

拠点構想の概要

拠点名：ナノ生命科学研究所 （20字以内で記載、英語では15 words以内で記載）

ホスト機関：金沢大学

全体責任者（ホスト機関の長）：金沢大学、学長、山崎光悦（氏名、役職を記載）

拠点長候補者：金沢大学電子情報学系、教授、福間剛士（氏名、所属、役職を記載）

事務部門長候補者：大阪大学、名誉教授、森田清三（氏名、所属、役職を記載）

1) 形成拠点の全体像

世界最先端のバイオSPM（走査型プローブ顕微鏡）技術と超分子化学技術を融合・発展させ、細胞の表層や内部におけるタンパク質や核酸などの動態をナノレベルで直接観察、分析、操作するための「ナノ内視鏡技術」を開発する。さらに、この技術とマルチスケールシミュレーション技術を用いることで、基本的な細胞機能とがん特異的異常性をナノレベルで理解する。その過程で開発する技術や獲得する知見を基盤として、最先端のナノプローブ技術を用いて様々な生命現象の根本的な理解を目指す新学問領域、「ナノプローブ生命科学」分野を創出する。

2) 研究内容

1. 世界最先端のバイオSPM技術の融合による細胞内外でのナノ動態観察技術の創出

安藤は、代表的なSPM技術であるAFM（原子間力顕微鏡）の速度を数百倍向上させた高速AFMを開発し、タンパク質の動態をナノ分解能で液中観察することを可能とした。福間は、AFMの中で最高の分解能を持つ周波数変調AFM（FM-AFM）による液中原子分解能観察を実現し、それと3次元探針走査技術を融合することで、固液界面で揺動する水分子や分子鎖の3次元分布をサブナノ分解能で観察することを可能とした。Korchevは、SICM（走査型イオン伝導顕微鏡）というナノピペットを使ったSPM技術の基礎を確立し、その生細胞観察における有用性を初めて実証した。これらの研究者は、いずれも独自のSPM装置を一から設計・製作し、既存技術では成し得なかった様々なナノバイオ計測を実現してきた。本拠点では、これらの研究者の力を結集して、革新的なナノプローブ技術を開発する。まず、高速AFMとSICMを融合させた高速SICMを開発し、細胞自体のナノ動態計測を実現する。また、3次元AFMと高速AFMを融合させた高速3次元AFMを開発し、細胞表面における受容体やチャネルタンパク質とそれを介して輸送される信号伝達物質等の3次元分布やその動態をナノレベルで可視化する。さらに、この技術とKorchevの持つガラス製ロングプローブの微細加工技術を融合させて、ナノ内視鏡観察技術を開発する。この技術では、細長いプローブで細胞内部を含む3次元空間をくまなく走査し、その間に探針が受ける力を記録することで、生きた細胞内部で生じる小胞を介した信号伝達や物質輸送などの動態をナノレベルで可視化する。

2. バイオSPM技術と超分子化学技術の融合によるナノ内視鏡分析・操作技術の創出

生越、前田、秋根、MacLachlanの持つ超分子化学技術と上記のバイオSPM技術を融合させることで、ナノ内視鏡分析・操作技術を開発する。液中環境のpHや酸素濃度に応じて構造が変化する分子センサを末端に有するナノスケールのロッド型超分子集合体や剛直高分子を超分子化学のノウハウにより設計・合成する。これをナノピペット先端に取り付け、それを高速3次元AFMにより細胞内外で走査することで、細胞内部および表層におけるpHや酸素濃度のナノ分布計測を可能とする。また、温度や電位、光などの外部刺激に応答してナノレベルで構造が変化する分子機械を設計・合成し、これを2つの方法で細胞内外のタンパク質に作用させる。一つは、標的タンパク質に特異的に結合する部位を持つ分子機械を合成し、ナノピペット技術により細胞内外の特定のナノ領域に注入する方法である。もう一つは、分子機械を上記のナノロッド構造に取り付け、それをさらにAFM探針に取り付ける方法である。これにより、分子機械を細胞内外の任意の部位にナノレベルの精度で配向を制御して作用させられる。これらのナノ内視鏡操作によって細胞内外に誘起される分子細胞動態をナノ内視鏡観察・分析技術により測定する。

3. ナノ内視鏡技術とシミュレーション技術による基本的な細胞機能とがん特異的異常性の解明

本拠点では、基本的な細胞機能を根本的に理解するため、ナノ内視鏡技術を活用する。そのためには、ナノ内視鏡技術を用い、正常細胞およびがん細胞内部の核酸、代謝物、タンパク質、および細胞小器官を非標識のまま、ナノレベルで直接動画として観察し、分析、操作する。これにより、がん細胞特有の異常性が発生するメカニズムを理解することができる。平尾は、細胞内の酸化還元状態、糖、アミノ酸などの栄養素の分布を正確に計測することで、幹細胞の本態解明を目指す。細胞特異的な遺伝子発現を明らかにすることで、クロマチン構造が可視化される。解析をがん細胞へと広げることによって、がん特有の遺伝子発現様式の理解につなげる。松本は、転移性や薬剤耐性をもたらす細胞増殖因子による受容体の構造転換と活性化機構、がん患者で見出される変異受容体の動的構造からみた特性異常、受容体構造制御によるミメティック創薬を進める。華山は、エクソソームの作用原理を解明し、その制御に向けた技術開発を進める。大島は、がん細胞を対照として用いつつ、腸管幹細胞の形態形成・再生過程における細胞内超微小構造の動的変化をナノスケールで解析する矢野は、耐性がん細胞における耐性シグナルに関与する分子の動態をAFMで解析し、耐性がん細胞特異的な治療標的を探索する。このようにして、本拠点では細胞生物学、がん生物学、およびナノテクノロジー分野の研究者が連携し、生命科学の未来へとつながる道を開拓していく。

3) 融合研究

世界最先端のバイオSPM技術と超分子化学技術を融合させて、ナノ内視鏡技術をはじめとする革新的ナノプローブ技術を創出する。さらに、これらの技術とマルチスケールシミュレーション技術を相補的に用いて、正常細胞の基本的な機能やがん細胞特有の異常性が発生するメカニズムの根本的に理解する。以上の通り、ナノ計測学、超分子化学、数理計算科学、医学・薬学といった幅広い分野の融合研究により「ナノプローブ生命科学」という新たな学術領域を創生する。

4) 国際的研究環境

PIには国内外から世界トップクラスの研究者を据える。また、本学独自の人事制度をより先端的かつ柔軟に運用し、次世代研究者を獲得する。研究費獲得から研究支援、プライベートに至るまでの英語による支援体制により、快適な研究環境を整備する。

5) 拠点運営

既存組織の新学術創成研究機構内に本拠点を設置し、研究リソース投入と組織の恒久性を担保する。拠点長に人事・予算他全ての決定権を与える。