

令和3(2021)年度 研究拠点形成事業(A. 先端拠点形成型)
中間評価資料(進捗状況報告書)

1. 概要

研究交流課題名 (和文)	パンパシフィック・セレンディピティラボ		
日本側拠点機関名	東京大学		
コーディネーター 所属部局・職名・氏名	大学院理学系研究科・教授・合田 圭介		
相手国側	国名	拠点機関名	コーディネーター所属部局・職名・氏名
	米国	カリフォルニア大学ロサンゼルス校	Department of Bioengineering, Professor and Graduate Vice Chair, Dino DI CARLO
	オーストラリア	ウーロンゴン大学	Faculty of Engineering and Information Sciences, Senior Professor and Director, Weihua LI
	カナダ	アルバータ大学	Department of Chemistry, Professor, Robert Eerl CAMPBELL
	メキシコ	メキシコ国立自治大学	Department of Developmental Genetics, Academic Leader, Takuya NISHIGAKI
	韓国	漢陽大学	Department of Chemistry, Professor, Tae-Hyun YOON
	中国	武漢大学	The Institute of Technological Sciences, Professor, Cheng LEI
	台湾	国立交通大学	Department of Photonics, Professor, Chia-Wei SUN

2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

○申請時の研究交流目標

コーディネーターらは本研究拠点開始前に内閣府革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) において、物理学、化学、情報科学、マイクロ流体工学などの多岐にわたる分野の最先端技術を結集し、多種多様な細胞集団に含まれる一つ一つの細胞を高速に撮像し、深層学習などの最先端の情報処理技術でそれらの画像をリアルタイムに判別して、特定の細胞を選抜する**世界初のインテリジェント画像活性細胞選抜法 (Intelligent Image-Activated Cell Sorter; IACS) の開発に成功し (Nitta et al, Cell 175, 1 (2018))、世界中のメディアや研究者から破壊的イノベーションとして大きな注目を浴びた**。東京大学の Serendipity Lab (工学部 13 号館) で創出された本基盤技術は、その従来にない高い分取性能から、**細胞生物学、遺伝学、免疫学、病理学、微生物学、再生医学、薬学などのきわめて広範囲な領域にわたって応用展開が期待される**。しかしながら、具体的な応用例を見出すためには、生命科学等の応用分野の研究者と装置開発に

携わる研究者との継続的な交流によるオープンかつ密な議論が不可欠である。このため本研究拠点では、Serendipity Lab を環太平洋エリアまで拡張し、環太平洋エリアに点在する世界トップクラスの研究者との持続的な交流体制を構築することで、**学術的な大発見を狙うオープンイノベーション拠点「Pan-Pacific Serendipity Lab」(右図)を確立することを目標とする。**これにより IACS の持続的な応用展開を目指すとともに、応用展開を加速するため装置性能の向上を行い、**本技術**を**大規模単 1 細胞解析の世界標準技術として確立することを目指す。**具体的には、IACS の性能の向上を目指す性能向上グループ、応用展開を目指す応用展開グループを設け、それぞれ国内研究拠点と他国機関に同一分野の専門家を据えて交流

体制を確立することで、IACS の相互理解を促進する。また、異なるチーム間の交流が成功の鍵となるため、チーム間連携を促進する交流体制も併せて構築し、各分野の専門家が他分野も含めた包括的な理解に基づく技術開発、応用展開を行う体制を確立する。

