

平成30年8月9日
第17回 量子科学技術委員会

量研(QST)における 量子生命科学 research

調和ある多様性の創造



量子科学技術研究開発機構

National Institutes for Quantum
and Radiological Science and Technology

量子物理学(力学)

マクロ → ミクロ → 量子

ミクロの世界では私たちの常識が通用しない、嘘みみたいな不思議なことが起こります。



普段の生活で体験している現象
(直感的に理解しやすい)

- ・ 慣性の法則
- ・ 運動の法則
- ・ 作用・反作用の法則



Kirinuke
©加藤タカシ

量子(光、電子や陽子)のふるまい

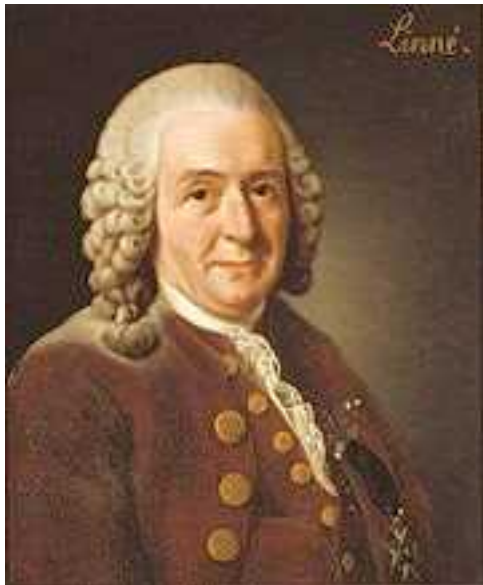
直感では理解しにくい。

- ・ 量子は粒でも波でもある(2重人格)
- ・ 重ね合わせ(同時にある、分身の術)
- ・ トンネル効果(壁抜けの術)
- ・ もつれ(どんなに離れていても繋がっている)

生物学の歴史

マクロ → ミクロ → 分子 → 量子

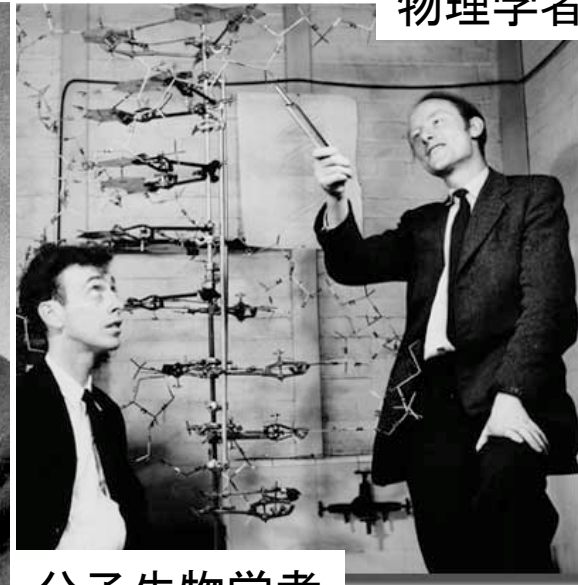
クリック
物理学者



リンネ



メンデル



分子生物学者
ワトソン

「生物がどのような分子で出来ているか」「遺伝」「情報伝達」などの理解が分子レベルにおいて深まった(分子生物学の成果)。

次は、生体分子が「実際にどのように動いて機能しているか」に挑戦。

分子の動きにおける、電子(状態)やプロトンのふるまいを知る。

21世紀に入り、「量子」に対する理解や、「量子科学技術」が発展してきている。

量子力学
量子科学技術



分子生物学
(生物学、医学)



量子生命科学



Kirinuke
©加藤タカシ



©たしろさなえ

(理科便覧ネットワークより)

量子生命科学研究への展開

従来の生命科学のパラダイム

<1980~90年代 分子生物学の隆盛>

生命現象の解明方法 …… 機能を担うタンパク質を同定する
(原因遺伝子の塩基配列を決定する)

