

# 表1掲載の 開発成果概要

## 1. 親指サイズの超小型赤外分光断層イメージング装置

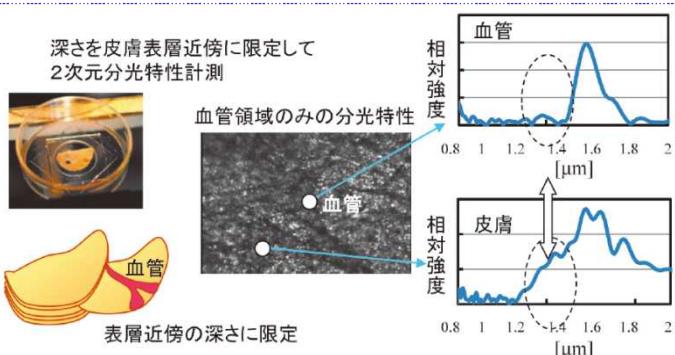
機器開発タイプ 開発実施期間:平成24年度～27年度

チームリーダー :石丸 伊知郎 教授(香川大学)

サブリーダー :林 宏樹 主査(アオイ電子(株))

参画機関:アオイ電子(株)、香川県産業技術センター

本プログラム「要素技術タイプ」で得られた成果をもとに、人に優しい光を用いた、日常生活空間での疾患病態モニタリング装置を開発する。これは、世界初の親指サイズの超小型赤外分光断層イメージング技術による、生体組織の形態と成分の同時計測装置となります。これにより、家庭内で使用する無侵襲血糖値センサー、身近なクリニックで受診できる眼底カメラによる網膜変性症の検査装置の実現が期待されるとともに、軟性内視鏡に搭載した胃がんの浸潤度測定技術などの開発も期待される。



## 2. 位相型高感度X線医用診断機器

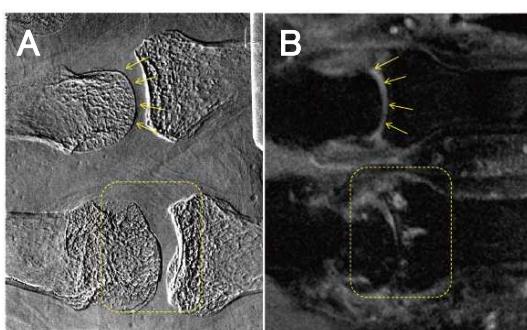
実証・実用化タイプ 開発実施期間:平成23年度～25年度

チームリーダー :長束 澄也 チームリーダー(コニカミノルタエムジー(株))

サブリーダー :田中 淳司 教授(埼玉医科大学)

参画機関: 埼玉医科大学、東京大学、東北大

1万分の1度ほどのX線の屈折を検出することにより、従来のX線画像では困難であった軟組織を描出し、疾患の早期診断を実現する位相型高感度X線医用診断機器を開発する。これにより、リウマチなどの関節疾患や乳癌が従来に無い精度と信頼性で診断できる医用画像診断装置の実用化につなげる。また、非破壊検査装置や荷物検査装置など、他のX線画像分野への広範な波及効果を狙う。



左)位相型高感度X線医用診断機器で撮影した人体手指関節の微分位相像(A)と比較MRI像(B)



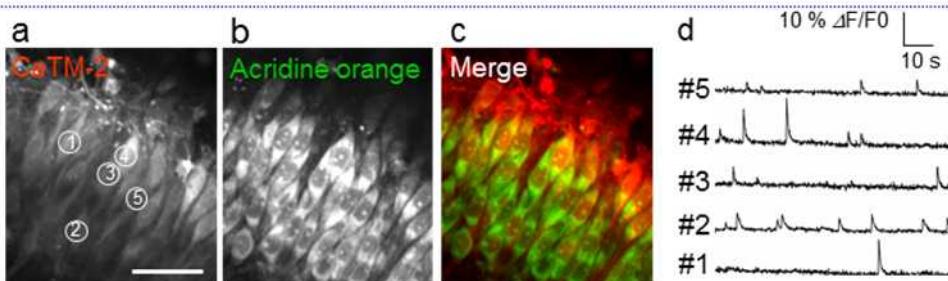
### 3. 赤色カルシウムプローブ(CaTM-2)

要素技術タイプ 開発実施期間:平成23年度～26年度(予定)

チームリーダー:花岡 健二郎 講師(東京大学)

参画機関:—

生命科学研究において、生体応用における多くの利点から緑色蛍光團である「フルオレセイン」は蛍光プローブや蛍光標識剤の基礎骨格として広く用いられ、古くから盛んに研究されてきた。本開発では、これまでのフルオレセインに関する全てのノウハウを適用可能であり、さらに100 nmも長い吸収・蛍光波長を持つ新たな赤色蛍光團の開発を目指す。これによって、低い自家蛍光や高い組織透過性、マルチカラーイメージングへの応用など革新的な展開が可能となり、フルオレセインに取って代わる新たな蛍光團となることが期待される。



ラット脳スライス切片における神経細胞の自然発火の画像化

(a-c) CaTM-2の蛍光像(a)、細胞体を同定するために用いたアクリジンオレンジの蛍光像(b)および、重ね合わせた蛍光像(c)。(d) CaTM-2の蛍光強度の時間変化。(a)内に示した①～⑤の位置において、神経細胞の発火に伴う細胞内カルシウムイオン濃度の変動を蛍光強度の変化としてとらえることに成功している。

