

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：32620

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06328

研究課題名（和文）網羅的3次元観察技術による細胞のダイバーシティー検証

研究課題名（英文）Interrogating cellular diversity by comprehensive tissue observation technique

研究代表者

洲崎 悦生（Etsuo, Susaki）

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：10444803

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 48,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新学術領域「細胞社会ダイバーシティー」が目指す課題解明に向け、基盤技術となる網羅的細胞解析技術セルオミクス（Cell-omics）の確立を目指した。その結果、大規模ケミカルスクリーニングによる先端的な組織透明化プロトコル、世界最高性能の3次元組織染色プロトコル、全脳全細胞解析を可能とするクラウドシステムの開発、オルガノイド研究への組織透明化技術の応用等に成功し、細胞社会ダイバーシティーの観察・解析に資するセルオミクス手法を成立させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のセルオミクスは、多細胞システムの包括的な解析手段を提供する新規のフレームワークである。この解析手法は組織化学、神経科学、疾患生物学を含む、生体組織を対象とするあらゆる研究分野へのインパクトを与える。実際に、成果の一つである3次元組織学実現の論文（Susaki et al. Nat Commun. 2020）は、2年で3万件をこえる閲覧があり、掲載誌のLife science分野のTop50論文となるなど、多数の分野から高い注目を集めた。

研究成果の概要（英文）：As a part of KAKEN-Shingakujutsu, this research specifically aimed to establish a comprehensive cell analysis technology named Cell-omics toward understanding of cellular diversity. During the research period, we invented 1) an advanced tissue clearing protocol by large-scale chemical screening, 2) world's best performance 3D tissue staining protocol, 3) a cloud software for whole brain single cell analysis. We also applied these developed technologies to various samples including human tissue or organoids. Therefore, we successfully established the cell-omics for cellular diversity research.

研究分野：システム生物学、バイオイメーjing

キーワード：細胞、組織 組織透明化 組織3次元染色 3次元イメージング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

生体内の細胞集団は均一でなく、幹細胞から分化した多種多様なダイバーシティに富む細胞種から構成されている。近年では様々な1細胞解析技術の発展により、これらの多様性に対してアプローチする基盤が整いつつあるが、臓器・組織の3次元構築におけるコンテキストで細胞社会ダイバーシティを真に理解する技術基盤は乏しかった。このような観点から、3次元で細胞や細胞回路を網羅的に観察できる技術が有用であると期待される。本新学術課題計画班の研究代表者(洲崎)は、分子細胞生物学・遺伝学・発生生物学等の医学生物学的な研究のバックグラウンドを持ち、さらに近年では臓器全体・全身を含む大型3次元組織の全細胞を網羅的に観察・解析する基盤技術として、CUBIC (Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational analysis) を開発した (Susaki et al. *Cell* 2014; Tainaka et al. *Cell* 2014; Susaki et al. *Nat Protocols* 2015) (図1)。本技術は、1) CUBIC プロトコルを用いた高度な組織透明化、2) ライトシート顕微鏡を用いた大型透明化組織の3次元高速イメージング、3) 3次元画像解析による生物学的情報抽出等のステップにより、3次元組織を1細胞解像度で観察し、細胞および細胞回路の階層におけるオミクスのアプローチ (Cell-omics) の実現を目指した。実際に、研究開始時点までに全脳スケールの回路・機能領域の網羅的な同定や解析を試み、Cell-omics 的アプローチの強力なツールとなることを実証していた (Tatsuki et al. *Neuron* 2016)。これらのアプリケーション例から、本研究課題において臨床検体、動物発生胚、オルガノイド、ハエ等の多彩な検体に対し Cell-omics のスキームを適用する可能性とともに、その他のオミクスのアプローチ (ゲノミクス、トランスクリプトミクス) との融合が図れる可能性を発想した。

