

## 生体はどうすれば透明になるか？

梅澤 雅和, 曾我 公平

### 1 はじめに

生命現象を“見える化”するテーマの中で、生体内部の現象のダイナミクスを可視化することは重要な一つの課題である。生体内部の現象を観察することは、生体を透明に見ることで可能となる。さて、生体を「透視する」にはどうすればいいだろうか。「透明」とはそもそも何だろうか。筆者らはこれらを命題に掲げ、イメージングにおける生体組織の透明性を追究し、近赤外光を用いた生体内部イメージング法ならびにイメージングプローブの開発を進めてきた<sup>1)</sup>。その一部は本誌 2019 年 3 月号でも紹介したので、ご参照いただきたい<sup>2)</sup>。本稿では、そもそも生体はなぜ透明に見えないのかを簡単に振り返った上で、生体組織透明化の研究の進展、ならびに筆者らが世界に先駆けて展開してきた生体深部の動的イメージング、温度イメージングの実例を紹介する。

### 2 なぜ生体は透明に見えないのか

「生体はどうすれば透明になるか」を考える上で、そもそも「なぜ生体は透明に見えないのか」を振り返ることが理解の助けになるだろう。イメージングにおける透明性は、端的には光の直進が阻害されることにより損なわれるが、この光の直進の阻害は吸収および反射・屈折・散乱、すなわち「吸われる」こと、および、「曲がる」ことの二つの要因に帰着できる。このうち、吸収による光損失は照明系の強度や撮像系の感度の向上により解決できる可能性がある。

しかし、「曲がる」はこれらの方法によって解決不可能な、より厄介な問題である。光源と検出器の間で起こることが光の吸収である場合、光は暗くしか見えないが、コントラストは損なわれない。一方の、光源と検出器の間に散乱体がある場合に起こる問題は、コントラストそのものが損なわれてしまう。被写体から得たい情報はコントラストとして描出されるが、「曲がる」光はこれを余計な光で消す方向に働いてしまう。この場合に得られる画像は、いわゆるハレーションやホワイトアウトと呼ばれる現象によって「ベタ」な画像になってしまう(図 1)。この現象は、濃霧の中でいくら照明を明るくしても目を凝らしても何も見えないのと同じである。同じことがバイオイメージングにおける深部の観察でも問題になる。生体の深部から出る光が生体組織で散乱してし

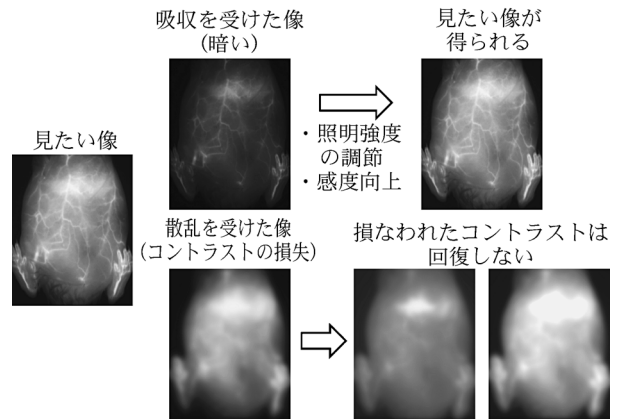


図 1 光の吸収および散乱がイメージング結果に及ぼす影響  
造影対象と検出器の間に吸収体があると像が暗くなってしまいが、コントラストが損なわれていなければ、照明強度や検出感度を調節することで目的の像が得られる。しかし、造影対象と検出器の間に散乱体があると像のコントラストが損なわれ、照明強度や検出感度を調節しても目的の像は得られなくなってしまう。(例として示した画像は、近赤外蛍光プローブ<sup>1)</sup>の血管内投与により造影されるマウスの腹部血管である。)

まうと、生体組織全体の画像がコントラストのないベタの画像になってしまい、見たい情報である形状や位置を観察することができない。この散乱こそが、「なぜ生体が透明に見えないのか」の問いに対する答えの一つであり、深部組織を対象にしたバイオイメージングを実現する上での最大の問題なのである。

それでは、生体組織によって光はなぜ「曲がる」のだろうか？ 一般に反射・屈折・散乱に分類されるいずれの現象も、この光が「曲がる」ことによって起こるものであるが、その原因はひとえに屈折率界面における光速の変化に帰着できる。散乱といえはすぐに思い浮かべるレイリー散乱は極めて弱い散乱であり、光ファイバーや大気圏のように極めて光路の長い系で初めて観察可能な現象である。これよりはるかに短い数 mm から数 cm の光路長で観測される散乱は、屈折率界面における光の進路変化の結果として理解できるミー散乱である。屈折率の界面が光の進路変化を再現できる程度に単純明快である場合は、その進路変化を反射や屈折と呼び、界面がランダムであると解釈すべき状況ではそれが散乱と呼ばれるのである。反射についても、金属のように電磁波に追従可能な自由電子が生体組織に存在するわけでないで、バイオイメージングにおいては屈折率界面における

