



PRESS RELEASE (2026/08/03)

**高感度・高速で複数の分子を読み分ける、染色不要の分子イメージング法を開発
生命のエネルギー産生を支える分子の分布と変化を、染色せず高速に捉えることに成功**

ポイント

- ① 細胞や組織内における分子の局在を可視化することは、生命現象や病気の仕組みを理解するうえで重要です。通常は蛍光標識や染色が用いられますが、細胞への影響や蛍光の退色により、長時間の観察が難しいという課題があります。
- ② コヒーレントラマンイメージング^{*1}は、分子を染色不要で高速に可視化できる手法ですが、感度に限界があり、複数の分子が混在する生体内において低濃度分子の検出は困難でした。
- ③ 本研究では、高感度かつ複数分子を識別できるコヒーレントラマンイメージング法を開発しました。これにより、生細胞や生体組織に低濃度で存在し、エネルギー代謝を担うシトクロム^{*2}の可視化に成功しました。本手法により、生体内のエネルギー代謝を支える生命現象や病気の仕組みを解明することが期待されます。

概要

九州大学大学院理学研究院の村上優介助教（研究当時：筑波大学グローバル教育院大学院生）、平松光太郎教授、桶谷亮介助教、大学院理学府の左神法秀氏、江嶋郁人氏（研究当時）らは筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 正木みのり氏（研究当時：筑波大学グローバル教育院大学院生）、柳沢正史教授、本城咲季子特任助教、慶應義塾大学理工学部 加納英明教授と共同で、電子共鳴による感度向上と広帯域なラマン計測を組み合わせ、低濃度分子を高速・高感度かつ高い識別能で可視化できる BER-CARS/CSRS（Broadband electronic-resonance coherent anti-Stokes/Stokes Raman scattering）顕微鏡を開発しました。

細胞や組織内で分子がどこに存在するかを可視化することは、生命現象や病気による変化を理解するために重要です。コヒーレントラマンイメージングは、細胞や組織を染色することなく、分子の分布を高速に観察できる技術です。しかし、従来法で観察できるのは主に高濃度で存在する分子に限られ、生体内の低濃度分子を捉えることは困難でした。

本研究では、分子が特定の波長の光を強く吸収する性質を利用することで、従来よりも大幅に検出感度が向上した BER-CARS/CSRS 顕微鏡を開発しました。

その結果、光を吸収する分子を、通常より 1000 倍以上低い濃度でも検出できることを示しました。この高感度化により、ミトコンドリアに存在し、エネルギー代謝に関与するシトクロムを、生細胞およびマウスの脳や肝臓などの生体組織内で無標識に可視化することに成功しました。さらに、シトクロムに加えて核酸、脂質、タンパク質を同時に観察し、細胞死の進行に伴って、これらの分子の分布が変化する様子を追跡しました。

本成果は、細胞のエネルギー産生や状態変化を無標識で観察する新たな技術であり、がん、神経疾患、肝疾患などの病態解析や創薬研究への応用が期待されます。

本研究成果は、アメリカ科学振興協会（American Association for the Advancement of Science）のジャーナル「Science Advances」に、2026 年 8 月 1 日（土）午前 3 時（日本時間）に掲載されました。

研究者からひとこと：私たちは、光を用いて生命現象や分子を可視化する技術を開発しています。本研究では、電子共鳴効果と広帯域技術を組み合わせ、従来は観察が難しかった低濃度分子の検出に成功しました。今後は、顕微鏡技術を発展させ、生命科学や医学の新たな発見につなげます。（村上 優介 助教）

【研究の背景と経緯】

細胞や組織内における分子の局在を可視化することは、生命現象の仕組みや病気に伴う変化を理解するうえで重要です。通常は、目的とする分子に蛍光標識や染色を施すことで、その局在を観察します。しかし、こうした操作には、細胞本来の状態や機能に影響を与える可能性があるほか、蛍光の退色によって長時間の観察が難しいという課題があります。

