

研究報告 2020 (KISTEC Annual Research Report,2020)

【研究開発部】

戦略的研究シーズ育成事業

研究テーマ：新産業創出に向けた無標識AIセンサーター

◆総括・業績・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 243

研究代表者：東京大学 合田 圭介

新産業創出に向けた無標識 AI セルソーター

研究代表者：東京大学 合田 圭介

【基本構想】

本プロジェクトでは、「スマートセル産業」の基盤となる指向性進化法の適用範囲を大幅に拡張する無標識・ハイスループットな品種改良法を確立する。DNA シーケンシング技術やゲノム編集技術、IT 技術の発展に伴い、細胞を自由自在に改変して産業利用するスマートセル産業（市場規模は 200 兆円以上）の時代が幕開けつつある。スマートセルは、その細胞が持つポテンシャルを最大限利用しつつ、物質生産などに人為的に最適化された細胞である。細胞内化合物は例えば、栄養成分や匂い分子が代表的であるが、それに加えて、各種生物が持つ機能性生体分子も対象として、それらが増加、もしくは減少した品種改良株を作出することを目指す。この方法の確立により、各種微生物・細胞において、ゲノム編集技術適用の有無によらず迅速に品種改良を進める事が可能となる。具体的には、研究代表者らがこれまでに構築した分子振動に基づく細胞内分子の高速定量法を応用し、細胞内に含まれるターゲット分子を 1 細胞毎に計測し、その含有量に基づき目的細胞を分取する技術を開発する。遺伝子の変異導入と組み合わせることにより、産業的価値の高い細胞を創出することが可能となる。この方法の確立により、各種微生物・細胞において、ゲノム編集技術適用の有無によらず迅速に品種改良を進める事が可能となる。

1. 研究目的

本研究では、蛍光標識を導入することなく細胞内分子量や細胞の機能を定量し、細胞分取を可能にする無標識 AI セルソーターの開発と実証を行う。最近研究代表者らの研究室で開発された高スループット FT-CARS (Fourier-transform coherent anti-Stokes Raman scattering) フローサイトメーター (図 1) を基盤技術とし、マイクロ流路を用いた細胞分取技術、人工知能(AI) によるスペクトル解析技術と組み合わせることによって、高スループット (1,000 細胞/秒)・無標識・広帯域 (10 種類以上の細胞形質を測定可能) でのリアルタイム細胞分取を目指す。さらに、本技術をスマートセル産業に展開することで、細胞内の任意成分の多寡を指標にして生物の品種改良 (指向性進化) を実現する (図 2)。本技術を試作し、実践的品種改良が可能であることを実証し、革新的品種改良サービス提供の基礎とする。プロジェクト 1 年目となる令和元年度は、以下の研究項目を達成目標として研究を推進した。

- (1) AI スペクトル分類器の開発
- (2) 高精度マイクロ流路チップの開発
- (3) 技術統合による無標識 AI セルソーターの開発

2. 研究成果

上記研究目的に沿って研究を遂行し、令和元年度は以下の研究成果を得た。

(1) AI スペクトル分類器の開発

無標識 AI セルソーターで取得したデータの系統的理解に向け、ヘマトコッカス及びユーグレナを対象としてスペクトル分類を実施した。これらの細胞は細胞内に含有されるカロテノイドや多糖類が食品や医薬品への応用が期待されているが、従来の蛍光を用いた計測では定量が難しくスマートセル産業への応用が困難とされていた。図 3 に様々

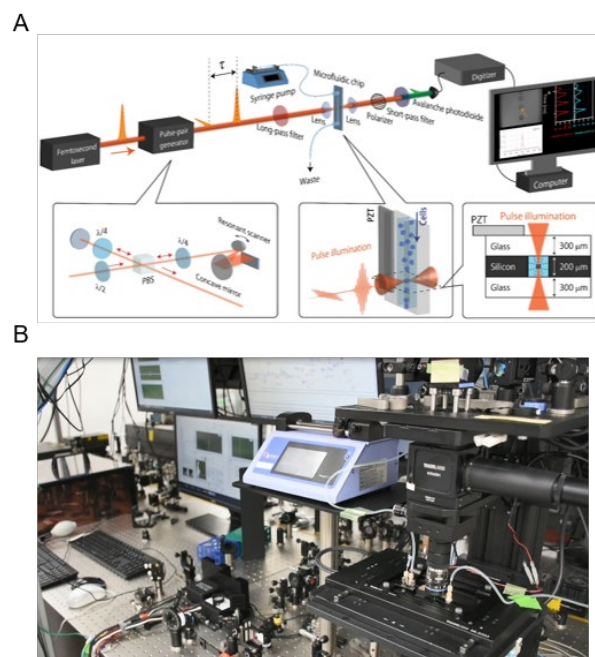


図 1. FT-CARS フローサイトメーター. (A) FT-CARS フローサイトメーターの概略図. 超短パルスレーザーを用いて分子振動を高速にリアルタイム計測する. (B) FT-CARS フローサイトメーターの外観. FT-CARS 分光装置とマイクロ流体デバイスと融合することで細胞内に含有される目的分子の量に基づいた細胞分取を実施する.

