

量子技術を用いた生体機能計測の効率化 (量子生命科学研究拠点の形成)

官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM)

「量子技術領域」

【継続事業】

施策説明資料

令和4年3月
文部科学省

資料 1 「量子技術を用いた生体機能計測の効率化（FS）」の全体像

【QSTにおける量子生命科学に関する研究開発】

- QSTが有する研究開発基盤を強化し、量子生命科学に関する**オープンプラットフォーム型の量子技術イノベーション拠点**を形成
- 国内外の大学・研究機関・企業等と連携して、**基礎研究から技術実証、オープンイノベーションと社会実装の加速、知財管理、国際的な人材育成等を一元的に実施**
- 最先端の量子技術の開発と社会実装を加速するとともに、国際感覚豊かな若手リーダーを育成。**



【量子生命科学に関する研究開発】

多様な量子技術と医学・生命科学に関する知見を活かし、複雑な生命現象に関する先端的研究開発を行う。

➤ ナノ量子センサについては、これまで推し進めてきた多項目計測を応用した本格的な生命研究を開始する。具体的には、温度や粘弾性等の微小環境定量技術を精製タンパク質試料や培養細胞試料に適用し、細胞内・細胞間ストレス応答、細胞内相分離現象等の先端細胞生物学研究並びに再生医療研究、病理学研究等における実験データを収集、解析する。また、発がん機序解明研究のため、ナノ量子センサの生体適合性を高め、マウス等を用いたナノ量子センサの体内動態に関する実験データを収集、解析する。

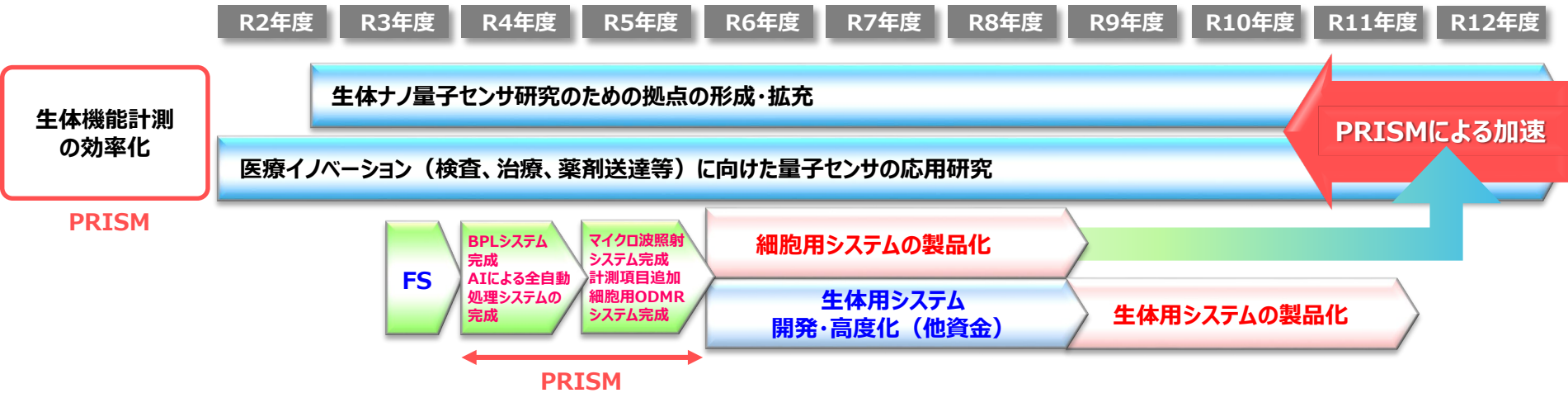
量子生命科学の中核的な研究開発拠点の形成を進め、クロスアポイントメント制度等の諸制度を活用して国外機関を含む大学・研究機関等からグループリーダークラスを含む研究者をさらに登用し、必要な研究支援体制と研究環境を提供し、外部機関との新たな連携ラボを設置するとともに、外部機関と連携した研究を実施する。併せて、拠点の共用（オープンプラットフォーム）を実施し、基礎研究から技術実証、ニーズとシーズのマッチングや知財管理、若手リーダーの育成等を一元的に実施する人員体制を整える。

