

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00317

研究課題名（和文）インテリジェント指向性進化法の創出と酵母への展開

研究課題名（英文）Intelligent directed evolution: technology development and application to yeast

研究代表者

合田 圭介（Goda, Keisuke）

東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・教授

研究者番号：70518696

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、2018年に研究代表者らが開発した独自技術であるインテリジェント画像活性細胞選抜法(iIACS)を基盤に、従来手法よりも高速な「インテリジェント指向性進化法」を開発し、特定の形態を持つスーパー酵母の創出を目的とした研究である。細胞選抜法の性能改良、酵母細胞分取とシーケンシング、および分取細胞によるビール醸造という応用まで行ってきた。これらにより、iIACSを用いた酵母における指向性進化法のための基盤技術を構築し、形態情報に基づく酵母の選抜と選定結果の解析、社会実装を見据えた応用までの一連の技術検証を行い、インテリジェント指向性進化法の有用性とその応用展開性を実証することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、酵母細胞の形態解析速度を加速させ、醸造・発酵に有効な優れた酵母を創出することを可能とする、新しい多変量分析による指向性進化法を開発した。本研究で確立した手法を用いることで、指向性進化のみならず、酵母を用いた生理学的な研究への展開が期待される。iIACSの技術革新による細胞選抜速度と精度の改善とともに、分取した酵母細胞によるビール醸造テストも行った。これにより、本技術を用いての醸造・発酵業界への貢献の見通しを示した。酵母の持つ幅広い物質生産能力を鑑みると、本研究の成果は、オイル生産や創薬へも繋がり、SDGsや人類の健康に資するスーパー酵母の作出を可能にするものであると期待できる。

研究成果の概要（英文）：This research is based on a unique technology developed by the lead principal investigator's group in 2018, termed as Intelligent Image-Activated Cell Sorting (iIACS). The study aims to develop an efficient "Intelligent Directed Evolution Method", with the goal of creating super yeast showing specific morphological characteristics. In this research, we have performed technology improvements of the cell sorting method, separation and sequencing of actual yeast cells, and practical applications such as beer brewing using separated cells. Through these efforts, we were able to build foundational technology for the directed evolution method of yeast using iIACS, and conduct technical verifications in an application aligned with the possible future social implementation of the technique. These results allowed us to demonstrate both the efficacy and the extensibility of the Intelligent Directed Evolution Method in the creation of super yeast.

研究分野：化学工学およびその関連分野

キーワード：指向性進化法 細胞分取 酵母 発酵

1. 研究開始当初の背景

2018 年のノーベル化学賞を受賞した指向性進化法[Packer et al, *Nat. Rev. Genet.* 16, 379 (2015), Moore et al, *Nat. Biotechnol.* 14, 458 (1996)]は進化の力を借りて望みのタンパク質を生み出す手法として非常に効果的である。指向性進化法では、「変位導入 遺伝子発現 選抜増幅」のサイクルを繰り返すことで、有害な物質の使用などを極力抑えることや人間ではデザインできないような非天然のタンパク質を作り出せることが主なメリットである。これまでも 1000 種類以上の新機能を持つ酵素や元の酵素よりも活性の高いスーパー酵素が作り出されてきており、医薬品やバイオ燃料など様々な製品に活用されている。これだけの成果を挙げている手法にもかかわらず、ノーベル賞の選考を実施したスウェーデン王立科学アカデミーは受賞者発表時に「指向性進化による革新はまだ始まったばかり」と述べており、今後も大きな発展が期待される。しかしながら、従来手法では、蛍光顕微鏡・ピペットを用いて膨大な手間と時間が必要な目視・手作業で変異体の検出・単離がなされており、十分な数の同種の変異体を取得するには膨大な時間(数週間~数ヶ月間)と労力を必要とする。特に出芽酵母の形態的特徴を用いた指向性進化法は高速な細胞分取法が存在しなかったために難しかった。