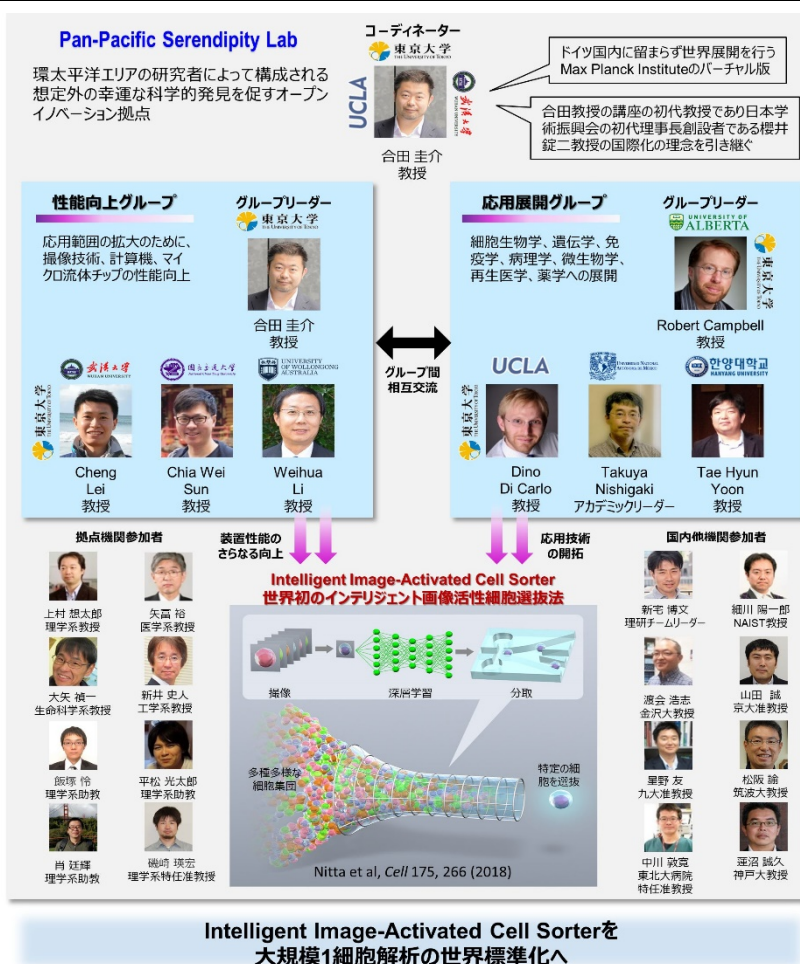
○目標に対する達成度とその理由

上記目標に対する 2 カ年分の計画について

- 十分に達成された
- 概ね達成された
- ある程度達成された
- ほとんど達成されなかった

【理由】

拠点としての Serendipity Lab の整備は順調に進んでおり(<http://www.serendipitylab.org>)、**国内外の研究拠点から 149 人(日本拠点 95 人、米国拠点 8 人、オーストラリア拠点 6 人、カナダ拠点 6 人、メキシコ拠点 7 人、韓国拠点 7 人、中国拠点 11 人、台湾拠点 9 人)ものメンバーが登録する巨大な組織となるまで成長した(上図集合写真)。**この拠点は研究および教育の両面で大きな成果を上げている。そのため、上記目標に対する 2 か年分の計画は十分に達成されたと評価できる。以下で研究面と教育面でそれぞれの成果を記す。