な条件で培養したヘマトコッカス細胞 (各条件で 500 細胞を測定) から取得した平均の FT-CARS スペクトルを示す。得られた 10 通りのスペクトルを化学的に解釈するためにスペクトル分類アルゴリズムの一つである Multivariate curve resolution alternating least-square (MCR-ALS)法を適用し、各スペクトルが独立な 2 成分から構成されていること

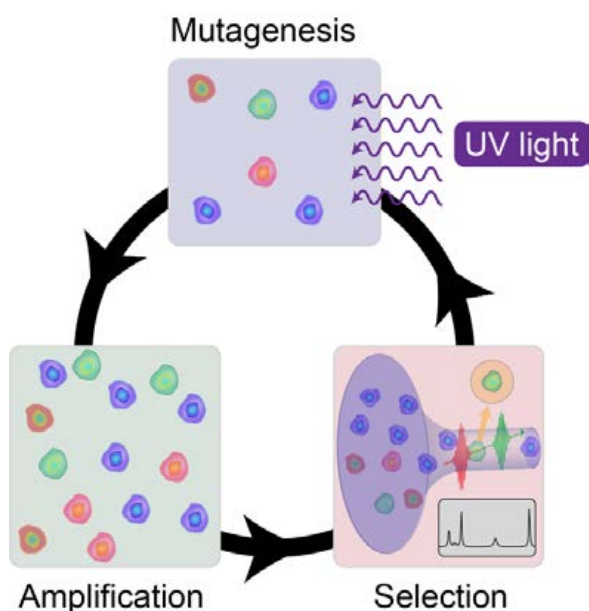


図 2. 無標識 AI セルソーターに基づく指向性進化の概要。細胞への変異導入、培養、分取を繰り返すことで目的形質を有する細胞を創出する。

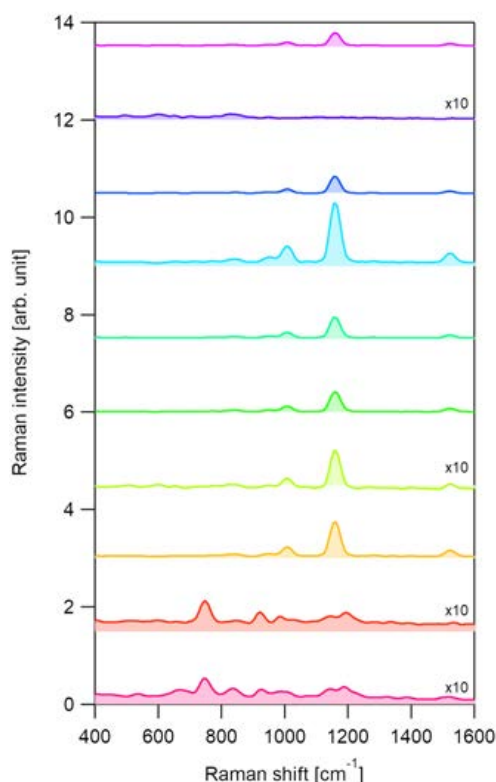


図 3. 10 通りの異なる条件で培養したヘマトコッカス細胞から測定した FT-CARS スペクトルの平均

を明らかにした (図 4)。得られたスペクトルを振動分光学的に解析すると、それぞれ主にアスタキサンチンとクロロフィルに帰属されることがわかる。このように、多数のスペクトルから独立に変化する成分を多変量解析によって抽出することで、化学的に意味のあるスペクトル成分を議論することができるようになる。FT-CARS フローサイトメーターでは、多数細胞からの膨大なスペクトルを短時

