

生体組織をそのまま診断する ～ラマン散乱を用いたラベルフリー・イメージング～

筑波大学 数理物質系 准教授 加納 英明

2019年7月23日

従来技術とその問題点

これまでの病理診断では、標本作製のために

ホルマリン固定

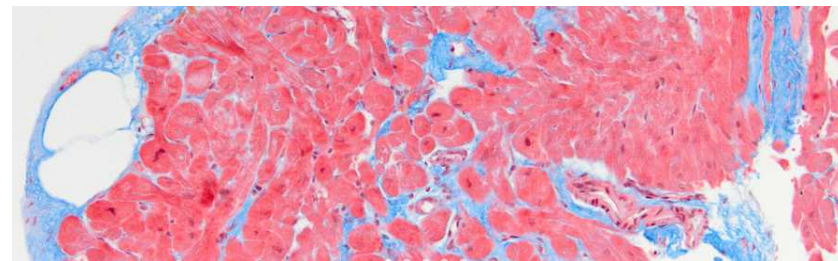
脱脂・脱水

パラフィン包埋

切片作成

染色

等の前処理が必要



<http://diagnostic-pathology-tsukuba.jp/>



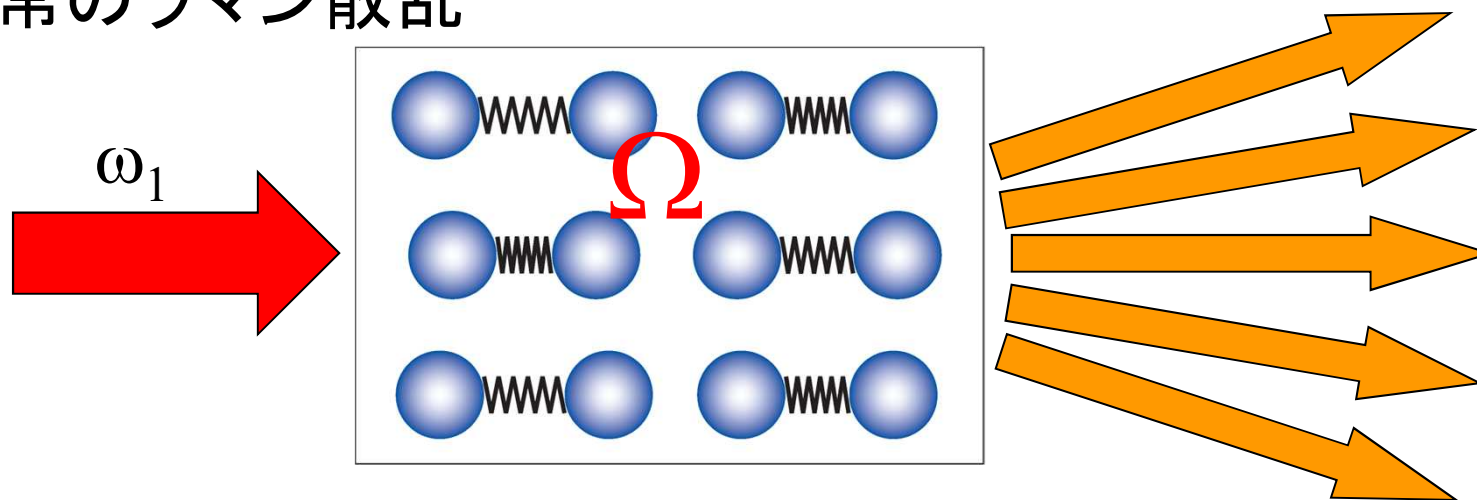
見ている細胞は“死細胞”

