

研究現場を体感する

体験日	タイトル	担当教員
8月5日	1. タンパク質の働く姿をリアルタイムで観察しよう！ ～ゲノム編集の瞬間を可視化する～	ナノ生命科学研究所 柴田 幹大
	2. 世界最先端！生きた細胞の表面をなぞる 走査型プローブ顕微鏡とは	ナノ生命科学研究所 渡邊 信嗣
	3. 構造変化したタンパク質の姿と動きを見てみよう！ ～タンパク質ミスフォールディング～	ナノ生命科学研究所 中山 隆宏
	4. 百聞は一見に如かず！ ～光を使ったイメージングで細胞の中を覗いてみよう～	ナノ生命科学研究所 新井 敏
	5. がんはどのようにして転移するのか？ ～がん転移の初期に起きるがん細胞の変化を観察する～	がん進展制御研究所 鈴木 健之
8月6日	6. がん細胞のシグナルを蛍光イメージングで可視化する	がん進展制御研究所 平田 英周
	7. 骨に転移したがん細胞と、骨の細胞、免疫細胞との関わり ～がん骨転移の仕組みを理解する～	がん進展制御研究所 岡本 一男
	8. 生体内の老化細胞を可視化し、特性を解析する！	がん進展制御研究所 城村 由和
	9. 「がん」の幹細胞の集団をみてみよう！	がん進展制御研究所 後藤 典子
	10. 100万個の中のたった1個！幹細胞を集めてみよう！ ～血液細胞が生まれる過程を再現する～	がん進展制御研究所 平尾 敦
	11. 胃がん・大腸がんをモデルで再現！ ～がんの発生メカニズムを知ろう～	がん進展制御研究所 大島 正伸

タンパク質の働く姿をリアルタイムで観察しよう！ ～ゲノム編集の瞬間を可視化する～

担当教員： 柴田 幹大（ナノ生命科学研究所/新学術創成研究機構）

高速AFMとは

私たち人間は目を使って物を見ますが、目では見えない大切な物がこの世の中にたくさんあります。特に、自分自身を形作る細胞や、その細胞を構成・維持するタンパク質はとても小さいため、目で見ることにはできません。目では見えないタンパク質が異常になり、上手く働かなくなると様々な病気を引き起こします。したがって、タンパク質が正常に働く仕組みを知ることが健康長寿社会の実現に向けた重要な課題となります。私たちは、金沢大学で研究開発された顕微鏡（高速原子間力顕微鏡；高速AFM）を使って、様々なタンパク質が働く姿を撮影することにより、その仕組みの解明を目指しています。また、がんや生活習慣病などの原因となるタンパク質の姿を観察し、その治療薬の開発につなげることも目指しています。

