

## トランススケールスコープ AMATERAS と自動化技術が拓く大規模細胞統計解析

(阪大先導<sup>1</sup>・阪大産研<sup>2</sup>・阪大薬<sup>3</sup>・北大電子研<sup>4</sup>) ○市村 垂生<sup>1</sup>・垣塚 太志<sup>1,2</sup>・福島俊一<sup>2</sup>・橋本均<sup>1,3</sup>・永井健治<sup>1,2,4</sup>

Trans-Scale Scope AMATERAS and Automation Technology Pioneering Large-Scale Cellular Statistics (<sup>1</sup>*Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, Osaka University*, <sup>2</sup>*SANKEN, Osaka University*, <sup>3</sup>*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University*, <sup>4</sup>*Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University*) ○Taro Ichimura,<sup>1</sup> Taishi Kakizuka,<sup>1,2</sup> Shunichi Fukushima,<sup>2</sup> Hitoshi Hashimoto,<sup>1,3</sup> Takeharu Nagai<sup>1,2,4</sup>

Optical imaging has played a crucial role in life sciences for centuries, especially in fields like cell biology, developmental biology, and neuroscience. To bridge cellular to tissue and organism scales, researchers developed "AMATERAS," a trans-scale optical imaging system. It combines a wide field of view for system-level analysis and high spatial resolution to observe individual cell dynamics, enabling the study of multicellular systems. To address challenges in scalability and reproducibility, the team integrated automated cell culture using robots and big data analysis with AMATERAS, creating a system capable of continuous, efficient experiments. Applications include long-term observation of stem cell differentiation for regenerative medicine.

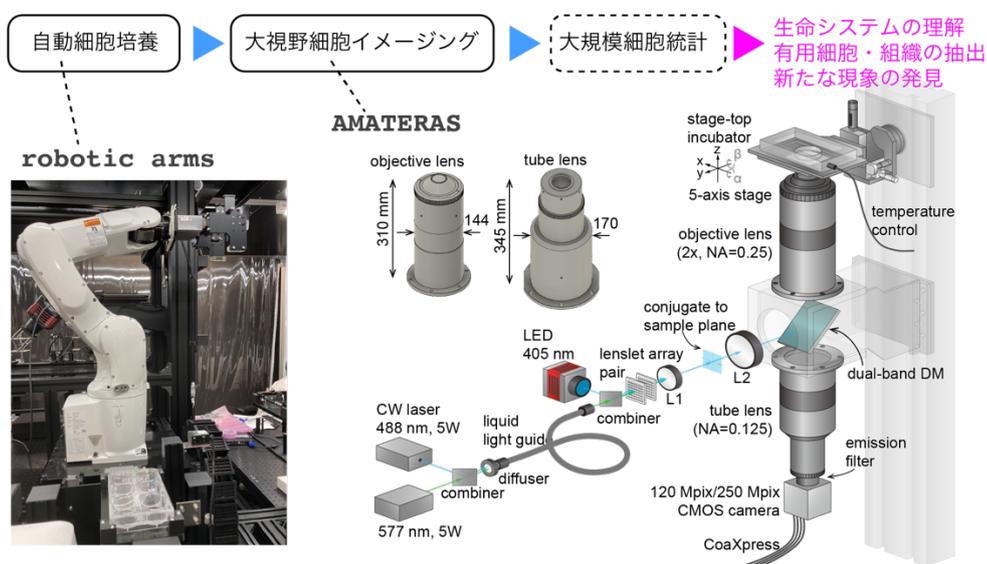
*Keywords* : *Optical imaging, Trans-scale imaging, Large scale cellular statistics, Lab automation*

