

## 超解像ライブイメージング

中野明彦

東京大学大学院理学系研究科理化学研究所  
光量子光学研究領域



もともと「顕微鏡屋」ではなかった私が、本誌の巻頭言を頼まれることになるとは、何年前なら想像できたかなあ、と考えるとなかなか感慨深いものがある。大学で生化学と生物物理の教育を受け、学位を取って国立予防衛生研（現在の国立感染症研）でウイルス学、免疫学、遺伝学の薫陶を受け、カリフォルニア大学に留学して酵母の分子遺伝学を学んだ後、日本に戻って

現在の所属でもある東大理学部の教員になったのが1988年のこと。専門は細胞内膜交通（小胞輸送）で、遺伝学による役者探しと生化学による再構成、そのおもしろさに魅せられて、分子レベルでのメカニズム解明が自分のライフワークであると意気込んでいた。もちろん、細胞を扱うのに毎日の顕微鏡観察は欠かせないし、必要があれば電顕写真も自分で撮ったりしていたが、それはどちらかというとサブの部分で、顕微鏡で見たことだけで何かを主張するのは、何となく胡散臭い、「天動説」のようなものであると感じていた。分子レベルからのアプローチこそが真の「地動説」につながるのだ、と、今考えるとかなり青臭い論を振り回して、教室の大先輩K教授とはずいぶんやり合ったものである。そのK教授に、「あんたはいつも見てきたようなきれいなモデルを描いているけど、一度も見たことないじゃないか」と言われたのにカチンときて、「わかった、一度見てやろうじゃないか」と啖呵を切ったのがちょうど40歳になったころだったろうか。もちろん、見ていないことの弱さは当然感じていたからでもあった。

GFPによる線虫のライブイメージングが発表されて、これなら自分が見たい小胞輸送の観察ができるかもしれないと思い、まずは酵母のゴルジ体を標識してみたものの、落射蛍光ではボヤッとした像しか見えず、これはとても見ましたと言えたものではない。共焦点は遅すぎて話にならない。1997年に理研の主任研究員になったのを契機に、では一体どんな顕微鏡なら小胞輸送の観察が可能になるだろうかと考えた。小さくて速く動くものを見たいのだから、空間的にも時間的にも高い分解能が必須である。そんな方法が一体あるのだろうか。理研は、今でもそうだが、物理、化学、工学、生物の研究室が同居していて、大学に比べて分野の垣根がとて低いのが特長である。物理屋さんには何をやってるのかと聞かれて、こういうものを見たいんだが、いい顕微鏡がないんだって話をしたら、なかったら作ればいいじゃないか、と言われて目から鱗が落ちた。なるほど。自分で作れと。いろいろなアドバイスをもらい、また企業とのいろいろな出会いもあって、本当に自分たちで顕微鏡開発を始め、超高速高感度共焦点顕微鏡というシステムの第1号機が完成したのが2004年のこと。折よく立ち上がった経産省／

NEDOの国プロに大きなサポートをもらったのも幸運だった。

これだけの予算を投入したのだからしっかり結果を出してくれ、というNEDOや評価委員からの強いプレッシャーを受けながら、われわれの顕微鏡システムによるライブイメージングで、ゴルジ体内タンパク質輸送に関する大論争を解決することができた。これは、胸を張ってよい大きな成果だっただけでなく、生きたまま見ることの威力を心底実感するのに十分過ぎる経験だった。

それから10年が経ち、われわれの顕微鏡の性能はさらに大きく進歩している。高速共焦点の心臓部は一貫して横河のスピニングディスクであるが、高感度検出のためのカメラシステムは、当初のNHK HARPから、EM-CCDへ、そしてCMOSへと進化し、増感デバイスであるイメージインテンシファイアも冷却によって高いS/Nのまま高ゲインを得られるようになってきた。そこで浮上してきたのが空間分解能の向上である。井上信也先生の薦めもあって、スピニングディスク共焦点の像をデコンボリューションしてみたところ、驚くほど良い空間分解能が得られたのがきっかけで、以来、より優れた分解能でライブイメージングを行うにはどうしたらよいかということを追及し続けている。詳細はまた別の機会に述べるが、一定の境界条件下でデータをオーバーサンプリングすることにより、デコンボリューションによって回折限界を超えることが可能になる。実証試験でも70nmの空間分解能を示している。撮像速度は3Dの1コマがサブ秒のオーダーで得られる。超解像のライブイメージングである。奇しくも昨年のノーベル化学賞が超解像技術に与えられ、「超解像」は顕微鏡の新しいトレンドとして専門外の方々にも大きく注目されるようになった。しかし、せっかく光顕を使っているのに、動かない固定試料の観察しかできないのではつまらない。生きたままの細胞、生きたままの組織を微細に観察したい、それが細胞生物学者の夢だったはずである。偉そうなことを言ってお叱りを受けるかもしれないが、私たちの顕微鏡システムはその夢に向かって一歩ずつ着実に進んでいると信じている。このシステムには、SCLIM (Super-resolution Confocal Live Imaging Microscopy) というニックネームをつけた。いま実用化に向けて努力中で、近い将来には市販品として手に入るようにしたいと考えているので、ぜひ名前を覚えておいていただきたい。想像していたのと違う挙動が見えたときの驚きと興奮は、初めて見た人間だけに与えられる特権だろう。小胞輸送に限らず、細胞内でダイナミックに進むさまざまな事象を生き生きと捉える超解像ライブイメージングが、今後広く普及していくことを願っている。

(文中のK教授とは、誰のことがすぐにはわかってしまうと思うが、一応伏せたままにさせていただく。何と私自身がK教授の後任として東大に戻ったし、すっかり顕微鏡屋になった私と、すっかり分子ゲノミクスに精通したK教授とは、今とても仲良くさせていただいていることをつけ加えておきたい。)

中野 明彦 (Akihiko Nakano)

略歴

1975年東京大学理学部生物化学科卒業、1980年同大学院博士課程修了、理学博士。国立予防衛生研究所研究員、主任研究官、カリフォルニア大学パークレイ校博士研究員、東京大学理学部講師、助教授、理化学研究所主任研究員等を経て、現在、東京大学大学院理学系研究科教授と理化学研究所光量子工学研究領域チームリーダーを兼務。2002年井上學術賞、2008年産官学連携功労者表彰・日本学術会議会長賞、2012年文部科学大臣表彰・科学技術賞受賞。現在日本学術会議第2部会員、生物科学学会連合代表。