

化学とマイクロ・ナノシステム

第8巻 第1号

目次

受容体タンパク質の一分子観察	河西奈保子、Chandra S Ramanujan、 篠崎陽一、住友弘二、John F Ryan、鳥光慶一	1
技術レポート			
DNA/RNA 分析用マイクロチップ電気泳動装置 MCE-202“MultiNA”	中村伸、荒井昭博、宇都宮真一、鈴木功一、柏木克也、関克彦、 西田大悟、原田亨、森田直樹、吉見健一	7
トピック紹介			
細胞融合の高効率化を可能とするマイクロ流体デバイス	岡本 行広	12
光によるハイドロゲル内での3次元細胞アレイ構築	丸山 央峰	13
紙と両面テープで出来るお手軽マイクロチップ	井戸田 直和	14
第17回化学とマイクロ・ナノシステム研究会ポスター賞			
体内毒性試験のためのオンチップ in vitro モデルの構築	木村啓志、山本貴富喜、酒井康行、藤井輝夫	16
第18回化学とマイクロ・ナノシステム研究会ポスター賞			
マルチプレクサ型回路によるバルブアレイ制御システムの開発	川合健太郎、柴田洋子、叶井正樹、庄子習一	18
微分干渉熱レンズ顕微鏡の開発と非蛍光性分子の液相単一分子計測	清水久史、馬渡和真、北森武彦	20
ネットワーク型細動脈モデルの製作	中野琢磨、吉田圭祐、池田誠一、 大浦裕就、福田敏男、松田武久、根来真、新井史人	22
流路・オリフィス一体型デバイス上における血管構造の誘導形成	千歳裕之、平丸大介、三浦岳、鈴木孝明、神野伊策、小寺秀俊	24
学会報告			
ISMM2008、及び第18回化学とマイクロ・ナノシステム研究会（京都）	小寺 秀俊、鈴木 孝明	26
寄稿			
アメリカ滞在記	山田 真澄	28
お知らせ			
第19回化学とマイクロ・ナノシステム研究会 30		
論文投稿規定			
会費に関する規定			
変更届			
「化学とマイクロ・ナノシステム研究会」入会案内			

受容体タンパク質の一分子観察

河西奈保子*, Chandra S Ramanujan¹, 篠崎陽一, 住友弘二,
John F Ryan¹, 鳥光慶一
日本電信電話(株)物性科学基礎研究所, ¹オックスフォード大,

Single molecular imaging of receptor proteins

N. Kasai*, C.S. Ramanujan¹, Y. Shinozaki, K. Sumitomo,
J.F. Ryan¹, K. Torimitsu
NTT Basic Research Laboratories
¹University of Oxford

Abstract

Among various different aspects of future nano-biotechnology, we focus on understanding the relationship between protein function and its structure in single molecular level to realize the bio-functioning devices using a protein. In this study we observed a single functioning receptor protein using atomic force microscopy (AFM) under the physiological conditions. To imitate the function of receptor protein *in vivo*, we reconstituted the receptor proteins into artificial lipid bilayer using dialysis. We then observed the reconstituted receptor proteins on a substrate in buffer using AFM. After confirming using the antibody, we could observe the four-subunit structure of the receptor protein. We will work on the combination of this protein with our nanotechnology, such as small-gap electrode, molecular transport system, and alignment of a single protein molecule.

Keywords: Receptor protein; Atomic force microscopy; Lipid bilayer;

1. 受容体タンパク質

受容体とは細胞の外部情報を細胞内に伝達する装置である。外部情報には低分子化合物やペプチドなどの化学物質が含まれ、これらが受容体の特定の部位に結合する事で情報を伝達する。受容体に結合してそれらを活性化する因子を作働薬(アゴニスト)、活性を抑制する因子を拮抗薬(アンタゴニスト)と呼び、これらを総称してリガンドと呼ぶ。受容体はタンパク質であり、一般に「受容体タンパク質」と呼ばれる事が多い。我々の研究室では生体内に存在する種々の受容体タンパク質のうち、特に脳を含む中枢神経系の情報伝達に重要な機能を果たすものを標的としている。脳における情報伝達は、数億もの神経細胞が複雑に結合した形で執り行われている。その複雑な結合の一つがシナプス結合である。シナプス