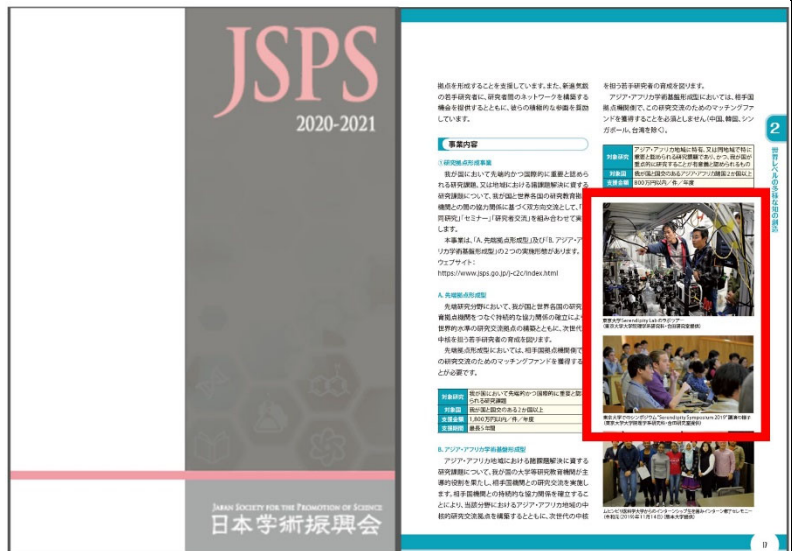


研究面では、多くの共同研究を行うことができ、大きな成果が上がっている。その多くは国際共著論文(24本)及び国際共同学会発表(13件)



という形で発表しており、また、現在論文準備中の成果も数多くある。掲載された論文の多くは表紙にも選出されており(上図)、どれも注目度の高い論文となっている。具体例を一つ挙げると、IACSの性能の大幅な向上を達成したことである。この成果は国際的な共同研究の成果であるが、特筆すべきは令和元年度に、カナダから若手研究者が一人1か月の間滞在して動物細胞に特異なたんぱく質を発現させるプロトコルの確立を行い、東京大学を拠点とする学生にノウハウを引き継いだことである。このノウハウを用いてその後研究を続けて、IACS装置の実証実験に用いることができた。その他にも韓国から若手研究者1人と修士課程の学生1人が来日し、1週間滞在して実験を行うなど、Serendipity Labという場所を整備することによって、共同研究が促進された。新型コロナウイルス感染症拡大後は、海外から研究者を招いて研究を進めることは困難となったが、オンライン会議などを利用して継続して共同研究を続けている。

教育面でも、Serendipity Labという場を利用して多くの成果が出ている。上述のように、海外の一流の研究室からの若手研究者が来日して実験を行うことで、普段 Serendipity Lab で実験している若手研究者が異なる文化的背景を持つ研究者と触れる機会となり、研究的知見を広げるだけでなく、キャリア形成などの視野も広げる機会となっている。また、海外から一流の研究者を招き、セミナーも定期的に開催した。セミナー時には必ず Serendipity Lab の見



学をしてもらい、学生が世界中の研究者に研究内容を端的に説明する場とするとともに、若手研究者も交えて交流することにより、新たな共同研究創出の機会とした。この取り組みの様子は日本学術振興会の2020年度のパンフレットに掲載された(上図)。具体的には、研究者を招いてのセミナー(1時間程度の講演、20~30人規模)を令和元年度に7回行った。また、大きなワークショップ(30~50人規模)やシンポジウム(50~100人規模)も開催している。具体的には令和元年度に東京大学本郷キャンパスでシンポジウムを2回開催した。新型コロナウイルス感染症拡大後は海外から研究者を招いてセミナー、ワークショップ、シンポジウムを開催することは困難となったが、オンラインセミナーを5回、オンラインワークショップを1回、行うことにより、海外拠点との交流を続けた。また、シンポジウムは対面とオンラインのハイブリッド形式とすることで静岡県で開催し、本研究拠点のアクティビティを下げないよう最大限工夫した。このような環境を経て、これまでに1人が博士号を、14人が修士号を、9人が学士号を取得した。また、若手研究者も北海道大学教授、中国人民大学准教授、深圳大学助教のポジションを取得するなどキャリア形成の一助となっている。

以上から、計画は十分に達成されていると言える。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1) これまでの研究交流活動(延長対象課題の令和2年度事業は延長期間終了日まで)について、

