

“昆虫細胞”を用いた匂いセンサの感度を向上

～微小カプセルを使い、単独では増えにくい昆虫細胞の培養、選別に成功～

東京大学大学院情報理工学系研究科の西本和生 特任研究員、竹内昌治 教授（神奈川県立産業技術総合研究所人工細胞膜システムグループ グループリーダー、東京大学生産技術研究所学内クロスアポイントメント特任教授）、神奈川県立産業技術総合研究所の三村久敏 研究員、カリフォルニア大学ロサンゼルス校のディノ・ディ・カルロ 教授（東京大学 EXPERT-GRI 推進室 特任教授）らの研究グループは、微小カプセルを用いて、単独では増えにくい昆虫のセンサ細胞を1個または少数ずつ隔離して増やし、匂い物質への反応が強い細胞系統を選び出す技術を開発しました。選出した細胞は、ヒト尿中に添加したがん関連物質候補に対する検出感度が約2.4倍に向上しました。

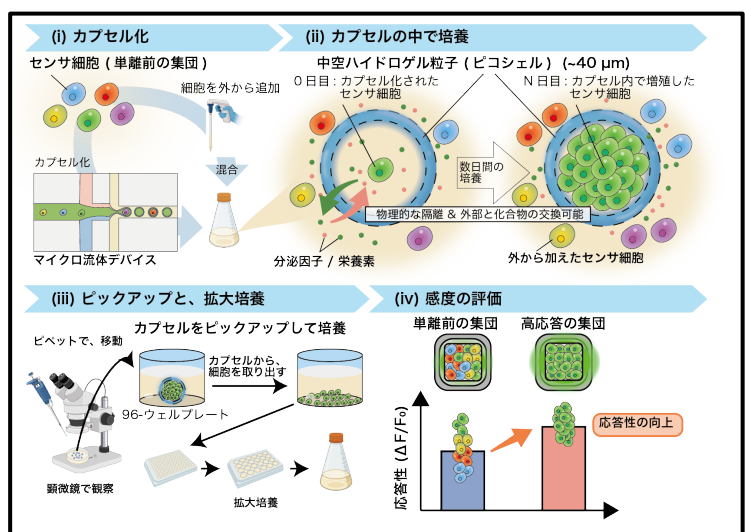
【ポイント】

- ✓ 昆虫の嗅覚受容体を組み込んだ「センサ細胞」を、微小カプセルの中で1個または少数ずつ隔離して増やす手法を開発
- ✓ 周囲の細胞から栄養などを受け取れるカプセルの特性により、細胞同士は隔離したまま、単独では増えにくい昆虫細胞の増殖に成功
- ✓ 選出した細胞は、がん関連物質候補に対する検出感度が緩衝液中で約3.1倍、ヒト尿中に添加した試料で約2.4倍に向上
- ✓ センサ細胞を培養・選抜することで、嗅覚受容体の種類や測定装置を変更せずに、匂いセンサの検出感度を向上できることを実証

嗅覚受容体を組み込んだ培養細胞を検出素子として利用する「バイオハイブリッド匂いセンサ」の研究が進められています。尿や呼気に含まれる揮発性有機化合物（VOC）の一部は、がんなどの疾患のバイオマーカー候補として報告されています。しかし、同じ遺伝子を導入しても、匂い物質に対する反応の強さは細胞ごとに異なり、反応の弱い細胞が混ざると、センサの感度が低下する一因になると考えられます。反応の強い細胞を選び出して増やせば感度向上が期待できますが、多くの昆虫細胞は周囲の細胞が分泌する物質に依存して増殖するため、1個ずつ分離すると増えにくいという問題がありました。

研究グループは今回、微小カプセルの中にセンサ細胞をほぼ1個ずつ閉じ込め、カプセルの外に同じセンサ細胞を加えて一緒に培養しました。殻が栄養や細胞が分泌する物質を通すため、閉じ込めた細胞は周囲の細胞と物理的には隔てられたまま増殖し、細胞の集団

（コロニー）を形成しました。こうして得た8つの細胞系統（派生株）を比べたところ、1つの系統が他を上回る反応を示しました。この派生株は、市販のヒト尿にがん関連物質候補（アセトフェノン）を添加した試料で、元の細胞の約2.4倍の感度を示し、検出限界は1.56 μM から0.93 μM へと低下しました。本手法は、センサの構造や測定装置を変えずに、細胞そのものを選び直すことで性能の向上を図るもので、将来、高性能な匂いセンサにつながる可能性があります。（詳細は添付資料参照）



