

2025 年 8 月 29 日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

「詰まらない流路」で実現！ 生体試料を長時間・高感度で計測できる新システムを開発 ～がん診断や血液検査など、生命科学・医療の新しい計測法へ～

【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（学長：塩崎 一裕）先端科学技術研究科 物質創成科学領域 生体プロセス工学研究室（細川 陽一郎教授）のヤリクン・ヤシャイラ（Yalikun Yaxiaer）准教授らの研究グループは、細胞の大きさ、内部構造、電気特性をリアルタイムに測定する「高感度インピーダンスフロー性能のサイトメトリー（注1）」について、その性能の課題である「電気信号のばらつきや不安定さ、流路の目詰まり（注2）」、さらに「デバイス（装置）の汎用性の低さ」を解決する新たなシステムを開発しました。測定時に試料が移動する流路の高さを能動的に制御することに成功したもので、高感度かつ安定した長時間の計測を実現するシステムを構築しました。

従来のデバイスでは、流路と試料の距離を極限まで小さくすることで感度を高めていましたが、その一方で試料のサイズや位置のばらつきにより流路が目詰まりしやすくなるというトレードオフが避けられませんでした。

今回開発されたシステムは、信号感度をリアルタイムで監視しながら、目詰まりが発生する直前に流路の高さを瞬時（ミリ秒オーダー）に引き上げ、詰まりを解消することが可能です。このように、流路を試料が通過できる限界近くで自動調整することにより問題を解決しました。

本手法は「高感度」と「低目詰まり」を両立した自動安定計測システムであり、実験では、機械学習による細胞の分類精度を大幅に向上させています。今後、生命科学や臨床検体における信頼性の高い計測技術としての応用が期待されます。

今回の研究成果は、2025 年 8 月 27 日（水）に Lab on a chip 誌（英国王立化学会）に掲載されました（DOI: 10.1039/D5LC00673B）。

高さ能動的可変マイクロ流路による
高感度・安定・長時間インピーダンス計測システムの実現

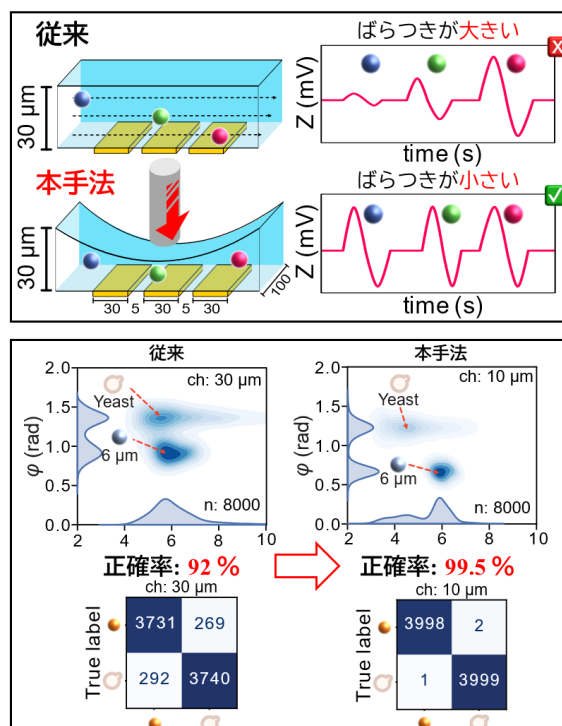
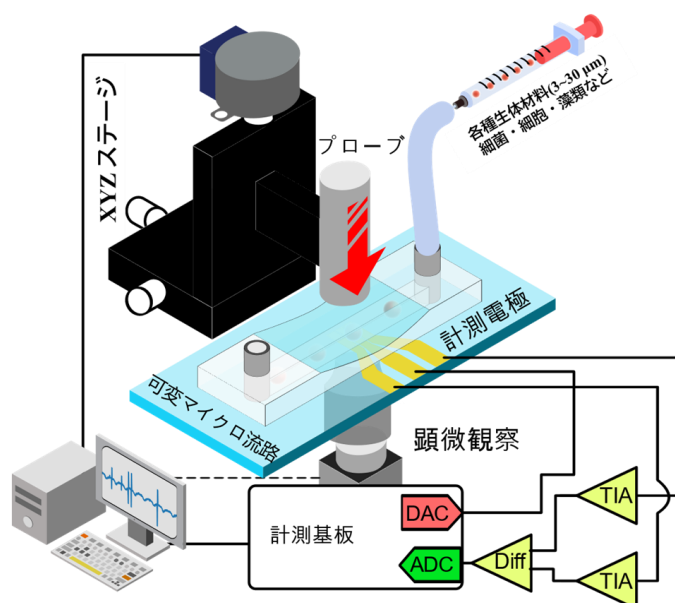


