

2.3 基礎基盤科学技術—分析・計測技術（医療機器）

2.3.1 電子顕微鏡

（1）研究開発領域の定義

ここでは生体分子の立体構造を原子レベルに近い高分解能解析を可能にするなど近年目覚ましく進展したクライオ電子顕微鏡、高分解能の微細構造データを広範囲の生物組織から高速に取得し、高効率の画像解析と立体再構築技術を併用することで、生命現象の裏付けを担う生体構造を細胞小器官～組織レベルで解明するための手法の確立を目指す走査電子顕微鏡による3次元解析法（3次元イメージング）、さらには数千枚から数万枚規模の画像データを取得し、画像スティッチング技術を用いたタイリング処理によって巨大な組織超微形態画像（広域電子顕微鏡画像）を作製する広域電子顕微鏡法、および特定分子を標的とした観察と、電子顕微鏡を用いた組織の超微形態画像の観察を同一組織で実現する光－電子相関顕微鏡技術を扱う。

（2）キーワード

広域電子顕微鏡、光－電子相関顕微鏡、走査型電子顕微鏡、Serial block-face scanning electron microscopy (SBF-SEM)、Focused ion beam-scanning electron microscopy (FIB-SEM)、クライオ電子顕微鏡、電子線直接検知型カメラ、単粒子像解析、構造ゲノミクス、トモグラフィー、神経回路、コネクトミクス

（3）研究開発領域の概要

[本領域の意義]

タンパク質を始めとする生体分子の原子分解能レベルでの立体構造情報は、医学・創薬・生命科学のあらゆる分野における基礎研究・応用研究に極めて有用となる基盤情報である。生体分子の立体構造解析の基盤技術としてこれまで主に使われてきたのはX線結晶解析法とNMR分光法であるが、前者には試料の結晶化という困難なプロセスが必要で、後者には解析対象の分子量に約5万という上限があり、構造解析の対象に大きな制限をかけている。クライオ電子顕微鏡による単粒子像解析法では、わずか数十マイクロgramの水溶液試料で解析できるという手軽さが特徴であり、対象がこれまで解析が困難か不可能とされていた膜タンパク質や巨大な超分子へ大幅に広がるとして、国内外で大きな期待と注目を集めている。また、生体を構成する分子、細胞内小器官、細胞および組織などの多階層にわたる構造の空間的分布は、医学や基礎生命科学における病態生理や生命現象の深い理解に不可欠な、基礎となる情報である。蛍光などにより標識された分子や構造の観察が主体の光学顕微鏡観察と異なり、電子顕微鏡観察では分子～組織レベルの多階層の構造の包括的な観察できるため、光学顕微鏡では得難い構造情報を得ることができる。従来の電子顕微鏡観察では非常に薄い切片や試料の表面のみを観察するため、非常に限られた範囲の構造データしか取得できなかった。しかし走査型電子顕微鏡（SEM）観察技術の発展に伴って、連続電子顕微鏡画像の取得が簡便かつ高速になり、様々な細胞や組織の大容量超微構造情報の3次元再構築や広い範囲の超微細形態観察を容易に行うことが可能になってきた^{1) 2)} になってきた。広域電子顕微鏡では広い範囲の超微形態画像を取得することで、中枢神経組織における神経連絡など、一定以上の大きさのある構造においても、単一シナプスレベルの高分解能や、臓器の小葉構造全体の微細構造観察、ズームイン、ズー

ムアウト観察などが可能となり既知の構造のオミックス化を可能にし、画像の定量評価を促進するだけでなく、今後、生体でのレアイベントや未知生命現象の発見、超早期毒性試験などにも大きく貢献するものと期待されている。近年では電子顕微鏡画像と光学顕微鏡画像を同一組織、同一切片において観察し、分子の局在と微細構造観察を可能とする光-電子相関顕微鏡技術の開発も進められている。

【研究開発の動向】

【クライオ電子顕微鏡法】

クライオ電子顕微鏡法については、国内では藤吉好則、豊島近、難波啓一らによる先駆的な研究により、膜タンパク質の二次元結晶やらせん対称性を持つチューブ状あるいは繊維状構造体について原子分解能での構造決定が他国に先行してなされてきた。画像検出器が写真フィルムであった 2000 年代半ばまでの時代である。その後、電子線を光に変換して画像を検出する CCD による高画質画像収集が効率化され、構造解析に要する期間は複数年から数週間のオーダーにまで短縮されたが、2013 年頃に実用化された電子線直接検出型 CMOS カメラ (Direct Electron Detector: DED) は、その高感度と高速フレームレートを活かした動画モードでの高画質電顕画像の取得を可能にし、それが大きなブレークスルーとなった。この DED により、試料の結晶化も対称性も必要としない単粒子像解析による構造解析法で、原子レベルに近い高分解能を 1 ヶ月程度の短期間に達成できる方法が確立されたのである。これにより、膜タンパク質を含む生体分子複合体で原子モデルの構築が可能となる分解能での構造決定成功例が爆発的に増え続けている。

生物試料用の「通常の」クライオ電子顕微鏡は、数千万円～1 億円以上の高額機器ではあるが、国内の主要な大学・研究機関にはある程度の数が設置されており、必ずしも放射光施設や高磁場 NMR の様な拠点を必要としない。国内メーカーの日本電子や日立製作所の製品が多く導入されている。ただ、これらの電子顕微鏡では凍結試料グリッドの装填が手動で時間がかかるため、生体分子を凍結包埋した氷薄膜ができるだけ薄くて電子顕微鏡像コントラストが高い試料グリッドを探索するスクリーニングの効率が悪く、また自動撮影による高速画像データ収集も困難で、個々の生体分子試料の構造解析に数百枚から数千枚の電子顕微鏡像を必要とする単粒子像解析では、効率的な成果の産出を期待できる装置ではない。商品化されている DED は、現状では Gatan 社製 K2 シリーズ、FEI 社製 Falcon シリーズ、Direct Electron 社製 DE シリーズのみで、これらを搭載したクライオ電子顕微鏡は国内でも理化学研究所や東大、名大、阪大を含めまだ 15 台ほどしか導入されておらず、その半数近くが 2017 年以降の導入である。このため、日本は近年の原子分解能構造決定の潮流に大きく乗り遅れている。

前述のとおり、生体分子の原子立体配置を可視化する立体構造決定には DED による高画質画像データが数百枚から数千枚必要なため、その効率的な収集を可能にする自動撮影装置と自動撮影ソフトを備えた FEI の 300 kV クライオ電子顕微鏡 Titan KRIOS が事実上世界のスタンダードとなっている。しかし、国内で同機を導入した機関は大阪大学 (3 台)、東大 (1 台)、沖縄科学技術大学院大学 (1 台) のみである。世界では同機がすでに 150 台以上導入されている現状を考えると、わが国の状況と遅れは深刻である。ただ、2010 年頃より日本電子と大阪大学が共同開発を進めた、凍結試料グリッドの自動装填と自動撮影が可能なクライオ電子顕微鏡 CRYO ARM シリーズ (200 kV、300 kV) が 2017 年に完成し、FEI が保有しない

要素技術である冷陰極電界放射型電子銃 (Cold FEG) の発生する干渉性の高い電子線により、Titan KRIOS を陵駕する高分解能を達成できる可能性が期待されている。国内では名大と理研 SPring-8 に、海外では英国グラスゴー大学とベルギーのブリュッセル自由大学に導入されており、各機関から数多くの成果が続々と発信されるのが待たれるところである。

クライオ電子顕微鏡像の単粒子像解析による生体分子の原子分解能構造決定に寄与しているもう一つの大きなファクターは、画像解析プログラム RELION である。2017 年のノーベル化学賞を受賞した 3 名の研究者は、クライオ電子顕微鏡分野のパイオニアで、スイス・ローザンヌ大学のジャック・デュボシェは生体試料の急速凍結法を開発、英国 MRC 分子生物学研究所のリチャード・ヘンダーソンは膜タンパク質 2 次元結晶で近原子分解能の解析を成し遂げ、米国コロンビア大学のヨッキム・フランクは単粒子像解析プログラム SPIDER を開発した。RELION は SPIDER のアルゴリズムを基盤として、英国 MRC 分子生物学研究所の Sjors Scheres によって開発された極めて使い勝手のよい解析ソフトで、学部生レベルでも短期間の習熟で高分解能の解析が可能になる。RELION のもうひとつの大きな特徴は、単一条件で作成した凍結試料グリッドで収集した電子顕微鏡像から複数の構造状態を解析できることである。生体分子の立体構造はその機能発現のために柔軟で、熱ゆらぎで大きく変化する。結晶化した場合はその最も安定な構造が結晶格子の中に固定されるが、そもそもの柔軟さや動的な構造のために結晶化が困難になる場合が多い。水溶液中ではそのような制限がないため機能発現に関わる複数の構造状態が混在しており、それらを同時に観察できるのがクライオ電子顕微鏡の特徴である。RELION は電子顕微鏡像に混在する複数の構造状態の生体分子像を構造毎に分けて解析できるため、混在する複数の立体構造を同時に解析可能である。RELION は無料のパブリックドメインソフトとして広く公開されており、これによって膨大な数の電子顕微鏡像データからの立体構造解析が飛躍的に加速した。2016 年には汎用 GPU プロセッサーでの利用に対応したことでさらに高速化され、計算機の導入に必要な予算も大幅に軽減された。

クライオ電子顕微鏡で対称性の低い分子量 100 万以下の生体分子の構造解析を原子分解能で到達したのは、UCSF の Yifan Cheng が 2013 年に膜タンパク質 TRPV1 の構造解析で 3.3 Å で解析したのが最初である³⁾。以降、すでに 3000 以上の構造が報告されている。2016 年には酵素複合体グルタミン酸脱水素酵素で 1.8 Å という最高分解能が報告され、タンパク質に配位したりガンドやイオンや水分子も見えるようになった⁴⁾。プロテインデータバンクに登録された X 線結晶構造の分解能中央値が 2.0 Å で、これを超える分解能として注目を集めた。一般に電子顕微鏡による構造解析は巨大な分子ほど有利で、分子量 10 万が最小限界と推測されていたが、後述のとおりこれについても記録を破る例が出つつある。

【3次元イメージング】

3次元微細構造解析は古くから連続超薄切片の透過型電子顕微鏡観察により行われてきたが、高度な技術と多大な労力が必要であり、その応用と解析対象の大容量化は大きく制限されていた。しかし、2004年のSEMの内部で試料の切削と観察を行うSBF-SEMをはじめとして⁵⁾、2008年前後のFIB-SEMの生命科学分野への本格的な応用⁶⁾、そして2010年前後のATUMの導入などを通して⁷⁾、走査型電子顕微鏡を使った簡便・高速な連続画像データの取得が普及したことで、広く世界中で用いられるようになってきている。また、基板上に回収した連続切片を走査型電子顕微鏡で観察するArray tomographyと呼ばれる手法は特別な機器を必要としないことから、従来の連続切片観察に代わる安価かつ比較的容易な方法として用いられている⁸⁾。

近年は米国の BRAIN initiative、欧州の Human brain project など、脳の構造と機能を理解するための大規模プロジェクトが世界中で進行しており、その中でコネクトミクスと呼ばれる脳の神経細胞の結合様式を明らかにする目的で、走査型電子顕微鏡による 3 次元再構築が広範囲の微細構造解析に用いられており、技術革新をもたらす原動力となっている。ここ数年の傾向として、こうした脳科学分野におけるデータ取得と解析の大容量化の傾向に加えて、他分野における様々な解析対象に対する応用研究において、方向性の異なる技術開発の動向がみられている。

SEM による 3 次元観察技術の普及には、試料作製、観察、データ解析などの各段階における技術革新が大きく貢献している。特に米国 Mark Ellisman らの染色法を端緒とした、十分な重金属の沈着による高い画像コントラストを可能にする試料作製方法の普及は、データの革命的な改善をもたらした⁹⁾。また、走査型電子顕微鏡による生物試料のイメージングでは低い導電性のためのチャージングの問題が大きい、こうした問題に対して包埋剤の物理的特性を変化させ、導電性の向上や電子線ダメージの低減を実現させる試みが行われた^{10)・11)}。さらに 2015 年頃よりコネクトミクス分野を中心として、脳全体にも及ぶ巨大な組織に対し均一かつ高品質の染色を行う技術や、試料の分割・観察・再統合による効率的な大容量観察を実現するための技術の開発が進められ、大容量データの取得に向けた試料作製方法の改良が行われた^{12)・13)}。

観察に用いる顕微鏡の進歩も大きい。チャージングを低減し、様々な試料から高品質なデータの取得を行うために、走査型電子顕微鏡内で金属コーティングや局所ガス噴射などの処理を可能にする付属装置の開発が進められている。一方で、コネクトミクス領域における 61 ないし 91 本の電子ビームでサンプルの広範囲から同時に画像を取得する Multi-beam SEM の登場は、観察速度の大きな向上を実現した。解像度が固定されており、多様な目的での観察には不向きだが、コネクトミクスの脳組織イメージングのような、特定の用途のための大容量データの取得には、極めて高いスループットを発揮する。機器の開発によるデータ取得の汎用性の向上と高速化は、今後も続くことが予想される。

得られた大容量データの取り扱いと解析法の開発は喫緊の課題である。ここ数年、特に特定の構造を抽出するセグメンテーションでは、ゲーム化によって一般人の参画を促す試みや、企業参入による有料事業化など、多くの取り組みが行われた。その中でも人工知能を用いた自動解析の開発は精度が著しく向上してきており、必要であった人的コストの大幅な削減が実現しつつある。また、大容量データの保存と転送は企業の参入により、クラウドを使用したデータの取り扱いが、データ損失の可能性を低減し、また多くの研究者によるデータ解析の効率化のため、利用されつつある。

線虫のコネクトーム研究の動向からも明らかなように、今後は脳科学分野においても、また他分野においても、他のイメージング技術との統合がより一層進むものと考えられ、特にアカデミア、企業が連携して、光学・電子顕微鏡法のためのプローブ開発、観察法の研究が進められている。様々なモダリティの情報を統合するためのワークフローとアルゴリズムの確立に向けた取り組みは、今後も進められていくと予想される。

【広域電子顕微鏡法】

広域電子顕微鏡では主に走査型電子顕微鏡が使用されることが多く、組織上の局所の高倍率画像を 2 次元方向に連続撮像し、取得した数千枚から数万枚の画像を画像スティッチング技術

によるタイリング処理によって大量の画像情報を含む広範囲の超微形態画像を作製する。そのため、電子顕微鏡画像の撮像時間がかかなりの長時間におよぶため（撮像範囲の広さ、倍率に依存）、各電子顕微鏡メーカーによってオートフォーカス機能を含めた自動撮像技術の開発が進められている。加えて、スキャンスピードを向上させたり、電子ビームを分割するなど、撮像時間を短縮させるための技術開発も進められている。一方で、撮像時間を短縮するための、透過型電子顕微鏡による広域撮像への応用も見直され始めている。光－電子相関顕微鏡システムについても、各メーカーが新機器の開発・販売を展開している。また、いくつかのメーカーはこうした技術の開発促進と普及、情報交換を目的に、研究センターを開設するなど、機器の開発にとどまらず、技術サポートやコミュニティの形成にも努めている。

一方、昨今急速に進展した情報科学技術は、大量のデータを取得することで深層学習（ディープラーニング）による人工知能解析等を実現し、画像のような非言語情報の解析も可能にした。こうした技術は、さまざまなイメージングモダリティの中でも最も豊富な組織画像情報を含む電子顕微鏡画像において、組織・細胞・細胞小器官等の特徴を自動抽出し、定量評価することを可能にしつつある。特に、広域電子顕微鏡画像には数百、数千以上の細胞が含まれるなど、情報量が爆発的に大きくなってきており、人の手による解析が困難になりつつある。今後、広域電子顕微鏡技術を駆使して生命現象を網羅的に画像情報として取得し、取得した画像ビッグデータを解析する技術の進展が加速することは疑いようがない。

（4）注目動向

【新展開・技術トピックス】

【クライオ電子顕微鏡法】

分子量 10 万以下の低分子量ターゲットの構造解析を推進するために注目される技術が FEI のボルタ位相板である。入射電子線だけを通す微小ホールを持ったゼルニケ位相板による位相差観察で小さな生体分子を観察する技術開発は生理学研究所の永山国昭らにより行われ、この技術開発に従事したラドスチン・ダネフがドイツのマックスプランク研究所（バウマイスター研）において、FEI の開発した微小ホールを持たないボルタ位相板の活用法を工夫し、ボルタ位相差コントラスト（VPC）法により分子量 6 万程度のヘモグロビン 4 量体の原子構造決定に成功した¹⁴⁾。その後、創薬ターゲットの中心的存在でもある膜タンパク質複合体の G タンパク質共役受容体膜の構造もこの VPC 法で解析されており³¹⁾、今後様々な生体分子に応用が広がると期待されている。日本電子も同様の技術を保有し、ホールフリー位相版という名で販売しており、CRYO ARM などのクライオ電子顕微鏡に装備することが可能である。

クライオ電子顕微鏡法におけるもう一つの注目技術は、クライオ電子線トモグラフィー（クライオ ET）法である。単粒子像解析法では、対象となる生体分子がすべてほぼ同じ構造を取っていることが必須条件であるが、クライオ ET 法は、細胞やインフルエンザウイルスのようなエンベロープを持つウイルス等、個々の粒子の形が不定形でも立体構造を解析できる技術である。細胞やウイルス粒子の急速凍結氷包埋試料を± 60° ないし± 70° の範囲で傾斜させて数十枚の傾斜像を撮影し、個々の細胞や粒子の立体構造を決定する。個々の対象に対して数十枚の傾斜像を撮影するため、電子線照射総量は 100 ~ 150 e-/Å² と、単粒子像解析のおよそ 30 e-/Å² に比べてかなり多くなることは避けられず、電子線照による試料損傷は大きく、個々のトモグラムでは 100 Å 程度の低分解能しか得られない手法であったが、DED による画像分解

能の向上や、サブトモグラム平均とよばれる画像解析法の工夫により、数多くのトモグラムから抽出した数百数千の生体分子立体像を平均することで分解能を向上させ、HIV ウィルス粒子の表面にびっしりと並ぶ CA-SP1 タンパク質では近原子分解能に迫る結果が出されている¹⁵⁾。この技術は、究極的には細胞や組織の中に存在する分子のその場 (in situ) での構造解析を可能にするものとして期待されているが、細胞では急速凍結試料の厚さが 1 μm を超えると電子線を通さなくなるため、集束イオンビーム (FIB) により 200nm 程度の適度な厚さの凍結切片を作成してクライオ ET 観察する方法も開発されている¹⁶⁾。商用機としては FEI の Aquilos が販売されており、国内でも東京大学と大阪大学に設置済みである。

医学・生命科学や創薬分野におけるクライオ電子顕微鏡法の重要性は世界各国の政府に強く認識され、各国のファンディングは急速な増加を見せており、特に米国、独国、英国、中国ではクライオ電子顕微鏡の導入が急ピッチで進んでいる。FEI のクライオ電子顕微鏡 Titan Krios (300 kV) や Talos Arctica (200 kV) は、この 2～3 年で 150～200 台がこれらの国および地域に導入された。

【3次元イメージング】

SEM による 3 次元解析では、X 線顕微鏡による 3 次元イメージングとの併用が注目されている。X 線顕微鏡では解像度が細胞レベルにとどまるために大きく制限されているものの、非破壊で広範囲から構造情報を取得できるため、SBF-SEM や FIB-SEM による観察の前にサンプル内の細胞や血管の分布の概略を捉えることで、全体の構造との対応や、ラベルされた細胞の分布の把握を行うことが可能である。新たな材料の開発と応用は、走査型電子顕微鏡によるイメージングの撮影の安定性と画質の向上につながるという知見が得られている。カーボンファイラーによる導電性樹脂の作製や、カーボンナノチューブテープの使用など、観察試料の導電性の大きな向上をもたらす材料開発が今後企業との共同で進められると考えられる¹⁷⁾。

また、得られたデータの解析における人工知能の活用は、従来のボトルネックであった解析にかかる膨大な人的コストを革命的に低減させる可能性が高い。最近、Google から発表された Flood filling network をはじめとして¹⁸⁾、いくつかのグループのアルゴリズムは人間と遜色ないセグメンテーションの正確性が達成できる可能性を示唆しており、今後の汎用性および頑強性のさらなる向上が期待される。

【広域電子顕微鏡法】

近年、小動物の全脳の神経回路網を広域電子顕微鏡で観察する方法が報告された^{19), 20)}。これらの研究は主にニューロインフォマティクス研究を目的としたものであり、観察対象は主に中枢神経における神経連絡とシナプス接続である。

一方、脳神経系以外の臓器・組織も対象とした広域電子顕微鏡の研究はオランダとわが国で進められている。特に、オランダでは「Nanotomy」と称する広域電子顕微鏡画像のデータセットが公開されている^{21), 22)}。微生物や哺乳類など、研究者がそれぞれの研究分野の対象組織を撮像しており、ヒトの組織も含まれている²³⁾。

また、ユーザーフレンドリーなビューアシステムの構築や、取得画像を遠隔地から観察できるシステムも独自に開発されており、電子顕微鏡の専門でない医学・生命科学領域の研究者・医師が容易に電子顕微鏡画像情報を利用できる工夫がなされている。最近では、広域電子顕微鏡技術を用いたヒト疾患診断のための研究も進められ始めている。

光-電子相関顕微鏡技術については、同一組織における目的の分子（主にタンパク質）を蛍

光標識して観察し、さらに電子顕微鏡画像と重ねる技術がさまざま開発されている。こうした開発過程において、良好な電子顕微鏡観察を実現するための化学固定が、一般的な光学顕微鏡観察用の組織化学法や蛍光プローブに適さないことが一つの障壁となっていた。しかし、近年、新たな高機能蛍光プローブの開発やイメージング操作技術開発が進み、さらに電子顕微鏡用の組織固定や樹脂包埋技術の改良、組織の位置合わせ技術等の開発が進んだことで、同一組織、同一切片において目的分子の光学顕微鏡観察と、電子顕微鏡観察を合わせて行うことができるようになってきた^{24), 25), 26)}。また人工ペルオキシダーゼを用いたラベル分子の検出は、プロテオミクス解析や構造間の相互作用の検出にも応用されている²⁷⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

【クライオ電子顕微鏡法】

ポスト構造ゲノミクス研究プログラムとしては、文部科学省によるターゲットタンパク研究プログラム（平成 19 年～ 23 年）および創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業の創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業（平成 24 年～ 28 年、ただし平成 27 年からは日本医療研究開発機構（AMED）に移管）があり、後者においては放射光施設（SPring-8、Photon Factory）、NMR（横浜市大、名古屋大、阪大蛋白研）、クライオ電子顕微鏡（阪大蛋白研）などの拠点を整備し、創薬研究を始め生命科学・医学分野の構造解析研究で国内の研究者を支援してきた。平成 29 年からはその後継事業として AMED による創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）事業がスタートし、優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的として、放射光施設（SPring-8、Photon Factory）、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの大型施設や装置を整備・維持し、積極的な外部開放による共用を実施する体制を構築している。この事業では、東大医学部、Photon Factory、阪大蛋白研に DED を装備した FEI のクライオ電子顕微鏡が導入設置された。

また、日本学術振興会新学術領域・学術研究支援基盤形成「先端バイオイメージングプラットフォーム」（平成 28 年～ 33 年）でも、生理学研究所と基礎生物学研究所を中核機関として数多くの国内連携機関が光学顕微鏡、電子顕微鏡、磁気共鳴装置等の導入を行い、先端バイオイメージングにおける研究支援を行っている。

英国では、ロンドンに Francis Crick Institute と名付けられた大規模なバイオメディカル研究所が 1,000 億円規模の予算で活動を開始したことで、クライオ電子顕微鏡施設も Titan Krios など最先端の装置を複数台そろえて充実したものになっている。2016 年には、英国のグラクソ・スミスクライン社やアストラゼネカ社など世界大手の製薬企業 5 社と米国電子顕微鏡メーカー FEI 社が、英国ケンブリッジの MRC 分子生物学研究所 (MRC-LMB) 及びケンブリッジ大学ナノサイエンスセンターとともに、クライオ電子顕微鏡による構造生物学を基盤とする創薬を目指した世界初となる共同研究を目的とした The Cambridge-Pharmaceutical Cryo-EM Consortium を設立した。また、MRC や BBSRC などの政府機関や Wellcome Trust 財団の支援により、10 を超える大学や研究機関に FEI の Titan Krios などのクライオ電子顕微鏡が導入されつつある。日本電子の CRYO ARM はグラスゴー大学にされた。その成果や到達分解能によっては導入数が増える可能性も期待される。こういったトレンドは、米国、欧州、中国、シンガポール、台湾、韓国などでも同様で、各国の医学・生命科学分野で中核的な役割を果たす大学や研究機関には、最先端クライオ電子顕微鏡の導入が積極的に進められており、米国、

独国、英国、中国ではその導入数の多さが特に顕著で、今後の医学・生命科学にとってのクライオ電子顕微鏡の重要性に対する政府機関の認識度の高さと深さが伺える。もうひとつのトレンドは、各国の放射光施設（英国 Diamond Light Source、米国 SLAC National Accelerator Laboratory、欧州 European Synchrotron Radiation Facility）に、共用施設としてクライオ電子顕微鏡を複数台設置した施設が付設されていることである。

【3次元イメージング】

BRAIN initiative、Human brain project に追随する形で開始された日本の革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（Brain MINDS）は、日本が強みを持つ霊長類のモデル動物であるマウモセットに注目し、その高次脳機能を担う神経回路の全容の解明を目標として、モデル動物の作出、解析技術の創出、およびそれらによる精神神経疾患の克服と情報処理技術の高度化への貢献を目指している。慶応大学を中心に ATUM を用いた大規模神経ネットワーク解析が行われており、その成果が期待される。

世界中での脳神経科学の大規模プロジェクトが進行する中で、米国 IARPA（Intelligence Advanced Research Projects Activity、情報高等研究開発活動）の主導する MICrONS（Machine Intelligence from Cortical Networks、大脳皮質ネットワークに基づく機械知能）が巨額の研究予算を配分し、コネクトミクス研究を推進している。100 μm^3 の脳領域の完全なセグメンテーションデータの取得を完了し、次の段階である 1 mm^3 の脳領域の解析が始まっている。既に高度な正確性を持つ自動解析技術などが創出されており、今後、他の分野への波及効果が期待される。

近年、アジア各国でも China brain project、Korea brain initiative といった脳神経科学を推進する大規模プロジェクトが開始されている。こうしたプログラムの中には走査型電子顕微鏡による大規模イメージング、コネクトミクス研究の推進が含まれていることから、今後はこれらの国々からも新技術の報告が行われる可能性が高い。

【広域電子顕微鏡法】

欧州を中心にバイオイメージングに関するコンソーシアム（Euro-BioImaging）が活動しており、さまざまなモダリティのイメージング技術の提供、技術的教育などが進められている²⁸⁾。その中で、広域電子顕微鏡技術や光-電子相関顕微鏡技術の提供も行われている。また、オランダでは「Nanotomy」と称する広域電子顕微鏡画像のデータセットが公開されている^{21), 22), 23)}。

わが国では文部科学省科学研究費助成事業・新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」（平成 28 年度・平成 33 年度）の中で、先端的な電子顕微鏡技術の支援が展開されている²⁹⁾。また、理化学研究所では動物（一部ヒトを含む）の各臓器の広域電子顕微鏡画像が取得され、データベース（RIKEN Microstructural Imaging Metadatabase）にて共有されている^{30), 31)}。また、主に植物を対象に光-電子相関顕微鏡システムの研究がメーカーと進められている。

一方、Google なども既に脳神経接続の網羅的解析（コネクトミクス）研究に乗り出しており、こうした世界の動きは、本基盤技術の開発が今世紀の医学・生命科学研究のみならず、社会・経済的インパクトの大きな注目分野であることを物語っている。

（5）科学技術的課題

【クライオ電子顕微鏡法】

クライオ電子顕微鏡システムの高解像度化と撮影の自動化が進んだ現在に至っても、この技術による構造解析はまだ一部のエキスパートに頼らざるを得ない状況にある。より汎用で一般的な計測解析技術となるためのボトルネックとなっている最大の課題は、急速凍結による試料グリッド調製法の再現性がよくないことである。原子分解能の構造解析に必要な数十万におよぶ生体分子画像をできるだけ短時間に収集するための急速凍結試料グリッドの作成で重要なのは、生体分子をできるだけ薄い氷薄膜に包埋して、カーボン薄膜に無数に開いたミクロンサイズの各ホールにできる限り多くの生体分子を均一に分散した状態で氷包埋することである。氷が厚いと電子線が透過せず、生体分子像のコントラストも解像度も低くなり、単粒子像解析による立体構造の分解能が低く留まるからである。FEI の Vitrobot や Leica の EM GP など、試料グリッドの急速凍結条件を PC 制御し再現できる装置は存在するが、それでも試料生体分子が水溶性か膜タンパク質かなど、試料分子の性質や水溶液条件の違いによって氷薄膜を適切な薄さに制御することは難しい。また、急速凍結のためにカーボン薄膜ホール内に試料水溶液の薄膜を形成させる際、生体分子が気液界面に吸い寄せられ、その強い疎水性によって分子の天然構造が変性することも効率的なデータ収集を妨げる原因となっている。よって、クライオ電子顕微鏡法を一般化するためには、試料グリッド急速凍結法の簡易化と高い再現性を持たせること、そして気液界面における変性を抑えることが必須で、現在でも様々な工夫が試みられている。例えば、グリッド上に敷いた孔あきカーボン薄膜の片面にグラフェンシートを敷いておき、試料水溶液を載せて生体分子をグラフェン表面に吸着させることにより、気液界面への接触を減らすとともに氷薄膜の厚さ制御を容易にするなどの工夫で、まだ成功例は少ないが、再現性の高い技術となるように確立を目指して開発すべき技術である。理想的には水溶液薄膜の両面をグラフェンシートで覆うことが望ましく、そのためのグラフェンサンドイッチ法の技術開発も重要で、この方法に適した試料グリッドの開発も必要である。

クライオ電子顕微鏡の動作を駆動する自動撮影ソフトの高度化や簡易化も、技術の汎用化と一般化の重要なポイントである。現状ではグリッド上の撮影すべき領域は人の目による判断に任されているが、AI などを活用した自動判断機能を可能にすれば完全自動撮影も夢ではない。現在ではまだ数日かけて数千枚の電子顕微鏡像を撮影した後に画像解析し、2次元クラス平均像や立体構造を得てからデータを評価するのが一般的である。この方法は非効率であるため、最近は撮影後すぐに画像解析専用コンピュータにデータを送り画像解析を並行して進めるパイプラインソフトが開発されつつあり、ここでも AI を活用して画像解析結果の自動評価を行うシステムの構築が望まれる。

また、DED によるクライオ電子顕微鏡像撮影では各視野を動画モードで毎秒数十フレーム撮影するため、一視野の撮影画像データは1ギガバイト以上にも達し、1セットの解析用データが数テラバイトを超えるため、このような大量のデジタルデータを転送・処理・保存する技術開発がハード・ソフトともに必要である。さらに、クライオ電子顕微鏡により決定された立体構造を適正に評価する手法もまだ確立されているとは言えず、指数関数的に増加する膨大な原画像データの経済的なアーカイブ法の構築とともに、計算機科学の果たすべき役割は大きい。今後、クライオ電子顕微鏡においても生の原画像データの開示や委託研究が盛んになると予想される。そのため撮影したデータを直接クラウド上に保存し、そのまま遠隔で解析できるサー

ビスの展開も予想される。

上述したクライオ ET 法による in situ 構造解析で原子分解能を達成する技術についても、汎用技術になれば生体組織中の各分子の構造や振る舞い、分子間の相互作用が見えるようになって、医学・生命科学分野でのインパクトは計り知れないが、現時点ではまだ特異な対象でのみ実現可能で、この実現に向けた様々な研究開発が重要である。

