

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2012～2016

課題番号：24227005

研究課題名(和文)高速バイオAFMが拓く新構造生物学

研究課題名(英文)Opening up New Structural Biology by High-speed AFM

研究代表者

安藤 敏夫(Ando, Toshio)

金沢大学・バイオAFM先端研究センター・特任教授

研究者番号：50184320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 165,800,000円

研究成果の概要(和文)：三つの課題に取り組んだ。課題1では、既に確立した高速AFMを利用して多様な蛋白質系で起こる動的プロセスを観察し、機能メカニズムに迫るとともに、従来技術では困難な天然変性蛋白質の構造解析が高速AFMで可能であることを実証した。課題2では、振動を起こさずに広域を高速走査する技術やイメージング中に試料を操作可能なインタラクティブ高速AFMを開発し、その有効性を実証した。また、カンチレバー走査方式の高速AFMと蛍光顕微鏡との複合機を開発し、蛍光像と高速AFM像の同時取得を実現した。課題3では、非接触観察可能な走査型イオン伝導顕微鏡の高速化に向け要素技術を開発し、約100倍の高速化に成功した。

研究成果の概要(英文)：We worked on three subjects. In subject 1, we elucidated the functional mechanism of various protein systems by observing their dynamic processes using high-speed AFM (HS-AFM) that we had established before. Besides, we demonstrated that HS-AFM can analyze the structure of intrinsically disordered proteins that are difficult to analyze with conventional methods. In subject 2, we developed fast/wide-area scanning techniques without generation of unwanted vibrations and an interactive HS-AFM technique that can manipulate the sample during imaging. The usefulness of these new techniques were demonstrated. In addition, we developed cantilever-scan type of HS-AFM combined with fluorescence microscopy, and thereby, made it possible to capture HS-AFM and fluorescence images simultaneously. In subject 3, we developed high-speed scanning ion conductance microscopy that can image the sample without contact with the sample. The imaging speed reached a level 100-times faster than before.

研究分野：生物物理学

 キーワード：走査プローブ顕微鏡 1分子計測・操作 バイオイメージング タンパク質 細胞 ダイナミクス AFM
走査型イオン伝導顕微鏡

1. 研究開始当初の背景

タンパク質の機能はその構造と密接に関係している。それ故、タンパク質の詳細な構造解析が多く進められてきたが、得られる構造は静的なスナップショットに限られる。一方、動作中のタンパク質分子のダイナミックな振舞いは一分子光学技術によって調べられてきたが、実体であるタンパク質分子そのものは観察できない。従って、構造とダイナミクスを同時に調べることは不可能であり、かき集めたデータからタンパク質がどのように動作して機能するかを推測するしかない。それ故、機能中のタンパク質分子を高い空間時間分解能で直接可視化することは生命科学にとって長い間見果てぬ夢、或いは、困難だが探究すべき重要課題であった。

この直接可視化を実現すべく、代表者は1993年頃に高速AFMの技術開発に着手し、2008年頃に実用レベルの高速AFM装置を完成させた。その後、この新規顕微鏡のタンパク質への応用研究を本格的に開始した。本研究開始直前までには、 F_1 -ATPase、Myosin V、Cellulase、Bacteriorhodopsin (bR) など数種のタンパク質系で機能動態が見事に可視化され、この新規顕微鏡の有効性と革新性が実証されていた。

2. 研究の目的

このような状況を踏まえ本研究では、高速AFMによるタンパク質の動態解析を更に多くのタンパク質系に拡大し、新しい構造生物学への道を拓く。また、高速AFMの機能拡張のための技術開発を進め、高速AFMの適用範囲を拡大させる。それに加え、将来的には高速AFMの性能を凌駕する可能性を秘めた走査型イオン伝導顕微鏡 (SICM) を高速化するための技術開発を進める。これらの研究推進により、高速走査型プローブ顕微鏡の技術開発と応用研究で世界を更に先導する。

