

## 外 間 進 悟 氏

(SOTOMA Shingo)  
(京都工芸繊維大学テニュアトラック 助教)

1986 年 7 月兵庫県に生まれる。2010 年同志社大学工学部卒業。2015 年京都大学大学院工学研究科博士課程を修了し、「ダイヤモンドナノ粒子の生体計測応用に関する研究」により博士（工学）。2015～2016 年京都大学工学研究科（博士研究員）、2016～2018 年台湾中央研究院（博士研究員）、2018～2020 年大阪大学蛋白質研究所（学振 SPD）、2020～2023 年大阪大学蛋白質研究所（助教）、2023 年京都工芸繊維大学テニュアトラック助教。現在はダイヤモンド・量子ドット・金などのナノ粒子の表面を機能化による制御とそれらを利用したバイオイメーキング・バイオセンシングの研究に取り組んでいる。趣味は野球、琉球エイサー、2 人の子供との公園遊び。



## 【業 績】

## 細胞内の物理化学量を分析するナノ計測技術の開発と応用

外間進悟氏は、量子センサとも呼ばれる蛍光性ダイヤモンドナノ粒子を開発し、それまで困難であった細胞内の物理化学量を定量的に計測する技術の開発に成功した。以下に同君のおもな業績を 3 項目に要約して紹介する。

1. イオン・電子線照射による高輝度化・高磁気共鳴活性化<sup>1)～3)</sup>

ダイヤモンド結晶内部に形成する格子欠陥の 1 種である窒素空孔中心（NVC, nitrogen-vacancy center）は近赤外の蛍光を発する。NVC を有するダイヤモンドナノ粒子（一般に粒子径 100 nm）は蛍光性ナノダイヤモンド（FND, fluorescent nanodiamond）と呼ばれる。また、NVC 内部の電子スピンの磁気共鳴現象は NVC の蛍光強度から検出することができ、この技術は光検出磁気共鳴（ODMR, optically detected magnetic resonance）と呼ばれる。ODMR 信号は周囲の物理化学量（外間氏の研究では温度・角度に着目）に鋭敏に応答するため、FND はナノ領域の温度計として利用することができる。しかし、FND 内部に存在する NVC の濃度は低く ODMR 信号強度が微弱であり、一つの粒子を計測に利用することは困難であった。外間氏は FND に対してヘリウムイオン照射を行いダイヤモンド結晶内に人工的に欠陥を導入し、NVC の濃度を向上させることに成功した。これにより、25 nm と微小な FND 1 粒子から ODMR 信号を検出することに成功した。また、FND 粒子表面の化学状態を制御することにより NVC の安定性を高めることができることを発見し、粒子径が 4 nm と当時世界最小となる FND 量子センサの開発に成功し、細胞計測に利用できることを世界に先駆けて示した。

2. 表面化学修飾による高分散化・機能化・選択的分子標識<sup>4)～8)</sup>

FND の表面は疎水的であるため、生命科学へ応用するためには水溶液中での分散性を向上させる必要がある。また表面をバイオコンジュゲーション可能な官能基で修飾する技術の開発、それに続いて生体分子を選択的に標識する技術の開発も必要となる。外間氏はこの問題の解決を高い親水性を有する高分岐鎖ポリグリセロール（HPG, hyperbranched polyglycerol）コーティングにより達成した。FND は水中では高い分散性を示すが、塩を含む溶液中では凝集・沈殿してしまう。FND 表面を HPG でコーティング（FND-HPG）することによって、細胞培養条件下でも高い分散性を保つ FND の調製に成功した。さらに FND-HPG の表面に、カルボキシ、アミン、アジド、ピオチンなどの官能基を、ワンポットで簡便に導入する方法を開発した。この方法を応用し、細胞膜のタンパク質（CD44、糖タンパク質、インテグリン）を選択的に標識する技術を開発、さらに 1 粒子トラッキングから膜タンパク質の拡散係数を算

出することに成功した。ところで、HPG コーティングはナノ粒子に高い分散性と拡張性を与える一方で、コーティングの厚みが 20 nm 程度となり、ODMR センシングにおいてターゲット分子と NVC との距離を生み感度に影響を与えることが課題となっていた。そこで、分子内にダイアセチレン構造を持つ脂質で FND をコーティングし、脂質間に UV 光を照射し光重合させることによりコーティングの安定性を大幅に向上させる技術を開発した。この光重合性脂質（PCL, photo-crosslinked lipid）コートされた FND, FND-PCL のコーティング膜厚は 2 nm 程度であるが、高い分散性と非特異的吸着を抑制する効果を有していることが確認された。

本手法の応用範囲は広く、バイオイメーキング・バイオセンシングにおける FND の利用を加速させた。

3. 細胞の熱伝導率計測<sup>9)</sup>

FND はナノ領域の温度計測が可能なセンサとして機能する。一方で、ポリドーパミン（PDA, polydopamine）はドーパミンが重合した高分子であり、光照射によって発熱する性質（フォトサーマル効果）を有する。外間氏の研究では、FND-PDA を合成、発熱体と温度計が一体となった新規ハイブリッドナノシステムを構築し、ナノ領域の熱伝導を計測可能なプローブを開発した。FND-PDA に光照射すると、PDA が発熱しその発熱は FND によって計測することができる。FND-PDA が高熱伝導率の環境にある場合、PDA の発熱は外部へ速く拡散するため、FND の温度は上がりにくく、逆に低熱伝導率の環境にある場合は FND の温度は高温になる。すなわち、FND-PDA を細胞内に導入しその温度上昇を調べることによって、細胞内の熱伝導率を計測することができる。実験では、すでに熱伝導率が報告されている、空気、水、ミネラルオイル中で発熱の計測を行い、FND-PDA を正確に熱伝導率計測が行えることを確認した。その後、HeLa 細胞と MCF-7 細胞（いずれもヒト由来癌細胞）内に FND-PDA を導入し、熱伝導率を計測した結果、細胞の熱伝導率は、0.11 W/m・K であり水（0.6 W/m・K）より小さく、また大きなばらつきを持つことを明らかにした。本成果により、細胞内の局所はこれまで考えられていた以上に高温になりやすく、この温度勾配が生体反応に影響を与える重要なファクターである可能性が示された。

以上の通り、外間進悟氏は材料開発から生体応用に至るすべてのフェーズで重要な研究成果を上げており、独創的な着想と技術は分析化学の発展に資するものである。

〔九州工業大学工学研究院 竹中 繁織〕

## 文 献

- 1) *Biophys. Physicobiol.*, **19**, e190034 ('22).
- 2) *Diam. Relat. Mat.*, **10**, 33 ('15).
- 3) *Sci. Rep.*, **8**, 5463 ('18).
- 4) *Chem. Lett.*, **3**, 354 ('15).
- 5) *Langmuir*, **35**, 8357 ('19).
- 6) *ACS Appl. Mat. Interf.*, **11**, 19774 ('19).
- 7) *ACS Appl. Mat. Interf.*, **15**, 21413 ('23).
- 8) *Chem. Commun.*, **54**, 1000 ('18).
- 9) *Sci. Adv.*, **7**, eabd7888 ('21).