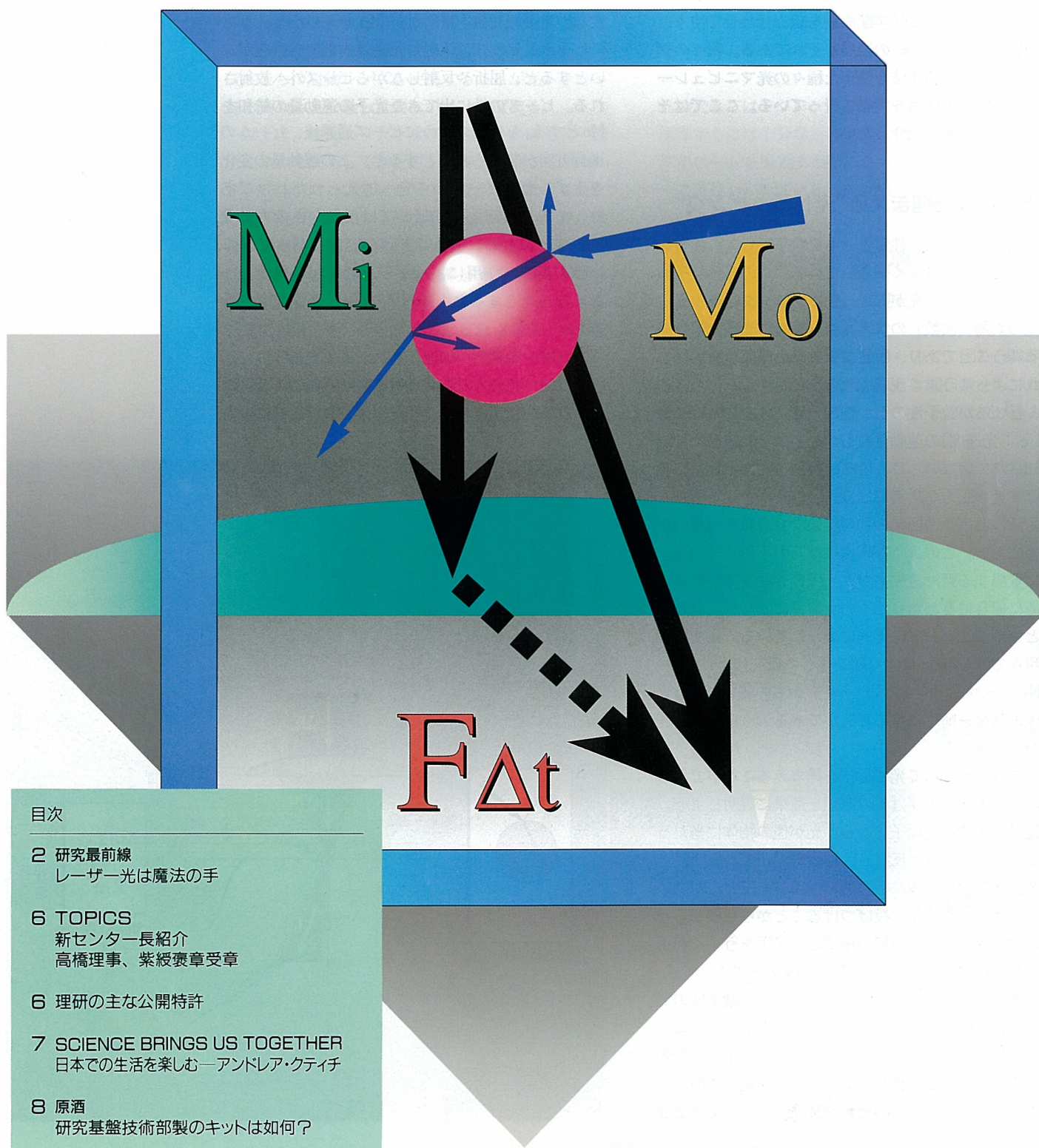


No.150 DECEMBER 1993

理化学研究所



# レーザー光は魔法の手

一個の細胞をあるいは一個のタンパク分子を自由に捉まえ操作し、その個性を逐一明らかにしたいという生物研究者の望みが現実のものとなってきた。レーザービームと光学顕微鏡を組み合わせる“光トラッピング法”の発展がそれである。我々のグループではこの手法を使った種々の光マニピュレーターの開発と応用を実際に行っている。ここではその成果の一端を紹介したい。

## 光で物体を捕まえる“光トラッピング”

光が波としての性質とともに粒子としての性質を併せもつことはよく知られている。この光の粒子性のもつ意味は、光が  $h\nu$  [ $h$ : プランク定数、 $\nu$ : 光の波動周波数] のエネルギーをもつ光子として振る舞うことであり、物質による光の吸収や放出はこれによってうまく説明される。