【3次元イメージング】

SEM による 3 次元解析は高い有用性が見込まれるが、より広い分野への応用の中で特に課題となるのは、データ解析技術の向上であると考えられる。データ解析技術の研究開発は大規模プロジェクトの多い脳神経科学分野に偏っている傾向があり、現状では多くの場合、自動解析アルゴリズムは脳神経系に最適化されている。イメージングデータ毎の最適化も必要となる場合も多いことから、今後は汎用性・頑強性の高いアルゴリズムの構築が待たれる。また、機械学習や深層学習の応用においても、取得できるデータ量の増大にともなって、解析に必要な機械的資源（マシンリソース）は増大する。例えばスーパーコンピュータの活用は可能なのかなど、どのようにこうした資源の確保するのか、解決策の検討が必要である。また、アルゴリズム自体の改善によっても問題の解消は図れる可能性もあり、上記のような問題の解決のためには、生命科学、情報科学など他分野の研究者のさらなる連携を促す枠組みは必要である。

また、こうした自動解析の円滑な実施のためにも、良質なデータの取得を促進することが重要である。そのためにもイメージングに使用可能な新規導電性素材・染色法の開発や、チャージングなどのアーチファクトの抑制のための機器開発を、産学連携を通して推進する必要がある。

【広域電子顕微鏡法】

電子顕微鏡によって取得される生体組織の超微形態画像情報は、組織や細胞のフェノタイプ情報の中で圧倒的に大きな情報量を占め、きわめて有用性の高い画像ビッグデータを形成する。これまで、諸外国では中枢神経系におけるコネクトミクス研究は精力的に進められてきたが、全身臓器の系統的な超微形態画像情報の取得は遅れており、今後の多分野への波及効果も鑑み、わが国が特に注力すべき方向の一つである。特に、こうした組織画像のビッグデータ取得技術は、正常組織だけでなく、加齢や未病、さまざまな疾患における病態解明にも応用されるべきである。さらに、広域電子顕微鏡が実現する超微形態画像ビッグデータと他のオミクス情報との統合解析が可能になれば、医学・生命科学の爆発的進歩がもたらされることは信じるに難しく、わが国がアジアや世界を牽引すべき領域であろう。

一方、こうした分野の研究を加速させるには、今後もさらに電子顕微鏡での撮像範囲の拡大と撮像時間の短縮が強く望まれる。また、画像ビッグデータ内の細胞、細胞小器官などの自動セグメンテーションなど、画像解析技術のさらなる開発も必須であり、わが国の他分野の研究者とメーカー企業、ベンチャー企業などが協力して進めるべき領域である。

(6) その他の課題

【クライオ電子顕微鏡法】

クライオ電子顕微鏡法により、これまで結晶化できずに構造解析をあきらめていた無数の生体分子で構造解析が可能になり、構造解析の手法として今後益々ポピュラーになっていくに違いない。プロテインデータバンクに登録される構造数が X 線結晶解析と肩を並べる日も近いだろう。そのような状況下において、国内では DED を搭載したクライオ電子顕微鏡の導入台数

が圧倒的に不足している現状を早急に解消する必要がある。同時にクライオ電子顕微鏡を操作、保守でき、構造解析まで行える研究者と技術者の育成を早急に行う必要がある。原子分解能の構造解析を可能にするクライオ電子顕微鏡製品は、世界的にも海外メーカー（FEI）の独占状態で、健全な技術開発競争による今後一層の技術進歩が停滞するだけでなく、サービス体制、メンテナンスコストの面でも極めて大きな問題である。かつては日本のお家芸であった電子顕微鏡解析分野であるが、生物学応用については1990年代以降の光学顕微鏡と蛍光プローブ技術の圧倒的な進歩により、蛍光ラベルした細胞の動態観察法が電子顕微鏡による生体組織の微細構造観察を押し、生物学分野の電子顕微鏡市場は大きく縮小し、材料研究分野に比べて圧倒的に採算性が悪化したという経緯もある。新たなクライオ電子顕微鏡の開発では、大阪大学の難波グループが唯一、2010年頃より日本電子と協力して自動撮影装置付きクライオ電子顕微鏡 CRYO ARM の開発を進めているものの、昨年より販売を開始した CRYO ARM がようやく数台、国内および欧州や中国に導入され始めたばかりで、日本電子もまだまだ FEI に追いつく体制を構築できないでいる。よって、短期的には世界の潮流に遅れないよう FEI の最新鋭機の導入を加速するが必要であるが、長期的には国産の生物用クライオ電子顕微鏡の技術開発やその周辺技術の開発に大きく投資することが望まれる。また、

【3次元顕微鏡法】

走査型電子顕微鏡による3次元解析は高いニーズにもかかわらず、利用可能な施設に限られている。幅広い活用の視点からは、企業との連携による、機器の低価格化、およびランニングコストの低減が必要である。

【広域電子顕微鏡法】

広域電子顕微鏡や光-電子相関顕微鏡などの新規技術の開発には、機器そのものの開発、改良も必須であり、産学連携など、メーカー側の役割も大きい。さらに、画像ビッグデータ解析などの分野では、ベンチャー企業などの参入にも期待したい。

また、電子顕微鏡領域に共通の課題は人材育成である。わが国では大学や研究機関で電子顕微鏡技術にたずさわる技師の数は減少傾向にある。国内の大学において、既に設置されている電子顕微鏡が老朽化しても最新の機器への買い替えを進めない、あるいは、技師を継続して雇用しないもあり、電子顕微鏡用の試料作製、撮像、画像評価ができる人材が不足している。電子顕微鏡機器は大きく発展し、扱いやすくなってきたが、実際の試料作製プロセスについては、未だ個人の知識と技能に頼るところが大きい。したがって、新しい電子顕微鏡技術の利用を希望する研究者のニーズに対応できるよう、研究者・技術者の育成、ユーザーへの講習などが活発化することに期待したい。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	AMED による創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）事業によるクライオ電子顕微鏡の施設整備と構造解析支援を開始。Brain MINDS が開始された。
	応用研究・開発	○	→	大阪大学蛋白質研究所と製薬会社 16 社による創薬産業構造解析コンソーシアムが活動開始 光・電子相関顕微鏡の進展。

米国	基礎研究	◎	↑	SLAC-Stanford、New York Structural Biology Center、Oregon Health & Science University にクライオ電子顕微鏡の共同利用拠点設立。 Brain Initiative、コネクトミクス研究進展。
	応用研究 ・開発	○	↑	ファイザー、Genentech 他製薬会社数社がクライオ電子顕微鏡を導入し製薬開発に利用開始。 ATUM の開発。
欧州	基礎研究	◎	↑	Diamond Light Source にクライオ電子顕微鏡の共同利用拠点 eBIC 設立。 Human brain project による研究の進展。
	応用研究 ・開発	○	↑	Cambridge university とアストラゼネカ等 5 つの製薬会社が “Cambridge Pharmaceutical Cryo-EM Consortium” を設立
中国	基礎研究	◎	↑	クライオ電子顕微鏡では、清華大学、生物物理学研究所、上海国立蛋白質科学センター等にてクライオ電子顕微鏡の共同利用拠点稼働。
	応用研究 ・開発	△	→	際立った情報なし
韓国	基礎研究	△	→	クライオ電子顕微鏡では目立った情報はないが、3次元イメージングでは Koria Brain Initiative が開始、今後の動向に注目。
	応用研究 ・開発	×	→	際立った情報なし

（註１）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註２）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註３）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（８）参考文献

- 1) Briggman, K. L., and Bock, D. D. (2012) . Volume electron microscopy for neuronal circuit reconstruction. Curr. Opin. Neurobiol. 22, 154–161.
- 2) Ohno, N., Katoh, M., Saitoh, Y., Saitoh, S., and Ohno, S. (2015) . Three-dimensional volume imaging with electron microscopy toward connectome. Microsc. 64, 17–26.
- 3) Liao M1, Cao E, Julius D and Cheng Y. “Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy.” Nature 504, (2013) :107-12. doi: 10.1038/nature12822.
- 4) Merk A, Bartesaghi A, Banerjee S, Falconieri V, Rao P, Davis MI, Prangani R, Boxer MB, Earl LA, Milne JLS and Subramaniam S. “Breaking Cryo-EM Resolution Barriers to Facilitate Drug Discovery.” Cell 165 (2016) :1698-1707. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.040.
- 5) Denk, W., and Horstmann, H. (2004) . Serial block-face scanning electron microscopy to reconstruct three-dimensional tissue nanostructure. PLoS Biol. 2, e329.
- 6) Knott, G., Marchman, H., Wall, D., and Lich, B. (2008) . Serial section scanning electron microscopy of adult brain tissue using focused ion beam milling. J. Neurosci. 28, 2959–2964.
- 7) Hayworth, K. J., Morgan, J. L., Schalek, R., Berger, D. R., Hildebrand, D. G., and Lichtman, J. W. (2014) . Imaging ATUM ultrathin section libraries with WaferMapper: a multi-scale approach to EM reconstruction of neural circuits. Front Neural Circuits 8, 68.

- 8) Micheva, K. D., and Smith, S. J. (2007) . Array tomography: a new tool for imaging the molecular architecture and ultrastructure of neural circuits. *Neuron* 55, 25–36.
- 9) Deerinck, T. J., Bushong, E. A., Lev-Ram, V., Shu, X., Tsien, R. Y., and Ellisman, M. H. (2010) . Enhancing serial block-face scanning electron microscopy to enable high resolution 3-D nanohistology of cells and tissues. *Microsc. Microanal.* 16, 1138–1139.
- 10) Kizilyaprak, C., Longo, G., Daraspe, J., and Humbel, B. M. (2015) . Investigation of resins suitable for the preparation of biological sample for 3-D electron microscopy. *J. Struct. Biol.* 189, 135–146.
- 11) Nguyen, H. B., Thai, T. Q., Saitoh, S., Wu, B., Saitoh, Y., Shimo, S., et al. (2016) . Conductive resins improve charging and resolution of acquired images in electron microscopic volume imaging. *Sci. Rep.* 6, 23721.
- 12) Mikula, S., and Denk, W. (2015) . High-resolution whole-brain staining for electron microscopic circuit reconstruction. *Nat. Methods* 12, 541–546.
- 13) Hayworth K. J., Xu C. S., Lu Z., Knott G. W., Fetter R. D., Tapia J. C., Lichtman J. W., Hess H. F. (2015) Ultrastructurally smooth thick partitioning and volume stitching for large-scale connectomics. *Nat. Methods* 12: 319–322.
- 14) Khoshouei M, Radjainia M, Baumeister W and Danev R. “Cryo-EM structure of haemoglobin at 3.2 Å determined with the Volta phase plate.” *Nature Commun.* 8 (2017) :16099. doi: 10.1038/ncomms16099.
- 15) Schur FK, Obr M, Hagen WJ, Wan W, Jakobi AJ, Kirkpatrick JM, Sachse C, Kräusslich HG and Briggs JA. “An atomic model of HIV-1 capsid-SP1 reveals structures regulating assembly and maturation.” *Science* 353 (2016) 506-508. doi: 10.1126/science.aaf9620.
- 16) Marko M, Hsieh C, Schalek R, Frank J and Mannella C. “Focused-ion-beam thinning of frozen-hydrated biological specimens for cryo-electron microscopy.” *Nature Methods*, 4 (2007) :215-217.
- 17) Shu X., Lev-Ram V., Deerinck T. J., Qi Y., Ramko E. B., Davidson M. W., Jin Y., Ellisman M. H., Tsien R. Y. (2011) A genetically encoded tag for correlated light and electron microscopy of intact cells, tissues, and organisms. *PLoS Biol.* 9: e1001041.
- 18) Januszewski M., Kornfeld J., Li P. H., Pope A., Blakely T., Lindsey L., Maitin-Shepard J., Tyka M., Denk W., Jain V. (2018) High-precision automated reconstruction of neurons with flood-filling networks. *Nat. Methods* 15, 605-610.
- 19) Hildebrand, D. G. C., et al., (2017) “Whole-brain serial-section electron microscopy in larval zebrafish” *Nature* 545, no. 7654: 345-349. doi: 10.1038/nature22356
- 20) Zheng Z., et al., (2018) “A Complete Electron Microscopy Volume of the Brain of Adult *Drosophila melanogaster*.” *Cell*, 174, no. 3: 730–743. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.019
- 21) Nanotome: Large-scale electron microscopy. <http://www.nanotome.org/>
- 22) Ravelli, R. B. G., et al. (2013) “Destruction of tissue, cells and organelles in type 1 diabetic rats presented at macromolecular resolution.” *Scientific Reports* 3: Article No. 1804. doi: 10.1038/srep01804
- 23) Sokol E et al., (2015) “Large-scale electron microscopy maps of patient skin and mucosa provide insight into pathogenesis of blistering diseases.” *Journal of Investigative Dermatology* 135: 1763-1770. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.109>
- 24) Shu, X., (2011) “A genetically encoded tag for correlated light and electron microscopy of intact cells, tissues, and organisms.” *PLOS Biology* 9, no. 4: e1001041 doi:10.1371/journal.pbio.1001041

- 25) Blazquez-Llorca, L., et al., (2015) “Correlation of two-photon in vivo imaging and FIB/SEM microscopy.” *Journal of Microscopy* 259: no. 2: 129-136. doi: 10.1111/jmi.12231
- 26) 豊岡公徳 (2016) 「光-電子相関顕微鏡法: 蛍光タンパク質標識した細胞小器官を走査電子顕微鏡で捉える」
Plant Morphology 28: 15-21.
- 27) Lam S. S., Martell J. D., Kamer K. J., Deerinck T. J., Ellisman M. H., Mootha V. K., Ting A. Y. (2015)
Directed evolution of APEX2 for electron microscopy and proximity labeling. *Nat. Methods* 12, 51-4.
- 28) Euro-Bioimaging <http://www.eibir.org/projects/fp7-projects/euro-bioimaging/>
- 29) 先端バイオイメージング支援プラットフォーム <http://www.nibb.ac.jp/abis/>
- 30) RIKEN Microstructural Imaging Metadatabase http://clst.multimodal.riken.jp/CLST_ManageData/RikenImageDB/
- 31) Kume S., Masuya H., Maeda M., Suga M., Kataoka Y., Kobayashi N. (2017) “Development of Semantic Web-Based Imaging Database for Biological Morphome.” In: Wang Z., Turhan AY., Wang K., Zhang X. (eds) *Semantic Technology. JIST 2017. Lecture Notes in Computer Science*, vol 10675. Springer, Cham
- 32) Liang YL, Khoshouei M, Radjainia M, Zhang Y, Glukhova A, Tarrasch J, Thal DM, Furness SGB, Christopoulos G, Coudrat T, Danev R, Baumeister W, Miller LJ, Christopoulos A, Kobilka BK, Wootten D, Skiniotis G and Sexton PM. “Phase-plate cryo-EM structure of a class B GPCR-G-protein complex.” *Nature* 546 (2017) :118-123. doi: 10.1038/nature22327.

2.3.2 光学イメージング

(1) 研究開発領域の定義

細胞や動植物個体内ではたらくイオン、DNA、RNA、タンパク質、脂質、代謝産物などの生体分子、および細胞内・細胞間シグナルの根幹をなす生体分子の相互作用や化学修飾を、時間的・空間的に可視化する基盤技術の開発を目的とした研究開発領域である。対象を生かしたまま計測出来る非侵襲性が特徴であり、代謝物、シグナル伝達物質、膜電位、血流などの計測により生理状態・機能状態の計測も可能となる。その反面、光の波長により分解能が制限されること（回折限界）と生体が不透明であるために深部観察が制約されることが課題であったが、近年の技術開発により急速に改善が進められている。基礎生命科学研究のみならず、創薬や医療などに貢献する技術となることが期待される。

(2) キーワード

光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、超解像顕微鏡、蛍光プローブ、3次元観察、ライブイメージング、深部イメージング、in vivo イメージング、in toto イメージング、蛍光プローブ、発光プローブ、アルキンタグ、イメージング、アップコンバージョン、ナノ材料

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

生命の分子化学的理解は、生命現象に対する我々の知的欲求を満たすとともに、医療・診断技術の開発や疾患の原因解明に直結する、現代社会における極めて重要な課題である。これまでの分析技術の多くは、細胞を破碎して目的生体物質を検出する“破壊分析”法である。破壊分析法は、網羅的な情報を獲得する利点がある一方、時間的・空間的な情報を得ることが容易ではない。生体分子の“真の生理機能”を理解するためには、生物個体が生きた状態で“非破壊的”に、かつ“定量的に”生体分子を時空間解析する技術が必要である。そのため、侵襲性が低く、生きた状態をリアルタイムで観察できる光学イメージングが中心的な役割を果たしている。近年、顕微鏡、光源（レーザー）、撮像素子（CCD、CMOS）、画像解析技術の進展と、蛍光色素および蛍光タンパク質などの蛍光プローブ技術の発展によって、蛍光顕微鏡を用いて生体の構造、構成物質の空間的・時間的分布、機能状態などを高い時間空間分解能で可視化・計測・定量化する技術が急速に発展・普及している。さらには、蛍光イメージングでは可視化が困難であった小さな生体分子や薬剤等を同位体・アルキン等を用いて生体分子を標識することで、ラマン散乱により可視化できるなど、光学イメージングで計測できる領域は拡がりをみせている。このため、生命科学分野の基礎研究だけでなく、疾患メカニズムの解明、診断、創薬、治療効果の確認など臨床も含めた医学分野においても不可欠な技術領域となっている。

[研究開発の動向]

下村脩による緑色蛍光タンパク質（GFP、ノーベル化学賞 2008 年）の発見以降、R. Tsien によるカルシウム蛍光指示薬 Fura-2（2008 年ノーベル化学賞）の開発など生体を構成する物質および機能・生理状態を蛍光プローブ（蛍光色素および蛍光タンパク質）で標識する手法が急速に発展し、1990 年代以降、標準的な手法として広く普及した。Fura-2 が開発された当初

は1細胞レベルの蛍光イメージングが主流であったが、その後 GFP を活用した蛍光プローブが盛んに開発され、1990年代からは線虫やゼブラフィッシュやマウスなどのモデル生物を対象とした蛍光イメージングが盛んになった。しかし、可視領域の光を用いる励起・蛍光波長は組織透過性が悪く、マウスやラットを用いた実験には制限があった。そこで、2000年以降は600 nm以上の長波長赤色発光を示す蛍光プローブの開発が、また近年では700～800 nmの近赤外発光を示す蛍光プローブの開発が盛んに進められている¹⁻³⁾。平行して、マウス・ラットの深部の組織からのシグナルを検出するために、ルシフェラーゼなどの生物発光を利用するイメージングが1990年代に台頭した。ルシフェラーゼは、化学反応エネルギーを光に情報変換するため、励起光を必要としない大きな利点がある。またイメージングのための無機ナノ粒子は、CdSeなどの重金属を利用した蛍光性粒子や高分子ポリマーに蛍光分子を内包した粒子が盛んに用いられてきたが、近年新たにランタニド粒子をドープしたアップコンバージョン粒子(UCNP)が脚光を集めている⁴⁾。UCNPは、近赤外光の光を吸収すると紫外光を放出する非線形光学特性を有している。励起光は組織透過性に優れ、一方発光は紫外から可視領域にあるため、新たなセンサー材料として期待されている。さらに2000年になると、蛍光性ナノ粒子が、蛍光イメージングにも活用され始めることとなった。これらの材料そのものを改良し、組み合わせることで、生体分子を特異的に認識し光に情報変換する、いわゆる“プローブ”が盛んに開発され現在に至っている。

【プローブ】

イメージング用プローブは材料の観点から、①有機小分子型プローブ、②タンパク質型プローブ、③無機材料型プローブに大きく大別される⁵⁾。

①有機小分子型プローブ

蛍光プローブはFura-2をはじめ、イオンや分子の定量評価を目的とした2波長測光型のレシオメトリックイメージングが主流であったが、近年は生物個体でのイメージングを目的とした発蛍光型プローブ開発が盛んである。特にタンパク質のラベル化を目的とした発蛍光型プローブや、酵素反応により発光する蛍光プローブなど、新たなプローブを開発し生物学や臨床応用に実践応用することで大きなインパクトを与えている^{6),7)}。凝集有機発光(Aggregation-induced Emission; AIE)原理に基づく生体分子のイメージングもその一つであり^{8),9)}、中国ではAIE分子開発と細胞応用が非常に盛んである。平行して、近赤外発光や光安定性の向上¹⁰⁾、標的タンパク質特異的なラベル化¹¹⁾などは、現在も精力的に研究が進められている。測定対象としては特定分子のみならず温度プローブ¹²⁾や膜電位プローブ¹³⁾の開発は国内外で進められているが、膜の張力も新たなターゲットとして注目されている。

ルシフェラーゼ発光は酵素-基質反応であり、基質の誘導体をプローブとすることは2000年頃から開発が進められている。基質誘導体開発の潮流としては大きく2つの流れがあり、一つは基質の色変化であり、特に動物個体イメージングのための近赤外発光基質の開発は重要な課題である。もう一つは可視化したい酵素に対する基質誘導体を作製し、酵素活性を発光シグナルとして検出するためのプローブ開発である。ルシフェラーゼを用いたイメージング技術が世界的に浸透し始めており、プローブ開発への期待値は大きい。

②タンパク質型プローブ

GFPとその誘導体の研究が進み、さらに外部光によりその発光特性を制御する第二世代の蛍光タンパク質の開発が、この20年間精力的に研究が進められてきた。特に第二世代の蛍光

タンパク質は、超解像蛍光顕微鏡の開発に貢献しており、今も盛んに活用されている。また、長波長発光型の蛍光タンパク質の開発が進展している。2009年に海洋生物由来蛍光タンパク質とは異なるファミリーに属する、微生物由来の新たな蛍光タンパク質が発見された。以来、こうした微生物由来の蛍光タンパク質の改良が著しく進んでいる。特に微生物由来蛍光タンパク質は深赤色から近赤外領域の蛍光を発するため、より短波長側に蛍光を示す海洋生物由来蛍光タンパク質と併用が可能で、また高い生体透過性が期待できる。近年の改良により、700nm以上の波長を示し、蛍光強度も発見当初のものより数倍以上改善された蛍光タンパク質が報告されている¹⁴⁾。

細胞内シグナルを検出するプローブ開発では、特定の分子認識やタンパク質間相互作用や翻訳後修飾などを、光シグナルに変換するトリックが必要である。このトリックは、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET)、発光共鳴エネルギー移動 (BRET)、タンパク質再構成法 (PCAs)、蛍光相関分光法 (FCS)、蛍光ライフタイムイメージングなどが挙げられる。その基本原理はかなり出尽くしており、現在はこのような基本原理を活用して「見える」観察対象から「見たい」観察対象を、必要な時空間分解能でイメージングするためのプローブ開発が行われている。円順列変位型 GFP を用いてドーパミンに極めて迅速に応答するプローブ dLightoz¹⁵⁾ や、光コンバージョン蛍光タンパク質 mEos の円順列変位型を用いてカルシウムシグナルに不可逆的に応答し神経活動履歴を長期的に記録するプローブ CaMPARloz¹⁶⁾ など、目的指向型のプローブ開発が行われている。

③無機材料型プローブ

CdSe の量子ドットは、蛍光の褪色がほとんど無く、粒子サイズに依存した蛍光波長は、紫外から近赤外まで選択できるため、イメージングの材料として 2000 年以降に応用が展開されてきた。粒子の表面はポリマーなどでコートすることにより、粒子そのものに機能を付与することも可能である。細胞を特異的にラベルして、動物個体内の細胞動態を追跡したり、個体内の生体分子単体の動きを捉えたりする技術は、量子ドットの特性を利用した典型例といえる¹⁷⁾。現在の潮流は、新しい機能性無機材料をイメージングに応用する研究にある。アップコンバージョンナノ粒子 (UCNP) はその代表例であり、組織透過性が最も低い 800 ~ 900 nm の光を吸収すると、300 ~ 500 nm の発光を示す非線形光学応答性材料である。粒径も近赤外発光の量子ドットより小さく、20 nm 程度であり、形態も球形で揃えることが可能である⁴⁾。

【顕微鏡技術】

蛍光プローブの観察装置である蛍光顕微鏡については、1990 年代に 2 光子顕微鏡技術が実用化され、生きたままのマウスの脳の機能イメージングなど生体内 (in vivo) イメージングが実現した。19 世紀末からの課題であった分解能についても、1990 年代に我が国で開発された蛍光 1 分子イメージング技術をベースとして、光の波動性 (回折) の影響を受けない超解像顕微鏡法の開発が進められている (ノーベル化学賞 2014 年)。このように、2010 年代までに蛍光を用いた光学イメージングおよび関連技術は大きな進展を見た。同時に、現在の蛍光イメージングの課題も鮮明化し、その解決を目指した研究開発が進められている。様々なアプローチがみられるが、大きく 3 つの潮流に整理できる。すなわち、① 3 次元・深部観察、② 非標識観察、③ 非結像イメージングである。これまでの蛍光顕微鏡技術の延長にある①に比べて、②、③は、まだ萌芽的な段階であり、実用に至るまで発展するかは不明であるが、現在の技術の単純な延長ではなく、破壊的イノベーションとしてゲームチェンジャーとなる可能性を秘めている。

① 3次元・深部観察

生体は3次元の立体的な構造物であるが、光源・試料・カメラが一直線（光軸）上に並ぶ従来の顕微鏡光学系は立体観察に適していない。これに対し、光源からの照明の方向と、カメラからの観察の方向を90度ずらしたのがライトシート顕微鏡で、光毒性の影響を強く受ける初期胚の観察を中心に利用が広がっている。従来の顕微鏡に比べて分解能が低いことが課題となっていたが、超解像顕微鏡技術との組合せが進められ、高分解能3次元観察が可能になりつつある。その基盤技術として、すばる望遠鏡などで開発された補償光学系が注目されている。ライトシート顕微鏡を含め、従来の顕微鏡ではカメラを用いて2次元画像を多数枚取得して3次元画像を再構築する。これに対し、光線の方向の分布を記録するライトフィールドカメラを用いることで3次元画像を一回で撮影するというライトフィールド顕微鏡が報告され、注目を集めている。

② 非標識観察・非蛍光標識

蛍光プローブは、目的とする分子を特異的に標識することが出来るという大きなメリットがある反面、標識が必須であるため、臨床試料などへの応用には限界がある。また、蛍光スペクトルが幅広いため、多色化が困難であり同時に多数種の計測を行うことが出来ない。これに対し、蛍光染色を行わない非染色イメージングとして、ラマン散乱顕微鏡などの散乱イメージングや定量位相差顕微鏡法などが注目を集めている。また、スペクトルの広さなど蛍光の欠点を補う標識手法として、アルキンタグやマンハッタン色素などのラマン散乱観察用の標識やSHG色素、CyTOFなどの手法も開発されている。個体レベルへの応用については、光音響顕微鏡など、光と他のモダリティを組み合わせた手法も期待されている。

④ 非結像イメージング

2010年代の技術革新の背景には、ベイズ推定・圧縮センシング・スパースコーディング・機械学習などに代表される情報科学・コンピュータ科学の発展がある。光学イメージング分野でも、単に画像取得後の画像処理・分類（アノテーション）だけでなく、超解像顕微鏡への応用などで、画像取得および再構成においても有効であることが示されている。

これを更に発展させて、画像として撮影されたデータを入力として計算するのではなく、画像情報を反映する計測結果を入力データとして情報処理技術を駆使して画像を復元するという発想が生まれている。これにより、従来の結像光学系に基づく顕微鏡とは全く異なるイメージング技術が誕生する可能性があり、その動向には特に注意する必要がある。

光学イメージング分野、特に顕微鏡開発においては日米欧が長らく主要なプレーヤーであったが、中国が第4のプレーヤーとして急速に成長している。欧米から帰国した研究者を核として複数の研究拠点が戦略的に整備され、中国人研究者が育成され独自の業績が出始めている。すでに本分野の国際学会（SPIE BIOS など）では、日本以上のプレゼンスを示しており、注目に値する。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

●補償光学光格子顕微鏡

3次元ライブイメージングのための顕微鏡技術として、ライトシート顕微鏡が注目されているが、分解能が低いという欠点があった。これに対し、ベッセルビームを用いたライトシート

顕微鏡型の構造化照明（光格子顕微鏡）と補償光学系を組み合わせることで、オルガノイドやゼブラフィッシュ胚など生体深部での高分解能 3 次元ライブイメージングが実現され¹⁸⁾、注目を集めている。

●ライトフィールド顕微鏡・ホログラフィー顕微鏡

光線の方向の分布、あるいは光の波面の分布を記録するライトフィールドカメラやホログラフィー技術を用い、3 次元情報を一回で記録する技術。圧縮センシング / スパースコーディング技術を用いることで、市販の顕微鏡用カメラを用いて、1 細胞分解能で、活動中のマウス脳やゼブラフィッシュ脳全体の高速 3 次元 *in vivo* イメージングが実現された¹⁹⁾、²⁰⁾。

●透明化技術・エキスパンション顕微鏡

生体試料の光透過性を改善する手法として、透明化の技術が注目され、日米を中心に開発が進められている。また、透明化した組織を膨潤させて大きくするという試料レベルでの拡大操作を行うことで、顕微鏡の光学的な分解能以上の分解能を実質的に達成するエキスパンション顕微鏡という新しいアプリケーションへと発展している。

●メゾ顕微鏡

生体試料の広い範囲を同時に観察する技術への注目が高まっている。高分解能（高開口数）かつ広視野の対物レンズとして、大口径低倍率レンズが作成され²¹⁾、特に広視野 *in vivo* イメージングや透明化試料観察用として市販化が進められている。補償光学系を用いて収差補正を行うというアプローチ²²⁾も、実用的なメゾ顕微鏡実装法として注目に値する。

●ラマンイメージング

レーザー技術や光学系の工夫によってラマンイメージングが数分オーダーの短時間で行えるようになった²³⁾。さらに、コヒーレントラマン効果を用いた高速ラマンイメージング手法が発展し、数秒オーダーでのイメージングが可能になったことから、ラマンイメージングの応用が広がりつつある²⁴⁾。近年では染色や標識では得られない生体情報をラマンイメージングで取得する新たな展開を見せている。例えば、脂質は蛍光染色が可能であるが、ラマンイメージングを用いることで、脂質分子に含まれる二重結合（不飽和度）の違いなど、蛍光染色では識別できない情報が得られる。また、代謝物の可視化により細胞の分化状態をラマンで解析する試み²⁶⁾や複雑なラマン散乱スペクトルの解析に機械学習を利用することで、遺伝子発現を推定する成功例も報告されている²⁷⁾。装置としては、小型で実用性の高いパルスレーザー光源の開発や、内視鏡への応用などの研究が活発に進められている。

●非結像イメージング

従来の顕微鏡では、結像光学系を用いて像をカメラに投影して撮影することで画像を取得する。これに対して、試料による回折光を記録して計算で画像を回復するデジタルホログラフィーやレンズレスイメージング、タイコグラフィーなどの手法や、ランダムドット画像の投影によって得られる信号から画像を回復するゴーストイメージング、光学的分散を利用して周波数領域に空間画像情報をコードする全く新しい顕微鏡画像取得法などが提案され、超光速イメージングサイトメーターなどの成果が得られている²⁸⁾、²⁹⁾。

●超多重染色

固定標本に対して、蛍光染色、観察、脱染色の操作を繰り返すことで超多重染色と同等の効果を得る方法が開発されている。数百種類の mRNA 発現検出を行った報告がなされ、イメージングによるトランスクリプトーム解析技術として注目を集めている³⁰⁾。免疫染色の超多重

染色技術としては、蛍光標識抗体ではなく金属原子標識抗体を用い、染色後の試料を質量分析イメージングすることで超多重抗体染色画像を得るという CyTOF 法が注目されている。またラマンプローブの項で詳述するが、過渡吸収ラマン散乱を利用した超多重染色法が開発されている。

