

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04360

研究課題名(和文) 高速AFMによる生体膜の形状に依存したタンパク質の離合集散メカニズムの解明

研究課題名(英文) Study of protein-assemble/disassemble on biological membrane depending on the membrane shape by high-speed AFM

研究代表者

古寺 哲幸 (Kodera, Noriyuki)

金沢大学・数物科学系・教授

研究者番号：30584635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：生体膜は凹凸形状を持っており、形状に依存した脂質やタンパク質が特異的に離合集散することで、生命現象の素過程が実現されている。本研究では、この素過程を高速AFMでリアルタイム観察するために、集積イオンビーム(FIB)法やナノ粒子インプリンティングを用いて、ガラス基板上やPDMS上にサブマイクロメートルオーダーの細孔を持った新規のAFM観察基板を開発した。開発した基板を応用して、膜形状に依存した脂質分子の拡散運動や膜結合タンパク質の集合様式、サスペンドした天然膜を観察することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Biological membranes have uneven physical shapes. By recognizing on the physical shapes, lipids and proteins specifically assemble and disassemble, and realize their sophisticated functions. In this research project, to realize the real-time observations of these biological processes by high-speed AFM, new AFM substrates with sub-micrometer sized holes have been developed on a glass and PDMS surfaces using Focused Ion Beam (FIB) lithography and nanosphere imprinting. Using the AFM substrates developed here, some phenomena and objects depending on the physical shapes of membrane, diffusion of lipid molecules, assembling of a membrane protein as well as a suspended native membrane, were directly visualized.

研究分野：生物物理学

キーワード：一分子イメージング 高速AFM 生体膜 膜タンパク質 生体分子

1. 研究開始当初の背景

細胞膜は、細胞内外の境界を決めているだけでなく、多くの生命現象の反応場となっていたり、特定の秩序構造を細胞内外の部位依存的に形成したりする足場となっており、生命現象において重要な役割も果たしている。しかしながら、そこで起こるタンパク質分子などの離合集散過程を、それらの“構造”と“動き”を高い空間分解能と時間分解能で同時に観察できる実験手法はこれまで存在していなかった。

2. 研究の目的

細胞膜の形状をサブマイクロメートルオーダーで変形させることができる新たな *in vitro* 実験系を開発し、そこで起こるタンパク質分子などの生体分子が離合集散する過程を、研究代表者が開発してきた世界最高性能の高速原子間力顕微鏡 (高速 AFM) を用いて直接観察することによって、膜形状と連携したタンパク質分子などの生体分子の結合解離のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) サブマイクロメートルの細孔を持った基板の開発...集積イオンビーム装置 (FIB) を用いて、AFM 観察で用いる基板表面 (平滑なガラスもしくはシリコン) にサブマイクロメートルオーダーの細孔を形成した。また、形状のそろったポリスチレンビーズを基板表面に敷き詰め、それを鋳型に細穴を形成するナノインプリントリソグラフィーの手法を用いて、生体適合性の熱硬化樹脂であるポリジメチルシロキサン (PDMS) 上に細孔を作成した。細孔の直径や深さは、敷き詰めるビーズの大きさや、PDMS の効果条件によって調整した。作成した基板表面を生体分子の AFM 観察に適するための清浄化の手法を確立し、基板表面上に生体膜や人工脂質二重膜を貼り、AFM 観察を行った。

(2) 簡易磁気ピンセットの開発...簡易的な磁気ピンセットを開発することで、上記で実現した細孔内にサブマイクロメートルサイズの磁気ビーズを封入し、磁力を及ぼすことで脂質膜を変形させることを試みた。磁気ピンセットは、数十 μm オーダーに加工したガラスキャピラリーの先に磁石を固定し、ガラスキャピラリーをマニピュレーターで精密に動かすということを実現した。磁石は、AFM 観察のためのカンチレバーの変位検出用のレーザー光の光路を遮えざらないように、小さなスペースで磁力を及ぼせるネオジム磁石の小片を用いた。粗動のマニピュレーターは購入し、微動のマニピュレーターは、高速 AFM 用のスキャナーの開発で培った技術を活用して自作した。

4. 研究成果

(1) サブマイクロメートルの細孔を持った AFM 基板...集積イオンビーム装置 (FIB) を用いて、ガラスステージ上にサブマイクロメートルオーダーの凹凸形状を作成できるよ