ところが粒子性のもつ他の一面、すなわち  $h\nu/c$  [ $c$ : 光速] の運動量をもつことはそれほどよく認知されていない。これはその作用、つまり物質に及ぼす光の圧力が現実にはあまりにも小さいため日常生活はおろか、通常の物理実験でも意識されないためである。このような事情は漱石の小説「三四郎」に登場する野々宮先生が「光圧の存在を確かめるために何日にもわたり地下の実験室にこもっていた」というエピソードに端的に表されている。しかし、現在では Ashkin により端を発した研究により He-Ne レーザーや半導体レーザーからの弱い光でも光圧の効果を簡単に見ることができるようになってきた。

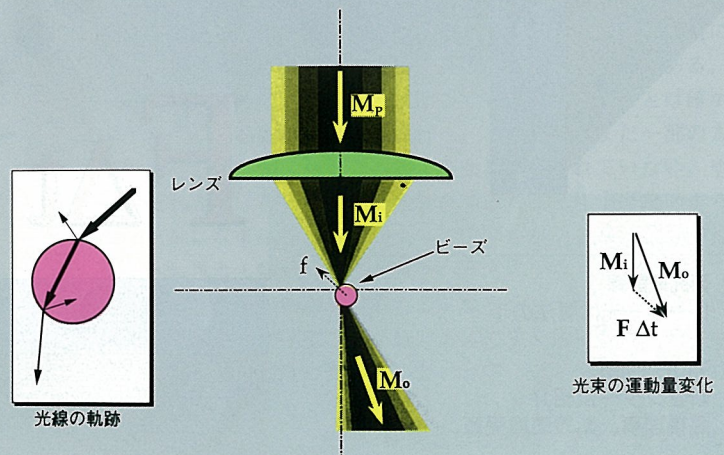
では、どうして光で物体を捕まえることができるのだろうか、まずはその原理を簡単に説明しよう。運動量を持った粒子だから、光が他の物体に当たって跳ね返ったり（反射）、進行方向が変わる（屈折）と、必然的に物体に機械的な作用（光圧力）が加わる。ボールを物体に投げつけることから類推すると理解しやすい。顕微鏡の中でこの光圧をうまく利用したのが“光トラッピング”である。

図1には顕微鏡の対物レンズで絞られ微小球のビーズに入射してくるレーザービームを示している。対物レンズに入るまでの並行にすすむ光束中の全光子のもつ運動量の総和を  $M_p$ 、レンズを通過して曲げられた集束するビームのそれを  $M_i$  とする。レンズを通

過しても光子の数は変わらないが、運動量はベクトルという方向性をもつ量であるためレンズでの屈折によって横方向に進行する成分は互いにキャンセルされ、その絶対値  $|M_i|$  は  $|M_p|$  より小さくなってしまふ。ビーズに入射した光は内部での吸収がないとすると、屈折や反射しながらビーズ外へ放射される。ビーズの外に出てきた光子の運動量の総和を  $M_o$  とする。もし図のようにビーズ通過後、ビームの進行方向が曲げられたとすると、この運動量の変化を生ずる力がビーズから光へ加えられたわけであり、その反作用としてビーズは反対向きの力を受けることになる。この時方向が変わるだけでなく、一種のレンズ作用によりビームの広がり角度も小さくなったとすると  $|M_o|$  が  $|M_i|$  より大きくなる。

これは、光束が“加速”されたことを意味し、ビーズは逆に光の入射方向に引き寄せられることになる。最終的にビーズは、光圧力、重力ならびに浮力

図1. 光トラッピングの原理



が釣り合う位置に移動しトラップされる。トラップ状態でレーザービームをゆっくり動かすとビーズを移動し操作できる。粒子を光軸上の安定点へトラップする力は、大きな角度成分をもって入射する光線によって発生する勾配力であり、このため大きな開口比をもつ対物レンズを使用することが光トラップ力を高める上で最も重要なポイントである。

以上は、波長より大きな径をもついわゆるミー粒子について説明してきたが、波長より小さな径のレイリー粒子についても光トラッピングはできる。この場合光の散乱による運動量変化で力が生じる点は同じであり、光の散乱強度とその方向分布の計算法にミー粒子の場合のような光線追跡法が適用できない点が異なってくる。

