

生物と磁場とラジカル対機構

東京大学 ウッドワード ジョナサン*, 池谷 阜

Can biology be influenced by magnetic fields, including those as weak as the Earth's? The answer appears to be yes and the mechanism allowing it is a remarkable mixture of quantum mechanics and chemical kinetics. In this article we introduce the fundamental ideas behind the underlying interaction mechanism, trace the path from its origins in chemistry to its current popularity as an example of quantum biology, highlight some of the pitfalls and missteps along the way and look to future experiments which may demonstrate beyond doubt its role in phenomena such as the magnetic compass ability of animals and beyond.

Keywords: magnetic field effects, radical pair mechanism, spin chemistry, cryptochromes, quantum biology

1 はじめに

ロードストーン (天然磁石) の発見以来, 人類は磁気の魔術的な性質に興味を惹かれ, 目にみえない磁気が人体に何らかの影響を与えるのではないかと考えを巡らせてきた. しかし, 現代物理学の時代に入ると, この考えは根本的に否定された. 磁場と体内の磁性種 (不対電子) との相互作用エネルギーが熱エネルギー kT に比べて極めて小さいからである.

ところが1970年代, 電子常磁性共鳴 (EPR) や核磁気共鳴 (NMR) の実験での異常な線強度の観測^{1,2)} をきっかけに, 新しい化学反応機構が提唱され, 磁場が化学反応の速度や収量に影響を与えることが予測された. この機構はラジカル対機構 (Radical Pair Mechanism, RPM)³⁾ と呼ばれ, 2つのフリーラジカルの (不対) 電子スピンの相関状態にある, いわゆるラジカル対 (Radical Pair, RP) に基づく化学反応機構である. 提

唱後まもなく, 化学反応における磁場効果 (Magnetic Field Effect, MFE) の最初の実験観測が報告され^{4,5)}, この観測は電子スピンの化学反応に与える影響を研究する「スピン化学」という学問分野の誕生につながった.

その後, 数十年にわたって RP 反応の MFE が幅広い範囲で研究され, RPM の詳細と関連するさまざまな反応が報告された. 最初の MFE が観測された同時期に, 疫学研究で小児白血病と環境電磁場の関連性が浮上した⁶⁾. また, これとは独立して, 行動生物学研究で渡り鳥が地磁気を感じて方向情報を抽出することが示唆された⁷⁾. これら2つの現象において, RPM は根底にある相互作用メカニズムとして提案されたが⁸⁾, 数十年の間, 科学者の多数派にあまり真剣に受け止められなかった. しかし, ごく最近, 生物に対する微弱な磁場の影響 (特に, 渡り鳥の磁気受容) が認められ始め, 生物学における RPM の重要性に多くの注目が集まっている. これは, 急速に発展している量子生物学という分野で, 古典力学的な領域では不可能な生物学的機能を可能にする量子力学的な現象の代表例の1つとして考えられている⁹⁾.

本稿では, RPM の理論を紹介し, 生物学的プロセスとの関連性について, 歴史的な観点と将来的な見通しの両方を議論する. RPM が提唱されて以来, RP に基づく反応の普遍性が徐々に明らかになり, 現在では RPM は生物が非常に弱い磁場でさえも影響を受ける可能性を支持する最も説得力のある理論として確立している.

2 ラジカル対機構 (RPM) 概説

スピン化学の初期には, 化学反応における MFE の研究は, パルスラジオリシス¹⁰⁾ や光化学反応¹¹⁾ によって生成されるラジカル対 (RP) が大半を占めていた. 前者では, 放射線によって溶媒中に電子と正孔が発生し, 選択された溶質分子に捕獲されてラジカルイオン対が生成する (Fig. 1a). 後者では, 光励起された分子がホモリティック開裂や電子移動によってフリーラジカルのペアを生成する (Fig. 1b). 後者の基本原理は,

Biology, Magnetic Fields and the Radical Pair Mechanism
Jonathan WOODWARD* and Noboru IKEYA (*The University of Tokyo*),

〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1

TEL: 03-5465-7738, E-mail: jrwoodward@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

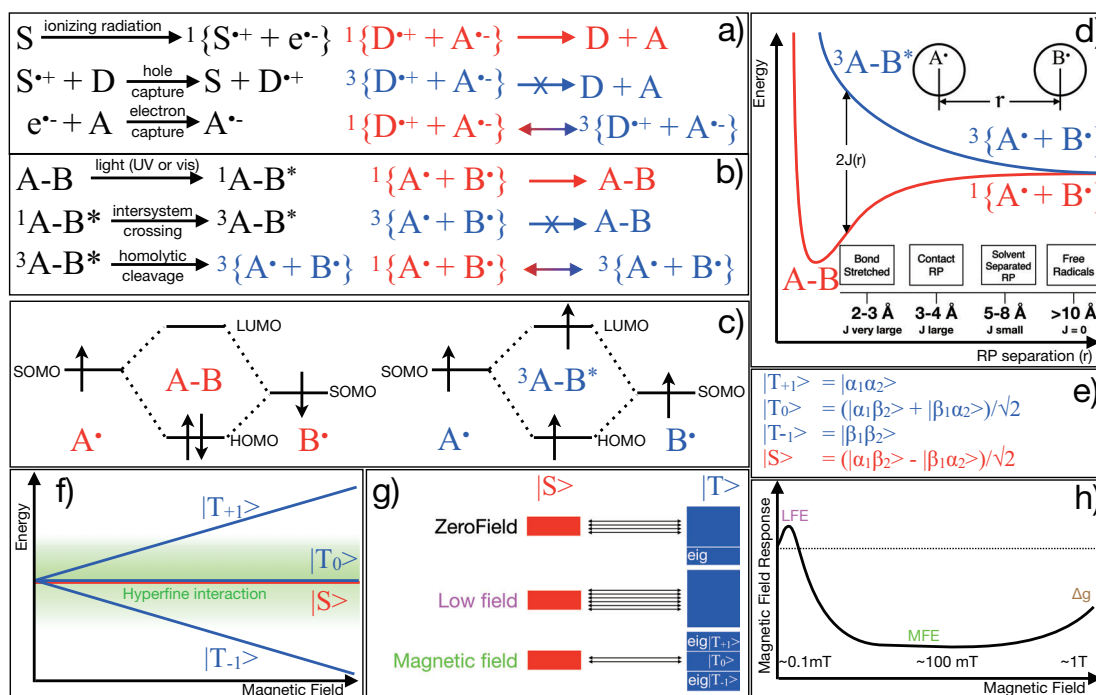


Figure 1. a) Generation, spin-state evolution and reaction of singlet born radical ion pairs by electron and hole capture after irradiation with ionizing radiation. b) Generation, spin-state evolution and reaction of triplet born RPs by homolytic cleavage after molecular photoexcitation and intersystem crossing. c) Energy diagram illustrating bond formation from a singlet RP and high energy excited state formation from a triplet RP. d) The dependence of triplet and singlet state energies with RP separation due to the electron exchange interaction. e) Description of RP spin states in terms of the spin states of the individual electrons. f) Change in energy of RP spin states in a magnetic field due to the anomalous electron Zeeman effect. The green shaded area represents the magnitude of hyperfine couplings. g) Differences in STSSM in different field strengths. Triplet eigenstates cannot undergo STSSM and the triplet state compositions vary at different applied magnetic field strengths. h) Overview of the magnetic field response of RP reactions in different field magnitudes.