出芽酵母は出芽により増殖する酵母で、古くから醸造や発酵などで利用されてきたことに加え、2016 年ノーベル医学生理学賞を受賞した大隅良典栄誉教授の研究に代表されるように、真核細胞のモデルとして研究材料として使われて来た。最近ではシステムズバイオロジーの研究が盛んに行われるとともに、合成生物学を駆使したバイオ燃料やバイオマテリアル生産などへの利用拡大も期待されている。応用研究の観点から見れば、酵母は用途や生理学的機能によって形態が異なり、遺伝的多様性よりも形態的多様性が大きなこと[Ohnuki et al, *G3* 7, 2807 (2017)]から、形態を指標にした育種やモニタリングが提案されている。基礎研究の観点から見れば、これまでに様々な酵母変異株を用いて形態解析が行われており、新しい遺伝子機能の解明や化合物の作用機序の解明などの研究に寄与しているが、ゲノム解析のスピードに比べてスループットの点で劣ることが問題であった。以上のように、出芽酵母の形態的特徴は遺伝学的にも応用的にも非常に重要であるにもかかわらず、指向性進化法の適用が成されてこなかった。これは、長い歴史を持つ出芽酵母の品種改良において、未開拓な領域がたぶんに残されていることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究では、「インテリジェント指向性進化法」という形態的特徴をもとに細胞分取を行う指向性進化法を開発し、それを酵母に適応することによって、酵母の形態解析速度を加速させ、醸造・発酵に有効な優れた酵母を創出することを目指す。具体的には、研究代表者がこれまでに開発してきたインテリジェント画像活性細胞選抜法 (Intelligent Image-Activated Cell Sorting; iIACS 図 1) [Nitta et al, *Cell* 175, 266 (2018)]を出芽酵母の指向性進化法に適用する。iIACS とは、独自に開発した高速顕微鏡で細胞の形態情報を数百細胞 / 秒の速度で読み取り、深層学習を実装した AI プロセッサにより画像解析を行い、その分析結果に応じて分取することが可能となる技術である。この技術は、インテリジェント指向性進化法において、中心的な役割を果たす必須の技術となる。この技術に、どのような形態を持つ出芽酵母を分取すべきか、といった生物学的知見をプラスすることで指向性進化法を実現する。

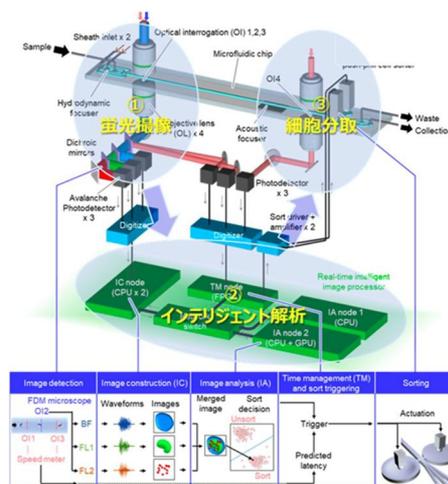


図 1: iIACS 装置概略図。

3. 研究の方法

本研究では、技術開発とユーザーの関係となる以下の 2 つのテーマを互いに技術提供とフィードバックを繰り返しながら一体的に推進する。

(1) インテリジェント指向性進化法の技術開発

これまで iIACS を用いた細胞分取では、異常な形質を持つ藻類細胞の分取や、血小板凝集塊の単離などに成功し、生物学的知見を得る実験で実績を重ねてきた。本研究では、これを出芽酵母の形態分析に対し最適化する。具体的には、搭載する AI プロセッサを出芽酵母特有の形態を反映させるように修正する。深層学習において必要となる大量のデータを、細胞培養条件の正確な制御と出芽酵母の形態に関する知見を活用することで取得整理する。これにより深層学習による指向性進化法の構築と実証を行う。またこれに必要な、精度の高い細胞情報取得を可能とす

る蛍光イメージング法の開発や大量な多次元データを安定して取得・解析する手法の構築、諸開発新規要素技術の iIACS への統合を行う。

(2) 酵母の形態情報に基づく分取とシーケンシングによる特定形態を持つ酵母の選抜と解析

ここでは、酵母変異株を用意し、酵母に最適化されたインテリジェント指向性進化法を用いて形態情報にもとづいて細胞をソートし、特徴的な形態を持つ酵母細胞を集める。ソートされた細胞集団から DNA を抽出して遺伝子配列を解析し、どの変異株がどの程度の割合で含まれているかを測定する。分取後にある変異株の存在比率が高くなるということは、その変異株が特定の形態を示していることを意味している。この新しい方法の有効性について変異株の既存の形態データと比較して検証した後、様々な酵母の菌株、特にビール酵母株を用いて、形態表現型解析を加速させる。活性が高い下面発酵ビール酵母が特徴的な形態を示すことが形態に基づくクラスタリング解析で明らかになったが、この形態を iIACS に学習させ、活性が高い新しいスーパー酵母を選抜してくる。これまでは、変異株一つ一つについて、手作業で顕微鏡観察を行い画像データを得て形態変化を調べていたため、膨大な手間と時間がかかっていたが、インテリジェント指向性進化法により、解析のスループットを飛躍的に高めることができる。出芽酵母の形態的情報に関する知見と DNA シーケンシングに関する先端技術、およびインテリジェント指向性進化法を組み合わせることで、新たな解析システムを構築することが可能になる。