本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP21H05013）、科学技術振興機構（JST）先端国際共同研究推進事業（ASPIRE）（JPMJAP2507）の支援を受けて実施されました。

本研究成果は、2026/10/23 にエルゼビア社の学術誌「Biosensors and Bioelectronics」にオンライン掲載されました。

論文名 : Colony isolation of odorant receptor-expressing insect sensor cells in hollow hydrogel microparticles for enhanced biohybrid sensor sensitivity

著者 : K. Nishimoto, H. Mimura, D. Di Carlo, and S. Takeuchi

DOI : 10.1016/j.bios.2026.119354

URL : <https://doi.org/10.1016/j.bios.2026.119354>

【お問い合わせ先】

（報道取材申し込み先）

（地独）神奈川県立産業技術総合研究所 研究開発部・研究推進課 本間・古賀

川崎市高津区坂戸 3-2-1

TEL: 044-819-2034

FAX: 044-819-2026

Email: rep-kenkyu@kistec.jp

（研究に関すること）

東京大学大学院情報理工学系研究科 竹内昌治研究室 教授 竹内 昌治

文京区本郷 7-3-1

TEL: 03-5841-6488

FAX: 03-5841-6199

Email: takeuchi@hybrid.t.u-tokyo.ac.jp

地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所

昆虫細胞を用いた匂いセンサの感度を向上

～微小カプセルを使い、単独では増えにくい細胞の培養・選別に成功～

【ポイント】

- ✓ 昆虫の嗅覚受容体を組み込んだ「センサ細胞」を、微小カプセルの中で1個または少数ずつ隔離して増やす手法を開発
- ✓ 周囲の細胞から栄養などを受け取れるカプセルの特性により、細胞同士は隔離したまま、単独では増えにくい昆虫細胞の増殖に成功
- ✓ 選り出した細胞は、がん関連物質候補に対する検出感度が緩衝液中で約3.1倍、ヒト尿中に添加した試料で約2.4倍に向上
- ✓ センサ細胞を培養・選抜することで、嗅覚受容体の種類や測定装置を変更せずに、匂いセンサの検出感度を向上できることを実証

【研究の背景】

生物の嗅覚は、様々な匂い物質を敏感に識別する仕組みを備えています。近年、この仕組みを利用し、嗅覚受容体（注1）を組み込んだ培養細胞を検出素子として利用する「バイオハイブリッド匂いセンサ」（注2）の研究が進められています。昆虫の嗅覚受容体は種類が多く、受容体ごとに反応する匂い物質が異なります。こうした匂い物質には、揮発性有機化合物（VOC）（注3）の一部も含まれます。尿や呼気に含まれるVOCの一部は、がんなどの疾患のバイオマーカー（注4）候補として報告されています。こうした物質を高感度に検出する技術は、将来的なバイオマーカー検査や環境中の物質計測への応用が期待されます。

昆虫の培養細胞に、嗅覚受容体とその働きに必要な共受容体（Orco）（注5）、細胞内のカルシウムイオン濃度に応じて蛍光の強さが変化する蛍光タンパク質の遺伝子を組み込むことで、「センサ細胞」（注6）を作製できます（図1）。この細胞では、匂い物質を認識すると嗅覚受容体とOrcoの働きによってカルシウムイオンが細胞内に流入し、蛍光が強くなります。この蛍光の変化を読み取ることで、匂い物質を検出できます。しかし、同じ遺伝子を導入しても、匂い物質に対する反応の強さは細胞ごとに異なります。反応の弱い細胞が混ざると、集団全体として得られる蛍光の変化が小さくなり、センサの感度が低下する一因になると考えられます。

そこで、反応の強い細胞を選り出し、その細胞を増やすことができれば、匂いセンサの感度向上が期待できます。しかし、多くの昆虫細胞は周囲の細胞が分泌する物質に依存して増殖するため、1個ずつ分離すると増えにくいという問題がありました。このため、反応の強い昆虫センサ細胞を選り出して増やすことは容易ではありませんでした。

