

# ライフサイエンス研究用新世代レーザスキャナシステムの開発

高松 正樹\*, 田中 康武\*, 小林 尚志\*, 石川 弘美\*, 山口 晃\*

## Development of a Next-Generation Laser-Scanner System for Life Science Research

Masaki TAKAMATSU\*, Yasutake TANAKA\*, Takashi KOBAYASHI\*,  
Hiromi ISHIKAWA\*, and Akira YAMAGUCHI\*

### Abstract

We developed a next-generation laser-scanning system that exhibits sufficient versatility for use in life sciences research. In this report, we describe the configuration of the system and the features of its scanner optics, new functionalities, and user-friendly graphical user interface (GUI). This system has been made commercially available as “Amersham Typhoon” and “Amersham Eraser” by GE Healthcare.

### 1. はじめに

生化学、分子生物学分野において、放射性同位体（以下、RI）や蛍光色素で標識したタンパク質やDNA、RNAを電気泳動により分離し、その分離パターンを画像化して解析する手法がよく用いられる。また、創薬分野においては、RI標識した薬物をマウスなどに投与し、その体内分布を画像化して薬物動態を解析する手法が用いられる。

富士フィルムのライフサイエンス用レーザスキャナ開発は、RI標識したサンプルの画像化を目的に始まった。1987年、医療用X線画像解析装置であるFCRシステムの技術をベースに、RI露光したイメージングプレート（フォスファスクリーン）をスキャンし、画像化する装置として「BA-100」を開発した。BA-100は主に市場探索が目的であったが、1989年、「BAS-2000」の開発により市場を確立し、その後BASシリーズを展開した。さらに1997年には、写真プリントシステムで実用化した当社開発の青レーザ、緑レーザを搭

載した「FLA-2000」を開発することで、蛍光物質で標識したサンプルの画像化にも対応し、FLAシリーズへと発展させた。

2009年からは、富士フィルムはGEヘルスケアバイオサイエンス（株）とバイオサイエンス分野の画像解析システムの事業についてグローバル提携<sup>1)</sup>し、レーザスキャナタイプの画像解析装置「Typhoon FLA7000/9000/9500」、およびイメージングプレートの潜像を消去するための消去機「FLA Image Eraser」を富士フィルムが開発、製造し、GEヘルスケアにて販売してきた。

これらの後継機種として、新たなコンセプトで検出感度の改善・多用途性・使いやすさを追求した新世代レーザスキャナシステム「Amersham Typhoon」シリーズ、消去機「Amersham Eraser」を開発し、2016年10月にGEヘルスケアより販売を開始した。本報告ではそのレーザスキャナシステムの構成・スキャナ光学系・新機能・使いやすいGUIについて、その特徴を紹介する。



Fig. 1 External appearance of Amersham Typhoon and Amersham Eraser

本誌投稿論文（受理2016年12月14日）

\*富士フィルム（株）ライフサイエンス事業部  
〒206-0024 東京都多摩市諏訪2-5-1

\*Life Science Products Division  
FUJIFILM Corporation  
Suwa, Tama, Tokyo  
206-0024, Japan

Table 1 Specifications of Amersham Typhoon

Item	Amersham Typhoon 5	Amersham Typhoon RGB	Amersham Typhoon IP
Detection modes	Phosphor imaging, Fluorescence (RGB/NIR), Densitometry, Chemiluminescence (Dark scan)	Phosphor imaging, Fluorescence (RGB), Densitometry, Chemiluminescence (Dark scan)	Phosphor imaging
Laser excitation wavelengths	LD488, SHG532, LD635, LD685, LD785	LD488, SHG532, LD635	LD635
Measurable dynamic range	> 5 orders of magnitude		
Bit depth	16-bit		
Scanning area	40 cm × 46 cm	35 cm × 43 cm	
Scanning mode	Auto, Semi-auto, Manual		Manual
Pixel sizes	10, 25, 50, 100 and 200 μm prescan 1000 μm		10, 25, 50, 100 and 200 μm
Standard filters	IP 390BP, Cy2 525BP20, Cy3 570BP20, Cy5 670BP30, IRshort 720BP20, IRLong 825BP30	IP 390BP, Cy2 525BP20, Cy3 570BP20, Cy5 670BP30	IP 390BP
Sample stages	Fluor Stage, Multi Stage, and IP Stage		IP Stage
Data format	16-bit gel, 16-bit img, 16-bit grayscale tif		
Dimensions (W × H × D)	900 mm × 400 mm × 800 mm		
Weight	94 kg	93 kg	92 kg