新技術の特徴・従来技術との比較

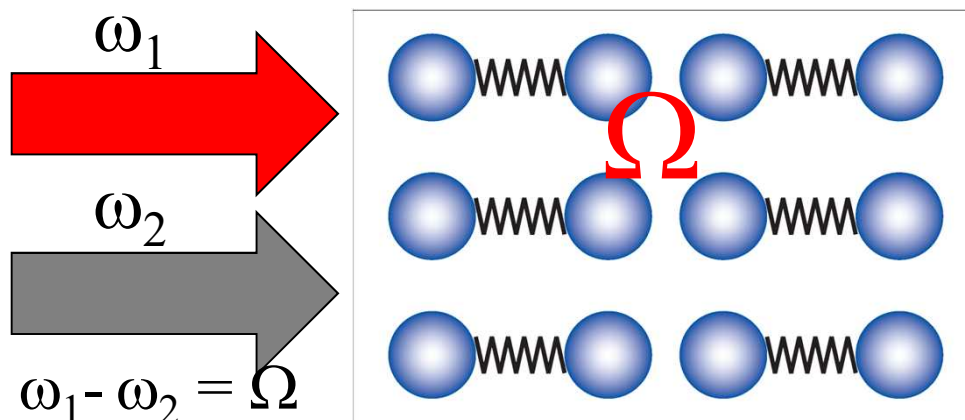
- 従来技術ではできなかった、“光学像に分子の情報を付与する”ことに成功した。
- 従来技術では色素や蛍光タンパク質等のラベル分子を外から導入する必要があったが、新技術では非線形ラマン分光法を用いることにより、ラベルフリーでのイメージングが可能となった。
