

2.2.4 生体イメージング

(1) 研究開発領域の定義

生命現象の理解を目的として、生体内の情報を画像として取得する手法を追究する研究開発領域である。生体を構成する物質（生体組織、細胞、細胞内オルガネラ、核酸・タンパク質・糖・脂質などの高分子、代謝物、イオン等）の分布や形態、数を時空間的に可視化する。さらに、物質間相互作用や、生体内局所の温度、物理的力なども観察対象となり得る。種々の物理・光学現象、装置設計、プローブ設計、画像処理、機械学習によるデータ解析など、多岐にわたる要素技術開発から成る学際的技術であるため、生命科学のみならず幅広い分野の連携が求められる。

(2) キーワード

蛍光プローブ、生物（化学）発光プローブ、光制御（オプトジェネティクス）、超解像、トランススケール、非染色、ブリルアン散乱光、ラマン散乱光、光音響断層イメージング、質量イメージング、イオン動態、AI画像解析

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

生体は多種多様な物質で構成され、それらの物理的・化学的相互作用によって生命活動がなされている。生体イメージングは、生体を構成する物質の空間分布とその時間変化、ならびに物質間の相互作用を観察する技術であり、生命現象の理解や疾病の診断において不可欠な役割を果たしてきた。現在、光学イメージング、核磁気共鳴イメージング、質量イメージング、放射線イメージング、超音波イメージングなどに分類されるような様々な手法があり、それぞれ長・短所、空間/時間分解能、物理的/化学的限界が異なる。そのため、観察対象や観察目的に適したイメージング手法の選択が必要になると同時に、現在の技術的制約を超える新たなブレークスルーが常に求められている。

新たな標識手法や物理現象、光学素子や顕微装置の設計、画像やスペクトルデータの解析技術など、多様な技術要素に関わる基盤技術が追究されており、ここにはナノテク・材料技術の貢献が必須である。また、生命科学研究や医療、さらには農芸や食品まで、今後ますます幅広い応用展開が期待される。

[研究開発の動向]

タンパク質、核酸、低分子といった生体内物質の動き、相互作用、濃度変化、機能変化などの可視化を図る生体イメージングでは、ターゲットとなる物質を蛍光分子などのプローブで標識することが一般的である。蛍光プローブとして、蛍光色素分子や、緑色蛍光タンパク質（GFP）を始めとする発色団を有する蛍光タンパク質が様々に開発されてきた。生物（化学）発光プローブには、（光励起なしに）生体内基質との化学反応により発光する酵素が利用される。蛍光/生物（化学）発光プローブ開発の一つの方向性は、より長波長（赤色～近赤外）の発光特性の追求である。励起光がより長波長（低エネルギー）であれば生体試料の光毒性を抑えられると同時に、光の生体内透過性が増して試料のより深部を観察することが可能となる。また、標識プローブによる立体障害などの影響を緩和するため、よりサイズの小さい標識タンパク質の開発も注力されている。近年では、ビルベルジン（biliverdin）を発色団として、GFP（26.9 kDa）の2/3程度のサイズの近赤外蛍光タンパク質（17kDa）が開発された。日本の研究グループからは13kDaまで小型化した発光タンパク質が報告されている。さらに、長時間測定に耐えられるよう、褪色しづらい蛍光色素分子や蛍光タンパク質の開発が続いている。量子ドットは光安定性に優れるが、コアの化学修飾のために蛍光色素よりも10倍程度サイズが大きいため、小型化の工夫が望まれる。Nitrogen-Vacancy（NV）ダイヤモンドは、蛍光褪色が無く、感度も高いことから新しい蛍光プローブとして注目されるが、現状では大きさや試料への導入に課題

があるとされている。生物（化学）発光プローブで長時間観察するためには、持続的な基質の供給が必要となる。そこで、細胞や生体中で発光基質を作り出せる生合成経路の再構築が図られている。これまで発光バクテリアの基質合成経路が応用されており、さらに高輝度化させるため、遺伝子変異やコドン最適化、蛍光タンパク質とつなげて生物発光共鳴エネルギー移動（BRET）を利用する試みが報告されている。

光の回折限界を超えて画像の空間分解能を達成する超解像イメージング技術については、STED（Stimulated Emission Depletion）法やPALM（PhotoActivation Localization Microscopy）法、およびPALM法のもとになった1分子計測法に対して2014年にノーベル化学賞が授与された。その後も、SOFI（Super-resolution optical fluctuating imaging）や構造化照明超解像顕微鏡（SIM）、これらの改良や組み合わせなど、新しい超解像計測技術の開発が進められている。時間・空間分解能の向上、3次元化・高深度化、より長時間の測定、広視野化などが大きな研究開発の方向性である。近年では、スパースデコンボリューションを取り入れた高速SIM、超臨界面1分子局在観察による3次元超解像イメージングなどが報告されている。

