

研究領域「量子技術を適用した生命科学基盤の創出」 事後評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域では、量子科学・量子技術を生体や生体分子の計測に応用することで、量子科学の分野と生命科学の分野の交流と融合を促進し、生命科学を革新的に発展させることを目的とします。

近年、量子科学の発展により、量子科学を基盤にした量子ビーム、量子スピン、光量子センサー、量子エレクトロニクス等の技術は量子暗号通信やtime crystal（時間結晶）の実現に至るような著しい進展をみせており、我が国でも世界をリードする技術シーズが創出されています。こうした量子技術は、生体分子の動態や相互作用を検出する新規生体計測技術の開発等のテクノロジーの創出や、生命現象の中の量子的な現象の生命科学的意義を見いだす等の革新的なサイエンスへの展開が期待されているにもかかわらず、十分に進んでいるとは未だ言い難いのが現状です。そこで本領域では、量子技術のライフテクノロジー分野での積極的な応用を促すことで生命科学分野の一層の発展を目指します。

2. 事後評価の概要

2-1. 評価の目的、方法、評価項目及び基準

「戦略的創造研究推進事業(先端的低炭素化開発を除く)の実施に関する規則」における「第4章 事業の評価」の規定内容に沿って実施した。

2-2. 評価対象個人研究者及び研究課題

2019年度採択研究課題

- (1) Lewis M. Antill（埼玉大学大学院理工学研究科 特定プロジェクト研究員）
動物磁気感受のためのクリプトクロム時空間計測
- (2) 馬越 貴之（大阪大学高等共創研究院 講師）
生命ナノ動態をありのままに観察するラベルフリー超解像顕微鏡
- (3) 小野 堯生（大阪大学産業科学研究所 助教）
量子容量を用いた生化学的界面の計測と制御
- (4) 片山 耕大（名古屋工業大学 大学院工学研究科 助教）
構造基盤に立脚した色認識機構および色覚情報伝達機構の解明
- (5) 齊藤 諒介（山口大学大学院創成科学研究科 助教）
太古の光合成タンパク質：量子効果の誕生
- (6) 庄司 光男（筑波大学 計算科学研究センター 助教）
生体内量子多体系における特異的化学反应の機構解明
- (7) 富田 英生（名古屋大学大学院工学研究科 准教授）
個別化医療にむけた光量子による放射性核種分離・分析法の開発
- (8) 藤橋 裕太（京都大学大学院工学研究科 特定助教）
時間分解量子もつれ分光法：理論基盤の構築と生体分子系への応用
- (9) 本蔵 直樹（浜松医科大学医学部医学科 准教授）
非線形光学効果が照らす生体物質交換の仕組み
- (10) 柳澤 啓史 研究員（東京大学物性研究所 研究員）
原子分解能・低速電子ホログラフィーの開発
- (11) 山崎 歴舟（国際基督教大学教養学部 准教授）
共振器オプトフレイディックスの開発

2-3. 事後評価の実施時期

2022年10月3日（月曜日）、10月24日（月曜日）事後評価会開催

2-4. 評価者

研究総括

瀬藤 光利 国際マスイメージングセンター センター長

領域アドバイザー

石川 顕一 東京大学大学院工学系研究科 教授
井上 卓 浜松ホトニクス（株）中央研究所 室長
岡田 康志 理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー
小澤 岳昌 東京大学大学院理学系研究科 教授
菊地 和也 大阪大学大学院工学研究科 教授
笹木 敬司 北海道大学電子科学研究所 教授
城石 芳博 日本工学アカデミー 専務理事
竹内 繁樹 京都大学大学院工学研究科 教授
田中 成典 神戸大学大学院システム情報学研究科 教授
原田 慶恵 大阪大学蛋白質研究所 教授
平野 俊夫 量子科学技術研究開発機構 理事長
三木 邦夫 京都大学 名誉教授
水落 憲和 京都大学化学研究所 教授
宮脇 敦史 理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー／光量子工
学研究センター チームリーダー

外部評価者

該当なし

3. 総括総評

さきがけ「量子技術を適用した生命科学基盤の創出」(量子生体)では、「生命現象を量子技術の応用により解明」「生命科学に応用可能な計測技術を量子技術の利用により開発」「生命現象を量子科学的に理解」の3つを課題の柱とし、量子技術もしくは量子科学の視点に基づいている提案であることをどれだけ説得力をもって説明できているかを重視し、さきがけ研究3年半の終了後に飛躍的な成果を挙げることが期待される挑戦的な提案を採択している。特に今回評価対象となる研究課題を採択した2019年度においては、①生命現象を解明する課題では、生命現象の原理や物理化学的な作用を考慮しつつ、その解明に必要となる量子技術を対象に最適化して導入すること、②量子技術として計測技術やプローブを開発する課題では、どのような生命現象・分子メカニズムを対象とするかを具体的に検討の上、それらを踏まえて既存の手法と比べどのような技術的優位性が将来期待できるのかを説明できること(現時点ではまだ量子超越性(量子特有の優れている点)がなくても構わない)、を重視した。また、従来のコンセプト(概念)をさらに深化させた量子技術を開発して生命科学に応用しようとする提案、生命機能の中に真の量子的な現象を見いだそうとする提案など、さきがけ研究3年半の終了後に飛躍的な成果を挙げることが期待できるより挑戦的な提案を高く評価し採択している。

今回評価対象となる第3期生11名の研究課題は、量子容量を持つナノ材料を利用して極微小の生化学的反応界面の測定に挑む課題、1生体分子の原子構造を観察できる原子分解能・低速電子顕微鏡の開発を目指す課題、集団自由電子の量子化によりラベルフリーの超解像顕微鏡の開発に取り組む課題、量子もつれ光による時間分解分光法の理論から光合成の光化学系エネルギー変換過程の解明に挑む課題、非線形光学効果を用いた多光子・高次高調波発生顕微鏡で単一赤血球の酸素結合度の計測に取り組む課題、動物の磁気受容メカニズムに取り組む課題、光共振器で生体系の量子現象検出に挑む課題など、多岐にわたる。

