

未来社会創造事業 探索加速型

「共通基盤」領域

年次報告書(探索研究期間)

令和4年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：塗谷 睦生]

[慶應義塾大学医学部・准教授]

[研究開発課題名：統合的可視化解析を実現する汎用型マルチモダル多光子顕  
微鏡の開発]

実施期間：令和4年10月1日～令和5年3月31日

## §1. 研究開発実施体制

(1)「生命現象の統合的可視化解析」グループ(慶應義塾大学)

① 研究開発代表者:塗谷 睦生 (慶應義塾大学医学部、准教授)

② 研究項目

- ・低分子量生理活性物質のラマンタグ化とその評価
- ・生体試料の調製とマルチモダル多光子顕微鏡による可視化解析

(2)「無染色解析技術の開発と応用」グループ(九州大学)

① 主たる共同研究者:加納 英明 (九州大学理学研究院、教授)

② 研究項目

- ・マルチモダル多光子顕微鏡を用いた無染色可視化解析技術の開発
- ・マルチモダル多光子顕微鏡の生体試料への応用

(3)「新規量子光源の開発と応用」グループ(京都大学)

③ 主たる共同研究者:衛藤 雄二郎 (京都大学大学院工学研究科、准教授)

④ 研究項目

- ・新規量子光源の開発
- ・新規量子光源の非線形光学顕微鏡への応用

## §2. 研究開発成果の概要

あらゆる分野の研究開発において、対象を正確に記述することは、最初の、そして最も重要な段階であり、それには直接見ることが最も有効である。しかし、特に生命科学領域においては今も見ることができないものが多く、それが基礎・応用におけるボトルネックとなっている。本研究開発はこの現状を打開しあらゆる分野の研究開発を推進するため、これまで生命科学領域でほとんど使われることの無かった様々な非線形光学現象を利用し、統合的な可視化解法を開発・応用し、新たな解析法として確立することを試みるものである。サイズが小さく対象分子の性状を変化させないラマンタグと、コヒーレントラマン散乱顕微鏡により、蛍光イメージングが適用できない低分子量生理活性物質を可視化することを試みる。併せて、種々の非線形光学現象を利用することで、無染色の対象の統合的可視化を試みる。最後に、これらの可視化を実現する新たな光源を搭載した汎用化可能な非線形光学顕微鏡システムの構築を試みる。

研究初年度は、研究基盤の確立と原理検証などを行った。まず、これまでに確立してきた低分子量生理活性物質のラマンタグ化を進め、新たなラマンタグ情報伝達物質の開発に成功した。そして、コヒーレントラマン散乱の汎用化を進め、ラマンタグした低分子量薬剤の可視化のための一般的なプロトコルを発表した<sup>1)</sup>。これらに並行して、超広帯域でのラマン散乱スペクトルを高い解像度で取得し、無染色の生体試料から分子情報を抽出するウルトラブロードバンド CARS イメージングの生体組織への応用を進めた。最後に、このような

可視化を推進する新たな光源の開発にあたり、生命科学研究への応用の礎とすべく、生命科学研究で用いられる生体試料からの蛍光シグナルを新規光源により観察することを試みた。ここから、量子的な揺らぎを利用することにより、蛍光励起を増強し、通常よりも高い感度で生体試料の観察ができることが明らかとなった<sup>2)</sup>。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Zhong W, Oda R, Ozeki Y, Yasui M & Nuriya M \*. (2023) Protocol to image deuterated propofol in living rat neurons using multimodal stimulated Raman scattering microscopy.  
STAR Protoc.; 4(2): 102221. doi: 10.1016/j.xpro.2023.102221
- 2) Eto Y & Nuriya M. (2022) Enhanced two-photon excited fluorescence from green fluorescent proteins by ultrafast fluctuations in intense light pulse.  
Optics Continuum, 1(12), 2539-2548.