においては、神経伝達物質のやりとりが行なわれる。図1に示すとおり、シナプス前部では、刺激に伴いシナプス小胞がシナプス前膜と融合する事によって壊裂、小胞内の神経伝達物質がシナプス間隙に放出される。一方シナプス後部では、特定の神経伝達物質にのみ応答する受容体が、それぞれ複数種待ち構えており、次の神経細胞へシグナルを伝達している。この伝達の手速度は数十メートル/秒と早くはないが、多種の情報を効率的に制御できるため、脳は優秀なマシンといえる。

神経伝達物質には主に、興奮性神経伝達物質と呼ばれるものと抑制性神経伝達物質と呼ばれるものがある。前者の代表的なものはグルタミン酸、後者はγアミノ酪酸(GABA)である。ひとつの神経伝達物質をリガンドとする受容体には複数の種類があるが、それらはイオンチャネル型受容体とGタンパク共役型(代謝型)受容体とに大別される。イオンチャネル型ではリガンド結合により受容体の構造変化が起こり、

*Corresponding author. Address: 3-1 Morinosato Wakamiya, Atsugi-shi, Kanagawa 243-0198, Japan. Tel.: +81-46-240-3535; Fax: +81-46-270-2364. E-mail: nahoko@nttbl.jp

DNA/RNA 分析用マイクロチップ電気泳動装置 MCE-202 “MultiNA” ～複数個のマイクロチップを用いた高速全自動電気泳動プラットフォームの紹介～

中村 伸¹, 荒井 昭博¹, 宇都宮 真一¹, 鈴木 功一¹, 柏木 克也²,
関 克彦¹, 西田 大悟¹, 原田 亨¹, 森田 直樹³, 吉見 健一⁴

¹ (株) 島津製作所分析計測事業部ライフサイエンス事業統括部, ² (株) 島津製作所分析計測事業部事業戦略室, ³ (株) 島津製作所分析計測事業部マーケティング部, ⁴ (株) 島津製作所民生品部

MCE-202 “MultiNA” : Microchip Electrophoresis System for DNA / RNA Analysis - Introduction of fast automated electrophoresis platform utilizing multiple microchips -

Shin NAKAMURA^{*1}, Akihiro ARAI¹, Shinichi UTSUNOMIYA¹, Koichi SUZUKI¹,
Katsuya KASHIWAGI², Katsuhiko SEKI¹, Taigo NISHIDA¹, Akira HARADA¹,
Naoki MORITA³ and Kenichi YOSHIMI⁴

¹Life Science Business Department, Analytical & Measurement Instruments Division, Shimadzu Corp.

²Business Development Department, Analytical & Measurement Instruments Division, Shimadzu Corp.

³Marketing Department, Analytical & Measurement Instruments Division, Shimadzu Corp.

⁴Consumer & Optical Products Department, Shimadzu Corp.

Abstract

Here we describe the concept of “MCE-202 “MultiNA”, called MultiNA, a new microchip electrophoresis system for DNA / RNA analysis. MultiNA realizes high-throughput and cost-effective analysis with originally developed reusable microchips and reagent kits. MultiNA is a new fast electrophoresis platform with a walk-away automation as an alternative to conventional agarose gel electrophoresis.

Keywords: Electrophoresis, Microchip, Nucleic Acid

1. はじめに

アガロースやアクリルアミドなどを分離媒体として用いるゲル電気泳動法は、生体高分子のサイズを安価かつ簡便に分離分析できることから、ライフサイエンス分野における必要不可欠な分析技術として古くから

用いられてきた。これらの電気泳動手法は、PCR 反応や制限酵素消化と組み合わせて、遺伝子変異解析などの判定方法（ジェノタイピング）として広く利用されている[1-3]。現在では研究者の扱うサンプル数が増加する傾向にあるが、従来のゲル電気泳動法はゲル調製、

