

STRUCTURAL CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) “Label-free detection of aggregated platelets in blood by machine-learning-aided optofluidic time-stretch microscopy”

According to WHO, about 10 million new cases of thrombotic disorders are diagnosed worldwide every year. Thrombotic disorders, including atherothrombosis (the leading cause of death in the US and Europe), are induced by occlusion of blood vessels, due to the formation of blood clots in which aggregated platelets play an important role. The presence of aggregated platelets in blood may be related to atherothrombosis (especially acute myocardial infarction) and is, hence, useful as a potential biomarker for the disease. However, conventional high-throughput blood analyzers fail to accurately identify aggregated platelets in blood. Here we present an in vitro on-chip assay for label-free, single-cell image-based detection of aggregated platelets in human blood. This assay builds on a combination of optofluidic time-stretch microscopy on a microfluidic chip operating at a high throughput of 10 000 blood cells per second with machine learning, enabling morphology-based identification and enumeration of aggregated platelets in a short period of time. By performing cell classification with machine learning, we differentiate aggregated platelets from single platelets and white blood cells with a high specificity and sensitivity of 96.6% for both. Our results indicate that the assay is potentially promising as predictive diagnosis and therapeutic monitoring of thrombotic disorders in clinical settings.

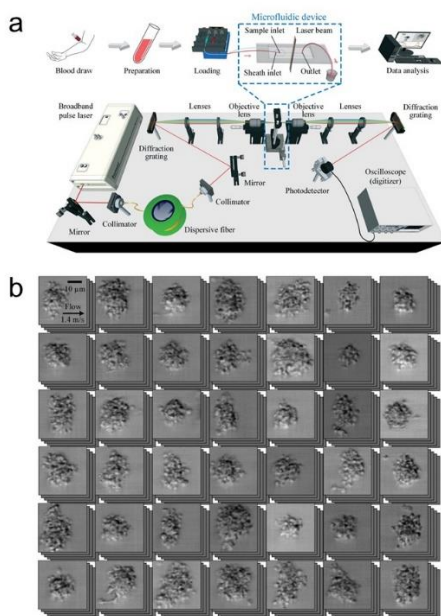


Fig. 1 Detection of aggregated platelets in blood by optofluidic time-stretch microscopy. (a) Schematics of the analysis and system. (b) Captured images of platelet aggregates.

1.(1)-2) *Lab on a Chip* **17**, 2426-2434 (2017).

(2) “Mid-infrared germanium photonic crystal cavity”

The mid-infrared (MIR) spectral range holds significant potential for spectroscopic and sensing applications because it encompasses the fingerprint region that unveils the vibrational and rotational signatures of molecules. CMOS-compatible on-chip devices that can achieve strong light-matter interaction in the entire fingerprint region are considered as a promising way for such applications, but remain unprecedented. In this work, we proposed and experimentally demonstrated the first on-chip MIR germanium photonic crystal cavity that covers the entire fingerprint region. This was enabled by harnessing a novel home-made air-cladding germanium platform and monolithically integrating a photonic crystal cavity, two photonic crystal waveguides, two cantilever waveguides, two suspended membrane waveguides, and two focusing subwavelength grating couplers on a single chip. Our device opens up a new avenue toward integrated nonlinear optics and on-chip biochemical sensing in the fingerprint region.

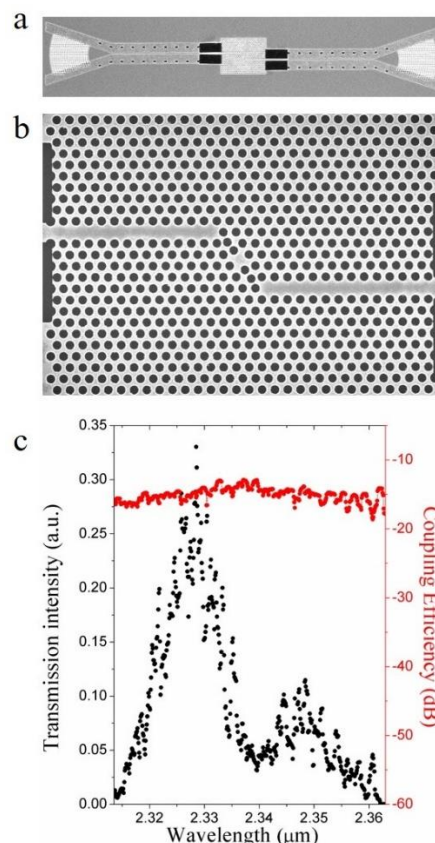


Fig. 2 . SEM images of the monolithically integrated on-chip MIR germanium device. (a) Top view of the device. Scale bar: 5 μm . (b) Top view of the photonic crystal cavity and waveguides. Scale bar: 1 μm . (c) Measured transmission spectrum and coupling efficiency of the monolithically integrated on-chip MIR germanium.

