

先導的学際研究機構・超次元ライフイメージング部門の活動



夢はバラ色

永井 健治*

Activity of Transdimensional Life Imaging Division
Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives

Key Words : Trans-scale scope, multimodal measurement, Bio DX, Open Science

はじめに

先導的学際研究機構 (OTRI) は大阪大学の強みを生かして、専門分野の集約や異分野融合によって新学術領域への発展や社会との共創による革新的イノベーションに臨むために、2017年に発足した組織です。2023年7月現在、14部門、3センター、1研究所からなる巨大組織となっています (<https://otri.osaka-u.ac.jp/>)。超次元ライフイメージング部門 (<https://transdimension.otri.osaka-u.ac.jp/>) は2018年1月に設置され、現存する部門の中では古株に属します。大阪大学の教員22名と学外メンバー10名から構成され、オール阪大はもとよりオールジャパン体制で活動しているのが特徴です。本稿では、本部門について、その設立経緯と取り組み、さらに展望に関してご紹介させていただきます。

設立の経緯

本部門の設立は、2013年に生物科学学会連合 (34団体9万人以上の会員数) が主催するシンポジウム「生物科学分野における学術大型研究計画について」が開催され、“統合バイオイメーキング科学”の必要性が議論されたことに端を発します。その後、日本学術会議生物物理分科会での議論によって統合バイオイメーキング研究に関連した施設の整備へと

具体化し、日本学術会議主催のシンポジウムを複数回にわたって開催することで研究コミュニティとの意見交換を行い、提言「生命科学の発展を加速する次世代統合バイオイメーキング科学の研究推進」を2017年に日本学術会議から発出しました。さらに、本件を取りまとめておられた日本学術会議生物物理分科会委員長 (当時) の難波啓一先生 (大阪大学生命機能研究科教授) が代表となり、学術の大型研究に関するマスタープランへ応募し、大型重点研究計画へ採択されました。これを受けて大阪大学の本部主導による重点研究領域として研究を加速させるために先導的学際研究機構に新たな部門として「超次元ライフイメージング研究部門」が設置されるに至りました。私が部門長を拝命したのは日本学術会議での議論やシンポジウムの開催、提言の取りまとめなどに関わってきたことに加え、バイオイメーキングに関連した研究を行ってきたからという理由でした。大阪大学の一組織の部門長というだけでなく、我が国の生命科学研究の推進を牽引していかねばならない大役を引き受けることとなりました。

“統合バイオイメーキング科学”のビジョン

生命科学研究では、核酸やタンパク質等、生体分子の一次情報や、それらの多次元、多階層の時空間情報に関する膨大で複雑なデータが集積し、これらビッグデータの情報解析を基盤としたデータ駆動型研究へ大きく変革しつつあります。その背景には、革新的生体計測技術の開発に加え、AIやIT技術の目覚ましい発展、さらには研究データを広く利用可能とするオープンサイエンス推進の世界的な潮流、などがあります。この流れは基礎生物学研究にとどまらず、疾患リスク予測や新薬開発などの医学、薬学分野に波及し始めています。しかしながら、得られるデータは、異なる試料の異なるスケール階層を



* Takeharu NAGAI

1968年9月生まれ
東京大学大学院 医学系研究科 脳神経
医学専攻博士課程 (1998年)
現在、大阪大学 産業科学研究所 教授、
北海道大学 電子科学研究所 教授
博士 (医学)
専門/生物物理学、バイオイメーキング、
発光バイオテクノロジー
TEL : 06-6879-8480
FAX : 06-6879-5724
E-mail : ng1@sanken.osaka-u.ac.jp

