

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02000

研究課題名(和文)画像診断から動画診断へ～非線形ラマン散乱による超解像ライブ細胞診の開発～

研究課題名(英文)From Static Image Diagnosis to Dynamic Image Diagnosis: Development of Super-resolution Live-cell Cytodiagnosis Using Nonlinear Raman Scattering

研究代表者

加納 英明 (Kano, Hideaki)

九州大学・理学研究院・教授

研究者番号：70334240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS)を基盤技術として用い、細胞内オルガネラをライブかつ非染色で可視化することで細胞の動画診断を可能とする、新しい細胞診の開発を目的として研究を行った。新規顕微イメージング装置の開発では、世界最速の超広帯域マルチプレックスCARS分光顕微鏡を立ち上げた。また、生細胞の活性を保ったままの顕微イメージングにより、代謝物の選択的可視化とそのタイムラプス測定を実現した。特に褐色脂肪細胞を対象とした研究では、細胞内不飽和脂質を一定に保つ働き(不飽和脂質ホメオスタシス)を持つことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS)を基盤技術として用い、細胞内オルガネラをそのままライブで可視化する「動画診断」を可能とする、まったく新しい細胞診の開発を目的として研究を行った。本研究で開発した装置は細胞の活性を維持しながらラベルフリーで細胞内分子を特定できるため、疾患の早期診断などに利用可能であると期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) was used to develop a new cytological diagnosis system that enables non-staining visualization of intracellular organelles for dynamical image diagnosis of living cells. In the development of a new microscopic imaging system, we launched the world's fastest ultra-broadband multiplex CARS spectroscopic microscope. By combining a microscopic imaging system with a on-stage living-cell incubator, selective visualization of metabolites and their time-lapse measurement were realized. Concerning the studies on brown adipocytes, we showed that they have the ability to maintain constant intracellular unsaturated lipids (unsaturated lipid homeostasis).

研究分野：分子分光学

キーワード：ラマン CARS 生細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

組織診断、細胞診断などの生検検体を用いた形態診断は、現在病理診断のゴールド・スタンダードとして確立され、特に悪性腫瘍の確定診断のためにルーティンに用いられている。さらに最近では、穿刺吸引細胞診(fine needle aspiration; FNA)の普及により、呼吸器、消化器、内分泌臓器、骨・軟部腫瘍など組織採取を行うことが難しい部位の腫瘍をもターゲットにできるようになってきた。FNA で採取された検体は、新鮮かつ小細胞集塊なので、組織診断で見ると細胞間の相互作用に関する形態情報も観察することができる。このため、特に甲状腺細胞診では FNA によって確定診断することも可能になり、“がん”の新しい確定診断法としても、細胞診は近年益々注目を集めている。しかし、FNA では形態診断のため細胞集塊をアルコール固定した上で染色し、“静止画像”による診断を行うので折角採取した種々の情報の宝庫である生きた腫瘍細胞を殺してしまうという情報収集に関して致命的な欠点があり“動画診断”は行えない。悪性腫瘍診断の他にも、様々な研究において、生細胞が示す様々な性格に基づく“動態観察”は生きた細胞研究に極めて重要である。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、患者から採取した新鮮な生細胞を、高い空間分解能でそのままライブで可視化する“動画診断”を可能とする、まったく新しい細胞診の開発を行うことを目的として研究を行った。これまでの知見から、がん細胞は核所見が異常である(細胞核内の分子分布が正常細胞と顕著に異なる)ことなど、細胞内オルガネラには様々な特徴があることが知られている。本研究では、コヒーレント・ラマン散乱等の各種非線形光学過程を駆使したラベルフリー・イメージングにより、細胞内の様々なオルガネラをターゲットして研究を進め、最終的に細胞スペクトル地図を構築する。画像ではなくライブ動画による解析を行うことで、細胞の状態を非染色かつライブにて識別できる、まったく新しい細胞診断法を提唱することを目標とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、非線形ラマン散乱の一種である coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS)過程を基盤技術として用いた。CARS 過程には、一般に波長の異なる二つのレーザー光 ( $\omega_1$ 、 $\omega_2$  光) が用いられる。これら二つの入射光の角振動数差  $\omega_1 - \omega_2$  が試料分子の持つ振動モード(化学結合に対応する)の角振動数  $\Omega$  と一致すると、多数の試料分子の振動モードが共鳴的に励振される。このようにして生じた分子振動は、分子がレーザー光 ( $\omega_1$  光) ともう一度相互作用することにより、 $\omega_{\text{CARS}}$  光 ( $\omega_{\text{CARS}} = 2\omega_1 - \omega_2$ ) として取り出される。特に、 $\omega_2$  光として広帯域な光源(白色レーザー)を用いことで、試料分子の持つ複数の振動モード(化学結合)に共鳴した多色の CARS 光として得ることが出来る。これを分光計測すると、各々の振動共鳴(化学結合)についてのイメージを高速に得ることが出来るため、透明な生細胞を分子の構造情報に基づき多色に色づけすることが可能である。