3. 研究の方法

(1) タンパク質の機能動態観察：これまで観察してきた bR、Myosin V、Cellulase の研究を継続するとともに、個々の試料系に適した基板を含むアッセイ系を検討しつつ、新たに分子シャペロン、Chitinase、Collagenase、F-actin、抗体、膜孔形成毒素など多様なタンパク質系の動態観察を進める。これらの系に加え、構造解析が難しい秩序構造を一部ないしは分子全体に有しない天然変性タンパク質系 (IDPs) の高速AFMによる構造解析の可能性を探る。

(2) 高速AFMの機能拡張：技術開発は応用研究に比べ地味な時間のかかる作業であるが、「新技術が新発見を可能にし、新発見が新たなアイデアを生む」という信念に基づき、高速AFMが適用可能な試料系の拡大、観察可能な現象の拡大を実現するための技術開発を進める。

(3) 高速AFMではカンチレバー探針と試料が接触する。タンパク質の構造と機能に影響しないが、細胞や細胞内オルガネラの膜は極めて柔らかく脆いため、この接触の影響を強く受ける。そこで、非接触イメージング可能なSICMの高速化に取り組む。

4. 研究成果

(1) タンパク質の機能動態観察：観察した多くの系の中から代表的なものについて概説する。

① bR: バクテリアの光駆動プロトンポンプ bR は膜中で三量体で存在し、それらが集合して六方格子を形成している。光励起により細胞質側で bR の E-F ヘリックス領域が三量体の中心から外に 0.7-0.8 nm 変位し、それにより、隣合った三量体の bR 同士が接触すること、また、その接触により M 中間体から基底状態への遷移について正負の協同性が生ずることを既に見出していた。しかし、六方格子形成の生理的意義と、三量体同士がどの部位のどのような相互作用で結合しているかは不明であった。そこでいくつかの変異体の高速AFM観察から、芳香族残基 W12 と F135 が疎水性スタックにより結合し、三量体間を繋いでいることを見出した。W12I と F135I の変異体では格子構造は形成されず、結果、上記の協同性が生じないことを確認した。更に、三量体間の結合が失われると、光励起により E-F ヘリックス領域が外側に変位する M_N 中間体に遷移する前に基底状態に素早く戻る分岐が生ずることが見出された (図1)。以上により、三量体間の結合による格子構造形成は bR の機能に極めて重要であると結論された。

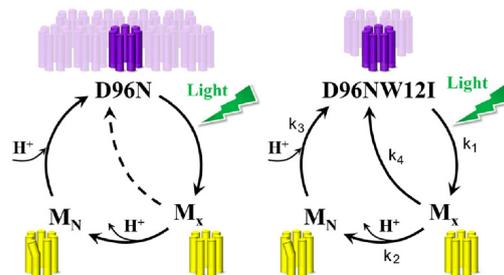


図1. 格子構造のある場合 (左) とない場合 (右) での光サイクルの違い。ない場合は大きな構造変化を伴う M_N 中間体に至る前に直接基底状態に戻る分岐が生ずる。

② 分子シャペロン：ATP 依存的に新生鎖ペプチドが正しくフォールディングするのを助けたり、間違ったフォールディングで形成された凝集体を脱凝集し、正しいフォールディングに向かわせる分子シャペロンが多く存在する。それらの内、GroEL、p97、ClpB について高速AFM解析を行った。GroELは最も長く研究されてきた分子シャペロンではあるが、論争が長く続き、その反応機構ははっきりしない。GroELは7分子のATPaseからなるリング二つが背中合わせになった構造をしている。基質タンパク質はそのリングの先端

