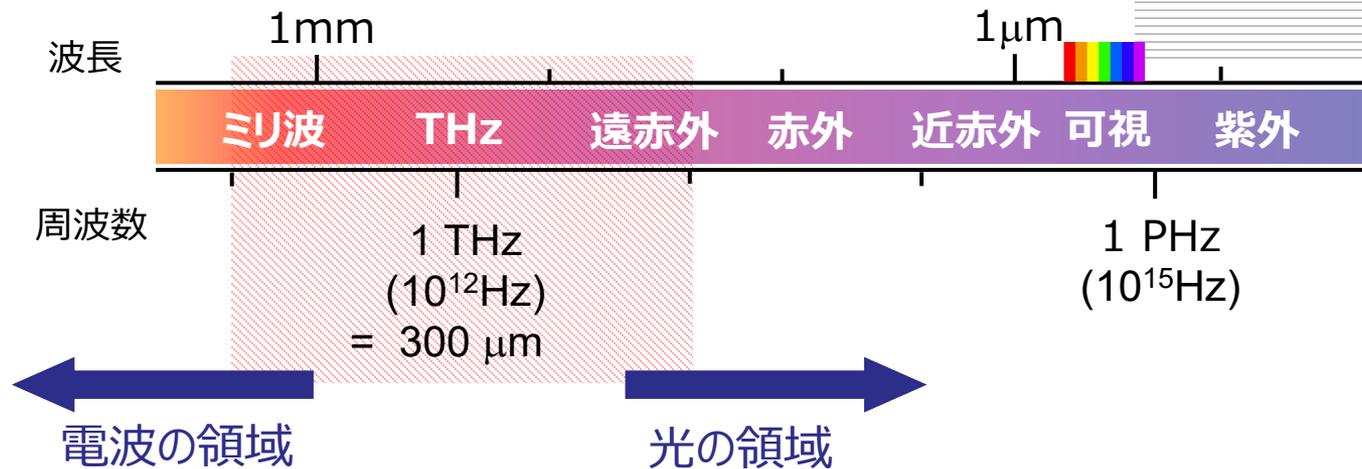


テラヘルツ光照射による 細胞内タンパク構造の操作

理化学研究所 光量子工学研究センター
テラヘルツイメージング研究チーム
上級研究員

保科宏道

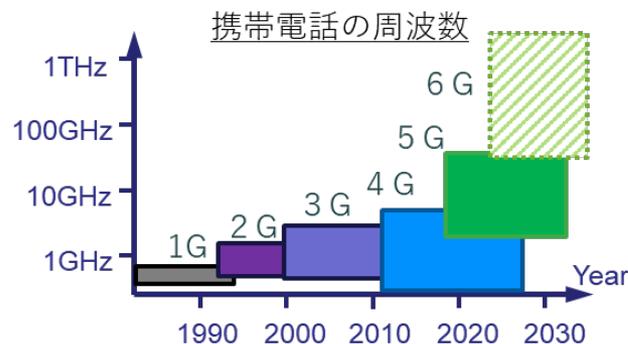
背景：テラヘルツ光技術の発展



① Radar (自動運転, モーションセンサ)



② 次世代無線通信



日常生活での利用が進む



人体への影響は？

背景：テラヘルツ光の生体影響

インターネット上の偽情報

- ① THz光は健康に良い
→ 石などのグッズ販売
(根拠のないトンデモ理論)



- ② THz光は健康に悪い
→ 恐怖をあおる陰謀論
(5G基地局の放火@英国)



科学的根拠は全く無い

電波防護指針 (総務省)

- 0.3THz以上： 規定無し
- 0.3THz以下： 電波である (電波法第2条)



- ✓ 一般環境： 体表面 10 mW/cm² 以下
眼 2 mW/cm² 以下
- ✓ 管理環境： 体表面 50 mW/cm² 以下
眼 10 mW/cm² 以下

(電気通信技術審議会答申 諮問第89号 平成9年)

考慮されている生体影響

- 熱作用：電磁波を吸収して温度が上昇
→ 生体組織のダメージ
- 非熱作用 (刺激作用)：電磁界による電界や磁界
→ 未解明！！

THz光の非熱生体作用は、よくわかっていない

本研究の概要

目的：THz 光照射の**非熱**生体作用の解明



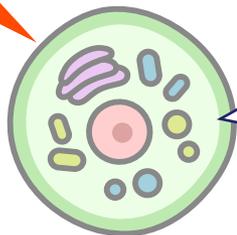
手法：

- ・タンパク、生細胞にTHz光を照射
- ・温度上昇とは異なる現象を発見する

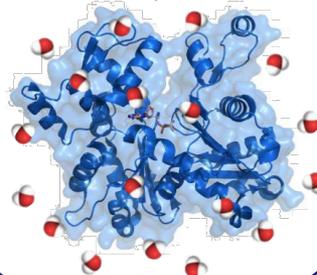
THz光照射



細胞



生体高分子
(タンパク質, DNAなど)



水分子



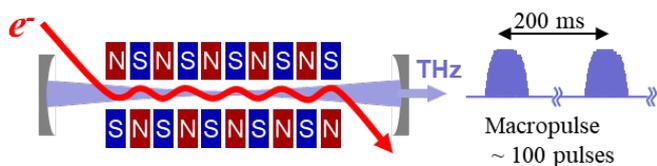
解析



手法：テラヘルツ光源

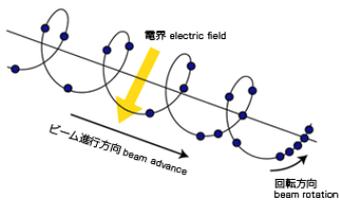
大型施設のTHz光源

自由電子レーザー (大阪大学)



パルス光, 3-6THz, mJ以下

ジャイロトロン (福井大学)



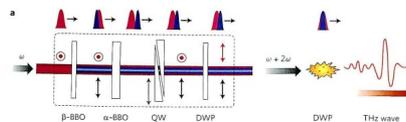
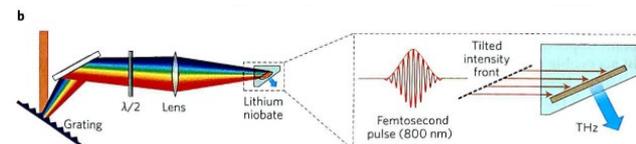
連続光, 1 THz以下, W以下



✓ 大出力 → 大きな (~cm) 試料への照射

実験室のTHz光源

非線形THzレーザー (波長変換)



Mittleman Nat. Photon. 2013

パルス光, 0.1-10THz, mJ以下

半導体光源

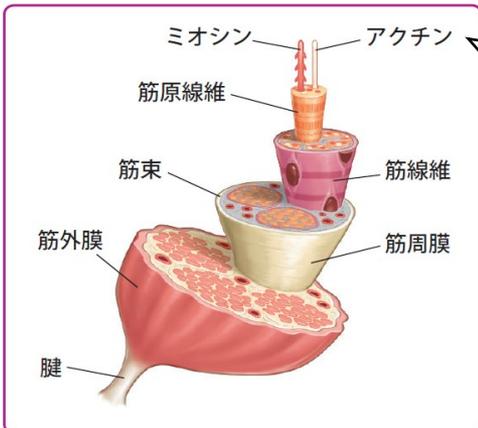


連続光, 1 THz以下, mW以下

✓ 弱い出力を集光 → 顕微鏡視野内の照射

手法：アクチン蛋白質

骨格筋の構造



生体高分子「アクチン」

- ✓ 単量体、重合化した繊維の二つの形態を持つ

アクチン繊維の機能

- ✓ 細胞骨格
- ✓ 細胞質分裂
- ✓ 細胞遊走、浸潤

https://nurseful.jp/nursefulshikkanbetsu/orthopedics/section_0_00/

アクチン研究チーム

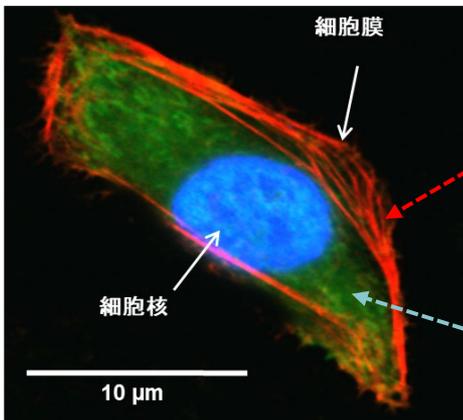


山崎祥他研究員
(東北大→理研
→NICT)

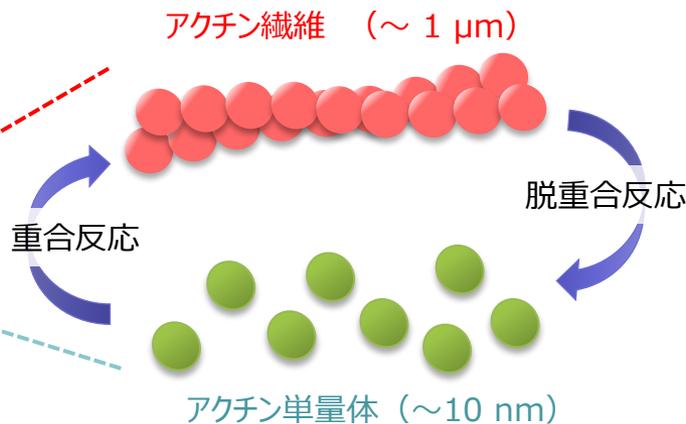


原田昌彦教授
(東北大)

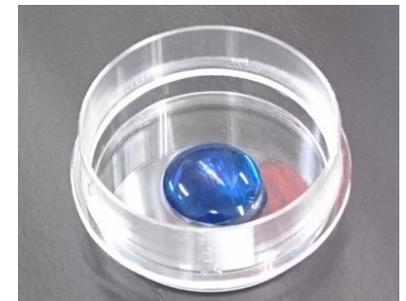
アクチン蛋白質の蛍光画像



ヒトがん細胞 (HeLa細胞)



精製したアクチン溶液で
重合反応を再現可能



分子 ⇔ 細胞

本研究の概要

目的：THz光照射の**非熱**生体作用の解明

手法：

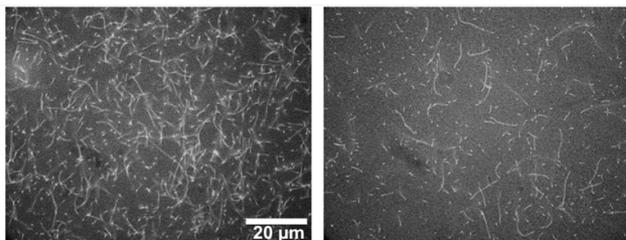
- ・タンパク、生細胞にTHz光を照射
- ・温度上昇とは異なる現象を発見する

発見①

THz**パルス**光による衝撃波発生と
アクチン**繊維**の破壊

非照射試料

照射試料

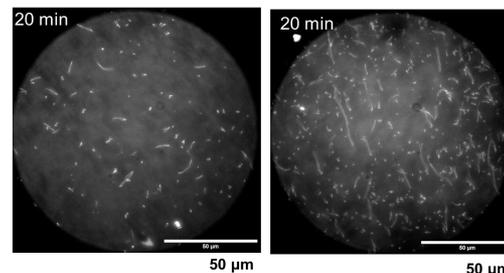


発見②

THz**連続**光によるアクチン**繊維化**の促進

Control

With THz irradiation



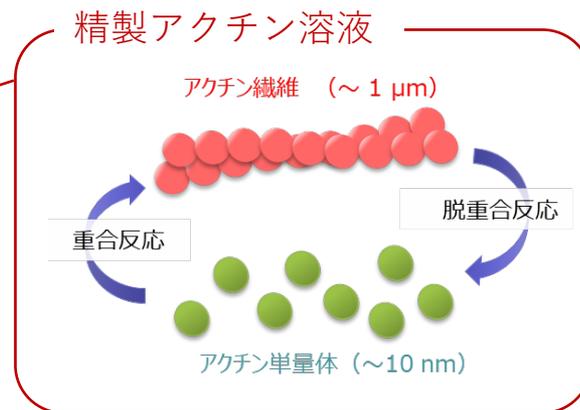
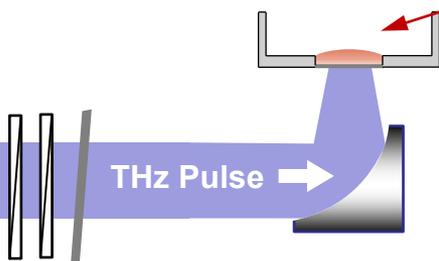
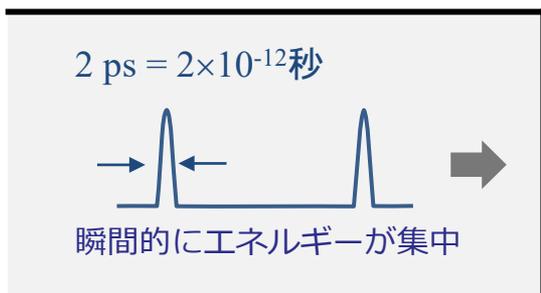
THz照射の非熱作用

- ① THzパルス光による衝撃波発生と
アクチン重合体の破壊

精製アクチン溶液への照射

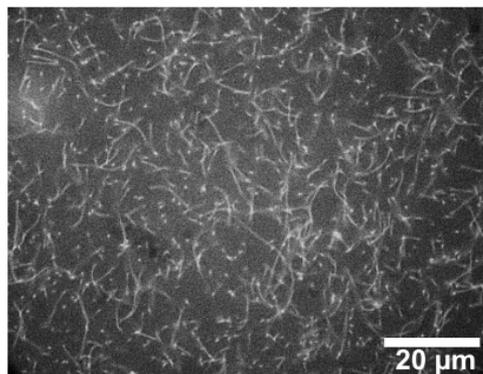
アクチンの重合反応中にパルスTHz光を照射

FEL:自由電子レーザー (阪大)

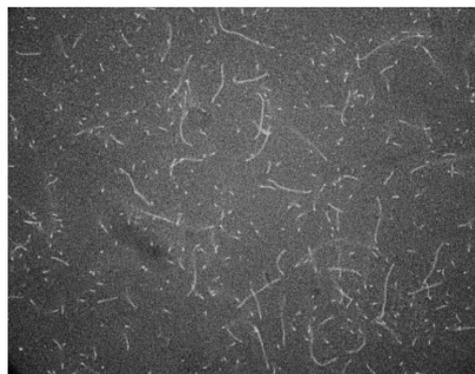


30分間照射後の比較

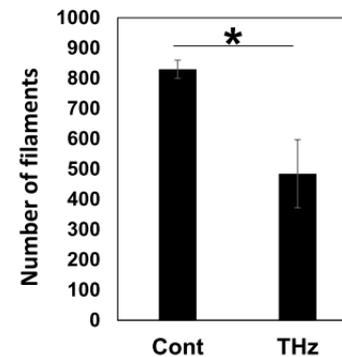
非照射試料



照射試料



アクチン繊維数

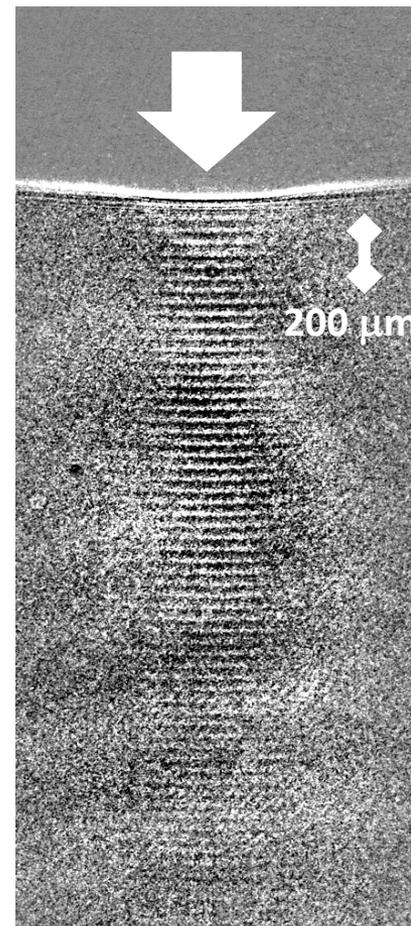
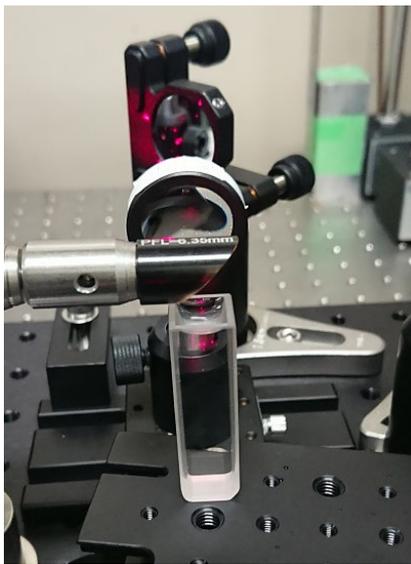
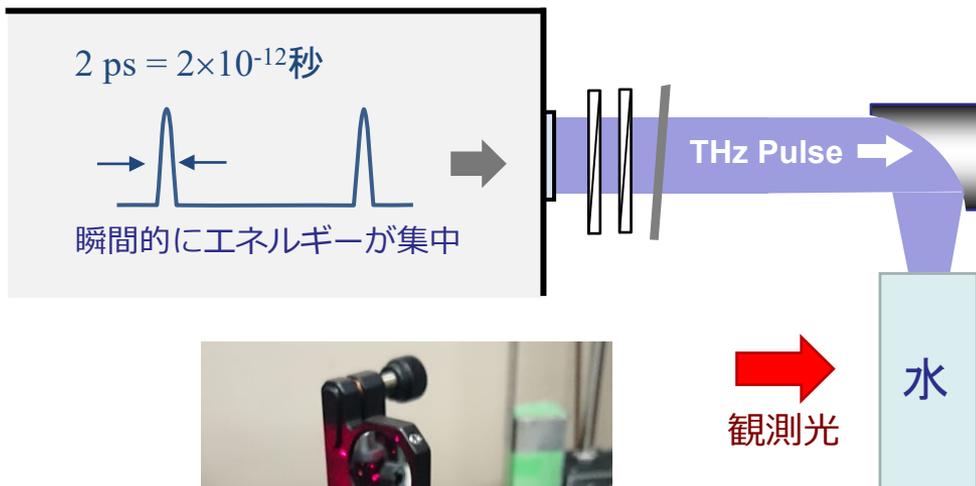


アクチン線維数が減少 → THz光がアクチン重合化を阻害？

THz衝撃波の発見

アクチンの重合反応中にパルスTHz光を照射

FEL:自由電子レーザー (阪大)

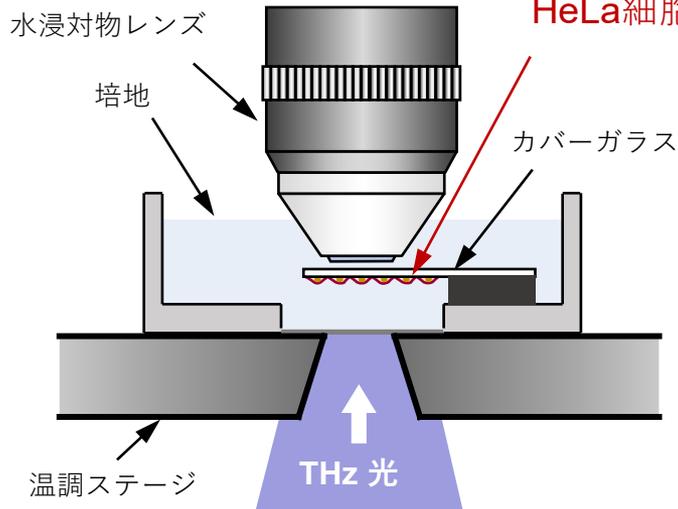


THz光誘起衝撃波を観測 (世界初)

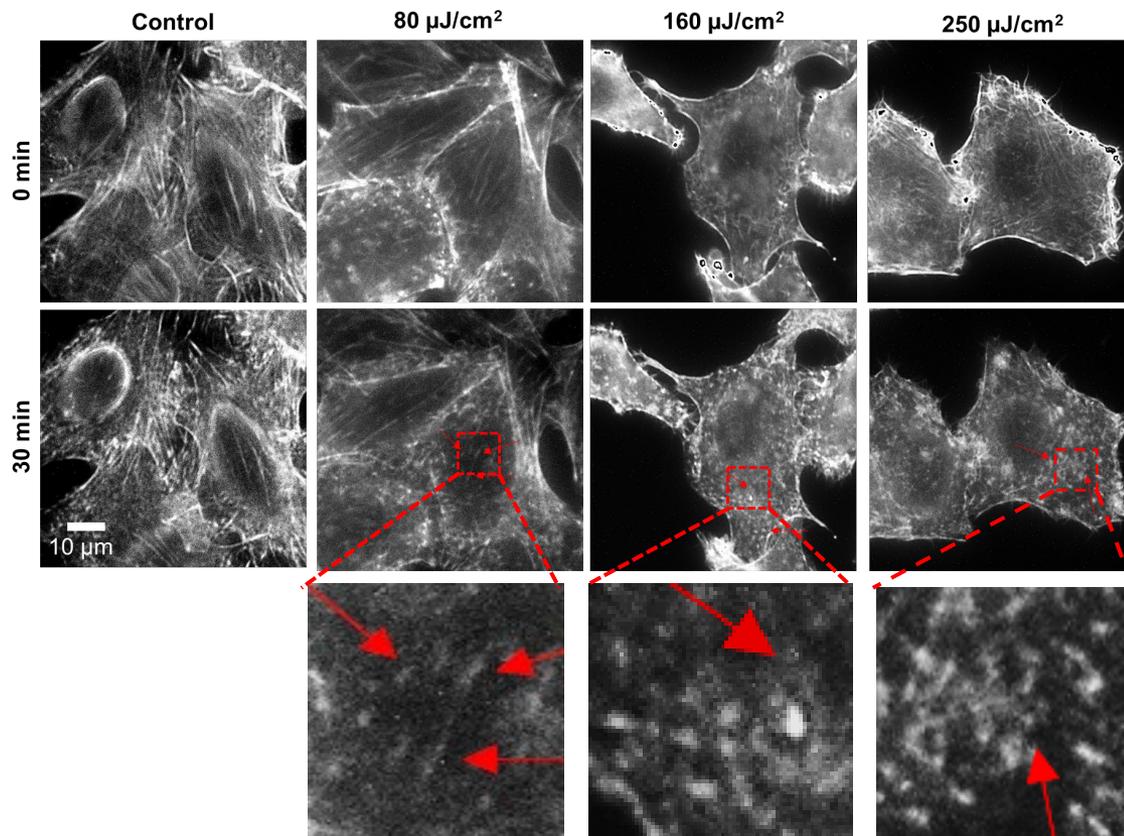
細胞内アクチンへの照射影響

細胞内アクチンに対するTHz衝撃波照射実験

HeLa細胞（アクチン繊維が光るように蛍光標識）



- THz光は培地で吸収され、細胞には衝撃波のみが到達
- THz照射面から距離があるため、温度上昇が無い



細胞内アクチン繊維の断片化

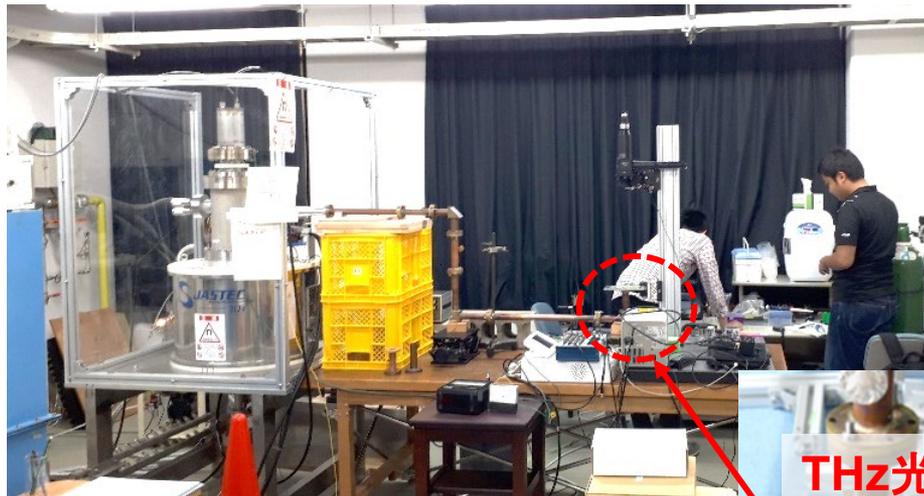
THz照射の非熱作用

② THz連続光によるアクチン繊維化の促進

ジャイロトロンによるTHz連続光の照射

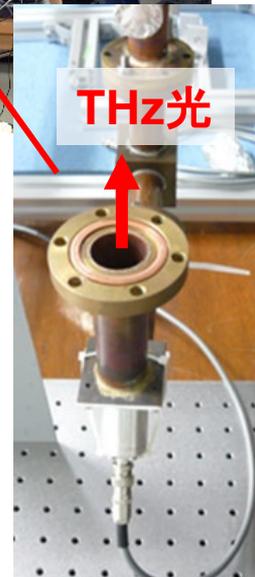
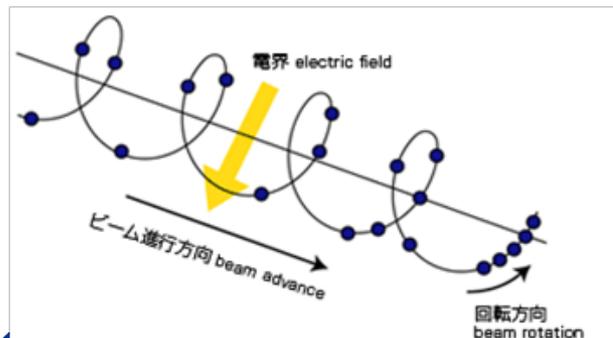
THz連続光の照射（衝撃波の発生しない条件）

ジャイロトロン
（福井大学遠赤外領域開発センター）



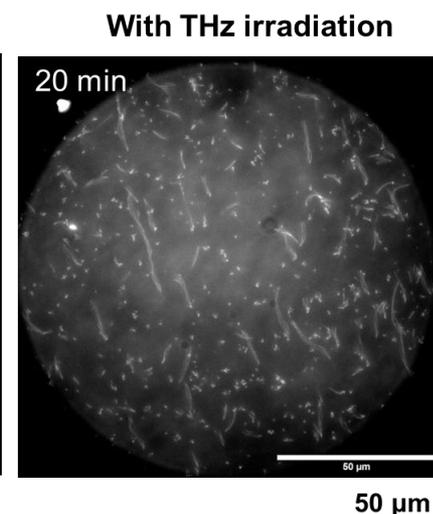
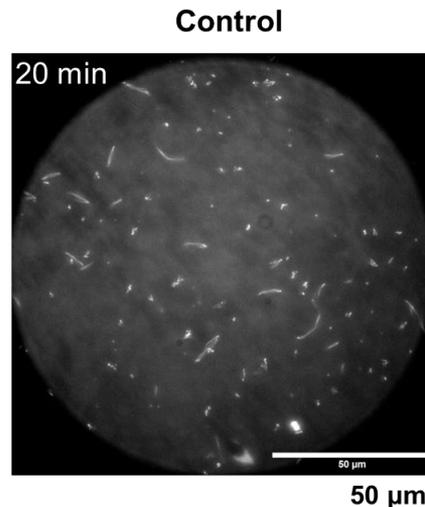
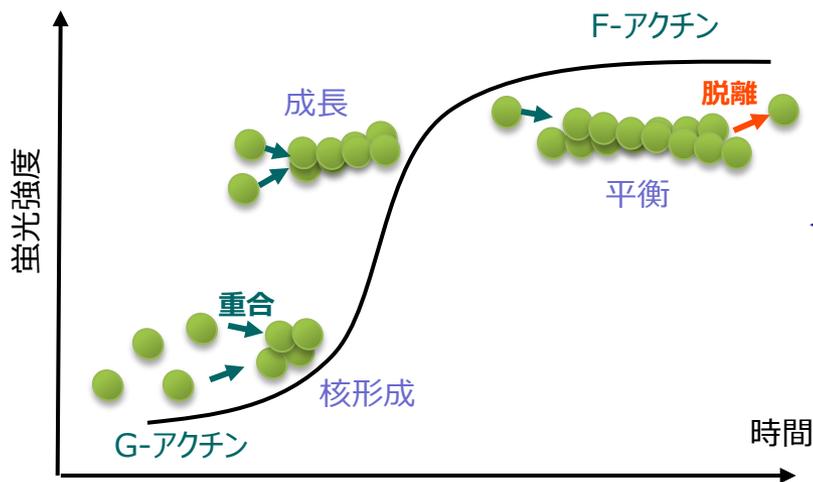
0.46 THz, 570 mW/cm²
Duty比 1%

- 照射による瞬間的な温度上昇は0.5℃以下
- 熱電対で測定した平均温度の上昇は0.1℃以下
- 0.5℃程度の温度上昇ではアクチン重合速度が変化しない（遅くなる）事は確認済み
- 精製アクチン重合反応への照射, HeLa細胞への照射を行った。

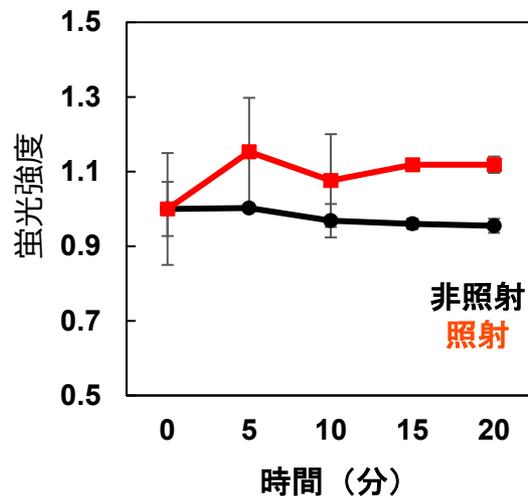
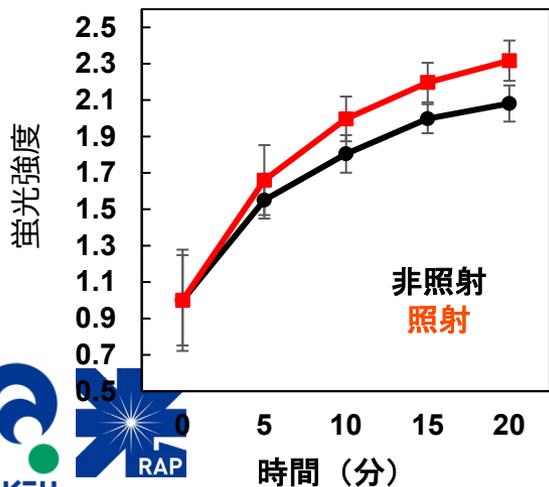


ジャイロトロンによるTHz連続光の照射

アクチンの重合反応中にTHz光を照射



THz光照射 THz光照射

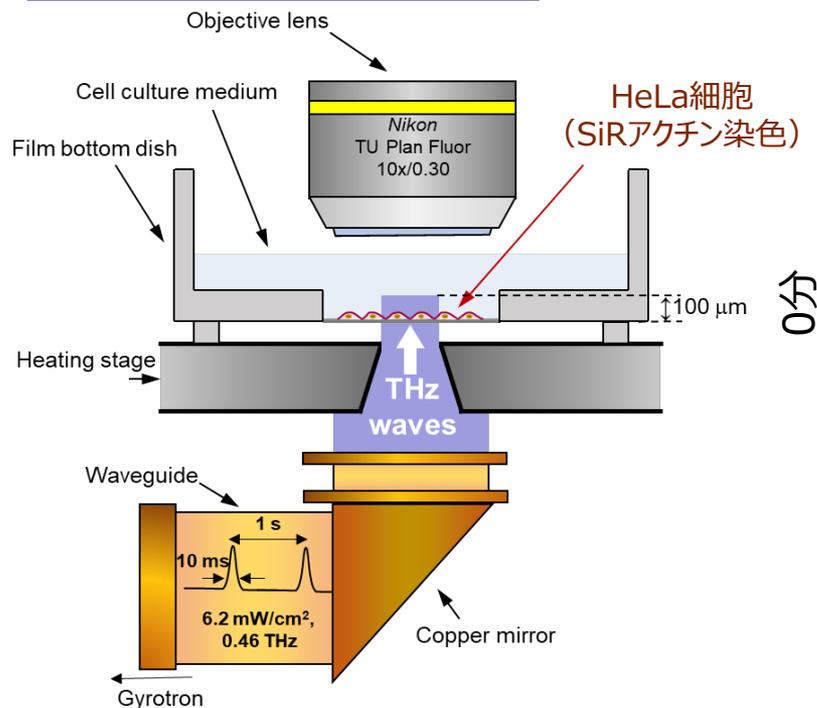


- THz光照射によるピレン蛍光強度の増加
- 蛍光顕微鏡観察によるアクチン繊維数の増加
→ 照射によるアクチンの繊維化の促進

THz光照射はアクチンの重合・脱離反応の速度を変えている

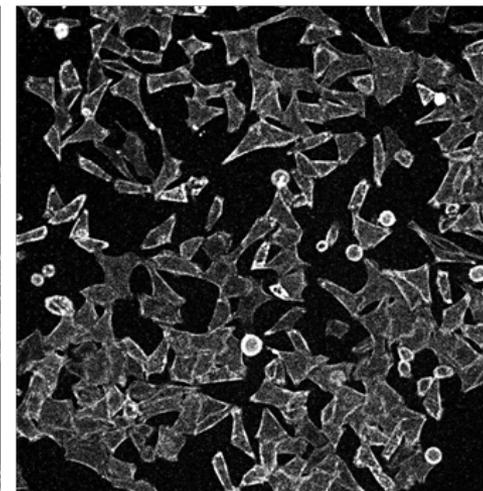
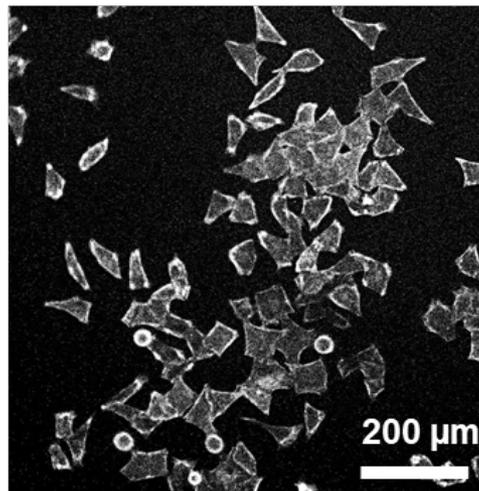
ジャイロトロンによるTHz連続光の照射

HeLa細胞にTHz光を照射

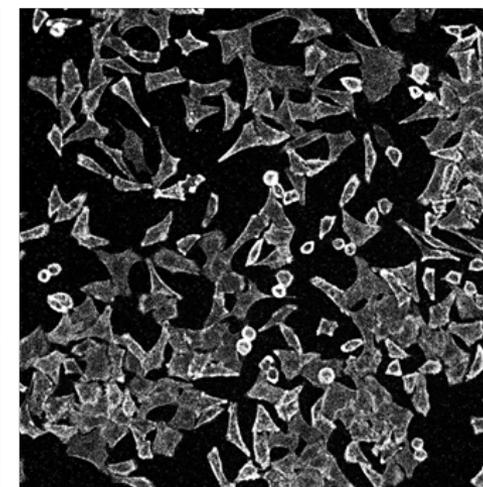
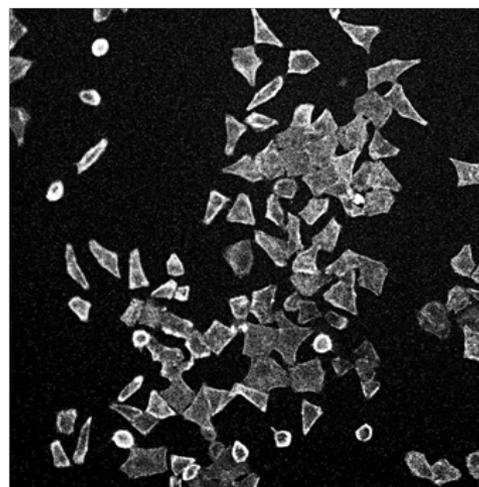


非照射

照射



0分

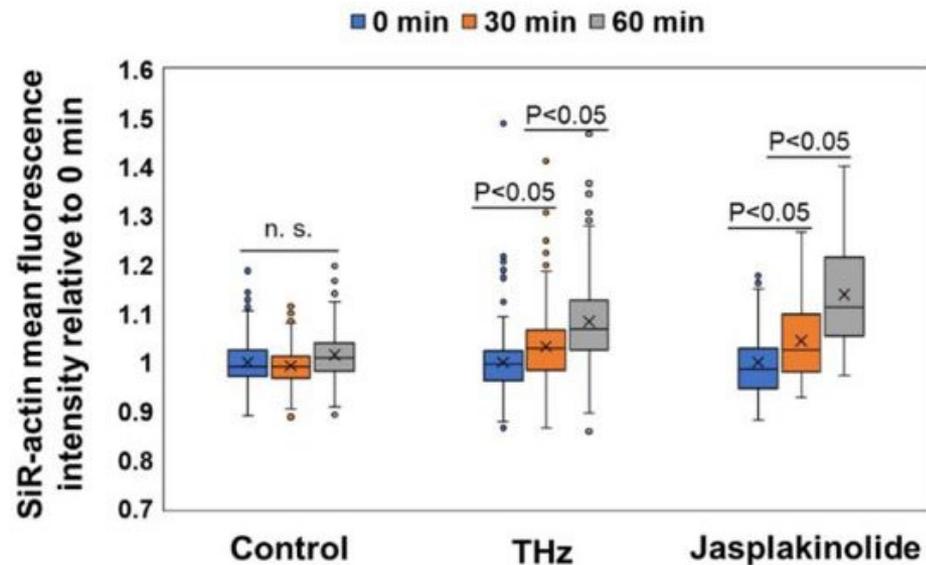
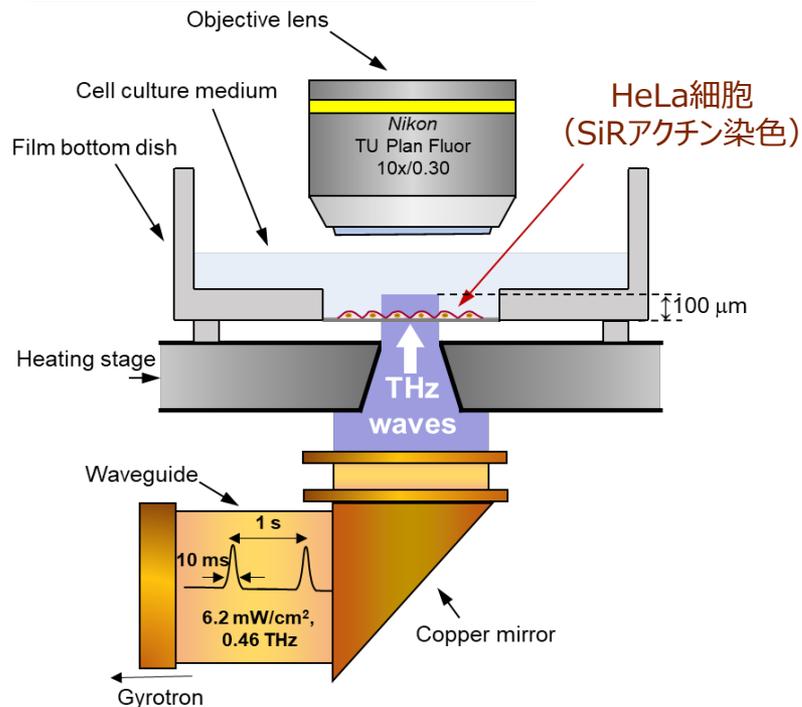


30分

- 照射によって細胞は死んでいない
 - 照射サンプルの方が、蛍光強度が増加しているように見える
- ⇒ 統計処理

ジャイロトロンによるTHz連続光の照射

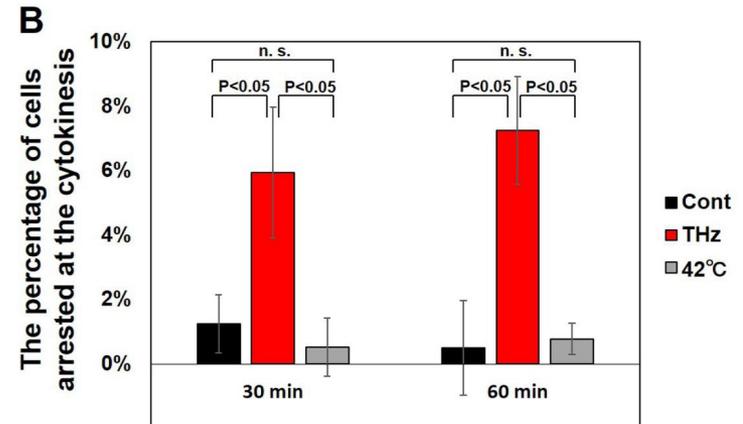
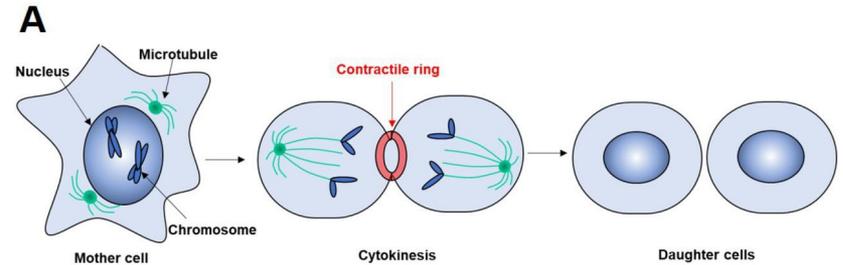
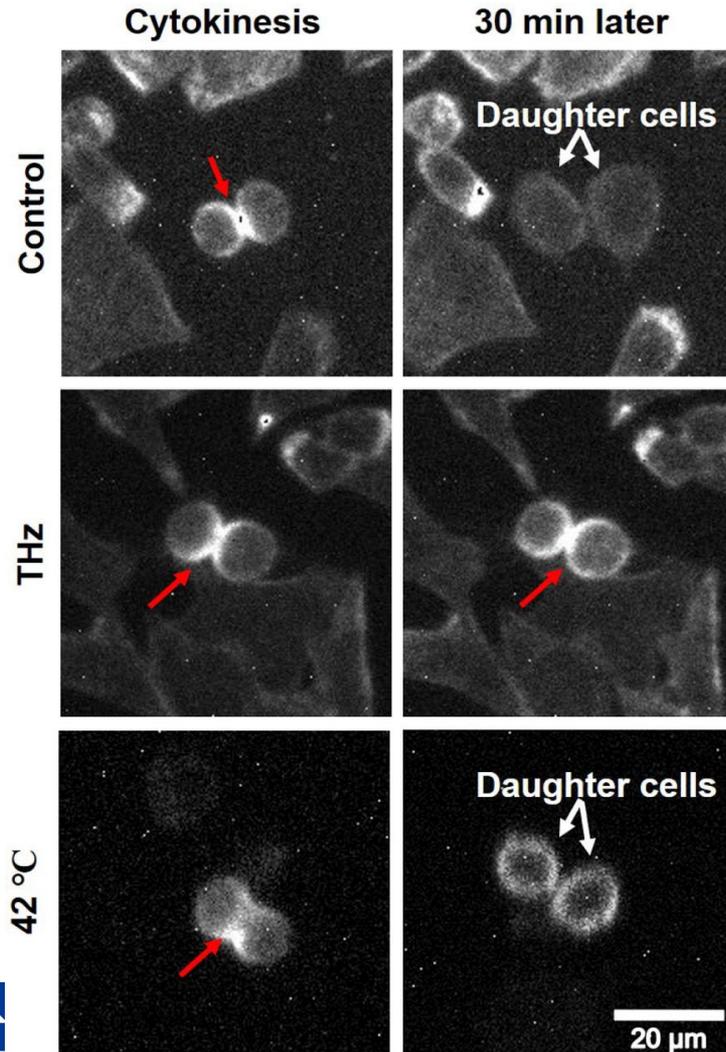
HeLa細胞にTHz光を照射



- 120個以上の細胞について蛍光強度変化を測定
- THz光照射によってアクチン繊維が増加
- アクチンを増やす薬剤（Jasplakinolide）に類似の効果が認められた

THz光照射の細胞機能への影響

細胞質分裂の阻害



アクチン：細胞質分裂を起こす収縮環の成分

照射光学系の小型化

IMPATTダイオード光源の導入

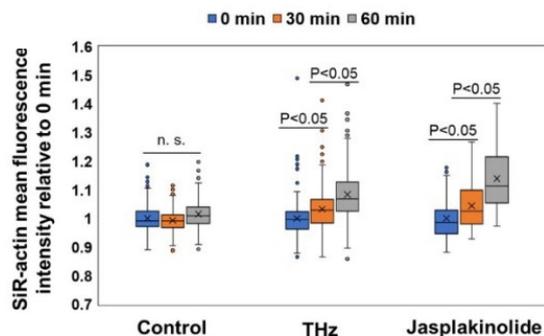


特性

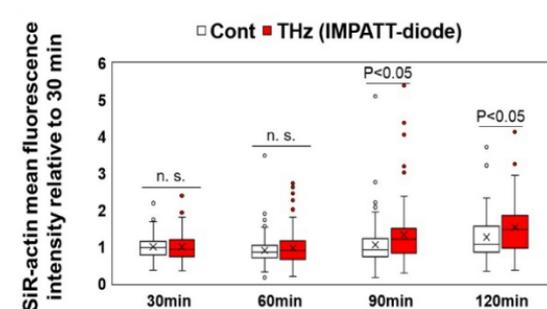
	Gyrotron	IMPATT Diode
周波数	0.46 THz	0.28 THz
光強度	0.6 W/cm ²	0.1 W/cm ²
サイズ	2~3 m	20~30 cm

精製アクチンへの照射実験

ジャイロトロン



IMPATT Diode



IMPATT Diode
TeraSense社

ジャイロトロンよりも効果が弱く、時間を要するものの、アクチン繊維の伸長を促進する効果が観測された

→ ポータブルなTHz光照射環境の実現

THz光照射の非熱作用の発見

2つの異なる非熱作用

パルスTHz光

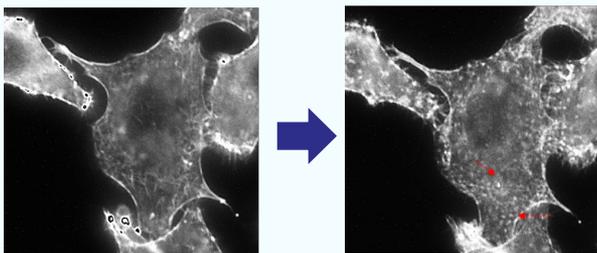


THz連続光



アクチン繊維の切断

- 衝撃波の発生
- 精製アクチンの繊維化反応を阻害
- 細胞内アクチン繊維の断片化



論文

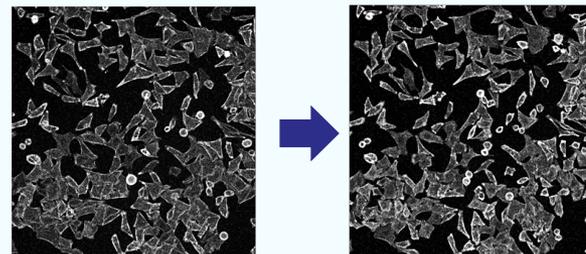
- Tsubouchi, et al. Sci.Rep. **10**, 18537 (2020)
- Yamazaki et al. Sci. Rep. **10**, 9008 (2020)

特許

「生体高分子操作装置および生体高分子操作方法」
山崎祥他, 保科宏道, 大谷知行, 原田昌彦, 坪内雅明, 小川雄一, 磯山悟朗, 永井正也
特願2020-188243 (2020年11月11日出願)

アクチンの繊維化

- 精製アクチンの繊維化反応を促進
- 細胞内アクチン繊維の増加
- 細胞質分裂の阻害



論文

- Yamazaki et al. Sci. Rep. **8**, 9990 (2018)
- Yamazaki et al. PLoS ONE **16**, e0248381 (2021)

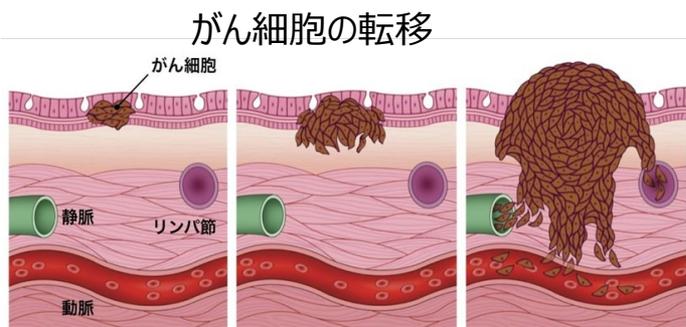
特許

「細胞質分裂の阻害方法および細胞質分裂の阻害装置」
山崎祥他, 保科宏道, 大谷知行, 原田昌彦, 小川雄一, 山口裕資
特願2022-021133 (2022年2月15日出願)

