

蛍光ナノダイヤモンドを用いた量子温度計 により動物個体の発熱を捉えることに成功

<本研究のポイント>

- ◇ 量子センサー^{*1}を用いて動物個体（線虫 *C. elegans*^{*2}）の発熱計測に世界で初めて成功
- ◇ 化学修飾した^{*3}蛍光ナノダイヤモンドによる局所温度の量子計測システムを構築
- ◇ 量子センサー技術を用いた代謝機能評価など、生理学分野の研究に応用できる可能性を開拓

◆ 研究についてこちらより動画をご覧ください → <https://youtu.be/1SpWuftAgKU>



<概要>

大阪市立大学 大学院理学研究科の藤原 正澄（ふじわら まさずみ）講師、手木 芳男教授（てき よしお）教授、生活科学研究科の中台（鹿毛） 枝里子（なかだい（かげ） えりこ）教授、孫 思墨（そん しぼく）大学院生（研究当時、現、宮崎大学医学部博士研究員）、慶應義塾大学 大学院理工学研究科（量子コンピューティングセンター研究員 および チャップマン大学量子科学研究所准メンバー兼任）の鹿野 豊（しかの ゆたか）特任准教授、京都大学 大学院人間・環境学研究科の小松 直樹（こまつ なおき）教授、フンボルト大学ベルリンのオリバー ベンソン教授、アレクサンダー ドームス大学院生らの国際共同研究グループは、化学修飾した蛍光ナノダイヤモンドによる量子温度計測技術を開発し、成熟した動物（線虫 *C. elegans*）個体の発熱を世界で初めて直接的に捉えることに成功しました。量子物理学・ナノ化学・生理学の垣根を超えた異分野融合によって成しえることのできた画期的な研究成果です。

本研究成果は、2020 年 9 月 12 日（土）3 時（日本時間）、「Science Advances」に掲載されました。

^{*1} 量子センサー…量子力学の原理に基づいてさまざまな物理量を超高感度に計測することができる。物質、生体の超微弱量（磁気、電場、温度、光等）のセンシングが可能。

^{*2} 線虫 *C. elegans*…モデル生物として様々な研究分野で広く使われている多細胞生物。

線虫は成虫で体長 1 mm ほど、体細胞は約 1000 個であるが、神経系、筋、消化管、表皮、生殖器など基本的な組織、器官をそなえ、ヒト遺伝子の約 60～70% を共通して持つ。

^{*3} 化学修飾…粒子の表面を化学的な技術を使って操作し、生体内の狙った場所に届けることが可能。ドラッグデリバリー技術に深く関連。

これまで蛍光ナノダイヤモンドを使って量子情報技術の向上を目指す研究を行ってきました。母校の大阪市立大学に異動してきたことを契機に、この量子センサーを初めて生体計測に応用してみました。生理学の研究者との本格的な議論を通じて、モデル動物として有名な線虫の温度計測を成功させ、量子生体計測分野の可能性を実感しています。



藤原 正澄講師

私が研究対象としてきた「線虫」は緑色蛍光タンパク質など新規計測技術の生体応用の試金石となり、生物学分野に大きなインパクトを残してきました。今回、学内重点研究への採択を機に、量子センサーの生体応用について議論を始めました。まさかダイヤモンドの体温計で虫の熱を測ることになるとは思いませんでした、今は次の作戦や人材育成に考えを巡らせています。



中台（鹿毛） 枝里子教授

【発表雑誌】 Science Advances

【論文名】 Real-time nanodiamond thermometry probing *in-vivo* thermogenic responses

【著者】 Masazumi Fujiwara^{†,*}, Simo Sun[†], Alexander Dohms[†], Yushi Nishimura, Ken Suto, Yuka Takezawa, Keisuke Oshimi, Li Zhao, Nikola Sadzak, Yumi Umehara, Yoshio Teki, Naoki Komatsu, Oliver Benson, Yutaka Shikano^{*}, Eriko Kage-Nakadai^{*}

[†]同等貢献, ^{*}責任著者

【掲載 URL】 <https://advances.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/sciadv.aba9636>

<研究の背景>

生物学研究の進展は、16 世紀後半の顕微鏡の発明に始まり、近年では、DNA シーケンサー技術、カルシウムイメージングなどに代表される神経回路可視化技術など、計測技術の発展段階に大きく依存してきました。特に、生命現象の「ありのままの姿」を解き明かすために、緑色蛍光タンパク質を生体内に導入したライブイメージング^{※4}技術を用いて「生命動態」の解明が進められてきています。

一方、昨今、研究開発競争が激化している量子コンピュータを代表とする量子情報技術は、量子システムの脆弱さ故に、「量子のありのままの姿」を解き明かす高度な計測技術の発展を促してきました。近年では、量子情報技術で発展してきた技術を基盤に開発された量子センサーを生体計測に応用しようという動きが始まっています。特に、特殊な環境を必要とせず室温で動作する量子システムであるダイヤモンド中の格子欠陥を利用した量子センサーには大きな注目が集まっています。