全臓器・全身の3次元1細胞解像度イメージを用いた Cell-omics の基本スキーム



CUBIC pipeline: 高効率・高再現性の組織透明化と1細胞解像度の3Dイメージングおよび画像解析

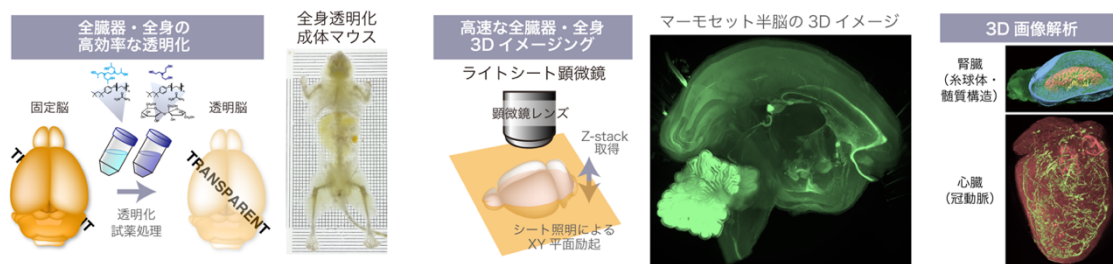


図1 研究構想

代表者は高度な組織透明化・高速3次元イメージング・画像解析による整体情報抽出の過程を組み合わせた網羅的細胞観察技術 CUBIC を開発し、本新学術「細胞社会ダイバーシティ」領域の計画班の一つとして、細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明に向けた基盤技術となる細胞ラベリング手法・組織透明化・3次元イメージング技術の組み合わせから成る Cell-omics のパイプラインを確立することを目指した。

2. 研究の目的

本新学術領域が目指す「細胞社会ダイバーシティ」解明に向け、「A01:細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明」の計画班の一つとして、基盤技術となる細胞ラベリング手法・組織透明化・3次元イメージング技術の組み合わせから成る Cell-omics のパイプラインを確立することを目指した以下の課題を遂行することを目的とした。

- 1) 遺伝学的、組織学的、ウイルスベクター等を用いて細胞種や細胞間相互作用を可視化する種々のラベリング法とそのコンパチビリティの検証。
- 2) ハエ、オルガノイド、動物発生胚、臨床検体等の様々なサンプルに対応する透明化技術、3次元イメージング技術の導入や検証。
- 3) 解析技術、特にラベルされた細胞をコンピューター上で抽出し解析するための画像処理手法の検証。
- 4) 他のおミクス手法との融合、特にゲノミクスやトランスクリプトミクスを3次元的位置情報とリンクさせるための基礎技術となる、透明化組織中での核酸解析についての検証。

3. 研究の方法

(1) CUBIC 技術における種々のラベリング手法の検証

遺伝学的手法、ウイルスベクター、組織化学的染色等の種々のラベリング手法を導入し、CUBIC 技術とのコンパチビリティや各ラベル法の最適条件の検証を進めるとともに、領域内で対象となる多様な検体に対応できる技術基盤の確立を目指した。

(2) 多様な対象組織に合わせた透明化法・イメージング法の検討

本新学術領域中の他の実施者らが担当する臨床検体、オルガノイド、動物発生胚、昆虫等の透明化や 3 次元イメージングについて適応可能性の検討や最適化を行い、これらのサンプルに含まれる細胞種を網羅的に観察、同定するための実証実験を進めた。適応法が確立した検体については、共同実施者とともに領域の目指す細胞ダイバーシティー解明に向けたデータ取得を進めた。

(3) 3 次元取得画像の解析手法の検証

取得した 3 次元画像から生物学的情報を抽出する目的のため、ラベルされた細胞や解剖学的構造を抽出(セグメンテーション)し定量解析するのに必要な種々の画像解析法を適応し検討した。必要に応じ、領域中でデータ解析が専門の研究者らとも連携し、適切な手法の導入と検証を進めた。

(4) 透明化組織中における核酸解析手法の検討

領域内の研究者が施行予定の他オミクス手法との融合に必要な、透明化組織中における核酸解析手法を検討した。特に、多層オミクス解析の実施に向けた Cell-omics 基盤技術の確立を目指した。

4. 研究成果 (図 2)

本新学術計画班において、代表者は臓器全体・全身を含む大型 3 次元組織の全細胞を透明化する CUBIC 技術を活用し、3 次元組織をシングルセル解像度で観察して細胞および細胞回路の階層におけるオミクスのアプローチ (Cell-omics) を実現する研究を進めた (CUBIC による Cell-omics 技術)。