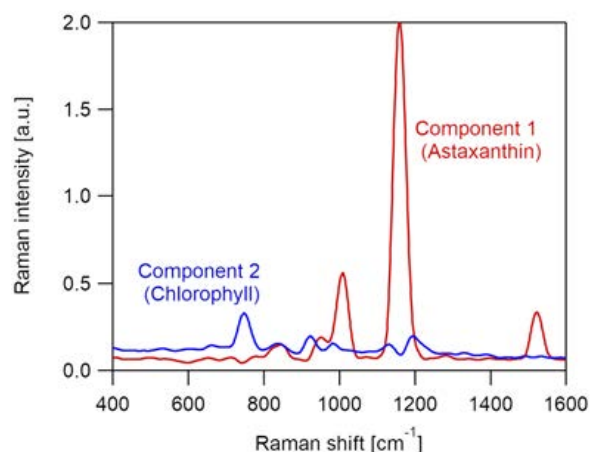


図 4. MCR-ALS 法によるスペクトル分解。得られた 2 成分はスペクトル形状からそれぞれアスタキサンチン、クロロフィルに帰属される

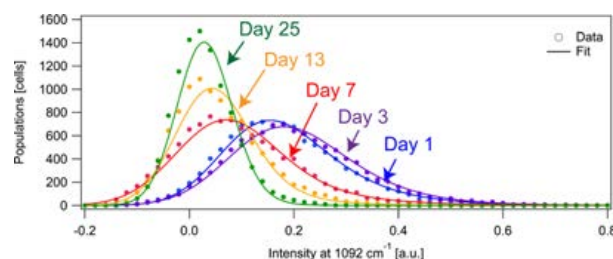


図 5. 培地交換後 1-25 日におけるユーグレナ細胞中のパラミロン含有量の分布。実線は対数正規分布と正規分布の畳み込みによる回帰曲線。

間に測定できるが、多変量解析を用いそのデータを最大限議論するための準備が整ったといえる。

また、測定した大量のスペクトルからの物質分布を定量的に解析するフレームワークの構築も実施した。図 5 は FT-CARS フローサイトメーターを用いて測定した、ユーグレナ細胞に含まれるパラミロン分子の含有量分布である (各条件につき 10,000 細胞測定)。ここでは、ユーグレナ細胞中のパラミロン含有量が培地交換後 1-25 日にどのように変化するかを定量的に解析した。各条件下でのパラミロン含有量の分布は対数正規分布と正規分布の畳み込みでよく再現されることが明らかとなった。このことから、各条件において、パラミロンの生成・消費は定常的な状態にあることが示唆される。FT-CARS フローサイトメーターを用いることで大規模細胞集団中の代謝物分布を定量的に解析できることを示した。将来的に指向性進化を行う際に、細胞集団としての差を抽出して分取することが重要となってくるが、このような統計的解析はその基礎として重要な意味を持つ。

さらに、より多元的な計測に基づく細胞分取を可能にするために、蛍光とラマン分光情報を同時に計測できる光学系の開発を実施した。本研究で主に取得しているラマン分光スペクトルは細胞内の代謝生成物を無標識に計測できるという利点があるが、一方で蛍光計測が得意とする特定のタンパク質の特異的な検出などは一般に困難である。ラマン・蛍光計測を融合することで細胞内のタンパク質の発現とそれによる代謝生成物の生成の相関などを研究する

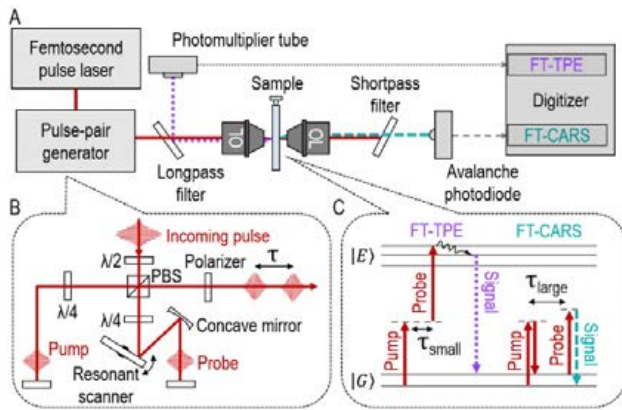


図 6. 蛍光・ラマン同時計測フローサイトメトリーの概要と計測原理 (A) 蛍光・ラマン同時計測フローサイトメーターの装置概略図 (B) 超短パルスペア生成光学系の概略図 (C) 蛍光・ラマン計測の原理. 蛍光はフーリエ変換 2 光子蛍光 (FT-TPE) 計測に基づきその励起スペクトルを計測, ラマンは FT-CARS 計測に基づきラマンスペクトルを検出する.

ことができ、より効率的なスマートセル創出が可能になると期待される。図 6 に開発した蛍光・ラマン同時計測フローサイトメーターの概略図を示す。これまでに開発した FT-CARS フローサイトメーターに蛍光検出部を追加することで、ラマンスペクトルだけでなく、蛍光励起スペクトルの検出も可能となった。ヘマトコッカス細胞内のアスタキサンチン量及び酸化ストレスマーカーである Fluorescence chlorophyll catabolite (FCC) をターゲットとして高スループットフローサイトメトリー計測を実施した (図 7)。様々な酸化ストレス下で培養したヘマトコッカス細胞 (図 7A) を測定したところ、本手法によって細胞内アスタキサンチン及び FCC 量を同時に定量することが出来た (図 7B)。さらに 1 細胞ごとのアスタキサンチン及び FCC 量を解析することでこれらの含有量の間に負の相関があることが示された (図 7C)。様々な測定量に基づいた細胞分取を行うことで産業的需要により合致するスマートセルの創出が可能になると期待される。

(2) 高精度マイクロ流路チップの開発

測定・解析した FT-CARS スペクトルデータをもとに細胞分取を行うために分取機能を備えたマイクロ流体デバイスの実装を行った。マイクロ流体デバイス上に固定したピエゾ素子に交流電圧を印加することにより、流体チャンネル中に音響定在波を発生させ、細胞が流路の中心を流れるように調整した。また、細胞分取部では、マイクロ粒子中の細胞や粒子の流れる方向とは直交する方向に流れを作り出すことで、高速かつ高精度にサンプルを分取することができる。マイクロ流路中を高速 ($> 1 \text{ cm/s}$) に流れる粒子を、直交するマイクロ流によって、高精度に分取できることを実証した。本プロジェクトの目標値 10 events/s に対し、実際には 30 events/s を超えるスループットでの分取を実現した。

