

光を使ってトコトン探ろう、細胞のコト

京都大学医学系研究科病態生物医学 / 生命科学研究科生体制御学

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。



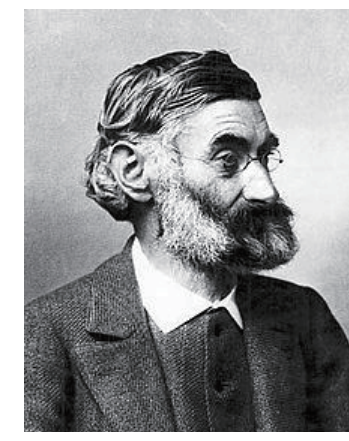
1680 年頃

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。

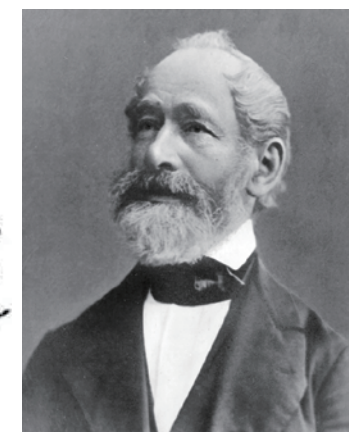


1870 年頃

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。



$$d = \frac{\lambda}{2 \sin \alpha}$$



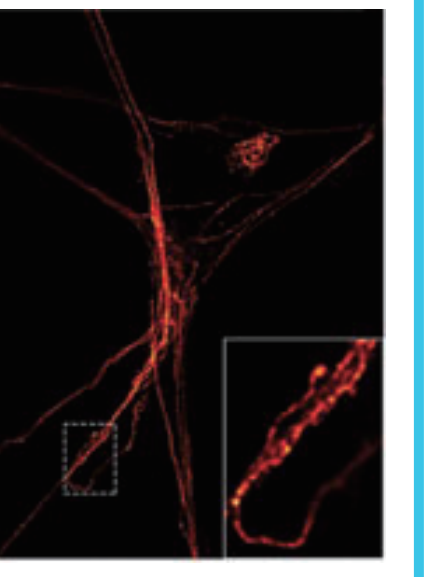
1936 年

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

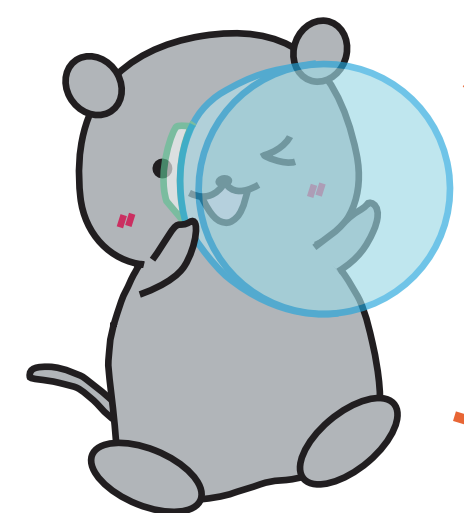
エリック・ステファン・ウィリアムの 3 名が超高解像度の顕微鏡を発明し、ノーベル化学賞を受賞。