(1) CUBIC 技術における種々のラベリング手法の検証

腎臓 3 次元染色を可能とする CUBIC-Kidney、汎用的な 3 次元組織染色を実現した CUBIC-HistoVision の開発に成功し、多数の応用例を示した (Hasegawa et al. *Kidney Int.* 2019; Susaki et al. *Nat Commun.* 2020)。また、ヒト組織を含む 3 次元病理学の実証研究を行い、有用性を示した (Nojima et al. *Sci Rep.* 2017)。

(2) 多様な対象組織に合わせた透明化法・イメージング法の検討

大規模ケミカルスクリーニングによる次世代 CUBIC 試薬を開発するとともに (Tainaka et al. *Cell Rep.* 2018)、透明化組織専用の高速ライトシート顕微鏡 GEMINI や、国際共同研究によってハイブリッドオープントップライトシート顕微鏡を整備し、マウス組織、ヒト組織、オルガノイド、水生小生物 (ヒドラ) を含む多様な検体についてデータ取得を進めた (Susaki et al. *Nat Commun.* 2020; Susaki and Takasato. *Front Cell Dev Biol* 2021; Glaser et al. *Nat Methods* 2022)。また、領域内でのコンサルティングや技術講習会を通じ、共焦点顕微鏡等の一般的な顕微鏡を用いた撮影法についても検討を行った。

(3) 3 次元取得画像の解析手法の検証

3 次元組織学によって検出された組織内細胞を定量解析するための細胞座標取得法、アトラスマッピング等の標準手法を構築し、ウェブベースで駆動するソフトウェアへと実装した (Susaki et al. *Nat Commun.* 2020; Mano et al. *Cell Rep Methods* 2021)。

(4) 透明化組織中における核酸解析手法の検討

オルガノイド等を例に組織中の全核蛍光ラベリングと位置情報取得法の開発に成功した。さらに、透明化組織から single nuclei を分離する手法の開発を進めた (投稿準備中)。さらに、モデル生物として水生小生物 (ヒドラ) を新たに採用し、全細胞 3 次元イメージングに成功するとともに、ゲノム情報と細胞空間情報を関連付けるために独自に whole genome sequence を実施し基礎データを収集した (投稿準備中)。

以上のように、開始段階での各計画について予定していた内容をすべて達成し、複数の項目について論文発表済み、または発表準備中の段階にある。これらの成果により、臓器・組織内におけるシングルセル空間情報を網羅的に取得することが可能となり、細胞ダイバーシティーの統合的解明に大きく貢献した。

