

Transdisciplinary Research at NanoLSI





平成29年、本学は、世界的に優れた研究環境と極めて高い研究水準を誇る「世界から目に見える研究拠点」の形成を目指す文部科学省「世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)」の採択を受けて、ナノ生命科学研究所を設立しました。本研究所を拠点とした生命科学における「未踏ナノ領域」開拓への挑戦の始まりです。

— ナノスケールで解明する生命現象の真理

人類はこれまで、さまざまな顕微鏡を発明し、“目に見えない小さな世界を観る”ことで、あらゆる物性や現象の起源を学び、科学を発展させてきました。しかし、原子や分子というナノスケールでの構造や動態は未だ直接観ることができない「未踏ナノ領域」であり、探索技術の開発が強く望まれています。私たちの体を構成する細胞の表層や内部には無数の分子が存在し、多様な形でさまざまな役割を果たしながら生命現象を生み出しています。そのため、これらの分子の動きや相互作用を観ることが、生命現象の仕組みの理解と制御の鍵となりますが、現在の科学技術では実現に至っていません。本研究所は、この生命科学における「未踏ナノ領域」を開拓することにより、あらゆる生命現象の根本的な理解を目指します。

ナノ生命科学研究所長

福間 剛士 教授



— 分野融合型研究で生命科学分野に革新を

本研究所には、ナノ計測学・生命科学・超分子化学・数理計算科学の4つの研究分野において、長年にわたって世界的に高い水準の研究実績を挙げてきた研究者が集結しています。最先端の走査型プローブ顕微鏡(SPM)技術を基盤に、4つの研究分野を融合・発展させ、細胞の内外で重要な役割を担う分子がどのように位置し、働くかを直接観察し、分析・操作できる「ナノ内視鏡(ナノプローブ)技術」を開発します。未だ観たことのない生命現象を観ることにより、生命科学分野に飛躍的な進展をもたらすとともに、新しい学術領域「ナノプローブ生命科学」を創成します。

※走査型プローブ顕微鏡(SPM)：先端を非常に細くした探針を用いて、観察対象となる物質の表面近傍をなぞるように動かすことで、表面形状や物性を計測する顕微鏡。

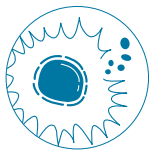
— 世界唯一の研究拠点として

本研究所設立以来、それぞれの研究分野の研究者が、互いの考え方や視点、方法論を持ち寄り、議論を重ねる中で、相互理解を深めています。各分野が世界をリードする研究を一層進展させるとともに、互いにその知見や研究力を生かすことにより、本研究所で集結したからこそ生まれてくるアイデアを育て発展させたいと考えています。そして、世界唯一の研究拠点として、新たな発見や概念を次々に生み出し、科学技術の進展につなげていくという循環を創り出したいと強く思っています。

「生命の謎に迫る冒険の物語」

体を形作る細胞の内外にはさまざまな分子があり、それぞれが役目を果たして命を紡ぎ出しています。分子はどんな形？ どんなふうに動く？ ナノ生命科学研究所では、まだ観ぬその姿を「観る」ことで、生命の謎に迫ります。

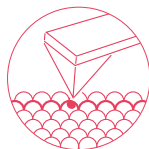
Life Science



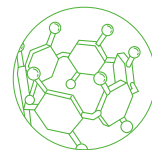
それぞれの分子の役目は解明してきた。でも、細胞の世界で実際に何が起きているか、その姿は観たことがないから、分子の本当の形や動き、つながりは実はまだ分かっていないんだ。

Nanometrology

分子の形や動きを動画で観察できる最先端の顕微鏡技術を持っているよ。その技術で、細胞の世界での分子を観る、もっとすごい顕微鏡も開発できるんだ。でも、細胞の中にある分子を観るにはまだ課題がある。



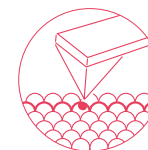
Supramolecular Chemistry



目的の分子を見分けたり、動かしたりする、特別な分子を作り出せるよ。細胞の中の分子だって操作できるようになるから、新しい顕微鏡の開発に生かすことができる!