ISMM2008、及び第18回化学とマイクロ・ナノシステム研究会（京都）

小寺 秀俊*、鈴木 孝明**

*京都大学、 **香川大学

事後総括

2008年12月7日（日）から12月9日（火）まで、京都市の京都大学 桂キャンパス 船井哲良記念講堂において、International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2008)と第18回化学とマイクロ・ナノシステム研究会 (18th Cheminas) が開催された。京都大学桂キャンパスでの研究会の開催は、大塚会長が当時実行委員長をされた第9回研究会から2回目となる。第9回研究会の時には、桂キャンパスはキャンパス使用開始直後で、まだまだ閑散としていたと思われるが、現在は、今回の研究会で使用した船井哲良記念講堂や、懇親会を行った福利棟などが順次建設され、京都大学における第3キャンパスとして活気が出てきている。

研究会は、7日午後から8日の午前中までがISMM2008、その後、9日の夕方まで18th Cheminasを行った。ISMM2008では、招待講演3件とポスター発表25件、18th Cheminasでは、招待講演3件とポスター発表81件、合計参加者は190名と非常に盛況であった。

初日は、13時からのISMMオープニングセレモニーに続いて、University of MichiganのRobert T. Kennedy先生より、“Microfabricated Systems for Bioanalysis”のタイトルで、ハイスループットな電気泳動システムなどに関する招待講演が行われた。続いて、25件のポスターのフラッシュプレゼンテーションとポスターセッションが行われ、活発な議論が行われた。また、ポスター会場には、企業等の展示ブースを併設した。今回の展示は、機器展示が4社、カタログ展示が2社で、マイクロチップや装置の紹介やデモが行われた。

二日目午前は、ISMM2007の招待講演2件が行われ、Huazhong University of Science and TechnologyのBifeng Liu先生より、“Microfluidic chip: next generation platform towards systems biology”のタイトルで生体高分子のオンチップセパレーションや、セルソーティングなどについてご講演頂いた。続いて、Uppsala UniversityのUlf Landegren先生の研究グループメンバーであるMasood Kamali Moghaddam先生より、

“Molecular Tools for Advanced Proteins Analysis”のタイトルで、微量ターゲットの特異的な検出を可能にする増感技術である Proximity Ligation technologyについてご講演頂いた。

二日目午後から最終日午後まで、18th Cheminasが開催された。最初は、招待講演として、京都大学の北川 進先生が、「Design and Synthesis of Functional Porous Coordination Polymers」と題して、錯体化学を基盤とするバイオマテリアルの創成についてご講演された。続いてポスター前半の41件のフラッシュプレゼンテーションとポスターセッションが行われた。

三日目は、まず京都大学のYong CHEN先生より、「Toolbox for cell loading, culture and differentiation on a chip」と題して、細胞マニピュレーション、細胞ソーティング、ハイスループットスクリーニングなどのご研究の紹介があった。続いて、東京大学の竹内昌治先生より、「バイオ融合型マイクロプロセス」と題して、生体由来の材料をデバイス内に組み込む広範囲の取り組みをご講演頂いた。また、午後からは、後半40件のポスター講演のフラッシュプレゼンテーションとポスターセッションが行われた。今回は、フラッシュプレゼンテーションの時間を、ISMMについては3分間、Cheminasについては件数が多かったことから2分間と設定したが、いずれのプレゼンも時間超過なく、全体として予定の時間で終えることができた。また、各ポスターセッションとも予定時刻終了後も熱心な議論がなされていたが、会場レイアウトの不備により一部で混雑が生じた点について、お詫び致します。

最後に閉会式においてアワードセレモニーを行い、4件のポスター発表優秀者に対して（東大院 清水久史君、東北大院 中野琢磨君、早稲田大院 川合健太郎君、京大院 千歳裕之君）、優秀ポスター発表賞の授与を行った。

懇親会

懇親会は、二日目（8日）の17:30から19:30まで、講演会場と同じ敷地内にある生協カフェ

テリア「アルテ」において行われた。懇親会の参加者は74人(うち学生24人)であった。

大塚会長のご挨拶、乾杯の後、次回研究会の実行委員長である広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所の三宅 亮先生、補佐の村上裕二先生より、会場、日程などのご紹介を頂いた。今回は、生協カフェテリアでの開催のため、特別なメニューと言えるものはなかったが、講演会場と懇親会会場との移動が容易であったことと、懇親会参加費が通常の半額程度にできたため、気軽に多くの参加者にお集まりいた