Table 2 Specifications of Amersham Eraser

	Amersham Eraser
Light Source	LED
IP size	Up to 35 cm × 43 cm
Erasing time	10, 20, 40, and 60 min
Dimensions (W × H × D)	550 mm × 78 mm × 510 mm
Weight	10 kg

Table 3 Sample stage and application

Sample stage	Application
IP stage	Imaging plate (Phosphor screen)
Fluor stage	Gel, Membrane
Multi stage	DIGE gel cassette Tiger plate Glass slide Large glass cassette (33 cm × 42 cm)

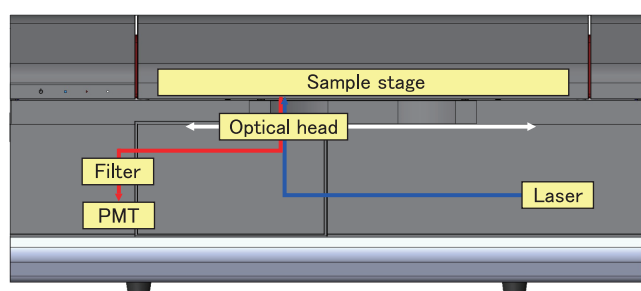


Fig. 2 Overview of the internal structure of Amersham Typhoon

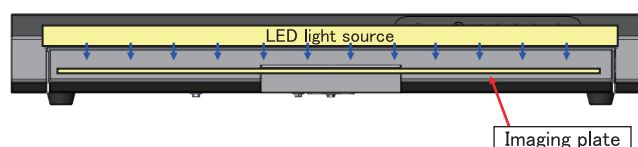


Fig. 3 Overview of the internal structure of Amersham Eraser

## 2. システム構成

Amersham TyphoonおよびAmersham Eraserの外観をFig.1に示す。Amersham Eraserはサンプルステージ(後述)を保管するためのキャビネットの上に載せ、Amersham Typhoonと並べて配置することが可能であり、全体で統一感のあるデザインを実現している。なおAmersham TyphoonおよびAmersham Eraserの主な仕様を、それぞれTable 1, Table 2に示す。

Amersham Typhoonは、サンプルステージにセットされたサンプルにレーザ光を照射しながら、光学ヘッドを2次元に走査し、その発光を高感度な検出器(PMT: 高電子増倍管)を用いて検出することで、画像化するスキナタイプの画像解析装置である。Amersham Typhoonの内部構造の概略をFig. 2に示す。

Amersham Typhoonには、イメージングプレートの輝尽発光を検出するPhosphor imagingモードに対応した「Amersham Typhoon IP」、Phosphor imagingモードに加えてRGB蛍光色素で標識したサンプルの蛍光を検出するFluorescenceモード・染色したサンプルを可視検出するDensitometryモード・レーザを点灯せずに化学発光基質で標識したサンプル自身の発光を検出するChemiluminescence (Dark scan) モードにも対応した「Amersham Typhoon RGB」、さらに近赤外(NIR) 蛍光色素で標識したサンプルの検出にも対応した「Amersham Typhoon 5」があり、ユーザの研究用途に合わせて必要な機能を搭載したタイプを選択することができる。このため、レーザは最大5個まで、フィルタは最大8個まで、PMTは最大2個まで搭載可能となっており、アプリケーションに応じて必要なユニットを搭載した最適なシステム構成に対応できる。また、Amersham Typhoon IP・RGBからは、レーザ・フィルタ・PMTを追加することにより、ユーザ先でのアップグレードが可能である。

Amersham TyphoonではTable 3に示すように、多様なアプリケーションに応じて、3種のサンプルステージを提供している。

イメージングプレートのスキャンに使用するIPステージでは、イメージングプレートの露光面をステージに接触させずにスキャンできる構造とし、イメージングプレートからのRIのコンタミネーションを防止している。