「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。

※各年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

○共同研究

【概要】

右表に示すように、数多くの大きな共同研究実績を達成した。具体的には、日本国内の複数の拠点機関と中国拠点機関と共同で光学システムを大幅に改造し、細胞撮像スピードを従来の光学システムと同等に保ちつつ画像の質を20倍向上させることに成功し、その成果はNature Communications 11, 1162 (2020)に掲載された。この成果を、日本国内の複数の拠点機関、中国拠点機関、カナダ拠点機関、米国拠点機関と連携してIACS装置に搭載して実証実験に成功した。また、その過程で、カナダ拠点機関と連携することにより、動物細胞にフィラメント状のプロテインを形成させることに成功した。これらの成果は、Lab on a Chip 誌(Isozaki et al., Lab on a Chip 20, 2263 (2020))に掲載され、かつ表紙に選ばれ、本雑誌の編集者が選ぶ注目論文としても紹介された(Manz et al., Lab Chip 21, 1197 (2021))。また、画像解析技術向上への取り組みとして、機械学習による画像解像度向上手

	論文タイトルなど	共著相手国
1	D. Yuan et al., "Sheathless separation of microalgae from bacteria using a simple straight channel based on viscoelastic microfluidics", <i>Lab on a Chip</i> 19, 2811 (2019)	オーストラリア
2	F. Zhang et al., "Intelligent image de-blurring for imaging flow cytometry", <i>Cytometry Part A</i> 95, 549 (2019)	台湾、中国
3	H. Kobayashi et al., "Intelligent whole-blood imaging flow cytometry for simple, rapid, cost-effective drug-susceptibility testing of leukemia", <i>Lab on a Chip</i> 19, 2688 (2019)	台湾、中国
4	A. Isozaki et al., "A practical guide to intelligent image-activated cell sorting", <i>Nature Protocols</i> 14, 2370 (2019)	米国
5	Y. Yaikun et al., "Effect of flow-induced microfluidic chip deformation on imaging flow cytometry", <i>Cytometry Part A</i> doi.org/10.1002/cyto.a.23944 (2019)	米国、中国、オーストラリア
6	T. Zhang et al., "Focusing of sub-micrometer particles in microfluidic devices", <i>Lab on a Chip</i> 20, 35 (2020)	オーストラリア
7	Y. Weng et al., "Temporally interleaved optical time-stretch imaging", <i>Optics Letters</i> 45, 2387 (2020)	中国
8	H. Yan et al., "Virtual optofluidic time-stretch quantitative phase imaging", <i>APL Photonics</i> 5, 046103 (2020)	中国
9	H. Mikami et al., "Virtual-freezing fluorescence imaging flow cytometry", <i>Nature Communications</i> 11, 1162 (2020)	台湾、中国
10	A. Isozaki et al., "Sequentially addressable dielectrophoretic array for high-throughput sorting of large-volume biological compartments", <i>Science Advances</i> 6, eaba6712 (2020)	米国
11	T. Zhang et al., "Hydrodynamic particle focusing enhanced by femtosecond laser deep grooving at low Reynolds numbers", <i>Scientific Reports</i> 11, 1652 (2021)	オーストラリア
12	T. Tang et al., "Glass based micro total analysis systems: Materials, fabrication methods, and applications", <i>Sensors and Actuators B: Chemical</i> 339, 129859 (2021)	オーストラリア
13	T. Tang et al., "Rotation of biological cells: fundamentals and applications", <i>Engineering</i> (2021) in press	オーストラリア
14	Y. Hao et al., "Mechanical properties of single cells: Measurement methods and applications", <i>Biotechnology Advances</i> 45, 107648 (2020)	オーストラリア
15	Y. Weng et al., "Analysis of signal detection configurations in optical time-stretch imaging", <i>Optics Express</i> 28, 29272 (2020)	中国
16	Y. Weng et al., "Temporally interleaved optical time-stretch imaging", <i>Optics Letters</i> 45, 2387 (2020)	中国
17	H. Yan et al., "Virtual optofluidic time-stretch quantitative phase imaging", <i>APL Photonics</i> 5, 046103 (2020)	中国
18	A. Isozaki et al., "Intelligent image-activated cell sorting 2.0", <i>Lab on a Chip</i> 20, 2263-2273 (2020)	米国、カナダ
19	A. Isozaki et al., "AI on a chip", <i>Lab on a Chip</i> 20, 3074 (2020)	中国
20	Y. Zhou et al., "Intelligent classification of platelet aggregates by agonist type", <i>eLife</i> 9, e52938 (2020)	中国、台湾
21	N. Nitta et al., "Raman image-activated cell sorting", <i>Nature Communications</i> 11, 3452 (2020)	中国、米国
22	N. Chen et al., "Porous carbon nanowire array for surface-enhanced Raman spectroscopy", <i>Nature Communications</i> 11, 4772 (2020)	中国
23	P. Cheng et al., "Direct control of store-operated calcium channels by ultrafast laser", <i>Cell Research</i> (2021)	中国
24	Y. Zhou et al., "Intelligent platelet morphometry", <i>Trends in Biotechnology</i> (2021) in press	中国

