



トランススケールスコープが先導する 次世代統合バイオイメージング

永井健治

大阪大学産業科学研究所
大阪大学先導的学際研究機構

アウトライン

1. 次世代統合バイオイメージング
2. シンギュラリティ生物学
3. トランススケールスコープ

アウトライン

1. 次世代統合バイオイメージング
2. シンギュラリティ生物学
3. トランススケールスコープ

統合バイオイメージング

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ジング科学の
研究推進



平成29年（2017年）9月20日

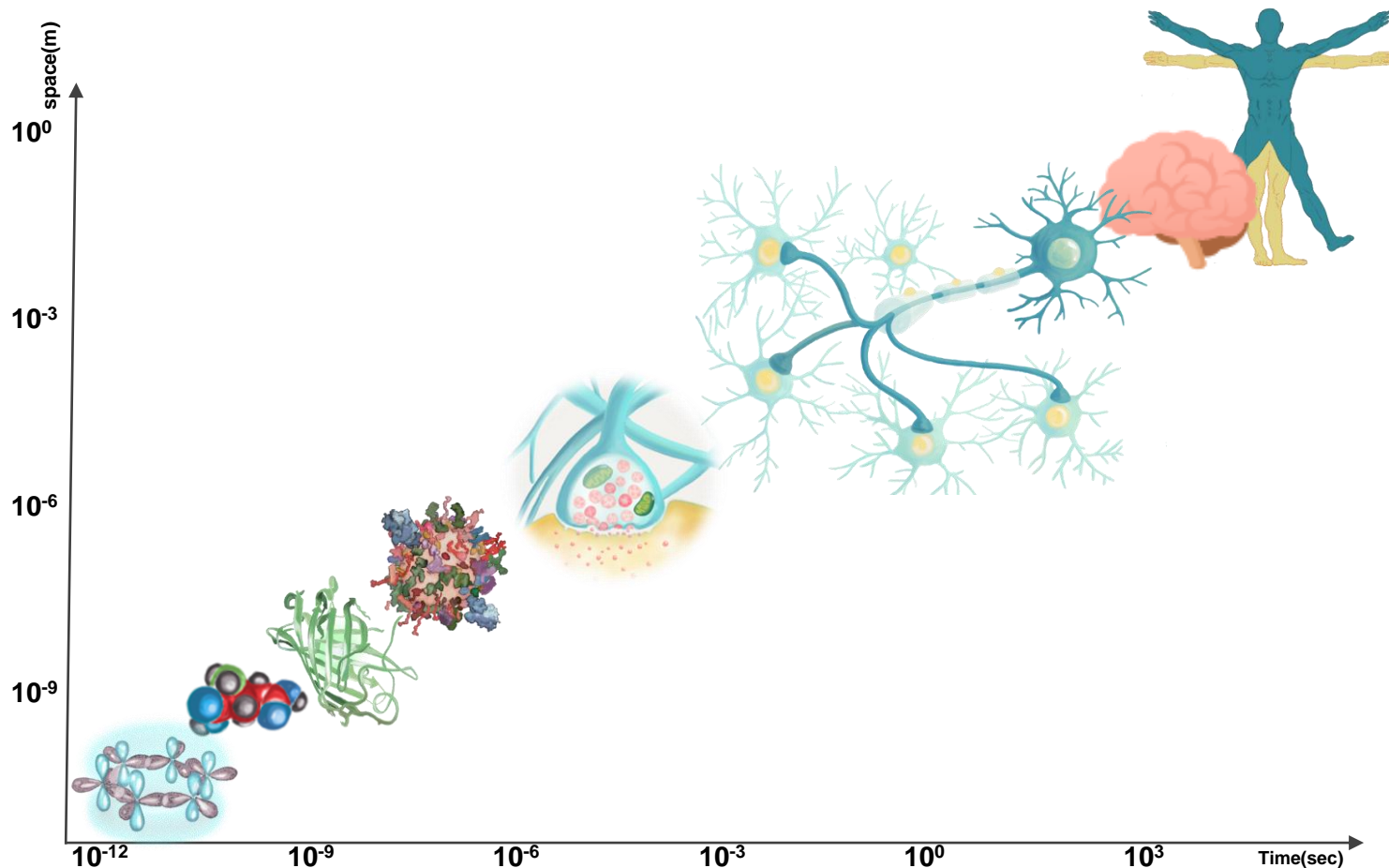
日本学術会議

基礎生物学委員会・統合生物学委員会合同

生物物理学分科会

次世代統合バイオイメージング

- 異なる空間階層、異なるモダリティで同時に観察する技術
- 網羅的・統合的に観察する技術(全分子、全細胞解析etc)



Cellular Heterogeneity: Do Differences Make a Difference?

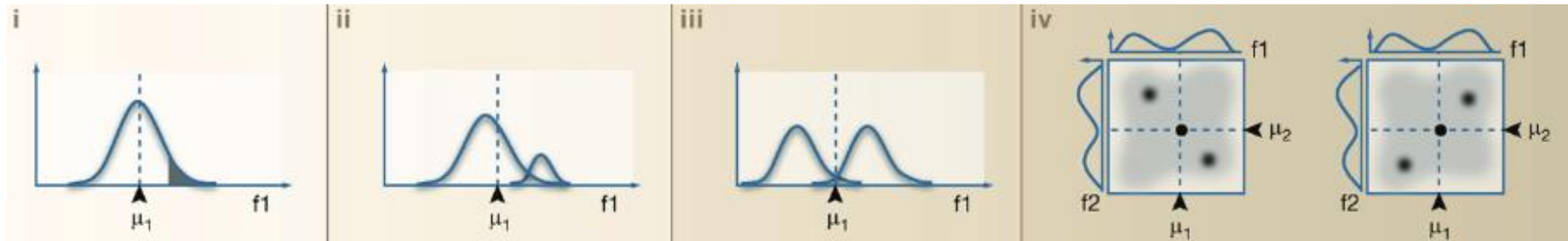
Steven J. Altschuler^{1,*} and Lani F. Wu^{1,*}

¹Department of Pharmacology, Green Center for Systems Biology, Simmons Cancer Center, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390, USA

*Correspondence: steven.altshuler@utsouthwestern.edu (S.J.A.), lani.wu@utsouthwestern.edu (L.F.W.)