フリーラジカルが基底状態の中性分子から生成する場合、前駆体は電子を偶数個持つため、フリーラジカルがペアの状態で生成される仕組みである。この過渡的な RP の生成にはエネルギーが必要であり、多くの場合、光エネルギーで供給される（熱や電気化学的な生成も可能）。いったんフリーラジカルが生成されると、その反応には活性化エネルギー障壁がないため、通常なら拡散律速反応速度で互いに反応する。しかし、このような反応速度を測定すると、拡散律速反応の限界値で計算された速度より 4 倍も遅くなる。この理由は、フリーラジカル同士が反応するとき、電子スピンの反平行（一重項状態）の場合のみ、2つの不對電子が同じ分子軌道に入り基底状態の一重項分子を形成できるというパウリ原理が働くためである (Fig. 1c)。こ

のスピンの選択的反応の原理は、RP 反応における MFE を支える 2つの基本概念のうちの 1つである。

パウリ原理により、RP の反応性は RP の電子スピンの総和で決まる。RP の全電子スピン角運動量は 0 か 1 であり、それぞれ一重項 (Singlet) 状態および三重項 (Triplet) 状態と呼ばれる。RP は通常、純粋な一重項または三重項状態で形成されるが、一般にこれらの状態はスピンハミルトニアン固有状態 (eigenstate, eig.) ではなく、2つのラジカルにおける局所場の違いによってコヒーレントな相互変換を起こし始める。局所場の違いは、異なるラジカルの局所的な電子環境（電子の g 値に反映される）の違いや、各ラジカル内のスピン活性核近傍と不對電子の超微細結合によって生じる。この一重項-三重項スピン状態混合 (Singlet-Triplet

Spin State Mixing, STSSM) は、ラジカルが空間的に十分に離れていて、ラジカル間の電子-電子交換相互作用 ($2J(r)$) のエネルギーが磁気相互作用の大きさに比べて無視できる大きさになったとき (通常、およそ 10 \AA 以上の分離の場合) のみ起こる (Fig. 1d)。したがって、空間的に分離した RP は一重項状態と三重項状態の間で振動し、その後の反応性はスピン状態 (遭遇時または電子移動時) に依存する。磁場をかけると、STSSM の範囲と効率が変化し、スピン選択的な反応ステップを経て、反応速度や場合によっては収量が変わる。この磁場に依存する STSSM が、RP 反応における MFE を支える 2 つめの基本概念である。

ここで、Fig. 1e に RP の 4 つの可能なスピン状態を示す。3 つの三重項 (T_{+1}, T_0, T_{-1}) 状態と 1 つの一重項 (S) 状態は、測定可能な電子のスピン状態である α (スピニアップ, $m_s = +\frac{1}{2}$) と β (スピンドアウン, $m_s = -\frac{1}{2}$) で表示される。外部磁場の印加は、その強度によって RP 反応に異なる影響を与える。ゼロ磁場では、RP の三重項状態 (特定の核スピン配置) の一部は、固有状態であるため一重項状態への相互変換を起こさない¹²⁾。非常に弱い磁場が存在する場合、これらの状態も固有状態でなくなるため、STSSM の範囲が広がり、反応に影響を及ぼす (地磁気と同じ磁場の影響が実験的に観測されている¹³⁾)。これは低磁場効果 (Low Field Effect, LFE) と呼ばれる¹⁴⁾。磁場を大きくすると、異常電子ゼーマン相互作用により、 T_{+1} 状態のエネルギーが増加し、 T_{-1} 状態のエネルギーが減少する (Fig. 1f)。この $T_{\pm 1}$ 状態と S, T_0 状態のエネルギー分離がラジカルの超微細結合の大きさを超えると、 $T_{\pm 1}$ 状態が再び有効な固有状態となり、 $T_{\pm 1} - S$ 混合と $T_{\pm 1} - T_0$ 混合が停止する。これが一般に MFE と呼ばれる。さらに磁場を大きくすると、2 つのラジカルの g 値の違いによる局所磁場の違いから、再び $S - T_0$ 混合率が上昇し (Δg 機構と呼ばれる)、高磁場では MFE が逆転することがある。Figure 1g および 1h に、上記の議論をまとめた、異なる磁場強度下での STSSM の違いと磁場応答性の違いをそれぞれ示す。

STSSM の時間スケールは、ラジカルの超微細結合の大きさに依存し、一般的な有機ラジカルの RP では数 10 ナノ秒から数 100 ナノ秒のオーダーである。したがって、反応が磁場応答を示すためには、RP は少なくともこの時間オーダーで STSSM を起こすのに十分に分離した状態を保たなければならない。ただし、RP を形成するパートナー分子は、再遭遇や電子移動 (スピン選択的反應) の可能性を保つために十分に接近している必要もある。これらはいくつかの方法で達

成することができる。公表された例には、2 つのラジカルを (分離したピラジカルとして) つなぎ合わせる方法、粘性溶媒を使用して溶液中のケージ効果を利用する方法、ラジカルイオン対の場合には溶媒の誘電率を利用したラジカル間のクーロン引力を制御する方法、ミセル、ベシクルなどの拘束性の高い反応環境を使用してマイクロリアクターを直接構築する方法などがある^{15, 16)}。

コヒーレントな量子力学的過程では、環境とのランダムな相互作用によってデコヒーレンスが生じる場合がある。これは磁気共鳴の用語でいうところのインコヒーレントな電子スピン緩和として知られており、RP のコヒーレントな STSSM から生じる MFE を消滅させる可能性がある。しかし、多くの量子現象と異なり、電子スピンや核スピンは環境との結合が非常に弱いので、このような緩和過程は電子スピンではマイクロ秒、核スピンではミリ秒から数秒の時間スケールで起こる。したがって、RP の寿命が数 100 ナノ秒から数マイクロ秒のオーダーであるときに、RP からの最適な MFE が得られることが多い。これは、上述した方法で容易に実現される。

まとめると、過渡的な RP の生成とその後の反応によって、化学反応の速度と収率に測定可能な変化をもたらすことがある。RPM は、熱エネルギーに比べて磁場の相互作用エネルギーが小さいという物理学者の反論を回避することができる。なぜなら、磁場中の電子のエネルギー差が、平衡状態や活性化エネルギーの変化を引き起こすわけではないからである。実際、分離した 2 つのラジカルのエネルギーは磁場によって無視できる程度しか変化しないが、その後の生成物のエネルギーは電子交換相互作用を介して現れるパウリ原理によって著しく変化する。これは電子スピンの量子力学的性質と結果が原因であり、熱力学的な現象ではない。

3 生物学関連の磁場効果 (MFE) 研究史

1980 年代から 1990 年代、生物学的に関連した反応において RP の磁場効果を観察したり応用したりする試みが数多く行われた。この年代では、光合成反応中心の研究が盛んに行われ、RP の電子スピン効果を応用した反応中心のメカニズムに関する新しい知見も報告された¹⁷⁾。たとえば、天然光合成反応中心は磁場効果を示さないが、順方向電子伝達 (forward electron transfer) を人工的にブロッキングすることで RP の磁場効果を観測できる。したがって、この RP のスピン

ダイナミクスから、光合成反応中心の機能とメカニズムに関する有用な情報を抽出できる。

生物学において、過渡的な RP の生成と反応を期待する最も自然な場所は、おそらく酸化還元酵素である。実際、この時期の研究は、非修飾酵素に関する MFE に焦点を当てたものであった。初期の代表的な観察は、西洋ワサビペルオキシダーゼ (Horseradish Peroxidase)¹⁸⁾ とエタノールアミンアンモニアラーゼ (Ethanolamine Ammonia Lyase)¹⁹⁾ で行われた。しかし、これらの研究は、独立した実験によって再現性がないことが証明された²⁰⁾。ATP 合成酵素²¹⁾ や、最近では DNA 合成²³⁾ に対する MFE や磁気同位体効果 (Magnetic Isotope Effects) も発表されており、また報告された効果のいくつかを再現する試みも発表されている²⁵⁾。さらに最近では、一般的に酸化還元酵素における磁気感受性のある RP が存在する可能性は低いと主張されており²⁶⁾、生化学反応における磁場感受性の可能性について議論した総説がある²⁷⁾。