個々の分子や細胞から、組織そして個体レベルまでを横断的にイメージングする技術が求められている。同一試料をマクロとナノの双方の視点から観察できる機器や、異なる計測手法から得られるデータの統合的解析を可能にするマルチモーダル計測技術が有用である。これまでに2光子顕微鏡、X線トモグラフィーおよび電子顕微鏡を組み合わせたマウス脳のマルチスケールイメージング技術などが報告されてきた。一方で、1台の大型顕微鏡で分子レベルから個体レベルまでシームレスに可視化・計測を行うトランススケールイメージング技術の開発も進められている。わが国では日本学術振興会（JSPS）の新学術領域研究「シンギュラリティ生物学」において、1億画素を超えるイメージセンサーを搭載したトランススケール顕微鏡（AMATERAS）が開発され、第2世代、第3世代と装置開発を進めながら、同時に国内の多くの研究者への利用が開始されている。英国ではストラスカイド大学でMESOLENSが開発された。

オプトジェネティクス（光遺伝学）は、光によってタンパク質機能を低侵襲的に制御する技術であり、特に脳科学の分野で積極的に利用される。光刺激による細胞内環境変化を、シグナル分子の濃度変化として蛍光性指示薬で観察することが多い。しかし蛍光指示薬への励起光が同時にオプトジェネティックツールの刺激も引き起こし、細胞内環境を乱す可能性がある。そこで生物（化学）発光タンパク質とオプトジェネティクスの組み合わせが注目されている。生物（化学）発光タンパク質の発光は、シグナル分子の計測に利用できるだけでなく、オプトジェネティクスツールの刺激に用いれば生体深部の操作も可能となり得る。

非染色イメージングでは、光散乱や光吸収といった入射光と生体物質の間で起こる物理現象（相互作用）の特徴の違いを利用して、生体内のイメージングを行う。蛍光プローブの標識や化学固定などの侵襲的処理を必要としない。ラマン散乱イメージング、ブリルアン散乱イメージング、吸収分光イメージング、光コヒーレンストモグラフィ（以下、単に光トモグラフィ）、光音響断層イメージング（以下、光音響イメージング）、位相差/微分干渉イメージングなどの手法が生体試料に対して利用されている。

非染色イメージングの技術進歩は、光源、検出器、ミラーやレンズ等の光学素子・デバイスの仕様向上や新規技術の発明に呼応する。例えば、ナノファブリケーション技術が駆使された光学素子である高分散素子（VIPA: Virtually Imaged Phased Array）の適用により、ファブリ・ペロー干渉計が簡素化・小型化され、生物用顕微鏡への導入が容易となった。これによりブリルアン散乱スペクトル計測が3次元弾性イメージング技術として発展した。また、光トモグラフィでは光走査が不要となり、高速かつ高精度な生体内部観察技術が実現された。

非線形散乱現象、特に光第二高調波を用いた生体イメージングは用途拡張が期待されている。光第二高調波は試料中の電子的構造を反映するため、タンパク質結晶や筋組織中繊維性タンパク質の構造動態などが観察可能である。光走査の高速化と光検出器の高感度化により、ビデオレートでのイメージングが容易になった。心疾患に対する創薬スクリーニングや、人工心筋細胞の品質評価などへの応用が期待される。

非染色イメージングに用いる光波長は近赤外化が加速する見込みである。長波長の光を用いることで、光

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオ・医療応用

学的な空間分解能は低下するものの、光散乱による画像劣化が改善されるため、より高いコントラストの画像が得られるようになる。900 nm 以上の長波長帯域に感度を有するインジウムガリウムヒ素 (InGaAs) センサ搭載カメラの低価格化、さらに安価で400 nm ~ 1200 nmの広帯域に感度を持つブラックシリコンセンサの開発が、この流れを後押ししている。

生体深部のイメージングは、様々なイメージング技術における共通課題の1つと言える。通常の可視光域の蛍光プローブを用いた共焦点顕微鏡観察では、試料中の光散乱の影響で試料表面にしか励起光が届かない。ゆえに、蛍光/生物(化学)発光プローブの長波長化や、2光子・多光子励起蛍光顕微鏡、組織試料の透明化処理技術の開発が進められてきた。非染色イメージング手法である光音響イメージングや光トモグラフィも生体深部の観察に有用である。光音響イメージングでは試料にパルス光を照射し、内因の光吸収性物質の熱膨張で生じる超音波を検出する。数cmの深さまで高分解能で観察可能と期待されており、また励起光の多色化により、酸化ヘモグロビン、グルコース、メラニン、脂質などの多様な光吸収性生体物質の同時観察が可能となった。中赤外光をポンプ光に用いることで、 $-CH_2$ など化学構造特異的なコントラストを得た報告もされている。光トモグラフィでは、2つのコヒーレント光を重ねた干渉パターンを利用して3次元のトモグラフィ像を再構成する。電子・光学デバイスの小型化や高性能化により、内視鏡に組み込まれるなどアプリケーションの幅が広がっている。また光音響イメージングとの複合イメージング技術も開発されている。

放射性同位体 (RI) を用いたイメージング技術は、mmレベル以上の生体深部や、体内を長距離に移動する物質の観察に利用される。核医学の分野でよく研究がされており、特にポジトロン放射性核種を検出するPET (Positron emission tomography) 技術に対して、イメージング装置および標識手法の両面から開発がなされている。RIイメージングは植物体内の物質、特に無機イオンの動態観察にも使われる。植物が生きた状態で非破壊的な動態観察をするため、PETの原理を利用して土壌中の根を観察する手法、検出器の間に対して植物を二次元的に配置する観察法、複数の γ 線放出核種をコンプトンカメラで同時イメージングする技術などが開発されている。