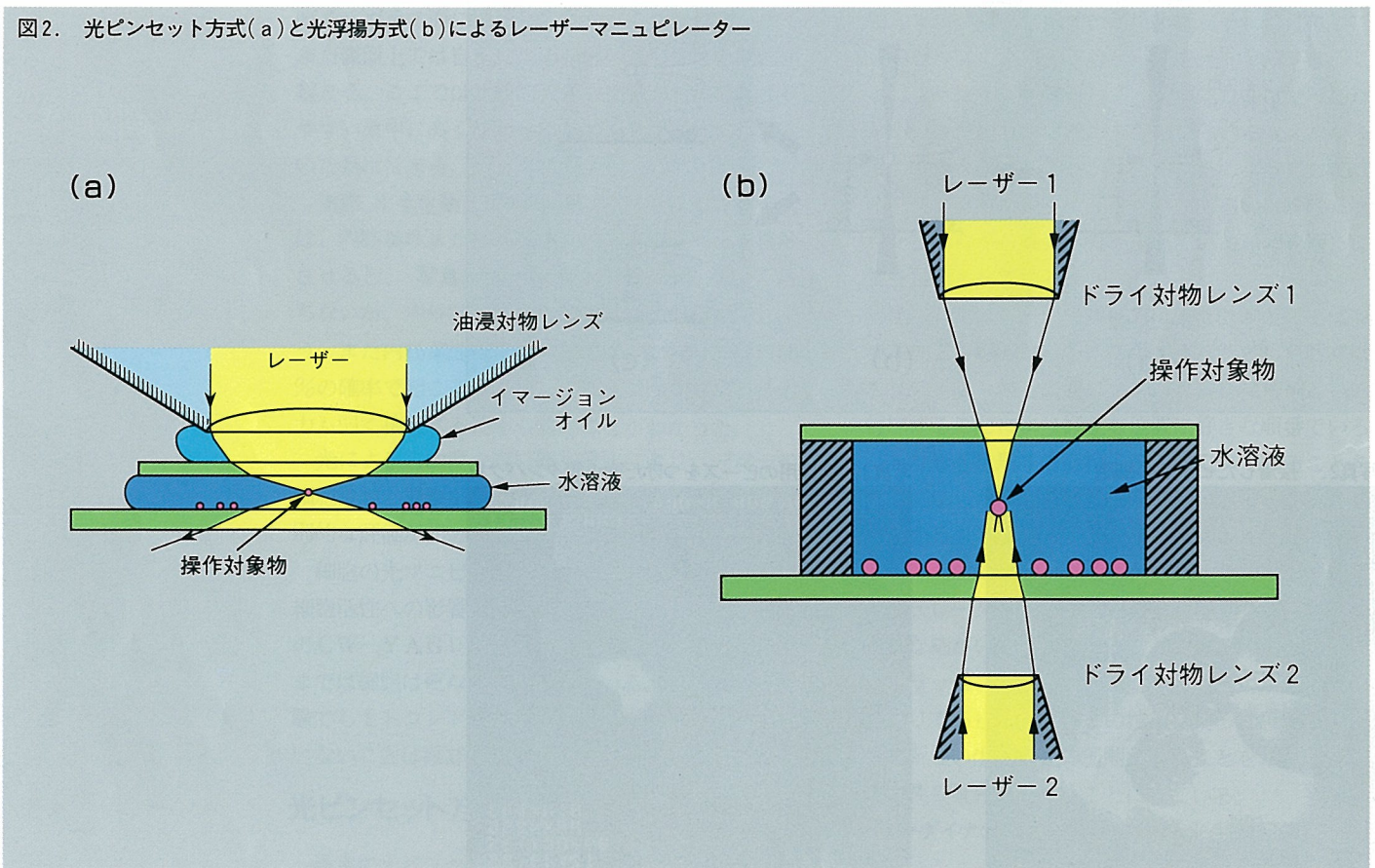
さて実際に光の発生する力はどれぐらいであろうか。それを見積もってみよう。パワーPの平行ビーム光がもつ時間当たりの運動量の和は $P/c$ であり、発生できる力をFとすると、 $F=QP/c$ となる。

Qは、無次元の係数であり、すべて光が反射し、逆進するとすると $Q=2$ となる。理論的な見積りから通常の対物レンズを使ってうまく集光したとして、Qは0.3程度とされている。したがって、100mWレーザービームを用いると100pN (p: ピコ=10<sup>-12</sup>, N: ニュートン) 程度の力を発生すると見積られる。この大きさはミクロンオーダーの微粒子を溶液中で操作するには十分なものといえる。また、対物レンズがビームを集光する際にかかる光圧もこのオーダーであり、レンズにとっては無視される大きさであることもわかる。

### "光マニピュレーター"の開発

光トラッピング力を使って現実のマニピュレーター装置を作るには、大きくわけて二つの方式がある。一つは光ピンセットと呼ばれるもので、図2-aに示したように原理通りに一個の大きな開口数をもつ対物レンズで、レーザービームをできるだけ絞り込み、