異なる計測方法で観察して得たデータをもとにしています。これらを単純に統合するだけでは、平均描像的な理解しか得られず、従って、例えば、同じ遺伝子を有する一卵性双生児でも外見や性格が異なる現象や、がんにおいて分子標的薬が著効を示す患者がいる一方で、効果のない患者群が存在する場合、または著効した場合でも、耐性化が起こり、効果が無くなるような現象、或いはごく少数の細胞が引き起こす生体システム全体の特性に影響を及ぼす現象などを理解することができません。今後益々需要が高まる一人ひとりの体質や病気のタイプに合わせた個別化医療や個別化創薬を行うためには、『同一試料において分子、細胞、組織、個体に関するデータを取得・統合するだけでなく、そのビッグデータを自由に活用するオープンサイエンスの体制を整備』(図1)することが必要不可欠です。このような背景から、『計測・AI・ロボット技術を統合化し、同一試料から生体分子の一次情報や、それらの多次元、多階層の時空間情報に関する超大容量の統合データを迅速に取得・保存・管理するとともに、広く利用可能なオープンサイエンスの推進により、基礎生物学研究はもとより、医学、薬学、歯学、農学、畜産学などの広範なライフサイエンス研究やそれらと関連する産業、さらには社会を大変革する。』というビジョンが生まれました。

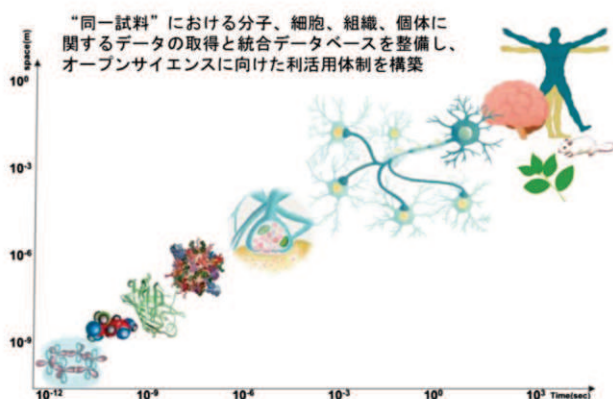


図1. 統合バイオイメーjing科学のビジョン

新学術領域「シンギュラリティ生物学」

このような統合バイオイメーjing科学のビジョンを踏まえ、OTRIが標榜する新学術領域の創成を実現するために、「シンギュラリティ生物学」を部門メンバーの協力のもと発足させ、文部科学省新学

術領域研究へ応募して2018年9月に採択されました。この新学術領域が掲げたのは従来の科学では見過ごされてきた「外れ値」的な或いは平均値からかなり離れた値の特徴量を有する希少な細胞の理解です。より具体的には、希少な細胞(シンギュラリティ細胞)が特異点(シンギュラリティ)となって多細胞システム全体に引き起こす爆発的で不連続な変化(シンギュラリティ現象と定義)を研究対象として扱いました。そのような現象を解明するために、「木も葉も森も観る」スケール横断的なイメーjingシステムAMATERAS(「遍く照らし出す」の意)の開発を総括班と超次元ライフイメーjing部門が共同で行いました。「同一試料から生体分子の一次情報やそれらの多次元、多階層の時空間情報」を得る最初の小さな一歩がこのようにして踏み出されました。性能目標としては、センチメートルを超える視野中の100万以上の真核細胞を1秒以内に撮像し、全ての細胞の動態を観察できる仕様としました。そのため、生物顕微鏡で用いられるカメラとレンズではなく、マシンビジョン用の倍率2倍のテレセントリックマクロレンズと1.2億画素CMOSセンサーを組み合わせました。現在主流の科学計測用CMOSイメーjingセンサーが400万画素、8Kカメラが3200万画素ですので、その凄さが分かるかと思います。2020年に完成したAMATERAS1号機は細胞粒度で観察できるイメーjing装置としては世界最大の視野1.46x1.01 cm²を有します。空間分解能は約2 μmで、サブ秒のワンショットカメラ露光によって10万から100万にもものぼる数の細胞の観察を実現しました。このAMATERAS1号機を用いて、120万細胞の細胞周期解析や0.1%程度しか存在しない稀少細胞が多細胞システム全体に働きかけ不連続な現象を誘導することなどを見出しました(図2)(<https://doi.org/10.1038/s41598-021-95930-7>)。その後、3次元観察も可能なAMATERAS2号機、さらに文部科学省から「設備整備費補助金」の支援をうけて、2022年に細胞培養やイメーjingがオートメーション化されたAMATERAS3号機が整備されました。YouTube(<https://www.youtube.com/watch?v=af-0ih2Cl-E>)にてその解説をしておりますので是非ご視聴ください。

