

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21247019

研究課題名（和文） 1分子イメージングと数値モデルの融合による免疫細胞分子システム研究の開拓

研究課題名（英文） Innovative research on molecular systems of immune cells using combination of single molecule imaging and numerical modeling

研究代表者

徳永 万喜洋（TOKUNAGA MAKIO）

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号：00192659

研究成果の概要（和文）：全反射照明・薄層斜光(HILO)照明法による光学顕微鏡を発展し、生きた細胞の多色同時蛍光1分子イメージングを、シグナル伝達分子・転写因子等核内分子に開いて行った。画像解析により、生細胞における分子数・相互作用・分子動態を定量した。3次元細胞分子システムをシミュレーションする数値モデルを構築し、1分子イメージングとの融合により、細胞システムの特性を解明する方法を開拓した。

研究成果の概要（英文）： Single molecule imaging coupled with the ability to simultaneously visualize several different proteins in cells has enabled the quantification of molecular dynamics, interactions, and kinetics. Based on these three-dimensional and temporal parameters, we examine numerical modeling and computer simulations of cell functions. Using the combination of single molecule quantification and "in silico" modeling, we opened up new frontiers for understanding cells as molecular systems.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	12,100,000	3,630,000	15,730,000
2010年度	10,900,000	3,270,000	14,170,000
2011年度	12,200,000	3,660,000	15,860,000
年度			
年度			
総計	35,200,000	10,560,000	45,760,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学、生物物理学

キーワード：1分子イメージング、分子システム、その場計測、3次元イメージング、マルチカラーイメージング、HILO 照明法、分子定量、数値モデル

## 1. 研究開始当初の背景

1分子研究は、日本が先駆けて開拓した分野であるが、新たな発展を要する転機を迎えている。今後の大きな発展の1つとして、システム研究との融合が考えられる。システム研究は網羅的な方向で発展しており、1分子研究とは一見対極をなしている。ところが、両者は、実は相性が良い。

1分子研究は、平均値でなく、分子1個1個の実測値を提供する。しかし、多数や多種

のデータを取るのが苦手である。一方、システム研究は、コンピューター上では1個1個の構成要素の計算を行うが、そのもととなる実測データを必要としている。かくして、両者は相補的な関係にあり、しかも相乗的な効果をもたらす。

我々は、当初から新しい技術を開発し1分子研究の分野を開拓してきており、対物レンズ型全反射照明を用いた1分子イメージングにより、細胞表面の1分子イメージングを

可能にした(Tokunaga et al., BBRC, 1997)。細胞内部の観察も進んでおり、その中でも薄層斜光(HILO)照明法は、従来の落射照明法より S/N 比が 2~8 倍高い画質の画像をもたらす(Tokunaga et al., Nat. Methods, 2008)。バイオイメージングの分野では、数値情報化が重要な研究動向となっている(Megason & Fraser, Cell, 2007)。1分子イメージングは、細胞内における動態と相互作用に関わる諸量を、空間・時間・分子種の関数として定量することができる(Tokunaga et al., Nat. Methods, 2008)。

解明すべき重要な課題は、ダイナミックに変化し、特定の時期に局所領域に局限して起こる生命現象を分子レベルで解明することである。そのためには、平均値でなく、個々の分子・部位を直接に生きた細胞で「その場」計測できる、1分子イメージングが適している。さらに、細胞内で定量情報が計測できるという点が、大きな利点である。本申請研究は、この利点を使えば、1分子研究を生命科学における新たな領域として開拓発展させることができる。

## 2. 研究の目的

1分子研究とシミュレーション研究を融合し、新しい分子システム研究を開拓するために、免疫細胞の1分子イメージング定量解析を行い、定量データに基づいて、細胞シグナル伝達のシミュレーションを行い、分子システムとして解明する。

免疫細胞(T細胞などリンパ球)のシグナル伝達分子、Caシグナル分子、転写関連分子を1分子イメージング顕微鏡を用いて、時間的・空間的に多種分子同時観察により、動態と相互作用を定量的に解明する。人工脂質平面膜を用いた系では、刺激・観察条件を一定化することができる。多色同時1分子イメージングと定量解析を精力的に進める。多種分子同時・時間的・三次元空間的に観察し、分子数・結合時間・解離定数・拡散係数といったパラメータを、時空間の関数として求める。その結果得られた定量パラメータを用いて、細胞シグナル伝達に焦点をあて細胞を分子システムとしてシミュレーションし、システムの特徴を解明する。