### 4. 研究成果

#### (1) 高速ウルトラマルチプレックス CARS 顕微分光システムの開発

新規細胞診を実現するための顕微イメージング装置の開発を行った。近赤外域のコヒーレントラマン信号を効率よく取得するためには、近赤外域にて高感度かつ低雑音のディテクタを導入する必要がある。そこで、本測定に最適な光検出器(CCD カメラ)を選定・導入した。この新規 CCD カメラを用いて、新規細胞診装置のためのプロトタイプ機(非線形ラマン分光イメージング装置)立ち上げを行った。新規 CCD カメラに搭載された AD コンバータが従来のものより格段に高速化していたため、ソフトウェアの開発も並行して進めた。その結果、本 CCD カメラの導入により世界最速の超広帯域マルチプレックス coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) 分光顕微鏡を立ち上げることができた(図 1(a))。本装置を用いて標準試料であるポリスチレンビーズを測定したところ、 $>3000 \text{ cm}^{-1}$  の波数帯域を露光時間  $<1 \text{ ms/pixel}$  にて測定できた(図 1(b), (c))。さらに、培養生細胞の測定も行った。細胞は研究分担者から提供頂いた肺腺がん由来の細胞(A549 株)を用いた。培養中の細胞を直ぐに装置にマウントして測定したところ、一点当たりの露光時間  $1.8 \text{ ms}$  にて信号対雑音比のよい CARS 分光イメージングを行うことができた(図 1(d))。特に、この細胞の特徴である不飽和度の高い脂質の蓄積も明らかにできた(図 2)。

#### (2) 藻類生細胞における硫黄代謝物の検出

新規代謝物の藻類蓄積の可視化を目指して、高温強酸性下で生命活動を営む藻類に着目して研

究を行った。サンプルには紅藻の一種である *Cyanidium caldarium* (*C. caldarium*) を用いた。*C. caldarium* は高温強酸性の温泉の岩盤面に生息し、硫酸酸性の低 pH を好むことが知られているため、本研究では pH 2.0 の M-Allen 培地（硫酸を含む）で培養した細胞を用いた。生細胞の測定を行ったところ、細胞壁周辺で硫酸基由来のバンド ( $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $982\text{ cm}^{-1}$ ) を見出した。同バンドの培地における信号強度と比較することで、細胞内の硫酸基のバンド強度は培地の約 3 倍以上あり、藻類が硫酸イオンを細胞内で濃縮することがわかった。さらに、分光学的解析を進めていく中で、 $500\text{ cm}^{-1}$  の位置に 2 つの異なる形状のラマンバンドが重なって存在していることを発見した。このバンドを詳細に解析することで、分子種としてグリコーゲンおよびポリ硫化物を細胞内代謝物として同定することができた。

### (3) CARS タイムラプスシステムの開発

次に、生細胞の活性を保ったままで顕微イメージングを行う装置の開発を行った。顕微鏡ステージに搭載できる小型  $\text{CO}_2$  インキュベーターを、メーカーとの共同開発で本装置に最適な形に改造し、代謝物の選択的可視化を行った。

サンプルとして、褐色脂肪組織より樹立した褐色脂肪細胞株 (HB2) を用いた。褐色脂肪細胞はエネルギーを熱として散逸させる熱産生機能を持つ。この細胞は多数の小さな脂肪滴のほかに多数のミトコンドリアを細胞内に含み、ミトコンドリア内の脂質代謝で熱を発生させることができる。しかしながら、脂質燃焼による熱産生メカニズムの詳細は十分に理解が進んでいない。本研究では、褐色脂肪細胞の脂質代謝過程を追跡するため、培地に重水素置換したパルミチン酸 (deuterium (D)-labeled palmitic acid (D-PA)) を投与し、脂肪酸取り込み過程を経時観察した。

