

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05931

研究課題名(和文)細胞内外における局所温度の最先端計測技術の開発と実践

研究課題名(英文)Development and practice of cutting-edge measurement technology of local temperature inside and outside cells

研究代表者

原田 慶恵(Harada, Yoshie)

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号：10202269

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 129,600,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内局所温度変化が生じるメカニズムと生理現象に与える影響を解明するため、独自の細胞内温度計測法の性能と応用性を改良するとともに、細胞内局所加熱法を開発した。これらの技術を用いて、種々の単一培養細胞や組織レベルにおける細胞内温度イメージングを行い、細胞の状態や生理機能と関連した温度変動が存在すること、また細胞内の局所的な発熱により駆動される機能を発見した。これらの結果から、温度変化が細胞機能や生理機構に貢献する細胞内温度シグナリングが存在すると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最も基本的な物理量である温度は、細胞内分子の状態や生化学反応の活性を司ることで、細胞機能や生体の主要生理機能に強く影響する。従来、細胞内温度の変動は完全に未知であったが、我々はこれまでに高性能な蛍光性温度センサーと高感度かつ高い定量性を備えた蛍光イメージング技術を用いて、単一細胞内の温度測定法や生細胞内における温度分布のイメージング法を開発した。

研究成果の概要(英文)：In this study, to investigate the mechanism and the physiological significance of intracellular temperature variation, we developed and modified our methodologies of temperature imaging and local heating in single cells. By using these techniques, we investigated temperature changes in various cell lines and tissues to find spatiotemporal temperature variations which depended on cellular states and functions, and furthermore, intracellular local thermogenesis-driven physiological events. These results suggested the existence of intracellular thermal signaling in which the spontaneous local temperature change inside cells contributes to cellular and physiological functions.

研究分野：生物物理学

キーワード：細胞内温度計測 蛍光寿命イメージング 蛍光性温度センサー

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

温度は、分子の存在状態と活性を規定する基本的な物理量であり、環境としての温度は生命活動に強い影響を及ぼすため、温度と生命への関与は古くからの生物学の中心的命題である。一方、視点を細胞に向けると、細胞内部はあらゆる空間が高度に区画化された複雑な構造をとっており、細胞内で生体分子は不均一に分布している。この各微小空間における局所的な温度は生体分子の状態や動態に大きな影響を与えることにより、各々の生体分子間の相互作用を制御している可能性がある。しかし、サーモグラフィーや熱電対といった従来の温度計測法で細胞内局所温度の計測はできない。このため、これまで細胞内の温度に関する情報はほぼ皆無であった。

以上の背景のもと、本研究代表者と分担者は細胞内の温度を計測するため、これまでに高感度な蛍光性ポリマー温度センサー（FPT）と高感度かつ高い定量性を備えた蛍光イメージング技術を組み合わせることにより、単一細胞内の温度測定に続き、生細胞内における温度分布のイメージングを報告した。この細胞内温度計測法により、単一生細胞の平均温度は 1°C 程度の温度変化を示しうること、また細胞内部には細胞小器官付近に不均一な温度分布が存在することを発見した。この結果は実際に細胞内の局所温度と細胞機能に関連があることを示しており、にわかには細胞内温度計測に注目と生物学的新機軸への期待を集める契機となった。実際、近年生細胞への応用を目的とした温度測定プローブの開発が爆発的に進められている。

### 2. 研究の目的

細胞内温度の変化は生物学的に新しい現象であったが、細胞内における局所的な温度とその変化が細胞機能やそれにより構成される高次の生命現象に与える意義は未だ不明であった。そこで本研究では、細胞内局所温度変化に着目して、その自発的な誘起と維持あるいは外部環境温度変動の感知を担うメカニズムを解明するとともに、方法の性能と応用性を改良して、高次生命現象に対して実践することで生理的意義を解明することを目的とした。特に、温度と生物の関わりについて、細胞内局所温度変化という新規概念を導入することにより、生物が高次の生命現象を発現しうるメカニズムの解明と生物がいかに基本的物理量である温度と共存・活用したかという生命の本質の理解を目指した。