<2000年代 ポストゲノム時代の到来>

ヒトを始めとする主要な生物種のゲノムが次々に解読、エピゲノム
生命の根本的理解(細胞システムの人工的再構築など)には至らず。

放射線生物学

DNA損傷・修復・突然変異

構造生物学

タンパク質分子等の立体構造決定
と機能推測

量子科学技術・ツールの進展

量子ビーム
極短パルスレーザー
量子センサ・計測
量子コンピュータ など

量子生物学

量子力学の言葉で生命現象を記述
光合成ほか

パラダイムシフト

量子生命科学

「量子目線」で分子機能を追究し、生命の根本的理解に迫る

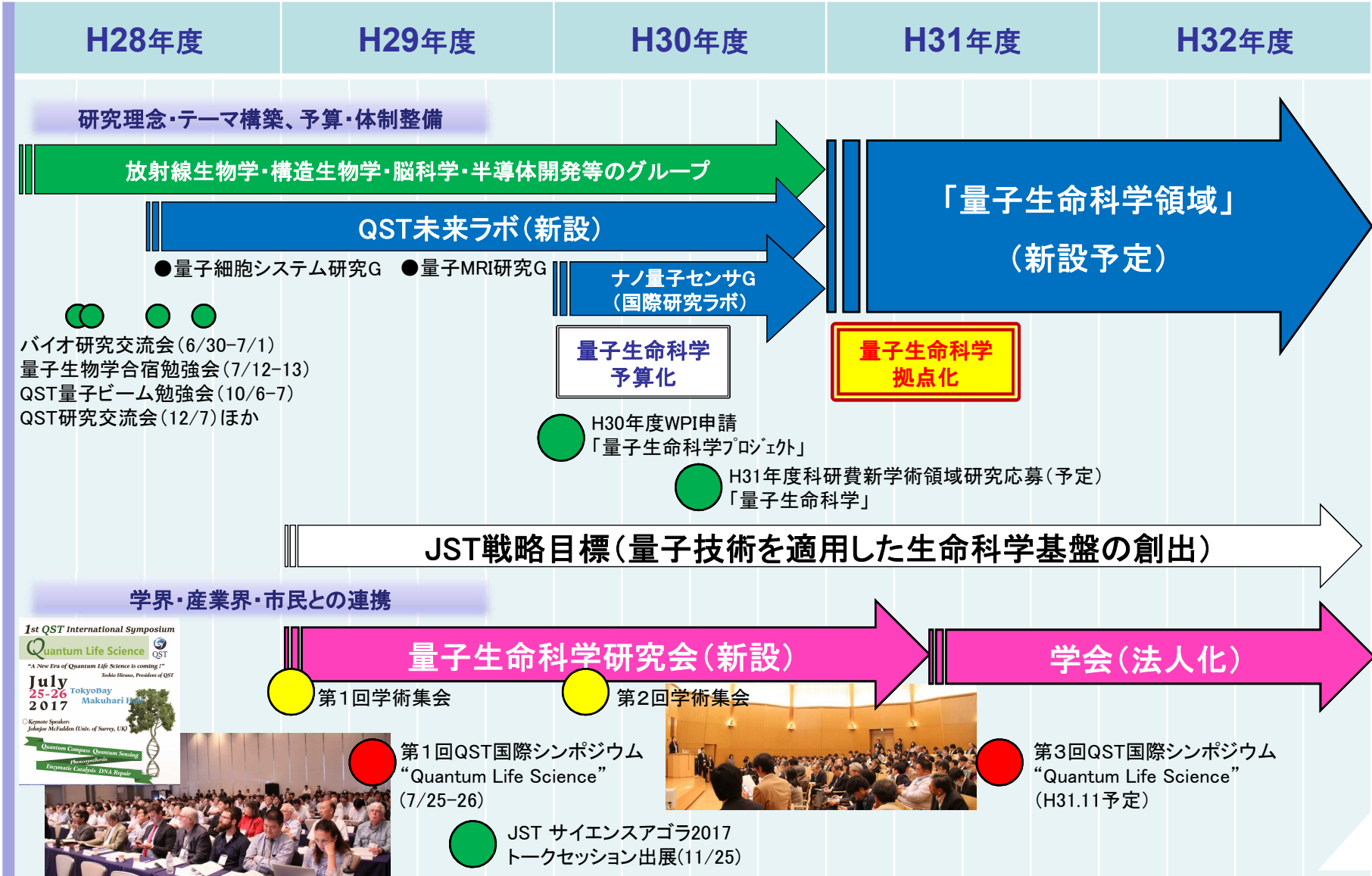
QSTの掲げる
三位一体
の方針

- 最先端の量子科学技術による生命科学研究の革新
- 生命現象の量子論的説明への挑戦
- 医学・医療への応用

量子生命科学の確立と推進に向けたQSTの取り組み

QSTは設立以来、量子生命科学の確立に向けた取り組みを進め、
拠点化してこれを推進するための準備を進めている。

Q
S
T
設
立



分子機能の発現における量子効果

概要

- ✓ 全ての生物は、光合成・呼吸等で生じる電子の流れからエネルギーを産生している。
- ✓ その中核をなす電子伝達(金属)タンパク質分子における電子やプロトンのふるまいが、量子論的に理解される(量子コヒーレンスの存在)可能性。
- ✓ 極短パルスレーザーによる直接観測等を実現し、生命の本質における量子効果の重要性を実証することを目指す。

シトクロームc(電子伝達系)

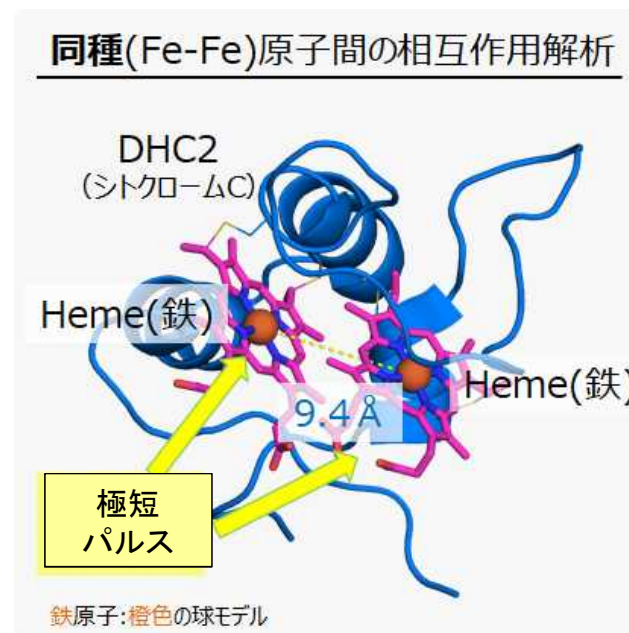
鉄原子を含むタンパク質。多くの生物種に普遍的に存在。

- (1)フェムト秒レーザー計測技術の開発を実現
- (2)極短パルスレーザー計測

タンパク質分子内で、さらには分子間で電子やプロトンの移動などの超高速での応答や、電子波束の発生を可視化する

生物学上の意義

細胞のエネルギー利用という**生命の普遍的機能**における量子効果の重要性の証明
地球上の生命がなぜその元素を利用しているかという**生物分子進化の本質**の解明