1分子研究とシミュレーション研究を組み合わせは、大きな相乗効果をもたらす。

1分子イメージングに用いる1分子蛍光顕微鏡は、独自に開発した技術を多用して、国際的にも最先鋭の鮮明な細胞内1分子画像を撮ることができる。対物レンズ型全反射による蛍光1分子イメージング法は、細胞表面における1分子蛍光イメージングを可能にし、市販され普及している(Tokunaga, et al., BBRC, 1997; Kitamura, et al., Nature, 1999)。薄層斜光照明法を開発し、細胞内部

でも鮮明な1分子画像を実現した。細胞内分子定量を可能とし、S/N比の良い画質により1分子レベルの三次元像を得ることも可能にした(Tokunaga, et al., Nat. Methods, 2008)。5次元的な定量解析を可能にしている。

個々の時空間場で直接観察計測できるという1分子イメージング定量技術の特性を生かし、細胞内各機能を、その場その時に計測する方法を開拓し推進するという点が、本研究独自の特色である。生命現象において、構造は一定不変でなくダイナミックに変化する。その変化は全領域で一斉・一律に起こるのではなく、機能に応じ、特定の時期に特定の局所領域に局限して段階的に起こっている。これらの特性の解明に、1分子イメージング計測は適している。

これらの独自技術を、細胞定量情報計測に用いることにより、他にはない新たな手法が開拓できる。1分子研究は、アンサンブル平均でない個々のデータを与えるが、多数・多種分子のデータを取ることに難点がある。シミュレーション研究は、この難点を補う。

1分子イメージング・定量解析研究と、数値モデル・シミュレーションの融合により、飛躍知を産むブレークスルーをもたらす、新たな分野を開拓することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 定量パラメータ解析のための1分子イメージングシステムの構築

蛍光1分子イメージングでは、高感度化を実現するため、背景光を低減することが重要である。試料を照明する場所を局所的に制限する工夫により、低背景にすることができる。本研究では、表面観察用には対物レンズ型全反射照明(Tokunaga et al., BBRC, 1997)、細胞内部用には薄層斜光照明法(Tokunaga et al., Nat. Methods, 2008)を用いる。全反射照明、薄層斜光照明、落射照明の切り換えを簡単に行うことができる。薄層斜光照明法では、顕微鏡の視野に細胞の厚みよりも薄い光(半値全幅の実測値で厚み7~10 $\mu$ m)で局所的に照明する。従って、細胞の余分なところを照らさず、見たい場所のみを照らすことができる。また光を薄く高密度にするため、照明光強度が局所的に強くなり画像強度が増す(理論的に4倍以下、実測値で2.8倍)。それらの結果、1細胞レベルの薄層斜光照明では、通常の落射照明に比べ、7~8倍の画質を得ることができる。このゆえに、細胞内部を鮮明にリアルタイムで1分子蛍光画像が得られる。試料観察面で光の焦点を結んで照明しないので、蛍光色素の退色が遅く細胞損傷も低い。

定量計測のため、450-750nmの任意の2~3色の蛍光を同時に1分子観察できるよう、

顕微鏡システムを構築する。機械的ドリフト・ノイズは最小限にする。光学系は、1細胞レベルの1分子観察に最適化する。光学系の収差（色収差等）は最小化する。全体をパソコンで制御し、生きた試料の臨機の変化に観察中随時に対応する。

（2）免疫細胞におけるシグナル伝達と核内分子の1分子イメージング。

リセプター・リン酸化酵素・アダプター等のシグナル分子、actin等の細胞骨格、STIM1等のCaシグナル関係分子、ER等の細胞内器官局在マーカー、転写因子等の核内分子とGFP融合タンパク質を、多色観察に対応させるべく、Tag-RFP等、観察に必要な組み合わせの融合タンパク質に改変させ、細胞に複数種同時発現させる。