東京大学大学院情報理工学系研究科の西本和生 特任研究員、竹内昌治 教授（神奈川県立産業技術総合研究所人工細胞膜システムグループ グループリーダー、東京大学生産技術研究所学内クロスアポイントメント特任教授）、神奈川県立産業技術総合研究所の三村久敏 研究員、カリフォルニア大学ロサンゼルス校のディノ・ディ・カルロ教授（東京大学 EXPERT-GRI 推進室 特任教授）らの研究グループは、ディ・カルロ教授らが開発した微小なカプセル「ピコシエル」（注7）を昆虫のセンサ細胞に応用し、細胞を1個または少数ずつ隔離して増やした後、匂い物質への反応が強い細胞系統を選り出す技術の開発に取り組みました（図2）。

【研究の成果】

研究グループは、微小なカプセル「ピコシエル」を用いて、単独では増殖しにくい昆虫細胞由来のセン

サ細胞を、1 個または少数の細胞から増やして細胞集団を形成する方法を開発しました。ピコシエルは、マイクロ流体デバイス（注 8）を用いて作製される、直径数十マイクロメートルの中が空洞のカプセルです。その殻は網目状のハイドロゲルでできており、細胞は通さない一方で、培地中の栄養分や周囲の細胞が分泌する物質は通すことができます。このため、カプセル内の細胞は周囲の細胞と混ざることなく、増殖に必要な物質を受け取ることができます。

まず、カプセルの中にセンサ細胞を 1 個または少数ずつ閉じ込めました。センサ細胞を封入したカプセルを、外側に細胞を加えずに培養した場合、カプセル内の細胞は増えませんでした。一方、カプセルの外に同じ種類のセンサ細胞（サポート細胞）を加えて一緒に培養すると、カプセル内の細胞が増え、約 2 週間で細胞の集団（コロニー）を形成しました（図 3）。また、カプセル内の細胞の生存には、カプセル外に一定以上の密度でサポート細胞が存在する必要があることもわかりました。

次に、コロニーを含むカプセルを顕微鏡で確認しながら 1 個ずつ取り出し、それぞれの細胞をさらに培養して増やすことで、8 つの細胞系統（派生株）（注 9）を樹立しました。反応の評価には、がん関連物質候補である匂い物質アセトフェノン（注 10）を用いました。神奈川県立産業技術総合研究所でこれまでに開発されたマイクロウェル型のセンサアレイと蛍光検出装置を用いて、8 つの細胞系統の反応を比較したところ、特に強い反応を示す 1 系統を見いだしました（図 4）。この派生株は、元のセンサ細胞と比べても、大きな蛍光の変化を示しました（図 5）。

続いて、アセトフェノンに対する検出感度と検出限界（注 11）を評価しました。緩衝液中では、選び出した派生株が元のセンサ細胞の約 3.1 倍の検出感度を示しました。さらに、市販のヒト尿にアセトフェノンを添加した試料でも、元のセンサ細胞と比べて約 2.4 倍の検出感度を示し、検出限界は 1.56 μM から 0.93 μM へと低下しました（図 6）。これらの結果から、嗅覚受容体の種類や測定装置を変えずに、反応の強い細胞系統を選び出すことで、匂いセンサの検出性能を向上できることが示されました。

なお、本研究では、市販のヒト尿に添加したアセトフェノンを検出しており、患者の尿を用いた検証は行っておりません。臨床応用に向けては、実際の臨床試料を用いた検証が必要です。

【社会に対する成果の還元、今後の展望】

本研究では、単独では増殖しにくい昆虫細胞由来のセンサ細胞を、ピコシエルを用いて 1 個または少数の細胞から増やし、複数の細胞系統を得ることに成功しました。さらに、その中から反応の強い系統を選び出すことで、匂いセンサの検出感度を高められることを実証しました。本手法は、嗅覚受容体の種類やセンサの構造、測定装置を変えずに、匂いセンサの性能を高められることが特徴です。また、ピコシエル内の細胞の培養には、一般的な培養設備を利用できます。

今後は、細胞選抜の自動化を進めるとともに、反応の強い細胞系統の遺伝子を解析し、得られた知見に基づいて、より高感度なセンサ細胞の設計・開発を目指します。また、本研究で示した培養・選抜方法は、昆虫細胞に限らず、単独では増殖しにくい他の細胞にも応用できる可能性があり、こうした細胞の培養や研究にも役立つことが期待されます。

【用語】

注 1 嗅覚受容体

匂い分子を認識する膜タンパク質。昆虫の嗅覚受容体は、嗅覚受容体共受容体 (Orco) と呼ばれる膜タンパク質と複合体を形成し、匂い分子が結合すると開くイオンの通り道 (イオンチャネル) を形成します。