### 3. 研究の方法

本研究では次の検討を行った。

#### 1) 細胞内温度計測および細胞内温度操作に関する最先端新技術の開発

- ・神経細胞を含む各種培養細胞内における温度イメージング法の確立
- ・蛍光ナノダイヤモンドを用いた細胞内温度計測法の確立と改良
- ・赤外レーザー照射・金ナノ粒子を用いた細胞内局所加熱法の開発
- ・高速温度イメージング法の開発と応用

#### 2) 細胞内局所温度変動の細胞機能への貢献と生成機構の解明

- ・細胞内局所における定量的加熱法の改良と応用
- ・細胞内局所温度イメージング・操作による神経細胞分化機構の解明
- ・細胞内局所温度依存的ストレス顆粒形成の分子機構の解明
- ・細胞内局所温度変動に与える細胞内分子の影響の解明

#### 3) 神経細胞内の温度計測・操作による高次生命機能との関わりとの解明と生理的意義の解明

- ・分散培養神経細胞内温度のイメージング
- ・マウス急性脳スライスにおける温度イメージング法の確立と虚血依存的脳浮腫進展機構の解析
- ・線虫体内の温度イメージング

### 4. 研究成果

#### 1) 細胞内温度計測および細胞内温度操作に関する最先端新技術の開発

まず、FPT と蛍光寿命イメージング顕微鏡（FLIM）による細胞内温度計測法を応用して、高感度かつ定量性の高い検出器（SMD-HyD）を備えた FLIM システムを構築した。さらに、細胞膜透過型の温度センサーを導入したことにより、任意の培養細胞内温度分布をイメージング解析することが可能となった。本法を用いて、細胞内温度センシング機構である脂質代謝（梅田班と共同）や温度感受性 TRP チャネルによる温度変化感知機構（富永班・内田班と共同）における細胞内局所温度変動の関与を探索する共同研究において活用した。また、細胞内局所温度の操作法として、集光させた赤外（IR）レーザー照射を用いた細胞内局所の一過的加熱法（図 1）、および金ナノ粒子の可視光レーザー照射による細胞内分子レベルでの局所加熱法を開発した。さらに、近年開発された高速蛍光寿命計測システム（Falcon）を導入するとともに解析法を改良することで細胞内温度のリアルタイムイメージング法を開発した。

#### 2) 細胞内局所温度変動の細胞機能への貢献と生成機構の解明

温度シグナリングを検討するため、ストレスにตอบสนองして一過的に形成するストレス顆粒（SG）に着目した。SG は、翻訳中 mRNA を一時的に格納し、翻訳を止める機能を有する。ストレス条

件下での COS7 細胞内の温度計測、発熱阻害による SG 形成の時期選択的な阻害、ミトコンドリアからの発熱による一過的 SG 形成、IR レーザー照射を用いた細胞内局所定量的加熱時の SG 形成の検討から、SG 形成過程において細胞内の発熱が SG 形成開始を駆動することを見出した (図 2)。さらに、細胞分化における温度シグナリングを検証するため、神経様細胞 PC12 の温度イメージング法を開発した。分化誘導因子 NGF の添加による神経細胞への分化時の細胞内温度分布を詳細に観察した結果、軸索伸長期に特異的な核内温度の上昇を見出した (図 3)。次に、IR レーザー照射を用いた核内において定量的な加熱を行うことにより、神経突起伸長が促進されるなどの結果から、細胞内局所的な発熱が神経突起に貢献している可能性が示唆された。

