

生体二光子分子イメージングによる

心血管病イベント発症予測

所属機関 自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究部
研究者名 西村 智

《研究の概要》

本邦の死因上位を占める脳・心血管障害の多くは血管の粥状硬化とよばれる病変で起こる。臨床イベント発症には動脈硬化の程度その他、慢性炎症、血流障害、血小板活性化など様々な病態が関与しており、従来の手法では将来予測できなかった。本申請研究では予後不良となる疾患発症前にリスク評価とイベント予測ができる新規イメージングデバイスを開発した。体内情報を光を用いて画像ベースで取得し、画像解析により炎症病態、血管内流速、血管壁にかかる力、血管柔軟性、血小板活性化などの情報を総合的に評価し、疾患リスク評価ができる。

新規イメージングデバイス開発のための基礎データ取得のコアとなる技術として申請者が独自に開発した生体向け高解像度二光子顕微鏡技術を用いた。まず、いつ起こるか分からず、観察が不可能であった心血管イベントを解析するため、光による刺激で血栓形成を開始させイベントを再現する手法を開発した。本手法により疾患発症初期に局所で何が起きているのか、血栓の成長が何によって規定されているのか明らかとした。続いて8K技術を応用して従来、高解像度ではあるが、狭い視野の撮影しか出来なかった二光子顕微鏡技術を拡張し、高解像度と広視野を両立した撮影をできるようにした。従来手法では局所病変と周囲環境の同時観察はできなかったが、この撮影法によりこれら情報の網羅的評価ができるようになった。さらに、本手法で得た画像情報を新規開発したソフトウェアで解析することにより、局所における血小板活性化や病変周囲で起きている白血球集簇といった目に見える情報だけでなく、血管壁にかかる応力や血管の柔軟性といった機能情報も同一時間、同一時間軸で評価できるようになった。体内のどの部位で、どの程度広範囲に画像情報を取得すれば有効な疾患予測ができるかは大型動物で検討した。既存機器では体内深部のリアルタイム情報を損なわずに取得する手法が存在しなかったため、大型動物体内に挿入可能な高解像度イメージングデバイスを新たに開発し、生きたブタの腹腔内で運用した。さらに、体内という暗所で低侵襲に多くの画像情報を取得するため、近赤外光を照明に用いたイメージングの可能性を探った。結果、近赤外光イメージングにより完全な暗環境においても詳細な画像と対象の位置情報取得ができることが分かった。

現在、実際に体内埋め込みが可能な小型センサを試作している。本機器は血液検査などでは得ることが出来ない体内環境情報を取得できるため、脳・心血管障害のリスク管理に大きな貢献ができると思われる。

江藤 浩之	京都大学 iPS 細胞研究所 教授	iPS 細胞の分化誘導
大森 司	自治医科大学医学部分子病態研究部 講師	実験計画の管理・遂行
瀬尾 欣也	自治医科大学医学部分子病態研究部 講師	実験計画の管理・遂行・論文執筆

研究報告

I 研究目的

本申請研究は脳急心血管障害の病態メカニズムを解明し、リスク評価とイベント予測を行う新たなセンシングデバイス開発を目的とし遂行した。

本邦の死因上位を占める脳・心血管障害の多くは動脈硬化病変で形成される血栓による血流障害である。予後不良の疾患で予防が重要であるが、そのリスクを正確に評価できる手法は存在しない。動脈硬化の危険因子とされる血清脂質や高血圧、糖尿病、喫煙歴などの有無をもとにリスク評価されるが、この従来型リスク評価は不十分である。危険因子や背景疾患が少ないにも関わらず心血管病を発症する症例や、逆に高リスクであるにも関わらず生涯イベントを起こさずに経過する症例を多く経験する。我々が今までの基礎研究結果をもとに想定している病態と実際に生体で起きている病態には乖離が存在すると考えられる。脳・心血管病の診断手法、治療手法のさらなる発展には生体で起きている実際を理解することが必須である。近年、光学系の日覚ましい発展により生体から低侵襲に高解像度画像を得ることの出来る顕微鏡技術が登場してきた。我々はこの技術を応用して生きている動物の体内環境を細胞レベルで画像化するインビボイメージング技術を独自に開発した。この技術を用いるといままで知り得なかった生体内で何が起きているか、その実際を観察できる。本申請研究ではこのイメージング技術を用い、脳・心血管病病態が形成される時に体内で何が起きているかを明らかとする。我々の想定している病態と実際に生体で起きている病態のギャップを埋める。さらに脳・心血管病変形成に先んじて起きる変化をとらえることができるセンシングデバイスを開発し、脳心血管障害のリスク評価とイベント予測をできるようにする。