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



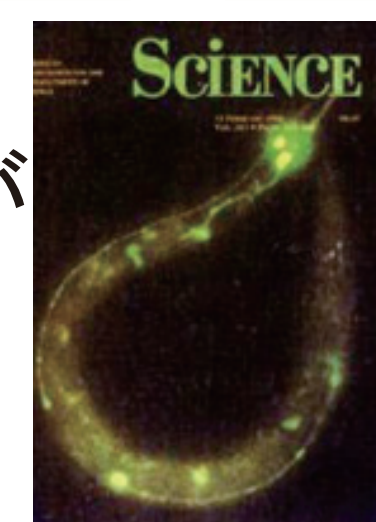
1960 年代

下村 脩が緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発見



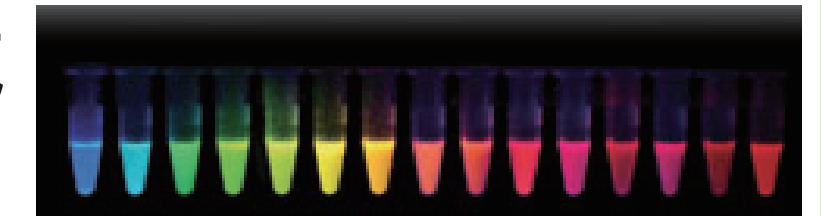
1990 年頃

チャルフィーが GFP で光る線虫を作る。

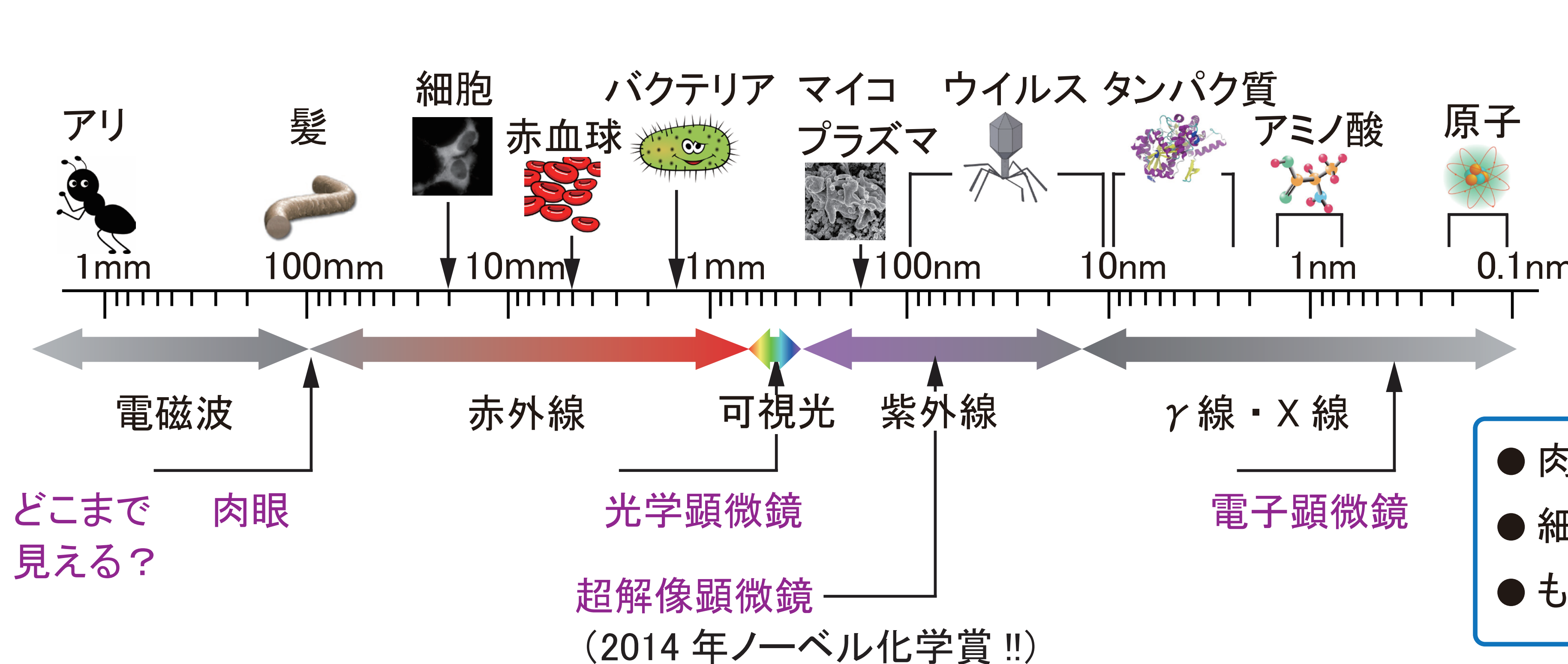


1994 年～

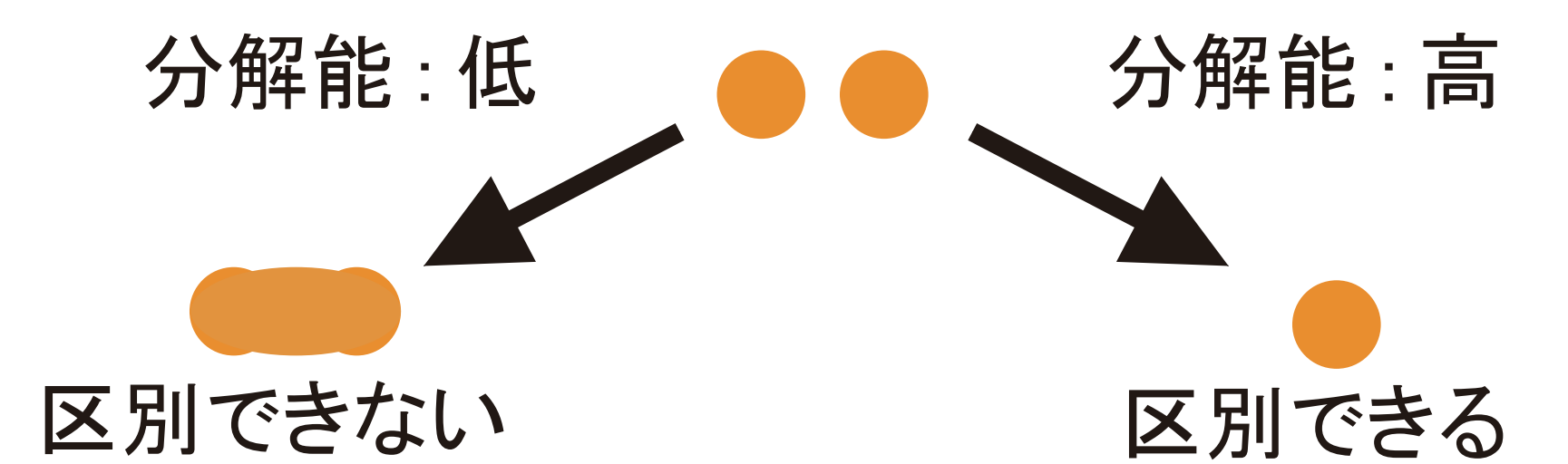
ロジャーが GFP のカラーバリエーションを作成



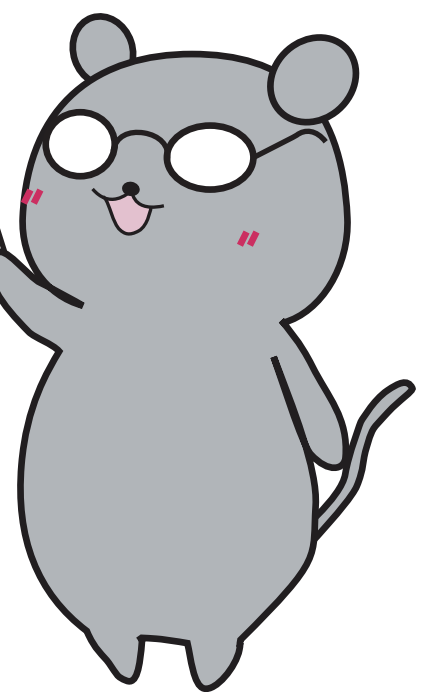
2. 細胞・組織・分子の大きさと分解能の関係



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。

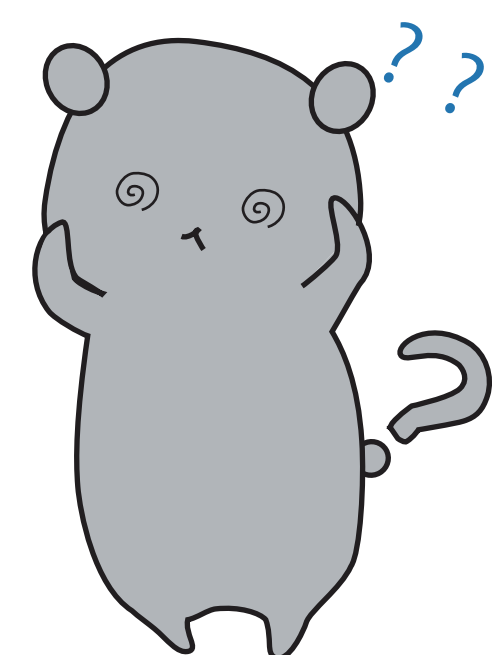
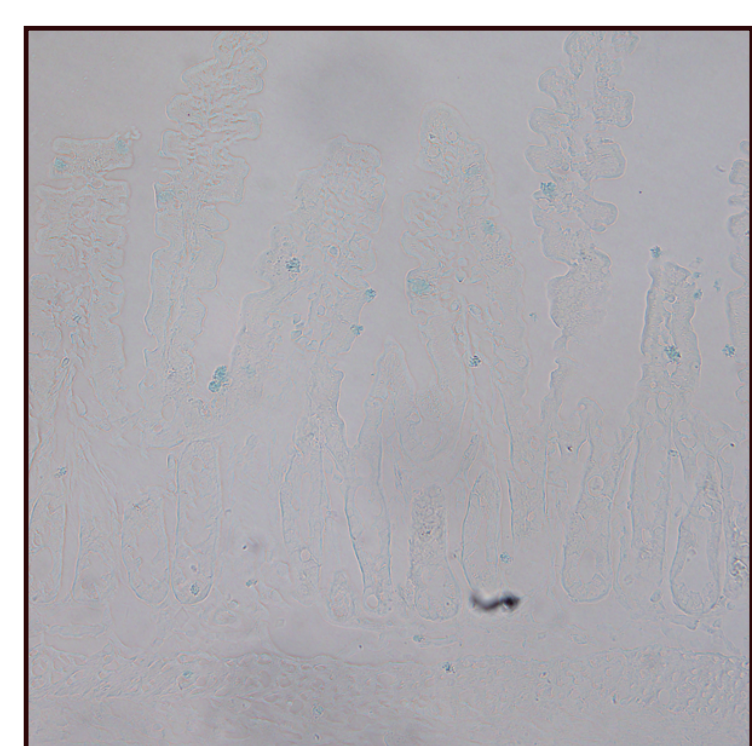