本領域の運営では、参加者全員がビジョン(実現を目指す、将来のありたい姿)である「量子生命科学の実現」を共有し、将来に果たすべき使命として「最先端の量子科学の知見と量子技術を総合的に活用し、従来不可能であった極微の空間・時間・エネルギースケールあるいは超高感度での生体内部の観測、そして生体分子の計測・制御による生命機能のモデリングなどの技術革新を実現・応用すること」を目指している。飛躍的なチャレンジを鼓舞するには成果をさきがけ研究期間に創出された論文数や学会発表数で単純に評価することは必ずしも適切でなかろう。そこで本領域のさきがけ研究者が今後飛躍的な成果を挙げることが期待して、さきがけ研究期間(3年半)の中では何の量子性を扱っているのか?を常に問いかけつつ、(1)提案技術が適している生命活動・分子挙動の計測を一つ以上見つけること、又はきっかけを見つめること。もしくは(2)生命現象の量子現象にアプローチできる手法もしくは理論の技術基盤が構築できること、又はきっかけを見つめることを指標として、各研究課題の評価を行った。

今回評価対象となる11名の研究課題は、2019年度後半からのコロナ禍の影響を受けていたにもかかわらず、その指標を達成する成果をあげたと考えている。一方、十分な成果が得られなかった課題についても今後の飛躍が期待できる「きっかけ」が得られつつあり、それぞれの研究者が目標達成のための努力を尽くしている。

また、本領域ではさきがけ研究期間中に新たな上級ポストの獲得や受賞に至った研究者も数多く輩出しており、さきがけ研究のもう1つの主目的である将来の主導的研究者の養成についても一定の役割を果たしてきたと考えている。

11課題の中では、富田研究者、Antill研究者の研究は特に優れたものと評価する。富田研究者の「光量子による放射性核種分離・分析法の開発」では、生命活動・分子挙動の計測に適用が期待できる新しい放射性核種(RI)の生体トレーサー分析・計測技術の開発に成功し、企業と共同で実用化開発を進める段階に至っている。Antill研究者の「動物磁気感受のためのクリプトクロム時空間計測」においては、クリプトクロムモデル系で地磁気レベルの影響を計測できるシステム開発と実測に成功した点が高く評価される。齊藤研究者の「太古の光合成タンパク質」では、2.5億年前の真核藻類由来の地圏試料中に存在するケロジェン(固体有機物)からタンパク質様物質や光合成タンパク質を抽出できる技術を世

界で初めて見いだすに至り、領域参加者全体や分野全体に大きな期待を与えた。これらの課題の詳細については、以下個別課題の評価の項目で述べる。

本領域では、量子論・量子力学を基盤とした視点から生命全般の根本原理を明らかにすると同時に、医療・情報・工業・エネルギー・農業・環境・等の様々な分野において革新的応用を担う「量子生命科学の実現」に向けて、さきがけ1期から3期まで合計36課題のさきがけ研究者が一致団結して取り組んだ。量子技術、量子科学とライフサイエンスの異分野融合を促進しつつ、最先端の量子科学の知見と量子技術を総合的に利活用し、従来不可能であった極微の空間・時間・エネルギースケールあるいは超高感度での生体内部の観測、そして生体分子の計測・制御による生命機能のモデリングなどの技術革新の実現・応用に向けて、これまで領域内で築いた協力体制を生かしつつ、さらなる発展を期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 動物磁気感受のためのクリプトクロム時空間計測

2. 個人研究者名

Lewis M. Antill (埼玉大学大学院理工学研究科 特定プロジェクト研究員)

3. 事後評価結果 *Project Evaluation*

This project aims to clarify the obscurities of animal magnetoreception by shedding light on the photochemical process of cryptochrome (the prime candidate protein) and the influence of the magnetic field thereon from the viewpoint of its most fundamental signal formation and propagation.

[どのような量子性をどのように扱ったのか] *Quantum View Points*

- Radical pairs (photochemical reaction intermediates) are magnetic field sensitive entangled electrons that can undergo coherent spin state mixing.
- These magnetic field effects can be observed with fluorescence spectroscopy.

[達成状況とインパクト] *Research Outcomes & Impact*

Dr. Antill succeeded in detecting a low field effect on Cryptochrome-like systems, the mechanism by which we believe birds detect the geomagnetic field. Through the development of a new instrument for detecting magnetosensitive photochemistry in biological environments, he could demonstrate the magnetic field effect with single-photon avalanche diodes (SPADs) for the first time, which offers a novel approach for studying magnetosensitive photochemistry on protein-ligands at the single-molecular level. For instance, the coherent quantum mechanical processes between flavin and protein. By combing fluorescence intensity, fluorescence anisotropy and magnetic field effect measurements, a much clearer picture of the nature of the protein-ligand dynamics was demonstrated than had previously been possible. His work was introduced in a science society magazine as an invited article.

Dr. Antill is also exploring candidate structures and oligomerization of cryptochrome using a combination of experimental and computational methods to identify its possible role in magnetoreception. Through the analysis of cryptochrome oligomerization and theoretical modelling, he suggests that an oligomerization equilibrium could regulate the magnetic sensing functions of cryptochrome. To summarize, his research outcomes are shown as follows:

- Developed high-sensitivity magneto-fluorescence fluctuation spectroscopy (M-FFS) for detecting small magnetic field effects on protein-ligand photochemistry.
- Created Cryptochrome-like systems for modelling biological magnetoreception. A low field effect was clearly observed.
- Formed a new protocol for synthesizing cryptochrome.
- Details of cryptochrome-oligomerisation have been clarified through experimental and theoretical collaboration.

