

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月7日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
東京大学・大学院理学系研究科
[職・氏名]
教授・合田 圭介
[課題番号]
JPJSBP 120219002

1. 事業名 相手国: シンガポール (振興会対応機関: NUS) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) AI 血小板分析法とオンチップ血栓症を用いた COVID-19 合併性血栓症の病態解明

(英文) Mechanistic studies of COVID-19-associated thrombosis using AI-powered platelet analyzer and thrombosis-on-chip3. 共同研究実施期間 令和3年4月1日 ~ 令和5年3月31日 (2年0ヶ月)【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 月 日)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Nanyang Technological University, School of Mechanical and Aerospace
Engineering, Associate Professor, Hou Han Wei

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		4,750,000 円
内訳	1年度目執行経費	2,375,000 円
	2年度目執行経費	2,375,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	7 名
相手国側参加者等	4 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目			()
2年度目		1	2 (0)
3年度目			()

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本研究では、血栓症における血小板の病理は詳しく解明するため、高速マイクロ流体血小板分画装置(高分解能ディーンフロー分画「HiDFF」)(Hou/NTU)、血栓症模倣チップ(Hou/NTU)、インテリジェント血小板凝集塊分類法「iPAC」(合田/東大)を統合した新しい研究ワークフローを構築する。これにより、血小板の形態とその血栓形成の大規模解析を行った。この分野横断型研究を通して、血小板の病態生理の機構を新たに解明し、迅速な血栓症リスク層別化ができる新しいバイオマーカーを見つけ出し、血栓症の治療法となる抗血栓症薬の効果を精査する。本研究では、Hou(NTU)と合田(東大)が開発した、(1)高分解能ディーンフロー分画、(2)血栓症模倣チップ、(3)インテリジェント血小板凝集塊分類法を応用する。これによって前臨床試験的に血小板の形態・機能の迅速な特性評価を実現し、さらに、それらがアゴニスト(凝固剤)と抗血小板薬どのように関連しているかを明らかにした。海外交流について、2021 年度は、新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、渡航(派遣)及び相手国研究者の受け入れは出来なかった。2022 年度は、シンガポールの研究者 2 名が日本に約一週間滞在し、共同実験とディスカッションを実施した。なお、2022 年度は、日本からの研究者がアメリカに渡航し、学会発表やマイクロ流体の学術交流を行った。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

インテリジェント血小板凝集塊分類法を用いて、さまざまな条件下で狭窄による血小板凝集の空間的・時間的な観察を実証した。血栓症模倣チップにおいて ADP、コラーゲン、TRAP-6、および U46619 の存在下で、動脈硬化性流れプロファイルが血小板凝集のサイズ、形状、および集団に及ぼす影響を、単一血小板集合分解能で観察した。結果としては、狭窄とアゴニストの両方が存在する場合に血小板凝集が著しく増強することを示し、動脈硬化性血流障害と循環因子の血小板活性化に対する相乗効果を示唆する。特に、TRAP-6 によって活性化された血小板は、凝集塊のサイズ分布の増強効果が最も強く、次に ADP とコラーゲンが続き、U46619 はより長いチップ内の循環時間で凝集塊のサイズの減少を示した。さらに、抗血小板薬の狭窄下における有効性を解析する方法を実験的に検証した。その結果、ASA は血小板凝集に抑制効果を示さず、cangrelor は中程度の効果を発揮し、eptifibatide は狭窄誘発性血小板凝集に対する最も高い効果を発揮することが明らかにした。また、単一血小板の乾燥質量が血管狭窄モデル環境下で低下することも示した。この方法は、動脈硬化性疾患の患者の治療に役立つ、狭窄誘発性血小板活性化および凝集のメカニズムを理解するための強力なツールを提供する。現在、2 本の論文(Y. Deng, et al, “Understanding stenosis-induced platelet aggregation on a chip by high-speed optical imaging”, Sensors and Actuators B: Chemical 356, 2022, 131318; Y. Deng, et al, “Studying the efficacy of antiplatelet drugs on atherosclerosis by optofluidic imaging on a chip”, Lab on a Chip 23, 2022, 410-420) を発表し、国内と国外の学会に口頭発表もした。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

本共同研究は、血液ベースのマイクロ流体工学やチップデバイスの研究能力・経験を高めるだけでなく、将来の共同研究活動(交換留学、研究セミナーなど)に向けた、シンガポールの研究者との強固な研究関係の構築につながると考えられる。両国の研究者が異なる文化や言語の背景を持つことから、異なる視点やアプローチが加わり、より広い視野から問題を解決するためのアイデアが生まれることができた。さらに、研究成果の国際的な共有や学術的な交流を促進することで、両国の学術界の発展に寄与することも期待される。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

シンガポールと日本はともに高齢化が進んでおり、血栓症を早期に発見し予防する方針は非常に重要である。この国際共同研究では、それぞれの研究室で開発した基礎技術を用いて、血小板に基づいた新しい血栓症分析手法の研究・開発・検証を行った。両研究室の共同研究は、目的達成のための技術開発を相乗的に推し進め、革新的技術を用いて血小板研究の新たなフロンティアを開拓すると期待される。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本研究は、合田研究室の研究者4名(博士課程学生1名、修士課程学生4名)で進めた。その内一名の修士学生が博士課程に進学し、一名の博士学生が卒業して合田研究室で特任助教になった。若手研究者養成のため、国内やアメリカの学会に参加し、英語での発表や異分野への発表などの経験を得るに至った。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本研究で得られた研究データは、ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP)などの競争力の高い国際助成金申請のための予備データとして利用される。超高速イメージング、機械学習、マイクロ流体技術、生体機能チップを組み合わせた我々の革新的な研究アプローチは、免疫細胞やその他疾患(敗血症、がん関連血栓症)への応用も容易に可能にすると考えられる。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

該当なし