4. 研究成果

「インテリジェント指向性進化法」のための技術開発においては、装置設計の改善などに留まらず、ディープラーニングを含む機械学習を用いることで、本研究の基幹技術であるインテリジェント画像活性細胞選抜法 (iIACS) に関わる要素技術の向上に取り組んだ。具体的には、これまでの蛍光イメージングプラットフォームに画像復元アルゴリズムを実装することで、スループット、感度、空間分解能間のトレードオフを克服し、より高速でかつ画質の

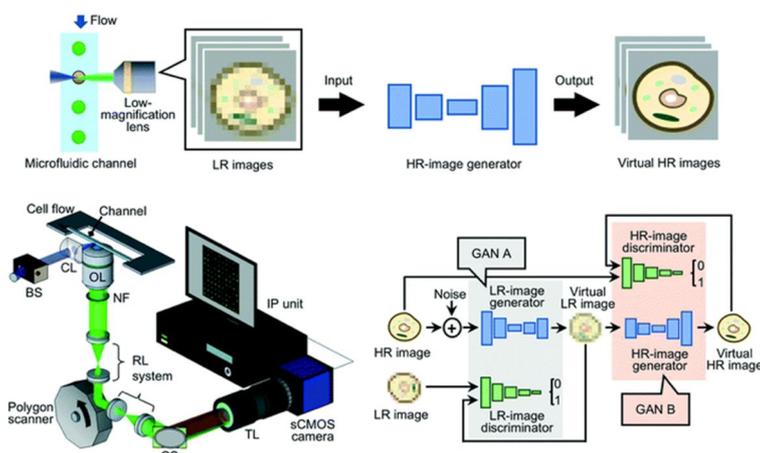


図 2: ディープイメージングフローサイトメトリー。

良い画像を取得できる Deep imaging flow cytometry (図 2) を開発した [Huang et al., *Lab Chip* 22, 876 (2022)]。このシステムでは低倍率レンズで高速撮影をしながら、得られた画像を 2 つの GAN (Generative Adversarial Network) を含むディープラーニングアーキテクチャにより処理することで、仮想的に高倍率レンズ撮影画像と同等の細胞画像を得られる。これにより出芽酵母細胞の形態特性計測精度の向上に成功した。

さらに、細胞選抜の性能を高めるために機械学習を用いた分取タイミング予測法 (intelligent sort-timing prediction 図 3) を開発した [Zhao et al., *Cytometry A* 103, 88 (2022)]。iIACS では撮像位置で検出された細胞が分取位置に到達するタイミングを予想して分取信号を生成しているが、従来の iIACS では予測精度が限定的であったため分取スピードも限られていた。本研究結果では、機械学習を用い、画像から得られる細胞の形態や細胞のマイクロ流路内を流れる速度等の情報を相関付けることで、高精度に細胞分取動作の制御を行う技術を開発した。また、シミュレーションにより、これまでよりも高速で分取可能であることを示した。

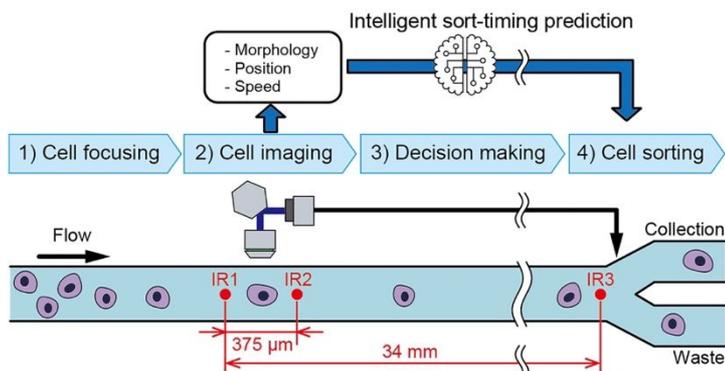


図 3: インテリジェント分取タイミング予測法。

これらの技術開発とともに、酵母細胞の iIACS による分取実験とその性能検証を並行して進めた。ここではまず、出芽酵母の野生株と変異株の混合液から変異株の特徴を持つ細胞を分取できることを示した。 scp160 株の細胞と野生株の細胞の画像を iIACS 装置で取得し、機械学習によって最も区別がつく形態学的特徴を選定した。その後、当該の特徴を評価する分析アルゴリ

ズムを iIACS に実装し、野生株と変異株の細胞の混合懸濁液から変異株の細胞の分取を行った。最後に、分取した細胞を光学顕微鏡で撮像し、所望の形態を持つ細胞が分取されていることを確認することで、本手法の性能を評価した[Hayashi et al., *MicroTAS2021* (2021)]。

