

ディビジョン番号	10
ディビジョン名	分析化学

大項目	1. 分析化学
中項目	1-4. センサー
小項目	1-4-5. 細胞センサー

概要

生物の有する多種多様なホルモンや神経伝達物質等の分子認識と、それに引き続く情報変換の分子システムを活用すべく、生きた細胞を機能化することにより、細胞センサーが近年開発・報告されている。この細胞センサーに基づく方法は、高い選択性と感度を有する新しい化学センシング法として認知されつつある。このアプローチは、将来の新しい薬物スクリーニングシステムの構築や in vivo でのセンシング技術としての発展が期待される。

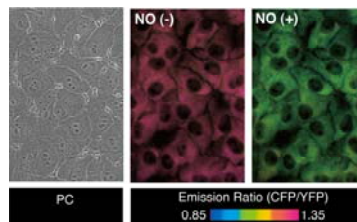


図1 NOを計測する細胞センサー

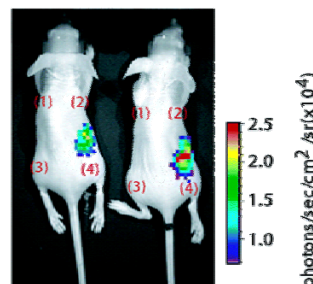


図2 ストレスホルモンのコルチコステロンを in vivo 検出する細胞センサー

現状と最前線

生物は、多種多様なホルモンや神経伝達物質などの生体分子をそれぞれ特異的に認識する受容体を発達させ、さらに受容体による分子認識をセカンドメッセンジャー生成や蛋白質リン酸化反応等へと情報変換する“シグナル伝達”という分子システムを有している。この生物の有する分子認識・情報変換の分子システムは、高い選択性と感度を有する新しい化学センシングを実現する上で、大きな可能性を感じさせる。ただし、この化学センシングを実現するためには、受容体とシグナル伝達蛋白質による分子認識・情報変換を蛍光や発光などの物理的なシグナルとして取り出す必要がある。この目的のために、受容体、シグナル伝達蛋白質と共に、シグナル伝達蛋白質が生成したセカンドメッセンジャーなどを検出するプローブを細胞の中に共存させることにより、極めて高感度かつ高選択性の分析デバイス、すなわち細胞センサーを構築できる。このように、生きた細胞を機能化して作製する細胞センサーに関する研究の現状とその最前線についてまとめる。

上述のアプローチに基づいて、生体分子の一酸化窒素 (NO) を検出する細胞センサーが報告されている。このNOの細胞センサーは、感度(検出限界は20 pM) および可逆性の点において、従来の手法を遥かに凌駕し、sub-nM程度のNOの時空間可視化計測を可能にした。この細胞セ

ンサーを用いることにより、神経細胞から 100 pM 程度の NO が周期的に放出されていることが明らかになっている。また、細胞センサーは、カバーガラス上に単層培養することで、CCD チップのような平面検出器を容易に作成できる。この単層培養した細胞センサーを用いて、血管内皮細胞から放出される NO の拡散範囲が時空間可視化計測されている。このアプローチは一般的で、NO 以外にも、神経伝達物質のグルタミン酸、脳由来神経栄養因子等の *in vitro* 計測にも応用されている。

細胞センサーの *in vivo* への応用も始まっている。男性ホルモンのテストステロンやストレスホルモンのコルチコステロン等をそれぞれ検知して発光シグナルを生起する細胞センサーが開発され、これをマウス体内に移植することにより、当該脂溶性ホルモンあるいは、脂溶性ホルモンの働きを模倣する環境化学物質の PCB などの体内動態を計測できることが報告されている。

In vivo への応用に関して、上述のように細胞センサーをマウス体内に移植して計測に用いるのではなく、トランスジェニックマウスを作製するアプローチも報告されている。この場合、そのマウスの体の細胞すべてが細胞センサーとなり、マウス体内局所における遺伝子発現や生体分子の生成にตอบสนองして蛍光や生物発光を生起する。この蛍光あるいは生物発光を指標として、マウス体内局所における分子レベルの変化を可視化できる。また、この蛍光性となった細胞をセルソーターで集めることにより、幹細胞などの特定の細胞種を単離する試みも報告されている。

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 細胞センサーによる検出対象の多様化
 - 細胞センサーの readout の多様化

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - バイオチップ、アレイ化技術と細胞センサーの融合技術開発に基づく薬物スクリーニングシステムの構築
 - 多種類の細胞センサーを用いた *in vivo* センシング技術の開発

キーワード

細胞, 蛍光, 発光, イメージング, センシング

(執筆者: 佐藤守俊)