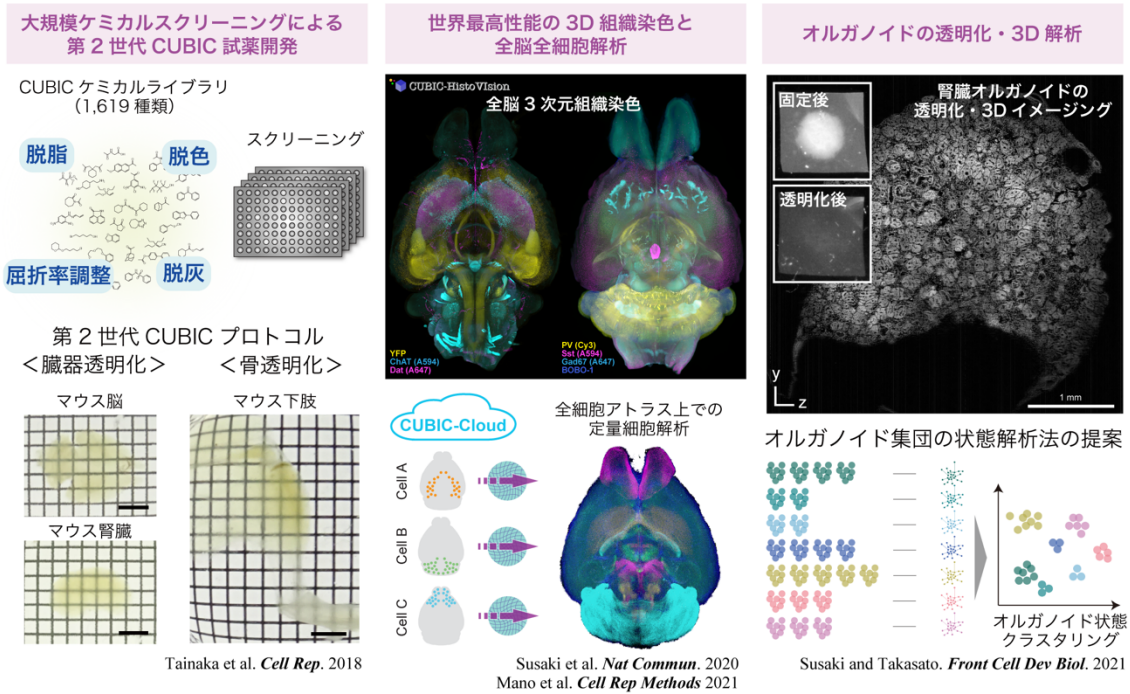


図 2 : 研究成果概要

本研究では、大規模ケミカルスクリーニングによる先端的な組織透明化プロトコル、世界最高性能の 3 次元組織染色プロトコル、全脳全細胞解析を可能とするクラウドシステムの開発等に成功し、細胞社会ダイバーシティの観察・解析に資するセルオミクス手法を成立させた。さらに、組織透明化技術を応用したオルガノイド研究に関する英文総説を発表し、ヒト iPS 細胞由来腎臓オルガノイドの透明化例や、オルガノイドの構造・機能状態を多次元情報として取得し、シングルセル解析と同様に多数のオルガノイドの状態分類解析を行うアイデアを紹介した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Glaser AK, Bishop KW, Barner LA, Susaki EA et al.	4. 巻 19
2. 論文標題 A hybrid open-top light-sheet microscope for versatile multi-scale imaging of cleared tissues.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Methods	6. 最初と最後の頁 613-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41592-022-01468-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Barner LA, Glaser AK, Mao C, Susaki EA, Vaughan JC, Dintzis SM, Liu JTC	4. 巻 27
2. 論文標題 Multiresolution nondestructive 3D pathology of whole lymph nodes for breast cancer staging.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Biomed Opt.	6. 最初と最後の頁 36501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/1.JBO.27.3.036501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Makino K, Susaki EA, Endo M, Asanuma H, Kashida H	4. 巻 144
2. 論文標題 Color-Changing Fluorescent Barcode Based on Strand Displacement Reaction Enables Simple Multiplexed Labeling.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Am Chem Soc.	6. 最初と最後の頁 1572-1579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c09844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mano T, Murata K, Kon K, Shimizu C, Ono H, Shi S, Yamada RG, Miyamichi K, Susaki EA, Touhara K, Ueda HR	4. 巻 1
2. 論文標題 CUBIC-Cloud provides an integrative computational framework toward community-driven whole-mouse-brain mapping.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep Methods	6. 最初と最後の頁 100038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2021.100038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Susaki EA, Takasato M	4. 巻 9
2. 論文標題 Perspective: Extending the Utility of Three-Dimensional Organoids by Tissue Clearing Technologies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cell Dev Biol.	6. 最初と最後の頁 679226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.679226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa S, Inoue T, Nakamura Y, Fukaya D, Uni R, Wu CH, Fujii R, Peerapanyasut W, Taguchi A, Kohro T, Yamada S, Katagiri M, Ko T, Nomura S, Nakanishi-Ozeki A, Susaki EA, Ueda HR, Akimitsu N, Wada Y, Komuro I, Nangaku M, Inagi R	4. 巻 32
2. 論文標題 Activation of Sympathetic Signaling in Macrophages Blocks Systemic Inflammation and Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol.	6. 最初と最後の頁 1599-1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2020121723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎悦生	4. 巻 94
2. 論文標題 セルオミクス技術の開発と展望	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 26-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎悦生	4. 巻 189
2. 論文標題 組織透明化技術の原理と応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 TCIメール	6. 最初と最後の頁 10-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎悦生	4. 巻 77
2. 論文標題 実用的な全臓器3次元染色技術のボトムアップ設計	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 239-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎悦生	4. 巻 39
2. 論文標題 新規技術が駆動するがん微小環境の理解 1.高精度のがん診断に向けた3次元組織病理学の現在と未来	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学増刊：がん微小環境に1細胞レベルで挑む	6. 最初と最後の頁 174-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Omori S, Wang TW, Johmura Y, Kanai T, Nakano Y, Kido T, Susaki EA, et al.	4. 巻 32