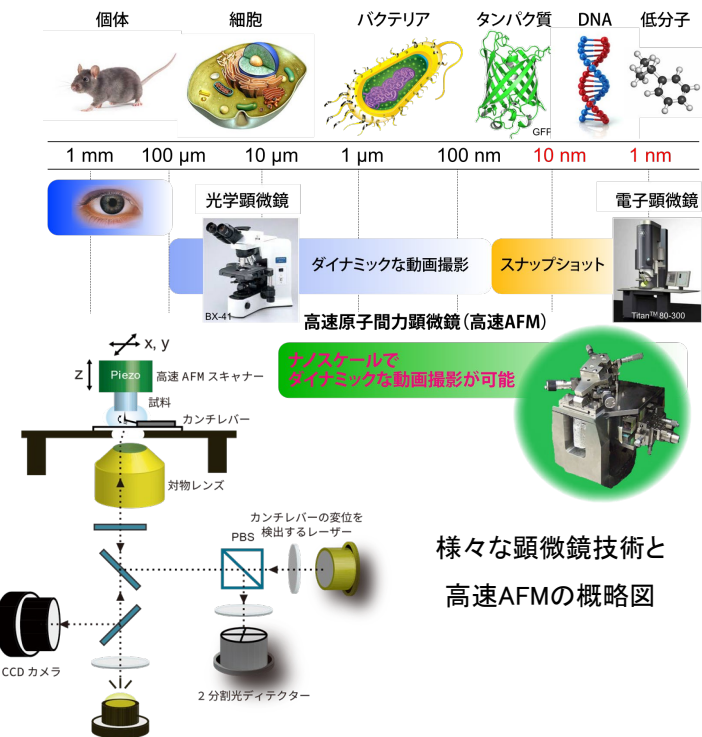


本プログラムでは

高速AFMは、溶液環境にあるタンパク質のダイナミックな動きをリアルタイムで観察できる唯一の顕微鏡です。高速AFMは鋭い針で試料表面をなぞり、その形状を画像化します。本プログラムでは、高速AFMの原理を学び、実際の装置を自ら操作してもらうことで、タンパク質がはたらく様子の撮影を体験してもらいます。特に、DNAや2020年ノーベル化学賞を受賞したCRISPR/Cas9がDNAを切断する瞬間の動画撮影を体験してもらう予定としています。

体験内容

- 1) 顕微鏡技術の説明
- 2) DNA、RNA、Cas9タンパク質試料の準備
- 3) DNA-RNA-Cas9複合体の高速AFM観察
- 4) DNA-RNA-Cas9複合体のDNA切断過程の高速AFM観察（AFM観察バッファーにMgイオンを加えCas9がDNAを切断する瞬間を観察）。

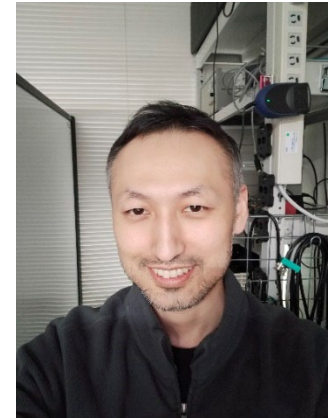


世界最先端！生きた細胞の表面をなぞる 走査型プローブ顕微鏡とは

担当教員： 渡邊 信嗣（ナノ生命科学研究所）

走査型プローブ顕微鏡技術とは

観察や計測技術の発達によって、人類の科学技術は大きく進展しました。我々の身の回りに見えるものや感じることができる自然現象はもちろんですが、我々が全く見ることも感じることもできないような微小な世界で起きている現象を観察したい、計測して理解したい、操作したい、といった人類の興味によって、近年、ナノサイエンスという研究分野が生まれました。ナノサイエンスの知見は、学術的研究にとどまらず、産業や我々の生活に大きな恩恵を与え続けています。**走査型プローブ顕微鏡とは、ナノサイエンス分野における代表的な観察・計測技術の一つです。**私たちは、走査型プローブ顕微鏡を基盤とした先端技術の研究開発を行っており、これまで不可能だった計測を可能とすることに日々取り組んでいます。



本プログラムでは

細胞のほとんどの部分は光を透過します。どんなに性能の良いレンズを用いて拡大しても、細胞はぼやけて見え、微細な構造を捉えることができません。本プログラムでは、高速イオン伝導顕微鏡という**金沢大学にしかない最先端の顕微鏡**を用いて、従来計測技術では難しかった**生きている細胞表面の微細構造や、それらが動く様子を観察**してもらう予定です。高速イオン伝導顕微鏡の動作原理を学び、自分自身で顕微鏡を操作することで、最先端の計測技術を体験します。

体験内容

- 1) 走査型プローブ顕微鏡の概要、顕微鏡がどうやって動作するのか仕組みの説明。
- 2) 高速イオン伝導顕微鏡の測定準備（プローブの作成）。
- 3) 高速イオン伝導顕微鏡による生きたがん細胞表面のナノ構造の動きを観察。