コヒーレントラマンイメージングは、分子固有の振動^{※3}を光で検出することで、蛍光色素などの標識を用いずに、生きた細胞や組織中の分子分布を可視化できる技術です。高速な画像取得や三次元的な観察が可能であり、脂質、タンパク質、核酸などの生体分子の観察に利用されてきました。一方、従来法では主にミリモル濃度の比較的多量に存在する分子が観察対象となっていました。そのため、生体内の低濃度分子を観察することは困難でした。

この感度限界を克服する方法として、光の波長を標的分子の電子吸収帯^{※4}に合わせ、ラマン信号を大幅に増強する電子共鳴効果^{※5}が注目されています。しかし、従来の電子共鳴型コヒーレントラマン法の多くは、限られた波長範囲のみを励起または検出する方式でした。このため、複数の分子が混在する細胞や組織では、背景信号との分離や定量的な解析に課題がありました。

【研究の内容と成果】

本研究では、コヒーレントラマン過程に広帯域励起・検出と電子共鳴効果を組み合わせることで、高感度と高い分子識別性を両立する「BER-CARS/CSRS 顕微鏡」を開発しました（図 1）。本手法では、コヒーレントラマン過程に用いる光の一方の波長域を広げることで、幅広い波長範囲の信号をスペクトルとして取得し、分子を見分ける能力を高めました。さらに、もう一方に可視光を用いることで電子共鳴効果を引き起こし、検出感度を大幅に向上させました。本手法により、光を吸収しやすい分子では、通常より 1000 倍以上低い濃度でも検出できることを示しました。

この手法により、細胞内のエネルギー産生や細胞死の制御に重要な役割を担うシトクロムを、生きた細胞内で無標識かつ高感度に検出することに成功しました（図 2）。シトクロムに加えて、核酸、脂質、タンパク質の分布を同時に可視化するとともに、細胞死の進行に伴うシトクロムと核酸の分布変化を追跡するタイムラプスイメージング（図 3）にも成功しました。

さらに、本手法をマウス脳組織に応用し、広い脳領域から単一細胞スケールまでシトクロム分布を可視化しました。その結果、大脳皮質の表層や脳室壁に特徴的なシトクロムの局在を捉えました（図 4）。同時に、マウス肝組織では、振動スペクトル^{※6}により、シトクロム c とシトクロム b/b₅ に対応する空間分布を識別しました（図 5）。

【今後の展開】

本技術は、細胞や組織を染色せずに、エネルギー産生や細胞の状態を分子レベルで観察できるため、将来的には、がんや神経疾患、肝疾患などで起こる代謝異常や細胞の変化を早期に捉える技術として活用できる可能性があります。例えば、がん組織と正常組織における代謝状態の違いを可視化することで病変部の識別を支援したり、治療前後の代謝変化を観察することで薬剤の効果を評価したりする応用が考えられます。今後、測定速度の向上や装置の小型化、多数の臨床検体を用いた検証を進めることで、研究現場だけでなく、病理診断や治療効果の判定を支援する新しい検査技術への発展を目指します。

【参考図】



図 1 BER-CARS/CSRS 顕微鏡の概要。（左）BER-CARS/CSRS の概念図。コヒーレントラマン散乱を発生させる二つの光源のうち、一方に近赤外域の広帯域波長光源、もう一方に可視波長光源を用いる。発生した信号を波長ごとに分光して検出することで、広帯域な振動スペクトルを取得する。これにより、電子共鳴効果による高感度化と、振動スペクトル情報に基づく高い分子識別能を両立する。（右）構築した BER-CARS/CSRS 顕微鏡の外観。