Dr. Antill is now leading many international collaborations in this research field. Together with the above outcomes, this project was successful and highly commendable. Further cryptochrome-based investigations are expected on this magnetosensitive photochemistry platform in the future.

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 生命ナノ動態をありのままに観察するラベルフリー超解像顕微鏡

2. 個人研究者名

馬越 貴之（大阪大学高等共創研究院 講師）

3. 事後評価結果

本研究では、自由電子の集団的量子化で光を物理的にナノ局在させることで、ラベルフリーな超解像顕微鏡の性能を極限に高めることを追求した。ラベルフリーイメージングをビデオレートの撮像速度と10 nmの空間分解能で実現を試み、光学顕微鏡の覗き込むような観察をナノスケールで可能にするなど、細胞膜を始めとした多くの生命現象のナノダイナミクスをありのままに録画することを目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- ・プラズモンの光局在効果を、ラベルフリーな超解像イメージングに応用。
- ・高速 AFM 技術を利用してプラズモン励起可能な金属探針を高速走査。

[達成状況とインパクト]

馬越研究者は、近接場光学顕微鏡と高速 AFM を統合した高速近接場光学顕微鏡で、初めてサブ秒オーダーのフレームレートで動画撮影に成功している。まず馬越研究者は、高速近接場光学顕微鏡で脂質分子や膜タンパク質のダイナミクスを計測できるレベルの光学特性として、時間分解能を10 フレーム/秒、空間分解能を10 nm を目標として定めた。近接場光学顕微鏡を高速化するための根本的な改良を精力的に続けた結果、従来からの試料走査型のイメージング方式から、探針-レーザー同期走査方式への開発が不可欠であるとの発想に基づき、入射レーザーを走査しつつ高速 AFM と同じ速度で動作できるピエゾミラースキャナーの開発に成功した。さらに、高速に動く探針と入射レーザー集光スポットの位置を同期させる制御プログラムも開発し、探針と入射レーザー位置をナノ精度で制御して高速走査できるに至っている。実際の高速近接場イメージングとしては、テスト試料として溶液下でのカーボンナノチューブを用い、カーボンナノチューブ自体から発せられるレイリー散乱光を検出光として、5 フレーム/秒のイメージング速度でラベルフリー動画観察ができることを示し、約10 nm の高い空間分解能が得られている。これまでの近接場光学顕微鏡が、1 フレーム取得するのに速くても数分を要していたことから、1000 倍以上もの高速化を実現できている。このように、高速 AFM と近接場光学顕微鏡の技術を組み合わせ、ラベルフリーな高速超解像光学イメージングの実現を目的としたシステムを構築に成功している。特に AFM チップの高速走査に追従してレーザースポットを掃引し光信号強度を十分に得る技術はユニークであり、高精度・高感度化に向けて重要な成果と言える。付加的な成果として、超高安定な近接場顕微鏡も開発しており、当初目標を概ね達成していると考えられる。一方で、高速 AFM と近接場光学顕微鏡それぞれの基本的な技術は確立しているが、それらを組み合わせたイメージングシステムとしての確認が望まれる。当初目的としていた誘導ラマン散乱（ラベルフリー）の高速超解像光学イメージングの実証に期待したい。

本技術がどのような生命活動・分子挙動への計測に応用できるかの方向性について、馬越研究者は生体膜および膜中のタンパク質、脂質を観察するのに適していると考えている。今後さらに Near Field と試料との相互作用の明確化（温度上昇など）などの検討を進めて、対象試料の観察のためにどのようなスペック、使い勝手にすべきかという展望が示しつつ、脂質ラフトや膜タンパク質などが拡散・結合・相互作用するナノダイナミクスなど、生命ナノ動態を観察するための革新的技術に展開していくことを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 量子容量を用いた生化学的界面の計測と制御

2. 個人研究者名

小野 堯生（大阪大学産業科学研究所 助教）

3. 事後評価結果

本研究では量子的性質を持つナノマテリアルを用いて、界面の状態を計測・制御する新たな手法の開発を行い、生化学的界面に高感度かつリアルタイムにアクセスする汎用的な方法を確立するとともに、界面を新たな極微小の反応場として提示することを目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- 量子容量を持つ2次元材料グラフェンを固液界面に展開
- 界面近傍のナノ領域(界面ナノ領域)のバルクと異なるイオン濃度を計測

[達成状況とインパクト]

小野研究者は、グラフェンを介して、界面の状態を計測・制御することで、超局在化した反応場としての界面の概念実証について成功している。最初に2次元材料向けのプロセス構築に向けて、レジストフリープロセスやEdinburgh etchingなどの利用の検討を進め、規格化された界面を再現性良く構築した。グラフェン上に修飾するプローブ分子の選定の過程においては、グラフェンと結合させるためのプローブ分子の官能基を利用し、プローブ分子の解離特性を評価する手法を開発するなど、グラフェンデバイスによってプローブの検出を高感度で成功していることは評価できる。さらに小野研究者は、固相、液相とグラフェンおよび計測プローブの性状の詳細について検討を行い、バルク溶液と異なる界面ナノ領域の状態(H⁺濃度)の計測に初めて成功した。このバルク溶液のイオン組成を境界条件として界面ナノ領域のイオン分布のシミュレーションを行った結果、実測値と整合した結果が得られており、シミュレーションに基づいて界面ナノ領域の状態をおおよそ予測できることを示している。このように、グラフェンの表面への形成にレジストフリープロセスを確立して均一性や再現性を高くできたこと、表面近くでの電荷密度を計算しpH計測感度を向上させたことは、最終目標達成のための鍵となる技術開発として、当初の提案内容に基づく一定の成果が得られている。一方で、Dirac pointのばらつきが生じているようであり、その原因について検討を進め、精度と信頼性向上に向けた改善が望まれる。生命科学への計測応用としては、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼが細胞表面のシアロ糖鎖を分解する反応を計測した。シアロ糖鎖を修飾したグラフェン上にシアロ糖鎖を修飾し、界面ナノ領域の状態を検証の上、ノイラミニダーゼを加えて末端シアル酸の分解を電氣的に計測したところ、ノイラミニダーゼ由来の反応を実時間計測できるに至っていることから、当初の目標を達成していると考えられる。さらに基質の選択や固定化条件を最適化して、データの揺らぎを解消できることを期待する。