電気泳動されたゲルや、ウェスタンブロットティング法により転写したメンブレンのスキャンに使用するフルオロステージでは、自家蛍光の少ないガラスを使用し、検出感度の低下を防いでいる。

マルチステージは、可動式ガイドプレートの位置を調節することで、多様な用途に対応することができ、DIGE(ディフアレンスゲル電気泳動)ゲルカセット・タイタープレート・スライドガラス・ラージガラスカセット(33×42cm)のスキャンに使用される。なおユーザビリティを考慮し、DIGEゲルカセットは最大2個まで、タイタープレートは最大9個まで搭載可能となっている。

Amersham Eraserは、イメージングプレートに光を照射し、その潜像を消去する装置である。Amersham Eraserの内部構造の概略をFig. 3に示す。従来機では、消去用光源に蛍光管を用いていたが、Amersham Eraserでは新規にLEDを採用することで、消費電力の大幅な削減(従来比: 25%)と長寿命化、および均一性の高い面光源と装置の大幅な薄型化を実現した(従来比: 47%)。

## 3. スキナ光学系

Amersham Typhoonでは、検出感度を高めるためスキナ光学系の最適化を行った。これにより、より微弱な信号レベルの検出に対応した。以下にその特徴を示す。

### 3.1 集光効率向上

レーザ、レンズ、ミラー、フィルタ、PMT等で構成するスキナ光学系を新たに開発した(Fig. 4)。光学ヘッドがXY方向に移動し、その走査領域全域(46×40 cm)で、サンプルからの蛍光などの信号光を効率よくPMTに集光する

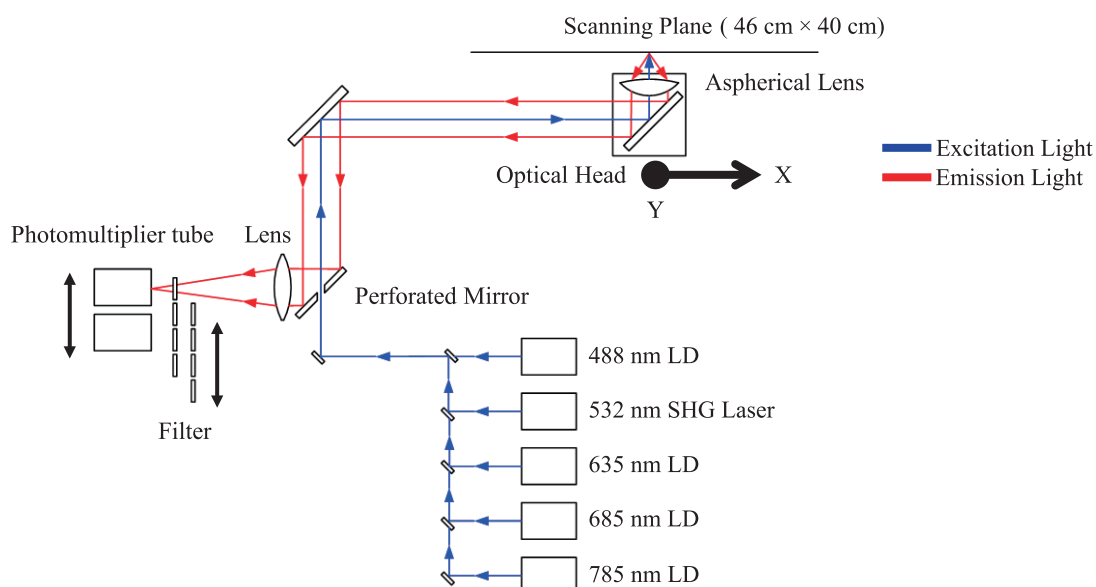


Fig. 4 Overview of the scanner optics

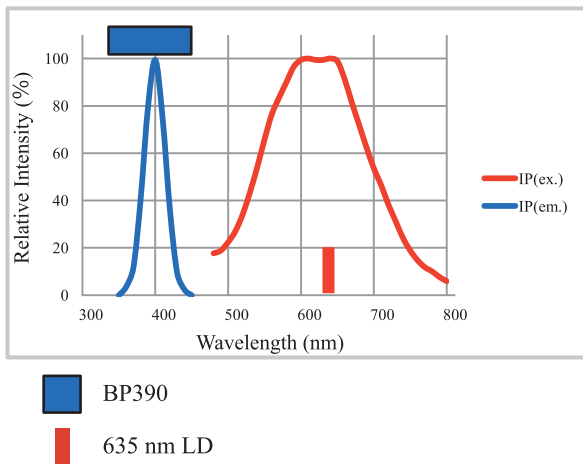


Fig. 5 Spectral characteristics: PSL (photostimulated luminescence) excitation (ex.) and emission spectra (em.) of the imaging plate and the wavelength of the excitation laser and emission filter