質量イメージングでは、未固定の試料切片に対してレーザーなどを照射し、生成されたイオンを質量分析する。プローブを必要とせず、ノンターゲットの探索的な観察が可能である。イオンクロマトグラフィーによる前処理を行う一般的な質量分析と比して、質量イメージングでは試料が圧倒的に複雑となる。そのため、多段階質量分析やイオンモビリティなど、イオンとして取り出したあとの分離分析が一段と重要になる。多段階質量分析技術として、希ガスやレーザー、電子線をイオンに照射してフラグメント化させる技術がある。併せて、定量検出するイオンの選択性を高める多重反応モニタリングの適用や、複雑なフラグメントパターンを効率的に解析する計算手法の開発が取り組まれている。一方イオンモビリティは、イオンを衝突断面積(嵩高さ)の違いによって分離する技術である。このうちDrift Tube Ion Mobility技術では、イオンが低真空中を飛行する間に残存ガスから受ける抵抗の違い、即ち飛行時間の違いによって分離する。質量は同じでも立体構造の異なる異性体イオンの分離が可能となる。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

・新たな蛍光/化学(生物)発光プローブ設計

多様な応答性を持つ蛍光/化学(生物)発光プローブが開発されている。Fluorogenicプローブは、タンパク質と発色団となる物質が結合することにより初めて蛍光性を獲得する。発色団となる物質が生体分子の場合、その生体分子に対する指示薬として利用することも可能である。また、近年報告されたChemigeneticプローブは、Halo Tagタンパク質に蛍光色素とセンサードメインを結合させており、色素の蛍光特性が環境に反応して変化する機能を持つ。これらのプローブは蛍光色素を利用しており、蛍光タンパク質単独では困難な赤外波長域も含め蛍光特性をより柔軟に変化させることができるため、今後の展開が期待される。

近年、分子動力学計算などを活用して、センサードメインを用いずに直接かつ瞬時にカルシウムを検出でき

蛍光タンパク質プローブが開発された。また、天然の生物（化学）発光タンパク質の改良でなく、これまでのタンパク質情報の蓄積から発光に有効なアミノ酸配列を組み合わせた人工シフェラーゼが開発され、さらに小型化されるなどの展開を見せている。今後、AlphaFold2など機械学習ベースの構造予測と組み合わせながら、新規な機能性プローブが多く作成されると考えられる。

• 生体内粘弾性イメージング

ブリルアン散乱イメージングによる生体試料の粘弾性計測技術は、これまで困難であった細胞内部の力学特性を評価できるとして、医学生物学分野で注目されている。ブリルアン散乱光が局所的な屈折率変化に感受することを応用して、細胞内分子混雑の画像化もできる。欧州科学技術研究協力機構（COST）の資金提供によりブリルアン散乱イメージングに関するネットワーキング（BioBrillouin, CA16124）が形成されるなど、国際的に活発な議論がされている。一方で、生体試料は個体と液体の不均質な混合体であるため、ブリルアン散乱スペクトルから算出された物理量の解釈や生命現象との関連性について不明な点が多く、解くべき課題として残されている。次いで、光トモグラフィを顕微化することで細胞精度の粘弾性計測が実現され、光シート顕微鏡に適用することにより高速化もされた。生体内粘弾性イメージングが生命科学・医学研究ツールとして実用レベルに達してきている。

• AI（機械学習/深層学習）を用いたデータ解析

人工知能（AI、機械学習/深層学習）を利用した画像解析技術の効能が著しくなっている。超解像イメージングうち、SIM法、SOFI法、SPoD-OnSPAN法などでは、計測した画像データから画像再構成計算を経て超解像画像を得る。画像再構成計算では計算コストの高さがしばしば課題となるが、近年深層学習を応用した画像データ数の削減や計算時間の短縮などが報告されている。さらに今後、超解像イメージングのトランススケール化や、広視野3次元蛍光観察における3次元画像の復元解析などにおいても、画像計算のハイスループット化はますます求められるようになる。

非染色イメージングにおいてもAIの需要は高い。例えばラマン散乱スペクトルに対して、背景信号の除去や、含有分子の推定、細胞・オルガノイド・組織の状態評価に機械学習/深層学習を利用する技術が開発されている。また位相差/微分干渉イメージングと深層学習による画像診断は、再生医療の分野でiPS細胞およびiPS細胞から作られる組織の品質を迅速、低コストかつオンサイトで評価できる技術として大いに期待されている。現在、マウス幹細胞ではわずか20分間の幹細胞分化を判別できるまでに達している。また、薬剤スクリーニング応用ではフローサイトメータに代替しつつある。