II 研究計画および材料と方法

①脳・心血管障害病態の再現と理解（平成 26 年度）

従来“生体分子イメージング”“バイオイメージング”として行われた生体内観察は動物の〈ある特定の場所〉の、〈ある特定の瞬間〉を切り取って観察するという形態学から脱却できていないものが大半であった。これでは時間経過とともに刻々と変化する病態を理解することは出来ない。近年の光学系観察技術の発展、蛍光プローブの開発は、蛍光物質を標的として透過光観察が不可能な実質臓器でも観察ができるようになった。低侵襲のイメージングを可能とする二光子顕微鏡技術の時間・空間分解能も飛躍的に上昇しており、血流中の細胞一つ一つを半別可能なリアルタイム画像を得ることができる。本手法により対象から低侵襲に長時間、高解像度リアルタイム画像を得ることができるようになったが、

この技術をもってしても脳・心血管障害の実態に迫ることは難しかった。脳・心血管障害は一生のうちでいつ起きるのか不明である。ヒトと比較して寿命の短いマウスを用いたとしても通常の観察で発症の瞬間をとらえることは難しい。そこで申請者は光操作技術を応用し、生体内に血栓形成を誘導することで病態を再現し、局所における病変形成に何が重要であるか、血栓形成がどのように進むか解析した。

②病変血管が正常血管とどのように異なるか、周囲環境の中で病変がどのように形作られるかの解析（平成 27 年度）

生体の統合性理解のため、生体システムと構成要素である一細胞の振る舞い両方の同時観察を目指す“マクロ・ミクロ”という概念がバイオイメージング領域で注目されている。心血管病変においても血管のどの部位が病変として成長していくかの理解には局所の詳細情報とともに周辺環境の組織レベルの評価が重要である。従来の二光子生体イメージング技術は局所の高解像度画像取得が出来たが、広視野の画像取得は出来なかった。申請者は 8K CMOS センサと高解像度共焦点顕微鏡技術を複合し、高解像度と広視野を両立するイメージング装置を開発した。本技術により動脈硬化病変の形成過程解析と病変血管と正常血管の差違解析を行った。

③病変形成に先立ち進行する慢性炎症の評価（平成 27 年度）

①②技術による血管評価で病変部位に付着、浸潤する白血球が確認された。その病的意義の解明には白血球の分類が必要と考えられた。フローサイトメーターや蛍光顕微鏡観察では通常、白血球表面抗原に対する抗体を用い、抗体に結合させた蛍光色素を弁別することで分類する。しかしながら、局所で認められた白血球を特異的に採血で回収することは困難であるし、顕微鏡上でも複数種類ある白血球表面抗原を同時に蛍光標識することは出来ない。本研究では顕微鏡画像に対して病理学的な形態判断でアプローチを行い白血球種の識別を行った。

④流血が血管壁に与える力が病変形成に影響を与えるかの解析（平成 28 年度）

血管壁には常に血流による応力がかかっている。動脈硬化などの病態でその柔軟性を失い蛇行した血管には異常な力がかかる。この異常応力が血管の慢性炎症病態に加えて脳・心血管障害の発症に寄与していると言われている。従来の二光子顕微鏡高倍率観察では血管走行などの情報取得が出来ず、低倍率観察では血中を流れる細胞や血流速度の情報取得が出来なかった。このため、これら情報の同時評価が必要な血管壁にかかる応力の評価は不可能だった。申請者が②で開発した広視野と高解像度を両立する観察技術はこの問題を解決した。申請者は高解像度・広視野画像を particle image velocity 技術で解析し、血管壁にかかる応力を評価した。

⑤病変進行とともに血管機能がどのように損なわれるかの評価（平成 28 年度）

動脈硬化進行とともに血管柔軟性や血管収縮能などの血管機能は失われる。従来のインビボイメージング技術ではこうした目に見えない機能の評価は難しかった。申請者は動脈拍動および活性酸素刺激による血管収縮を二次元的な画像取得（XYZ イメージング）を高速に繰り返すことで時間経過を観察できる（XYZT イメージング）を用いて可視化し、血管機能の評価した。

⑥どの部位の血管情報が脳・心血管障害のリスク評価、イベント予測に適しているかの検討（平成 28 年度）

ヒト臨床に応用できる埋め込み型センシングデバイスを開発するためには、体内のどの部位における情報がヒトの疾患予測に有効であるか明らかとする必要がある。しかしながら、体内深部のリアルタイム情報を損なわずに取得する手法は現在存在しない。既存機器による評価は超音波検査のように情報量が少なく観察可能領域が限られているか、CTやMRIのように有る特定の時間の一瞬を切り取るだけかである。申請者はこの問題を小型で体内深部に到達可能なイメージングデバイスに広視野と高解像度を両立させることで解決した。高倍率レンズとオリジナルの光路系、民生用センサを組み合わせ、片手に収まり容易に操作ができる小型軽量の機器を開発した。本機器をブタ腹腔内で使用し、生きている動物体内深部の情報を低侵襲に取得した。