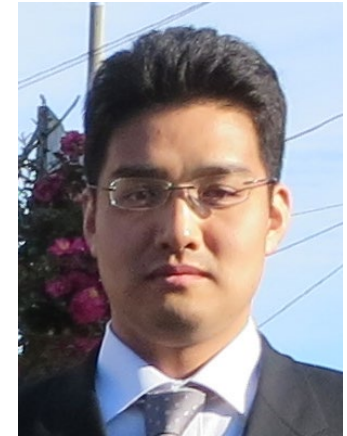


構造変化したタンパク質の姿と動きを見てみよう！ ～タンパク質ミスフォールディング～

担当教員： 中山 隆宏（ナノ生命科学研究所）

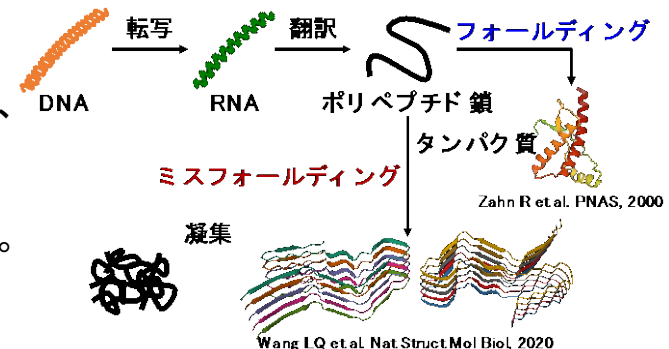
タンパク質のフォールディングとは

タンパク質は生命現象の分子プロセスを駆動しており、分子機械と呼ばれることもあります。タンパク質が正常に機能するには、遺伝情報の設計図からアミノ酸配列が読み取られ、アミノ酸配列の「ひも」が正しく折り畳まれること（**フォールディング**）が必要です。遺伝子変異による設計図の変更や望ましくない物理化学環境（病理的環境）では、望ましくない構造に折り畳まれ（**ミスフォールディング**）、正常な機能を発揮できなかったり、望ましくない機能が生まれたりします。このようなタンパク質の構造変化ががんや神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病など）の原因となります。私たちは、タンパク質のミスフォールディングがタンパク質の姿と動きにどのような影響をもたらすのか、動画撮影で直接観察することによって解き明かす研究をしています。



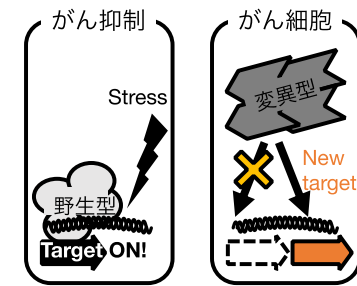
本プログラムでは

タンパク質分子の大きさは100万分の1ミリメートル（**ナノメートル（nm）**）のサイズスケールなので、光学顕微鏡では姿を見ることができません。そこで、特殊な顕微鏡（**高速原子間力顕微鏡**）を使って観察します。本プログラムでは、**どのようにしてタンパク質の姿（構造）と動き（動態）を観察することができるのか**体験し、**構造変化したタンパク質の姿と動き**を観察してもらいます。高速原子間力顕微鏡の原理を理解し、実験の一部を体験することで、タンパク質研究の実際を知ってもらう予定です。



体験内容

- 1) タンパク質フォールディングの基礎
- 2) 高速原子間力顕微鏡（高速AFM）の原理
- 3) タンパク質フォールディングの高速AFM観察
- 4) 動画処理によるタンパク質の立体構造動態の定量解析



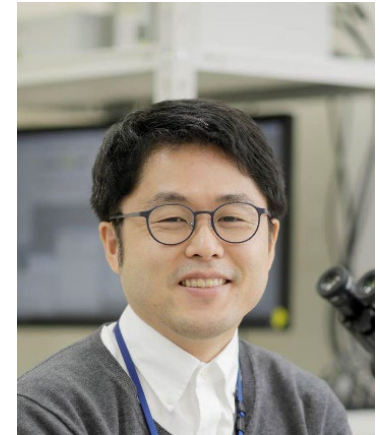
百聞は一見に如かず！

～光を使ったイメージングで細胞の中を覗いてみよう～

担当教員： 新井 敏（ナノ生命科学研究所）

バイオイメージングとは

私たちの体は、数十兆個の細胞からできています。その1つ1つの細胞の中で起きていることを知ることは、病気の原因を解明し、また、効果的に治療するための薬を作るためにも重要です。しかしながら、細胞1個は、髪の毛の太さの数分の1程度で、このミクロの世界は通常の顕微鏡では見ることはできません。そこで、細胞の中に極小の光る物質（色素や光るたんぱく質）を送り込み、顕微鏡に光源を搭載して、細胞を光らせて観察します。この技術全般はバイオイメージングと呼ばれ、光を使った技術を特に蛍光イメージングと呼びます（関連技術は、2008年、2014年のノーベル化学賞受賞）。

