

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業
(英語) Basic Science and Platform Technology Program for
Innovative Biological Medicine

研究開発課題名： (日本語) 全身・臓器丸ごとイメージング技術によるバイオ医薬品の時間的・空間的
な体内動態可視化技術の開発
(英語) Spatiotemporal visualization of biopharmaceuticals by whole-body/
-organ imaging with single cell resolution

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院医学系研究科システムズ薬理学教室 教授 上田泰己
所属 役職 氏名： (英語) Hiroki Ueda, Professor, Department of Systems Pharmacology,
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) レポーターマウスを用いたマルチカラーイメージングによるバイオ医薬品
開発課題名： の空間分布解析
(英語) Spatial distribution analysis of biopharmaceuticals by multicolor
imaging using reporter mice

研究開発分担者 (日本語) 理化学研究所生命システム研究センター合成生物学研究グループ
所属 役職 氏名： 上級研究員 鵜飼英樹
(英語) Hideki Ukai, Senior Research Scientist, Cell Design Core,
Laboratory for Synthetic Biology, RIKEN Quantitative Biology Center

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

（和文）

本研究開発では、臓器および全身丸ごと透明化・1細胞イメージング技術 CUBIC を用いて、バイオ医薬品の時間的・空間的な局在変化を包括的に観察するための解析パイプラインを構築することを目的としている。特に当研究チームでは成獣マウスをハイスループットかつ1細胞解像度で全身丸ごとイメージングが可能な大型シート照明型蛍光顕微鏡を整備しており、他の追随を許さない全身透明化・イメージング技術の優位性がある。これを最大限に活用し、世界でも未だ取り組まれていないバイオ医薬品の構成要素である生体高分子の投与後の臓器および全身局在動態の解析パイプラインの確立に取り組んだ。これまでに、疾患モデルとなる転移癌モデルマウスの作出に成功し、微小癌の臓器丸ごとマルチカラーイメージングに成功した。これにより、癌移植マウスに対して、転移癌の分布の変化や治療効果を時系列で評価することが可能となった。また、大容量のデータ利用・管理基盤を確立した。さらに、開発した新規透明化試薬の民間企業への技術導出等を進めた。

（英文）

In this research program, we aimed to construct an analysis pipeline to comprehensively observe changes in temporal and spatial localization of biopharmaceuticals using CUBIC: whole-organ/body transparent and 3D imaging technology with cellular resolution. In particular, our research team has advantages of the use of a light-sheet fluorescence microscopy which is capable of taking images of a large samples (e.g., whole mouse body) in a high-throughput manner with single-cell resolution, together with the high-performance of whole-body clearing with CUBIC. We therefore tried to establish an analysis pipeline to examine whole-organ/body distributions of administrated biopharmaceuticals, which has not yet been addressed in the world. We succeeded in producing mice with metastatic cancer cells as a disease model, and succeeded in the multicolor imaging of whole organs to detect micro-clusters of the cancer cells. This made it possible to evaluate changes in the distribution of metastatic cancer cells and therapeutic effects on the cancer cell-transplanted mice in a time series data. In addition, we introduced a calculation server computer as an infrastructure for large dataset. In addition, we proceeded derivation of the updated CUBIC technology to some companies outside.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌3件、国際誌2件）

1. KO-rescue ES Mouse Reveals Circadian-period Control by Quality and Quantity of CRY1

Ode KL, Ukai H, Susaki EA, Narumi R, Matsumoto K, Hara J, Koide N, Abe T, Kanemaki MT,

Kiyonari H, Ueda HR.

Molecular Cell 2017, 65, 176-190.

2. Chemical Principles in Tissue Clearing and Staining Protocols for Whole-Body Cell Profiling

Tainaka K, Kuno A, Kubota SI, Murakami T, Ueda HR.

Annual Review of Cell and Developmental Biology 2016, 32: 713-741.

3. 【一細胞遺伝子解析】 三次元組織における網羅的な一細胞解析のためのオミクスのアプローチ

茂田 大地, 金子 みずほ, 洲崎 悦生, 上田 泰己

医学のあゆみ 2016 258(4): 311-316.

4. 生体透明化イメージングの現状と展望

勝俣 敬寛, 洲崎 悦生, 上田 泰己

内分泌・糖尿病・代謝内科 2016 42(5): 362-368.