⑦体内という暗環境で血管評価を低侵襲に行うための撮像法開発（平成28年度）

体内は光の届かない暗所である。この暗所で画像を取得するためには対象を何らかの方法で照明する必要がある。蛍光顕微鏡では体内の自家蛍光物質あるいは体内に導入した蛍光蛋白をレーザーで励起させることにより画像を得る。しかしながら、ヒト体内に埋め込み、長期に情報を取得するイメージングデバイスではこの方法をとることは出来ない。我々はヒトに侵襲を与えず、なおかつ深部情報を詳細に取得可能な光源として近赤外光想定し、安全な暗室内での画像取得及び動物体内の画像取得をした。

⑧脳・心血管障害発症に先行する慢性炎症、血管機能障害を検知し、リスク評価と疾患発症予測が可能なセンシングデバイスの開発（平成28年）

体内の血小板活性化、慢性炎症、血管機能を画像ベースで取得し、体外に出力する埋め込み型のセンシングデバイスを開発中である。本デバイスはレンズレスオンチップセンシングにより小型化と焦点距離の短縮を実現している。照明に近赤外光を用いることで体内環境であっても詳細な情報の取得を可能とする。

⑨心血管病抑止に有効な運動療法を実現するためのウェアラブルデバイスの開発（平成28年度）

動脈硬化を基盤とした脳・心血管病の予防・治療には脂質、血糖などの管理とともに運動が重要であるが、病院外で行われる日常生活、運動の強度と質の評価はこれまで出来なかった。治療効果を判定しガイドを行うために必要な、無麻酔・自由行動下でのセンシングデバイスを開発した。

⑩iPS細胞由来血小板開発への技術応用（通年）

本申請研究で開発された技術を用い、京都大学iPS細胞研究所で開発中のiPS由来血小板の開発及び機能評価を行った。iPS由来血小板のより効果的な産生を実現するため、マウス骨髓観察で血小板造血の状態を観察した。さらにparticle image velocity技術を骨髓観察にも応用し、血小板造血をする巨核球にかかる応力を評価した。iPS由来血小板の生体内機能評価は免疫不全マウスおよびウサギ、ブタ体内での血栓形成能で評価できるようにした。

III 研究成果

①脳・心血管障害病態の再現と理解（平成26年度）

開発技術：血栓形成可視化技術

A. 活性酸素誘導血栓モデル

申請者は光化学反応を利用した活性酸素生成による血栓惹起と高解像度顕微鏡技術を組み合わせ血栓形成過程の観察を行った。本手法は従来 Rose Bengal などの色素を用いて血栓形成を行っていた手法に近い。従来手法との差違として光刺激による血栓惹起と血栓観察に同一の光源を用いている点がある。また組み合わせた顕微鏡技術の特性で従来手法と比較して圧倒的に高い時間分解能と空間解像度を実現した。本手法により血栓形成の最初期よりタイムラグ無く継続した観察が可能となった。本モデルでは血管内皮破綻は無く、その構造は保たれた状態である。血小板は楕円形の形態を保ったまま血栓を形成した。炎症性サイトカインのノックアウトマウス、キメラマウス解析の結果、TNF-alphaをはじめとする炎症性サイトカインが活性酸素刺激下に von Willebrand factor の血管内皮表面への表出に関わっていることが明らかとなった。さらにインターロイキン 1、インターロイキン 6 等の因子も血栓性を促進しており、これらの炎症性サイトカインが血管内皮に作用し、インテグリンシグナルと協同して血栓の安定化に寄与していた。従来、炎症と血栓については多様な報告によりその関連が示唆されていたが、本解析により血管内皮におけるサイトカインシグナルが血栓形成に関わっていることが証明された。