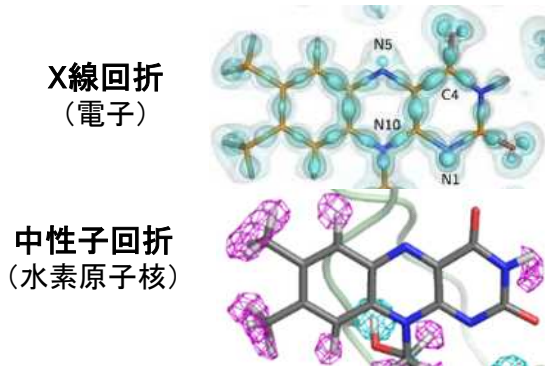
分子動構造・機能解析研究の発展

概要

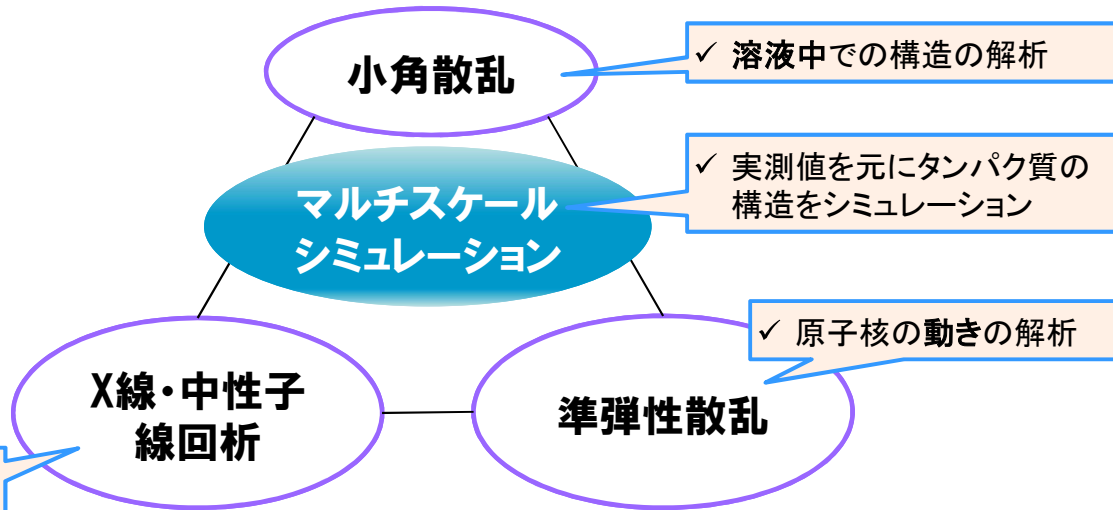
- ✓ たんぱく質等の生体分子は、水中で柔らかく形を変えながら他の分子と電氣的に相互作用することで、機能を発揮している。
- ✓ 従来の構造生物学の手法では、分子の典型的な骨格(立体構造)を推定する程度にとどまっていた。
- ✓ 量子技術をフル活用した測定と理論計算によって、**分子の精密構造や表面電子状態の時間的变化(動構造)を把握**し、生体分子の機能発現のメカニズムを解明する手法を確立する。

28年度の遺伝子発現に関わるヌクレオソームの中間体構造の決定(Science, H29.4)
 中間体形成の端緒となるヌクレオソームの動態変化の解明Nat. Com.(Vol. 21, H29.11), Cell Reports (Vol. 21, H29.10)

分子動構造解析



- ✓ 内・外殻電子状態の把握
- ✓ 水素原子核の精密な位置情報



分子機能発現解析



塩基対 DNA ヌクレオソーム ポリヌクレオソーム

学術と社会へのアウトカム

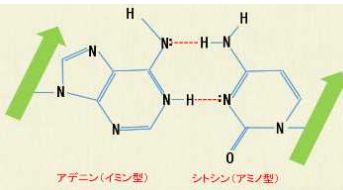
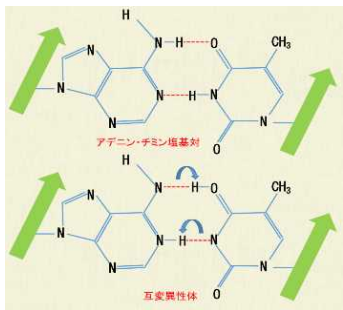
- 細胞環境下に近い状態で、タンパク質や核酸がどのようにして機能を発現するのかという**根本的な問い**に答える。
- 薬剤分子とタンパク質や核酸との相互作用が正確にわかる。
→ **創薬**

生命現象における量子的ふるまい（進化・がん・遺伝病・育種・突然変異）

- ✓ DNAの塩基配列はある確率で変異する。
- ✓ 変異原によって特徴ある突然変異スペクトルがある。(mutation signature)
- ✓ X線による**突然変異誘発のメカニズム(電子やプロトンのふるまい)**研究は未開拓領域

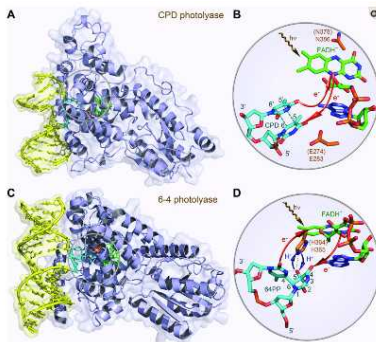
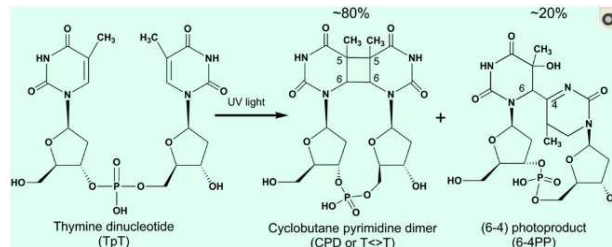
● 突然変異の量子論的説明の挑戦