図 3 に褐色脂肪細胞 (HB2) のタイムラプス観察の結果を示す C-D 伸縮振動のイメージ (図 3 (b) 4 列目) から、D-PA 投与後 (0 h)、細胞内に大小の輝点が出現し、増加していることがわかる。これらは細胞内脂肪滴であり、取り込まれた D-PA がエステル化されて脂肪滴として蓄積されたことを示している。

また脂質由来の *cis* C=C (図 3 (b) 2 列目) は脂肪滴の脂質不飽和度を、C=O (エステル結合) (図 3 (b) 3 列目) は脂肪滴の脂質全量を示しているため、これらの比 (C=C/C=O) を取ることで、脂肪滴を構成する脂質の不飽和度を定量することができる。図 4(a) に 0-9 h のタイムラプス測定を行った結果をまとめたバブルプロットの結果を示す。バブルの大きさは脂肪滴の直径に、バブルの色の濃さはタイムラプスの経過時間 (濃いほど経過時間が長い) に対応する。全体的な傾向として、D-PA (C-D/C=O) の取り込みに伴い、不飽和度 (C=C/C=O) が下がっていることが見

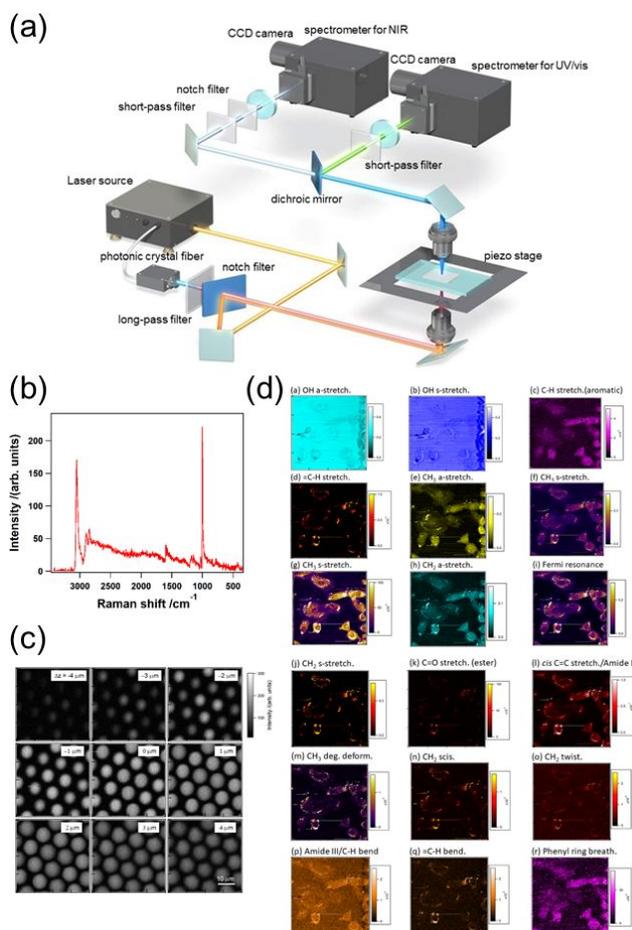


図 1(a)開発したウルトラマルチカラー CARS 顕微分光システム; 標準試料であるポリスチレンビーズの CARS スペクトル(b)および CARS イメージ(c); (d) A549 生細胞のラベルフリーマルチカラー CARS イメージング

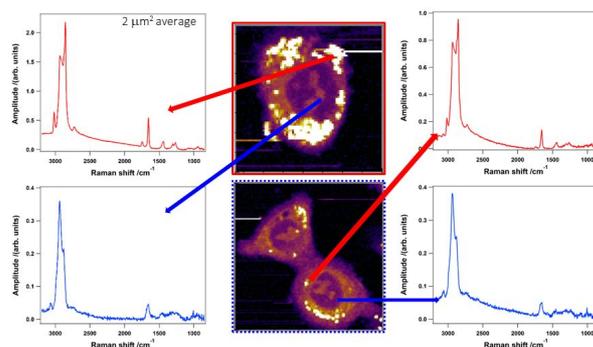


図 2 . 図 1 の細胞の拡大図および 4 つの空間点における  $\text{Im}[\chi^{(3)}]$  スペクトル。  $1655\text{ cm}^{-1}$  付近のバンドは不飽和脂質に帰属される。