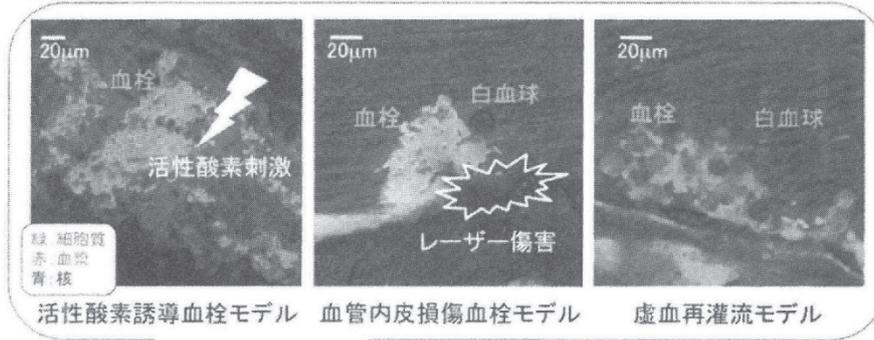
B. 血管内皮損傷血栓モデル

心筋梗塞病巣などで認められる血管内皮破綻を引き金とした血栓形成を再現するため、レーザー照射による血管内皮傷害技術と二光子顕微鏡による高解像度観察技術を組み合わせた。本手法では観察と同時に任意領域に高エネルギーのレーザーを照射することにより血管内皮を傷害する。手法としては従来の塩化鉄による血管傷害に近いが、塩化鉄による傷害が血管外層からの貫壁性の傷害であるのに対し、本手法ではレーザー照射領域が可変であるため血管内皮単層の傷害から貫壁性の傷害まで再現ができる。血管内皮単層の傷害は脳・心血管障害の病変血管で起こる傷害に近く、観察される事象もより臨床を反映すると期待できる。

C. 虚血再灌流モデル

精巣および肝臓局所への虚血再灌流により、血小板および白血球の血管内皮への接着が増加することを確認した。従来の腸間膜などの虚血再灌流モデルでは全身の炎症反応が惹起されていたが、このモデルでは局所の反応であることが特徴である。組織炎症による血小板活性化を評価できる。同様に炎症病態の関与する活性酸素モデルと比較して白血球の血管内皮への付着が強く、慢性炎症における白血球の解析にも有用と思われる。

血栓形成可視化技術による心血管病変の再現



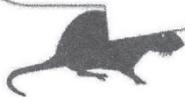
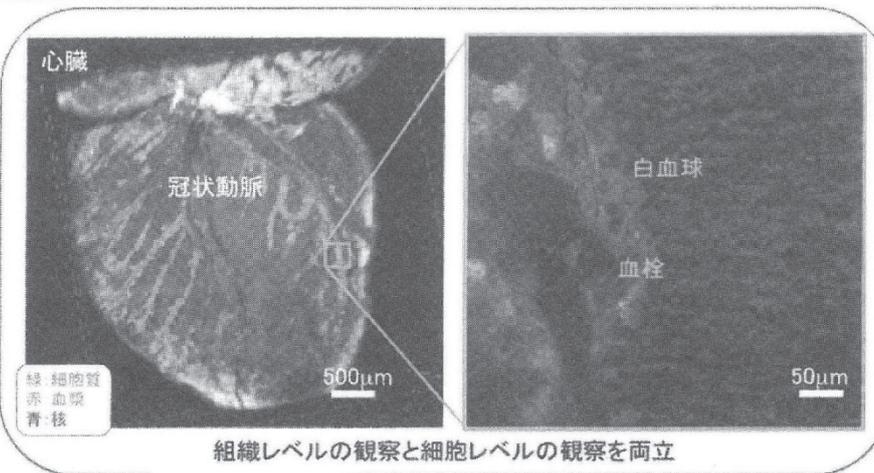
光刺激や虚血再灌流により血栓を誘導し病態を再現した。血小板一つ一つの形態が判別可能な解像度を有する。

②病変血管が正常血管とどのように異なるか、周囲環境の中で病変がどのように形作られるかの解析（平成 27 年度）

開発技術：牛体マクロ・ミクロ観察技術

本研究では、圧倒的な情報量を提供する 8K CMOS センサと高解像度顕微鏡技術を生体に用いて、広視野と高解像度を両立した生体イメージング装置を開発した。XY 方向に 8K サイズ、Z 方向に 1K サイズの空間分解能と、秒 60 コマの時間分解能を実現した。本装置により広視野での臓器機能、組織構築、細胞の網羅的評価ができるようになった。いままでできなかった血管走行などの構造情報取得や血栓形成から離れた部位での炎症細胞動態、組織損傷後の局所と全域の治癒過程評価が可能となった。