① 自然突然変異



塩基のプロトンのトンネル効果
スーパーポジション

② 紫外線による突然変異の修復

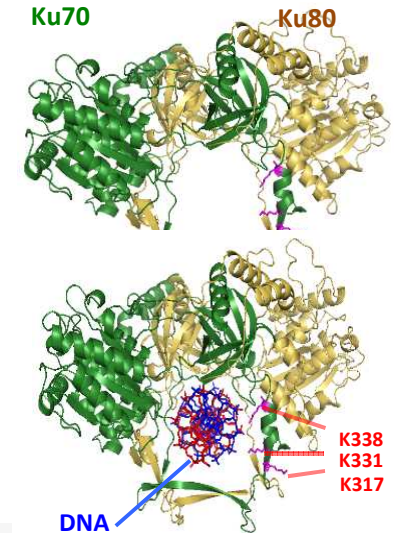


光子
→電子・プロトン移動
→付加体の開裂

光回復酵素の重要なアミノ酸残基
→修復効率を変える

③ 電離放射線による突然変異

生命とは何か
物理的にみた生細胞
シュレーディンガー 著
岡 小天・鎮目恭夫訳
青 946-1
岩波文庫



DNA修復酵素と切断
DNAとの結合部位
(わか構造の機能)

生命とは何か - 物理的に見た生細胞
シュレーディンガー著
岡 小天・鎮目恭夫訳(岩波文庫)

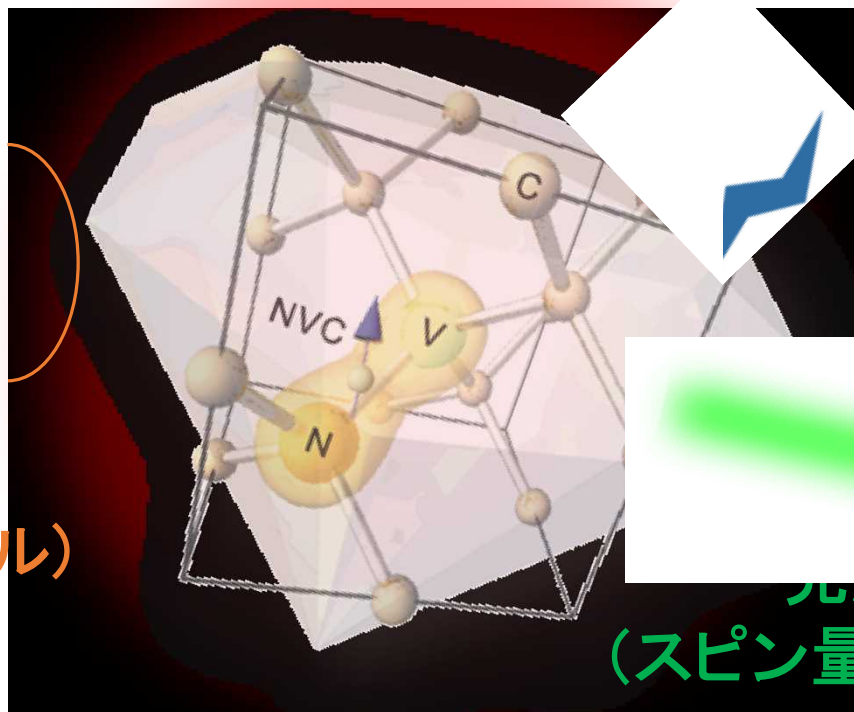


光検出

(スピン状態と共役)



マイクロ波
(スピン量子のコントロール)



外部磁場

光励起
(スピン量子を偏極)

ナノダイヤモンド 窒素-空孔中心 (NV中心) の
光検出磁気共鳴 (ODMR) で生命活動を計測

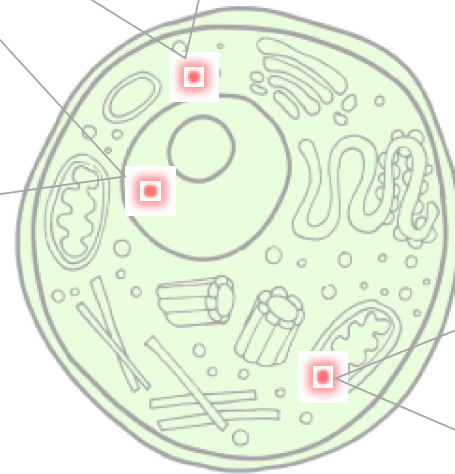
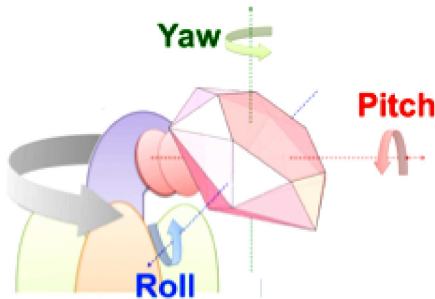
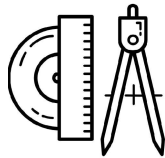
ナノダイヤの計測できる物理的・化学的パラメータ



pH、イオン種

pH 7.2 ? pH 4. pH 5 6.5 ?
pH 8 ? pH 7.2 ? pH 6.7 ?

