

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29年度

研究開発課題名：

セレンディピターの統合開発支援

研究開発機関名：

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

研究開発責任者

細川 陽一郎

## 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

本プログラム「セレンディピティの計画的創出による新価値創造」では、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（1兆個以上）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迅速・正確・低コスト・低侵襲に発見し徹底的に解析する、夢の細胞検索エンジン「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）」を開発することを目的としている。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。

本プログラムでは、平成26年度～平成28年度に実施された **Phase 1** において、セレンディピターの基盤技術が開発され、現在、**Phase 2** に移行し、グリーンイノベーション領域（高効率バイオ燃料、バイオプラスチックなど）とライフイノベーション領域（高精度血液検査、再生医療など）への応用を進め、セレンディピターの実証評価及びアプリケーション開発がプロジェクト7（統合システム開発）において推進されている。

申請者は、プロジェクト7（統合システム開発）におけるプロジェクトリーダー補佐として、これまでの研究成果とマイクロ流路とレーザー技術を連携して、東京大学大学院工学研究科内で整備を進めている **Serendipity Lab** を中心とする **Phase 2** におけるプロジェクト7のセレンディピターの統合開発を支援している。

### 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

プロジェクト7におけるセレンディピターの統合システム開発は、概ね順調に進んでおり、クラモドモナスや血小板による分取の実証に成功し、さらには **Deep learning** による情報に基づいた細胞分取にも成功している。さらに、グリーンイノベーション領域（高効率バイオ燃料、バイオプラスチックなど）での実証評価を目的としたプロジェクト8とライフイノベーション領域（高精度血液検査、再生医療など）での実証評価を目的としたプロジェクト9と連携し、セレンディピターの活用が多岐に展開されようとしている。

#### 2-2 成果

申請者らは、**Phase1** において開発を手掛けた(i) レーザー誘起衝撃力を用いた細胞の高速分取方法の開発、(ii) レーザーによるユーグレナ細胞への蛍光性アプタマーの導入方法の開発を継続し

て推進している。(i)では、細胞を整列させる機能（ハイドロフォーカシング、アコースティックフォーカシング）を備えたマイクロ流路に、m/s 程度の速度で細胞を流し、蛍光を発する細胞が検出された際、フェムト秒レーザーをその細胞近傍に集光照射し、レーザー誘起衝撃力により進行方向を変化させ、細胞を回収用の流路に導くことにより、細胞を分取する。本手法では、レーザー衝撃力の付加による細胞へのダメージが懸念されており、分取の際の細胞ダメージのレーザー強度依存性および細胞とレーザー集光点との距離依存性についての調査を進めた。その結果、レーザー強度が弱く、集光点距離が遠い条件でも、細胞ダメージが軽減され、分取が達成できることが示された。一方で細胞ダメージの小さな分取条件を達成するためには、マイクロ流路に精度よく細胞を配列させることが極めて重要であることが示された。(ii)では、ユーグレナ内のパラミロンに特異的に結合する蛍光性アプタマーを、フェムト秒レーザーを用いた分子導入法（フォトポレーション）によって細胞内に導入する手法を確立した。本手法で、ユーグレナ細胞内に蛍光性アプタマーをほぼ100%の高率で導入し、細胞内のパラミロンの量を1細胞ずつ評価できることを示し、これらの結果を、**Scientific Reports ( Vol. 8, p. 8271, 2018)**に発表した。

上記の研究成果を基に、レーザーを用いたマイクロ流路内を流れる細胞の速度計測や分取に関連した技術を連携して、プロジェクト7のセレンディピターの統合開発を支援した。また現在、レーザー誘起衝撃力を用いた細胞の高速分取方法の開発(i)により得られた成果はまとめられ、学術論文誌に投稿中である。さらに、プログラムの全体会議（や、プロジェクト7とプロジェクト8,9との合同会議（計10回、主に東京大学本郷キャンパス）に参加した。

### 2-3 新たな課題など

(i)において細胞ダメージを軽減させた高速分取を実現するための課題として、マイクロ流体チップ内での細胞の配列精度を向上させ、さらに細胞に対して効率的にレーザー誘起衝撃力を作用させられるマイクロ流体チップを開発することが重要であり、今後、その実現に取り組んでいく。また(ii)の技術をマイクロ流体チップ内で実現し、(i)と組み合わせたシステム開発を推進する。これらの技術を確立し、セレンディピターの将来的な性能向上に繋げる。

プロジェクト7におけるセレンディピターの統合システム開発の支援において、プロジェクト会議への参加やサイトビジットと組み合わせることで統合開発を支援している。研究開発は大詰めで迎えてきており、次の発展も視野に入れたより緊密な支援を実施していきたい。

## 3. アウトリーチ活動報告

特になし。