Nanometrology

なるほど! これで細胞の外でも中でも、分子の姿を直接観ることができる! あとは、誰も実現したことのない技術で観た小さな分子の動きだから、それが正しいことを証明する必要がある。



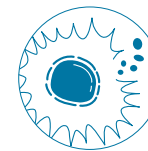
Computational Science

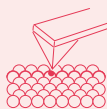


蓄積してきた膨大なデータがあるから、小さな分子の動きもシミュレーションで裏付けできる。みんなの知見を掛け合わせて、どのパターンが分子の動きを説明できるか実証だ!

Life Science

細胞の世界を探求できたおかげで、生命の誕生や病気が起こる仕組みなど生命現象の真理の解明に近づけた。新しい診断・治療法の開発にも役立つ、未来につながる研究になる!

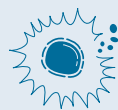




ナノ計測学

- ナノプローブ技術の開発 -

SPMの中でも、原子間力顕微鏡 (AFM) と走査型イオン電導顕微鏡 (SICM) によって世界をけん引してきた研究者が多数集結しています。独自の開発技術によって高速化・高分解能・3次元観察を実現してきた AFM 技術と、分子表面と非接触であるために柔らかい細胞表層での観察が可能な SICM 技術をそれぞれ進化させます。さらに、超分子化学との融合により、生体分子の動態を直接観察・分析・操作できる「ナノプローブ技術」を確立します。



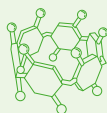
生命科学

- 生命の基本原理の理解 -

体の中にある分子の形や動きを、正常細胞とがん細胞で比べることで、それぞれの分子の本来の機能を知り、その異常によって生じるがん化の仕組みを理解できます。新たに開発される SPM や特定の分子に反応する「分子センサ」を用いて、生命現象の要となる分子のありのままを観ることで、細胞の増殖や分化、死、運動などの基本原則を解明します。さらに将来は、がんをはじめとするさまざまな疾患に対する新たな診断・治療法の開発につながります。

—— 4 研究分野の融合で創成する ——

ナノプローブ生命科学



超分子化学

- 超分子の力で分子を操る -

超分子化学では、さまざまな分子構造を巧みに使って分子を自在に設計できます。分子間の相互作用に基づいて分子のサイズや形を見分ける「分子認識」により、特定の代謝物やタンパク質にのみ結合して細胞内の分布を明らかにするセンサとなる超分子の開発を目指します。さらに、光やイオンなどの外部刺激に反応して構造が変化する「分子機械」により、ナノプローブ顕微鏡での観察時に、細胞内の特定の分子の形や位置を動かす、内視鏡操作を実現する計画です。



数理計算科学

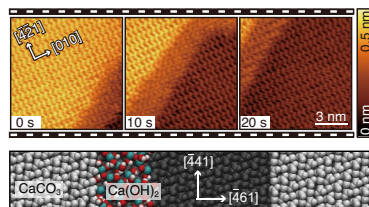
- イメージングと実像の架け橋 -

今までにない新たな計測技術、とりわけ探針との相互作用を通してナノレベルの観察対象分子の構造や性質を可視化する SPM 技術では、たとえ観ることができても、それだけで新たな動態の原理までを特定することは容易ではありません。そこで求められるのが、高度なシミュレーション技術です。得られたイメージング画像から考える分子の動態パターンを再現し、各分野の知見や経験を総合して動態原理を解明することで、生命現象の実像の理解を実現します。