5. 新しい医療技術 組織透明化による 1 細胞レベルの三次元イメージング

小野 宏晃, 洲崎 悦生, 上田 泰己

整形・災害外科 2016 59(9): 1235-1240.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 個体の透明化による細胞可視化技術

口頭、上田泰己、第 56 回日本呼吸器学会、2016 年 4 月 8 日、国内

2. 全身・全脳透明化の先に見えるもの～体内の「時間」の謎の解明に向けて～

口頭、上田泰己、遺伝子デリバリー研究会、2016 年 5 月 16 日、国内

3. 全身・全脳透明化の先に見えるもの～体内の「時間」の理解に向けて～

口頭、上田泰己、第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会、2016 年 5 月 19 日、国内

4. Whole-body/organ clearing and imaging with single-cell resolution: Toward organism-level systems biology in mammals

口頭、Hiroki R. Ueda、the NetSci Satellite Symposium、2016 年 5 月 30 日、海外（韓国）

5. 全身透明化技術による 1 細胞解像度での全身解析の実現

口頭、上田泰己、千里ライフサイエンスセミナー（神経と免疫・炎症のクロストーク）、2016 年 5 月 31 日、国内

6. 全身・全脳透明化の先に見えてくるもの～個体レベルのシステムバイオロジーの実現に向けて～
口頭、上田泰己、第 43 回日本毒性学会 2016、2016 年 7 月 1 日、国内
7. 全身・全脳透明化の先に見えてくるもの
口頭、上田泰己、若手研究者フォーラム 2016、2016 年 7 月 16 日、国内
8. Whole-body and Whole-organ Clearing and Imaging with Single-cell Resolution toward Organism-level Systems Biology in Mammals
口頭、上田泰己、第 39 回日本神経科学大会、2016 年 7 月 21 日、国内
9. Toward Organism-level Systems Biology in Mammals~Whole-body and whole-organ clearing and imaging with single-cell resolution~
口頭、Hiroki R. Ueda、LSFM2016、2016 年 9 月 2 日、海外 (UK)
10. Toward Organism-level Systems Biology in Mammals~Whole-body and whole-organ clearing and imaging with single-cell resolution~
口頭、上田泰己、第 13 回自治医科大学国際シンポジウム、2016 年 10 月 28 日、国内
11. Toward Organism-level Systems Biology in Mammals~Whole-body and whole-organ clearing and imaging with single-cell resolution~
口頭、上田泰己、第 54 回日本生物物理シンポジウム、2016 年 11 月 25 日、国内
12. 個体レベルのシステム生物学に向けて～全脳・全身透明化による全細胞解析の実現～
口頭、上田泰己、第 39 回日本分子生物学会、2016 年 12 月 1 日、国内
13. Whole-body and whole-organ clearing and imaging with single-cell resolution
口頭、Hiroki R. Ueda、The Bio Systems Design 3.0 Symposium、2017 年 2 月 16 日、海外 (Singapore)
14. 全身・全脳透明化の先に見えてくるもの
口頭、上田泰己、nano tech 2017、2017 年 2 月 24 日、国内
15. 全身・全脳透明化の先に見えるもの
口頭、上田泰己、第 6 回 超異分野学会、2017 年 3 月 2 日、国内
16. 生体組織透明化による全身丸ごとイメージング技術 CUBIC
口頭、田井中一貴、第 35 回日本糖質学会年会、2016 年 9 月 1 日、国内
17. Whole-Body Imaging with Single Cell Resolution for Unbiased Analysis of Cell Status.

ポスター、Kubota SI, Tainaka K, Suyama TQ, Susaki EA, Ueda HR、The 5th JCA-AACR Special Joint Conference、2016年7月13-15日、国内

18. Quantitative cell profiling with whole-organ imaging.

ポスター、Kubota SI, Tainaka K, Suyama TQ, Susaki EA, Ueda HR、QBiC symposium 2016、2016年9月5-7日、国内

19. Whole-organ quantitative analysis of cancer metastasis.

口頭、Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Ehata S, Miyazono K、第75回日本癌学会学術総会、2016年10月6-8日、国内

20. Whole-organ pathology of cancer metastasis with single cell resolution.

ポスター、Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Tainaka K., Ehata S, Miyazono K., Ueda HR、KEYSTONE SYMPOSIA Inflammation-Driven Cancer: Mechanisms to Therapy (J7)、2017年2月5-9日、アメリカ

21. Whole-body quantitative analysis of cancer metastasis.

口頭、Kubota SI, Takahashi K, Nishida J, Ehata S, Miyazono K., Tainaka K., Ueda HR、第90回日本薬理学会年会、2017年3月15-17日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし