

【技術トレンド】

個別化医療を革新する空間オミクスと 生命科学研究を加速するイメージング 技術

ホワイトペーパー

Copyright © Yokogawa Electric Corporation

【技術トレンド】個別化医療を革新する空間オミクスと生命科学研究を加速するイメージング技術

はじめに

生命科学の研究は、日進月歩で新たな地平を切り拓いています。複雑な生命現象の謎を解き明かすためには、分子レベルで生命を捉える革新的な「化学プローブ」や「解析手法」と、その能力を最大限に引き出す高性能な「イメージング装置」の両輪が不可欠です。本稿では、まず最先端の研究トレンドの一例として、一つの細胞から膨大な情報を引き出す画期的な多重イメージング技術に関する最新の研究成果を紹介します。続いて、こうした先進的な研究が提起する高度な要求に、私たち横河電機がどのように応えるのか。生命の真の姿を捉るために不可欠なイメージングソリューションについて、その核心となる技術と共に詳しく解説していきます。

PECAbsが拓く空間マルチオミクス：タンパク質とRNAの同時解析で細胞の素顔に迫る

生命の舞台裏を覗く新たな「眼」

私たちの体を構成する約37兆個もの細胞は、それぞれが独自の役割を持ち、高度に組織化された「細胞システム」を形成しています。このシステムでは、神経細胞が複雑な情報網を介して通信し、免疫細胞が警備システムとして機能するなど、無数の細胞が互いにシグナル分子を交換し合うことで、精緻なバランスの上に生命活動が成り立っています。

個々の細胞がどのような状態にあり、周囲とどのように連携しているのかを理解することは、生命の根源的な謎に迫るだけでなく、がんや老化、自己免疫疾患といった様々な疾患がなぜ、どのようにして発症するのか、その根本メカニズムを解明する上で不可欠です。近年、患者一人ひとりに合わせた「個別化医療」の重要性が高まっていますが、未知の病態や希少疾患に対しては、既存の診断マーカーだけでは対応が困難でした。そのため、組織内で何が起きているのかを分子レベルで直接捉える新しい技術が強く求められていました。しかし、個々の細胞の活動を詳細に追跡することは、これまで極めて困難でした。なぜなら、一つの細胞内では数千種類ものタンパク質が、まるで複雑な機械の歯車のように、同時に、かつダイナミックに機能しているからです。この複雑な分子ネットワークを包括的に、時空間情報を保ったまま捉えることは、従来の技術の限界を超えていました。生命という精緻なシステムの全貌を理解するためには、もはや静止画では不十分であり、生命活動の動的なプロセスを時系列で捉えるような、より高度で

精密な観測手段が求められていたのです。

この大きな課題に応えるべく、近年、多重免疫蛍光イメージング技術が目覚ましい進歩を遂げてきました。この技術は、多種類の抗体を用いて、細胞内の様々なタンパク質を同時に、かつ空間的な位置情報を保ったまま可視化するものです。これにより、細胞の状態を多角的にプロファイリングし、従来は組織全体の平均値としてしか捉えられず、見過ごされてきた、個々の細胞が持つ多様性や不均一性を、一つ一つの細胞レベルで明らかにすることが可能になりました。しかし、既存の多重化技術には、依然として大きな壁が存在していました。例えば、一度染色した抗体の蛍光シグナルを除去する過程で、サンプルを過酷な化学処理（タンパク質変性剤や酸化剤など）に晒す必要がありました。これは、貴重なサンプルに回復不能なダメージを与え、タンパク質の抗原性を破壊したり、組織の微細構造を歪めたりする深刻な問題を引き起します。その結果、観察できるタンパク質の種類は十数種類程度に制限されていました。また、特に細胞の機能を決定づける核内の転写因子などを狙う場合、抗体が意図しない場所に結合する「非特異的結合」がノイズとなり、本来のシグナルとの判別を困難にしていました。これは、正確な定量解析を行う上での大きな課題でした。

