

2026年5月11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

変形する「ガラス流路」で細胞の物性を測る！

～高精度・高速・大量測定を実現する実用的物性評価法、医療応用へ～

【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のヤリクン・ヤシャイラ（Yalikus Yaxiaer）准教授、理化学研究所の山本晃毅 基礎科学特別研究員、奈良県立医科大学の酒井和哉 講師らの研究グループは、浮遊細胞の物性（硬さ）を約0.1 kPaの分解能で定量可能とし、高速かつ大量での測定を実現する、30 μm厚の超薄板ガラス製動的変形ギャップ構造（DGS）を集積したマイクロ流体デバイスの開発に成功しました。

本手法は、浮遊細胞の「数」や「形態」に加えて「物性」を直接かつ高速に取得できることから、従来困難であった疾患細胞の力学的異常の定量評価を可能とし、がんや血液疾患をはじめとする臨床診断、病態解析、創薬評価への応用が強く期待されます。

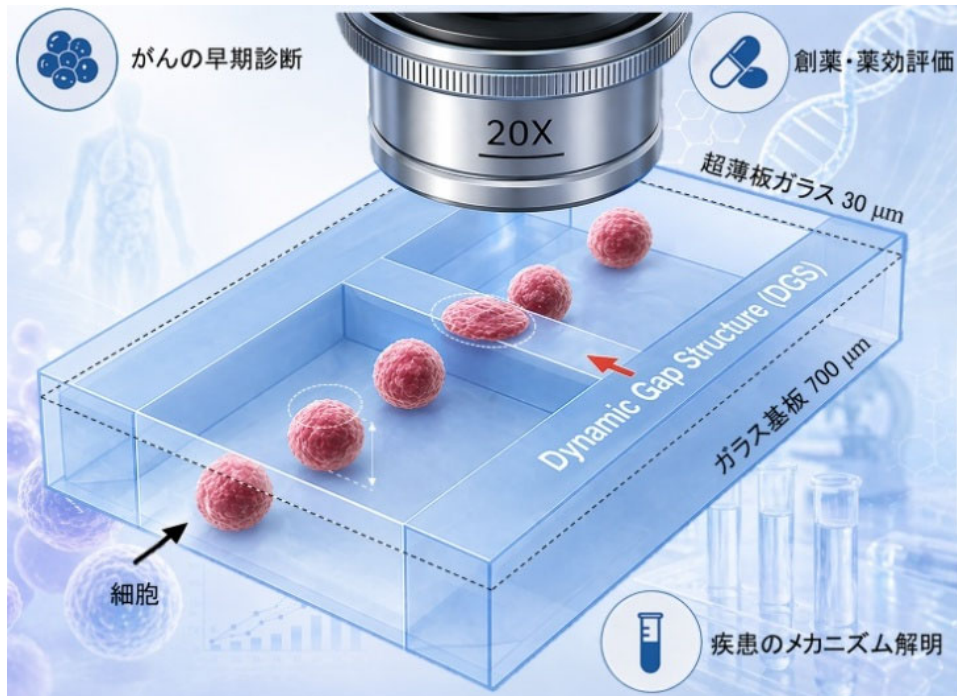


図1. Dynamic Gap Structure (DGS) による細胞物性測定概念図。

本技術は、従来の原子間力顕微鏡（AFM）に代表される単一細胞計測手法と比較して、数百細胞／秒規模の高速処理と統計的に信頼性の高い分布評価（高再現性）を両立できる点に特徴があります。さらに、既存のマイクロ流体手法とは異なり、環境や流体条件に依存しない機械的に定義された圧縮負

荷を細胞に直接付与できるため、定量性の高い物性評価が可能です。加えて、可変ギャップ構造により細胞サイズのばらつきに自動的に適応し、流路閉塞（目詰まり）のリスクを大幅に低減できることから、長時間にわたる安定した連続測定を実現します。本システムは、単一のマイクロ流体デバイス、カメラ、および送液用の空圧ポンプのみで構成される簡便なシステムを特徴としており、高い実用性を有しています。