注 2 バイオハイブリッド匂いセンサ

生物由来の分子や細胞がもつ機能と、人工的なデバイスや計測技術を組み合わせた匂いセンサ。本研究では、嗅覚受容体を組み込んだ昆虫の培養細胞を検出素子として用いました。

注 3 揮発性有機化合物 (VOC)

常温でも蒸発しやすい有機化合物の総称。匂いの原因となる物質を含み、尿や呼気にも含まれます。一部の VOC は、がんなどの疾患のバイオマーカー候補として研究されています。

注 4 バイオマーカー

病気の有無や進行の目安となる、体内の物質や生体の特徴。尿や呼気に含まれる一部の VOC は、がんなどの疾患のバイオマーカー候補として研究されています。

注 5 共受容体 (Orco)

昆虫の嗅覚受容体と組み合わさって働く膜タンパク質。嗅覚受容体は種類ごとに反応する匂い分子が異なる一方、Orco は多くの昆虫に共通して存在し、どの嗅覚受容体働く場合にも必要とされます。本研究では、嗅覚受容体とともに Orco の遺伝子をセンサ細胞に導入しました。

注 6 センサ細胞

嗅覚受容体、その働きに必要な共受容体 (Orco)、細胞内のカルシウム濃度に応じて蛍光の強さが変化する蛍光タンパク質 (GCaMP) などの遺伝子を導入した細胞。匂い分子に反応すると蛍光が強くなります。本研究では、ガの一種に由来する昆虫の培養細胞を基にしたものを用いました。

注 7 ピコシエル

網目状のハイドロゲルの殻をもつ、中が空洞の微小な粒子。殻は栄養や細胞が分泌する物質を通しますが、細胞は通しません。本研究では、細胞を 1 個または少数ずつ閉じ込めて増やす「小部屋」として用いました。

注 8 マイクロ流体デバイス

幅が数十マイクロメートル程度の微細な流路をもつデバイス。液体を精密に扱えるため、均一な大きさの微粒子を数多く作製できます。本研究では、ピコシエルの作製に用いました。

注 9 派生株

元の細胞集団から、1 個 (または少数) の細胞を増やして得た細胞の系統。本研究では、ピコシエルの中で増えたコロニーから 8 つの派生株を樹立しました。

注 10 アセトフェノン

呼気や尿に含まれる揮発性の化合物で、肺がんや乳がんのバイオマーカー候補として報告されています。本研究では、蚊の嗅覚受容体が反応する標的物質として用いました。

注 11 検出限界

検出できる最も低い濃度。本研究では、標的物質を含まない試料での反応のばらつきを基準とし、それを明確に上回る反応が得られる濃度として算出しました。

【図】

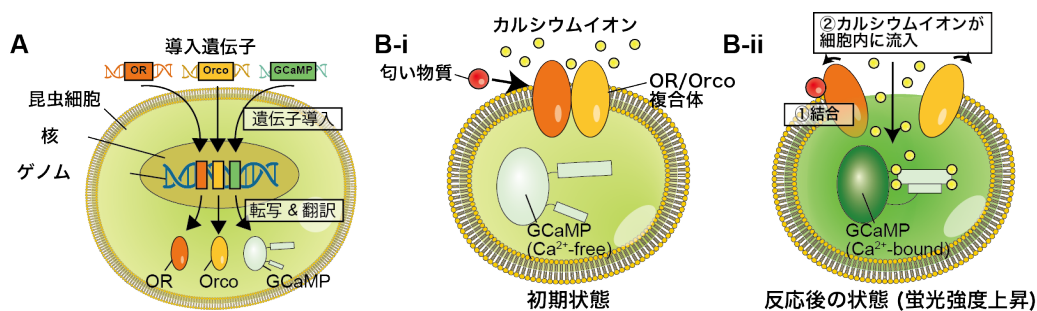


図1 センサ細胞の仕組み

(A)：昆虫の培養細胞に、嗅覚受容体 (OR)、共受容体 (Orco)、蛍光タンパク質 (GCaMP) の遺伝子を導入し、これらのタンパク質をつくらせる。(B)：匂い分子を検出する仕組み。B-i は匂い分子が結合する前の状態。匂い分子が嗅覚受容体に結合すると、カルシウムイオンが細胞内に流れ込み、GCaMP の蛍光が強まる (B-ii)。