このような袋小路とも言える状況を打破すべく、日本の研究チームが革新的な技術「PECAbs (Precise Emission Canceling Antibodies)」を開発しました。この技術の核心は、抗体と蛍光標識を繋ぐ「リンカー」と呼ばれる部分に、極めて穏やかな条件下で、選択的に切断できる化学構造を導入した点にあります。これにより、あたかもスイッチを切るかのように蛍光シグナルだけを「精密にキャンセルする」ことが可能となり、細胞の構造や抗原性をほとんど損なうことなく、サンプルへのダメージを最小限に抑えながら、数百種類もの抗体を繰り返し使用する超多重イメージングへの道が拓かれました。この画期的な技術は、これまで誰も見ることのできなかった、細胞内の詳細な分子ネットワークとその時間的な変化、すなわち生命活動の動的なプロセスそのものを、比類なき鮮明さで描き出すことを可能にするものです。

このPECAbs技術がもたらす科学的インパクトは計り知れません。本記事では、この独創的なアイデアがいかにして生まれ、どのような応用を可能にするのか、その全貌を深く

掘り下げていきます。単一細胞レベルでの詳細な状態解析はもちろんのこと、がん組織のような不均一な環境における細胞間相互作用や、薬剤応答に伴うシグナル伝達の複雑なダイナミクスを、分子レベルでどのように解き明かしたのかを具体的に解説します。この技術は、基礎研究の最前线から、個別化医療に向けた臨床応用まで、幅広い分野に革命をもたらすポテンシャルを秘めており、全ての生命科学研究者にとって注目すべき、まさにパラダイムシフトとなる進展と言えるでしょう。

※なお、この抗体名「PECAb」は、染色したシグナルを隠したり現したりできることから、英語の幼児遊び「いないいないばあ (Peek-a-boo)」に由来しています。

精密な化学設計が生んだ技術革新

この革新的な研究成果は、科学雑誌『Nature Communications』に2024年5月に掲載された論文「Precise immunofluorescence canceling for highly multiplexed imaging to capture specific cell states (特異的な細胞状態を捉えるための高多重イメージングを実現する精密免疫蛍光キャンセリング法)」によって詳細に報告されています。この論文は、単なる技術報告に留まらず、細胞内の分子動態を捉えるイメージング技術が長年抱えてきた「多重化」と「サンプルの完全性維持」という二つの大きな壁を乗り越えたブレークスルーとして、科学界から大きな注目を集めています。

本研究は、九州大学などを拠点とする日本の研究チームによって精力的に進められました。論文の責任著者である九州大学生体防御医学研究所の大川恭行教授を中心に、同大学の富松航佑博士と藤井健博士が筆頭著者として研究開発を牽引しました。彼らは、生命現象の複雑さを解き明かすためには、細胞を構成する分子群を一つずつ見るのはなく、それらが織りなす「関係性」や「ネットワーク」をシステムとして捉える必要があると強く考えていました。そのビジョンを実現するためには、より多くの情報を一つの細胞から、しかも限りなく生きた状態に近い形で引き出すことが不可欠です。この明確な目標が、既存技術の改良ではなく、その枠組み自体を超える「消去可能な蛍光標識」という全く新しいアイデアの追求へと繋がりました。

PECAbsの核心的な技術は、抗体と蛍光色素を繋ぐリンカー部分の巧妙な化学設計にあります。研究チームは、生化学の分野で広く知られ、タンパク質の立体構造形成など生命活動の根幹にも深く関わる「ジスルフィド (SS) 結合」をこのリンカーに採用しました。このSS結合は、共有結合でありながら、TCEPと呼ばれる還元剤を加えるだけで、非常に穏やかな中性条件下で特異的に、かつ効率よく切断されるというユニークな性質を持ちます。この「穏やかな中性条件下」というのが極めて重要で、細胞が最も安定する生理的環境に近いpHで反応が進むため、サンプルへの負荷を最小限に抑えることができます。これは、高エネルギーの光で色素を焼き切る光褪色法や、タンパク質全体を変性させてしまう強酸、抗原性そのものを根こそぎ破壊しかねない強力な漂白剤を用いたりする従来法とは、根本的に思想が異なります。PECAbsは、このような「破壊」ではなく、