法のアイデアを新たに創出し、取り組んでいる。その成果の一部は2021年度に予定されている国内学会(化学とマイクロ・ナノシステム学会)にて発表済みであり、現在は米国拠点と連携して論文化を目指して研究を進めている。上記の研究成果を出す過程において、韓国から2人、カナダから1人の研究者や学生が長期滞在して研究を行った。その他にも数多くの共同研究が生まれており、コロナ禍にありながらも、順調に研究が進捗している。**これまで、国際共著論文発表は24件、国際共同学会発表は13件を達成した。**

○セミナー

	令和元年 (平成31年)度	令和2年度
国内開催 (セミナー(「シンポジウム」「ワークショップ」の名称で開催))	2回	2回*
国内開催 (その他交流(「セミナー」の名称で開催))	7回	5回**
海外開催	0回	0回
合計	2回	2回

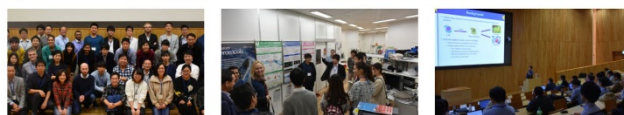
* 1回はオンラインでの開催。

**すべてオンラインでの開催。

【概要】

シンポジウム(50~100人規模)は年2回行っている。具体的には、令和元年度5月には、国内拠点を強化することを主な目的として第一回目のキックオフシンポジウムを東京大学にて開催した。ここでは、日本から68人とカナダから1人の総数69人が参加し、大きなシンポジウムとなった。多くの研究者が一堂に会することにより、これをきっかけに共同研究が本格化し始めた。また、令和元年度11月には海外拠点を含めた研究者を集めて国際的な共同研究をさらに加速させる、または、新たな共同研究の種を作ることを目的とし、日本から73人、中国から9人、台湾から1人、韓国から3人、オーストラリアから2人、メキシコから1人、米国から1人、の総数90人が参加したシンポジウムを開催した(右図)。90人が一堂に会し、3日間にわたって行い長い時間場を共有したことにより、深いコミュニケーションが実現され、学生レベルから含めて多数のネットワークが形成された。令和2年度は、海外シンポジウム1つと国内・海外ワークショップ2つを計画していたが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響により、海外シンポジウムは1年の延期、海外ワークショップは中止とした。それに替わるものとして、Twitterを利用したオンラインワークショップを令和2年度6月に開催した(右図)。日本から36人、米国から6人、オーストラリアから5人、カナダから2人、メキシコから7人、韓国から5人、中国から2人の総数73人を集めて交流を図った。また、オンラインツールを活用し、セミナーも継続して行った(右図)。さらに、令和2年度12月には、対面で約60人、リモートで約13人を集めたシンポジウムを静岡県の清水文化会館にて感染対策を徹底したうえで開催した(上図)。対面は日本に拠点を持つ研究者

シンポジウム (2019年11月9~11日)