●蛍光プローブ開発

蛍光タンパク質については、*in vivo* イメージングに適した赤～近赤外域での開発が日本、米国、オランダで進められている。また、超解像顕微鏡に必要な光スイッチング蛍光タンパク質の開発では、日本³¹⁾に加えて中国³²⁾が存在感を増している。また、主に超解像顕微鏡への応用という観点から、有機系の蛍光色素の開発が日本、米国、ドイツ、スイスなどで活発化しており、超耐光性³³⁾や発蛍光性³⁴⁾、自発スイッチング³⁵⁾などの高機能化が達成されている。蛍光性ナノ粒子については、従来の量子ドットやダイヤモンド NV 中心に加えて、希土類ナノ粒子がアップコンバージョン、超耐光性、ブリンキング耐性などの特徴から注目されている。

●ラマンプローブ

これまで、生体小分子に付加（アルキンタグ）した分子を用い、アルキンが発する特異的なラマン信号を検出することで標的とした核酸や脂質分子局在の可視化が可能であることが示されている³⁶⁾。また、ラマンプローブの利点として、測定の色多色化が原理的には容易である点が挙げられる。共役アルキン（ポリイン）構造に安定同位体置換などの構造変異を系統的に加えることでピーク波長が細かに異なるタグ分子が 20 種類開発された⁴⁸⁾。今後、生体小分子へこれらのラマンタグを修飾する技術が確立すれば、細胞内の種々の分子の時空間変化の相関解析を推進する強力な手法になると期待される。

●発光プローブ

発光タンパク質は励起光が不要であることから、生物個体深部のイメージングを可能にする。一方で発光強度が弱いことや、生体組織透過性の高い近赤外領域発光を示す発光タンパク質に乏しいことが、生物個体イメージング実験に適用するための課題であった。永井らはルシフェラーゼと蛍光タンパク質との共鳴エネルギー移動（BRET）を利用して、強い発光を示すプローブ Nano Lantern を開発した。高い発光強度により自由運動するマウス内での Nano Lantern 発現細胞の発光可視化検出にも成功している。また、2016 年には 5 色の異なる発光波長を示す Nano Lantern 群が開発されている³⁸⁾。宮脇らは、既存のホタル由来ルシフェラーゼ（FLuc）に変異を導入し、人工蛍光基質 Akalumine に対し高い反応性を示す発光タンパク質 Akaluc を報告した²⁵⁾。Akalumine と AlaLuc を用いた発光イメージング（AkaBLI）により、マウス脳の脳内にある数 10 細胞のリアルタイム発光可視化検出に成功している。

●アップコンバージョンナノ粒子を用いたプローブ

UCNP は、光子補正性をもつイオン（*i.e.*、 Yb^{3+} ）と活性化イオン（*i.e.*、 Tm^{3+} 、 Er^{3+} ）を混合してエネルギー遷移ネットワークを構築した発光性ナノ粒子である。UCNP に近赤外光が照射されると、エネルギー遷移によりエネルギーの高い可視・紫外光へと変換された光が放出される。UCNP の特徴として、生体透過性がよい近赤外の励起光により発光すること、また励起光よりも短波長側に蛍光を発することから生細胞の観察の際に問題となる自家蛍光の影響を受けにくいことが挙げられる⁴¹⁾。生体分子の動態への応用として Drees らは UCNP から別の蛍光分子（アクセプター）にエネルギー遷移させることでタンパク質間相互作用の可視化に成功している²⁹⁾。

〔注目すべき国内外のプロジェクト〕

研究拠点としては、米国ではハワードヒューズのジャネリア研究所がプローブ開発および顕微鏡開発の拠点として機能している。ハワードヒューズ財団からの研究支援の一環としてイメージング支援事業にも力を入れており、ユーザーのニーズを開発者にフィードバックする仕組みとしても有効に機能している。主要大学・研究施設におけるバイオイメーキング拠点の設置・整備も進められている。特に注目すべきは、アレン研究所とザッカーバーグ財団である。アレン研究所は、アレン脳アトラスに続いて細胞アトラスの作成を進めている。ザッカーバーグ財団は、バイオイメーキング研究者を多く含むサンフランシスコ近郊（ベイエリア）の若手研究者への研究支援、ヒト細胞アトラス（HCA）プロジェクトに加えて、米国内バイオイメーキング拠点への支援事業の募集を開始した。NIHにおいても、4D スクレオームプロジェクトや BRAIN イニシアチブなどバイオイメーキングを技術的な核（の一つ）とした大型プロジェクトが進められている。

欧州では、EMBL が中心となってイメージング技術の標準化と普及を目的とした Euro-Bioimaging 事業が進められている。シンガポールでは、Singapore Bioimaging Consortium (SBIC) が 10 年程前に設置され、小さな国土を有効に活用して、大学と企業との連携を上手く図っている。日本でも、科研費（新学術領域）で、先端バイオイメーキング支援プラットフォームという支援事業が行われている。欧州、日本いずれも、ユーザーのための支援事業の側面が強く、開発拠点の整備や、ユーザーから開発者へのフィードバックという機能は明確ではない。ここで、Euro-Bioimaging においては、標準化が強く意識されていることは注意すべきである。

(5) 科学技術的課題

イメージング技術における第一の課題・開発目標は、分解能であった。より細かい構造を見る（空間分解能）。より短い時間で見ると（時間分解能）。より深いところを見る（深達性）。より広い範囲を見る（広視野）。より多くの色（プローブ）を見分ける（波長分解能）。いずれもが重要であり、空間分解能は顕微鏡としての基本性能であるが、特に生体イメージングへの応用という観点からは、高速・3次元・深部・in toto（全体）の4つが、現在の中心的な開発課題である。プローブ技術という観点からは以下の開発が重要な課題となる。

- 脂質や代謝産物の可視化：脂質やその代謝物、また神経伝達物質やエネルギー産生に関与するような代謝産物の可視化は、発展途上にあり、これらの代謝物や神経伝達物質の可視化、特に動物個体内での代謝の定量は今後の重要な課題である。
- オプトジェネティクスとの融合：光操作のための励起光とイメージング観察の励起光や蛍光との重なりにより、既存の蛍光プローブが活用できない場合も多い。そこで重なりのない発光プローブによる観察やラマンイメージングを用いたオプトジェネティクスとの融合技術の開発が期待されている。
- 蛍光・発光の光安定性：蛍光分子の褪色は今も大きな解決すべき課題である。また、ルシフェラーゼ発光は、基質濃度が一定であっても、多くのルシフェラーゼは数時間にわたり発光を安定的に持続させることは難しい。イメージングから定量的データを取得する上でも、蛍光・発光の光安定性の向上やロバストネスは重要な課題である。
- 新たな分子骨格の設計と発光原理の探索：計算化学により分子軌道エネルギーを求め、蛍光波長などの物理的パラメータを予測するような、プローブの合理的な設計指針を確立

することは今後の重要な課題である。

顕微鏡開発においては以下のような課題がある。

- マルチモーダルイメージングのためのシステムおよびプローブの開発：同一の光学系では細胞から個体に及ぶ数桁に及ぶ広いダイナミックレンジに対応できないため、複数の装置をオールインワンにしたマルチモーダルなイメージング装置が開発されている。また、蛍光イメージング、特に超解像蛍光顕微鏡画像と電子顕微鏡画像の融合も現在国内外で盛んに研究が進められている。生体組織や個体レベルとミクロ・ナノ空間をシームレスに観察できるマルチモーダルプローブの開発が必要である。医療応用を視野にいと、遺伝子などオミックス解析との対応づけや、CT/MRI/エコーなどの個体レベルのイメージングモダリティとの相関が求められる。
- 定量情報の取得（標準化）：イメージングにより変化の程度を計測することは可能であるが、絶対量の測定は難しいことが多い。特に、RNAのような絶対量が少ない分子の計測や、リン酸化のような妨害となる分子が多く存在するようなターゲットは、イメージングデータからの定量は極めて難しい。再現性ある定量評価技術を開発には、顕微鏡システムを含めた試料の標準化法を確立する必要がある。
- 機械学習に代表される高度化された情報処理技術との融合

顕微鏡開発は、歴史的に周辺技術の発展を契機に非連続的な発展を遂げてきた。例えば、共焦点顕微鏡や2光子顕微鏡はレーザー技術の進展によって実現し、蛍光タンパク質の開発で蛍光生体イメージングが実用化された。超解像顕微鏡法には、デジタル技術（CMOSカメラと計算機の処理能力）とナノ加工技術が必須であった。次にイメージング技術革新の基盤となるのは、機械学習に代表される高度化された情報処理技術であろう。既に、超解像顕微鏡やライトフィールド顕微鏡、ゴーストイメージングなどベイズ推定・圧縮センシング・符号化理論・機械学習を利用することで従来の技術限界を超える性能を達成した例の報告が相次いでいる。このような状況下では、従来のような単一ディシプリンをコアとした技術開発には限界があり、これからは光学技術、プローブ技術、情報処理技術など様々な技術を柔軟に取り入れることが可能なマルチディシプリナリな開発体制が必須である。

(6) その他の課題

学際研究、異分野融合、産学連携などが謳われて久しいが、分野間・組織間の壁は高く、未だ有効に機能しているとは言いがたい。このような状況を制度面、ファンディング面そして知財面などから複合的に打開する方策が必要である。最終的な実用化イメージを共有し、問題解決を目指した技術パッケージを生み出すための枠組構築が望まれる。

日本は、光学イメージング・顕微鏡の技術開発において、世界に伍する地位を占めてきた。しかし、光学イメージングの開発は近年急速に分野横断的な性質を強め、無機・有機化学、タンパク質科学、光学、オプトエレクトロニクス、コンピューターサイエンスなど様々な分野をカバーする学際的アプローチの重要性が高まっており、光学イメージング技術において、“光学技術”の占める役割は相対的に減少している。本分野の動向に対応した研究開発体制を構築しなければ、日本の相対的地位の低下は免れない。すなわち、光学イメージングのビッグサイエンス化に対応した、研究・開発・利用・データ蓄積を一貫して実施する生体イメージング統合プラットフォームの構築が喫緊の課題である。

最先端の光学イメージング装置は、高度に複雑化されたシステムとなっている。価格と運用のいずれの面からも、各研究室で個別に所有・維持・利用することは困難かつ非効率になっている。共同利用施設として登録されている一部の大学や研究機関では最先端のイメージング機器の導入が進められているが、熟練したオペレータ人材が不足しており、一般の研究者が最先端イメージング技術を駆使して研究を実施するには至っていないため、基礎的な研究が進みにくくなる状況が生じつつある。

このような状況を打破する方策として、医学、工学、薬学、分子生物学、物理学、化学、ナノサイエンス、情報科学等の諸関連分野の研究者が、分野を超えて連携し研究開発を行う学際的なイメージング研究開発プラットフォームを構築することが考えられる。その場合、このプラットフォームで開発された最先端イメージング装置を一般の研究者の利用のために開放し、共同利用する体制を予め設計しておくことが極めて重要である。その意義は、最先端の技術成果を速やかに個別研究へ展開するに留まらない。開発現場に利用者からのニーズが速やかにフィードバックされる体制を整備することが、実用性の高い技術開発を効率的に進めるために必須である。大規模な研究開発および利用支援のプラットフォームを構築することで、データ収集の拠点化と標準化も可能となる。データサイエンティストを戦略的に配置することで、これからの発展が予想されるデータ駆動型生命科学を支える拠点として、また標準化・規格化の国際競争におけるプレゼンスの確保という観点からも重要な役割が期待できる。

研究開発と利用を統合したプラットフォームとして特筆すべき事例は、米国ハワードヒューズ財団のジェネリア研究所である。化学から光学、情報科学までさまざまな光学イメージング研究者を集めたイメージング研究開発部門と、そのプライマリユーザーである脳科学研究部門が一つ屋根の下に集う研究所である。さらに、第3の部門として利用支援部門があり、最新の研究開発成果である機器類を専門スタッフの支援の下でグラント受給者に開放している。これを先行成功例として、データサイエンスの拠点としての機能を追加し、企業とアカデミアの連携も含めたオールジャパンの体制構築が望まれる。産学を連携して研究開発、利用支援、市販化、人材育成を一貫して行う拠点を戦略的に整備することが、アカデミアだけでなく日本企業についても、国際競争にキャッチアップし世界をリードする地位を維持するために有効であろう。

人材育成においては、光学など物理・工学系、プローブ技術など化学系、対象である生物医学系、そして今後重要性がますます高まる情報科学系と多岐にわたる分野への習熟が求められる。このような学際的人材の育成においては、ダブル・ディグリーなど複数の専門分野で学ぶあるいは、専攻分野を変えて異分野に参入することが求められる。また、メーカーとアカデミアの間の人材交流も有効であろう。そのような人事の流動性を高めるようなグラント等の支援策を講じることが望まれる。

さらに産業と国家戦略という観点からは、光学イメージングデータの標準化に対する戦略も重要である。これまで、光学イメージングのデータは、各企業の独自形式で保存されてきたが、欧州 Euro-Bioimaging などを中心に、データフォーマットの標準化が進められている。現在はデータファイルのフォーマットの標準化が主な話題であるが、Human Cell Atlas などの大規模プロジェクトを通じてデータの内容・質の標準化へと発展することが予想される。産業および国家戦略として、GMP あるいは ISO のような標準・規格を握ることの重要性は議論を待たない。欧米に対抗して標準化・規格化の議論におけるプレゼンスを高めるためにも、我が国におけるこの分野の研究基盤および産業競争力を高める施策が望まれる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↓	これまでの顕微鏡技術をベースにした研究開発に加えて、ゴーストサイトメーターや機械学習を用いたラマン顕微鏡など、従来技術の枠を超える成果もあがっているが、人材の層が薄く研究発表件数は減少の一途。 有機小分子型プローブ開発は、有機合成化学の伝統的な強みを下支えとして、世界的を先導した研究を展開している ^{6), 7), 10), 11), 12)} 。 タンパク質プローブは、近赤外ルシフェラーゼの開発 ⁴⁶⁾ など、先駆的な研究が進められている。一方、無機材料を利用するイメージングはやや後発的であり、海外で開発されたマテリアルの利用が中心である。
	応用研究・開発	△	↓	大手メーカーの新技术への対応はスピード感に欠け、海外メーカーの後追いに留まるものが多い。アカデミア発のベンチャーも少なく、基礎研究成果と製品化・市販化の間の死の谷は深い。 有機小分子型プローブ開発の代表的な応用研究は、浦野博士等が進めている癌診断のための蛍光プローブが挙げられる。産学連携が上手に進められた典型と言えるであろう。タンパク質プローブの基本原理は、宮脇博士が提唱した蛍光タンパク質 FRET や小澤が開発した再構成法、また金城博士（北海道大学）の蛍光相関分光法など国内発の基盤技術をもとに、様々なプローブ開発が進められている。プローブの生命科学研究への応用例は枚挙に暇無く、世界をリードする立ち位置にあることは日本の強みと言えるであろう。
米国	基礎研究	◎	→	これまでの顕微鏡技術の研究グループだけでなく、フォトニクスからコンピューターサイエンスまで様々な人材が流入し、イノベーションの種となるような新しい成果が継続的に生まれている。 新しい蛍光・発光・ラマンプローブはアメリカ発が多くを占めている。特に有機合成化学、タンパク質化学とともに、戦略的かつ体系的に研究を進めており、世界をリードする研究が進められている。世界的なリーダーとなるイメージング研究者を挙げれば枚挙に暇無い。特筆すべきは、新しいマルチモーダルイメージングの開発が進んでおり、そのためのプローブ開発が精力的である ⁴⁷⁾ 。
	応用研究・開発	△	↑	大手顕微鏡メーカーを国内に持たないこともあり、研究成果の製品化・市販化は日本あるいは欧州メーカーへのライセンスか中小・ベンチャーからのニッチ的製品に留まるものが多かった。近年、後者が M&A により大手企業から国際的に市販されるケースが増えつつある。 プローブ開発のシーズと生命科学研究者とのニーズが協働して世界を先導する成果が発信されている。特に蛍光だけでなく、マルチモーダルなイメージングに関して、世界のトレンドを米国が牽引している印象を持っている。
欧州	基礎研究	◎	→	従来の顕微鏡技術における分厚い蓄積をベースに最先端の研究まで手広く展開されているが、機械学習など情報処理技術の応用では見劣りする。 蛍光・発光プローブに関しては、化学小分子は精力的であるものの、タンパク質プローブ開発は後発的である。一方、ナノダイヤモンドのような新しい材料を用いたイメージング技術などが新興しており、基礎研究に根ざした新領域開拓には強みがある。
	応用研究・開発	◎	↑	研究者自身がスピニングアウトして最先端の研究成果を市販化するなど、大手メーカー、中小・ベンチャーがバランスよく展開している。 動物実験の規制が厳しくなっており、大学や研究機関で簡単な実験でも承認に1年以上もかかるようである。従って、イメージングの一つのトレンドである動物個体のイメージングは、論文が激減していると思われる。一方、超解像顕微鏡のようなナノスケールのイメージングは盛んであり、そのためのプローブ開発は先駆的といえるであろう。

中国	基礎研究	○	↑	欧米から帰国した研究者が核となって中国各地に研究拠点が形成されている。そこで育った研究者からの研究発表が始まっている。学会発表件数では日欧を凌駕し米国に迫る勢いである。欧米後追いの研究も少なくないが、オリジナルな研究成果も出始めている。蛍光タンパク質プローブや、有機小分子プローブの開発が精力的に行われるようになった。特に 2000 年以降、aggregation-induced emission (AIE) の応用研究は中国で基礎・応用ともに爆発的に研究が展開されている。
	応用研究・開発	△	↑	光学技術では見劣りするものの、レーザーなどの周辺機器では国際的な性能・品質のものが登場している。深圳の高い技術力を背景に世界最高感度の顕微鏡用カメラの市販化で欧米を 1 年以上先行するなどの事例も出ており、今後の成長が予想される。プローブを用いた生物応用はあまり進んでいない印象を受ける。動物を用いる応用実験は成果を得るまでに時間がかかることが大きな原因であろう。（短期的に成果が得られる研究に集中しがちである。）
韓国	基礎研究	△	→	欧米から帰国した研究者も少なくないが、研究拠点としての支援が弱く、第 2 世代の育成やオリジナルな成果には至っていない。
	応用研究・開発	△	→	ベンチャー企業によるニッチな製品もみられ、米国企業による M&A で国際的に市販化された事例もみられるものの、全体として見劣りする。

（註 1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註 2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註 3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）参考・引用文献

- 1) Liu T, Yan QL, Feng L, Ma XC, Tian XG, Yu ZL, Ning J, Huo XK, Sun CP, Wang C, Cui JN. Isolation of γ -Glutamyl-Transferase Rich-Bacteria from Mouse Gut by a Near-Infrared Fluorescent Probe with Large Stokes Shift. Anal Chem. 2018 Aug 1. doi: 10.1021/acs.analchem.8b02118.
- 2) Wu B, Lin Y, Li B, Zhan C, Zeng F, Wu S. Oligo (ethylene glycol)-Functionalized Squaraine Fluorophore as a Near-Infrared-Fluorescent Probe for the In Vivo Detection of Diagnostic Enzymes. Anal Chem. 2018 Aug 7;90 (15) :9359-9365. doi: 10.1021/acs.analchem.8b01968.
- 3) Zhou K, Li Y, Peng Y, Cui X, Dai J, Cui M. Structure-Property Relationships of Polyethylene Glycol Modified Fluorophore as Near-Infrared A β Imaging Probes. Anal Chem. 2018 Jul 17;90 (14) :8576-8582. doi: 10.1021/acs.analchem.8b01712.
- 4) Gu B, Zhang Q. Recent Advances on Functionalized Upconversion Nanoparticles for Detection of Small Molecules and Ions in Biosystems. Adv Sci (Weinh) . 2018 9;5 (3) :1700609. doi: 10.1002/advs.201700609.
- 5) Ozawa T, Yoshimura H, Kim SB. Advances in fluorescence and bioluminescence imaging. Anal Chem. 2013 Jan 15;85 (2) :590-609. doi: 10.1021/ac3031724.
- 6) Umezawa K, Yoshida M, Kamiya M, Yamasoba T, Urano Y. Rational design of reversible fluorescent probes for live-cell imaging and quantification of fast glutathione dynamics. Nat Chem. 2017 Mar;9 (3) :279-286. doi: 10.1038/nchem.2648.
- 7) Hirayama S, Hori Y, Benedek Z, Suzuki T, Kikuchi K. Fluorogenic probes reveal a role of GLUT4

- N-glycosylation in intracellular trafficking. *Nat Chem Biol.* 2016 ;12 (10) :853-9. doi: 10.1038/nchembio.2156.
- 8) Hu F, Xu S, Liu B. Photosensitizers with Aggregation-Induced Emission: Materials and Biomedical Applications. *Adv Mater.* 2018 31:e1801350. doi: 10.1002/adma.201801350.
- 9) Wang YF, Zhang T, Liang XJ. Aggregation-Induced Emission: Lighting up Cells, Revealing Life! *Small.* 2016 ;12 (47) :6451-6477. doi: 10.1002/sml.201601468.
- 10) Grzybowski M, Taki M, Senda K, Sato Y, Ariyoshi T, Okada Y, Kawakami R, Imamura T, Yamaguchi S. A Highly Photostable Near-Infrared Labeling Agent Based on a Phospha-rhodamine for Long-Term and Deep Imaging. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018. doi: 10.1002/anie.201804731.
- 11) Amaike K, Tamura T, Hamachi I. Recognition-driven chemical labeling of endogenous proteins in multi-molecular crowding in live cells. *Chem Commun (Camb)* . 2017 14;53 (88) :11972-11983. doi: 10.1039/c7cc07177a.
- 12) Okabe K, Inada N, Gota C, Harada Y, Funatsu T, Uchiyama S. Intracellular temperature mapping with a fluorescent polymeric thermometer and fluorescence lifetime imaging microscopy. *Nat Commun.* 2012 28;3:705. doi: 10.1038/ncomms1714.
- 13) Tsutsui H, Jinno Y, Tomita A, Niino Y, Yamada Y, Mikoshiba K, Miyawaki A, Okamura Y. Improved detection of electrical activity with a voltage probe based on a voltage-sensing phosphatase. *J Physiol.* 2013 15;591 (18) :4427-37. doi: 10.1113/jphysiol.2013.257048.
- 14) Shcherbakova DM, Stepanenko OV, Turoverov KK, Verkhusha VV. Near-Infrared Fluorescent Proteins: Multiplexing and Optogenetics across Scales. *Trends Biotechnol.* 2018 21. pii: S0167-7799 (18) 30187-2. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.06.011.
- 15) Patriarchi T, Cho JR, Merten K, Howe MW, Marley A, Xiong WH, Folk RW, Broussard GJ, Liang R, Jang MJ, Zhong H, Dombeck D, von Zastrow M, Nimmerjahn A, Gradinaru V, Williams JT, Tian L. Ultrafast neuronal imaging of dopamine dynamics with designed genetically encoded sensors. *Science.* 2018 29;360 (6396) . pii: eaat4422. doi: 10.1126/science.aat4422.
- 16) Fosque BF, Sun Y, Dana H, Yang CT, Ohya T, Tadross MR, Patel R, Zlatić M, Kim DS, Ahrens MB, Jayaraman V, Looger LL, Schreier ER. Neural circuits. Labeling of active neural circuits in vivo with designed calcium integrators. *Science.* 2015 13;347 (6223) :755-60. doi: 10.1126/science.1260922.
- 17) Onoshima D, Yukawa H, Baba Y. Multifunctional quantum dots-based cancer diagnostics and stem cell therapeutics for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015 1;95:2-14. doi: 10.1016/j.addr.2015.08.004.
- 18) Liu,T.-L., Upadhyayula,S., Milkie,D.E., Singh,V., et al. (2018) Observing the cell in its native state: Imaging subcellular dynamics in multicellular organisms. *Science*, 360, eaaq1392. doi.org/10.1126/science.aaq1392.
- 19) Skocek,O., Nöbauer,T., Weilguny,L., Martínez Traub,F., et al. (2018) High-speed volumetric imaging of neuronal activity in freely moving rodents. *Nat. Methods*, 15, 429–432. doi.org/10.1038/s41592-018-0008-0.
- 20) Prevedel,R., Yoon,Y.-G., Hoffmann,M., Pak,N., et al. (2014) Simultaneous whole-animal 3D imaging of neuronal activity using light-field microscopy. *Nat. Methods*, 11, 727–730. doi.org/10.1038/nmeth.2964.
- 21) Sofroniew,N.J., Flickinger,D., King,J. and Svoboda,K. (2016) A large field of view two-photon mesoscope with subcellular resolution for in vivo imaging. *Elife*, 5. doi.org/10.7554/eLife.14472.

- 22) Choi,C., Song,K.-D., Kang,S., Park,J.-S., et al. (2018) Optical imaging featuring both long working distance and high spatial resolution by correcting the aberration of a large aperture lens. *Sci. Rep.*, 8, 9165. doi.org/10.1038/s41598-018-27289-1.
- 23) A. F Palonpon, J. Ando, H. Yamakoshi, K. Dodo, M. Sodeoka, S. Kawata and K. Fujita, "Raman and SERS microscopy for molecular imaging of live cells," *Nat. Protocol.* 8, 677 (2013) .
- 24) J. -X. Cheng and X. S. Xie, "Vibrational spectroscopic imaging of living systems: An emerging platform for biology and medicine," *Science* 350, aaa8870 (2015) .
- 25) Y. Ozeki, T. Asai, J. Shou, and H. Yoshimi, "Multicolor stimulated Raman scattering microscopy with fast wavelength-tunable Yb fiber laser," *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* 25, 7100211 (2018) .
- 26) T. Ichimura, L.-d. Chiu, K. Fujita, H. Machiyama, S. Kawata, T. M. Watanabe, and H. Fujita, "Visualizing the appearance and disappearance of the attractor of differentiation using Raman spectral imaging," *Sci. Rep.* 5, 11358 (2015) .
- 27) Germond,A., Ichimura,T., Horinouchi,T., Fujita,H., et al. (2018) Raman spectral signature reflects transcriptomic features of antibiotic resistance in *Escherichia coli*. *Commun. Biol.*, 1, 85. doi.org/10.1038/s42003-018-0093-8.
- 28) Ota,S., Horisaki,R., Kawamura,Y., Ugawa,M., et al. (2018) Ghost cytometry. *Science*, 360, 1246–1251. doi.org/10.1126/science.aan0096.
- 29) Nitta,N., Sugimura,T., Isozaki,A., Mikami,H., et al. (2018) Intelligent Image-Activated Cell Sorting. *Cell*, 175, 1–11. doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.028.
- 30) Moffitt,J.R., Hao,J., Wang,G., Chen,K.H., et al. (2016) High-throughput single-cell gene-expression profiling with multiplexed error-robust fluorescence in situ hybridization. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 113, 11046–11051. doi.org/10.1073/pnas.1612826113.
- 31) Tiwari,D.K., Arai,Y., Yamanaka,M., Matsuda,T., et al. (2015) A fast- and positively photoswitchable fluorescent protein for ultralow-laser-power RESOLFT nanoscopy. *Nat. Methods*, 12, 515–518. doi.org/10.1038/nmeth.3362.
- 32) Zhang,X., Zhang,M., Li,D., He,W., et al. (2016) Highly photostable, reversibly photoswitchable fluorescent protein with high contrast ratio for live-cell superresolution microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 113, 10364–9. doi.org/10.1073/pnas.1611038113.
- 33) Grzybowski,M., Taki,M., Senda,K., Sato,Y., et al. (2018) A Highly Photostable Near-Infrared Labeling Agent Based on a Phospho-rhodamine for Long-Term and Deep Imaging. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 57, 10137–10141. doi.org/10.1002/anie.201804731.
- 34) Lukinavičius,G., Umezawa,K., Olivier,N., Honigsmann,A., et al. (2013) A near-infrared fluorophore for live-cell super-resolution microscopy of cellular proteins. *Nat. Chem.*, 5, 132–139. doi.org/10.1038/nchem.1546.
- 35) Uno,S.-N., Kamiya,M., Yoshihara,T., Sugawara,K., et al. (2014) A spontaneously blinking fluorophore based on intramolecular spirocyclization for live-cell super-resolution imaging. *Nat. Chem.*, 6. doi.org/10.1038/nchem.2002.
- 36) Yamaguchi S, Matsushita T, Izuta S, Katada S, Ura M, Ikeda T, Hayashi G, Suzuki Y, Kobayashi K, Tokunaga K, Ozeki Y, Okamoto A. Chemically-activatable alkyne-tagged probe for imaging microdomains in lipid bilayer membranes. *Sci Rep.* 2017 ;7:41007. doi: 10.1038/srep41007.
- 37) J. Li and J. -X. Cheng, "Direct visualization of de novo lipogenesis in single living cells," *Sci. Rep.* 4, 6807 (2014) .

- 38) Suzuki K, Kimura T, Shinoda H, Bai G, Daniels MJ, Arai Y, Nakano M, Nagai T. Five colour variants of bright luminescent protein for real-time multicolour bioimaging. *Nat Commun*. 2016 Dec 14;7:13718. doi: 10.1038/ncomms13718.
- 39) Nishihara R, Hoshino E, Kakudate Y, Kishigami S, Iwasawa N, Sasaki SI, Nakajima T, Sato M, Nishiyama S, Citterio D, Suzuki K, Kim SB. Azide- and Dye-Conjugated Coelenterazine Analogues for a Multiplex Molecular Imaging Platform. *Bioconjug Chem*. 2018 ;29 (6) :1922-1931. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00188.
- 40) Zeng L, Ma G, Lin J, Huang P. Photoacoustic Probes for Molecular Detection: Recent Advances and Perspectives. *Small*. 2018 :e1800782. doi: 10.1002/sml.201800782.
- 41) Jin D, Xi P, Wang B, Zhang L, Enderlein J, van Oijen AM. Nanoparticles for super-resolution microscopy and single-molecule tracking. *Nat Methods*. 2018 ;15 (6) :415-423. doi: 10.1038/s41592-018-0012-4.
- 42) Nam SH, Bae YM, Park YI, Kim JH, Kim HM, Choi JS, Lee KT, Hyeon T, Suh YD. Long-term real-time tracking of lanthanide ion doped upconverting nanoparticles in living cells. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2011 27;50 (27) :6093-7. doi: 10.1002/anie.201007979.
- 43) Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, Huang AJY, Hashimoto-dani Y, Kano M, Iwasaki H, Parajuli LK, Okabe S, Teh DBL, All AH, Tsutsui-Kimura I, Tanaka KF, Liu X, McHugh TJ. Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. *Science*. 2018 9;359 (6376) :679-684. doi: 10.1126/science.aag1144.
- 44) Montalti M, Cantelli A, Battistelli G. Nanodiamonds and silicon quantum dots: ultrastable and biocompatible luminescent nanoprobes for long-term bioimaging. *Chem Soc Rev*. 2015 21;44(14):4853-921. doi: 10.1039/c4cs00486h.
- 45) Chen G, Zhang Y, Li C, Huang D, Wang Q, Wang Q. Recent Advances in Tracking the Transplanted Stem Cells Using Near-Infrared Fluorescent Nanoprobes: Turning from the First to the Second Near-Infrared Window. *Adv Healthc Mater*. 2018 :e1800497. doi: 10.1002/adhm.201800497.
- 46) Iwano S, Sugiyama M, Hama H, Watakabe A, Hasegawa N, Kuchimaru T, Tanaka KZ, Takahashi M, Ishida Y, Hata J, Shimozono S, Namiki K, Fukano T, Kiyama M, Okano H, Kizaka-Kondoh S, McHugh TJ, Yamamori T, Hioki H, Maki S, Miyawaki A. Single-cell bioluminescence imaging of deep tissue in freely moving animals. *Science*. 2018 ;359 (6378) :935-939. doi: 10.1126/science.aag1067.
- 47) Zhao J, Chen J, Ma S, Liu Q, Huang L, Chen X, Lou K, Wang W. Recent developments in multimodality fluorescence imaging probes. *Acta Pharm Sin B*. 2018 ;8 (3) :320-338. doi: 10.1016/j.apsb.2018.03.010
- 48) Hu F, Zeng C, Long R, Miao Y, Wei L, Xu Q, Min W. Supermultiplexed optical imaging and barcoding with engineered polynes. *Nat Methods*. 2018 Mar;15 (3) :194-200. doi: 10.1038/nmeth.4578.
- 49) Drees C, Raj AN, Kurre R, Busch KB, Haase M, Piehler J. Engineered Upconversion Nanoparticles for Resolving Protein Interactions inside Living Cells. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016 12;55 (38) :11668-72. doi: 10.1002/anie.201603028.