また、音響定在波を用いた細胞位置制御が難しい、小さな細胞に関しても計測が可能となるように、粘弾性フォー

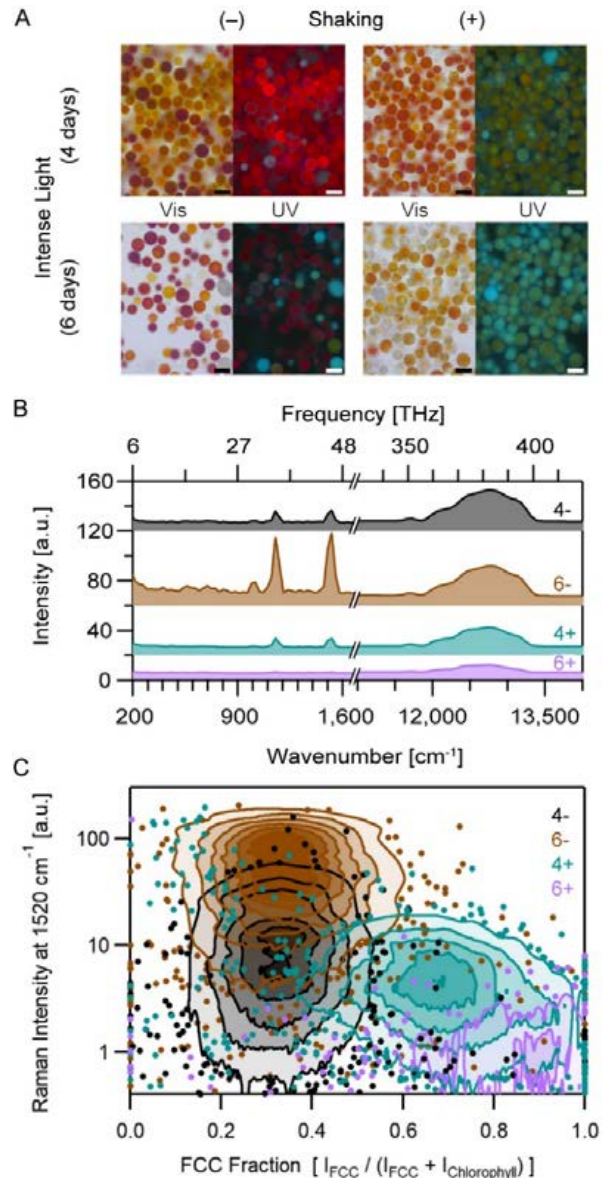


図 7. 蛍光・ラマン同時計測フローサイトメトリーによるヘマトコッカス細胞の分類 (A) 計測に用いたヘマトコッカス細胞の明視野及び蛍光イメージ. 振とう有/無及び強光有/無の 4 条件で細胞を培養し、それぞれの条件におけるアスタキサンチン量及び酸化ストレスマーカーである Fluorescence chlorophyll catabolite (FCC) の相関を計測することを目的とした。スケールバー = $40 \mu\text{m}$. (B) 各条件で培養した細胞から計測したラマン及び蛍光励起スペクトルの平均 (C) 各条件で培養した細胞から計測したアスタキサンチン量及び FCC 量の 2 次元散布図

カシング法を用いた細胞制御法の開発も実施した。細胞をマイクロ流体に導入する際に用いる液体の粘弾性を制御することで、音響波などの外力を加えずに細胞が流路の中心を流れるように制御することが出来る。本手法はクロレラなどの比較的サイズの小さい細胞の測定・分取において有用だけでなく、将来的に装置を実用化の際のコストの低減・装置の安定化にも繋がると期待される。