図2. 光ピンセット方式(a)と光浮揚方式(b)によるレーザーマニピュレーター



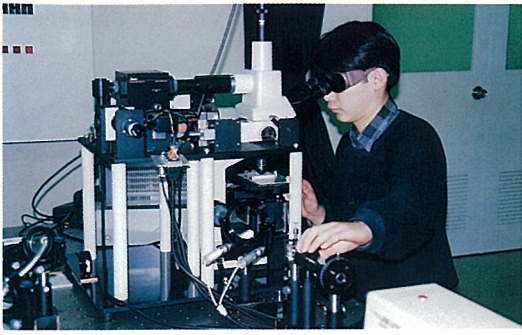


写真1. 細胞用光マニピュレーター

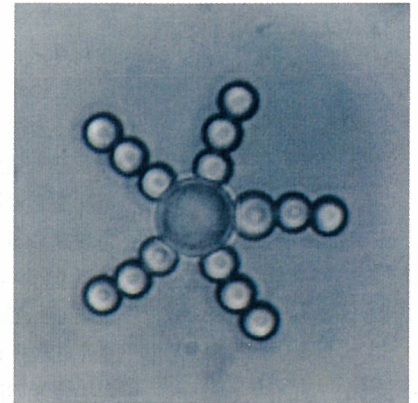
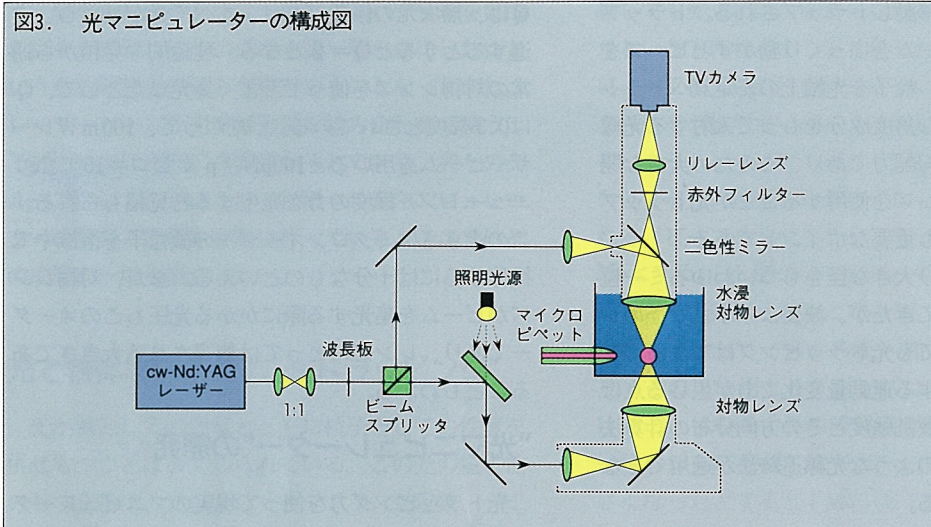


写真4. ビーズでつくったミニヒトデ？

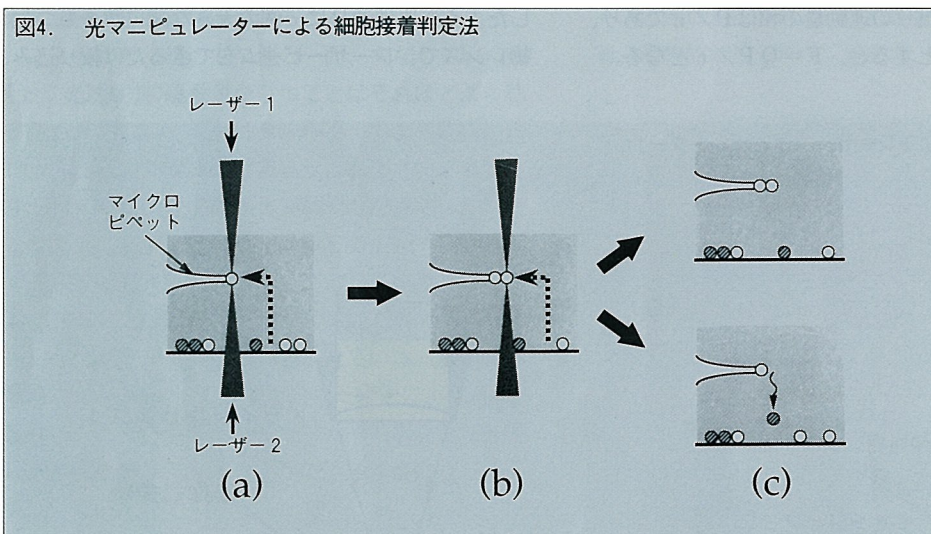


写真2. 接着したヒドラの細胞

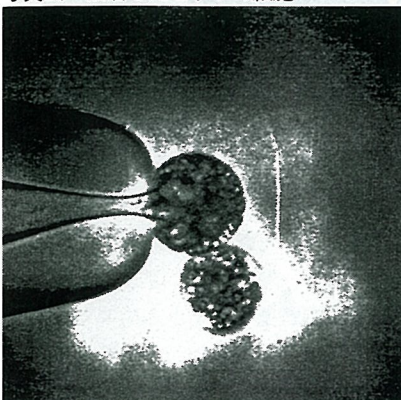
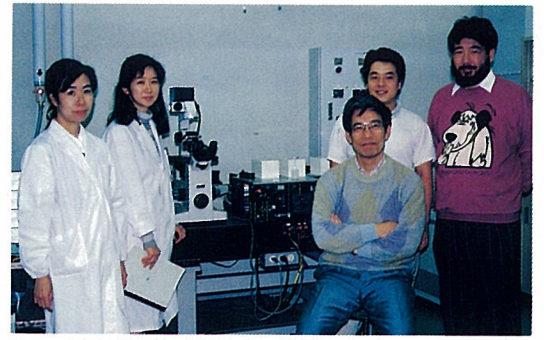