だき、ポスター会場とはまた違った楽しい交流の機会となった。

最後に、ISMM2008、および18th Cheminasの開催にあたり、お忙しい中、興味深いご講演をいただいた講演者の先生方に感謝いたします。また、実施にあたっては、大塚会長をはじめ、事務局の藤貫様、小川様には多くのご支援とご協力をいただきました。最後に本研究会の円滑な運営にご尽力いただいた実行委員会のメンバー、研究室のスタッフ、学生みなさんに感謝致します。



会場 (京都大学 船井哲良記念講堂)



ISMM2008 Plenary talk



懇親会



18th Cheminas 招待講演

アメリカ滞在記

山田 真澄

千葉大学 大学院工学研究科 共生応用化学専攻

昨年4月より今年2月までの約10か月間、アメリカ・ボストンにあるマサチューセッツ工科大学にて、ポスドクとして研究を行ってきました。今回は私のアメリカ滞在に関するいきさつ・MITでの研究環境・感想などを簡単にレポートします。

(1) 渡米まで

そもそも渡米前は、日本学術振興会のポスドクとして、東京女子医科大学・先端生命医学研究所にて、再生医療や診断医療のためのマイクロ流体デバイスの開発を行っていました。ご存じの方も多いと思いますが、学振のポスドクは通常3年間の期間のうち半分まで（SPDは2年間まで）、好きな海外のラボで研究できることになっています。私も女子医大での研究期間が1年半を過ぎた頃、ちょうど研究にも一区切りつくところでしたので、せっかくの留学のチャンスを見逃すまい！と、2007年11月頃より渡航先を検討し始めたのです。

さて、滞在先研究室としては、アメリカ・ヨーロッパにいくつか候補があり、今までとは少し違うことを経験したい、と考えていました。また、私は滞在先から給料を頂く必要がなく、比較的自由に研究室を選べる立場でしたので、どうせなら有名な大学に行ってみようと思い、最後はハーバードかMITで迷った末、12月に一度ボストンを訪れ、最終的にナノファブリケーション・ナノフルイディスク分野における若手研究者の一人である、MIT・電気工学研究所（Research Laboratory of Electronics）・Han准教授の研究グループに滞在することに決めました。（研究室を決めるにあたりご助言をくださった先生方、改めまして有難うございました。）

(2) ボストンでの生活について

ボストンエリアはアメリカでも屈指の研究・学術都市ですので、学会などで訪れたことのある方も多いのではないのでしょうか。ボストンの中心部は、古き良きアメリカの趣が感じられ、とても素敵です。一方、チャールズ川を挟んで隣接するケンブリッジ市にはハーバード・MITがあり、全体的にアカデミックな雰囲気が漂っています。治安も比較的良く、地下鉄などの公共交通機関も発達しており、とても生活しやすいのですが、その分家賃などの生活費は高くつきました。私が滞在していた部屋は、ハーバード大学の裏手の閑静な住宅地にある、築90年ほどのアパートの一室だったのですが、ワンベッドルームの狭い部屋にも関わらず家賃は月1300ドル少々と、東京に比べてもかなり高額でした。しかし、アパート周辺の雰囲気はヨーロッパ風（？）で、教会や美術館などの趣のある建物も多く、本当に良い環境でした（それに比べ東京は、もう少し何とかならないものか。。。と思ってしまう）。また、下の写真のように、緑や四季の花も多く、アパートの近くでフクロウを見かけたこともあるほ

どです。ちなみに、毎朝ハーバード大学の構内を突っ切って駅まで歩き、地下鉄で2駅目のMITまで、合計30分弱かけて通いましたが、ハーバード・ヤードは一年中どの季節もとても美しく素晴らしいものでした。



写真1 筆者のアパート外観

(3) MITでの研究環境について

MITに限らずアメリカの大学一般に言えることかと思いますが、まず日本と大きく違うことは、研究支援体制・分業体制が整っているということです。たとえば、MITにはMTL（Microsystem Technology Laboratory）と呼ばれる共用のファブリケーション施設があり、クラス10・100の大規模なクリーンルームに、アライナー・i線ステッパー・DRiE装置などの主要な実験装置が揃っています。これらの装置を保守・管理する専門のテクニカルスタッフが多数おり、誰でも講習を受けるだけで自由に使うことができます。そのため、各研究室でファブリケーションの装置を用意する必要が全くありません（個別にファブリケーション装置を揃えている、という研究室を聞いたことがありません）。また、機械工作についてはマシニングセンターがあり、図面を渡すだけで、スタッフの方が様々な形状・材質の実験部品などを作ってくれます。このような分業体制は、やはりアメリカならではの、といったところでしょうか。