【R3年度予算】

予算種別	令和3年度 当初予算額
運営費交付金 （一般会計）	271,292

（単位：千円）

<ロードマップ>



背景・現状 生体ナノ量子センサの研究成果は、細胞内・細胞間ストレス応答や細胞内相分離現象等の先端的細胞生物学研究、並びに再生医療研究、病理学研究、発がん機序解明研究への応用が見込まれ、量子技術を用いて細胞から生体組織レベルまでシームレスに生体機能計測が可能な研究拠点の整備が望まれている。生体ナノ量子センサの検出及び、その評価にはODMR観察が必須であるが、生体ナノ量子センサや装置の取扱いの難しさ、解析の難しさ、スループットの低さから実用的なODMR顕微鏡は製品化に至っておらず、基礎研究現場でシステムを組み上げて観察しているのが現状である。従って、本研究成果の早期社会実装を行うためには、より簡便に生体ナノ量子センサの観察が可能な全自動ODMRイメージングシステムの開発が必要不可欠とされている。

研究開発目標 量子技術を用いた生体機能計測を、量子センサを用いて細胞から生体組織レベルまでシームレス、且つ、効率的に生体機能計測が可能な研究拠点を整備するため、**高度に最適化された細胞機能評価用全自動ODMRイメージングシステムおよび小動物用量子センサ計測システムを開発**する。これにより、企業や大学の研究者が独自に開発するにはハードルが高い最先端の量子技術による高感度・高精度計測を量子生命科学拠点として幅広く提供することが可能となると共に、量子技術イノベーション拠点となるQSTへ企業や大学の研究者の参集を促進し、産学官連携を通じて生体ナノ量子センサの全自動計測システムを開発し、量子センサのキット化や、量子センサによる細胞の品質管理や疾患特異的な生体内パラメータ値の整理と診断へのフィードバックなど、生体ナノ量子センサを用いた生体機能計測について、企業による事業化を推進する。（元施策:運交金:量子生命科学拠点形成）

実施内容

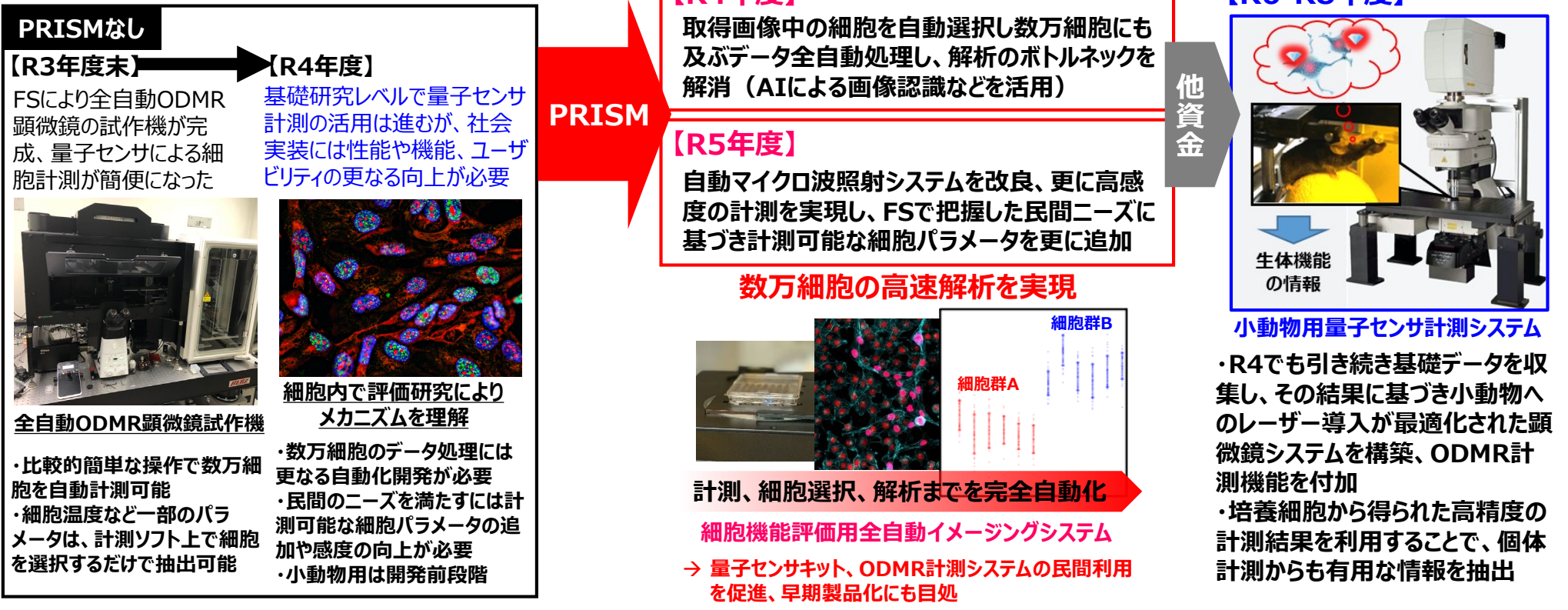
R4-R5：定量的細胞機能評価のための全自動ODMRイメージングシステムの開発
全自動・遠隔操作可能な生細胞タイムラプス撮影システムを備え、量子センサを導入した培養細胞を経時的かつ長期的に観察可能。
R4: BPLシステム完成 (32,000千円) + AI画像認識による全自動処理システムの完成 (5,000千円) + 研究活動費 (17,000千円)
R5: マイクロ波照射システム完成 + 計測項目追加 + 細胞用ODMRシステム完成 + 研究活動費 (111,000千円)
(参考) 後年度開発内容：運営費交付金、PRISMに限らず外部資金獲得を検討
R6-R8：小動物の生体機能観察のための量子センサ計測システムの開発として180,000千円を想定
マウス生体内に導入した量子センサを検出し、各種パラメータを計測するための顕微鏡システム。
R6：システム構築、R7：高度化、R8：最適化