• ラマン散乱スペクトルと遺伝子発現プロファイル

機械学習/深層学習を用いて、ラマン散乱スペクトルの形状から、細胞の種類や状態、さらには遺伝子発現パターンを識別・推定する技術の開発が盛んである。即ち、元来は侵襲的な生化学実験で得る情報を、ラマン散乱スペクトルという非侵襲的計測データから推定し得る。例えば、薬剤耐性大腸菌やヒト神経膠芽腫細胞において、ラマン散乱スペクトルとトランスクリプトームを数値計算によって結びつけ、解釈できることが示されている。また、単細胞精度でのラマン散乱スペクトルと一分子蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH法）のペアデータを基盤に、生細胞の単一細胞発現プロファイルを推測する実験および計算フレームワークが構築されている。

• 高度なイメージング技術のオープン・テクノロジー化

従来、超解像顕微鏡やトランススケール顕微鏡などの高機能な顕微鏡は、研究室レベルでは科学計測グレードの高価な装置やモジュールを組み合わせられてきた。また、顕微鏡メーカーが商品化した超解像顕微鏡はさらに高価である。しかし近年、低コストな光学系によるSIM法の超解像顕微鏡や、携帯電話の

カメラでSTROM法（確率的光学再構築顕微鏡法）の超解像イメージングを行う手法が報告され、また廉価なトランススケール顕微鏡の開発が進められている。光音響イメージングも臨床利用の試行が進み、近く一般汎用化が見込まれる。より広く多くの研究者が高度な顕微鏡・イメージング技術を扱えるようになれば、科学コミュニティ全体に大きな効果をもたらす得る。

• 二次イオン質量分析との融合による質量イメージングの高分子量化と高解像度化

質量イメージングにおいて、レーザーを用いたMALDI（マトリクス支援脱離レーザーイオン化）やスプレーによるDESI（脱離エレクトロスプレーイオン化）では、画像の空間解像度に限界がある。しかし、イオンビームを用いる二次イオン質量分析（SIM）技術を組み合わせることで、高解像度化と同時に高分子量イオンの生成と解析が可能となり得る。近年Horizon Europeの支援のもと、オービトラップ型の質量分析装置（サーモフィッシャー社）にSIMSイオン源（IonTOF社）を搭載した装置がドイツで開発された。設計にはオランダやイギリスの研究機関が関わっている。現在世界で12台が稼働している。

• 室温における超偏極核磁気共鳴イメージング

動的核偏極（DNP）プローブを用いた核磁気共鳴で高感度に生体分子をイメージングする研究開発が進んでいる。欧米では¹³C-ピルビン酸を中心として、DNPプローブを用いたがん診断の臨床試験が進んでいる。近年特に注力されているのは、室温で超偏極を実現する手法開発である。現在のDNPプローブは極低温条件が必要であるが、室温でDNPを実現できれば、液体ヘリウムが不要となり、簡便化、低コスト化、安全性の向上などが期待される。日本では、科学技術振興機構の光・量子飛躍フラッグシッププログラム（Q-LEAP）などで光励起を駆動力とするtriplet-DNPの開発が進められている。一方欧米では、パラ水素を用いた室温偏極法（PHIPやSABRE）の研究が盛んに行われている。

• 画像データの標準化とオープンアクセス化

生体イメージングでは、様々な実験環境で多種多様なフォーマットの画像データが生産されるが、それらの標準化と共有化を図る動きが顕著になっている。日本の理化学研究所が主体で運営しているSystems Science of Biological Dynamics database (SSBD:database) とHorizon 2020の元で活動したEuro BioImagingが中心となり、生体イメージング関連における各種情報（撮像方法/装置の規格、観察状況、および、取得された画像）をFAIR（Findability, Accessibility, Interoperability and Reusability）principles に準じて規格化し共有する活動（OME: the Open Microscopy Environment）が行われている。2021年には、イメージデータ形式の標準化とオープンアクセス化（データリポジトリ）の重要性・必要性がまとめられ、Nature Methods誌で提言された。次いで、米国のBioimaging North Americaなど5つのブランチが参画し、日米欧を中心としたバイオイメージング・データの共有システムの構築が進められている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

世界各国にて、蛍光観察を含む広義の生体イメージング技術を開発または利用する研究拠点が設置されており、2010年代中期以降、研究助成支援事業が活発に行われている。Horizon 2020の支援のもと2015年から始動したGlobal BioImagingは、イメージングに関する国際的なコンソーシアムである。欧州のイメージングネットワークであるEuro Bioimagingおよび豪州とインドのイメージング拠点の連携から発足し、現在ではインド、オーストラリア、シンガポール、南アフリカ共和国、カナダ、メキシコ、米国など、幅広い国と地域からの参加者から構成されるネットワークへと拡張した。日本もまた、JSPSの新学術領域研究の研究課題として採択された先端バイオイメージング支援プラットフォーム（ABiS, Advanced Bioimaging Support）が、2018年9月よりGlobal BioImagingに参画している。

米国では、国立衛生研究所（NIH）のNational Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering

(NIBIB)の下にDivision of Applied Science & Technology (Bioimaging)が設置され、バイオイメージング分野の研究促進事業を行っている。また、米国国立科学財団(NSF)の支援の下、“Biophotonics”や“Smart Health and Biomedical Research in the Era of Artificial Intelligence and Advanced Data Science”といった生体イメージングを含む研究開発プログラムが発足している。Chan Zuckerberg Initiativeは、全世界を対象に生体イメージングに関する研究とそれに従事する研究者に対する助成金支援事業(CZI Imaging program)を行っている。2021年12月には、人体内のあらゆる生物学的プロセスを、階層を超えて観察、測定、分析するツールを構築するために10年間の研究支援を行うことを発表した。また2022年1月には、Chan Zuckerberg Institute for Advanced Biological Imaging(CZイメージング研究所)の設立を発表し、広く科学コミュニティに利用されるハードウェア、ソフトウェア、生物学的プローブ、データ、プラットフォームなどの技術の創出を目指すとしている。

欧州では、先述のEuro Bioimagingが生体イメージング分野の研究者をつなぐ大きな研究基盤となっている。現在、14か国33か所のイメージング施設の連携と利用公開、イメージング技術トレーニング、画像解析ツールの提供などを行っている。Horizon 2020および後継のHorizon Europeでは、数十万~数百万ユーロ規模の生体イメージングの研究プログラムが多数発足している。深層学習等の画像解析技術やラマン散乱イメージングの生命科学応用に注目したプログラムも目立つ。2021年には、Horizon 2020のもと、ラマン分光スペクトルを用いた計測および観察データのFAIR principlesに準じた調和を目的としたCHARISMA(Characterization and HARmonisation for Industrial Standardisation of Advanced MAterials)プログラムが発足した。CHARISMAでは、異なる装置構成から相互運用可能なラマン散乱スペクトルデータを生成・収集した上、ウェブベースのプラットフォームとユーザーインターフェースを開発するとしている。CHARISMAの活動は生体応用には限っていないが、生体イメージング分野に関わる基準・標準の礎となる可能性がある。

日本では、先端バイオイメージング支援プラットフォーム(ABiS, Advanced Bioimaging Support)がJSPS新学術領域研究(学術研究支援基盤形成、2016~2021年度)に採択され、引き続き2022年度からは学術変革領域研究(学術研究支援基盤形成)にも採択されている。本プラットフォームでは、光学顕微鏡、電子顕微鏡、磁気共鳴装置等の最先端イメージング装置が共同利用機器として提供されている。内閣府革新的研究開発推進プログラム(ImPACT)「イノベーティブな可視化技術による新成長産業の創出」(2014~2018年度)では、光音響イメージングの「技術の完成」と「価値の探索」を掲げ、技術基盤開発から医療・美容診断に至るまで包括的研究がなされた。上記プロジェクトの成果に基づき、当該技術においては日本が世界を一步リードしている。JSTの戦略的創造研究推進事業では、2016年度からCREST研究領域「量子状態の高度な制御に基づく革新的量子技術基盤の創出」、2019年度からCREST研究領域「独創的原理に基づく革新的光科学技術の創成」、さきがけ研究領域「革新的光科学技術を駆使した最先端科学の創出」が発足している。これらの基盤技術開発から新しい生体イメージング技術への展開が期待される。

質量イメージング装置は非常に高額(一台数億円)であり、また特徴の異なる装置間での比較や前処理・解析技術の集約と標準化が有用であるため、国費による集約化が図られている。EUではオランダに、米国ではバンダービルトに、30~100台を擁するセンターが設置されている。日本では2016年から浜松医大に国際マスイメージングセンターが設立され、JST先端研究基盤共用促進事業等の支援を受けて4台のMALDI、DESIが稼働している。2022年からは日本医療研究開発機構(AMED)の創薬基盤推進研究事業にて薬物動態評価技術の研究開発拠点の一つに選ばれ、人材や新技術の供給機関として機能している。

(5) 科学技術的課題

長時間の蛍光イメージングにおいて、励起光の連続照射による細胞の光損傷を無視することはできない。長波長蛍光を選択することで光毒性を低減させることはできるが、光の影響を受けやすい細胞や遺伝子発現、また個体深部などでは異なる標識手段が必要となる。生物(化学)発光の長時間計測では、発光基質の酸化

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオ・医療応用

による活性低下が問題となる。そこでケージド保護により細胞内でのみ酸化される基質が開発され、発光基質の途中添加無しに数日間の細胞観察が報告されている。長時間観察の問題を解決する一つの流れとなり得る。

非染色イメージングにおいても試料への光損傷が懸念される。特に、ブリルアン散乱イメージングやラマン散乱イメージングでは、信号強度が弱いため強い照射光を用いる必要があり、光損傷への配慮が必要である。近赤外光は光損傷が少ないとされるが、波長1000 nm以上では水の光吸収による局所的な温度上昇が想定される。現状、生体試料の光損傷についての科学的な調査はほとんどないが、厳正な実験解釈や医療応用における健康被害予防のため、今後詳細に研究していく必要がある。