生体マクロ・ミクロ撮影技術による病変解析



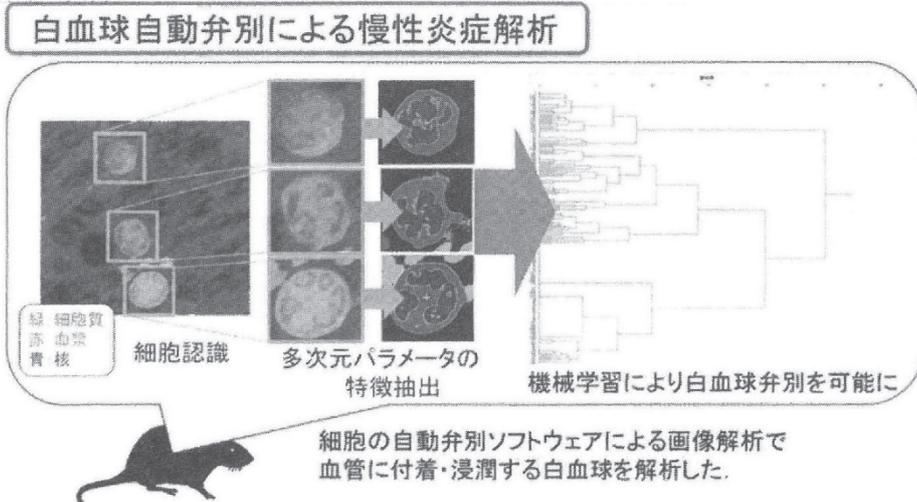
8K技術と共焦点顕微鏡技術を応用して広視野・高解像度な画像取得を可能とした。

③病変形成に先立ち進行する慢性炎症の評価（平成 27 年度）

開発技術：機械学習による白血球自動弁別技術

申請者が開発したイメージング技術による細胞画像は核の形態、細胞内構造の観察ができる解像度を有している。実際に有志の病理学者に画像診断をしてもらったところ細胞形態情報のみから高確度で細胞種を特定することが出来た。そこで本研究開発では白血球種

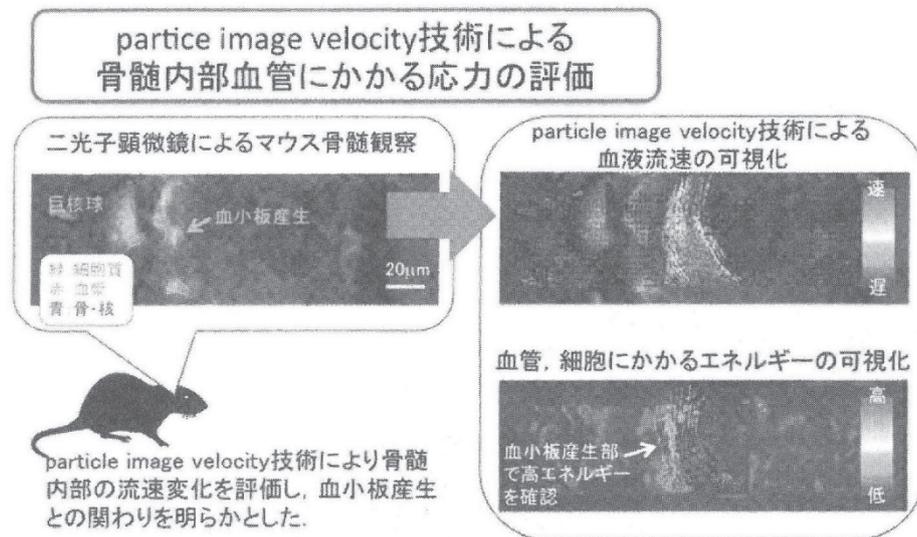
を表面抗原で無く、細胞形態から識別した。リアルタイム画像で次々と流れゆく白血球全てを人間の目で弁別することは、多大な時間と労力を要し現実的と思われなかったため、機械学習によりシステムが自動的に細胞の特徴を判断し白血球を弁別出来るようにした。



④ 流血が血管壁に与える力が病変形成に影響を与えるかの解析 (平成 28 年度)

開発技術：血管にかかる応力の可視化技術

生体イメージングで得られた画像に particle image velocity 技術で解析を加えて血管内で起きる血流変化と血管壁や細胞にかかる力の可視化に成功した。本技術を生体マクロ・ミクロ技術で得られた画像に適用し、組織全体でどういった力がかかる部分に病変が形成され、心血管病発症に至るのか解析した。



⑤ 病変進行とともに血管機能がどのように損なわれるかの評価 (平成 28 年度)

開発技術：血管の柔軟性の評価技術

レーザー刺激による光化学反応で活性酸素を放出する薬剤をマウスに投与し、活性酸素刺激による血管の収縮と収縮後の弛緩反応を XYZT イメージングで観察した。本手法により血栓形成部位とその周囲炎症反応の可視化に加えて病変部位血管の柔軟性評価ができるようになった。細胞内 Ca 濃度変化で蛍光強度が変化する GCaMP マウスの使用で Ca 濃度と血管収縮の同時観察を行った。