2000 年に Schulten らによって、鳥類の磁気コンパスにおける磁気感受性の高い RP の役割について説得力のあるモデルが発表されると、生物学的な磁場感受性反応の関心は大きく変化した²⁶⁾。同様の提案⁸⁾ は、1978 年にも、Schulten らによってなされたがほとんど無視された。それまでの間に、鳥の磁気コンパスが、短波長 (青と緑) の光の存在下でのみ機能し、長波長 (赤) の光では機能しない傾斜コンパスであることが実証されていた。そして、この事実は、従来の磁鉄鉱粒子 (マグネタイト) によるメカニズムでは説明がつかないが、光化学的に生成された RP のモデルに非常に適していた。Schulten らの新しい論文²⁶⁾ は、生物学者を直接のターゲットとしており、光生成 RP を有する可能性がある候補分子として、当時発見されたクリプトクロム (*Cryptochrome*) を提案した。それ以降、鳥とショウジョウバエ (*Drosophila*) を中心に、クリプトクロム内の磁気感受性 RP に関する理論的・実験的研究と異なる種の動物実験が広範囲に行われた。鳥類の磁気コンパス機能の RP の役割に関する状況証拠の中で、最も重要なものの 1 つは、高周波電磁波を用いた磁気コンパス能力の妨害観察である²⁷⁾。高周波電磁波は、静磁場の非存在下²⁸⁾ と存在下²⁹⁾ の両方で RP 反応に影響を与えることが実証されており、RP が関与する磁気分光学的情報を得るために使用することができる³⁰⁾。観察された鳥類への高周波の影響を説明する他のメカニズムは現在存在しない。クリプトクロムを用いた RP モデルの詳細については、次節で紹介する。

RPM が端緒となった生物学関連の研究とは別に、生

体系での磁場応答性を調査した研究が数百と報告されている。これらの研究はさまざまな強度や変調周波数の磁場で調査され、研究の多くは地磁気に近い強度の磁場や地磁気を打ち消した (たまた、微弱磁場 (Hypomagnetic Field, HMF) と呼ばれる) 実験で行われている。最近の総説³¹⁾ では、これらの研究の大部分は RPM の枠組みで説明できる可能性があるとして取り上げている。なかでも重要なのは、機能している生体系で、多岐にわたる重要な生物学的応答でシグナル伝達の担い手になる活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) に対する弱磁場の影響を調査する研究である³²⁾。RPM は報告された ROS の磁場応答性を説明する物理学的なメカニズムであると有力視され³¹⁾、RPM と一致する明確な ROS 生成の磁場依存性を示す研究も最近報告されている³³⁾。磁場が ROS への応答性に与える影響に焦点を当てた研究では、さまざまな生化学反応系で評価系や分析法が異なり、また大きく異なる実験手法が用いられるため、直接比較することが困難である。そのため、観察結果の矛盾が度々報告されている³²⁾。機能している生体系で堅牢な MFE 測定を行う際の問題点は後節でいくつかあげるが、これらの問題は ROS の研究にも頻繁に現れる。しかし、RP 反応は多くの異なる反応過程で ROS の生成につながり、その効果は RP の初期スピン多重度と詳細な反応メカニズムによって大きく異なる可能性がある。したがって、異なるプロセスにおける反応メカニズムの詳細が明らかになれば、RPM は報告されている多様な観測結果を矛盾なく説明できる可能性がある。

生体系における RP の MFE を示唆する他の研究例として、ホタル生物発光のルシフェラーゼ³⁴⁾ と脂質過酸化³⁵⁾ における MFE が報告されている。

4 クリプトクロムとフラビン補酵素の MFE

生物学における RP に基づく MFE への最近の関心の多くはクリプトクロム仮説が発端であり²⁶⁾、この仮説モデルを論じた優れた総説を利用されたい^{34,37)}。クリプトクロムは青色光受容タンパク質で、植物と動物 (ヒトを含む) の両方に存在し、概日リズムを維持・制御するシステムにおいて重要であることが知られている³⁸⁾。クリプトクロムはフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) 補酵素が青色光を吸収すると、光誘起電子移動により RP を形成する。実際、数多くの MFE が報告されている³¹⁾。

青色光を吸収する FAD 補酵素とその他のフラビン補酵素 (特にフラビンモノヌクレオチド (FMN)) は、

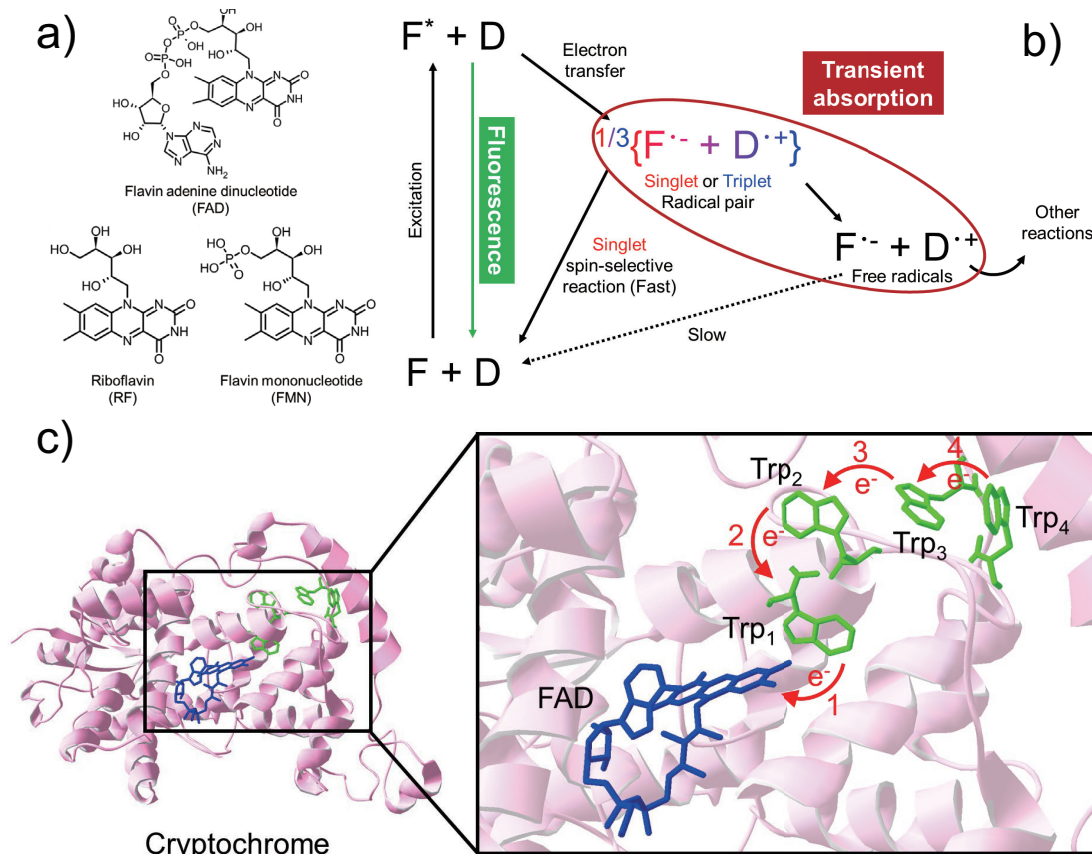


Figure 2. a) Common flavin molecules in biology. b) A simplified general scheme for flavin photochemistry. RPs are generated by electron transfer from a donor (D) to the photoexcited flavin (F^*) and reaction takes place selectively from the singlet RP. Both fluorescence and transient absorption can be used to monitor the reaction and its magnetic field sensitivity. c) The electron transfer chain along 4 tryptophan residues in CRY4 results in a well-separated RP.