付近に最初結合し、コシャペロニン GroES がリング先端に結合すると、空孔内部に移動し、そこでフォールディングする。その後蓋となっていた GroES が解離し、続いてフォールドした基質タンパク質が解離する。二つの等価なリングからなる構造の機能上の意義、二つのリング間の協同性の存在について異なる説が対立していた。そこで、ATP と基質タンパク質存在下で、GroEL-GroES の結合解離のダイナミクスを高速 AFM で可視化し (図 2)、反応サイクルの詳細を探った。先ず、反応サイクル中に二つのリング両方に GroES が結合した対称 Football 構造が約 2/3、片方にのみ結合した非対称 bullet 構造が約 1/3 出現することを見出した。Football→Bullet→Football→Bullet と反応が進行するが、Bullet の極性が交互に切り替わる主要サイクルが約 2/3、切り替わらないサイクルが約 1/3 の確率で起こることを見出した。後者への分岐は分岐直前の Bullet の状態に起因する。Bullet の寿命、Football の寿命、結合した Bullet が解離するまでの寿命の解析から、全反応サイクルのスキームと反応速度定数をすべて導くことに成功した。二つのリング間の協同性については、Football 中間体において、新しく GroES が結合した方のリングで起こる ATP→ADP・Pi の反応に同期して、反対側のリングから GroES が解離すること、それにより形成される非対称 Bullet 構造により、GroES が結合していないリングからの ADP の解離が遅れることを見出した。この遅れは、蓋が外れたリングから基質タンパク質が解離するのに必要な時間を与えることを意味し、機能上重要である。その一方、ADP の解離が遅れることにより、ADP7 分子が部分的にしか解離しない場合も生じ得る。その結果、ATP→ADP・Pi の反応が 7 つのサイト全体で起こらず協同性が失われるため、以前から GroES が結合していた反対側リングから GroES が解離せず、Bullet の極性が反転しないものと推測された。

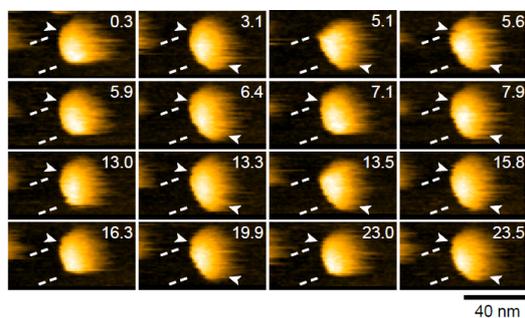


図 2. 高速 AFM が捉えた GroEL の二つのリングで起こる GroES の結合・解離のサイクル

③天然変性タンパク質 (IDPs) : IDPs は結晶化しないため X 線結晶構造解析できない。また天然変性領域 (IDR) は細いため、電子顕微鏡で可視化できない。唯一 NMR が有効な構造解析手段であるが、アンサンブル平均手法で

あるため、広く分布する多様構造をそれぞれ抜き出すことはできない。それ故、IDPs の構造解析は難しい。IDR の直径は 0.4-0.5 nm と非常に細いが高速 AFM 観察できる。そこで、種々の IDPs を対象に高速 AFM でどのような構造動態が観察されるか探索した。重要な発見が得られたが、反論に晒されていて論文に未だなっていないため、以下に要点のみを述べる。IDRs の中には、常に disorder しているもの、 α ヘリックスになるもの、緩くフォールドしたものが観察された。しかし、いずれの IDRs でも、フルに disorder した状態ではその Persistence length (L_p) の値は一定であった。この第一の発見から、IDR の両端距離 R_e の平均値はそこに含まれるアミノ酸数 N_{aa} のみの関数で表わされることになる。つまり、 $\langle R_e \rangle$ の測定値から N_{aa} を決定できる。いくつかの IDRs で試みたところ、 ± 2 残基程度の精度で N_{aa} を決定することができた。また、Order-disorder 遷移する領域に含まれる N_{aa} も決定することができた。第二に、IDP の遠くはなれた部位間で起こる短時間の相互作用によって、それらの部位が安定な Order 構造をとることを見出した。一方の部位が欠如した変異体では残された部位のアミノ酸配列はインタクトであるにも拘わらず、disorder していた。第三に、或る疾病に関係する IDP の機能に重要なドメインは正常型では Order 構造をとるのに対して、疾病の原因となっている何種類かの変異体では disorder していた。第二の発見の通り、この機能に重要なドメインのアミノ酸配列が正常であっても、遠く離れた他の部位に変異があると、そのドメインは disorder していた。このことから、この機能に重要なドメインを安定化させる化合物が見出されれば、この疾病を治療できるはずである。