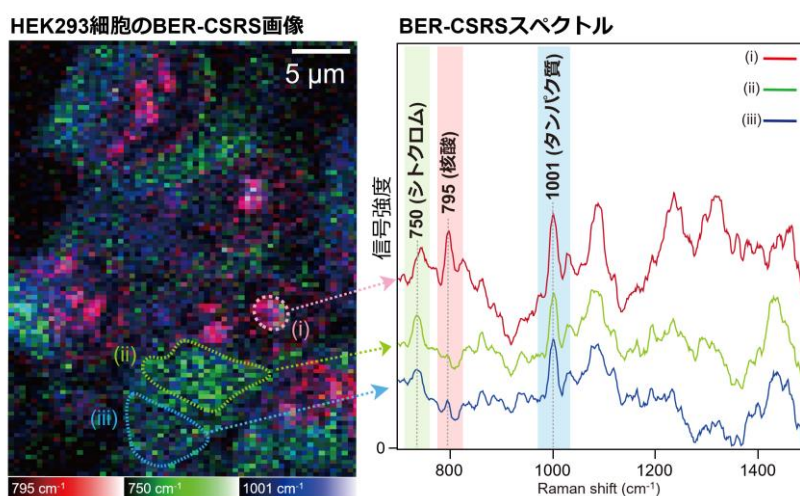


図 2 生細胞内分子の BER-CSRS 画像。（左）生きた HEK293 細胞の BER-CSRS 画像。緑、赤、青は、それぞれシトクロム (750 cm^{-1})、核酸 (795 cm^{-1})、タンパク質 (1001 cm^{-1}) の分布を示す。本手法により、生細胞内のシトクロムを無標識で検出することに成功した。（右）画像中の各領域から取得した BER-CSRS 振動スペクトル。領域毎に各分子種に由来する特徴的な分子振動ピークが確認された。

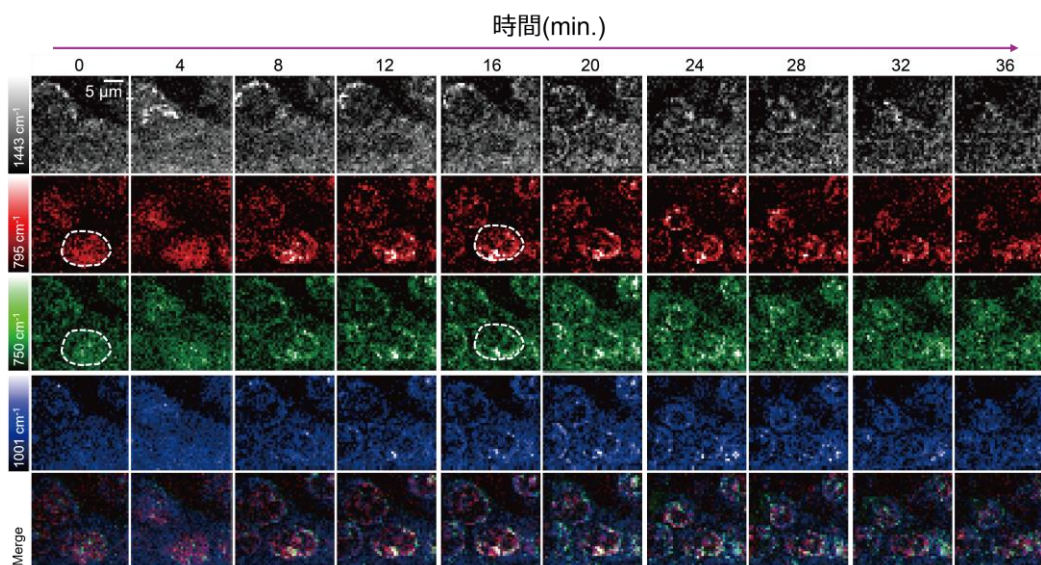


図 3 生きた HEK293 細胞のタイムラプスイメージング。画像中の 1443 cm^{-1} 、 795 cm^{-1} 、 750 cm^{-1} 、 1001 cm^{-1} は、それぞれ脂質、核酸、シトクロム、タンパク質の分布を示す。時間の経過に伴い、核酸およびシトクロムが細胞核内で凝集する様子が観察された（図中白枠）。

