談
話
室

バイオ・ラマン研究の効きどころ

最先端光計測とライフサイエンスの近未来—バイオ・ラマン2017研究会報告

盛田伸一¹, 伊藤民武²

¹(独)理化学研究所

²(独)産業技術総合研究所

はじめに

レーザー, CCD, フィルタ, 分光器等の技術の進歩により, ラマン顕微鏡による生細胞研究が現実的となったのは最近です (～10年). この状況で, 研究会「最先端光計測とライフサイエンスの近未来—バイオ・ラマン2017」(以下, バイオ・ラマン研究会と略)を企画・開催しました (図1, 図2). 2012年3月19日に準備会を開催し～25名の参加者が集い, 研究会の構想について話し合いました. カジュアルな雰囲気にする, 顔を覚えられよう～60名までの参加とする, それぞれの研究が効果的に推進するよう年数回の頻度

で会を開く, 交流・意見交換の時間を多くとる. これらの方針が決まり, 5月18, 19日にバイオ・ラマン研究会 [1] を開催 (～50名), 続いて10月25-27日に研究会 [2] を開催しました (～60名). いずれも埼玉県和光市 (理化学研究所) で開催しました. 一連の研究会での議論を通じ, バイオ・ラマン研究の要所・要点 (効きどころ) が明確となり, 連続して参加した方の研究がかなり進展しました. 本稿では, 直近に開催された研究会 [2] の成果・概要について報告し, バイオ・ラマン研究の「効きどころ」について紹介します. 尚, 次回, バイオ・ラマン研究会 [3] を2013年3月25, 26日に横浜理研で開催する予定です. 興味ある方は筆者 (事務局) にご連絡ください. 遠方, 若手

図1

成果報告集. 1件につき～2, 3頁で成果を報告 (要旨に質疑応答やコメントを付記). 冊子として配布.

- ◆生物学者とラマン分光の経験者が異分野交流, キラーアプリケーションを探索する.
- ◆～2017年 (5年後) にラマン顕微鏡法をバイオ研究の標準とするための今後について話し合う.

図2

生細胞 (MCF-7) のラマンスペクトル. 細胞サイズ (～20 μm) の1/20の局所を～10秒で良質なスペクトルの計測が可能に (532 nm, ～20 mW). タンパク質, 脂質, シトクロムc, 核酸等の振動をありのまま観察可能. 細胞の内部状態の変化を知るために, ～千個のスペクトルを計測. 内在する情報は豊富であるが複雑でわかりにくく, 揺らぐ多変量を紐解く解析法が必要である.

The Points in Bio-Raman Research

Shin-ichi MORITA¹ and Tamitake ITOH²

¹RIKEN

²National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

※図1, 図2は, 電子ジャーナル (<http://www.jstage.jst.go.jp/browse/biophys-char/ja/>) ではカラー版を掲載しています.

であること（院生を含む）を考慮し交通費等を負担できる場合があります（shinmorita@riken.jp, tamitake-itou@aist.go.jp）。

研究会の概要

生物物理学・生物学を専門とする方を中心に、物理学、化学、医学、薬学、数理学……と多様な視点を持つ研究者が活発に議論をしました。企業からも、多数の参加者がありました（全体の～2割。分光器、光源、解析ソフトウェア、総合化学、薬剤等のメーカーなど）。ラマン分光をこれから応用しようとする生物学者と、ラマン分光の経験者がほぼ半々でした。以降、発表・参加者の専門分野に分け報告します。

