



Title	Whole-organ and Whole-body 3D Atlases Enable Cellome-wide Profiling
Author(s)	吉田, 将太
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105677
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	吉田 将太
論文題名 Title	Whole-organ and whole-body 3D atlases enable cellome-wide profiling (全臓器・全身の三次元アトラスによる全細胞プロファイリング)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 近年、組織透明化法とライトシート蛍光顕微鏡（LSFM）の発展により、臓器や全身を三次元的に観察することが可能となった。しかし、マウス脳を除き、臓器あるいは全身に含まれる全細胞（cellome）を単一細胞解像度で取得し、多数の試料間で比較統計解析できる統一的なプラットフォームは存在しなかった。本研究では、独自に開発した高性能LSFM（exMOVIE）と最適化したCUBIC-L/R+透明化法を組み合わせることで、マウス主要臓器および新生児全身の単一細胞解像度アトラス（CUBIC Organ/Body Atlas）を構築し、臓器スケールおよび全身スケールの全細胞解析を可能にする基盤を確立することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず、マウス11臓器および新生児全身に対し、臓器特性に応じたCUBIC-L/R+透明化条件の最適化を行い、均一で高い透明度を達成した。次に、長作動距離（WD 30 mm）・高解像度（xy 1 μm / z 5 μm）・高速撮影（最大33 fps）を実現するためにLSFM「exMOVIE」を開発し、数百GB～20TB規模の三次元画像を高速取得した。 得られた3D核画像からGPUによる全細胞検出を行い、成体臓器では最大約3億細胞、全身では約6億細胞を高精度（TPR 89-100%, PPV 84-100%）で同定した。さらに、独自の三次元画像ステッチングプログラムを構築し、臓器全体および全身の全細胞からなる三次元点群（point cloud）を再構成した。 この点群データを基に、心臓・肺・肝臓・腎臓・新生児全身で構造に基づくアノテーション領域を新規に作成し、マウス主要臓器および新生児全身の単一細胞解像度アトラス（CUBIC Organ/Body Atlas）を構築した。さらに、このアトラスに高精度な変形画像登録（SyN/ANTs）を可能とするプログラムを構築した。これにより、細胞数・密度・局在を臓器単位および全身単位で定量比較できる解析基盤が整備され、発生・病態・免疫など多様な生命現象を多試料間で体系的に比較できる新たな細胞レベルの解析枠組みが成立した。 この解析プラットフォームの実用例として、（1）腎発生過程（1-8週齢）の細胞数ダイナミクス解析では、皮質・髄質・腎盂の成長速度差や髄質層の階層的発達などを3Dで定量化した。（2）シスプラチン腎障害モデルでは、皮質で顕著な細胞減少を臓器全体で可視化し、（3）LPS肺炎モデルでは、炎症細胞の局所集積とIBA1陽性細胞の分布を臓器ごとに解析した。（4）新生児マウス全身のアトラスを用いて、全身臓器へIBA1陽性細胞をマッピングし、臓器ごとの密度差や近接距離分布を解析することで、全身の免疫細胞を単一細胞解像度で定量化した。 〔総括(Conclusion)〕 本研究では、独自開発のexMOVIEと臓器ごとに最適化されたCUBIC透明化法を組み合わせることで、世界で初めて脳以外の主要臓器および全身の単一細胞アトラスを構築した。得られたCUBIC Organ/Body Atlasは、従来2D病理や局所計測では到達できなかった臓器横断的・全身的な細胞数・密度・局在解析を可能とし、発生学、病理学、免疫学、薬理学など幅広い分野で新たな知見創出を促す基盤となる。また、全身・全臓器スケールでの細胞地図は、今後の3D多重免疫染色、空間トランスクリプトミクス、AI画像解析と統合され、新たな“Cellomics”研究領域の共通参照枠（reference map）として発展が期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 吉田 将太				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	森 重一	署名
	副 査	大阪大学教授	田比野 浩	署名
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署名

論文審査の結果の要旨

申請者は、本論文において、従来は薄切切片による二次元解析に限られていた組織・臓器の形態解析を、三次元かつ全細胞レベルで行うための新たな解析基盤を確立した。申請者は、組織透明化技術と独自に開発した光シート顕微鏡を組み合わせ、マウスの複数臓器および新生仔個体全身を対象に、単一細胞解像度で全細胞の位置情報を取得・解析する手法を構築した。さらに、得られた三次元全細胞アトラス (CUBIC Organ/Body Atlas) を用いて、発生過程や薬剤障害、炎症モデルにおける病態を臓器全体の細胞動態として定量的に解析できることを示した。加えて、全身の免疫細胞の三次元マッピングにも応用可能であることも示した。本研究で提示された解析手法は、今後さまざまな疾患モデルや他臓器研究への展開が期待される。本研究は、病理学・生物学・医学研究における解析の枠組みを拡張する独创性と汎用性を有し、学術的価値は高い。以上より、博士（医学）の学位授与に値する。