さて、オートメーション化されたイメーjingシステムにより研究者のスキルに依存しないバイオイ

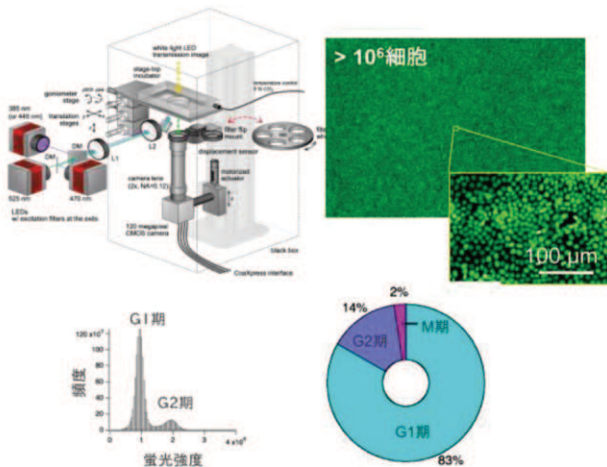


図2. トランススケールスコープ AMATERAS による大規模細胞観察

メージングが可能になりました。その一方で、得られるデータ量は一実験当たり GB から TB のオーダーにも及び、もはや研究者個人で管理できる範疇を超えるまでになりました。そこで、生命動態の定量データとその取得に利用した動画を再利用が容易な形で包括的に管理することを目的に構築された理化学研究所が有するデータベース Systems Science of Biological Dynamics database (SSBD database) へ AMATERAS で撮影された画像データを転送し、データベース化を行う連携事業を理化学研究所と開始しました。この画像データベースは将来的にフォーマットを標準化し、DNA データバンク (DDB) や蛋白質構造データバンク (PDB) のように広く公開しオープンサイエンスに役立てていく予定です。

AMATERAS は生命科学の基礎研究のみならず、

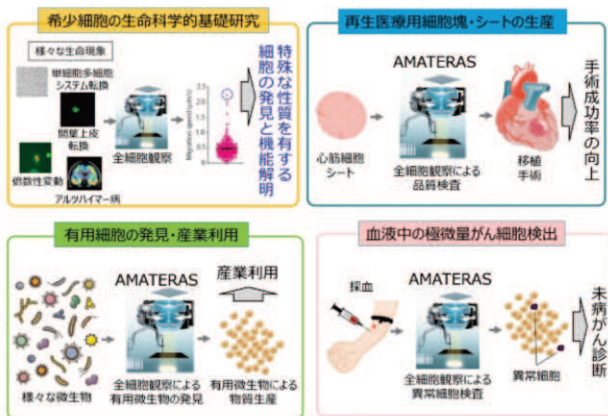


図3. AMATERAS の応用展開

様々な産業への応用展開も考えられます。1秒間に100万以上の動物細胞（微生物では1000万細胞相当）を撮像し、高速に個々の細胞の特徴量を解析できることから、例えば新たな有用微生物の発見が可能かもしれません。或いは、iPS細胞から作製される移植医療用組織の品質検査機器としての用途も想定されます。1億血球に一つ程度の低頻度しか存在しないため一般的な検査では発見が難しい血中循環がん細胞 (CTC) を容易に検出し、がんの超早期発見に貢献できると期待されます (図3)。現在、これらに関する共同研究が進行中です。

世界の動向

近年、バイオイメージング技術のオープンアクセス化とデータ共有の取組みが国際的な枠組みとして推進されており、これにより生命科学研究の全体像が大きく変わりつつあります。この新しい研究スタイルは生命の仕組みへの深い理解とそれらの応用を加速させることが期待されています。我が国は過去においてバイオイメージング研究の最前線を走ってきましたが、そのプレゼンスは縮小傾向にあり、近年は欧州が世界をリードする位置につけるようになりました。Euro-BioImaging は欧州内に35の拠点をもち、最先端のバイオイメージング技術へのアクセスを欧州だけでなく世界全体に提供しはじめています (<https://www.eurobioimaging.eu/>)。2021年には、産学官連携による EMBL Imaging Centre が設立され、製品化されていない最新の技術も含めた最先端の顕微鏡と、取得したデータを解析するための先進的な計算リソースと解析技術を全世界に提供しています。米国でも、HHMI が設立・運営する Janelia Research Campus の Advanced Imaging Center が注目を集めています (<https://www.janelia.org/>)。同センターでは、Janelia Research Campus で独自開発された最先端のイメージング技術と、最先端ソフトウェアを含むデータ解析のための最先端計算資源およびデータ解析技術へのアクセスを全世界のユーザーに提供しています。残念ながら、このような拠点や取組みは現在、日本には存在していません。

