

ミクロな細胞と会話する光技術

京都大学医学系研究科病態生物医学 / 生命科学研究所生体制御学

1. 顕微鏡の歴史

1590年頃

オランダのヤンセン親子が顕微鏡の原形となるものを作った。



1680年頃

レーヴェンフックの顕微鏡で、初めて微生物の観察が行われた。



1870年頃

アッペの発表した顕微鏡対物レンズ計算法をもとにツァイスが顕微鏡の性質を向上させ、製品化した。



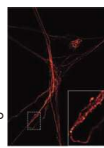
1936年

位相差顕微鏡をゼルニケが発明。1953年にノーベル物理学賞を受賞。



2014年

エリック・ステファン・ウィリアムの3名が超高解像度の顕微鏡を発明し、ノーベル化学賞を受賞。



1600年

1800年

2000年



百聞は一見に如かず！
顕微鏡観察は生命科学の基本！

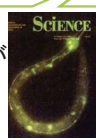
1958年
松田道行
誕生



1960年代
下村脩が
緑色蛍光
タンパク質 (GFP) を発見



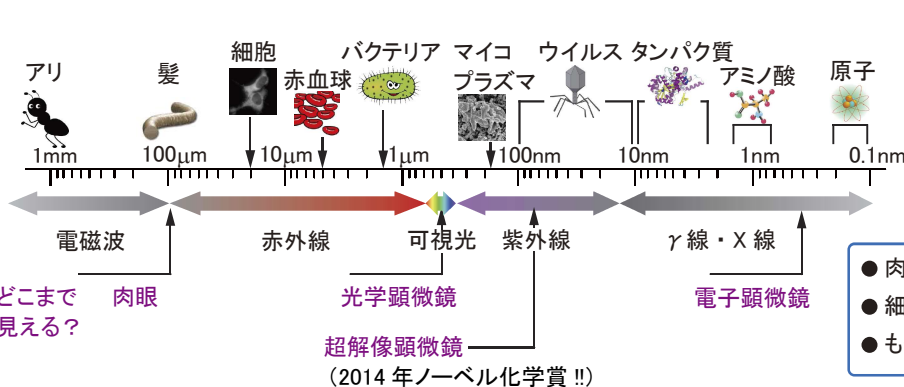
1990年頃
チャルフィーが
GFP で光る
線虫を作る。



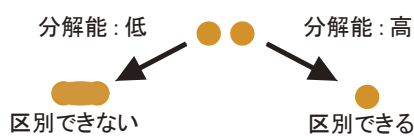
1994年～
ロジャーが GFP の
カラーバリエーションを
作成



2. 細胞・組織・分子の大きさと分解能の関係



分解能: 2つの点を「2つ」として区別する能力



- 肉眼で見えるのは 0.1 mm くらいまで。
- 細胞を見るには光学顕微鏡が必要。
- もっと細かい所は電子顕微鏡で観察。



3. 細胞や組織の染色方法の進歩

たとえ分解能があがっても...

細胞や組織をそのまま見ると、どうなっているのかよく分からない。

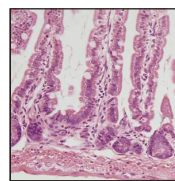
小腸の切片
そのまま見ると...



そこで...

<19世紀後半～20世紀中頃> 色素による染色法の発展

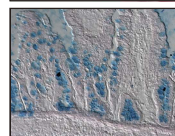
H&E 染色
(1878年 Busch H.)



