

2023 年度年次報告書

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

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)

末吉 健志 (大阪公立大学 大学院工学研究科 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、光学核酸バーコーディング法による、並列なイメージングと遺伝子発現のマルチモーダル1細胞計測と解析を実証して、論文を発表した。また、前年度に開発した高速のスループット三次元イメージングサイトメトリー技術を、微小ハイドロゲル細胞培養技術と組み合わせ、三次元細胞モデル解析へと発展させ、論文を発表した。現在、細菌と細胞間の微粒子を介したコミュニケーションの解析系の開発を進めている。

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の融合により、約 10 万粒子毎秒のスループットで、直径 30nm 以下の微粒子を、大規模に検出・解析することを実現した。結果、煩雑な濃縮作業をしない体液中の細胞外微粒子の高感度検出、がん診断応用の可能性を検証した。高速な EV マイクロ液滴分取デバイスを開発し、光学特性に基づいた高速 EV ソーティングを実証した。またさらに、高速なラベルフリー EV・細菌解析技術を開発し、疾患診断の適用性などの検証が進んでいる。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Yamashita M, Tamamitsu M, Kirisako H, Goda Y, Chen X, Hattori K*, Ota S*, High-throughput 3D imaging flow cytometry of adherent 3D cell cultures, *Small Methods*, (2023).
- 2) Kawasaki F†, Mimori T†, Mori Y, Aburatani H, Yachie N, Sato I*, Ota S*, Computational microdroplet design for optical cell barcoding, *Adv Opt Mater*, **12**, 12, (2023).
- 3) Kawasaki F, Mimori T, Mori Y, Sato I, Ota S*, Identification of In-droplet Multicellular Communities by Light-induced Combinatorial DNA Barcoding, *Chem. Eur. J*, **29**, 53, (2023).
- 4) Kunitake, K., Mizuno, T., Hattori, K., Oneyama, C., Kamiya, M., Ota, S., Urano, Y., and Kojima, R. Barcoding of small extracellular vesicles with CRISPR-gRNA enables comprehensive, subpopulation-specific analysis of their biogenesis/release regulators. *bioRxiv*, 2023.09.28.559700. 10.1101/2023.09.28.559700, (2023).