目的の結合だけを狙って外す「精密な解除」というアプローチをとることで、アクチンフィラメントのような繊細な細胞骨格から、細胞の運命を左右するリン酸化修飾のような一過性のシグナル分子まで、細胞が本来持つ情報をほとんど損なうことなく、蛍光シグナルだけを繰り返し「リセット」することを可能にしたのです。このシンプルでありながら極めて強力なアイデアこそが、高多重化と高特異性、そしてサンプルの品質維持という、これまで両立が困難だった目標を同時に達成する鍵となったのです。

研究チームは、このPECAbsの持つポテンシャルを、研究者が最大限に引き出すため、実験系全体の自動化にも注力しました。数百回にも及ぶ染色、洗浄、消光、撮影という一連のサイクルは、人間が手作業で行うには膨大すぎるだけでなく、ピペッティングのわずかな誤差や、反応時間のばらつきが、最終的なデータの信頼性を大きく損なう致命的な原因となります。そこで研究チームは、この課題を解決するため、マイクロ流体技術を応用した自動流体制御デバイスと、高精度な顕微鏡を組み合わせた、自己完結型の独自システムを構築しました。このプラットフォームは、あらかじめプログラムされたスケジュールに従って、マイクロリットル単位の極めて少量の試薬（抗体、洗浄バッファー、TCEP溶液など）を、正確なタイミングでサンプルの上に流し、反応させ、そして洗浄します。さらに各サイクルで同一視野を精密に撮影し、これを数百回繰り返すことができるのです。このハイスクールな自動化は、単に研究者の時間と労力を節約するだけでなく、人的エラーの介在を完全に排除し、実験の再現性を劇的に向上させるという、科学的に極めて重要な利点をもたらします。これにより、複数のサンプルを同時に、かつ完全に同じ条件で処理することが可能となり、200種類を超える抗体を用いた大規模な時系列解析という、これまで想像もできなかった複雑な実験デザインが現実のものとなりました。まさに、精密な化学設計と高度な工学技術の融合が、PECAbsシステムを単なる概念実証から、信頼性の高い研究ツールへと昇華させたのです。

細胞老化からがん組織まで、PECAbsが描き出す生命像

PECAbs技術の威力を示す最初の実例として、研究チームはがん遺伝子によって引き起こされる細胞老化のプロセスを詳細に解析しました。彼らは、細胞が正常な増殖状態から細胞老化状態へと移行する過程を捉えるため、実に206種類ものPECAbsを用いて、タンパク質レベルでの網羅的な変化を時系列で追跡しました。その結果、老化マーカーとして知られるタンパク質の増減だけでなく、これまで見過ごされてきた多くのシグナル伝達分子や核内構造タンパク質のダイナミックな変動を、単一細胞レベルで鮮明に描き出すことに成功しました。これは、細胞の状態の決定には、少数の分子だけでなく、いかに多くの分子群による協調的な変化が関わっているかを物語っています。

さらに研究チームは、得られた膨大なデータから生命現象の連続的な変化を読み解くため、「擬時間解析 (pseudotime analysis)」という情報科学的な手法を導入しました。これは、

個々の細胞のプロファイルを元に、時間的な前後関係を數学的に推定し、細胞状態が変化していく仮想的な時間軸を再構築するアプローチです。この解析により、細胞老化の過程で、NOTCH1というシグナル分子の発現が低下するタイミングで、DNA損傷応答を担うATMキナーゼや、細胞生存に関わるAKTキナーゼが一時的に活性化するという、これまで誰も知らなかった複雑なシグナル伝達の連鎖が明らかになりました。PECAbsは、特定の瞬間の静的な情報だけでなく、生命現象の連続的なプロセスを解き明かすことを可能にします。