(2) 高速 AFM の機能拡張 : 大きく分けて、三種の技術開発を行った。

①広域/高速走査技術 : 細胞のように大きな試料系を AFM 観察するには、広い領域を走査できるスキャナーが必要になる。しかし、そのようなスキャナーは大きくならざるを得ず、共振周波数は大幅に低下し、望ましくない振動が発生するため、広域を高速走査できない。特に、X 走査する三角波は基本周波数に加え高調波を含むため、X スキャナーの一次共振周波数は三角波の基本周波数の 10 倍以上必要となり、実現が難しい。この問題を解決するために、広域走査可能なスキャナーと振動抑制技術を開発した。まず、最大 40-50 μm^2 走査可能な XY スキャナーを拡大機構により実現した。その共振周波数は 2 kHz と低い。次に、三角波のフーリエ級数の高次項を省いて、三角波の頂点を丸めた疑似三角波を合成した。更に、X スキャナーの振動特性を表わす伝達関数を利用して、その疑似三角波を逆伝達補償した。これらの振動抑制技術に加え、 piezoelectric 素子のヒステリシスのフィード

フォワード補償法、XY スキャナー間の干渉のフィードフォワード補償法を開発した。その結果、望ましくない振動を起こさずに、2 kHz の共振周波数をもつ X スキャナーをスムーズに 1 kHz で三角波走査することに成功した。この成功により、ニューロンなどの生細胞で起こる動的な現象を光学顕微鏡よりも遥かに高い解像度で高速 AFM 撮影することが可能になった (図 3)。

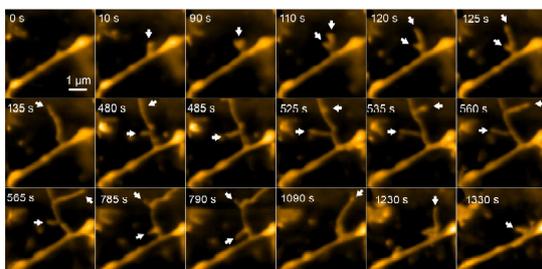


図 3. 海馬ニューロンで起こる樹状突起形成・退化の過程を捉えた高速 AFM 像。

② 蛍光顕微鏡との複合機の開発：高速 AFM と蛍光顕微鏡の複合機による高速 AFM 像と蛍光像の同時取得は高速 AFM 観察単独では得られない情報を与えることができる。しかし、これまで開発してきた高速 AFM では装置の単純さから試料ステージを走査する方式を採用してきたため、これと蛍光顕微鏡を組み合わせると、蛍光像が試料ステージ走査によって左右前後に動いてしまう。また、カンチレバーが励起光の影になるため、同一視野を同時観察できない。そこでまず、カンチレバー側を XYZ 走査する高速 AFM を開発した。その実現にはいくつかの技術的課題を解決する必要があった。第一に、カンチレバー走査に同期して、カンチレバーの撓み検出用のレーザー光も走査する必要がある。レーザー光の走査には色々な手法があるが、ミラーの角度を二次元走査する方法を採用した。ミラーは或る程度大きくせざるを得ず、共振周波数は低くなるが、上述の広域/高速スキャナーの実現で開発した振動抑制技術を利用した。第二に、Z スキャナー (ピエゾ素子) の共振周波数を下げずに、その上にカンチレバーを固定する必要がある。接着剤で固定する方法が考えられるが、外すのが容易ではない。固定治具を Z スキャナーに載せると当然共振周波数が下がる。この問題は、Z スキャナーの両脇にポールを立て、その間に板ばねを渡し、板ばねと Z ピエゾの間にカンチレバーを挟む手法で解決した。Z スキャナー単独のときの共