て取れる。one-way ANOVA 及び Dunnett test により、D-PA を取り込んだ細胞の不飽和度 ( $C=C/C=O$ )は Basal と有意に異なることがわかった(図 4 (b))。以上の結果より、小型インキュベータを搭載した本装置により、褐色脂肪細胞の脂肪酸取り込み過程をタイムラプス観測できることが示された。これに加え、一連の研究結果から、褐色脂肪細胞は細胞内不飽和脂質を一定に保つ働き(不飽和脂質ホメオスタシス)を持つことが示された。

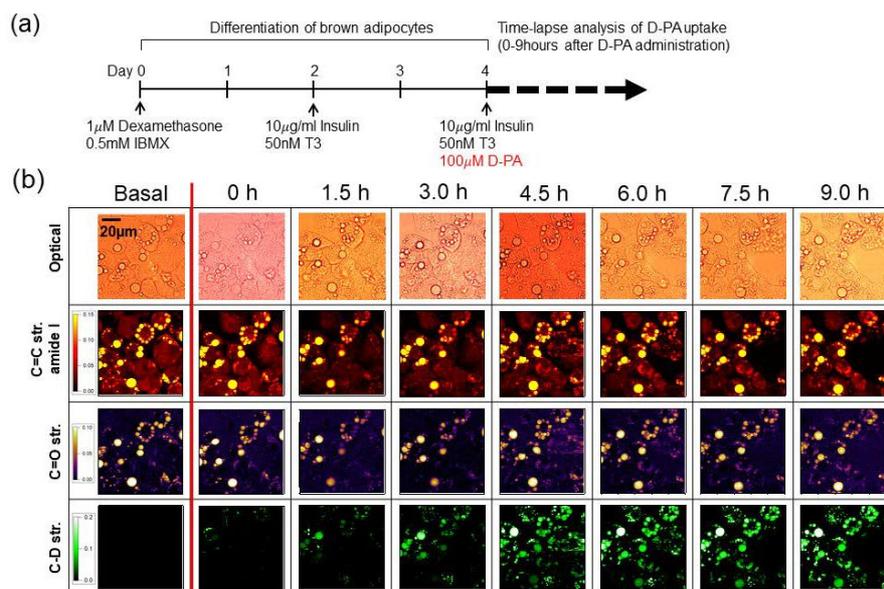


図 3(a) 褐色脂肪細胞の培養プロトコル; IBMX: 3-Isobutyl-1-methylxanthine; T3: Triiodothyronine; D-PA: palmitic acid-d<sub>31</sub>; (b)タイムラプス CARS 分光イメージング。上から順に明視野像、CARS 像(1655, 1741, そして 2100  $\text{cm}^{-1}$ )