うになった (図 1)。FIB で加工する領域は $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ 程度の領域に限られるので、AFM の走査範囲 ($3 \times 3 \mu\text{m}^2$ 程度) で加工域を探し出すのは容易でない。そこで、FIB で加工した領域を光学顕微鏡像からマッチングさせ、簡便に加工域を観察できるような手法を確立した。また、タンパク質程度の凹凸を高いコントラストで可視化するためには、作成した基板表面がナノメートルオーダーで清浄でなければならない。これに関わる観察表面の清浄化の手法も確立した。

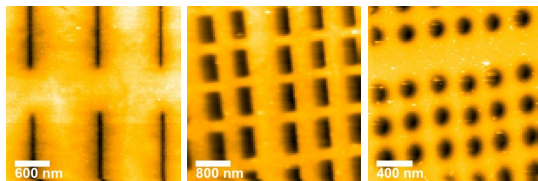


図 1 FIB によって作成したサブマイクロメートルオーダーの細孔を持った観察基板の AFM 像。 様々な凹凸形状を基板表面を清浄に保ったまま観察することができるようになった。

FIB 法を用いた凹凸基板の作成は簡便であるが、FIB は高価な装置であるし、広い範囲に加工を施すには多くの時間を要する。(3) で示すように、FIB 法で作成した基板を用いていくらかの応用実験に成功したが、今後、日常的この観察基板を用いて AFM 実験するのはコスト面で現実的ではない。そこで、安価で安全に広範囲にサブマイクロメートルオーダーの凹凸形状を得るために、ナノインプリントリソグラフィーによる手法の確立を進めた。鋳型として、形状のそろったポリスチレンビーズを用い、その形状を PDMS 上に写し取った。PDMS 上にビーズを残したまま使用すれば凸基板が、PDMS 上からビーズを取り除くことによって凹基板を得ることができるようになった (特願 2016-232100; Uchihashi *et al.*, *Methods Mol. Biol.* in press)。凹凸のサイズは用いるビーズによって可変であり、50 nm ~ 1000 nm の凹凸形状を実現している (図 2A, B)。また、PDMS は樹脂なのでヤング率が低く、高速 AFM の基板に用いると Z 方向の走査速度の低下が起きていたが、基板として用いる PDMS の厚さや、硬化条件を検討することで、従来通りの Z の走査特性を維持することに成功した。

(2) 簡易磁気ピンセット...粗動マニピュレーターと自作の微動マニピュレーターを組み合わせることで簡易磁気ピンセットを作成した。ところが、磁気ビーズが基板表面に吸着する力が非常に強く、作成した磁気ピンセットによる磁力では吸着したビーズを持ち上げたり、その位置をコントロールしたりすることはできないことが判明した。そこで、ガラスキャピラリーで直接的に PDMS 基板やビーズに力を与える手法をとることにした。マニピュレーターに関わる機械部の見直しと、電気回路を開発することで、基板上の狙った部位をマニピュレートできるよ

になってきている。しかし、当初計画していた脂質膜の形状変化を誘起させるまでには今のところ至っていない。重要な課題であるので、今後も継続的に手法の研究開発を進めていく。

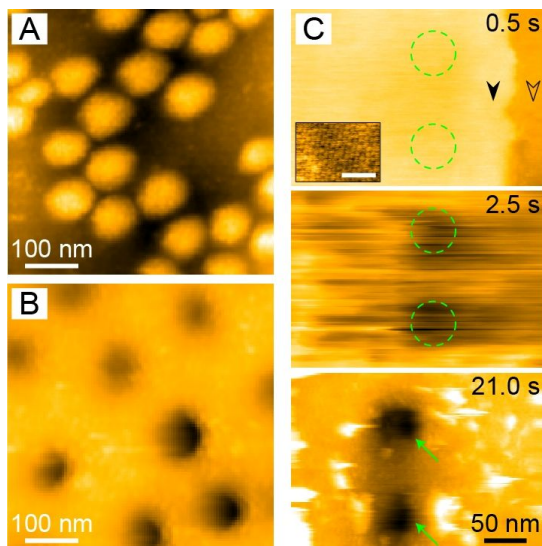


図 2 サブマイクロメートルオーダーの細孔を持った PDMS 基板の AFM 像。 100 nm のビーズを用いて作成した凸面基板 (A) と凹面基板 (B)。 (C) 凹面を持った基板に紫膜を貼り、穴をシールすることに成功した。黒色と白抜き矢印は、それぞれ紫膜と PDMS 表面を表す。挿入図は紫膜表面上の拡大図でバクテリオロドプシンが観察されていることがわかる。AFM で力をかけることで紫膜を破壊することで (2.5 s)、膜直下にあった細孔をあらわにした (21.0 s)。

