

# 最新のイメージング技術を用いたライフサイエンス研究の 近未来的な潮流の調査

(NPO)総合画像研究支援 調査研究プロジェクトリーダー 岡部 繁男

## I. 研究代表者

岡部繁男

東京大学大学院医学系研究科・医学部 神経細胞生物学分野 教授

## II. 共同調査研究者・研究協力者

牛木辰男、白倉治郎、大隅正子、澤口 朗、高田邦昭、寺田純雄、藤本豊士、  
光岡 薫、峰雪芳宣、宮澤淳夫、山科正平、青山一弘

## III. 研究期間

平成 24 年 10 月 1 日より平成 25 年 9 月 30 日まで

## IV. 調査研究の目的

最新イメージング装置として超解像顕微鏡の開発と応用の世界的な動向と、その活用によるライフサイエンス研究の近未来的な潮流について調査する。この調査をもとに、我が国でこの分野の研究を振興させるために必要な要素、さらには新規装置の開発を活性化させるための方策についても検討を進め、関係各方面へ向けた提言を行う。

## V. 調査研究計画

本課題の調査研究を遂行するために、①国内外において新しいイメージング装置の開発と応用に当たる最先端の研究者、海外での超解像顕微鏡の開発及び我が国における超解像顕微鏡の開発に当たる研究者、企業を訪問して、その状況について情報収集をおこなう。②シンポジウム、ワークショップを開催して、最新のイメージング技術並びにその将来展望に関する情報収集および、③一般の研究者の動向についてアンケート調査をおこなう。

## VI. 調査研究の実施法

A. 共同調査研究者会議および共同調査会議の開催：平成 24 年 12 月 26 日に共同調査研究者会議を開催して、本調査研究の活動計画の立案と実施法について検討した。

### B. 訪問調査の実施

超解像顕微鏡の開発と応用状況について国内 3 機関、海外 1 研究機関、国内 2 企業、海外 1 企業を訪問して、動向をさぐる。

### C. 以下 3 件のシンポジウム、ワークショップの開催

①日本顕微鏡学会学術講演会にて「超解像顕微鏡の動向と新しい微細形態科学の展開」

②第9回 IIRS セミナーで「最先端イメージングの動向」のワークショップ

③第77回日本植物学会で「新世代の画像情報が切り拓く世界」のシンポジウム

#### D. アンケート調査の実施

### VII. 研究結果

#### A. 訪問調査により得た成果

##### 1) 国内研究機関

(1) 大阪大学大学院工学研究科 応用物理学専攻 藤田克昌准教授を訪問して、同准教授の研究室で行われているラマンイメージング技術開発と飽和光による超解像イメージング技術開発（飽和励起 saturated excitation: SAX 顕微鏡）の実態を拝見した。既に共焦点顕微鏡の二倍程度の空間分解能をもつ SAX 顕微鏡が実現して阪大フォトニクスセンターで稼働している。近未来的には無標識下での細胞のイメージング技術開発の重要性が増すので、同研究室のラマンイメージングの開発には大きな期待が寄せられる。

(2) 東京都健康長寿医療センター研究所 老年病態研究チーム・運動器医学、重本和宏研究部長を訪問して、最新鋭の超解像顕微鏡を駆使して高齢者疾患の認知症とサルコペニアの病理学的な研究が鋭意進行している実態をみてきた。

(3) 北海道大学電子科学研究所 根本知己教授の研究室では、二光子顕微鏡を発展させて、脳表面から深さ 1.4 nm の蛍光断層像を得ることに成功している。また同研究室は、ニコンイメージングセンターの協力のもと多くの成果をあげている。根本教授は共同で研究を進めるプラットフォームの確立や研究コア・グループの形成を提唱している。

##### 2) フランス・ボルドー市の神経科学研究所 (IINS) の訪問

IINS は光学顕微鏡を駆使して神経細胞の分子構造、特にシナプスを研究する優れた研究者が集結する組織として世界的にもユニークな存在で、STED 顕微鏡と PALM/STORM 顕微鏡を駆使した研究が進められている。高額な設備投資が必要なイメージング研究の分野では、IINS が実践している多部門での協力的な研究体制の推進が望まれる。

##### 3) 国内・外の超解像顕微鏡メーカーへの訪問調査

(1) 株式会社ニコンインステックの訪問：ニコンでは N-SIM をライブイメージングに、それ以上の分解能を要求するものは N-STORM で観察するという二極化した方針の下に開発を進めている。

(2) ライカマイクロシステムズ株式会社ライフサイエンス事業本部の訪問：ライカでは、“生きているもの”の観察がますます重要になると考えて、それに対応した顕微鏡装置開発と試料作製技術の高度化をねらっている。また、電子顕微鏡と超解像顕微鏡の分解能の境界をなくしていくためにも、両者の相関融合は必須であると考えている。