高速XYZTイメージングによる血管の柔軟性評価



リアルタイムの血管壁運動を評価

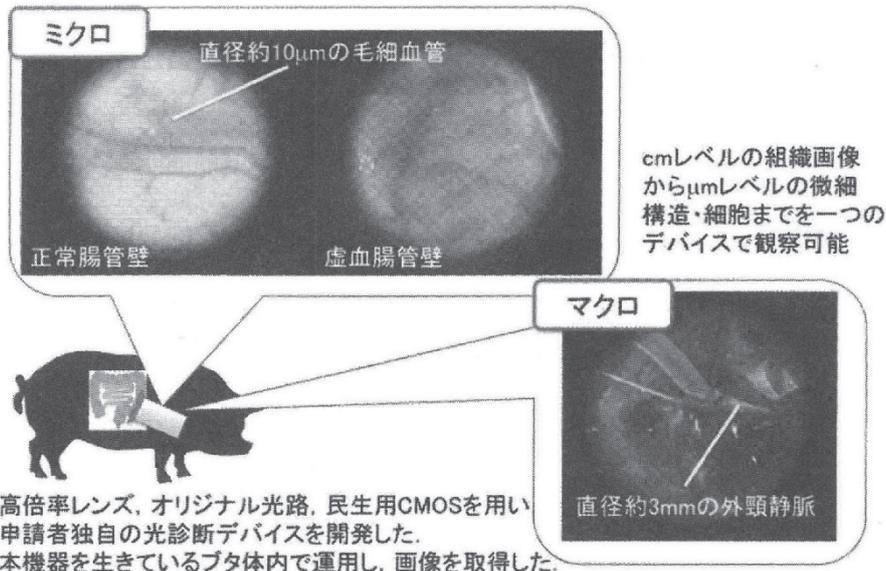
高速XYZTイメージングを用いて活性酸素刺激による動脈の弛緩・収縮を確認し、柔軟性評価を行った。

⑥どの部位の血管情報が脳・心血管障害のリスク評価、イベント予測に適しているかの検討（平成 28 年度）

開発技術：新規光診断デバイスによる大型動物体内深部画像取得技術

マクロ・マイクロ観察を一つの機器で実現する体内に挿入可能なイメージングデバイスを開発した。高倍率の顕微鏡用レンズ、オリジナル光路、民生用 CMOS センサを組み合わせ、システム最適化を行うことで、手持ちで運用出来る小型軽量のイメージング装置開発に成功した。本機器を腹腔鏡として使用し、ブタ体内深部の観察を行った。その結果、臓器形状や臓器血流などのマクロ情報だけでなく、脂肪細胞や血中を流れる血球細胞のような小型細胞の観察にも成功した。本機器を用いて取得した体内深部画像と血栓形成可視化技術（①）、生体マクロ・マイクロ観察技術（②）で得た血栓形成と周囲組織炎症、治癒過程のデータを複合評価した。申請者オリジナルの本イメージングデバイスは腹腔鏡手術に単純な画像取得だけに留まらない、血流等の機能評価やリアルタイム病理診断などの新たな可能性を提示できるもので、機器単体としても臨床における有用性が高い。現在、特許審査中である。

新規光診断デバイスによる低侵襲体内深部観察

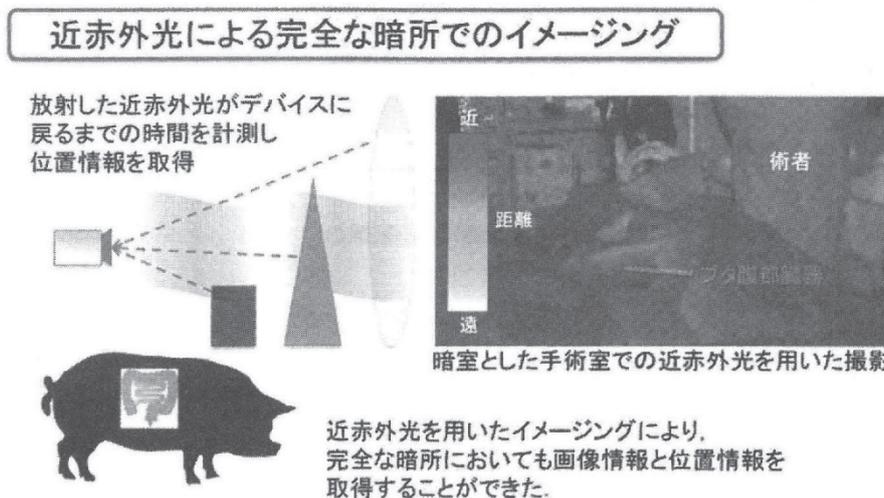


高倍率レンズ、オリジナル光路、民生用CMOSを用い申請者独自の光診断デバイスを開発した。本機器を生きているブタ体内で運用し、画像を取得した。

⑦体内という暗環境で血管評価を低侵襲に行うための撮像法開発（平成 28 年度）

開発技術：近赤外光による暗所での画像取得技術

近赤外光イメージング装置を用い、完全に暗所とした空間の撮影及びブタ腹腔内の観察を行った。近赤外光による照明で暗所においても詳細なイメージングが可能であった。さらに物質表面で反射した近赤外光が機器に戻るまでの時間の計測により、対象との位置情報を取得することに成功した。近赤外光の生体イメージング技術はヒトにおける低侵襲センシングに有効と考えられた。



