

【目的】 大量データの真価を生かして自然科学の可能性を拡張すべく、生物データを教師とする機械学習モデル BSML (Biologically supervised machine learning) の実現が最終的な目標である。この BSML を実現すべく、本研究では、時間や装置間の断絶を越えて異計測データを 1 細胞単位に紐付ける光核酸バーコーディング技術を軸に、大量細胞の形態・応答・遺伝子発現情報をハイスループットに多角計測する細胞マルチモーダル計測技術開発を目指してきた。

【方法】 光核酸バーコーディング技術では、まず、光学イメージ識別情報と 1 対 1 対応する固有 DNA バーコードで修飾した、イメージ核酸バーコードハイドロゲルビーズ (optical and DNA barcode beads : odBB) を、新規開発した手法に基づき、大量に作製した。細胞と共に微小ユニット液滴中に封入することにより、大量の細胞をユニークに光学バーコーディングされる。このユニットを光イメージングして、各ユニットに含まれる odBB を光イメージ情報から同定した上で、1 細胞シーケンシングを行って、各細胞の遺伝子発現と同じユニットにいた odBB を DNA バーコードから同定し、1 細胞単位に形態と発現情報を紐付けした。一方で、本研究のスループットの律速の一つは、イメージング技術にあることが浮き彫りとなり、そこで、ライトシート光顕微鏡技術と音響を用いたマイクロ流体細胞整列技術の融合により、高速の三次元蛍光イメージング技術を開発した。

【結果】 光核酸バーコーディング法の開発を達成した。odBB の大量安定生成手法の開発と、効率的な核酸と色素の修飾手法の開発に成功した。そして市販装置を用いたイメージング、機械学習を用いた光学イメージからの迅速かつ正確なビーズ同定手法の開発、odBB・1 細胞遺伝子発現計測系の確立、イメージデータ中の odBB とシーケンスデータ中の odBB の照合を実現し、数百細胞の明視野画像と遺伝子シーケンシング情報のマルチモーダル計測を達成した。さらに、世界最速のスループットで、流路を流れる細胞の高速な三次元光イメージングを達成し、これを適用して、光核酸バーコーディング法のスループットとスケールの向上を進めている。本報告では、既に論文を公開している、解析パイプラインの中核をなす新規イメージング技術の実証データを中心に報告する。

単一对物レンズライトシートイメージング技術と音響粒子整列技術の融合による
高速三次元イメージングフリーサイトメトリー技術