1.(1)-7) *Opt. Lett.*, **42**, 2882-2885 (2017).

研究ハイライト

(1) “機械学習を用いたオプトフレイディックタイムストレッチ顕微鏡による血液中の血小板凝集塊のラベルフリー検出”

世界保健機関 (WHO) によると、毎年約 1,000 万人の血栓性疾患の新しい症例が世界中で診断されている。アテローム血栓症 (米国およびヨーロッパの主要な死因) を含む血栓障害は、凝集した血小板が重要な役割を果たす血栓の形成により、血管の閉塞によって誘発される。血液中の凝集血小板はアテローム血栓症 (特に急性心筋梗塞) に関連している可能性があるため、疾患の潜在的なバイオマーカーとして有用である。しかし、従来のハイスループット血液分析器は、血液中の凝集血小板を正確に識別することができない。そこで本研究では、ヒト血液中の凝集血小板のラベルフリー、単一細胞画像ベースの検出のための *in vitro* オンチップアッセイを行った。このアッセイは、毎秒 1 万細胞の高スループットで動作するマイクロ流体チップ上のオプトフレイディックタイムストレッチ顕微鏡に基づいて構築され、形態に基づいた凝集血小板の識別と列挙を可能にする。機械学習を使用してセル分類を実行することにより、凝集血小板を単一血小板および白血球から区別し、96.6% の高い特異性と感度を実現した。我々の結果は、このアッセイが臨床設定における血栓性障害の予測診断および治療モニタリングとして有望であることを示した。

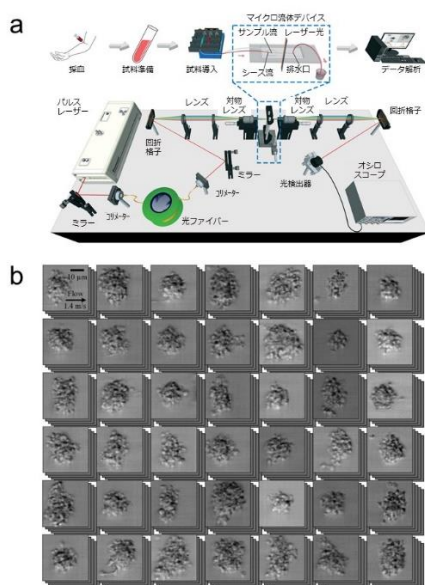


図 1. オプトフレイディックタイムストレッチ顕微鏡による血小板凝集塊のラベルフリー検出。(a)解析フローとシステムの概略図。(b)撮像された血小板凝集塊。

1.(1)-2) *Lab on a Chip* **17**, 2426-2434 (2017).

(2) “中赤外ゲルマニウムフォトニック結晶キャビティ”

中赤外領域(MIR)は、分子の振動および回転特性を明らかにする指紋領域を含むため、分光研究や生物センサーへの応用が期待されています。これらの応用には、指紋領域全体で光と物質の強い相互作用を実現できる CMOS 互換性のあるオンチップデバイスが有用であると考えられていますが、現段階では前例のないままです。当研究では、指紋領域全体をカバーする初のオンチップ MIR ゲルマニウムフォトニック結晶キャビティを提案し、実験的に実証しました。このデバイスは、独自に開発したエアクラッドゲルマニウム基盤を利用し、フォトニック結晶キャビティ、2つのフォトニック結晶導波路、カンチレバー導波路、懸垂幕導波路、および集束サブ波長回折格子カプラーを一つのチップ上に統合した構造をとっています。私たちが開発したこのデバイスは、集積非線形光学や指紋領域でのオンチップバイオセンシングへの新たな道を開くでしょう。

