

## 特集

## 量子生命科学による精神神経疾患のメカニズム解明に向けた挑戦

## 2. 極微小・極微量の生命計測を可能にする 生体ナノ量子センサー技術

五十嵐龍治<sup>1,2)</sup>

**抄録：**計測技術の限界は、生命科学や医学が抱える重要な課題と密接に関連している。特に、生命計測分野では、計測対象が細胞や細胞小器官、分子といった非常に小さなスケールであること（「微小性」）、また関連する分子の濃度がきわめて低いこと（「微量性」）が、生命現象の厳密な計測を困難にしている。これらの問題に対処するため、ダイヤモンド中の窒素-空孔中心（NV センター）を活用した生体ナノ量子センサー技術が注目されている。この技術は、量子効果を利用して、ナノスケールのプローブで物理的・化学的变化を高感度に計測する。これにより、従来の技術では捉えることが困難だったサブ細胞レベルの生命現象の詳細な定量や、疾患の早期段階での微量バイオマーカーの検出が可能となり始めている。本稿では、生体ナノ量子センサーが生命科学および医学研究における計測手法としてどのように革新的な進展をもたらしているかを紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 35 (3) : 109-113, 2024

**Key words :** diamond nitrogen-vacancy center, nanodiamond, quantitative measurement, mitochondria, reactive oxygen species (ROS), high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

計測技術は自然科学の発展の歴史においてきわめて重要な役割を果たしてきた。それは自然現象を科学的に理解するために定量的な議論が避けて通れないからにほかならない。生命科学の一分野に位置づけられる医学においても、さらには細分化された診断を求められる現代医療においても、このことはまったく例外ではない。その歴史は、古代のエジプトやギリシャにおける重さや長さの計測まで遡るが、患者のバイタルサインを計測する装置としてもっとも古いのはおそらく体温計だろう。17 世紀、イタリアの医師であるサントーリオ・サントーリオは、ガラス管と水銀を使用した温度計を初めて医学に応用した。以来、体温計測は現代医療においてももっとも基本的かつ迅速に行える診断の一つとして医療現場で広く用いられている。さらに精神医学に目をやると、体温計、血圧計、心拍計など医学で一般的に用いられる計測技術以外にも、脳波計

(electroencephalograph : EEG)、ガルバニック皮膚反応 (galvanic skin response : GSR)、心電図 (electrocardiogram : ECG) など特徴的な計測技術が古くから用いられてきた。このような計測技術の活用は、精神状態の客観的評価と診断の精度向上を可能にし、精神医学の研究と治療法の発展に大きく貢献した。さらに現代医学の基礎研究においては、磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI)、ポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET)、蛍光顕微イメージングといったイメージング手法や、酵素結合免疫吸着測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA)、ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction : PCR)、質量分析計 (mass spectrometry : MS) といった分子検出手法など、学問的な進歩とともに先進的な計測技術も次々と取り入れられてきた。たとえば MRI は脳構造の詳細な理解や物理・化学的なパラ

Nanoscale quantum biosensor technology for ultra-micro and ultra-trace biological measurements

1) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 (〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1) Ryuji Igarashi : Institute for Quantum Life Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba 263-8555, Japan

2) 東京工業大学生命理工学院 (〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1) Ryuji Igarashi : School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, 2-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8550, Japan

【五十嵐龍治 E-mail : igarashi.ryuji@qst.go.jp】

メータの定量, 蛍光顕微イメージングは細胞レベルの現象の可視化, ELISA はバイオマーカーの検出や免疫反応の評価などを通じて, 基礎研究から臨床応用に至るまで, 現代医学の発展を技術面で支える重要な柱となっている。