細胞内において時空間的に温度不均一性が発生する機構を検討するため、以下の検討を行った。まず細胞内代謝経路依存的な発熱に着目した。濃度の異なるグルコースや他種の糖を栄養源とした培養液中で培養した COS7 細胞における定常的溫度および刺激依存的溫度変化を詳細に調べた結果、栄養源およびそれに依存したエネルギー代謝経路に特徴的な溫度変動を見出した。特に、主要発熱源であるミトコンドリアに対する作用の異なる刺激剤が誘起する溫度変化の比較から、ミトコンドリア特異的な定常的発熱の存在とそれに伴う生体分子の熱応答性を見出した。次に、細胞内における発熱を誘起する分子機構の解明を目指して、細胞内発熱化合物のスクリーニングを行った。FPT とハイスループット解析法を用いて細胞内発熱に関与する分子を網羅的に検討した。まず、ミトコンドリア脱共役剤を陽性対照分子として 384 穴プレートにて培養した HeLa 細胞に対して蛍光プレートリーダーでの細胞内溫度変化のスクリーニング法を確立したのち、1274 種の細胞活性既知化合物群を用いて、各種化合物添加後細胞内の溫度変化を追跡した。この結果、有意な蛍光強度上昇を示した化合物 24 種を細胞内発熱候補分子として同定した。この中には、以前細胞内発熱能を確認した分子も含まれており、本解析法の信頼性が示された。また、同定された化合物の作用機序は多岐にわたることから、細胞内発熱が種々の細胞内反応と関連していることが示唆された。さらに、細胞内溫度変動に与える細胞内分子の影響を調べるため、セミインタクトリシール細胞を用いて細胞内分子組成を操作した COS7 細胞内の溫度計測を行った。細胞内分子を流出させ、緩衝液で置換したリシール細胞では細胞内発熱に伴う溫度上昇が抑制されることを見出した。続いて、リシール細胞内部を種々の分子組成に変化させて溫度計測を行った検討から、細胞内溫度上昇には特定の高分子が必要であることが示された。

### 3) 神経細胞内の溫度計測・操作による高次生命機能との関わり の解明と生理的意義の解明

脳機能における細胞内溫度変動の生理的意義の解明を目指して、神経細胞 (分散培養ニューロン、神経後根節、神経様細胞 PC12) や脳組織 (マウス脳スライス切片) における細胞内イメージング法を確立した。この手法を用いて各種神経細胞・スライスにおいて溫度イメージングを行った結果、神経分化に伴う細胞内の溫度分布変化 (図 3)、神経細胞の特徴的な構造と関連した不均一な溫度分布 (図 4)、脳スライスにおける不均一な神経細胞の定常的発熱 (図 5) を見出した。これらに加えて、細胞内の自発的発熱の定量的計測法や線虫における生殖腺細胞における溫度イメージング法を開発した (図 6)。

組織レベルにおける細胞内溫度変動の意義を検討するにあたり、体温領域において活性化される TRPV4 チャンネルと関連した虚血依存的脳浮腫に着目した。急性脳スライス標本を低酸素・低グルコース環境に暴露すること (虚血刺激) で、その脳容積が急激に増大する (脳浮腫モデル) が、その際、正常脳より約 2°C も溫度上昇することを見出した (図 7)。この溫度上昇のメカニズムとして虚血依存的な神経活動亢進の関与を検討した。そこで、脳浮腫モデルにグルタミン酸受容体の阻害薬を投与したところ、異常な発熱が生じず、脳浮腫も有意に抑制された。逆に、正常脳に過剰なグルタミン酸を投与すると約 2°C の発熱が惹起し、脳浮腫も生じた。これらのことから、脳浮腫領域での発熱には、虚血性のグルタミン酸放出とニューロンの過興奮が関連し、発熱が起こると脳浮腫が引き起こされることが判明した。一方、虚血刺激を加えても TRPV4KO 脳スライス標本ではほとんど脳浮腫が生じなかった結果と合わせて考えると、脳浮腫が発生すると神経活動依存的に細胞内に 2°C 程度の発熱が生じる結果、TRPV4 異常活性化が惹起し、これが脳浮腫病態を増悪化させるメカニズムであることを同定した (小山隆太准教授・柴崎班と共同)。