2. 論文標題 Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In_Vivo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell metabolism	6. 最初と最後の頁 814-828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2020.09.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sho Hasegawa, Tetsuhiro Tanaka, Tomoyuki Saito, Kenji Fukui, Takeshi Wakashima, Etsuo A Susaki, Hiroki R Ueda, Masaomi Nangaku	4. 巻 97
2. 論文標題 The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney international	6. 最初と最後の頁 934-950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.12.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Susaki EA, Shimizu C, Kuno A, Tainaka K, Li X, Nishi K, Morishima K, Ono H, Ode KL, Saeki Y, Miyamichi K, Isa K, Yokoyama C, Kitaura H, Ikemura H, Ushiku T, Shimizu Y, Saito T, Saido TC, Fukayama M, Onoe H, Touhara K, Isa T, Kakita A, Shibayama M, Ueda HR	4. 巻 11
2. 論文標題 Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 1982-1982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15906-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 長谷川 頌, 洲崎 悦生, 上田 泰己, 南学 正臣	4. 巻 92
2. 論文標題 腎臓を視る 組織透明化による腎臓病の3次元病態解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 838-843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎 悦生	4. 巻 52
2. 論文標題 【単一細胞レベル解析の新技术】組織・個体の全細胞解析の最前線	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 728-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長谷川 頌, 洲崎 悦生, 上田 泰己, 南学 正臣	4. 巻 92
2. 論文標題 腎臓を視る 組織透明化による腎臓病の3次元病態解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 838-843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎 悦生	4. 巻 52
2. 論文標題 【単一細胞レベル解析の新技术】組織・個体の全細胞解析の最前線	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 728-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeyuki Miyawaki, Shota Morikawa, Etsuo A Susaki, Ai Nakashima, Haruki Takeuchi, Shun Yamaguchi, Hiroki R Ueda, Yuji Ikegaya	4. 巻 11
2. 論文標題 Visualization and molecular characterization of whole-brain vascular networks with capillary resolution.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 1104-1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14786-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Puelles VG, Fleck D, Ortiz L, Papadouris S, Strieder T, Böhner AMC, van der Wolde JW, Vogt M, Saritas T, Kuppe C, Fuss A, Menzel S, Klinkhammer BM, Müller-Newen G, Heymann F, Decker L, Braun F, Kretz O, Huber TB, Susaki EA, Ueda HR, Boor P, Floege J, Kramann R, Kurts C, Bertram JF, Spehr M, Nikolic-Paterson DJ, Moeller MJ	4. 巻 96
2. 論文標題 Novel 3D analysis using optical tissue clearing documents the evolution of murine rapidly progressive glomerulonephritis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney international	6. 最初と最後の頁 505-516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.02.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasegawa S, Susaki EA, Tanaka T, Komaba H, Wada T, Fukagawa M, Ueda HR, Nangaku M	4. 巻 96
2. 論文標題 Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) visualizes abnormal renal sympathetic nerves after ischemia/reperfusion injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney international	6. 最初と最後の頁 129-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉田 将太,松本 桂彦,洲崎 悦生,上田 泰己	4. 巻 37
