

ゆらぐ生命現象の可視化デバイスの開発

研究代表者

西村智 自治医科大学 分子病態研究部 教授



1. 研究の背景と達成目標

本計画では、空間的マルチスケール(サブミクロンの細胞内部情報からホールマウスまで)、時間的マルチスケール(msec の摂動や酵素反応から months の疾患形成まで)を生体で達成するイメージングデバイスを開発している。研究開始当初は 0.5K 数 FPS で限られた ROI の短時間観察であったが、これを拡充していく。

基礎的には、広視野かつ高解像度イメージングによる観察から、細胞ネットワークや臓器連関をもとに長期的な疾患形成を理解し、光診断への基盤技術としたい。一方で臨床応用も視野にいれ「最小化」「軽量化」もすべきと考えた。さらに、大容量化していく画像データへのポストプロセスも提示し、再現性の担保と・標準化を行った。生体の動的な「ゆらぎ」を可視化するデバイスにより、生命科学へのインパクトを日本から与えるのが目的である。

2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

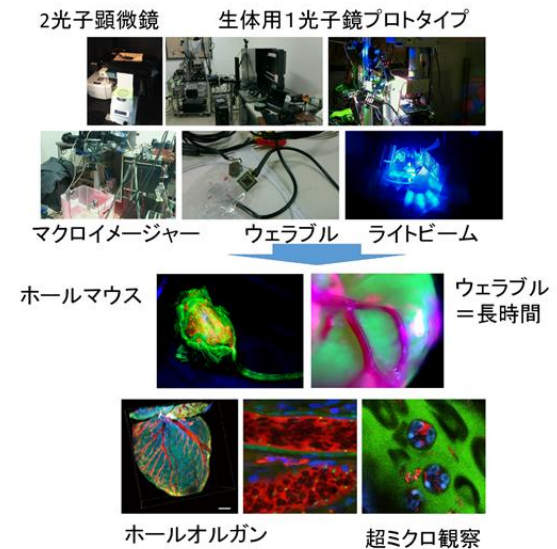
- ・生体内単一血小板の可視化
iPS 細胞由来人工血小板の実用化に必須な評価系となった。従来不可能だったヒト細胞の動物での機能解析を可能にした。
- ・8K イメージャーの開発
超広視野と高解像度を CMOS 技術を用いて実現した。従来の顕微鏡の制約をはずした光路の設計により、圧倒的な情報量をもつイメージングが可能になっている。
- ・低侵襲長時間蛍光観察デバイス
・ヒトに近い最小化デバイス

3. 研究成果

・マルチスケール・イメージングの達成
マクロ・ミクロの統合的理解のために必要な、広視野・高解像度の両立は現状の機器や光学素子では不可能であった。本研究では、既存の制約を外しつつ、生体用超解像(構造化照明により実現)、ステージのリアルタイム6軸制御、マウス維持システムといった要素技術を開発した。その結果、右図および添付資料のように良好な画像取得をマルチモダリティにより達成している。

なお、画像取得に伴う大容量画像データは、従来型のヒトの手による解析が困難であることから、本提案ではマクロ観察からの画像認識・統計解析・情報抽出のプラットフォーム作成を行った。連続的に取得した一連の画像情報から、一細胞から可能な限りの多くの特徴量抽出を行い、細胞の追跡に加えて背景の分子挙動を画像から明らかにしている。具体的には次のようなアプリケーション

生体用顕微鏡の開発



を達成した。

血栓イメージング 血栓モデルを光操作技術により作成し、解析を行った。血栓形成過程に対しては、ROS 産生による血小板活性化モデル、血管内皮傷害・白血球遊走モデル、および、虚血再灌流モデルの3つの血栓動物モデルを確立し、内皮損傷と炎症・血栓のリンクを明らかにした。本技術を元に iPS 細胞由来人工血小板の機能解析を行った。

造血イメージング 骨髄巨核球の造血イメージングにより新たな破裂型造血過程を明らかにした。

代謝イメージング 肥満に伴うミトコンドリア機能異常と ENPP2 の関わりを明らかにした。

手法としては、二光子超解像顕微鏡、一光子8K イメージャー、最小化 CMOS 可視化センサ、マクロプロジェクションシステム、マウス生体ライトシート、を独自開発し用いている。

・低侵襲イメージング さらに、低侵襲な観察系を作製し、マウスが無麻酔で摂食・睡眠・運動する際の代謝臓器の血流や代謝活性を可視化した。

.....

4. 今後の展開

今後は出口開発として、特許取得だけでなく実際のプロダクトアウトを目指す。すでにプロトタイプは完成しており、産学連携の枠組みを検討している。なお、本研究での知見を元に、栃木高校、谷中小学校、などの、小中高の出張授業を行い、科学啓蒙と教育に貢献した。

.....

5. 発表実績

- Fujii T, Sakata A, **Nishimura S** et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015,112(41):12800-5.
- **Nishimura S**, Nagasaki M, et al *J Cell Biology* 2015 11;209(3):453-66.
- Noda S, Asano Y, **Nishimura S**, et al *Nat Commun*. 2014 5:5797.
- Nishimura D, Sakai H, Sato F, **Nishimura S**, et al *Mechanisms of Development* 2015, 135,58-67
- Ueno M, Maeno T, **Nishimura S**, et al *Nat Commun*, 2015 10;6:6332.
- **Nishimura S**, Nagasaki M, et al *Diabetes*, 2014;63(12):4154-64
- Sakata A, Ohmori T, **Nishimura S**, et al *Thromb J*. 2014 12(1):1.
- Nakamura S, Takayama N, , , , **Nishimura S**, Eto K *Cell Stem Cell*, 2014 14(4):535-48
- **Nishimura S**, Manabe I, et al *Cell Metabolism*. 2013, 18, 759-766.
- Kunishima S, **Nishimura S**, et al *Eur J Haematol*. 2013 92(4):276-82.