独自のAFMと高度なシミュレーションが生み出す新たな知

自然界の現象の未知なる 起源・原理に迫る

福間剛士教授は、原子レベルでの観察を高速かつ高解像度で実現する高速周波数変調原子間力顕微鏡(FM-AFM)や、水分子や分子鎖の3次元空間分布観察ができる3次元走査型原子間力顕微鏡(3D-AFM)を開発してきました。誰もが知る現象に新たな知見をもたらしたいと、地球上で最大の炭素貯蔵庫として、地球規模の炭素循環などに重大な影響を及ぼす鉱物であるカルサイトに着目。高速FM-AFMによってカルサイトの溶解過程の原子分解能観察に世界で初めて成功するとともに、アダム・フォスター教授の精緻なシミュレーション解析と結び付けることにより、原子レベルの溶解機構を解明しました。



高速FM-AFMで観察したカルサイト表面の溶解過程(上)とその原子レベルの動きを実証したシミュレーションモデル(下)

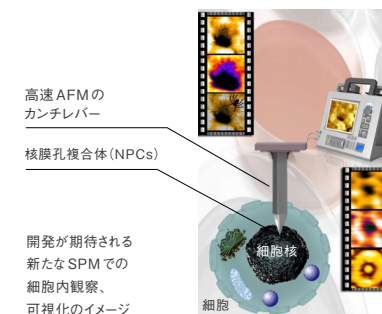
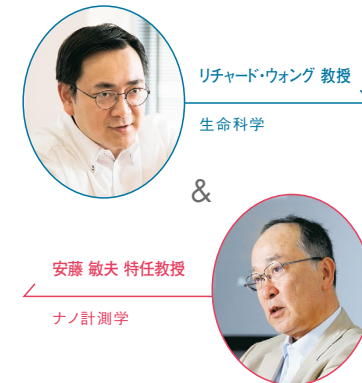
次なる挑戦は生命現象の仕組みの解明

遺伝情報の担い手であるDNAから成る「クロマチン構造」は、生命活動の基本となるタンパク質の発現や制御において重要な役割を果たします。その3次元構造や動態の解明によって、さまざまな疾患に関する遺伝子異常を明らかにすることを目指し、生体分子内での3次元構造解析を可能とするAFMおよびシミュレーション技術の改良に着手しています。

ナノスケールで迫る分子ナノゲート「核膜孔複合体」

分子ナノゲート「核膜孔複合体」 の作動原理を解明

核膜孔複合体(NPCs)は、細胞質と細胞核との間の物質輸送における唯一の通り道であり、生命現象に関わる膨大な情報を監視しながら、選択的に情報交換を制御するタンパク質複合体です。がん細胞内ではがんの増殖・転移に関わるシグナル伝達を制御するなど、生命現象に欠かせない役割を果たします。リチャード・ウォング教授は、ヒトの大腸がん細胞から核膜を単離し、安藤敏夫特任教授が開発した高速AFMによる観察で、NPCsの構造や動態、抗がん剤投与によってがん細胞が死ぬときに起こる特徴的な変形の様子を明らかにしました。



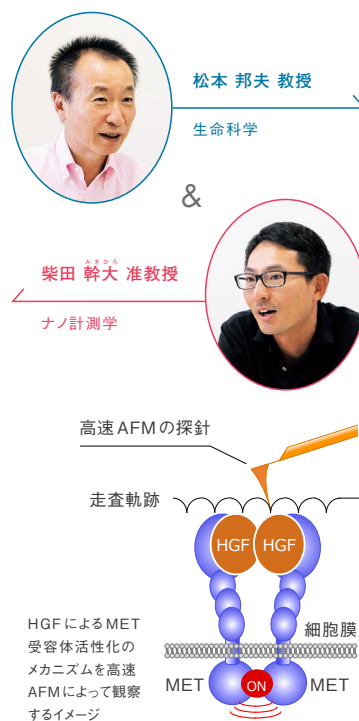
人工NPCsの開発によるナノ治療技術への期待

現段階では核膜だけの観察に限られていますが、技術革新によって生きた細胞そのものを観察できるSPMを開発できれば、細胞内外の分子同士の相互作用の中でNPCsの機能や動態の解明が可能になると考えられます。細胞生物学での機能理解、高速AFMによる構造解明、臨床での病態解明の3つが融合することで、人工NPCsの開発など、あらゆる生命現象の異常をナノレベルで制御できる治療技術につながると期待されます。