(3) 技術統合による無標識 AI セルソーターの開発

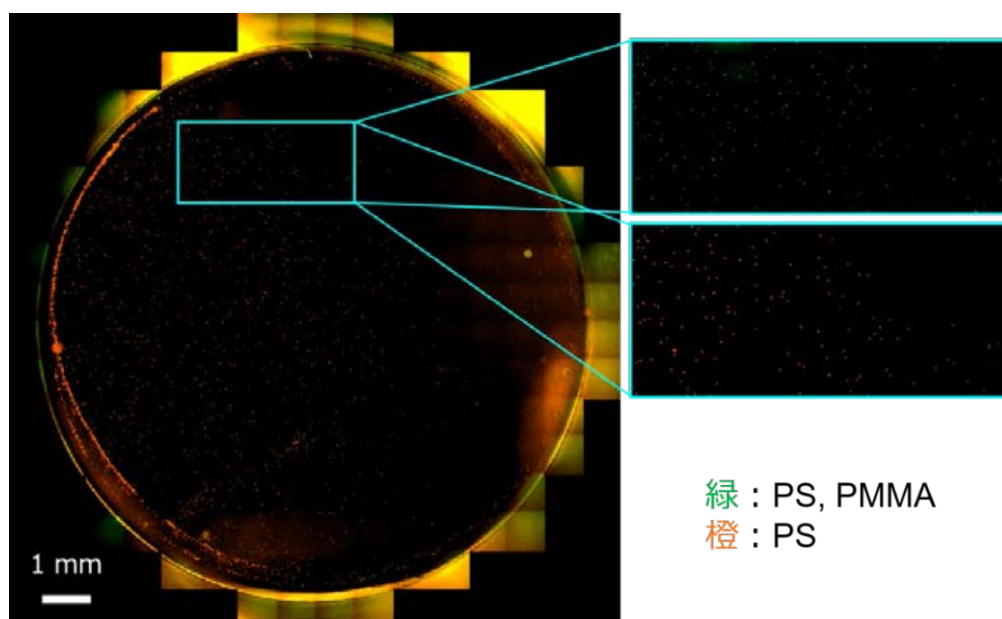


図 8. 無標識 AI セルソーターを用いて分取したサンプル(Collection ポート)の蛍光顕微鏡画像. 分取した 4,114 粒子のうち 3,690 個が PS ビーズであり, 分取の purity は 89.7%であった.

上記で開発した技術の統合によって、無標識 AI セルソーターを開発した。フェムト秒レーザーを光源とする FT-CARS 光学系、顕微鏡上に設置されたマイクロ流体デバイス、Field-programmable gate array (FPGA)を用いたスペクトル解析部から構成されており、一度の分取実験に要する時間はサンプルの準備、光学調整、分取、片付け等を含め 3-5 時間程度である。細胞の前処理が不要で、従来法に比べ高速な細胞の選別が可能であることも本手法の特徴である。流路中を高速に流れる細胞において、FT-CARS 信号の計測から分取信号の生成までをシームレスに行うために、スペクトルの計算、解析、分取信号の生成を 1 ミリ秒以内に行う必要がある。そのために本プロジェクトでは FPGA 上で動作する高速スペクトル解析器を開発し、FT-CARS フローサイトメーターとマイクロ流路デバイスと統合することで、細胞内分子の化学組成に基づくリアルタイム細胞分取を実現した。

まず、原理検証として PS (polystyrene) と PMMA (Polymethyl methacrylate) からなるマイクロビーズの混合物をサンプルとして用い PS の分取を行った。PS と PMMA ビーズでは、光学像上での見た目はほとんど同じだが、それぞれラマンスペクトル上 1003 および 810 cm^{-1} にピークを有しており本手法によって分離することが可能である。それぞれのピーク強度を見積もり、PS ビーズを分取するように設定し分取実験を実施した。分取したマイクロ粒子の purity と yield を見積もるために、前もってサンプルを FT-CARS 計測に影響しない蛍光色素で染色しておき、分取したサンプルを蛍光顕微鏡で計測した。図 8 は分取したサンプルの蛍光画像である。34 eps のスループットで分取したサンプルに関して、4,114 粒子のうち 3,690 個が PS ビーズであり、分取の purity は 89.7%であった。また、waste ポートで集めた粒子で同様の測定を行ったところ、yield は 35.4%であった。より低いスループット (13 eps) にお

いては、97.9%の purity, 42.7%の yield を達成することができた。

3. まとめと今後の展開

以上に示すように、令和元年度は FT-CARS フローサイトメーターをベースとしてスマートセル創出プラットフォームの基盤整備を行った。当初研究計画に挙げた項目に対して順調に進捗しており、また、無標識 AI セルソーターの更なる高性能化のための追加項目も実施した。開発した各要素はそれ自身、研究としてのインパクトも大きいため、個別に論文化を進め、Analytical Chemistry 誌等の複数の国際誌で発表するとともに、国内外の学会で発表し第 47 回 (2019 年秋季) 応用物理学会講演奨励賞を受賞するなど高く評価された。

令和 2 年度はこれまでに開発した技術をベースに細胞分取、更には指向性進化の実証を行う。野生株細胞に化学的または物理的にランダム変異を導入し、変異前後における有用分子含有量の変化を FT-CARS フローサイトメーターを用いて検出する。ランダム変異に依存する有用分子含有量の違いを最も明瞭に検出できるよう、培地や細胞密度といった培養条件を最適化する。その後、変異導入、無標識 AI セルソーターによる有用分子含有量の多い細胞の分取及び細胞培養を 2、3 回程度繰り返して、新規細胞株を樹立することを目指す。

これまでに FT-CARS フローサイトメーターを用いて 1 細胞から有意な信号が得られているユーグレナやヘマトコッカス細胞においては、本手法を用いた指向性進化を実現できる可能性が高い。一方で哺乳類細胞等のこれまでに測定実績のない細胞に関しては、装置の高感度などさらなるシステムの最適化が必要になると考えられる。そこで、2021 年度以降の有望シーズ展開事業では装置の高感度化を行い、様々な細胞 (微細藻類、哺乳類、昆虫類、菌類等) における指向性進化の実現を目指す。