次に、ディープラーニングモデルを用いた変異株の分取と分取細胞のシーケンシングを行った。2つの異なる細胞株を iIACS 装置でリアルタイムに判別するためのディープラーニングモデルを構築した。この学習モデルによって細胞株の混合懸濁液から狙いの株を分取し、回収した試料の遺伝子変異箇所を DNA シーケンシングによって同定した。従来は上記のように、分取した細胞の顕微鏡画像によって分取パフォーマンスを評価するまでにとどまっていたが、今回初めて遺伝子型の同定まで行うことができ、iIACS によって出芽酵母の形態学的特徴と遺伝子の情報を結び付けられることを実験的に実証した。このようなワークフローの構築は重要な成果であり、ランダム変異導入試料に適用することで、本研究の目指す指向性進化法のみならず出芽酵母を用いた生理学的な研究に展開することができると期待される。

本研究ではまた、単なる技術開発に終始することのないように、将来的な研究成果の社会実装を見据えて、iIACS 装置で分取した出芽酵母細胞のビール醸造テストも行った。この中ではまず、iIACS 装置のリアルタイム画像解析によって、狙いの出芽酵母の株と同様の形態を持つ細胞を、複数種類の細胞株の混合懸濁液から分取した。これをプレートで培養し、ビールの醸造(図4)に用いた。さらに、ビール醸造の際には発酵が進む試料中における酵母の代謝状態をメタボローム解析したり、ビールの官能評価も組み合わせることで、iIACS によって単離した酵母を網羅的に解析する系を構築した。これにより、酵母の基礎研究を食の科学へと繋げる取り組みも並行して進めている。

上述のような成果を含め、本研究では多くの研究結果を出してきた。関連する成果を計 14 件の国際学術論文、計 34 件の学会発表、計 2 件の図書出版にて発表しており、また関連する特許技術を現在計 3 件出願処理している。

これらの研究成果により、本研究が当初目標としていたインテリジェント画像活性細胞選抜法(iIACS)を用いた酵母における指向性進化法のための基盤技術を構築し、ビール酵母の選抜と選定細胞の特性解析、ビールの醸造までの一連の技術構築・応用検証を行ってきた。これまでの研究結果により「インテリジェント指向性進化法」の有用性とその応用展開性を実証することができ、本技術を用いての醸造・発酵業界への貢献の見通しを示した。さらには、酵母の持つ幅広い物質生産能力を鑑みると、本研究の成果は、オイル生産や創薬へも繋がり、SDGs や人類の健康に資するスーパー酵母の作出をも可能にするものであると期待できる。