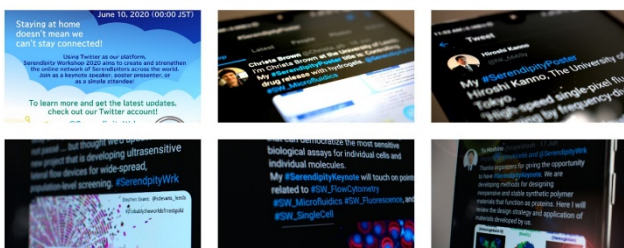
シンポジウム (2020年12月15~16日)



オンラインセミナーシリーズ (2020年)



オンラインワークショップ (2020年6月17日)



のみしか参加できなかったが、米国とオーストラリアからもリモートで参加するなど、非常に有意義な会議となった。また、懇親会などは開催せず、会議中も感染対策を徹底したおかげで、誰一人感染者を出すことなく無事に会議を終えることができた。

○研究者交流

【概要】

研究者の交流の機会を多く確保している。具体的には、Serendipity Lab にて海外の研究者が実験する機会をなるべく多くつくり、そこで研究者同士で交流してもらうようにした。さらに上述のようにシンポジウム、ワークショップ、セミナーを積極的に開催し、交流の場を多く作っている。特に新型コロナウイルス感染症拡大前は、研究の場以外にも、懇親会などの場を多く設けることにより、雑談から生まれるアイデアを重視するよう心掛けた。また、Serendipity Lab メンバー間では、「先生」「Prof.」などの敬称は使わず、日本国内の研究者間では「さん」付けで呼び合い、また、海外拠点の研究者間では First name で呼び合うよう促した。これらの枠組みが功を奏し、多くの共同研究が自発的に生まれており、コーディネーターを介さない論文なども発表され始めている。このようなネットワーク型組織を今後も強化していく。

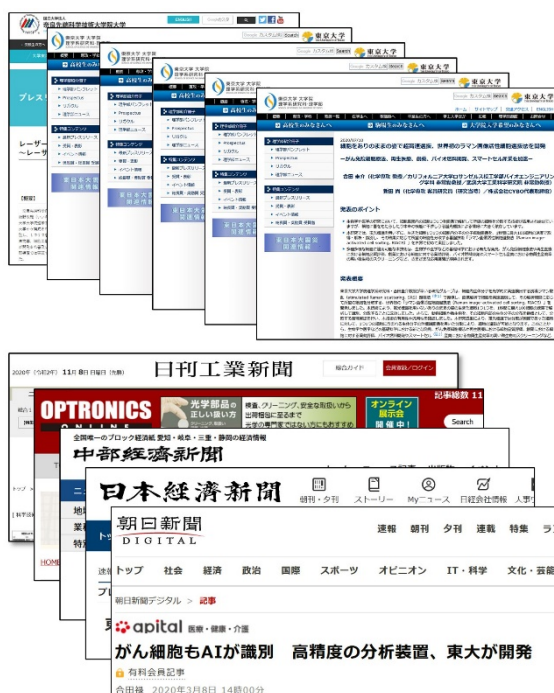
(2)(1)の研究交流活動を通じて、申請時の計画がどの程度進展したか、以下の観点から記入してください。

○日本側拠点機関及び相手国拠点機関の交流によってえられた、世界的水準の国際研究交流拠点となりうるような学術的価値の高い成果

Serendipity Lab の研究拠点をを用いて行った研究は数多くあり、また、Nature や Science の姉妹紙に掲載される国際共著論文も多く出すことができた。