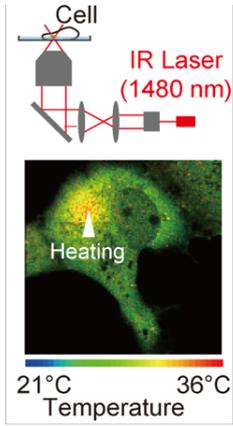


図1. 細胞内局所加熱

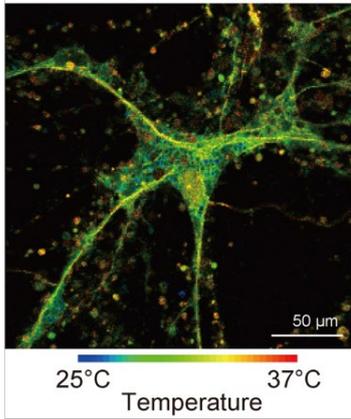


図4. 分散培養神経細胞における温度イメージング

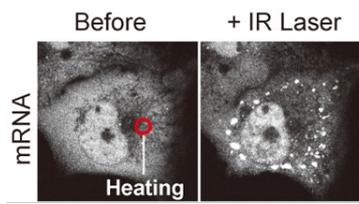


図2. 細胞内局所加熱依存的なSG形成

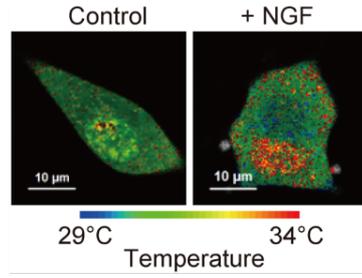


図3. 細胞分化依存的な細胞内温度変化

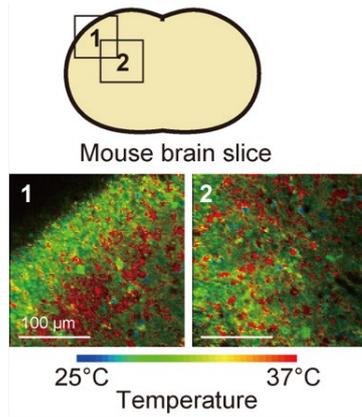


図5. マウス急性脳スライスにおける温度イメージング

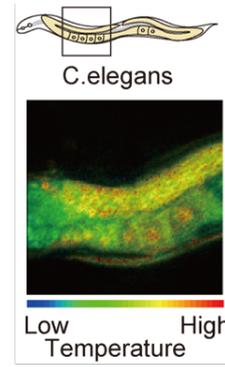


図6. 線虫個体における温度イメージング

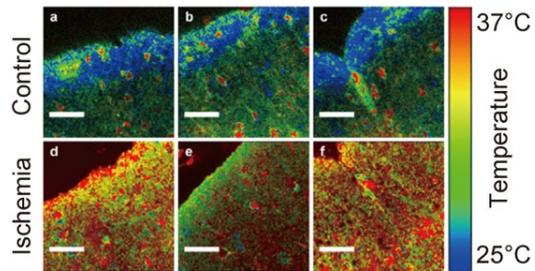


図7. 虚血依存的な脳神経細胞温度の上昇

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Takeharu Sekiguchi, Shingo Sotoma, Yoshie Harada	4. 巻 15
2. 論文標題 Fluorescent Nanodiamonds as a Robust Temperature Sensor inside a Single Cell	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 229-234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.2142/biophysico.15.0_229">https://doi.org/10.2142/biophysico.15.0_229</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 鈴木団、原田慶恵	4. 巻 58
2. 論文標題 褐色脂肪細胞の温度変化をイメージングしたいのはなぜ？	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 97-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.2142/biophys.58.097">https://doi.org/10.2142/biophys.58.097</a>	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yutaka Hoshi, Kohki Okabe, Koji Shibasaki, Takashi Funatsu, Norio Matsuki, Yuji Ikegaya, Ryuta Koyama	4. 巻 38
2. 論文標題 Ischemic Brain Injury Leads to Brain Edema via Hyperthermia-Induced TRPV4 Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5700-5709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2888-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okabe Kohki, Sakaguchi Reiko, Shi Beini, Kiyonaka Shigeki	4. 巻 470
2. 論文標題 Intracellular thermometry with fluorescent sensors for thermal biology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	6. 最初と最後の頁 717-731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2113-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Masahiro, Arai Yoshiyuki, Kotera Ippei, Okabe Kohki, Kamei Yasuhiro, Nagai Takeharu	4. 巻 12
2. 論文標題 Genetically encoded ratiometric fluorescent thermometer with wide range and rapid response	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0172344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0172344	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hattori K, Naguro I, Okabe K, Funatsu T, Furutani S, Takeda K, Ichijo H.	4. 巻 7
2. 論文標題 ASK1 signalling regulates brown and beige adipocyte function	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 11158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11158.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Omoto I, Suzuki-Hirano A, Umeshima H, Han YW, Yanagisawa H, Carlton P, Harada Y, Kengaku M, Okamoto A, Shimogori T, Wang DO	4. 巻 43
2. 論文標題 ECHO-liveFISH: in vivo RNA labeling reveals dynamic regulation of nuclear RNA foci in living tissues.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 e126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkv614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwasa T, Han YW, Hiramatsu R, Yokota H, Nakao K, Yokokawa R, Ono T, Harada Y	4. 巻 5
2. 論文標題 Synergistic effect of ATP for RuvA-RuvB-Holliday junction DNA complex formation	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 18177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep18177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Han YW, Sugiyama H, Harada Y	4. 巻 4