これらの計測技術は, すでに現代医学の基礎研究にとって欠かせないものとなっているが, その適用にはいくつかの限界も存在する。たとえば MRI や PET などのイメージング技術は空間解像度や時間解像度に制約があり, サブ細胞レベルの細部にわたる計測やリアルタイムの動態観察への適用は困難である。また, ELISA などの分子検出技術では, 特定の標的分子を高感度かつ特異的に検出する必要があるが, 血中に存在する低濃度分子や微量体液に存在する少数分子を検出するほどの感度を得ることはできない。そこで, サブ細胞レベルや 1 分子レベルの高感度の計測情報を必要とする研究分野においては, 蛍光顕微イメージングや蛍光免疫測定法 (fluoroimmunoassay : FIA) などに代表される蛍光検出法が広く用いられる。蛍光検出法は, 検出器や計測環境が理想的な条件においては, 1 分子が放出するわずか 1 個の光子を検出できるほど高感度である。ただし, それほどの感度を得られる蛍光検出法であっても, たとえば蛍光褪色によって長時間にわたる計測には適さない, 自家蛍光などのバックグラウンドノイズに感度が制限される, 物理・化学的なパラメータに対する定量的な情報を与えるほどの計測精度や再現性は得られないなど, 極微小・極微量の生命現象を定量的に理解するためには克服すべき課題がいくつも存在する。

近年, 蛍光イメージングが抱えるこのような課題を解決する技術として, 量子センサー技術の活用が試みられている。量子センサーは量子物理学の原理 (量子化されたエネルギーレベル, 重ね合わせ状態, 量子もつれなど) を利用し, 磁場, 電場, 温度, 圧力などの物理的パラメータ, さらに pH, 酸化還元電位, ラジカル濃度などの化学的なパラメータを極限精度で計測する先進的なセンシング技術である<sup>1, 13, 18)</sup>。この技術は量子状態の微妙な変化を検出することで, その変化をもたらしきわめて小さな物理的・化学的变化を検出する。このため, 従来用いられてきた電氣的な原理に基づく古典センサーでは想像もつかなかった感度・精度の計測が実現し始めている。その中でも, ダイヤモンド結晶内の蛍光格子欠陥である窒素-空孔中心 (nitrogen-vacancy center : NV センター) は, 極低温でなければ機能しないほかの量子センサーとは異なり, 常温常圧で

も機能する数少ない量子センサーとして幅広い応用が期待されている。特に生体試料の多くは温和な生理条件下での計測が求められることから, その登場以来, ダイヤモンド NV センターは生命計測に適用可能な量子センサーとして注目されてきた。

ダイヤモンド NV センターがもつさらに面白い特徴としては, ナノサイズのきわめて小さなダイヤモンド結晶 (ナノダイヤモンド) がセンサーとして機能する点が挙げられる。一般に, センサーは物理的なサイズが小さくなると, その感度は低くなる傾向がある。これは, 多くの場合, 高いセンサー感度を達成するためにはより多くの信号 (たとえば, 光, 熱, 磁気など) を捉える必要があるためである。したがって, 微小電気機械システム (micro electro mechanical systems : MEMS) のような微小センサーであっても, センサーサイズの小型化はマイクロメートルサイズが限界だった。古典センサーと同様に, 量子センサーにもまた, このような感度のサイズ依存性は存在する。実際, ダイヤモンド結晶のサイズが小さくなり, そこに含まれる NV センターの数が減ればセンサーとしての感度は低下する。ただし, 個々の NV センターがそもそもきわめて高いセンサー感度を有するため, ダイヤモンド結晶のサイズを極限まで小さくして NV センターがたった 1 個しか存在しない状態になったとしても, センサーとして十分な機能を果たすのである。実際, 直径 5 ナノメートルの極微小のナノダイヤモンド結晶が量子センサーとして機能し, 多様な物理量の計測に利用可能であることがすでに明らかになっている<sup>15, 16)</sup>。これは, 量子センサーの登場によって, さまざまなセンサーのサイズが一気に数万分の 1 に小型化できるようになったともいえる。近年では, このようなナノサイズの量子センサーは「ナノ量子センサー」(図) とよばれ, 脳神経科学, 免疫学, がん科学といった生命科学分野における応用開発が精力的に進められている<sup>7, 17)</sup>。