反射のみを考えればよいことになる。実際には界面が明瞭に存在しないことも多いが、いずれにしても空間において屈折率が変化することによって光は「曲がる」。

屈折は物質中での光の速度変化に伴う現象であり、屈折率は光の速度に反比例する量として理解される。この光の速度 ( $c$ ) は誘電率 ( $\epsilon$ ) と透磁率 ( $\mu$ ) により  $c=1/\sqrt{\epsilon\mu}$  と記述でき、磁性体以外では屈折率は  $\sqrt{\epsilon}$  に比例して変化することが分かる。そして、この誘電率 ( $\epsilon$ ) は、電気双極子モーメント (分極) の強さとその空間における数分布の積としておおまかには理解される (厳密にはもちろん、ベクトルが打ち消しあう効果も考えなければならないが)。生体組織による光散乱は、生体膜を構成するリン脂質が大きな分極を持ち、その密度の分布が生体内の屈折率分布にランダムな方向を与えることによる。生体膜の厚さは数 nm の厚みであり、光の波長よりはるかに小さい構造体であるにもかかわらず散乱を引き起こすのは、リン脂質の空間濃度分布およびその向きが一定ではないことが理由である。そして、逆に言うところの散乱を回避できれば生体を透明に観察し、その内部の現象を可視化できることになるのである。

### 3 透明化試薬

光散乱の回避により生体を「透視」できることは、宮脇敦史 (理研) らによる Scale<sup>3)4)</sup> や上田泰己 (理研, 東大) らによる CUBIC<sup>5)6)</sup>、松永幸大 (東京理大) らによる TOMEI<sup>7)</sup> に代表される透明化試薬のメカニズムで実証されてきた。リン脂質分子の中にあるリン酸基は、細胞膜をはじめとする生体膜に屈折率 1.4 を超える微小空間を作っており、これが水 (屈折率 1.33) との間にランダムな形状の屈折率界面をもたらすことが光散乱を引き起こす。透明化試薬は、水よりも生体膜に屈折率の近い分子 (尿素, 糖, アミンなど) を組織試料内に浸潤させ、試料中にある屈折率差を抑制 (屈折率マッチング) することで光散乱を抑え、摘出臓器やホルマリン固定した小動物個体を透明にする。筆者らも生体組織観察における透明性を追求する過程で、従来の透明化試薬で用いられている分子よりも小さく組織試料中での拡散が大きいリン酸イオン ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) が、生体組織による光散乱を 1 時間以内に抑え試料を透明化できることを報告した<sup>8)</sup>。屈折率マッチングの他にも組織透明化を向上する概念の一つとして、固定試料中から脂質成分を除く脱脂もある。これも、試料中に存在する脂質が水との屈折率差をもたらし、試料中での光散乱の原因になることに注目したものであるが、処理が強すぎると脂質から成る微細構造が保持されず観察できないという欠点がある。

なお、透明化試薬の研究は前述の Scale などに先行して、ベンジルアルコールと安息香酸ベンジルの混合液に代表される高屈折率の有機溶媒に摘出臓器を浸漬することによる組織透明化が報告されていた<sup>9)</sup>。しかし、体内

での生体分子の機能を解明する上で威力を発揮する蛍光タンパク質は、試料を有機溶媒に浸漬すると消光してしまうという問題があった。Scale に始まる親水溶媒ベースの透明化手法は、透明化処理した生体組織中の蛍光タンパク質の消光を防ぎつつ、親水性であるために組織試料の損傷も最小限に留めながら蛍光三次元イメージングを可能にするというインパクトのある研究成果であったのである。以来、透明化試薬は改良が加えられ、ライトシート顕微鏡というイメージング光学系の普及と合わせ、神経科学の分野を中心に重要な研究技術となった。一方の有機溶媒ベースの透明化手法も改良が加えられ、蛍光タンパク質の蛍光性を保持して三次元イメージングを可能とするプロトコールが報告されている<sup>10)</sup>。