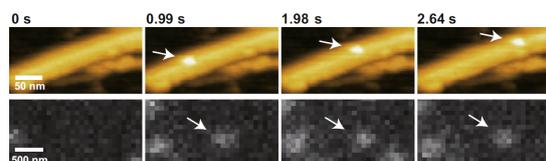


図 4. 蛍光染色した Chitinase が chitin 線維を分解しながら一方向運動する様子を同時に捉えた高速 AFM 像 (上) と全反射蛍光像。

振周波数がほぼ維持された。これらの開発により、蛍光顕微鏡に搭載できる高速 AFM が完成し、全反射蛍光顕微鏡像と高速 AFM 像の同時取得に成功した (図 4)。

③ インターラクティブ高速 AFM：カンチレバー探針はイメージングばかりでなく、試料に大きな力を加えて擾乱を与えることにも利用可能である。そこで、イメージングを中断せずに、試料を操作できるインターラクティブ高速 AFM を開発した。先ずユーザーがパソコンのディスプレイに現れる試料の高速 AFM 像の特定位置にマウスポインターを当ててクリックすると、次のフレーム走査で探針がその位置に来たときに一時的に、カンチレバーのセットポイント振幅を小さくする。これを実行させるには、パソコンから一時的に DC 信号を出力し、それをカンチレバーの振幅信号に加算するだけでよい。その後は、通常のイメージングモードに戻る。出力する DC 信号の大きさに依存して、加えるべき力の大きさを調整できる。この手法を Myosin V、Peroxisredoxin の高分子複合体、べん毛のダブルレット微小管に適用し、他の手法では検出困難な現象を発見することができた。

(3) SICM の高速化：電解質を充填し、外液との間にバイアス電圧をかけたガラスキャピラリーの先端が試料表面に近づくと、キャピラリーを流れるイオン電流が減少する。これを利用して試料表面を検出するのが SICM である。この原理から、試料表面形状を非接触でイメージングできる。生細胞の膜のように非常に柔らかく脆い試料系にも適用できる。また、電気化学反応を利用して特定物質の濃度計測や、電気生理計測ができる利点もある。しかし、1 画像を撮るのに 10 分以上の時間がかかる上に、解像度は最初の開発時より改善されたとは言え、AFM には到底及ばない。これらの欠点故に、SICM はバイオ分野でほとんど利用されていない。そこで、本研究では SICM の高速化に絞り開発を進めた。

① イオン流抵抗と浮遊容量の低減化：イオン伝導計測に時間がかかる最も大きな原因はキャピラリー抵抗が大きいことにある。浮遊容量と RC カップリングして応答速度が遅くなる。そこでまず、キャピラリー先端付近のコーンアングルを大きくして抵抗を下げた。次に充填する電解質 KCl の濃度を通常利用される 0.15 M から 4 M に上げた。このレベルの濃度に上げて、キャピラリーの開口径の大きさ程度までキャピラリー先端から離れた領域では KCl 濃度は外液バッファのそれとほとんど同じである。これらのイオン抵抗の低減化に加え、配線の電気容量や、キャピラリーの試料溶液に浸ける長さ依存する電気容量を低減した。

② ノイズの低減化：イオン電流の計測に現れるノイズは主に、浮遊容量にカップルしたノイズと、キャピラリーを Z 走査するピエゾ素子からの放射ノイズからなる。前者について

は、電気容量の低減化で既に減少している。そこで、Z ピエゾの周りを銀ペーストで被覆して、放射ノイズを減らした。未だ、配線廻りのノイズが若干残っているものの、従来の1/10程度にノイズレベルは減少した。

上記①と②により、電流計測アンプの帯域を400 kHzまで上げることができ、その結果イメージング速度を従来の100倍まで上げることに成功した。また、このような高帯域計測でもZ方向の感度を1 nmにすることができた。高速AFMの高速性能と高感度性能には未だ及ばないが、これらの性能は近い内に高速AFMレベル、或いは、それ以上に達するものと期待される。残る課題はSICMの解像度を飛躍的に上げることにあるが、これについても早急に開発を進め、高速AFMを凌ぐ非侵襲、高速、高解像と三拍子揃ったバイオ研究に有効な高速SICMを近い将来実現したい。