これらの成果はプレスリリースを行い、数多くのメディアに取り上げられた(上図)。代表的な具体例は下記の通りである。

まず、IACS 装置の設計、構築、使用、評価方法を 46 ページにわたり詳細にまとめた仕様書論文を Nature Protocols 誌に発表した(Isozaki et al., **Nature Protocols** 14, 2370 (2019))。これは、本研究拠点の目的である、Serendipity Lab をオープンイノベーション拠点とするという目的に向けて極めて有用な論文となっている。このことにより、新規に IACS 装置を使用する研究者や学生への理解促進に役立っている。また、外部研究者も、本論文を見ることにより、詳細が理解でき、新たな共同研究依頼をしやすい環境とすることに成功した。実際に、本論文発表後に、共同研究依頼は国内外を問わず多数受けることになった。このような背景のもと、研究は加速され、まず高速性および高感度で高速に流れる細胞をイメージングできる新たな顕微鏡「疑似固定蛍光イメージング・フローサイトメトリー (Virtual-Freezing Fluorescence Imaging Flow Cytometry; VIFFI)」を開発した。この成果はこれまでの同様の技術と比較して飛躍的な進歩を遂げたため、Nature Communications 誌に掲載され(Mikami et al., **Nature Communications** 11, 1162 (2020))、また、朝日新聞に取り上げられるなど、大きな注目を浴びた。さらに、この技術を用いて IACS 装置の性能を飛躍的に向上させることに成功し、Lab on a Chip 誌の表紙を飾る成果となった(Isozaki et al., **Lab on a Chip** 20, 2263, 2020)。これらは、



多くの海外拠点との共同研究があって初めて達成できる成果であった。

さらに新たな手法にも積極的に挑戦しており、それらも高い評価を受けている。ここでは代表的な成果のみを紹介する。まず**大きな成果として、脳梗塞や心筋梗塞の前兆と原因をとらえられる可能性のある技術を開発した。**具体的には、高速流体中を流れる細胞の明視野像を取得できる独自に開発した高速カメラを用いて、血液サンプルに様々な刺激剤を混ぜた後の血小板を観察することにより、刺激剤の種類によって血小板の凝集する様子が変わることを発見した。これは、人間の目で見ても大きな違いが分からないものであるが、機械学習を用いて分類することができることと初めて分かった。刺激剤の種類は、すなわち、体内の分泌物の違いということになるので、血小板の凝集がどのような原因で起こっているか、予測できる可能性がある。この成果は eLife に掲載された(Zhou et al., *eLife* 9, e52938 (2020))。また、**この研究は昨今の新型コロナウイルス感染症の重症化要因のひとつである血栓症発症リスクを検査できる可能性があるとして、積極的に研究を進め、その成果はアーカイブ (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.29.21256354v1>) に公開済みである。**また、高速蛍光画像および明視野像取得方法に限らず、他の手法も積極的に開発している。例えば、ラマン信号を用いた超高速細胞分取法の開発にも成功し、Nature Communications 誌にて発表している(Nitta et al., *Nature Communications* 11, 3452 (2020))。ラマン信号は微弱であるため、高速性を担保するのは困難であることから、将来的なさらなる高速化の手段として、金属フリーの SERS 基板の開発も行い、これも Nature Communications に掲載された(Chen et al., *Nature Communications* 11, 4772 (2020))。また、単一細胞を液滴に閉じ込めて細胞解析する手法における世界最速液滴分取法の開発にも成功し、Science Advances 誌にて発表した(Isozaki et al., *Science Advances* 6, eaba6712 (2020))。このように幅広く細胞計測関連技術の開発を行っている過程で、カルシウムチャネルの操作法に関する技術の開発にも成功し、Cell Research に発表した(Cheng et al., *Cell Research* (2021))。

○研究交流活動の成果から発生した波及効果

Serendipity Lab を拠点として整備し、ホームページや国際共著論文発表を通じて広くアピールしてきたことにより、環太平洋エリア以外からも多くの共同研究依頼を受けるようになった。具体的には、オランダのグループの若手教授が1か月滞在して、イギリスの University of Leeds グループの教授と学生2人が1か月滞在して、新たな技術構築を共同研究として行ったり、新型コロナウイルス感染症拡大後にはドイツの Ludwig Maximilian University of Munich グループとの共同研究が始まったり、と様々な波及効果を見せている。これらは予算的な切り分けをしながら進めているが、Serendipity Lab という共通の場所を使っているため、お互いが刺激しあい、高める効果を発揮している。**本事業の活動が、環太平洋エリアを超え、ヨーロッパも含めた全世界に広がっていくことにより、より高レベルな共同研究の機会を得ることが可能となり、オープンイノベーション拠点の構築という目標に向かって進めることができる。**