業 績

【原著論文】

1. K. Hiramatsu, K. Yamada, M. Lindley, K. Suzuki, and K. Goda, Large-scale label-free single-cell analysis of paramylon in *Euglena gracilis* by high-throughput broadband Raman flow cytometry, *Biomed. Opt. Express* 11, 1752 (2020).
2. S. Takizawa, K. Hiramatsu, K. Goda, Compressed time-domain coherent Raman spectroscopy with real-time random sampling, *Vib. Spectrosc.* 107, 103042 (2020).
3. M. Lindley, K. Hiramatsu, H. Nomoto, F. Shibata, T. Takeshita, S. Kawano, and K. Goda, Ultrafast Simultaneous Raman-Fluorescence Spectroscopy, *Anal. Chem.* 91, 15563 (2019).
4. W. Peterson, K. Hiramatsu, and K. Goda, Sagnac-enhanced impulsive stimulated Raman scattering for highly sensitive low-frequency Raman spectroscopy, *Opt. Lett.* 44, 5282 (2019).
5. R. Kinegawa, K. Hiramatsu, K. Hashimoto, V. R. Badarla, T. Ideguchi, and K. Goda, Broadband Fourier-transform coherent anti-Stokes Raman scattering spectral microscopy at over 1 fps, *J. Raman Spectrosc.* 50, 1141 (2019).

【総説】

1. 中川 敦寛, 新田 尚, 杉村 武昭, 磯崎 瑛宏, 小関 泰之, 合田 圭介, “インテリジェント画像活性細胞選抜法 —医療・生命科学分野への展開,” *医学のあゆみ*, 2020 年 3 月 10 日, Vol.273 No.4 page(s): 20524-20525 year: 2020
2. 磯崎 瑛宏, “大規模単一細胞解析の普及へ向けた音響型細胞整列マイクロ流路プラットフォームの構築,” *機関誌「サウンド」*, 2019 年 10 月 22 日
3. 磯崎 瑛宏, 中川 悠太, Mun Hong Loo, 芝田 悠大, 田中 直樹, Dwi Larasati Setyaningrum, Jee-Woong Park, 白崎 善隆, 三上 秀治, 上村 想太郎, Dino Di Carlo, 合田 圭介, “電極アレイを用いた高速液滴分取,” *化学とマイクロ・ナノシステム学会誌*, 2019 年 8 月 26 日, vol. 18, No.2, pp.33-36, 2019.
4. 磯崎瑛宏, 三上秀治, 平松光太郎, 合田圭介, “高速蛍光イメージング・ラマン分光法と生物学・医学への展開,” *OPTRONICS*, 2019 年 10 月 1 日, Vol.38, No.9, page(s) 72-79, year 2019

【口頭発表】

1. 合田圭介, 「細胞のウォーリーを探せ!」, 第 43 回 日本嚙下医学会総会ならびに学術講演会, 東京, 日本, 2020 年 3 月 14 日
2. Keisuke Goda, “High-throughput vibrational flow cytometry and beyond,” *SPIE Photonics West 2020*, San Francisco, USA, 2020 年 2 月 2 日
3. Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “High-throughput vibrational flow cytometry,” *SPIE Photonics West 2020*, San Francisco, USA, 2020 年 2 月 1 日
4. Keisuke Goda, “AI cell sorting,” *SPIE Photonics West 2020*, San Francisco, USA, 2020 年 2 月 1 日
5. Keisuke Goda, “Intelligent Image-Activated Cell Sorting & Beyond,” *Seminar*, San Francisco, USA, 2020 年 1 月 31 日
6. Keisuke Goda, “Intelligent Image-Activated Cell Sorting & Beyond,” *Seminar*, Stanford, USA, 2020 年 1 月 30 日
7. 合田圭介, 「細胞のウォーリーを探せ!」, 第 60 回 SCJSF&JABA フォーラム, UCLA, USA, 2020 年 1 月 26 日
8. 平松光太郎, 合田圭介, 高スループット振動分光フローサイトメトリー, レーザー学会 学術講演会 第 40 回年次大会, 仙台, 日本, 2020 年 1 月 21 日
9. 合田圭介, AI で細胞のウォーリーを探せ!, 第 40 回 メディコピア教育講演シンポジウム, 新宿, 日本, 2020 年 1 月 12 日
10. Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “Large-scale single-cell analysis by multiplex spectroscopy,” *分光学会生細胞分光部会*, Ibaraki, Japan, 2019 年 12 月 12 日
11. 合田 圭介, “インテリジェント画像活性細胞選抜法が拓く新世界,” *日本光学会年次学術講演会 (OSJ2019)*, 大阪, 日本, 2019 年 12 月 3 日
12. Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “Vibrational flow cytometry for label-free large-scale single-cell analysis,” *MHS 2019*, Nagoya, Japan, 2019 年 12 月 2 日
13. 合田 圭介, “AI 細胞選抜装置が拓く新世界,” *LAC-SYS 研究所 第 2 回シンポジウム*, 大阪, 日本, 2019 年 11 月 29 日
14. Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “High-throughput Broadband Vibrational Flow Cytometry,” *Biomedical Raman Imaging 2019*, Osaka, Japan, 2019 年 11 月 26 日
15. Kazushige Takizawa, Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “Compressed time-domain Raman spectroscopy toward video-rate molecular fingerprint imaging,” *Biomedical Raman Imaging 2019*, Osaka, Japan, 2019 年 11 月 25 日
16. Matthew Lindley, Kotaro Hiramatsu, Fukashi Shibata,