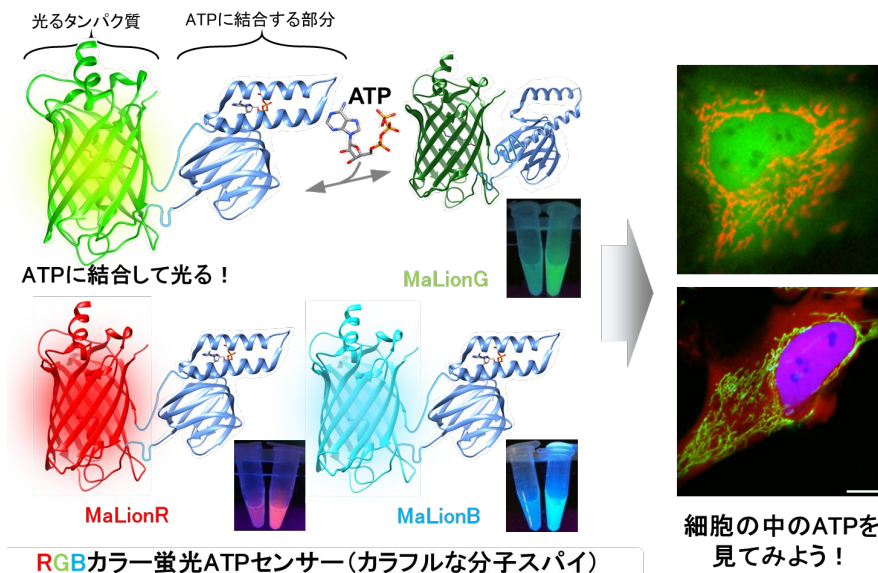


本プログラムでは

細胞の中に送り込む光る物質“分子スパイ”は、細胞の中の見たいものだけを認識して光る性質（センサー機能）を持っています。本プログラムでは、特に、生命活動の燃料とも言われるアデノシン三リン酸（ATP）を検出するセンサーを使います。このセンサーが、試験官の中で光る様子から、細胞の中で光る様子の顕微鏡観察まで、バイオイメージング技術を体験できます。

体験内容

- 1) バイオイメージングの簡単な説明
- 2) 光る色素で細胞を染めてみよう
- 3) 実際に細胞の中のATPを共焦点顕微鏡で観察
- 4) (おまけ) “ナノお灸”を使った新しいがん治療のデモ



がんはどのようにして転移するのか？

～がん転移の初期に起きるがん細胞の変化を観察する～

担当教員： 鈴木 健之（がん進展制御研究所／新学術創成研究機構）

がんの転移とは

がんの転移とは、がん細胞が最初に発生した場所から浸み出すように広がっていき（浸潤）、血管やリンパ管に入り込み、血液やリンパ液の流れに乗って別の臓器や器官に移動し、そこに定着して増殖することをいいます。がんの転移は、患者さんのその後の**生存率の低下**と直結しています。そのため、転移の仕組みを理解し、転移を防ぐことが、がんを克服するためにとっても重要です。転移の初期には、がん細胞の性質が変化する「**上皮間葉転換(EMT)**」という現象が起こり、がん細胞が高い運動性を獲得します。私たちは、この上皮間葉転換がどのようにして起こるのかを解明し、がんの転移を防ぐことを目標に研究をしています。



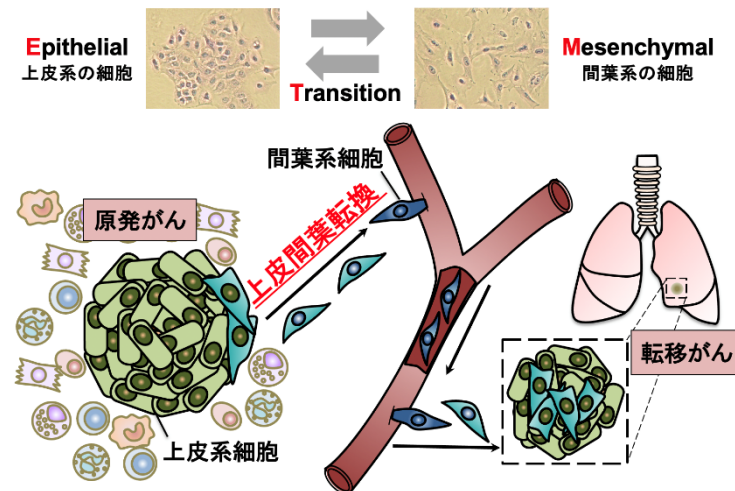
本プログラムでは

がん細胞の**上皮間葉転換(EMT)**を観察するモデル細胞として、ヒトの肺がん由来の細胞を用います。この細胞をTGF-betaという細胞増殖因子で処理すると、EMTが誘導されます。がん細胞がEMTを起こして転移しやすくなる際に、**細胞の形態や運動性がどのように変化するか**、それをつかさどる細胞内のタンパク質の動態を含めて観察します。これらの実験に参加することで、がん転移の仕組みを理解するための細胞生物学研究を体験してもらう予定です。