ことができるように光学シミュレーションで最適化した。さらに、ミラーは通常の金属膜コートではなく、高効率化のため広帯域の誘電体多層膜コートとしており、総合して従来比2倍以上の集光効率を実現している。

### 3.2 レーザとフィルタの最適化

Phosphor imagingに使用するイメージングプレート（輝尽性蛍光体BaF (Br・I) : Eu) の輝尽励起スペクトルと発光スペクトル、および励起レーザ波長とフィルタ特性をFig. 5に示した。従来機と同様に最適なレーザ波長、フィルタ特性としている。

Fig. 6には、蛍光色素Cyシリーズ (Cy2, Cy3, Cy5) のスペクトル、および、レーザ波長、蛍光フィルタ特性について、それぞれ示した。Cy2の励起スペクトルは489nmにピークがあり、従来は473nmLDを使用していたが、Amersham Typhoonでは、より高感度化のため488nmLDを採用した。

Cy2, Cy3, Cy5が共存するサンプルでは、クロストークが小さいことも重要である。例えば、488nmLDとCy2用蛍光フィルタ (525BP20) の組合せでCy2蛍光を検出する時にCy3蛍光が混入 (クロストーク) すると正確な蛍光検出ができない。このため、蛍光が高感度で検出でき、かつ、クロストークが小さくなるように、レーザ波長と蛍光フィルタ特性の関係を最適化した組合せとしている。

また、近赤外領域においては、励起波長 (ピーク) が670nmから700nmの蛍光色素と770nmから800nmの蛍光色素を主な対象として、高感度で蛍光が検出でき、かつ、クロストークが小さくなるように設計した。具体的には、685nmLDと720BP20フィルタ、785nmLDと825BP30フィルタの組合せとしている。

### 3.3 検出器の最適化

主な蛍光波長ごとに、PMTの量子効率の改善比 (従来機を1.0とした場合) をFig. 7に示す。特に700nmを超えた近

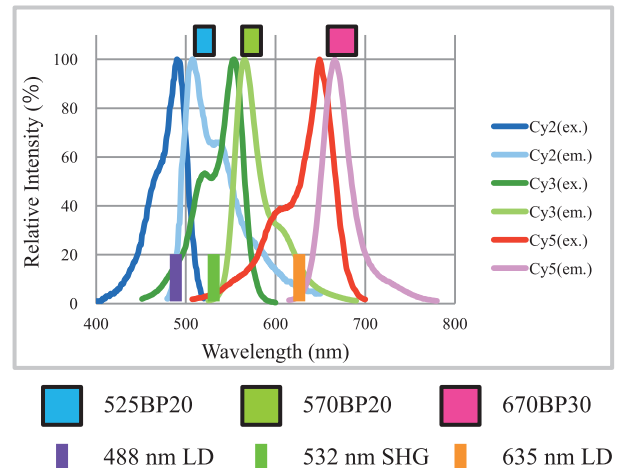


Fig. 6 Spectral characteristics: excitation (ex.) and fluorescence emission spectra (em.) of the Cy dyes and the wavelengths of the excitation lasers and emission filters