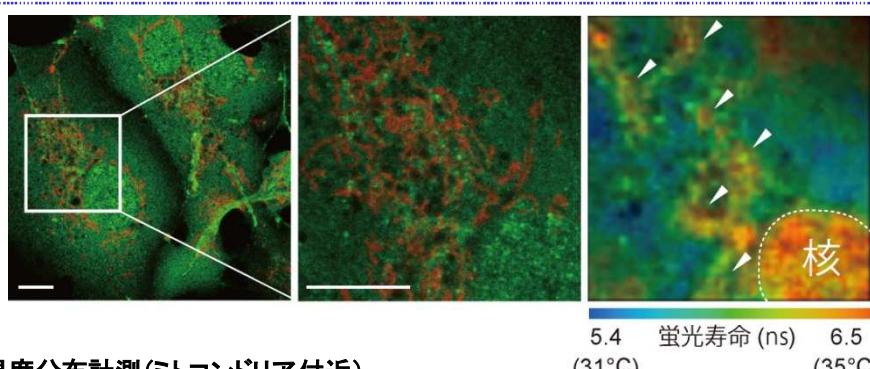
### 4. 細胞内温度分布イメージング用の蛍光プローブ

要素技術タイプ 開発実施期間:平成22年度～25年度

チームリーダー:内山 聖一 助教(東京大学)

参画機関:奈良先端科学技術大学院大学

細胞内で起こるさまざまな生命現象を温度の視点から詳細に解明するため、高い温度分解能と空間分解能を備えた細胞内温度計測用蛍光プローブを開発する。また、簡便で誰にでも使用可能な細胞内温度計測技術の確立を目指し、これらの分解能を備え、さらに培地から細胞質への移行能、各細胞内小器官への移行能を付加したプローブを開発した。



生細胞内の温度分布計測(ミトコンドリア付近)

蛍光プローブを導入したCOS7細胞の蛍光像(左および中)および蛍光寿命像(右)です。右の2画像は蛍光像(左)内の中の四角内に対応する拡大像です。また、蛍光像(左および中)において温度計測用蛍光プローブは緑色、ミトコンドリアは赤色で示しています。蛍光寿命像より、ミトコンドリアの近くで局所的に熱が発生している様子が確認できます(矢頭で示す)。なお、蛍光像内の白線10はμmを表しています。

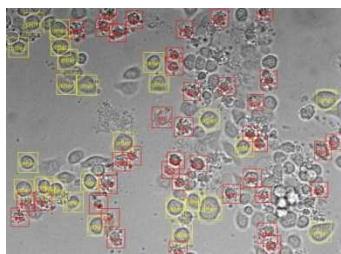
## 5. 生物画像のオーダーメイド分類ソフトウェア

要素技術タイプ 開発実施期間:平成22年度～25年度

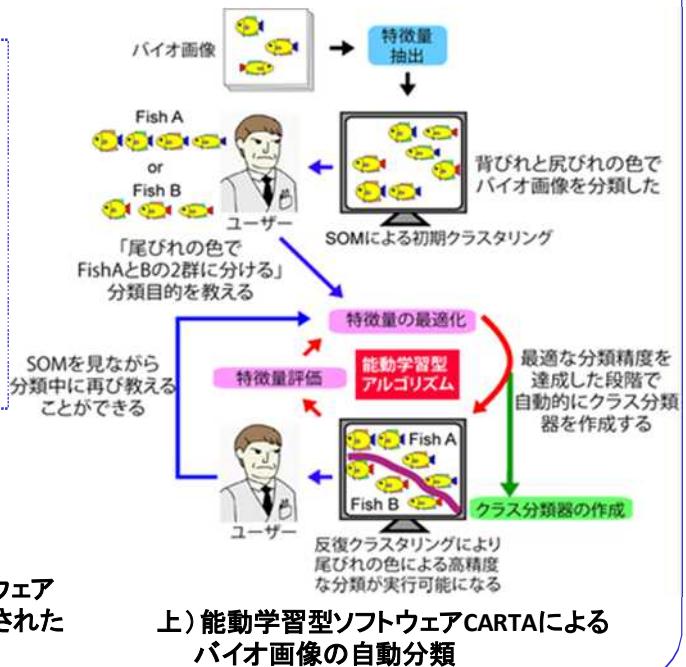
チームリーダー:馳澤 盛一郎 教授 (東京大学)

参画機関:東京理科大学

生命科学・医学における撮像技術の発達と画像の多様化・多量化によって、汎用性の高い画像評価法が研究・応用現場の緊急ニーズとなっている。オーダーメイドな画像評価システムを目指し、進化型計算と自己組織化写像を用いて、人間の判断に匹敵する高い可塑性を備える自動画像分類法の開発を目指す。本手法により、画像診断や化学物質評価・創薬スクリーニングなどの現場で広く普及することが期待される。



左)能動学習型ソフトウェア  
CARTAで自動分類された  
培養細胞像



上)能動学習型ソフトウェアCARTAによる  
バイオ画像の自動分類

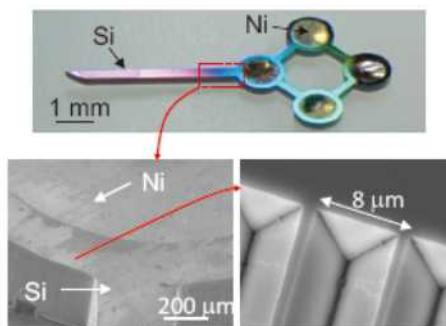
## 6. マイクロロボットによるオンチップ高速除核・分注技術

要素技術タイプ 開発実施期間:平成21年度～24年度

チームリーダー:新井 史人 教授 (東北大学)

