

2-1 ナノ形態生理

永山 國昭（教授）

1) 専門領域：生物物理学、電子顕微鏡学

2) 研究課題：

a) 位相差電子顕微鏡の開発と生物学、医学への応用

b) 電子顕微鏡によるテラベースシーケンサーの開発

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 電子顕微鏡像が物質を通過するとき吸収はほとんどなく散乱が起こる。この散乱は電子波の位相変化となって空間伝播する。位相変化を顕微鏡像に変換する方法は光学顕微鏡ではゼルニケ位相差法や微分干渉法としてすでに完成されているが、電子顕微鏡ではボケを意識的に導入するデフォーカス位相差法のみが実現されてきた。この方法は低周波成分を回復できないためコントラストが弱いという欠点を持ち、特に生物への電子顕微鏡応用の障害であった。現実にはこの欠点を固定、染色という試料調整法で補ってきたが、無染色“生”試料の観察に対しではやはり無力であった。

この欠点を補うため、光学顕微鏡に対応する2つの位相差法を位相板を空間フィルターとして対物レンズ後方に挿入することで実現した。このことにより“生”の試料（急速凍結試料）が無染色で観察できるようになり、生物、生体への応用の道が拓かれ始めた。現在10指を超える研究室（解剖、分子生物、細胞生物、遺伝学等）と共同研究を行っており、日々新しいデータ、今まで見えなかったものが見えるデータが蓄積されつつある。

b) 位相差電子顕微鏡の応用の1つとして1分子のDNAを拡大イメージ化し、塩基配列を分子レベルで直読する方法を開発している。i) 定量的電顕像、ii) DNA分子アレイ作製法、iii) 4塩基の特異的マーカー法、iv) 画像解析法の4種の要素技術を開発中であり、それらをまとめ最終的に1年に1テラベース（10¹²個）の塩基配列解読のできるシステムの構築を目指している。

4) 学術論文

T. Ueno, M. Suzuki, T. Goto, T. Matsumoto, K. Nagayama and Y. Watanabe
“Size-Selective Olefin Hydrogenation by a Pd Nanocluster Provided in an Apo-Ferritin Cage.” *J. Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 2527-2530 (2004).

R. Danev and K. Nagayama “Complex Observation in Electron Microscopy. IV.

Reconstruction of Complex Object Wave from Conventional and Half Plane Phase Plate Image Pair” *J. Phys. Soc. Jpn.* **73**, 2718–2724 (2004).

K. Nagayama “Complex Observation in Electron Microscopy. V. Phase Retrieval for Strong Objects with Foucault Knife-edge Scanning” *J. Phys. Soc. Jpn.* **73**, 2725–2731 (2004).

5) 著書、総説

永山國昭 “磁気共鳴イメージング—物理出身と化学出身の二人の創案者に与えられた2003年ノーベル生理医学賞—” *日本物理学会誌* vol. **59**, No. 1, 47–48 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—転身と天啓” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **4月号**, 445–446 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—複素数の居場所” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **5月号**, 563–564 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—複素表示” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **6月号**, 713–714 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—複素波動” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **7月号**, 841–842 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—波動方程式の古典解” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **8月号**, 956–957 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—波動方程式の完全解” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **9月号**, 1108–1110 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—2重積分の応用—論争の解決と具体例” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **10月号**, 1242–1244 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—エバネッセント波が結ぶ古典解と完全解” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **11月号**, 1375–1377 (2004).

永山國昭 “複素光学への道—複素観測 I—観測の可逆性” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) **12月号**, 1493–1495 (2004).

永山國昭 “電子位相顕微鏡法による細胞内タンパク質・超分子の可視化” *生物物理* (日本生物物理学会) **44**, 281–285 (2004).

永山國昭 “無染色で”生”に迫る” *BIONICS* **12月号**, 50–56 (2004)

6) 国際会議発表リスト

K. Nagayama, R. Danev, Y. Kaneko, N. Usuda, A. Nakazawa, K. Kametani and H. Okawara, “Cellular and Supramolecular Biology Opened with Electron-Phase Microscopy” The 8th Asian-Pacific Electron Microscopy Conference, Kanazawa (Japan), June 2004.

K. Nagayama, “Phase-electron Microscopic Observation of Intracellular

Structures” The 16th International Federation of Associations Anatomists (IFAA) Symposium, Kyoto (Japan), August 2004.

7) 学会および社会的活動

永山國昭「ポストゲノムと電子位相顕微鏡観察—ゲノム、チャネル、細胞の形態と情報の解析—」、第 28 回顕微鏡学会関東支部講演会、東京、2004 年 3 月.

K. Nagayama, R. Danev, Y. Kaneko, N. Usuda, A. Nakazawa, K. Kametani, H. Okawara, “Cellular and Supramolecular Biology Opened with Electron-Phase Microscopy” The 8th Asian-Pacific Electron Microscopy Conference, Kanazawa (Japan), June 2004.

K. Nagayama, “Future of Imaging “Contrast Enhancement by Electron Optical Means” MaxPlanck Soc. & Howard Hughes Med. Inst. Workshop, Heidelberg (Germany), July 2004.

K. Nagayama, “Phase-electron Microscopic Observation of Intracellular Structures” The 16th International Federation of Associations Anatomists (IFAA) Symposium, Kyoto (Japan), August 2004.

永山國昭「電子顕微鏡用マーカーとしてのナノドット」、未踏科学技術協会第 11 回「生命をはかる」研究会、東京、2004 年 9 月.

永山國昭「テラベースシーケンサー：電顕による超高速 DNA 解読システム」、04-1 バイオ・高分子研究会、北海道、2004 年 9 月.

永山國昭「電子位相顕微鏡による細胞内超分子の可視化」、第 50 回顕微鏡学会シンポジウム、名古屋、2004 年 11 月.

8) 学会および社会的活動

国際純粋・応用生物物理学連合 理事

日本顕微鏡学会 理事

愛知県立岡崎高等学校スーパーサイエンスハイスクール授業

愛知県立一宮高等学校スーパーサイエンスハイスクール授業

群馬県立高崎高等学校スーパーサイエンスハイスクール授業

9) 他大学での非常勤講師、客員教授

藤田保健衛生大学 客員教授

12) 特許

出願者：自然科学研究機構

発明者：Radostin Danev、永山國昭

題目：位相差電子顕微鏡用位相板及びその製造方法並びに位相差電子顕微鏡

出願番号：2004-351902

出願者：Nagayama IP Holdings, LLC

発明者：永山國昭

題目：Complex Pointillistic Multicolor Printing

出願番号：60/541908（米国出願）