PRISMで推進する理由 生体内細胞局所のpH、温度、電流等これまで計測できなかったパラメータの取得を可能にする生体ナノ量子センサは、量子技術イノベーション戦略の融合領域、量子生命技術として位置づけられ、研究開発が進められている。国内光学機器メーカーによれば、細胞、材料、製薬、試薬関連企業において、顕微鏡画像による細胞の品質管理のニーズが非常に高まっているが、現状の顕微鏡画像からでは細胞内の詳細な情報（pH、温度等）を得ることができず、客観的に細胞の状態を評価することが困難であることが最大の課題であり、これら企業のニーズに応えられていない。一方、QSTは元施策（量子生命）として、生体ナノ量子センサによる細胞内パラメータ取得に関する研究開発を実施している。PRISMにて、生体ナノ量子センシング技術を組み込んだ全自動ODMR顕微鏡システムを光学機器メーカーと共同開発することで、細胞内の詳細パラメータの取得が可能となり、細胞の厳密な品質管理ができるようになれば、上記課題が解消する。更に後年度において、生体内に導入した量子センサを検出するシステムを開発・高度化・自動化することで、疾患モデル動物を用いた研究が加速され、生体ナノ量子センサを用いた診断法の開発に繋がる。エンドユーザーである上記企業のニーズがあるなか、PRISMによって開発される全自動ODMRイメージングシステムが既存のハイスループットイメージングシステムに取って代わり、早期社会実装されることで、民間研究開発投資の誘発に繋がる。

出口戦略 細胞から生体組織にいたる生体ナノ量子センサの検出・評価システム開発をPRISMにより推進することで、オープンプラットフォーム型の量子技術イノベーション拠点の機能拡充が促進され、更に企業との連携が強化されるとともに、研究開発成果の社会実装、並びに、民間研究開発投資の誘発が加速される。

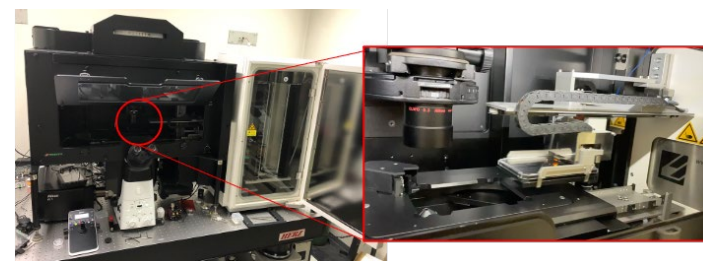
市場拡大効果等 国内光学機器メーカーによる分析によると、顕微鏡を用いたハイスループットイメージング（ハードウェア）の市場規模は、2017年時点において日本国内で約20億円であったのに対し、2025年では40億円以上に拡大し、ソフトウェア・消耗品・サービス・アクセサリなどを含めると100億円規模への拡大が見込まれる。更に本研究によって、既存ハイスループットイメージングシステムがODMRイメージングシステムに置き換わることで、細胞・材料・試薬・診断・製薬メーカー等への市場拡大が見込まれる。