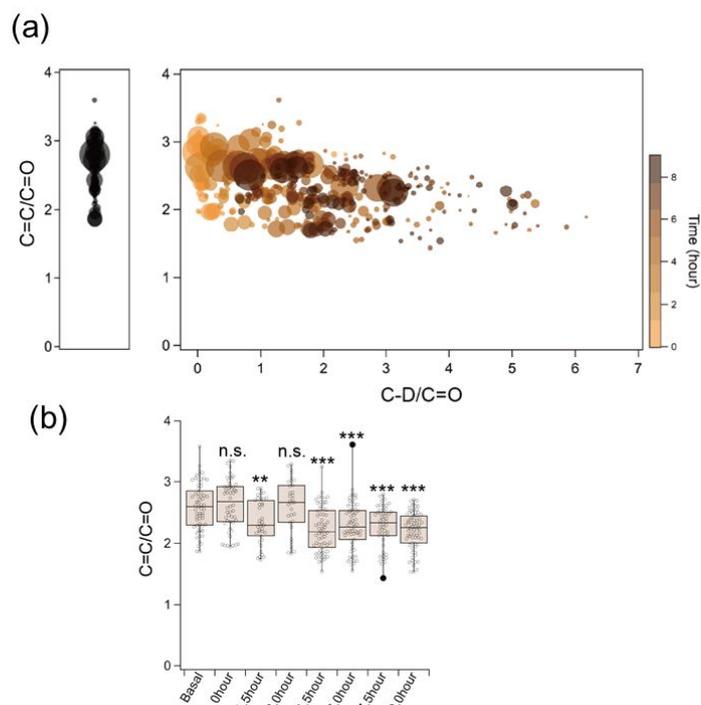


図 4(a) 細胞内の単一脂肪滴解析結果。個々の脂肪滴の  $C-D/C=O$  比に対する  $C=C/C=O$  比を示したバブルプロット。おのこのバブルは脂肪滴の直径に相当する。また、カラースケールはタイムラプス測定的时间に対応する。左のバブルプロット(黒)は Basal の結果; (b)タイムラプス CARS 分光イメージングの各測定時刻における  $C=C/C=O$  比の統計解析