参画機関: -

体細胞クローン動物や一卵性双子、遺伝子改変動物などを作出するためには大量の核移植操作が必要となるが、現状では顕微鏡下で熟練オペレータがマイクロマニピュレータを操作して行うため、自動化が困難である。胚操作技術の中で最も複雑な除核作業を自動化することを目的とし、「マイクロ流路中に導入した卵子の核の位置自動検出」、「マイクロロボットによる高速除核」、「除核後の卵子の自動分注技術」を開発する。



上)除核用マイクロナイフ  
下右、左)各部位の微細構造



左)マイクログリッパーと  
分注システム

## 7. 全自動2次元電気泳動・ウェスタンプロッティング装置

実証・実用化タイプ 開発実施期間:平成21年度～23年度

チームリーダー: 鵜沼 豊 室長 (シャープ(株))

サブリーダー: 荒木 令江 准教授 (熊本大学)

参画機関: 東京理科大学

バイオ基礎研究から創薬開発・早期診断・個別化医療に繋がるプロテオーム解析研究の飛躍的な進歩に貢献するための、高速・高感度・高分解能をもつタンパク質解析ツールを開発する。当グループは従来不可能であった2次元電気泳動と電気的膜転写工程を自動化したプロトタイプ機を既に開発している。本開発では転写効率の向上を図るとともに、分解能・再現性・簡易性の向上等のレベルアップを図った実用機試作機を開発した。



排出転写方式原理図



上左)全自動2次元電気泳動装置(製品名「Auto2D BM-100」)、

上右)全自動二次元電気泳動・転写装置 実用試作機

グリオーマ ビメンチントンパク質の転写結果

## 8. 生物発光リアルタイム測定解析ソフトウェア

ソフトウェア開発タイプ 開発実施期間:平成21年度～24年度

チームリーダー: 白木 央 取締役事業部長 (中立電機(株))

サブリーダー: 石浦 正寛 教授 (名古屋大学)

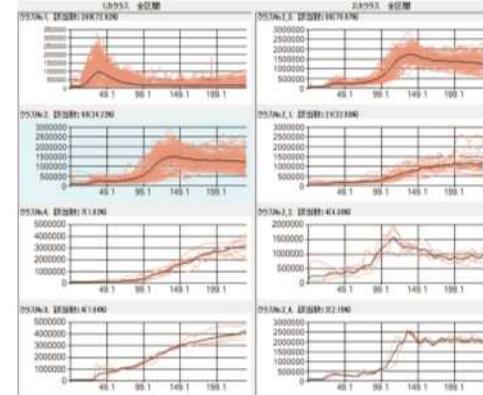
参画機関: 名古屋大学、中部大学

生物発光リアルタイム測定法は、遺伝子発現を生物発光として生きたままの細胞で連続的に自動測定する強力な手法であり、遺伝子発現を極めて高い感度・精度・時間分解能で詳細にリアルタイム解析することができる。本課題では、ユーザビリティの高いソフトウェアを開発して「機器開発タイプ」で開発した“従来の10倍高性能”な生物発光測定装置に搭載し、誰もが簡便にこの測定法を活用できるシステムを実用化した。



上)高感度生物発光装置(製品名「CL-24W」)

右)開発ソフトウェアによる生物発光パターンの自動分類結果



## 9. 誘電スペクトロサイトメーター

機器開発タイプ 開発実施期間:平成21年度～24年度

チームリーダー:大森 真二 統括課長 (ソニー(株))

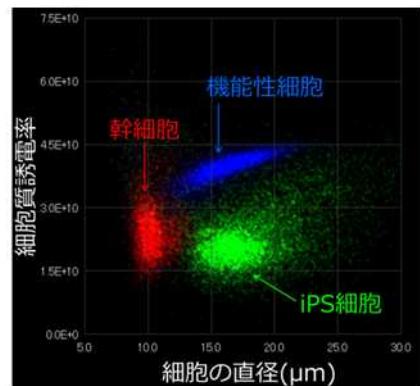
サブリーダー:水谷 修紀 教授 (東京医科歯科大学)

参画機関:東京医科歯科大学

再生医学において、標的細胞をラベルフリーで分析・採取できる装置は国内外に現存しない。本開発は、マイクロ流路中を高速で流れる細胞の誘電スペクトラルを瞬時に分析して標的細胞のみを採取する誘電スペクトロサイトメーターの実現を目指す。これにより、標的細胞を染色せず生きたまま採取する単一細胞分析技術の装置化が可能となり、将来的に再生医学の先端研究分野に大きく寄与することが期待される。