2. 論文標題 The application of fluorescence-conjugated pyrrole/imidazole polyamides in the characterization of protein-DNA complex formation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomater Sci.	6. 最初と最後の頁 391-399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c5bm00214a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi R, Sugi T, Sotoma S, Genjo T, Kumiya Y, Walinda E, Ueno H, Ikeda K, Sumiya H, Tochio H, Yoshinari Y, Harada Y, Shirakawa M	4. 巻 142
2. 論文標題 Tracking the 3D Rotational Dynamics in Nanoscopic Biological Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 7542-7554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c01191	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Marino A, Camponovo A, degl'Innocenti A, Bartolucci M, Tapeinos C, Martinelli C, de Pasquale D, Santoro F, Mollo V, Arai S, Suzuki M, Harada Y, Petretto A, Ciofani G	4. 巻 11
2. 論文標題 Multifunctional temozolomide-loaded lipid superparamagnetic nanovectors: Dual targeting and disintegration of glioblastoma spheroids by synergic chemotherapy and hyperthermia treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 21227-21248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9nr07976a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ozawa H, Hatano Y, Iwasaki T, Harada Y, Hatano M	4. 巻 58
2. 論文標題 Formation of perfectly aligned high-density NV centers in (111) CVD-grown diamonds for magnetic field imaging of magnetic particles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 S11B26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.7567/1347-4065/ab203c">https://doi.org/10.7567/1347-4065/ab203c</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sotoma S, Harada Y	4. 巻 35
2. 論文標題 Polydopamine Coating as a Scaffold for Ring-Opening Chemistry To Functionalize Gold Nanoparticles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 8357-8362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b00762">https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b00762</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokoyama T, Machida K, Iwasaki W, Shigeta T, Nishimoto M, Takahashi M, Sakamoto A, Yonemochi M, Harada Y, Shigematsu H, Shirouzu M, Tadakuma H, Imataka H, Ito T	4. 巻 74
2. 論文標題 HCV IRES Captures an Actively Translating 80S Ribosome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 1205-1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.04.022">https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.04.022</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 波多野雄治, 小澤勇斗, 岩崎孝之, 波多野睦子, 安田晋, 大島武, 原田慶恵	4. 巻 35
2. 論文標題 ダイヤモンドセンサーデバイスとシステム構築	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NEW DIAMOND	6. 最初と最後の頁 7-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatano Y, Sekiguchi T, Iwasaki T, Hatano M, Harada Y	4. 巻 215
2. 論文標題 Magnetic field imaging of super-paramagnetic particles using high-density, perfectly oriented NV centres in diamond CVD film	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Phys. Status Solidi A	6. 最初と最後の頁 1800254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1002/pssa.201800254">10.1002/pssa.201800254</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terada D, Sotomada S, Harada Y, Igarashi R, Shirakawa M	4. 巻 29
2. 論文標題 One-Pot Synthesis of Highly Dispersible Fluorescent Nanodiamonds for Bioconjugation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioconjug. Chem.	6. 最初と最後の頁 2786-2792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.8b00412.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masubuchi T, Endo M, Iizuka R, Iguchi A, Yoon DH, Sekiguchi T, Qi H, Iinuma R, Miyazono Y, Shoji S, Funatsu T, Sugiyama H, Harada Y, Ueda T, Tadakuma H	4. 巻 13