DOI 10.1016/j.cell.2010.04.033

アンサンブル平均計測は細胞の不均一性
・多様性・個性に関する情報を覆い隠してしまう



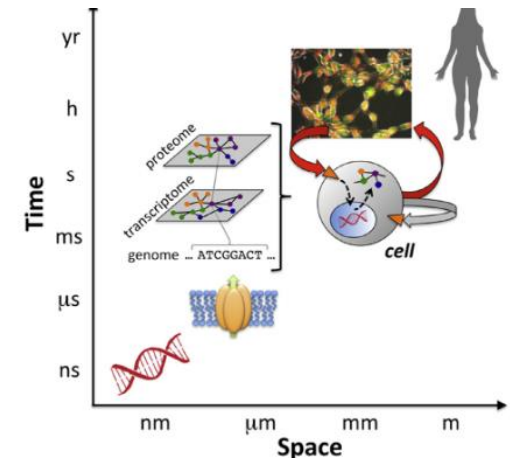
Current Opinion of. Systems Biology 3: 154–160, 2017

How to address cellular heterogeneity by distribution biology

Niko Komin¹ and Alexander Skupin^{1,2}

Abstract

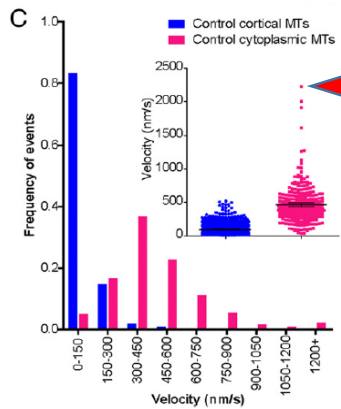
Cellular heterogeneity is an immanent property of biological systems that covers very different aspects of life ranging from genetic diversity to cell-to-cell variability driven by stochastic molecular interactions, and noise induced cell differentiation. Here, we review recent developments in characterizing cellular heterogeneity by distributions and argue that understanding multicellular life requires the analysis of heterogeneity dynamics at single cell resolution by integrative approaches that combine methods from non-equilibrium statistical physics, information theory and omics biology.



多細胞生命の理解には、非平衡統計物理学、情報理論およびオミクスバイオロジーを組み合わせた統合的アプローチによる単一細胞解像度での不均一性の解析が必要である

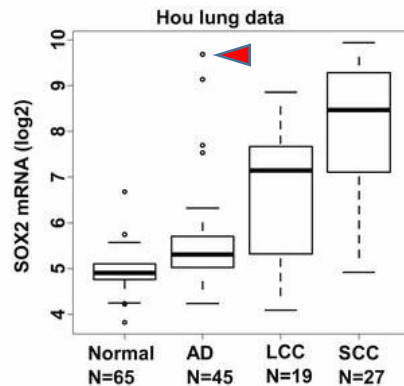
様々なレベルで見いだされる不均一性・多様性・個性

キネシン 滑り速度



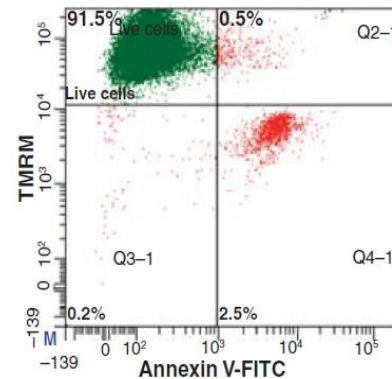
Lu et al (2016) PNAS

肺ガン細胞中の 幹細胞関連因子 発現



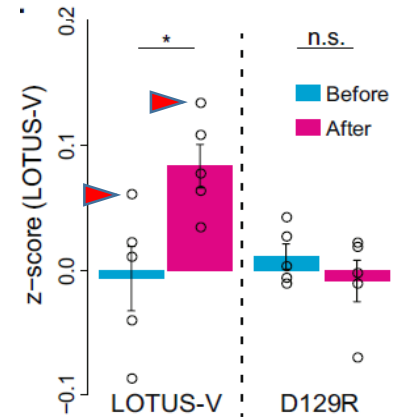
Yin et al (2019) PNAS

細胞死のFACS 解析



Wallberg et al (2016)
Cold Spring Harbor Protocol

マウス脳の 活動電位計測



Inagaki et al (2019) Sci Rep

不均一性

多様性

個性

が各空間階層、時間階層で見いだされる

課題

個々の空間・時間スケールにおいては様々な現象が可視化され、遺伝子やタンパク質、細胞に関する大量の計測データが蓄積(オミクス化)

しかも、同じ種類の遺伝子やタンパク質、細胞にも多様性が存在

生命システム全体の機能にそれらがどう関わっているかを理解したい

しかし、各階層のデータが有する情報を矛盾なく結びつけることができていない

各階層の情報を多様性も包含して矛盾なく結びつけることを可能にする
方法論や技術が必要

次世代統合バイオイメージング技術

平均描像から個別描像の理解へ

従来型の生物学 = “平均描像”の理解

タンパク質、細胞、組織、個体のあらゆる階層で
不均一性・多様性(個性)が見られる

- ・同じタンパク質でも速く動くものと遅く動くものの差は何か？
- ・ある薬が効く人と効かない人の差は何か？
- ・Nature vs Nurture「先天か後天か？」

今後の生物学 = “個別描像”の理解

アウトライン

1. 次世代統合バイオイメージング
2. シンギュラリティ生物学
3. トランススケールスコープ



シンギュラリティ生物学

文部科学省 科学研究費助成事業 新学術領域研究（平成30年度～平成34年度）



坂内博子(早大)



橋本均(阪大)



堀川一樹(徳大)



岡崎拓(徳大)



永井健治(阪大)



渡邊朋信(理研)



城口克之(理研)



大浪修一(理研)