上)誘電スペクトロサイトメーター試作機



右)iPS細胞と同細胞由来の幹細胞および機能性細胞の散布図

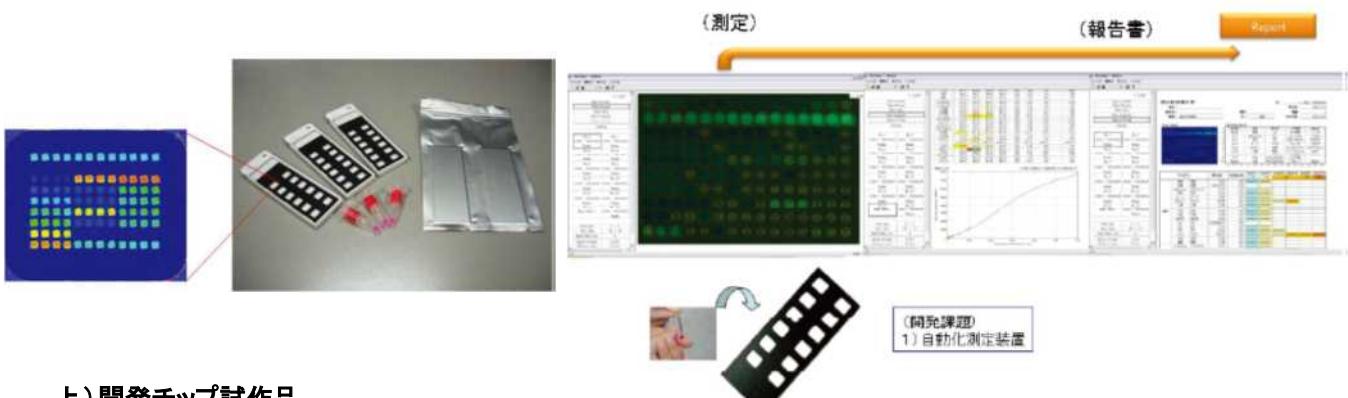
## 10. ウイルス感染感受性およびワクチン接種必要性診断技術

要素技術タイプ 開発実施期間:平成21年度～24年度

チームリーダー:木戸 博 教授 (徳島大学)

参画機関: -

感染予防対策において、社会を感染から守るには感染リスクの高い人を予め診断して優先的にワクチン接種する必要がある。ウイルスが最初に感染する鼻腔や気道の抗ウイルスIgA抗体量が、個人の感染感受性を判定する最も良い指標であることをコホート研究から初めて明らかにした。本開発では、鼻汁と血液の極微量検体で感染リスクを迅速に診断し、ワクチン接種の必要度を診断するハイスループット汎用型アレイを開発する。



上)開発チップ試作品

右)開発成果を用いた分析イメージ

## 11. 顕微質量分析装置

実証・実用化タイプ 開発実施期間:平成21年度～23年度

チームリーダー:小河 潔 主幹研究員 ((株)島津製作所)

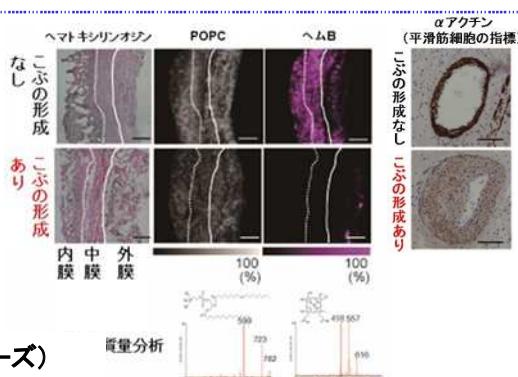
サブリーダー:瀬藤 光利 教授 (浜松医科大学)

参画機関:浜松医科大学、慶應義塾大学

質量分析とレーザーによって病気の原因物質を見て取る「顕微質量分析装置」を開発し、実用化を進めている。この装置は、試料切片を高解像度で形態観察するとともに、未知の物質分布を生体内から発見すると同時に構造解析できるという、既存の装置にない新性能を有する。脂質、糖鎖、薬物や、未知の物質等を単一細胞レベルで対象にすることができます。この手法は患者の病理組織における異常原因をその場で観察することができるため、迅速な診断や医薬、治療法の開発に貢献する。



顕微質量分析装置(製品名「iMScope」シリーズ)



左)程度の異なる腹部大動脈瘤の壁内におけるヘムB含有量の違いと、右)こぶの形成の有無に応じて見いだされた血管形状の違い

## 12. 高機能臨床型フーリエ光レーダー光断層装置

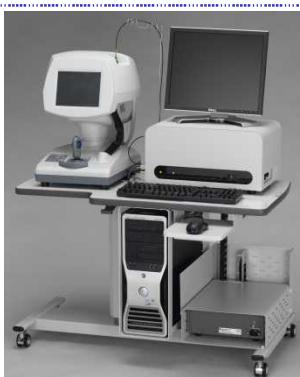
要素技術タイプ 開発実施期間:平成21年度～24年度

チームリーダー:加藤 千比呂 部長 ((株)トーメーコーポレーション)

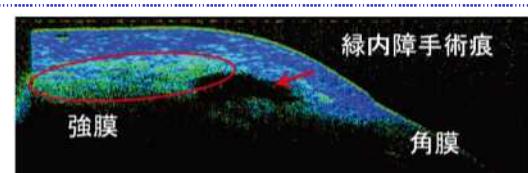
サブリーダー:安野 嘉晃 助教 (筑波大学)

参画機関:筑波大学

前眼部疾患の診断のために非破壊・非侵襲にヒトの眼球の三次元断層を取得する装置を開発する。この装置は前眼部光干渉断層計(CAS-OCT)と呼ばれる装置であり、生体試料からの反射光を基準参照光と干渉させ、そのスペクトルをフーリエ変換することにより、非接触でかつ高速に眼球の三次元トモグラフィーを取得することが可能である。本課題では、CAS-OCTの原理に加え、前眼部診断のための高精度化を行い、同時に各種疾患の診断プログラムの開発を行い、「医療機器」としてのCAS-OCTの開発に成功した。