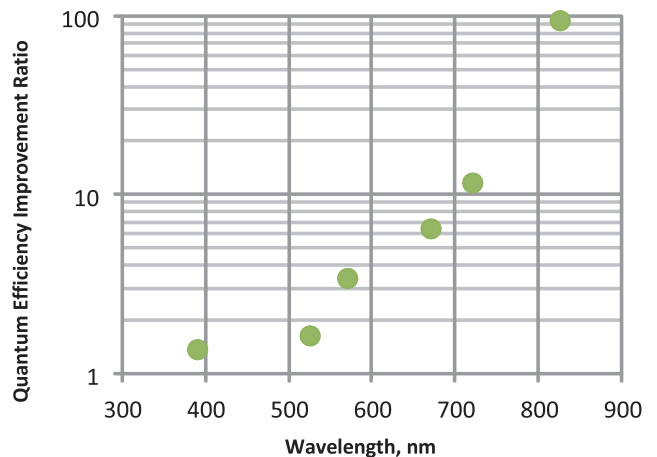


Fig. 7 Ratio of quantum-efficiency improvement

赤外領域では量子効率が10~100倍程度に改善しており、感度とS/N比 (信号対雑音比) の大幅な向上に寄与している。

## 4. 新機能

### 4.1 PMT 高圧値自動設定機能

PMTを使用したスキャナでは一般的にPMT高圧値の設定が低すぎると見たい信号が見えず、高すぎると見たい信号が飽和してしまう。Amersham Typhoonでは低解像度で短時間のスキャン (プレスキャン) を行うことで自動的にPMT高圧値を算出する、オート機能とセミオート機能を新規搭載した。

オート機能では、プレスキャン全体画像の最大信号強度から決定されたPMT高圧値で自動的にスキャンすることができる。

セミオート機能では、ユーザがプレスキャン画像を見ながら、PMT高圧値を決定できる二つの機能を搭載した。一つ

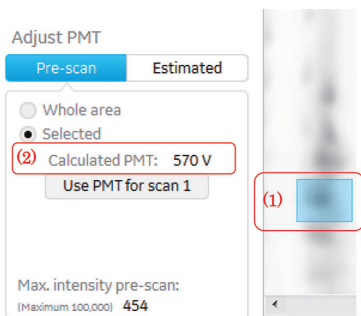


Fig. 8 Semi-auto prescan: (1) area of interest and (2) calculated PMT

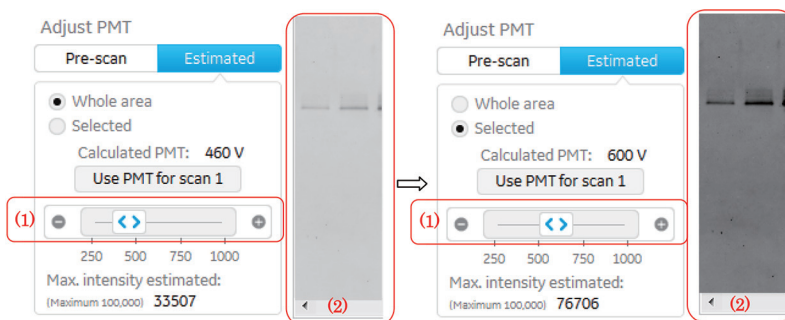


Fig. 9 Semi-auto estimation: (1) ruler and (2) simulated image

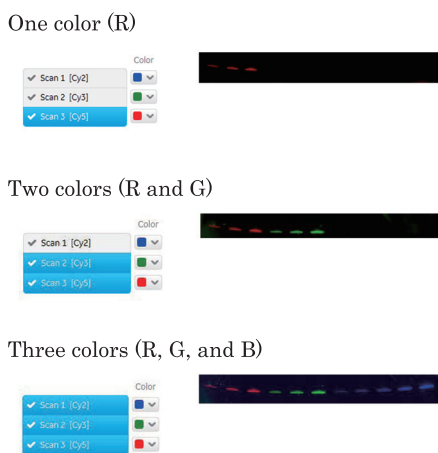


Fig. 10 Overlay view

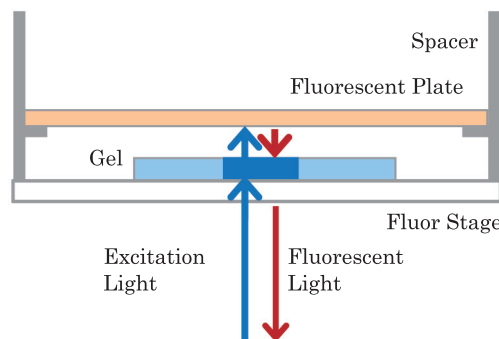


Fig. 11 Overview of the densitometry system

はプレスキャン画像上で選択された領域の最大信号強度から PMT 高圧値を算出する機能である (Fig. 8)。これによりユーザは見たいバンドに適した PMT 高圧値を自動的に決定してスキャンすることができる。もう一つはルーラによって設定される任意の PMT 高圧値での予想画像を表示する機能である (Fig. 9)。これによりユーザは画像の全体の強度分布を把握しながら PMT 高圧値を決定してスキャンすることができる。