PECAbsの応用範囲は、タンパク質解析に留まりません。研究チームは、PECAbsを用いた免疫染色 (SeqIS) を行った後、全く同じサンプルを用いて、遺伝子の発現を解析するSeq-smFISH法を実施するという、画期的な空間マルチオミクス解析を実現しました。PECAbsの穏やかな処理系がRNAを損なわないため、機能分子であるタンパク質の局在情報と、その設計図であるmRNAの情報を、同一細胞レベルで直接的に紐付けることが可能になったのです。これにより、例えば特定のタンパク質が多く存在する細胞で、どのような遺伝子が活性化しているのかを直接的に検証できるようになり、細胞の状態をより多角的かつ深く理解するための新たな扉が開かれました。

本技術の臨床応用への可能性を示す強力な事例として、ヒトの子宮体癌肉腫組織の解析が挙げられます。このがんは、性質の異なる2種類の細胞（癌成分と肉腫成分）が混在する複雑な組織です。研究チームは、PECAbsとSeq-smFISHを組み合わせた解析により、組織内で「上皮間葉転換(EMT)」と呼ばれる、がんの悪性化に深く関わる現象が起きている特定の細胞集団を空間的に同定しました。さらに、その細胞集団では、EMTを駆動するpSMAD3などのシグナル伝達経路が特異的に活性化していることを突き止め、がんが悪性化していく現場を分子レベルで捉えることに成功したのです。これは、将来的に、より効果的な治療法の開発に繋がる重要な知見となる可能性があります。

さらに本技術を実際のがん患者の検体に適用したところ、がん細胞が転移能力を獲得していく途中の中間状態を捉え、その状態を引き起こすシグナル伝達分子を個別の患者レベルで検出することにも成功しました。これは転移へと向かうがん細胞の道筋を分子レベルで明らかにする画期的な成果であり、将来的には患者ごとに最適な治療標的（治療介入ポイント）を見つけ出す、真の個別化医療に繋がるものと大いに期待されています。

空間オミクス時代の新たな羅針盤へ

本研究で開発されたPECAbs技術は、蛍光シグナルを「精密にキャンセルする」という、発想に基づいたアプローチがいかに強力であるかを明確に示しました。この技術革新は、サンプルへのダメージを最小限に抑えつつ、観察できる分子の数を飛躍的に増大させることで、多重免疫蛍光イメージングが直面していた根本的な制約を解消しました。一つの細胞、一つの組織から、これまでになく膨大で質の高い空

間的分子情報を引き出すことを可能にしたPECAbsは、複雑な生命現象をシステムとして理解しようとする現代の生命科学に、新たな次元をもたらしたと言えるでしょう。今後、PECAbsの抗体パネルがさらに拡張され、より高解像度、高スループットなイメージング技術と融合していくことで、生命の設計図はさらに詳細に解き明かされていくでしょう。まさに、次世代の空間オミクス研究を力強く牽引し、生命の謎を解き明かす旅路の新たな羅針盤となる画期的な技術の登場と言っても過言ではありません。

生命の「真の姿」に迫る。横河電機CSUが拓く、次世代イメージングの未来

横河電機の挑戦：最先端研究が求める、イメージング技術のその先へ

PECAbsのような革新的な技術の登場は、生命科学のイメージングに新たな可能性を拓くとともに、それを支える顕微鏡システムにも、かつてないほど高いレベルの性能を要求します。数百種類もの分子情報を一つの組織切片から取得するには、染色と撮影のサイクルを数百回繰り返す必要があります。このプロセスでは、固定サンプルであっても、繰り返される光照射によって蛍光色素の褪色やタンパク質の抗原性の劣化といったダメージが蓄積する可能性があります。これではデータの信頼性が損なわれるため、顕微鏡システムには、一回ごとの撮影ダメージを最小限に抑える「低ダメージ性」が絶対条件となります。同時に、この膨大なサイクルを現実的な時間内に完了させるための、「高速性」とスループットも不可欠です。一つの実験に数週間も要するようでは、研究開発のスピードは停滞してしまいます。つまり、次世代の生命科学が顕微鏡に求めるのは、「高速性」と「サンプルへの低ダメージ性」という、相反する要求の高度な両立です。この技術的課題の克服が、新たな発見に繋がります。ここからは、私たち横河電機が、こうした最先端研究の厳しい要求にどのように向き合い、挑戦してきたのか、その答えとなるイメージングソリューション「共焦点スキャナユニットCSUシリーズ」の核心に迫ります。