体験内容

- 1) がん転移研究の概要と上皮間葉転換(EMT)の解説
- 2) がん細胞の培養とTGF-betaによるEMTの誘導
- 3) EMTの前後でのがん細胞の形態変化を顕微鏡で観察
- 4) EMTに伴うがん細胞の運動性の変化を測定
- 5) EMTにおけるマーカータンパク質の動態を蛍光染色法等で観察

転移の初期に重要ながん細胞の性質の変化 上皮間葉転換 (EMT)



がん細胞のシグナルを蛍光イメージングで可視化する

担当教員： 平田 英周（がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所）

がん細胞におけるシグナル伝達

私たちの体を構成する細胞は巧妙な仕組みによって様々な物質をやり取りし、生命の維持に必要な活動を行っています。また各細胞内においても、細胞としての個々の目的を達成するため、秩序立った活動制御が必要です。この細胞間や細胞内における活動制御のための通信手段をシグナル伝達と総称し、その正体は様々な伝達分子の衝突と変形の連鎖（すなわち連鎖的な化学反応）です。がん細胞では様々な遺伝子の異常により、このシグナル伝達に異常を来しています。例えば、細胞内には増殖するときに必要なERKという分子がありますが、多くのがん細胞では何らかの遺伝子異常によってこのERKが異常に活性化しており、細胞が無秩序に増殖してしまいます。このようなシグナル伝達の異常を標的としたがん治療薬の開発が世界中で活発に進められており、そのうちいくつかは劇的な効果を示しています。

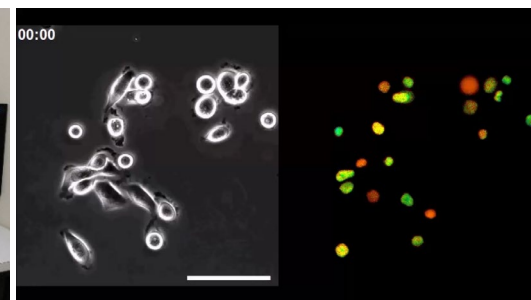


本プログラムでは

がん細胞におけるシグナル伝達の基礎を学び、これを生きた細胞の中で可視化する技術（蛍光顕微鏡と蛍光バイオセンサーの原理）を理解します。また実際に蛍光バイオセンサーを発現したがん細胞を培養し、これを蛍光顕微鏡でイメージングすることでシグナル伝達の解析を行います。

体験内容

- 1) がん細胞におけるシグナル伝達の基礎
- 2) 顕微鏡と蛍光バイオセンサーの原理
- 3) 細胞培養の基本と実習
- 4) がん細胞の蛍光イメージングとデータ解析



蛍光イメージングによるがん細胞のシグナル伝達可視化

（左）オリンパス社製 IX83倒立型蛍光顕微鏡

（右）がん細胞のERK活性を可視化した動画

ERKの活性
高い低い

体験学習では、実際にがん治療に用いられている薬剤を使用し、がん細胞が薬剤に応答する様子を定量的に解析して頂きます。

骨に転移したがん細胞と、骨の細胞、免疫細胞との関わり ～がん骨転移の仕組みを理解する～

担当教員： 岡本 一男（がん進展制御研究所／新学術創成研究機構）

がんの骨転移

骨は硬くて静的な組織だと思われがちですが、実は古い骨が溶かされ新しい骨が作られることで、私たちの骨は健康な状態に保たれています。こうした骨の新陳代謝に関わるのが、破骨細胞と骨芽細胞という骨の細胞です。一方、**骨はがんが転移しやすい組織の一つです**。骨に転移すると、骨は脆くなり、骨折や激しい痛みなど様々な辛い症状をきたします。どうして、がんは骨に転移するのでしょうか？ どうすれば骨への転移を食い止められるのでしょうか？ 私たちはその仕組みを研究して明らかにしようとしています。