#### 4.2 オーバーレイ表示

Amersham Typhoon では、多重蛍光標識されたサンプルのスキャン後に 3 色までのオーバーレイ表示をする機能を搭載した。Fig. 10 に示すように、単色での表示、2 色の重ね合わせ表示、3 色の重ね合わせ表示が可能である。

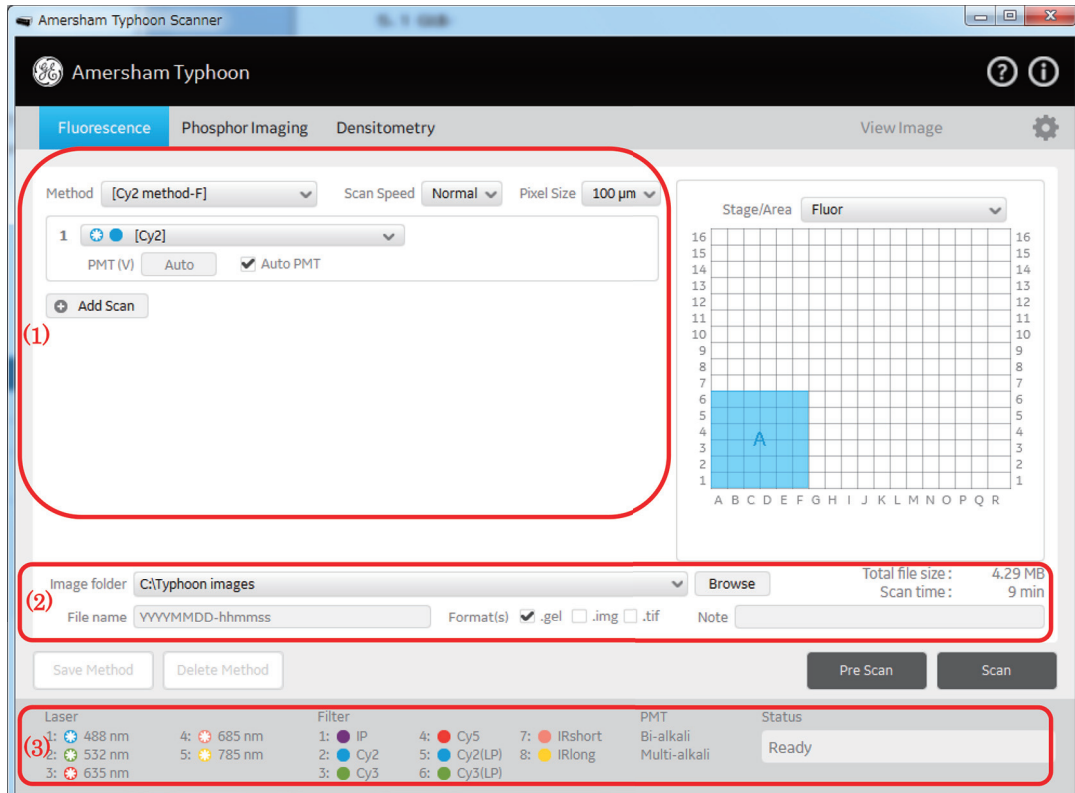
#### 4.3 光学濃度計測

Amersham Typhoon では、従来のデジタル撮影機能に加え、CBB 染色されたゲルに対する相対 OD 値 (光学濃度値) の計測機能を追加した。

相対 OD 値計測には Fig. 11 に示すように、フルオロステージと、デンシトメトリ用のスペーサおよび蛍光板を用いる。スペーサは蛍光板とゲルの直接接触によるコンタミネーションを防いでいる。励起光はゲルを透過し、蛍光板を励起する。励起された蛍光は再びサンプルを透過し、PMT に集光される。この過程で光はサンプルを 2 回透過するため、集光される光も実際のサンプルの OD 値の約 2 倍減衰する。この減衰を考慮した新規アルゴリズムの開発により、実サンプルの相対 OD 値の計測機能を実現した。