(3) ドイツ・イェーナ市のカール・ツァイス顕微鏡会社を訪問：同社の光学顕微鏡では

まだユーザーがそれほど多くないライトシート顕微鏡や、技術的に新しい PALM 顕微鏡にその開発の主軸が移りつつあり、走査型ではない新しいイメージング技術に大きな将来性があると判断している。一方で電子顕微鏡の製品開発は SEM に特化することを決めたという。この背景として、SEM 技術は未だ成熟しておらず、新技術の開発や別のシステムとの連携により、これまでは想定されていなかった多様な生物学応用が可能になるという判断がある。

## B. シンポジウム、ワークショップにより得られた成果

以下の3件のシンポジウムを開催した。

- 1) 大阪で開催の日本顕微鏡学会学術講演会に併設してシンポジウム「超解像顕微鏡の動向と新しい微細形態科学の展開」の開催：本シンポジウムにより超解像顕微鏡の現状についての包括的な理解が得られたことは大きな収穫であった。
- 2) IIRS 総会に併設して、第9回 IIRS セミナー「最先端イメージングの動向」の開催：このシンポジウムでは様々な新技術の開発により光学顕微鏡、電子顕微鏡の境界を越えた新しいイメージングサイエンスが創成されつつある事が改めて実感された。
- 3) 北海道大学高等教育推進機構での第77回日本植物学会においてシンポジウム「新世代の画像情報が切り拓く世界」の開催：このシンポジウムでは、電子顕微鏡画像の広域取得法と自動画像解析、同位体顕微鏡と二次イオン質量分析による植物組織の元素分析、二光子顕微鏡による光イメージングを駆使した生体レベルでの高解像度な機能解析が紹介され、植物学研究への今後の展開について議論を深めた。

## C. アンケート調査の結果

アンケート調査により、多くの研究者が潮流として、超解像顕微鏡や CEMOVIS 電子顕微鏡に高い関心を寄せていた。しかし、現状の超解像顕微鏡は画像取得に時間がかかること、高価であること、使用法が難しいなど、実用にはまだ問題が多いと認識している。標本作製の簡便化、装置の使用に当たっての自動化を求める意見も大きかった。

## Ⅷ. 考察と提言

### 1) 生命科学の現況と将来像

#### (1) 顕微鏡の高解像化と電子顕微鏡

レーザー光を光源とする顕微鏡の活用により、生きた細胞で 50~100 nm の限界のもと物質の局在が 3 次元的に追跡されている。しかし試料表面をスキャンするものでは解像度は向上するが、ライブイメージの獲得には難がある。そのため、メーカーによっては高分解能による研究には STORM を、ライブイメージングには SIM と、二様の方式を使い分けて装置の高度化が進められている。またフランスの Nägerl 博士の研究室では市販の STED 顕微鏡を二光子励起できるような改善も行われている。

今後、生体組織あるいは器官における細胞物質の局在を追跡する研究が進捗するであろうが、今のところ北大・根本教授の研究室で行われている二光子顕微鏡による 1.4 nm

程度までの蛍光深部断層観察が世界記録である。特に神経科学の領域で、神経細胞相互の連関の追跡が進められることが見込まれる。特に3Dへの関心も高くドイツのCarl Zeiss社では高速3D構築が可能なLight Sheet顕微鏡、ライカ社の4Pi Microscopyに期待が寄せられている。また、細胞内における活性物質の追跡は蛍光標識により行われているが、蛍光物質の褪色性や細胞毒性などの隘路のため、いずれその解決法が探られるはずだ。この観点で期待されるのがラマン分光顕微鏡である。ライカ社が開発しているCARS Microscopyはその一つであるが、今のところ1画像の取得に10分以上もの時間がかかるので、ライブイメージングには適さない。何らかのブレイクスルーに期待がかかる。その一方で、Carl Zeiss社のSEMへの特化は電顕の将来像への大きな賭であるように思われる

## (2) 画像臨床診断装置の高解像化

顕微鏡の解像力を上げるという流れとは別に、広視野での画像獲得という要求も大きくなっている。既にマイクロCTが微細形態研究にも応用されていたが、臨床診断で活用されているMRIやPETの高分解能化とこれによる生体内部の画像獲得技法の開発は、次世代の画像診断のみならず生命科学に広く還元されるべき課題である。

## 2) 装置開発の動向

### (1) 新しいアイデアにもとづく高機能装置の開発

既に多様な超解像顕微鏡が市場に出回っているが、今後はそれらの高度化として、高精細な3D画像の取得に向けた装置の開発も必須である。そのためにも、光源にレーザー光と電子線の両者を組み合わせた複合顕微鏡の登場も射程距離の中にある。物質の局在を高分解能下に追跡するための次世代の装置として、大阪大学工学部で研究されているラマン分光法の将来性に寄せる期待も大きい。

### (2) ユーザーフレンドリーな先端装置

研究者を対象に行ったアンケート調査では、ある程度の予備知識さえあれば十分に活用して、その性能を甘受できるべく自動化、簡素化への期待が多かった。装置が広く活用されるためには、ユーザーフレンドリーという視点を忘れることができない。

## 3) 新しい潮流に対応して待望される我が国の研究体制

本調査研究の結果として、以下の3点を提言する。

### (1) 装置の共用の推進

### (2) 国が主導した開発体制の確立

### (3) 装置の開発や共用の推進にあたり、NPOの活用と、そのための環境整備