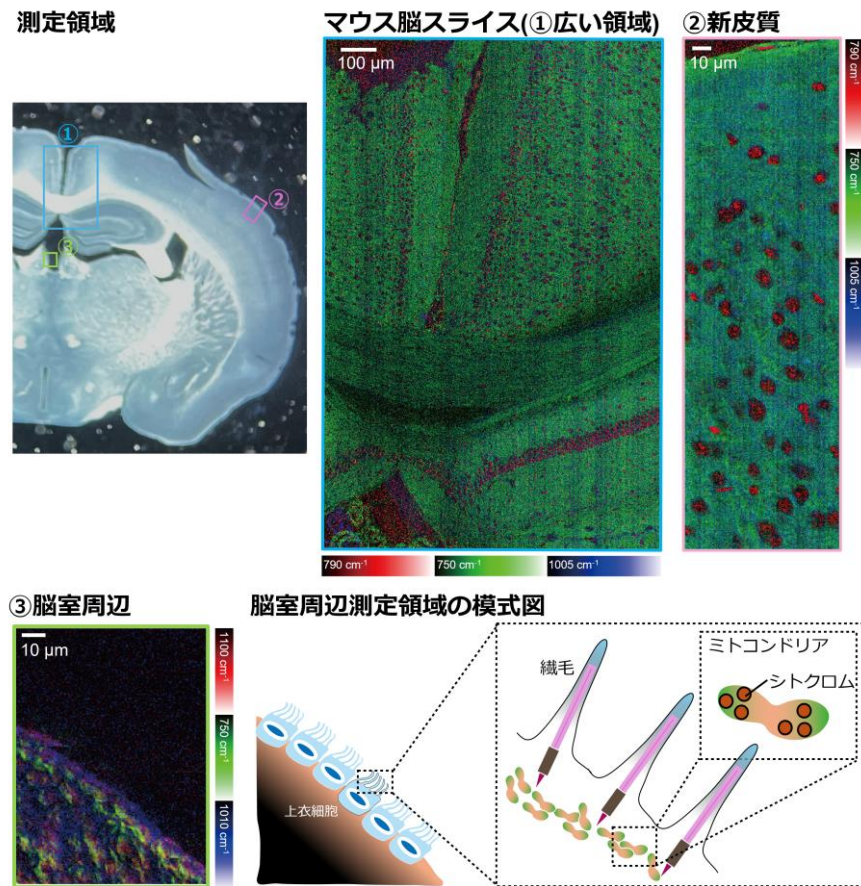


図4 マウス脳組織の BER-CARS 画像。左上に示すマウス脳切片の測定領域（上段左）について、①広域（上段中央）、②大脳皮質の新皮質（上段右）、および③脳室周辺（下段左下）を測定した。各画像の緑、赤、青は、それぞれシトクロム、核酸、タンパク質の分布を示す。③の脳室周辺には多数の線毛^{※7}が存在しており、その運動に伴う高いエネルギー需要を反映して、脳室表面にシトクロムが多く局在していると考えられる。