本技術がどのような生命活動・分子挙動への計測に応用できるかの方向性について、小野研究者は生命現象で普遍的に存在する界面反応で一般的に適用可能と考えており、特に感染反応の計測など、生体界面である細胞膜と病原体の反応場の計測を挙げている。固体液体界面の科学は極めて重要であり、このような表面電位測定による電氣的な計測は、チップ化や小型化の観点からも今後大きな発展が期待できる。他の工学的な手法との複合化も進むであろう。本研究で得た界面の理解・制御による新たな反応を活用し、生命活動・分子挙動への計測への幅を拡げていくことを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 構造基盤に立脚した色認識機構および色覚情報伝達機構の解明

2. 個人研究者名

片山 耕大 (名古屋工業大学 大学院工学研究科 助教)

3. 事後評価結果

色覚視物質の機能発現における光反応過程を理解するには、量子化学における発色団の励起状態のエネルギー準位を決定し、ニュートン力学で記述可能な動的構造変化を明らかにする必要がある。本研究では、X線結晶構造解析により色覚視物質の原子座標を決定し、発色団と蛋白質場との相互作用を原子レベルで観察し、赤外分光解析により反応中間体の構造変化を実時間で追跡することを目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- ・3種類 (青・緑・赤) の色覚視物質が発色団分子 11 シスレチナールの励起状態のエネルギー準位を制御することで実現する波長制御機構について、色覚視物質を構造解析して原子レベルで明らかにする。
- ・光吸収に伴う色覚視物質の構造変化と情報伝達の過程を実時間で捉える。

[達成状況とインパクト]

片山研究者は色覚視物質の X 線結晶構造解析に向けて、結晶成長を促進するための水溶性タンパク質 (BRIL) を融合させた有望な改変体を発見するとともに、緑視物質改変体と BRIL 認識抗体との複合体に対し、低温電子顕微鏡 (Cryo-EM) 単粒子解析で良好な単粒子画像の観察に成功した。本研究の過程においては、色覚視物質の熱安定性が不十分であったことや、結晶成長を促進するために挿入した BRIL の位置が最適でない課題に直面した。そのため片山研究者は、コンストラクト最適化のための AI システムを駆使した蛋白質構造予測ツールを活用しつつ、熱安定化のためのアミノ酸点変異導入や結晶成長を促進させるための BRIL の挿入など、数十種類に及ぶ変異体および BRIL 挿入型改変体の検討を丁寧に行った。それらの結果、キラル結晶のみを精度よく検出できる第二次高調波発生 (SHG) 搭載の顕微鏡 (SONICC) を利用し、緑視物質改変体の微結晶を観察することに成功している。近い将来、X 線結晶構造解析への大きな進展につながることが期待できる。一方で、結晶を取得することなく構造決定に到達できる可能性についても検討を進め、当初計画にはなかった低温電子顕微鏡 CryoEM で単粒子解析を試みた。熱安定化変異の BRIL 挿入型緑視物質改変体に対し、暗赤色灯下にて低温電子顕微鏡 CryoEM による単粒子構造解析を進めるためのグリッドを検討の上、良好な 2 次元画像を得ることに成功した。2 次元画像内から 3 次元構造モデルを構築した結果、単粒子解析で 3.0~3.5 Å 程度の構造決定への道筋を示すことができたことは大きく評価できる。光反応過程で生成する全ての中間体のスペクトル測定にも取り組み、低温光誘起赤外分光測定により緑視物質の光反応初期中間体から活性中間体までの合計 4 種類の中間体のスペクトル、青視物質では 3 種類の中間体のスペクトル測定に成功した。今後、時間分解赤外分光に立脚した光情報伝達機構の理解が深まることが期待できる。

本研究からどのような生命現象の量子現象にアプローチできる手法もしくは理論につながるかの方向性について、片山研究者は、色覚視物質の波長制御および光情報伝達機構の解明、色覚視物質の光反応ダイナミクスを実時間で捉えることを挙げている。ヒト色覚視物質は試料調製が極めて困難であり、従来の研究ではその構造解析が皆無であった。この難題にチャレンジした姿勢は、さきがけ研究としてふさわしく、色覚視物質の構造解析の課題に大きく貢献していると言える。新しいオプトジェネティクスツールの開発も期待できる。今後も大きなテーマに挑み続けてほしい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 太古の光合成タンパク質：量子効果の誕生

2. 個人研究者名

齊藤 諒介（山口大学大学院創成科学研究科 助教）

3. 事後評価結果

本研究では、太古の光合成タンパク質を現代に蘇らせることで「量子効果がいつ誕生したか」を明らかにするために、地球生命誌 38 億年の堆積岩中に含まれる光合成タンパク質を分光的・生化学的手法で復元することを試みた。さらにその光合成タンパク質の量子効果の解析、量子効果の誕生した時期の古地球環境を調査することで、生命進化と地球環境の関連性を明らかにすることを目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- ・地球生命史における量子効果誕生と光合成エネルギー輸送の効率化
- ・地圏試料中に存在するケロジェン（固体有機物）に含まれるタンパク質様物質や光合成タンパク質の解析

[達成状況とインパクト]