3. 細胞や組織の染色方法の進歩

たとえ分解能があがっても…

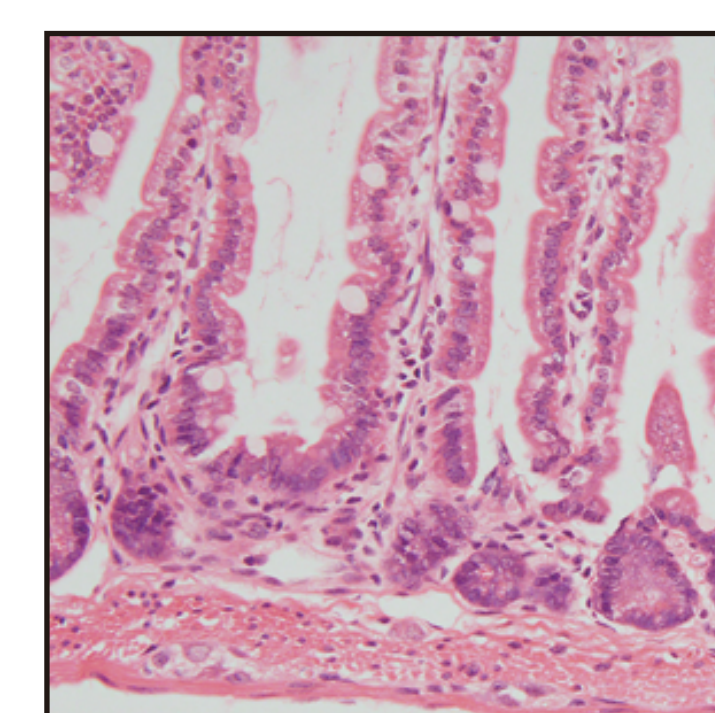
細胞や組織をそのまま見ると、どうなっているのかよく分からない。

小腸の切片。
そのまま見ると…

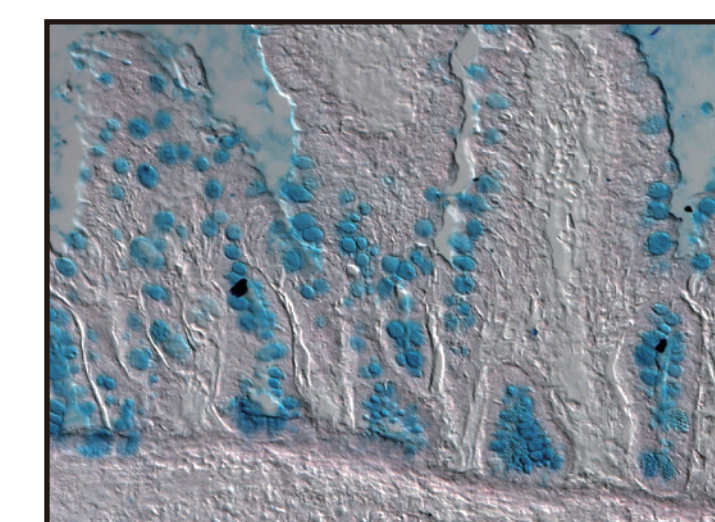


そこで…

H&E 染色
(1878 年 Busch H.)