（3）1分子画像の定量解析。細胞内部での高いS/N比の画像を生かし、細胞内部における分子数・濃度・相互作用時間・解離定数・拡散係数・物理的動態特性といったパラメータを、多種分子・時間・空間の関数として求める。このための1分子画像解析システムとして、開発済みのものを改良し、効率化を進め、定量解析機能を充実させる。

（4）細胞シミュレーションプログラム開発。細胞機能ごとに高次元シミュレーションを行うのではなく、分子動態と分子間相互作用を基本的なアルゴリズムと方程式を共通に用いてシミュレーションする。1分子を基本構成単位とする汎用的な数値モデルを用い、細胞を分子システムとしてシミュレーションするプログラムを開発する。

#### 4. 研究成果

（1）多色同時蛍光1分子イメージング観察と定量法を最適化した仕様の顕微鏡を、既に構築済みのものを改良するとともに、新規技術開発を行った。まず光学系の収差の極小化を行い、細胞内部特に核内の1分子画像が理論点像に近づくよう結像系全般を見直し、光学系を最適化した。機械的ドリフトを最小限にする焦準機構の導入改良を行った。さらに、多色同期画像取得PCシステムをさらに発展させた。

シグナル伝達分子や転写・核構造制御分子は多様な分子動態と分子間相互作用を行う。特に染色体は、非常に多くの蛋白質と複合体を形成し、高度に高次元構造体として機能している。しかも、分子複合体の構造は、シグナル伝達の種類やタイミング、染色体の場合は転写・複製・組換えなどの生命現象において、一定不変でなくダイナミックに変化し、機能に応じ、特定の時期に特定の局所領域に限局して段階的に起こる。局所領域に一過的に作られる、この多様な構造と変化を明らかにするため、個々の時空間場で直接観察計測できるという1分子イメージング定量技術

の特性を生かすべく、細胞の厚みより薄い局所的照明であるHILO照明法を用いた。これにより、生細胞の生体1分子イメージングにおいて従来の楽射照明法よりも最高で8倍のシグナルノイズ比の高画質が得られる。この性能を活かし、「遺伝情報」場計測のため、可視領域の任意の2～3色の蛍光を同時に1分子観察できる顕微鏡システムを構築発展させた。また、生きた試料の臨機の変化に随時に対応するため、パソコン制御システムを構築しさらに改良した。これらにより、操作性の格段の向上とともに、より高画質化による定量解析の質的向上をもたらした。

（2）生細胞多色同時1分子イメージング。リセプター・リン酸化酵素・アダプター等のシグナル分子、actin等の細胞骨格、STIM1等のCaシグナル関係分子、ER等の細胞内器官局在マーカー、転写因子・RNA Polymerase II・クロマチン構造関連分子等の核内分子を、GFPやTag-RFP標識した。これら融合タンパク質を組み込み、複数種同時発現させた細胞を構築し、1分子観察細胞を作成した。上記顕微鏡システムを用い、シグナル伝達および転写とその制御にかかわる「その場」リアルタイム観察を展開した。

（3）細胞内部での高S/N比の画像を生かし、細胞内部における分子数・濃度・相互作用時間・解離定数・拡散係数・物理的動態特性といったパラメータを、多種分子・時間・空間の関数として求める研究を進めた。

この情報は、細胞を分子システムとしてシミュレーションする上で、従来得られることが困難であったものである。例えば、免疫細胞におけるシグナル伝達は、分子生物学・生化学的な描像のみでは、解明できない。我々は、人工脂質二重膜を用いた疑似抗原提示細胞膜を用い、免疫細胞活性化の初期過程において、免疫シナプス形成ではなく、約50-100分子程度からなるマイクロクラスターが形成されることを以前に見いだしている(Yokosuka, T., Sakata-Sogawa, K. et al., Nature Immunology, 2005)。この成果を推し進めて、分子数・局在の情報が、細胞機能に必須であることを示すことができた。

（4）細胞シミュレーションプログラム開発。個々の分子動態・相互作用を1分子を基本構成要素として、簡潔な方程式とアルゴリズムでC言語系を用いて記述した。これにより3次元細胞分子システムをシミュレーションするプログラムを開発構築した。これにより、局所的局時的なイベントに基づく細胞システムを、実測データに基づいてシミュレーションすることを可能にし、1分子イメージング定量解析と、数値モデルシミュレーション

