

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

令和3(2021)年度拠点構想進捗状況報告書 (令和2(2020)年度以前採択拠点)

ホスト機関名	金沢大学	ホスト機関長名	和田 隆志
拠 点 名	ナノ生命科学研究所		
拠 点 長 名	福間 剛士	事務部門長名	福森 義宏

作成上の注意事項：

※令和4(2022)年3月31日現在の内容で作成すること。

※文中で金額を記載する際は円表記とすること。この際、外貨を円に換算する必要がある場合は、使用したレートを併記すること。

拠点構想進捗状況の概要 (2ページ以内に収めること)

1. 研究の進捗状況

ナノ生命科学研究所 (NanoLSI) では3つの主要プロジェクトを遂行している:(1)生細胞イメージングに特化した新規ナノプローブ技術の開発、(2)細胞機能とがんのナノレベルでの理解および(3)新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」の創出である。

(1) 新規ナノプローブ技術の開発

生細胞の表面および内部のイメージング：これまでに、これらの新たな技術の概念実証をおおむね達成しており、現在、速度、分解能、および機能性の改善に取り組んでいるところである。**福間**は、ニードルプローブの設計と細胞膜を貫通させる条件を最適化し(*Sci.Rep.2021*)、ナノ内視鏡による細胞内イメージングに関する最初の論文を発表した(*Sci.Adv.2021*)。**安藤と渡邊**は、生細胞表面におけるナノスケール表面構造と弾性分布の動的変化を可視化するための高速 SICM 技術を開発し、遺伝子変異によって誘導されるがんの進展への影響を明らかにした (*Biomaterials 2022*)。

ナノ内視鏡による解析と操作：細胞以下のスケールでの化学物質の時空間ダイナミクスや物理化学的性質の解析と操作を可能にするため、ナノ内視鏡の基盤技術の開発に取り組んだ。**Korchev と高橋**は、SICM を用い、細胞内の特定の部位に化学物質を送達し、ナノスケールで発生する細胞骨格の硬さの不均一性を可視化することに成功した (*Nanoscale 2021*)。**生越**は、ビタミン代謝物に対する高い結合定数(従来のバイオセンサーの約 700 倍)を持つ新たな人工バイオセンサーを合成した。**秋根、前田および MacLachlan** は、新たな分子センサーと分子マシンを開発した。**新井**は、生細胞の細胞機能を明らかにし制御するためのナノ操作の近赤外光吸収色素ライブラリーを作成した (*ACS Nano 2022*)。

ナノ生命科学のための数理モデリングとシミュレーション：AFM により取得されたデータを理論的に理解するため、タンパク質、細胞膜、染色体、細胞集団などのマルチスケール構造を対象とした数理モデルを開発してきた。**Foster と Hall** は、細胞膜ダイナミクスの新たな粗視化モデルを開発した (*BPPB 2022*)。**炭竈**は、3D-AFM のための高分子物理学に基づく新たな理論を開発し、それを細胞の間期および有糸分裂期の染色体モデルに適用した。**Flechsigt** は、AFM 表面形状像から完全な 3D 分子構造を再構築する独自手法を開発した (*PLoS Comput. Biol. 2022*)。**奥田**は、細胞が 3D 空間でクラスターを形成して集団で移動する仕組みを説明する新たな概念モデルを提案した (*Biophys J 2022*)。

(2) 細胞機能とがんのナノレベルでの理解

高速 AFM、3D-AFM、あるいは Bio-SICM を用いる生命科学分野の研究代表者 (PI) による Bio-SPM 研究は、ますます生産性を高めている。同時に、昨年提示したロードマップに基づき、新たに開発した生細胞イメージング技術をさまざまな分野に積極的に導入した。

基本的な細胞機能：**松本と柴田**は高速 AFM を用い、HGF-MET 複合体全体の動的構造を明らかにし、MET に結合するさまざまな足場タンパク質を見出した (*Nat Commun 2021, iScience 2021*)。**Wong** は、核膜孔複合体タンパク TPR によるオートファジー誘導を可視化し (*Autophagy 2021*)、また、**安藤と華山**との共同研究を通じ、SARS-CoV-2 スパイクタンパクと ACE2 受容体との相互作用を捉えた (*J Extracell Vesicles 2021*)。**華山と福間**は 3D-AFM を用い、細胞外小胞の構造的および力学的特性に関する詳細な情報を得た (*Nanoscale 2021*)。**戸田と福間**は In-Cell AFM 技術を用い、細胞間結合部の細胞内構造を可視化する新たなプロジェクトを開始した。

