

細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創
出

2019 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

太田 禎生

東京大学 先端科学技術研究センター
准教授

多次元・ネットワーク化計測による細胞外微粒子の多様性と動態の解明

主たる共同研究者:

小嶋 良輔 (東京大学 大学院医学系研究科 准教授)

長谷 耕二 (慶應義塾大学 薬学部 教授)

吉岡 祐亮 (東京医科大学 医学総合研究所 講師)

研究成果の概要

本研究では、細胞外粒子 (EV: extracellular vesicles) のヘテロ性と、その由来を高解像度に明かすべく、1細胞・細菌粒度と1EV 粒度の新規解析技術を開発してきた。

まず1細胞粒度においては、新規開発した液滴アレイ化技術基盤と蛍光タンパク標識 EV を分泌する細胞株を用いて、長時間にわたって多数の1細胞 EV 分泌動態観測を行い、EV 分泌動態が細胞ごとに異なる多様性を確認し、さらに細胞分裂時に EV 分泌量が上がることを発見した。他方、細胞ごとにイメージング計測と遺伝子発現計測を多角的に並列に行うためのマルチモーダル解析技術を、独自の光学核酸バーコーディング法を活用して、実証した。並行して、高速のスループット(約2000細胞毎秒)、高速流速(約10メートル毎秒)での、三次元イメージングサイトメトリー技術をそれぞれ、マイクロ流体技術とライトシート顕微鏡を改変・融合することにより開発した。これらの液滴を用いた1細胞観測システム、マルチモーダル解析技術、高速イメージングハードウェアを組み合わせて、より詳細な EV 分泌メカニズムの解明を目指す。

他方、1EV 粒度においては、微粒子解析に最適化した光流体計測系と、機械学習を用いた新たな微小信号解析手法を、それぞれ開発して融合することにより、数万粒子毎秒を超える速度で、直径 50nm を大きく切る微粒子の散乱光を検出し、大規模に検出・解析することを実現した。そして既存市販装置にはできなかった、非常に低濃度な細胞外微粒子の高感度検出・解析を、実証した。並行して、高速なマイクロ液滴ソーティングデバイスの開発に成功し、微粒子の光学特性を高速に計測・解析し、選択的に分取する高速微粒子ソーターの開発を進めた。また、高速なラベルフリー解析技術の開発が進んだ。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Droplet array-based platform for parallel optical analysis of dynamic extracellular vesicle secretion from single cells”, *Analytical Chemistry*, 94, 32, 11209–11215, 2022.
- 2) “High-throughput parallel optofluidic 3D-imaging flow cytometry”, *Small Science*, 2022.
- 3) “High-speed 3D-imaging flow cytometry with optofluidic spatial transformation”, *Biomedical Optics Express* 6:3647-3656, 2022.