共同利用・共同研究推進へ向けた取り組み

このような拠点や取組みを速やかに構築するためには、既に盤石な運営体制が確立され、大量の蓄

積データと技術職員組織・URA 組織を有している共同利用・共同研究拠点事業と連携するのが最善です。そこで多くの実績を有する「クロスオーバーアライアンス」(<https://alliance.tagen.tohoku.ac.jp/>)並びにその関連事業である「物質・デバイス領域共同利用・共同研究拠点(NJRC)」(<https://five-star.sanken.osaka-u.ac.jp/>)と連携を開始しました。NJRCは日本列島を縦断する5つの研究所(北海道大学電子科学研究所、東北大学多元物質科学研究所、東京工業大学科学技術創成研究院化学生命科学研究所、大阪大学産業科学研究所、九州大学先導物質化学研究所)が参画する全国規模のネットワーク型共同研究拠点として、2010年度に発足しました。5つの研究領域(物質・光・生命・数理複合科学、物質創製・先端計測、物質組織化学、ナノサイエンス・デバイス、物質・材料機能)を研究所間ネットワークで結合した「物質・デバイス領域」の公募による共同研究システムが整備され、発足から12年間で、累計5,400件を超える共同研究を推進してきた実績を有しています。NJRCは、我が国の研究力強化、イノベーション創出、若手人材育成、国際化に大きく貢献する世界最先端レベルの分野横断型共同研究を推進しており、その成果は著しく3期連続S評価を獲得しています。現在、私は北海道大学電子科学研究所の教授もクロスアポイントし、AMATERASをプラットフォームとする共同利用・共同研究のネットワーク構築を進めています。さらに、自然科学研究機構の生理学研究所と基礎生物学研究所を中核機関として、各種の先端・特殊イメージング機器を運用している国内の20の大学・研究機関から構成され、光学顕微鏡、電子顕微鏡、NMRの利用・解析支援を行っている「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」(ABiS)との連携も開始しました。ABiSは欧州諸国を対象としたバイオイメージング関連施設のネットワーク組織であるEuro-Bioimagingが推進する地球規模(インド、オーストラリア、シンガポール、南アフリカ共和国、カナダ、メキシコ、アメリカ合衆国が参画)でのバイオイメージングの国際連携・ネットワーク構築プロジェクト「Global Bioimaging」(GBI)に日本のバイオイメージングネットワークの代表として参画しています。これら国内外の連携の仕組みを取り入れることで、国を超えて新しい観

