

生命現象を見る・操るためのフォトニクス技術

細川 千絵

線虫をモデル動物としたアポトーシス研究で2002年にノーベル生理学・医学賞を受賞したBrenner博士が、“Progress in science depends on new techniques, new discoveries, and new ideas, probably in that order.”と述べているように、生命科学の進展には革新的な技術を伴う。新しい技術がこれまでにない発見を与え、その発見から新しいモデルを提唱する、このような一連のスキームは生命科学にとどまらず、物理学や化学をはじめとする自然科学においても通ずる概念であろう。現在の生命科学において革新的な技術は多々あるが、本稿では、その中でも光と物質との相互作用に基づくフォトニクスを駆使した生命現象の探索について紹介したい。

生命をシステムとして捉え、その原理を明らかにするためには、時々刻々と変化する生命現象を見る技術が必要となる。生命現象を可視化するバイオイメージングは生命科学において主要な手法の一つであり、光学顕微鏡を用いた蛍光の観察が主流である。近年の光源や検出器の高感度化、蛍光性タンパク質などの改良に伴い、細胞内標的分子の動きを一分子レベルで追跡する、あるいはイオンや膜電位に感受性の高い蛍光性プローブ分子を用いて細胞活動をリアルタイムに計測する手法が開発されている。光学顕微鏡の空間分解能は、入射光の波長の半分程度に制限されるため、可視光励起では数百nm以下の対象物を同定することは難しい。この光の回折限界を打破するためのフォトニクス技術が近年提案されており、細胞内の生命現象を見る超解像度の蛍光顕微鏡の開発として2014年にノーベル化学賞が授与された。STED, PALM, STORMといった多様な超解像顕微鏡があるが、詳細は文献を参照されたい¹⁾。さらに、生体分子を無標識で可視化する手法として、ラマン散乱を用いたイメージング技術の開発が盛んに行われている²⁾。ラマン散乱は、光と分子の相互作用により入射光から分子の振動周波数分だけ周波数が変化した散乱光成分を表す。細胞の場合、細胞内分子を反映したラマン散乱スペクトルが得られる。ラマン散乱は蛍光に比べて微弱光ではあるが、主成分分析から微量量を抽出して細胞分化や細胞腫を推定する研究や、ラマンタグを用いた細胞内小分子のイメージングなどが提案されており、ありのままの生命現象を捉える手法として注目されている。

フォトニクス技術は見るだけでなく、生命機能を操る

ツールとしても有用である。生命現象に何らかの外部摂動を加え、誘発された過渡的応答を解析することは、入力と出力との関係性を見だし、生命機能のメカニズムに迫ることを可能にする。細胞を対象としてその過渡応答を考える場合、印加する外部摂動の時間・空間分解能が高い程詳細に解析できるため、光が有用なツールとなる。2005年にDeisseroth博士らは、光により活性化されるタンパク質を遺伝学的手法により神経細胞に発現させ、青色光照射により神経活動をミリ秒オーダーで賦活化することに成功した。この光遺伝学的手法は、標的細胞の神経活動の一細胞レベルでの活性化、あるいは抑制が可能であり、この手法により、行動と神経活動との関係性が解明されつつある³⁾。遺伝子導入を必要とせず、パルスレーザーを細胞に照射し、神経細胞を直接活性化する手法についても検討されている⁴⁾。さらに、細胞内や細胞表面の分子や小胞を対象として、集光レーザービームによる光放射圧（光圧）を用いた細胞局所操作についても研究が進められている⁵⁾。このような光摂動の利点は、細胞に対して非接触であること、数百nm程度の高空間分解能を有すること、細胞内の特定の位置、任意の時間に力学的摂動を印加でき、レーザー光強度を変化させて光圧を自在に調整可能であることから、入力エネルギーを定量し、出力として現れる分子群の運動を分子レベルの時系列変化として分析できる点があげられる。このことは、非平衡過程である生命現象において、光摂動により細胞内分子の集合状態や反応過程を一時的に変え、その時系列変化の取得が可能になることを示しており、細胞ネットワークの動作原理の解明に不可欠な手法となる。

以上、本稿では、フォトニクスを駆使した生命現象へのアプローチについて紹介した。細胞を見て理解し、その操作を可能にする本技術群は、細胞工学の発展に直結する要素技術である。今後の分野横断研究の進展が期待される。

- 1) 岡田康志ら：超解像イメージング，羊土社 (2016)。
- 2) Palonpon, A. F. *et al.*: *Nat. Protoc.*, **8**, 677 (2013)。
- 3) Kim, C. K. *et al.*: *Nat. Rev. Neurosci.*, **18**, 222 (2017)。
- 4) Hosokawa, C. *et al.*: *Appl. Phys. A*, **110**, 607 (2013)。
- 5) 細川千絵：レーザー研究, **44**, 244 (2016)。