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Guereenne-Del Ben Tiffany, Rajaofara Zakaniaina, Couderc Vincent, Sol Vincent, Kano Hideaki, Leproux Philippe, Petit Jean-Michel	4. 巻 9
2. 論文標題 Multiplex coherent anti-Stokes Raman scattering highlights state of chromatin condensation in CH region	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13862-13862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50453-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kano Hideaki, Maruyama Takumi, Kano Junko, Oka Yuki, Kaneta Daiki, Guereenne Tiffany, Leproux Philippe, Couderc Vincent, Noguchi Masayuki	4. 巻 2
2. 論文標題 Ultra-multiplex CARS spectroscopic imaging with 1-millisecond pixel dwell time	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 OSA Continuum	6. 最初と最後の頁 1693 ~ 1693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/OSAC.2.001693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nuriya Mutsuo, Yoneyama Hiroaki, Takahashi Kyosuke, Leproux Philippe, Couderc Vincent, Yasui Masato, Kano Hideaki	4. 巻 123
2. 論文標題 Characterization of Intra/Extracellular Water States Probed by Ultrabroadband Multiplex Coherent Anti-Stokes Raman Scattering (CARS) Spectroscopic Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 3928 ~ 3934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.9b03018	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 H. Yoneyama, K. Sudo, P. Leproux, V. Couderc, A. Inoko, and H. Kano	4. 巻 3
2. 論文標題 CARS molecular fingerprinting using sub-100-ps microchip laser source with fiber amplifier	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 APL Photonics	6. 最初と最後の頁 92408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5027006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 加納 英明, 米山 弘亮, 須藤 和寛, 猪子 誠人	4. 巻 56(7)
2. 論文標題 生細胞のラベルフリー非線形分光イメージング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 光技術コンタクト	6. 最初と最後の頁 14-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加納 英明, 米山 弘亮, 藤澤 理枝, 岩村 拓海	4. 巻 47(2)
2. 論文標題 スーパーコンティニューム光を用いた分光学的イメージング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 レーザー研究	6. 最初と最後の頁 94-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加納 英明, 木村 将大, 米山 弘亮, 江川麻里子	4. 巻 3
2. 論文標題 白色レーザーを用いた非線形ラマン分光イメージング 生細胞・ヒト皮膚のラベルフリー分子イメージング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 光アライアンス	6. 最初と最後の頁 48-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 金田大輝 , 後藤真紀子 , 江川麻里子 , 加納英明
2. 発表標題 非線形光学顕微鏡による ex vivo ヒト皮膚表皮イメージング
3. 学会等名 2019年日本分光学会年次講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡祐貴 , 黒川宏美 , 安藤正浩 , 松井裕史 , 加納英明
2. 発表標題 MCR-ALS を用いた生細胞の CARS 分子指紋イメージング
3. 学会等名 2019年日本分光学会年次講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Oka, Hideaki Kano
2. 発表標題 CARS Molecular Fingerprinting of Living Cells Combined with MCR-ALS Analysis
3. 学会等名 Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy (TISRS 2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daiki Kaneta, Hideaki Kano
2. 発表標題 Ex Vivo Imaging of Human Skin Epidermis by Nonlinear Optical Microscopy
3. 学会等名 Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy (TISRS 2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金田 大輝, 後藤 真紀子, 江川 麻里子, 加納 英明
2. 発表標題 マルチモーダル非線形光学顕微鏡を用いたヒト生体組織におけるSHGアクティブ分子の探索
3. 学会等名 第13回分子科学討論会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井 祐樹, 平井 理愛, 島田 林太郎, 福田 綾, 久武 幸司, 加納 英明
2. 発表標題 褐色脂肪細胞のライブセル非線形分光イメージング
3. 学会等名 第13回分子科学討論会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加納 英明
2. 発表標題 生細胞・生体組織を染めずに見る非線形ラマン分光によるラマン・マルチカラーイメージング
3. 学会等名 2019年日本表面真空学会学術会議(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加納 英明
2. 発表標題 スーパーコンティニウム光によるウルトラマルチプレックスCARS分光イメージング
3. 学会等名 第15回医用分光学研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金田 大輝, 後藤 真紀子, 江川 麻里子, 加納 英明
2. 発表標題 マルチモーダル非線形光学顕微鏡を用いたヒト生体組織における局在脂質の可視化及び同化
3. 学会等名 第15回医用分光学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 祐貴, 黒川 宏美, 松井 裕史, 加納 英明
2. 発表標題 マルチモーダル非線形光学顕微鏡による胃がん細胞・正常細胞共培養系のラベルフリーイメージング
3. 学会等名 第15回医用分光学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井 祐樹, 平井 理愛, 下平 雄貴, 島田 林太郎, 福田 綾, 久武 幸司, 加納 英明
2. 発表標題 ライブセルCARS顕微鏡を用いた褐色脂肪細胞のリボクオリティイメージング
3. 学会等名 第15回医用分光学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山 拓史, 林 洋平, 若林 玲実, 本田 翔一, 松本 潤一, 岩村 拓海, 加納 英明
2. 発表標題 CARS分光顕微鏡によるiPS細胞分化過程のラベルフリーイメージング
3. 学会等名 第15回医用分光学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加納 英明
2. 発表標題 スーパーコンティニューム光によるラベルフリー・マルチカラーCARS分光学的イメージング
3. 学会等名 令和元年生細胞部会シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤坂 駿介, 杉山 夏緒里, 柳沢 裕美, 加納 英明
2. 発表標題 マウス大動脈のin vivo マルチモーダル非線形光学イメージング