の融合研究を開拓した。シグナル伝達増幅の S/N 評価により、細胞が持つシグナル伝達多様性の意義解明を行った。

以上により、細胞システムとしての特性を明らかにすることのできる、新たな研究手法を開拓した。

#### 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)

Hashimoto-Tane A, Yokosuka T, Sakata-Sogawa K, Sakuma M, Ishihara C, Tokunaga M, Saito T、Dynein-driven transport of T cell receptor microclusters forms the cSMAC and regulates T cell activation、Immunity、査読有、Vol.34、2011、pp.919 - 931

十川久美子、徳永万喜洋、現代化学、免疫細胞表面の1分子イメージング計測、査読無(依頼執筆)、488巻、2011、42-43

Yokosuka T, Kobayashi W, Takamatsu M, Sakata-Sogawa K, Zeng H, Yagita H, Tokunaga M, Saito T、Spatiotemporal basis of CTLA-4-mediated negative regulation of T-cell activation、Immunity、査読有、Vol.33、2010、pp. 326-339

Shiina N, Yamaguchi K, Tokunaga M、RNG105 Deficiency Impairs the Dendritic Localization of mRNAs for Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase Subunit Isoforms and Leads to the Degeneration of Neuronal Networks、J. Neuroscience、査読有、Vol.30、2010、pp. 12816-12830

Shiina N, Tokunaga M、RNA Granule Protein 140 (RNG140): A Paralog of RNG105 Localized to Distinct RNA Granules in Neuronal Dendrites in the Adult Vertebrate Brain、J. Biol. Chem.、査読有、Vol.285、2010、pp. 24260-24269

Miletic AV, Graham DB, Sakata-Sogawa K, Hiroshima M, Hamann MJ, Cemerski S, Kloeppel T, Billadeau DD, Kanagawa O, Tokunaga M, Swat W、Vav links the T cell antigen receptor to the actin cytoskeleton and T cell activation independently of intrinsic Guanine nucleotide exchange activity、PLoS One、査読有、Vol.4、2009、pp. e6599

Fukagawa A, Hiroshima M, Sakane I, Tokunaga M、Stochastic emergence of multiple intermediates detected by single-molecule quasi-static mechanical unfolding of protein、BIOPHYSICS、査読有、Vol.5、2009、pp.25-35

徳永万喜洋、十川久美子、薄層斜光照明法

による細胞内での蛍光1分子観察、生物物理、査読無(依頼執筆)、Vol.49、2009、pp.318 - 321

徳永万喜洋、1分子イメージング：できないと言われたことにチャレンジ、蛋白質核酸酵素、査読無(依頼執筆)、Vol.54、2009、pp. 772-778

[学会発表](計39件)

(1)Sakata-Sogawa K, Okada A, Ito Y, Tokunaga M、NF- $\kappa$ B activation mechanism regulated by I $\kappa$ B $\alpha$ 、17th international Bophysics Congress、2011.10.30-11.3、China National Convention Centre, Beijing, China

(2)Ito Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、Quantitation of molecular dynamics and interactions in T cell activation by single-molecule microscopy with a lipid bilayer system、17th international Bophysics Congress、2011.10.30-11.3、China National Convention Centre, Beijing, China

(3)Fukagawa A, Hiroshima M, Tokunaga M、Stochastic and dynamic behavior of quasi-static mechanical unzipping of single-base pair of DNA on 2D maps、17th international Bophysics Congress、2011.10.30-11.3、China National Convention Centre, Beijing, China

(4)Takimoto J、Tanaka T、Kaisho T、Tokunaga M、Sakata-Sogawa K、Dynamics of spatial-temporal regulation of NF- $\kappa$ B inactivation、17th international Bophysics Congress、2011.10.30-11.3、China National Convention Centre, Beijing, China

(5)Shiina N, Tokunaga M、Dendritic mRNA transport and local translation are responsible for the formation of neuronal networks、日本神経科学界第34回年会、2011.9.16、パシフィコ横浜、横浜、神奈川