写真3. 操作用のビーズをつけた微小管タンパク質





研究スタッフ(左から十川、前田、田代、倉知、内田)

粒子を捕捉する方式。他は図2—bの上下2本のビームで挟み込んで粒子を捕捉する方式である。下からのビームは主に粒子を押し上げ、上からのビームはこれを押さえつけたり、横方向に動かないようにしてトラップする。対象とする物体が比較的大きく、大きな開口数のレンズが適さない場合には後者が有効となる。我々は、光浮揚型の光マニピュレーターを最初に開発したが、現在では目的に応じて両者を使い分けている。

写真1に今回我々の開発した細胞用マニピュレーターを、図3にその構成図を示す。これは、任意に二つの細胞を接触させ、その接着力を測定する目的で開発した。細胞接着の観察は、図4のように一個の細胞を捕捉しサンプルセル中に固定したマイクロピペットの先端に移動し吸引させた後、光トラッピングした第2の細胞をこれに一定の時間接触させて、細胞間の接着が起こるかどうかを判定する。また接着した細胞を引き離すのに必要なレーザーパワーから接着力を測定する。一般に細胞は粘着性が高く、ガラス面に固着して動かなくなることが多く、また表面上では自重による細胞の変形などの問題が起こる。ここでは比較的大きな細胞を対流の起こりやすい液中に高く浮かせるため、光浮揚式に行き着いたわけである。

実際、水生生物ヒドラの単離細胞を例とした研究では、内胚葉性または外胚葉性の上皮細胞同士を接触させると、写真2のように第2の細胞は接着して落ちないが、内外胚葉性細胞間の接触では落ちてしまう。また内胚葉性細胞間の接着は、速やかにほぼ100%の確率で起こるのに対して外胚葉性間では、接着力も弱く接着する確率も低いことがわかった。

光による自由度の高い細胞操作により、一対一の細胞接触と観察が可能となり、接着性の定量的・個別的な評価が初めてできるようになったといえる。

細胞の光マニピュレーションでは、レーザー光の細胞活性への影響が大きな問題となる。波長1.06 $\mu\text{m}$ のCW—YAGレーザー光の場合、100mW程度強度までは細胞は死なないとされている。実際我々の実験でもミトコンドリアの活性には大きな影響は出ていないことは確認できた。

## 光ピンセット方式の“光マニピュレーター”

通常の光ピンセットでは1~10 $\mu\text{m}$ 粒子が必要な浮

力が小さいこと、また自体の観察も易しいことからつかまえやすい。我々がつぎに対象とした生体高分子は、細胞に比べて当然小さく、球状タンパクで一般に2~10nm、タンパクとRNAの複合分子であるリボソームで30nm程度である。粒子では25nm径のものまで光トラップできるが、生体高分子を光で直接トラップすることはまだ実現されていない。このためビーズに分子を吸着させて間接トラップで操作することになる。

我々はミクロン以下の大きさの生体器官やタンパク質などを捉むために光ピンセット方式のマニピュレーターも製作している。次にこれを紹介しよう。微小管と呼ばれるタンパク質複合体を捉まえ、その一本一本の性質を明らかにするのが目的である。微小管はチューブリンと呼ばれる分子が管状につながってできた繊維状のタンパク質で、太さは25nmであり、長さは数十ミクロンにも及ぶものもある。径が細いため通常の顕微鏡では観察できず、ビデオ増感微分干渉顕微鏡が必要となる。この顕微鏡にレーザーを導入する。写真3に示すのが微小管とそれに付着しているビーズであり、このビーズを光トラップすることにより微小管を操作して、切ったり曲げたりしながら、また周りの溶液の条件もいろいろ変えながら、その性質を調べることができる。このようにしてこのタンパク質が長く成長したり、あるいは瞬時に壊れたりしながら細胞活動を支えている秘密を探ることを目標としている。

光マニピュレーター操作ではまた計測だけではなく、加工も可能となる。このような例として我々は、ポリスチレン粒子表面にタンパク質を接着剤として付加することにより好きな位置に好きな順番でいろいろな形を造形する微粒子細工加工ができることを初めて示した。その一例として写真4に示したのはビーズをヒトデ状に集めて接着したものである。