元施策がどのように加速されるか

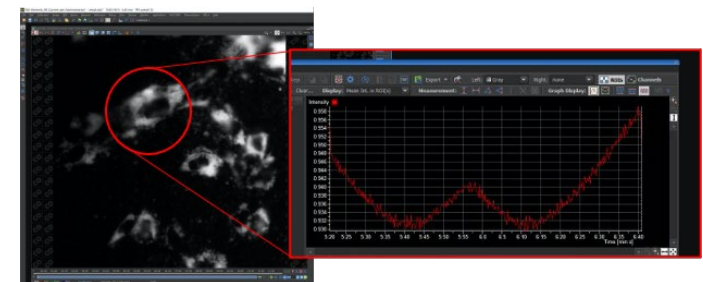


○全自動ODMR顕微鏡の構築とハイスループット化

- 【ハードウェア開発】共焦点顕微鏡に対してODMR計測機能を付加し、BPLを統合することで全自動ODMR顕微鏡のハードウェア構築を完了 → 44枚の96ウェルプレート上の培養細胞を生きたまま全自動でODMR計測（スペック的には1000万細胞程度を自動計測可能）、遠隔での操作も可能
- 【ソフトウェア開発】単一のインターフェイス上で計測から解析までを一気通貫に行うソフトウェアを試作し、細胞内ナノダイヤモンドの蛍光画像からODMRスペクトルの自動再構成できることを確認
→ 単一細胞レベルの温度情報を取得（開発ソフトウェアは緩和時間解析などにも転用可能であり、細胞内pH計測などにも利用できる）
- 【ソフトウェア開発】高速解析のためAIを用いた細胞識別技術の組み込みにも着手
- 【ソフトウェア開発】従来は実験者の経験に頼っていたODMR計測のセッティングの最適化が、機械学習（Neural network）により $R^2=0.9$ 以上の予測精度で自動化が見込めることを確認。



全自動ODMR顕微鏡のハードウェア



全自動ODMR顕微鏡のソフトウェア

ODMR計測の自動化によるユーザビリティ向上とハイスループット化が着実に進展

○計測・データ解析条件の最適化

- デモンストレーションを通じて、計測パラメータ選定、ソフトウェア最適化を当年度中に実施する見込み
- ヒアリング調査の結果、製薬等の民間エンドユーザー企業からのデモンストレーション参加の要望を得ている

○光学機器メーカー等による市場調査

- FSで目標とした民間企業5社以上が調査に回答、全社から高いニーズを確認、80%が細胞評価に関心があるという結果を得た
- エンドユーザーが精度と再現性を重視する傾向にあるという調査結果に基づき、マイクロ波照射を自動設定するシステムを開発（特許出願を予定）、これにより、光学機器メーカーのみでは開発が困難であったマイクロ波周りの開発に目処が立ったことから製品化への道筋が示された