- Tsuyoshi Takeshita, Shigeyuki Kawano,, Keisuke Goda, “Single laser Raman-fluorescence flow cytometry,” *Biomedical Raman Imaging 2019*, Osaka, Japan, 2019年11月25日
17. Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “Large-scale single-cell analysis by rapid Raman spectroscopy,” *医用分光学研究*会, Kanagawa, Japan, 2019年11月21日
 18. 磯崎瑛宏, Dunhou Huang, 合田圭介, “電極アレイを用いた多分岐高速液滴分取,” *化学とマイクロ・ナノシステム学会第40回研究会*, 浜松, 日本, 2019年11月21日
 19. Chenqi Zhang, Mun Hong Loo, Yuta Nakagawa, Akihiro Isozaki, Keisuke Goda, “Low-Loss Droplet Picking for High-Throughput Rare-Cell Sorting,” *化学とマイクロ・ナノシステム学会第40回研究会*, 浜松, 日本, 2019年11月21日
 20. Yuta Nakagawa, Mun Hong Loo, Shinsuke Ohnuki, Yoshikazu Ohya, Akihiro Isozaki, Keisuke Goda, “A droplet microfluidic platform for separation of cells with low proliferative activity,” *化学とマイクロ・ナノシステム学会第40回研究会*, 浜松, 日本, 2019年11月21日
 21. 合田 圭介, “細胞検索エンジンが拓く新世界,” *JCHSIP2019*, 名古屋, 日本, 2019年11月16日
 22. Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “High-throughput Raman flow cytometry,” *SelectBio*, Chiba, Japan, 2019年11月15日
 23. Akihiro Isozaki, “High-throughput large-droplet sorting,” *Microfluidics & Organ-on-a-Chip Asia 2019*, Narita, Japan, 2019年11月15日
 24. Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “Large-scale single-cell analysis by ultra-rapid time-domain Raman spectroscopy,” *12th International Photonics and OptoElectronics Meetings*, Wuhan, China, 2019年11月11日
 25. Keisuke Goda, “Intelligent Image-Activated Cell Sorting & Beyond” *Next Generation Cytometry*, 仁川, South Korea, 2019年11月8日
 26. Keisuke Goda, “AI Cell Sorter” *University of Leeds*, Leeds, UK, 2019年11月1日
 27. Keisuke Goda, “Intelligent Image- Activated Cell Sorting & Beyond” *Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS 2019)*, Basel, Switzerland, 2019年10月28日
 28. Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “High-throughput vibrational flow cytometry,” *SPIE Photonics West*, San Francisco, USA, 2020年2月1日
 29. Keisuke Goda, “AI Cell Sorting,” *産業科学AI センター国際シンポジウム*, 大阪, 日本, 2019年10月26日
 30. 合田 圭介, “AI セルソーターが拓く新世界,” *第40回日本レーザー医学会総会*, 浜松, 日本, 2019年10月19日
 31. 平松 光太郎, Matthew Lindley, 山田 康嗣, 鈴木 健吾, 合田 圭介, “振動分光フローサイトメトリーによる大規模無標識1細胞解析,” *第80回応用物理学会秋季学術講演会*, 札幌, 日本, 2019年9月21日
 32. Matthew Lindley, Kotaro Hiramatsu, Fukashi Shibata, Tsuyoshi Takeshita, Shigeyuki Kawano,, Keisuke Goda, “Simultaneous Raman-fluorescence flow cytometry,” *第80回応用物理学会秋季学術講演会*, 札幌, 日本, 2019年9月21日
 33. 滝沢繁和, 平松光太郎, 合田圭介, “圧縮センシングを用いた時間領域コヒーレントラマン分光,” *第80回応用物理学会秋季学術講演会*, 札幌, 日本, 2019年9月20日
 34. 磯崎 瑛宏, 新田 尚, 杉村 武昭, 三上 秀治, 佐久間 臣耶, 笠井宥佑, 新井史人, Dino Di Carlo, 細川 陽一郎, 上村 想太郎, 小関 泰之, 合田 圭介, “AI 細胞選抜法,” *第37回日本ロボット学会学術講演会*, 東京, 日本, 2019年9月3日
 35. (招待講演) Keisuke Goda, “Intelligent Image-Activated Cell Sorting,” *Sydney Nano Distinguished Lecture (シドニー大学)*, Sydney, Australia, 2019年9月5日
 36. 平松光太郎, “高速ラマン分光フローサイトメトリー,” *第9回光科学異分野横断萌芽研究会*, 京都, 日本, 2019年8月6日
 37. Kotaro Hiramatsu, Yusuke Yonamine, Takuro Ito, Yu Hoshino, Keisuke Goda, “Coherent Raman spectroscopic flow cytometry for large-scale single cell analysis,” *10th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy*, Auckland, New Zealand, 2019年7月11日
 38. (招待講演) 合田圭介, “インテリジェント画像活性細胞選抜法が拓く生物学の新展開,” *第7回「機能性バイオ」ミニシンポ*, 千葉, 東京, 2019年7月4日
 39. (招待講演) Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “High-throughput Raman spectroscopic flow cytometry,” *The Australia and New Zealand Nano and Microfluidics Meeting 2019*, Wollongong, Australia, 2019年7月2日
 40. (招待講演) Keisuke Goda, “Intelligent Image-Activated Cell Sorting,” *10th Australia and New Zealand Nano and Microfluidics Symposium (ANZNM2019)*, Wollongong, Australia, 2019年7月1日
 41. Walker Peterson, Kotaro Hiramatsu, Keisuke Goda, “Sagnac-enhanced impulsive stimulated Raman scattering for highly sensitive low-frequency Raman spectroscopy,” *日本学術会議主催「国際光デーシンポジウム2019」*, 東京, 日本, 2019年6月28日
 42. 平松光太郎, 与那嶺雄介, 伊藤卓郎, 星野友, 合田圭介, “無標識フローサイトメーター,” *日本学術会議主催「国際光デーシンポジウム2019」*, 東京, 日本, 2019年6月28日
 43. (招待講演) 合田圭介, “細胞検索エンジンが拓く生物学・医学の新世界,” *国際光デーシンポジウム2019*, 東京都, 日本, 2019年6月28日
 44. Kotaro Hiramatsu, Yusuke Yonamine, Takuro Ito, Yu