#### 4.4 スロースキャンモード

さらなるノイズ低減のため、オーバーサンプリングとスロースキャンを組合せたスロースキャンモードを開発した。オーバーサンプリングは、画素あたりのサンプリング時間よりも短い時間で同一画素を複数回サンプリングし、平均化することでノイズを低減する。スロースキャンモードでは、画素あたりのサンプリング時間を伸ばしてサンプリング回数を増やすことで、S/N 比の高い画像を実現した。



Part	Function	Description
(1)	Scan settings	Scan settings can be defined.
(2)	Image file settings	Image settings can be defined. Three file formats can be selected.
(3)	Instrument status	The status of the lasers, filters, and PMT are shown in this pane. All units are automatically recognized.

Fig. 12 Fluorescence set up screen

## 5. 使いやすいGUI

### 5.1 GUI

Amersham Typhoonでは、これまでのTyphoon FLAシリーズとの統一性を保ちつつ、前述したPMT高圧値自動設定等の新しい機能を搭載し、分かりやすいGUIを実現した。Fluorescenceモードの読み取り条件設定画面とプレスキャン後の画像表示画面の一例を、それぞれFig. 12およびFig. 13に示す。

### 5.2 搭載フィルタ自動認識

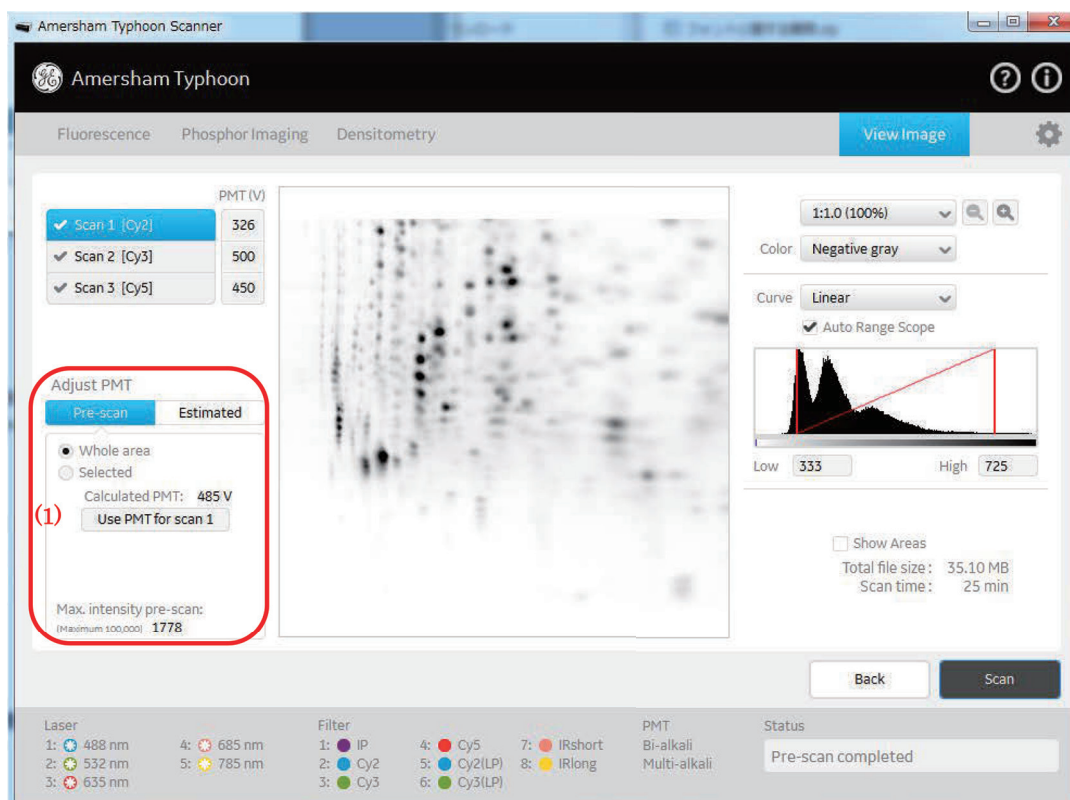
Amersham Typhoonでは、搭載フィルタを自動認識する機能を搭載した。これによりフィルタ交換により搭載フィルタが変更されても、Fig. 12, Part (3) に示すように、GUI画面上に自動で反映される。