資料 4 令和 3 年度の成果（続き）

事業名等 （※個別に目標を設定している場合）	当年度目標	目標の達成状況
①FS開始に向けた事前調査	本FSの期初において、QSTはエンドユーザー複数社から直接、全自動ODMR計測システムに対するニーズについてのアンケート調査を行い、課題やニーズを把握し、全自動ODMR計測システムの試作機作製に着手する。	8月末にQSTはエンドユーザーとなり得る企業 3 社に対してアンケートを依頼し、期初時点で従来技術の課題や全自動ODMR計測に対するニーズを把握。 3 社全社から高いニーズ があることを確認した上で、光学機器メーカーとの共同研究に基づき試作機作製を開始した。
①全自動ODMR顕微鏡の構築とハイスループット化	(1)ハードウェアの整備 既存の共焦点顕微鏡に対してODMR計測機能を付加するとともに、バイオパイプライン（BPL）を統合することで遠隔からの自動測定を可能にする。 (2)計測・解析ソフトウェアの開発 計測（ハードウェアの操作・制御）から解析までを一気通貫に行うソフトウェアを試作する。	(1)ハードウェアの整備 既存の共焦点顕微鏡に対してODMR計測機能を付加するとともにBPLを統合することで、 44枚のウェルプレート を自動的にロードし 生きた細胞の計測を行うODMR顕微鏡システム を構築した。これにより、スペック的には 1000万細胞にも及ぶ連続ODMR計測が可能 となった。 (2)計測・解析ソフトウェアの開発 単一インターフェイス上で計測（ハードウェアの操作・制御）から解析までを一気通貫に行うソフトウェアを試作した。また計測・解析の自動化のためAI導入の検討も進めた。その結果、従来は実験者の経験に頼っていた計測パラメータを $R^2=0.9$以上の予測精度で最適化可能 であることを確認した。
②計測・データ解析条件の最適化	民間に向けたデモンストレーションの実施を通して、細胞の品質管理に必要かつ最適な計測パラメータを選定するとともに、ソフトウェアの最適化を行う。	FS終了時までにはエンドユーザー企業に向けたデモンストレーションを行い、細胞の品質管理に必要かつ最適な計測パラメータを選定、ソフトウェアの最適化が行われる見通しである。
③光学機器メーカー等による市場調査	民間に向けたデモンストレーションの実施を通して、試作機に対するカスタマイズ項目の洗い出し、小動物計測における技術課題の洗い出し、特に生体内レーザー導入のための基礎データの収集を行う。	FSのゴールとして定めた通り、 民間企業(5 社以上)に対するヒアリングを行い、全社からニーズがある旨、回答を得た 。また、調査によりカスタマイズ項目を洗い出し、 マイクロ波照射を自動設定するシステムを開発 した（特許出願を予定）。これにより、光学機器メーカーのみでは開発が困難であったマイクロ波周りの開発に目処が立ったことから、製品化への道筋が示された。また、光学機器メーカーと共同で小動物計測における技術課題の洗い出しと生体内レーザー導入のための基礎データの収集を実施中である。

資料 5 令和 4 年度の研究計画

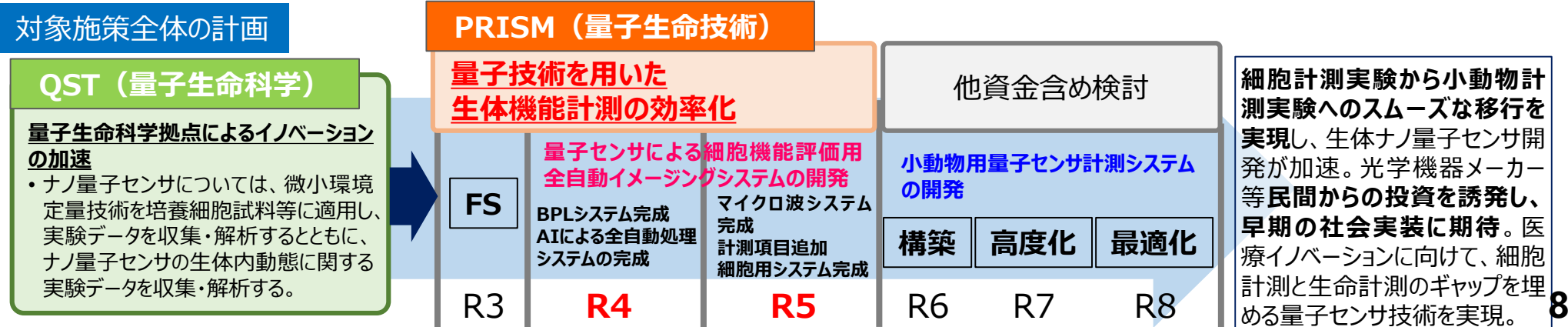
令和 4 年度目標 生体ナノ量子センサの実用化を目指し、FSで試作した全自動ODMR顕微鏡を基に、量子センサによる細胞機能評価用全自動イメージングシステムの開発とその高度化を実施する。R4年度は、①本開発用の全自動ODMR顕微鏡のBPLシステムを再構成し、ハイスループット化及び遠隔操作部分を完成させると共に、②数万細胞に及ぶ取得データのAI画像認識による自動処理部分を完成させる。加えて後年度に、ODMR計測の高感度化・高精度化を行うと共に、③マイクロ波照射システムの完成、④計測可能な細胞パラメータの追加を行い、⑤細胞用ODMRシステムを完成させ、その有用性を実証することで、社会実装可能な製品化レベルを実現する。