齊藤研究者は、ケロジェンから光合成タンパク質のエネルギー移動成分の検出や光合成色素の検出できることを実証し、それらの成分を抽出するため、ケロジェンを室温で穏やかな分解することに世界で初めて成功した。

齊藤研究者は本研究を進めるにあたり、標準試料となるケロジェンを大量に採取する必要があったため、コロナ禍で困難な状況であったものの、国内外からの岩石採取を積極的に実施した。ケロジェンから光合成タンパク質などのタンパク質様物質の抽出や分析はこれまで成功例がなく、技術的難易度が非常に高いため、齊藤研究者はケロジェン地質試料の蛍光分析から進めた。本研究員の近藤研究者（2 期生）や立命館大学生命科学部の研究者らとの連携研究を積極的に進めたところ、2.5 億年前の真核藻類化石由来のケロジェンそのものから、光合成タンパク質のエネルギー移動を示唆する成分やバクテリオクロフィルの存在を示唆する蛍光スペクトルの検出に成功した。これらの結果は、2.5 億年前の真核藻類由来のケロジェンには、光合成タンパク質様物質およびその由来物質（クロロフィル）が実在していた可能性を示しており、地球環境史と光合成生物の進化史の観点から新たな科学的な問いを提唱するに至っている。さらに近藤研究者（2 期生）との連携では、太古の海洋のモデルとなる湖の堆積物について蛍光分析を進め、湖の深度ごとに酸素発生型と非発生型光合成生物の判別ができることも明らかにしている。また、齊藤研究者は難題であったケロジェンの分解に取り組み、さまざまな薬剤や分解条件を地道に検討した結果、室温でケロジェンを穏やかに分解できる技術を世界で初めて見いだすに至った。この分解生成物からは、タンパク質様物質（2 級アミン）や光合成タンパク質に由来する色素（ポルフィリン）が発見されるなど極めて興味深いデータが得られつつあり、当初の目的を達成できたと言えよう。これらの成果に加え、領域内外の生命科学系研究者と積極的に連携研究を展開して研究成果につなげている姿勢は素晴らしく、本さきがけ研究領域において模範となるケースとなっていることも大きく評価できる点である。

本研究からどのような生命現象の量子現象にアプローチできる手法もしくは理論につながるかの方向性について、齊藤研究者は、地質試料から光合成タンパク質を抽出する技術開発（ケロジェンの穏やかな分解技術）の成功により、量子効果誕生の時期を探ることを念頭においた、古代光合成タンパク質の解析が進むことを挙げている。「量子効果」がいつ誕生したか、という興味深い問いについて、「量子効果」の定義をもう少し明確にしつつ、さらに果敢に挑戦を続けて欲しい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 生体内量子多体系における特異的化学反应の機構解明

2. 個人研究者名

庄司 光男 (筑波大学 計算科学研究センター 助教)

3. 事後評価結果

本研究では、光合成光化学系 II 酸素発生中心(PSII-OEC)とニトロゲナーゼ(NG)における生体内量子系(水分解、窒素固定)の量子状態および量子状態固有の反応機構の解明を飛躍的に進展させるため、独自のアプローチとプログラム開発により、量子スピン状態決定と広域な反応経路探索を行うことで、酵素反応における効率的反応機構を解き明かす理論研究を推進した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

・量子スピン解析、反応経路探索、構造異性体探索、円二色性吸収(CD)スペクトル計算

[達成状況とインパクト]

庄司研究者は、生体内で重要な以下の酵素反応について電子状態計算に基づいた理論的解析を進め、酵素活性中心の量子電子状態の解析法および反応経路探索法を考案し、適用と改善を行った。

当初の予定では、未解決である光化学系 II 酸素発生中心の Mn 酸化数、ニトロゲナーゼ(NG)の休止状態の基底スピン状態と電荷状態の帰属を進める予定であったが難易度が高く、研究計画の変更を余儀なくされた。しかしながら、(1)光合成光化学系 II 酸素発生中心の解析では、人工光合成としての理論モデル構築の視点から、二核金属クラスターモデルを提案した。酸素生成機構の金属中心である Mn を変更して比較検討を重ね、Mn 原子が反応中心に選ばれた理由について、Mn 原子の反応特異性を示す理論計算結果が得られている。(2)動植物や微生物に広く存在している銅含有アミノ酸化酵素(CAO)については、その生理活性アミン類の酸化的脱アミ反応機構に着目し、これまで不明であった非古典的な酵素反応の仕組みについて、量子古典混合(QM/MM)計算による反応機構の解明に成功した。(3)サルコシン(N-methylglycine)やアミノ酸を酸化的に分解し、微生物の代謝作用を支えているサルコシンオキシダーゼ(MSOX)の反応機構では、これまで最有力説とされていたラジカル機構ではなく、非ラジカル機構(polar mechanism)であることを独自の反応経路探索により明らかにした。(4)また、分子物性の観点からアミノ酸のホモキラリティー問題について取り組み、構造異性体間の相対安定性は、アラニン前駆体で最安定となることを高精度量子化学計算レベル(CCS(D,T))で示すに至っている。円二色性吸収(CD)スペクトル計算では、実測が十分でなかった高エネルギー領域で、光学特性を明らかにすることに成功している。このように、酵素反応という複雑な生体反応系に適用できる実用的な方法について開発に取り組んだ姿勢は一定の評価ができる。スピン自由度を取り込めるように量子化学計算手法を拡張したこと、分子動力学法と組み合わせることで光合成反応中心の錯体依存性の実験結果の再現を試みたことは評価できる。さらに、隕石中のアミノ酸のホモキラリティー起源を量子物性からひも解くことが可能になった成果は大変興味深い。しかしながら、当初の提案との位置づけが分かりにくかった。また、当初の目標に向かって取り組むにあたり何が障害だったのか、その解決に向けた見通しについて、より分かりやすく示すことが望ましい。