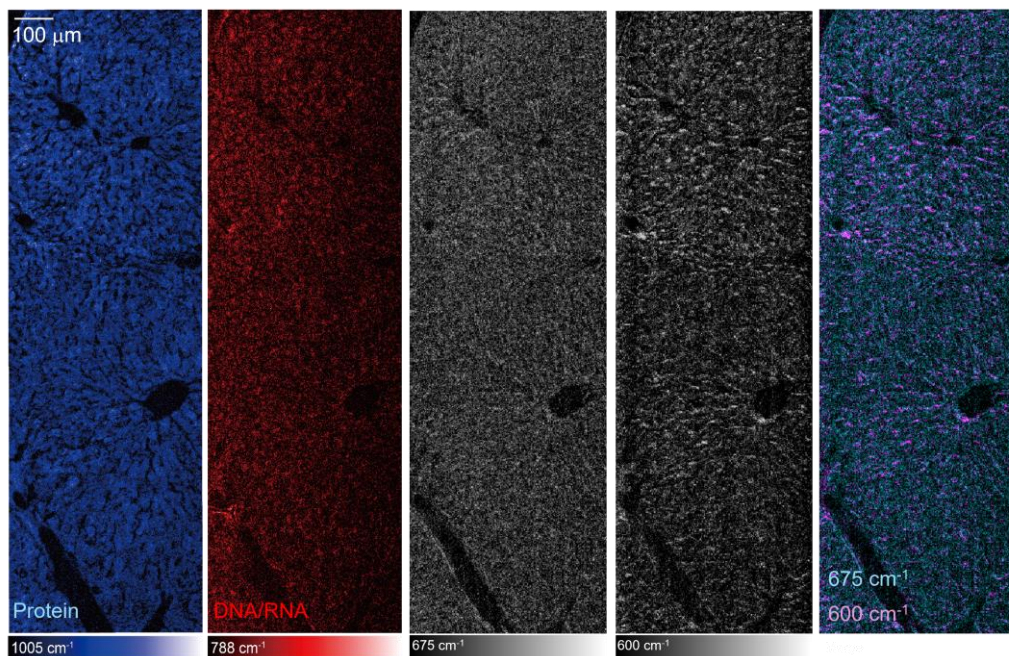


図5 マウス肝臓組織の BER-CSRS イメージング。左から、タンパク質、核酸、シトクロム b/b₅、およびシトクロム c の分布を示す。本手法により、肝臓組織内におけるシトクロムの種類ごとの局在の違いを可視化することに成功した。

【用語解説】

(※1) コヒーレントラマンイメージング

複数の光を試料に照射し、分子が持つ固有の振動を利用し、細胞や組織を染色せずに、その中に含まれる分子の種類や分布を画像化することができる手法です。

(※2) シトクロム

細胞内でエネルギーを生み出す反応に関わる、可視領域の光を吸収するタンパク質の一群です。エネルギー産生に加え、細胞死や薬物代謝などにも関与しています。シトクロム c や b など、種類によって働く場所や役割が異なります。

(※3) 分子固有の振動

分子を構成する原子は、結合が伸び縮みしたり、角度が変化したりするように振動しています。振動の周波数は分子の構造によって異なるため、分子を識別するための「指紋」として利用できます。

(※4) 電子吸収帯

分子が特定の波長の光を吸収し、電子のエネルギー状態が変化する波長範囲です。

(※5) 電子共鳴効果

照射する光の波長を分子の電子吸収帯に合わせることで、その分子に由来するラマン信号が大幅に増強される現象です。

(※6) 振動スペクトル

分子の振動に由来する信号を、振動の周波数ごとに並べたものです。分子ごとに異なるピークが現れるため、含まれる分子の種類や状態を識別できます。

(※7) 線毛

細胞の表面にある細い毛のような構造です。脳内では、脳室を覆う細胞の線毛が動くことで脳内の液体を循環させ、老廃物等を運ぶ役割を担っています。

【謝辞】

本研究は JST FOREST (JP21470594)、JST 未来社会創造事業 (JPMJMI22G)、JSPS 科研費 (JP23K23297、JP23K17933、JP21H04961、JP24K03251、JP25H01396、JP25H01393、JP25K21710、JP25H00410、JP23KJ0267、JP23KJ0286、JP24K17623、JP22H04918、JP22K21351)、AMED ムーンショット型研究開発事業 (JP21zf0127005)、WPI (MEXT)、国際共同研究加速基金 (国際先導研究) (JP22K21351)、コニカミノルタ科学技術振興財団、村田学術振興・教育財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Science Advances

タイトル：Broadband electronic resonance coherent anti-Stokes/Stokes Raman scattering microscopy

著者名：Yusuke Murakami, Minoru Masaki, Norihide Sagami, Ikuto Eshima, Ryosuke Oketani, Masashi Yanagisawa, Hideaki Kano, Sakiko Honjoh, Kotaro Hiramatsu

D O I : 10.1126/sciadv.aec4772

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院理学研究院 教授 平松 光太郎 (ひらまつ こうたろう)

TEL : 092-802-4189

Mail : hiramatsu@chem.kyushu-univ.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

筑波大学 高等研究院 (TIAR) 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 広報担当

Mail : wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

慶應義塾 広報室

TEL : 03-5427-1541

Mail : m-pr@adst.keio.ac.jp

 **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