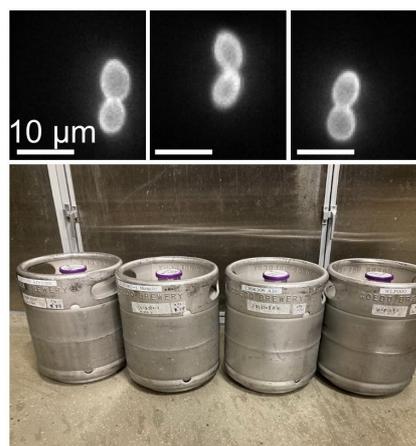


図 4：iIACS で撮像したビール酵母とそれらをもとに醸造したビール。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 14件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Deng Yunjie, Duque Jaime Alvarez, Su Chengxun, Zhou Yuqi, Nishikawa Masako, Xiao Ting-Hui, Yatomi Yutaka, Hou Han Wei, Goda Keisuke	4. 巻 356
2. 論文標題 Understanding stenosis-induced platelet aggregation on a chip by high-speed optical imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sensors and Actuators B: Chemical	6. 最初と最後の頁 131318 ~ 131318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2021.131318	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 Harmon Jeffrey, Findinier Justin, Ishii Natsumi Tiffany, Herbig Maik, Isozaki Akihiro, Grossman Arthur, Goda Keisuke	4. 巻 101
2. 論文標題 Intelligent image activated sorting of Chlamydomonas reinhardtii by mitochondrial localization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cytometry Part A	6. 最初と最後の頁 1027 ~ 1034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cyto.a.24661	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 Herbig Maik, Isozaki Akihiro, Di Carlo Dino, Guck Jochen, Nitta Nao, Damoiseaux Robert, Kamikawaji Shogo, Suyama Eigo, Shintaku Hirofumi, Wu Angela Ruohao, Nikaido Itoshi, Goda Keisuke	4. 巻 19
2. 論文標題 Best practices for reporting throughput in biomedical research	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Methods	6. 最初と最後の頁 633 ~ 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41592-022-01483-6	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 Zhao Yaqi, Isozaki Akihiro, Herbig Maik, Hayashi Mika, Hiramatsu Kotaro, Yamazaki Sota, Kondo Naoko, Ohnuki Shinsuke, Ohya Yoshikazu, Nitta Nao, Goda Keisuke	4. 巻 103
2. 論文標題 Intelligent sort timing prediction for image activated cell sorting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cytometry Part A	6. 最初と最後の頁 88 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cyto.a.24664	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 Zhou Yuqi, Nishikawa Masako, Kanno Hiroshi, Yang Ruoxi, Ibayashi Yuma, Xiao Ting Hui, Peterson Walker, Herbig Maik, Nitta Nao, Miyata Shigeki, Kanthi Yogendra, Rohde Gustavo K., Moriya Kyoji, Yatomi Yutaka, Goda Keisuke	4. 巻 103
2. 論文標題 Long term effects of Pfizer BioNTech COVID 19 vaccinations on platelets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cytometry Part A	6. 最初と最後の頁 162 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cyto.a.24677	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 Deng Yunjie, Tay Hui Min, Zhou Yuqi, Fei Xueer, Tang Xuke, Nishikawa Masako, Yatomi Yutaka, Hou Han Wei, Xiao Ting-Hui, Goda Keisuke	4. 巻 23
2. 論文標題 Studying the efficacy of antiplatelet drugs on atherosclerosis by optofluidic imaging on a chip	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 410 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2lc00895e	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 Matsumura Hiroki, Shen Larina Tzu-Wei, Isozaki Akihiro, Mikami Hideharu, Yuan Dan, Miura Taichi, Kondo Yuto, Mori Tomoko, Kusumoto Yoshika, Nishikawa Masako, Yasumoto Atsushi, Ueda Aya, Bando Hiroko, Hara Hisato, Liu Yuhong, Deng Yunjie, Sonoshita Masahiro, Yatomi Yutaka, Goda Keisuke, Matsusaka Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Virtual-freezing fluorescence imaging flow cytometry with 5-aminolevulinic acid stimulation and antibody labeling for detecting all forms of circulating tumor cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 1561 ~ 1575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2lc00856d	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 Zhang Chenqi, Herbig Maik, Zhou Yuqi, Nishikawa Masako, Shifat E Rabbi Mohammad, Kanno Hiroshi, Yang Ruoxi, Ibayashi Yuma, Xiao Ting Hui, Rohde Gustavo K., Sato Masataka, Kodera Satoshi, Daimon Masao, Yatomi Yutaka, Goda Keisuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Real time intelligent classification of COVID 19 and thrombosis via massive image based analysis of platelet aggregates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cytometry Part A	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cyto.a.24721	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 Xu Muzhen, Harmon Jeffrey, Yuan Dan, Yan Sheng, Lei Cheng, Hiramatsu Kotaro, Zhou Yuqi, Loo Mun Hong, Hasunuma Tomohisa, Isozaki Akihiro, Goda Keisuke	4. 巻 55
2. 論文標題 Morphological Indicator for Directed Evolution of <i>Euglena gracilis</i> with a High Heavy Metal Removal Efficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Science & Technology	6. 最初と最後の頁 7880 ~ 7889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.est.0c05278	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 Zhou Yuqi, Isozaki Akihiro, Yasumoto Atsushi, Xiao Ting-Hui, Yatomi Yutaka, Lei Cheng, Goda Keisuke	4. 巻 39
2. 論文標題 Intelligent Platelet Morphometry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Biotechnology	6. 最初と最後の頁 978 ~ 989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tibtech.2020.12.012	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 Nishikawa Masako, Kanno Hiroshi, Zhou Yuqi, Xiao Ting-Hui, Suzuki Takuma, Ibayashi Yuma, Harmon Jeffrey, Takizawa Shigekazu, Hiramatsu Kotaro, Nitta Nao, Kameyama Risako, Peterson Walker, ..., Goda Keisuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Massive image-based single-cell profiling reveals high levels of circulating platelet aggregates in patients with COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27378-2	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 Huang Kangrui, Matsumura Hiroki, Zhao Yaqi, Herbig Maik, Yuan Dan, Mineharu Yohei, Harmon Jeffrey, Findinier Justin, Yamagishi Mai, Ohnuki Shinsuke, Nitta Nao, Grossman Arthur R., Ohya Yoshikazu, Mikami Hideharu, Isozaki Akihiro, Goda Keisuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Deep imaging flow cytometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 876 ~ 889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1lc01043c	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 H. Kanno, M. Nishikawa, Y. Zhou, T. Xiao, T. Suzuki, Y. Ibayashi, J. Harmon, S. Takizawa, K. Hiramatsu, N. Nitta, R. Kameyama, W. Peterson, J. Takiguchi, M. Shifat-E-Rabbi, Y. Zhuang, X. Yin, A. H. M. Rubaiyat, Y. Deng, H. Zhang, S. Miyata, G. K. Rohde, W. Iwasaki, Y. Yatomi, K. Goda	4. 巻 21
2. 論文標題 Analyzing circulating platelet aggregates in patients with COVID-19 by massive image-based single-cell profiling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 化学とマイクロ・ナノシステム学会誌	6. 最初と最後の頁 1~11
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 該当する