このような中、赤く光る蛍光ナノダイヤモンドをナノサイズの温度計として利用する技術が 2013 年にハーバード大学のグループから報告され、シャーレ上で培養された細胞内で実際に温度

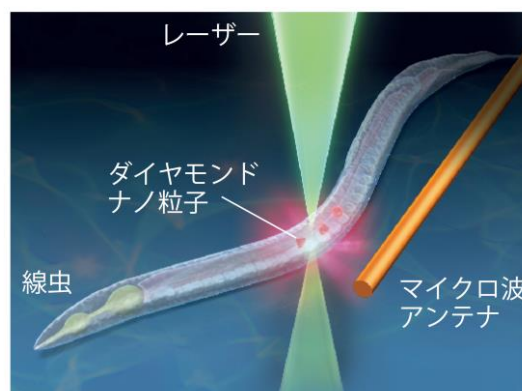


図 1：線虫体内の量子温度計測

計として動作することが示されました。しかし、この技術をそのまま生きた動物体内でも動作させるためには、更なる計測技術の高速化や精密化が必要でした。

そこで、本国際共同研究グループは、蛍光ナノダイヤモンドを用いた量子温度計測技術が局所温度を計測できることに着目し、動物体内でも計測可能な技術の開発を行いました。そして、これを用いて、ライブイメージング技術を切り拓く契機となったモデル動物である線虫 (*Caenorhabditis elegans*, C. エレガンス) 体内の局所温度計測に挑戦しました (図 1)。

※4 ライブイメージング…生体組織または細胞を生きたままの状態、個々または集団の細胞の変化や働き、遺伝子の発現などを、外部からの観察によって可視化する手法。

<研究の内容>

本研究では、まず、表面を特殊なポリマーで加工した蛍光ナノダイヤモンドを線虫の体内に導入する事に成功しました。本量子温度計測技術では、緑色のレーザーと携帯電話の周波数帯域に近いマイクロ波を照射すると、温度に応じてダイヤモンドナノ粒子からの光の明るさが変化します。これは「光検出磁気共鳴法」と呼ばれる量子情報技術で発展した技術です。この光の明るさの変化を共焦点顕微鏡と呼ばれる装置を用いて読み取ることで、高い空間分解能をもったままナノ粒子周辺の温度が読みとれます。

次に本研究グループは、線虫体内で動き回るナノ粒子を追跡して温度測定ができる技術を開発しました。蛍光ナノ粒子を線虫体内に導入しても、ナノ粒子は大きく動くため正確に温度を計測する事ができません。線虫体内を動くナノ粒子を追跡しつつ、正確に温度を測定する顕微鏡技術が開発できたことで、線虫内部の温度がリアルタイムでモニタリングできるようになりました。これを受けて、ミトコンドリア内部で引き起こされるエネルギー生成プロセスに代わり、熱生成のプロセスが起こると期待される薬剤を添加したところ、線虫内部の温度が上昇していることを観察することに成功しました (図 2)。

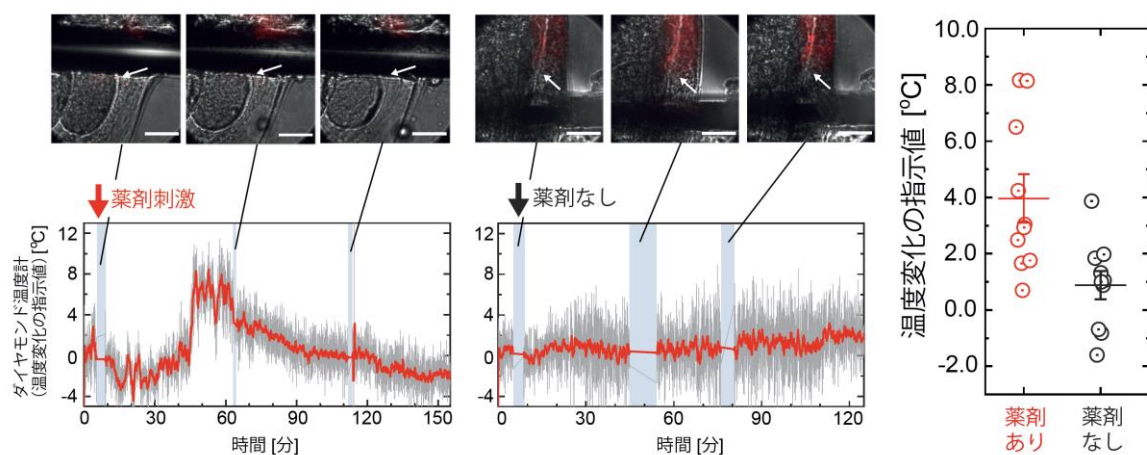


図 2：薬剤刺激の有と無の場合の線虫体内温度計測結果

<今後の展望>

本研究によって、モデル動物の体内という動的で複雑な環境においても量子センサー技術が有効であり、ナノスケールでの精密な温度測定が可能なが示されました。温度を基軸とした生命現象の統合的理解を目的とした「温度生物学」の学問分野に対して量子情報技術が貢献できる道筋を拓いたこととなります。本研究と同時に、蛍光ナノダイヤモンドを用いた細胞内温度計測