生体イメージングでは、今後も生体透過性と空間分解能との物理的ジレンマと向き合う必要がある。光は生体透過性が低いものの空間分解能が高い。一方で、音波や磁場は生体透過性が高いものの空間分解能は低い。この解決には、新たな物理現象を引き起こす方法や材料の発明が必要である。例えば、メタマテリアルは負の屈折率を持つ物質を製造可能とし、光における屈折・回折現象の概念を覆した。平面でありながら集光できる材料（平面ハイパーレンズ）が開発され、光学顕微鏡の分解能は従来の物理限界を超え、数十ナノメートルにまで向上している。今後も、さらなる新規光学現象の発見が予想される。それを用いた革命的な生体イメージング技術を開発するには、新概念の光学素子を用いた基礎光学科学の推進が重要である。

生体イメージングにおける空間・時間分解能の向上、高深度化、長時間観察は、デジタル画像データのサイズ増大につながる。スペクトルデータの取得によってもデータ量は膨れ上がる。データ同化や情報処理のさらなる技術発展はもちろんであるが、大量のデータを管理するための大規模ストレージやデータ転送などの技術インフラの開発および整備が必須となってくる。また、これまで利用できていなかった大量のデータの利活用も重要となる。質量イメージング分野では、大規模データベースを利用してデータを定量・校正する数理的な手法や、データの大域的構造を評価する位相幾何学的手法の応用が試みられている。

(6) その他の課題

植物のRIイメージングについては、農業現場での生産効率化などへの応用のため、放射性同位体の規制を満たした圃場の整備、もしくは半減期が短い核種においては野外で利用可能とするなどの法規制の緩和が望まれる。また、放射性同位体を取り扱う研究者・学生は減少傾向にある。現況、当該技術開発は日本で活発に行われているが、中長期的には上記課題の解決が望まれる。

上述のように、主に日本と欧州で情報とデータの共有化・標準化のルール作りが始まっている。近く米国も加わり世界的潮流となる。その基盤は情報処理技術、より具体的にはソフトウェア開発であるが、現状参画する日本人デベロッパーは少ない。日本が生体イメージング分野で中心に坐するためには、より多くの日本人、日本企業がGlobal Bioimagingのような世界的コミュニティに参画することが望まれる。

生体イメージングでは、生物学的・医学的な課題に基づき、種々の生物学的現象の可視化を図るため、細分化した技術が乱立する傾向にある。体系的に生体イメージング関連技術の開発を行うためには、技術開発と生物学的・医学的実験が平行に行われ互いにフィードバックし合うことが好ましい。例えば、共創的なコミュニティ形成としての情報共有プラットフォームの構築などが求められる。このような異分野・多分野融合の重要性は長く謳われているが、日本では異分野・多分野間の共同研究に留まる場合が多く、諸外国に比べると研究開発の速度が遅い傾向にある。早急な研究開発体制の再構築が求められる。

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオ・医療応用

(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	◎	→	超解像イメージングやライトフィールドイメージング、分光イメージング(特にラマン散乱イメージング)、光音響イメージングなどの光学技術の開発から、生体試料標識のための各種蛍光プローブ、発光プローブ、組織透明化試薬の開発まで、幅広くオリジナリティの高い基礎研究が行われている。2000年代初頭に比べると研究推進力は低下気味だが、現在でも世界と伍する研究水準にある。質量イメージングや植物RIイメージングでも中核的な研究機関が存在する。
	応用研究・開発	○	→	ニコンやオリンパスなどの大手顕微鏡メーカーが、大学や研究所に研究連携拠点(北大ニコンバイオイメージングセンター、理研BSI-オリンパス連携センターなど)を設置し、生物学・医学研究応用のイメージング技術の開発と市場開拓に力を入れている。ただし、オリンパスは顕微鏡開発を行ってきた科学事業を分社化し、米ベインキャピタルに売却予定であり、今後推進力の低下が懸念される。一方、光音響イメージングは応用研究において世界をリードする状況にある。
米国	基礎研究	◎	↗	超解像イメージング、三次元細胞イメージング、光音響イメージング、振動分光イメージングなど、多様な生体イメージング手法について毎年のように革新的技術が発表されている。その実用化に向けた応用研究も着実に進められている。多くの研究者が集まっており、予算も潤沢である。国研や州立大学でも最先端の計測技術の基礎研究基盤が厚い。当該分野に特化した大学・大学院教育も推進されており、今後も伸び続けると予想される。
	応用研究・開発	◎	↗	Haward Hughes Medical Institute (HHMI) のJanelia Research CampusやUC BarkeleyのAdvanced Bioimaging Centerをはじめとする研究機関が、イメージングの応用研究を組織的にサポートしている。特に、多分野の研究者が集まり議論する環境があることで、基礎から応用・実用化まで仕切りのない研究開発がスピーディに展開されている。また、米国だけでなく全世界の生体イメージング研究者をサポートする助成金制度がある。オリンパスから分社化したエビデントは米国資本に買収されることから、同社の有する顕微鏡技術は、今後米国主導で利用されると考えられる。
欧州	基礎研究	◎	→	古くからEMBL Imaging Centre (ドイツ) が設置され超解像技術が発明されるなど、蛍光イメージング技術を中心に光学顕微鏡開発を先導している。加えて、ギリシャのIESL-FORTHなどに代表されるように光科学研究で世界をリードしており、レーザー等の照射装置や光学デバイスに関する基盤研究が活発である。産学連携による質量イメージング装置の基礎研究がドイツと英国において盛んである。植物RIイメージング技術の開発が、ドイツに加え、近年ではベルギーやイタリアでも進められている。
	応用研究・開発	○	↗	ニコンのイメージング施設やEMBL Imaging Centreなど、複数バイオイメージング拠点が効果的に運用されている。光学顕微鏡メーカー大手のZeiss社およびLeica社は、積極的に超解像技術を製品化し、ユーザーへ浸透させている。また、超解像技術に利用可能な蛍光プローブを提供するAbberior Instruments社など、ベンチャー企業が新しい技術をいち早く市場へスピンオフする環境があり、高い産業力につながっている。
中国	基礎研究	○	↗	大小問わず様々な新規技術が国際誌に掲載されている。有名雑誌への掲載数も目に見えて増えており、全体的な技術力向上が認められる。中国科学院を中心とした成果が目立つ。
	応用研究・開発	○	↗	日本や欧米に比べて技術水準はまだ低いものの、清華大学において広い視野を高解像度で観察可能なRUSH (Rea-time Ultra-large-Scale High-resolution macroscopy) を開発するなど、技術開発力が指数関数的に高まっている。また、光学素子などの材料開発に強く、産業化指向も強いいため、基礎研究成果の産業応用展開は早い。生体イメージングの市場は爆発的な勢いで成長を見せている。