1. 著者名 Isozaki Akihiro, Harmon Jeffrey, Zhou Yuqi, Li Shuai, Nakagawa Yuta, Hayashi Mika, Mikami Hideharu, Lei Cheng, Goda Keisuke	4. 巻 20
2. 論文標題 AI on a chip	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 3074~3090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0LC00521E	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

〔学会発表〕 計34件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Jeffrey Harmon, Justin Findinier, Natsumi Tiffany Ishii, Maik Herbig, Akihiro Isozaki, Arthur R. Grossman, and Keisuke Goda
2. 発表標題 Intelligent image-activated cell sorting based on complex intracellular morphology
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第45回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林 飛翔, Xu Muzhen, Jeffery Harmon, シヤクマトフ 理人, 磯崎 瑛宏, 合田 圭介
2. 発表標題 "高速イメージングフローサイトメトリーによるユージェナ細胞の形態と重金属の除去効率の関係性解明
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第45回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yaqi Zhao, Akihiro Isozaki, Maik Herbig, Mika Hayashi, Kotaro Hiramatsu, Sota Yamazaki, Naoko Kondo, Shinsuke Ohnuki, Yoshikazu Ohya, Nao Nitta, and Keisuke Goda
2. 発表標題 Machine learning-based sort-timing prediction for image-activated cell sorting
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第45回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroki Matsumura, Larina Shen, Akihiro Isozaki, Hideharu Mikami, Dan Yuan, Maik Herbig, Yuto Kondo, Tomoko Mori, Yoshika Kusumoto, Masako Nishikawa, Yutaka Yatomi, Satoshi Matsusaka, Keisuke Goda
2. 発表標題 Detection and characterization of circulating tumor cell clusters by high-throughput optomechanical imaging flow cytometry
3. 学会等名 CYTO 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Maik Herbig, Akihiro Isozaki, Dino Di Carlo, Jochen Guck, Nao Nitta, Robert Damoiseaux, Shogo Kamikawaji, Eigo Suyama, Hirofumi Shintaku, Angela Ruohao Wu, Itoshi Nikaido, and Keisuke Goda
2. 発表標題 A standardized metric for throughput for cytometry
3. 学会等名 CYTO 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Maik Herbig, Jeffrey Harmon, Justin Findinier, Natsumi Tiffany Ishii, Akihiro Isozaki, Arthur R. Grossman, and Keisuke Goda
2. 発表標題 High-throughput image-activated cell sorting by mitochondrial relocation
3. 学会等名 CYTO 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Maik Herbig, Kangrui Huang, Hiroki Matsumura, Yaqi Zhao, Dan Yuan, Yohei Mineharu, Jeffrey Harmon, Justin Findinier, Mai Yamagishi, Shinsuke Ohnuki, Nao Nitta, Arthur R. Grossman, Yoshikazu Ohya, Hideharu Mikami, Akihiro Isozaki, and Keisuke Goda
2. 発表標題	Resolution-enhanced imaging flow cytometry by deep learning
3. 学会等名	CYT0 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Y. Deng, J. Duque, C. Su, Y. Zhou, M. Nishikawa, T. Xiao, Y. Yatomi, H. Hou, K. Goda
2. 発表標題	Uncovering the pathogenesis and treatment of atherosclerosis by high-throughput microscopy
3. 学会等名	CYT0 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Y. Zhou, M. Nishikawa, H. Kanno, T.-H. Xiao, C. Zhang, M. Herbig, Y. Ibayashi, N. Nitta, S. Miyata, G. K. Rohde, Y. Yatomi, K. Goda
2. 発表標題	Uncovering the pathogenesis of microvascular thrombosis in COVID-19 via high-throughput microscopy on a chip
3. 学会等名	CYT0 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	西川真子, 菅野寛志, Yuqi Zhou, Ting-Hui Xiao, 矢富裕, 合田圭介
2. 発表標題	COVID-19における血小板凝集塊の大規模イメージング解析
3. 学会等名	第44回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 周 雨奇, 鄧 云杰, ハイメ・アルバレス・ドゥケ, 蘇 成迅, 西川 真子, 肖 廷輝, 矢富 裕, 侯 翰偉, 合田 圭介
2. 発表標題 オンチップ血管狭窄と高速イメージングを用いた血小板凝集の統計解析
3. 学会等名 第44回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 周 雨奇, 西川 真子, 菅野 寛志, Ruoxi Yang, 肖 廷輝, 矢富 裕, 合田 圭介
2. 発表標題 mRNA COVID-19ワクチン接種の血小板への長期的影響
3. 学会等名 第44回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 磯崎 瑛宏, Natsumi Tiffany Ishii, 北 一真, 岡 祐馬, 山岸 舞, Yaqi Zhao, 柳田 匡俊, 合田 圭介
2. 発表標題 イメージングフローサイトメトリーによる免疫細胞の受容体局在とサイトカイン産生の関連性探索
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第46回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長坂 柚葵, 松村 洋貴, 中川 悠太, 磯崎 瑛宏, 合田 圭介
2. 発表標題 血中循環腫瘍細胞の分取に向けた粘弾性流体制御によるオンチップセルソーター
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第46回研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Deng, H. M. Tay, Y. Zhou, X. Fei, M. Nishikawa, T.-H. Xiao, Y. Yatomi, H. W. Hou, K. Goda
2. 発表標題 Deciphering the efficacy of antiplatelet drugs under vascular stenosis by high-speed on-chip optofluidic imaging
3. 学会等名 SPIE Photonics West 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Y. Zhou, M. Nishikawa, H. Kanno, R. Yang, Y. Ibayashi, T.-H. Xiao, W. Peterson, M. Herbig, N. Nitta, S. Miyata, Y. Kanthi, G. K. Rohde, K. Moriya, Y. Yatomi, K. Goda
2. 発表標題 Uncovering the long-term effects of mRNA COVID-19 vaccinations on platelets by high-speed optical imaging on a chip