三次元前眼部診断装置(製品名「CASIA」シリーズ、左)と  
CASIAによって撮影されたヒト前眼部の三次元断層(上)



偏光OCTによって撮影された緑内障手術痕

矢印の部分に手術によって意図的に作られた水隙が見える。その左の赤い楕円で囲まれた部分に緑色で表された部位が見える。これは組織が線維化を始めていることを示唆しており、この状態が進行すると再手術が必要になる場合がある。

## 101. 薬物・医療スクリーニングを目指した オンチップ・セロミクス計測技術

要素技術タイプ 開発実施期間:平成16年度～18年度

チームリーダー:安田 賢二 助教授 (東京大学)

参画機関:長崎大学

1細胞単位で細胞集団の空間配置・種類・数などの「パターン」を制御することにより、臓器組織と同様な応答を期待できる「細胞集団ネットワーク」をマイクロチップ上に構築する。これを薬物・医療スクリーニングに用いる「臓器モデルとなる細胞集団ネットワーク」計測手法の確立に役立てる。これらの技術により、動物実験に代わる新しい細胞ネットワーク計測の産業化を実現する。

### (1)マイクロ培養チップ

細胞ネットワークを意のままに構成し、長期培養し、光学的・電気的に多点計測するシステムの開発、並びに、細胞ネットワーク培養チップの試作とネットワーク構築プロトコルの確立に成功した。また、量産型マイクロ細胞培養チップの作成のためのアガロース自動微細加工装置の開発に成功した。

### (2)医療・診断スクリーニング技術

免疫細胞を用いたスクリーニング技術の開発において、1細胞レベルでの細胞培養・応答計測システムを構築した。また、神経細胞ネットワークを用いたスクリーニング技術の開発において、多電極同時測定システムにより、活動電位を発する機能性ニューロンへ分化させることに成功した。さらに、心筋細胞ネットワークを用いたスクリーニング技術の開発において、薬剤効果を示す培養細胞ネットワークを用いた臓器モデルが構築されたことを確認した。

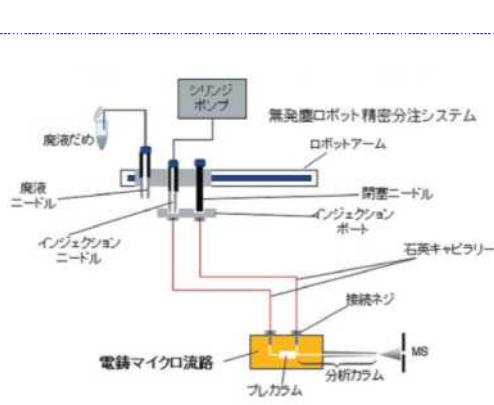
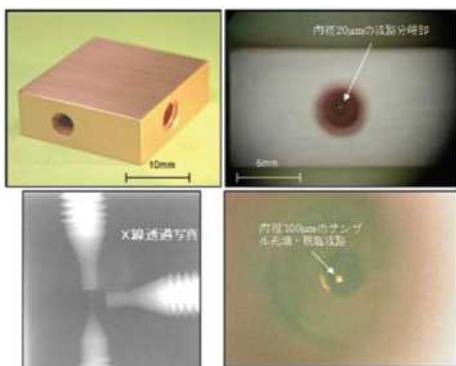
## 102. 超高感度質量分析のためのサンプル前処理・導入システム

要素技術タイプ 開発実施期間:平成16年度～19年度

チームリーダー:夏目 徹 チームリーダー ((独)産業技術総合研究所)

参画機関:(独)理化学研究所、(株)テクニスコ、日京テクノス(株)

最新の質量分析計は10-18モルという超微量のタンパク質を検出することが理論的には可能である。しかし、タンパク質一つ一つが様々な形状・性質を持ち不安定なため、容易に吸着分解・消失してしまい、実際には、超高感度分析を行うことは極めて困難である。この問題を克服し、質量分析によるタンパク質解析の感度を飛躍的に向上させるため、ここ数年急速に進歩した超微細金属成形加工法(精密電鋳)と精密ロボットを組み合わせたサンプル前処理・質量分析導入システムの開発を行った。



電鋳マイクロ流路の外観

次世代サンプル導入システムの全体図

## 103. レドックス動態の磁気共鳴統合画像解析システム

機器開発タイプ 開発実施期間: 平成16年度～20年度

チームリーダー: 内海 英雄 教授 (九州大学)

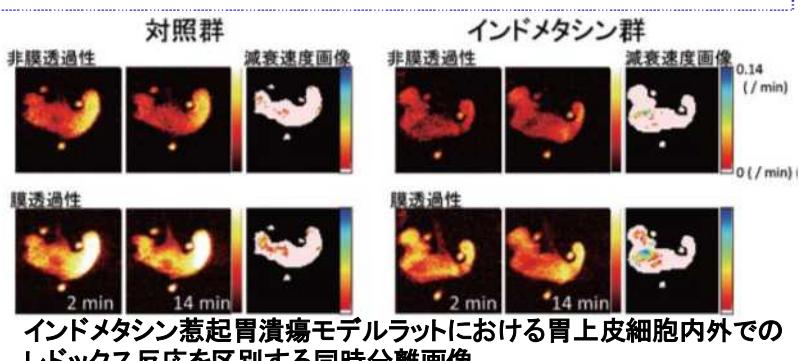
サブリーダー: 水田 幸男 グループ長 (日本電子(株))