生物学においてフラビタンパク質に広範囲にわたって存在する (Fig. 2a). 酸性水溶液中の FAD 単体は、アデニン部分からフラビン部分への電子移動により分子内 RP を形成することで、明確な磁場感受性光化学反応を示す^{39,40}。一方、FMN、およびリボフラビン (RF) のような他のフラビン補酵素は、適切な電子供与体の存在下で分子間 RP を形成し磁場感受性光化学反応を示す。適切な生物学的電子供与体としては、トリプトファン、およびチロシンアミノ酸残基が挙げられる⁴¹。Figure 2b に簡略化した一般的なフラビンの RP 反応図を示す。

クリプトクロムの光化学は、多くの植物や動物のさまざまなタイプのクリプトクロムについて *in vitro* で研究されている⁴²。現在、CRY4 は渡り鳥の網膜細胞で観察され、渡りの季節に CRY4 の発現が増加するパターンから、渡り鳥の磁気受容の有力候補と考えられ

ている⁴³。また、ショウジョウバエ (*Drosophila*) では CRY1 が関与しており、最近の研究では、タンパク質の C 末端だけが生物学的な磁場応答に必要であり、広く受け入れられている結合型 FAD およびトリプトファン鎖が、磁場感受性に必要ない可能性が示唆されている^{44,45}。クリプトクロムはどのようにして磁場感受性の高い RP の生成と維持を満たすのだろうか？ その鍵は、光励起された FAD に連鎖的な電子伝達をする、タンパク質中の 3 つまたは 4 つ (クリプトクロムの種類によって異なる) の保存されたトリプトファン残基の鎖にある (Fig. 2c)。これにより、RP 間を 10 Å–25 Å の距離に効果的に分離でき、効率的な STSSM を起こすバランスを保ち、トリプトファン鎖を介した一重項スピン状態選択的な逆反応を可能にする。

動物の磁気受容におけるクリプトクロムの正確な役

割については、まだ多くの疑問が残っている。特に、正常に機能する細胞環境内でクリプトクロムの光化学反応サイクルがどのように進行するのか直接観測した例はまだ存在しない。それ故に、このような観察を可能にする顕微鏡イメージング技術の開発が進められている。

実際の機能している生体系で堅牢な MFE 測定を行う上での最大の問題点は、たいていの MFE は小さいため、生物実験での典型的な評価系の感度が同程度かそれ以下になることである。また、温度や光強度の微小な変化など、他のパラメータを磁場あり・なしの測定条件間で一定に保つためには、非常に精密な実験設計が必要なことである。さらに、問題をより深刻にしているのは、現代科学では再現性よりも新規性を重視することが多く、再現性のある研究はごくわずしか発表されないため、どの研究が信頼できるのか確信が持てないという問題もある。特に、適切な盲検化したプロトコルで調査されていない実験結果が報告される場合には、この問題がさらに深刻化する。弊研究室では、分光学的な直接検出でのリアルタイム磁場変動測定を通して、これらの問題点に対処するための実験アプローチを開発した。

5 細胞内での MFE 計測

生物学的反応の微小な磁場誘起変化を測定する問題と、クリプトクロム（および他の）光化学反応サイクルを天然の細胞環境下で観測する必要性が、細胞内小器官を直接観察できる十分な空間分解能を有し、分子の磁場応答性をリアルタイムで観測する顕微鏡ベースの装置開発を進展させてきた。一般的な MFE 測定では、過渡的な RP を直接観測するのに時間分解光吸収分光法が用いられ、一方で、間接的な検出ではあるがより高感度な測定は、適切な反応サイクル条件下で磁場に依存する RP 前駆体濃度の蛍光測定が用いられる（これらの過程は Fig. 2a および 2b に示されている）。現在、過渡吸収⁴⁶⁾と蛍光法⁴⁷⁾に基づく顕微鏡が開発され、いずれも生体関連 RP の *in vitro* 研究に応用されている^{16,40,48)}。

クリプトクロムは、自然界がフラビン酸化還元反応を利用する一例に過ぎない。フラビンは遊離した状態やタンパク質に結合した状態で細胞内に普遍的（ユビキタス）に内在する。そして、細胞が特定の波長の光にさらされると自家蛍光を発する。弊研究室では、最近、HeLa 細胞（非常によく研究されている不死細胞株）の自家蛍光信号に変調磁場を与えた効果を測定

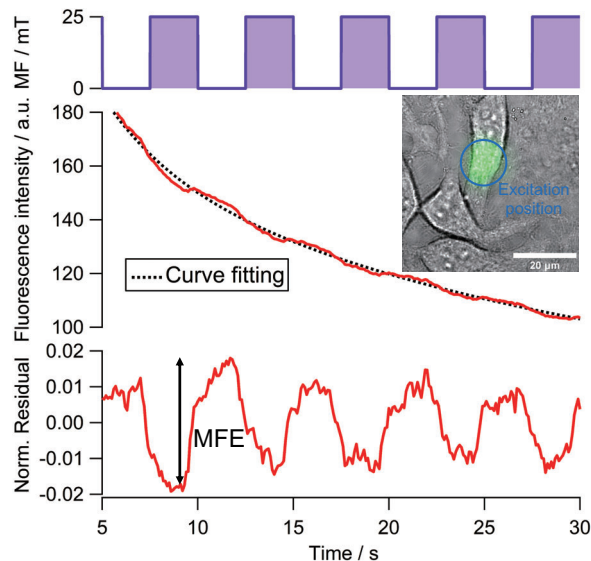


Figure 3. The effect of on/off switching of a 25 mT magnetic field on the autofluorescence of an individual HeLa cell corresponding to the imaging region in the inset image. (For visual guide, the magnetic field response of the fluorescence from 5 seconds after the start of the measurement is shown.)

し、フラビンに基づく RP の生成と一致する、堅牢でリアルタイムな応答を観測した⁴⁹⁾ (Fig. 3)。これは、生きた細胞内での RP に基づく磁場感受性光化学反応を直接測定した初めての実験的証拠である。フラビン自家蛍光は主にミトコンドリアから発生し、フラビンは呼吸に関連する電子輸送連鎖の重要な分子種である。前述したように、生物学に関連した MFE の観測結果が独立して再現されることは極めて重要である。ある研究グループでは、我々の観測を再現しようと試みたが⁵⁰⁾、残念ながら、測定可能な RP に基づく MFE を生成できない光励起条件を使用していた⁵¹⁾。弊研究室は現在、ポンプ・プローブ法と高速スイッチング磁場を組み合わせ、細胞内自家蛍光の根底にある RP ダイナミクスの詳細を提供する新しい技術を開発している。また、今後数年のうちに、生きた細胞内でクリプトクロム光反応における MFE 測定の実現を目指している。

6 まとめ

RPM は、磁場の影響を受ける化学反応を記述するメカニズムとして確立され、これまで幅広く検証されて

いる。今日では、RPは生物学的反応を含む多くの反応においてユビキタスに存在する反応中間体であることが認知され始めている。生物に関連した分子から生成するRPによるMFEの観測は数多く存在し、実際の生物学的な磁場応答の実験観察も多数報告されている。その中には、堅牢であり、RPMの観点から説明可能なものもある。最も研究され、最も説得力のある生物学に関連したMFE観察はクリプトクロムであり、多くの動物の磁気コンパス能力の源であることが提案されている。今後の進展には、細胞レベルでRP反応のMFEを直接観測することが必要で、現在可能になってきている。また近い将来、細胞レベルでのMFE測定が量子センシングによって補完される可能性も出てきている。RPは、コヒーレントな量子スピン状態発展によって、熱エネルギーより数桁低い相互作用エネルギーで磁場の影響を受けて化学反応を行うことができる、実に驚くべき反応中間体である。しかし、実際の生物学的反応でのRPの正確な役割や、RPの磁場感受性が生物学的機能にどのように変化をもたらすかについては、まだ多くの未解決問題が残っている。したがって、RPMの生物学的意義はまだ黎明期にあり、今後、多くのエキサイティングな研究成果が期待されるだろう。