○若手研究者育成への貢献

- ・若手研究者が身につけるべき能力・資質等の向上に資する育成プログラムの実施及びその効果

上述のように令和元年には海外からの研究者を多く招き、かつ Serendipity Lab で実験してもらうことにより、一流の研究者と場を共有する機会を多く設けることで学生を含めた若手研究者の育成へ貢献した。令和2年度からは新型コロナウイルス感染症の拡大により、このような方法はとれなくなり、かつ、海外に修士課程学生を派遣して新たな技術を習得してもらう予定であったが、それもかなわなかった。その代わりに、オンラインを多く活用することにより、海外拠点との交流機会を保つように努力した。特筆すべ

きは、令和2年度6月に開催したTwitterワークショップである。ここでは、若手研究者と学生が中心となりTwitterワークショップを運営し、グローバルに73人もの人を集めて会を成功させた。学会運営方法の一端を学ぶことができる貴重な機会を与えることができた。

また、学生および若手研究者の国際会議での発表の機会を多く設け、多くの賞を受賞することにつながった。具体的には、光学系で最大規模の国際学会であるSPIE Photonics Westにおいて、修士課程学生の亀山理紗子さんがTeledyne SP Devices Best Presentation Award、博士課程学生の周雨奇さんがHitachi High-Tech Best Presentation Award と Hamamatsu Best Presentation Award、Matthew Lindley さんがHitachi High-Tech Best Presentation Award を取得した。また、3 Minute Thesis という国際プレゼンテーションコンテストにおいて博士課程学生の中川悠太さんが東京大学大会優勝した。国内学会では、博士課程学生の周雨奇さんが量子生命科学会で優秀ポスター賞、分子科学会で修士課程学生の亀山理紗子さんが学生優秀講演賞、若手研究者の磯崎瑛宏特任助教が化学とマイクロ・ナノシステム学会の優秀研究賞を取得した。さらに、修士論文発表において研究奨励賞に Phillip Charles McCann さんと中川悠太さんが、卒業論文での学科長賞に田島達矢さんが選ばれた。また、博士課程学生の松村洋貴さんと菅野寛志さんが東京大学フォトンサイエンス国際卓越大学院プログラムにおいて優秀賞を、若手研究者の平松光太郎助教がエヌエフ基金の研究開発特別賞を、磯崎瑛宏特任助教がコニカミノルタ科学技術振興財団の画像科学連携賞を受賞した。

・日本と交流相手国における次世代の中核を担う若手研究者の研究ネットワーク構築状況

日本拠点の学生や若手研究者が、海外拠点の若手研究者と直接やり取りしながら進めている共同研究が複数立ちあがっている。このような研究を通して強固なネットワークが形成されていくものとする。また、コーディネーターを介さないで若手研究者同士がつながり、国際共同研究という形で論文発表出ている。具体的には、日本とオーストラリアの複数の論文があげられる (Zhang et al., *Scientific Reports* 11, 1652 (2021); Tang et al., *Engineering* (in press); Hao et al., *Biotechnology Advances* 45, 107648 (2020)) や日本、オーストラリア、中国の共同研究による論文 (Liu et al., *Analytical Chemistry* 93 1586 (2021)) があげられる。これは非常に好ましい状況で、今後も、トップダウンではなくてボトムアップ的に共同研究が各地で自然発生的に始まり、コーディネーターを介さずとも研究成果が生まれるような場を提供できる拠点となることを目指す。