⑧脳・心血管障害発症に先行する慢性炎症、血管機能障害を検知し、リスク評価と疾患発症予測が可能なセンシングデバイスの開発（平成 28 年度）

開発技術：開発中

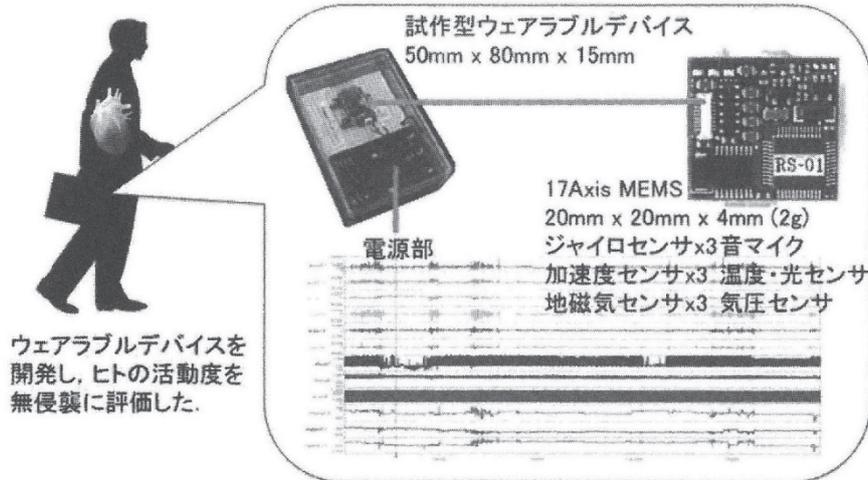
レンズレスオンチップセンシング技術を用い蛍光画像取得が可能な埋め込み型リセンシングデバイスを開発し、マウスで運用した。現在近赤外光を用いた、埋め込み型センシングデバイスを開発している。

⑨心血管病抑止に有効な運動療法を実現するためのウェアラブルデバイスの開発（平成 28 年度）

開発技術：活動度センシングウェアラブルデバイス

Micro Electro Mechanical Systems 技術をもちいた無侵襲生体センシングを行い、日常生活の多面的記録を行った。試作型ウェアラブルデバイスのセンサ部分をポケットの中に入れて生活し、ジャイロセンサだけでなく、温度・湿度・照度・騒音といった環境も含めてセンシングした。解析データ量はきわめて大きく、かつ体動に伴うノイズが多かったため、ポストプロセスでの解析に困難さがあったが、周波数空間で成分分離を行った。現状でも運動量の測定、活動時間の評価など、ライフスタイルの定量が可能なスペックを有する。センサ及び記録部分の小型化・長時間駆動・排熱処理に課題があるが、本機器と埋め込み型センシングデバイスは心血管病高リスク患者の疾患発症予防に有用と考えられた。身体活動が血管病変に与える影響を記録し、どのような運動が心血管病抑止に重要か明らかとする。積極的な運動療法処方による新たな心血管病予防治療が可能と考えられた。

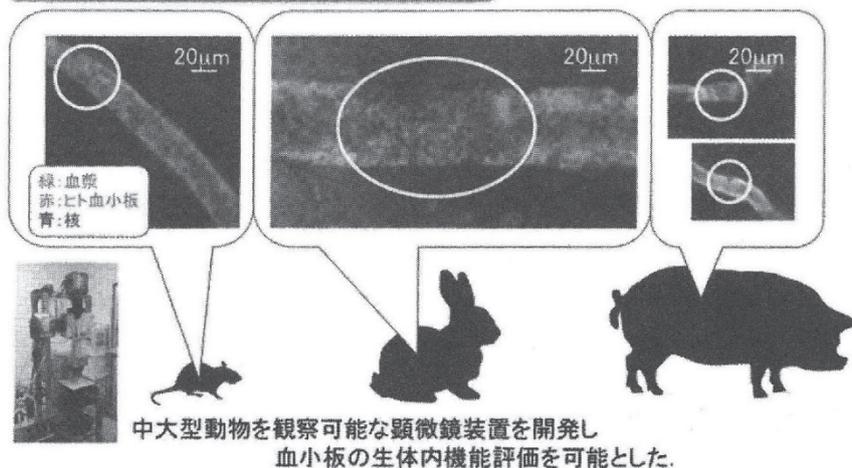
ウェアラブルデバイスによる活動度評価



⑩ iPS 細胞由来血小板開発への技術応用 (通年)

マウス骨髄内部の血小板造血を評価出来る顕微鏡システムを開発した。従来知られていた proplatelet という造血課程に加えて新たに巨核球破裂型の血小板造血課程を同定し、この血小板造血を誘導する一つの因子が炎症性サイトカインとして知られるインターロイキン1アルファであることを明らかとした。出血・炎症などの緊急の血小板の必要性に対する血小板造血に関わっていることが示唆された。particle image velocity 技術の骨髄観察への応用で、骨髄中の血流変化を可視化することに成功した。血小板を多く産生する巨核球周囲はこの血流変化が多い傾向にあった。骨髄環境を細胞培養環境に再現する攪拌装置を開発し特許を申請した。また、中大型動物を観察可能な顕微鏡装置による iPS 細胞由来血小板の生体内機能評価システムを構築した。