光マニピュレーターの特長は、従来の機械的なマニピュレーターと比べて非接触無侵襲であり、かつ微小な細かい操作ができることである。このような光トラッピング技術の生物研究への利用が始まったばかりであり、我々はこの技術を使って思いもかけない新しい生物研究の展開があることを期待しながら今後も研究を進めることにしている。

フォトダイナミクス研究センター 光生物研究チーム  
チームリーダー 田代 英夫

## 新センター長紹介

——バイオ・ミメティックコントロール研究センター長 伊藤 正美

私の研究は、一貫して制御理論・制御概念に関するもので、制御工学に一つの夢を見つけております。制御工学は、高度工業社会を作り上げるのに大きく貢献してきました。例えば、現在の産業用ロボットは精密な制御なくして動きませんし、工場内のいたるところでシーケンス制御・フィードバック制御が使われています。しかし、これまでの制御は、限定された作業環境の中で予め決められた動作を行うように設定されたものがほとんどで、生物のように全く予期せぬ状況に対応できるような機能は持ち合わせておりません。人は巧みに自転車に乗り、巧みに鉄棒などの器械体操をこなします。また、スキーの大回転、野球の打撃・守備などをみるとまさに驚嘆に値します。その制御の特徴は、自律性・柔軟性・多様性・環境適応性にあります。私は、このような運動制御機能を機械の上に実現させるための理論を構築することを夢見ております。これまでの制御理論でこのような制御を実現することは出来ませんが、最近、その夢に少しでも近づくための有望な新しいシステム概念として自律分散システムが注目されています。自律分散システムは、システムを構成する各要素が自律的に行動しながら要素間の協調を



図り、全体として秩序を生成するシステムです。生物は、多数の構成要素の協調によって様々な秩序を生成し様々な環境に適応出来るので、自律分散システムの一つと考えられます。ここ数年、私はそのシステム理論の構築に興味を持って研究を進めてきましたが、そんな折、名古屋にバイオ・ミメティックコントロール研究センターが発足することになり、こんな嬉しいことはありません。この研究センターは、生理学者と制御工学者との協同研究によって脳の制御機能の解明とその工学的実現を図ろうという世界で初めての研究所です。画期的な成果が挙がることを今から大変楽しみにしています。

## 高橋理事、紫綬褒章受章



東大農学部教授、理研の主任研究員を兼務された高橋理事が「多年天然物有機化学の研究に努めて、優れた業績を挙げ、学術の進歩に寄与し、事績まことに著名である」ことにより、紫綬褒章を受章されました。理事の研究領域はきわめて広範囲にわたり、植物ホルモン、微生物の生産する殺虫性物質をはじめとする生理活性物質、昆虫フェロモン、酵母の性フェロモン、光合成阻害物質、植物生長調節剤等に関する研究において多くの業績を挙げられました。また、日本人のみならず外国人研究者を含む多くの人材を育成されたことも高く評価されました。

## 理研の主な公開特許

### ■H05-193953

#### 複合酸化物微粒子の製造方法

レーザー科学研究グループ 大山 俊之  
分離工学研究室 武内 一夫

化学的純度が高く、球状であり、その粒径が小さくて均一なクロム・バナジウム複合酸化物微粒子等の複合酸化物微粒子を、気相反応法により、効率良く製造することができる、複合酸化物微粒子の製造方法。

### ■H05-213703

#### 植物病害防除剤

微生物制御研究室 本間 保男

かんきつ黒点病、軸腐病などの病原性をもつ $\alpha$ 胞子を抑制し病原性のない $\beta$ 胞子を誘導する活性を有する化合物を有効成分とする植物病害防除剤。

### ■H05-240787

#### 表面プラズモン顕微鏡

光工学研究室 岡本 隆之  
山口 一郎

反射光強度の測定のみで試料の屈折率もしくは膜厚の絶対値を一意的に決定できる、ダイナミックレンジの広い表面プラズモン顕微鏡。

# 日本での生活を楽しむ

アンドレア・クティチ(生体高分子物理研究室)

3年前にハンガリーから来日。日本の生活を楽しんでいる日本語がとても上手なハンガリー美人。

ある夕方のこと、私は、電車でつい眠り込んでしまいました。来日直後、多くの人が電車内で眠っているのを見て驚いたものですが、今では完全に慣れてしまいました。

私は3年前に来日し、生体高分子物理研究室で並列画像処理に取組んでいます。簡単に説明すると、色々な波長をカバーするCCDカメラにより人体の一部を撮り、並列処理システムを使って、血管の認識や皮膚の損傷の発見を行うものです。この仕事は私にとって大変やりがいのあるもので、研究室の環境も良く、最初から気に入っています。

初めての東京は、私にとって驚くものばかりでした。ハンガリー出身の私は巨大な首都に圧倒され、また夥しい人の数(ハンガリーの首都ブダペストでさえ200万人しかいません)、地下鉄網、新宿や池袋の迷路のような地下道、さらに、食堂のメニュー、新聞その他の言葉が読めない事に衝撃を受けました。数週間後には、表示に頼らずどこでも行けるようになり、道でもお店でも、人々から親身な世話を受けました。