(3) バイオ応用研究... 開発したサブマイクロメートルオーダーの凹凸形状を持った AFM 基板を用いてバイオ応用研究を進めた。

アネキシン V は Ca^{2+} 存在下で負電荷脂質 PS に対して強い親和性を持つ。アポトーシスによって PS が細胞膜の内から外へ移動することが知られているが、外に移動した PS が脂質分解酵素によって分解されることを阻害していると考えられている。マイカ表面のようにフラットな表面に PS を含んだ脂質膜でアネキシン V を観察すると、p6 対称性の 2 次元結晶を作ることが知られていた。ガラス基板上に作成した凹凸基板上で同様の実験を行うと、アネキシンは 3 量体構造で孤立して

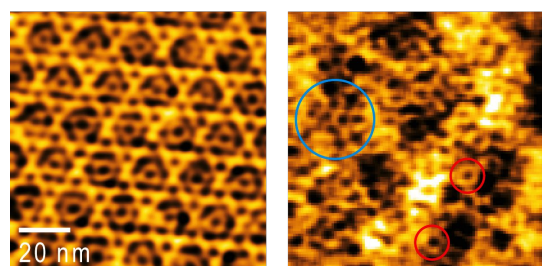


図 3 平面基板 (左) と凹凸基板 (右) に貼られた脂質膜上で観察されるアネキシン V の構造。 平面基板では p6 対称性の 2 次元結晶が観察されるが、凹凸基板上では整列した構造はみられない。赤丸はアネキシン V の三量体を示す。

おり、それ以上の高次な構造体をとらないことが判明した (図 3)。このことから、凹凸を持った細胞表面では 2 次元結晶は見られないことが示唆される。現在、どのくらいの膜曲率で 2 次元結晶が形成できなくなるのかなどの考察を進めている。

また、PDMS 上に作成した凹凸基板上に貼られた人工脂質膜において、脂質膜の曲率に応じて脂質分子の拡散運動の速度が変化することを見出すことに成功した。脂質膜中にヘッドグループがビオチン化された脂質分子を添加しておいて、その脂質分子の振舞いをアビジン分子を介してモニターした。正の曲率の部分では脂質分子の動きが速くなり、負の曲率の部分では遅くなった (豊田ら、日本生物物理学会にて発表)。また、凹基板上では、高度好塩菌由来の天然膜構造体である紫膜を貼ることに成功した (図 2C)。蛍光試薬などを用いて、細孔が細胞膜でシールされているかを試験しなければならないが、イオンチャンネルなどの膜輸送体の機能と構造の相関をナノメートルレベルで直接観察できることにつながる成果を得た。

また、作成した凹凸形状の基板は、膜を变形できるだけでなく、線維状の生体分子をサスペンドさせたり、繊維状の分子に変形を誘起する目的にも有用である。実際に、アクチン線維をサスペンドさせたり、変形を誘起させることで螺旋ピッチが増減することを見出すことに成功した (後藤ら、日本生物物理学会にて発表)。また、脂質チューブをサスペンドさせ、そこに結合するダイナミン-アンフィファイジン複合体の可視化にも成功した。GTP 添加によって、ダイナミン-アンフィファイジンが集合体形成し、脂質チューブが歪んでいる部位に、ダイナミン-アンフィファイジン複合体が滞在しやすいことを見出してきている。

さらに、本研究課題を進めることによって得られた脂質膜のノウハウを活かして、いくつかの生体分子系において AFM 観察実験に成功した。たとえば、近年ゲノム編集で注目されている CRISPR-Cas9 が DNA 上に結合する過程を直接可視化することに成功した。Cas9 単体では DNA 上を非特異的にスラディングしていたが、ガイド鎖 RNA との複合体は DNA 上をミリ秒オーダーの結合解離を繰り返しながら、ターゲット部位を特異的に見つけ出していることを直視した (Shibata & Nishimasu *et al.*, *Nat. Commun.* 2017)。また、バクテリアべん毛の輸送体装置の構成要素である FlhA の細胞質ドメイン (FlhA_c) を脂質膜上で観察し、 FlhA_c が 9 量体リング構造をとっていることを直視し、さらにその形成メカニズムを解明することに成功した (Terahara & Inoue *et al.*, *Sci. Adv.* in press)。

本研究で開発されたサブマイクロメートルオーダーの凹凸形状を持った AFM 観察基板をさらに高度化させ、応用研究を進めていく

ことで、細胞膜表面で起こるタンパク質分子などの離合集散のメカニズムや、それに伴うタンパク質の機能変調のメカニズムの理解が深まることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件)

- [1] Uchihashi, T., Watanabe, H., Kodera, N. (in press). Optimum substrates for imaging biological molecules with high-speed atomic force microscopy. *Method. Mol. Biol.* **430** (査読有)
- [2] Terahara, N., Inoue, Y., Kodera, N., Morimoto, Y.Y., Uchihashi, T., Imada, K., Ando, T., Namba, K., and Minamino, T. (in press). Insight into structural remodeling of the FlhA ring responsible for bacterial flagellar type III protein export. *Sci. Adv.* (査読有)
- [3] Haruyama, T., Uchihashi, T., Yamada, Y., Kodera, N., Ando, T., and Konno, H. (2018). Negatively Charged Lipids Are Essential for Functional and Structural Switch of Human 2-Cys Peroxiredoxin II. *J. Mol. Biol.* **430**, 602-610. (査読有)
DOI: 10.1016/j.jmb.2017.12.020
- [4] Terahara, N., Kodera, N., Uchihashi, T., Ando, T., Namba, K., and Minamino, T. (2017). Na⁺-induced structural transition of MotPS for stator assembly of the *Bacillus* flagellar motor. *Sci. Adv.* **3**, eaao4119. (査読有)
DOI: 10.1126/sciadv.aao4119
- [5] Shibata, M., Nishimasu, H., Kodera, N., Hirano, S., Ando, T., Uchihashi, T., and Nureki, O. (2017). Real-space and real-time dynamics of CRISPR-Cas9 visualized by high-speed atomic force microscopy. *Nat. Commu.* **8**, 1430. (査読有)
DOI: 10.1038/s41467-017-01466-8
- [6] Keya, J.J., Inoue, D., Suzuki, Y., Kozai, T., Ishikuro, D., Kodera, N., Uchihashi, T., Kabir, A.M.R., Endo, M., Sada, K., and Kakugo, A. (2017). High-Resolution Imaging of a Single Gliding Protofilament of Tubulins by HS-AFM. *Sci. Rep.* **7**, 6166. (査読有)
DOI: 10.1038/s41598-017-06249-1
- [7] Mohamed, M.S., Kobayashi, A., Taoka, A., Watanabe-Nakayama, T., Kikuchi, Y., Hazawa, M., Minamoto, T., Fukumori, Y., Kodera, N., Uchihashi, T., Ando, T., and Wong, R.W. (2017). High-Speed Atomic Force Microscopy Reveals Loss of Nuclear Pore Resilience as a Dying Code in Colorectal Cancer Cells. *ACS nano* **11**, 5567-5578. (査読有)

DOI: 10.1021/acsnano.7b00906

- [8] Ngo, K.X., Umeki, N., Kijima, S.T., Kodera, N., Ueno, H., Furutani-Umezu, N., Nakajima, J., Noguchi, T.Q., Nagasaki, A., Tokuraku, K., and Uyeda T.Q.P. (2016). Allosteric regulation by cooperative conformational changes of actin filaments drives mutually exclusive binding with cofilin and myosin. *Sci. Rep.* **6**, 35449. (査読有)
DOI: 10.1038/srep35449
- [9] Watanabe-Nakayama, T., Itami, M., Kodera, N., Ando, T., and Konno, H. (2016). High-speed atomic force microscopy reveals strongly polarized movement of clostridial collagenase along collagen fibrils. *Sci. Rep.* **6**, 28975. (査読有)
DOI: 10.1038/srep28975
- [10] Davies, T., Kodera, N., Kaminski Schierle, G.S., Rees, E., Erdelyi, M., Kaminski, C.F., Ando, T., and Mishima, M. (2015). CYK4 Promotes Antiparallel Microtubule Bundling by Optimizing MKLP1 Neck Conformation. *PLoS Biol.* **13**, e1002121. (査読有)
DOI: 10.1371/journal.pbio.1002121