本研究からどのような生命現象の量子現象にアプローチできる手法もしくは理論につながるかの方向性について、庄司研究者は、生命の地球外起源の根拠を示すホモキラリティー問題の解決を挙げている。ホモキラリティー起源の解明など新しい発展的な挑戦に期待したい。また、当初目指していた、ニトロゲナーゼの量子状態解析と反応機構解明も継続されることを望んでいる。新しい研究領域の創生に向けての連携について、片山研究者(1期生)、溝端研究者(1期生)、小西研究者(2期生)との議論が進んでいることも楽しみである。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 個別化医療にむけた光量子による放射性核種分離・分析法の開発

2. 個人研究者名

富田 英生 (名古屋大学大学院工学研究科 准教授)

3. 事後評価結果

本研究では、光共振器を用いた超高感度レーザー吸収分光に基づく放射性同位体分析法を高度化し、それと高速液体クロマトグラフィーを融合して、放射性同位体で標識した化合物の代謝物を分析可能な生体代謝分析手法の開発を目指した。また、放射性核種による革新的な治療・核医学診断のために、レーザー共鳴励起・イオン化に基づく放射性核種分離、および、レーザー核偏極法の開発を試みた。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

・レーザー光の量子エネルギーの精密制御とそれを用いた分光

[達成状況とインパクト]

富田研究者は、本研究における放射性核種 (RI) の生体トレーサー応用として、3つの観点から研究を進めた。超高感度赤外レーザー吸収分光 (Cavity Ring Down Spectroscopy (CRDS)) による ^3H 分析法の開発では、 $2\mu\text{mDFB}$ 半導体レーザーを用いた ^3H 用 CRDS 系および微量水分導入系を構築するなど、CRDS に基づく分光システムの開発に成功した。高速液体クロマトグラフィー-CRDS による代謝物分析法の開発では、量子カスケードレーザー光源の安定性を高め、天然同位体比以下の ^{14}C 分析を実現できる感度を達成している。その技術は HPLC-CRDS システムに適用し、 ^{14}C ジクロフェナクを用いた薬物動態プロファイルの測定ができることを実証するに至っている。放射性核種の分離のためのレーザー共鳴励起イオン化用レーザーの高度化とスキームの開発、および短半減期放射性核種の核偏極法の開発では、原子源から生成された5種類の原子に対し、2台の高繰り返し率 Ti:Sapphire レーザーを用いて共鳴イオン化を確認するなど、原子源の動作検証も進んだ。放射性核種の分離や光ポンピングによる核偏極、光ポンピングによる Cs の核偏極などの検討も進んでおり、今後の進展が楽しみである。特に、天然同位体比以下の ^{14}C 分析を可能にする感度を、量子カスケードレーザーを利用した CRDS を実現し、ラット胆汁代謝物の HPLC 分画試料などでその検証ができていることは高く評価出来る。当初の目的を高いレベルで達成できたと言えよう。 ^{14}C を連続測定できることは、さまざまな分野での応用が期待できる。多重置換同位体分子分析による炭素循環の解明や、有機資源のバイオマス度や由来の迅速評価手法としても有望であり、有用化合物ラベルのデザインをより豊富にしつつ、本成果の展開を続けていただきたい。

本技術がどのような生命活動・分子挙動への計測に応用できるかの方向性について、富田研究者は、個別化医療のための医薬品の有効性、副作用の発現の個人差を評価するための測定手法を挙げている。本技術は、化学的には同じ振る舞いをする同位体を分析する点で優位性があり、生体内は極微量にしか存在しない放射性同位体は、化合物の動態評価においてはバックグラウンドフリーある利点がある。それらの成果は計測装置メーカーと共同で実用化に向けた開発を進めており、今後生体トレーサー分析にむけた進展が期待できる。さらに富田研究者は、JST の CREST「独創的原理に基づく革新的光科学技術の創成」に参画し、2021年には SCORE 大学推進型 (拠点都市環境整備型) の研究代表者として採択されている。この CREST ではさきがけ研究の成果を活かし、世界最高の分光感度で、福島原子力発電所の廃炉作業における処理水中トリチウム分析を実施する計画であることも、特筆すべきトピックとして記しておく。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 時間分解量子もつれ分光法：理論基盤の構築と生体分子系への応用

2. 個人研究者名

藤橋 裕太（京都大学大学院工学研究科 特定助教）

3. 事後評価結果

既存のフェムト秒時間分解レーザー分光はフーリエ限界のため周波数分解能が犠牲となり、PSII 反応中心のように熱揺らぎ程度のエネルギー領域に複数の電子状態を含む動的過程の実時間観測は困難である。本研究では、量子もつれ光による時間分解分光理論の構築について、量子相関の利用により古典光では不可能な周波数分解能と時間分解能の両立を達成し、PSII 初期電荷分離過程の解明へ展開できる量子技術の理論基盤の確立を目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

・周波数・時間自由度についての量子もつれ光子対を時間分解分光計測の光源として利用

[達成状況とインパクト]

