

フロンティアサイエンス機構 テニユアトラック教員の5年間の成果報告

24年4月からの所属と職名

福間 剛士
理工研究域電子情報学系・教授

井上 啓
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

Wong, Richard
理工研究域自然システム学系・教授

森下 知晃
理工研究域自然システム学系・教授

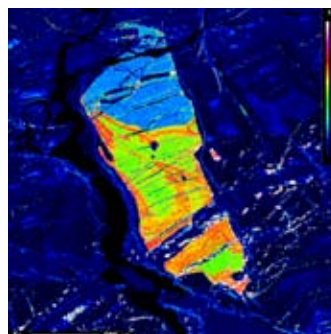
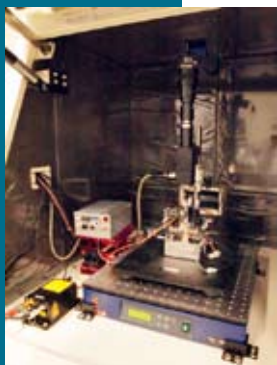
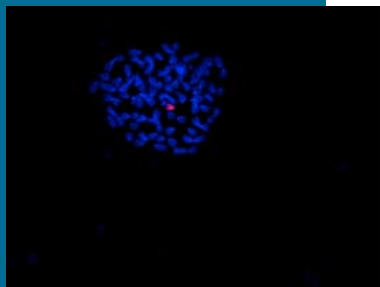
佐藤 純
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

堀家 慎一
学際科学実験センター・准教授

太田 嗣人
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・准教授

松木 篤
環日本海域環境研究センター・准教授

FSOのテニユアトラック教員は、平成24年4月から各部局の教員として、研究のみならず教育においても活躍が期待されます。各教員のこれまでの研究概要と成果について報告します。



原子間力顕微鏡を用いた生命現象の分子スケール計測技術の開発

福間 剛士

1. 着任時の研究計画の概要

近年、急速に発達してきたナノ計測技術をバイオサイエンスの研究へと応用し、さらにそこで得られた知見を新規ナノデバイスの開発へと還元しようとする、いわゆるナノバイオサイエンスと呼ばれる複合研究領域に大きな注目が集まっている。多くのナノ計測技術の中でも、周波数変調原子間力顕微鏡 (FM-AFM) は、絶縁性材料の表面でも真の原子分解能観察を非破壊で行うことができるという、他に類を見ない特長を備えている。しかしながら、従来 FM-AFM による原子分解能観察は、超高真空中でしか実現していなかったため、バイオサイエンスへの応用は困難であった。このような状況の中、私は FM-AFM のノイズを大幅に低減する技術を開発して、2005 年に世界で初めて液中 FM-AFM による原子・分子分解能観察に成功した。さらに 2007 年には、モデル生体膜表面に形成された水和層やイオンの分布を直接分子分解能観察し、液中 FM-AFM により生体システムの構造だけでなく、生理溶液中の水分子・イオンとの相互作用をも可視化できることを示し、液中 FM-AFM のバイオサイエンスへの応用の道を切り拓いた。研究開始当時、私は、液中原子分解能を持つ FM-AFM の開発経験と、それを用いた様々な生体試料観察の経験を有する世界で唯一の研究者であったため、それを最大の強みとして、「液中高分解能原子間力顕微鏡技術の開発とナノバイオサイエンスへの応用」という課題を設定し、研究を開始した。

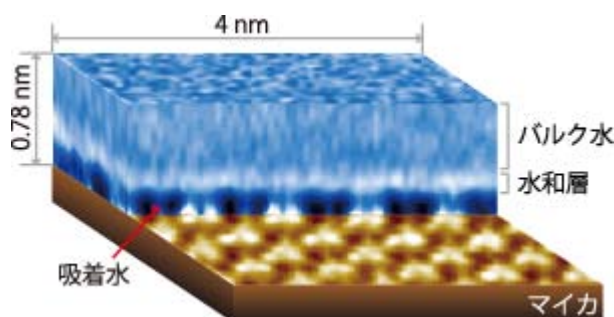


図1. マイカ/水界面の3次元像

2. 現時点での研究成果の概要

本研究の内容は、装置開発と応用研究の2つに大きく分けられる。以下ではそれぞれについてこれまでに得られた研究成果をまとめる。

2.1 装置開発

生体試料は、従来の FM-AFM が超高真空中で観察対象としてきた原子レベルで平坦な試料に比べて、大きな凹凸、揺動、不均一性を有する。そのため、それを非破壊で観察するために、我々は液中 FM-AFM の高速化 (H19-22 年度 JST さきがけ) に取り組んだ。その結果、FM-AFM を構成する様々な要素の動作帯域や共振周波数を大幅に向上させることに成功し、全体として従来の 100 倍程度高速な動作を実現した。現在、この装置の実用性を改善するための応用開発に取り組んでいる。

固液界面で生じる水和現象や電位分布は、様々な固液界面現象の起源に深く関与していると考えられてきたが、これまでそれらを直接観察する手段がなかったために未解明の点が多く残されている。そこで我々は、吸着水や水和層の 3 次元分布を原子スケールの分解能で可視化する技術 (H20 年度 JST シーズ発掘試験, 図 1) や、固液界面におけるナノスケールの電位分布を直接計測する技術 (H21-23 年度 NEDO 若手研究 Grant) を開発した。これらの技術は、生命現象の研究だけでなく、産業技術・材料の開発にも役立つものと期待される。