図1. 従来の電極付き樹脂製流路を上方から圧迫することで、流路高さを計測時にも自在に調整できます。流路高さを 30 μm から 10 μm へ縮小することで、流路が詰まることなく計測感度を約 3 倍に向上させるとともに、機械学習による分類精度の大幅な改善を実現しました。

【解説】

近年、生命科学および医科学分野において、AI を活用して膨大な細胞の多様な状態を 1 細胞レベルで計測し、その生理状態や疾病性をリアルタイムで解析・判定する知能計測システムの開発が急速に進展しています。特に深層学習手法の導入により、細胞の微細な形態異常を高精度かつ高速に分析し、正確に判定することが可能となりました。その代表例がフローサイトメトリー（注3）です。

フローサイトメトリーには、以下のような計測原理に基づく手法があります：

- **光学的手法**：蛍光、ラマン散乱、ミー散乱などの光散乱を利用して計測します。
- **イメージング手法**：高速カメラやレーザースキャン（光タイムストレッチ）を用いて、流路内の細胞画像を取得します。
- **交流電気インピーダンス手法**：細胞が流路中の電極間を通過する際のインピーダンス信号を測定します。

しかし、光学的手法は複雑な光学系を必要とし、多くの場合では細胞を蛍光標識する必要があるため、一度に計測できる項目数に制限があります。さらに標識や侵襲による細胞生理への影響リスクもあります。イメージング手法は、無標識で形態情報に特化し高精度な計測が可能ですが、大型高速カメラが必要で、リアルタイム解析には高い計算能力とコストが伴います。

一方、交流電気インピーダンス計測法は、流路中の電極間を横切る細胞のインピーダンス信号から平均径や体積などの情報を取得できるため、いわゆるコールターカウンターとして、ナノスケール生体粒子の計測など臨床検査に広く用いられています。さらに、印加電圧の周波数を調整することで、

測定できる部位や特性を切り替えることが可能であり、細胞膜・細胞質・膜誘電特性・小器官分布・質量など、16種類以上の多項目同時計測が実現可能です。光学系を必要としないため、流路デバイスと計測本体を A4 サイズまで小型化でき、かつ電気信号として直接 AI の入力データとして扱えるため、リアルタイムでの解析・分類・可視化が可能です。このように、交流インピーダンス手法は他の手法と比べて小型・非侵襲・多項目・AI 適合性の観点で非常に優れた次世代のリアルタイム定量計測法として期待されています。

【今までの問題点】

しかしながら、従来の細胞計測のための交流電気インピーダンス計測システムには、いくつかの課題が存在し、実用化や普及の大きな障壁となっています。

第一に、デバイスの感度や信号安定性が時間とともに低下することが挙げられます。これは、電極表面の劣化、計測対象のサイズまたは電極への距離にばらつきがあること、チャンネル内の物質付着によるノイズ増加に起因します。その結果、測定信頼性が損なわれ、長期間の連続運転や臨床現場での使用には不向きとされてきました。

第二に、細胞や粒子のサイズ・濃度・粘性によっては、流路内での局所的な目詰まりが頻発し、デバイスの測定を停止させる要因となります。詰まりは単なる流路閉塞に留まらず、流体力学的条件の変化による測定誤差や、強制的な洗浄操作によるデバイスの損傷・再調整など、複数の副次的問題を引き起こします。

第三に、測定対象となる細胞の大きさや性状が変わるたびに、流路デバイス自体の再設計・再製造・再校正が必要となる点も大きな制約です。特に、マイクロ流路の高さや電極間距離が測定感度や選択性に直結するため、異なるサイズ・種類の細胞に対応するには、その都度流路の仕様を調整しなければならず、高い技術的・経済的コストが伴います。

これらの要因により、従来のシステムは柔軟性や拡張性に乏しく、特定用途に最適化された装置止まりとなっているのが現状です。その結果、1 台のデバイスで多様な細胞サイズ・種類に対応し、長時間かつ安定して使用できるような「高汎用性・高感度・安定・長時間計測プラットフォーム」の実現には、依然として大きな技術的飛躍が求められています。