韓国	基礎研究	○	↗	研究資金や参画研究者数は主要国に劣るものの、機械学習・深層学習分野において躍進が見られており、その生体イメージング分野への展開も華々しい。ソウル大学やKAISTは高い国際競争力が認められる。浦項工科大学校は、近赤外イメージングおよび光音響イメージングで顕著な成果を上げている。
	応用研究・開発	△	→	現状では生体イメージング分野の開発力はそれほど高くなく、特に目立った動きは見られない。しかし、光音響イメージング技術の発展に伴って、応用研究開発も主要国に追随していく姿勢が見られる。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：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) テレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

- ・ 生体関連ナノ・分子システム（ナノテク・材料分野 2.2.2）
- ・ ナノ・オペランド計測（ナノテク・材料分野 2.6.2）
- ・ 光学イメージング（ライフ・臨床医学分野 2.3.5）
- ・ オプトバイオロジー（ライフ・臨床医学分野 2.3.8）

参考・引用文献

- 1) Olena S. Oliinyk, et al., “Smallest near-infrared fluorescent protein evolved from cyanobacteriochrome as versatile tag for spectral multiplexing,” Nature Communications 10, no. 1 (2019) : 279., <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08050-8>.
- 2) Yuki Ohmuro-Matsuyama, et al., “Miniaturization of Bright Light-Emitting Luciferase ALuc: picALuc,” ACS Chemical Biology 17, no. 4 (2022) : 864-872., <https://doi.org/10.1021/acscchembio.1c00897>.
- 3) Carola Gregor, et al., “Autonomous bioluminescence imaging of single mammalian cells with the bacterial bioluminescence system,” Proceedings of the National Academy of Sciences U S A. 116, no. 52 (2019) : 26491-26496., <https://doi.org/10.1073/pnas.1913616116>.
- 4) Tomoki Kaku, et al., “Enhanced brightness of bacterial luciferase by bioluminescence resonance energy transfer,” Scientific Reports 11, no. 1 (2021) : 14994., <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94551-4>.
- 5) Weisong Zhao, et al., “Sparse deconvolution improves the resolution of live-cell super-resolution fluorescence microscopy,” Nature Biotechnology 40, no. 4 (2022) : 606-617., <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01092-2>.
- 6) Anindita Dasgupta, et al., “Direct supercritical angle localization microscopy for nanometer 3D superresolution,” Nature Communications 12, no. 1 (2021) : 1180., <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21333-x>.
- 7) Carles Bosch, et al., “Functional and multiscale 3D structural investigation of brain tissue through correlative *in vivo* physiology, synchrotron microtomography and volume electron