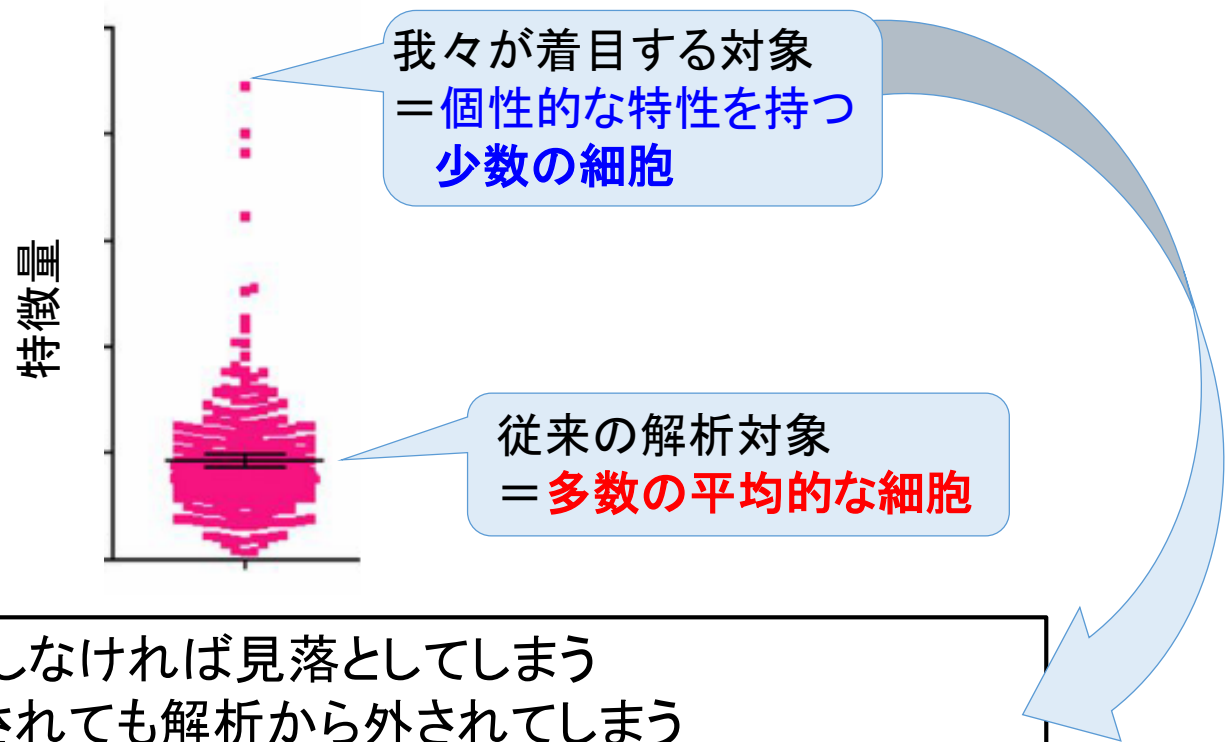
小松崎民樹(北大)

シンギュラリティ生物学の問い

多数の細胞よりも、

これまで見過ごされてきた極僅かしか存在しない
個性的な細胞が生命システム全体に大きな影響を
与えるか？

シンギュラリティ生物学推進の要「トランススケールスコープ」



世界で唯一の**トランススケールスコープ**を開発

シンギュラリティにおける「個性的な少数細胞」を発見し、その意義を解明

シンギュラリティとは？ ➡ 特異点

特異点の前後でシステム全体の状態が劇的に変化



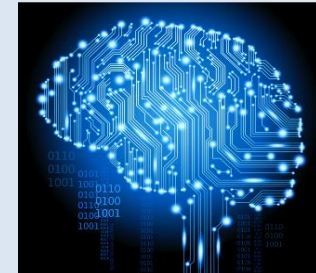
宇宙誕生
(ビッグバン)



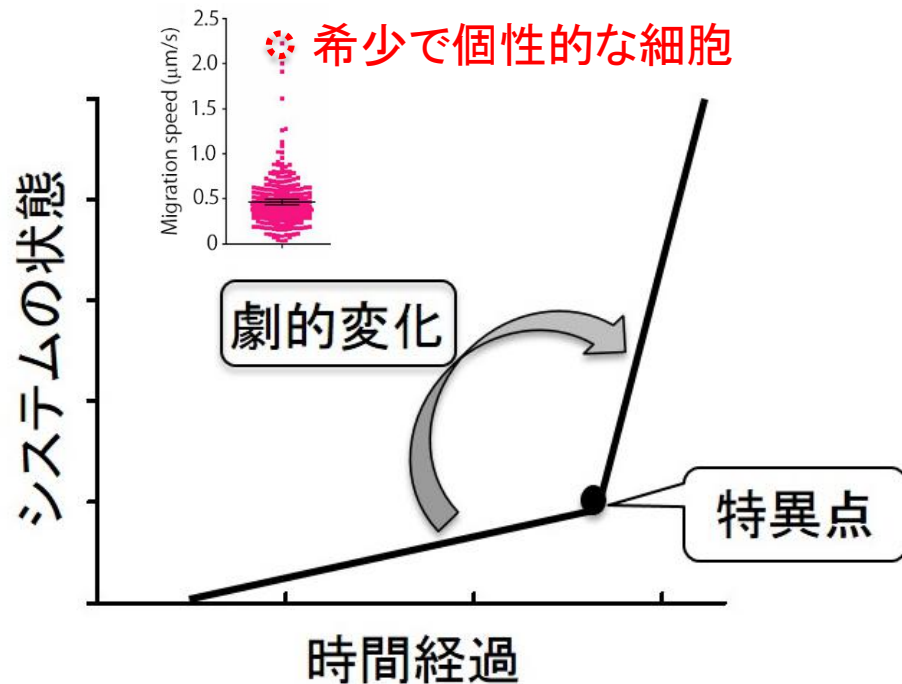
原始生命の誕生



ウイルス感染爆発
(パンデミック)



人工知能 (AI)