本プログラムでは

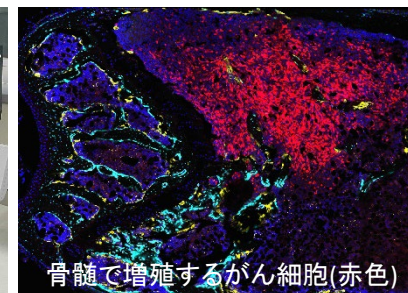
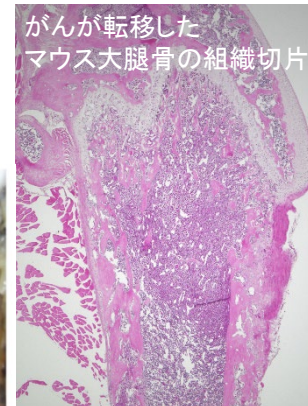
骨の代謝の仕組みを理解した上で、がん骨転移のメカニズム、ならびに骨転移巣内のがん細胞、破骨細胞、骨芽細胞、免疫細胞との相互作用について理解します。その上でマウスの骨から骨髓細胞を取り出し、試験管内で破骨細胞を作る実験に挑戦してもらい、実際に破骨細胞ができる様子を観察します。さらに、マウスモデルを用いて、がんが転移した骨組織も摘出します。骨転移の病理組織切片を用いて、がん細胞、破骨細胞、免疫細胞の様子を観察し、**がん細胞が骨の内部でどのような細胞間ネットワークを形成して、拡がり増えていくのか**、理解を深めてもらいます。

体験内容

- 1) 骨の代謝と、がん骨転移に関する説明
- 2) マウスから骨髓を摘出し、破骨細胞の培養方法を習う
(希望があれば、1週間後に自分で作った破骨細胞も観察できます)
- 3) マウスから、がんが転移した骨組織(大腿骨・脛骨・頭蓋骨)を摘出する
- 4) 病理組織切片を染色して、がんが転移した骨の様子を顕微鏡で観察する



椎骨に転移した
がん細胞(矢印)

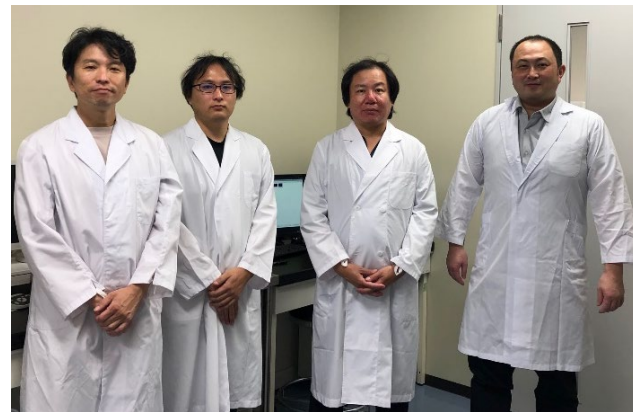


生体内の老化細胞を可視化し、特性を解析する！

担当教員： 城村 由和（がん進展制御研究所/新学術創成研究機構 [写真右から2人目]）・馬場 智久（がん進展制御研究所 [写真左端]）
中野 泰博（がん進展制御研究所/新学術創成研究機構 [写真右端]）・隈本 宗一郎（がん進展制御研究所 [写真左から2人目]）

個体老化の主要因の一つである老化細胞とは

私たちの研究室では、「細胞老化」という現象を研究しています。細胞老化とは、細胞が分裂する能力を失い、増えなくなる状態のことです。これは、人や動物が年を取るにつれて自然に起こるもので、細胞のDNAの端にある「テロメア」という部分が短くなることが主な原因だと考えられています。しかし、最近の研究では、テロメアの短縮以外にも、様々なストレスによって細胞老化を引き起こすことがわかってきました。細胞老化によって生じる「老化細胞」は、年を取ると体のいろいろな場所にたまります。これらの細胞は、「SASP」と呼ばれる特別な物質をたくさん出し、それががんを含む加齢に関連する病気や個体老化の原因になるのではないかと考えられるようになってきました。



本プログラムでは

加齢性疾患である慢性腎不全を実験的に誘発させた老化細胞蛍光可視化マウスを実験に用います。その腎臓内の老化細胞を、蛍光顕微鏡によって観察します（参考：右写真）。また、病理組織学的な解析も行います。これによって、病気になった腎臓が健康な腎臓とどう違うのか、老化細胞の数が増えているのかを自分の目で観察し、老化細胞の蓄積と加齢性疾患との関連性を考察します。

体験内容

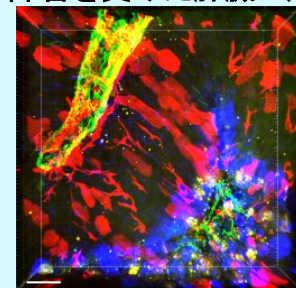
- 1) 老化細胞蛍光可視化マウスにおける遺伝子組換えの原理
- 2) 実験マウスの解剖・病理組織標本の作製
- 3) 老化細胞の蛍光イメージングとデータ解析

正常のマウス



老化細胞を蓄積させたマウス

障害を受けた肝臓（赤色：老化細胞）



老齢マウスの肺（白色：老化細胞）

「がん」の幹細胞の集団をみてみよう！

担当教員： 後藤 典子（がん進展制御研究所／新学術創成研究機構 [写真上]）
竹内 康人（がん進展制御研究所／新学術創成研究機構 [写真右下]）
本宮 綱記（がん進展制御研究所 [写真左下]）

がんの幹細胞とは

皆さんは、ES細胞やiPS細胞のことを聞いたことがありますか。これらは、体のすべての細胞を作ることができる幹細胞です。「がん」という病気は、体の中の一部の細胞が勝手に増えてしまい、がん細胞の塊を作る病気です。

最新の研究により、勝手に増えるがんの幹細胞、いわゆる“がん幹細胞” が元になってがん細胞の塊をつくることがわかってきています。



本プログラムでは

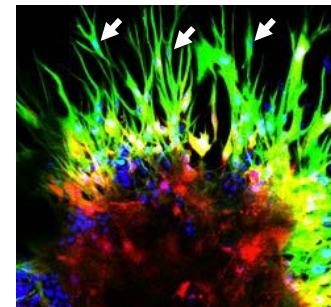
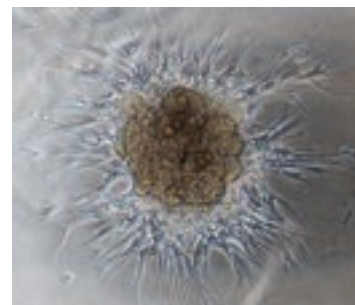
がんの幹細胞は、お皿の中で、栄養素の入った培地を入れて増やすことができます。これを「オルガノイド」といいます。オルガノイドを観察し、培養をしてみましょう。



体験内容

- 1) 患者由来細胞・オルガノイド培養の概要説明
- 2) オルガノイド培養の準備(Drop培養)
- 3) オルガノイド培養開始
- 4) 培養後のオルガノイドの観察
- 5) オルガノイドにおける「親玉がん細胞」の観察

オルガノイド

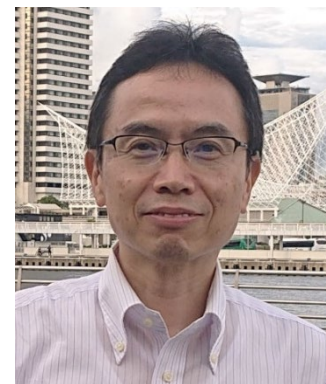


100万個の中のたった1個！幹細胞を集めてみよう！ ～血液細胞が生まれる過程を再現する～

担当教員： 平尾 敦（がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所）

造血幹細胞とは

私たちの体の中では、白血球、赤血球、血小板など様々な血液細胞が体を守るために日々活躍しています。これらすべての血液細胞は、骨髄（大きな骨の髄）の中のほんのわずかにしか存在していない**造血幹細胞**と呼ばれる特殊な細胞から生まれます。造血幹細胞は、個体の一生という長期に亘り、血液細胞を供給し続ける役割があり、そのため様々な仕組みが備わっています。その仕組みが壊れると、血液細胞がうまく産生できなくなったり、異常な細胞が増えたり、場合によっては白血病のような血液のがんの原因となります。私たちは、造血幹細胞がどのように生まれるのか、また、その異常によって白血病がどのように生じるのか、さらには、どのように治療ができるのか、研究をしています。