一方で、個別の研究室には驚くほどモノがありません。私のいた研究室には、光学顕微鏡は良いものが揃っているのですが、遠心分離機がないため、必要な場合は隣のVoldman先生のグループに借りに行かねばなりません。その一方、Voldman先生のグループには実験用の電子レンジがないので、彼らは我々のところに借りに来ます。このような状況の背景としては、何よりも研究スペースが限られている、ということが理由に挙げられるようです（MITともなると、研究スペースの獲得競争がとて激しいとのこと）。また研究費も、大学に召し上げられてしまう割合が高く、残りも大半は大学院生やポスドクの給料として使われ

るので、使える装置類はなるべく共用にしておいて、という考えのようです。

具体的な研究の進め方としては、ラボによって違うので一概には言えませんが、私のボスは韓国系の方でしたので、それほど日本と違うことはないかも知れません。ただ、先生-学生といった上下関係はほとんどなく、教員・ポスドク・学生がお互いの意見を尊重しつつ、分け隔てなく対等に議論しあうという環境は、とても新鮮でした（お互いにファーストネームやニックネームで呼び合います）。また、他人とは違う研究をすることに意味がある、という雰囲気が強く、オリジナリティーの高い研究が次々と生み出されることの一因となっているようです。（たとえば、MITの電気工学研究所の出身者には3人のノーベル賞受賞者がいるとのこと。）

なお、私のグループはボスがアジア人ということもあり、メンバーの大半はアジア系でした。おおよそ韓国人が3-4人、他のアジア人（自分、中国人、インド人、シンガポール人）が各1人、アジア系アメリカ人が3-4人、その他（欧米系）が2-3人、合計で10人少々、といった構成でした。これは、アジア系の方はアジア人のボスを好む傾向があるためかも知れません。とは言っても、他のラボでもアジア系、とりわけ韓国・中国・インド系の方がとても多い（合計で半分ほど？）ので、あまり驚くには値しないのですが。ちなみに日本人の割合は驚くほど少なく、MEMSあるいは流路関係の研究をされている日本人の方には、ほんの3-4人にお会いしただけです。日本人も、もう少し積極的に海外に出ていくべきだ、と感じたものです。

具体的な研究内容につきましては、深さ数十~数百ナノメートルのアレイ状の流路構造を用い、生体高分子を分離・操作・検出する、といったテーマに短い期間でしたが携わることができました。（同様の研究を日本で行おうとする場合、ファブリケーション設備等の制約のために、なかなか簡単にできそうにないのですが。。。）



写真2 研究グループの集合写真。一番左が筆者、後ろ右から4番目がボスのHan先生。



写真3 MITのドーム

(4) おわりに

MEMSあるいはMicroTASといった研究分野においては、日本と欧米の間に技術的な差はほとんどないと思います。現に、MITでも実験装置の多くは日本製でした。また個人の能力としても、ずばぬけた天才がたくさんいるというわけでもありませんので、日本とそれほど変わらないと思います。ただし、やはり研究をやりやすくするようなシステムや、異分野の研究者間のコミュニケーションの活発さは、日本ではなかなか見られないものであり、とても貴重な経験でした。さらにボストンの美しさ、MITの独特の雰囲気は、そこにいっただけで「研究するぞ！」という気分になります。そういった意味でも、皆さんもぜひボストンに滞在されてみてはいかがでしょうか。（筆者も、機会があれば再び滞在したいと感じています。）

最後に、筆者の米国滞在にあたりサポートをいただきました、日本学術振興会に感謝申し上げます。

山田 真澄

千葉大学大学院 工学研究科 共生応用化学専攻
特任准教授
〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町 1-33
TEL&Fax: 043-290-3398
m-yamada@faculty.chiba-u.jp

【略歴】

2006年 東京大学大学院
工学系研究科 博士課程修了
2006年 日本学術振興会 特別研究員 (SPD)
(東京女子医科大学・マサチューセッツ工科大学)
2008年2月より現職