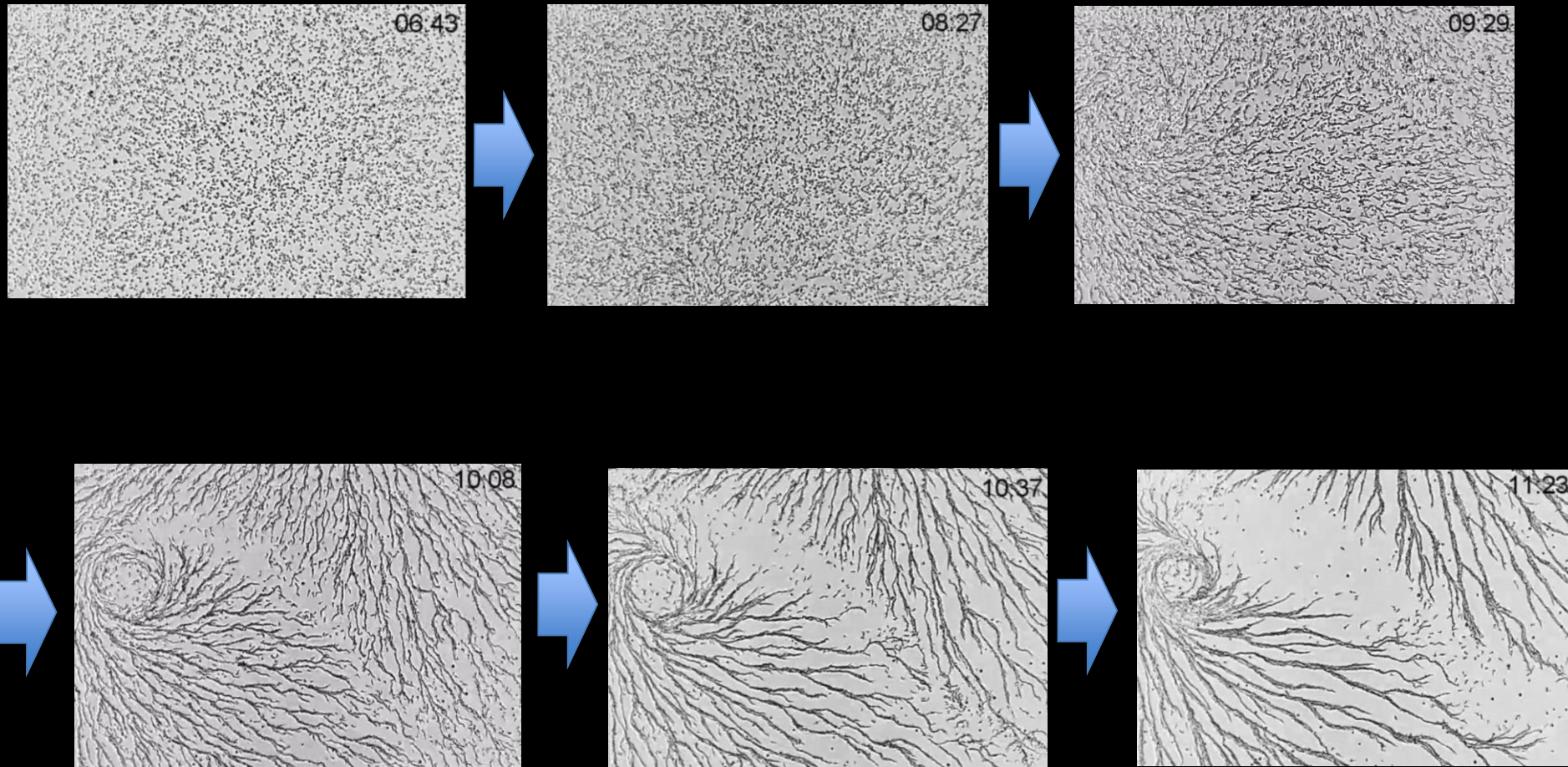
作業仮説

希少で個性的な細胞が
特異点（シンギュラリティ）
となってシステムの劇的な
変化が生起される

細胞性粘菌の集団流形成

堀川一樹(徳大)ら

細胞性粘菌における、単細胞システムから多細胞システムへの劇的転換



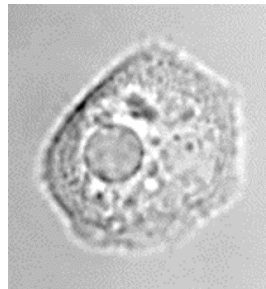
極僅かな細胞が多細胞の集合流形成を誘発している

希少で個性的な細胞が誘発するシステムの劇的な変化を捉えるには？

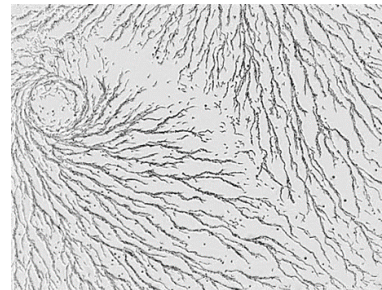
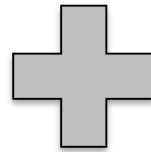
例えば**100万個**の細胞から構成される組織の中に存在する
変わった個性を持つ希少な細胞(10万個に1個程度)を見出したい