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38件) すべて査読あり

- ① D. Yamamoto, T. Ando, Chaperonin GroEL-GroES functions as both alternating and non-alternating engines, *J. Mol. Biol.* 428, 3090-3101 (2016). DOI:10.1016/j.jmb.2016.06.017
- ② T. Uchihashi, H. Watanabe, S. Fukuda, M. Shibata, T. Ando, Functional extension of high-speed atomic force microscopy, *Ultramicroscopy* 160, 182-196 (2016). DOI:10.1016/j.ultramic.2015.10.017
- ③ S. Fukuda, T. Uchihashi, T. Ando, Method of mechanical holding of cantilever chip for tip-scan high-speed atomic force microscopy, *Rev. Sci. Instrum.* 86, 063703 (2015). DOI: 10.1063/1.4922381
- ④ M. Shibata, T. Uchihashi, T. Ando, R. Yasuda, Long-tip high-speed atomic force microscopy for nanometer-scale imaging in live cells, *Sci. Rep.* 5, 8724 (7 pp) (2015). DOI:10.1038/srep08724
- ⑤ J. Preiner, N. Kodera, J. Tang, A. Ebner, M. Brameshuber, D. Blaas, N. Gelbmann, H. Gruber, T. Ando, P. Hinterdorfer, IgGs are made for walking on bacterial and viral surfaces, *Nat. Commun.* 5: 4394 (8 pp) (2014). DOI:10.1038/ncomms5394
- ⑥ T. Ando, High-speed AFM imaging, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 28, 63-68 (2014). DOI:10.1016/j.sbi.2014.07.011
- ⑦ N. Kodera, T. Ando, The path to visualization of walking myosin V by high-speed atomic force microscopy, *Biophys. Rev.* 6, 237-260 (2014). DOI: 10.1007/s12551-014-0141-7
- ⑧ T. Ando, T. Uchihashi, S. Scheuring, Filming biomolecular processes by high-speed atomic force microscopy, *Chem. Rev.* 114, 3120-3188 (2014). DOI:0.1021/cr4003837
- ⑨ K. Noi, D. Yamamoto, S. Nishikori, K. Arita-Morioka, T. Ando, T. Ogura, High-speed atomic force microscopic observation of ATP-dependent rotation of the AAA+ chaperone p97, *Structure* 21: 1992-2002 (2013). DOI: 10.1016/j.str.2013.08.017
- ⑩ S. Fukuda, T. Uchihashi, R. Iino, Y. Okazaki, M. Yoshida, K. Igarashi, T. Ando, High-speed atomic force microscope combined with single-molecule fluorescence microscope, *Rev. Sci. Instrum.* 84, 073706 (2013). DOI: 10.1063/1.4813280
- ⑪ H. Watanabe, T. Uchihashi, T. Kobashi, M. Shibata, J. Nishiyama, R. Yasuda, T. Ando, Wide-area scanner for high-speed atomic force microscopy, *Rev. Sci. Instrum.* 84, 053702 (2013). DOI: 10.1063/1.4803449
- ⑫ H. Yamashita, K. Inoue, M. Shibata, T. Uchihashi, J. Sasaki, H. Kandori, T. Ando, Role of trimer-trimer interaction of bacteriorhodopsin studied by optical spectroscopy and high-speed atomic force microscopy, *J. Struct. Biol.* 184, 2-11 (2013). DOI: 10.1016/j.jsb.2013.02.011
- ⑬ T. Ando, T. Uchihashi, N. Kodera, High-speed AFM and applications to biomolecular systems, *Annu. Rev. Biophys.* 42, 393-414 (2013). DOI: 10.1146/annurev-biophys-083012-130324

[学会発表] (計142件)

- ① T. Ando, Keynote speech: High-speed AFM for filming protein molecules in action, 8th International Conference on Advanced Materials and Nanotechnology (Queenstown, New Zealand, Feb. 12-16, 2017).
- ② T. Ando, Plenary talk: High-speed atomic force microscopy for biomolecular and cellular studies, SPM on SPM 2016 (Jilin Univ., Chungchun, China, August 26-30, 2016).
- ③ T. Ando, Keynote speech: Nano-visualization of biomolecules in dynamic action by high-speed atomic force microscopy, Nano Israel 2016 (Tel Aviv University, Tel Aviv Israel, Feb. 22-23, 2016).
- ④ T. Ando, Plenary talk: High-speed AFM for nano-visualization of dynamic processes, The Nano TR11 Conference (Middle East Technical University, Ankara, Turkey, June 22-25, 2015).