2. 論文標題 Construction of integrated gene logic-chip	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Nanotechnology	6. 最初と最後の頁 933-940.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41565-018-0202-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii S, Masanari-Fujii M, Kobayashi S, Kato C, Nishiyama M, Harada Y, Wakai S, Sambongi Y	4. 巻 82
2. 論文標題 Commonly stabilized cytochromes c from deep-sea Shewanella and Pseudomonas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience biotechnology and biochemistry	6. 最初と最後の頁 792-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sotoma S, Terada D, Segawa T, Igarashi R, Harada Y, Shirakawa M	4. 巻 8
2. 論文標題 Enrichment of ODMR-active nitrogen-vacancy centres in five-nanometre-sized detonation-synthesized nanodiamonds: Nanoprobes for temperature, angle and position.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 5463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23635-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takiguchi K, Hayashi M, Kazayama Y, Toyota T, Harada Y, Nishiyama M	4. 巻 41
2. 論文標題 Morphological Control of Microtubule-Encapsulating Giant Vesicles by Changing Hydrostatic Pressure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 288-293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osakada Y, Fukaminato T, Ichinose Y, Fujitsuka M, Harada Y, Majima T	4. 巻 12
2. 論文標題 Live Cell Imaging Using Photoswitchable Diarylethene-Doped Fluorescent Polymer Dots	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Asian J.	6. 最初と最後の頁 2660-2665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201701038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 波多野睦子, 岩崎孝之, 田原康佐, 牧野俊, 水落憲和, 波多野雄治, 原田慶恵, 安田晋	4. 巻 33
2. 論文標題 ダイヤモンド磁気センサの高感度化技術	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 NEW DIAMOND	6. 最初と最後の頁 7-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kizaki S, Zou T, Li Y, Han Y-W, Suzuki Y, Harada Y, Sugiyama H	4. 巻 22
2. 論文標題 Preferential 5-Methylcytosine Oxidation in the Linker Region of Reconstituted Positioned Nucleosomes by Tet1 Protein	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL	6. 最初と最後の頁 16598-16601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201602435.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi M, Nishiyama M, Kazayama Y, Toyota T, Harada Y, Takiguchi K	4. 巻 32
2. 論文標題 Reversible Morphological Control of Tubulin-Encapsulating Giant Liposomes by Hydrostatic Pressure	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 3794-3802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.6b00799	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato H, Okabe K, Miyake M, Hattori K, Fukaya T, Tanimoto K, Beini S, Mizuguchi M, Torii S, Arakawa S, Ono M, Saito Y, Sugiyama T, Funatsu T, Sato K, Shimizu S, Oyadomari S, Ichijo H, Kadowaki H, Nishitoh H.	4. 巻 3
2. 論文標題 ER-resident Sensor PERK Is Essential for Mitochondrial Thermogenesis in Brown Adipose Tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sci Alliance.	6. 最初と最後の頁 e201900576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900576.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計41件 (うち招待講演 21件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Yoshie Harada, Taishu Akiyama, Masaki Kinoshita, Hisashi Tadakuma, Kohki Okabe
2. 発表標題 Imaging of intracellular temperature in Neuron-like PC12 cell
3. 学会等名 第70回 日本細胞生物学会 第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki Madoka, Harada Yoshie
2. 発表標題 Uncovering heat-releasing and heat-responsive processes in cells using tiny heat probes and sources