Appendix

Introduction

Since the discovery of the lodestone, human beings have been fascinated by magnetism and have pondered the question of whether this invisible force might have any effect on the human body. In the era of modern physics, the idea was essentially dismissed on the basis of the negligible energy associated with the interaction of magnetic fields with magnetic species in the body, namely unpaired electrons, relative to the thermal energy, kT . In the 1970s, however, it was predicted that magnetic fields may be able to influence the rates and/or yields of chemical reactions based on a new mechanism that had recently been developed to explain anomalous line intensities in Electron Paramagnetic Resonance (EPR)¹⁾ and Nuclear Magnetic Resonance (NMR)²⁾ experiments. This mechanism is the Radical Pair Mechanism (RPM)³⁾ and is based on the correlation of the electron spins of a pair of free radicals, a so-called radical pair (RP). Shortly thereafter, the first experimental observations of so-called Magnetic Field Effects (MFEs) on chemical reactions were made^{4,5)}. This led to

the birth of the field of Spin Chemistry which is concerned with the influence of electron spin on chemical reactivity.

In the ensuing decades, MFEs on RP reactions were studied extensively and the details of the mechanism and a wide range of relevant reactions were presented. Around the same time as the first MFEs were observed, epidemiological studies appeared that drew a link between childhood leukaemia and environmental electromagnetic fields⁶⁾. In addition, behavioural biological studies suggested that migratory birds could sense and extract directional information from the geomagnetic field⁷⁾. In both of these cases, the RPM was put forward as a potential mechanism of interaction⁸⁾, but was not taken too seriously by the scientific majority until decades later. Very recently, the significance of magnetic field RP chemistry in biology has received much attention, as it is considered as one of the key examples of quantum mechanical phenomena enabling biological capabilities impossible in the classical domain - a rapidly growing field referred to as Quantum Biology⁹⁾.

In this short introduction, the principle of the RPM will be presented and its relevance to biological processes will be discussed, both from a historical and a forward looking perspective. Since the discovery of the RPM, the ubiquity of RP based reactions has been slowly uncovered and the RPM now stands as the most compelling theory of how living organisms may be influenced by even very weak magnetic fields.

Overview of the Radical Pair Mechanism

In the early era of spin chemistry, the majority of studies of MFEs on chemical reactions involved RPs generated either by pulse radiolysis¹⁰⁾ or photochemical reaction¹¹⁾. In the former, generation of electrons and holes in a solvent using a pulsed beam of ionizing radiation leads to the formation of radical ion pairs through their capture by selected solute molecules (Fig. 1a). In the latter a photoexcited molecule generates a pair of free radicals, typically by homolytic bond cleavage (Fig. 1b) or electron transfer. The key underlying principle is that when free radicals are generated from neutral ground state molecules, they are generated in pairs, because the precursors possess an even number of electrons. The generation of these transient RPs requires energy, which is most often supplied in the form of electromagnetic radiation (thermal or elec-

trochemical generation is also possible). Once generated, free radicals tend to react with one another at a diffusion controlled rate, as there is no activation energy barrier to their reaction. However, measurement of the rates of such reactions are lower than those calculated at the diffusion controlled limit by a factor of 4. The reason is that when free radicals react together, their reaction is subject to the Pauli principle, which means that only when the electron spins are antiparallel, can the two unpaired electrons enter the same molecular orbital to form a ground state singlet molecule rather than an excited state triplet molecule (Fig. 1c). This principle of spin-selective reaction is one of two fundamental concepts underpinning MFEs on RP reactions.

RP reactivity is thus determined by the total spin of the radical pair, in which the electrons on the two individual radicals are correlated. This can be zero or one, corresponding to singlet (1 state) and triplet (3 states) RPs. RPs are typically formed in a pure singlet or triplet state, but in general, these states are not eigenstates and begin to undergo coherent interconversion, driven by differences in local fields at the two radicals. These differences arise as a result of different local electron environments (reflected in the electrons' g -values) in dissimilar radicals and through hyperfine coupling of the unpaired electrons to nearby spin active nuclei within each radical. This singlet-triplet spin state mixing (STSSM) can only take place when the radicals are sufficiently spatially separated that the energy of the electron-electron exchange interaction ($2J(r)$) between them has become negligible relative to the size of the magnetic interactions (typically at separations of around 10 Å or greater) (Fig. 1d). Thus a spatially separated RP undergoes an oscillation between singlet and triplet states and its future reactivity depends on its spin-state (upon encounter or electron transfer). The application of a magnetic field alters the extent and efficiency of the STSSM which, through the spin selective steps, alters the rate and in some cases the yield of the reaction. Magnetic field dependent STSSM is the second fundamental concept underpinning MFEs on RP reactions.

Figure 1e shows the four possible spin states of a RP - three triplet (T_{+1} , T_0 , T_{-1}) and one singlet (S), written in terms of the two measurable spin states of an electron; α (spin up, $m_s = +\frac{1}{2}$) and β (spin down, $m_s = -\frac{1}{2}$). The application of an external magnetic field influences the RP reaction differently depending upon the magnitude of the

field. In zero field, some of the triplet states of the RP (with particular nuclear spin configurations) are eigenstates and thus do not undergo interconversion to the singlet state¹²). These states are no longer eigenstates in the presence of even a very weak magnetic field, and so application of such a field leads to an increase in the extent of STSSM with a concomitant effect on the reaction (effects of magnetic fields equal to the geomagnetic field have been observed experimentally¹³). This is known as the Low Field Effect (LFE)¹⁴). If the magnetic field magnitude is increased further, the energy of the T_{+1} states increases and the energy of the T_{-1} state decreases as a result of the anomalous electron Zeeman interaction (Fig. 1f). Once this energy separation of the $T_{\pm 1}$ states from the S and T_0 states exceeds the magnitude of hyperfine couplings in the radicals, $T_{\pm 1}$ become effective eigenstates once again and mixing between $T_{\pm 1}$ and S, T_0 ceases. This is commonly referred to as the MFE. Further increases in field can once again lead to increases in the rate of S - T_0 mixing due to differences in the local fields of the two radicals resulting from differences in their g -values (referred to as the delta g mechanism), leading to a reversion of the MFE at high field. The differences in STSSM at different magnetic fields and the overall effect of MFs on RP dependent reactions are illustrated in Figs. 1g and 1h.

The timescale of STSSM depends on the magnitude of hyperfine couplings in the radicals and is of the order of tens to hundreds of nanoseconds for typical organic free radicals. Therefore, for reactions to exhibit appreciable magnetic field responses, the radical pairs must be able to remain sufficiently separated for at least this long to allow STSSM. However the pair members must also remain close enough to maintain the possibility of re-encounter or electron transfer (i.e. the spin-selective reaction). This can be achieved in a number of ways and published examples¹⁵) include tethering the two radicals together (as a separated biradical), exploiting the cage effect in solution through the use of viscous solvents, by controlling coulombic attraction between the radicals via solvent dielectric in the case of radical ion pairs or by more direct construction of microreactors using micelles, vesicles¹⁶) or other constraining reaction environments.