電荷の違い等により、染まりやすさが異なる。

濃淡で大雑把な構造が分かる。

アルシアンブルー染色



病理学や生物学の発展の基礎になってきた。

<現在> 蛍光色素や蛍光タンパク質で見たい分子や細胞だけを標識できる！

(標識対象)	組織	細胞	分子
	マウスの肝臓腫瘍	マウスの小腸通常細胞幹細胞	ヒト大腸がん細胞サイトケラチン19 DNA

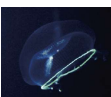
→ 特定の細胞や分子の動きと機能を調べることで、生命現象のメカニズムを知ることが可能になってきた！

GFP: 生命現象の観察に欠かせないツール



GFP

オワンクラゲの作る緑色蛍光タンパク質



オワンクラゲ

特定の細胞や分子の可視化、様々な細胞内現象の観察に用途が拡大。



GFPを発現する遺伝子改変生物が生命現象の解明に大活躍！

光技術で 細胞の声を聴く 細胞に命令する

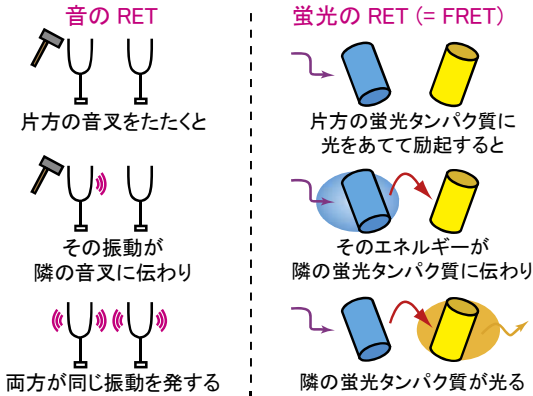
松田道行 研究室



光で細胞の「声」を聞く！ FRETバイオセンサーを使った細胞観察技術

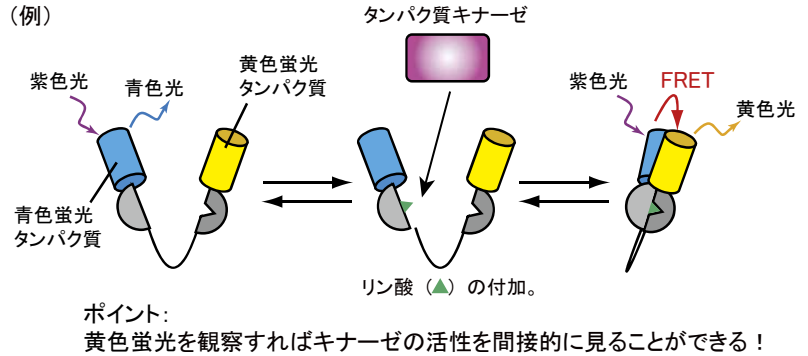
4. RET (共鳴エネルギー移動) とは

ある物体のエネルギーが別の物体へと移動して作用すること



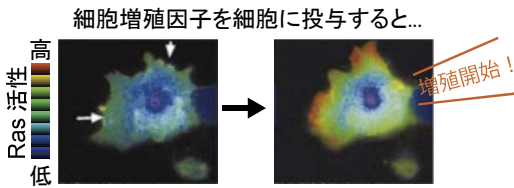
5. FRET を利用した分子活性の測定

FRET バイオセンサー：
FRET の原理を利用して、細胞の中で特定の分子の働きを可視化する。



6. 細胞増殖因子に応答する細胞の「声」

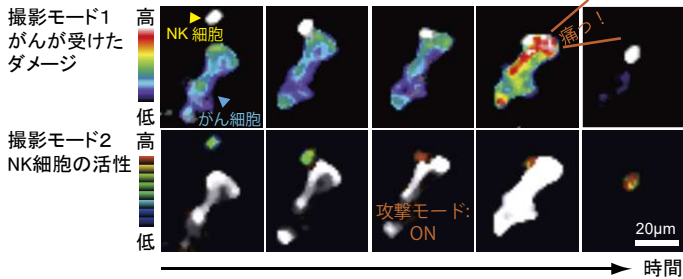
FRET バイオセンサーの応用例 1：
単一の生きている細胞を顕微鏡でビデオ撮影
細胞増殖因子を受け取った細胞が、
増殖を促進する分子 Ras を活性化の様子を捉えた！