PECAbsのような超多重イメージングは固定サンプルを対象としますが、ここで求められる「高速性」や「低ダメージ性」は、生きた細胞の振る舞いをリアルタイムで観察するライブセルイメージングにおいても極めて重要な技術です。それは、鮮明な画像を得るための「光」が、同時に観察対象である細胞の生命を脅かす「毒」にもなり得るという根源的な問題です。例えば、がん細胞の転移や、神経細胞のシナプス形成といった、ミリ秒単位で起こる速い現象を克明に捉えようとすれば、必然的に強い励起光で一瞬を切り取る必要があります。しかしその強い光は、細胞内に活性酸素を発生させ、DNAやタンパク質を傷つける「光毒性」を引き起します。結果として、細胞は本来の振る舞いをやめ、異常な応答を示したり、アポトーシス（細胞死）に至ったりすることさえあります。これでは、観察しているのは生命の真の姿ではなく、光によって作られたアーティファクトに過ぎません。一方で、細胞へのダメージを恐れて光を弱めれば、今度は画像のS/N比が著しく低下し、微弱なシグ

ナルはノイズの海に沈んでしまいます。また、弱い光であっても長時間露光すれば、蛍光分子そのものが壊れてしまう「光褪色」が進行し、貴重なデータは時間の経過とともに失われていきます。「鮮明な画像」と「細胞への優しさ」というトレードオフを乗り越え、「細胞にストレスを与えず、ありのままを観察する」というライブセルイメージングの理想を追求することが、生命科学の発展には不可欠です。

横河電機は、生命の真実を描き出す次世代のイメージングソリューションを提供します。

私たち横河電機は、生命科学の探求において研究者が常に直面してきた、この根源的なジレンマに正面から向き合いました。「高速・高解像度な観察」と「細胞への優しさ（低侵襲性）」。この両立困難な課題を、私たちは独自のスピニングディスク技術で解決しました。さらに私たちの挑戦は留まることなく、超解像技術との融合を果たすことでの、細胞内の微細な構造、分子モーターが織りなすダイナミズムといった、生命のより深い階層への扉を開きました。CSUシリーズは、まさに研究者の皆様が抱く「もっと速く、一瞬の現象も逃さない」「もっと長く、生命の物語を最後まで見届けたい」「もっと精細に、生命の設計図の細部まで解き明かしたい」という純粋な探究心、そのものから生まれたソリューションなのです。全世界で4,000台以上が稼働し、数々のトップサイエンティストたちの画期的な研究を支え、サイエンスの歴史に名を刻む発見に貢献してきた実績。それは単なる数字ではなく、多様な研究環境で鍛え上げられた性能と信頼性の何よりの証左です。だからこそ、私たちはCSUシリーズを単なる「装置」とは考えていません。それは、皆様の研究が壁に直面したときに新たな視点を提供し、次のステージへと共に駆け上がる、信頼できる「パートナー」であるとお約束します。あなたの研究テーマが秘めている無限の可能性を、CSUで最大限に引き出してみませんか。その重要な第一歩を全力でサポートするため、ご自身のサンプルで性能をお確かめいただける実機のデモンストレーションや、長年の知見が凝縮された詳細な技術情報とアプリケーション事例をご提供します。さらには、お客様が抱えるユニークな研究課題に対して、専門のスタッフが解決策を共に考える個別相談も、隨時承っております。ぜひ、お気軽にお問い合わせください。

参考文献

Tomimatsu, K., Fujii, T., Bise, R. et al. Precise immunofluorescence canceling for highly multiplexed imaging to capture specific cell states. *Nat Commun* 15, 3657 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-47989-9>