60倍の対物レンズを用いると
1視野あたり**数10個程度**の細胞しか観察できず、かつ
マクロスケールの現象を捉えられない

100万細胞を観察するためには**数10万視野**をスキャンすると
時間がかかり生命動態を追えない



1細胞レベル



多細胞レベル

ミクロもマクロも同時に観察する必要有り

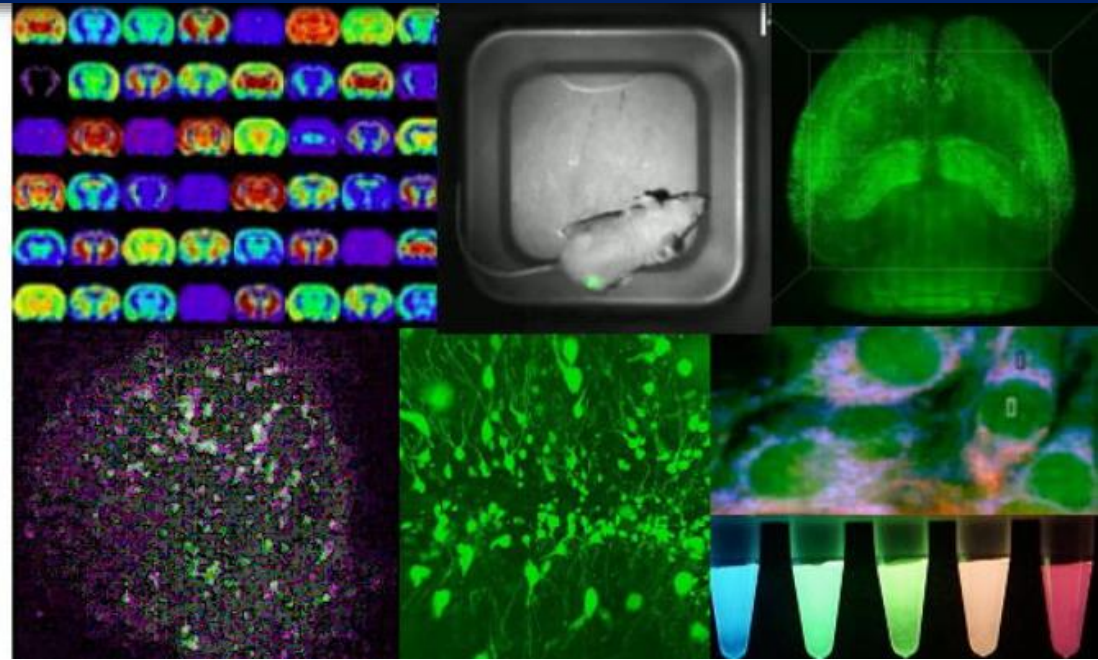
アウトライン

1. 次世代統合バイオイメージング
2. シンギュラリティ生物学
3. トランススケールスコープ

大阪大学 先導的学際研究機構 超次元ライフイメージング部門

大阪大学先導的学際研究機構
超次元ライフイメージング研究部門

「木も観て森も観る」
ミクロとマクロの垣根を
超えて生命を理解する



部門長・永井健治
(バイオプローブ)



市村垂生
(光学設計・構築)



垣塚太志
(光イメージング)



藤田克昌
(分子振動イメージング)



新聞秀一
(質量イメージング)



加藤貴之
(電子イメージング)



長原一
(コンピュータビジョン)



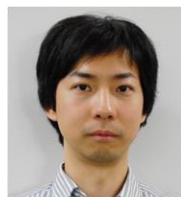
八木康史
(計測・制御工学)



榎原靖
(画像処理)



新田直子
(映像サーベイランス)



新岡宏彦
(データ分類)



鷲尾隆
(情報推定)



上田昌宏
(生物学)



石井優
(医学)




橋本均
(薬学)

葉も木も森も同時に見るトランススケールスコープ

AMATERAS

A Multi-scale/modal Analytical Tools for Every Rare Activities in Singularity

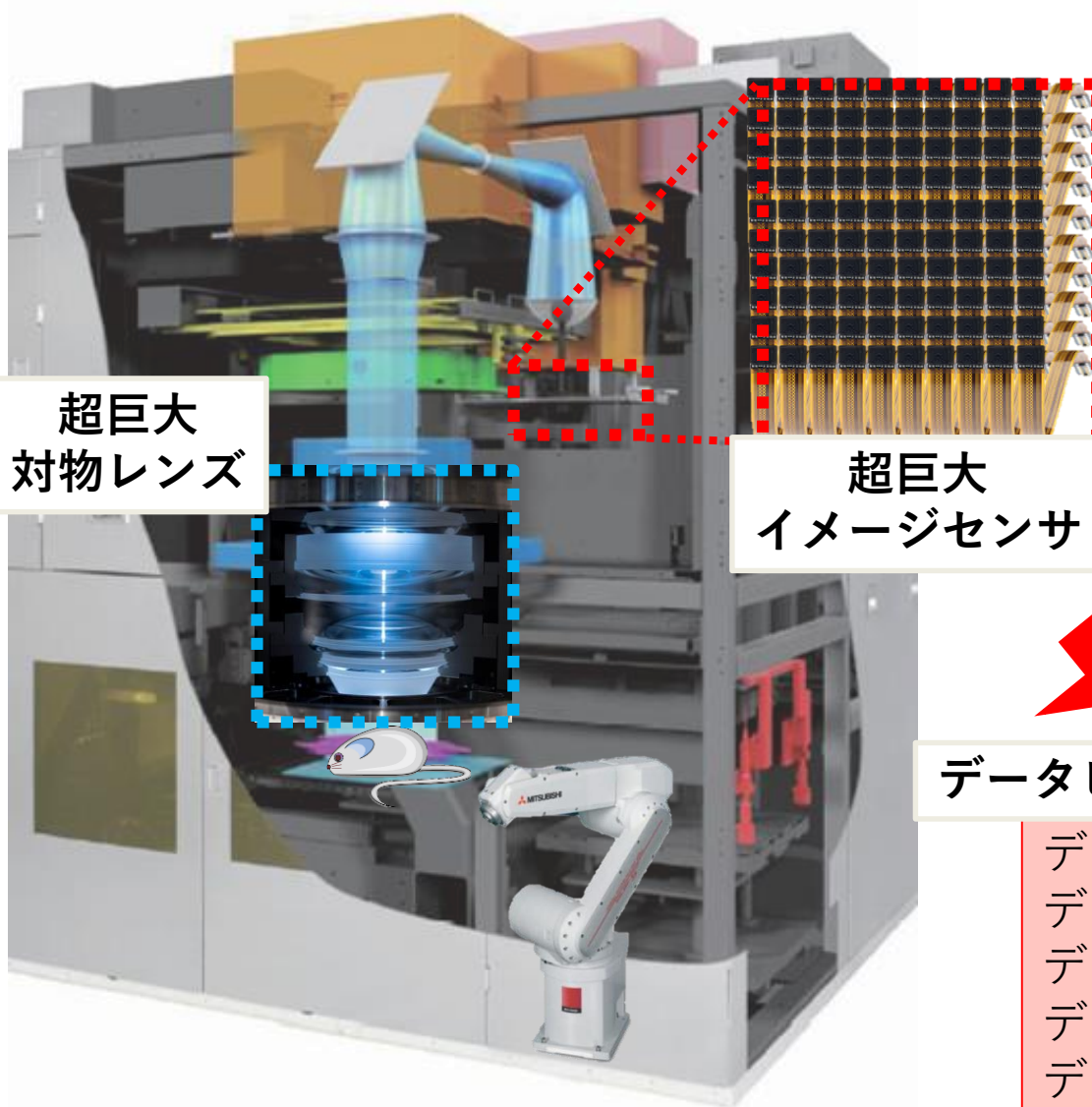
 シンギュラリティ生物学
文部科学省 科学研究費助成事業 新学術領域研究（平成30年度～平成34年度）

 Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives 大阪大学先導的学際研究機構

AMATERASのコンセプトイメージ



AMATERASのコンセプトイメージ



超巨大
対物レンズ

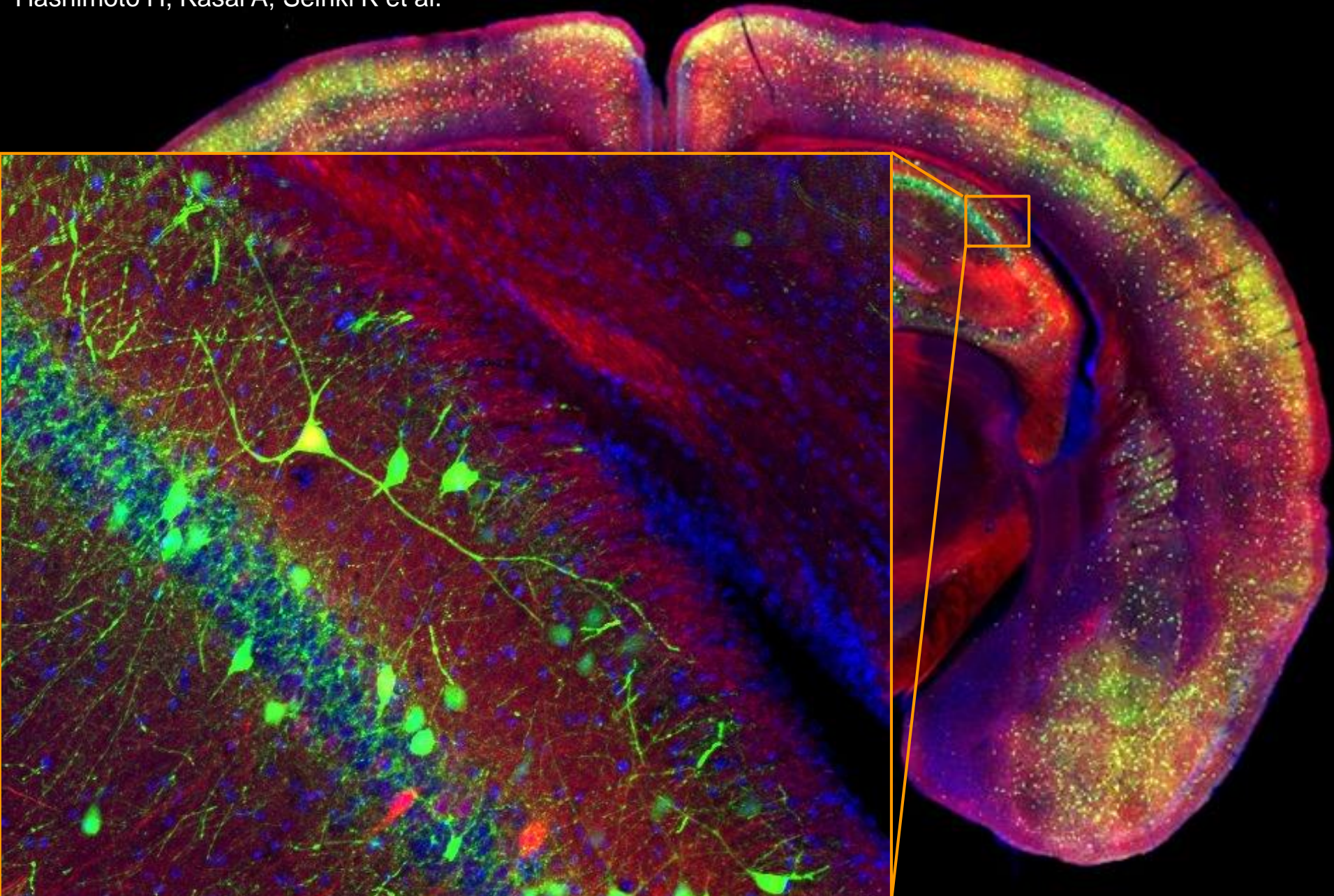
超巨大
イメージセンサ

データビリティテクノロジー

データ圧縮
データ解析
データマイニング
データ転送
データ保存

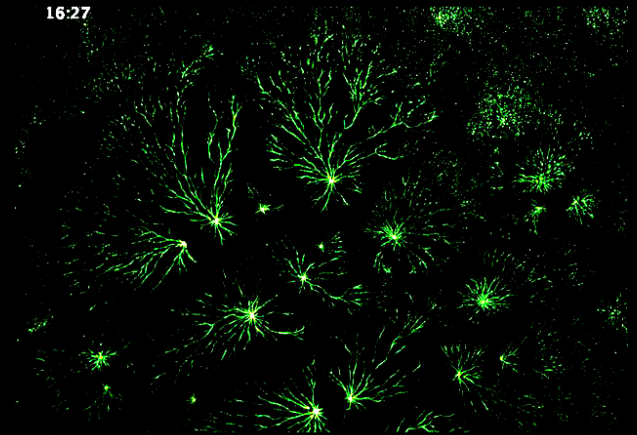