3. 学会等名 SPIE Photonics West 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 張 晨祺, Herbig Maik, 周 雨奇, 西川 真子, Shifat-E-Rabbi Mohammad, 菅野 寛志, 楊 若曦, 伊林 侑真, 肖 廷輝, Rohde Gustavo, 佐藤 将敬, 小寺 聡, 大門 雅夫, 矢富 裕, 合田 圭介
2. 発表標題 血小板凝集塊の無標識画像ヒックテータによる COVID-19 と血栓症のリアルタイム AI 分類
3. 学会等名 第70回 応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keisuke Ito, Ryo Iizuka, Sotaro Uemura
2. 発表標題 Feasibility study of the method for obtaining fluorogenic RNA aptamers using water-in-oil microdroplets
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takumi Uchida, Hirohito Yamazaki, Ryo Iizuka, Sotaro Uemura
2. 発表標題 Development of a single-particle inclusions detection method by solid-state nanopore for miRNA in single exosome detection
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiro Okabe, Ryo Iizuka, Munetaka Akatsu, Kenta Echigoya, Tomoya Kujirai, Hitoshi Kurumizaka, Sotaro Uemura
2. 発表標題 Investigation of the effect of spherical (three-dimensional) confinement on the higher order structure of 12-mer nucleosome arrays
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hikaru Nozawa, Hirohito Yamazaki, Ryo Iizuka, Rina Hirano, Tomoya Kujirai, Hitoshi Kurumizaka, Sotaro Uemura
2. 発表標題 A study on the structural dynamics of the nucleosome containing H2A.B using solid-state nanopores
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村宗太郎、山崎洋人、志甫谷涉、濡木理、上村想太郎
2. 発表標題 ナノポア計測によるCALHM2チャネルダイナミクスの解明
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成田 晴香、島 知弘、飯塚 怜、塩見 美喜子、上村 想太郎
2. 発表標題 ショウジョウバエアルゴノート 2 の N 末端領域はアミロイド様凝集体を形成する (N-terminal region of Drosophila Argonaute2 can form amyloid-like aggregates)
3. 学会等名 第21回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Muzhen Xu, Jeffrey Harmon, Tomohisa Hasunuma, Akihiro Isozaki, and Keisuke Goda
2. 発表標題 AI on a chip for identifying microalgal cells with high heavy metal removal efficiency
3. 学会等名 The 21st International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Natsumi Tiffany Ishii, Tsubasa Wakamiya, Taketo Araki, Mika Hayashi, Hiroki Matsumura, Kazuma Kita, Yuma Oka, Masatoshi Yanagida, Akihiro Isozaki, and Keisuke Goda
2. 発表標題 High-throughput intelligent image-activated sorting of receptor-localizing T cells
3. 学会等名 The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mika Hayashi, Natsumi Tiffany Ishii, Jeffrey Harmon, Taketo Araki, Shinsuke Ohnuki, Naoko Kondo, Akihiro Isozaki, Yoshikazu Ohya, and Keisuke Goda
2. 発表標題 Image-activated sorting of genetically perturbed yeast towards image-based pooled screens
3. 学会等名 The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Kanno, Hideharu Mikami, Hiramatsu Kotaro, and Keisuke Goda
2. 発表標題 High speed FLIM, high-throughput FLIM flow cytometry, and beyond
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jeffrey Harmon, Justin Findinier, Akihiro Isozaki, Arthur Grossman, and Keisuke Goda
2. 発表標題 Deep learning based classification of Chlamydomonas reinhardtii displaying mitochondrial repositioning using an imaging flow cytometer
3. 学会等名 The international Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Matsumura, Larina Tzu-Wei Shen, Hideharu Mikami, Akihiro Isozaki, Dan Yuan, Taichi Miura, Yoshika Kusumoto, Masako Nishikawa, Atsushi Yasumoto, Takeshi Yamada, Aya Ueda, Hiroko Bando, Hisato Hara, Yutaka Yatomi, Satoshi Matsusaka, and Keisuke Goda
2. 発表標題 High-throughput on-chip imaging of diverse cancer cells in blood
3. 学会等名 The international Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Deng, J. A. Duque, C. Su, Y. Zhou, M. Nishikawa, T. Xiao, Y. Yatomi, H. W. Hou, K. Goda
2. 発表標題 Studying vascular stenosis by high-throughput optical microscopy on a chip
3. 学会等名 SPIE Photonics West 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Ebata, Tomohiro Shima, Yoshitaka Shirasaki, Sotaro Uemura
2. 発表標題 Mitochondrial Translocation of Telomerase Reverse Transcriptase Changes Cell Death Process
3. 学会等名 Cell Bio Virtual 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江端拓志, 島知弘, 白崎善隆, 上村想太郎
2. 発表標題 テロメラーゼ逆転写酵素TERTのミトコンドリア輸送の細胞死制御
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Xu, D. Yuan, S. Yan, C. Lei, K. Hiramatsu, J. Harmon, Y. Zhou, M. H. Loo, T. Hasunuma, A. Isozaki, and K. Goda
2. 発表標題 A cellular morphological indicator toward directed evolution of microalgae for highly efficient wastewater treatment
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Matsumura, A. Isozaki, Y. Zhao, K. Huang, T. Wakamiya, D. Yuan, H. Mikami, S. Ohnuki, S. Uemura, Y. Ohya, and K. Goda
2. 発表標題 出芽酵母の大規模な遺伝子解析のための高スループット細胞形態分取法
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 日本化学会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 208
3. 書名 生体分子環境の化学	