2. 論文標題 【バイオマテリアル研究に役立つ分析技術・評価法】生体組織の透明化とイメージング技術	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 バイオマテリアル-生体材料-	6. 最初と最後の頁 264-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎悦生	4. 巻 87
2. 論文標題 CUBICを用いた組織透明化と3次元観察	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 和光純薬時報	6. 最初と最後の頁 16-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎悦生	4. 巻 71
2. 論文標題 人工知能と神経科学 病理画像の自動診断技術と3次元病理学の発展	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Nerve	6. 最初と最後の頁 0723 0732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎悦生	4. 巻 45
2. 論文標題 透明イメージングの臨床応用 組織透明化技術と細胞ラベリング技術	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊メディカル・サイエンス・ダイジェスト	6. 最初と最後の頁 390 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Puelles VG, Fleck D, Ortiz L, Papadouri S, Thiago T, Boehner A, van der Wolde JW, Vogt M, Saritas T, Kuppe C, Fuss A, Menzel S, Klinkhammer BM, Miller-Newen G, Heymann F, Decker L, Braun F, Kretz O, Huber TB, Susaki EA, Ueda HR, et al.	4. 巻 AOP
2. 論文標題 Novel 3D analysis using optical tissue clearing documents the evolution of murine rapidly progressive glomerulonephritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney international	6. 最初と最後の頁 AOP
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.02.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hasegawa S, Susaki EA, Tanaka T, Komaba H, Wada T, Fukagawa M, Ueda HR, Nangaku M	4. 巻 AOP
2. 論文標題 Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) visualizes abnormal renal sympathetic nerves after ischemia/reperfusion injury.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney international	6. 最初と最後の頁 AOP
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, Ueda HR	4. 巻 24
2. 論文標題 Chemical Landscape for Tissue Clearing Based on Hydrophilic Reagents.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell reports	6. 最初と最後の頁 2196-2210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.07.056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe T, Nakamura R, Takase Y, Susaki EA, Ueda HR, Tadokoro R, Takahashi Y	4. 巻 444
2. 論文標題 Comparison of the 3-D patterns of the parasympathetic nervous system in the lung at late developmental stages between mouse and chicken.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental biology	6. 最初と最後の頁 S325-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2018.05.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 野島聡、森井英一、洲崎悦生、上田泰己	4. 巻 29
2. 論文標題 見る脂質のページ 透明化による全細胞解析 ヒト組織透明化 ~ヒト病理組織を中心に~	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lipid	6. 最初と最後の頁 340-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 野島聡、洲崎悦生、森井英一、上田泰己	4. 巻 25
2. 論文標題 快人快説 最先端の研究テクノロジー紹介?臓器の透明化技術とその臨床応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 LiSA	6. 最初と最後の頁 789-797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 洲崎悦生	4. 巻 29
2. 論文標題 見る脂質のページ 脂質代謝異常 脱脂による高度な全脳透明化と三次元イメージング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lipid	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Junpei, Imai Junta, Izumi Tomohito, Takahashi Hironori, Kawana Yohei, Takahashi Kei, Kodama Shinjiro, Kaneko Keizo, Gao Junhong, Uno Kenji, Sawada Shojiro, Asano Tomoichiro, Kalinichenko Vladimir V., Susaki Etsuo A., Kanzaki Makoto, Ueda Hiroki R., Ishigaki Yasushi, Yamada Tetsuya, Katagiri Hideki	4. 巻 8
2. 論文標題 Neuronal signals regulate obesity induced -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01869-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計51件（うち招待講演 34件 / うち国際学会 17件）

