

令和元年6月21日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05156

研究課題名(和文) 時空間マルチスケールイメージングによる生体理解と制御

研究課題名(英文) Multi-scale bioimaging analysis of real life

研究代表者

西村 智 (nishimura, satoshi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：80456136

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体に特化したイメージングデバイスとはなにか、特に、新しいセンサ(CMOS、InGaAs、赤外センサ)、情報処理、光学素子(液体レンズ)を取り入れ、生体を可視化するシステムを開発した。基礎理論だけでなく、知財、プロトタイプ、実データ取得まで行った。スケーラブルな生体撮影を行うデバイスを超小型軽量で作成し、手術中でのテスト運用を行った。さらに波長域を可視化領域だけでなく、近赤外さらに中・遠赤外までひろげ、生体構成分子の分光解析を目指した。生体撮影で大きな問題となるモーションファクトを除去するため、リアルタイムでの撮像タイミングの制御を行い、ソフト・ハードの両側からアプローチを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年のバイオイメージング技術の進歩により、生体内部で時間・空間解像度が高いリアルタイム撮影が可能になっている。急速にすすむ血流、緩徐にすすむ炎症や再生、あるいは個体発生まで、ひろい時間スケールでの解析が可能になった。ただし、それぞれのアプリケーションに応じた光学システムは必須であり、ハコモノ機器はしばしば無力である。我々が開発したシステムは新しい研究ニーズを充足するだけでなく、広い場面(臨床現場をふくむ)で活用されていくだろう。

研究成果の概要(英文)：We developed multi-scale imaging device which can cover small to large sample, and visible to infrared wave length by one system. New optical path enabled us to capture both in high-magnification and broad-field imaging mode, using identical lens, focusing, and sensors. We changed image-formation modes by liquid lens, placed just behind microscope objective lens, to change magnification, and focusing.

研究分野：医歯薬学

キーワード：生体撮影 CMOS スケーラブル

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

バイオイメージングは未だ独立した研究領域とはいえ、単なるツールに過ぎない。学問領域はいまだ確立していないが、一方で、ツールとしてのユーザーは増え続けている。さらに、医療業界以外に眼を向ければ、CMOSセンサーをはじめとする可視化技術には日本は多くの半導体関連のリソースを割いており、結像光学・メカトロニクス技術とあわせて世界のモノづくりをリードしている。本研究では、生体に特化したイメージングデバイスとはなにか、特に、新しいセンサ（CMOS、InGaAs、赤外センサ）、情報処理、光学素子（液体レンズ）を取り入れ、生体を可視化するシステムをあらためてつくる必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

(1) 生体の撮影には狭い領域・早い動き、だけでなく、広い領域・長い時間も重要である。短期の生理現象と、長期の疾患までを一連のものとして可視化解析するために、スケーラブル（広スケールを網羅する）イメージング技術を開発する。

(2) 波長域を可視化領域だけでなく、近赤外さらに中・遠赤外までひろげ、生体構成分子の分光解析を目指す。

(3) 撮影システムを最小化し、「小さく・軽く・簡単で」臨床現場でつかえるものとする。

(4) 生体撮影で大きな問題となるモーションファクトを除去するため、リアルタイムでの撮像タイミングの制御を行う。

### 3. 研究の方法

(1) 生体の動きをとめるために必要なリアルタイム制御カメラを開発する。

(2) スケーラブルイメージングを行うための結像光学理論を新たに構築する

(3) 本理論を実装し、なおかつ、最小化し臨床現場でつかえるデバイスを開発する

(4) 上記を用いて蛍光・発光の撮影を行う

(5) 全波長をカバーする結像システムを開発する。

### 4. 研究成果

(1) StopCaM（動きが止まるカメラ）の開発

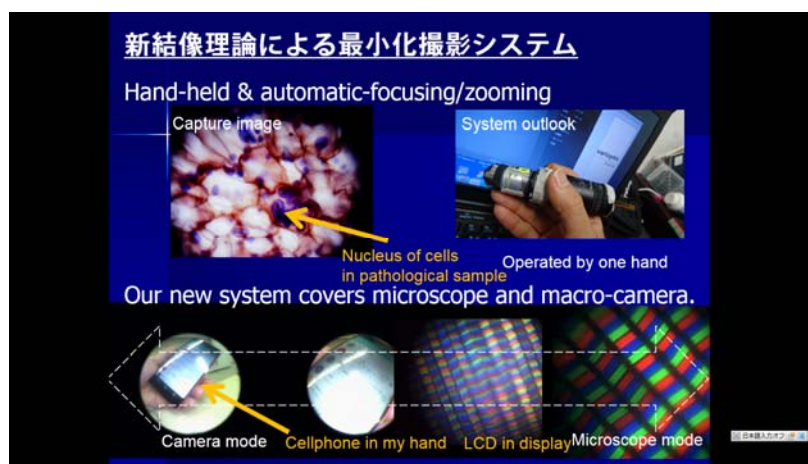
生体のモーションアーティファクトを除去するだけでなく、多くのブレ・動きを実時間でとめて観察できるカメラを新たに開発した。本発明のカメラでは世の中にたくさんある繰り返し動きをとめて撮影できる。動画のなかで他の動きはそのままだが、特定の動きだけをとめられる。タイミングが周期的なものでもイレギュラーなものでも可能で動物のはやい動き（呼吸・心拍）、ゆっくりとした動き（不随意運動）をそれぞれ分離解析できる。

