

細胞内の温度を測れる高分子

生細胞の温度測定を可能とする蛍光性温度センサーの開発

(東大院薬) 郷田千恵、○岡部弘基、船津高志、内山聖一

(京大 iCeMS) 原田慶恵

[3Pd104]

(Tel: 03-5841-4761, E-mail: okabe@mol.f.u-tokyo.ac.jp)

わたしたちの生活に身近な温度は、最近生物学において注目を集めている。生体内では、無数の化学反応が生命現象の維持に関わっているが、温度はその反応をつかさどる因子として重要だと考えられている。実際、がん細胞などにおいては、細胞内の反応の活性が高く、通常細胞より熱生成が大きいことが知られている。生命現象をより詳しく研究する上で、温度の役割を解き明かすことは新たな切り口になると期待されている。

温度がどのようにして生命現象に関与しているかの研究において、生物の最小単位である細胞内の研究は不可欠である。しかし、細胞は 10^{-6} m ~ 10^{-4} m ほどのごく小さいサイズのため、これまでの技術では細胞内の温度を測ることは不可能であった。このような問題を解決するために、極小空間内の温度測定を可能とする手段の開発が精力的に行われている。

我々はこれまでの取り組みにおいて、高分子の性質を利用した分子温度計を開発してきた。この温度計として機能する分子は、水分子が少ないほど強く光る蛍光分子と、温度変化により構造が変わり分子内に取り込む水分子の量が変わる高分子とを組み合わせたものである。今回は、細胞内の温度を測定するために、これまでに開発した温度計をさらに改良して、新たにナノゲル温度計を開発した。この温度計を用いることで、細胞内の温度変化を捉えることに初めて成功した。

今回開発したナノゲル温度計の特長は、①水になじみ易く、細胞内の液体にも溶けやすいこと、②わずかな温度変化でも検出できるため、細胞内の温度変化を測れること、③温度を捉える部位を数十ナノメートルのゲル内に閉じ込めることにより、複雑な環境である細胞内において温度のみに応答すること、の三点である。これらの性質を実現するために、これまで開発した温度計に加えた変更点としては、高分子を化学合成する際に反応開始剤として用いる過硫酸アンモニウム量を通常の数十倍に設定していること、また高分子を合成する際に主鎖同士を架橋することの出来るユニットを加えていることである(図参照)。これらの結果、得られる高分子の表面にはイオン性の末端が配置されるため、高分子はイオンで覆われた構造となり、水分子との親和性が高くなる。それによりこの高分子は細胞内においても凝集、沈殿せずに、安定に存在することが出来る。さらに、高分子の主鎖同士を架橋することにより、構造が立体的な網目状の構造となり、およそ 5×10^{-8} m (50ナノメートル)の球状ゲルとなる。ゲルの表

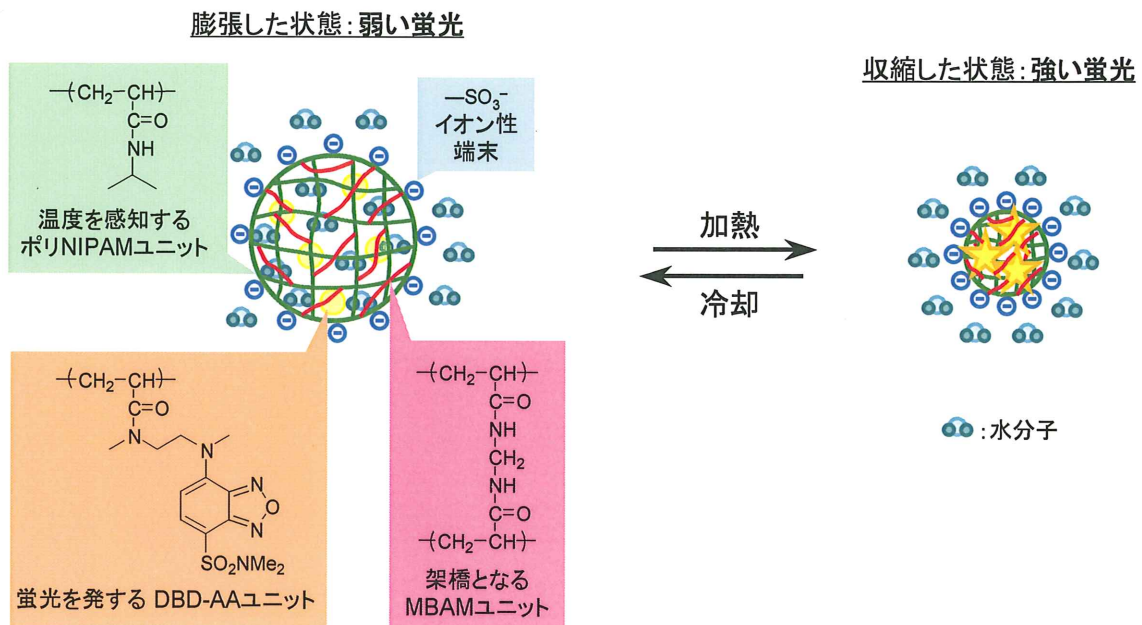


図 細胞内に適応可能なナノゲル温度計の構造とその動作原理

面には先述のイオン性末端が配置されるため、温度を感知する部位はゲルの内部に閉じ込められる。この結果、細胞内において周りに存在するタンパク質との予期せぬ相互作用や、種々のイオン(水素イオンなど)の悪影響を受けることなく温度のみを感知することが可能となる。

開発したナノゲル温度計をサル腎臓由来の細胞に注入して、顕微鏡を用いて観察を行ったところ、狙い通り、周辺の温度に応じてゲルから放出される光の強さが変化した。このことから、光の強さから細胞内の温度が分かるようになった。今回開発した温度計は極めて正確で、細胞内のわずか0.5 °Cの温度変化を捉えることが出来る。実際、薬物を用いて細胞を刺激した際の温度変化を捉えることにも成功した。

今回我々の開発したナノゲル温度計は、細胞内の温度を測ることのできる初めての機能性高分子である。この温度計を用いて、これまで完全にブラックボックスであった生命現象における温度の関与の解明が可能となった。このナノゲル温度計の開発の過程においては、細胞内への適用を目指して改良を施したが、このような高機能化は、一つ一つ機能を追加することの出来る高分子ならではの性質に因っている。この高分子を利用したナノゲル温度計が切り開く新たな生命現象の理解をもたらす利益は測り知れない。

〈適用分野〉生命科学、細胞イメージング、病理診断、材料