アルシアン
ブルー染色

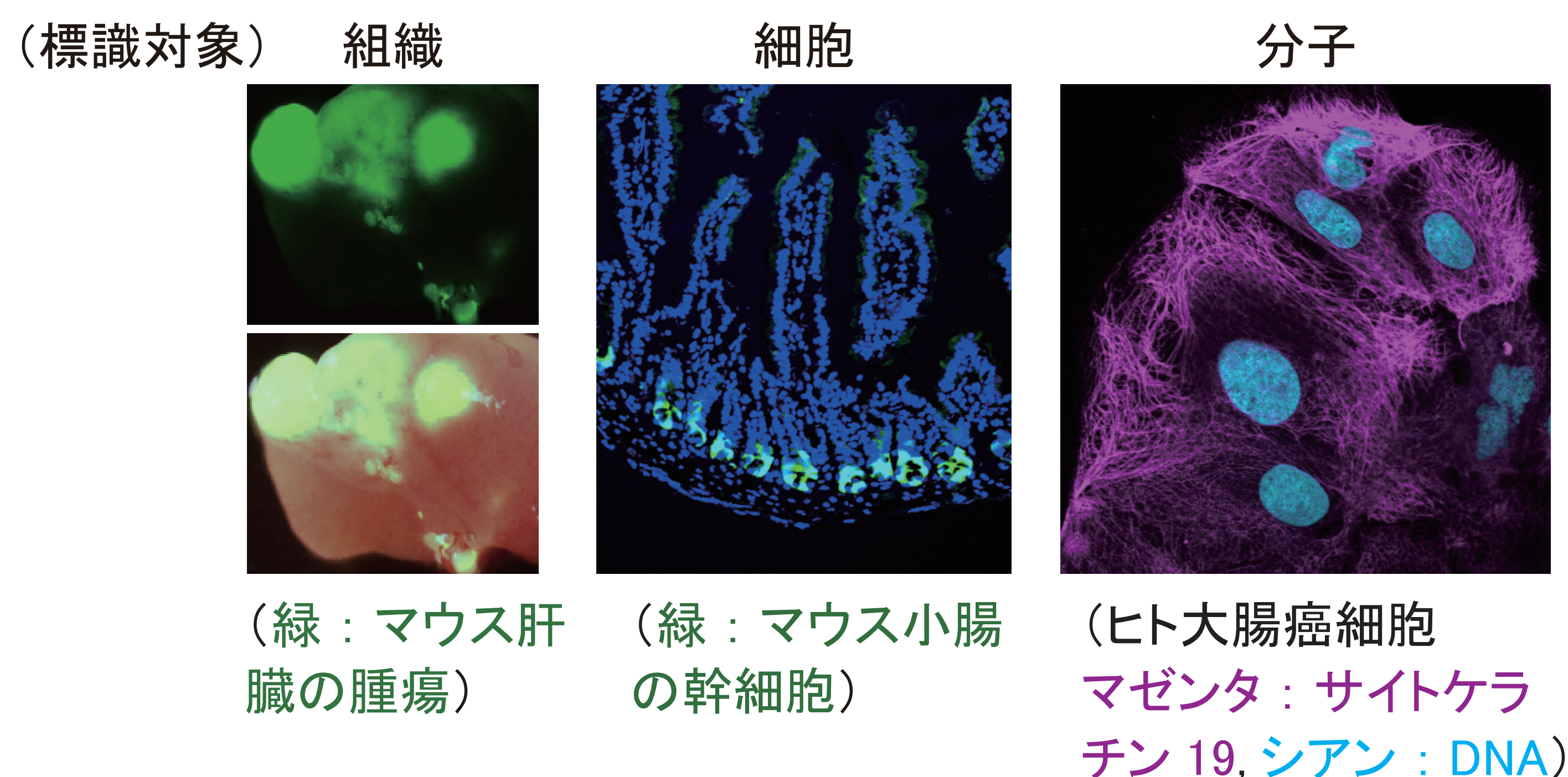


電荷の違い等により、染まりやすさが異なる。

濃淡で大雑把な構造が分かる。

病理学や生物学の発展の基礎になってきた。

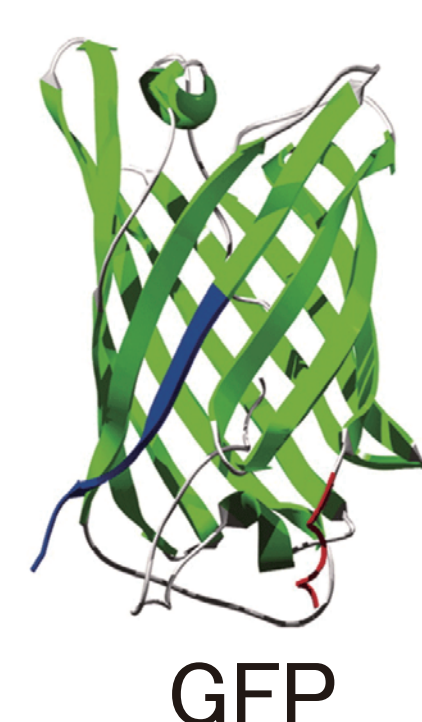
＜現在＞ 蛍光色素や蛍光タンパク質で見たい分子や細胞だけを標識できる！



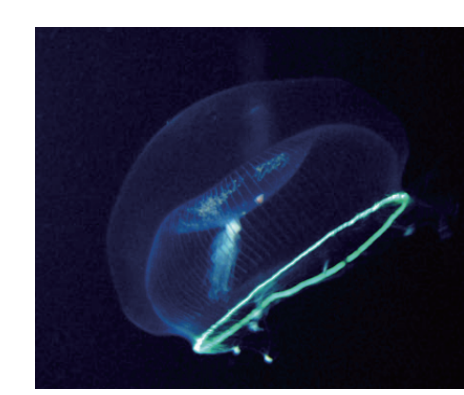
→ 特定の細胞や分子の動きと機能を調べることで、生命現象のメカニズムを知ることが可能になってきた！