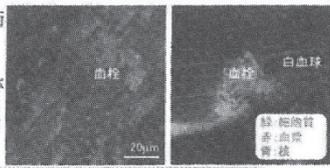
動物体内での血小板機能評価



開発技術概要

血栓形成可視化技術
(平成26年度)

高解像度二光子生体顕微鏡を用いた細胞レベルの画像取得ができる



血栓 白血球

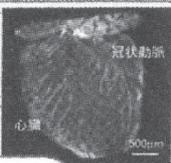
29µm

血栓 白血球

血栓 白血球

生体マクロ・ミクロ観察技術
(平成27年度)

8K技術を応用した広視野と高解像度を両立した撮影による組織レベルと細胞レベルの画像取得



冠状動脈

心臓

500µm

機械学習による白血球自動弁別技術
(平成27年度)

細胞の特徴抽出により取得画像上の細胞の種類をシステムが自動的に判別する



血管にかかる応力の可視化技術(平成28年度)

particle image velocity技術により画像から生体内の血流速度、血管にかかる応力を評価する



血管の柔軟性の評価技術
(平成28年度)

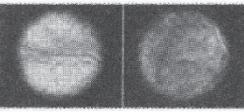
高速XYZTイメージングにより血管の柔軟性を評価



血栓形成 炎症 血管

新規光診断デバイスによる大型動物体内深部画像取得技術(平成28年度)

腹腔内に挿入可能な新規光診断デバイスにより大型動物の体内奥深くの画像を生きた状態のまま観察することができる



近赤外光による暗所での画像取得技術(平成28年度)

近赤外光による照明で完全な暗環境においても詳細な画像と対象の位置情報取得ができる



ヒトに適用可能な脳・心血管障害予測埋め込み型センシングデバイス(開発中)

体内に埋め込み可能な小型センサにより生体内情報を光を用いて継続して取得する

開発目的

脳・心血管障害病態の再現し疾患局所における病態を理解

病変血管が正常血管とどのように異なるか、病変がどのように形成されるかを理解

病変形成に先立ち進行する慢性炎症の評価

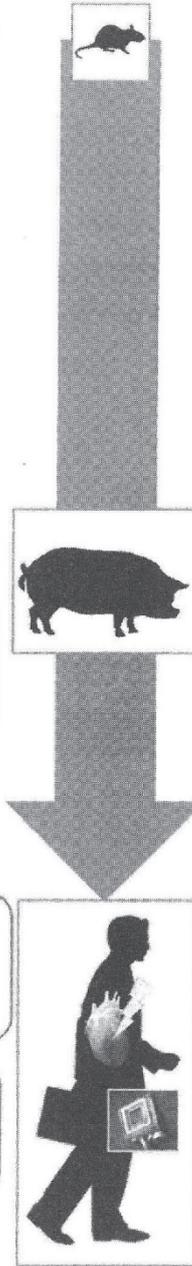
血管壁にどのような力がかかるところで病態が進行し発症にいたるのか解析

病変進行とともに血管機能がどのように損なわれるか評価

体内のどこで慢性炎症、血管にかかる力、血管機能障害を評価すれば疾患予測に有効か調査

体内という暗所で血管評価を低侵襲に行うための撮像方法開発

脳・心血管病変に先行する慢性炎症、血管機能障害を検知し、リスク評価と疾患発症予測を行う



IV 考察

体内環境情報を画像ベースで取得し、脳・心血管病イベント発症の予測、予防治療に応用できる埋め込み型センシングデバイス開発を目指し、研究開発を行った。オリジナルの生体内観察機器、画像解析ソフトウェア開発により従来のイメージング手法が苦手としていた生体の網羅的観察、生体機能解析を可能とした。本手法により生体内で病態がどのように形成され、イベント発症に至るのか解析できた。イベント発症に先立つ、血管機能障害、異常な血小板活性化、炎症病態の取得に成功しており、画像による情報取得が病態把握に有用であることが証明された。コアとなる画像データは単一であり、ここに様々な評価基準の解析を加えることで情報を取得している。解析システムをセンシングデバイスと分離することでシステムの小型化が可能で生体への侵襲を最小とすることができる。異なる解析手法を適用することで新たな診断手法にも対応が可能で将来的な発展性、拡張性が高いと思われた。本研究開発で開発された観察機器および得られたデータはそれぞれ単独で臨床への貢献が期待できるものであり、一部を特許として申請した。

V 研究成果の発表

国内、国外学会での発表多数

特許取得のため現段階で学術誌への論文投稿無し。

特許出願番号 2017-029356 撮影装置

特許出願番号 2017-037577 攪拌装置、攪拌方法、細胞培養方法および反応促進方法