〔学会発表〕(計 60 件)

(国際会議招待講演)

- [1] H. Konno, T. Haruyama, T. Uchihashi, Y. Yamada, N. Kodera, T. Ando, Annual Biotechnology Congress 2017 年 8 月 17 日 -18 日, Tronto, Canada.
- [2] T. Ando, T. Uchihashi, N. Kodera, D. Yamamoto, XVIII Linz Winter Workshop 2017 年 1 月 29 日 ~ 2 月 1 日, Linz, Austria.
- [3] T. Uchihashi, N. Kodera, T. Ando, Gordon Research Conference (Single Molecule Approaches to Biology) 2016 年 7 月 3 日 ~ 7 月 8 日, The Chinese University of Hong Kong, China.
- [4] T. Ando, N. Kodera, T. Uchihashi, S. Watanabe, T. Haruyama, H. Konno, ISPM 2016 2016 年 6 月 12 日 ~ 6 月 15 日, Grindelwald, Switzerland.
- [5] N. Kodera, T. Uchihashi, T. Ando, Nano In Bio 2016 2016 年 5 月 31 日 ~ 6 月 5 日, Guadeloupe, France.
- [6] T. Ando, N. Kodera, T. Uchihashi, 6th Multifrequency AFM Conference 2016 年 3 月 30 日 ~ 4 月 1 日, Madrid, Spain.
- [7] T. Ando, N. Kodera, The 2016 Biophysical Society Annual Meeting 2016 年 2 月 27 日 ~ 3 月 2 日, Los Angeles, CA, USA.

(国内会議招待講演)

- [8] 古寺哲幸, 第 31 回分子シミュレーション討論会 2017 年 11 月 29-12 月 1 日, 金沢商工会議所.
- [9] 古寺哲幸, 第 1271 回ウイルス・再生医科