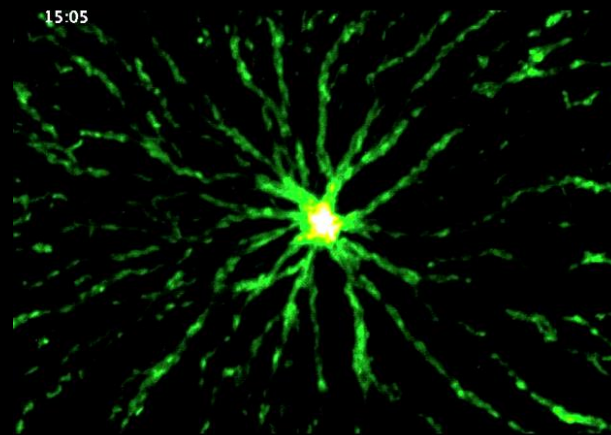
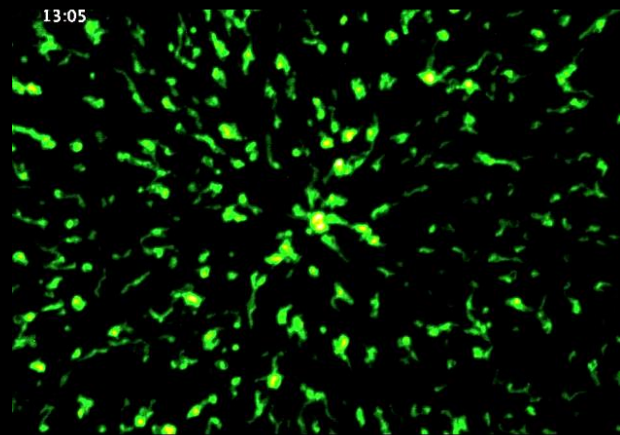
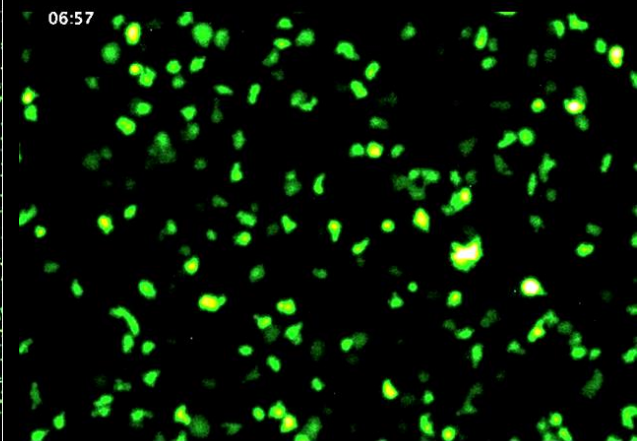
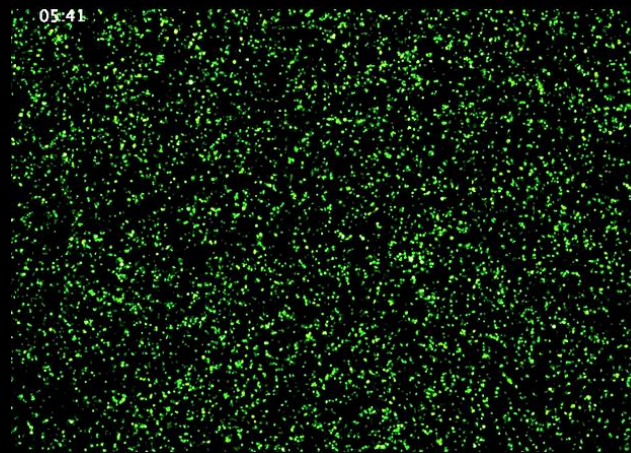
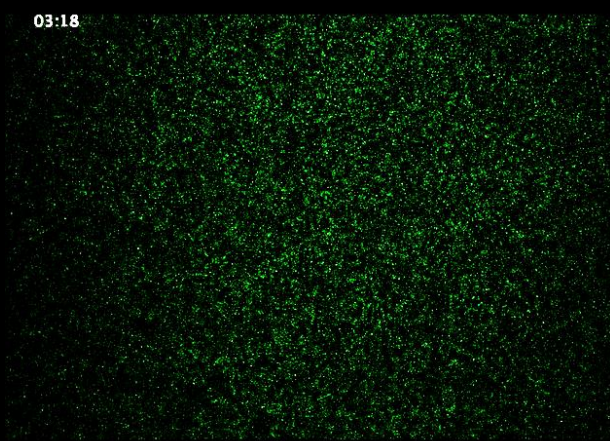
マウス脳のトランススケールイメージング

Hashimoto H, Kasai A, Seiriki K et al.