2.3.3 生体イメージング (MRI、PET/SPECT、NMR)

(1) 研究開発領域の定義

ヒトを含む生体の構造や生命機能・病態に関わる事象を生きたまま非侵襲的に可視化する技術の確立を目的とした研究開発領域。臨床画像診断や創薬を含む広範囲のライフサイエンス研究・医療で利用される。ここでは、非密封放射性同位元素で標識した薬剤をイメージングする PET/SPECT (positron emission tomography/ Single photon emission computed tomography) 核磁気共鳴法を用いた生体イメージングである MRI (Magnetic Resonance Imaging)、核磁気共鳴により物質の分子構造や生理的環境下の詳細な立体構造と様々な時間領域のダイナミクスの解析技術である NMR (Nuclear Magnetic Resonance) を扱う。

(2) キーワード

陽電子放出断層撮影 (PET)、単一光子放射断層撮影 (SPECT)) 核医学、画像診断、分子イメージング、セラノスティクス、薬物動態、個別化医療、磁気共鳴画像法 (MRI)、脳機能 MRI (fMRI)、マルチコントラスト・定量 MRI、超高磁場 MRI、超電導磁石、センサー造影剤、生体高分子、立体構造、ダイナミクス、分子クラウディング環境、NMR (in-cell NMR)、

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

PET/SPECT および MRI がもたらす学術的および社会的アウトカムは極めて広く、生体を対象とした生物医学全般に寄与している。基礎研究では特に神経機能回路の分析を始めとする神経科学、腫瘍内の不均一性ならびに代謝異常を解析する腫瘍学、循環器や移植再生医学における定量評価手法、創薬における前臨床試験の迅速化、特に脳神経関連医薬の創出に寄与している。医療では精密医療を実現する診断法 (各種脳神経疾患・精神神経疾患・がん・心血管疾患・肝臓や生殖器などの大半の臓器の疾患、代謝異常) や治療法の高精度化に寄与し、特に精神神経疾患や認知症の早期客観的診断の実現が期待される。

また NMR による生体高分子の立体構造や、制御因子との相互作用部位および生物活性中心のダイナミクスは、様々な疾病メカニズムの合理的な理解や、立体構造を基にした創薬 (SBDD、Structure Based Drug Design) に対して大きな波及的効果を与える技術である。

[研究開発の動向]

【PET/SPECT】

PET/SPECT は、生体イメージングを目的に放射線にかかわる非常に多岐にわたる学問分野の技術 (放射線検出のための材料工学や電子工学、検出信号を画像データに変換する数学的なプロセッシング、核物理学に基づく放射性核種生産、分子プローブ合成のための放射化学など) が関連した技術である。医学・薬学・生物学において臨床・研究面での実用が進められ、それが要素技術の高度化を促し、また新たな応用の可能性が生み出される循環にある。

核医学イメージングは、1950 年前後のシンチレーションカメラの開発に始まり、これを回転させたり、リング状に配置したりすることで断層画像を得る X 線 CT の画像再構成アルゴリズム (filtered back projection) ができた。それを応用し、まず、1 リング機器ではあったが、

1960年代後半にPETが開発された。PETの商業機開発に続き、SPECTも1980年頃には商品化された。SPECTはPETに比べて感度が低い、比較的長い物理学的半減期の核種を使用するため放射性薬剤の開発・供給がしやすいこと、サイクロトロンを使わずジェネレータから得られる ^{99m}Tc が普及したことなどから、1990年前後以降、骨・心筋・脳血流シンチグラフィなど、臨床における画像診断ツールとしての確固たる地位を築いた。ただ、使用される単光子放出核種が ^{99m}Tc 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{201}Tl などに制限されるため、1990年代後半以降の分子イメージングの潮流のもと、現在の核医学イメージング研究・開発ではPETが優位になっている。

PETでは、ポジトロン放出核種の崩壊により生じた陽電子が、通常の陰電子と引きつけ合って衝突しその消滅エネルギーから発せられる約180度反対方向に一对の光子（ガンマ線）を6 nsecという非常に短い時間のタイムウインドウで同時計数し、何百万本にもなる同時計数線の画像再構成（三次元等高線）を行う。画像再構成にかかるデータプロセッシング技術の速度向上などにより装置としては実用レベルに達した。黎明期のPETプローブ開発では、 ^{18}F 標識したグルコースの誘導体（fluorodeoxyglucose、FDG）が生み出され、医療用小型サイクロトロンの開発と相まって、1990年代後半には、がんの核医学診断などで重要な位置を占めるようになった。このFDGの集積はエネルギー代謝活性を反映すると考えられることから、“機能”のイメージングということが強く意識されるようになり、糖・アミノ酸・核酸誘導体など代謝イメージング用PETプローブの開発が精力的に行われるようになった。さらに、PETは生体分子や医薬品の多くに含まれる炭素やフッ素の同位体 ^{11}C や ^{18}F を標識に利用できることが大きな特長であるが、放射化学・標識化学の発展により、自在な標識化合物の合成が可能になってきている。ゲノム解読やバイオテクノロジーの発展などに伴い、ライフサイエンス研究を分子レベルで進めようという気運の高まりと相まって、PETは2000年頃以降生体分子イメージング研究の中心的技術として使用されており、がん・認知症・精神疾患・感染症などが現在の重点対象である。それぞれの疾患の基礎研究の成果をもとに、生体機能や病態のイメージングバイオマーカーとなる非常に多彩なPETプローブの実証研究が国内外で進んでいる。研究成果の社会実装に向けては、創薬と同様に、人的・物的資源の持続的な注入が必要であり、世界的にプローブの開発・標準化に関する様々な国家規模のプロジェクトが推進されている。

また、PETは超高感度であるため、分子数としてごく微量のプローブ投与（マイクロドーズ）で、その体内分布を時空間分解能よく画像化できる。この特長から、欧米を中心に、創薬の早期に、フェーズゼロ試験としてPETを活用した新規医薬品候補化合物の動態評価が行われるようになっている。レギュラトリーサイエンスの考えのもと、日米欧を中心に議論がなされ、各国でマイクロドーズ臨床試験などの実施に関する規制が整備された。

【MRI】

MRI（磁気共鳴画像法）は医療用のMRIと、生物医学の基礎から応用研究に用いられる前臨床MRIの2種類がある。

医療においては、高い空間分解能とコントラスト、広い普及性を持ち国内6000台前後が稼動し、断層画像検査が必要となる場合は、CTに次いで利用頻度の高い基本的な検査法として定着し、年間1000万件を超える臨床検査が実施されている。CTでの医療被ばくの懸念が高まる中、「疑似CT法」の開発もあり、その存在意義が増している。MRIの特徴として、新しいプログラム（パルスシーケンス）や造影剤を開発することで、多様な用途、例えば、温度計

や流速計、pH 計測など、あたかも PC がアプリケーション・ソフトを変更するように、多様な「道具」に変貌し活用される拡張性・将来性を持っている点があげられる。

●臨床用 MRI 装置・システム技術開発の動向

- ・ マグネット・装置開発： 超電導磁石の材質は従来型・低価格のニオブチタンが中心であり、国内企業としては三菱電機が高水準な製品を供給している。最近の動向としては、3T 以下のマグネット開発は世界的にも一定の水準に達し横並びとなりつつある。日立製作所が独自性と一定のシェアを持つ「オープン型 MRI」は安定した状態にある。海外の動向として、GE 社が頭部専用の小型超電導磁石を市場に投入、今後、低コストや省スペースなどで有用性を発揮する可能性がある。7T 高磁場マグネットに関しては、2017 年ドイツ・シーメンス社が頭部専用装置を米国 FDA が承認し、臨床応用の道が開かれた。
- ・ 実験的な高磁場装置： ヒト頭部用 10.5 T が米国ミネソタ大で稼動、11.7 T が米国 NIH（シーメンス社）で開発中、全身用が仏・NeuroSpin 研究所（核融合技術を転用した独自仕様）で間もなく稼動予定である。7T 以上の高磁場 MRI 装置の実用化には小型化が必須であり、高温超電導技術の必要性が増すが、医療が求める磁場品質とコストを達成する開発は極めて困難で、世界的に持続的な取り組みが行われている。磁石以外にも傾斜磁場・高周波送受信技術では、並列多チャンネル送受信など多くの取り組みが見られるが割愛する。
- ・ ソフトウェア・計測・解析法開発： MRI はパルスシーケンスと呼ばれる高周波と傾斜磁場の制御プログラムによって、全く異なる情報を生体から引き出すことが出来、計測法の多様性を生み出す原動力である。最近の取り組みとしては、検査時間を現在の半分以下に短縮し得る高速化・並列化に関する研究開発が進められている。計測データを間引きすることで高速化する圧縮センシング、定量値計測を元に複数の画像コントラストを事後的に再合成できるシンセティック MRI、そして DB 参照によるフィンガープリンティング法³²⁾等は劇的な高速化に寄与し、診断精度への影響を考慮しながら開発が進められている。高速化に加え、最近では、CT とほぼ同じコントラストを取得する「疑似 CT 画像」が開発され、被ばくゼロでの計測や PET/MRI での補正に使用されている。

●ヒトを対象とした MRI 生物医学研究の動向

MRI を用いた生物医学研究は非常に多岐に渡り、本稿では全てを網羅できないため、近年、特に注目される内容に限定して言及する。

- ・ 脳の分子輸送イメージング： 脳にはリンパ管が存在しないため、神経老廃物の排出機構は長い間不明であったが 2012 年頃より血管周囲腔に血流と逆行性の CSF 流が細胞外液との交通が発見され、アルツハイマー性認知症に関与する β アミロイドを含む老廃物排出への関与が示唆された（Glymphatic system 仮説）。この動態を MRI で観測する研究が進められ、Gd 造影剤の透過性や代謝物の蓄積、流れや拡散などの計測から分子輸送の解析が活発に進む。形態情報（ボリュームメトリー）と併せてアルツハイマー性認知症等の早期バイオマーカーになることが期待されている。
- ・ 拡散 MRI と拡散テンソル： MRI では水分子の拡散状態を画像化できる「拡散 MRI」は急性期脳梗塞で生じる脳浮腫を検出する唯一の診断法として定着し、さらに腫瘍の検出においても有用性が示唆される。また、水分子拡散の方向性（異方性）を検出する撮像法の開発により、神経軸索の構造的連携や白質病変の検出に活用され、例えば認知症に伴う線維連絡の減少を非侵襲的に検出できる手法として報告がある。新たなシーケンス開発が報

告され、より精度を高め、初期の神経疾患で生じる細胞レベルに近い変性（軸索径）や軸索内での微細な線維走行の推定、あるいは、がん細胞の直径分布の推定や細胞内器官を含むミクロンレベルでの水分子拡散の解析など研究がすすめられている。

- ・ マルチコントラスト MRI（多変数 MRI）、定量的 MRI と標準化： 多数の形態・機能・代謝を取得可能な MRI の特徴を生かし、高速撮像法を利用して同時期に取得し、多変数の解析から疾患の特徴を見だし診断精度を上げようとする試みが進められ、がん診断を中心に特定疾患の診断精度の向上を目指している。また、ビッグデータ解析や疾患自動判別に関する開発が進む中で、データに定量性を持たせ、その精度を高める試みの重要性が増している。MRI で計測あるいは推定可能な定量値は、 $T1 \cdot T2 \cdot T2^*$ などの組織の緩和時間（時定数）、体積や長さ、血管内流速、循環量（還流量）、拡散係数、磁化率など数多い。近年の高速撮像技術により短時間で複数の定量画像取得が可能となり、多変数解析から疾患特異的バイオマーカーの探索が可能になりつつある。また、各定量精度は条件や装置メーカー等によってバラツキが生じるため、今後、標準化や定量精度の品質確保が求められる。
- ・ 安静時機能的 MRI（functional MRI：fMRI）： fMRI は日本人研究者・小川誠二の世界的な発見から始まり¹⁾、当初は脳機能に関する基礎研究での利用に留まっていたが、安静時での fMRI 解析²⁾ は、脳領域間に認められる同調性パターン（コネクティビティ）の解析や、機械学習（人工知能）技術の援用により、精神神経疾患や認知症の自動判別を目指す技術へと急速に進展した。医療での本格的利用が目前であり、予測的・先制医療への応用が本格化する直前の段階にある。
- ・ 治療との融合（セラノスティクス、インターベンショナル MRI）： MRI ガイド下で腫瘍に集束超音波を照射する治療は、治療・モニタ技術の最も有効な組み合わせで、日本では子宮筋腫が対象疾患として薬機法承認されている。今後、正確な照射領域の制御、温度モニタ精度向上、高速かつ高解像 MRI 計測などの技術開発に伴って、パーキンソン病、癲癇、骨転移、乳がんなど多くの疾患に対する応用が期待される。

●前臨床 MRI 装置・システム技術開発の動向

前臨床 MRI とは、マウス、ラット等のげっ歯類、マーモセットやマカクサル等の小型～中型の霊長類等の実験動物における基礎生物医学研究、医療や創薬の前臨床研究開発を目的とした装置で、臨床用 MRI 装置と同じ原理で動作し、核磁気共鳴装置（NMR）にも近い装置群から構成される。

- ・ マグネット技術： 信号対雑音比は磁場強度とほぼ比例するため、より高磁場の MRI 開発が進展し、最近では 11.7T 装置が市販され、16.4T 装置も数カ所で運用（Minnesota, NeuroSpin, Tübingen）、試験的には 20T の開発報告もある（MagLab）。16.4T 装置を用いて生きたマウスで 20 μ m 以下の平面内空間分解能を達成するなど、徐々に光学顕微鏡の解像度に近付きつつある。超高磁場マグネットの製造技術は国内の神戸製鋼/JASTEC 社を含めた世界でも数社が保有しているが、それに対応した MRI システムで完成度の高いものは独・Bruker Biospin 社が独占的な影響力を持ち、次いで英・MR ソリューションズ社が追っている。我が国には筑波大学と九州大学からのスピニアウト・ベンチャーが 2 社存在し、独自の製品を開発している。
- ・ マルチモーダル対応 MRI： より簡便に利用でき、また導入と維持コストを抑えた新しい前臨床 MRI 装置が登場し、永久磁石を利用した卓上サイズの MRI（0.5T～2T）、あ

るいは液体ヘリウムを使用せず、電導冷却による軽量 MRI が開発され (1.5T ~ 7T)、普及が始まっている。これらの小型装置には、PET や SPECT などの核医学や CT 等と同時に計測あるいは同じベッド上でマルチモーダル計測が可能な装置が複数提案されている。

●動物を対象とした MRI 医学研究の動向

前臨床 MRI を用いた基礎～応用研究は、①特定の学術領域における問題を解決するために MRI を活用する、②新たな技術開発の結果が学術的な発展を促す、という 2 つの方向性が、相互に牽引しながら発展している。

- ・ 脳研究： fMRI または安静時 fMRI による脳機能研究が盛んで、げっ歯類や霊長類（マカサルやマーモセット）を中心に、遺伝子改変モデルを含む各種疾患モデル動物での研究、ヒトでは実施出来ない投薬後の脳機能や代謝評価、電気生理や光遺伝学による疾患モデルとの併用など、基礎研究から創薬における薬効評価までの広い分野での応用が行われている。米国との違いとして、我が国の神経科学プロジェクトでは挑戦的な工学的開発が伴っていないことが多く、結果として、既存の計測手法で得られることしか扱えず、成果が生物領域に限定的となる傾向がある。また、MRI で得られた信号や定量値は直接生物学的な変性を示していないため、誤った議論や解釈が生じる危険性があり、物理工学と生物系が密な議論を実施する必要性がある。
- ・ がん研究： 腫瘍に対する研究開発としては、伝統的に実施されている MRS による代謝研究に加えて、後述の新規造影剤開発、あるいは治療との融合研究が最近目立っている。特に、マイクロイメージングによる腫瘍内不均一性の解析、炎症評価や免疫細胞の追跡、多変量 MRI などによる疾患特異的バイオマーカー検出の研究が実施されている。また、蛍光・発光イメージングとの重ね合わせによる腫瘍への多角的評価の研究が盛んとなりつつある。

●MRI 造影剤の研究開発の動向

臨床用 MRI 造影剤は、Gd-DTPA 製剤が 1988 年に承認されて以来、イオン化リスクの少ないマクロ環型錯体 (DOTA など) に改良され、現在の主流となっているが、最近、これらの造影剤の特許切れが相次ぎ変革期を迎えている。副作用に関しては、かつては一部の腎障害患者に対し Gd 錯体造影剤を投与すると排出が遅れ、死亡を含む深刻な病状 (nephrogenic systemic fibrosis: 腎性全身性線維症) を引き起こす問題が生じたが、禁忌情報を徹底することで事実上落ち着きを見ている。また、Gd 造影剤が、頻回の投与によって脳の一部に長期間蓄積しているとの知見が報告され、世界的に検討が進み 2017 年に FDA から直鎖型錯体を持つ Gd 造影剤の使用を中止する勧告が出された。また、患者に投与した Gd 錯体造影剤が下水に流入することで、都市部の沿岸部の環境汚染を引き起こしているとの報告があり、生物濃縮を含めた将来的な懸念が示されている。こうした Gd そのものに対する懸念から、今後は代替造影剤を含めたより安全性や環境への影響が少ない造影剤の研究開発が盛んになると考えられる。

- ・ ナノ粒子造影剤： 高分子やナノ粒子を用いた造影剤開発が盛んになっており、そのメリットとして、①造影剤を粒子上に多数配置することによる感度上昇 (解像度上昇)、②薬剤送達による標的性の付与と局所集積、③体内動態を維持したまま多機能化 (反応性・治療効果付与・マルチモダリティ対応) が可能、④ナノ粒子を用いた治療薬 (ナノ薬剤) に対するコンパニオン診断が可能、などがある。抗がん剤を搭載した高分子ポリマーから構成されるナノミセルは、現在、数種類が臨床試験中であり、ナノ薬剤と似た構造の MRI 造

造影剤によって、その送達性や副作用（病巣以外の集積）を事前にチェックしてから治療を開始する事が可能である。そういった「コンパニオン診断造影剤」とも言うべき新しいカテゴリーの造影剤が、ナノ薬剤の登場に伴って注目されている。その他、Gd 代替となるナノ造影剤、センサーのように信号を変える反応性 MRI 造影剤、治療薬の搭載や光・超音波等に応答して治療効果を発揮するセラノスティクス（診断治療融合）型造影剤など、論文数が増加している。

- ・ マルチ分子イメージングと CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) : MRI では観測周波数を変えることで、 ^1H だけでなく、 ^{13}C 、 ^{31}P など他の核種の分布や代謝物を観測することが可能で、分子特異的なマッピングを実施する方法は各種存在したが低感度や長い計測時間のため臨床で広く普及するに至らなかった。しかし、超偏極技術に加えて、既存装置のみで実施できる化学交換飽和移動法 (CEST) が注目され、脳腫瘍の細胞密度や pH 評価、パーキンソン病の診断など臨床での研究が国内外で始まっている。また、特定分子を同時に複数マッピングできる CEST 造影剤は、今後、幾つかの課題（励起の空間的不均一性と温度上昇、信号強度の上昇など）を解決することで、臨床診断での「マルチ分子イメージング」として期待される。

【NMR】

●希薄溶液中の生体高分子の NMR 解析

希薄溶液中の生体高分子の NMR 解析については、既に手法的には成熟してきていると考えられる。現在は、生物学的に興味深い試料についていわゆる構造生物学的な研究が鋭意行われている段階にある。溶液 NMR 手法に期待される情報としては、立体構造情報もさることながら、他の手法では得にくいダイナミクスの解析が注目されてきている。

解析対象として国内外の動向を俯瞰すると、膜蛋白質（特に GPCR）、マルチドメイン蛋白質、天然変性蛋白質 (intrinsically disordered proteins、IDPs) への適用が特に注目されている。膜タンパク質は言うまでもなく創薬のターゲットとして重要であり、分子認識に関わる動的な性質について興味深い知見が得られている。マルチドメインタンパク質は高等真核生物特有の複雑な活性制御を担っていると考えられ、かつドメイン間の柔らかく一時的な相互作用が活性発現に重要と考えられている。IDPs は、アルツハイマーなど蛋白質のフォールディング異常に起因すると考えられる疾病の原因とされている。マルチドメインタンパク質や IDPs の構造情報は、静的な構造解析手法である X 線結晶解析やクライオ電子顕微鏡では得にくいいため、溶液 NMR の寄与が大きく期待されている。

●生細胞中の NMR 解析

In-cell NMR は 2001 年に大腸菌を用いて初めて提案された手法³⁾である。その後、ホストとなる細胞は、アフリカツメガエル卵母細胞、酵母、昆虫培養細胞、ヒト培養細胞へと拡大し、標的生体高分子（特にタンパク質）の細胞内での構造変化、翻訳後修飾、相互作用の解析が可能な手法へと発展した。特筆すべきことは、in-cell NMR 研究に対する日本の研究者の寄与が大きいことである。いずれも世界初となる、ヒト培養細胞内での in-cell NMR 観測³⁾、生細胞中のタンパク質の立体構造決定^{4) 5)}、ヒト培養細胞の生理的な測定条件維持のためのバイオリアクターの開発^{6) 7)}等が日本から発信されている。

In-cell NMR 研究は、要素技術の開発と応用の両面で研究が進んでいる状況にある。世界的

に見て、in-cell NMR 研究の対象としては、(1) 細胞内の分子クラウディング環境下での分子の動態(排除体積効果や非特異的相互作用がコンフォメーションやフォールディング安定性や、動的平衡に及ぼす影響など)の解析を目指した物理化学的な興味に基づくものと、(2) 個別の生命現象を細胞内環境のコンテキストで理解しようとするものに大別されるであろう。いずれのアプローチについてもいくつかの興味深い結果が日本のグループから報告されている、

In-cell NMR の創薬研究への展開は、この手法の草創期から議論されてきた^{8),9)}が、要素技術が成熟してきた現在、より具体的な計画が議論されるようになってきている。

NMR シグナルの感度は磁場強度の 3/2 乗に比例するため、溶解度や安定性の問題から解析が困難な試料の測定には、より高磁場の NMR 装置とそれを効率よく維持・管理する中核施設が必要となる。日本においては 21 世紀になって大規模な高磁場 NMR 施設が理研と大阪大学蛋白研などで整備されたが、その後は設備整備が停滞しており、継続して整備を進めている欧州や、最近急速に整備が進んでいる中国に水をあけられつつある。最近になって韓国が 2019 年に導入が開始される予定の最高磁場の装置 (1.2GHz) の導入を決定したことが伝えられた。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

【PET/SPECT】

●コンパニオン診断としての核医学、ラジオセラノスティクス

分子標的医薬やバイオ医薬が主流となる中、個別化医療・医療経済の観点から、薬効の最大化・副作用の低減・無駄な投薬の抑制のための患者の適切な選別が求められている。こうしたコンパニオン診断は、医薬品有効性評価のための臨床試験において患者集団を適切に設定する際にも有効であることから、欧米の製薬会社を中心に、創薬プロセスの中でコンパニオン診断薬開発にかなり重きが置かれるようになってきている。体外診断の感度の向上により、血液バイオマーカーの開発も期待されているが、あくまでスクリーニング検査向きであり、直接体内の標的分子の定量・分布評価が可能な PET/SPECT 用分子プローブ開発に軸が置かれている。

また、患者個人の病態を正確に把握し、適切な治療を選択することを一連の医療行為としてとらえる考え方が個別化医療の潮流の中で強調され、セラノスティクスとして提唱されている。特に、RI 内用療法と核医学診断である PET/SPECT を併せた医療はラジオセラノスティクスと呼ばれている。近年、特にがん領域で、アルファ線放出核種を利用した治療法の模索が始まっており、特にその抗体コンジュゲートは、抗体医薬や抗体薬物複合体の技術を応用した、新しいがん治療薬となる可能性が高く、核医学イメージングとの組み合わせは自然な流れである。今後 10 ～ 15 年程度、この分野の研究開発の軸の一つになるものと予想される。その他、診断と治療の融合による革新が様々な角度から模索されており、画像下治療 (Interventional Radiology, IVR) やピンポイント放射線治療などはその例である。

●次世代生体イメージング装置・マルチモーダルイメージング装置の開発

従来の PET/SPECT の検出器はシンチレータと光電子増倍管の組み合わせで構成されてきたが、この光電子増倍管を半導体検出器に置き換えることで、時空間分解能・感度・定量性を向上した装置の開発が進み、GE や Philips などが販売を開始した。さらに、対消滅放射線の飛行時間差 (Time of Flight, TOF) 情報を利用した画質改善技術や、解像度と感度の両立が可能な三次元放射線位置 (depth-of-interaction, DOI) 検出器の PET 実用機への搭載も進ん

でいる。コンプトンカメラを用いた医療用ガンマ線イメージング機器の開発も進んでおり、ガンマ線エネルギーの識別による複数核種の同時イメージングの実証研究も行われている。また、PET/MRI 一体型装置の臨床への導入が進み始めている。PET/CT と比べて造影剤を使わずに軟部組織の位置情報を得られる利点はあるものの、同時データ収集でなければならないアプリケーションはまだ明確に提案されていない。さらに、これまでの PET の体軸視野は 20 cm 程度であり、がん診断などの場合ベッドを少しずつずらしながら全身画像を撮像して来たが、UC Davis のグループは、世界初の Total-body PET scanner を作製、中国メーカーから販売されている^{10),11)}。これは、全身の体内分布の経時変化を得たい創薬における薬物動態評価などで力を発揮するものと考えられる。

機器開発の面では、宇宙観測用に開発されて来たコンプトンカメラを用いた医療用ガンマ線イメージング機器の開発が進んでいる。従来のシンチレーションカメラと異なり、高感度化・小型化が可能であり、理研が開発した GREI (Gamma Ray Emission Imaging)¹²⁾ や Polychrome PET¹³⁾ のように複数分子を同時に追跡する技術が世界的に注目されている。

【MRI】

●反応性造影剤とナノ粒子を利用したセラノスティクス

生体内の環境の変化に応答して信号が変化する「センサー型の反応性造影剤」、あるいは生体内あるいは外部からのトリガーに応答して治療薬を放出するなど治療効果を併せ持つ「セラノスティック造影剤」の報告が相次ぎ、化学・材料学・薬学・医学など異分野の研究者が参入し、世界各国の大学や研究所において研究開発が実施されている。反応性造影剤は、例えば、pH や温度、Ca イオン濃度などに応答して錯体形状を変化させ、造影剤と水との間の交換を変化させる造影剤の開発が報告されている¹⁴⁾。

●超偏極技術と超偏極造影剤

超偏極とは、生体外の装置を使って特定の物質を高度に励起（偏極）して、一時的に検出感を数万～10 万倍に増幅する技術である。核スピンの励起数を最大化する本技術は先端的な量子技術とも言え、この技術が有効に利用されると、PET など放射性物質を投与する核医学的手法に近い感度にまで迫ることが期待される。最近では GE 社が GMP 基準に準拠した臨床用製造装置を開発し、すでに世界各国で数十台が臨床研究に製造された（現時点で、日本はゼロ）。また、ピルビン酸の ^{13}C を超偏極することで、グルコース代謝を指標とするがん診断法として、米国で臨床試験が開始されている。超偏極技術の問題点としては、偏極状態を維持できる時間が短いことであり（数秒～数分の半減期）、最近になって長い緩和時間を持つ化合物が開発されるなど、実用化に向けた取り組みが進んでいる。今後、超偏極技術を活用した化合物が、DDS 技術等を取り込みながら、より偏極時間を延長させることで、放射線被ばくがゼロで、代謝や薬物動態を高感度かつ高解像度に取得できる、未来型の医療の実現に繋がることが期待される。

●人工知能（機械学習・deep learning）の活用

解析技術について、最近、人工知能（AI）を使用した研究開発の報告が世界的に急増している。例えば画像再構成時のノイズ除去についてキャノンメディカル社が独自の国産技術として実用化に向かっており、計測エラーやアーティファクトの補正、装置の性能補完など応用範囲が広い。また、自動診断支援システムは、各国の開発競争が激化しているが、MRI は他の装置よ

りもコントラストが複雑かつ多数の計測法があり AI にとって難問である。AI に正解を与えるためには、多数の正常および患者画像データの集積が必須であるが、我が国は規制の厳しさから米国・EU・中国と比較して集積に遅れを取っている。この点は医療分野では改善する見込みが少ないため、むしろ高精度の少数データでの解析（スモールデータ）の研究開発が有望と考えられる。現在医療で利用される形態情報に加えて、安静状態の機能的 MRI データに人工知能技術を適用することで、精神・神経疾患の自動判別が可能になり¹⁵⁾、認知症など多くの疾患鑑別に利用される可能性が高い。今後はシーケンスなどの計測技術と人工知能を基盤とする解析技術を融合させる事で、高精度自動疾患判別などの「診断ソリューション」の創出が臨床 MRI における研究開発の中核になるものと予想される。

【NMR】

近年のトピックスとしては、GPCR のダイナミクス解析^{16), 17)}、神経細胞に存在しアルツハイマー病にも関連する Tau の研究成果^{28), 29)}、生きた真核細胞内のタンパク質の動態解析などがある。

GPCR については、GPCR は 2 状態の平衡にあり、そのダイナミクスが活性発現に重要であるという重要な知見が得られている。タンパク質の細胞内動態については、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の原因物質と考えられる α -シヌクレインの細胞内動態が初めて明らかにされた他¹⁸⁾、真核細胞中のタンパク質の詳細な立体構造解析などが達成された。これらの解析を可能にする要素技術の開発も進んでおり、特に、NMR シグナルの自動解析や¹⁹⁾ ベイズ推定を用いた立体構造解析^{5), 20)} など、情報科学的手法の適用が急速に進みつつあるほか、バイオリアクターなどの生理的条件での NMR 解析を可能にする手法も確立しつつある。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

【PET/SPECT】

日本では、2003 年から分子イメージング研究検討会が開催され、2005 年から 10 年間、文部科学省の元で、分子イメージング研究プログラム、分子イメージング研究戦略推進プログラムがそれぞれ 5 年間行われた。幅広いライフサイエンス研究開発で PET の利用が増加しており、分子イメージングの概念と PET の使い道に対する理解が定着し、深まってきている。

米国は、NIH に生物医学イメージング分野全般をカバーする研究拠点として National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) を設置しており、グラントの配分も担っている。20 年近く継続的に大型予算を投入しており、2018 年度の予算は \$377.6 million (約 400 億円) である。その内 80% は米国中の大学や病院に研究や教育を目的に配分されている。現在の日本のがんや認知症といった単位（応用・ユーザー単位）ではなく、生物医学イメージングに対して（技術単位）の予算措置である点が特徴であり、各イメージング技術固有の技術的・施設環境的課題に柔軟な予算配分がしやすい体制である。欧州では European Molecular Imaging Laboratories (EMIL) として各国に研究拠点が整備され、教育体制が整えられた後、The European Research Infrastructure for Imaging Technologies in Biological and Biomedical Sciences (Euro-BioImaging, EuBI or EuBI ERIC) を設置し、産業界と協調しながら、グローバルにプロジェクトを推進しようとしている。その他、中国で分子イメージング関連の国家プロジェクト “CHINA National Center for Multimode Trans-

Scale Biomedical Imaging” が 2018 年にスタートし、300 億円の初期設備投資、毎年 30 億円のランニング予算が投入されている²¹⁾。

その他、スウェーデンのカロリンスカ研究所では、研究開発機能に臨床試験機能も併せ持つ医学イメージングセンターが 2017 年に新病院に設置され、これまでの PET センターがネットワーク化されて拡大した。また、欧米を中心に、生物医学イメージングを用いた臨床試験・研究を支援する公的機関のセンターやベンチャー企業が imaging core facilities などとして相次いで設立されている。