(6)Fukagawa A, Hiroshima M, Tokunaga M、Entropic stabilization of DNA structures by hydrogen bonds found in mechanical unzipping、日本生物物理学会第49回年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(7)Ichikawa A、Sakata-Sogawa K、Tokunaga M、Quantitative spatio-temporal analysis of dynamics of T cell signaling molecules on activation、日本生物物理学会第49回年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(8)Ito Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、Quantitation of molecular dynamics and interactions in T cell activation by single-molecule microscopy with a lipid bilayer system、日本生物物理学会第49回

年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(9)Kajita M, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、Role of a stochastic cascade reaction in the signal transduction system from the viewpoint of information processing.、日本生物物理学会第 49 回年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(10)Takimoto J, Tanaka T, Kaisho T, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K、Single molecule imaging analysis of NF- $\kappa$ B inactivation by PDLIM2、日本生物物理学会第 49 回年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(11)Katsuo I, Stasevich T. J, Kimura H, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、Spatio-temporal quantitative analysis of molecular dynamics and interactions in cells using multicolor single-molecules imaging、日本生物物理学会第 49 回年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(12)Shimozawa M, Ito Y, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K、Spatial-temporal dynamics of calcium signaling in T cell activation、日本生物物理学会第 49 回年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(13)Okada R, Ichinomiya K, Fujimoto Y, Abe K, Ue Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、Multifocal plane microscopy for three-dimensional molecular imaging and quantification in living cells、日本生物物理学会第 49 回年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(14)Kato K, Tashiro J, Miyawaki S, Ebe K, Tokunaga M、Simplified coarse-grained model of cellular membranes to simulate dynamic features of cells、日本生物物理学会第 49 回年会、2011.9.16、兵庫県立大学、姫路、兵庫

(15)Tokunaga M, Sakata-Sogawa K、(Invited Talk) Dynamics of proteins in the nucleus by single molecule analysis、International Symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities、2011.1.24-26、Yumebutai, Awaji, Hyogo

(16)Fukagawa A, Hiroshima M, Tokunaga M、Stochastic and dynamic behavior of quasi-static mechanical unzipping of single-base pair of DNA on 2D maps、日本生物物理学会第 48 回年会、2010.9.20-22、東北大学、仙台、宮城

(17)Okada A, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K、single molecule imaging analysis of NF- $\kappa$ B activation mechanism regulated by I $\kappa$ B、日本生物物理学会第 48 回年会、2010.9.20-22、東北大学、仙台、宮城

(18)Ito Y, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、

Single molecule imaging and quantitative analysis of activation of T cell signaling with stimulatory lipid bilayers、日本生物物理学会第 48 回年会、2010.9.20-22、東北大学、仙台、宮城

(19)Takimoto J, Tanaka T, Kaisho T, Tokunaga M, Sakata-Sogawa K、Clarification of Spatial-temporal regulation of NF- $\kappa$ B inactivation by single molecule fluorescence microscopy、日本生物物理学会第 48 回年会、2010.9.20-22、東北大学、仙台、宮城

(20)Ichikawa A, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、Single molecule analysis of dynamics of T cell signaling molecules on activation、日本生物物理学会第 48 回年会、2010.9.20-22、東北大学、仙台、宮城

(21)Kato K, Tashiro J, Miyawaki M, Ebe K, Tokunaga M、Simplified coarse-grained model of cellular membranes to simulate dynamic features of cells、日本生物物理学会第 48 回年会、2010.9.20-22、東北大学、仙台、宮城

(22)Kajita M, Tokunaga M、Signal amplification and extinction caused by propagation of fluctuation in a signal transduction pathway、日本生物物理学会第 48 回年会、2010.9.20-22、東北大学、仙台、宮城

(23)Tokunaga M、Single molecule imaging in living cells and stochastic feature of molecular interactions、Universität Heidelberg – Tokyo Institute of Technology JOINT WORKSHOP “Life Science for Better Life”、2010.7.16、Univ. Heidelberg, Germany

(24)Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、Dynamics of transcription factor proteins in nucleus by single molecule analysis、Gordon Research Conference Single Molecule Approaches To Biology、2010.6.27-7.2、il Ciocco Hotel, Lucca, Italy

