

プログラム名：セレンディピティの計画的創出による新価値創造

PM 名：合田 圭介

プロジェクト名：統合システム開発

委 託 研 究 開 発

実 施 状 況 報 告 書 (成果)

平成 2 9 年度

研究開発課題名：

SRS フローサイトメトリーの開発

研究開発機関名：

国立大学法人 東京大学

研究開発責任者

小関 泰之

I 当該年度における計画と成果

1. 当該年度の担当研究開発課題の目標と計画

ライフサイエンスにおける「砂浜から一粒の砂金」を高速・正確に発見・解析し、セレンディピティ（偶然で幸運な発見）を計画的に創出する革新的基盤技術を開発する。そのために、膨大な数の多種多様な細胞集団を1細胞の分解能で迅速・正確に複数のイメージングモダリティで画像取得・分析することで、稀少だが産業的・科学的に大きなインパクトを持つ細胞を発見し徹底的に解析する、夢の細胞探索エンジン「セレンディピター（計画的にセレンディピティを行う装置）」を開発する。従来技術である Cell-Picking Microscopy と Fluorescence-Activated Cell Sorting では高スループットかつ高精度に細胞を評価・分取することが出来ない。Imaging Flow Cytometry は高スループットで細胞の画像を取得することが出来るが、分取が出来ない。セレンディピターの開発にあたって、これらのトレードオフの克服が必要であることが、技術的課題として明確になっており、1細胞の情報量とスループットの積である FOM（Figure of merit：性能比）を数桁高めることが本プログラムで達成すべき目標である。特に、本研究開発機関では SRS を用いた高速無標識イメージングソーターの開発を進める。

当該年度の目標は以下の通りである。

- ・ 高い FOM を得るために必要な流速での計測を行う空間多重 SRS フローサイトメトリーの更なる多重化を行い、多チャンネルの信号検出実現を目指す。
- ・ 他の計測システム、ソーター、細胞解析システムを統合したセレンディピターの構築を目指す。

また、当該年度の研究実施計画は以下の通りである。

- ・ 他のイメージング手法との統合を行う。ここで重要な検討項目は、ビームの合波方法、異なる波長を用いる蛍光イメージングシステムと一緒に用いる事のできる対物レンズ、検出系の配置法等である。
- ・ マルチカラーシステムの安定化を行う。光変調器をディレイファイバーの代わりに用いる構成への変更を行い、安定化を図る。
- ・ 現在多チャンネルの空間多重システムのチャンネル数をさらに拡張する。多チャンネルロックインアンプの安定化、光パワーアンプの出力増大を行う。
- ・ 他の計測システム、ソーター、解析システムを統合したセレンディピターの構築を行う。SRS 法による画像を取得した後にソーターをトリガするところまでの PC とのデータのやり取りを計算機グループと議論し、設計する。必要であれば、データ取得方法の見直しを検討する。
- ・ SRS 法の微細藻類、がん細胞探索等のアプリケーションを探索する。

2. 当該年度の担当研究開発課題の進捗状況と成果

2-1 進捗状況

平成 29 年度末時点において、空間多重 SRS フローサイトメトリーの光学系の抜本的な見直しを行うため、以下の項目を実施し、目標としている仕様での SRS フローサイトメトリーを実現した。

- ・ チャンネル数を拡張したロックインアンプを開発した。Phase I で開発した多チャンネルロックインアンプはチャンネルごとのばらつきが大きかったため、回路基板パターンを見直してグラウンドの安定化を図ることでチャンネルごとのばらつきを無くした。
- ・ チャンネル数を拡張したフォトダイオードアレイを開発した。SRS 信号を抽出する広帯域バンドパスフィルタ及びパルスの繰り返し周波数成分を減衰させるバンドエリミネーションフィルタ、高速オペアンプを 1 チャンネルあたり複数段含む。
- ・ 新規方式マルチカラー光源の開発を進めた。従来方式では光変調器を 1 つ使い、異なる長さのディレイファイバーを用いて高速な複数色切り替えを実現していたが、ディレイファイバー長が温度によって揺らぎ、長期安定性が得られないという課題があった。そこで、ディレイファイバーを用いず、複数の光変調器を用いる構成のマルチカラー光源を開発し、その基本動作を確認した。
- ・ 高出力光アンプを開発し、所望の光出力を得た。これは、多チャンネルのラインフォーカシングにおいてポイントスキャン顕微鏡と同程度の信号対雑音比を得るために十分な値である。
- ・ 他の計測システム、特に蛍光イメージング、画像処理、ソーティングとの統合動作に成功した。
- ・ 実証評価を担当する PJ8, 9 の複数のチームとともに微細藻類、がん細胞、脂肪細胞等のイメージング実験を進めた。

2-2 成果

- ・ 高速 SRS フローサイトメトリーを構築し、その動作確認に成功した。その結果、高い FOM の向上が得られる見込みを得た。
- ・ Phase I の成果である低速 SRS フローサイトメトリーの論文化の準備を進めた。

2-3 新たな課題など

- ・ 2017 年 12 月に、セレンディピター全体の開発計画の変更を行った。SRS フローイメージングソーターならびに、高感度蛍光 + SRS フローイメージングソーターの開発計画は 2018 年度にシフトさせることとする。

3. アウトリーチ活動報告

- ・ 該当なし。