### 4 生きたまま生体を透明に観察できる近赤外蛍光イメージング

しかし、透明化試薬による生体組織の透明化手法は、生きたままの生体を透明にできるわけではない。屈折率マッチングには細胞膜の内外に試薬が浸透する必要があるが、生きた細胞には不要な物質を細胞外に排出するメカニズムがあり、また、無理に細胞膜内へ試薬を入れれば生細胞の機能は損なわれる。

生きたままの生体を透明に観察するために、生体透過性の高い信号を検出し画像化する手法が考案され、発達してきた。バイオメディカル分野においても X 線,  $\gamma$  線, 超音波, 磁場応答の活用が、それぞれ X 線レントゲン撮影および X 線断層画像法 (CT: computed tomography), 単一光子放射断層撮像法 (SPECT: single photon emission computed tomography) およびポジトロン断層撮像法 (PET: positron emission tomography), 超音波エコー, 核磁気共鳴画像法 (MRI: magnetic resonance imaging) といった生体内部可視化技術をもたらしている。これらの一部はすでに医療現場で汎用され、一定のニーズを満たす技術として認知されているほか、いずれもさらなる医療応用が生命現象の解明や疾病の治療選択, 予後予測の改善に貢献するであろうと期待されている。一方で、それぞれが電離放射線被曝を伴うこと、偽陽性シグナルとなるアーティファクトが診断を妨げること、空間分解能が低いことなどの限界を抱えている。そのため、各々の欠点を補完する新しい生体深部イメージング技術の要請は高い。

生体深部の構造や情報を可視化できる光として注目され、筆者らも研究を進めていたのが近赤外光 (波長約 700~2500 nm) である。近赤外光は、紫外, 可視光といった近傍の波長域に比べて生体透過性が高いことから、生体深部が透明に見える「生体の窓」として注目されている波長域である<sup>11)</sup>。実際に、近赤外蛍光色素であるインドシアニンググリーン (indocyanine green: ICG; 励起波長 780 nm, 蛍光波長 805~850 nm) は

1972年から日本でも臨床での使用が承認され、現在も手術時の血管造影、肝機能検査、肝がん切除手術時の病変造影に用いられている。しかし、この波長の光は生体透過性が十分でなく、観察深度が2~3 mm程度に限られるのが現状である。この観察深度を高めるべく、より生体透過性の高い光として1000 nmを超える (OTN: over thousand nanometer) 波長の近赤外光が注目され、21世紀に入ってからその研究が進んできた。

可視光近傍の波長域では、物質の屈折率界面における光の屈折の程度が波長の長さに逆相関する。すなわち、長波長である方が光の屈折が小さくなり、ランダムな形状からなる屈折率界面で生じる散乱も小さくなる。結果として、近赤外域では紫外および可視域と比べて生体組織による散乱が小さく、さらに近赤外域の中でも、ICGに代表される約800 nmの波長域よりも1000 nm以上 (OTN) の波長域で散乱が小さい<sup>12)</sup> (図2)。これが、生体深部のイメージングにおいてOTN近赤外光が有利となる理由である。OTN近赤外光のこの利点が注目され、従来生体深部の観察に使われてきた650~950 nmの「第一の生体の窓」と分けて、OTN近赤外域が「第二 (および第三) の生体の窓」<sup>11)</sup> と呼ばれ研究が進んできた。

曾我らは日本においていち早く、この波長域を活かせる蛍光イメージング装置の開発に取り組み、その有用性を小動物 (マウス) の消化管造影<sup>13)</sup> や血管造影<sup>14) 15)</sup> を

例に実証してきた。このイメージングを行うための装置は、基本的には励起光源、光学フィルターやダイクロイックミラー、近赤外カメラを用いて比較的簡便に設計可能であり、研究初期に設計したプロトタイプを元にした島津製作所と曾我らとの共同開発の成果は、可搬型 *in vivo* 蛍光イメージングシステム「SAI-1000」の上市 (2014年) に至っている<sup>16)</sup>。蛍光イメージングを行うためには蛍光プローブも必要になるが、バイオイメージングに適用できるOTN近赤外蛍光体として希土類含有セラミックスナノ粒子、量子ドット、単層カーボンナノチューブ、有機蛍光色素の研究が進み、合成法やイメージング性能の実証例が近年急速に増えている<sup>1)</sup>。