がん研究：大島は、非転移性がん細胞が“ポリクローナル転移”メカニズムにより転移性がん細胞になりうること (*Nat Commun* 2021)、また、転移性オルガノイド細胞に特有の物理的特徴を SICM により明らかにした (*Biomaterials* 2022)。矢野は、p53 変異を伴う ALK 融合遺伝子陽性肺がんの新たな治療アプローチを見出し (*Clin Cancer Res* 2021)、平尾は、幹細胞のホメオスタシスに重要なオートファジー調節機序を発見した (*Sci Rep* 2021)。中島はがん細胞の増殖を抑制する DNA アプタマーを開発した (*ACS Appl Mater Inter* 2022)。これらの成果は、ナノテクノロジーの専門家とのさらなる共同研究を促進し、がん細胞特有の異常な性質を深く理解することにつながった。

(3) 新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」の創出

さまざまな Bio-SPM 技術の可能性の拡大：ナノプローブ生命科学において世界をリードする現在のポジションを維持するため、我々は最先端の Bio-SPM 技術の性能と機能性を日々改善してきた。安藤と古寺は、スキャン速度と低侵襲性をさらに向上させるため、いくつかの高速 AFM (HS-AFM) 技術を開発した：これらは、動的フィードバック制御と組み合わせた only trace imaging、微分器型超高速振幅計測器 (*Appl. Phys. Lett.* 2021)、1.1 MHz 以上の共振周波数を持つ超高速圧電 Z スキャナ (*Rev. Sci. Instrum.* 2022)、Z スキャナ用の共振コントローラー、超小型カンチレバー用の新たな励振システム等である。これらの成果により、 $V_{max} = 100$ fps 程度という最終目標が達成されつつある。柴田と松本は、マクロ環状ペプチド結合チップと位相差イメージングを用い、不均一な分子種で構成されるサンプル内の分子種を同定する新たな手法を開発した (*ACS Appl. Mater. Interfaces* 2021)。

様々な生命現象に関する Bio-SPM 共同研究：ナノプローブ生命科学分野の発展をリードするため、ナノ計測学、生命科学、超分子化学、数理計算科学の4つの主要分野の間で、さまざまな学際的な共同研究に取り組んだ。発表された成果として、以下の例がある：チャネルロドプシンの Bio-SPM 研究 (*Cell* 2022)、天然変性タンパク質 (*Nat. Nanotech.* 2021)、マイコプラズマ内在滑走モーター (*mBio* 2021) および生細胞内における H_2O_2 の生成 (*Biosens. Bioelectron.* 2021)、環状高分子などの有機分子系の SPM 研究 (*J. Am. Chem. Soc.* 2021)、2次元炭素同素体 (*Science* 2021)、AI に基づく SPM データ解析法の開発 (*ACS Nano* 2022)。

2. 融合領域の形成

トップダウン型とボトムアップ型、双方のアプローチで、融合研究を推進している。トップダウン型では3つの重点研究テーマを設定・実施した。またボトムアップ型では、若手研究者で構成される研究チームの融合研究をサポートした。

3. 国際的研究環境の実現

2017-2021年、16名のPIの総論文数は591あり、内272報(46%)が国際共著論文だった。2017年以降、海外PI 4名のうち1名と、NanoLSIに常駐する日本人研究者の共著論文は17報に達している。また、外部研究者へのアウトリーチプログラム、若手研究者の流動性とキャリアパスの確保、研究者のダイバーシティ促進、若手外国人研究者の研究費獲得支援など、様々な対策を講じている。

4. 組織改革

組織改革の成功事例である、研究専念のためのリサーチプロフェッサー制度、厳格な評価に基づく給与制度、NanoLSIと大学院「ナノ生命科学専攻」の一体的運営、テニュアトラック制度を取り入れたJr. PIプログラム、英語対応を基本とする管理・運営など多様な取り組みを継続して実施している。

5. 中長期的発展に向けての取組

NanoLSIの81名の研究者が2021年度に獲得した外部資金の総額は12億8800万円（2020年度は10億500万円）に達した。またこれまでに、テニュアまたはテニュアトラックの研究者22名の配置が完了している。

6. その他

安藤敏夫特任教授が執筆したテキスト『High-Speed Atomic Force Microscopy in Biology』が、シュプリンガー・ネイチャー社から出版された。