

未来社会創造事業 探索加速型
「共通基盤」領域
終了報告書(探索研究)

令和2年度
終了報告書

令和元年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：重川 秀実]

[筑波大学 数理物質系 教授]

[研究開発課題名：生細胞の分子機能をとらえる量子顕微鏡の開発]

実施期間：令和元年11月1日～令和3年3月31日

§ 1. 研究実施体制

(1)「重川」グループ(筑波大学)

① 研究開発代表者: 重川 秀実 (筑波大学数理物質系、教授)

② 研究項目

- ・広帯域レーザー光源による光学システムの開発
- ・探針増強計測技術の開発
- ・プローブ顕微鏡との融合
- ・外場励起システム(高周波印加等)の開発
- ・細胞、機能分子等の準備と評価法の開発

§ 2. 研究実施の概要

生命科学は分子生物学におけるゲノム研究、プロテオーム研究、メタボロミクス等のオミックス研究を含めて進展を遂げ、それに伴い生命の観察手段も光学顕微鏡から電子顕微鏡、放射光、クライオ顕微鏡など様々な手法が開発されてきた。また、AI を中心に生命科学と IT が接近し細胞のマクロなデータは急速に蓄積されている。計算科学の進展も著しい。しかし、細胞は、平均として同一の機能を持つように作られていても、外部刺激に対し細胞毎に異なる応答を示すなど、多様な個性を持つことも知られている。こうした個別の特性を生み出す起源を理解し制御・予測するシステムの構築は全ての科学領域に共通して求められる基盤であるが、その実現には、従来の測定では覆い隠されし要因を顕わにし統合する為の技術革新が必要不可欠である。個々の細胞を対象として、要素分子の挙動を微視的に観察し、生命活動の根源を明らかにする手法の開発無くして、多様な情報を統合し集積されたデータを有効に活用することはかなわない。その為には、より直裁に1個の細胞内のダイナミクスを生きたまま継続的に計測し、生命における分子挙動を真に解明・予測することが必要不可欠である。こうした社会の強い要請に対して、近年、超解像光学顕微鏡技術の急速な発展により、細胞内タンパク質の動態を生きたまま継続的に観察することが可能になってきた。しかし、例えば、目的とする分子やプロセスに応じた蛍光蛋白の選択など、更なる工夫が必要とされ、可能な限り測定の影響を抑えながら、多様な過程を統合的に計測し評価する計測技術の実現が望まれている所以である。

我々は、走査プローブ顕微鏡技術と量子光学の両先端技術を融合することで、空間、時間的に極限的な分解能を持つ顕微鏡の開発に従事し、新規技術を開拓してきた。本研究は、そうした技術を基盤として新たな工夫を凝らすことで、将来ナノメートルスケールで、生細胞を構成する要素分子を識別・選択し、かつその機能を動的に捉え、ピコ秒からミリ秒を超える広い範囲に亘り時間分解測定することを可能にする新しい顕微鏡技術を実現する為の基盤技術を開拓するものである。

1年半ほどの期間であったが、基盤となる計測技術の開発を終え、目的とするシステムの基本的な枠組みを構築した。併せて、実験を進める中で、レーザー光や高周波などの外部刺激に対する細胞の新たな応答を見出し、それら過程を評価する方法の開発、及び微視的な機構を顕わにすることにも成功した。

以下、実施した内容の例である: (1) 広帯域の光源を用い、細胞へのダメージが少ない赤外励起によるmultiplex CARS計測が可能なシステムの構築。(2) 10ピコ秒程度の分解能を持ち、ラマン散乱では $50\text{--}1800\text{cm}^{-1}$ ($10\text{--}3000\text{cm}^{-1}$ に拡張中)の測定が可能な時間分解システムの開発。(2) プローブ顕微鏡と融合し、探針増強効果により、通常の方法では測定にかからない生体材料の微弱信号の計測が可能であることを確認。(3) 高周波を印加するシステム開発し、従来言われてきた熱的な影響とは別の効果が存在することを確認。(4) 光感受性物質を細胞に導入し、発光寿命の測定により、がんの種類などの情報を得る方法の開発。(5) 力学的環境を制御し、細胞に与える効果を解析する手法の開発。