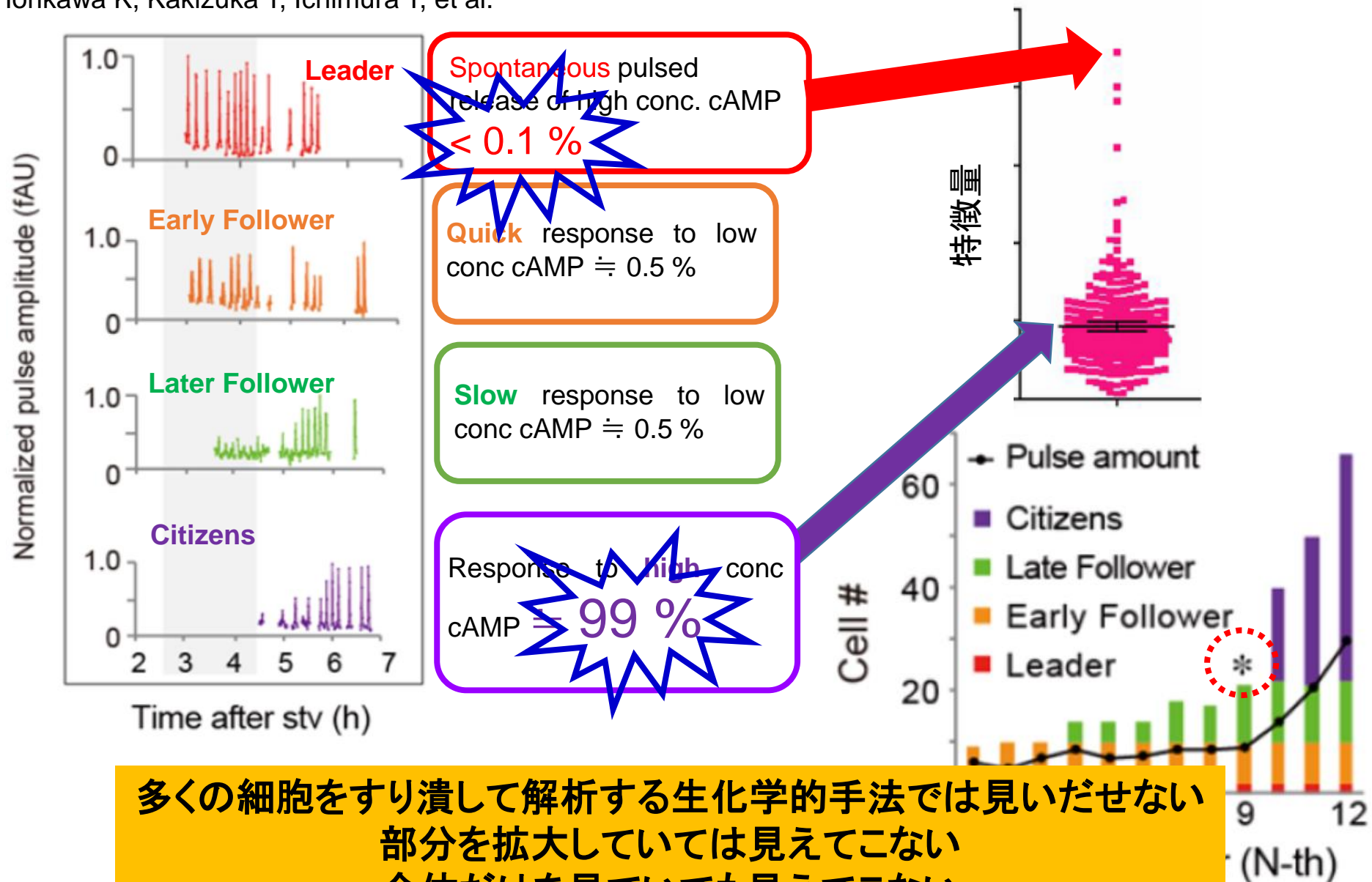
細胞性粘菌の集合流形成における希少なリーダー細胞の探索

Ichimura T, Horikawa K, Kakizuka T et al.



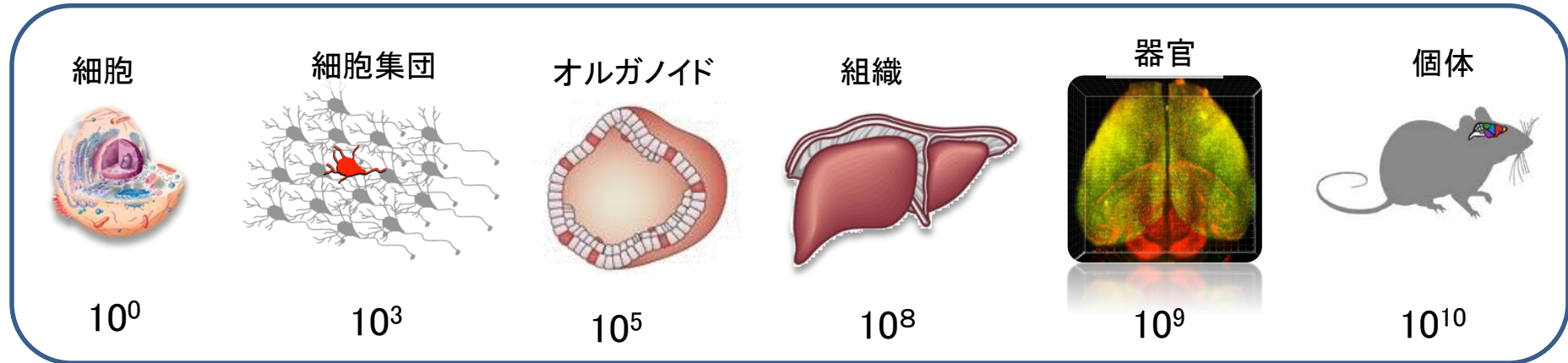
トランススケールイメージングから見てきたこと

Horikawa K, Kakizuka T, Ichimura T, et al.



多くの細胞をすり潰して解析する生化学的手法では見いだせない
部分を拡大しては見えてこない
全体だけを見ているも見えてこない

トランススケールスコープ *AMATERAS* がもたらすバイオイメージングのパラダイムシフト



顕微鏡：部分を拡大して細かい構造を観る

実体鏡：拡大せずに試料全体を観る



$$\delta_{\text{Rayleigh}} = 0.61\lambda/\text{NA}$$

AMATERAS は

顕微鏡の「顕微(部分拡大)」という概念から離脱し
像を拡大することなく細かい構造を大規模に観る

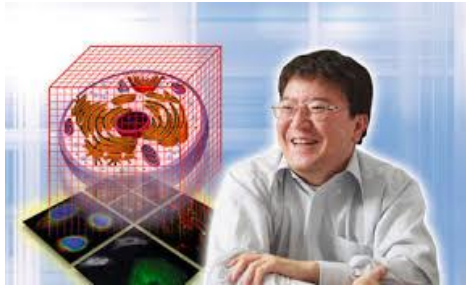
まとめ:トランススケールスコープが拓く新たな地平

従来型の生物学 = “平均描像” & “マジョリティ” の理解

タンパク質、細胞、組織、個体のあらゆる階層で
不均一性・多様性・個性が見られる

今後の生物学 = “個別描像” & “マイノリティ” の理解

展望：超ビッグ画像データの標準化・統一化・再利用



横田秀夫(理研)

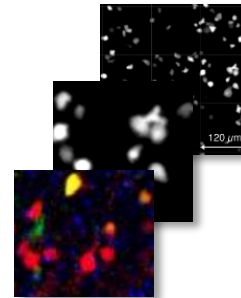


大浪修一(理研)

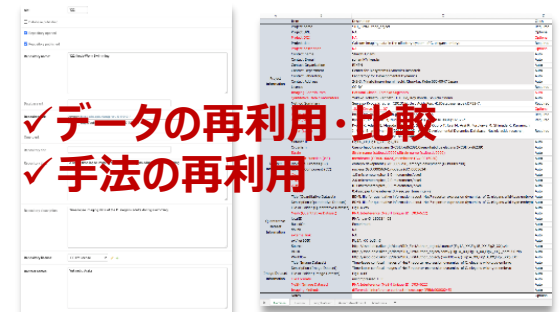
メタファイルを含む統一画像フォーマット



データベース



✓データの再利用・比較
✓手法の再利用



謝辞



文部科学省 科学研究費助成事業 新学術領域研究（平成30年度～平成34年度）



大阪大学先導的学際研究機構

渡邊朋信（理研）

城口克之（理研）

大浪修一（理研）

小松崎民樹（北大）

堀川一樹（徳大）

坂内博子（早大）

橋本均（阪大）

岡崎拓（東大）

市村垂生（光学設計・構築）

垣塚太志（光イメージング）

藤田克昌（分子振動イメージング）

新聞秀一（質量イメージング）

加藤貴之（電子イメージング）

八木康史（計測・制御工学）

槇原靖（画像処理）

長原一（コンピュータビジョン）

鷲尾隆（情報推定）

新田直子（映像サーベイランス）

新岡宏彦（データ分類）

上田昌宏（生物学）

石井優（医学）

橋本均（薬学）



国立研究開発法人
科学技術振興機構



CREST