- 学研究所セミナー 2017年10月3日, 京都大学.
- [10] T. Uchihashi, M. Shibata, H. Nishimasu, **N. Koderu**, S. Hirano, T. Ando, O. Nureki, 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月19日-21日, 熊本大学.
- [11] **N. Koderu**, D. Noshiro, S. Dora, T. Ando, 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月19日-21日, 熊本大学.
- [12] 田中耕三, 池田真教, 藤田拓樹, **古寺哲幸**, 安藤敏夫, 家村顕自, 永井正義, 第17回日本蛋白質科学会年会 2017年6月20日-22日, 仙台国際センター.
- [13] **古寺哲幸**, 安藤敏夫, 平成29年金沢大学十全医学会学術集会 2017年6月20日, 金沢大学、医学部.
- [14] T. Q. P. Uyeda, K. X. Ngo, T. Q. P. Noguchi, A. Nagasaki, **N. Koderu**, K. Tokuraku, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日-11月27日, つくば国際会議場.
- [15] M. Shibata, **N. Koderu**, T. Uchihashi, T. Ando, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日-11月27日, つくば国際会議場.
- [16] **古寺哲幸**, 内橋貴之, 安藤敏夫, 第77回応用物理学会秋季学術講演会 2016年9月13日-9月16日, 朱鷺メッセ、新潟.
- [17] **古寺哲幸**, PDIS測定技術交流会 2016年9月1日, ホテルウェルシーズン浜名湖.
- [18] **古寺哲幸**, 第6回神経科学と構造生物学の融合研究会 2015年11月26日~11月27日, 岡崎カンファレンスセンター.
- [19] **古寺哲幸**, 研究会「理論と実験」2015 2015年10月8日~10月10日, 広島大学理学部.
- [20] 上田太郎, **古寺哲幸**, 徳楽清孝, 第53回日本生物物理学会年会 2015年9月13日~9月15日, 金沢大学・角間キャンパス.
- [21] **古寺哲幸**, 内橋貴之, 安藤敏夫, 第53回日本生物物理学会年会 2015年9月13日~9月15日, 金沢大学・角間キャンパス.
- [22] 上田太郎, **古寺哲幸**, 徳楽清孝, 第67回日本細胞生物学会大会 2015年6月30日~7月2日, タワーホール船堀.
- [23] **古寺哲幸**, 第5回分子モーター討論会 2015年6月13日~6月14日, 東京大学・駒場キャンパス.
- [24] **古寺哲幸**, 理研シンポジウム「細胞システムの動態と論理 VII」 2015年4月2日~4月3日, 理化学研究所・和光.
- 第91回日本細菌学会総会 2018年3月27日-29日, 福岡国際会議場.
- [27] K. Kobayashi, **N. Koderu**, Y. O. Tahara, T. Toyonaga, T. Kasai, T. Ando, M. Miyata, 第91回日本細菌学会総会 2018年3月27日-29日, 福岡国際会議場.
- [28] T. Toyoda, A. Goto, A. Sumino, M. Shibata, **N. Koderu**, 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月19日-21日, 熊本大学.
- [29] N. Terahara, **N. Koderu**, T. Uchihashi, T. Ando, K. Namba, T. Minamino, 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月19日-21日, 熊本大学.
- [30] D. Noshiro, **N. Koderu**, T. Ando, 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月19日-21日, 熊本大学.
- [31] K. X. Ngo, T. Q. Uyeda, **N. Koderu**, 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月19日-21日, 熊本大学.
- [32] T. Narita, M. Ikeda, K. Tanaka, **N. Koderu**, 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月19日-21日, 熊本大学.
- [33] A. Goto, M. Shibata, A. Sumino, **N. Koderu**, 第55回日本生物物理学会年会 2017年9月19日-21日, 熊本大学.
- [34] T. Toyonaga, T. Kato, A. Kawamoto, **N. Koderu**, T. Ando, K. Namba, M. Miyata, 第90回日本細菌学会総会 2017年3月19日-21日, 仙台国際センター.
- [35] **N. Koderu**, JST-Bay Area Structural Biology Workshop 2017年1月23日, Stanford Univ. USA.
- [36] 有山弘高, **古寺哲幸**, 安藤敏夫, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日~11月27日, つくば国際会議場.
- [37] 豊田貴大, 山中信之介, 後藤朱音, 渡辺大輝, 祥瑞俊介, 柴田幹大, **古寺哲幸**, 内橋貴之, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日~11月27日, つくば国際会議場.
- [38] 豊永拓真, 田原悠平, **古寺哲幸**, 浜口祐, 安藤敏夫, 宮田真人, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日~11月27日.
- [39] 米田博紀, 矢野晃一, **古寺哲幸**, 八木健太, 仁木宏典, 安藤敏夫, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日~11月27日, つくば国際会議場.
- [40] 平川利佳, 上野寛朗, **古寺哲幸**, 上田太郎, 徳楽清孝, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日~11月27日, つくば国際会議場.
- [41] 能代大輔, **古寺哲幸**, 安藤敏夫, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日~11月27日, つくば国際会議場.
- [42] 後藤朱音, 山中信之介, 柴田幹大, **古寺哲幸**, 内橋貴之, 第54回日本生物物理学会年会 2016年11月25日~11月27日, つくば国際会議場.
- [43] K. X. Ngo, **N. Koderu**, T. Ando, T. Q. P.

(一般発表)

- [25] K. Kobayashi, **N. Koderu**, Y. O. Tahara, T. Toyonaga, T. Kasai, T. Ando, M. Miyata, Joint Congress of 7th AOM, 45th JSM 2018年5月18日-20日, 国立感染症研究所.
- [26] T. Toyonaga, T. Kato, A. Kawamoto, **N. Koderu**, T. Ando, K. Namba, M. Miyata,

Uyeda, 第 54 回日本生物物理学会年会
2016 年 11 月 25 日～11 月 27 日, つくば
国際会議場.

