

“みる”から始まる研究の世界

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

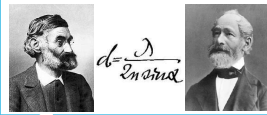
1590年頃
オランダのヤンセン親子が顕微鏡の原形となるものを作った。



1680年頃
レーウェンフックの顕微鏡で、初めて微生物の観察が行われた。



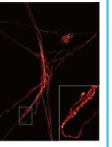
1870年頃
アッペの発表した顕微鏡対物レンズ計算法をもとにツァイスが顕微鏡の性質を向上させ、製品化した。



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



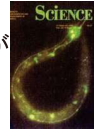
百聞は一見に如かず！
顕微鏡観察は生命科学の基本！

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



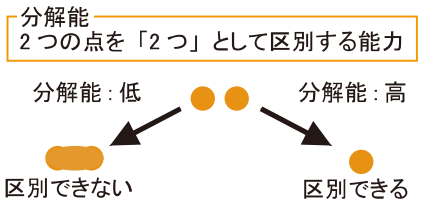
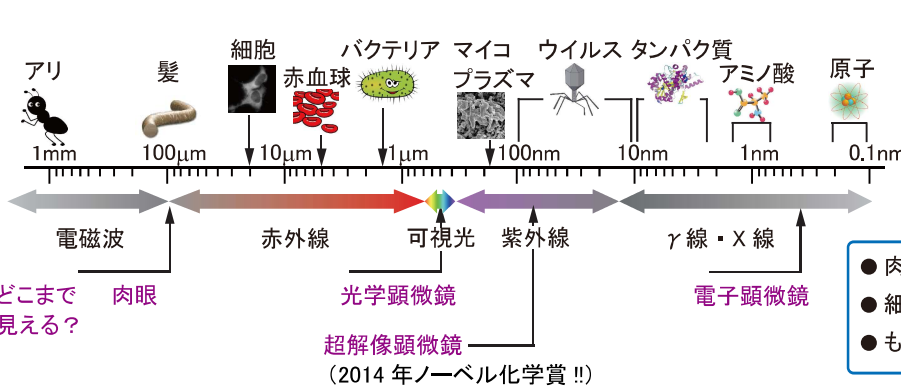
1990年頃
チャルフィーがGFPで光る線虫を作る。



1994年～
ロジャークが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



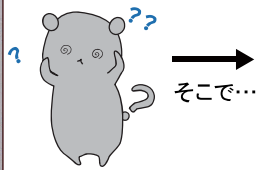
- 肉眼で見えるのは0.1 mmくらいまで。
- 細胞を見るには光学顕微鏡が必要。
- もっと細かい所は電子顕微鏡で観察。



3. 細胞や組織の染色方法の進歩

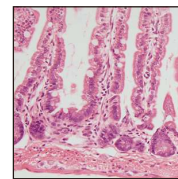
たとえ分解能があがっても...
細胞や組織をそのまま見ると、どうなっているのかよく分からない。

小腸の切片
そのまま見ると...



<19世紀後半～20世紀中頃> 色素による染色法の発展

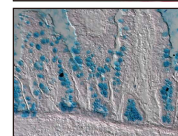
H&E 染色
(1878年 Busch H.)



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

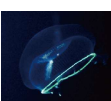
→ 特定の細胞や分子の動きと機能を調べることで、生命現象のメカニズムを知ることが可能になってきた！