【MRI】

●大容量データ・大規模データと人工知能の利用

米国では、MRI を中心とする脳イメージングと遺伝子解析から脳の構造・機能と疾患とを大規模な患者群を対象に、その解析データを共有するという国際枠組 ENIGMA 計画が活発な展開を見せている。2016 年半ばの時点で 35 ヶ国から、総スキャン数としては 53,000 もの脳の解析データを集めている。ENIGMA 計画（ENIGMA）は、2014 年 NIH の「ビッグデータを知識に計画」（Big Data to Knowledge (BD2K) Initiative）（BD2K）からスタートし、BD2K は 2014 ～ 2017 年度の I 期で 210 億円がデータサイエンスとデータ駆動型の研究に投じられ、その成功から 2018 ～ 2021 年度の II 期が開始された。

また、2013 から NIH が開始したブレイン・イニシアティブ（The BRAIN Initiative）は、2014 年に 50 億円、2015 年に 90 億円が脳研究に支出され、中でも「ヒト・コネクトーム（Human Connectome）計画」（Human Connectome Project）では、脳機能 MRI、拡散テンソル、脳の分割化などを高度化し、小動物からヒトまでの脳をミクロからマクロまで異なった尺度で網羅解析しようという計画であり、脳研究と工学的開発をリンクさせ、新開発の手法で新たな脳研究を遂行するという意図が読み取れる。この流れは、我が国におけるマーマセットを対象とした「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（革新脳）」の立案にも大きな影響を与えた。

●定量的 MRI と脳疾患鑑別

大規模な定量 MRI 研究の先駆けは、2006 年から 2010 年に米国 NIH と FDA が中心となったアルツハイマー病神経イメージング計画（ADNI）であり、ADNI-2 を経て後継プロジェクト ADNI3 が現在も継続中である。ADNI は神経科学に限定される枠組ではなく、MRI、情報学、遺伝学、PET、バイオマーカーなど複数のテーマに分かれて、それぞれの見地から技術開発を含めて疾患判別を検討している。Quantitative Imaging Biomarker Alliance (QIBA) は、北米放射線学会（RSNA）の主導で始まった MRI を含む画像診断装置の計測方法の標準化を進める活動で、装置や計測方法の差異を低減するような標準化を推進、世界的に活動が展開しつつある。国内においても、日本磁気共鳴医学会と日本医学放射線学会が RSNA と連携して MRI の定量化に関する標準化活動を開始している。

【NMR】

生体高分子の NMR 解析に関わる現在進行中の国内のプロジェクトとしては、膜タンパク質の in situ 機能解明を目指した特別推進研究（代表：嶋田一夫・東京大学教授）、真核細胞の in-cell NMR 解析法の確立を目指した CREST 研究（代表：伊藤 隆・首都大学東京教授）

などが挙げられる。また、新学術領域研究「動的構造生命」(代表: 神田大輔・九州大学教授) も in-cell NMR 解析を重要なトピックの一つとして掲げている。国際的には生体高分子の NMR 解析データの統合と革新を目指した英国の CCPN (common computational project for NMR) (<https://www.ccpn.ac.uk/>) や、ネットワーク型の統合構造生物学研究基盤 (INSTRUCT) (<https://www.structuralbiology.eu>) を始めとするいくつかの比較的大規模なプロジェクトが進行しているが、in-cell NMR に関する大規模な研究プロジェクトは今のところ開始されていない模様である。NMR 装置開発としては、JST 未来社会創造事業 大規模プロジェクト型として、「高温超電導線材接合技術の超高磁場 NMR と鉄道き電線への社会実装」が進行中である。溶液 NMR 装置を開発・販売している企業としては、Bruker (欧州) と JEOL (日本) が精力的に開発研究を行っているが、特に生体高分子の解析については、高磁場 NMR の開発 (1.2GHz) や cryogenic probehead の開発を行った Bruker が優位なシェアを誇っている。

(5) 科学技術的課題

【PET/SPECT】

● PET プローブライブラリーの構築・利用促進・標準化

PET プローブの多くは短半減期核種で標識されるため、施設間での提供が容易ではない。また、多くの PET 施設に導入されている標識合成装置が FDG 専用機であり、多目的標識合成装置も構成がバラエティに富んでいることが、新規に開発された PET プローブを多施設で利用し、標準化を図る上で大きな障害となっている。そこで、国内で開発された PET プローブについて、開発者の権利を守った上で、標識合成法や実用例をデータベースにデポジットし、標識前駆体の提供体制を確保することで、多施設での実験動物研究用・臨床用としての利用を促し、速やかな標準化や用途の拡大を図るシステムの構築が有効である。さらに、多様なプローブの合成に対応可能な標識合成装置の統一規格の作成や、地域ごとに PET プローブの合成・提供に特化した施設を整備し、サイクロトロンや標識合成装置を持たない所謂リバリー施設での PET 研究を支援する体制の整備を進めるのも有益な試みである。

●革新的な検出器を搭載した PET/SPECT 実用機の開発と商業化の促進

PET/SPECT の感度・空間分解能については原理的な限界までまだまだ改善の余地がある。ガンマ線検出器については、大学の研究室や公的研究機関を中心に世界最先端の技術開発が行われているが、資金的に十分とは言えず、また実用機としてのパッケージングの視点に乏しいケースが多い。プロセッシング技術やソフトウェア開発、さらに、産業化において最も重要な新しい応用の提案などのマーケティングの視点も含めて、早期に国内メーカーと有機的なつながりを持ち、二人三脚で実用化・商業化を行う仕組みが求められる。

【MRI】

●マグネット開発における技術課題

臨床 MRI 装置の世界 5 大メーカーのうち 2 社が日本に存在し (キヤノンメディカル、日立ヘルスケア)、超電導マグネットに関しては三菱電機、東芝、神戸製鋼などが高い技術力を持つ。高磁場マグネットと高磁場化に関しては、シーメンスによる頭部専用 7T 装置の臨床認可が近いと考えられる。しかし、臨床での普及に関しては、装置の高磁場化・小型軽量化が必須であり、その解決に対して高温超電導材料への期待が高いが、コスト・接合技術等の課題が克

服できていない。こうした超電導において日本企業は世界的に高い技術力を持つが、具体的な開発例が少ないため実用化において欧米から若干の遅れをとっている。例えば、実験用超高磁場 MRI 装置開発など多数の関連企業や大学などが参加できる施策を政府が主導することが課題解決に繋がると考えられる。

● MRI のソフトウェアと計測技術開発における技術課題

最近の傾向としては、MRI 装置開発の中心はソフトウェア・計測・解析手法における競争、とりわけ AI の活用が急速に浮上している。その上で、我が国の情報学やデータサイエンスにおける若手研究人材の不足は、極めて大きな問題であり、公募を出しても日本人の応募者が皆無という状況もある。

● MRI の生物学への応用研究での技術課題

基礎～前臨床における応用研究における技術的課題は、我が国の前臨床実験用 MRI の稼働台数が十分でなく装置が慢性的に混雑し、多くの利用者が容易にアクセス出来ないこと、そして初期参入における技術習得、MRI の基本技能の習得などに一定の困難が生じることである。また、臨床装置における技術的課題として、我が国は世界的に見て極めて MRI 装置稼働台数が多い国として知られるが、大半が医療のみに使用され、研究に上手く活用されていない点がある。医療用装置を研究に使用すると、故障リスクなどが生じるため、かなりのインセンティブがないと現場管理者の同意が得られない。大学病院等を中心に、臨床装置を積極的に臨床研究や基礎研究に活用できる施策を立案し実施されると、我が国の潜在力を活用でき研究成果の大きな向上に繋がると考えられる。

【NMR】

希薄溶液中の生体高分子の NMR 解析については、疾病メカニズムの構造基盤の解析や創薬科学への応用を志向した研究が加速していくものと思われる。クライオ電子顕微鏡や X 線結晶解析から得られるスナップショット的立体構造情報に、NMR 解析から得られるダイナミクス情報を加味した複合的な解析が、生体高分子の機能発現に対する我々の理解を深めていくことが期待される。

生細胞中（特に真核細胞中）の NMR 解析については、「細胞が生きていれば良い」という初期の過渡的な段階から、「第 2 世代」と考えられる、「細胞の至適条件下での解析」が可能な段階に成熟している。今後の展望としては、より生物学的に意味のある解析を達成するために、幹細胞や初代培養細胞を用いた「第 3 世代」の解析の必要性が唱えられ始めている。このような方向性は、in-cell NMR 解析の社会実装を考えた場合どうしても必要であり、今後の展開が大いに注目される。ヒト由来の様々な細胞を用いた in-cell NMR 解析が実現すれば、個体差や民族差や国家・地域差と疾病発症メカニズムの関係を解明する手法が確立して、遺伝的要因や環境要因の寄与の解析、ひいては疾病予測や毒性・薬効性の個別評価が可能となる可能性がある。また、ヒト培養細胞を用いた in-cell NMR による「薬剤スクリーニング」が可能になれば、「標的タンパク質の狙った位置に結合するか？」などの付加価値のついた情報を創薬研究に対して提供できるため、効率的な医薬品の開発が可能になる。

これまで述べた将来注目される研究において、（物理化学的解析に適したモデル試料ではなく）実在の試料を扱う必要があるため、国際的な競争力を維持するために、解析の迅速化や高度化を目指した要素技術開発も継続される必要がある。その際にはベイズ推定などの情報科学

的なアプローチとの効率的な統合や、スーパーコンピュータを用いたシミュレーション研究との緊密な連携が必須となるであろう。

（6）その他の課題

PET/SPECT 領域は非密封放射性同位元素の使用を伴うため、施設整備と専門家・技術者の養成が特に重要であるが、現在の日本の状況はどちらも最適化されているとは言い難い。文部科学省「分子イメージング研究プログラム（平成 17～21 年度）」「分子イメージング研究戦略推進プログラム（平成 22～26 年度）」において、理化学研究所と放射線医学総合研究所に研究拠点が整備された。しかし、各機関内での組織改編を経て、現在では必ずしも核医学イメージングを中心に据えた研究開発体制は取り得ず、また現在の予算規模を考えると世界的に見れば中～小規模施設にとどまっている。また、幾つかの大学に小動物用 PET の最新機器が導入されるなど設備面での予算投入が断続的に行われているが、その多くの施設は PET プローブ合成技術者の確保や維持のための経費捻出に苦しむなど、新規性の高い研究開発を行うことがきわめて難しい状況にある。人的・資金的研究資源を集約し、生体イメージングに焦点を絞った限られた数の研究開発拠点（組織）を再整備することが望まれる。

従来、PET 施設では医療用サイクロトロンが必須であったが、各施設で維持するには経費が掛かり過ぎ、研究用に高度なプローブ合成を担う能力のある技術者の確保も難しい。

そこで、地域ごとに標識合成の設備や技術者を集約した“PET プローブ合成コアラボ”を設置し、サイクロトロンや合成装置を持たないデリバリー施設において PET 研究開発の推進を支援する仕組みが望まれる。また、医学・生物学の他領域の研究者が、非密封放射性同位元素を取り扱う PET/SPECT 研究に直接従事するのは、ハードルが高く効率も悪い。海外では PET/SPECT 研究支援ベンチャーが誕生しているが、日本ではこのような産業形態が自発的に出て来ることは難しいと考えられ、公的資金により“PET/SPECT 研究支援ファシリティ”を設け、PET/SPECT に関わる共同研究・支援の実施を後押し、何れ独立採算体制へ移行するのが望ましい。

SPECT の主力核種 ^{99m}Tc の親核種である ^{99}Mo は、現在、カナダや欧州などからの 100% 輸入に頼っているが、各国の原子炉が老朽化し稼働終了が近付いていることから、安定供給体制の構築が喫緊の課題となっている。日本原子力研究開発機構の試験炉や加速器中性子を用いた国内での生産・供給体制の検討が進められている^{22), 23)}。

国内外で MRI 研究開発における成功事例の多くは、異分野融合により複数分野の研究者集団の形成が行われた場合であり、臨床 MRI においては医師と PhD、そして企業の参加が重要で、前臨床 MRI では物理工学、化学、ナノ工学、薬学、生物医学など複数分野の参入が必要である。こうした状況を大学の一研究室で担うことは困難が大きいため、全国に何カ所かの共同開発拠点を設け、産学連携を含めた開発体制（プラットフォーム）が構築されることが求められる。例えば、飛躍的な展開が期待される技術として、感度を数千倍から数万倍に向上させる超偏極が注目されるが、一研究室で開発費用・維持費を負担することは困難であり、その結果、欧米では多数の研究拠点が存在するにもかかわらず我が国では持続的に稼働する拠点が存在しない。米国であれば、NIH（NINDS/NIH）、ミネソタ大（Minnesota）、フロリダ（MagLab）、MIT、ハーバードと MGH、カリフォルニア周辺など、独では複数の MaxPlanck（チュービンゲン、ケルン、ライプチヒなど）がある。また、仏では NeuroSpin（NeuroSpin）という

大規模な研究所を立ち上げ、MRI と神経科学の領域で大きな成果を上げている。我が国には、幾つかの大学・国研に小規模な体制が散在している。拠点形成は研究者のコスト負担を減らし、共同利用、共同開発、教育、学位取得後の研究者の活躍の場などとなり、産学連携の場ともなることから、全国に複数の拠点設置が望ましい。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↘	【PET】 - 認知症の原因物質の一つであるタウタンパクの蓄積、がんの質、動脈硬化、脾機能などを評価するための新規の PET プローブ開発が、大学や公的機関を中心に積極的に行われている。 - 理研・東大を中心に、薬物トランスポーター研究や薬物間相互作用研究に PET を活用する先駆的な研究が行われている²⁴⁾。 - 日本の得意とする有機反応開発研究者の参加が、PET プローブ標識合成技術の革新に寄与している。 - ガンマ線検出器開発などで高い競争力を持つ大学や公的研究機関の研究グループがある。 - 文部科学省「分子イメージング研究プログラム（平成 17～21 年度）」「分子イメージング研究戦略推進プログラム（平成 22～26 年度）」の終了後、生物医学イメージングの切り口での資金投入が大きく減少しており、競争力の低下が懸念される。 - 日本の核物理学の強みを活かそうと、特にアルファ線内用療法と PET 診断を組み合わせたラジオセラノスティクスの研究が増加している。 【MRI】 - 基礎の装置開発に関しては、材料や超電導磁石などの基盤技術は高く、NEDO での支援も続くが、製品化が後手。基礎の生物医学研究は、fMRI 原理を始め日本人の功績は大きく、シーケンスや造影剤など先導的な研究が出ているが、欧米より規模が小さく単発的である。 【NMR】 - 生体高分子の NMR 解析を主な対象とした特別推進研究や新学術領域研究、JST のさがけ研究などが長期間にわたって継続的に展開されており、世界的にトップクラスの結果が発信されている。
	応用研究・開発	○	→	【PET】 - PET/SPECT 研究開発支援体制が不十分であり、日本の製薬企業がマイクロドーズ臨床試験を海外で実施するケースが目立つ。 - PET/SPECT 装置は、構成部品は日本製品が用いられているが、臨床機・実験動物研究用機共に国内企業のシェアは非常に低く、大半を輸入に頼っている状況にある。NEDO のプロジェクトの成果を基にした島津の乳房専用 PET 装置の商業化などの例があるが、非常に限られている。 【MRI】 - 臨床装置開発については国内 2 社が開発し、若干欧米よりも遅れるが、高い技術力を持っている。生物医学研究に関しては、大きなコミュニティを持ち高い水準で成果を出しているが、全体としては臨床業務に沿った報告が多く、研究シーズを欧米に依存する点が残る。また、産学連携研究が脆弱である。 【NMR】 - 産総研のバイオメディシナル情報研究センターをはじめとする、SBDD を志向した大小のプロジェクトが長期間にわたって展開されている。また NMR 解析は「中分子創薬」における構造解析、(細胞内を含めた) 蛋白質間相互作用王解析の主要なツールとしても位置づけられている。

米国	基礎研究	◎	→	【PET】 ・ NIH に生物医学イメージング分野全般をカバーする研究拠点 National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB) が設置され、20 年近くにわたり継続的に大型予算を投入している。 ・ UC Davis のグループが、世界初の full-body PET scanner を作製するなど、野心的な機器開発にも資金が投入されている¹⁰⁾。 ・ Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Gordon Center for Medical Imaging では生物医学研究における PET 試験を一貫して支援する体制が整備されている。 ・ シーメンス・GE・フィリップスの大手 3 社や製薬企業が大学に共同研究経費を出資しており、大学は基礎研究に専念し、優れたアイデアを企業が実用化していく、良い循環が出来上がっている。このような環境は、人材の育成・優秀な人材の確保にも繋がっている。 【MRI】 ・ 基礎の装置開発に関しては、NSF、DOE、NIH など層の厚いファンディングと国立高磁場研究所 (MagLab) など複数の開発体制があり活発である。基礎の生物医学研究は、多数の大規模拠点から生み出される優れた研究成果、技術開発など質・量共に群を抜いている。 【NMR】 ・ 北米には、主要大学・研究期間に有力な生体系 NMR の研究グループが存在しており、長期にわたってこの領域を牽引している。
	応用研究 ・ 開発	◎	→	【PET】 ・ First-in-human study やマイクロドーズ臨床試験を行う体制整備が進んでおり、製薬企業が創薬に PET を積極的に利用している。医薬品開発と並行して、コンパニオン診断薬としての PET プローブ開発が標準的に行われている。 ・ PET/SPECT 研究・臨床開発支援ベンチャーが多く誕生している。 ・ 89Zr など放射性同位元素の供給体制が整備されている。 【MRI】 ・ 臨床装置開発については GE 社が牽引。一時期は開発力が低減したが、開発が再び活性化している。生物医学での研究開発に関しても、独創的研究、大規模研究、知財など極めて活発かつ世界最高水準の成果を出している。NIH ファンドがよく機能し (ADNI, BD2K, ENIGMA, Human Connectome Project, The BRAIN Initiative)、産学連携も活発。 【NMR】 ・ 1996 年に Abbott 社が現在の Fragment-based drug discovery (FBDD) に当たる手法を発表して以来、NMR を主要なツールとして創薬に利用する研究が産学双方で展開されている。また、疾患メカニズムの解明から NMR を用いた創薬を志向したプロジェクトも進められている (例: トロント大学の KRAS Initiative, https://www.cancer.gov/research/key-initiatives/ras)。

欧州	基礎研究	◎	→	【PET】 ・ The European Research Infrastructure for Imaging Technologies in Biological and Biomedical Sciences (Euro-BioImaging, EuBI or EuBI ERIC) を設置し、PET 機器メーカーや製薬会社と協調しながら、グローバルにプロジェクトを推進しようとしている。 【MRI】 ・ 基礎の装置開発に関しては、独 Bruker 社が独占的な支配力を持ち、英国も活発。仏 NeuroSpin では超高磁場装置が立ち上がるなど、極めて活発。EU を中心としたファンディング体制があり、多数の企業体から成る産学連携枠組を活用。基礎の生物医学研究は、米国に劣るものの、独・仏・英・蘭など複数の大学や研究所から活発に生み出されている。 【NMR】 ・ イギリス、ドイツ、スイスを中心に、主要大学・研究期間に有力な生体系 NMR の研究グループが存在しており、北米に並んで長期にわたってこの領域を牽引している。
	応用研究 ・ 開発	◎	→	【PET】 ・ スウェーデンのカロリンスカ研究所では、研究開発機能に臨床試験機能も併せ持つ医学イメージングセンターが 2017 年に新病院に設置され、これまでの PET センターがネットワーク化されて拡大した。製薬会社とタイアップした薬物動態評価やコンパニオン診断薬開発が盛んにおこなわれている。 ・ 米国と同様に PET/SPECT 研究支援ベンチャーが多く誕生している。 ・ 米国と同様に ^{89}Zr などの放射性同位元素の供給体制が整備されている。 ・ デンマークは、人口当たりの PET 機器台数が世界トップである²⁵⁾。国内に戦略的に施設を配置しており、多様な疾患に対して PET 検査を中心に据えた医療体制を構築している。 【MRI】 ・ 臨床装置開発については独シーメンス社が世界最高水準で、蘭フィリップス社も高水準。シーメンスは 7T-MRI 装置など先端装置を実用化し開発をリード。生物医学での研究開発は、物量としては米国に及ばないものの、独・英・仏・蘭を中心に多数の研究拠点が存在し (NeuroSpin, Max Planck Tübingen)、長期的視野で独創的研究を生み出す。独シーメンス社が大規模なデータ収集と自社内での標準化を始め、ビッグデータと自動診断分野へ参入。各国の資金と EU によるファンドが併せて機能している。 【NMR】 ・ 企業における活発な NMR を用いた創薬研究に加えて、大学・研究期間において創薬を志向した NMR 方法論的研究も広く行われている。

中国	基礎研究	○	↗	【PET】 - 分子イメージングの大型国家プロジェクト“CHINA National Center for Multimode Trans-Scale Biomedical Imaging” が 2018 年にスタートした²¹⁾。 【MRI】 - 基礎の装置開発の報告は無い。研究の質としては欧米に劣るものの、欧米からの帰国者が研究室を各地で立ち上げ、香港大学・北京大学・科学技術アカデミーなど高水準な機関も増加している。米国を中心に多数の研究者を送り込んで、研究成果を急激に増やしている。分子イメージングを中心に大規模な政府ファンドが 10 年計画で開始された。規制が緩やかであるため、特に霊長類での脳 MRI 研究が盛んである。 【NMR】 - 一定数のアクティブな NMR 研究グループが存在している。
	応用研究 ・開発	○	↗	【PET】 - 浙江大学のグループなどが iPS 細胞を用いた再生医療の治療効果判定に PET を用いる国家プロジェクトを進めている。 - 複数の画像診断装置メーカーがあり、Shanghai United Imaging Healthcare 社は、UC Davis のグループが開発した Total-body PET-CT を販売している¹¹⁾。 - 中国の OEM が PET の生産に向けた検討を進めていることが報告されている²⁷⁾。 【MRI】 - 装置としては、水準は高くないものの国内企業が 1.5T-MRI の自社開発に成功している。研究の質としては欧米に劣るものの、基礎研究と同様に帰国者を中心に水準を上げている。MRI の国際学会の会員数は、日本と同数かやや上回る程度に増加。発表数は数倍に達しており応用研究に対する関心が高く、物量としては日本を凌ぐ。医療機関の規模が大きく規制が少ないため、臨床研究に関しては先行する部分もある。 【NMR】 - 中国では今のところ、NMR を用いた顕著な応用研究の報告はない。
韓国	基礎研究	○	→	【PET】 - 米国 UCLA の Michael E Phelps の研究室などに留学していたメンバーが多く、つながりが強い。ソウル国立大学などを中心に PET/SPECT 関連の研究が行われており、PET/MRI 一体型装置に関する基礎研究は特に先駆的であった。 【MRI】 - 基礎の装置開発の報告は無い。欧米留学の帰国者を中心に、非常に高い水準の研究拠点を形成している（IBS など）。いくつかの財閥企業（サムスン医療センター等）が大学と連携した大規模研究拠点を持っており、活発な研究が行われている。 【NMR】 - 一定数のアクティブな NMR 研究グループが存在している。
	応用研究 ・開発	△	→	【PET】 - PET 医薬品の認可に関して米国などと似た枠組みの法規制の整備が進められている²⁶⁾。 - 医薬品ベンチャーもあり、認知症やがんに加え、民間療法の治療効果判定にも PET を用いている。 - 韓国の PET メーカーはまだない。GE や aspect imaging などとのコラボレーションがある。 【MRI】 - 実験的ながら 7T-MRI の開発実績があり、10T を超す超高磁場の MRI の開発計画がある。欧米や日本に比べて研究者数は少ないが、放射線科を中心に活発な研究が行われている。 【NMR】 - 韓国では今のところ、NMR を用いた顕著な応用研究の報告はない。

（註 1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註 2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 参考文献

- 1) Ogawa, S., T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank. 1990. "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 87 (24) :9868-72.
- 2) Biswal, B., F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde. 1995. "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI." *Magn Reson Med* 34 (4) :537-41.
- 3) Serber Z, Keatinge-Clay AT, Ledwidge R, Kelly AE, Miller SM, Dötsch V. High-resolution macromolecular NMR spectroscopy inside living cells. *Journal of the American Chemical Society*. 2001;123 (10) :2446-7.
- 4) Sakakibara D, Sasaki A, Ikeya T, Hamatsu J, Hanashima T, Mishima M, et al. Protein structure determination in living cells by in-cell NMR spectroscopy. *Nature*. 2009;458 (7234) :102-5.
- 5) Ikeya T, Hanashima T, Hosoya S, Shimazaki M, Ikeda S, Mishima M, et al. Improved in-cell structure determination of proteins at near-physiological concentration. *Scientific reports*. 2016;6:38312.
- 6) Kubo S, Nishida N, Udagawa Y, Takarada O, Ogino S, Shimada I. A gel-encapsulated bioreactor system for NMR studies of protein-protein interactions in living mammalian cells. *Angewandte Chemie*. 2013;52 (4) :1208-11.
- 7) Inomata K, Kamoshida H, Ikari M, Ito Y, Kigawa T. Impact of cellular health conditions on the protein folding state in mammalian cells. *Chem Commun (Camb)* . 2017;53 (81) :11245-8.
- 8) Burz DS, Dutta K, Cowburn D, Shekhtman A. In-cell NMR for protein-protein interactions (STINT-NMR) . *Nature Protocols*. 2006;1 (1) :146-52.
- 9) Xie J, Thapa R, Reverdatto S, Burz DS, Shekhtman A. Screening of small molecule interactor library by using in-cell NMR spectroscopy (SMILI-NMR) . *J Med Chem*. 2009;52 (11) :3516-22.
- 10) Cherry SR, Jones T, Karp JS, Qi J, Moses WW, Badawi RD. Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care. *J Nucl Med* 59 (1) :3-12, 2018. doi: 10.2967/jnumed.116.184028.
- 11) <http://www.united-imaging.com/en/news/2017/total-body-pet-ct-makes-its-debut-as-uih-unveils-9-new-products-at-cmef/>
- 12) Shinji Motomura, Yousuke Kanayama, Hiromitsu Haba, Yasuyoshi Watanabe and Shuichi Enomoto. Multiple molecular simultaneous imaging in a live mouse using semiconductor Compton camera. *J Anal At Spectrom* 23:1089-1092 2008. doi: 10.1039/B802964D
- 13) Tomonori Fukuchi, Takashi Okauchi, Mika Shigeta, Seiichi Yamamoto, Yasuyoshi Watanabe, Shuichi Enomoto. Positron emission tomography with additional γ -ray detectors for multiple-tracer imaging. *Medical Physics* 44:2257-2266, 2017. doi: 10.1002/mp.12149
- 14) Mi, P., D. Kokuryo, H. Cabral, H. Wu, Y. Terada, T. Saga, I. Aoki, N. Nishiyama, and K. Kataoka. 2016. "A pH-activatable nanoparticle with signal-amplification capabilities for non-invasive imaging of tumour malignancy." *Nat Nanotechnol* 11 (8) :724-30. doi: 10.1038/nnano.2016.72.
- 15) Yahata, N., J. Morimoto, R. Hashimoto, G. Lisi, K. Shibata, Y. Kawakubo, H. Kuwabara, M. Kuroda, T. Yamada, F. Megumi, H. Imamizu, J. E. Nanez, Sr., H. Takahashi, Y. Okamoto, K. Kasai, N. Kato, Y.

- Sasaki, T. Watanabe, and M. Kawato. 2016. "A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder." *Nat Commun* 7:11254. doi: 10.1038/ncomms11254.
- 16) Isogai S, Deupi X, Opitz C, Heydenreich FM, Tsai CJ, Brueckner F, et al. Backbone NMR reveals allosteric signal transduction networks in the beta1-adrenergic receptor. *Nature*. 2016;530(7589):237-41.
 - 17) Shiraishi Y, Natsume M, Kofuku Y, Imai S, Nakata K, Mizukoshi T, et al. Phosphorylation-induced conformation of β 2-adrenoceptor related to arrestin recruitment revealed by NMR. *Nature communications*. 2018;9 (1) :194.
 - 18) Theillet FX, Binolfi A, Bekei B, Martorana A, Rose HM, Stuiver M, et al. Structural disorder of monomeric alpha-synuclein persists in mammalian cells. *Nature*. 2016;530 (7588) :45-50.
 - 19) Schmidt E, Guntert P. A new algorithm for reliable and general NMR resonance assignment. *Journal of the American Chemical Society*. 2012;134 (30) :12817-29.
 - 20) Rieping W, Habeck M, Nilges M. Inferential structure determination. *Science*. 2005;309 (5732) :303-6.
 - 21) http://newsen.pku.edu.cn/news_events/news/focus/7120.htm
 - 22) 福光延吉他. 研究用原子炉により $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 国産化を目指した $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータ開発 *Isotope News* 742:20-24, 2016.
 - 23) <https://www.jaea.go.jp/02/press2015/p15062601/index.html>
 - 24) Tadayuki Takashima, Satoshi Kitamura, Yasuhiro Wada, Masaaki Tanaka, Yoshihito Shigihara, Hideki Ishii, Ryosuke Ijuin, Susumu Shiomi, Takahiro Nakae, Yumiko Watanabe, Yilong Cui, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki, Kazuya Maeda, Hiroyuki Kusahara, Yuichi Sugiyama and Yasuyoshi Watanabe. PET Imaging Based Evaluation of Hepatobiliary Transport in Humans with (15R) -C-11-TIC-Me. *J Nucl Med* 53:741-748, 2012. doi: 10.2967/jnumed.111.098681
 - 25) <https://labcoat.jp/world-ranking-for-ct-mri-pet/>
 - 26) 栗原千絵子, 井上登美夫. 韓国における PET 医薬品の承認制度枠組に関する調査報告. *核医学* 52 (4) :341-352, 2015.
 - 27) <https://www.prnewswire.com/news-releases/chinese-oem-successfully-assembles-first-positron-emission-tomography-medical-scanner-and-orders-lfs-scintillation-crystals-for-second-unit-588587901.html>
 - 28) Karagöz GE, Duarte AM, Akoury E, Ippel H, Biernat J, Luengo TM, et al. Hsp90-Tau complex reveals molecular basis for specificity in chaperone action. *Cell*. 2014;156 (5) :963-74.
 - 29) Fontela YC, Kadavath H, Biernat J, Riedel D, Mandelkow E, Zweckstetter M. Multivalent cross-linking of actin filaments and microtubules through the microtubule-associated protein Tau. *Nature communications*. 2017;8 (1) :1981.
 - 30) Suleman Surti and Joel S. Karp. Advances in time-of-flight PET. *Phys Med* 32 (1) : 12-22, 2016. doi: 10.1016/j.ejmp.2015.12.007
 - 31) 山谷泰賀. PET 装置の最新技術と将来展望. *医学物理* 35:16-23, 2015.
 - 32) Ma, D., V. Gulani, N. Seiberlich, K. Liu, J. L. Sunshine, J. L. Duerk, and M. A. Griswold. 2013. "Magnetic resonance fingerprinting." *Nature* 495 (7440) :187-92. doi: 10.1038/nature11971.