今回の研究成果は、2026年5月8日（金）にLab on a Chip誌（英国王立化学会）に掲載されました（DOI: 10.1039/D5LC01162K）。

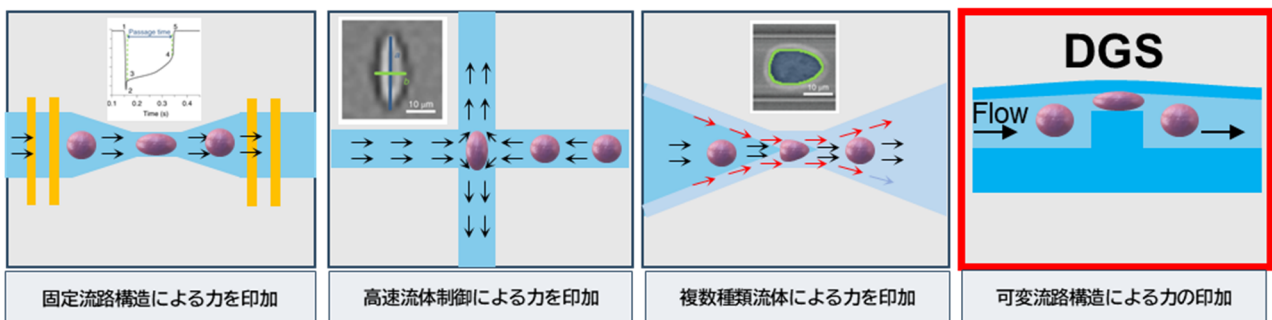
### 【解説】

多くの疾患において、細胞の物性（硬さ）の異常が重要な特徴として現れます。特に白血病や骨髄異形成症候群（MDS）などの血液疾患では、異常白血球は細胞骨格（アクチンフィラメントなど）の構造異常や未成熟性、さらには核形態の異常を伴うことが多く、これらが細胞の力学特性に影響を与えます。例えば、MDSで観察される偽ペルゲル・フェット核異常では核の分葉が不完全となり、核の変形能が低下することが知られています。また、急性白血病における芽球は一般に未熟で細胞サイズが大きく、正常な成熟白血球と比較して柔軟性が低下している傾向があり、微小血管内での通過性の低下や血流障害の一因となる場合があります。

このように、細胞の物性は疾患の進行や病態と密接に関係しているため、その変化を高精度かつ高速に定量評価することができれば、従来の「数」や「形態」に加えて「物性」という新たな診断指標を導入することが可能となり、診断精度の向上や病態理解の深化、さらには創薬評価への応用が期待されます。

### 【今までの問題点】

従来、細胞の硬さを測定する技術にはいくつかの重要な課題がありました。これまで主流であった原子間力顕微鏡（AFM）は高精度な測定が可能である一方で、一度に測定できる細胞数が限られ、十分に固定できない浮遊細胞に対しては実用的な大量解析に適していませんでした。



Nat Methods 17, 587–593 (2020).

図2. 細胞力学特性評価における既存手法と本手法（DGS）の比較。従来手法では、（左から）固定流路構造による圧縮、流体制御による対流、せん断・伸長流・粘弾性流体などを用いた複雑流体場により細胞に力を付与します。一方、本研究で提案するDGSでは、可変流路構造により細胞に機械的に定義された圧縮負荷を直接付与できるため、流体条件に依存しない高精度かつ定量的な物性評価が可能となります。

一方、マイクロ流体デバイス<sup>※1</sup>を用いた手法は多数の細胞を高速に測定できる利点から近年急速に発展してきましたが、依然として本質的な課題が残されています。

まず、従来のマイクロ流路は固定構造であるため、細胞サイズのばらつきに柔軟に対応できず、測定条件が限定されることで汎用性や実用性に制約がありました。さらに、高感度化のために流路を狭くすると、細胞の蓄積や異物混入により目詰まり（閉塞）が発生しやすく、長時間の連続測定が困難となります。