参画機関: 日本電子(株)、崇城大学、(株)日立メディコ、富士電機システムズ(株)、田辺三菱製薬(株)、(独)放射線医学総合研究所

生活習慣病に深く関わる「活性酸素・フリー・ラジカル・レドックス」の動態を無侵襲画像解析するために、高分解磁気共鳴統合画像解析装置および最適化プローブ剤からなるシステムを開発する。本システムを種々の酸化ストレス疾患や脳機能障害のモデル実験動物に適用し、レドックス動態・機能障害の無侵襲画像解析手法を確立することで、生活習慣病・脳機能障害の発症機序の解明と新たな診断法の確立・医薬品の開発に貢献する。



1.5 T プロトタイプ機 外観



インドメタシン惹起胃潰瘍モデルラットにおける胃上皮細胞内外での  
レドックス反応を区別する同時分離画像

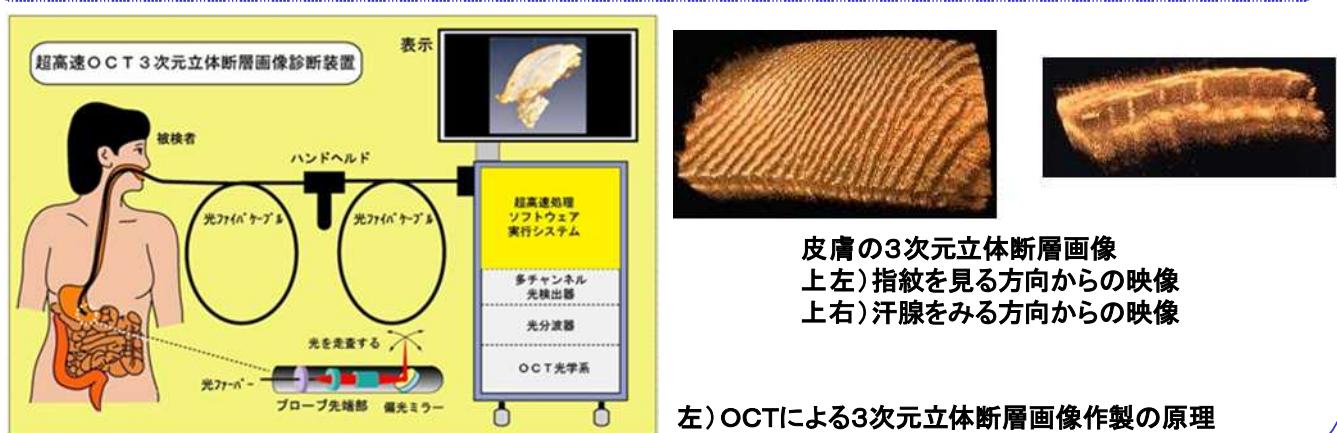
## 104. 生体計測用・超侵達度光断層撮影技術

要素技術タイプ 開発実施期間: 平成17年度～20年度

チームリーダー: 大林 康二 教授 (北里大学)

参画機関: -

近赤外光を用いて無侵襲的に生体の断層画像を超高速、高分解能で測定する光断層撮影技術を開発する。開発では、光源に高速で波長走査が可能な超周期構造回折格子型DBRレーザーを用い、試料光と参照光を干渉させます。干渉信号のフーリエ解析等の信号処理により光路差および反射率が求められ、光走査および波長走査により3次元断層画像が得られる技術を確立する。