As with all coherent quantum mechanical processes, random interactions with the environment can lead to decoherence, referred to in the language of magnetic resonance, as incoherent electron spin relaxation. Such

processes can destroy magnetic field responses arising from coherent STSSM in the RP. Unlike many other quantum phenomena, however, electron and nuclear spins are very weakly coupled to the environment which means that such relaxation processes can be on the timescale of microseconds for electron spins and from milliseconds to seconds for nuclear spins. Therefore, optimum magnetic field responses from RPs tend to be when the lifetime of the RP is on the order of hundreds of nanoseconds to microseconds. This can be readily achieved using some of the methods highlighted above.

In summary then, the generation and subsequent reaction of transient RPs can lead to measurable changes in the rates and yields of chemical reactions. The RPM circumvents the physicists' objection over the small magnetic interaction energy relative to the thermal energy, as it is not the difference in energy of an electron in a magnetic field that leads to a change in equilibrium or an activation energy. Instead, while the energy of two separated radicals changes negligibly in the presence of a magnetic field, the energies of the corresponding products change significantly due to the Pauli principle manifest through the electron exchange interaction - i.e. it is the quantum mechanical properties and consequences of electron spin that are responsible and not thermodynamics.

Brief history of MFE studies in biologically relevant systems

There were a number of attempts to observe or exploit MFEs on RPs in biologically-relevant reactions in the 1980s and 1990s. During that period there was intense research on the photosynthetic reaction centre and RP electron spin effects were used to provide new insights into the mechanism (e.g.¹⁷). While natural reaction centres show no magnetic field sensitivity, artificial blocking of the forward electron transfer allows magnetic field sensitive RPs to be observed, the spin dynamics of which have been exploited to provide useful mechanistic information about the function and mechanism of reaction centres.

The most natural place to expect transient radical pairs in biology is perhaps in redox enzymes and indeed studies in this period focussed on such systems with MFEs reported on unmodified enzymes. The landmark early observations were in Horseradish Peroxidase¹⁸ and

Ethanolamine Ammonia Lyase¹⁹. These studies, however, proved unreproducible in independent experimental investigations²⁰. Magnetic isotope effects and MFEs on enzymatic adenosine triphosphate (ATP) synthesis²¹ and more recently DNA synthesis have also been presented²², but again attempts to reproduce some of the reported effects have proven problematic²³. More recently it has also been argued that in general, magnetically sensitive RPs in redox enzymes are unlikely based on experiments on a range of different redox enzymes²⁴ and the likelihood of magnetic field sensitivity of biochemical reactions in general has been discussed²⁵.

The interest in biologically sensitive reactions changed dramatically in 2000 when a paper was published by Schulten and coworkers providing a compelling model for the role of magnetically sensitive RPs in the avian magnetic compass²⁶. A similar proposal had been made by Schulten in 1978, which was largely ignored. In the intervening period, the avian magnetic compass had been demonstrated to be an inclination compass that operated only in the presence of short wavelength (green and blue) light and did not function in longer wavelength (red) light, a fact which was difficult to explain by conventional mechanisms involving magnetite particles but fit excellently with the model of a photochemically generated RP. Schulten's new paper was targeted directly at biologists and also proposed the recently discovered cryptochromes as the species potentially responsible for housing the photogenerated RP. Since then, there has been extensive theoretical and experimental work on magnetically sensitive RPs in cryptochrome and animal studies in a range of different species, but with an emphasis on birds and fruit flies (*drosophila*). One of the most important additional pieces of circumstantial evidence for the role of RPs in avian magnetoreception is the observation of the disruption of the magnetic compass ability using radiofrequency radiation²⁷. Radiofrequency radiation has been demonstrated to influence RP reactions in both the absence²⁸ and presence²⁹ of static magnetic fields and can be used to obtain magnetic spectroscopic information about the RPs involved³⁰. No good alternative mechanisms exist that could account for the observed radiofrequency effects on birds. Details of the cryptochrome-based RP model are presented later.

In addition to studies in biologically relevant systems motivated by the RPM, there have been hundreds of

studies reporting magnetic field responses in biological systems at a range of different magnitudes and modulation frequencies. Many of these are for magnetic fields close in magnitude to the geomagnetic field and also experiments in which the geomagnetic field is cancelled (these are often referred to as hypomagnetic fields) and a recent review article covers many of them, arguing that they might be explained in the context of the RPM³¹⁾. An important sub-group of these studies are those investigating the influence of weak magnetic fields on reactive oxygen species (ROS) in functioning biological systems³²⁾, which can mediate many different important biological responses. The RPM has been suggested as a possible mechanism underpinning the observed effects³¹⁾ and there have been some studies that show clear magnetic field dependencies consistent with the RPM[e.g. ³³⁾]. Studies focussed on magnetic field dependent ROS responses have been performed across many different biological systems, using different types of assay and analysis and very different experimental arrangements. This makes it difficult to compare them directly and the observations are often contradictory³²⁾. Some of the challenges associated with making robust MFE measurements in functioning biological systems are highlighted below and these challenges often apply to ROS studies, however, RP reactions can lead to the generation of ROS in a number of different ways and the effects can differ substantially depending on the initial spin multiplicity of the RP and the detailed chemical mechanism. Therefore, the RPM may be capable of explaining the diverse existing observations if more details about the reaction mechanisms in different processes are revealed.

Other notable studies that have suggested the role of RP based MFEs in biology include luciferase in firefly bioluminescence³⁴⁾ and MFEs on lipid peroxidation³⁵⁾

Cryptochromes and flavin-based RPs

Much of the recent interest in RP based MFEs in biology has stemmed from the cryptochrome hypothesis²⁶⁾ and excellent reviews are available discussing this model^{34,37)}. Cryptochromes are blue light photoreceptor proteins that exploit a flavin adenine dinucleotide (FAD) cofactor to generate RPs by photoinduced electron transfer. They are found in both plants and animals (including humans) and are known to be important to the systems

that maintain and entrain circadian rhythms³⁸⁾. Indeed there have been a number of MFEs reported thereon³¹⁾. The blue light absorbing cofactor FAD and other flavins (Fig. 2a) (in particular flavin mononucleotide, FMN) are found extensively in biology in flavoproteins. FAD itself in acidic aqueous solution shows clear magnetic field sensitive photochemistry by forming an intramolecular RP by electron transfer from the adenine moiety to the flavin moiety^{39,40)}, while FMN and other flavins like riboflavin generate magnetic field sensitive RPs in the presence of suitable electron donors⁴¹⁾. Suitable biological electron donors include tryptophan and tyrosine amino acid residues. A simplified, general flavin RP reaction scheme is presented in Fig. 2b.

Cryptochrome photochemistry has been studied in vitro for a number of different plant and animal cryptochromes⁴²⁾. Currently CRY4 is considered the prime candidate for magnetoreception in migratory birds, based on its observation in retinal cells thereof, with patterns of increased expression during the migratory season⁴³⁾. For *drosophila*, CRY 1 is implicated and recent studies have suggested that only the C-terminus of the protein is necessary for biological MF responses and that magnetosensitivity may not require the widely proposed bound FAD and tryptophan chain^{44,45)}. How do cryptochromes meet the criteria for the generation and maintenance of magnetically sensitive RPs? The key lies in a chain of three or four (depending on the particular cryptochrome) conserved tryptophan residues in the protein which are capable of sequential electron transfer to the photoexcited FAD (Fig. 2c). This leads to efficient separation of the radical centres to distances of between 10 Å and 25 Å, which are close to optimal for balancing efficient STSSM and allowing singlet state-selective back reaction through the tryptophan chain.

There remain many questions over the precise role of cryptochrome in animal magnetoreception. In particular, direct observation of the photochemical reaction cycle in an appropriate functioning cellular environment is still lacking. As a result, there has been a move to develop microscopic imaging techniques capable of making such observations.

