

解禁時間（テレビ、ラジオ、インターネット）：2023年7月17日（月）午前0時（日本時間）
 （新聞）：2023年7月17日（月）付朝刊（日本時間）

2023年7月14日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

高速で流れる数百万個の細胞画像を1秒で撮ることが可能に
 超ハイスループットマイクロ流体デバイスの開発
 ～創薬、治療法の開発や生命科学研究的の質向上に期待～

【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（学長：塩崎 一裕）先端科学技術研究科 物質創成科学領域のヤリクン ヤシャイラ准教授、細川 陽一郎教授らは、マイクロ流体デバイスという微小な流路内に細胞を流し、ハイスループット（高処理能力）でイメージング（可視化）する装置の性能を飛躍的に向上させることに成功し、世界で初めて毎秒40メートルの超高速で生体試料を流すことが可能になりました。これまでの難点であった微小流路内の流速制限や画像取得時の焦点のズレに加えて試料が受けるダメージ、画像取得領域での細胞捕捉率向上の問題について、デバイスの最適化設計により克服しました。さらに、超高速光タイムストレッチ法という画像取得の方法と組み合わせることで毎秒270万-800万個の細胞のイメージが撮れる超ハイスループットイメージングを可能にしました（従来の十数倍以上の効率）。血液中のがん細胞の早期発見など診断、治療法の開発や創薬への貢献が期待されます。

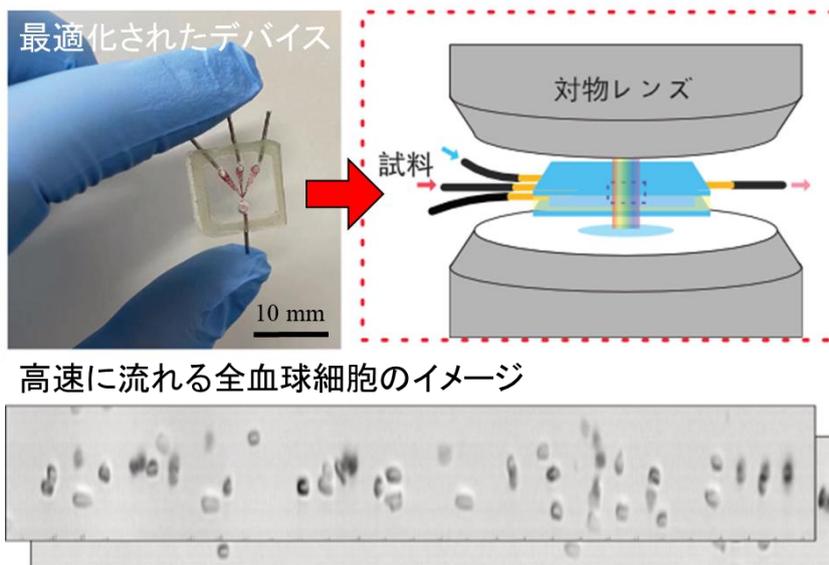


図1 開発したデバイスとハイスループット細胞イメージング。本手法では、従来のハイスループットイメージング手法に使用されるマイクロ流体デバイスのサイズを小型化し、試料添加や排出のためのチューブ接続を流路と同一平面にすることで、圧力による損失を低減し、試料の紛失やダメージを回避することができました。さらに、高い流速の絞り効果を活かして、試料の分布を画像取得領域

へ細胞を誘導するとともに焦点ズレを抑えることで生体試料のイメージングを実現しました。

今回の研究成果は、2023年7月17日（月）にLab on a Chip 誌（王立化学会、ロンドン）にインターネット掲載されます。

【解説】

疾病になると血管内に異常な細胞が流れるケースがあります。これらの細胞の情報をスクリーニングして分析することは病の進行具合や治癒の指標となり、非常に重要です。例えば、がんが進行すると、がん細胞が血液中に流れ出す現象が知られています。しかし、血液0.1mLあたりには数千万個の血球細胞が含まれており、その中に存在するがん細胞は数個から数十個しかありません。そのため、できるだけ多くの細胞を極めて高速でスクリーニングし、がん細胞の形態などから種類を特定することが重要です。このようなアプローチにより、従来のCTやPETなどの画像診断や腫瘍マーカーに比べて、転移前のさらに早い段階で超早期のがんを発見する可能性が期待されます。

細胞のスクリーニングは、微小な流路に流れる細胞群にレーザーを照射して調べるフローサイトメトリーで実現できます。しかし、フローサイトメーター装置では、レーザーの照射位置に試料を通過させ、光との相互作用が光散乱や蛍光強度として検出されますが、取得できる情報は細胞のサイズや細胞表面に現れる抗原などに限られており、複雑な細胞形態の計測には向いていません。血管内を循環するがんなどの異常細胞のみならず血小板や白血球などの血液細胞においても複雑な生理的・病理的機能をより深く理解し、製薬や医療現場におけるより良い開発や治療戦略を実現するためには、画像ベースの細胞形態計測の技術が不可欠です。特に、短時間で多量な細胞（数百万個/秒）のイメージング（ハイスループットイメージング）を実現することは、細胞の形態計測を高次のレベルに引き上げ、新しいクラスの診断学、薬理学、治療学への道を開拓することが期待されています。