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC for whole-organ/body cell circuit and tissue architecture analysis.
3. 学会等名 1st mesoSPIM User Meeting (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 神経科学における組織透明化技術の活用
3. 学会等名 環境医学研究所・順天堂かゆみ研究センター 第7回学術シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVision: 臓器・全身をカバーする3次元組織学の実現
3. 学会等名 第94回日本生化学大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVision realizes whole-organ/body three-dimensional histology
3. 学会等名 第30回日本バイオイメージング学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Etsuo A. Susaki
2. 発表標題 Approaching the multicellular systems by cell-omics technology
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Etsuo A. Susaki
2. 発表標題 CUBIC-HistoVIsion: a versatile three-dimensional whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissue (Keynote talk)
3. 学会等名 Volume Imaging Symposium (VIS) 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 セルオミクスによる細胞ネットワークの定量的解析
3. 学会等名 第5回理論免疫学ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 多細胞システムの理解に向けたセルオミクス技術の開発と応用
3. 学会等名 第3回 ExCELLSシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVIsion: a versatile three-dimensional whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissue
3. 学会等名 4th NanoLSI Symposium, WPI Kanazawa University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 多細胞システムの理解に向けたセルオミクス技術の開発と応用
3. 学会等名 Cell Biology, Developmental Biology, and Systems Biology course meeting (Webiner) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 多細胞体をシステムとして理解するアイデアと方法
3. 学会等名 岡山大学医学部 特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 細胞ネットワークの網羅的解析-個体をシステムとして理解するアイデアと方法
3. 学会等名 順天堂大学医学部 医学研究入門II 特別講義 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 セルオミクス技術の開発と医学生物学応用
3. 学会等名 2020年日本バイオインフォマティクス学会年会 第9回生命医薬情報学連合大会2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Etsuo A. Susaki
2. 発表標題 Versatile 3D whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissue
3. 学会等名 Webinar at Washington University (hosted by Dr. Adam Glaser)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HV 組織透明化と組み合わせて使用できる新しい3次元染色技術
3. 学会等名 東京化成工業 ウェビナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 全臓器・全身の細胞ダイバーシティー解明を目指す臓器スケール3次元組織学への挑戦
3. 学会等名 新学術領域「細胞ダイバース」第5回公開シンポジウム「多面的1細胞解析技術が解き明かす細胞社会ダイバーシティー」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 セルオミクスによる細胞ダイバース解明へのアプローチ
3. 学会等名 科研費新学術領域「シンギュラリティ生物学」&「細胞ダイバース」合同ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 セルオミクスによる多細胞システム解明へのアプローチ
3. 学会等名 岡山大学次世代研究拠点シンポジウム2020「口腔器官の再構築から器官の発生・再生の統一原理の解明」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 A versatile three-dimensional whole-organ/body staining and imaging with single-cell resolution based on electrolyte-gel properties of biological tissue
3. 学会等名 The Light Sheet Microscopy Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Susaki EA et al.
2. 発表標題 A versatile protocol for three-dimensional whole-organ/body staining and imaging with single-cell resolution based on electrolyte-gel properties of biological tissue.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 組織透明化技術の開発と医学生物学応用 (モーニングレクチャー)
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 全臓器・全身スケールの多階層空間オミクス実現に向けたアプローチ
3. 学会等名 シングルセルゲノミクス研究会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 全臓器・全身の細胞ダイバーシティー解明を目指す臓器スケール3次元組織学への挑戦
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 共催シンポジウム「総力戦でのぞむ細胞社会ダイバーシティー解明への挑戦」(兼オーガナイザー)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVIsion: A pipeline for three-dimensional whole-organ staining and imaging with single-cell resolution based on chemical properties of tissue
3. 学会等名 RIKEN BDR seminar at Kobe (host: Dr. Kazunari Miyamichi)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVIsion: a pipeline for three-dimensional whole-organ/body staining and imaging with single-cell resolution based on chemical properties of tissue gel
3. 学会等名 Visiting seminar at Oxford University, UK (host: Host: Dr Ana Domingos) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVIsion: a pipeline for three-dimensional whole-organ/body staining and imaging with single-cell resolution based on chemical properties of tissue gel
3. 学会等名 Visiting seminar at Science for Life Laboratory (KTH), Sweden (host: Prof. Hans Blom) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 Whole-organ/body analysis of multicellular systems by CUBIC platform
3. 学会等名 Single cell biology meets diagnostics: 12th International workshop on approaches to single cell analysis, Uppsala University, Sweden (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVIsion: a pipeline for three-dimensional whole-organ/body staining and imaging with single-cell resolution based on chemical properties of tissue gel