- 非線形ラマン散乱の適用により、通常のラマン散乱の100倍以上信号強度が増大するため*、高速イメージングの実現が可能である。

新技術の特徴 その1

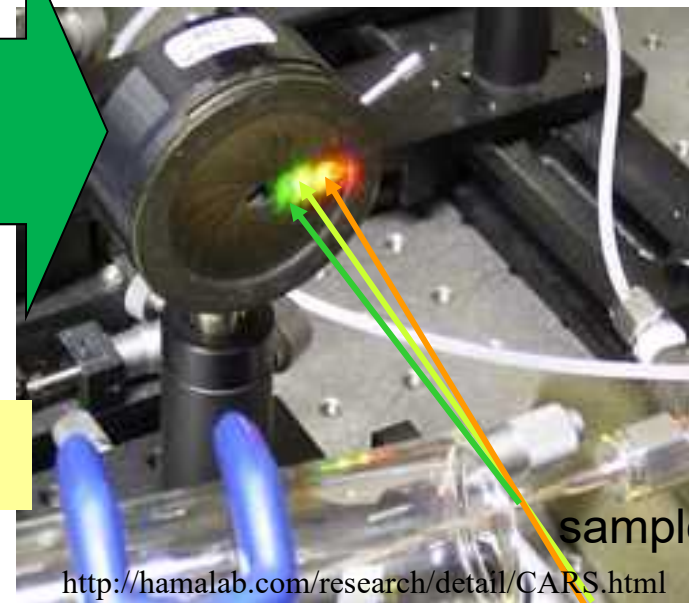
- 通常のラマン散乱



- 非線形ラマン散乱

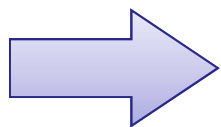
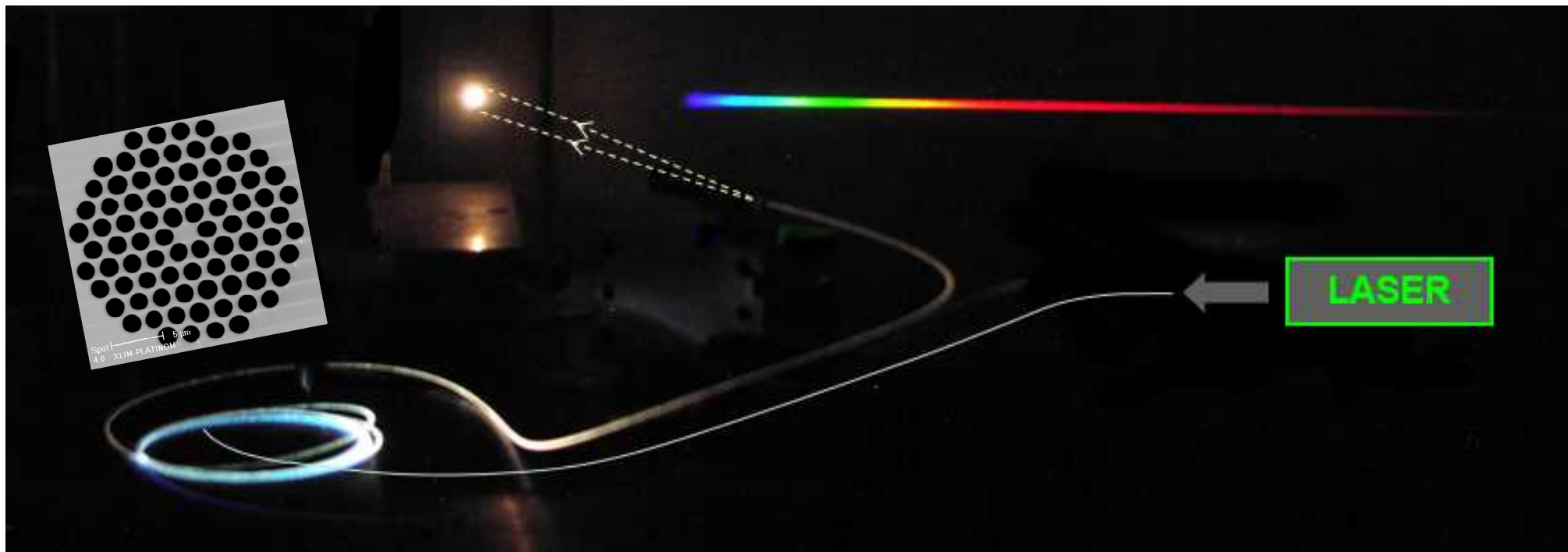