【本研究の目的と得られた解決方法】

本研究の目的は、3~30 μm の多様な生体試料に対応可能な「高汎用性・高感度・安定・長時間」インピーダンス計測プラットフォームの実現です。

本提案システムでは、生体試料から得られるインピーダンス信号をリアルタイムで監視し、試料が通過できる限界まで流路高さを自動調整することで、常に最高感度を確保します。さらに、詰まりが発生する直前には流路高さを瞬時（ミリ秒オーダー）に引き上げることで、目詰まりを自動的に解消することが可能です。これにより、計測中も最適な感度を維持しつつ、流路詰まりを防止し、従来にない安定性と長時間連続計測を実現しました。

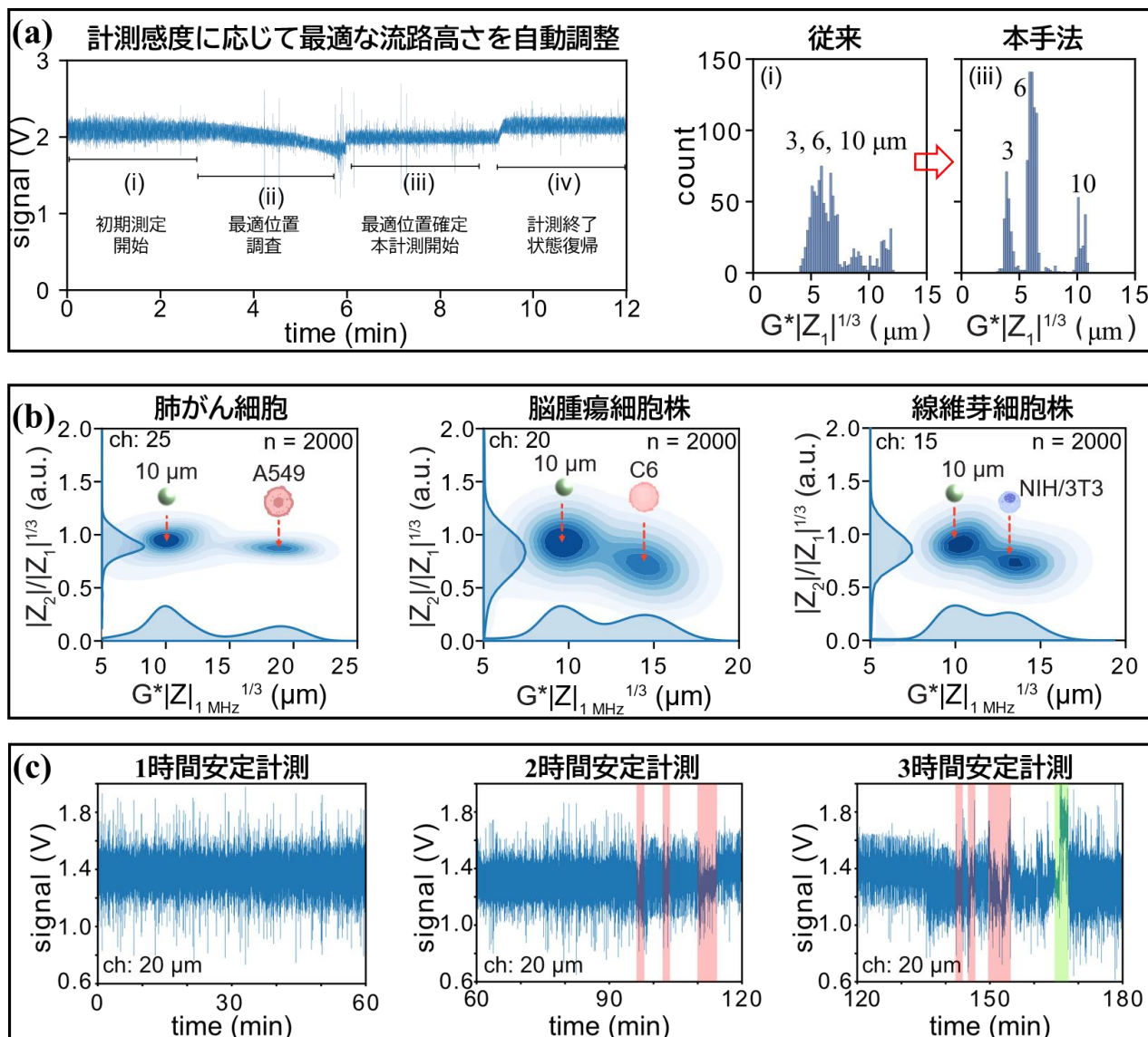


図 2. 本システムの主要な特徴

(a) 流路中を流れる細胞の信号をリアルタイムに監視し、最適な流路高さに自動調整します。最適化後には、従来のシステムよりも 3 μm 、6 μm 、10 μm の微粒子を容易に区別でき、500 nm の粒子でも同一システムで計測可能となりました。(b) 複数種類の細胞計測が可能であり、機械学習を用いる分類によって識別精度をさらに向上できました。(c) 細胞データの 3 時間連続計測において、本システムが自動的に複数回の信号最適化と流路詰まりの解消を行った様子を確認（赤色領域）できました。比較として、手動で流路の高さを調整した領域を緑色で示しています。