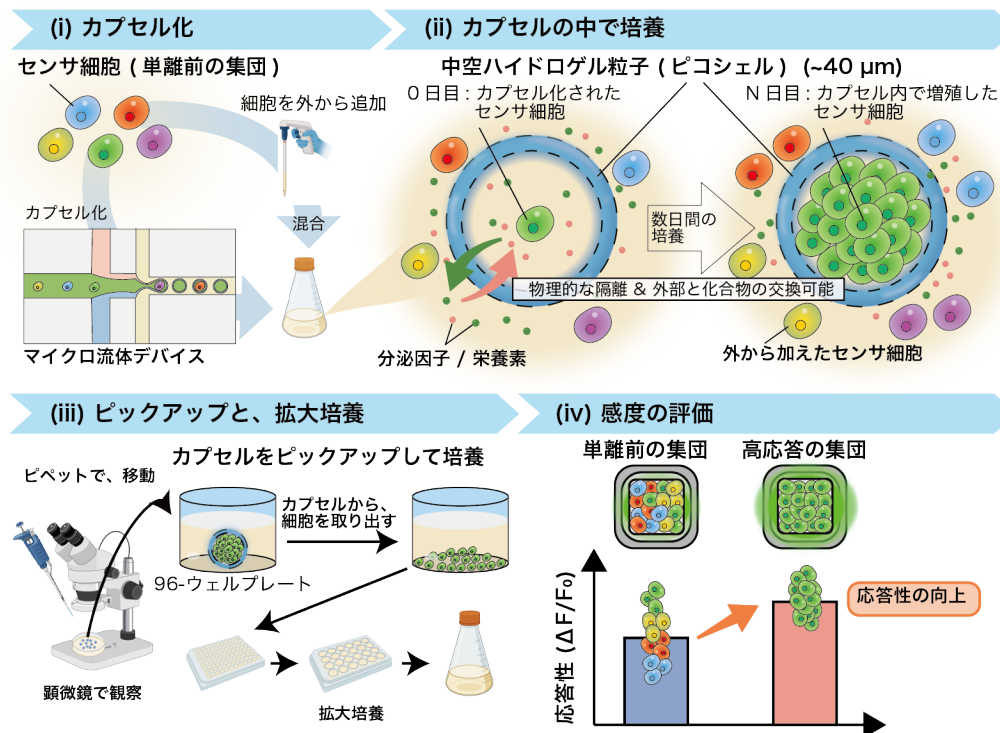
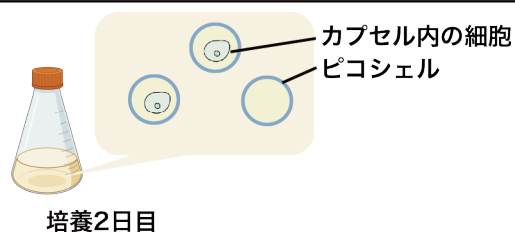


図2 本研究の手法

センサ細胞を微小カプセル (ピコシエル) に1個または少数ずつ閉じ込め、カプセルの外に加えた細胞と一緒に培養して増やした (i, ii)。増えた細胞の集団 (コロニー) をカプセルごと1個ずつ取り出してさらに増やし (iii)、得られた細胞系統の反応を比べて、最も反応の強い系統を選び出した (iv)。

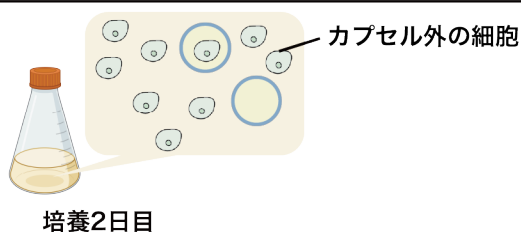
カプセル外に細胞を加えない場合



培養2日目



カプセル外に細胞を加えた場合



培養2日目

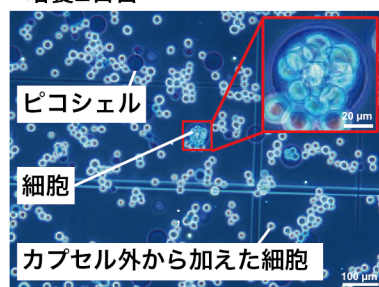


図3 周囲の細胞によるピコシェルカプセル内での増殖

左：カプセルだけを培養した場合、閉じ込めた細胞は増えてなかった。右：カプセルの外にサポート細胞を加えて培養した場合、カプセルの中で細胞が増えてコロニーを形成した。