レーザーのようなラマン散乱光の発生



新技術の特徴 その2

- “白色”レーザーの利用



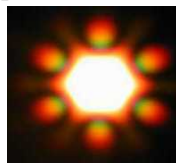
紫外～可視～近赤外まで超広帯域
(UV/visible/IR)

broadband lamp

“白色”レーザー

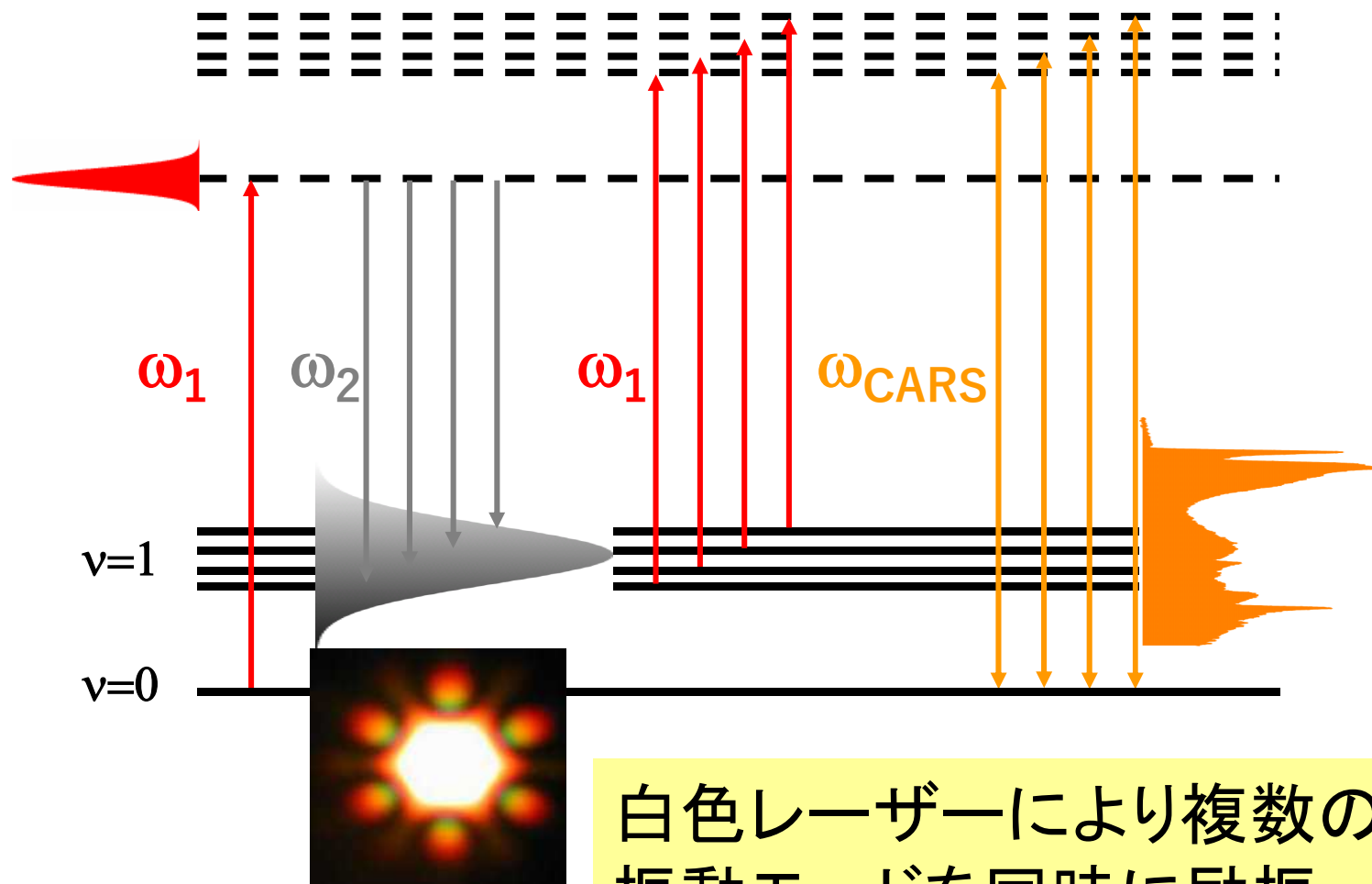
+ 空間プロファイルがシングルモード

laser beam quality



新技術の特徴 その3

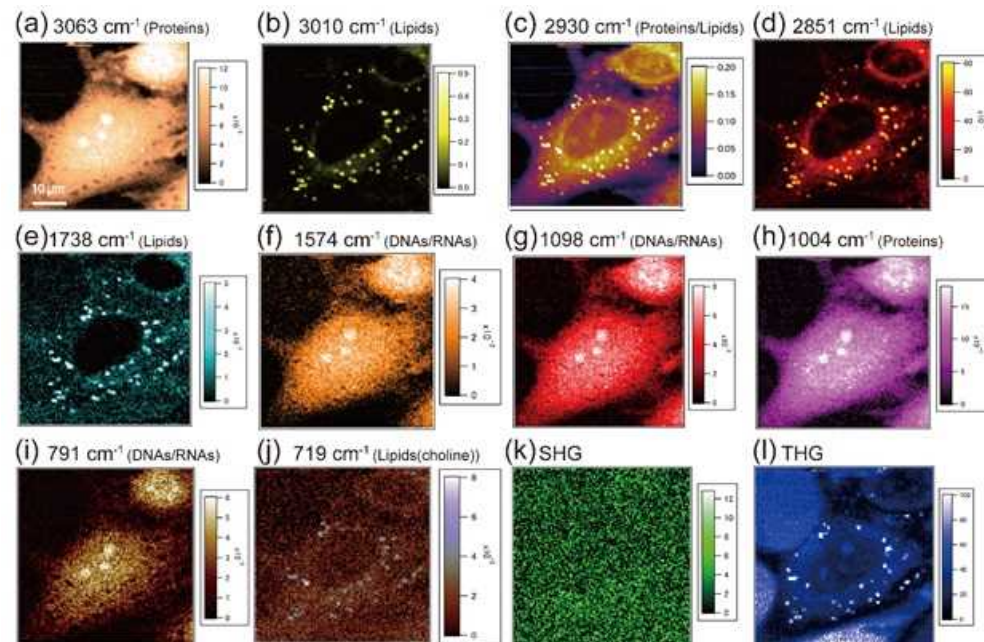
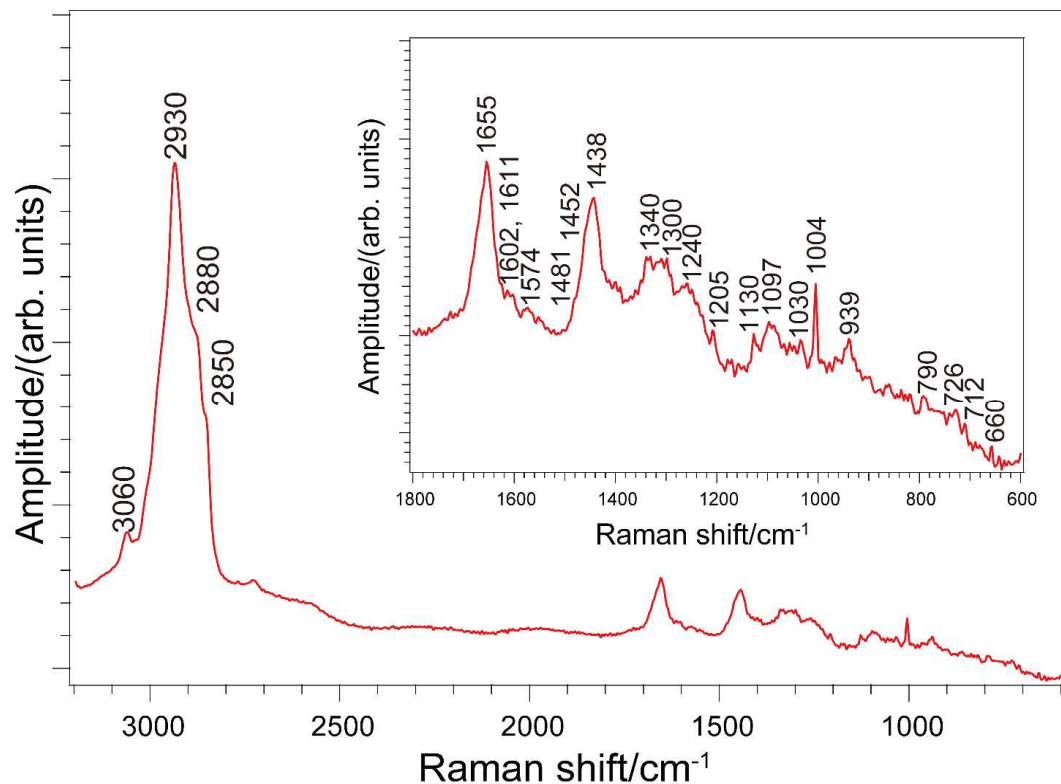
- “白色”レーザーで分光＋イメージング