対象施策の研究内容 **量子生命技術**は、生命現象の細胞レベルでの機能解明や医療・健康分野等への固体量子センサの活用など、**量子技術と生命・医療等とを融合した技術**。高齢化の進展や医療費の高騰など我が国が抱える課題を解決し、健康・長寿社会を実現する上で、極めて大きな波及効果が期待されるものである。**FSでは、細胞機能評価のためのODMR顕微鏡を、機能を限定して試作した。従って、創薬などで必要とされる多数細胞の自動選択等が未実装であり、細胞パラメータ数も民間のニーズを満たしていない。また、高感度計測に対する要望も強い。従って、量子センサによる細胞機能評価用全自動イメージングシステムの開発と高度化を実施する。**

- R4年度

 - FSでは試験的に組み込んだBPLを本開発用として新たに購入しハードウェアを再構成する
 - 取得画像中の細胞の自動選択機能を付与し多細胞解析のボトルネックを解消する
AI等による細胞認識機能をODMR計測に組み込むことで数万細胞にも及ぶデータの全自動処理を実現
- R5年度

 - FSでは試験的に利用した共焦点顕微鏡を本開発用として新たに購入し、R4年度に完成させたBPLと統合させる。
 - FSで把握した民間ニーズに基づき、計測可能な細胞パラメータを更に追加する
細胞評価用途でpHと活性酸素のニーズが確認できているため、これに用いる全自動の緩和計測機能を実装
 - FSで開発した自動マイクロ波照射システムを改良し、更なる高感度化を実現することで、システムを完成させる
 - 開発装置により数万細胞程度の全自動ODMR計測により細胞機能評価機能の精度試験を実施する



資料 6 PRISM実施に伴う事業効果等

PRISM施策を実施することで得られる成果

「量子技術イノベーション戦略」における**量子融合イノベーション領域**は、**早期に高い精度で実用化・事業化等が期待**

PRISM（量子生命技術）

<生体ナノ量子センサ>

量子技術を用いた生体機能計測の効率化



- **量子センサにより様々なパラメータと細胞機能の相関関係を探索**するために全自動イメージングシステム
- **生体深部に位置する量子センサから生命情報を取得**するための小動物用量子センサ計測システム
- **生体内での量子センシング評価が実現、量子センサキットやODMR計測システムの実用化を前倒し**

早期の製品化と社会実装を図り、**民間研究開発投資の誘発**等に施策を誘導 ➡ **PRISMの制度目的に整合**

民間研究開発投資誘発効果

- 細胞～組織～生体を包括的に計測可能なナノ量子センサの検出・計測システムを光学機器メーカーと共同開発することにより、**細胞・材料・試薬・診断機器・製薬メーカーにおける生体ナノ量子センサを用いた検査・診断法開発研究を喚起し、市場が拡大**
マッチングファンド見込額 80,000千円相当：光学機器メーカー40,000千円/4年、材料メーカー25,000千円/4年、
試薬メーカー15,000千円/3年
想定する出口企業例：創薬メーカー、製薬メーカー、医化学材料メーカーなど

国研・大学における研究への寄与

企業や大学の研究者が独自に開発するにはハードルが高い**最先端の量子技術による高感度・高精度計測機器**を量子生命科学拠点として幅広く提供が可能となり、量子技術イノベーション拠点となるQSTへ**企業や大学の研究者の参集を促進し、量子センサのキット化や新たな診断法の開発などに寄与**する。

国研・大学等と民間企業との共同研究件数・受入金額等

ニコンソリューションズと共同研究を開始。その他、FSの調査を通じてエンドユーザーとなり得る民間企業複数社から共同研究の申し出があり、その他の選択肢も含めて連携先を精査している。