One of the biggest challenges associated with measuring robust MFEs in real, functional biological systems is that MFEs are often small and similar to or below the sensitivity of typical biological assays. In addition, very care-

ful experimental design is necessary to ensure that other parameters (such as small changes in temperature or light intensity) do not also change between field and no field measurement conditions. Exacerbating the problem, modern science often emphasizes novelty over reproducibility and only very few reproduction studies are published, so it is difficult to be confident over which studies are reliable, especially when many journals allow results to be reported for experiments that are not conducted using appropriately blinded protocols. In response to these challenges, we have developed experimental approaches that try to circumvent these shortcomings through real-time magnetic field modulation measurements with direct spectroscopic detection.

MFE measurements in cells

Both the issues associated with measuring small magnetic field induced changes in biological responses and the need to observe cryptochrome (and other) photochemical reaction cycles in natural cellular environments has led to the development of microscope based instruments to allow real time monitoring of magnetic field responses on molecules with spatial resolutions sufficient to directly observe subcellular organelles. In conventional MFE measurements, direct observation of transient RPs are typically measured using time-resolved optical absorption spectroscopy, while more sensitive, yet indirect detection can be achieved using fluorescence measurements of the RP precursor, whose concentration becomes magnetic field sensitive under appropriate reaction cycling conditions (these processes are indicated in Figs. 2a and 2b). Microscope based equivalents of both these techniques (transient absorption⁴⁶⁾ and fluorescence⁴⁷⁾ have now been developed and both have been used to study biologically relevant RPs *in vitro*^{16,40,48)}.

Cryptochromes are only one example of where nature exploits flavin redox chemistry and free and protein bound flavins are common in cells, giving rise to cellular autofluorescence when cells are exposed to light of an appropriate wavelength. We have recently measured the effect of modulating a magnetic field on the autofluorescence signal of individual native HeLa cells (a very well-studied infinite cell line) and found robust, real-time responses to the magnetic field (Fig. 3), which are consistent with the formation of flavin-based RPs⁴⁹⁾. This is the first direct measurement of magnetic field dependent RP based pho-

tochemistry taking place in living cells. The flavin signals originate primarily from the mitochondria and flavins are important species in the electron transport chain associated with respiration. As argued earlier, it is important that key observations of biological MFEs are independently reproduced. One study has attempted to reproduce our observations⁵⁰⁾ but unfortunately used an irradiation scheme that is not capable of producing measurable RP based MFEs on the observed signals⁵¹⁾. We are currently optimising new techniques exploiting the combination of laser pump-probe methods and rapidly switched magnetic fields to provide details on the RP dynamics underlying the cellular autofluorescence effects. We also anticipate that measurements of MFEs on the cryptochrome photocycle in living cells will also be achieved in the next few years.

Summary

The RPM is a well established and extensively tested mechanism which leads to magnetic field sensitive chemical reactions. RPs are increasingly understood to be ubiquitous species in a wide range of processes, including many important biological reactions. There have been many observations of MFEs in RPs generated from biologically relevant molecules and there are a large number of reports of experimental observations of real biological magnetic field responses, some of which may prove to be robust and might be explained in terms of this mechanism. The best studied and most compelling biological MFE observations are in the cryptochromes and are proposed as the source of the magnetic compass ability of many animals. For future progress, direct observation of MFEs on RPs in living systems at the cellular level are required and such measurements are now becoming possible and will likely be supplemented by quantum sensing measurements in the near future. RPs are truly remarkable species in their ability to leverage coherent quantum spin-state evolution to allow chemical reactions to be influenced by magnetic fields at interaction energies orders of magnitude below the thermal energy. Nonetheless, there remain many unanswered questions about the precise role of RPs in real biological processes and how their magnetic sensitivity can lead to changes in biological function. Thus their significance in the realm of biology is in its infancy and many exciting future observations are anticipated.

〈参考文献〉

- 1) H. R. Ward, R. G. Lawler, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 5518.
- 2) R. W. Fessenden, R. H. Schuler, *J. Chem. Phys.*, 39 (1963) 2147; J. Bargon, H. Fischer, U. Johnson, *Z. Naturforsch.*, 22 (1967) 1551; J. Bargon, H. Fischer, U. Johnson, *Z. Naturforsch.*, 22 (1967) 1556.
- 3) G. L. Closs, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969) 4552; R. Kaptein, J. L. Oosterhoff, *Chem. Phys. Lett.*, 4 (1969) 195; R. Kaptein, L. J. Oosterhoff, *Chem. Phys. Lett.*, 4 (1969) 214.
- 4) B. Brocklehurst, R. S. Dixon, E. M. Gardy, V. J. Lopata, M. J. Quinn, A. Singh, F. P. Sargent, *Chem. Phys. Lett.*, 28 (1974) 361.
- 5) R. Z. Sagdeev, Y. N. Molin, K. M. Salikhov, T. V. Leshina, M. A. Kamha, S. M. Shein, *Org. Magn. Reson.*, 5 (1973) 603. A later study found no evidence for these effects: M. Wakasa, H. Hayashi, *Mol. Phys.*, 100 (2002) 1099.
- 6) S. Greenland, A. R. Sheppard, W. T. Kaune, C. Poole, M. A. Kelsh, *Epidemiol.*, 11 (2000) 624; A. Ahlbom, N. Day, M. Feychting, E. Roman, J. Skinner, J. Dockerty, M. Linet, M. McBride, J. Michaelis, J. H. Olsen, T. Tynes, P. K. Verkasalo, *Br. J. Cancer*, 83 (2000) 692.
- 7) W. Wiltschko, R. Wiltschko, *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.*, 191 (2005) 675.
- 8) K. Schulten, C. E. Swenberg, A. Weller, *Z. fur Phys. Chem.*, 111 (1978) 1.
- 9) Y. Kim, F. Bertagna, E. M. D'Souza, D. J. Heyes, L. O. Johannissen, E. T. Nery, A. Pantelias, A. Sanchez-Pedreño Jimenez, L. Slocombe, M. G. Spencer, J. Al-Khalili, G. S. Engel, S. Hay, S. M. Hingley-Wilson, K. Jeevaratnam, A. R. Jones, D. R. Kattnig, R. Lewis, M. Sacchi, N. S. Scrutton, S. R. P. Silva, J. McFadden, *Quantum Rep.*, 3 (2021) 80; J. Al-Khalili, J. McFadden, *Life on the Edge: The Coming of Age of Quantum Biology*, 1st ed., Bantam Press, London, 2014.
- 10) B. Brocklehurst, *Radiat. Phys. Chem.*, 50 (1997) 213.
- 11) U. E. Steiner, T. Ulrich, *Chem. Rev.*, 89 (1989) 51.
- 12) J. R. Woodward, *Appl. Magn. Reson.*, 54 (2023) 47.
- 13) K. Maeda, K. B. Henbest, F. Cintolesi, I. Kuprov, C. T. Rodgers, P. A. Liddell, D. Gust, C. R. Timmel, P. J. Hore, *Nature*, 453 (2008) 387.
- 14) A. M. Lewis, T. P. Fay, D. E. Manolopoulos, C. Kerpál, S. Richert, C. R. Timmel, *J. Chem. Phys.*, 149 (2018) 034103; T. Miura, *Mol. Phys.*, 118 (2020) e164351.
- 15) S. Nagakura, H. Hayashi, T. Azumi, *Dynamic Spin Chemistry*, 1st ed., Wiley-Kodansha, Tokyo, 1998.
- 16) L. M. Antill, S. Takizawa, S. Murata, J. R. Woodward, *Mol. Phys.*, 117 (2019) 2594.
- 17) A. Ogrodnik, H. W. Krüger, H. Orthuber, R. Haberkorn, M. E. Michel-Beyerle, H. Scheer, *Biophys. J.*, 39 (1982) 91; M. K. Bowman, D. E. Budil, G. L. Closs, A. G. Kostka, C. A. Wraight, J. R. Norris, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 78 (1981) 3305.
- 18) M. B. Taraban, T. V. Leshina, M. A. Anderson, C. B. Grissom, *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 5768.
- 19) T. T. Harkins, C. B. Grissom, *Science*, 263 (1994) 958.
- 20) A. R. Jones, N. S. Scrutton, J. R. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (2006) 8408; A. R. Jones, S. Hay, J. R. Woodward, N. S. Scrutton, *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (2007) 15718.
- 21) A. L. Buchachenko, D. A. Kuznetsov, *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008) 12868
- 22) S. V. Stovbun, D. V. Zlenko, A. A. Bukhvostov, A. A. Vedenkin, A. A. Skoblin, D. A. Kuznetsov, A. L. Buchachenko, *Sci. Rep.*, 13 (2023) 465.
- 23) D. Crotty, G. Silkstone, S. Poddar, R. Ranson, A. Prina-Mello, M. T. Wilson, J. M. D. Coey, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109 (2012) 1437.
- 24) H. L. Messiha, T. Wongnate, P. Chaiyen, A. R. Jones, N. S. Scrutton, *J. R. Soc. Interface*, 12 (2014) 20141155.
- 25) P. J. Hore, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109 (2012) 1357.
- 26) T. Ritz, S. Adem, K. Schulten, *Biophys. J.*, 78 (2000) 707.
- 27) B. Leberecht, D. Kobylkov, T. Karwinkel, S. Döge, L. Burnus, S. Y. Wong, S. Apte, K. Haase, I. Musielak, R. Chetverikova, G. Dautaj, M. Bassetto, M. Winkhofer, P. J. Hore, H. Mouritsen, *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.*, 208 (2022) 97.
- 28) J. R. Woodward, R. J. Jackson, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chem. Phys. Lett.*, 272 (1997) 376; D. V. Stass, J. R. Woodward, C. R. Tim-