3. 学会等名 2018 International Symposium of Innovative Research and Graduate Education in Biomedical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上 光、長尾耕治郎、岡部弘基、原田慶恵、梅田真郷
2. 発表標題 脂肪酸不飽和化酵素DESAT1は細胞内温度を制御する
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshie Harada
2. 発表標題 Fluorescent Nanodiamonds as a Robust Temperature Sensor inside a Single Cell
3. 学会等名 Asian Chemical Biology Initiative 2019 Yangon Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshie Harada
2. 発表標題 Fluorescent nanodiamond as a robust temperature sensor inside a single cell
3. 学会等名 The Second International Workshop by the 174th Committee JSPS on Symbiosis of Biology and Nanodevices (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshie Harada
2. 発表標題 Studies on Biomolecules Using Single-Molecule Imaging Technique
3. 学会等名 Deutsch-Japan Kolloquien 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 細胞内温度のイメージング観察と操作による温度生物学
3. 学会等名 第27回バイオイメージング学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡部弘基, 星雄高, 柴崎貢志, 船津高志, 池谷裕二, 小山隆太
2. 発表標題 マウス脳スライスの温度イメージング法の開発と虚血性脳浮腫のメカニズムの解明
3. 学会等名 日本生物物理学会第56回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡部弘基, 星雄高, 柴崎貢志, 船津高志, 池谷裕二, 小山隆太
2. 発表標題 細胞内局所温度の計測と操作により理解する細胞内温度シグナリング
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohki Okabe, Bi Yu, Takashi Funatsu
2. 発表標題 SCREENING OF COMPOUNDS THAT PROVOKE INTRACELLULAR TEMPERATURE CHANGE
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of Biophysical Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 Quantitative analysis of reactions in living cells
3. 学会等名 The University of Tokyo Interdisciplinary Workshop Mathematics and Pharmaceutical Sciences (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohki Okabe, Bi Yu, Takashi Funatsu
2. 発表標題 Imaging intracellular temperature unveils thermal signaling in single cells
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohki Okabe, Bi Yu, Takashi Funatsu
2. 発表標題 Imaging intracellular temperature using fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM) reveals novel thermal signaling
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 細胞内局所温度の計測と細胞機能への寄与の解明
3. 学会等名 第一回量子生命科学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohki Okabe, Masahiro Takinoue, Kazuhito V Tabata and Takashi Funatsu
2. 発表標題 Intracellular local temperature as a novel variable in cell biology
3. 学会等名 19th IUPAB congress and 11th ESBA congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohki Okabe
2. 発表標題 Imaging and Manipulation of Temperature in Living Cells
3. 学会等名 1st QST International Symposium Quantum Life Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 細胞内微小空間における温度と分子の相互作用
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柳昂志、岡部弘基、船津高志
2. 発表標題 細胞内温度への細胞骨格の寄与の検討
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山大秋、木下将希、岡部弘基、多田隈尚志、原田慶恵
2. 発表標題 PC12細胞の神経分化における細胞内温度イメージング
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 時ベイニ、岡部弘基、船津高志
2. 発表標題 RNA顆粒形成過程の細胞内温度測定
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本多孝明、岡部弘基、船津高志
2. 発表標題 金ナノ粒子を利用した単一細胞内局所加熱法の開発
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田俊介、岡部弘基、船津高志
2. 発表標題 Investigating contribution of transcription to temperature in nucleus
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 ビユ、岡部弘基、船津高志
2. 発表標題 細胞内温度変化による細胞機能制御の分子機構の解明
3. 学会等名 日本生物物理学会第55回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 細胞機能を担う新規因子としての細胞内局所温度
3. 学会等名 第57回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 細胞内微小空間における温度の計測と操作から解明する温度シグナリング