藤橋研究者は、時間分解量子もつれ分光の理論を FMO 複合体における量子分光スペクトルの数値解析から、光合成光捕集タンパク質である Fenna-Matthews-Olson 複合体(FMO 複合体)に対し、時間分解量子もつれ分光の理論を適用し、位相整合関数による周波数フィルター効果を生体分子系の分光計測に活用できることを明らかにしている。藤橋研究者は本研究を進めるにあたり、まず量子もつれ光子を光源とする時間分解分光計測の理論的枠組みについて検討を進めた。CW レーザーを用いたカスケードパラメトリック下方変換などで生成される周波数が、もつれた 3 光子状態であることに着目し、3 光子間の非古典相関を活用することで、CW レーザーを用いて生成する量子もつれ光子対による時間分解分光法と二光子同時計数検出を統合できることを見出した。量子計測の新しい手法の開発研究として、量子もつれ光子を用いた時間分解分光計測の理論基盤を構築した成果は高く評価できる。3 光子もつれ状態の光源を用いて二光子同時計数検出による時間分解分光計測の信号対雑音比を向上する手法は大変興味深い。次に藤橋研究者は、この時間分解量子もつれ分光の理論を緑色硫黄細菌の光合成光捕集タンパク質である FMO 複合体に適用を試みた。その過程において、もつれ時間が比較的長い場合では、非線形結晶の位相整合関数の周波数フィルター効果により FMO 複体内の二次元スペクトルの特定の非対角ピークを選択的に増強できることを見出すことに成功している。それらの結果から、現存する量子もつれ光子発生技術により、位相整合関数による周波数フィルター効果を生体分子系の分光計測に活用できる道筋を示すことができている。自ら開発した時間分解量子もつれ分光の理論の手法を活用し、FMO 複体のシミュレーションの結果を提示することができたことは、当該手法の利点・欠点、その適用可能性を議論する上で貴重な成果と言えよう。特に光合成色素タンパク質複合体へ適用した例では、非線形光学結晶の位相整合関数の周波数分布を調整することで、2 次元スペクトル上の特定の非対角ピークを選択的に増強できることを明らかにしたことは、量子計測の新しい展開につながる重要な成果と考えられる。

本研究からどのような生命現象の量子現象にアプローチできる手法もしくは理論につながるかの方向性について、藤橋研究者は、光合成タンパク質のエネルギー移動経路を詳細に追跡する際に、混雑したスペクトルから特定のシグナル寄与を選択的に抽出できる有用性を挙げている。今後、非線形現象の生成効率や計測時間、光学系の損失など、実際の提案手法を実現するために考慮すべき諸条件について、理論あるいはシミュレーションで検討していくことが望まれる。また、実験システムにつなげていくことの重要性を鑑み、量子計測を専門とする実験系研究者との連携研究や情報交換を期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 非線形光学効果が照らす生体物質交換の仕組み

2. 個人研究者名

本蔵 直樹（浜松医科大学医学部医学科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、生体物質交換として酸素供給機構理解のために、赤血球の酸素結合度を動物の微小循環において非線形光学効果を用いた計測を追求した。生体分子由来の高調波発生および量子技術を基盤とした波長変換を組み合わせ、高い時空間解像を伴った細胞閉鎖系・血管内に存在する単一赤血球の酸素放出の場および調節機構の解明から、生体物質交換機構の理解およびその定式化を目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- ・多光子励起および高調波発生を同時に扱える非線形光学顕微鏡を開発
- ・その光量子の性質を巧みに使い分けることで、生体内の微小生命環境変化と酸素供給を直接計測

[達成状況とインパクト]

本蔵研究者は、多光子励起および高調波発生を同時検出するための光学系を開発し、それを用いて生体多色イメージング技術を確認することに成功した。本蔵研究者は、3次高調波発生（THG）の強度が酸素結合型ヘモグロビン分子では強く、脱酸素化ヘモグロビン分子では劇的に弱くなることを見いだしており、これを用いて血管でTHG強度を計測することで、酸素放出の場と生体の局所環境との関連が計測できるアイデアを持っていた。そこで本研究では、生体イメージングで組織を非侵襲に可視化するために近赤外超短パルス光源を活用し、それを高調波発生の種光源とすることで、蛍光と高調波を高速蛍光寿命計測（TCSPC）で明確に切り分けることができる多チャンネルの非線形光学顕微鏡装置を完成させた。この装置を使って脳・皮下などさまざまな組織を観察した結果、そこで得られた第3次高調波発生画像は無染色の赤血球を可視化できることが確認できている。また、赤血球や生体から放出される自家蛍光と第3次高調波発生の波長域が被ってしまう懸念については、高調波の特性である入射光と放出光（フェムト秒）の時間特性を利用することで自家蛍光（ナノ秒）とを区別できる多チャンネル検出系を考案し、生体由来の自家蛍光を切り分けることに成功した。時間毎に変動する生体反応を計測するには、一定の厚みを伴った生体組織を高速計測する必要があるため、装置の観察平面を共振ガルバノメーターで操作するとともに、ピエゾ素子を用いて光軸方向へ高速振動させる工夫もこらしている。これらの検討の結果、赤血球内から放出されるTHG強度の変動を単一細胞以下の空間解像を維持しつつ、広範囲で生体微小環境変化を捉えるための計測系を確立するに至ったことは、当初の目的を高いレベルで達成できたと評価できる。一方で、THG発生の機序が赤血球内のヘモグロビンの集積あるいは超構造が酸素化の有無で屈折率の差を生む可能性が否めず、今後、THG強度と赤血球酸素飽和度との関連を示す直接的証拠が得られることに期待したい。

本技術がどのような生命活動・分子挙動への計測に応用できるかの方向性について、本蔵研究者は、生体血管内の赤血球から供給される酸素分子の放出場所の解明への適用を挙げている。特に毛細血管を挟んで細動脈と細静脈とでTHGシグナルに大きな差が観察されており、さらなる確認ができれば、生体の微小循環分野での基盤技術として大きく発展すると思われる。新たな酸素生命学、局所生体恒常性維持機構の解明といった生命の根源に迫る展開に期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 原子分解能・低速電子ホログラフィーの開発

2. 個人研究者名

柳澤 啓史（東京大学物性研究所 研究員）

3. 事後評価結果

電子顕微鏡の観測には高エネルギーの電子を用いるため、生体分子の破壊が避けられず、特定の1分子の3次元原子構造を観測できるに至っていない。低速電子は生体分子へのダメージを極端に低減できるが、現状では原子分解能に到達するのは困難であり、本研究ではその低速電子線を用いて、全く新しい原子分解能・電子顕微の開発を目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- ・物質から光により放出されるコヒーレント電子ビーム（いわゆる量子ビーム）
- ・その物質や入射光を変えることでビームの物理パラメータを調節し、超高速で分子の波動関数や原子を観測

