

● 猪瀬 朋子 特定准教授

Tomoko INOSE (Associate Professor)

研究課題: 表面分子修飾ナノワイヤーを用いた単一細胞手術法の実現
(Single-cell surgery with molecule-functionalized nanowires)

専門分野: 光化学、表面化学 (Photo chemistry, Surface chemistry)

受入先部局: 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)
(The Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS))

前職の機関名: 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)
(The Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS))



顕微鏡技術は、様々な物質や生命現象、化学反応などの可視化と解明に長年にわたって大きく貢献してきました。特に生物学分野において光学顕微鏡は、細胞の発見にはじまり、多くの生命現象の謎を紐解くために必要不可欠な主要ツールとなってきました。私はこれまで、顕微鏡を用いて、単一分子レベルでの分子の観察や電子状態の操作、単一細胞内物質の観察等、局所的な観察・操作技術を学んできました。特に最近では、生きた単一細胞を理解するための新たな観察技術の開発に力を入れています。細胞は生物の最小単位であり、その機能を理解することは生命現象を紐解く重要な鍵になります。一方、一細胞レベルでの細胞機能については、まだ完全に理解されていない部分も多く残されています。白眉プロジェクトでは、ナノ材料と顕微鏡技術を駆使することで生きた単一細胞の機能を正しく理解するための新たなプラットフォームの開発を目指します。

Over the years, microscopy technology has made significant contributions to the visualization and elucidation of various materials, biological phenomena, and chemical reactions. In particular, optical microscopy has become an essential tool in the field of biology for unraveling the mysteries of many biological phenomena, starting with the discovery of cells. I have studied local observation and manipulation techniques using microscopy, including observing and manipulating molecules at the single molecule level, and materials in single cells. Recently, my focus has been on developing novel tools to further understand various unknown biological systems. Cells are the smallest units of living organisms, and understanding their functions is a crucial key to unraveling biological systems. However, many aspects of cell function at the single-cell level remain not entirely understood. The Hakubi project aims to develop a new platform that fully utilizes nanomaterials and microscopy techniques to properly understand the function of living single cells.

あえて細胞に「さわる」顕微鏡技術

生物学分野の研究でこれまで広く用いられてきた光学顕微鏡は、対象物である個体や細胞に直接接触することなく、低侵襲で長時間観察することができる技術として、長年にわたって生命現象の理解と解明に必要な主要ツールとなってきました。例えば蛍光顕微鏡は、観察ターゲットとなる特定の細胞小器官や細胞内物質を蛍光色素でラベル化することにより、リアルタイムで生きた細胞状態の経時変化を可視化可能な技術として広く用いられています。

一方、あえて細胞に「さわる」ことで、光学顕微鏡では得ることが難しい生命現象に関する情報を取得できる顕微鏡技術も開発されてきました。例えば、パツ

チクランプ法と呼ばれる方法では、ガラス電極を細胞膜表面に接触させることで細胞膜表面での電位計測が可能です。また、走査型プローブ顕微鏡と呼ばれる顕微鏡を用いた計測では、細い針（探針）を細胞表面に直接接触させることで、単一細胞の力学的特性計測や細胞表面での化学反応追跡が可能になっています。このように、細いプローブを使ってあえて細胞に触ることで、光学顕微鏡技術では得ることができない情報を取得できるようになってきており、新たな顕微鏡技術は近年注目を集めています。

ナノワイヤー単一細胞内視鏡法

細胞は生命の最小単位であり、単一細胞レベルでの

細胞機能の理解は重要ですが、未だにわかっていない機能も多く存在します。そのため、生きた単一細胞機能を理解するための新たな技術開発が求められています。このような中で2014年に報告された、あえて細胞に「さわる」新たな技術がナノワイヤー単一細胞内視鏡法です。この手法では、直径が約100 nmの非常に細い銀のナノワイヤーを用いることで、生きた単一細胞内部の任意の位置へ直接アクセスすることが可能です。この手法に用いる銀ナノワイヤーですが、ナノワイヤー表面上に局所的に光を当てると、ナノワイヤーと光が相互作用し、ナノワイヤー近傍に存在する分子のラマン光あるいは蛍光を高感度で検出できる、という現象が起こることが知られています。ナノワイヤー単一細胞内視鏡法では、この現象を細胞内へ応用することで、単一細胞内の任意位置に存在する極微量の物質を高感度検出することが可能です。この技術を応用することで、私たちはこれまでに、単一細胞内で、投与した薬剤と細胞核内に存在するDNAが、薬剤投与後どのくらいのタイミングで結合するのか、という分子レベルでの細胞内イベントや、単一細胞内任意位置のpH環境の変化を経時的に観察することに成功しています。

単一細胞手術法への応用に向けて

ナノワイヤー単一細胞内視鏡法はこれまで、主に単一細胞内物質や細胞内環境を観察するための手段としての応用が模索されてきました。一方でこの技術の応用可能性は細胞観察手段にとどまりません。あえて細胞に触ることが可能なこの技術の新たな応用として、細胞内の局所的な場所へ物質を届けることによる細胞機能を操作することが可能になると考えています。ナノワイヤー単一細胞内視鏡法を応用し、同一プラットフォーム上で細胞機能操作と、機能操作の影響による細胞変化の観察を行うことができるようになれば、生命現象を統合的に理解する新たな道標になります。白眉プロジェクトでは、種々の生体関連物質をナノワイヤープローブに表面修飾し、修飾した物質を細胞内で切り離す手法を開発することで、生きた単一細胞内の任意位置へ物質を導入し細胞機能の制御を目指します。また、生体関連物質を修飾したナノワイヤーは、単一細胞内の標的物質のみをとらえ検出するためのプローブとしても使用できると考えており、これにより物質

を導入した後の細胞機能変化を標的物質の発現量変化として観察可能な技術へ発展させることができます。最終的には、細胞機能の変化を観察しながら、細胞機能を微細に操作することが可能な単一細胞手術法へと発展させることを目指します。

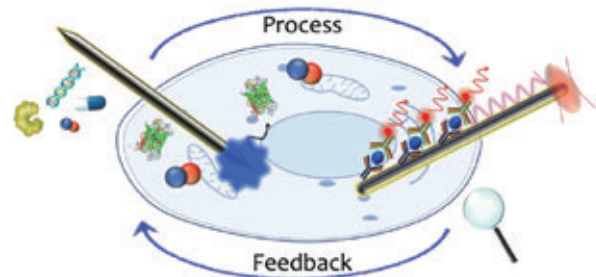


図1. ナノワイヤーを用いた単一細胞内への物質導入、検出技術

参考文献

- Wen, H., Inose, T., Uji-I, H. *et al.* (2022). Gold-Coated Silver Nanowires for Long Lifetime AFM-TERS Probes, *Nanoscale*14, 5439-46
- Zhang Q., Inose T., Uji-I H. *et al.* (2021). Gold-Photodeposited Silver Nanowire Endoscopy for Cytosolic and Nuclear pH Sensing, *ACS Appl. Nano Mater* 4, 9886-94
- Ricci M., Inose T., Uji-i H. *et al.* (2021). Gold-etched Silver Nanowire Endoscopy: Towards a Widely Accessible Platform for SERS-based Analysis in Living Cells, *Anal. Chem.* 93, 5037-45