## 5 近赤外蛍光イメージングの特長—高い時間分解能と多色性

OTN近赤外蛍光プローブを用いた小動物 (マウス) での深部ライブイメージングの実証例として、消化管<sup>13) 17)</sup> およびリンパ管<sup>18)</sup>、全身の血管<sup>14) 15) 17) 19)</sup>、脳血管<sup>20)</sup>、腹部臓器<sup>21)</sup>、ならびに、がん病変<sup>22)</sup>の造影が報告されている。例として、マウス消化管、全身の血管、肝臓を造影した像を図3に示した。OTN近赤外蛍光イメージングの大きな長所の一つは、生体深部の物質の動きや液体の流れを動的に可視化できることである。脳血管のイメージングでは、外傷により一時的に誘導される脳血流抑制や<sup>23)</sup>、マウス後肢血管のイメージングでも虚血再灌流時にみられる血流量の増減<sup>24)</sup>が造影できると報告されている。図3に示した例でも、小腸の蠕動運動や血管の中での蛍光体の流れを、OTN近赤外蛍光イメージングにより動画として得ることができる。

OTN近赤外蛍光イメージングのもう一つの大きな長所は、多色性を活かしたマルチプレックスイメージングが可能であることである。OTN近赤外光は可視光と同様に、光学フィルターで波長を分けて検出することができるので、多色で画像を取得することもそれらを重ね合わせることもできることは容易に理解していただけるだろう。特に希土類含有セラミックスの場合、励起される希土類イオンと共にドーピングする発光希土類イオンを選択することにより、同じ波長で励起され蛍光波長の異なるプローブが得られる。例えば、 $\text{Yb}^{3+}$  と  $\text{Ho}^{3+}$  を含有するナノ粒子は980 nm励起により1150 nmの蛍光を、 $\text{Yb}^{3+}$  と  $\text{Er}^{3+}$  を含有するものは同じ波長の光励起で1550 nmの蛍光を発する。これらを用いることで、マウス体内の複数の器官を同時に色分けして造影することができる<sup>25)</sup>。

OTN近赤外蛍光イメージングの多色化を可能にするもう一つの原理は蛍光寿命であり<sup>26)</sup>、最近数年の間にその実証例の報告が増えてきた。蛍光寿命とは、励起光照射を止めた直後に見られる蛍光の減衰速度を意味するが、希土類イオンではその減衰が緩徐である。一般に有

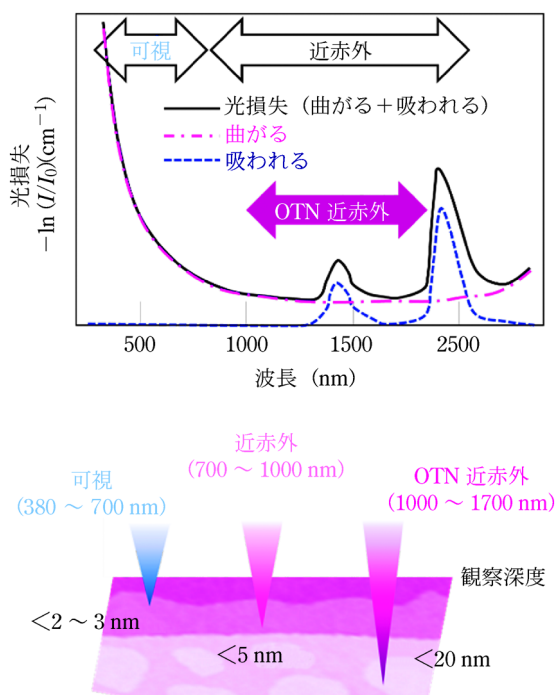


図2 可視および近赤外光の生体組織による損失 (吸収, 散乱) と観察深度

生体透過性の高い近赤外光の中でも、特に波長1000 nmを超える (OTN: over thousand nanometer) 近赤外光は生体組織による散乱が小さい。そのために観察深度も高く、「第二 (および第三) の生体の窓」<sup>11)</sup> と呼ばれ研究が進んできた。



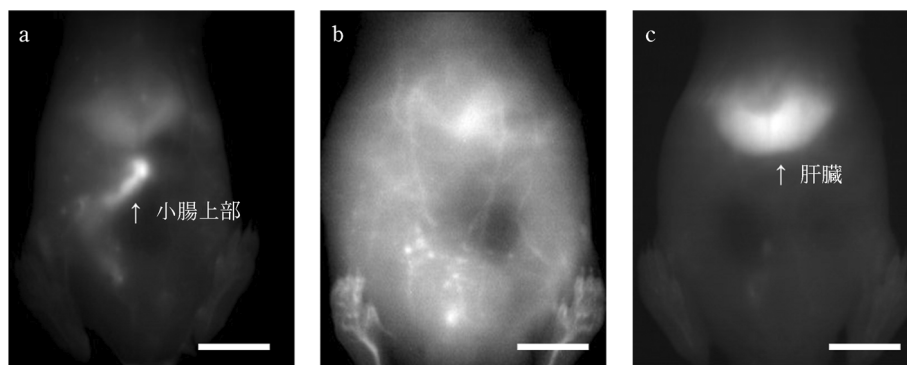


図3 小動物（マウス）深部組織の OTN 近赤外蛍光ライブイメージング  
 (a)小腸, (b)全身血管（腹部から後肢）, (c)肝臓。スケールバー：10 mm。蛍光波長の異なる蛍光体を異なる標的組織に分布させ、光学フィルターを用いて蛍光像を波長ごとに分けて得ることにより、複数の標的を同時に色分けして造影することもできる。