Hoshino, Keisuke Goda, "Label-free molecularly specific flow cytometry and beyond," *34th Congress of the International Society for Advancement of Cytometry*, Vancouver, Canada, 2019年6月25日

photonics meets microfluidics and AI," *The 8th Advanced Lasers and Photon Sources (ALPS2019)*, 横浜, 日本, 2019年4月22日

45. (招待講演) Keisuke Goda, "Intelligent Image-Activated Cell Sorting & Beyond," *34th Congress of the International Society for Advancement of Cytometry (CYTO2019)*, Vancouver, Canada, 2019年6月23日
46. (招待講演) Keisuke Goda, "Intelligent Image-Activated Cell Sorting & Beyond," *University of Alberta*, Edmonton, Canada, 2019年6月19日
47. (招待講演) Keisuke Goda, "Intelligent Image-Activated Cell Sorting & Beyond," *CANADIAN CYTOMETRY&MICROSCOPY ASSOCIATION(CCMA2019)*, Edmonton, Canada, 2019年6月18日
48. (招待講演) Keisuke Goda, "Image-Activated Cell Sorting and Beyond," *The 9th International Multidisciplinary Conference on Optofluidics (IMCO2019)*, Hong Kong, China, 2019年6月15日
49. (招待講演) Keisuke Goda, "Image-Activated Cell Sorting and Beyond," *The Hong Kong University of Science and Technology*, Hong Kong, China, 2019年6月14日
50. 磯崎瑛宏, 中川悠太, Mun Hong Loo, 芝田悠大, 田中直樹, Dwi Larasati Setyaningrum, Jee-Woong Park, 白崎善隆, 三上秀治, 上村想太郎, Dino Di Carlo, 合田圭介, "電極アレイを用いた高速液滴分取," *化学とマイクロ・ナノシステム学会第39回研究会*, 金沢, 日本, 2019年5月28日
51. 磯崎 瑛宏, 新田 尚, 杉村 武昭, 三上 秀治, 佐久間臣耶, 笠井宥佑, 新井史人, Dino Di Carlo, 細川 陽一郎, 上村 想太郎, 小関 泰之, 合田 圭介, "インテリジェント画像活性細胞選抜法とその応用," *化学とマイクロ・ナノシステム学会第39回研究会*, 金沢, 日本, 2019年5月28日
52. Hayashi Mika, Isozaki Akihiro, Hiramatsu Kotaro, Keisuke Goda, "Glass- Capillary-based Acoustic Cell Focusing for Raman Flow Cytometry," *化学とマイクロ・ナノシステム学会第39回研究会*, 金沢, 日本, 2019年5月28日
53. (招待講演) 合田圭介, "インテリジェント画像活性細胞選抜法がもたらす生物学の新展開," *第17回幹細胞シンポジウム*, 兵庫, 日本, 2019年5月25日
54. (招待講演) Keisuke Goda, "Image-activated Cell Sorting," *IEEE International Conference on Computational Photography 2019 (ICCP2019)*, 東京, 日本, 2019年5月16日
55. (招待講演) 合田圭介, "人工知能で細胞を選抜!," *読売テクノ・フォーラム「ゴールド・メダル賞」受賞記念講演会*, 東京, 日本, 2019年5月11日
56. (招待講演) Keisuke Goda, "AI cell sorting - where

【特許】

- (1) 国内特許出願 1件