来日して間もない頃、日本語は一言も話せず、英語だけで会話をしていました。しかし、英語ではうまく文化や伝統が理解できなかったため、日本語を学ぶ決心をしました。間違えながらも少し話せるようになると、人々は私にもっと親切になり、英語だけの時には会話してくれなかった人達でさえ人あたりが良くなりました。もちろん苦い経験もあります。例えば、駅で人に日本語で物を尋ねた時、その人達は驚いたのか、私の質問を理解してくれず、私は自分がなぜこんな簡単なことを言えないのかと焦り、別の人に尋ねました。直ぐに理解してくれましたが、外国人は英語を話すのが当たり前とでも言うように英語で答えが返ってきたのです。研究室では、最初からコミュニケーションに支障はありませんでしたが、日本語を話すことで、以前よりも仲間意識が強くなりました。

昨年、日本語の勉強を始めて間もないころ、私は研究所内の研究基盤技術部にお世話になりました。当初は外国人と共に働くことに慣れていない人々に歓迎されるかどうか心配で

したが、その部門の人達は本当に親切に世話を下さいました。カメラ部品の据付で、松本さんや白石さんとうまく作業できたばかりでなく、多くの人と会話を楽しむことができました。今では皆、所内で会う度に親身な言葉をかけて下さるようになっています。

日常生活では気に入らないこともあります。例えば混んだ電車や、車であちこちに行くのが大変難しいこと。でも、こんな不愉快なことも、ここでの生活で得る素晴らしい印象を際立たせる微妙な色合いに過ぎません。外国人の多くは、日本人が自分の本当の意見を率直に言わない、本当は何を考えているのか理解しづらい、と文句をつけます。私はこの種の苛立ちを全く感じたことはありません。私は日本人が自分に自信のあることをあえて強調せず、言葉で他者を傷つけないよう心掛けていることを評価しています。3年たって、周囲の人と同様な生活をし同様の問題を経験してきて、私はただ慣れただけでなく本当に自分の暮らしを楽しんでいるのだと実感しています。

## Enjoying my life in Japan

by Andrea Kutics, Biopolymer Physics Lab.

The other day as I was sitting on the evening train, and in all of a sudden fell asleep. Waken up I remembered, when I arrived in Japan, how much I was surprised on the many sleeping people on the subways and I am totally accustomed by now.

I came to Japan three years ago, and I am working in the Biopolymer Physics Laboratory and dealing with parallel image processing. It shortly means, that we took pictures of the parts of the human body by CCD cameras covering different wavelength bands and try to recognize blood vessels and skin damages on these images by using a parallel computation system consists of a number of transporters. It is a very challenging work for me and thanks to the very nice atmosphere in our lab, I love it from the beginning.

At the first time Tokyo was something very new to me. I came from Hungary, a little country in Middle Europe. It was not only the metropolis what was unusual, but I was overwhelmed with the number of people (Budapest the largest city in Hungary, has only 2 million inhabitants), subways, the labyrinth of the underground passes in Shinjuku and Ikebukuro, and the fact, that I cannot read any of the signs on the menus, newspapers and on the goods in the shops. After a few weeks I found out that I can quite easily go anywhere without reading the signs, and I also found the people very kind and cooperative on the streets, in the shops, and practically anywhere.

When I came, I couldn't speak a single word in Japanese, so I communicated only in English. However, I could discuss anything with my friends in English. There were people who seemed unwilling to talk, and there were things, cultural and traditional, that seemed difficult to



understand through English. As I could speak a little (with many mistaken phrases), people were more kind, even those who seemed not so friendly since they were shy speaking in English. Of course, I have some negative experience as well. For example, asking some information from people at the station in Japanese, they were so surprised, that they didn't understand my question. Becoming desperate why I cannot say such a simple thing and asking another person, he understood and answered in English as foreigners are supposed to speak only English.

Last year, just a little after I started to study Japanese, I had to work in the Department of Research Fundamentals Technology of the Institute. I was frightened at the first time, whether the people not accustomed to work with foreigners would be willing to work with me or not. On the contrary of my worries, the people in the department were extremely kind and helpful. I could not only work well with Matsumoto san and Shiraishi san to set up the camera assembly but I could have very interesting conversations with many other people as well. Since then they always have some nice words to me when we meet in the institute.

There are things in the daily life I don't like. For example, the crowded trains, and that it is quite difficult to go anywhere by car. However, I think these annoying things are nuances only, compared to the many good impressions someone can get living here. A lot of foreigner complain about that the Japanese people don't express their real opinion directly and that it is difficult to understand what they really think. I don't feel this annoying at all. I appreciate very much that they don't want to emphasize their self-confidence and that it is more important for them not to hurt anybody with their words. After three years, living the similar life as the others around us, having similar problems here, I feel, I am not only getting accustomed but enjoy my life as well.