1. 著者名 澤田 嗣郎、小澤 岳昌、北森 武彦、中村 洋（東京理科大学名誉教授）、藤浪 真紀、宮村 一夫、石丸 洋一郎、浦野 泰照、加地 範匡、坂 真智子、鈴木 茂、瀬藤 光利、宗林 由樹、馬場 嘉信、船津 公人、本田 暁紀、末永 智一、宮野 博、本山 晃	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 1072
3. 書名 先端の分析法 第2版	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 ゲノム改変微生物株	発明者 大矢禎一、茶谷朋哉、赤尾健、五島徹也	権利者 国立大学法人 東京大学、独立 行政法人酒類総
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-082633	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 酵母の産業適格性予測システム及び方法	発明者 大矢禎一、大貫慎輔、呉俊元、増尾直久、岩切亮	権利者 国立大学法人 東京大学、三菱 商事ライフサイ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-107905	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 8 - 8ジフェルラ酸誘導体	発明者 大矢禎一、一刀かおり、小川樹、他4名	権利者 国立大学法人 東京大学、他1機 関
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-136651	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

Serendipity Lab
<http://www.serendipitylab.org/>
 Goda Lab
<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/struct/index.html>

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
研究分担者	上村 想太郎 (Uemura Sotaro) (00447442)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授 (12601)	
研究分担者	大矢 禎一 (Ohya Yoshikazu) (20183767)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授 (12601)	

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			
				他2機関
米国	University of Virginia	Carnegie Institution of Science	Stanford University	
シンガポール	Nanyang Technological University			
ドイツ	Max Planck Institute			
中国	Wuhan University	HKUST		