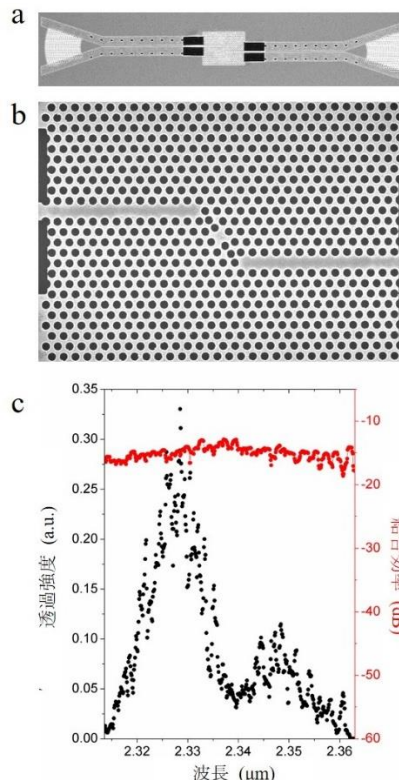


図 2. チップ上に統合された MIR ゲルマニウムデバイスの SEM 画像。(a)デバイスの上面図。スケールバーは 5 μm 。(b) フォトニック結晶キャビティと導波路の上面図。スケールバーは 1 μm 。(c) オンチップ MIR ゲルマニウムデバイスの透過スペクトルと結合効率。

1.(1)-7) *Opt. Lett.*, **42**, 2882-2885 (2017).

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) C. V. Hoang, K. Hayashi, Y. Ito, G. Naoki, S. Xi, Z. Cheng, K. Ueno, K. Goda, and H. Misawa, "Interplay of hot electrons from localized and propagating plasmons", *Nature Communications* **8**, 771 (2017)
- 2) Y. Jiang, C. Lei, A. Yasumoto, T. Ito, B. Guo, H. Kobayashi, Y. Ozeki, Y. Yatomi, and K. Goda, "Label-free detection of aggregated platelets in blood by machine-learning-aided optofluidic time-stretch microscopy", *Lab on a Chip* **17**, 2426-2434 (2017)
- 3) H. Kobayashi, C. Lei, A. Mao, Y. Jiang, Y. Wu, B. Guo, Y. Ozeki, and K. Goda, "Label-free detection of cellular drug responses by high-throughput bright-field imaging and machine learning", *Scientific Reports* **7**, 12454 (2017)
- 4) M. Li, H. E. Munoz, K. Goda, and D. Di Carlo, "Shape-based separation of microalga *Euglena gracilis* using inertial microfluidics", *Scientific Reports* **7**, 10802 (2017)
- 5) B. Guo, C. Lei, T. Ito, Y. Yaxiaer, H. Kobayashi, Y. Jiang, Y. Tanaka, Y. Ozeki, and K. Goda, "High-throughput label-free single-cell microalgal lipid screening by machine-learning-equipped optofluidic time-stretch quantitative phase microscopy", *Cytometry Part A* **91**, 494-502 (2017)
- 6) K. Hiramatsu, Y. Luo, T. Ideguchi, and K. Goda, "Rapid-scan Fourier-transform coherent anti-Stokes Raman scattering spectroscopy with heterodyne detection", *Optics Letters* **42**, 4335-4338 (2017)
- 7) T.-H. Xiao, Z. Zhao, W. Zhou, M. Takenaka, H. K. Tsang, Z. Cheng, and K. Goda, "Mid-infrared germanium photonic crystal cavity", *Optics Letters* **42**, 2882-2885 (2017)
- 8) J. Kang, Z. Cheng, W. Zhou, T.-H. Xiao, K.-L. Gopalakrishna, M. Takenaka, H. K. Tsang, and K. Goda, "A focusing subwavelength grating coupler for mid-infrared suspended membrane Ge waveguides", *Optics Letters* **42**, 2094-2097 (2017)
- 9) Y. Yonamine, Y. Suzuki, T. Ito, Y. Miura, K. Goda, Y. Ozeki, and Y. Hoshino, "Monitoring photosynthetic activity in live microalgal cells by Raman spectroscopy with deuterium oxide as a tracking probe", *ChemBioChem* **18**, 2063-2068 (2017)
- 10) T.-H. Xiao, Z. Cheng, and K. Goda, "Graphene-on-silicon hybrid plasmonic-photonic integrated circuits", *Nanotechnology* **28**, 245201 (2017)
- 11) B. Guo, C. Lei, Y. Wu, H. Kobayashi, T. Ito, A. Yasumoto, Y. Yaxiaer, S. W. Lee, A. Isozaki, M. Li, Y. Jiang, A. Yasumoto, D. Di Carlo, Y. Tanaka, Y. Yatomi, Y. Ozeki, and K. Goda, "Optofluidic time-stretch quantitative phase microscopy", *Methods* **136**, 116-125 (2017)
- 12) C. Lei, Y. Wu, A. C. Sankaranarayanan, S. Chang, B. Guo, N. Sasaki, H. Kobayashi, C. Sun, Y. Ozeki, and K. Goda, "GHz optical time-stretch microscopy by compressive sensing", *IEEE Photonics Journal* **9**, 3900308 (2017)