GFP: 生命現象の観察に欠かせないツール

オワンクラゲの作る緑色蛍光タンパク質

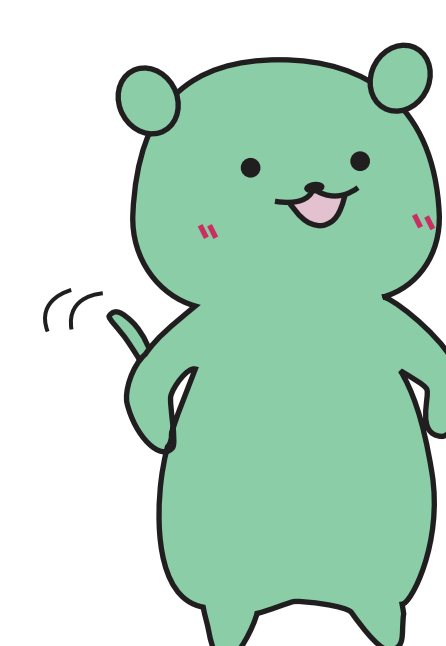


オワンクラゲ



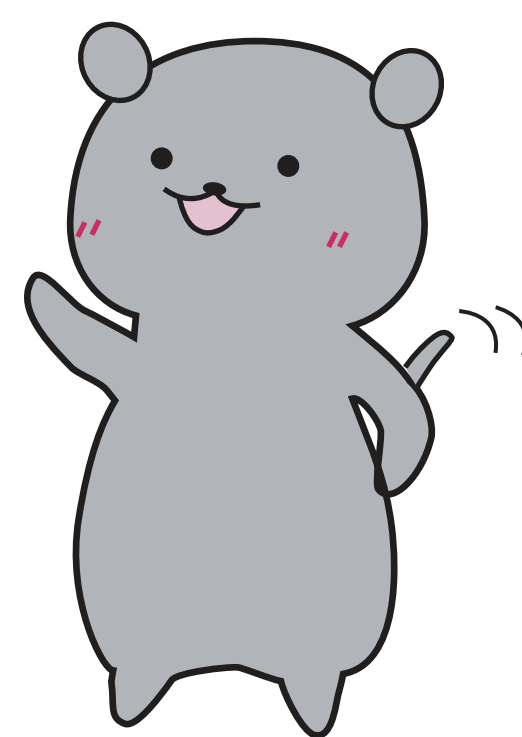
特定の細胞や分子の可視化、様々な細胞内現象の観察に用途が拡大。

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！



細胞のホンネ、聞いてみたくありません？！

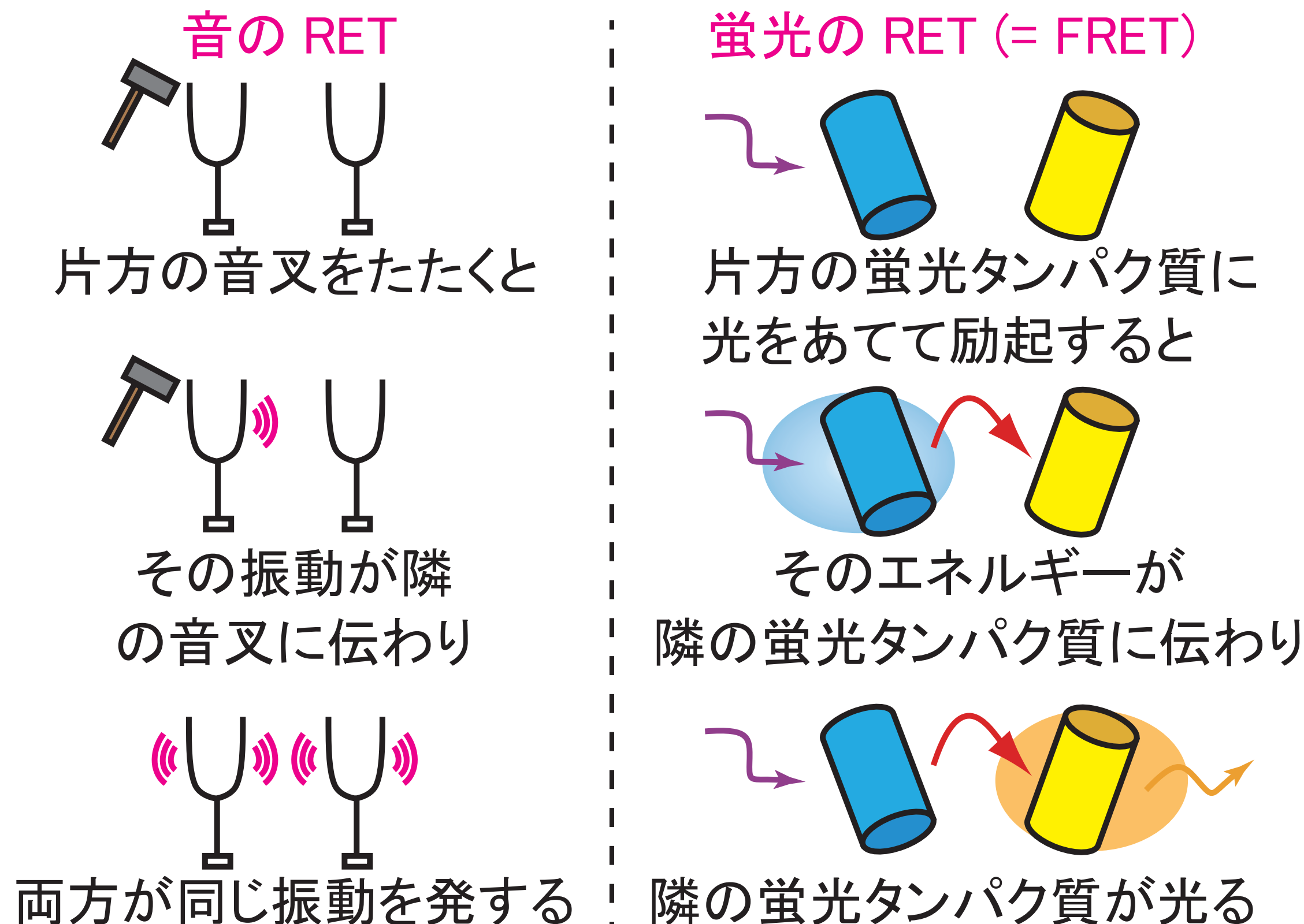
松田道行 研究室



光で生命現象を見る！

4. RET（共鳴エネルギー移動）とは

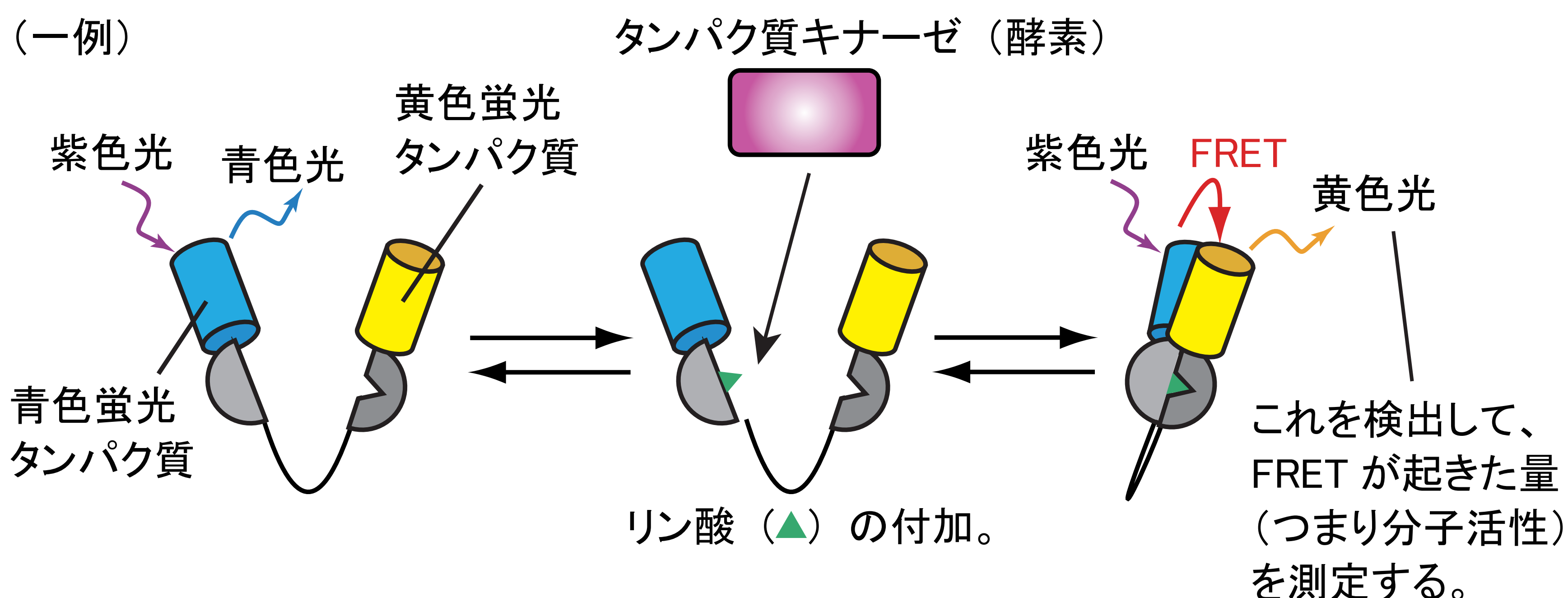
ある物体のエネルギーが別の物体へと移動して作用すること