では, 生命科学の研究者がナノサイズの高感度センサーを手にしたらどのような情報が得られるようになるだろうか。たとえば, ナノ量子センサーを使うことで, 細胞の中の特定の細胞小器官の物理的・化学的な定量情報を簡単に得られるようになるだろう。その中でも, ミトコンドリアは「細胞のエネルギー工場」ともよばれ, 多くの生命現象と関係するもっとも重要なターゲットの一つである。近年, ミトコンドリアをナノ量子センサーで標識できるようになってきたこと<sup>21)</sup>, その局所における計測, 特に温度の精密な計測が手の届くところまできてい



広い濃度域に適用可能なダイナミックレンジを有し、さらに定量性も高いとされる蛍光標識を活用することが真っ先に思い当たるだろう<sup>14)</sup>。それにもかかわらず、いまだホースラディッシュペルオキシダーゼ (horseradish peroxidase : HRP) で検出抗体を標識し化学発光に頼る ELISA がもっともよく用いられているのが現状である。これは、蛍光が 1 ~ 2 桁高輝度であっても、生体試料に含まれる夾雑物がそれを打ち消して余りあるほどの自家蛍光を発することで、感度が頭打ちになってしまうからにほかならない。しかし、ナノ量子センサーで抗体を標識すればこのような問題は一気に解決する。ナノ量子センサー中の NV センターの蛍光強度は電子スピンの磁気共鳴によって変化する。この特性を活かし、マイクロ波照射またはレーザーパルスによる磁気共鳴と蛍光顕微イメージングを組み合わせることで、NV センターの蛍光信号に変調を加えながら蛍光画像を取得する。その変調周波数を用いて復調処理を行うことで、NV センターの蛍光信号のみを抽出することが可能となる。これにより、ナノダイヤモンドの信号が際立ち、微量なバイオマーカーの検出感度が飛躍的に向上する。この手法の優れている点は、実験手技は ELISA とまったく同様でありながら感度向上の恩恵にあずかれる点である。今後、検出技術として成熟し、検出キットなどが市販されるようになれば、ナノ量子センサーを利用した免疫吸着測定技術は ELISA の上位互換のような形で普及していく可能性がある。精神疾患の研究においても、この新しい技術は重要な地位を占めていくだろう。

このように、ナノ量子センサー技術は、量子物理学の最先端を活用し、極微小・極微量の生命現象を計測する革新的な方法である。ダイヤモンド NV センターをプローブとして用いることで、従来の計測手法がもつ解像度や感度の限界を大きく超えた精密な測定を可能にする。これにより、たとえばミトコンドリア内の温度や酸化ストレスのリアルタイム解析など、細胞内の微小環境を詳細にモニタリングできるようになり、精神疾患や神経変性疾患の病態解明に大きく寄与することが期待される。さらに、ナノ量子センサーを応用した高感度の生体分子検出技術は、微量バイオマーカーの検出感度を飛躍的に向上させ、早期診断や新規治療標的の発見を実現するだろう。ナノ量子センサー技術の普及は、医学研究と臨床応用における新たなパラダイムシフトをもたらし、未来の医療を変革する可能性を秘めていると我々は確信している。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Barzegar Amiri Olia M, Donnelly PS, Hollenberg LCL, et al (2021) Advances in the surface functionalization of nanodiamonds for biological applications : a review. *ACS Appl Nano Mater*, 4 : 9985-10005.
- 2) Cattaneo A, Cattane N, Begni V, et al (2016) The human BDNF gene : peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*, 6 : e958.
- 3) Cornelius C, Trovato Salinaro A, Scuto M, et al (2013) Cellular stress response, sirtuins and UCP proteins in Alzheimer disease : role of vitagenes. *Immun Ageing*, 10 : 41.
- 4) Fujisaku T, Tanabe R, Onoda S, et al (2019) pH nanosensor using electronic spins in diamond. *ACS Nano*, 13 : 11726-11732.
- 5) Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, et al (2011) Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14 : 123-130.
- 6) Hagihara H, Catts VS, Katayama Y, et al (2018) Decreased brain pH as a shared endophenotype of psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 43 : 459-468.
- 7) 五十嵐龍治 (2024) 蛍光性ダイヤモンドナノ粒子を用いた pH 計測センサの開発. 量子生命科学ハンドブック (瀬藤光利・荒牧修平 / 監), エヌ・ティー・エス, pp2901-2912.
- 8) Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, et al (2020) Prospective biomarkers of major depressive disorder : a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 25 : 321-338.
- 9) Ng F, Berk M, Dean O, et al (2008) Oxidative stress in psychiatric disorders : evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11 : 851-876.
- 10) Nie L, Nusantara AC, Damle VG, et al (2021) Quantum monitoring of cellular metabolic activities in single mitochondria. *Sci Adv*, 7 : eabf0573.
- 11) Nuernberg GL, Aguiar B, Bristot G, et al (2016) Brain-derived neurotrophic factor increase during

