

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	医療への応用を目指した高解像3次元ナノマニピュレーション技術の開発
研究機関・部局・職名	学習院大学・理学部・教授
氏名	西坂 崇之

【研究目的】

蛋白質や核酸などの微小な生体分子から細胞に至るまで、生物試料を対象にした研究においては、光学顕微鏡は欠くことのできない強力なツールである。本課題では、本研究者がこれまで開発を進めてきた技術を発展させ、生体分子やその超構造の動態を明らかにするために、以下の2つの研究の推進を目的としている。

- ① 生体分子の位置を3次元、ナノスケールかつリアルタイムでとらえる新しい光学顕微鏡システムを構築する。そして光ピンセットによる顕微操作を実験システムに付加する事により、3次元高精度ナノマニピュレーションという新しい実験手法を確立する。
- ② 1個の生体分子の内部構造を明らかにすべく、角度変化を高精度、および3次元で検出するための新しい方法論を開発する。

① の成果の達成目標として設定したのは、以下の5点である。①－(1) ナノスケールで生体分子の追跡が可能なシステムの構築。①－(2) 高倍率の光学顕微鏡画像の液晶モニタ上での立体視。①－(3) ②の方法をリアルタイムで取得している画像に対して行う。①－(4) ①のシステムを回転分子モーターに応用する。①－(5) ①のシステムを繊毛に応用する。①－(6) ①のシステムをバクテリアの滑走運動に応用する。

② については、装置開発については特許出願を含め新しい方法論の創出を目的としたが、応用に関しては明確な目標を定めず、共同研究などを通じて適宜対応して評価を行う方向性で研究を推進した。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】
① 総合所見
<p>この研究課題の目的は①生体分子の3次元位置をリアルタイムでとらえ、ナノマニピュレーションも付与した顕微鏡システムを確立する、②3次元の角度変化の検出で1生体分子の内部構造を解明する方法を開発する、である。</p> <p>研究は3次元でのリアルタイム顕微鏡システムを除いて順調に進行し、有用な成果を得ている。その成果の公表も行われている。特に2次元での精密観察が大きな成果を挙げており、3次元でのリアルタイム顕微鏡システムの遅れを補う成果となっている。</p> <p>この種の顕微鏡の普及は生物物理学のみならず臨床医学の進展にも大いに貢献すると考える。ただ、国内外の同種の研究成果(例えば、鞭毛モーターでの1分子観察)と対比して、本研究課題の成果を客観的に評価すべきと思われる。</p>

② 目的の達成状況
<p>・所期の目的が (<input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p> <p>研究目的は、生体分子の位置を3次元、ナノスケールかつリアルタイムでとらえる新たな光学顕微鏡システムの構築と光ピンセットによる顕微操作の付与、および1個の生体分子の内部構造の解明である。</p> <p>現在までに、3次元位置検出顕微鏡と光ピンセットを組み合わせた光学顕微鏡を開発、回転分子モーターF1-ATPaseを解体する力の測定、および蛍光色素1分子によるリニアモーターの動態の可視化に成功するなど、研究は概ね順調に進展している。</p> <p>リアルタイムでの3次元可視化がまだ達成されていないが、2次元での精密な観察データを3次元に再構築する方針に変更した。2次元の精密データが取得できれば、3次元再構築でもリアルタイムでの観察に近い情報が得られる。再構築はコンピューターの性能に依存するので、演算速度が向上したコンピューターと組み合わせればリアルタイム化することはいずれ可能になるとと思われる。</p>

③ 研究の成果
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p> <p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input checked="" type="checkbox"/>創出された ・ <input type="checkbox"/>創出されなかった)</p> <p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)</p> <p>研究成果の先進性や優位性について、研究代表者は開発した3次元観察方式を挙げている。とくに、蛍光、明視野、暗視野の顕微鏡のどれにも対応できる汎用性を強調している。確かに、3次元観察システムをユニットとして顕微鏡に装着できればその</p>

汎用性は優れており、観察できる対象は広範囲になる。また、生体1分子の3次元位置をリアルタイムでとらえ、角度変化の検出を1分子で観察することは画期的である。1分子のレベルでは多くの現象が確率的に生じるので、生物機能の解明だけでなく、他の分野での利用が期待され、これらは先進性と優位性がある。リアルタイムで観察するシステムの実現の可能性は充分に見込んでいる。また、生体エネルギーATPを合成するATPaseは分子モーターでもあり、回転軸の回転半径と傾き角度を測定したことは技術の開発と成果において、ブレークスルーとなるものと評価できる。以上の予期される成果は構造生物学や分子細胞生物学などの領域における研究の進展への貢献は大なるものがある。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

リアルタイムの観察は分子の動態が機能にどのように関与するかを知る情報であり、3次元観察は関与する分子の相対的な配置が機能にどのように関与するかの情報が得られる。最近では画像化技術の著しい発展があり、`見ること`は`信じること`であり視覚化による説得は今後、各分野での使用頻度が増えると考えられる。リアルタイムでの3次元観察は顕微鏡技術の最終目標の一つであり、その社会的、経済的な貢献は大きい。また、研究の進展に寄与するばかりではなく、独創的原理に基づいた新規な光学顕微鏡システムの開発を通して、産業界への貢献も期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

2つの主要な研究目的である3次元位置のリアルタイム観察ナノマニピュレーションシステムと1分子の3次元角度変化の検出について、これらを実現する計画を立て、それに必要な機器と人員を適切に配置している。研究の過程で得られた成果は早い時期に論文雑誌、学会で随時に公表している。また、実現が容易でなかった3次元リアルタイム観察システムについても、2次元での精密観察に研究の方針を切り替えるなど、研究期間を考慮した適切なマネジメントを行っている。また、海外を含め3つの研究グループとの共同研究を行って、研究の実現のための全体的な体制を整えてきた。

これまでの本補助事業期間内において、インパクトのある研究成果を学会大会や国際学術雑誌に継続的に公表してきたことは、とくに評価できる。新規なアイデアに基づく技術の特許化に関しては、申請中も含め3件ある。オープンキャンパスでの講演、高校への出張講義、および一般向けの講演会を継続して実施してきており、また、研究室のHPの充実にも力を入れるなど、国民との科学・技術対話を効果的に実施していると判断できる。