- ⑤ T. Ando, Plenary talk: Filming dynamic biomolecular and cellular processes by high-speed AFM, NIH-Japan-JSPS Symposium (NIH Clinical Center, Bethesda, Maryland, USA, Oct. 23-24, 2014).
- ⑥ T. Ando, Direct visualization of dynamic biomolecular and cellular processes by high-speed atomic force microscopy, Distinguished Lecture in Biological Engineering at the EPFL-SV-IBI (Lausanne, Switzerland, Oct. 20, 2014).
- ⑦ T. Ando, Plenary talk: High-speed atomic force microscopy for nano-visualization of dynamic processes, VASSCAA-7 (The 7th Vacuum and Surface Sciences Conference of Asia and Australia) (National Tsing Hua Univ. Hsinchu, Taiwan, Oct. 5-10, 2014).
- ⑧ T. Ando, Plenary talk: High-speed atomic force microscopy for nano-visualization of dynamic processes, Satellite Symposium of NC-AFM 2014 on Nano Mechanics for Green Innovation and Life Sciences (Tsukuba International Congress, August 4, 2014)
- ⑨ T. Ando, Keynote speech: Applications of high-speed atomic force microscopy, XX International Summer School "Nicolas Cabrera", Biomolecules and Single Molecule Techniques (Residencia "La Cristalera", Miraflores de la Sierra, Madrid, Spain, July 21-26, 2013).
- ⑩ T. Ando, Keynote Lecture: High-speed atomic force microscopy for filming biological dynamics, Seeing at the Nanoscale Conference 2012 (Univ. of Bristol, UK, July 9-11, 2012).

[図書] (計 6 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 走査型プローブ顕微鏡
 発明者: 安藤敏夫、 福田真吾
 権利者: 金沢大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2014-194987
 出願年月日: 2014年9月25日
 国内外の別: 国内

名称: プローブ走査機構, プローブ走査装置
 および走査型プローブ顕微鏡
 発明者: 渡辺信嗣、安藤敏夫
 権利者: 金沢大学
 種類: 特許
 番号: 特願 2015-229108
 出願年月日: 2015年11月24日
 国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ

<http://biophys.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 敏夫 (ANDO, Toshio)
 金沢大学・理工研究域バイオ AFM 先端研究センター・特任教授
 研究者番号: 50184320

(2) 連携研究者

内橋 貴之 (UCHIHASHI, Takayuki)
 金沢大学・数物科学系・教授
 研究者番号: 30326300

福森 義宏 (FUKUMORI, Yoshihiro)
 金沢大学・自然システム系・教授
 研究者番号: 60135655

福間 剛士 (FUKUMA, Takeshi)
 金沢大学・電子情報学系・教授
 研究者番号: 90452094

古寺 哲幸 (KODERA, Noriyuki)
 金沢大学・理工研究域バイオ AFM 先端研究センター・准教授
 研究者番号: 30584635

紺野 宏記 (KONNO, Hiroki)
 金沢大学・理工研究域バイオ AFM 先端研究センター・准教授
 研究者番号: 80419267

ウオング リチャード (WONG, Richard)
 金沢大学・新学術創成研究機構・教授
 研究者番号: 30464035

村上 聡 (MURAKAMI, Satoshi)
 東京工業大学・生命理工学研究科・教授
 研究者番号: 30300966

小椋 光 (OGURA, Teru)
 熊本大学・発生医学研究所・教授
 研究者番号: 00158825

豊島 陽子 (TOYOSHIMA, Yoko)
 東京大学・総合文化研究科・教授
 研究者番号: 40158043

神取 秀樹 (KANDORI, Hideki)
 名古屋工業大学・工学研究科・教授
 研究者番号: 70202033