

2. 戦略的方法論研究領域

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：

位相差電子顕微鏡の開発と生物学，医学への応用

3) 研究活動の概略と主な成果：

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が困難であった。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”試料の観察に対して新しい手法が求められていた。

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，生物試料や有機物試料への応用の道が拓かれ始めた。現在多くの研究室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を見る電子顕微鏡像が蓄積されつつある。

具体的には，シヤペロン（GroEL）やチャネルなどの蛋白質の単粒子解析による3次元再構成，シアノバクテリアの“生”のオルガネラ構造（Kaneko et al., *J. Bacteriol.*），人工脂質の新規形態転移（Ohta et al., *Langmuir*），高分子のナノ構造生成（Tosaka et al., *polymer*）などである。

4) 学術論文

Y. Kaneko, R. Danev, K. Nagayama & H. Nakamoto, “Intact carboxysomes in a cyanobacterial cell visualized by Hilbert differential contrast transmission electron microscopy” *J.Bacterol*, 1882, 805-808 (2006).

M. Tosaka, M. Tsuji, T. Ogawa, H. Kitano, K. Nakano, S. Kohjiya, R. Danev & K. Nagayama, “Self-assembly of nano-sized arrays on highly oriented thin films of poly” (tetrafluoroethylene) *Polymer*, 47, 951-955 (2006).

S. Sugitani & K. Nagayama, “Complex Observation in Electron Microscopy. VI. Comparison of information transfer reliability between Zernike complex observation and Transport of intensity equation method” *J.Phys. Soc. Jpn.*, 084401-1-084401-7 (2006).

A. Ohta, R. Danev, K. Nagayama, T. Mita, T. Asakawa & S. Miyagishi, “Transition from nanotubes to micelles with increasing concentration in dilute aqueous solution of potassium *N*-acyl phenylalaninate” *Langmuir*, AGS Publications Web Release 08/24/2006; (Research Article) (2006).

Y. Fukuda, Y. Kawano, Y. Tanikawa, M. Oba, M. Koyama, H. Takagi, M. Matsumoto, K. Nagayama & M. Setou, “*In Vivo* imaging of the dendritic arbors of layer V pyramidal cells in the cerebral cortex using a laser scanning microscope with a stick-type objective lens” *Neurosci Lett*, 400, 53-57 (2006).

M. Setou, R. Danev, K. Atsuzawa, I. Yao, Y. Fukuda, N. Usuda & K. Nagayama, “Mammalian cell nano structures visualized by cryo Hilbert differential contrast transmission electron microscopy” *Med Mol Morph*, 39, 176-180 (2006).

5) 著書, 総説

永山國昭 “自己組織化と自己集積化” 表面科学 (日本表面科学会) 27, 1 (2006).

永山國昭 “複素光学への道－究極の位相差法 V-AB 効果利用位相版” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) 1月号, 94-96 (2006).

永山國昭 “複素光学への道－3次元結像法 I－2次元理論の拡張” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) 2月号, 201-204 (2006).

永山國昭 “複素光学への道－3次元結像法 II－無収差位相差法への応用” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) 3月号, pp309-312 (2006).

永山國昭 “複素光学への道－3次元結像法 III－実時間無収差位相差電子顕微鏡” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) 4月号, pp426-429 (2006).

永山國昭 “複素光学への道－閑話休題－位相をめぐる” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) 5月号, 529-531 (2006).

永山國昭 “複素光学への道－閑話休題－複素数の感性” *O plus E* (新技術コミュニケーションズ) 6月号, 629-633 (2006).

永山國昭 “生命科学の終焉と新しい科学－50年後の世界” 蛋白質核酸酵素 (共立出版株式会社), 51, 1712-1714 (2006).

R. Danev & K. Nagayama, “Applicability of thin film phase plates in biological electron microscopy” *BIOPHYSICS*, 2, 35-43 (2006).

6) 国際会議発表リスト

K. Nagayama, “*In vivo* subcellular Structures Revealed with Phase-Plate-Equipped Electron Microscopes”, 16th International Microscopy Congress, Sapporo (Japan), September, 2006.