また、固定構造に依存しない、対流（慣性流）、せん断流、伸長流<sup>※2</sup>、さらには粘弾性流体を利用した細胞力学評価手法は、いずれも流体中で細胞に力を与え、その変形を観測することで物性を推定します。対流（慣性流）では流れによる圧力差や慣性力、せん断流では速度勾配に起因するせん断応力、伸長流では流れの収束・発散に伴う伸長応力が細胞に作用します。一方、粘弾性流体を用いた手法では、高分子溶液などの弾性応答を利用して細胞に追加的な弾性応力を与え、細胞の変形を増強・制御することが可能です。しかし、これらの手法はいずれも流体の粘度や弾性特性、流速分布、温湿度、さらには細胞の位置といった条件に強く依存するため、細胞に加わる力を厳密に定義することが難しく、結果として細胞の硬さ（ヤング率）を直接かつ定量的に評価することに制約があります。特に粘弾性流体を用いる場合には、流体自体の非線形応答や時間依存性が加わるため、モデル化やパラメータ同定が複雑となり、測定結果の解釈に不確実性が生じやすいという課題があります。

このように、高精度な定量性と高スループット（処理量）を同時に満たし、かつ安定して連続測定が可能な実用的な細胞物性評価手法は、これまで十分に確立されていませんでした。

#### 【本研究の目的と得られた解決方法】

これらの課題の解決を目指し、本研究では、細胞に加わる力を流体条件に依存せず機械的に定義し、かつ細胞サイズのばらつきに柔軟に適應できる新しい細胞物性評価手法の確立を目的としました。

まず、本研究では、高剛性、耐薬品性および高い光学透明性を兼ね備えた厚さ 10~180  $\mu\text{m}$  の超薄ガラスの変形・耐久性能を十分に評価し、堅牢で再現性良く微小変形が可能で劣化しにくい 30  $\mu\text{m}$  の超薄ガラス材料をギャップ流路材料として選定しました。これにより、圧力制御によって流路内の微小ギャップを動的に変化させる独自構造「動的可変ギャップ構造 (Dynamic Gap Structure, DGS)」をガラス製マイクロ流路内に集積できました (図 3a-d)。

図 3(e)に示すように、内部圧力の印加により狭かったギャップはわずかに拡張し、細胞はこの可変ギャップ内へ押し込まれながら圧縮変形します。このとき、細胞に作用する圧力と変形量（断面積や形状変化）の関係を直接計測・解析することで、細胞の硬さ（ヤング率）を約 0.1 kPa の分解能で定量評価することができました。