【生物物理学～生物学～医学】生物学専門の方が会の主流でした。ラマン分光を応用しようとする生物学者のほとんどは、生体組織というよりむしろ生細胞の1つ1つに注目し、生細胞の小器官や分子を蛍光ラベルして観察した経験のある方でした。今後、蛍光標識を併用した形でラマン計測し、研究の互換・標準を作ることが大切そうでした。ところで、ラマン計測はラベルフリーゆえに、診断技術としての応用が可能で、本会でも、臨床医学的に生体組織レベルでラマン計測した報告がいくつもあり、生物学と臨床医学の研究者の活発な意見の交換がありました。それらは「ラマン計測による単一細胞診断」の実現を予見させるものでした。それから、案外「ラマン顕微鏡による生細胞観察の標準的手法」、「ラマン計測データの前処理の方法」など、実践的で基礎的な技術・工夫についての質問が多くありました。会の参加者は、これらの生きた情報を積極的に交換・取得していました。表面増強ラマン散乱（SERS）の基礎・生細胞系応用について、発表がありました。SERSとは、金属ナノ構造体に吸着した分子のラマン散乱強度が大幅に増大する現象（最大で 10^{14} 倍ほど）であり、タンパク質1分子の振動情報を取得できるアプローチとして期待されています。蛍光プローブによる1分子イメージング法の開発により、標的1分子の位置についてわかるので、同時にそのSERS信号を取得できないかという関心がありました（たとえば、タンパク質分子のリン酸化についてわかると面白い）。ラマン分光に限らず、蛍光イメージング法、蛍光標識1分子イメージング法、赤外レーザー（1470 nm）による生体内局所遺伝子発現誘導法、蛍光相関分光法、といった最先端光計測・誘導法を用いたライフサイエンス研究について報告があり好評でした。

【数値解析学～理論生物学】解析・理論に興味ある研究者にとってバイオ・ラマン研究会は新鮮な知見・観点にあふれ、よい情報収集の場であり、たくさんのヒントを得ていました。「生細胞ダイナミクスのラマン

スペクトル、すなわち変動する複雑な多変量、を直感的に理解できるより良い方法を提出する」、「ラマン分光で観察した様々な生命現象を、つまりラマンによる新しい見え方を、説明できるよう数理モデル・理論体系を構築する（その中の新しさを見出す）」、という観点がありました。

【応用物理学、最先端装置開発など】先端的技术による生細胞ラマンイメージング、コヒーレント反ストークスラマン散乱（CARS）による顕微鏡の開発、波長可変レーザーの開発や応用、について報告がありました。また、内在性分子の自家蛍光やラマン散乱、赤外吸収、あるいは第2・第3高調波発生（SHG, THG）などの非線形光学効果を視野に入れた、網羅的な非染色バイオイメージングに取り組む研究者がいました。最先端の計測技術とホットなライフサイエンスの話題の融合が生じ、いくつもの交流が行われていました。

【化学～薬学】ラマン分光分析は、分析化学、物理化学で普及しています。バイオ・ラマン研究会[2]では、興味深いことに合成化学としてのラマン研究の報告がありました。標的が低分子であると、大きな蛍光分子プローブの影響が無視できず、別の手法が必要でした。そこで積極的に小さな官能基（ラマン散乱ラベル）を分子に導入し、系に影響の少ないラベル化を実現していました。生化学的な研究の報告も、ありました（生体物質の*in vitro*ラマン分析、ヘム等の共鳴ラマン散乱現象による研究）。創薬では、薬は人体に投与するので、合成から水系である制約があります。合成直後、試作物質は水系なので、赤外ではなくラマン分光による物質の同定が有用とのことでした。固体錠剤としての薬剤の品質管理の現場では、世界的にはラマンイメージングが既に使われており、近い将来、ラマンイメージング機が国内に普及するとのことでした。

おわりに

「単一細胞診断・分析」、「バイオSERS」、「揺らぐ多変量を紐解く解析法」、「生体の網羅的非染色イメージング」、「ラマンタグ」、「創薬・品質管理での認知と普及」、バイオ・ラマン研究の効きどころは、参加者にとって、これらに留まりません。会の活動度の指標は「想定内の成果だけでなく、偶然のラッキーを探し当てる研究者がどれだけ現れるか」です。まずは、生きた交流の場にいらしてください。

企画者：石井邦彦（理研）、伊藤民武（産研）、大嶋佑介（愛媛大）、大橋祐美子（理研）、岡本憲二（理研）、立川正志（理研）、野村真樹（理研）、馬場昭典（理研）、坂内博子（理研）、前田康大（関学大）、盛田伸一（理研）、森山圭（大塚製薬）、山越博幸（理研）