分子動態、
粘性



磁場、電場、
スピン種、
温度、圧力、
溶媒極性
化学種

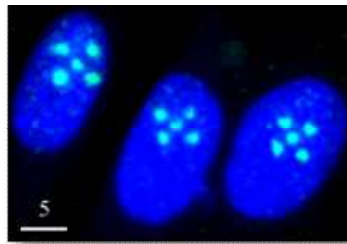


生命科学が必要とするパラメータを量子センサで！

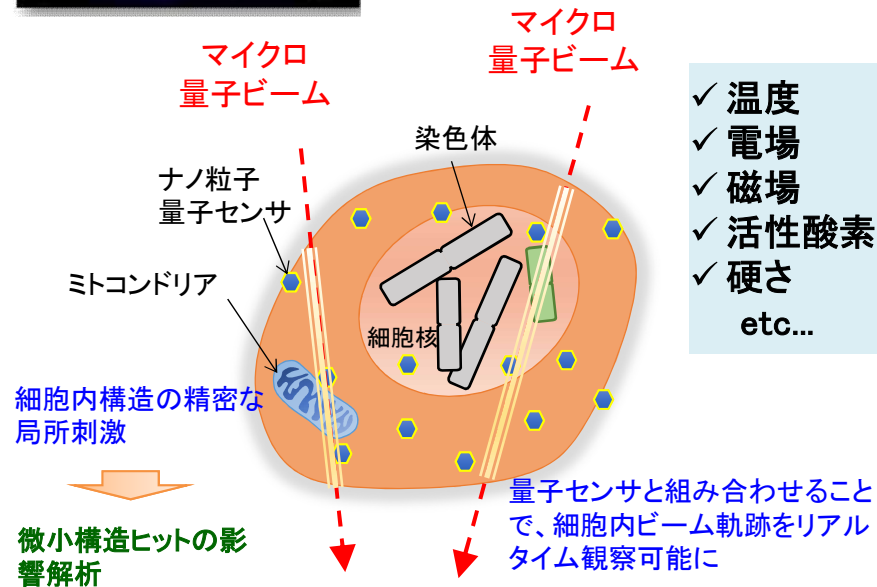
細胞の放射線応答や幹細胞分化へのナノ量子センサの応用

●放射線応答の新展開

マイクロ量子ビームで特定部位を照射

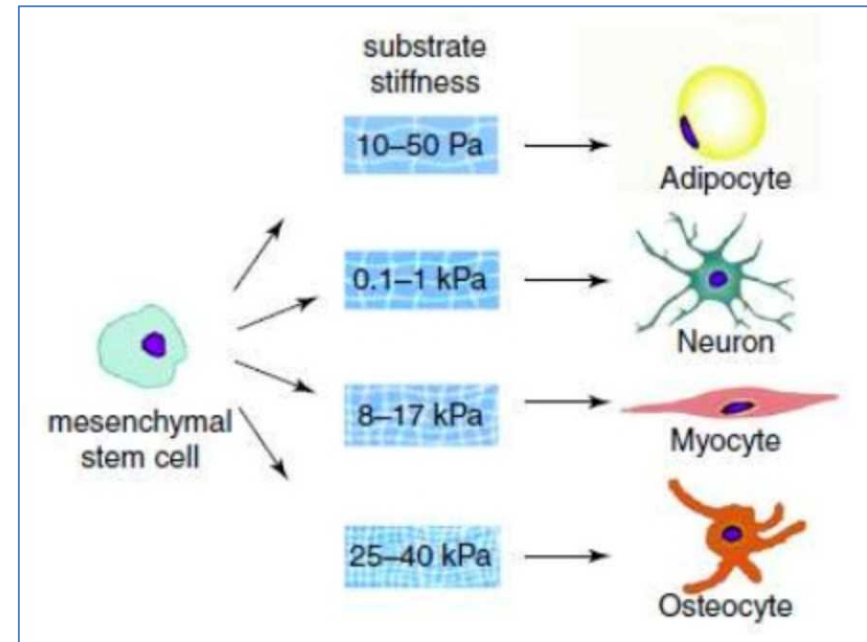


- DNA損傷修復
- 遺伝子発現
- バイスタンダー効果



●幹細胞分化(iPS、組織幹細胞)

基質の硬さ(圧力)と細胞分化

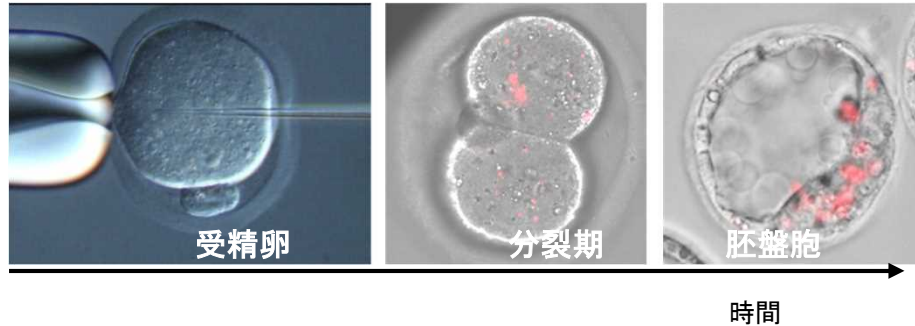


- 細胞分化における物理パラメータの変化
- 幹細胞品質のバイオマーカー
- 診断・治療

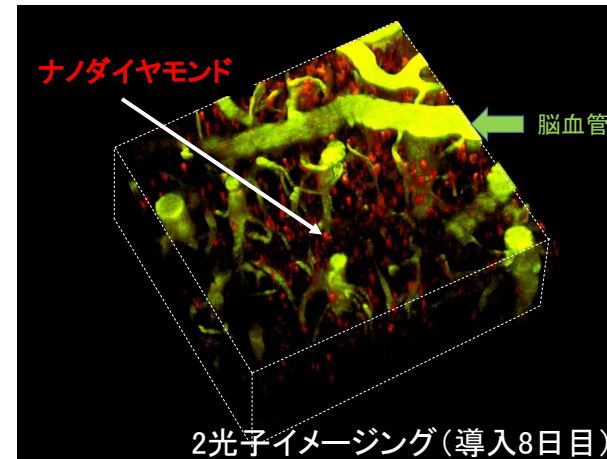
Cigognini et al (2013) Drug Discovery Today 18.21:1099.