本システムの特徴：

●リアルタイム信号最適化アルゴリズムの構築：

試料サイズごとに流路寸法を設計し直す必要がなくなり、自動的に最適な流路高さに調整して最高感度で計測可能になりました。

●信号強度の増加：

自動調整機構により目詰まりすることなく流路高さを 1/3 に縮小することが可能となり、平均 3.2 倍の信号増幅を達成しました。従来は識別が重複していた 3 μm 、6 μm 、10 μm の粒子を明確に区別できました。さらに、計測電圧も 1 V・100 μA 以下に抑え、電極劣化を大幅に低減しました。

●測定精度の向上：

信号のばらつきを 50%低減し、小粒子の分類精度が大幅に向上。500 nm 粒子の計測も可能になりました。

●高い汎用性：

3～25 μm の幅広いサイズの粒子・細胞に対応可能で、細菌、酵母、がん細胞、線維芽細胞などの表現型分類に成功し、種々細胞における機械学習モデルの構築にも利用できます。

●自己最適化と長時間安定計測：

瞬間的な目詰まりを意図的に利用することでも、最適な流路高さを自動決定し、類似信号の分離性能を最大化。長時間安定した計測を実現しました。

【本研究の意義】

本研究成果は、がん診断や血液検査、薬剤スクリーニング、感染症検査など幅広い分野への応用が期待されており、今後は医療機関や臨床研究機関との共同研究による早期診断・個別化医療の実現、製薬企業やバイオベンチャーとの連携による新薬開発や副作用評価への応用、診断機器メーカーとの協力による POCT（臨床現場での検査）向け装置や次世代検査機器への実装を手掛けます。さらに AI・情報科学分野との協働による自動細胞分類や大規模データ解析との融合を通じ、臨床・研究両面での社会実装を目指してまいります。

【補足説明】

（注 1）

インピーダンスフローサイトメトリー：細胞をマイクロ流路中で電極間に流し、交流電流に対する応答（インピーダンス変化）を測定する技術。これにより、染色なしで細胞の大きさ・内部構造・電気的特性をリアルタイムに解析できる。

（注 2）

流路の目詰まり：マイクロスケールの流路（髪の毛の 10 万分の 1 の細さ）は細胞や微粒子を計測するために使われる。しかし、粒子の凝集やゴミの付着、気泡の混入、試料サイズと流路幅に近いなどで目詰まりが起こる。一度詰まると高圧水や薬剤で洗浄して再利用できるが、多大な時間とコストが必要である。そのため実際には使い捨てが基本となり、環境負担やシステム全体のコスト増につながる。

（注 3）

フローサイトメトリー：細胞を 1 つずつ液体の流れに乗せて通過させる分析技術。レーザー光や電気的な方法で細胞の大きさ、形、内部の状態などをリアルタイムに測定する。蛍光色素で標識すれば、特定のタンパク質や遺伝子の有無も同時に調べられる。医療や生命科学で、がん細胞や免疫細胞の検査・研究に幅広く利用されている。

【掲載論文】

タイトル : *A Long-Term Universal Impedance Flow Cytometry Platform Empowered by Adaptive Channel Height and Real-Time Clogging-Release Strategy*

著者 : Trisna Julian, Tao Tang, Naomi Tanga, Yang Yang, Yoichiroh Hosokawa, Yaxiaer Yalikun

掲載誌 : Lab on a chip (Royal Society of Chemistry, 英国王立化学会)

DOI: 10.1039/D5LC00673B

【お問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 物質創成科学領域 生体プロセス工学研究室
准教授 ヤリクン ヤシャイラ（日本語対応）

TEL : 0743-72-6096 FAX : 0743-72-6133 E-mail : yaxiaer@ms.naist.jp

＜報道に関すること＞

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 渉外企画係

TEL : 0743-72-5112 FAX : 0743-72-5011 E-mail : s-kikaku@ad.naist.jp