(25)Fukagawa A, Hiroshima M, Tokunaga M、Stochastic and dynamic pathways detected by quasi-static mechanical unzipping of single-base pair of DNA and MD simulations、Gordon Research Conference Single Molecule Approaches To Biology、2010.6.27-7.2、il Ciocco Hotel, Lucca, Italy

(26)Shiina, N, Tokunaga, M、NG105 and RNG140: mRNA transport granule proteins responsible for the maintenance and development of neuronal dendrites、第 62 回日本細胞生物学会大会、2010.5.19-21、大阪国際会議場

(27)Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、(Invited

Talk) Detection de molecules uniques sur cellule vivante: presentation d'une nouvelle technique de microscopie a fluorescence, 27eme Rencontre Scientifique Francophone de Tokyo, 2010.4.3、la Maison Franco-Japonaise, Tokyo, Japan

(28) Tokunaga M、 (Invited Talk) TIRF principle and applications with a focus on biological samples、2010.3.8、EMBL, Heidelberg, Germany

(29) Sakata-Sogawa K, Tokunaga M、 (Invited Talk) Single Molecule Microscopy for Immunological Cell Signaling、Sweden-Japan Joint Colloquium "Current Approaches & Future Perspectives on the Human Genome, Transcriptome & Proteome", 2010.1.19、Karolinka Institute, Stockholm, Sweden

(30) 徳永万喜洋、十川久美子、細胞内蛍光 1 分子イメージングと定量解析、第 32 回日本分子生物学会年会ワークショップ、2009.12.11、パシフィコ横浜、横浜、神奈川県

(31) 十川久美子、徳永万喜洋、薄層斜光照明法による細胞核の蛍光 1 分子イメージング、第 32 回日本分子生物学会年会ワークショップ、2009.12.10、パシフィコ横浜、横浜、神奈川県

(32) 徳永万喜洋、生きた細胞で分子 1 個を鮮明に観る 1 分子計測と定量、北海道大学大学院生命科学院セミナー、2009.11.12、北大、札幌、北海道

(33) 徳永万喜洋、十川久美子、シグナル伝達活性化における T 細胞受容体分子会合の 1 分子解析、日本生物物理学会第 47 回年会、2009.10.31、アスティとくしま、徳島

(34) 深川暁宏、廣島通夫、徳永万喜洋、1 分子計測と MD シミュレーションによる DNA 1 塩基対機械的伸張におけるエネルギー地形と確率的経路、日本生物物理学会第 47 回年会、2009.10.30、アスティとくしま、徳島

(35) 十川久美子、徳永万喜洋、薄層斜光照明法による細胞核の蛍光 1 分子イメージング、日本生化学会大会第 82 回シンポジウム、2009.10.21、神戸ポートアイランド、神戸、兵庫

(36) 徳永万喜洋、生きた細胞で分子 1 個を鮮明に観る 1 分子計測と定量、第 58 回高分子討論会シンポジウム、2009.9.17、熊本大、熊本

(37) Shiina N, Tokunaga M、RNA granule protein RNG140 is a paralog of RNG105 and localized to distinct RNA granules in the brain of adult vertebrates、第 61 回日本細胞生物学会大会、2009.6.2、名古屋、愛知

(38) 徳永万喜洋、生きた細胞で分子 1 個を鮮明に観る、エクストリームフォトニクスシン

ポジウム、2009.5.20、理研、和光、埼玉  
(39) Tokunaga M、 (Invited Talk) Single Molecule Imaging in Living Cells、4th Global COE International Symposium Program、2009.5.12、Titech, Meguro-ku, Tokyo

〔図書〕(計 1 件)

徳永万喜洋、十川久美子、丸善、第 3 版  
現代界面コロイド化学の基礎、2009、3  
(399-401)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 顕微鏡システム

発明者: 宮脇成礼、徳永万喜洋、十川久美子、江部康平、堀博文

権利者: オリンパスソフトウェアテクノロジー株式会社、国立大学法人東京工業大学、独立行政法人理化学研究所

種類: 特許

番号: 特願 2010-145571

出願年月日: 2010 年 6 月 25 日

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.toku.bio.titech.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

徳永 万喜洋 (TOKUNAGA MAKIO)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号: 00192659

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者

十川 久美子 (KUMIKO SAKATA-SOGAWA)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・准教授

研究者番号: 20291073