5. FRET を利用した分子活性の測定

FRET バイオセンサー：

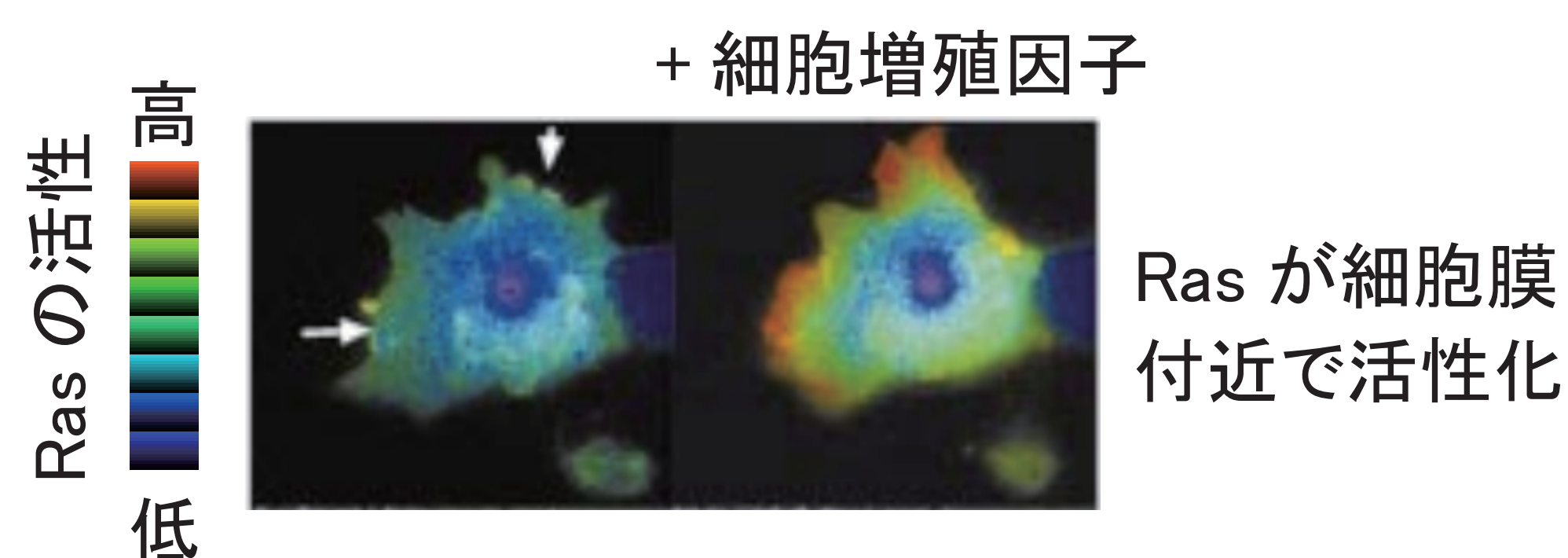
FRET の原理を利用して、細胞の中で特定の分子の働きを可視化する。



6. FRET を利用した細胞増殖シグナルの可視化

FRET バイオセンサーの応用例：

細胞増殖因子によって活性化し、細胞の増殖を引き起こす分子・Ras の活性を生きた細胞内で可視化した。



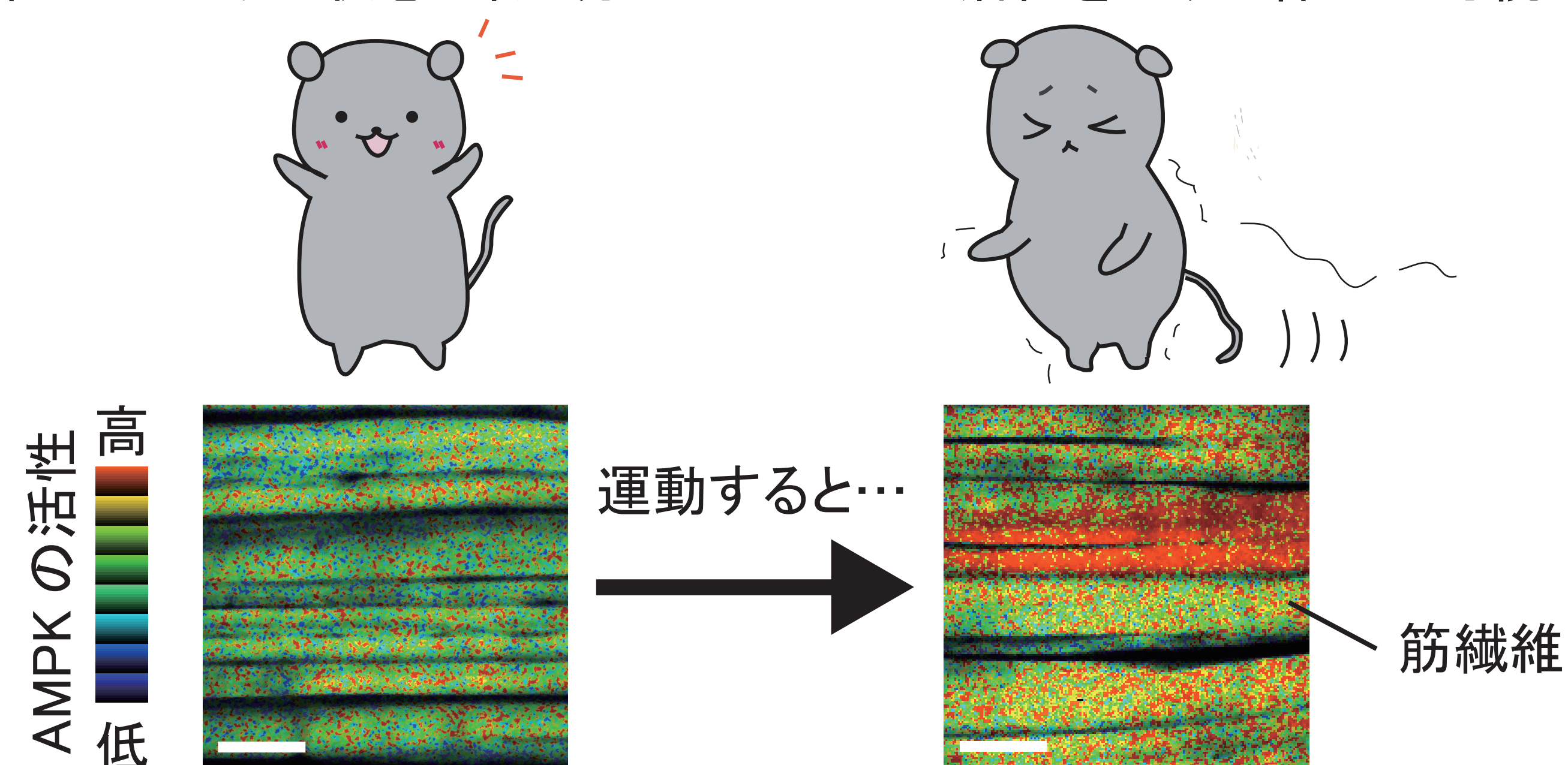
他にも様々な生命現象の可視化に成功しています。ぜひ動画をご覧ください！

→細胞の増殖シグナルはどのように伝達されるのか？
生きた細胞内で見えるようになった。
癌細胞がどのようにして急速に増殖するのか調べる道を開いた。

7. マウス体内のエネルギー状態の可視化