[達成状況とインパクト]

柳澤研究者はフェムト秒パルスレーザーにより1分子から光電子を誘起することに成功し、1分子における光誘起・超高速電子ダイナミクスを観測できる手法を開発した。本研究では主に2つのテーマを中心に進めた。①原子分解能・電界電子放出顕微鏡（FEM）装置の開発では、従来技術の空間分解能が1~2nm程度で原子分解能には及ばない課題に対し、カーボンナノチューブ（CNT）に軟X線を当て、その際に励起される光電子を用いたFEMで原子分解能を獲得する方法の検討を行った。具体的には、1分子電子源にフェムト秒パルスレーザーを照射することで、超高速光電子パルスを1分子から放出させ、1分子内の超高速電子ダイナミクスを観測できる手法の開発に取り組んだ。また軟X線をCNTに集光する超高真空装置も考案し、CNT作製の検討や1分子実験のための分子蒸着を可能にするための工夫をしつつ、さまざまな試料や蒸着分子を真空内で簡単に交換・試験できるようなシステムを構築した。試料の位置はすべてコンピュータで制御できるようにもなっている。柳澤研究者は本研究領域に採択後、コロナ禍の中で欧州から帰国しており、このように着実に大型装置の立ち上げを進めたことは高く評価される。一方で、当初の研究計画において重要な目標であった、CNTを用いた研究の進展が分かりにくかったことが残念である。今後、CNT先端から放出される電子によるイメージングについての原理実証が望まれる。②針上の安定分子構造の計算と1分子電子源からの電子放出パターンの物理の解明では、これまでの70年間解明されなかった針上に蒸着した分子からの電子放出パターンのモデル化にも取り組んだ。構造最適化計算と実験データとの比較から、針上に蒸着された分子集団に強DC電場が印加された際に、1分子電子放出源が形成されることを見出し、1分子電子源の電子放出パターンを再現できる計算モデルの開発に至った。特に1分子の強電場下での電子状態の計算では、本研究領域内の鬼頭研究者（1期生）との連携を進め、1分子からの電子放出パターンの解明につながった点は高く評価できる。Anti11研究者（3期生）や小西研究者（2期生）との新たな連携にも期待したい。

本技術がどのような生命活動・分子挙動への計測に応用できるかの方向性について、柳澤研究者は、光合成における光のエネルギーの取り込み過程など、フェムト秒という短い時間で起こる光励起電子の超高速ダイナミクスの微視的な挙動の解明を挙げている。実際に200 eVくらいまで下げた低速電子線を利用することで生体分子の破壊を抑えることができるとして、どのような生体分子を選択するかを明確にしつつ、本研究の成果が革新的技術に展開していくことを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 共振器オプトフルイディックスの開発

2. 個人研究者名

山崎 歴舟（国際基督教大学教養学部 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では常温液中におけるオプトメカニクスに着目し、液中フォノンモードおよび光モード共振器の高Q値化、ならびにそれらのモードを強く結合させた系、共振器オプトフルイディックスの開発を進めることで、液体相の量子操作、および量子エレクトロニクス技術の生体応用が可能な新たなプラットフォームの創出を目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- ・レーザー冷却およびフォノンレージングなどの量子操作
- ・光共振器中の光子（フォトン）と液中の音波（フォノン）間の相互作用に高性能光共振器を導入し、散乱条件を選択

[達成状況とインパクト]

山崎研究者は、3つの共振器オプトフルイディックスの実験系を立ち上げた。①液滴を用いた超高Q値の共振器の実験系は、シリコンオイルの液滴がWhispering Gallery Mode(WGM)と呼ばれる液滴の赤道を周回するような共振器モードを光・音波で共に有し、光・音波のブリラン散乱をWGMを用いて行う実験系であり、光WGM分光の結果からモード解析を進めている。②中空コアファイバーを用いた1次元光・音導波路の検討では、これまで液体のブリラン散乱では報告されていない、低次元系での分散関係変化に伴うブリラン散乱過程現象の検出を試みている。中空ファイバーに水と光の双方を通す実験系の構築を完了しており、中空ファイバーに水が導入されたときのフォトニック結晶ファイバーのシングルモード伝搬波長を850nm付近で確認するに至っている。今後、ブリラン散乱の測定も実施する予定である。③ファイバーとミラーの組み合わせによる微小モード体積共振器の開発では、ファイバー端面に形状加工とミラーコーティングされたファイバーミラーを用いて超微小共振器の作製を実施しており、共振器長100 μm 以下でのきれいな分光スペクトルを観測している。このように本研究は、常温液中における共振器オプトフルイディックスの研究として、共振器内のフォトンと液中のフォノンの相互作用を極限まで高め、レーザー冷却等の量子状態操作の実現に挑戦しており、それぞれについて技術的に進歩していることは評価できる。一方で、高Q値光共振器を用いた生物系における光センシング技術への応用は期待できるが、共振器を用いた高精度・高感度センシングとしての独創性・新規性には疑問が残る。また、本研究領域の目的である量子性を追求する観点では、それぞれの手法に解決すべき点・問題点が当初から指摘されていたが、目標到達までの道筋が見えない状態であることは残念である。各実験技術を精査して目標に向かうことを期待したい。

本技術がどのような生命活動・分子挙動への計測に応用できるかの方向性について、山崎研究者は、音波計測による生体活動モニター、液体のレーザー冷却技術による超高速生体反応の人工的遅延操作とモニタリングを挙げている。今後どのようなサイエンスやテクノロジーの実現を目指すのかをより明確にし、それに対してどのアプローチのどこに問題があるのかをよりクリアしていくことを期待したい。