3. 学会等名 令和元年生細胞部会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山 拓史, 林 洋平, 若林 玲実, 本田 翔一, 松本 潤一, 岩村 拓海, 加納 英明
2. 発表標題 CARS分光顕微鏡によるiPS細胞分化誘導過程のラベルフリーイメージング
3. 学会等名 令和元年生細胞部会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井祐樹, 平井 理愛, 下平 雄貴, 島田 林太郎, 福田 綾, 久武 幸司, 加納 英明
2. 発表標題 ライブセルCARS顕微鏡を用いた褐色脂肪細胞の脂質動態イメージング
3. 学会等名 令和元年生細胞部会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 祐貴, 黒川 宏美, 松井 裕史, 加納 英明
2. 発表標題 マルチモーダル非線形光学顕微鏡を用いた胃がん細胞・正常細胞共培養系のラベルフリーイメージング
3. 学会等名 令和元年生細胞部会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎 慎一, 加納 英明, 林 悠
2. 発表標題 線虫C. elegansのマルチモーダル非線形光学イメージング
3. 学会等名 令和元年生細胞部会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金田 大輝, 江川 麻里子, 後藤 真紀子, 塗谷 睦生, 猪子 誠人, 加納 英明
2. 発表標題 マルチモーダル非線形光学顕微鏡を用いたヒト毛髪における局在脂質の可視化及び同定
3. 学会等名 令和元年生細胞部会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideaki Kano
2. 発表標題 Ultra-multiplex CARS microspectroscopy using a supercontinuum light source
3. 学会等名 Biomedical Raman Imaging 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Iwamura, Yuki Oka, Larina Shen, Satoshi Matsusaka, and Hideaki Kano
2. 発表標題 CARS spectroscopic imaging using a supercontinuum light source
3. 学会等名 4th Symposium on Weak Molecular Interactions (WMI2019) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideaki Kano
2. 発表標題 Ultrabroadband CARS spectroscopic imaging using a sub-1-MHz supercontinuum light source
3. 学会等名 12th International Symposium on Nanomedicine(ISNM2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡祐貴 , 金田大輝 , 安藤正浩 , 加野准子 , 野口雅之 , 瀧口宏夫 , 加納英明
2. 発表標題 MCR-ALSを用いた生細胞のCARS分子指紋イメージング
3. 学会等名 第16回医用分光学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山拓史、Larina Tzu-Wei SHEN、黒川宏美、藤澤千寿子、松阪諭、加納英明
2. 発表標題 高速読み出しCCDカメラを用いた生細胞の分子指紋イメージング
3. 学会等名 第16回医用分光学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加納英明、湯口周、福田綾、久武幸司、加野准子、野口雅之
2. 発表標題 CARS 分光イメージングによる生体組織の ex vivo 観察
3. 学会等名 第16回医用分光学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideaki Kano
2. 発表標題 CARS microscopy under supercontinuum illumination and its application to living cell/tissue imaging
3. 学会等名 SciX 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湯口周、福田綾、久武幸司、野口雅之、加納英明
2. 発表標題 後方散乱配置による生体組織のex vivoマルチモーダル非線形光学イメージング
3. 学会等名 第12回分子科学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideaki Kano
2. 発表標題 Advances in CARS spectroscopy and imaging using a supercontinuum light source
3. 学会等名 The 26th International Conference on Raman Spectroscopy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加納英明
2. 発表標題 非線形分光法の基礎とバイオイメージングへの応用
3. 学会等名 第43回光学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Takei , Rie Hirai, Aya Fukuda, Phillipe Leproux, Vincent Couderc, Keiji Hisakake, Hideaki Kano
2. 発表標題 Label-Free imaging of brown adipocytes using ultrabroadband multiplex CARS microspectroscopy
3. 学会等名 SPEC 2018 ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideaki Kano , Manabu Shiozawa, Hiroaki Yoneyama , Kazuhiro Sudo , Philippe Leprouxd, Vincent Couderc , Akihito Inoko
2. 発表標題 Ultrabroadband CARS Microspectroscopy Using a Sub-1-MHz Supercontinuum Light Source
3. 学会等名 Japan/Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy , 平成30年度日本分光学会年次講演会 ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸山拓史, 米山弘亮, 西村健, 久武幸司, 加納英明
2. 発表標題 非線形光学イメージングを用いた iPS 細胞のリプログラミング過程の研究
3. 学会等名 平成30年度日本分光学会年次講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 1. 武井祐樹, 平井理愛, 下平雄貴 , 島田林太郎, 福田綾, 久武幸司, 加納英明
2. 発表標題 脂肪を燃焼する褐色脂肪細胞のマルチモーダル非線形光学イメージング
3. 学会等名 平成30年度日本分光学会年次講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 癌の罹患可能性の試験方法、癌の罹患可能性の判定装置、癌の罹患可能性の判定方法、癌の罹患可能性の判定に用いる学習済モデルの製造装置、癌の罹患可能性の判定に用いる学習済モデルの製造方法	発明者 加納英明・野口雅之・松井裕史・松本潤一他	権利者 片岡製作所・筑波大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-201847	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞種の推定方法、細胞種の推定装置、細胞の製造方法、細胞の製造装置、観察方法、観察装置、学習済モデルの製造方法、および学習済モデルの製造装置	発明者 加納英明、林洋平、松本潤一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-022032	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 被験物質への感受性の判定方法、被験物質への感受性の判定装置、抗癌剤のスクリーニング方法、抗癌剤の候補物質の製造方法、学習済モデルの製造方法、学習済モデルの製造装置、および選抜方法	発明者 加納英明、松坂諭、岩村拓海、沈之為、松本潤一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-021932	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

加納研究室 <a href="http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/PhotoPhysChem">http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/PhotoPhysChem</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野口 雅之 (Noguchi Masayuki)  (00198582)	筑波大学・医学医療系・教授  (12102)	
研究分担者	猪子 誠人 (Inoko Akihito)  (30393127)	愛知医科大学・医学部・講師  (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------