FRET バイオセンサーの応用例：

低エネルギー状態で働く分子・AMPK の活性をマウス体内で可視化。



→運動による筋肉のエネルギー切れが見えるように！

光で生命現象を操る！

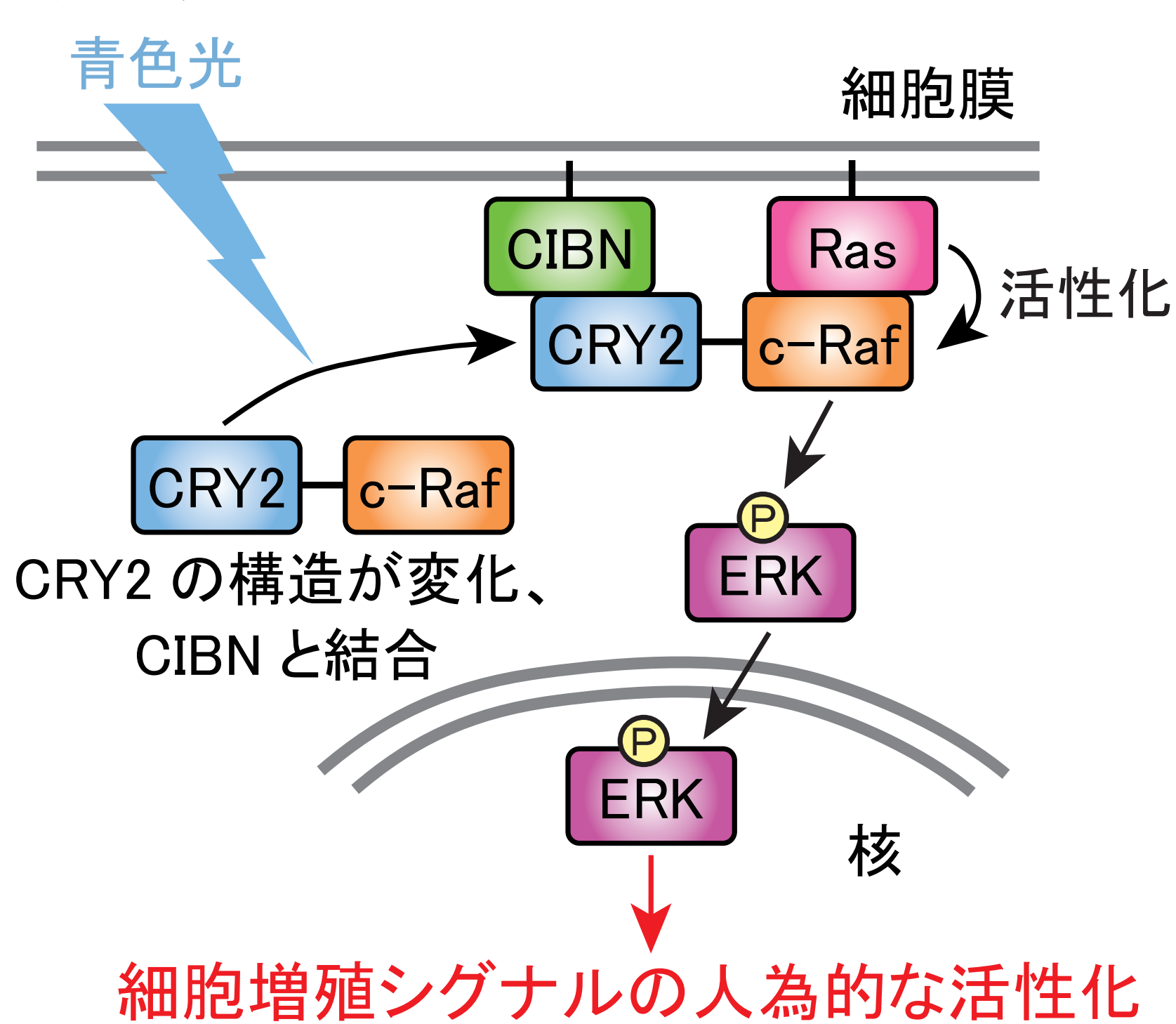
8. 光で細胞を操作する・光遺伝学を用いた研究

アサガオが朝に咲く仕組み

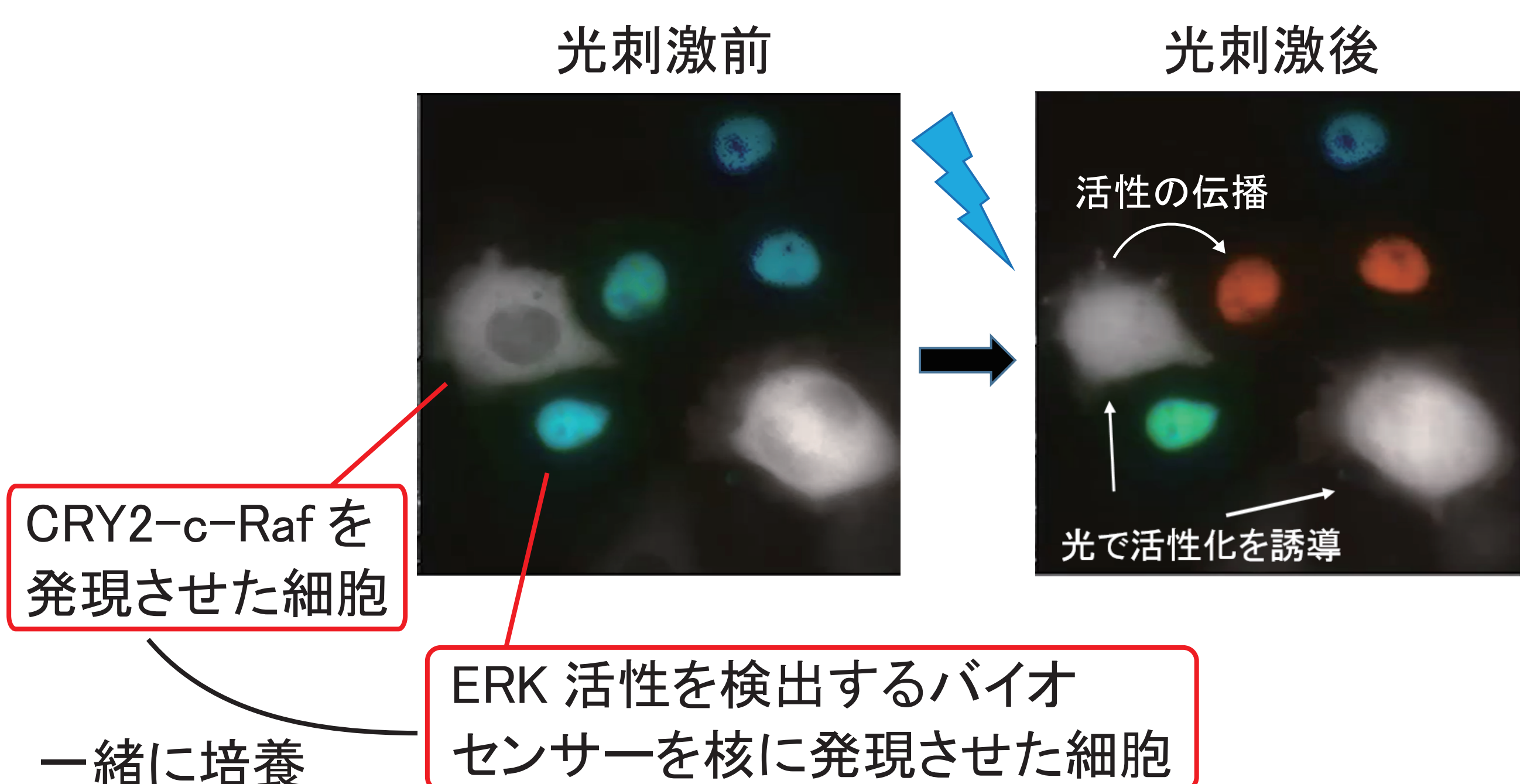


アサガオは光を感知して、咲く時間を調整する。これはクリプトクロム (CRY) やフィトクロム (Phy) というタンパクが受光器となり、朝を認識する。

顕微鏡への応用：CRY を使った光遺伝学



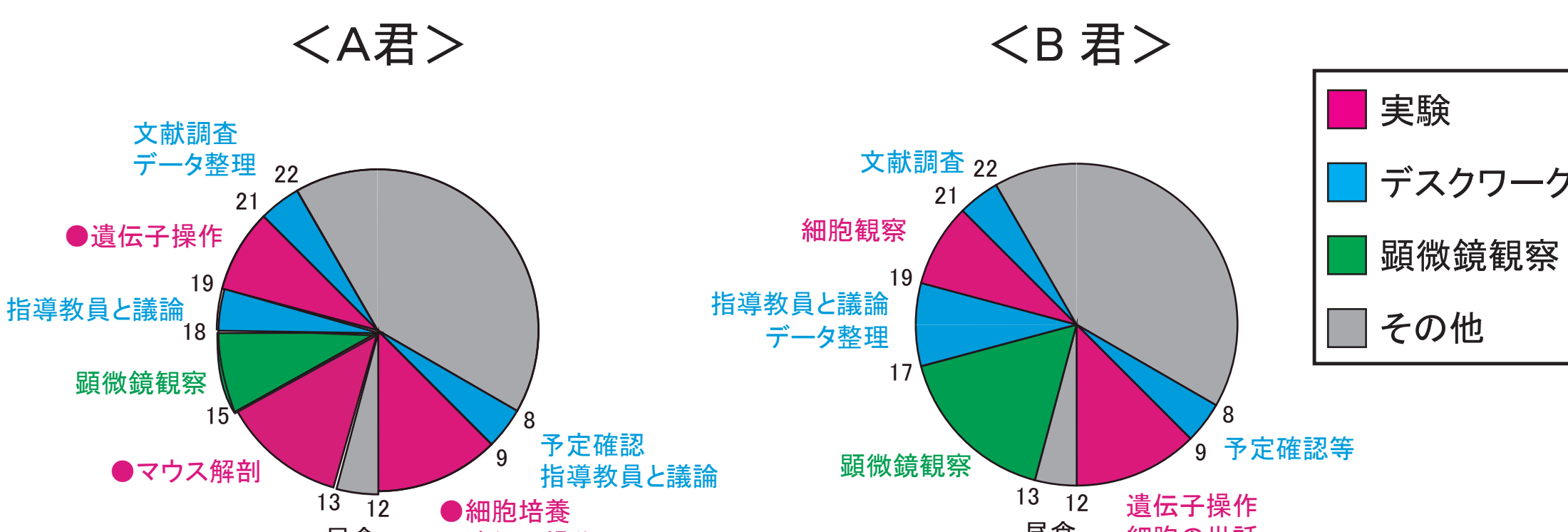
<実例：光遺伝学による増殖シグナルの活性化と隣接した細胞への伝搬>



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いきるべき彼等ですが、実際にはどういった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？

- ・世の中には知らないことが多く、その少しでも知ることができればと思ったからです。
- ・生物が示す様々な現象に対して純粋に興味があったため。
- ・長期的に成長できそうな気がしたから。

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？

- ・わからなかったことが少しずつ、一つ一つ、わかるようになっていくことです。
- ・組織形態が変化する様子を観察し、細胞が生きている事を実感できたとき。
- ・先生や先輩方とあれこれディスカッションしているとき。