3. 学会等名 Bioscience seminar (visiting seminar), Uppsala University, Sweden (Host: Prof. Ola S?derberg) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 細胞ネットワークの網羅的解析～個体をシステムとして理解するアイデアと方法
3. 学会等名 順天堂大学医学部「医学研究入門II」講義
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 多細胞システムの状態定義・分離を目指す技術開発
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVision: a pipeline for three-dimensional whole-brain/organ staining and imaging with single-cell resolution
3. 学会等名 ECRO 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 多細胞システムの理解に向けた要素技術開発と展望
3. 学会等名 第58回 生命科学夏の学校 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 網羅的細胞観察・解析技術による、多細胞システム解明への挑戦
3. 学会等名 第5回包括的緩和医療科学学術研究会/第6回Tokyo疼痛緩和次世代研究会 合同研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 Tissue clearing and 3D imaging: basics and applications
3. 学会等名 EMBO practical course on light sheet microscopy（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC-HistoVIsion: a pipeline for 3D whole-organ/body staining and imaging with single-cell resolution based on chemical properties of tissue gel
3. 学会等名 SBIC seminar, A*STAR, Singapore（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 個体レベルのシステム生物学実現を目指す技術開発
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会 中堅・若手の会YEC企画2「生体リズム研究の新展開」（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC：多細胞システムの理解に向けたセルオミクスパイプライン
3. 学会等名 科研費 新学術領域研究「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」第1回公開シンポジウム，大阪大学
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC：多細胞システムの理解に向けたセルオミクスパイプライン
3. 学会等名 第122回 Brain Club，慶應義塾大学医学部生理学教室（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC：多細胞システムの理解に向けたセルオミクスパイプライン
3. 学会等名 福岡女子大学 訪問セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC：多細胞システムの理解に向けたセルオミクスパイプライン
3. 学会等名 東京都医学総合研究所 研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBICによる全身全細胞のオミクスの網羅解析
3. 学会等名 ConBio2017 2017年度生命科学系学会合同年次大会 【シンポジウム】 シングルセル解析が切り開く薬理学の新潮流 (Single-cell analysis leads to new insights in pharmacology) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC: A Cell-omics platform with tissue clearing, 3D imaging and informatics (ポスター発表)
3. 学会等名 37th Annual Scientific Meeting of the Australasian Neuroscience Society, Sidney, Australia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC: a whole-organ/body cell-omics pipeline with tissue clearing, 3D imaging and informatics
3. 学会等名 UNSW Sydney Lightsheet Microscopy Workshop, Sydney, Australia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC: a whole-organ/body cell-omics pipeline with tissue clearing, 3D imaging and informatics
3. 学会等名 Singapore A*STAR SigN Immunology Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 細胞ネットワークの網羅的解析～個体をシステムとして理解するアイデアと方法
3. 学会等名 順天堂大学医学部「医学研究入門II」講義（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC: 細胞・細胞回路の網羅的解析を目的としたセロミクスパイプライン
3. 学会等名 第55回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 高速な解析個体作製と責任細胞同定を実現する新たな技術基盤
3. 学会等名 日本遺伝学会第89回大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBICによる全身全細胞のオミクスの網羅的解析
3. 学会等名 第69回日本生物工学大会 シンポジウム「若手研究者が切り拓く、1細胞解析技術の最先端」（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 Whole-organ/body cell and cell circuit analysis toward organism-level systems biology
3. 学会等名 Visiting seminar, CECAD Research Center, University Hospital Cologne (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC: a cell-omics platform with whole organ/body clearing, 3D imaging and informatics
3. 学会等名 Visiting seminar, RWTH Aachen University, Germany (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 洲崎悦生
2. 発表標題 CUBIC: a cell-omics platform with tissue clearing, 3D imaging and informatics
3. 学会等名 Visiting seminar, Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel, Swiss (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 洲崎悦生 他(分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 (株)シーエムシー出版	5. 総ページ数 258
3. 書名 バイオイノベーションに向けて～バイオテクノロジーの新技术からの新しい視点～ 監修：植田充美	

1. 著者名 洲崎悦生 他(分担執筆)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 290
3. 書名 定量生物学-生命現象を定量的に理解するために 小林徹也/編	

1. 著者名 洲崎悦生	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 11
3. 書名 シングルセル解析プロトコール 菅野純夫/編	

1. 著者名 小野宏晃, 洲崎悦生, 上田泰己	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金原一郎記念医学医療振興財団	5. 総ページ数 2
3. 書名 生体の科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>3次元組織学による全臓器・全身の観察技術を確立 https://www.riken.jp/press/2020/20200427_2/index.html 臓器透明化(CUBIC)を用いて腎臓全体の交感神経系の3次元構造を可視化し、その機能障害を解析 http://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/press_archives/20190409.html 水溶性化合物による組織透明化の化学 - 包括的ケミカルプロファイリングに基づく化学的原理の体系化 - http://www.riken.jp/pr/press/2018/20180822_1/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------