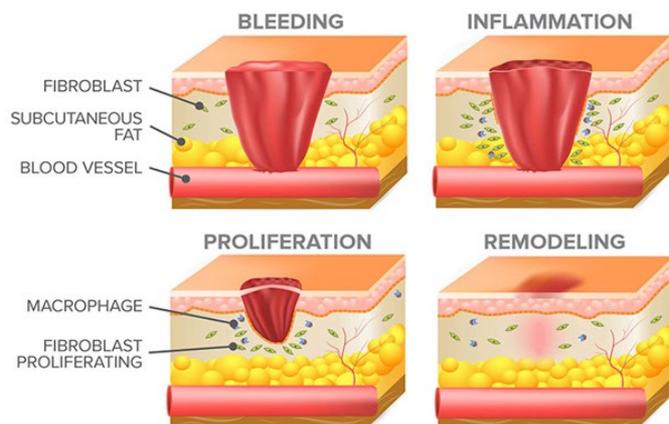
想定される用途

医療への応用

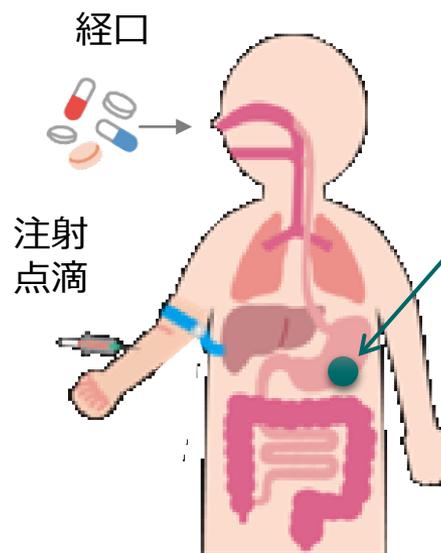
アクチン繊維の役割



創傷治癒



THz光医療？



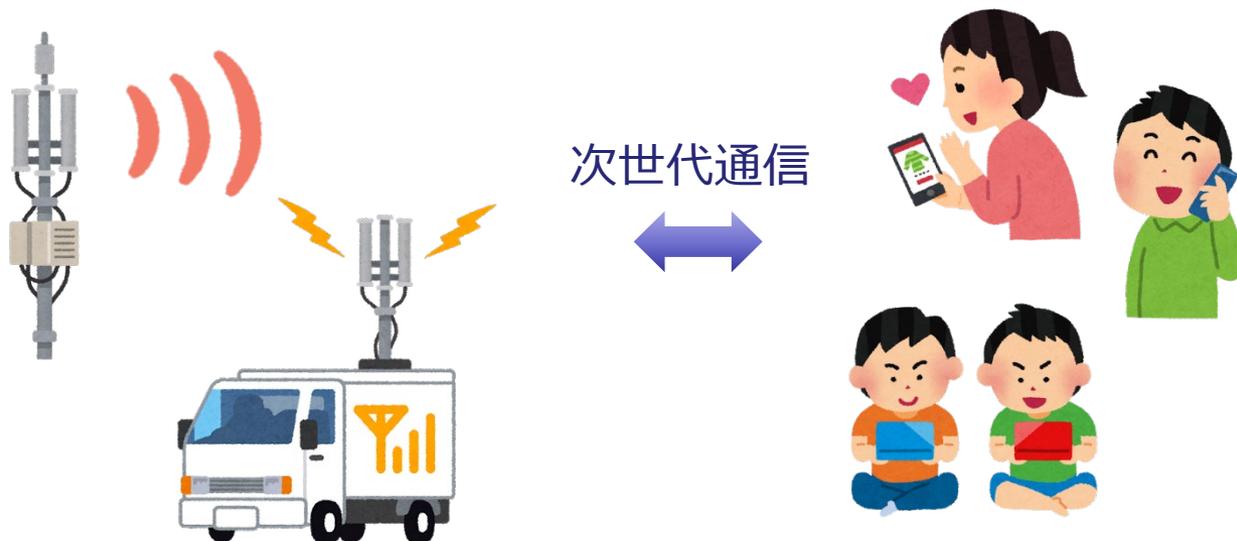
THz光源の埋め込み

- 可逆的操作
- ON/OFFによる副反応の制御が可能
- 超長期照射（予防）
- 照射部位の限定

アクチン以外の蛋白質やDNAも？
→ 現在研究中

想定される用途

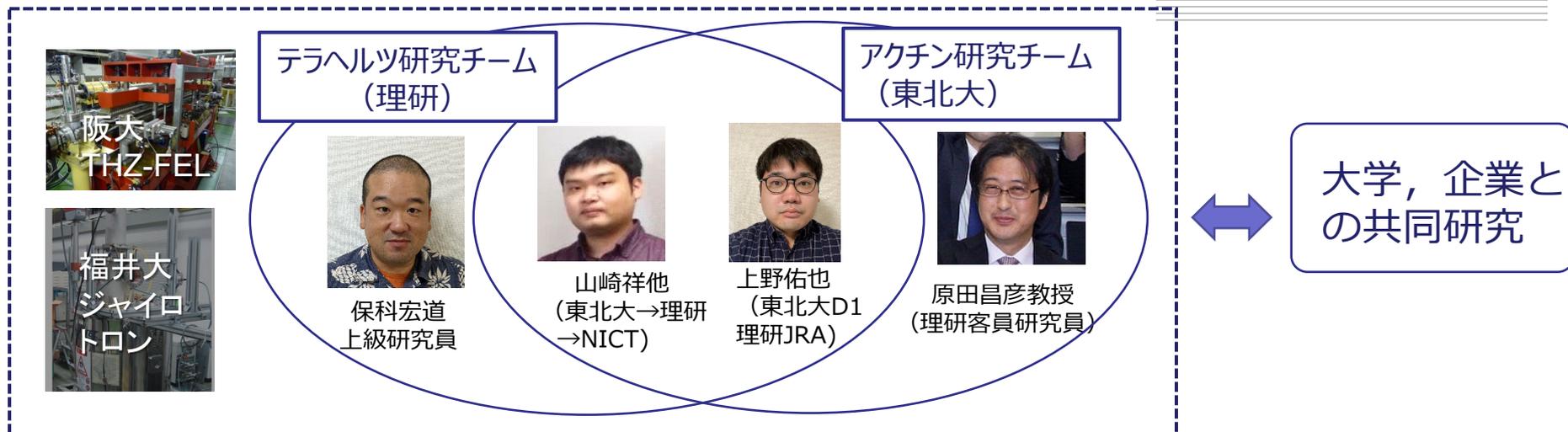
安全基準の再検討



生体へのTHz光照射に非熱作用の存在が明らかになってきた

- **パルスTHz光**の生体影響は今後考慮されるべき
- この研究で生体影響が確認された強度は、総務省の電波防護指針よりも**強い**
- 安全基準作成の為に、より**多様な生体試料**への影響評価とメカニズムの解明が必要

今後の研究について



- 実用化に向けた課題
 - 発見されて間もない現象で、メカニズムなど未解明な部分が多い
→ 未だ**研究フェーズ**である
 - 何に作用するか、どのような照射条件が必要かなどの、情報が不足
→ **アプリケーションが明確でない**
- 企業への期待
 - 医療・創薬など、本技術を用いた応用研究への参加
バイオテクノロジー分野の応用研究にTHz光照射技術を導入
 - THz照射用顕微鏡など、本技術を用いた装置開発

本技術に関する知的財産権

1.

- 発明の名称 : 生体高分子操作装置および生体高分子操作方法
- 出願番号 : 特願2020-188243
- 出願人 : 理化学研究所, 京都大学
- 発明者 : 山崎祥他, 保科宏道, 大谷知行, 原田昌彦, 坪内雅明, 小川雄一, 磯山悟朗, 永井正也

2.

- 発明の名称 : 細胞質分裂の阻害方法および細胞質分裂の阻害装置
- 出願番号 : 特願2022-021133
- 出願人 : 理化学研究所
- 発明者 : 山崎祥他, 保科宏道, 大谷知行, 原田昌彦, 小川雄一, 山口裕資

お問い合わせ先



株式会社理研鼎業

新技術説明会事務局

E-mail: senryaku@innovation-riken.jp