機色素の蛍光寿命が数ナノ秒であるのに対し、希土類イオンの蛍光寿命は数百マイクロ秒と十万倍程度長い。そのため、希土類イオンから成る蛍光体をプローブとして用いると、カメラでの撮像のタイミングとパルス励起光のオン/オフを同期させるタイムゲートイメージングにより、蛍光寿命が画像上で捉えられる<sup>27)28)</sup>。希土類含有セラミックスの OTN 近赤外蛍光寿命は、用いるセラミックスの種類を変えることのほか、希土類イオンのドープ濃度を変えることで調節できる。例えば、 $\text{NaY}_{0.9}\text{Yb}_{0.1}\text{F}_4$  ナノ粒子を  $\text{Nd}^{3+}$  ドープ濃度 20% と 30% で合成し、その蛍光寿命の違いを用いることにより、胃と肝臓を色分けして造影できることが実証されている<sup>27)</sup>。

## 6 多色性を活かした生体深部温度イメージング

筆者らは OTN 近赤外蛍光イメージングの多色性を活かし、生体深部温度イメージングの可能性を実証してきた<sup>28)29)</sup>。生体の温度を測定する既存の方法は、水銀体温計や電子体温計などの接触法と非接触の赤外サーモグラフィが一般的である。しかし、接触法で生体深部の温度測定を行うのは侵襲を伴うために困難であり、赤外サーモグラフィは中赤外光の検出により行うために生体表面の温度測定に限られる。そのために、生体深部温度の生理的変化やそれに対する病理・薬理学的影響については知見が乏しい。これに対して、OTN 近赤外蛍光体の発光の温度依存性を利用した蛍光温度イメージングは、その蛍光の高い生体透過性を活かして生体深部の温度イメージングを可能にすることが期待される。

一般に蛍光体の蛍光強度は、有機色素の可逆的な温度消光に代表されるように温度依存的に変化する。しかし、プローブからの蛍光強度自体は励起光強度にも依存するため、単に強度を捉えるだけでは温度を測定することができない。そこで、二波長の蛍光強度比からの温度計測と、蛍光寿命からの温度計測の二つの手法が提案さ

れてきた（図4）。二波長の蛍光強度比を用いる方法（図4a）は、一波長での強度がもう一方の波長での強度で規格化されるため、励起光強度に依存しない温度計測が可能である。これを可能にする複数の OTN 近赤外蛍光プローブが報告されているが、筆者らも希土類イオンである  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Ho}^{3+}$ , および  $\text{Er}^{3+}$  を共ドープしたセラミックス  $\text{NaYF}_4$  ナノ粒子を設計し<sup>14)30)</sup>、980 nm 励起で得られる 1150 nm ( $\text{Ho}^{3+}$ ) ならびに 1550 nm ( $\text{Er}^{3+}$ ) の蛍光強度比をとることによりマウス腹膜下の温度測定が可能であることを報告している<sup>29)</sup>。もう一つの蛍光寿命から温度計測を行う方法（図4b）は、励起光照射を止めた直後に起こる蛍光の減衰をカメラで捉えることにより生体深部温度のイメージングを可能にしたものである。この蛍光寿命が励起光強度により変化しない時定数であると同時に、温度依存的に変化するため、生体を「透明に」観察できる OTN 近赤外蛍光体の蛍光寿命を捉えることで生体深部の温度が計測できる。筆者らは、この手法が生体ファントム深部の非接触温度イメージングを可能にすることを世界に先駆けて報告した<sup>28)</sup>。今後さらに、生体深部温度に及ぼす生理・病理・薬理学的効果が明らかになることで、温度勾配変化のかかわる未知の生命現象の解明が進むと期待される。