2.3.4 生体分子計測技術

(1) 研究開発領域の定義

ここでは、生体分子を計測する技術のうち、電子顕微鏡法、光学イメージング、核磁気イメージング等と比べると、比較的近年に開発された「イメージングマスマススペクトロメトリー」、「原子間力顕微鏡 (AFM)」および「一細胞、一分子計測技術」について記載する。

イメージングマスマススペクトロメトリーは、質量分析によって分子を検出する分析手法である質量分析を二次元的に行い位置情報を基に再構成して表示するイメージング法である。原子間力顕微鏡は、走査型プローブ顕微鏡 (SPM) の一種であり、カンチレバー (探針、プローブ) で試料表面をなぞることでÅレベルの分解能で試料の凹凸を測定、あるいは可視化する技術である。生体分子への応用が試みられ、生理条件下で一分子の高分解能観察や分子間相互作用観察、あるいは生体分子の水溶液中での“動き”の可視化が可能になっている。一分子、一細胞計測技術により、従来バルクで解析していたため細胞それぞれの“個性”の解析が難しかった生体分子計測において、細胞等の不均一性を解析できるようになった。

(2) キーワード

MALDI, DESI, SIMS, in situ, AI, Machine Learning, データベース、マスイメージングセンター周波数変調原子間力顕微鏡 (FM-AFM)、振幅変調原子間力顕微鏡 (AM-AFM)、3次元フォースマッピング法、認識力イメージング、フォースカーブ AFM (FD-AFM: Force-distance curve-based AFM)、ピークフォースタッピング法 (Peak force tapping mode)

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

質量分析法は、試料から精製した分子を様々なイオン化法によりイオン化し、質量数と数を測定することにより、無標識で分子の同定や定量を行う方法であるが、一方で試料中の分子の位置情報 (空間情報) は失われている。細胞や組織では分子の位置情報は機能を考える上で重要な情報であることから、位置情報を合わせて取得する技術としてイメージングマスマススペクトロメトリーの研究開発が行われた。本方法では、対象とする組織や細胞に対して2次的に質量分析を行うことで、生体分子を標識することなく、組織、細胞に分布する脂質、タンパク質、薬物等の分子の位置情報と構造情報を取得でき、可視化することが可能である。薬物動態解析ではラジオアイソトープを使用せずに解析可能であることから標識を必要としない薬物動態解析方法として期待されている。また、生体分子は柔軟な構造を有しており、溶液中でそのコンフォメーションを変えることで、生命現象に関わる生体分子間のさまざまな特異的結合を効率的に促進している。したがって、生体分子本来の姿を捉えるには、生理環境下での観察が望ましい。原子間力顕微鏡 (AFM) は、観察可能な試料や測定環境に原理的な制約が存在しないことから、生理環境下における生体試料 “*in vivo*” 高分解能観察などナノバイオ科学へ向けた応用が急速に進展しつつある^{1) - 4)}。近年、腫瘍等これまでクローナルで均一であると考えられてきた組織でも遺伝子変異解析の結果、不均一であることがわかってきたため、細胞毎に解析する必要性が増している。そのため、一分子、一細胞解析の研究開発や商業化が盛んに行われている。

【研究開発の動向】

【イメージングマススペクトロメトリー】

2015 年ころから、従来法に比べてより簡便な熱イオン化法、PESI (Probe Electro Spray Ionization、(探針エレクトロスプレーイオン化法))、ICP-MS (誘導結合プラズマ質量分析法、などの様々なイオン化手法によるイメージングマススペクトロメトリー法が開発報告されるようになっており⁵⁾、従来の分類では捉えきれなくなっているのが研究開発の大きな新しい動向である。これらのイオン化法は従来の DESI ((Desorption Electrospray Ionization (脱離エレクトロスプレーイオン化) や MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization (マトリックス支援レーザー脱離イオン化法) 等に比べて分子の同定能力に劣り、抗体プローブラベルが必要であったりするが、抗体などすでに存在する別の手法で医学生物学的な意味と紐づけられたツールを使うことを特徴としている方法である。近年、質量分析のデータをコンピュータグラフィックスとして可視化するという技術としての進化はほぼ行き着き、もう一度その膨大な質量分析データから人間が理解できる“意味”や“自然言語”に落とし込むことに向き合わざるを得なくなっている。そのために 2 つの大きな方向性があり、実はどれも一旦イメージングを離れて通常の質量分析に回帰する方向にある。一つは、他の研究の方法によってすでに意味づけられている抗体や薬剤などのプローブを見ることで意味の世界と紐づけていくことである。この方法は製薬の現場など現実社会との接続性が良いが、網羅性やノンターゲットは一旦捨てることになる。もう一つは大量のデータをハイスループットで、できれば時系列で取ってビッグデータ解析に落とし込むことで、この方法は医療現場など実社会での網羅性が高くなる。

【原子間力顕微鏡】

現状の液中 AFM 観察においては、カンチレバーを共振周波数付近で振動させた状態で、探針が試料表面に僅かでも接触するとその振動振幅が変化することを利用して、試料の表面形状を測定する手法、タッピングモード AFM (振幅変調 AFM = AM-AFM と呼ばれる) が、比較的観察操作が容易なことから広く用いられている^{1), 6), 7)}。しかしながら、最近、より高分解能・高感度での観察が可能な周波数変調 AFM (FM-AFM) が広く使用されつつある。FM-AFM では、探針が試料表面に接近すると、試料と探針の間にはたらく van der Waals 力や化学力などの微弱な相互作用力によって、カンチレバーの共振周波数がシフトすることを利用して、この高感度に応答する周波数シフト信号により非破壊での高分解能観察が可能となった^{8), 9)}。既に、膜タンパク質内のサブユニット構造や DNA 二重らせん構造など多くの生体分子試料の高分解能直接観察が行われている^{10) - 12)}。

一方、リガンド-受容体や抗原-抗体など、生体分子間の特異結合における生化学的メカニズム解明に向けた計測が急速に進展しつつあり、生体分子の機能可視化として展開しつつある。生体分子間相互作用の直接計測は、AFM の生物分野への応用が始まった初期の段階より行われており、リガンドで表面修飾された AFM 探針を用いて、これに相補的な受容体系を表面に有する試料との間に働く力をフォースカーブ測定によって定量的に調べる、いわゆるフォース分光法 (Force Spectroscopy: FS) が確立され¹³⁾、さらには動的フォース分光法 (Dynamic FS: DFS) へと発展した¹⁴⁾。これらの手法では、主に相互作用力解析に重点が置かれたところから、その空間分解能は犠牲にされたが、その後、AFM 探針を PEG などのリンカーを介して分子修飾し、試料からリンカー長さ程度離れた領域において探針-試料分子の特異結合が検

出されるようにすることで、標的とする分子をマッピングする、高い空間分解能をもつ認識力イメージング (Recognition force imaging) が開発された¹⁵⁾。一方、この手法では定量的計測を同時に実現することが困難であったが、定量化可能な (3次元) フォースマップ法による相互作用力解析 (あるいは FD-AFM : Force-distance curve-based AFM) へと発展した¹⁶⁾。また最近では、高感度 FM-AFM をベースとする 3次元フォースマップ法の相互作用力計測にも大きな期待がもたれている。

【一細胞・分子解析】

一般的に一細胞解析は細胞の分取、細胞の前処理、シーケンサーによる配列計測、配列の解析の工程に分けることができる。現状ではこれらの工程はそれぞれの工程に特化した独立装置で行い、それぞれの工程を用途に応じて組み合わせることで一細胞解析が実現されている。例えば一細胞の分取においては、米国で開発された FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter) によって細胞膜上に発現している抗原をマーカーとして高速に細胞を分取することが標準化されている。しかし、この手法では抗体の蛍光強度を指標としているため、細胞内の分子の発現の局在や細胞の形状などから分取することは不可能である。近年日本国内で開発された Intelligent IACS (Image Activated Cell Sorter) は画像レベルで分取を可能にした装置であり、FACS に代わる新しい世界標準となる可能性を秘めている。

また、米国 Berkeley Lights 社は光選択技術を用い、細胞を一つひとつの単位で自動的に培養、評価、選別することで、通常では数週間から数カ月かかる細胞株の開発を数日に短縮することができる「Beacon」装置の市販を開始した。すでに米国内外において数十台以上の販売実績がある。販売価格はおよそ 3 億円であり、かなり高価であるため限定された機関でしか購入することができない状況にある。日本国内では細胞の表現系を一細胞ごとにリアルタイムに測定する顕微鏡技術や、特定の細胞を回収、培養、評価する技術は高い技術レベルを保持しており、安価な「Beacon」装置同様の 1 細胞装置の開発が望まれている。

一細胞解析の前処理工程に関しては、米国での研究成果をもとに起業された Fluidigm 社が、全自動一細胞単離・核酸調製機を上市するなど、専門外の研究者でも扱える装置の市販が始まっている。全自動で一細胞から DNA シーケンサーで読むことのできるサンプルの前処理を高効率かつ並列で行うことが可能である。一方、日本国内では細胞の核と細胞質を物理的にフローセル内で分離し、それぞれ別々に前処理を行う手法が開発された¹⁷⁾。このようなユニークな前処理技術の装置化、市販を目指すことが望まれる。

DNA シーケンサーによる DNA 配列読み取りに必須であるのがシーケンサーの開発であり、様々なシーケンサー開発が世界中で激化している。特に、2014 年までの 10 年間に渡って NIH が主導した 1000 ドルゲノムプロジェクトは、大学とベンチャー企業における一分子 DNA シーケンサーの研究開発を強力に後押しし、一分子検出を原理に持つ第 3 世代 DNA シーケンサーの実用化を実現した。さらに、この数年間の間に、一分子を検出するナノポア型の第 4 世代 DNA シーケンサーの動作原理が実証され、一分子解析技術を基盤とする診断デバイスの研究開発が加速されている。従来の一分子 DNA シーケンサーは DNA ポリメラーゼを用いた酵素反応と蛍光検出を基盤としている。しかし、ナノポア型は酵素反応も蛍光検出も用いずに全く異なる検出原理を用いていることが世界中の投資家を魅了している。また、網羅的解析だけでなく、生体分子の定量解析を目的とする一分子解析デバイスの開発も進んでいる。これは分子や細胞ごとにひとつずつ計測することが出来るので分子や細胞カウティングが可能と

なり、絶対的な定量へとつながる。代表的な一分子定量解析デバイスにはデジタル PCR 法やデジタル ELISA 法がある。

これらの技術によって圧倒的に存在数が少ないがん幹細胞などを測定することが可能となり、これを測定することで診断や創薬へ応用しようと世界中で競争が激化している。

核酸配列の解析についてはシーケンサーのアウトプットで産出された配列がどのような生物学および医学的意味を持つのかなどを解析することが重要である。例えば RNA を網羅的に配列解析するトランスクリプトーム解析ではゲノム配列にその配列をマッピングし、ゲノム上のどの配列がどれくらい転写されたかを解析する。その後、アノテーション（注釈付け）を行う。現在はこのような解析を行う様々なプログラムが開発、公開されており、様々な研究者が利用することができる。

これらの各工程が別々の装置で行うのではなく、全ての工程が導入された全自動統合一細胞解析システムの構築が可能になれば世界標準の一細胞解析装置となる可能性が非常に高い。

さらにシーケンス時に大きな問題となるのが、増幅バイアスである。シーケンサーで読み取る際の試料は十分に読み取れる精度を担保するために一定の分子数まで増やす必要がある。増幅する際に問題になるのがプライマーやオリジナルの分子数、および核酸の配列などによって増え方が異なる点である。これを解消するために、バーコードと呼ばれるランダムな配列を導入し、同時に配列を読み取ることによってバーコード領域の分子数から増幅バイアスを補正する手法が開発されている。

しかし、オリジナルの分子数が少ない場合はそもそも増幅されないため、完全な手法とはいえない。完全にロスのない一分子カウントシーケンサーが完成できれば、絶対定量が可能となるため、これらの問題が解決される。これによって一細胞に含まれる RNA の真の定量配列解析が可能となる。

（4）注目動向

【新展開・技術トピックス】

【イメージングマスマススペクトロメトリー】

●質量分析の高感度化、高分解能化について

質量分析部の感度はシステム全体の感度に直結すると同時に、現在主流となっている多段階のマスマスフィルターをかけることが出来る装置においてはそのフィルターの選択性の高さとダイナミックレンジの広さが定量性の高さにも繋がる。

質量分析技術による先端的な計測は大きな勢いで進展しており、高感度化、高分解能化、小型化、高速化が主に企業主体で進んでいる。例えば同じ価格帯の装置の感度はこの 10 年で 2 桁ほど向上した。一方、測定対象をイオン化する部分の効率はまだ 2 桁ほど改善の余地があると考えられている。生成したイオンを分離するイオン光学系の部分でも 3 桁ほど改善の余地があるとされる。検出器は一部すでに一分子の感度に到達しているがダイナミックレンジや処理速度で改善が進んでいる。これらを合わせると特別に原理的なブレークスルーが無くとも既存の技術の延長線上の改善改良でまだ 5 桁ほど良くなってゆくと期待されている。その他、飛行時間型（Time-of-Flight : TOF）の螺旋多重周回、オービトラップ型、磁場フーリエ型等の新たな質量分析法が実用化されている。これらのうち、螺旋多重周回が最も高速である。オービトラップ型は原理的に廉価化小型化が可能であり汎用性が高い。磁場フーリエ型の装置は格段

に分解能が高い。

●フラグメンテーション技術によるさらなる分離分析

イオンをさらに分割する技術としては希ガスをぶつける他にレーザーや電子線や紫外線をあてるなどでフラグメント化する技術がある。これに関する基本的な応用物理学的知見は 20 世紀中盤に得られていたが、最近になって実際のニーズが高分子化学や医学生物学に頻出するようになってきている。多様な分子構造のそれぞれに特徴的なフラグメンテーションを予め割り出し、それを生体分子の分析に用いて逆演算するという新技法の発表が、欧米の化学系の研究室から相次いでいる。さらにそうしたフラグメンテーションを多段階に行う多重反応モニタリング (MRM) の手法も一般的になってきている。

●イオンモビリティによるさらなる分離分析

イオンモビリティも組み込んでさらに分離を良くしたイメージングマススペクトロメトリー技術は 2008 年ころから出てきている。LC などに比較して前処理の分離が十分行えないイメージングマススペクトロメトリーではイオンモビリティなどのイオン化後の分離手法の有効性は高い。

●前処理とデータ解析について

重要な新しいトレンドは、手術中や内視鏡下や環境測定など *in situ* での測定技術である。SIMS や MALDI や ICP などは向いていないが、DESI や PESI などでは可能である。イメージングマススペクトロメトリーそのものでイメージングすることを捨て、光学イメージングをガイドに数点を質量分析してイメージングと合わせた機械学習によって癌のマージン判別等の意思決定を行う手法が複数出てきている。

この方向性の研究開発の根源的な問題は、おそらく近い将来に光学的な手法とビッグデータ解析による機械学習のみでマージン判定が可能になり質量スペクトルデータを必要としなくなるであろう点である。遠い将来に最終的な意思決定アルゴリズムの出力すべき評価関数、つまり術者の行動等の選択枝が切る切らないの二値ではなく、たとえば使うべき手術器具の選択であるなどもっと複雑になってくれば質量スペクトルなどの情報も必要になるかもしれない。

【原子間力顕微鏡】

●多周波数 AFM

ダイナミックモード AFM では、通常、カンチレバーの共振モードにおける一つの周波数が AFM 測定に利用されるが (通常最低次の共振周波数)、多周波数 AFM では 2 つ以上の周波数 (複数の共振モードや高調波) を使用する。例えば 2 つの共振モードを用いる場合、1 つを形状計測に、もう 1 つを相互作用力あるいは局所弾性力などの計測に割り当てる。多モードの構成法や検出法にはさまざまな手法があり、また、各モードには振動振幅、測定力、測定時間などの多くの測定パラメータがあり、これらの特徴を活かした多周波数 AFM 法の開発に向けて新たな展開を期待したい。

●3次元フォースマッピング (FM-AFM)

近年の FM-AFM の大幅な性能向上により、現在、観察領域全面におけるフォースカーブ (相互作用力の探針 - 試料間距離依存性) を高い空間分解能で取得する 3 次元フォースマッピング法が実現している¹⁸⁾。微弱な力検出が可能なることから、生体試料周囲の水和構造計測が可能であり、この水和構造が影響する生体分子間の特異的相互作用や種々の生化学プロセスの解析に役立つと考えられる。また、この手法によって界面電気二重層による力 (電気二重層力) が

測定でき、生体試料上の局所電荷密度分布も計測可能であることが報告されており^{19),20)}、局所電荷由来の生体分子間相互作用の計測に発展することが期待される。本手法は、国内の研究グループ（京都大学、金沢大学）が中心となって進められている。

● 3次元フォースマッピング（非共振モード）

上述のフォースマッピング法では FM-AFM によるフォースカーブ測定が基本となるが、本手法では、通常のカンチレバーの DC 的な曲がりによるフォースカーブ測定によるマッピング法であり、Peak-Force Tapping 法とか FD-AFM とも呼ばれる。以前には Force-Volume 法と呼ばれていた手法と基本的に同じであるが、測定が著しく高速化されている。DC 検出のため、ダイナミック法に比べると感度的にはやや不利であり、主に探針－試料の接触領域における相互作用力分布が計測対象となるが、特異結合力分布やタンパク質ドメインの硬さ分布など定量的な機能可視化法としての応用が広がりつつある。本手法は、欧州の研究グループ（ETH、EPFL、Linz 大）が中心となって進められている^{21),22)}。

金沢大学では 2017 年に WPI に採択され、ナノ生命科学研究所を設立した。本研究所は生命現象の仕組みを原子・分子レベル（≒ナノレベル）で理解することを目標としており、その中核技術として AFM を用いている。

(5) 科学技術的課題

イメージングマススペクトロメトリーなどの直接質量分析においては質量数はわかるが分子内構造がわからない物質が大量に（数万種類以上）発見されている。食事由来のもの、腸内細菌など共生生物由来のもの、環境由来のものなど多種多様にあり、しかもそれらから重要因子が次々に発見されるようになっており個体の生存や病態において共生している細菌や食事由来の物質も無視できないことが明らかになってきている。それらをスループットよく同定する手法の開発が科学的技術的な重要課題である。おそらく質量分析以外の別の分析計測との接続が必要である。

AFM においては、3次元フォースマッピング法では、FM-AFM 計測を基本とする場合、水和構造、局所電荷密度の分布計測、非共振法を基本とする場合、特異結合力や局所表面硬さの分布計測に応用されつつあり、どちらの手法においても今後のさらなる発展が期待される。高分解能の3次元測定のためには、各点での測定の高速度が必要となるが、そのためには検出信号雑音比の改善が必須となるため、AFM 計測装置のさらなる低雑音化・高感度化も求められる。

現在、超高真空・低温 FM-AFM では、単一有機分子内の C-C 結合を直接可視化できる程の分解能が達成されている。一方、液中 AFM においては、タンパク質分子内ドメインの可視化は可能であるものの、ドメイン内部構造や特定の官能基を可視化することは必ずしも容易ではない。これは、タンパク質分子の熱的揺らぎがその主な原因であると思われるが、揺らぎ下であってもその平均位置は十分局在化していると考えられ、分子揺らぎを見かけ上低減化するなど、さらなる高分解能化に向けた可視化法を開発していくことが望まれる。

一方、生体分子の機能イメージングを推進するためには、単一分子レベルの特異結合力の計測がなお一層重要となる。特異結合力の検出は、生化学修飾探針を用いて行われ、結合確率を上げるために、修飾分子は探針に通常 PEG 鎖を介して固定されるが、この PEG 鎖が探針の実効先端径を増加させるため、分解能の低下を招くことになる。このため、結合確率および検出分解能を低下させない新たな生化学修飾探針の開発が求められる。また、多周波 AFM など

を用いることにより、形状計測と相互作用力計測を分離し、形状計測時には分解能低下を回避するなど、新たなイメージング法の開発も求められる。

一細胞解析技術の課題は細胞分取、細胞前処理、細胞計測（シーケンス計測を含む）、細胞解析の技術が独立しており、標準化された統合システム化ができていないことが最大の課題である。すなわち各ユーザーが測定に適した技術を選択しているため、それぞれの技術の特徴に差が出るため、比較検討が難しい。例えば Illumina 社のシーケンサーを使用するには決められた細胞の前処理が必須であるが、Nanopore によるシーケンサーを使う場合は異なる前処理が必要となる。また、データの後処理解析も異なるため、標準化することが必須となる。そのためにはなるべくひとつの装置でそれぞれの処理を全自動かつ一括して行う必要がある。

(6) その他の課題

質量分析においては、主となる MALDI, DESI, SIMS は一台数億円、それぞれに複数の特徴を持つ複数の装置で比較解析することが望ましく、前処理や解析のノウハウの集約と標準化の観点からも集約化が効率がよい。そのため、EU ではオランダに、米国ではバンダービルトに 30 から 100 台を擁するセンターが出来ており、数十億円から 100 億円ほどの国費の投資が行われている。日本にも 2016 年から浜松医大に国際マスイメージングセンターが国立のセンターとして設立され、AMEDCREST や JST の共用プラットフォーム事業等の支援を受けて 3 台の MALDI、DESI が稼働しており、人材や技術の供給機関になっているが、欧米のセンターに比して規模が一桁小さく、欧米の潮流に乗り遅れかねない。

またデータベースの整備も課題である。データベースに載っているということは公知であるということであるため、データベースに載っているもので特許を取得することは出来ない。よって公開データベースや誰でも買える市販のデータベースに商業的に価値が高いデータが載っていることはありえない。製薬会社のやり方としては、公開データベース検索により既知分子を捨てて、載っていないものに絞り込むのに使う。逆にアカデミアでは、先行研究により既に名前のついているもの、機能が明らかにされているもの、重要と指摘のあるものだけに対象を絞り込んで一定の結論・議論を構成する方が、研究が楽で論文が通りやすい。そのためにカバレッジが拡大せず、既知の分子に関する情報ばかりが集まることでメタ解析からわかっている。人工知能を用いた解析でも同様の自己言及によるポジティブフィードバックが加速する可能性が懸念される（一種のエコー効果）。このようにデータベースは産学どちらにおいても整備公開するインセンティブが起きにくい状況にあるため、官によって政策的に利害を調整すべき余地が大きい。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	↘	大学で基礎研究を手掛けていた本分野の理学系研究室の多くが、ベンチャー企業の創設や企業とのタイアップによる短期的な応用研究によって資金獲得を行うようになり、基礎研究から離れている。
	応用研究	○	→	国際マスイメージングセンターが設置され医学生物学を中心に活発に活動を継続している。そこから輩出された人材が日本中の大学で医学、工学、農学、産業界等様々な分野で応用研究を行っている。

米国	基礎研究	◎	↘	海外からの侵略を比較的受けにくいとされる中部に軍需産業都市が比較的多く、周囲の国研や州立大学でも最先端の計測技術の基礎研究の基盤が厚い。バンダービルトに巨大なマスイメージングのナショナルセンターがある。
	応用研究	◎	↑	ボストンやMITを中心とした東海岸、シリコンバレーを中心とした西海岸で応用・産学両面で華やかである。
欧州	基礎研究	◎	↑	ドイツと英国において産学連携による基礎研究が盛んである。オランダに巨大なEUのイメージングマスイメージングのセンターが出来、SIMSを中心に基礎研究が活発化している。
	応用研究	◎	↑	スウェーデンの大学やスイスの製薬会社の研究所を中心に医学生物学での応用が盛んである。ロンドンがDESIの医学応用で世界をリードしている。
中国	基礎研究	○	↑	この数年で北京の科学院を中心に非常に盛んになっている。
	応用研究	○	↑	市場としては爆発的な勢いで成長し米国に迫る勢いである。応用論文の質も向上著しいが、世界をリードしているとまではまだ言えない。
韓国	基礎研究	○	→	産業が牽引する形で国研を中心に基礎研究が存在する。
	応用研究	○	↑	サムソン等中心にその周辺大学で半導体分野や鉄鋼のSIMSは実績がある。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）参考文献

- 1) C. Möller, M. Allen, V. Elings, A. Engel and D. J. Müller, Biophys. J. 77, 1050–1058 (1999) .
- 2) A. Engel and D. J. Müller, Nature Structural Biology 7, No. 9, 715-718 (2000) .
- 3) P. Hinterdorfer and Y. F. Dufrêne, Nature Methods 3, 347-355 (2006) .
- 4) N. Kodera, D. Yamamoto, R. Ishikawa, and T. Ando, Nature 468, 72-76 (2010) .
Anal Chem. 2018 Jan 2;90 (1) :240-265. doi: 10.1021/acs.analchem.7b04733. Epub 2017 Dec 13.
- 5) Buchberger AR, DeLaney K, Johnson J, Li L, Anal Chem. 90 (1) :240-265. doi: 10.1021/acs.analchem.7b04733. (2018)
- 6) Q. Zhong, D. Inniss, K. Kjoller, V. B. Elings, Surf. Sci. 290, L688-L692 (1993) .
- 7) A. San Paulo, R. Garcia, Biophys. J. 78, 3, 1599-1605 (2000) .
- 8) T. R. Albrecht, P. Grütter, D. Horne and D. Rugar, J. Appl. Phys. 69, 668-673 (1991) .
- 9) F. J. Giessibl, Rev. Mod. Phys. 75, 949-983 (2003) .
- 10) H. Yamada, K. Kobayashi, T. Fukuma, Y. Hirata, T. Kajita, K. Matsushige, Appl. Phys. Express 2, 095007 (2009) .
- 11) S. Ido, K. Kimura, N. Oyabu, K. Kobayashi, M. Tsukada, K. Matsushige, H. Yamada, ACS Nano 7, 1817-1822 (2013) .
- 12) S. Ido, H. Kimiya, K. Kobayashi, H. Kominami, K. Matsushige and H. Yamada, Nature Materials 13, 264-270 (2014) .

- 13) E.-L. Florin, V. T. Moy, H. E. Gaub, *Science* 264, 5157 (1994) .
- 14) R. Merkel, P. Nassoy, A. Leung, K. Ritchie, E. Evans, *Nature* 397, 50-53 (1999) .
- 15) C. Stroh, H. Wang, R. Bash, B. Ashcroft, J. Nelson, H. Gruber, D. Lohr, S. M. Lindsay, P. Hinterdorfer, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 12503-12507 (2004) .
- 16) Y. F. Dufrêne, D. M. -Martín, I. Medalsy, D. Alsteens, D. J. Müller, *Nature Methods* 10 847-854 (2013) .
- 17) Abdelmoez MN, Iida K, Oguchi Y, Nishikii H., Yokokawa R, Kotera H, Uemura S, Santiago JG, Shintaku H. *Genome Biol.* 2018 19 (1) :66 doi: 10.1186/s13059-018-1446-9. (2018)
- 18) K. Kobayashi, N. Oyabu, K. Kimura, S. Ido, K. Suzuki, T. Imai, K. Tagami, M. Tsukada, and H. Yamada, *J. Chem. Phys.* 138, 184704 (2013) .
- 19) K. Suzuki, K. Kobayashi, N. Oyabu, K. Matsushige, and H. Yamada, *J. Chem. Phys.* 140 054704 (2014) .
- 20) K. Umeda, K. Kobayashi, N. Oyabu, K. Matsushige and H. Yamada, *Nanotechnology* 26, 285103 (2015) .
- 21) Y. F. Dufrêne, T. Ando, R. Garcia, D. Alsteens, D. M. -Martin, A. Engel, C. Gerber & D. J. Müller, *Nature Nanotechnology* 12, 295–307 (2017) .
- 22) A. P. Nievergelt, N. Banterle, S. H. Andany, P. Gönczy and G. E. Fantner, *Nature Nanotechnology* 13, 696–701 (2018) .

2.3.5 ヘルスケア IoT（バイオ計測、センサー、ウェアラブル）

（1）研究開発領域の定義

社会の高齢化そして医療費の増大に伴い日本の医療が大きな転換期を迎えており、予防医療・先制医療を可能とする早期診断、病態（健康）モニタリングのためのバイオデバイス及び診断技術が不可欠である。情報化技術が急速に進展し、心拍や心電、呼吸等を評価する物理デバイスによるウェアラブル機器およびIoT & AIでのリアルタイム情報化が急速に進んでおり、バイオ計測でも血糖値のリアルタイム評価の有効性が世界的に急速に認知され新たな市場を形成している。人の介入なしに、通信機能を内蔵したデバイスと医療情報 ICT システムをオンラインのコンピューターネットワークを通じて繋ぐという新しい概念である IoMT（Internet of Medical Things）には利便性の高いデバイス開発が必須であり、様々な生体情報を正確に、かつ迅速に取得し、ネットワークを介して情報を共有する技術の確立と、そこで得られた生体情報を活用することで新たな知識を創出することが目標である。

（2）キーワード

Internet of Things（IoT）、センサー、ワイヤレス、モバイルヘルス（mHealth）、リモートモニタリング、AI、ウェアラブルデバイス、バイオ計測、リアルタイム計測、非侵襲計測、医療支援デバイス、安全性、セキュリティ、スマートフォン

（3）研究開発領域の概要

〔本領域の意義〕

Internet of Things（IoT）はこの数年は最も発展が期待される技術の一つであり、医療や福祉の領域はこのIoTの進化によって多大な恩恵を受ける領域である。医療や福祉領域におけるIoT、つまりIoMTによって、医療の利便性の向上、効率化が期待され、それに向けた新たなサービスの創出も期待されている。バイオ計測・診断デバイスを含む世界の医療IoMT市場は、米国の市場調査企業 Grand View Research 社によると2014年の584億ドルから2022年には4100億ドルへと急激に拡大することが予測されている。健常者の健康・フィットネスモニタリングへの需要の増加、糖尿病や肥満と関わりのある生活習慣病の予防、健康維持を考えた未病医療などへの取り組みなどにより、様々なデバイスやデバイスで得られる情報を活用した医療ソリューションの開発が進められている。また高齢化社会における健康寿命の延伸、感染症や癌などの疾患予防のため、「非侵襲」かつ「連続的」に生体情報を取得できるバイオセンサーが求められている。

健常者・患者の生体情報を自動的に収集・分析する医療デバイス/IoMT機器は、医療の質の向上や早期診断による先制医療に繋がり、人為的な医療ミスの低減や上昇し続ける医療費の抑制も実現できると考えられる。加えて、医療現場における医師・看護師などの人手不足や長時間労働の解消のため、医療デバイスを活用した医療従事者の負担軽減、病院のコスト削減、医療サービスの質の向上が期待される。

既存医療を支える予防医療・先制医療が急速に拡大するなか、日常で利用できる簡便な診断デバイス、そしてリアルタイム性と即時性を備えた連続センシングデバイスが情報技術と共に急速に進展し、新しい市場を形成する可能性があることから、当該領域の研究開発を早期に展

開する必要がある。

【研究開発の動向】

IoMT では多種多様、大量の情報が集積、分析され、その結果に基づいたフィードバックが実施できることから、モノは単なるモノではなく、知能を備えたモノになる。IoMT によって様々なモノが繋がるようになると、①異なるタイプのセンサーや医療デバイスから得られたデータが収集・蓄積され、②ネットワークに接続された通信機能搭載のセンサーや測定器、コントローラなどのノード（node）による自動的・自発的な対応が可能になり、③様々なノードが持つ機能を連動させ、その結果、情報連携と膨大な情報を解析した結果をアルゴリズム化して、より高度で精緻なフィードバックが実現する。欧米を中心とした諸外国では IoMT によって実現される新しい世界を見据えて多くの研究機関や企業が研究活動やビジネスを展開しており、新規のデバイス開発、コンピューティング技術の向上、セキュリティやプライバシーへの対応が進められている。Cisco Systems によると 2021 年には IoT によって 847 ZB のデータが生み出されると推定されており、2016 年には 218 ZB であったことから、5 年間で 4 倍も増加することが見込まれている。こうした流れの中、各国では、特許性のあるデバイスの開発に注力している。更に、医療産業が IoT をベースにしたソリューションの提供を迅速に進めており、世界でも IoMT は大きな経済的なインパクトを持つと考えられている。

【IoT から IoMT、IoWT へ】

IoT はデバイスやセンサー、アクチュエータをインターネットに繋げる。医学的応用の観点からは IoT は IoMT と呼ばれ、その将来性と発展性から医療界のみならず、産業界からも注目されている。IoT や IoMT で用いられるデバイスやセンサーには高い利便性が求められており、Samsung Gear や Apple watch といった小型で装着可能なウェアラブルデバイスを用いた IoWT（Internet of Wearable Things）が最終的なゴールとも言える。アメリカを中心に、各国で、様々な生体信号を、非侵襲的に精度良くモニタリングする技術の開発と製品化が進められている。今のところ、429 機種ウェアラブルデバイスが流通しており、その価格は平均 \$326 ドルとされ、殆どがヘルスケアに用いられており、僅か 87 機が医療機器として認定されている。