光学イメージングは、生命科学において重要な役割を担い続けており、特に細胞生物学、発生生物学、システム生物学、神経科学などで、細胞の形状、分布、動態、機能を観察するための必須ツールである。近年では、分子スケールから組織・個体スケールまで、複数のスケールを統合して生命システムを理解することが重視されている。我々は特に、細胞スケールから組織・個体スケールに焦点を当ててトランススケール光学イメージング技術（トランススケールスコープ）の開発に取り組んできた。多細胞システム全体を見るための大視野（ $\sim$ cm）と、個々の細胞動態を見るための空間分解能（ $\sim$  $\mu$ m）を兼ね備えた光学イメージング装置 AMATERAS を開発した<sup>1,2</sup>。多細胞システム観察に応用することにより、1つの視野で $10^5$ - $10^6$ 個の細胞のダイナミクスを捉えることが可能となった。このような細胞集団のビッグデータを詳細に解析することで、システム全体の運命を左右する0.1%以下の稀少細胞の検出を実現した<sup>3</sup>。マウスの脳やモデル動物の胚発生など、多くの生物系のイメージングに適用し、本手法が多細胞生物学において非常に強力であることを実証している。<sup>4</sup>

一方、多細胞システムの観察・解析から科学的な議論とその先にある発見を導くためには、多数の試料を観察して個体差や多様性、再現性を知る必要がある。同じ条件で複数の試料を観察する必要があるだけでなく、阻害剤や遺伝子変異の加わった試料についても観察して比較することが求められる。1つの試料の観察とその後のビッグデータ解析だけでも一苦勞であるのに、これを人間が複数回繰り返すことはマンパワ

一の限界に陥るだけでなく、実験の安定性・信頼性にも支障を来す危険性がある。

そこで、本研究では自動化した細胞培養とビッグデータ解析を AMATERAS と融合して、試料準備・観察・大規模細胞統計までの一連のシーケンスを高速且つ安定的に反復できる自動実験システムを開発している (図)。自動細胞培養装置としては6軸垂直多関節ロボット2台と試料搬送用のデカルトロボットを中心とした生物学試料調整システムを構築し、様々な試料調整に対応するようにロボットを学習させた。AMATERAS による観察を含めた実験シーケンスを設定可能な統合プログラムを開発し、培地交換、継代、観察装置 (AMATERAS) への送達、インキュベーターへの収納を全自動で実行可能である。現在はテスト運転の段階ではあるが、再生医療応用を想定して、多能性幹細胞を様々な条件で培養しながら、分化過程を長時間観察し続けることに成功している。講演では、自動実験システムの開発思想と、培養装置とイメージング装置の技術的な詳細を紹介するとともに、今後の展開を議論する。



- 1) Exploring rare cellular activity in more than one million cells by a transscale scope. T. Ichimura, T. Kakizuka, K. Horikawa, K. Seiriki, A. Kasai, H. Hashimoto, K. Fujita, T. M. Watanabe, T. Nagai, *Sci. Rep.* **2021**, 11, 16539.
- 2) Volumetric trans-scale imaging of massive quantity of heterogeneous cell populations in centimeter-wide tissue and embryo. T. Ichimura, T. Kakizuka, Y. Taniguchi, S. Ejima, Y. Sato, K. Itano, K. Seiriki, H. Hashimoto, H. Itoga, S. Onami, T. Nagai, *eLife* **2024**, doi:10.7554/elife.93633.1.
- 3) Mesoscale heterogeneity is a critical determinant for spiral pattern formation in developing social amoeba. T. Kakizuka, H. Nakaoka, Y. Hara, Y. Ohta, A. Mukai, A. Ichiraku, Y. Arai, H. Itoga, S. Onami, T. Ichimura, T. Nagai, K. Horikawa, *Sci. Rep.* **2025**, 15, 1422.
- 4) Strength in numbers: Unleashing the potential of trans-scale scope AMATERAS for massive cell quantification. T. Ichimura, T. Kakizuka, Y. Sato, Y. Fujioka, Y. Ohba, K. Horikawa, T. Nagai, *Biophysics and Physicobiology* **21**, **2024**, 21, e211017.