## 7 OTN 近赤外蛍光 CT による三次元イメージング

筆者らは、OTN 近赤外蛍光プローブにより造影される生体深部情報の三次元イメージングの研究にも取り組んできた。顕微スケールでなく巨視的に組織や個体を三次元イメージングするには、生体を透ってくる光の投影像を複数の角度から取得し、逆投影法により断層画像を再構成する CT のアルゴリズムが有効である。OTN 近赤外光も生体透過性が高く深部を造影できることから、その蛍光像に CT のアルゴリズムを適用することにより断層像が得られ、これを積層することで OTN 蛍光三次

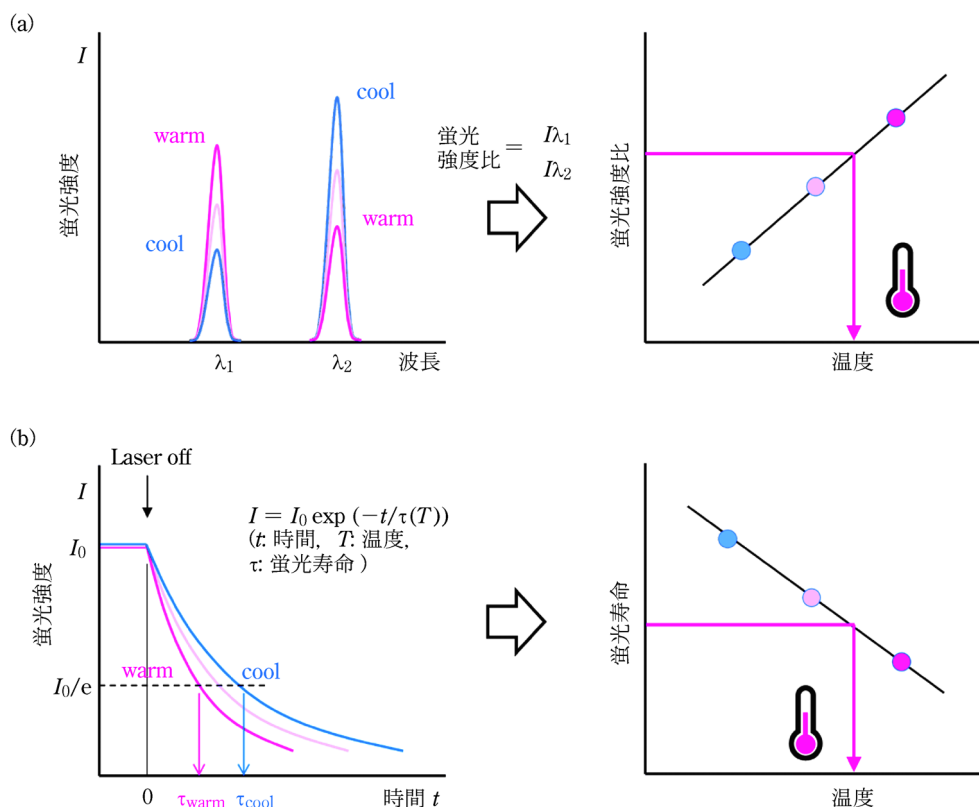


図4 蛍光温度測定のための二つの原理

(a)二波長レシオメトリック温度測定法, (b)蛍光寿命温度測定法。前者は光学フィルターさえ準備すれば撮像可能であるという簡便さが長所である一方で、深部から出てくる蛍光が受ける生体組織による吸収の温度依存的なわずかな違いを補正する必要がある場合がある<sup>29)</sup>。後者はそのような補正の必要なしに温度計測を可能にする方法であり、パルス励起光のオン/オフの周期と撮像トリガーとを同期すること(タイムゲートイメージング)で可能になる<sup>28)</sup>。OTN近赤外光を発する希土類イオンは、その蛍光寿命は数百マイクロ秒オーダーと長い(すなわち、励起光をオフにした直後に起こる蛍光の減衰が遅い)ので、やや複雑な光学制御系を要するものの、その温度依存的な変化を比較的捉えやすいという利点を持つ。

元イメージングが可能であることを最近報告した<sup>31)</sup>。

検討を進める過程で、試料内部から発する蛍光の試料表面における屈折および反射が、蛍光投影像ならびに断層画像再構成において問題になることが明らかになった。これは、OTN近赤外光が高い生体透過性を示すと言えど可視光近傍の波長であり、X線やγ線と異なり物質の屈折率界面で曲げられることに起因する。すなわち、約1.4の屈折率を持つ生体組織と屈折率1.0の空気との界面(体の表面)が様々な形状を持つことが、特にサンプルを様々な角度から撮像するCTでは問題になるのである。そこで、試料を水浸し生体表面の屈折率差を小さくすることで(水の屈折率は1.33)、試料表面における蛍光の屈折及び反射の問題解決を試みた。その結果、この水浸により直方体の寒天ゲルやマウス体内のOTN近赤外蛍光体を、より正確に断層画像上へ描出することに成功した<sup>31)</sup>。今後、本稿で述べてきたようなOTN近赤外蛍光イメージングの特長を活かし、他の断層画像法では可視化できない現象やパラメータを標的にした新しい深部三次元イメージングを展開していくこ

とを狙っている。

## 8 まとめと今後の展望

本稿の前半では、生体を透明にしてその内部を観察するためには、生体組織による反射・屈折・散乱などの光が「曲がる」現象をいかに抑えるかが重要であることを述べた。生体組織において光が「曲がる」原因は、組織内部にランダムな形状の屈折率分布や界面が無数に存在することである。このことは、屈折率マッチングによって生体組織内部での光散乱を抑制し、摘出臓器や小動物全身標本を透明に観察できる組織透明化の一連の研究により実証されてきた。一方で、生きたまま生体内部を観察するには、X線や超音波のように生体透過性の高い信号を検出し、画像化する方法が有効である。生体透過性の高い光(電磁波)のうち、波長が可視光の近傍にあり比較的簡便な装置で撮像できるものにOTN近赤外光がある。本稿の後半では、この生きたままの生体を透明に観察できるOTN近赤外光を活用した生体深部イメージングの最新の状況を紹介した。新たな機能的OTN近

赤外蛍光プローブの開発は、生体深部の温度イメージングを可能にするなど新たな展開を見せている。さらに、OTN 近赤外蛍光 CT は組織や個体を見る新しい三次元バイオイメージング手法になり得る。生きたままの生体を透明に観察できる OTN 近赤外蛍光イメージングの発展に、今後ご期待いただきたい。

#### 文 献

- 1) K. Soga, M. Kamimura, K. Okubo, M. Umezawa, T. K. D. Doan, K. Nigoghossian: *Journal of the Imaging Society of Japan*, **58**, 602 (2019).
- 2) 上村真生, 曾我公平: *ぶんせき*, **2019**, 114.
- 3) H. Hama, H. Kurokawa, H. Kawano, R. Ando, T. Shimogori, H. Noda, K. Fukami, A. Sakaue-Sawano, A. Miyawaki: *Nat. Neurosci.*, **14**, 1481 (2011).
- 4) H. Hama, H. Hioki, K. Namiki, T. Hoshida, H. Kurokawa, F. Ishidate, T. Kaneko, T. Akagi, T. Saito, T. Saido, A. Miyawaki: *Nat. Neurosci.*, **18**, 1518 (2015).
- 5) E. A. Susaki, K. Tainaka, D. Perrin, F. Kishino, T. Tawara, T. M. Watanabe, C. Yokoyama, H. Onoe, M. Eguchi, S. Yamaguchi, T. Abe, H. Kiyonari, Y. Shimizu, A. Miyawaki, H. Yokota, H.R. Ueda: *Cell*, **157**, 726 (2014).
- 6) K. Tainaka, S. I. Kubota, T. Q. Suyama, E. A. Susaki, D. Perrin, M. Ukai-Tadenuma, H. Ukai, H. R. Ueda: *Cell*, **159**, 911 (2014).
- 7) J. Hasegawa, Y. Sakamoto, S. Nakagami, M. Aida, S. Sawa, S. Matsunaga: *Plant Cell Physiol.*, **57**, 462 (2016).
- 8) M. Umezawa, S. Haruguchi, R. Fukushima, S. Sekiyama, M. Kamimura, K. Soga: *RSC Adv.*, **9**, 15269 (2019).
- 9) H. U. Dodt, U. Leischner, A. Schierloh, N. Jahrling, C. P. Mauch, K. Deininger, J. M. Deussing, M. Eder, W. Ziegler, K. Becker: *Nat. Methods*, **4**, 331 (2007).
- 10) C. Pan, R. Cai, F. P. Quacquarelli, A. Ghasemigharagoz, A. Lourbopoulos, P. Matryba, N. Plesnila, M. Dichgans, F. Hellal, A. Erturk: *Nat. Methods*, **13**, 859 (2016).
- 11) A. M. Smith, M. C. Mancini, S. Nie: *Nat. Nanotechnol.*, **4**, 710 (2009).
- 12) R. R. Anderson, J. A. Parrish: *J. Invest. Dermatol.*, **77**, 13 (1981).
- 13) K. Soga, K. Tokuzen, K. Tsuji, T. Yamano, Nallusamy Venkatachalam, H. Hyodo, H. Kishimoto: *Proc. SPIE*, **7598**, 759807 (2010).
- 14) M. Kamimura, T. Matsumoto, S. Suyari, M. Umezawa, K. Soga: *J. Mater. Chem. B*, **5**, 1917 (2017).
- 15) M. Kamimura, Y. Ueya, E. Takamoto, K. Iso, M. Yoshida, M. Umezawa, K. Soga: *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **32**, 93 (2019).
- 16) D. Jaque, C. Richard, B. Viana, K. Soga, X. Liu, J.G. Solé: *Adv. Opt. Photonics*, **8**, 1 (2016).
- 17) Y. Iizumi, M. Yudasaka, J. Kim, H. Sakakita, T. Takeuchi, T. Okazaki: *Sci. Rep.*, **8**, 6272 (2018).
- 18) S. Wang, L. Liu, Y. Fan, A. M. El-Toni, M. S. Alhoshan, D. Li, F. Zhang: *Nano Lett.*, **19**, 2418 (2019).
- 19) T. Takeuchi, Y. Iizuki, M. Yudasaka, S. Kizaka-Kondoh, T. Okazaki: *Bioconjug. Chem.*, **30**, 1323 (2019).
- 20) G. Hong, S. Diao, J. Chang, A. L. Antaris, C. Chen, B. Zhang, S. Zhao, D. N. Atochin, P. L. Huang, K. I. Andreasson, C. J. Kuo, H. Dai: *Nat. Photonics*, **8**, 723 (2014).
- 21) K. Welsher, S.P. Sherlock, H. Dai: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 8943 (2011).
- 22) A. L. Antaris, J. T. Robinson, O. K. Yaghi, G. Hong, S. Diao, R. Luong, H. Dai: *ACS Nano*, **7**, 3644 (2013).
- 23) X. D. Zhang, H. Wang, A. L. Antaris, L. Li, S. Diao, R. Ma, A. Nguyen, G. Hong, Z. Ma, J. Wang, S. Zhu, J. M. Castellano, T. Wyss-Coray, Y. Liang, J. Luo, H. Dai: *Adv. Mater.*, **28**, 6872 (2016).
- 24) G. Hong, J. C Lee, A. Jha, S. Diao, K. H. Nakayama, L. Hou, T. C. Doyle, J. T. Robinson, A. L. Antaris, H. Dai, J. P. Cooke, N. F. Huang: *Circ. Cardiovasc. Imaging*, **7**, 517 (2014).
- 25) 岸本英博, 福田啓介, 竹下寛之, 曾我公平: *バイオイメージング*, **25**, 16 (2016).
- 26) Y. Fan, P. Wang, Y. Lu, R. Wang, L. Zhou, X. Zheng, X. Li, J. A. Piper, F. Zhang: *Nat. Nanotechnol.*, **13**, 941 (2018).
- 27) D. H. Ortgies, M. Tan, E. C. Ximendes, B. del Rosal, J. Hu, L. Xu, X. Wang, E.M. Rodríguez, C. Jacinto, N. Fernandez, G. Chen, D. Jaque: *ACS Nano*, **12**, 4362 (2018).
- 28) T. Chihara, M. Umezawa, K. Miyata, S. Sekiyama, N. Hosokawa, K. Okubo, M. Kamimura, K. Soga: *Sci. Rep.*, **9**, 12806 (2019).
- 29) S. Sekiyama, M. Umezawa, S. Kuraoka, T. Ube, M. Kamimura, K. Soga: *Sci. Rep.*, **8**, 16979 (2018).
- 30) L. Wortmann, S. Suyari, T. Ube, M. Kamimura, K. Soga: *J. Lumin.*, **198**, 236 (2018).
- 31) M. Umezawa, T. Sera, H. Yokota, M. Takematsu, M. Morita, G. Yeroslavsky, M. Kamimura, K. Soga: *J. Biophotonics*, **13**, e202000071 (2020).



梅澤雅和 (Masakazu UMEZAWA)

東京理科大学総合研究院/同基礎工学部材料工学科 (〒125-8585 東京都葛飾区新宿6-3-1)。東京理科大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士(薬学)。《現在の研究テーマ》ナノ粒子の関わる生命現象のイメージング。

E-mail: masa-ume@rs.tus.ac.jp



曾我公平 (Kohei SOGA)

東京理科大学基礎工学部材料工学科/同大学院生命医学研究所 (〒125-8585 東京都葛飾区新宿6-3-1)。東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。博士(工学)。《現在の研究テーマ》バイオイメージング, 蛍光材料, 分光学。

E-mail: mail@ksoga.com