— シグナル伝達分子 HGF 活性化と制御の動的構造生命科学

➤ HGF-MET 受容体活性化の真のメカニズムを紐解く

HGF(肝細胞増殖因子)は、その受容体であるMETと結合することで細胞の増殖や生存を促すタンパク質です。HGFは組織の再生や修復を担う一方、がんの転移にも関与することから、再生医療やがんの診断・治療にも応用されます。松本邦夫教授は、HGFによるMET受容体活性化の真のメカニズムに迫りたいと、高速AFMで生体分子のリアルな動きを捉えてきた柴田幹大准教授と連携。これまでに柴田准教授らは、生命の設計図であるゲノム情報の編集に関わるタンパク質やDNA/RNAの動きを可視化しています。本研究においても、未解明のMET活性化の動的構造が解き明かされつつあります。



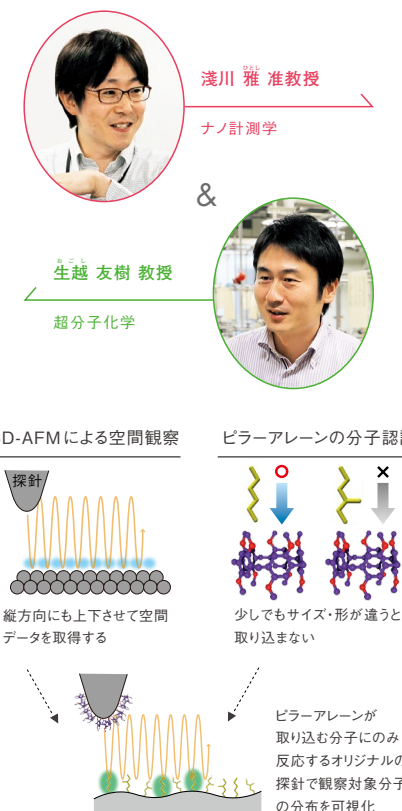
➤ 革新的な発見から新たな創薬・医療へ

生体内の小さなタンパク質間に起こる相互作用のダイナミックな姿が明らかになれば、機能と構造変化の本質的な理解をもたらすだけでなく、新たな創薬・医療への道が開けます。高速AFMによって生体内に近い環境で直接かつ動画で観察できるからこそ、これまでの想定を覆すような発見が生まれ、生命科学の進展につながります。その先例となりうる研究として、HGFとMETの動態解明を基盤に、本融合研究を推し進めています。

— オリジナルの探針で挑む3次元空間分布イメージング

➤ 観察対象分子の3次元空間分布イメージング技術の開発

浅川雅准教授が開発に携った3D-AFMは、探針と観察対象の原子や分子との間に働く相互作用をもとに、分子構造の3次元空間分布イメージングを可能とするものです。一方、生越友樹教授が発見した分子であるピラーアレーン¹は、対称な柱状構造を有するシンプルな環状の分子でありながら、その環の大きさや分子を認識する部位を設計することで、鍵と鍵穴のようにわずかにサイズや形の異なる分子を見分け、選択的に環内部に取り込む能力を持ちます。そこで、3D-AFMの探針に分子認識能力を持つピラーアレーンを付ければ、観察対象分子との間に働く力の変化を3次元空間に描画し、小さな対象分子の3次元空間分布を可視化できるのではないかと着想し、研究を進めています。



➤ 数理計算科学・生命科学との融合に向けて

今後、シミュレーションによる実測データの理解に加え、生命現象の理解のために機能解明が必要となる特定のタンパク質や代謝物を認識する超分子を設計することが求められます。2分野での技術開発に向けた研究を加速させ、数理計算科学や生命科学との融合へと発展させていきます。