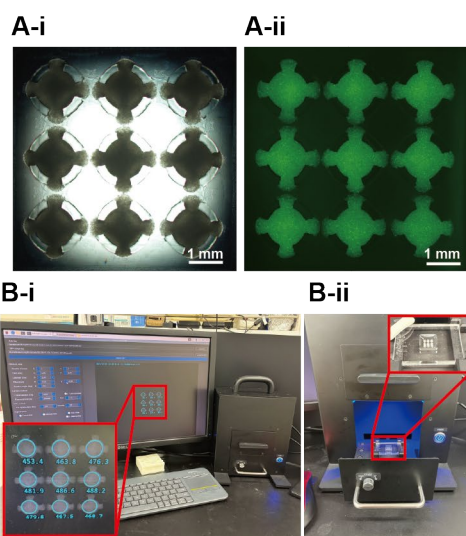
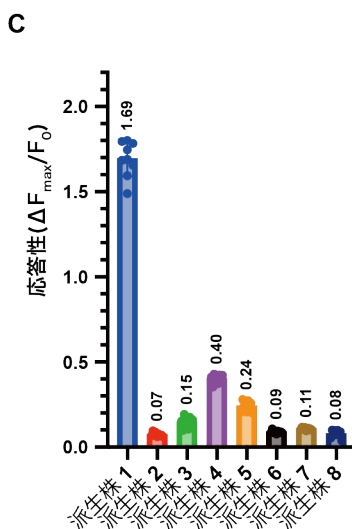


図4 8つの細胞系統の反応の比較

(A)：センサ細胞を並べたマイクロウェル型のセンサアレイ (A-i：明視野像、A-ii：蛍光像)。(B)：蛍光検出装置 (B-i：解析画面、B-ii：装置本体)。(C)：8つの細胞系統のアセトフェノンに対する反応の大きさ。派生株1が、他の7系統を大きく上回る反応を示した。

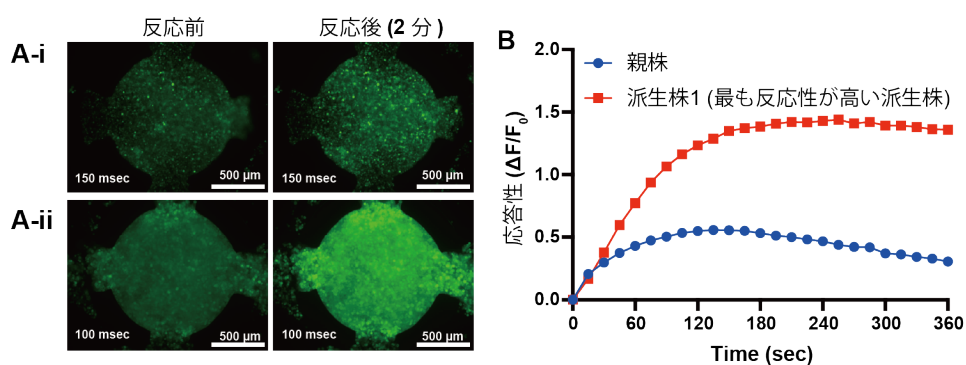


図5 元の細胞と選び出した系統の反応の比較

(A)：マイクロウェル内のセンサ細胞の蛍光画像 (A-i：元の細胞、A-ii：派生株1。アセトフェノン添加前と2分後)。(B)：蛍光の変化。派生株1では、より大きな反応が得られた。

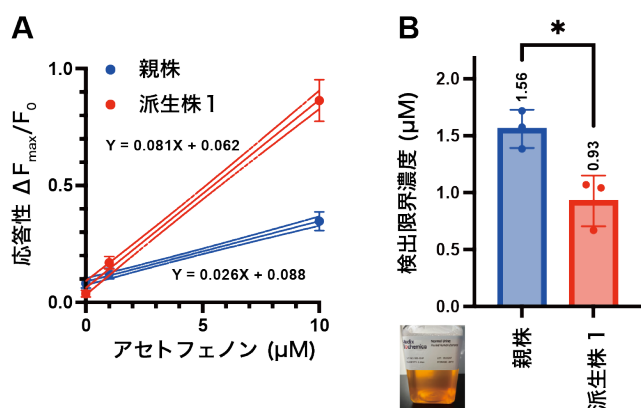


図6 感度と検出限界の向上

(A)：アセトフェノンの濃度と反応の関係。派生株1では、濃度に対する反応の増え方（感度）が大きくなった。(B)：ヒト尿にアセトフェノンを添加した試料での検出限界。派生株1では、元の細胞に比べて検出限界が低下した。