個体生物学や医学・医療へのナノ量子センサの応用

●ほ乳動物の胚発生における物理パラメータのリアルタイム計測



分化・発生段階によって測定値が変化
(赤い輝点がナノ量子センサ)

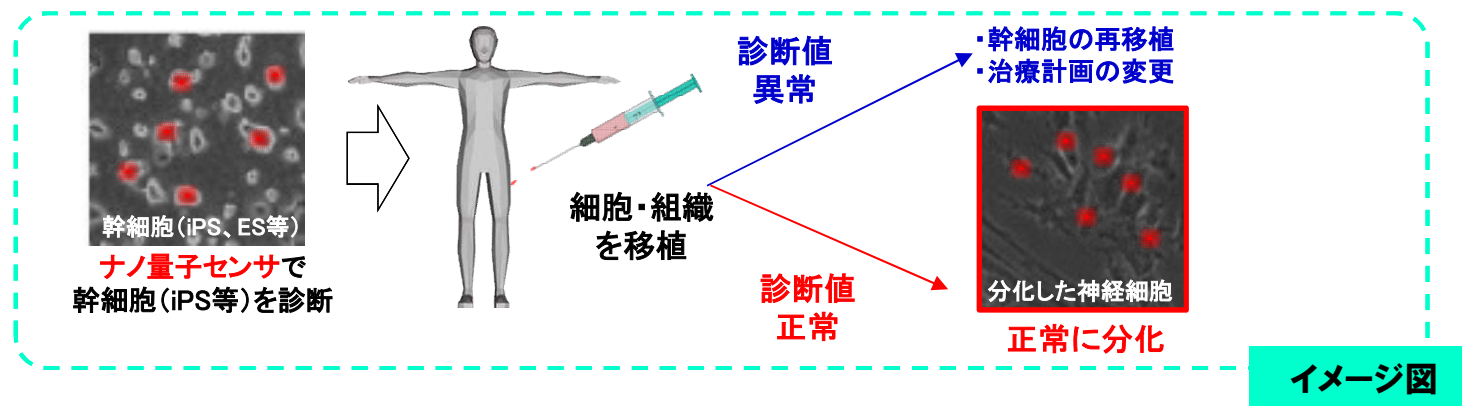


学術と社会へのアウトカム

●再生医療における「量子分化マーカー」

「ナノ力学計測」— 細胞の「硬さ」を測れば「分化」が判る

ナノ量子センサでiPS細胞の分化を精密モニタリング



個体生物学や医学・医療に革新をもたらす「ナノ超偏極・量子イメージング技術」

✓ 従来の千倍以上の感度を持つ「超偏極MRI技術」と「ナノ超偏極造影剤」を開発し、量子生命科学研究に新たな計測ツールを提供、さらに医学・医療に破壊的イノベーションをもたらす。

従来のMRI

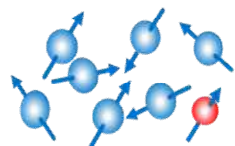
長所: 「人に優しい」。非侵襲、高解像度、放射線被ばく無し、全国で6000台が稼働

短所: 感度が低く、病巣のみを明瞭に画像化できない ← 十分な感度をもつ造影剤が無い

【超偏極技術の利用】

磁場中の超低温下で励起させた電子スピンから原子核スピンのエネルギーを遷すことにより、造影剤の**信号強度を最大10万倍に増大**させることが技術的に可能。

通常のMRI(熱平衡状態)



超偏極状態

核偏極技術

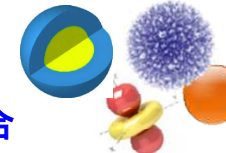


最大で10万倍に信号増大

【社会実装のための課題解決】

新規アイデア1: ナノ粒子技術による偏極時間の延長

新規アイデア2: 薬剤送達技術との結合



多様なナノ粒子の模式図

ナノ量子センサー技術と合流し、より経済的な「室温超偏極」の実現も。さらに、ナノ粒子に治療分子(抗がん剤、放射線薬剤等)を搭載、診断と治療を並行する「セラノスティクス」への応用も可能。

学術と社会へのアウトカム

高感度と高解像を両立する革新的計測・診断の実現

- 生物学研究、特にがんエネルギー代謝と薬剤動態研究に新手法を提供
- 臨床応用を並行して実施。被ばくゼロの高感度がん検査の実現を目指す
- 造影剤の投与量を大幅に軽減させることにより、副作用が生じるリスクを大きく低減(特に子供と妊婦に恩恵)。

「手遅れ」を回避する予測医療の実現

- 「切らない病理組織検査」の実現、腫瘍の内部構造や悪性度の高精度な弁別。**発症前の組織変性の検出**も可能にする。
- 治療効果の測定・検証・データ蓄積と連携することで、「**治療する前に効果が分かる**」技術により、「手遅れ」を回避する予測医療の実現で社会実装を。

【QSTに量子バイオセンサに関する国際的なオープンラボを設立】

◎ Brant Gibson准教授 (RMIT大学・オーストラリア) との連携

ARC Centre of Excellence for Nanoscale BioPhotonics (CNBP)のDeputy Director、
RMIT Node (拠点) のリーダー (ARC: Australian Research Council)