【ウェアラブルデバイス開発の潮流】

IoMT によって新規のデバイスやセンサー等の機器開発が今後より一層進めば、機器によって行われるモニタリングと情報収集、機器連携やネットワークによる迅速な情報共有、コンピューティングによる情報の解析、アルゴリズム化、AI 化が達成され、個人の状況把握と早期診断、その後の最善の治療の選択に至るまでがシームレスに行われるようになると考えられる。すでに超高齢社会に突入し、生活習慣病の増大と重症化を抑制したい日本では、日常生活で利用できる医療機器（特に検査、診断、センシング）が必要であり、その主役を担うパーソナルデバイスとしてウェアラブル機器が挙げられる。ウェアラブルデバイスは何を感知するかによって、機械的センサー（加速度計、ジャイロセンサー、圧センサーなど）、生理学的センサー（心拍、血圧、体温モニターなど）、生化学的センサー（持続血糖モニター、アルコールセンサーなど）に分けられ、その用途や完成度によって、医療用、ヘルスケア用、研究用に分けられる。また、その利用環境も様々であり、病院やクリニックなどの医療機関もしくは家庭、都市部もしくは遠隔地、医療資源が豊富か限られているのか、によってもセンサーの果たす役

割、センサーがもたらす可能性や発展性は異なる。日常生活での活動量（バイタル）を評価する物理情報デバイスでは、心拍数、動作（歩数、活動量モニタ）、呼吸数、体温などが中心で、ECG、酸素飽和度、生体電位などの応用も始まっているが、今後、バイオ/化学情報のリアルタイム計測への展開が期待されている。Abbott 社の血糖値モニタリング用バイオデバイスである「Free Style リブレ」は継続的な血糖評価が行えるバイオデバイスとして、日本でも糖尿病患者に急速に普及し、I 型糖尿病の若年者を含む患者より「リブレが手放せない」、「これまでの自己測定器（SMBG）はほとんど使わなくなった」との意見が多く聞かれている。そして世界的な市場形成に伴い、血糖評価はリアルタイム計測が主流となり、今後は更に「非侵襲」でのリアルタイム計測技術が求められるようになる。このデバイス技術を中心として IoT & AI 技術を連携し、血糖以外でも生体化学情報を連続的に計測するバイオデバイスの研究開発が急速に拡大し、予防医療や生活習慣病モニタリングなどの日常医療、そしてスポーツ領域にも広がるものと考えられる。

【IoMT とビッグデータ、アルゴリズム化】

前述のように、ウェアラブルデバイスには様々な利用環境が考えられるが、医療やヘルスケアにウェアラブル技術を用いるにあたっての課題は、センサによるモニタリングによって得られた膨大な情報から、有効な意義あるデータを抽出することにある。これについては、データを自動的に加工、処理して、解釈するアルゴリズムの構築が、エビデンスも蓄積しながら進められている。例えば、アルゴリズムによって体内での炎症反応を検出したり、活動の習慣に基づき心血管代謝系の健康状態を予測したりすることができると示されている。さらに、医療機関で電子カルテ（HER, electronic health record ウェア）として保有されている診療情報と、ウェアラブルデバイスからの情報も含めて、患者自身が自らの医療・健康情報を収集し一元的に保存する健康関連情報（PHR, personal health record）が統合され、それらがデータベースとして利用されるようになると、この医療ビッグデータに関連したコスト、政策、技術面での課題への対応が必要になってくる。

【IoMT とモバイル医療】

ウェアラブルセンサー開発が進めば、同時にアルゴリズム化も進み、医療を取り巻く状況は大きな変貌を遂げると予想される。健康に関連した何らかのイベントが起こった際も、自動的にそれを検出し、モバイルアプリケーションを用いたモバイル型介入（mobile intervention）が実現する。IoMT を支えるモバイル技術も医療のあり方に大きな変革をもたらすと考えられる。ワイヤレス技術と医療デバイスを統合したモバイル技術と ICT の医療応用をモバイル医療と言い、海外では eHealth（イーヘルス）、mHealth（エムヘルス）、telemedicine（テレメディシン）、telehealth（テレヘルス）とも呼ばれている。従来は医療機関で医療従事者や患者が対面して行われていた医療を、各種デバイスと通信技術、コンピューティング技術を用いて、信頼性、安全性は確保しつつ場所や時間、対面の制約を受けずに行うことが目指されており、より質の高い医療の提供、コストの抑制に繋がると考えられている。米国では、現在進められている診断デバイスを活用した IoMT は、患者の簡易的な生体情報（血圧、心拍数、血糖値などのバイタル数値）をモニタリングするデバイスを装着し、スマートフォンなどを介して医師が患者の診察を行う mHealth を高度に発展させ、診療や医療への展開を加速させている。

IoMT では、将来的には、アルゴリズム化や AI 化が担うデジタルヘルスアドバイザー（digital health advisor）と医療従事者が協力して行うユビキタス医療が実現すると期待されている。

学術的には Wearable sensors, eHealth, Body area network, Telemedicine, Biomedical circuit and system, Energy harvesting, Mobile diagnosis など医療とそれを支えるエレクトロニクス関連の技術を中心に、多くの国際会議・国際見本市が開催され研究開発・商品化が活性化している。

欧州では、生体ガス計測が英国を中心に盛んであり、GC/MS による分析や、シリコンナノワイヤ、カーボンナノチューブ、金属微粒子などのナノ材料や金属酸化物、分光法を用いたガスセンサーなどが主に用いられている。欧州委員会が主導する「Framework Programme 7 (FP7)」の助成により行われた研究では、5 ヶ国で 1404 人を対象に呼気中の 13 種の VOC を計測し、その結果を人工知能 (AI) にてパターン解析し、癌やアルツハイマー病などの診断への応用と実用化検討を積極的に進めている。

【IoMT と政策】

IoMT は高騰する医療費を抑制し、より広範に、継続的に患者をモニタリングし随時フィードバックできることから、医療の質を高めると考えられているので、各国で推進されている。超高齢社会に突入した本邦は、社会保障費の増大や生産年齢人口の減少等、様々な課題に直面しており、医療費・介護費の増大や医療資源の偏在といった現状の課題を解決し、健康寿命の延伸や医療製品・サービスの強化に向けて、(1) 医療・介護・健康分野のネットワーク化、情報化の推進や、(2) 医療・介護・健康分野における先導的な ICT 利活用の推進、(3) 医療情報システムの安全管理に関するガイドラインの整備や、情報システム間で情報連携を円滑に行うための医療情報の標準化、広域な医療情報連携に資する政策が進められている。

(4) 注目動向

【新展開・技術トピックス】

ヘルスケアから医学的应用まで様々なレベルのデバイスが開発されている。ここでは、新たな潮流を生むと現在注目されているウェアラブルデバイスを取り上げる。

【スマートウォッチ】

消費者にも人気があり、ヘルスケア分野で最も知られているのは運動量を計測する Fitbit である。医療従事者の間ではデータの精度に問題があると懸念されているが、2018 年初頭に Google と連携することによってデバイスから得られたデータを医療従事者と共有しやすい環境を整えており、Fitbit はヘルスケア市場への参入を目指している。Google が提供する Google Cloud (グーグルクラウド) の API を採用してより安全性の高いデータ共有を実施している。医療的により信頼性の高いスマートウォッチとしては、FDA の承認を得ている Empatica 社の Embrace がある。この AI を駆使したデバイスは高度な機械学習を用いててんかんの大発作や全般発作である強直間代発作を感知し、介護者に即座に警告を発信する機能を備えている。

【グルコースモニター】

頻回に血糖値を確認する必要がある糖尿病患者にとって、指先で血糖測定を行わずに簡便に随時、血糖値が分かる持続血糖モニター (CGM, continuous glucose monitor) は極めて有用である。多くの CGM は指先の血糖測定による 1 日 2 回の校正が必要であったが、Dexcom G6 はその調整も不要であり、スマホのアプリと連携して測定結果が数分置きに表示され、血糖値の調整が必要な場合は警告が送られる。米国 Abbott 社の糖尿病患者向けのグルコースモ

ニタリングシステム「FreeStyle リブレ」(血糖値変動モニタリング用ウェアラブルデバイスと携帯端末)が日本でも2017年9月より保険適用となり、世界的に急速に普及している。最長14日間までグルコース値を測定可能で、血糖値の連続評価が可能となり、既存の血糖自己測定器(SMBG)を凌駕し、低血糖を危惧する糖尿病患者を含め、新たな市場を構築するものと考えられる。

【診断用ウェアラブルセンサー】

オーストラリア国立大学の研究者らが開発した光学センサーはウェアラブルデバイスにも取り入れることができ、リアルタイムに体内の微量代謝産物を測定することで糖尿病などの様々な疾患を判別できる。また、イギリスのニューキャッスル大学の研究者らは低価格の装着式のセンサーによって歩行を評価すれば早期にアルツハイマー病を検出し、その進行具合も評価できることをパイロットスタディで示している。今後、慢性疾患の早期診断を目指したデバイスの開発が進むと考えられる。

また、「癌患者の呼気を識別する犬」「尿中成分を認識する線虫」等の報告により、疾病・代謝に基づく生体情報を得る方法として、生体ガス等の揮発性バイオマーカーを非接触測定する研究開発が欧米と日本で盛んになっている。将来の健康・予防医学関連機器の重要なコンテンツと目されており、呼気ガスや皮膚ガスを利用した代謝評価や疾患由来の成分を測定する機器の開発も盛んに行われている。特に日本では、揮発性化学物質を対象とし、代謝酵素(東京医科歯科大学)、嗅覚レセプター(東京大学)、抗体(九州大学)を利用したバイオデバイスの開発が進んでおり、世界を先導している。小型化が可能な半導体式ガスセンサーも、モバイルデバイスなど一体化しガスセンサーの計測を実現している。英国Owlstone Medical社は、呼気VOCを対象とする「診断デバイス(Lonestar VOC Analyzer)」および「診断キット(Breath Biopsy Kits)」を開発し、複数の企業へ提供している。対象とする疾患として乳がん、喘息がある。呼気分析の受託サービスなど、呼気分析の新しい市場を開拓している(<https://www.owlstonemedical.com>)。

【心臓モニター】

心拍測定の為に、スマートウォッチやアームバンドなど様々な形態のウェアラブルデバイスが多数開発されてきたが、データの精度の観点からは胸部のパッチ型のセンサーが最も良いと考えられている。iRhythm Technologies社が提供するZio patchは世界最大の心拍データベースを装備して高精度な心拍計測を行なっている。パッチ型ではあるが、患者の生活を妨げず、利用しやすい為、コンプライアンスも高いとされている。競争の激しい領域であり、Medtronic社は2014年から提供していたウェアラブルのSEEQ Mobile Cardiac Telemetry(MCT) Systemの製造を中止し、埋め込み式のデバイスに専念すると2018年3月に発表した。

【ウェアラブルイメージング】

ウェアラブルデバイスを用いてより簡便に画像解析を行う技術の開発が進められている。これらは研究段階であり、医療応用されるには更なる開発と改良が必要とされるものの、注目度の高い分野である。

ウェルカムトラスト財団(英国)の支援を受けて研究開発された新世代のヘルメット式脳スキャナは、スキャン中も自由に動くことができる。従来型脳磁計(MEG)に比べて、スキャン中に安静を保つことができない小児や神経変性疾患の患者を対象とした研究や治療に役立つと期待されている。また、ニューヨーク大学医学部の研究者らによって開発されたウェアラブル

ル MRI グローブは、関節の動きを鮮明にイメージングでき、反復性損傷の診断への可能性を示唆している。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

ウェアラブルデバイスによって、在宅などの様々な環境下で急性や慢性の健康状態の変化をモニタリングし、そこから得られた情報を活用すれば、様々な医療応用が可能である。長期間のモニタリングで得られたデータを使って、身体に変化が起こってから対応する医療から、変化を見越した事前対応の医療への変化を模索する幾つかのプロジェクトが進行中である。

【国内】

● NTT ドコモによる、生体情報を用いたセルフ健康管理に向けた研究開発を進めている。生体ガスからは、採血のような痛みを伴うことなく、個人差が反映された生体情報を数多く得ることができるため、多項目計測によるセルフ健康管理への応用が可能である。

● 日本 IDDM ネットワーク（1 型糖尿病の組織）では佐賀県と共同で「ガバメント（政府自治体系）クラウドファウンディング」として「ふるさと納税」の仕組みを利用し、1 型糖尿病に関する大学等での研究を独自し支援する仕組みを構築し、東京医科歯科大学、京都府立大学、明治大学等への研究支援を実施している。

【米国】

● Precision Medicine Endeavor

米国の National Institute of Health と複数の研究機関が共同で取り組む長期的な研究プロジェクトである。All of Us Research Program では、少なくとも 100 万人以上のボランティアから遺伝子データ、生体サンプル、ウェアラブルデバイスのデータ等の健康関連情報の提供を受けて、遺伝子、環境、生活習慣が様々な疾病の予防や治療にどのように影響するかを明らかにするのが目的である。All of Us Research Program は米国史上、最大規模の長期スタディであり、全国的なデータベースの構築と精密医療（precision medicine）の実現を目指す。

● Google Baseline Project

Verily Life Sciences（2015 年に Google からスピンオフし、親会社の Alphabet 傘下となったライフサイエンス事業）と、米デューク大学医学部、スタンフォード大学医学部の共同研究プロジェクトとして 2017 年に開始された。5 年間のプロジェクトで、スマートウォッチを介して各種センサーから得られた心拍数、皮膚電位、運動習慣などのデータを収集し、1 万人を目標に成人してから老齢に至るまでに人の健康状態がどんな過程をたどるのか記録することを目指す。機械学習を駆使して疾患発症につながる要因を突き止め、人々が長く健康でいられるようにその要因を改善できないか探るのが目的である。

● MyHeartCounts

Verily Life Sciences と米スタンフォード大学、英オックスフォード大学が中心となって進めている研究プロジェクトで 2015 年 3 月から 10 月までにスマホアプリの MyHeartCount をダウンロードして研究への参加を同意した約 5 万名が研究対象である。スマホアプリを用いた心血管疾患に関する研究の妥当性を示した初の大規模スタディである。スマホアプリを用いて身体活動、フィットネス、睡眠等を迅速に大規模に評価できることを示した。

● Stanford Azumio Activity Inequality study

米スタンフォード大学が中心となって実施した研究プロジェクトである。スマホに内蔵され

た活動量計から得られた、111 カ国の約 70 万人を対象とした延 6,800 万日のデータセットを解析し、身体活動量を増やし健康を改善するための環境作りの重要性と、政策や都市設計が身体活動に影響することを示した。

● Health ePeople study

米カリフォルニア大学サンフランシスコ校が実施している研究プロジェクトである。mHealth の研究であり、元々は Health eHeart Study として 2 万人を対象とした心血管疾患の研究として始まったが、より多くの疾患を対象とする研究へと発展している。モバイル技術とデジタル技術を駆使してセンサー等からデータを収集し、データベースの利活用、データ連携を行いやすい基盤を整えている。最終的には 100 万人のボランティアによる研究参加を目指している。

● Warfighter Analytics using Smartphones for Health (WASH)

米国の国防高等研究計画局（DARPA）は、スマートフォンとセンサーを活用した兵士の健康状態、身体障害の状況、疾患などリアルタイムでセンシングを行う大型プロジェクトを展開している。将来的には一般向けの早期診断デバイスとしての活用も考えられている。

【欧州】

● Health, demographic change and wellbeing

欧州委員会による「Horizon2020」の直近（2018–2020 年）のプログラム。個別医療を社会のヘルスケアシステムへ組み込むことを目指しており、簡便な生体ガス計測はますます注目を集めると期待される。

(5) 科学技術的課題

ウェアラブルデバイスにおいて、今後取り組むべき研究開発は、モニタリングと介入の機能を強化した、多様な因子を測定できる統合プラットフォームを備えたウェアラブルデバイスの開発である。既に、スタンフォード大と米カリフォルニア大学バークレー校の研究者らが共同開発したウェアラブルデバイスは、自由に曲げられるセンサーとマイクロプロセッサで構成されており、皮膚に貼り付いて汗腺を刺激してさまざまな種類の分子やイオンの存在を検出し、嚢胞性線維症や糖尿病などの病気の診断と治療を改善できる可能性があることを示唆している。

研究開発の方向性としては、データの収集、解析による診断に留まらず、それらの結果を基にした医学的介入、治療までの一連の操作を、単一のプラットフォーム上で統合的に行うデバイスの開発である。その一つの例は、1 型糖尿病患者を対象とした人工膵臓、つまりクローズドループ・インスリン送達システム（closed loop insulin delivery system）である。人工膵臓は患者の血糖値をモニタリングし、血糖値に応じてポンプから注入するインスリン量を調整する。刺激に誘発されて薬物を注入するデバイスの開発が試みられており、各国の研究者らはより精密で高度な機能を備えたデバイスの開発に凌ぎを削っている。デバイスの精度を高めるには、センシング技術は勿論のこと、それに付随したハードウェアおよびソフトウェアの開発も重要である。バッテリー寿命やワイヤレス通信の進歩によって利便性が高まった結果、長期間のモニタリングが可能になり、より多くの人がデバイスを利用できるようになった。ハードウェアの面では、利便性を高めるためにデバイスのデザインを工夫する必要がある。装着し易さ、デバイス自体や付随するバッテリーのサイズは利用状況にも大きく影響する。また、ソフトウェアの面ではデータの利活用の観点からも、デバイスから得られたデータを基に効果的な介入を

行うため、機械学習を駆使して高度なアルゴリズムの開発が進められると予想される。

ウェアラブルデバイスに用いセンサーにおいては次のような課題がある。生体ガス計測においては、呼気によるガス計測では得られない経時的な変化が計測可能な皮膚ガスを計測するためのセンサーの高感度化高感度化 (ppt 一兆分率, ppq 千兆分率レベル) とともに、多様な揮発性成分を含む生体ガスを計測できる選択性の高いセンサーの開発が必要であるとともにウェアラブルに適した小型化も重要な課題である。また、バッテリーの長寿命化も課題である。

(6) その他の課題

ウェアラブル技術を医療応用する際には幾つかの課題がある。まずは、デバイスの購入コストである。デバイスが高額であるため、誰でも利用できるとは限らず、デバイスを購入できる経済力がある人のみが恩恵を受けると懸念される。IoMTの研究開発を推進する上では、セキュリティを確保し、利用者のプライバシーを守りながら、デバイスから得られたデータを最大限に利活用できる環境の整備が求められている。例えば、BluetoothはAES (Advanced Encryption Standard) の128 bit 鍵長をサポートしているが、より多くでデバイスが市場に流通しワイヤレス通信を行うにあたり、Bluetoothを始め、通信技術のセキュリティのアップデートは喫緊の課題である。次に、デバイスの互換性およびデータの標準化に関する課題がある。多くのデバイスはプラットフォーム間で互換性がなく、デバイスから得られるデータは標準化されていないことから、広範なデータの利用やデータの普遍性には限界がある。

また、デバイスの利便性にも様々な制約がある。昨今は類似のデバイスが流通しており、自分に最適なデバイスを選ぶことが簡単ではない。デバイスを利用するに当たり、適切にセットアップする必要があり、使い方を間違えたり、充電し忘れたりすると機能せず、デジタル技術に不慣れなユーザーにとっては使いにくいデバイスも多い。デジタル技術の利用状況は世代や所得によっても影響されると考えられ、健康格差の原因ともなりえる。

従来は、デバイスで取得されたデータはクラウドに送信・保管され解析されるクラウドコンピューティング (cloud computing) が一般的であったが、最近はエッジコンピューティング (edge computing) やフォッグコンピューティング (fog computing) に移行しつつあり、出来るだけデバイスに近いネットワーク上でデータ解析を行うのが主流になりつつある。多くのデバイスから膨大なデータが通信されるようになると、通信速度も落ち、クラウドコンピューティングではデータ解析と結果のフィードバックにも時間がかかり過ぎてしまうため、医学的な対応としては不十分である。例えば、血糖値等のようにリアルタイム性を要するデータをクラウドコンピューティングで扱うのは、現状のクラウドコンピューティングの処理能力では現実的ではない。従って、効率よく迅速にデータを解析するためには、データ通信は最小限に留め、デバイス上やデバイスに近いネットワーク上での処理が望ましい。さらに、データ通信を最小限に留めることで、広範なデータ通信を必要とするクラウドコンピューティングに比べて、エッジコンピューティングではセキュリティやプライバシーも確保されやすい。ビッグデータやAIが注目される時代の潮流にあっては、データ連携を重視するのか、或いは、データ解析に基づく迅速なフィードバックを重視するのかの見極めが求められており、様々な領域の専門家が連携して解決していく体制が必要である。

従来の相当の時間を要する医療機器や新薬の開発とは異なり、開発スピードの速いIoMTは、それに準じた法規制やガイドライン策定が求められる。現在、米国のFDAが諸外国をリード

しており、FDA は基本的には医療用モバイルアプリ（mobile medical apps）については医学的効果、ユーザーインターフェース、流通経路を含めて検証できる体制を整えるべきとの立場である。また、医療用モバイルアプリに関する規制は、それぞれのアプリの利点と危険性に応じて個別に設けられるべきというスタンスである。ウェアラブルデバイスの開発にあたってはエレクトロニクス、高分子、医療／健康／福祉、バイオテクノロジー、通信、ロボティクス、システム化などの複合的な要素技術が不可欠で、異業種との連携が必須である。ウェアラブルデバイスについても、モバイルアプリについても、開発速度が速く、十分なエビデンスが無いまま、流通しているものも多い。産学連携によって、開発から効果の検証までを行う研究開発体制の構築が望まれる。また、ウェアラブルデバイスを社会に普及させるためには、病院や医師・看護師・検査技師などの医療従事者と装置開発を行う研究者が協力し合い、実用化を目指す研究開発の枠組みが必要である。ヘルスケアのみならず、医学的応用が期待されるデバイスやアプリも増えており、新薬開発と同様にランダム化比較試験による医学的効果、利便性、副作用、コンプライアンスの評価体制の樹立が必要である。また、今後は、IoMT のコスト負担を誰が担うのか、どこまで保険診療として認めるのか、についても議論を深めていく必要がある。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	生体サンプルとして細胞間質液を利用した低侵襲の診断デバイスの開発や非侵襲の生体ガスを利用したバイオデバイスの開発などが大学および企業にて行われている。 大学・公的研究期間を中心に、世界をリードする医療計測を目的としたデバイス・材料・計測技術の研究開発が進んでいる。 ウェアラブル機器用の電源、センサー、材料開発は大学企業を中心に積極的に研究が進められている。 新たな「非侵襲サンプル計測」や「リアルタイムなバイオ計測」を先導する国家的なプロジェクトがなく、総合的なシステム化についても、世界を先導する研究が十分でない。
	応用研究・開発	○	↑	国内の大手、中堅の会社による医療向けの診断デバイスの発表があるなど注目は高く、参入を検討する会社も多い。 日本医療研究開発機構（AMED）による大学・病院・企業などの連携による医療機器開発プロジェクトが進められている。 NTTと東レが開発したウェアラブル心電計「hitoe」について、藤田医科大学にて（リハビリテーション分野）で初の実証実験を開始したオムロンの Heart Guide が国際的に認知されている

米国	基礎研究	◎	↑	ウェアラブルデバイスの研究開発、ウェアラブルデバイスの大規模臨床試験が NIH、スタンフォード大学、デューク大学、カリフォルニア大学等の複数の研究機関で行われており、IoMT の領域では世界をリード。 医療用センサデバイスと AI を活用した基礎研究も盛んである。 生体装着用の柔軟性デバイスについて、イリノイ大、MIT、ハーバード大、NASA、UC バークレー校等の大学・研究機関で研究されている。
	応用研究・開発	◎	↑	Abbott、Dexcom、Empatica、Medtronic、Zoll 等が FDA の承認を得たウェアラブルデバイスを提供している 医療診断、医療 Iot 機器の臨床応用研究・開発が大学、病院、ベンチャー企業、大手企業で積極的に行われている。 Northwestern Univ の Rogers のグループによる医療用ウェアラブルデバイス、IBM 社の Watson API ホームモニタリングソリューションによる医療診断応用として、デバイスと AI を活用した応用研究も進められている。 複数大学にて、多数のベンチャーがクラウドファンディングを活用し、応用研究を展開している。 多数のウェアラブル機器開発の新興企業が生まれ、記憶力向上のための無線 IC チップなど、インプラントデバイスの開発も展開されている。 fitbit と iWatch が製品化および改良を精力的に進め、リストバンド型ウェアラブル市場を確立した。
欧州	基礎研究	◎	→	欧州として重点研究機関（大学・研究所）へ研究費を集中することで、高い研究レベルを維持している。（ドイツ、イタリア、フランス、スペイン、英国などを中心）英国を中心に呼気ガス分析に関する研究が精力的に行われている。 ウェアラブルな医療機器に必要な、新規のフレキシブルな電極材料、長期間使用の薄い新規のバッテリーの開発が盛んである。 ウェアラブル機器用の柔軟デバイスについて、ケンブリッジ大学、プロバンス・マイクロ・エレクトロニクスセンター、欧州プロジェクト、IMEC、Philips 社、NOKIA 社が基礎研究を進めている。
	応用研究・開発	◎	→	フィンランドの Oura Ring が唯一国際的にも認知されているウェアラブルデバイスであるが、telemedicine や AI については社会実装が進んでいる。 ウェアラブルデバイスを用いた臨床試験は活発に行われている。AI やアルゴリズムに関する研究も活発である。 欧州委員会による企業を巻き込んだ大型予算が多数あり、SIEMENS（ドイツ）や Philips（オランダ）などの大企業から、中・小規模企業と大学・研究所との連携が促進される環境が整っている。
中国	基礎研究	○	↑	AI やアルゴリズムに関する研究は活発である。 海外へ留学していた若手研究者により、基礎研究レベルの向上が目覚ましく、研究レベルの向上、論文数の増加が顕著。 中国科学院、清華大、北京大、上海交通大など有力大学をはじめ、中堅の大学においても優れた設備、人材が研究に携わっており、更なる発展が見込まれる。
	応用研究・開発	○	↑	多数のウェアラブルデバイスを開発しているが、国際的にも認知されているウェアラブルデバイスはない。 応用研究においても中国経済の下支えにより、バイオデバイス、医療デバイスの応用研究に対し、莫大な投資、ベンチャー企業による臨床応用が進められている。 他国と比較すると開発力は劣るが、コスト面の強みがある。
韓国	基礎研究	◎	↑	ウェアラブルデバイスを用いた臨床試験は比較的实施されている。 mHealth、AI やアルゴリズムに関する研究は活発。 ソウル大学、KAIST などの大学、研究所において、Point of care testing (POCT) のデバイス開発が盛ん。 半導体の設備や技術を活用してモバイルデバイスによる診断装置の研究やそれに係わる基礎研究も活発に行われている。 基礎研究、デバイス分野において学会、論文とも発表数は非常に多い。
	応用研究・開発	△	→	サムスン電子や LG 社が医療関連研究への投資、装置開発を進めており SK Telecom 社なども医療機器とモバイル技術を融合した新たな市場を目指し、ウェアラブル端末の商品開発を進めているが、国際的に認知されているウェアラブルデバイスはない。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）参考文献

- 1) Duarte Dias, João Paulo Silva Cunha. Wearable Health Devices–Vital Sign Monitoring, Systems and Technologies. Sensors (Basel) 2018 Aug; 18 (8) : 2414.
- 2) effrey Shuren, Bakul Patel, Scott Gottlieb. FDA Regulation of Mobile Medical Apps. JAMA. 2018;320 (4) :337-338.
- 3) Duarte Dias, João Paulo Silva Cunha. Wearable Health Devices–Vital Sign Monitoring, Systems and Technologies. Sensors (Basel) 2018 Aug; 18 (8) : 2414.
- 4) Fayez Qureshi, Sridhar Krish. Wearable Hardware Design for the Internet of Medical Things (IoMT) . Sensors 2018, 18 (11) , 3812.
- 5) Patricia AH Williams, Andrew J Woodward. Cybersecurity vulnerabilities in medical devices: a complex environment and multifaceted problem. Med Devices (Auckl) . 2015; 8: 305–316.
- 6) David Klonoff. Smart Sensors for Maintaining Physiologic Homeostasis. J Diabetes Sci Technol. 2011 May; 5 (3) : 470–475.
- 7) Dimitrov DV. Medical Internet of Things and Big Data in Healthcare. Healthc Inform Res. 2016 Jul;22 (3) :156-63.
- 8) David Kerr, David Klonoff. Digital Diabetes Data and Artificial Intelligence: A Time for Humility Not Hubris. J Diabetes Sci Technol. 2018 Sep 5
- 9) Zhao J, Freeman B, Li M. Can Mobile Phone Apps Influence People's Health Behavior Change? An Evidence Review. J Med Internet Res. 2016 Oct 31;18 (11) :e287.
- 10) Birchley G, Huxtable R, Murtagh M, Ter Meulen R, Flach P, Gooberman-Hill R. Smart homes, private homes? An empirical study of technology researchers' perceptions of ethical issues in developing smart-home health technologies. BMC Med Ethics. 2017 Apr 4;18 (1) :23.
- 11) Passive Detection of Atrial Fibrillation Using a Commercially Available Smartwatch. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, Singh A, Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Lee ES, Fan SM, Gladstone RA, Mikell C, Sohoni N, Hsieh J, Marcus GM. JAMA Cardiol. 2018 May 1;3 (5) :409-416.
- 12) Shilaih M, Clerck V, Falco L, Kübler F, Leeners B. Pulse Rate Measurement During Sleep Using Wearable Sensors, and its Correlation with the Menstrual Cycle Phases, A Prospective Observational Study. Sci Rep. 2017 May 2;7 (1) :1294.
- 13) Li X, Dunn J, Salins D, Zhou G, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, Perelman D, Colbert E, Runge R, Rego S, Sonecha R, Datta S, McLaughlin T, Snyder MP. Digital Health: Tracking Physiomes and Activity Using Wearable Biosensors Reveals Useful Health-Related Information. PLoS Biol. 2017 Jan 12;15 (1) :e2001402.
- 14) Bonafide CP, Jamison DT, Foglia EE. The Emerging Market of Smartphone-Integrated Infant

- Physiologic Monitors. *JAMA*. 2017 Jan 24;317 (4) :353-354.
- 15) Sankar PL, Parker LS. The Precision Medicine Initiative's All of Us Research Program: an agenda for research on its ethical, legal, and social issues. *Genet Med*. 2017 Jul;19 (7) :743-750.
- 16) McConnell MV, Shcherbina A, Pavlovic A, Homburger JR, Goldfeder RL, Waggot D, Cho MK, Rosenberger ME, Haskell WL, Myers J, Champagne MA, Mignot E, Landray M, Tarassenko L, Harrington RA, Yeung AC, Ashley EA. Feasibility of Obtaining Measures of Lifestyle From a Smartphone App: The MyHeart Counts Cardiovascular Health Study. *JAMA Cardiol*. 2017 Jan 1;2 (1) :67-76.
- 17) Emaminejad S, Gao W, Wu E, Davies ZA, Yin Yin Nyein H, Challa S, Ryan SP, Fahad HM, Chen K, Shahpar Z, Talebi S, Milla C, Javey A, Davis RW. Autonomous sweat extraction and analysis applied to cystic fibrosis and glucose monitoring using a fully integrated wearable platform. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 May 2;114 (18) :4625-4630.
- 18) Pereira J, Porto-Figueira P, Cavaco C, Taunk K, Rapole S, Dhakne R, et al. Breath analysis as a potential and non-invasive frontier in disease diagnosis: An overview. *Metabolites* 2015;5:3-55. doi:10.3390/metabo5010003.
- 19) Shehada N, Cancilla JC, Torrecilla JS, Pariente ES, Brönstrup G, Christiansen S, et al. Silicon Nanowire Sensors Enable Diagnosis of Patients via Exhaled Breath. *ACS Nano* 2016;10:7047-57. doi:10.1021/acsnano.6b03127.
- 20) Nag S, Sachan A, Castro M, Choudhary V, Feller JF. Spray layer-by-layer assembly of POSS functionalized CNT quantum chemo-resistive sensors with tuneable selectivity and ppm resolution to VOC biomarkers. *Sensors Actuators, B Chem* 2016;222:362-73. doi:10.1016/j.snb.2015.08.038.
- 21) Karmaoui M, Leonardi SG, Latino M, Tobaldi DM, Donato N, Pullar RC, et al. Pt-decorated In₂O₃ nanoparticles and their ability as a highly sensitive (<10 ppb) acetone sensor for biomedical applications. *Sensors Actuators, B Chem* 2016;230:697-705. doi:10.1016/j.snb.2016.02.100.
- 22) Henderson B, Khodabakhsh A, Metsälä M, Ventrillard I, Schmidt FM, Romanini D, et al. Laser spectroscopy for breath analysis: towards clinical implementation. *Appl Phys B* 2018;124:161. doi:10.1007/s00340-018-7030-x.
- 23) Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, Broza YY, Aboud M, Gharra A, et al. Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects via Pattern Analysis of Exhaled Molecules. *ACS Nano* 2017;11:112-25. doi:10.1021/acsnano.6b04930.
- 24) 只野壽太郎、世界の医療関連展示会から見えて来るもの、モダンメディア 59 巻 11 号 2013, 291-295
- 25) Shirasu M, Touhara K., The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder., *Journal of Biochemistry*, 150, 3, 257-266, 2011. DOI: 10.1093/jb/mvr090
- 26) Gary W Hunter, Raed A Dweik, Applied breath analysis: an overview of the challenges and opportunities in developing and testing sensor technology for human health monitoring in aerospace and clinical applications, *J. Breath Res.*, 2 (3) , 037020, 2008.
- 27) Sun, X., Shao, K. & Wang, T. Detection of volatile organic compounds (VOCs) from exhaled breath as noninvasive methods for cancer diagnosis. *Analytical and bioanalytical chemistry* 408, 2759-2780, <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9200-6> (2016) .
- 28) Subhash Mohan Agarwal, Mansi Sharmaa, Shehnaz Fatimaa, VOCC: a database of volatile organic compounds in cancer, *RSC Adv.*, 2016,6, 114783-114789, DOI:10.1039/C6RA24414A
- 29) Po-Jen Chien, Takuma Suzuki, Masato Tsujii, Ming Ye, Isao Minami, Kanako Toda, gHiromi

- Otsuka, Kohji Toma, Takahiro Arakawa, Kouji Araki, Yasuhiko Iwasaki, Kayoko Shinada, Yoshihiro Ogawa, Kohji Mitsubayashi, Biochemical Gas Sensors (Biosniffers) Using Forward and Reverse Reactions of Secondary Alcohol Dehydrogenase for Breath Isopropanol and Acetone as Potential Volatile Biomarkers of Diabetes Mellitus, *Anal. Chem.* 2017, 89, 12261-12268, DOI:10.1021/acs.analchem.7b03191
- 30) Kenta Iitani, Toshiyuki Sato, Munire Naisierding, Yuuki Hayakawa, Koji Toma, ‡ Takahiro Arakawa, Kohji Mitsubayashi, Fluorometric Sniff-Cam (Gas-Imaging System) Utilizing Alcohol Dehydrogenase for Imaging Concentration Distribution of Acetaldehyde in Breath and Transdermal Vapor after Drinking, *Anal. Chem.* 2018, 90, 2678 – 2685, DOI:10.1021/acs.analchem.7b04474
- 31) Naoto Shirasu, Takeshi Onodera, Kazutaka Nagatomo, Yasuyuki Shimohigashi, Kiyoshi Toko, Kiyoshi Matsumoto, Noncompetitive Immunodetection of Benzaldehyde by Open Sandwich ELISA, *ANALYTICAL SCIENCES*, 25 (9), 1095-1100 (2009)
(<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices.html> accessed on November 24, 2018)
- 32) Terutsuki D, Mitsuno H, Sakurai T, Okamoto Y, Tixier-Mita A, Toshiyoshi H, Mita, Y, Kanzaki, R (2018) Increasing cell–device adherence using cultured insect cells for receptor-based biosensors. *Royal Society Open Science*, 5:172366.

