

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 超解像「生理機能」イメージング法の開発と細胞状態解析への応用

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

永井 健治（大阪大学産業科学研究所 教授）

主たる共同研究者

藤田 克昌（大阪大学大学院工学研究科 教授）

鷲尾 隆（大阪大学産業科学研究所 教授）

3. 事後評価結果

○評点（2020年度事後評価時）：

A 優れている
---------

○総合評価コメント

（以下、2020年度課題事後評価時のコメント）

従来の超解像顕微鏡が対象にしてきた細胞の構造ではなく生理機能、主として細胞内熱産生メカニズムを高い時空間分解能で捉えるためのイメージング技術を開発し、一部コロナ禍影響で遅れはあるものの各グループの目標はほぼ達成された。耐酸性蛍光タンパク質（永井G）、高次非線形蛍光応答を利用した高速超解像顕微鏡法（藤田G）、深層学習による超解像イメージングにおける画像再構成計算手法（鷲尾G）はいずれも学術的に優れた成果であり、原著論文29（ジャーナル論文26）、招待講演73は高く評価できる。また知財権の確保にも意欲的に取り組み特許出願等計4を数える。また開発された蛍光タンパク質とその超解像イメージング技術は、今後生命科学分野や医学創薬分野など幅広い応用が期待できる。

しかしながら現時点では、細胞内熱産生メカニズムとして唱えている「ジュール熱仮説」の検証が十分にできているとは言えず、仮説の検証を待たなければならない。6か月の延長期間内に、本提案の最終目標である細胞内局所反応場における発熱、生理機能のイメージング実験を通して、「ジュール熱仮説」を検証できるレベルに到達することを期待したい。さらに1年追加支援を受けて超解像技術、機械学習技術を導入した超解像超広視野イメージング法への展開にも期待できる。

（2021年10月追記）

本課題は、新型コロナウイルスの影響を受け、6ヶ月間期間を延長しコロナ禍で遅れた計画を実行した。

その結果、極めて低レベル蛍光強度のノイズを含む観察画像から、大幅にノイズを低減して明瞭な画像を復元するデノイジング手法の開発に成功した。またライトシート照明を組み合わせたシートアクティベート型の構造化照明顕微鏡を初めて開発し生細胞の3次元超解像観察に成功した。さらに高速で温度変化測定が可能な温度プローブにより、細胞内の過渡温度分布イメージングを行い解析することで、細胞内の熱伝導係数が水の値の1/6となる推定値を得た。このように、チャンネルタンパク質からの熱発生の検出や、細胞内温度分布の解析から細胞内熱伝導度についての情報が得られる段階までこぎつけた。延長により、今後のイノベーションに向けた展開をより一層後押しする成果が得られた。

(2022年3月追記)

本課題は、期間を1年間延長し100万細胞をサブ細胞レベルの空間分解能でワンショット撮像可能なトランススケールスコープに超解像技術、機械学習技術を導入し超解像超広視野イメージング法の確立を目指した。さらに得られた大容量・高精度の画像データを機械学習に用いた細胞生理情報抽出手法を開発し、高精度な細胞状態診断や生体内における熱の発生・伝播メカニズムのさらなる究明につなげることを狙った。

その結果、トランススケールスコープでの蛍光観察によって、HeLa細胞約100,000個に含まれるミトコンドリアを同時観察することに成功した。また細胞内の熱発生についての非常に興味深い仮説の理論的検証を行い論文投稿まで進めた。よって延長期間も「A 優れている」と判断する。延長により、今後のイノベーションに向けた展開をより一層後押しする成果が得られた。