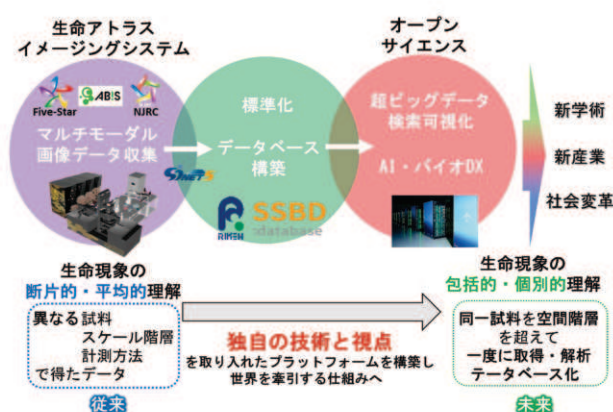


図4. 生命科学クロスオーバー研究旗艦拠点の事業構想

察・解析手法を共有することを目指しています。

おわりに

以上、OTRI超次元ライフイメージング部門の取り組みを紹介してきました。今後、この取り組みを発展させていくにはオールジャパン、オールワールドの体制で進めていかなければなりません。そのために日本学術会議の「未来の学術振興構想」の策定にむけた「学術の中長期研究戦略」へ我々の構想「生命科学クロスオーバー研究旗艦拠点の設立計画」を提案しました(図4)。現在、審査が進んでいるところです。本計画では、1)同一試料から分子・細胞・組織・器官・個体の各階層での大規模な二次元・三次元の画像を自動取得する「生命アトラスイメージングシステム(仮称)」の開発・整備、2)計測データを集積・保存・管理するための一元化データベースセンターの構築、3)統合ビッグデータの解析を支える超高速ネットワークとクラウドコンピューティングの整備、4)オープンサイエンスに向けたデータの標準化、5)新たな生命科学やバイオ産業の担い手となる人材の育成、を通じて統合ビッグデータの活用基盤を整えつつ、生命現象の本質的理解と再現に向け、世界の研究をリードするネットワーク型研究拠点を整備することを提案しました。大阪大学の学術研究を先導する部門から、世界の学術を先導し、多様な分野へ波及効果のある研究旗艦拠点の形成(図5)を目指し、今後も様々なチャレンジをおこなっていく所存です。応援の程、どうかよろしくお願い申し上げます。

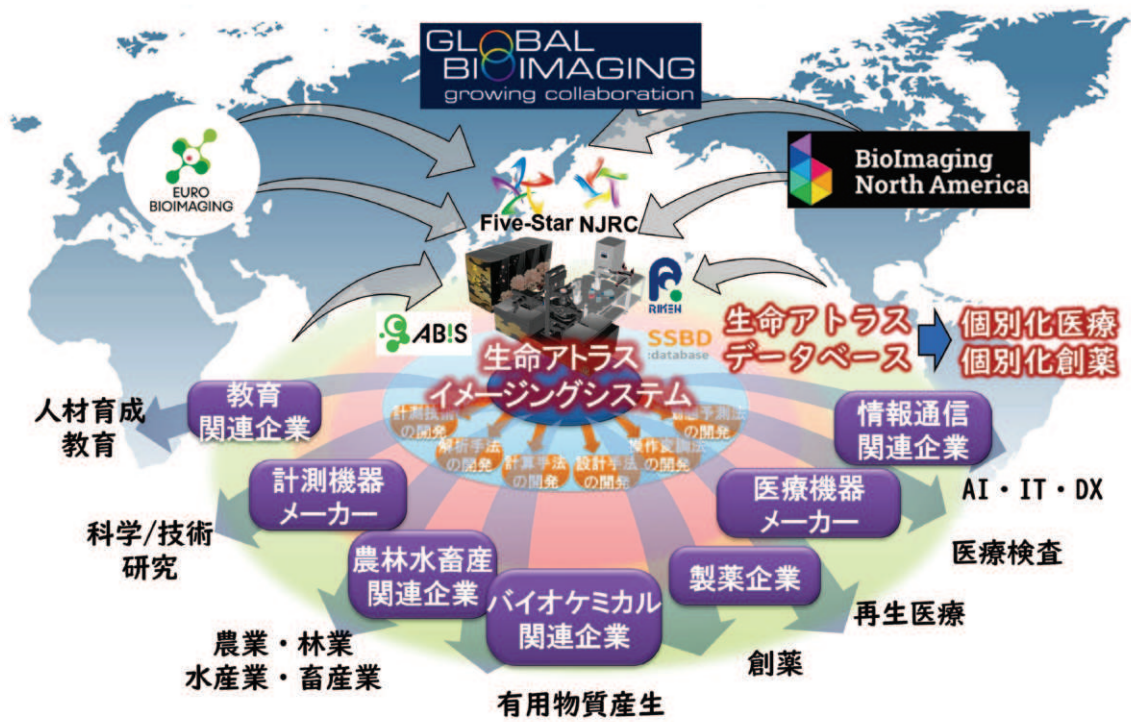


図5. 生命科学クロスオーバー研究旗艦拠点事業の波及効果