皮膚の3次元立体断層画像  
上左)指紋を見る方向からの映像  
上右)汗腺を見る方向からの映像

左) OCTによる3次元立体断層画像作製の原理

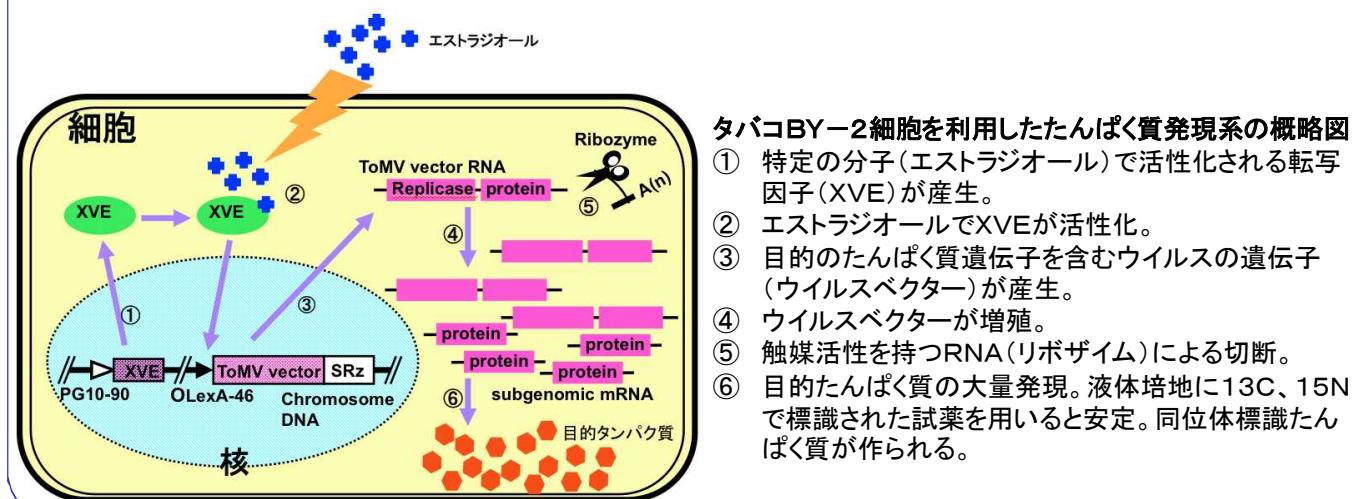
## 105. 難易度の高いタンパク質試料の調製と標識技術

要素技術タイプ 開発実施期間: 平成20年度～23年度

チームリーダー: 大木 進野 准教授 (北陸先端科学技術大学院大学)

参画機関: 石川県立大学

ジスルフィド結合を持つタンパク質、リン酸化などや翻訳後修飾を受けたタンパク質、膜タンパク質など、従来法では調製が難しいタンパク質試料を簡便に大量調製する汎用技術を確立した。目的タンパク質の発現には、ウイルスをコードする遺伝子と植物細胞を利用する。



## 106. 全自動糖鎖プロファイル診断システム

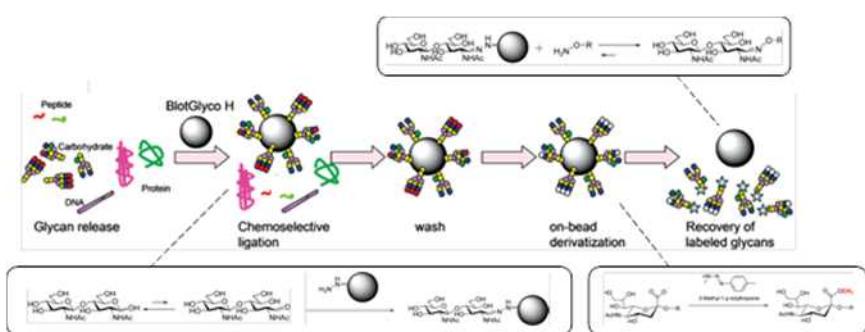
実証・実用化タイプ 開発実施期間: 平成21年度～23年度

チームリーダー: 濱田 和幸 取締役技術部長 (システム・インスツルメンツ(株))

サブリーダー: 西村 紳一郎 教授 (北海道大学)

参画機関: 北海道大学、ブルカーダルトニクス(株)、サイエンス・テクノロジー・システムズ(株)

一滴の血清などから、現在の450倍の速さで全自动で糖鎖を分析する、世界初の「糖鎖自動分析装置」を開発する。癌や各種生活習慣病などで発現が変化する糖鎖の異性体構造を含む20種類以上の構造と量の解析を実現する。医療費の高騰や高齢化社会など、疾患予防診断の必要性が益々増大しているが、疾患により変化する糖鎖の解析は予防診断上不可欠な技術であり、本技術の開発により社会貢献を目指す。



上左) 糖鎖自動抽出装置外観、上右) グライコプロッティング法の原理と基本プロトコル

## 107. 超高速・超解像1蛍光分子顕微鏡システム

機器開発タイプ 開発実施期間:平成22年度～24年度

チームリーダー:楠見 明弘 教授 (京都大学)

チームリーダー:竹内 信司 チーム長 ((株)フォトロン)

参画機関: (株)フォトロン

本課題では、生きている細胞内の構造体と分子挙動を理解するために、生細胞中の1分子毎の位置・動き・活性化・結合を、手に取るように観察可能で、かつ生細胞を、電子顕微鏡並みの空間分解能で観察可能な蛍光顕微鏡システムを開発する。1分子観察を分子の個数回だけくり返すことで、光回折の壁はなくなることが見込まれる。

### (1)1蛍光分子高速追跡に特化した高感度・高速度カメラシステム開発

有効画素数320×256画素、撮影速度45kHz、S/N比54dB以上等、全ての性能で最終目標を達成し、撮像速度は最終目標の1.5倍に達した。

### (2)テラヘルツ波照射による、蛍光プローブの発光量子制御技術の開発

テラヘルツ波照射による暗状態の抑制(テラヘルツヒーリング)は達成できなかったが、代替として化学的手段による暗状態の抑制方法を開発した。

上記方法により、10kHzの1分子観察で1000フレーム以上連続追跡できる分子数が約5倍増加し、暗状態での滞在時間を80%抑止することに成功し、最終目標を上回った。

### (3)超解像・超高速蛍光顕微鏡システムの開発

開発したカメラシステムでPALM(Photoactivated Localization Microscopy)装置を開発し、45kHz(22マイクロ秒分解能)で10nmレベルの1蛍光分子位置決定制度を達成し、最終目標を上回った。