H. Yasuta, H. Okawara & K. Nagayama, “Aharonov-Bohm Phase Plate in Transmission Electron Microscopy”, 16th International Microscopy Congress, Sapporo (Japan), September, 2006.

S. Motoki, F. Hosokawa, Y. Arai, R. Danev & K. Nagayama, “A Zernike Phase Plate System for TEM”, 16th International Microscopy Congress, Sapporo (Japan), September, 2006.

R. Danev & K. Nagayama, “Single Particle Analysis of Image Data Acquired by Zernike Phase Contrast Transmission Electron Microscopy”, 16th International Microscopy Congress, Sapporo (Japan), September, 2006.

N. Usuda, M. Fukasawa, K. Atsuzawa & K. Nagayama, “The Attempt Observe Ice- Embedded Cells in a State of Suspended Animation which were Frozen under the Condition in witch They can Revive after Thawing, Employing Phase Contrast Electron Microscope”, 16th International Microscopy Congress, Sapporo (Japan), September, 2006.

Y. Kaneko, K. Nitta, R. Daneve, H. Nakamoto & K. Nagayama, “Visualization of In vivo Ultrastructure of Ice Embedded Cyanobacteria by Hilbert Differential Contrast Transmission Electron Microscopy”, 16th International Microscopy Congress, Sapporo (Japan), September, 2006.

K. Nagayama, “*In vivo* Molecular Imaging with Phase-Contrast Cryo-TEM (How to directly visualize functions in the cell with TEM?)”, EABS & BSJ 2006, Okinawa (Japan), November, 2006.

K. Nagayama, “Electron multi-color imaging based on phase contrast microscopy and energy loss spectroscopy co-localizes DNA in growing cells”, Indian Biophysical Society, Delhi (India), February, 2007.

7) 招待講演

K. Nagayama, “Enhancement of TEM Contrast with Phase Plates for Soft Materials” Spring Meeting of Korean Society of Electron Microscopy, Seoul (Korea), May, 2006.

永山國昭「電子顕微鏡による蛋白質構造解析」, 第28回構造生物応用研究会, 東京, 2006年6月.

永山國昭「生物における情報と構造」, 「自然科学における階層と全体」第3回シンポジウム, 箱根, 2006年7月.

永山國昭「複素観測と位相差電子顕微鏡」, 第31回原子衝突研究協会研究会, 岡崎, 2006年8月

永山國昭「位相差電子顕微鏡法の開発と生物学への応用研究」, 日本顕微鏡学会第51回瀬藤賞受賞講演会, 札幌, 2006年9月.

K. Nagayama, “*In vivo* Molecular Imaging with Phase-Contrast Cryo-TEM (How to directly visualize functions in the cell with TEM?)”, EABS & BSJ 2006, Okinawa (Japan), November, 2006.

K. Nagayama, “Electron multi-color imaging based on phase contrast microscopy and energy loss spectroscopy co-localizes DNA in growing cells”, Indian Biophysical Society, Delhi (India), February, 2007.

8) 学会および社会的活動

日本生物物理学会

国際純粋・応用生物物理学連合 (副会長)

日本顕微鏡学会 (理事)

日本物理学会

日本蛋白質科学会

科学技術振興機構科学技術理解増進事業統括

New Education EXPO 2006 in Tokyo講演

岡崎商工会議所情報文化部講演会

EABS & BSJ 2006 沖縄市民講演会

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

10) 受賞, 表彰

文部科学大臣表彰科学技術賞理解増進部門

第51回日本顕微鏡学会学会賞（瀬藤賞）顕微鏡基礎部門「位相差電子顕微鏡法の開発と生物学への応用研究」

11) 外部獲得資金

CREST, 「ns-nm 分解能電子・光子ハイブリッド顕微鏡の開発」, 永山國昭（代表）(2006年－2009年).

企業共同研究

12) 特許

永山國昭, 電子顕微鏡用位相板及びその製造方法 (AB 位相板), PCT/JP2006/31910