(2) その他

- 1) M. Tamamitsu, Y. Sakaki, T. Nakamura, G. K. Podagatlapalli, T. Ideguchi, and K. Goda, "Ultrafast broadband Fourier-transform CARS spectroscopy operating at 50,000 spectra/second", *Proceedings of SPIE* (2017)
- 2) B. Guo, C. Lei, T. Ito, Y. Ozeki, and K. Goda, "High-throughput label-free screening of *Euglena gracilis* with optofluidic time-stretch quantitative phase microscopy", *Proceedings of SPIE* (2017)
- 3) Y. Suzuki, Y. Wakisaka, O. Iwata, A. Nakashima, T. Ito, M. Hirose, R. Domon, M. Sugawara, N. Tsumura, H. Watarai, T. Shimobaba, K. Suzuki, K. Goda, and Y. Ozeki, "High-speed stimulated Raman scattering microscopy for studying the metabolic diversity of motile *Euglena gracilis*", *Proceedings of SPIE* (2017)
- 4) H. Mikami, J. Harmon, Y. Ozeki, and K. Goda, "High-speed bioimaging with frequency-division-multiplexed fluorescence confocal microscopy", *Proceedings of SPIE* (2017)

2. 総説・解説

- 1) 小関泰之、井手口拓郎、合田圭介：「高速ラマン計測による生命科学へのアプローチ」, 電気学会誌 **137**, 768 (2017)
- 2) O. Iwata, K. Yamada, T. Ito, K. Suzuki, Y. Ozeki, and K. Goda：「スーパー微細藻類バイオ燃料の創出に向けた基盤技術」, 生物物理 **57**, 235 (2017)

- 3) C. Lei, Y. Ozeki, K. Goda : 「オプトフルイディック・タイムストレッチ顕微鏡と人工知能による大規模無標識 1 細胞解析 (生きたままを見る無染色バイオイメージング) 」, 光学 **46**, 282 (2017)
- 4) 小関泰之、鈴木祐太、脇坂佳史、合田圭介 : 「誘導ラマン散乱によるミドリムシの 1 細胞代謝物解析」, 光学 **46**, 247 (2017)
- 5) 小関泰之、鈴木祐太、脇坂佳史、合田圭介 : 「誘導ラマン散乱顕微法による生きた微細藻類の 1 細胞代謝物 解析」, 光アライアンス **28**, 11 (2017)
- 6) K. Hiramatsu, T. Ideguchi, and K. Goda : 「高速無標識バイオイメージングに向けた Fourier-transform CARS 法」, *Optical Alliance* **28**, 48 (2017)
- 7) T. Ideguchi, K. Goda : 「24,000 スペクトル毎秒で動作する広帯域コヒーレントラマン分光法」, 光学 **46**, 228 (2017)
- 8) T. Ideguchi, and K. Goda, “Broadband coherent Raman spectroscopy running at 24,000 spectra per second”, *Japanese Journal of Optics* **46**, 228 (2017)
- 9) Y. Ozeki, and K. Goda : 「微細藻類の高速・無標識・一細胞代謝物イメージング」, *Bioscience & Industry* **75**, 204 (2017)
- 10) K. Goda : 「2030 年のサイエンスと革命前夜」, 理学部ニュース **5**, 3 (2017)

3. 著書

4. その他

- 1) The Hindu (2017 年 10 月 14 日) 「The pond scum that could fuel jet planes」