を実現したハーバード大学の研究グループも線虫の初期発生過程における温度計測に成功しています [1]。量子センサー技術を用いた生命現象の解明への期待感が高まり、「局所温度生物学」と呼ばれるような新しい学際的な学問分野の創出が予想されます。また、他のモデル動物や 3 次元細胞培養モデルに適用した際の課題や、他のバイオ分析技術との統合など、より広範な生命科学研究の応用に耐えうる量子センサー技術の向上が一層重要になっていきます [2,3]。

[1] J. Choi, H. Zhou, R. Landig, H.-Y. Wu, X. Yu, S. E. von Stetina, G. Kucsko, S. E. Mango, D. J. Needleman, A. D. T. Samuel, P. C. Maurer, H. Park, and M. D. Lukin, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **117**, 14636 (2020).

[2] M. Fujiwara, A. Dohms, K. Suto, Y. Nishimura, K. Oshimi, Y. Teki, K. Cai, O. Benson, and Y. Shikano, <https://arxiv.org/abs/2006.06901>

[3] Y. Nishimura, K. Oshimi, Y. Umehara, Y. Kumon, K. Miyaji, H. Yukawa, Y. Shikano, T. Matsubara, M. Fujiwara, Y. Baba, and Y. Teki, <https://arxiv.org/abs/2006.11746>

今回の国際共同研究チームは、上記で紹介したメンバーの他に、大阪市立大学大学院理学研究科量子機能物質学研究室の西村 勇姿（にしむら ゆうし）特任助教（研究当時、現、量子科学技術研究開発機構博士研究員）、首藤 健（すとう けん）学部学生（研究当時）、押味 佳裕（おしみ けいすけ）大学院生、梅原 有美（うめはら ゆみ）研究補佐員、大学院生活科学研究科 食・健康科学講座の竹澤 有華（たけざわ ゆか）大学院生、蘇州大学のリー チャオ准教授、フンボルト大学ベルリン ナノ光学グループのニコラ サザック大学院生らの研究分野を超えた人材育成体制を構築することによって実現することが出来ました（図 3）。今後、量子情報技術および生命科学領域の研究分野の知見を共に兼ね備えたハイブリッド人材育成方法の発展も期待されます。

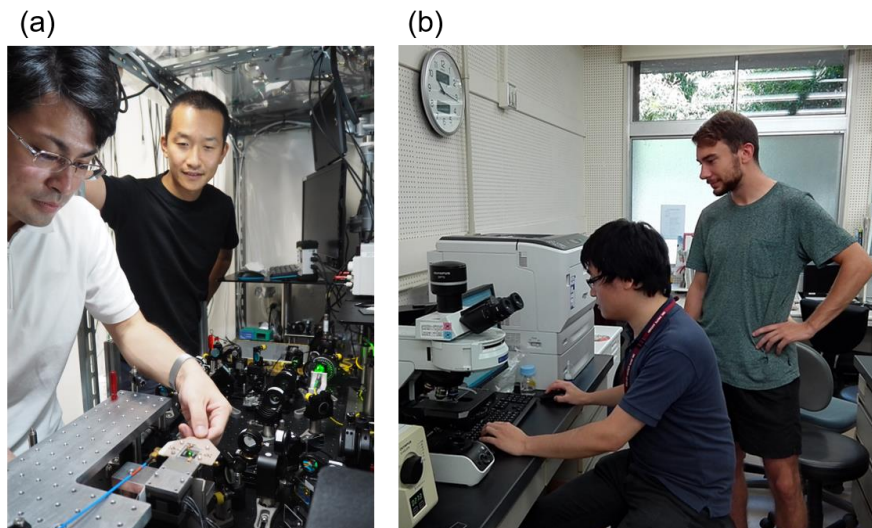


図 3 : (a) 本研究で使用した量子温度計測システムを操作する押味佳裕大学院生（左）と藤原正澄講師（右）。
(b) 線虫の蛍光顕微鏡観察実験（左：孫思墨大学院生、右：アレクサンダー ドームス大学院生）

<資金情報>

本研究は大阪市立大学戦略的研究・重点研究「スピントロニクスイメージングによる分析・診断技術の創出」、基盤研究および若手研究、文部科学省人材育成費補助金「卓越研究員事業」、日本学術振興会科学研究費助成事業（20H00335, 19K14636, 17H02741, 17H02738, 16K13646）、村田学術振興財団、住友財団による支援を受けて行われました。