3. 学会等名 ConBio2017（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 Imaging and Manipulation of Temperature in Living Cells: Uncovering Unique Mechanism of Intracellular Thermal Signaling
3. 学会等名 第23回CSRS融合研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 11)Masaki Kinoshita, Kohki Okabe, Hisashi Tadakuma, Yoshie Harada
2. 発表標題 Imaging of intracellular temperature in PC12 cell nerve differentiation
3. 学会等名 第54回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 原田慶恵
2. 発表標題 PC12細胞の分化過程における細胞内温度のイメージング
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshie Harada
2. 発表標題 Imaging of intracellular temperature in PC12 cell differentiation
3. 学会等名 Asian Chemical Biology Initiative 2017 Ho Chi Minh Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshie Harada
2. 発表標題 Application of fluorescent diamond nanoparticles to bio-imaging
3. 学会等名 Diamond Quantum Sensing Workshop 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Yoshie Harada
2. 発表標題 Force generation mechanism of the RNA polymerase
3. 学会等名 The 53th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan 2015 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Ryuji Igarashi, Shingo Sotoma, Masahiro Shirakawa and Yoshie Harada
2. 発表標題 Application of fluorescent diamond nanoparticles to bio-imaging
3. 学会等名 JSAP-OSA Joint Symposia 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 原田慶恵
2. 発表標題 DNA-タンパク質相互作用のデジタルカウンティング
3. 学会等名 第38回分子生物学会年会・第88回生化学会大会合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Yoshie Harada
2. 発表標題 Development of a new fluorescence imaging technique using diamond nanoparticles
3. 学会等名 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Yoshie Harada
2. 発表標題 The new bioimaging method using fluorescent diamond nanoparticle
3. 学会等名 MANA International Symposium 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 細胞内温度の計測と操作による温度生物学
3. 学会等名 第7回 光イメージング若手の会「光塾」(招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kohki Okabe
2. 発表標題 Imaging and manipulation of intracellular temperature for thermal biology
3. 学会等名 The 53th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan 2015 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 岡部弘基
2. 発表標題 細胞内温度のイメージングと操作による温度生物学
3. 学会等名 日本機械学会 第28回バイオエンジニアリング講演会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takaaki Honda, Kohki Okabe, Takashi Funatsu
2. 発表標題 Investigation of intracellular temperature using local heating of a single cell with gold nanoparticles
3. 学会等名 The 53th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan 2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Beini Shi, Kohki Okabe, Takashi Funatsu
2. 発表標題 Local intracellular temperature increase mediates stress granule formation
3. 学会等名 The 53th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan 2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Beini Shi, Kohki Okabe, Takashi Funatsu
2. 発表標題 The mechanism of stress granule formation induced by intracellular local thermogenesis
3. 学会等名 Biophysical Society 60th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 原田慶恵	4. 発行年 2015年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 4
3. 書名 発光の事典 基礎からイメージングまで 7.1.5 ダイヤモンドナノ粒子	

1. 著者名 原田慶恵	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 4
3. 書名 どうして心臓は動き続けるの？生命をささえるタンパク質のなぞにせまる 筋肉はどのようにして縮むの？	

1. 著者名 原田慶恵	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 3
3. 書名 イメージングの選び方・使い方100+ ダイヤモンド	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	岡部 弘基  (Okabe Kohki)  (20455398)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教   (12601)	
連携 研究者	森 泰生  (Mori Yasuo)  (80212265)	京都大学・地域環境学堂・教授   (14301)	