【今までの問題点】

ハイスループットイメージング手法はさまざまなものがありますが、その中でも代表的なのはマイクロ流体デバイスを用いた光タイムストレッチ手法です。光タイムストレッチ（分散型フーリエ変換とも呼ばれます）は、従来の分光器の速度制限を克服し、高速なりアルタイム分光計測を可能にする強力な手法です。

このようなハイスループットイメージング手法のスループットを向上させる最も効率的な方法は、光タイムストレッチ法の原理限界までできるだけ多くの試料を微小流路で速く流すことです。そのため、試料を含む液体には高い圧力をかける必要があります。しかし、従来のハイスループットイメージング手法で使用するマイクロ流体デバイスには3つの問題があり、光タイムストレッチ手法の性能は十分に発揮されませんでした。まず、デバイスのサイズが大きく（図2A）、微小流路も長くなるため、デバイスのコストや流路中での圧力損失が増加します。また、一般に試料導入や排出のための外部送液系は流路に対して垂直接続が使用されており、直角構造による試料の紛失やダメージが生じます（図2B）。さらに、デバイスの中心部に位置する観察領域の微小流路は焦点ズレを抑えるためにさらに狭く細くなっています（図2C）。これにより、大きな圧力損失と局所的な圧力集中箇所が生じます。このようなデバイスの構造的な弱点により、大きな圧力をかけるとデバイスが破裂したり大きく変形したりするなどの問題が生じ、スループットの向上が困難でした。

また、ガラス製やステンレス製のデバイスも存在しますが、これらは高流速や高圧に対応できるマ

マイクロ流体デバイスです。しかし、一般的に広く使われている樹脂製（PDMS）のマイクロ流体デバイスと比較して、前述のデバイスは作製過程が複雑であり、コストがかかる上に不透明な材料であるなど、さまざまな問題が存在します。そのため、これらのデバイスも効率的なハイスループットイメージング手法には適していませんでした。

【本研究の目的と得られた解決方法】

本手法では、まず、従来のハイスループットイメージング手法に使用されるマイクロ流体デバイスのサイズを従来の1/4サイズに小型化しました（図2A）。この小型化により、デバイス全体のコストを75%削減することができ、流路も短くなり、圧力損失も最大で70%減少しました。また、シリンジなどの送液系と接続するチュービングも、従来の垂直接続方式から水平接続に変更することで（図2B）、圧力損失をさらに低減し、試料の紛失やダメージを回避することができました。

さらに、極めて高い流速の場合、微小チャネル内で生体試料の三次元フォーカシング効果を発見しました。従来の低流速時の試料分布と比較すると（図2C、毎秒1メートル）、高流速時では試料の分布がより小さい領域に抑えられ（従来と比べ66%改善）（図2C、毎秒40メートル）、イメージングの焦点ズレ現象と流路の詰まりを効率的に防ぐことができました。

以上の改善により、本デバイスは従来のハイスループットイメージング用のデバイスに比べて優れた性能を示し、従来の十数倍以上の効率でイメージングが可能となりました（図3）。

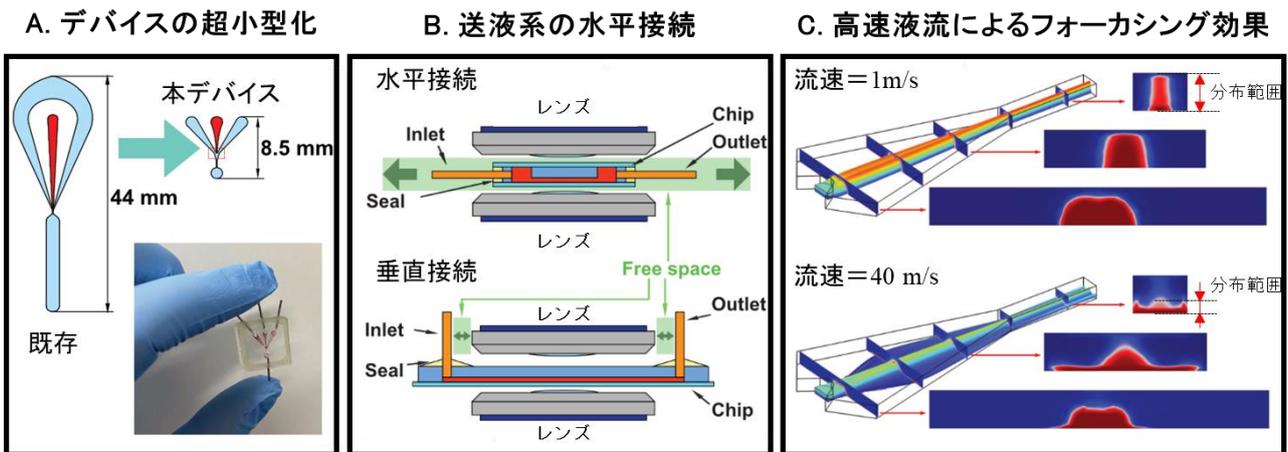


図2 超高流速への対応を可能にするマイクロ流体デバイス。マイクロ流体デバイスの超小型化や垂直接続から水平接続への変更、高速液体の流れによる試料の三次元フォーカシング効果を活用することが、「超」ハイスループットイメージング手法の実現の鍵となります。