- microscopy,” *Nature Communications* 13, no. 1 (2022) : 2923., <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30199-6>.
- 8) Eliana Battistella, et al., “Light-sheet mesoscopy with the Mesolens provides fast sub-cellular resolution imaging throughout large tissue volumes,” *iScience* 25, no. 9 (2022) : 104797., <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104797>.
- 9) Ting Li, et al., “A synthetic BRET-based optogenetic device for pulsatile transgene expression enabling glucose homeostasis in mice,” *Nature Communications* 12, no. 1 (2021) : 615., <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20913-1>.
- 10) Giuliano Scarcelli and Seok Hyun Yun, “Confocal Brillouin microscopy for three-dimensional mechanical imaging,” *Nature Photonics* 2 (2008) : 39-43., <https://doi.org/10.1038/nphoton.2007.250>.
- 11) Yun He, et al., “Label-free imaging of lipid-rich biological tissues by mid-infrared photoacoustic microscopy,” *Journal of Biomedical Optics* 25, no. 10 (2020) : 106506., <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.10.106506>.
- 12) S. Beer, et al., “Design and initial performance of planTIS: a high-resolution positron emission tomograph for plants,” *Physics in Medicine and Biology* 55, no. 3 (2010) : 635-646., <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/3/006>.
- 13) Shoichiro Kiyomiya, et al., “Real Time Visualization of ¹³N-Translocation in Rice under Different Environmental Conditions Using Positron Emitting Tracer Imaging System,” *Plant Physiology* 125, no. 4 (2001) : 1743-1753., <https://doi.org/10.1104/pp.125.4.1743>.
- 14) Shinji Motomura, et al., “Improved imaging performance of a semiconductor Compton camera GREI makes for a new methodology to integrate bio-metal analysis and molecular imaging technology in living organisms,” *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 28, no. 6 (2013) : 934-939., <https://doi.org/10.1039/c3ja30185k>.
- 15) Lieke Lamont, et al., “Quantitative mass spectrometry imaging of drugs and metabolites: a multiplatform comparison,” *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 413, no. 10 (2021) : 2779-2791., <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03210-0>.
- 16) Claire Deo, et al., “The HaloTag as a general scaffold for far-red tunable chemigenetic indicators,” *Nature Chemical Biology* 17, no. 6 (2021) : 718-723., <https://doi.org/10.1038/s41589-021-00775-w>.
- 17) Xiaonan Deng, et al., “Tuning Protein Dynamics to Sense Rapid Endoplasmic-Reticulum Calcium Dynamics,” *Angewandte Chemie International Edition* 60, no. 43 (2021) : 23289-23298., <https://doi.org/10.1002/anie.202108443>.
- 18) Kareem Elsayad, et al., “Mapping the subcellular mechanical properties of live cells in tissues with fluorescence emission-Brillouin imaging,” *Science Signaling* 9, no. 435 (2016) : rs5., <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf6326>.
- 19) Guqi Yan, et al., “Probing molecular crowding in compressed tissues with Brillouin light scattering,” *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 119, no. 4 (2022) : e2113614119., <https://doi.org/10.1073/pnas.2113614119>.
- 20) Nichaluk Leartprapun, et al., “Photonic force optical coherence elastography for three-dimensional mechanical microscopy,” *Nature Communications* 9, no 1 (2018) : 2079., <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04357-8>.
- 21) Yuechuan Lin, et al., “Light-sheet photonic force optical coherence elastography for high-

2.2

俯瞰区分と研究開発領域
バイオ・医療応用

- throughput quantitative 3D micromechanical imaging,” *Nature Communications* 13, no. 1 (2022) : 3465., <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30995-0>.
- 22) Satoshi Hara, et al., “SPoD-Net: Fast Recovery of Microscopic Images Using Learned ISTA,” *Proceedings of Machine Learning Research* 101 (2019) : 694-709.
- 23) Ariel Waisman, et al., “Deep Learning Neural Networks Highly Predict Very Early Onset of Pluripotent Stem Cell Differentiation,” *Stem Cell Reports* 12, no. 4 (2019) : 845-859., <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.02.004>.
- 24) Dai Kusumoto, Shinsuke Yuasa and Keiichi Fukuda, “Induced Pluripotent Stem Cell-Based Drug Screening by Use of Artificial Intelligence,” *Pharmaceuticals (Basel)* 15, no 5 (2022) : 562., <https://doi.org/10.3390/ph15050562>.
- 25) Arno Germond, et al., “Raman spectral signature reflects transcriptomic features of antibiotic resistance in *Escherichia coli*,” *Communications Biology* 1 (2018) : 85., <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0093-8>.
- 26) Pierre-Jean Le Reste, et al., “Integration of Raman spectra with transcriptome data in glioblastoma multiforme defines tumour subtypes and predicts patient outcome,” *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 25, no. 23 (2021) : 10846-10856., <https://doi.org/10.1111/jcmm.16902>.
- 27) Koseki J. Kobayashi-Kirschvink, et al., “Raman2RNA: Live-cell label-free prediction of single-cell RNA expression profiles by Raman microscopy,” *bioRxiv* (2021), <https://doi.org/10.1101/2021.11.30.470655>.
- 28) Haoran Wang, et al., “UCsim2: 2D Structured Illumination Microscopy using UC2,” *bioRxiv* (2022), <https://doi.org/10.1101/2021.01.08.425840>.
- 29) Benedict Diederich, et al., “cellSTORM—Cost-effective super-resolution on a cellphone using dSTORM,” *PLoS ONE* 14, no. 1 (2019) : e0209827., <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209827>.
- 30) Josh Moore, et al., “OME-NGFF: a next-generation file format for expanding bioimaging data-access strategies,” *Nature Methods* 18, no. 12 (2021) : 1496-1498., <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01326-w>.
- 31) Jason R. Swedlow, et al., “A global view of standards for open image data formats and repositories,” *Nature Methods* 18, no. 12 (2021) : 1440-1446., <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01113-7>.
- 32) Mariko Orioka, et al., “A Series of Furimazine Derivatives for Sustained Live-Cell Bioluminescence Imaging and Application to the Monitoring of Myogenesis at the Single-Cell Level,” *Bioconjugate Chemistry* 33, no. 3 (2022) : 496-504., <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00035>.