細胞増殖を担う分子の働きを、生きた細胞の中でつぶさに観察できるようになり、がん細胞増殖の研究に新たな道を開いた。

7. NK細胞が転移がん細胞を攻撃したときの「声」

FRET バイオセンサーの応用例 2：
がん細胞が転移しつつある肺を顕微鏡でビデオ撮影
NK細胞ががん細胞を見つけて活性化し、攻撃する瞬間を捉えた！

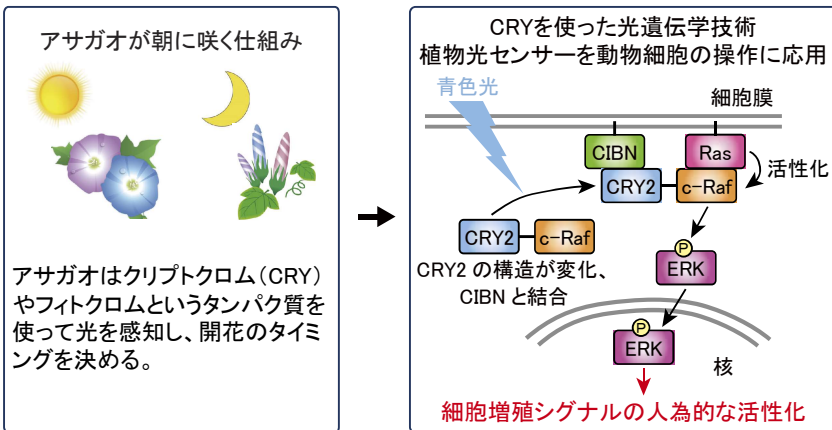


他にも様々な生命現象の撮影に成功しています。
動画公開中！

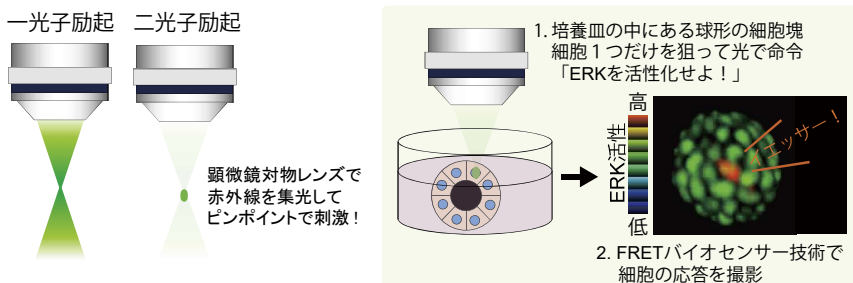
→ NK細胞はがんの肺への転移を食い止めている！

光で細胞に命令！ 光遺伝学を使った細胞操作技術

8. 光で細胞に命令する — 光遺伝学を使った研究 —



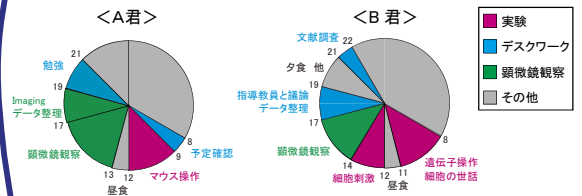
< 実例：二光子励起現象を使って一つの細胞だけに狙って命令 >



特別コラム：大学院生に聞いてみました

日本の科学研究は大学院生の情熱と献身に支えられています。まさに研究室の主役と言うべき彼等ですが、実際にはどういう人で、どのような生活をしているのでしょうか？
ここでは、当分野所属の大学院生にアンケートしてみました。

Q1. 一日の過ごし方は？



Q2. どうして研究をしようと思ったのですか？

- ・生物がどのような仕組みで生きているのを知りたいと思ったから。
- ・生物が示す様々な現象に対して興味があったから。
- ・知識を増やし視野を広げることが日々の生活をより彩深くすると感じたから。

Q3. 研究で楽しいこと・やりがいを感じることはなんですか？

- ・顕微鏡を覗いて、ミクロな世界を観察すること。
- ・研究を進める中で、新しい問題に直面すること。
- ・今まで発見されていない現象を見つけること。