ブダペスト市街の風景



# 研究基盤技術部製のキットは如何？

理研が現在の地に越してきてから四半世紀が過ぎた。この間、周辺の市街化は絶え間なく続いて来たが、特に最近の変化は目ざましい。地下鉄有楽町線が和光市から東上線に乗り入れたことと、外環状自動車道が和光市を貫通したことに伴う旧市街の再開発と新市街の出現に依っている。地下鉄乗り入れの時の駅の工事は面白かった。この頃の工事現場は周囲を高いフェンスやキャンパスで囲っていて中が見えないが、駅の工事の時はプラットフォームを造っているのが隣のホームから丸見えだった。ホームに対してレールの位置をどうやって決めたか。角材の先に糸で重りを下げた原始的の小道具でやっていた。ホームのタイルはどういう風に敷いたか。セメントの上に乘せたタイルを職人さんが木槌らしい物で叩いて、水平を出しながら同時に他のタイルと高さを合わせていく。ついでに言うとホームの面は実は水平ではない。水捌けのためだろうが中央が高く線路側が低くなっている。だからタイルもその傾斜に合わせて敷かれていた。こういった事を急がない時は電車をやり過ごしながらか見ていた。

思い起こしてみると私は子供の時から人の仕事を見るのが好きだった。大体私の子供の頃は大人達が町中の人目に付く処で色々な仕事をしていた。煎餅屋さんは煎餅を裏返しては醤油をつけて焼いていたし、いかけ屋さんはふいごを吹きながらハンダ付けをしていたし、桶屋さんは板に丸みを付け、たがに嵌め込んでいた。魚屋さん肉屋さんも魚を捌くとか肉を切るとか、みんな店先でやっていた。今は物を作ったり加工したりはどこかの工場のなとこで行われて、出来上がった物がバックされて店に並んでいたり配達されて来る。

この頃は理系の若者のメーカー離れが心配されている。物を作る経験どころか見る機会も少なく、しかも遊びはコンピュー



空から見た理研とその周辺

ターゲームとあつては若い人達がキーボードになびくのは自然の勢いであろう。だが卒論で理研にくる学生さん達をみていると確かにキーボード好きは多いようだが、物づくりや物いじりをやらされればちゃんとやるようになるし、興味を持ち始める人も出てくるようだ。だから若いうちに“物”についての経験をもっと積んでもらうよう社会が工夫することが必要だろう。

と、書いたけれど実は我々の研究基盤技術部でも研究機器作りにもっとコンピューターを使うこととなり今年度春からラピッド・プロトタイプングシステム開発チームを発足させた。製造業で使うシステムは大量生産に対応できるものが主であろうが、理研で開発するものは一品生産に対応できるもの、つまり多様な加工に応じられるシステムでなければならない。研究者から出される注文品は基本的に一品生産品である。と言っても実際には同じ物を5個とか10個注文されることもある。こういった場合単純な部品類なら良いが複雑な製品だと組立調整に大幅に時間を取られてしまう。

で、私はこの事に関して部内でちょっとした提案をしてみた。今後ラピッドのシステムが稼働するようになれば部品加工には余り人手は取られなくなるから、購入部品や外注した部品と合わせ、ネジなどの小物まで完全に揃えてキットとして研究室に渡し、若い人達の手で組み立てて貰ったら、というのである。勿論1個は部の側できちんと試作して完全に作れることは確かめておくし、必要な指導も当然行う。この提案はまだ一部のみに話ただけだが、今までのところ余り歓迎されていない。やはり技術者達は自分の責任で最後まできちんと仕上げたいようだ。それになまじ任せるとかえって手間がかかる事に成りかねないとも思うらしい。けれど人手が非常に少なくなった現状ではいずれはこういう形を取るようになるだろう。それにこういう消極的な意味合いだけでなく、若い人達の手を借りればその柔軟な頭脳がもっとこうしたら良いというアイデアを返してくれる可能性だってある。名案と思うがどうであろう。

研究基盤技術部/部長 坂入 英雄



筆者近影



ラピッド・プロトタイプングシステム用のターニングセンター(NC加工機)

## 編集後記

理研ニュースの150号をお届けします。114号以降毎月発行、そしてこのたび150号を発行する運びとなりました。ひとえに皆様のご支援、ご協力によるものと感謝しております。これを機に、更に内容を充実していくよう努力を続けたいと思いますので、末永くご愛読下さるようお願いいたします。皆様のご意見、ご感想をお待ちしています。

理研ニュース No.150 December 1993 発行日：平成5年12月15日

編集発行：理化学研究所開発調査室

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号 電話(048)462-1111(代表)

制作協力：株式会社エフピーアイ・コミュニケーションズ