白色レーザーにより複数の振動モードを同時に励振

新技術の適用例 その1

- 生細胞 (HeLa; G1期) のCARSスペクトル*及びCARS, 第二高調波 (SHG), 第三高調波 (THG) イメージング

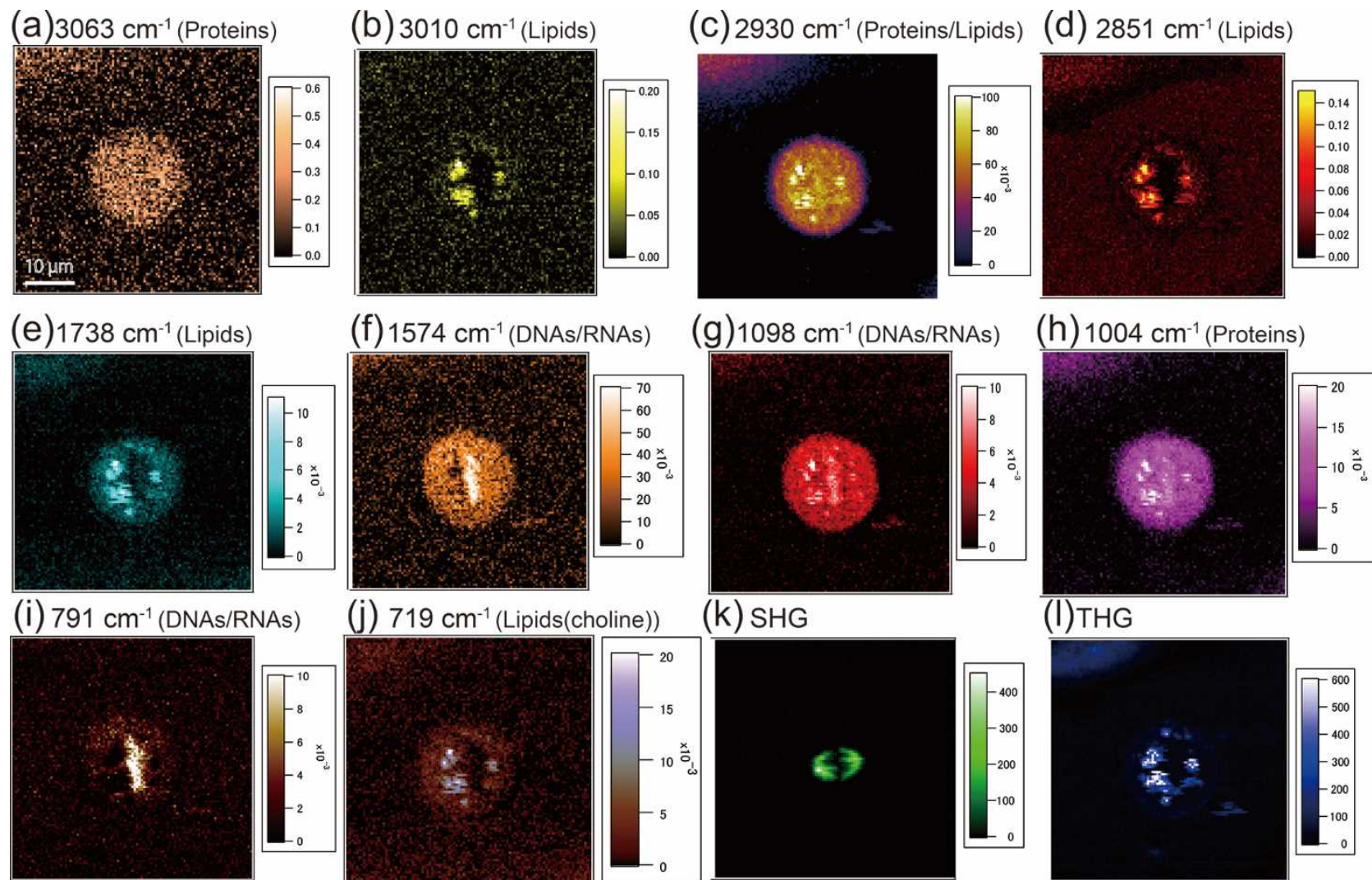


*最大エントロピー法によりスペクトル復元

Yoneyama et al., *APL photonics* 3, 092408 (2018).

新技術の適用例 その2

- 生細胞 (HeLa; M期) のCARS, 第二高調波 (SHG), 第三高調波 (THG) イメージング



想定される用途

- 本技術を既存の顕微イメージング装置に組み込むことで、まったく新しいラベルフリー・イメージング装置の構築を行うことが出来る。
- スペクトルを通して分子の情報を取得できる本手法の特徴は、生命科学に加え先端材料の評価等への応用に展開することも可能であると期待できる。
- 顕微鏡の他、内視鏡等への応用も可能

実用化に向けた課題

- 現在、装置の構成要素である光源、顕微鏡、光学素子など個々の最適化は検討済み。しかし、商用装置など実用化までにまだギャップがある。
- 実用化に向けて、光学系のコンパクト化、解析手法の自動化等の技術を確立する必要もあり。

企業への期待

- 光学系の小型化、解析プログラム開発の技術を持つ企業との共同研究を希望。
- また、生細胞のそのままを評価する装置を開発中の企業、新たに生細胞・生体組織イメージング分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：
非線形分光計測システム用の光源装置，
非線形分光計測システム及び方法
- 特許番号 : 第5100461号
- 特許権者 : 加納英明
- 発明者 : 加納英明, 濱口 宏夫

産学連携の経歴

- 2007-2011年 JSTさきがけ(代表)
- 2008-2012年 JST先端計測(分担;代表 濱口宏夫,
"生細胞活性可視化診断用ラマン分光顕微鏡の開発")
- 2015-2018年 JST先端計測(分担;代表 池滝慶紀,
"汎用・普及型超解像顕微鏡の開発")

お問い合わせ先

筑波大学 国際産学連携本部

技術移転マネージャー 野村 豪

TEL 029-859-1682

FAX 029-859-1693

e-mail nomura.tsuyoshi.fw@un.tsukuba.ac.jp