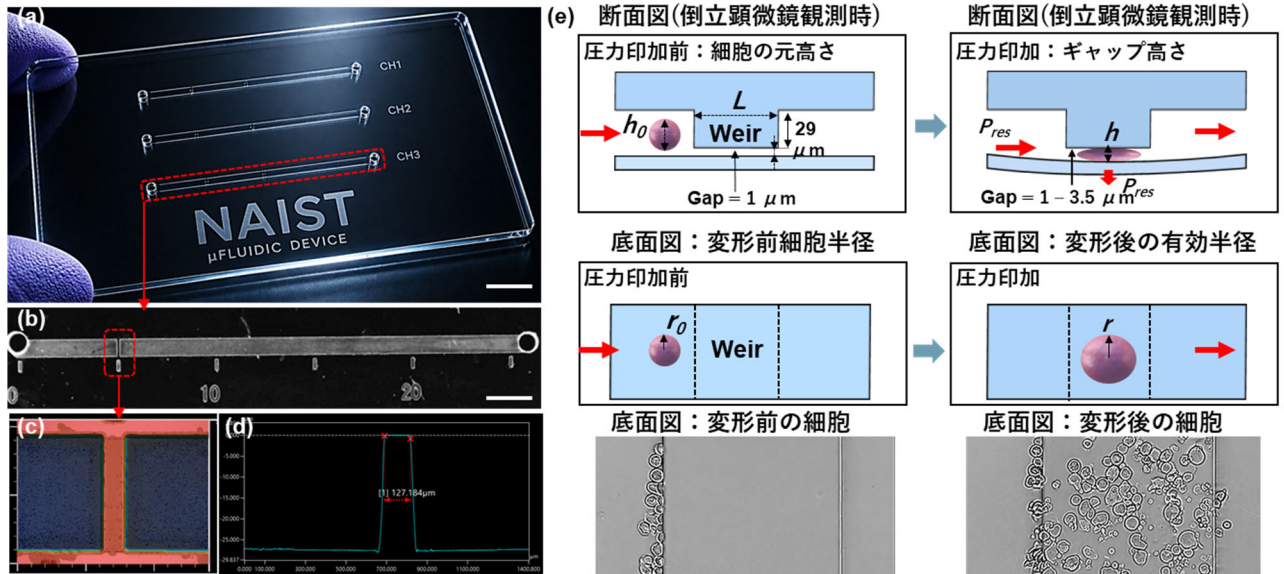


図 3. DGS を用いた細胞物性計測デバイスとその動作原理。(a) ガラス製マイクロ流体デバイスの外観写真。複数の流路 (CH1-CH3) が集積されています。スケールバー：5 mm。(b) 測定に用いた流路の拡大した光学顕微鏡像。赤点線は動的変可変ギャップ構造 (DGS) 領域を示しています。スケールバー：2 mm。(c) ギャップ領域の断面構造の模式図。超薄板ガラスにより形成された可変ギャップ領域を示しています。(d) ギャップ高さのプロファイル測定結果。印加圧力に応じたギャップ高さの変化を示しています。(e) DGS における細胞の圧縮通過モデル。上段は断面図、下段は平面図を示しています。細胞は流入圧力によりギャップ領域に導かれ、ギャップ高さ  $h$  の変化に応じて圧縮変形します。拘束領域の長さを  $L$ 、細胞の初期半径を  $r_0$ 、変形後の有効半径を  $r$  とします。

本手法により、従来の流体力学的手法に内在する流体条件依存性などの不確定要素を大幅に低減し、細胞の変形量 ( $h$ ,  $r$ ) と印加圧力 ( $P_{res}$ ) との関係に基づいて、物性：硬さ (ヤング率) を直接かつ定量的に評価することが可能となりました。さらに、可変ギャップ構造の導入により流路閉塞を抑制し、長時間にわたる安定した連続計測を実現しています。

図 4 (a-d) に示す結果は、DGS 法が従来の AFM 計測と統合的な力学特性評価を維持しつつ、測定スループットの向上により分布統計の信頼性を向上させることを示しています。特に、AFM では測定点数の制約により分布の外れ値やばらつきの影響を受けやすいのに対し、DGS では多数細胞の同時計測により分布形状を安定して取得できる点が重要です。

また、LatrunculinA (ラトランクリン A) 処理によりアクチン細胞骨格の脱重合を誘導し、細胞のヤング率を意図的に低下させる実験を行いました。本手法を用いて測定した結果、細胞内部構造の変化に起因する力学特性の差異 (約 0.1 kPa スケール) を検出可能であることが示されています。これらの結果から、DGS は単なる高速化手法にとどまらず、細胞状態の変化を高感度に捉える定量的計測プラットフォームとして機能することが示されました。