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！

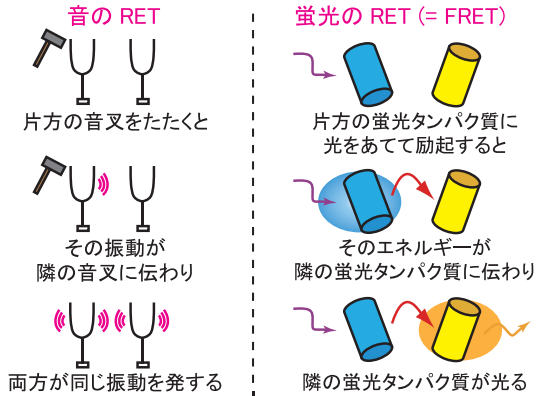
私たちが顕微鏡を使って
どんなことを観察しているか紹介するよ！



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

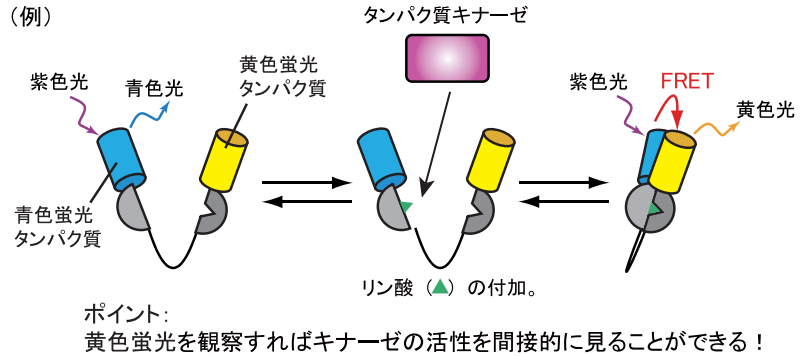
4. RET (共鳴エネルギー移動) とは

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



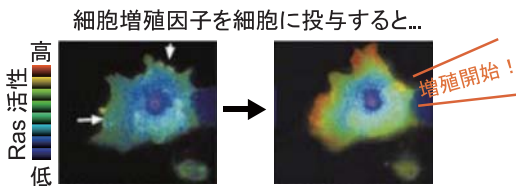
5. FRET を利用した分子活性の測定

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. 細胞増殖因子に反応する細胞の「声」

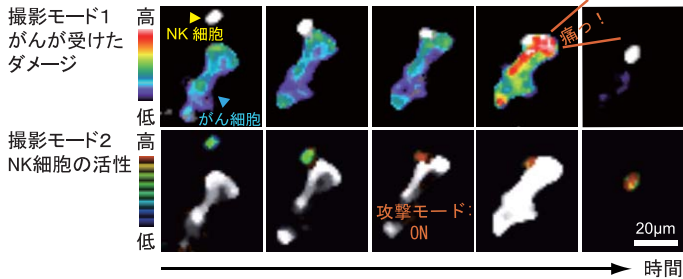
FRET バイオセンサーの応用例 1：
単一の生きている細胞を顕微鏡でビデオ撮影
細胞増殖因子を受け取った細胞が、
増殖を促進する分子 Ras を活性化の様子を捉えた！



細胞増殖を担う分子の働きを、生きて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！



→ NK 細胞はがんの肺への転移を食い止めている！

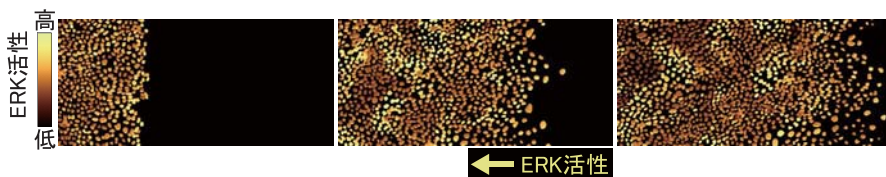
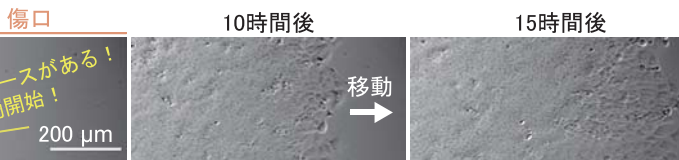
他にも様々な生命現象の撮影に成功しています。
動画公開中！

8. 傷口に向かって集団移動する細胞たちの「声」

FRET バイオセンサーの応用例 3：
傷口に向かって移動する細胞を顕微鏡でビデオ撮影
前方の細胞から後方の細胞へ、
細胞運動を促進する分子 ERK の活性化が伝わる様子を捉えた！



シート状に増やした細胞たちにひっかき傷を付けると...



細胞は後ろの細胞へ、傷口に向かって動くシグナルを送っている！

本日の展示

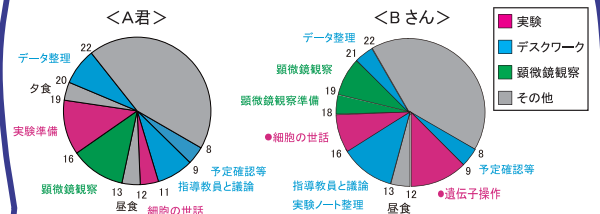
培養細胞、マウスの脳切片、ほか動画多数あり！



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？

- ・世界中で初のことを自分の手で達成できるから。
- ・実験をして何か新しいことが分かると楽しいからです。

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？

- ・自分の予想に反した結果を得ること。
- ・毎日の細胞観察で、順調に細胞が育っていると実感する時。

Q4. 将来の夢や解明したいことは何ですか？

- ・製薬企業で画期的な新薬を開発すること。
- ・まだ分かっていない面白いことを発見することです。