2017年に世界的に権威のあるダイヤモンドに関する国際会議 (NDNG2017) でco-chair
Advanced Materials (IF 19.791), ACS Nano (IF 13.942), Nano Letters (IF 12.712), Nature Communications (IF 12.124) や Physical Review Letters (IF 8.462)といった論文を含む査読付き論文75報、8回招待講演と世界的に高い評価



◎ 他の連携先:

Andrew Greentree教授 (RMIT大学) ダイヤモンドNVセンターの理論研究で権威

Steven Praver教授 (Melbourne大学) ダイヤモンドNVセンターを用いた量子科学技術で世界的な権威

他7名が参加



RMIT大学、Melbourne大学とは既に共同で研究を行っており、Gibson氏の招へいだけでなく、長短期の滞在・実験といった交流を計画

→ 初年度前半はできるだけ多くのメンバーが互いのメンバーや施設を理解するために短期滞在を中心に研究交流、その後、若手研究者の長期滞在(ポスドク)を計画

→ これまでも行ってきたが、QSTメンバーもRMIT大学やMelbourne大学にて実験を計画

海外の量子センサ応用研究(生命科学およびNMR/MRI)

西暦	国名	学術雑誌名	著者	タイトル(和訳)	分野	概要
2011	ドイツ 豪州	ネイチャー	McGuinness et al.	細胞内の蛍光ナノダイヤモンドの量子計測と角度追跡	生命科学	NVセンターによるナノ磁力計を用いて細胞内環境を長時間に渡ってモニタリング。既存の蛍光観察では計測できない「ナノレベル」の細胞内の動きを計測可能にした。
2013	ドイツ	サイエンス	Staudacher et al.	5ナノ立方メートルサンプルにおける核磁気共鳴分光法	NMR/MRI	NVセンターを用いて極微量の試料に対して核磁気共鳴(NMR)計測を実現。これにより既存のNMR/MRIと比較して100億倍以上の感度向上が可能であることを実証した。
2013	米国	ネイチャー	Le Sage et al.	生細胞の光磁気イメージング	生命科学	NVセンターによって生体磁気構造を単一細胞レベルで撮影する量子計測技術を開発。神経細胞ネットワークのマッピングなどに応用が期待されている。
2013	米国	ネイチャー	Kucsko et al.	生細胞ナノメートルスケールの温度計測	生命科学	NVセンターによるナノ温度計を用いて細胞内の温度勾配を計測。このナノ温度計は、熱誘導による遺伝子発現制御や腫瘍の代謝モニタリング、細胞選択的な治療などへの応用が期待されている。
2013	台湾	ネイチャー	Wu et al.	蛍光ナノダイヤモンドを用いた移植肺幹細胞の生着および再生能力の追跡	生命科学	NVセンターを用いた幹細胞標識により、1細胞レベルでの再生治療モニタリングが可能であることをマウス実験で実証。
2014	スイス	サイエンス	Loretz et al.	ダイヤモンド磁気計測による単一水素原子核スピン検出	NMR/MRI	NVセンターを用いて水素原子1個についてのNMR計測を実現。2013年のStaudacher et al.の報告から更に1万倍の感度向上が可能であることを実証した。
2015	ドイツ	ネイチャー	Häberle et al.	ナノスケールMRIによる化学種イメージング	NMR/MRI	NVセンターを用いてプローブ捜査顕微鏡によるナノMRI技術を開発。将来的に化学組成や分子構造の情報を与える全く新しいナノイメージング技術になると期待されている。
2015	米国	ネイチャー	DeVience et al.	ナノスケールNMRおよびMRIによる複数核種計測	NMR/MRI	NVセンターを用いたナノNMRにより、極微量の試料中の水素原子とフッ素原子を区別することに成功。
2015	中国	サイエンス	Shi et al.	常温・常圧下での単一タンパク質スピン共鳴分光法	生命科学	NVセンターを用いてタンパク質一分子のESR計測に成功。タンパク質構造変化の1分子解析や分子内や分子間の電子移動などのへの応用が期待される。
2015	米国	ネイチャー	Glenn et al.	量子ダイヤモンド顕微鏡を用いた単一細胞磁気イメージング	生命科学	NVセンターによる磁気標識細胞イメージング技術を開発。1細胞レベルの腫瘍細胞の識別に活用できることを示した。
2016	米国	サイエンス	Lovchinsky et al.	量子ロジックを用いた単一タンパク質の核磁気共鳴検出と分光法	NMR/MRI 生命科学	NVセンターを用いてタンパク質1分子のNMR計測に成功。将来的に1分子感度でのタンパク質構造情報が得られるものと期待される。
2017	フランス	ネイチャー	Haziza et al.	蛍光ナノダイヤモンド追跡による、脳疾患の遺伝的リスク因子による神経細胞内輸送異常の解明	生命科学	遺伝的な脳疾患の要因となる僅かなタンパク質濃度の変化を検出可能な高感度細胞計測法をNVセンターにより実現。
2017	スイス	サイエンス	Boss et al.	任意周波数分解能による量子センシング	NMR/MRI	NVセンターを用いた量子センシングによって任意周波数分解能での計測を行う手法を開発。今後この手法が、NVセンターを用いたNMR計測のスタンダードになっていく可能性が高い。
2017	ドイツ	サイエンス	Aslam et al.	化学種分解能を有するナノスケールNMR	NMR/MRI	NVセンターを用いてナノスケールの高分解能固体NMR計測を実現。この実験にはQST高崎のダイヤモンド試料が使われた。
2018	米国	ネイチャー	Glenn et al.	固体センサを用いた高分解能磁気共鳴分光法	NMR/MRI	NVセンターを用いたNMR計測により、極微量の試料中の分子の化学構造情報を取得することに成功。