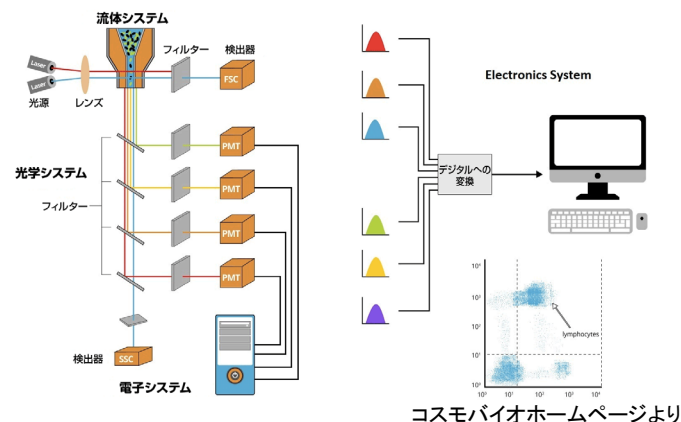
本プログラムでは

造血幹細胞は、マウスの場合、骨髄に存在する細胞の**100万個のうち1個程度しか存在**しません。そこで、造血幹細胞を研究するために、細胞表面の目印となる蛋白質を目安に、特殊な装置（**フローサイトメーター**）を使って、生きたままの幹細胞を集めます。本プログラムでは、どのように、このような数少ない細胞を識別し集めることができるのかを体験し、併せて**幹細胞が試験管の中で血液細胞を産み出す様子**を観察してもらいます。そのための理論を理解し、実験の一部を体験することで、幹細胞研究の実際を知ってもらう予定としています。

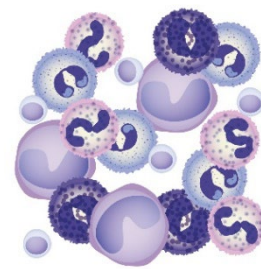
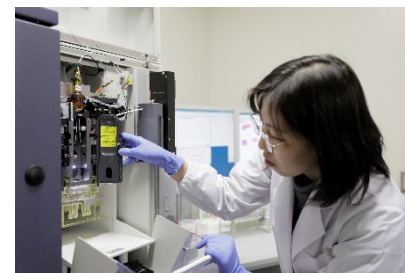
体験内容

- 1) 幹細胞研究の概要、フローサイトメーター技術と培養法の説明。
- 2) 骨髄細胞の表面の蛋白質の標識（抗体染色）と培養の準備。
- 3) 幹細胞の分収（シングルセルソーティング）、顕微鏡観察および培養。
- 4) 採取した幹細胞からどのような血液細胞が生まれるのか、顕微鏡で観察（オプションとして、1週間程度、培養細胞を観察することも可能）。

フローサイトメーターの原理



コスモバイオホームページより



胃がん・大腸がんをモデルで再現！ ～がんの発生メカニズムを知ろう～

担当教員： 大島 正伸（がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所）

がんの再現モデル

がんは遺伝子の変異によって、細胞分裂が暴走してしまい、その結果として発生する病気です。がんが悪性化すると、血管内に浸潤して、血流を介して肝臓や肺などの臓器に転移します。効果的な治療方法を開発するためには、**がんの発生や転移**などのプロセスを再現したモデルを使った研究がとても重要です。私たちは、がんを再現する**マウスモデル**や、**オルガノイド**と呼ばれる3次元細胞モデルを使って、どうしてがんが出来るのか、どうして転移するのかを研究しています。



本プログラムでは

胃がんや大腸がん細胞を、3次元のマトリゲルの中で「オルガノイド」と呼ばれる特殊な培養方法で増やすことができます。オルガノイドを赤や緑で蛍光標識して、マウスに移植すると、肝臓のがん転移を蛍光顕微鏡で観察できます。さらに、レーザー顕微鏡を使ってがん細胞を採取して、遺伝子変化の解析をすることができます。**本プログラムでは、マウスモデルの腫瘍組織やオルガノイドを顕微鏡で観察して、がんのモデル研究について理解を深めてもらいます。**

体験内容

- 1) オルガノイドの観察
- 2) マウスモデルに発生したがん組織の観察
- 3) 病理組織標本の観察と、がん細胞の採取

