンパス
- 光ファイバー溶接・切断・評価システム

(2) CeMI 研究者によるホームビルト

- 2光子励起共焦点：TIRF（全反射蛍光）顕微鏡 オリンパス
- TIRF 顕微鏡 ニコン アンケーシングつき
浜ホト高感度2カメラ同期システム フォトロン高速カメラシステム
- TIRF 顕微鏡 ニコン 3色同時1分子観察
浜ホト高感度3カメラ同期システム フォトロン高速カメラシステム
- TIRF 顕微鏡 オートフォーカス（現在再生研にあるのを移動 2010.3）
- テラヘルツ近接場顕微鏡（開発中、2010.4 から共同利用開始予定）
- テラヘルツイメージング装置（2009 年度中に開発）
上記の2つは開発がすみ次第、共同利用のためのシステムをもう一式、準備する
- フェムト秒時間分光システム（ヘリウム冷却装置、吸収、反射モード）

(3) 発明センター別館（CeMI 開発ラボ）すべて、ホームビルト

- TIRF 顕微鏡 3色同時、オートフォーカス 浜ホトカメラシステム
 - TIRF 顕微鏡 超高速蛍光撮影（世界最高速 20,000 フレーム/秒/フォトン社）
 - 光学力走査顕微鏡
 - 光ピンセット顕微鏡
 - 超高速1粒子追跡顕微鏡 世界最高速（160,000 フレーム/秒）フォトンカメラ
 - 1分子追跡解析ステーション（ラボ内で開発した解析ソフトの集合体）約10台
- そのほか、細胞培養室、簡単なウェットラボ（ドラフトつき）、オフィス、を備えている

10. CeMI の基本概念

【1】世界トップ拠点「アイセムス（物質－細胞統合システム拠点）」では、「物質科学と細胞科学の統合による学問領域を開拓し、メゾ制御科学と幹細胞研究の総合的展開によって新世代技術を創出すること」を目指しています。

メゾとは、メゾスケールのこと、およそ、5-100nm の大きさを指しています。

メゾスケールの重要な研究対象の例：DNA の転写複合体、モーター分子複合体、細胞膜上のシグナル変換複合体・メゾ領域、人工メゾ多孔体（細胞との相互作用）

【2】アイセムスには、世界をリードする、以下のような専門家が参加しています。

- 生体分子を1分子ずつ追跡する光学顕微鏡法（原田慶恵・楠見明弘）
- 細胞中のメゾスケール分子複合体の形成機構と作動機構を1分子追跡によって解明する技法（原田慶恵・楠見明弘）
- テラヘルツ光学（田中耕一郎）

- メゾスケールの構造を明らかにする電子顕微鏡法 (John Heuser)

【3】 細胞科学とメゾ制御科学の融合研究を強力に推進する戦略としてアイセムスに参加するこれらの世界的リーダーを糾合し、**メゾスケールレベルでのイメージングと操作法の開発と応用**をおこなうセンターとして、**CeMI**を設置します。

1分子追跡と操作を強調する理由：

1個の分子の大きさが数 nm、それが集合してメゾ構造を作ります。それで、メゾ構造が、動的にできたり、壊れたり、働いたりするところを1分子毎に見たり、制御したりすると、メゾ構造の解明とメゾ制御の開発につながる、と考えられます。

テラヘルツ光学を強調する理由：

生体メゾ構造の形成と変化の基礎である、分子間相互作用、水との相互作用の理解のために、もっとも期待されている最新技術がテラヘルツ光学です。CeMIは、この分野で世界をリードしており、さらに強化する予定です。

電子線トモグラフィー・急速凍結・ディープエッチ・レプリカ電顕法を強調する理由：

生体メゾ構造を化学固定や乾燥をさせずに観察するもっとも強力な方法として、これらを推進します。ホイザー教授は、後者の方法の発明者で、素晴らしい画像取得技術と相まって世界の至宝と言われている方です。

【4】 世界をリードし、世界から研究者が集うセンターにします。

CeMIを、WPI トップ拠点とアイセムスの理念である

「世界から見える研究センター」を具体的に推進する場とします。

イメージングに関わる研究室の糾合で、1分子メゾバイオイメージングという方法論で科学に貢献するという姿勢を鮮明に打ち出します。これによって、世界レベルでの存在感が高まることが期待できます。我々のところには、共同研究の希望者、手法を学びたいという研究者が、後を絶ちませんが、装置と指導者の不足のために、ほとんどを断らざるを得ない状況です。一方、「一緒にやりたいが、そこまで頼めないから」と遠慮する研究者もおられるようです。CeMIの設立によって、このような共同研究を受けることが可能になります。

もちろん、アイセムス、京大、京都周辺の研究機関の研究者のニーズにも応えます。単に研究設備を提供するのではなく、**我々の開発を取り入れ、創意工夫を提供し、世界最高水準の技術と装置**によって応えます。通常の顕微光学／電子イメージングの需要についても、世界のトップクラスのサポートができる体制を作ります。

- 【5】 **開発者とユーザーとが協働するためのプラットフォーム**とします。
共同作業によって、新たな方法論と応用法の開発をおこないます。
非常に基盤的な開発、装置開発は、CeMI 参加教官が、主に各自の研究室でおこないます。
ある程度進んだ段階で、CeMI に実用機を設置して広く実用に供するとともに、さらなる開発を目指します。**このようなプラットフォームの形成が、バイオイメージングには重要です。開発と実用を車の両輪のように組み合わせて進めないと、この分野では、面白いことはなかなか起こらないのです。この方針がこのセンターの特徴です。また、このようなことが可能になるのも、アイセムスの特長です。**
- 【6】 CeMI の設立によって、**クリティカルマス形成とシナジー効果**を狙います。
バイオ顕微イメージング・テラヘルツイメージング・1分子メゾバイオロジー研究のシナジー効果によって、**国際的優位性をさらに強化**します。
- 【7】 CeMI の研究分野で、**国内・海外での普及、教育研究水準の向上**を担います。

問い合わせ先

CeMI に関すること

京都大学 物質－細胞統合システム拠点 主任研究者／

京都大学 物質－細胞統合システム拠点 CeMI センター長

楠見 明弘 (くすみ あきひろ)

Tel: 075-751-4112 / Email: akusumi<at>icems.kyoto-u.ac.jp

iCeMS (アイセムス) に関すること

京都大学 物質－細胞統合システム拠点 国際広報室チーフ

飯島 由多加 (いじま ゆたか)

Tel: 075-753-9755 / Fax: 075-753-9759 / Email: pr<at>icems.kyoto-u.ac.jp

* Email アドレス中の <at> は @ に置き換えてご入力ください。