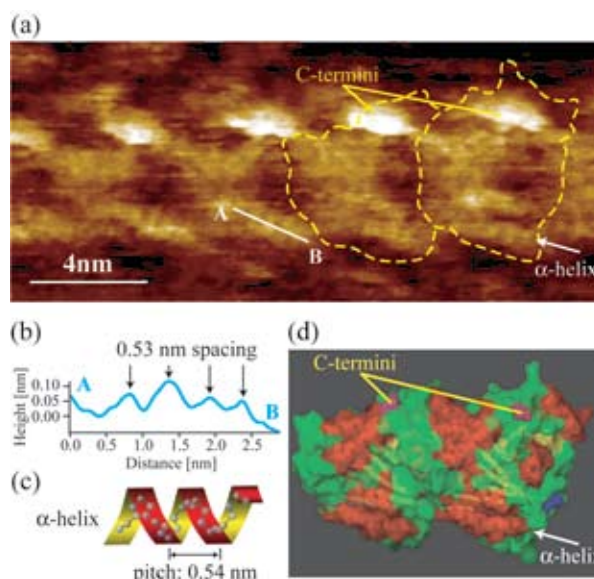


図2. (a) チュブリン分子の液中 FM-AFM 像. (b) AB 断面. (c) α ヘリックスの構造モデル. (d) チュブリンヘテロダイマーの構造モデル.

2.2 応用研究

生体膜は脂質、コレステロールなどの様々な分子で構成されている。一方、それを取り囲む生理溶液も水分子やイオンなどの様々な粒子で構成されている。したがって、これらの境界である固液界面では様々な分子が相互作用して複合体を形成し、それが生体膜の構造や機能に多大な影響を及ぼしている。本研究では、液中 FM-AFM を用いて、生体膜/生理溶液界面の研究を行った。まず、脂質/コレステロール分子の混合膜を緩衝溶液中で分子分解能観察し、その結果を基に、その脂質-コレステロール分子の複合体構造モデルを提案した。また、脂質/水界面の 3 次元力分布を観察し、脂質膜表面に形成された水和層やそれと相互作用する脂質頭部の 3 次元構造を直接可視化することに成功した。この結果は、FM-AFM を用いて水和構造だけでなく、揺動する局所表面構造の 3 次元構造をも可視化できる可能性を示した点で非常に重要な意味を持っている。

タンパク質の構造は X 線や NMR などを用いた結晶構造解析により詳細に調べられている。しかし、生体分子/溶液界面における局所的な揺動構造を直接観察することはできない。たとえば、微小管表面にはチューブリン分子の C 末端が露出しており、それがモータータンパク質との相互作用を司る重要な役割を果たしている。しかし、C 末端は常に揺動しているために、その構造は未だ分かっていない。本研究では、液中 FM-AFM によりチューブリン分子を構成する α -ヘリックス構造や C 末端を液中で直接観察することに、世界で初めて成功した。

【代表的な論文 2 編】

1. **T. Fukuma**, Y. Ueda, S. Yoshioka, H. Asakawa “Atomic-Scale Distribution of Water Molecules at the Mica-Water Interface Visualized by Three-Dimensional Scanning Force Microscopy” *Phys. Rev. Lett.* 104 (2010) 016101 (4 pages).
2. H. Asakawa, K. Ikegami, M. Setou, N. Watanabe, M. Tsukada, **T. Fukuma** “Submolecular-Scale Imaging of α -Helices and C-Terminal Domains of Tubulins by Frequency Modulation Atomic Force Microscopy in Liquid” *Biophys. J.* 101 (2011) 1270 (6 pages).

3. この制度の感想・意見

テニユアトラック制度の運用には、いくつかの課題がある。第一にテニユア獲得後のポストの問題がある。採用前に昇任後のポストを確保してから採用することが望ましいが、そうすると、大学全体としての研究人材レベルは低下する可能性が高い。なぜなら、教授ポストで准教授を、准教授ポストで助教を採用するからである。第二の問題として、学生の配属が挙げられる。実験系の研究では学生の配属なしに実験を行うことは難しい。したがって、研究に専念すべきポジションとは言え、その肝心の研究を進めるためにも学生の配属が必要となる。これらの課題がクリアされれば、若手研究者の競争意識の向上や、キャリアパスとしてうまく機能すると思われる。

私が採用された金沢大学のテニユアトラックポジションについては、当初は、上記の問題に対して有効な対策が練られているとは言えず、実際着任後にいくつもの問題が生じた。しかし、そのたびに制度をマネジメントする立場にある方々が、教員からの意見を取り入れて、柔軟に制度を改革してくださったおかげで、なんとか上記の問題をクリアできたように思う。今後は、今回のケースを教訓にして、より良いテニユアトラック制度が金沢大学において運用されることを期待している。

4. これからの抱負

金沢大学に着任して以降の 5 年間ににおいては、それまでの自分の経験や知識に基づく強みを活かすために、「原子・分子分解能」、「生体分子試料」という 2 つの制約を自分に課しながら研究テーマを選択してきた。そのおかげで、5 年という短期間で世界レベルの研究成果をいくつもあげることができた。しかしその反面、現在の社会情勢や学術動向を踏まえて、本当にどういった計測技術の開発が望まれているのかというニーズや、今後自分の研究人生の中でどういった研究開発を目指したいのかという夢に対して、忠実に研究テーマを選択することはできていなかった。テニユアポジションに着任して、落ち着いて研究テーマを選択できる立場になったこの機会に、これまでよりも広く深く長期的な視点で研究テーマを選択し、今後の研究人生をかけて大きな仕事を成し遂げたい。