- treatment in severe mental illness inpatients. *Transl Psychiatry*, 6 : e985.
- 12) Rendler T, Neburkova J, Zemek O, et al (2017) Optical imaging of localized chemical events using programmable diamond quantum nanosensors. *Nat Commun*, 8 : 14701.
  - 13) Segawa TF and Igarashi R (2023) Nanoscale quantum sensing with nitrogen vacancy centers in nanodiamonds – a magnetic resonance perspective. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*, 134-135 : 20-38.
  - 14) Siraj N, El-Zahab B, Hamdan S, et al (2016) Fluorescence, phosphorescence, and chemiluminescence. *Anal Chem*, 88 : 170-202.
  - 15) Sotoma S, Terada D, Segawa TF, et al (2018) Enrichment of ODMR-active nitrogen-vacancy centres in five-nanometre-sized detonation-synthesized nanodiamonds : nanoprobe for temperature, angle and position. *Sci Rep*, 8 : 5463.
  - 16) Terada D, Segawa TF, Shames AI, et al (2019) Monodisperse five-nanometer-sized detonation nanodiamonds enriched in nitrogen-vacancy centers. *ACS Nano*, 13 : 6461-6468.
  - 17) 統合イノベーション戦略推進会議 (2022) 量子技術イノベーション戦略 ロードマップ改定. [https://www8.cao.go.jp/cstp/ryoshigijutsu/roadmap\\_220422.pdf](https://www8.cao.go.jp/cstp/ryoshigijutsu/roadmap_220422.pdf)
  - 18) Wu Y and Weil T (2022) Recent developments of nanodiamond quantum sensors for biological applications. *Adv Sci (Weinh)*, 9 : e2200059.
  - 19) Yuan N, Chen Y, Xia Y, et al (2019) Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders : a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*, 9 : 233.
  - 20) Zhang Y, Liu CY, Chen WC, et al (2021) Regulation of neuropeptide Y in body microenvironments and its potential application in therapies : a review. *Cell Biosci*, 11 : 151.
  - 21) Zou Y, Nishikawa M, Kang HG, et al (2021) Effect of protein corona on mitochondrial targeting ability and cytotoxicity of triphenylphosphonium conjugated with polyglycerol-functionalized nanodiamond. *Mol Pharm*, 18 : 2823-2832.

## ■ ABSTRACT

### Nanoscale quantum biosensor technology for ultra-micro and ultra-trace biological measurements

Ryuji Igarashi<sup>1,2)</sup>

1) *Institute for Quantum Life Science, National Institutes for Quantum Science and Technology*

2) *School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology*

The limitations inherent in measurement technologies are critically linked to significant challenges faced by the life sciences and medical fields. Specifically, in the realm of biological measurements, the incredibly small scale of subjects such as cells, organelles, and molecules — referred to as “minuteness” — along with the exceedingly low concentrations of relevant molecules — termed “trace amounts” — complicate the precise quantification of biological phenomena. In response to these challenges, the emerging technology of nanoscale quantum biosensors, which utilize nitrogen-vacancy (NV) centers in diamonds, has garnered considerable interest. By harnessing quantum effects, this technology enables high-sensitivity measurements of a wide variety of physical and chemical changes using nanoscale probes. Consequently, it has begun to facilitate the detailed quantification of biological phenomena at the sub-cellular level and the detection of trace biomarkers in the early stages of diseases, tasks that were previously challenging with conventional methods. Here, we explore how nanoscale quantum biosensors are revolutionizing measurement methodologies in life sciences and medicine.