本発明のコアは複数あるが、1 CMOS センサのトリガモード、2 多重露光、3 高速転送を用いている。CMOS センサを協力企業から入手し、読み込みボードおよびカメラモジュールを独自に作成しシステム開発および実データ撮影を行った。

通常センサでは不可能な「動いているものをとめて観察」している。高速カメラのようなリソースを必要とせず、多重露光により明るい画像が得られている。本カメラの用途として、メディカルはごく一部に過ぎないと考えられた。工業用に切削工具のその場撮影をするなど、産業用途も考えられ、事業化を視野にいれて交渉を進めている。

(2) スケーラブル・ハンディ撮影システムの開発

通常の顕微鏡は固定焦点・固定倍率のため、サンプルが理想的状態にないと観察することができない。ユーザーにとっては、サンプルの視野探しは困難であり、ヒトにそのまま用いることはできない。さらに、従来のズームを用い



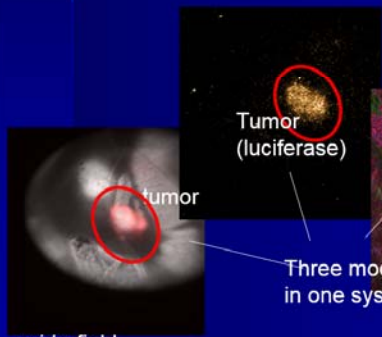
たシステムでも、ズーム両端（実質的な常用域）では収差により解像度が低下し、像も明るくない。また、調節部品が多いため、ハンドリングが困難である。本発明では、実像・虚像を切り替え・網羅する光学理論を開発した。さらに、この理論を実装するために、液体レンズを応用し、駆動回路もふくめてプロトタイプ開発をおこなった。本システムでは、ブタの手術中には下記のような臓器および細胞の視野がそれぞれ得られている。特に、マクロミクロを完全にオーバーラップした撮影を行うために、液体レンズを用いて高速で像モードを切り替え、フォーカス、ズーム、像モード転換を一度に行っている。三次元測距からリアルタイムにフィードバック制御をおこない、ユーザーの操作部をほぼフリーにしたため、きわめて簡単で臨床現場に近いデバイスとなっている。本システムは手持ちサイズにまで最小化している。

## 発光・蛍光の同時撮影

### Bioluminescence and fluorescence into one

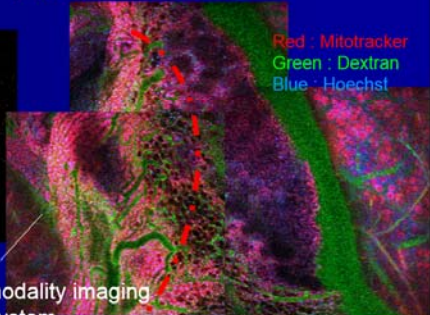
Bright fluorescence and dark bioluminescent signals can be captured at same time.

Bioluminescence by VIRTUAL



wide-field

Fluorescence by REAL



Red : Mitotracker  
Green : Dextran  
Blue : Hoechst

Tumor (luciferase)

tumor

Three modality imaging in one system.

Patent applied

日本録入カオフ

## 臓器撮影例

SHUTTER

1 / 4000



Organ levels



Single cells

Without staining!

日本録入カオフ

### （3）全波長撮影システムの開発

赤外光の透過性、赤外分光による機能情報性、可視光の高解像度性、可視光のハンドリングの簡単さ、近赤外光の生体透過性、など、それぞれの波長域にはそれぞれのメリットが存在する。もし、すべての波長域を、同一サンプル、同一レンズ、同一視野で撮影できれば、すべてのメ

リットを享受できる。しかし、全波長を通す素材は存在せず、センサーも異なる。高い解像度はレンズを通さないと達成できないため、赤外顕微鏡やサーモグラフィーはきわめて低解像度である。そのため、本発明では、可視光・赤外が単一レンズかつ市販顕微鏡で撮影を可能にした。技術的には、反射結像とレンズ結像をくみあわせている。それぞれの波長域センサー（CMOS、ボロメーター、InSb カメラ）を組み合わせた。透過域の違う素材を対物レンズからセンサーにむけて変えており、さらに、波長域によって対物レンズの倍率を見上かえている。これらの方法により、違う素材、違うセンサー、違う結像を同軸で達成し、全波長をカバーしている。

## 5. 主な論文発表

Ito Y, Nakamura S, Sugimoto N, Shigemori T, Kato Y, Ohno M, Sakuma S, Ito K, Kumon H, Hirose H, Okamoto H, Nogawa M, Iwasaki M, Kihara S, Fujio K, Matsumoto T, Higashi N, Hashimoto K, Sawaguchi A, Harimoto KI, Nakagawa M, Yamamoto T, Handa M, Watanabe N, Nishi E, Arai F, Nishimura S, Eto K. Turbulence Activates Platelet Biogenesis to Enable Clinical Scale Ex Vivo Production. *Cell*. 2018 July 26;174(3):636-648. e18. doi:10.1016/j.cell.2018.06.011. Epub 2018 July 12. (査読あり)

## 6. 研究組織