### 5.3 出力ファイルフォーマット

Amersham TyphoonではFig. 12, Part (2) に示すように、ユーザの用途に合わせて、三つのファイルフォーマット (gel・img・tif) が選択可能である。gelファイルは信号強度がSquare-root スケールに変換されており、従来のTyphoon FLAシリーズよりサポートされているフォーマットである。imgファイルは信号強度がlogスケールに変換されており、BASシリーズで使用されていたフォーマットである。tifファイルは定量解析には使用しない汎用的なファイルフォーマットである。Imaging modeと出力可能なFile formatの関係をTable 4に示す。

### 5.4 Intensity表示

Amersham Typhoonでは、スキャンまたはプレスキャン完了後、画像上でユーザが選択した領域の信号強度 (Intensity) を表示する機能を搭載した。Fig. 14に示すように、画像上で見たい領域を選択すれば、その領域内の最大信号強度を簡単に確認することができる。



Part	Function	Description
(1)	Adjust PMT	The PMT voltage can be adjusted in this pane (Semi-auto). The intensity is displayed in this pane.

Fig. 13 View of the image screen (after the prescan)

Table 4 Imaging mode and file format

Imaging Mode	Fluorescence		Phosphor Imaging	Densitometry
	Normal *1	DIGE		
File Format	gel file img file tif file	gel file	gel file img file tif file	tif file

\*1 Includes chemiluminescence (dark scan)



Fig. 14 Intensity display (after the scan): (1) area of interest and (2) maximum intensity

## 6. まとめ

新しいコンセプトで検出感度の改善・多用途性・使いやすさを追求した新世代レーザスキャナシステム Amersham Typhoon および Amersham Eraser を開発した。

Amersham Typhoon では、さまざまなアプリケーションに対応できるように三つのタイプを提供し、レーザ等のユニットを追加することで高機能タイプへのアップグレードが可能な構成とした。Amersham Eraser は大幅な薄型化を実現し、サンプルステージを保管するためのキャビネットと合わせ、システムとして統一感のあるデザインを実現した。

検出感度の改善として、スキャナ光学系を最適化し、PMT への集光効率向上、レーザとフィルタの分光特性の最適化、PMT の量子効率改善により、より微弱な信号レベルの検出に対応した。

また新機能として、プレスキャン画像から自動的に PMT 高圧値を算出するオート、セミオート機能、多重蛍光標識サンプルの画像を重ね合わせて表示するオーバーレイ表示機能、染色したサンプルを定量するための光学濃度計測機能、オーバーサンプリング技術を使用しさらなるノイズ低減のためのスロースキャン機能を搭載し、多用途性を充実した。

GUI については、これまでの Typhoon FLA シリーズとの統一性を保ちながら新しい機能を搭載し、分かりやすく、使いやすいユーザインターフェースを実現した。搭載フィルタの自動認識機能、ユーザ用途に合わせた三つの出力ファイルフォーマット、スキャン画像の信号強度を簡単に確認できる Intensity 表示に対応し、さらなる使いやすさの向上を実現した。

### 参考文献

- 1) “富士フイルム・GEヘルスケア バイオサイエンス研究支援事業におけるグローバル提携について”. 富士フイルム ニュースリリース. 2009-5-28. [http://www.fujifilm.co.jp/corporate/news/articleffnr\\_0292.html](http://www.fujifilm.co.jp/corporate/news/articleffnr_0292.html) (accessed 2016-12-05).  
“FUJIFILM and GE Healthcare form Strategic Alliance in Life Sciences Global alliance in biomolecular imaging”. FUJIFILM News. 2009-05-28. <http://www.fujifilm.com/news/n090528.html> (accessed 2016-12-05).

### 商標について

- ・「FCR」は、富士フイルム（株）の登録商標です。
- ・その他、本論文中で使われている会社名、システム・製品名は、一般に各社の商標または登録商標です。