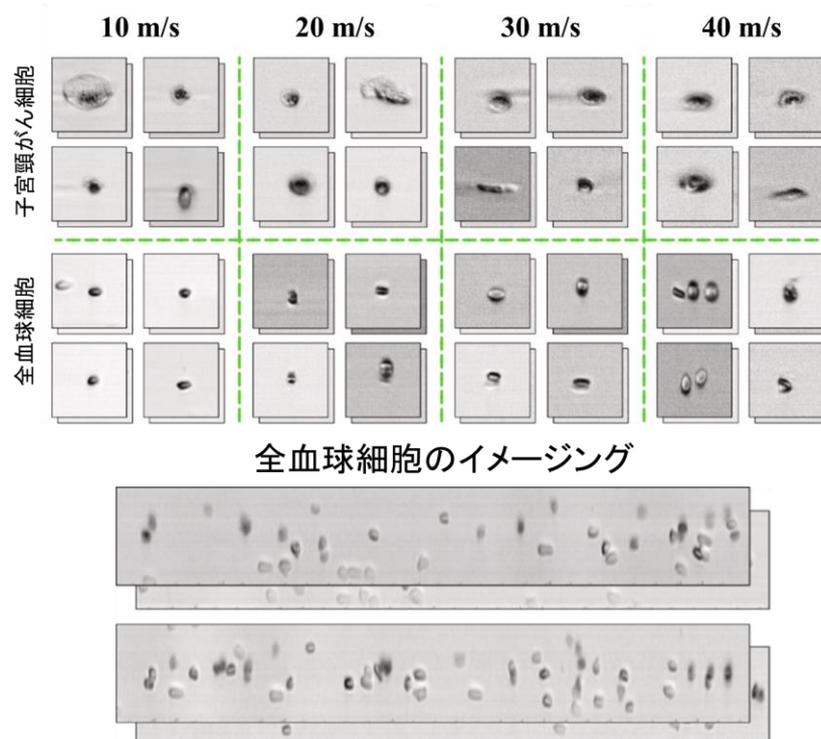


図3 各流速条件で取得した異なる細胞のイメージ。(上図) 毎秒40メートルの条件下では、低速条件で取得したイメージと同等の品質のイメージを取得できます。(下図) 全血を流す場合、毎秒数百万(最大800万)個の細胞のイメージを取得することができます。

【本研究の意義】

既存のハイスループットイメージング手法のスループットを劇的に向上させることによって、従来の循環システムの細胞形態計測では達成できなかった新しい応用・分野の提供や既存機能の向上が実現できます。また、ディープラーニングなどのAIの進化と精度向上のための、膨大な画像データの提供が可能となり、未踏の超大規模画像解析領域に取り組むことができるようになりました。これにより、新たなクラスの診断学、薬理学、治療学への道が開かれることが期待されます。

【補足説明】

○ハイスループットイメージング：

大量サンプルのイメージングを短時間で獲得し、高速かつ定量的に解析する手法です。

○マイクロ流体デバイス：

半導体微細加工技術や精密機械加工技術を用いて作製された、幅・深さが数 μm ～数 $100\mu\text{m}$ 程度の流路構造(髪の毛の直径は $200\mu\text{m}$)を集積してあるチップ状のデバイスです。

○フローサイトメトリー：

一般に広く活用されている細胞生物学技術であり、不均一な混合液中の細胞を計数、選別、および特性解析するためのレーザーを利用した技術です。

○全血球細胞：

血液中の細胞成分である赤血球、白血球、および血小板のことを指します。

【本研究成果の掲載 URL】

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/lc/d3lc00237c>

【お問い合わせ先】

<本研究内容に関する問い合わせ先>

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 物質創成科学領域 生体プロセス工学研究室
教授 細川 陽一郎

TEL : 0743-72-6095 E-mail : hosokawa@ms.naist.jp

<プレスリリースに関する問い合わせ先>

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 物質創成科学領域 生体プロセス工学研究室
准教授 ヤリクン ヤシャイラ（日本語対応可）

TEL : 0743-72-6096 FAX : 0743-72-6133 E-mail : yaxiaer@ms.naist.jp

<報道に関すること>

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 渉外企画係

TEL : 0743-72-5026/5063 FAX : 0743-72-5011 E-mail : s-kikaku@ad.naist.jp