- [44] Y. Hayawaka, K. Hirose, M. D. Yamada, K. X. Ngo, **N. Kodera**, M. Takaine, K. Nakano, O. Numata, T. Q. P. Uyeda, 第 54 回日本生物物理学会年会 2016 年 11 月 25 日～11 月 27 日, つくば国際会議場.
- [45] T. Toyonaga, Y. O. Tahara, **N. Kodera**, T. Hamaguchi, T. Ando, M. Miyata, 日本マイクロプラズマ学会 第 43 回学術集会 2016 年 6 月 24 日-25 日, 長崎県医師会館.
- [46] 豊永拓真, 田原悠平, **古寺哲幸**, 安藤敏夫, 宮田真人, 第 89 回日本細菌学会総会 2016 年 3 月 23 日-25 日, 大阪国際交流センター.
- [47] H. Yoneda, K. Yano, **N. Kodera**, K. Yagi, H. Niki, T. Ando, 第 53 回日本生物物理学会年会 2015 年 9 月 13 日～9 月 15 日, 金沢大学・角間キャンパス.
- [48] S. Sano, **N. Kodera**, D. Safer, H. L. Sweeney, T. Ando, 第 53 回日本生物物理学会年会 2015 年 9 月 13 日～9 月 15 日, 金沢大学・角間キャンパス.
- [49] D. Noshiro, **N. Kodera**, T. Ando, 第 53 回日本生物物理学会年会 2015 年 9 月 13 日～9 月 15 日, 金沢大学・角間キャンパス.
- [50] K. Ngo, **N. Kodera**, T. Uyeda, 第 53 回日本生物物理学会年会 2015 年 9 月 13 日～9 月 15 日, 金沢大学・角間キャンパス.
- [51] H. Ariyama, **N. Kodera**, T. Ando, 第 53 回日本生物物理学会年会 2015 年 9 月 13 日～9 月 15 日, 金沢大学・角間キャンパス.

【図書】(計 4 件)

- [1] **古寺哲幸**, 柴田幹大 (2017). 高速原子間力顕微鏡で観察したミオシン、バクテリオロドプシンの 1 分子動態. **週刊医学のあゆみ** (医歯薬出版), 262, 475-482.
- [2] **古寺哲幸** (2017). 高速 AFM による動作中の生体分子マシンのビデオ撮影. **CSJ カレントレビュー-26 分子マシンの科学** (化学同人), pp. 48-54.
- [3] **古寺哲幸** (2016). 分子の動きを見る. **天然物の化学 魅力と展望** (東京化学同人), 158-163.
- [4] Uchihashi, T., **Kodera, N.**, and Ando, T. (2015). High-speed Atomic Force Microscopy. *In Noncontact Atomic Force Microscopy*, S. Moprita, F.J. Giessibl, E. Meyer, and R. Wiesendanger, eds. (Springer), pp. 481-518.

【産業財産権】

○出願状況 (計 3 件)

名称: 走査型プローブ顕微鏡

発明者: 内橋貴之、柴田幹大、**古寺哲幸**
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2016-234584
出願年月日: 2016 年 12 月 1 日
国内外の別: 国内

名称: 昇温ホルダおよびプローブ顕微鏡
発明者: 内橋貴之、足立慧、**古寺哲幸**
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2016-233494
出願年月日: 2016 年 11 月 30 日
国内外の別: 国内

名称: チャンバーアレイの製造方法
発明者: **古寺哲幸**、豊田貴大、内橋貴之
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2016-232100
出願年月日: 2016 年 11 月 30 日
国内外の別: 国内

【その他】

ホームページ等

- [1] 金沢大学生物物理学研究室:
<http://biophys.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.htm>
- [2] 金沢大学研究者情報 (古寺哲幸):
<http://ridb.kanazawa-u.ac.jp/public/detail.php?id=3403&page=1&search=1&keyword=%E5%8F%A4%E5%AF%BA%E5%93%B2%E5%B9%B8&andor=AND&tgt1=1&tgt2=&tgt3=&tgt4=>

アウトリーチ等

以下の活動を通して、科学の面白み・醍醐味を啓蒙する活動を行った。

- [1] 第 6 回 WPI サイエンスシンポジウム「『未来』をはじめ」(2018 年 2 月 11 日@日本科学未来館)...小学生低学年から大人に向けて、原子間力顕微鏡の原理の説明と実演。顕微鏡の模型にも触れてもらい、計測原理を体験してもらった。
- [2] 金沢大学「キャンパスビジット」(2017 年 8 月 7 日)...高校生に向けて、AFM の原理説明と実演。
- [3] 金沢大学「理学の広場」(2016 年 8 月 8 日)...高校生に向けて、高速 AFM の原理説明と DNA 観察の実演。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古寺 哲幸 (KODERA, Noriyuki)
金沢大学・新学術創成研究機構・ナノ生命科学研究所・教授
研究者番号: 30584635