2.3.6 計測データ解析（AI）

（1）研究開発領域の定義

複雑な生命現象の理解のためには、時空間的な計測情報を解析・分析することが必要である。空間情報を得るために必須となるのがイメージング技術であるが、イメージングにより得られる情報は高度に多次元で、人が目で見て解析できる範囲を超えており、これらを解析するための画像処理技術が求められている。その解析には、古典的画像処理に加えて深層学習、機械学習を用いた手法が急速に伸展しており、今後ライフサイエンス・臨床医学分野全般に AI 技術を効率的かつ効果的に導入することは必須である。また、これらの解析には数多くの画像が必要であり、情報処理の研究者が使えるオープンデータ、データベースが必要とされている。

（2）キーワード

機械学習、深層学習、人工知能（AI）、画像解析、規格化、ビッグデータ、データベース、マルチモダリティイメージング、相関解析、マルチオミックス解析、データシェアリング、改正個人情報保護法、次世代医療基盤法、サイバーセキュリティ

（3）研究開発領域の概要

〔本領域の意義〕

我が国においては世界でもトップレベルの質の高い、ライフサイエンス・臨床医学研究が長い間継続的に行われてきており、蓄積されたデータは膨大な量になる。これまでは蓄積された膨大なデータを統合的に解析する手段が無かったが、近年の AI 技術の発展により、ビッグデータの解析が可能な時代となっている。この様に人間の能力をも凌駕することが示されてきている AI 技術を、積極的にライフサイエンス・臨床医学研究に導入していくのは必須事項である。一方、同時に近年の第 3 次人工知能ブームで AI に過剰な期待が寄せられている現状、また医学分野には個人情報保護などの特有な問題も存在する為、AI に何ができて何ができないかということを明らかにし、効率的かつ効果的に当該分野に AI 技術を導入していく必要性もある。以上、大きな potential はあるものの未だ研究の端緒に着いたに過ぎない、AI 技術を活用したライフサイエンス・臨床医学研究を今後どのように進めていくかは、重要な国家戦略の一つであると考えられる。

基礎研究領域では、3 次元の空間と時間の変化を有する生命現象を解析するために、個別の物質の平均的な計測から、オルガネラや細胞、組織の場を考慮した計測に進化させるためにはイメージング技術が必須であるが、イメージングにより得られる情報は大容量化すると共に多次元化しており、人が計測情報を目で見て判断できる限界を超えている。この問題を解決する方法として画像処理があり、生命現象を定量解析することが進められている。さらに、生命現象は複雑であり、単一のモダリティによる計測だけでは不十分であり、異なる撮影法を組み合わせる手法が必要である。詳細な生命現象の解明のための計測法は多岐マルチモダリティの情報を解析するためには、より、多次元、多種情報に対応した新しい画像解析技術が求められている。

〔研究開発の動向〕

ライフサイエンスにおける画像処理研究では、画像処理アルゴリズムの研究開発に加えて、医学生物系の研究者に利用されるように、NIH により無償公開されている ImageJ (Fiji)、CellProfiler や Icy など様々な画像解析システムが提案されている¹⁾。また、有償のソフトウェアとして、3次元や時間変化を伴う4次元の画像処理システムが開発されてきた。さらに、特定の目的に向けて開発された医用・生物画像処理システムも開発されている²⁻³⁾。近年、機械学習による情報処理研究が急速に伸展し、特に深層学習による画像処理による画像の特定領域の抽出 (イメージセグメンテーション) では、従来の情報処理研究者がアルゴリズムを考案して実装するスタイルでは成しえなかった処理が可能となってきた。一方、これらの深層学習による画像処理では、学習に用いる画像の質と量がその判別機の性能を左右する。学習データには、対象とする画像と正解の領域を必要とすることから、画像データの管理と正解画像の作出のツールが必要である。生物医学画像では、対象や実験方法、撮影条件等により画像の質が大きく異なることから、実験条件などのメタ情報を画像データと合わせて統一的に管理・可視化・再利用する目的で PSLID⁴⁾、BisQue⁵⁾、OMERO⁶⁾ や理研 ICP (y7) などの画像管理システムが提案されている。さらに、格納した画像の管理と画像解析を連携する取り組みとして、BisQue と CellProfiler、Fiji と OMERO 等のシステムが公開されている。最近の開発動向としては、高次元画像処理、処理履歴の管理、外部解析ソフトウェアや ImageJ プラグインとの連携、機械学習機能、API 化 (Application Programming Interface: パッケージ化された機能をプログラムから利用するための仕組み) などが挙げられる⁸⁾。OMERO は 2018 年現在も開発と公開版の更新が継続して行われており⁹⁻¹⁰⁾、開発者・利用者向けのワークショップなども定期的に実施するなど、積極的にコミュニティを形成している。細胞生物学の論文で使用された画像のデータベースである SSBD¹¹⁾ や IDR¹²⁾ も利用されている。しかしながらこれらのシステムにおいても対象とするモダリティは単一であり、複合計測情報の相関解析には至っていない。医療画像の分野ならびに脳機能解析、分子イメージングの分野においては、PET-CT や MRI-CT 等の市販装置が開発され、SPM8¹³⁾ などの解析ソフトウェアが公開されている。一方、電子顕微鏡と光学顕微鏡を組み合わせた解析手法として、CLEM (Correlative light and electron microscopy) が日立ハイテック、日本電子、ZEISS などより販売されている。これらの方法は光顕と電顕の対象情報やスケールを統合する試みである。しかしながら、これらのシステムは、同じ空間で情報を取得することにとどまっており、多種の計測手法からの情報の相関解析を大規模に行うまでに至っていない。

プロジェクト研究においては異種計測情報の統合解析が進められている。AMED 革新脳プロジェクトにおいて、走査型電子顕微鏡から、2光子顕微鏡、MRI までに多種のモダリティの情報を統一して解析する取り組みが行われている。これに対して、中核機関である理研はクラウド上のサーバーにデータを格納すると共に、画像処理サーバー上で VCAT5 を利用し、その操作をリモートデスクトップの一般的な Web ブラウザーで行う ICP を研究開発し、公開利用を実施している。このシステムでは、以前に成功した処理や条件を異なる対象画像に適用する事により、より良い画像処理手法をシェアするオープンサイエンスの仕組みを保有している。さらに複数の研究者や研究成果に紐付けされた画像・メタ情報・処理方法を統一的に管理することで研究・開発の効率化と標準化が期待できる。このシステムは、4D 細胞 (2013-2017: fourd.riken.jp) や AMED 革新脳 (2014-2023: brainminds.jp)、SIP Materials Integration などの研究プロジェクトで継続して開発されている。

バイオイメージプロセッシングの分野に限らず、画像処理は機械学習により進展が著しい分野である。画像処理の研究分野では、研究成果を論文として出版すると共に、査読付きの国際会議で発表することも評価される。画像処理の大きな会議として ICIP（IEEE International Conference on Image Processing.¹⁴⁾）がある。講演要旨 6 ページ、査読者 3 名以上、採択率 40% 程度と審査が厳しく、情報処理の分野で認められている学会である。2018 年 10 月に開催された ICIP2018 の発表情報を表 1 にまとめた。

表 2.24.1 ICIP2018 における発表数と機械学習の利用状況

セッション名	演題数	機械学習の使用演題数	機械学習の利用率 (%)
画像処理一般	700	261	37.3
生物系セッション	129	69	53.5
顔認識	21	11	52.4
バイオメトリック	19	6	31.6
メディカルイメージプロセッシング	13	7	53.8
バイオイメージプロセッシング	13	9	69.2
疾患の検出・診断	13	7	53.8
画像法医学	11	6	54.5
大腸画像処理	8	5	62.5
バイオメディカルセグメンテーション	8	5	62.5
人体検出	8	4	50.0
感情認識	8	4	50.0
細胞画像処理	7	5	71.4

セッション数 157、発表件数 829 件の国際会議である。画像処理の一般セッションでは、画像処理の基礎となる応用数学から応用までの幅広いセッション、発表があった。IEEE（The Institute of Electrical and Electronics Engineers：世界最大の電気工学・電子工学技術の学会）の情報処理の国際会議において、生物系セッションは 15 件、発表数 129 件 15% を占めており、画像処理の研究者からも高い注目を集めている。画像処理の分野では機械学習、特に深層学習の利用が進んでおり、本学会においては、全体では 40% の発表が機械学習を使用していた。画像処理一般のセッションでは、機械学習の利用は 37% であることに比べて、生物系セッションでは 54% と高い使用率であった。これは、対象の特徴が不明で、個体差、変動が大きな生物医学画像に対して、機械学習が有効であることを示唆している。なお、医学生物学の発表では、中国の組織に加えて、欧米諸国に在籍する中国系の講演者の発表が非常に多い事が印象的である。

医用画像解析の分野では積極的に AI 技術が導入されており、成果も出始めている。国立がん研究センターのグループは、深層学習技術を活用した大腸がん及び前がん病変発見の為にリアルタイム内視鏡診断サポートシステムの開発に取り組み、隆起型の病変に関して、感度 98%・特異度 99%・正診率 98.8% の精度を示すシステムの開発に成功した¹⁵⁾。内視鏡画像解析と同様、放射画像解析も AI 技術の活用が積極的に進められている研究分野である^{16), 17)}。

MRI、CT、X線、超音波など様々なモダリティにおいて研究が進められているが、他の医用画像解析と同様、いくつかのステップを踏んで発展させていく必要がある。第1ステップは異常部位（病変）の検出であり、本件に関しては、世界的に精度は高くなってきていると考えられ、今後はいかに臨床応用（社会実装）していくかという点が大きな課題である。第2ステップは質的診断であり、特にゲノム医療時代においては、遺伝子変異を医用画像からの確に判断する事により、治療方針の決定・予後予測など臨床的にも大変意義がある為、Radiomics・Radiogenomics という名称で、世界中で現在研究が進められている。この様に質的診断を志向した、医用画像とゲノム情報など他のモダリティの統合解析は放射線画像分野で活発に研究されているが、他の医用画像解析でも研究は始まっており、実際病理組織切片から、非小細胞肺がんの組織分類及び遺伝子変異を高精度に予測できたという論文が米国ニューヨーク大学から発表されている¹⁸⁾。今後はこの様な医用画像データと他のモダリティのデータを統合させ、マルチモーダルに解析を行う上でAI技術はその力を発揮していくことが期待される。

医用画像解析分野以外の医療、医学分野においても、機械学習・深層学習技術を導入した研究は進められており、遺伝子変異情報・エピゲノム情報・トランスクリプトーム情報・臨床情報などのオミックスデータを機械学習・深層学習技術で解析、もしくは統合してマルチモーダルに解析し、病態の分類、がんの予後予測や抗がん剤の感受性予測などを行った成果が発表され始めている^{19)・24)}。ただし現在行われているマルチオミックス解析はそれぞれのモダリティデータの特徴が充分考慮されておらず、特に遺伝子変異の意義付けが行われることなくデジタルデータに変換されており、今後は個々のデータの特徴を充分反映させるシステムの構築を行うことが急務であると考えられている。また、生命現象・疾患を考えるうえにおいて、時間的・空間的な相互作用を遺漏なく解析に取り入れることが本態解明に繋がると考えられるが、層別化されたオミックスデータの総合作用及び経時変化をも加味したマルチオミックス解析は始まったばかりであり、今後本邦においても叡智を集結させて取り組むべき重要な課題である。

（4）注目動向

〔新展開・技術トピックス〕

【深層学習による画像認識】

深層学習を用いた画像処理では、Googleの猫に代表されるように、人が陽的に指示をせずとも対象を認識する判別モデルを構築するに至っている。

現在、この技術を元にして医療分野への展開の検討が進められている。2016年にGoogleは米国とインドの医師と共同研究により12万枚のカラー眼底写真の収集と教師データを作成し、深層学習により糖尿病網膜症を97.5%の精度で検出することに成功した²⁵⁾。さらに、GoogleとVerily Life Sciencesは2018年に眼底画像の血管情報から、心疾患リスク要因を予測した²⁶⁾。この研究では、28万枚の非侵襲な眼底画像による深層学習により、血液検査無しに循環器疾患の検出を実現した。眼底撮影により循環器疾患を見いだすといった、人が想像し、判断し得なかった現象を解明できたことが高く評価されている。

【眼底写真に対する機械学習による自動診断に対するFDA承認】

米国IDx社は、網膜カメラ「Topcon NW400」で撮影した画像をソフトウェアで解析し、医師なしで87.4%の精度で網膜症を発見する自動判断ソフトウェアIDx-DRを開発した。FDAは、世界で初めて疾患を自動診断する自律型AI診断システムとして2018年4月11日

に認証し、販売が開始された。初期診断（プライマリケア）において、専門医並みの診断が行えることから、疾患の早期発見、早期治療に期待されている。また、FDAが自動診断システムの認証をしたことから、眼底写真以外の画像診断の道を切り開く出来事であり、世界中の研究者、医師、装置メーカーらによる自動診断に関する研究が加速している。日本においても、厚生労働省やPMDAによる自動診断システムに対する対応が開始された。

【機械学習による画像以外の情報との相関解析】

深層学習による解析の対象は画像にとどまらず、メタ情報として記述された状態や数値情報との相関解析が可能である。生命現象の解明においても、画像とメタ情報の解析が開始されている。医療の分野においても、電子カルテに記載された患者の既往歴、血圧、血液検査項目と画像情報を用いた疾患の検出が進められている。1例として、東北大学と理化学研究所の共同研究として、眼底画像、網膜のOCT（光干渉断面画像:Optical Coherence Tomography）画像、血流画像に加えて、電子カルテに記載された患者情報から得られる91種の情報から緑内障の自動検出を実施すると共に、緑内障の主な病因を表現するニコレラ分類を実現した²⁶⁾。この分類は、緑内障の疾患の機序を分別するもので、その分類により有効な治療法が異なることから、患者の予後を左右する重要な診断である。画像と様々なメタ情報との相関解析により患者個別に最適な治療法を提示することが可能となってきた。現在、実際の診療の場においてその有効性を検証している。この手法は医療画像に特化したものではなく、バイオイメーjingにおいても、現象を理解するために有効な手法であると言える。

【マルチモダリティ画像の解析】

単一の計測手法では、取得できる情報に制限がある。そのために、非破壊の計測法を組み合わせ、同一の試料から複数の情報を取得することが始まっている。バイオイメーjingの分野でのCLEM、ライブセルイメーjingの分野での白色光観察と蛍光観察、メディカルイメーjingの分野におけるPET-CT、MRI-CTなどである。現時点では、組み合わせ可能な計測技術が限定され、観察者の技量に依存した計測法となっている。これらを統合するための試料ホルダによる観察の座標の統一、計測装置の開発や解析手法の開発が進められている。また、より多くの種類の撮影モダリティを扱う手法、画像解析ソフトウェアの開発が待たれている。

【注目すべき国内外のプロジェクト】

【米国】

● HCA (Human Cell Atlas)

ヒトの全細胞の種類、状態、系統を記述しカタログ化する国際プロジェクトであり、イメーjing情報とオミックス情報を網羅的に格納する。

● HuBMAP (The Human BioMolecular Atlas)

細胞を最小単位として人体全身を機能マッピングするNIHのプロジェクト。

データの収集のみならず、解析ツールの開発、データプラットフォームの構築など技術基盤の開発とシステム構築を含むプロジェクトである。

【国内】

● NEDO「省エネ製品開発の加速化に向けた複合計測分析システム研究開発事業」

複数の計測分析機器データを統合的に解析する為のシステムを開発する事業。主に産業界（計測装置メーカー）の産業界と国研からなるプロジェクトで、試料計測のための共通治具の開発

やデータの標準化を推進している。

● SIP「革新的構造材料」「マテリアルズインテグレーション」の構築

材料開発の分野では、材料の元素や組織の形態を解析し、材料特性に貢献する結晶粒の形態等の支配因子を探索し、シミュレーションによる再現を実現することにより、求める材料特性を実現する組織を設計するマテリアルゲノムイニシアチブ（MGI）が米国で提唱された¹⁸⁾。日本においても、材料開発の強みを生かして、MGIに対抗するプロジェクトとして、内閣府SIP「革新的構造材料」「マテリアルズインテグレーション」が2014年より開始された¹⁹⁾。このプロジェクトでは、鉄鋼材料の3次元情報を計測し、画像処理により組織の構造を数値化するシステムの開発が進められ、商用クラウドシステム上でアカデミアと企業の利用が実施されている。上記プロジェクトで研究している、「試料の構造計測、材料創成工程のシミュレーション、最適設計」の取り組みは、「生命現象の計測、理解、数理モデルの構築」と同じ思想である。現象の理解が進んでいる材料科学の研究手法や取り組み、解析技術の利用や研究者間の交流が今後の生命科学に有効であると考ええる。

（5）科学技術的課題

機械学習による生命現象の画像解析においては、対象となるデータの量と質が解析結果を左右する。米国、中国においては、資金、人員、法規制の制約等の点で日本より研究開発の環境が整っている。これらの理由により、自動車産業や情報処理の分野の日本の企業が、機械学習やAIの研究所を米国や中国に開設している。日本国内においては、すでにいくつかの大学においてデータサイエンスの授業が必修化されるなど、データ解析の素養を持つ人材は増加すると考えられる。しかしながら、バイオ、医学のデータは公開されておらず、その情報に触れる機会が少ない事が課題である。一方、バイオインフォマティクスの分野においては、ゲノムやトランスクリプトームのデータは公開されており、公開情報のみで大学の研究室の研究が成立している。この状況では、多数の学生が情報に触れる機会があり、情報学の研究者はそれぞれの解析手法の優劣を競うように研究が進展している。一方、生物画像情報においては、その対象となる画像情報の公開が少なく、情報処理の研究者が研究に利用できる情報が限られている。また、医療画像処理の分野においては、日本の医療画像処理の研究者のレベルが高い。しかしながら、日本においては、医療情報の利用に関する法規制が強く、多くの研究者は海外の公開されている医療画像を対象に研究を行っている。そのため、日本人の医療画像に適応した画像処理技術の開発や日本人特有の疾患の画像解析研究が遅れている。

これらの問題点を解決する方法は、税金により支援されている科研費や国プロの研究費により実施される研究画像情報を国有財産としてとらえ、データを取得した研究者に一定の優先期間を設け、その後はオープンデータとして再利用できる仕組みの確立が有効であると考ええる。また、そのためには、実験データを集める仕組みや、撮影者以外が再利用するための撮影方法の記述法の統一、撮影装置間の画像の品質の統一化が必要である。さらに、様々な装置の性能を最大限に引き出し最良の画像を取得するための、撮影条件の最適化の取り組みも必要である。

なお、これらの取り組みにおいて、情報の規格を海外に設定されることは国益に反する。国際協調を基盤とするが、日本の持つ優位性を確保するための情報規格を日本が先導して提案することが必要である。

(6) その他の課題

データ解析に関わる人材は世界的に逼迫しており、Google や Yahoo、バイドゥ等では初任給 1000 万を超える状況であり、優れた人材を集めるために世界的な競争が繰り広げられている。また、上記企業では、自己資金により、法規制の少ない国で自ら大規模データを収集し、そのデータに対して深層学習による研究を実施している。その成果は、自動車の自動運転や医療分野における自動診断として実用化しつつある。

一方、日本が強みを持つ工学、特に材料開発の分野においては、データや解析ソフトウェアを公開するのではなく、クラウドシステムにデータをアップロードして解析結果を利用者に返す仕組みが多く採用されている。その結果、利用者のデータや解析手法を収集することが可能となっている。OpenScience の思想の下、データの公開の方法が取りざたされているが、利用者が喜んでデータを提供する取り組みが有効と考える。

画像認識の機械学習で Google が世界トップの地位を維持している要因として、Google の検索サービスの存在が大きいと考えられている。Google は画像管理ソフトウェアを開発していた Picasa を 2004 年に買収し、画像データを預かると共に検索するサービスを無料で開始した。スマートフォンの販売の時期と重なり、膨大化する画像データを無償で預かり再利用できるシステムはユーザーに受け入れられ、Google のサーバーには大量のデータが無償で格納された。この収集された画像を元に機械学習の研究が行われ、さらに、検索結果をユーザーに提示することにより誤検索をユーザーに修正させ、さらに学習成績を向上させるシステムを確立させている。このように、ユーザーが自らデータを提供し、その検索結果を評価することをユーザーが負担に思わずに Google に協力するエコシステムを構築している。現在も上記サービスは Google フォトとして動画サービスなどに展開すると共に、ユーザー、データ量共に急速に増加している。

バイオメディカルの分野においても、上記思想によるエコシステムを構築すれば、日本の生命科学研究を底上げする研究基盤になると考える。

本邦において AI 技術を活用したライフサイエンス・臨床医学分野を発展させる上で重要な課題は個人情報の取り扱いであると考えられる。平成 29 年 5 月 30 日に改正個人情報保護法が全面施行され、全ての医療情報は要配慮個人情報として取り扱われるようになった。一方、米国にはこのような厳しい個人情報保護に関する法律はなく、中国も国策として AI 研究開発を進めている為、日本の様に医療データを用いる上での厳しい規制はない。いかにこのような状況下で、医療情報科学を使用した AI 研究を効率的に発展させるかという方策は、研究者や医師のみではなく、法律家や生命倫理の専門家など様々な分野の専門家の叡智を集結させて考えるべき問題である。一方、平成 30 年 5 月 11 日に次世代医療基盤法が施行され、認定匿名加工医療情報作成事業者が設けられた。この法律に基づき、匿名加工医療情報が AI 研究に積極的に活用され、本邦において当該分野が加速度的に発展していくことが期待される。また個人情報保護に重点が置かれている本邦においては、サイバーセキュリティ技術の進展も今後大きな課題である。

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	画像処理の基礎研究、特に製造業、医用画像処理の能力活動は活発である。しかしながら、扱うデータの制約や参加研究者の絶対数などが圧倒的に不足している。理研 AIP などの取り組みにより、基礎的な研究の進展が期待される
	応用研究・開発	△	↘	産業界において経営判断として機械学習、画像処理に対するリソース設定の優先順位が低い。一部の企業は研究拠点を海外に設置している。内閣府の方針として、この分野への投資を示唆しており、この今後の展開に期待したい。
米国	基礎研究	◎	↑	アカデミアにおける画像処理、機械学習を世界を先導している。これらの基礎的な情報処理と生命科学の研究者との連携が進んでいる。また、HuBMAP において、人組織、細胞のデータ収集に加えて、データの規格化、データベース、解析ソフトウェアの整備も進められている。
	応用研究・開発	◎	↑	企業が主導する形で基礎研究から応用を見据えた研究を世界中の研究者を集めて進めている。投資家によるファンディングも活発で、データ収集、アノテーション、データクリーニングをシステム化すると共に集中して進む体制を整えている。上記画像処理研究者と創薬企業との連携により創薬の効率化を目指した取り組み、システムの構築が進められている。また、計測装置についても Thermofisher に集約化が進み複数のモダリティデータを統一して解析する取り組みが進行している。
欧州	基礎研究	○	↑	顕微鏡画像データの統一規格や解析ソフトウェアの連携など、研究者が利用するツールの囲い込みを国際協調の元で進めている。英国のロンドン大学などを中心に、質の高い基礎研究が行われている。
	応用研究・開発	○	↑	イメージング装置として ZEISS に各種モダリティが集中しており、複数の計測モダリティの統合が進んでいる。また、解析ソフトウェアにより、相関解析も可能となっている。
中国	基礎研究	◎	↑	次世代 AI 発展計画が推進されており、アカデミアにおける人材育成や研究費の重点配布が進んでいる。国際会議においても、中国の大学、企業の発表、海外に留学している中国人の発表など非常にアクティブに活動している。
	応用研究・開発	◎	↑	医療分野においては、テンセントが AI 医療画像製品の開発を進めている。人員、投下資金、医療情報の取り扱いなどの優位性から、応用研究開発の進展が著しい。
韓国	基礎研究	△	→	医学生物学画像に対する研究は、一部大学にて進められている。基礎的な領域においては研究者数、成果共に顕著ではない。
	応用研究・開発	△	→	再生医療、創薬などの応用開発につながるイメージング、画像解析について、Samsung グループ等の企業を中心とした研究開発がなされている。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究レベル

応用研究・開発フェーズ：技術開発（プロトタイプの開発含む）・量産技術のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）参考文献

- 1) 森田 正彦ら：Med. Imag. Tech., 33 (3) : 112-117, 2015.
- 2) R. Deserno: Biomedical Image Processing, Springer, 2011.

- 3) K. Eliceiri et al.: Nature Methods, 9 (7) : 697–710, 2012.
- 4) R. Murphy: Biochem. Soc. Trans. 33:535-538, 2005.
- 5) K. Kvilekval, D. Fedorov, B. Obara, A. Singh, and B. Manjunath: Bioinformatics, 26 (4) : 544-552, 2010.
- 6) C. Allan et al.: Nature Methods, 9: 245–253, 2012.
- 7) M. Morita et al.: Int. J. Networking and Computing, 4 (2) : 369-391, 2014.
- 8) 実験医学増刊 Vol.36 No.20, 生きてるものは全部観る！ イメージングの選び方・使い方 100 +
- 9) D. Fedorov, B. Manjunath, C. Lang, and K. Kvilekval: APL in Signal Processing, 6: Chap. 9, 2017.
- 10) E. Williams et al.: Nature Methods, 14 (8) : 775-781, 2017.
- 11) Y. Tohsato, K. Ho, K. Kyoda, and S. Onami: Bioinformatics, 32 (22) : 3471-3479, 2016.
- 12) E. Williams et al.: Nature Methods, 14 (8) : 775-781, 2017.
- 13) <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>
- 14) <https://2018.ieeeicip.org/>
- 15) 山田真善, 浜本隆二, 上條憲一, 今岡仁, 斎藤豊."AIによる内視鏡画像からの病変部位の検知技術の開発 . "最先端医療機器の病院への普及展望と今後の製品開発 (技術情報協会) . (2018)
- 16) 脇田明尚, 小林和馬, 浜本隆二, 伊丹純."深層学習の放射線治療への応用 ."Isotope News. 758, 12-5 (2018)
- 17) 小林和馬, 浜本隆二."人工知能技術によって変革される放射線医学 ."ファルマシア .54, 875-8 (2018)
- 18) Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, Narula N, Snuderl M, Fenyo D, et al. "Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. "Nat Med. 24, 1559-67 (2018) 10.1038/s41591-018-0177-5
- 19) Zhu B, Song N, Shen R, Arora A, Machiela MJ, Song L, et al. "Integrating Clinical and Multiple Omics Data for Prognostic Assessment across Human Cancers. "Sci Rep. 7, 16954 (2017) 10.1038/s41598-017-17031-8
- 20) Chaudhary K, Poirion OB, Lu L, Garmire LX. "Deep Learning-Based Multi-Omics Integration Robustly Predicts Survival in Liver Cancer. "Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 24, 1248-59 (2018) 10.1158/1078-0432.CCR-17-0853
- 21) Li J, Pan C, Zhang S, Spin JM, Deng A, Leung LLK, et al. "Decoding the Genomics of Abdominal Aortic Aneurysm. "Cell. 174, 1361-72 e10 (2018) 10.1016/j.cell.2018.07.021
- 22) Lee SI, Celik S, Logsdon BA, Lundberg SM, Martins TJ, Oehler VG, et al. "A machine learning approach to integrate big data for precision medicine in acute myeloid leukemia. "Nature communications. 9, 42 (2018) 10.1038/s41467-017-02465-5
- 23) Sundaram L, Gao H, Padigepati SR, McRae JF, Li Y, Kosmicki JA, et al. "Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks. "Nature genetics. 50, 1161-70 (2018) 10.1038/s41588-018-0167-z
- 24) Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. "DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. "Nature. 555, 469-74 (2018) 10.1038/nature26000
- 25) V. Gulshan et al.: JAMA. 316 (22) :2402-2410, 2016. doi: 10.1001/jama.2016.17216.
- 26) R. Poplin et. Al. :Nature Biomedical Engineering, 2,158–164,2018
- 27) G. An et. Al.: Journal of Healthcare Engineering, Vol. 2018, Article ID 6874765, 2018.