- mel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chem. Phys. Lett.*, 329 (2002) 15.
- 29) J. R. Woodward, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Mol. Phys.*, 100 (2002) 1181.
- 30) J. R. Woodward, C. R. Timmel, K. A. McLauchlan, P. J. Hore, *Phys. Rev. Lett.*, 87 (2001) 077602.
- 31) H. Zadeh-Haghighi, C. Simon, *J. R. Soc. Interface*, 19 (2022) 2022032.
- 32) H. Wang, X. Zhang, *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (2017) 2175.
- 33) W. Wu, X. Guo, C. Dai, Z. Zhou, H. Sun, Y. Zhong, H. Sheng, C. Zhang, J. Yao, *J. Phys. Chem. B*, 126 (2022) 1895.
- 34) M. Iwasaka, Y. Miyashita, A. G. Barua, S. Kurita, N. Owada, *J. Appl. Phys.*, 109 (2011) 07B303.
- 35) C. Sampson, R. H. Keens, D. R. Kattinig, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 21 (2019) 13526.
- 36) P. J. Hore, H. Mouritsen, *Annu. Rev. Biophys.*, 45 (2016) 299.
- 37) R. Wiltchko, W. Wiltchko, *J. R. Soc. Interface.*, 16 (2019) 20190295
- 38) A. R. Cashmore, J. A. Jarillo, Y. Wu, D. Liu, *Science*, 284 (1999) 760.
- 39) M. Murakami, K. Maeda; T. Arai, *J. Phys. Chem. A*, 109 (2005) 5793; M. Murakami, K. Maeda; T. Arai, *Chem. Phys. Lett.*, 362 (2002) 123.
- 40) L. M. Antill, J. R. Woodward, *J. Phys. Chem. Lett.*, 9 (2018) 2691.
- 41) E. W. Evans, C. A. Dodson, K. Maeda, T. Biskup, C. J. Wedge, C. R. Timmel, *Interface Focus*, 3 (2013) 20130037.
- 42) J. Xu, L. E. Jarocho, T. Zollitsch, M. Konowalczyk, K. B. Henbest, S. Richert, M. J. Goleworthy, J. Schmidt, V. Déjean, D. J. C. Sowood, M. Bassett, J. Luo, J. R. Walton, J. Fleming, Y. Wei, T. L. Pitcher, G. Moise, M. Herrmann, H. Yin, H. Wu, R. Bartölke, S. J. Käsehagen, S. Horst, G. Dautaj, P. D. F. Murton, A. S. Gehrckens, Y. Chelliah, J. S. Takahashi, K. W. Koch, S. Weber, I. A. Solov'fyov, C. Xie, S. R. Mackenzie, C. R. Timmel, H. Mouritsen, P. J. Hore, *Nature*, 594 (2021) 535; D. M. W. Sheppard, J. Li, K. B. Henbest, S. R. T. Neil, K. Maeda, J. Storey, E. Schleicher, T. Biskup, R. Rodriguez, S. Weber, P. J. Hore, C. R. Timmel, S. R. Mackenzie, *Sci. Rep.*, 7 (2017) 42228; K. Maeda, A. J. Robinson, K. B. Henbest, H. J. Hogben, T. Biskup, M. Ahmad, E. Schleicher, S. Weber, C. R. Timmel, P. J. Hore, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109 (2012) 4774.
- 43) A. Günther, A. Einwich, E. Sjulstok, R. Feederle, P. Bolte, K. W. Koch, I. A. Solov'fyov, H. Mouritsen, *Curr. Biol.*, 28 (2018) 211.
- 44) A. Bradlaugh, A. L. Munro, A. R. Jones, R. A. Baines, *Quantum Rep.*, 3 (2021) 127.
- 45) A. A. Bradlaugh, G. Fedele, A. L. Munro, C. N. Hansen, J. M. Hares, S. Patel, C. P. Kyriacou, A. R. Jones, E. Rosato, R. A. Baines, *Nature*, 615 (2023) 111.
- 46) J. P. Beardmore, L. M. Antill, J. R. Woodward, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54 (2015) 8494.
- 47) C. A. Dodson, C. J. Wedge, M. Murakami, K. Maeda, M. I. Wallacea, P. J. Hore, *Chem. Commun.*, 51 (2015) 8023.
- 48) P. Chen, Z. Zhang, X. Duan, X. Duan, *Chem. Soc. Rev.*, 47 (2018) 3129; V. Dejean, M. Konowalczyk, J. Gravel, M. J. Goleworthy, C. Gunn, N. Pompe, O. F. V. Elst, K. Tan, M. Oxborrow, D. G. A. L. Aarts, S. R. Mackenzie, C. R. Timmel, *Chem. Sci.*, 11 (2020) 7772; M. Sakurai, Y. Kobori, T. Tachikawa, *J. Phys. Chem. B*, 123 (2019) 10896.
- 49) N. Ikeya, J. R. Woodward, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 118 (2021) e2018043118.
- 50) M. Uzhytchak, B. Smolková, A. Frtús, A. Stupakov, M. Lunova, F. Scollo, M. Hof, P. Jurkiewicz, G. J. Sullivan, A. Dejneka, O. Lunov, *bioRxiv*, (2022) doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.15.491784>.
- 51) J. R. Woodward, N. Ikeya, *bioRxiv*, (2022) doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.09.515724>

〈著者略歴〉

ウッドワード ジョナサン：1998年 Oxford 大学博士号取得。同年理化学研究所博士研究員。2000年 Oxford 大学博士研究員。2001年 Leicester 大学准教授。2008年東京工業大学特任准教授。2011年東京大学大学院総合文化研究科准教授。2019年同教授（現職）。

池谷 隼：2017年東京大学大学院総合文化研究科修士課程修了。2022年東京大学大学院総合文化研究科後期課程単位取得退学。同年東京大学大学院総合文化研究科特任研究員（現職）。