※その他、Nature姉妹誌や米国化学会等の有名学術誌に多数の発表がなされている

海外の量子生命科学研究動向

	国	名称	設立場所	開始時期	金額
1	独国 (EU)	Centre for Quantum and Biosciences(Z ^{QB})	ウルム大学	2019年1月	€46M(施設) €10M(研究)
2	英国	Centre for Quantum Biology	サリー大学	2018年6月	£1M(研究)
3	米国	Quantum Grants	NIH/NIBIB	2018年	\$0.5M / 件
4	米国	Workshop: Quantum Biology and Quantum Processes in Biology [※]	NSF	2018年11月	

1. Centre for Quantum and Biosciences (Z^{QB})



2019年1月より、115名の研究者による活動を開始予定。
(4階建て、総床面積11200m²)

HYPERDIAMOND Project

ナノダイヤモンドを用いた高機能センサ利用技術のコンソシアムを産学により構成し、EU内で活動中。

<アカデミア>

University of Ulm(ウルム大学)

Hebrew University(ヘブライ大学)

Université François Rabelais of Tours(フランソワラブレール大学)

Austrian Institute of Technology(オーストリア工科大学)

Karlsruhe Institute of Technology(カールスルーエ工科大学)

<メーカ>

NVision Imaging Technologies

L.M. Van Moppes Sons SA

ARTTIC

Kanfit

高機能センサと磁気共鳴イメージング法(MRT)を開発し、これら最先端の量子計測技術を生命科学に適用した研究開発を計画

※提言

生物における量子現象に関する研究はこれまで長年にわたり行われてきたが、生物学分野と物理学分野にまたがる研究分野であることや、研究資金が不十分なことから、その進捗はゆっくりであった。当研究分野における大変興味深い課題は、なぜこれまでの生物学は量子現象を幅広く扱ってこなかったのか？ということである。シリコンPN接合や有機トランジスタの発見につながる進化を創造するほど難しくはないが、我々は、生物学におけるトランジスタのような現象についての知見が無かった。当ワークショップでは、生物学、物理学、化学、量子情報に関する研究者を一堂に会し、量子論を必要とする生物学研究のプロセスについて検討を行う。

量子生命科学研究を中核とする量子科学技術拠点の構築計画

目的

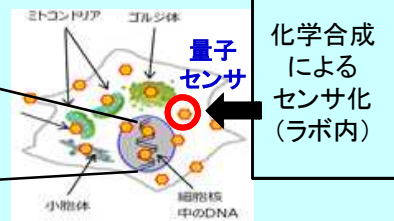
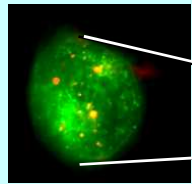
QSTの持つ研究・技術シーズをコアとした**最先端の量子科学技術**を基に、国内外の優秀な研究者とともに研究することで**最短ルートでのイノベーション創出を目指す**ため、量子科学技術の集約型研究拠点を構築する。

概要

光・量子技術研究センターの整備

量子計測・センシングラボ

微弱な変化等を高感度に検出できるナノ量子センサを用い、例えば細胞中の**局所的な電位・磁場・圧力・pH等の計測**を通し、従来技術を凌駕する感度や高分解能を得る計測・センシング技術開発を目指していくラボ。当該領域の進展は、生命現象の物理的・本質的理解に基づく、**高い効果を有する治療法・新薬の効率的な開発等**が期待される。



化学合成によるセンサ化(ラボ内)

産学

量子計測・センシング

量子情報科学

産学オープンラボ

量子情報科学ラボ

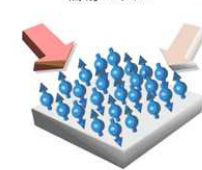
外部のスパコンや黎明的な**量子コンピュータ**を用いて**高度な計算科学シミュレーション技術や新たなアルゴリズム**の開発を目指していくラボ。当該領域の進展は、**タンパク質等の分子構造解析**や安定結合する化合物の超高速探索による、新たな創薬や触媒の開発の高速化が期待される。

量子コンピュータ



量子シミュレーター

「固体」の格子構造を拡大した簡易モデル



産学

産学オープンラボ

将来的な構想を含め、当該領域に関連しそうな研究機関及び企業を積極的に集め、QSTを中心に新たな知見や双方向的な協力関係の構築を促し、骨太な成果創出を目指す。



人材育成

若手研究者等を中心に積極的な人材交流を促し、産学の粋を取り払い、当該領域の更なる進展に寄与する。

共同研究

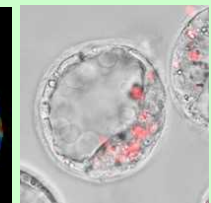
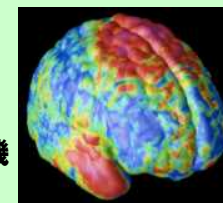
国内外の研究機関とタッグを組み、単独ではなし得ないイノベーション創出を目指していく。

産業界からの参画

創薬や医療機器メーカー等を中心に、成果創出後の速やかな産業応用を見据え、積極的な参画を促していく。

量子生命科学の推進

- 生命科学分野に非連続的なイノベーション創出を目指し、量子生命科学確立に向けた研究開発を推進する。
- 特に、**超高感度かつ多機能のナノ量子センサ**を**生きたままの細胞内部に直接導入**し、細胞内小器官(細胞核、ミトコンドリアなど)レベルで温度やイオン輸送等の実態を詳細に把握する技術の確立を目指す。
- また、量子コンピュータの活用を見据え、**脳内の膨大な数のニューロンが相互影響し合うことで発現する意識・精神機能のしくみ**の解明に挑戦する。



QST における
量子生命科学 research について
皆様の叱咤激励と
ご協力をお願い致します。