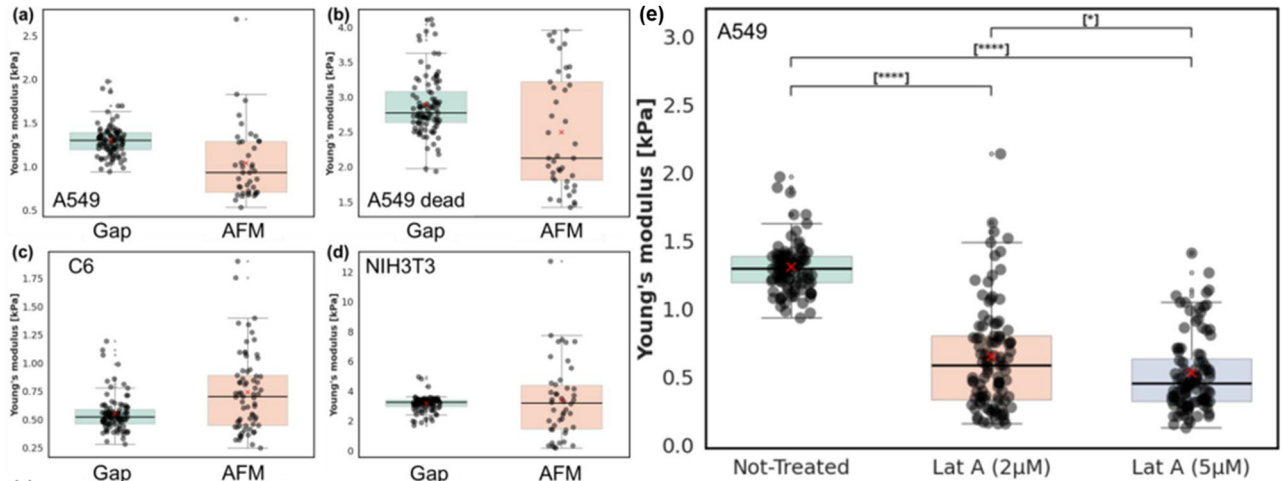


図 4. 提案手法 (DGS) と原子間力顕微鏡 (AFM) による細胞ヤング率評価の比較および細胞骨格攪乱に対する応答性の検証。(a) 生細胞 A549、(b) 熱処理した A549 (死細胞)、(c) C6 細胞、(d) NIH3T3 細胞におけるヤング率分布の比較。(e) アクチン重合阻害剤ラトランクリン A (2  $\mu\text{m}$ 、5  $\mu\text{m}$ ) 処理による A549 細胞のヤング率変化。DGS 法は AFM と整合的な傾向を示すとともに、高スループット測定により分布のばらつきを統計的に安定して評価できることを示しています。また、ラトランクリン A 処理に伴う細胞骨格変化に対応したヤング率の低下を明確に検出しており、本手法が細胞力学特性の変化に対して高い感度を有することを示しています。\* $p < 0.05$ 、\*\*\* $p < 0.0001$ 。測定数 : AFM (N = 40)、DGS (N = 100)。

#### 【本研究の意義】

本研究の意義は、細胞の物性（硬さ）を「直接・定量的」に評価できる新しい計測原理を確立した点にあります。従来手法では困難であった流体条件に依存しない構造定義型の圧縮負荷により、細胞の変形と印加圧力の関係からヤング率を高精度に導出することが可能となり、高い再現性と信頼性を備えた物性評価を実現しました。また、本手法は数百細胞/秒規模の高速処理と長時間安定計測を両立しており、従来の「高精度だが低スループット」あるいは「高速だが定量性に乏しい」といったトレードオフを克服しています。

さらに、細胞の「数」や「形態」に加えて「物性」という新たな診断指標を導入できることから、疾患細胞の力学的異常の定量評価を可能とし、がんや血液疾患をはじめとする臨床診断、病態解析、創薬評価などへの応用が期待されます。

#### 【補足説明】

※<sup>1</sup> マイクロ流体デバイス（例：数  $\mu\text{m}$ ～数百  $\mu\text{m}$ 、髪の毛程度の細さ）は、細胞や微粒子を計測するために用いられます。しかし、粒子の凝集、ゴミの付着、気泡の混入、あるいは試料サイズが流路幅に近いことなどにより、目詰まりが発生します。一度詰まると、高圧水や薬剤で洗浄して再利用することも可能ですが、多大な時間とコストを要します。そのため実際には使い捨てが基本となり、環境負荷やシステム全体のコスト増を招きます。

※<sup>2</sup> 対流（慣性流）：流体の流れによって細胞に加わる慣性力や圧力差により変形を誘起しますが、流速や流路形状に依存するため、細胞ごとに作用する力の均一性を保つことが難しいという課題があります。

せん断流：流体の速度勾配によって細胞表面にせん断応力が作用し、細胞が引き伸ばされるように変形しますが、この応力は流体の粘度や流速分布に強く依存します。

伸長流：流れが収束・発散する領域（例えば交差流路など）において細胞が両方向に引き伸ばされる力（伸長応力）を受けることで変形が生じますが、この場合も流体条件や細胞の位置によって作用する力が変動します。

#### 【掲載論文】

タイトル：*Dynamic Gap Structure for High-Throughput Measurement of Cellular Mechanical Properties*

著者：Doudou Ma, Nobutoshi Ota, Masaya Taniguchi, Yu-Hau Ye, Kazunori Okano, Yuri Ito, Naomi Tanga, Yoichiroh Hosokawa, Kazuya Sakai, Yo Tanaka, Koki Yamamoto, Yaxiaer Yalikun

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

DOI:10.1039/D5LC01162K

#### 【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

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