上記を活用して、「細胞膜がアクチン纖維の網目により、全面仕切られている」等の生物医学的な重要な発見につながった。

## 108. 多分子ライブイメージングを可能とする蛍光プローブ

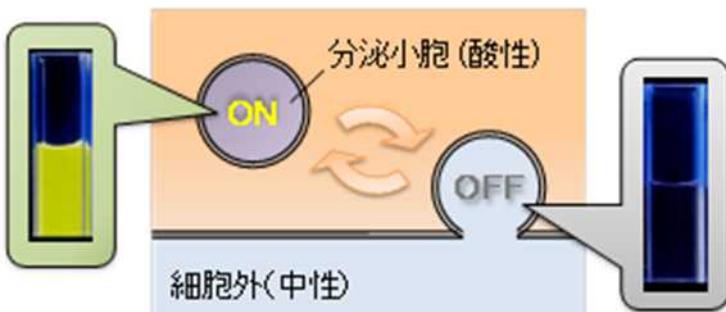
要素技術タイプ 開発実施期間:平成21年度～24年度

チームリーダー:廣瀬 謙造 教授 (東京大学)

参画機関: -

蛍光プローブを用いて分子を可視化する蛍光イメージング技術が近年注目されている。本開発では、観測対象分子に結合するタンパク質と蛍光色素の複合体からなるハイブリッド型蛍光プローブをハイスループットに作製する系を構築し、さまざまな色(蛍光波長)の蛍光プローブを迅速・簡便に作製する技術を開発した。この技術によって生きた細胞で複数の分子を同時にイメージングする技術を確立し、新薬開発や生命科学研究への貢献が期待できる。

### 蛍光試薬による開口分泌現象の可視化



#### <成果の活用例>

細胞の物質分泌に関する開口分泌現象の可視化  
開発した蛍光試薬は分泌小胞内の酸性環境(pH 5程度)で明るく光り、細胞外の中性環境(pH 7程度)では光らない。開口分泌現象の際の環境変化を蛍光の変化として捉えることで開口分泌現象を可視化する。

## 109. 高度遺伝子解析のためのシャペロン材料

要素技術タイプ 開発実施期間:平成22年度～24年度

チームリーダー:丸山 厚 教授 (九州大学)

参画機関:東京大学、名古屋大学

遺伝子診断の汎用性を広げるためには、簡便性、迅速性、信頼性を向上させる必要がある。本課題では、試料採取から識別、検出まで遺伝子解析に要求される操作において総合的に信頼性と迅速性を高めるためのシャペロン材料を提供することを目指す。

### (1)DNAチップ法の迅速化

これまでシャペロン活性が見出されたカチオン性主鎖と親水性側鎖を有する共重合体に加え、水素結合性基を有する高分子プローブを合成・評価した。このプローブを用い、遺伝子識別を行ったところ、識別時間30分を達成した。多サンプル同時(マルチプレックス)解析で、タイミング不良好のSNPサイトが存在するが、PCR増幅不良が原因であり、識別段階は良好であることがわかった。PCR条件に課題が残った。

### (2)DNAチップ法の簡便化

ステップ数は5ステップと概ね目標を達成できた。試薬数も従来より削減でき、11個となった。これらにより測定の簡便化に成功した。

### (3)他の遺伝子解析への波及

K-Ras遺伝子をターゲットとした蛍光・消光機能をもつプローブを合成した。これを用い、変異型遺伝子の識別能を調べたところ、共重合体存在下において、装置の特性リミット限界の降温速度96°C/minでも変異型遺伝子を識別できることを示した。実検体での検証にも成功した。約100倍の加速に成功し、目標を達成した。

## 110. 到来方向測定による高感度ガンマ線3Dカメラ

機器開発タイプ 開発実施期間:平成16年度～20年度

チームリーダー:谷森 達 教授 (京都大学)

サブリーダー:山本 悅治 執行役／経営サポート本部長 ((株)日立メディコ)

参画機関:(株)日立メディコ、京都大学(医・薬)、慶應義塾大学

ガンマ線は、体内代謝を直接観測できる唯一の手法だが、到来方向の測定が難しく可視化が困難であった。我々はコンプトン散乱を完全に測定できる装置を開発し、世界で初めて医療用のガンマ線の到来方向決定を単ガンマ線毎に行い、雑音が大変少ない高画質な3次元像を得る手法を開発した。この手法をもとに、30cm角の検出部面積を持つプロトタイプを製作し、実験小動物生体内の単一細胞の動的移動・代謝の可視化を実現し、新規測定機器を開発する。

### 1) ガンマ線検出用コンプトン・カメラ、プロトタイプ機の開発

小動物用装置として10cm角のETCCプロトタイプ機を作製し、ガンマ線の飛来方向検出に関して高い角度分解能(空間分解能:約8mm)と、実用に十分なエネルギー分解能をもつ装置の開発に成功した。この10cm角検出器では、PET(陽電子放射断層撮影)と同様の、また、300keV以上のエネルギー核種においては、SPECT(単一光子放射断層撮影)以上の画像分解能を達成した。さらに、ヒト全身の撮像を目指し、大型の30cm角ETCCプロトタイプ機を開発し、1m<sup>2</sup>の大面積観測が安定に測定できることが確認された。

### (2) 臨床実験のための画像解析法の開発と動物実験

ETCCカメラの検出可能エネルギー範囲が広いことを利用し、多くの核種で実験動物や植物における分子イメージング実験を実施した。マウス実験では18F-FDGの心臓から膀胱への移動過程のモニタリングや、131I-MIBGや、さらに高エネルギー核種65Zn-ポルフィリン(微量で十分)の腫瘍への集積を観測するなど、本手法の臨床診断、医薬開発における有用性・重要性が示された。さらに、異なる種類の認証薬をマウスに投与し、それら複数分子マーカーの臓器集積を同時観察することに成功し、本システムが腫瘍識別や薬剤効果の検証等にも有用であることを示した。