

バイオテクノロジー

デバイス・バイオ

再生医療・細胞操作

バイオセンサ・検出・分析

バイオマーカ

生物の個体応答をチップ上で再現

マルチスループット多臓器デバイスの創薬応用

- 複数の臓器モデルを連結したマイクロ流体デバイスで動物実験を代替
- ヒト由来の培養細胞を用いた臓器モデルを用いてヒト固体への影響を評価
- 圧力駆動循環培養システムで多臓器デバイスをマルチスループット化

研究のねらい

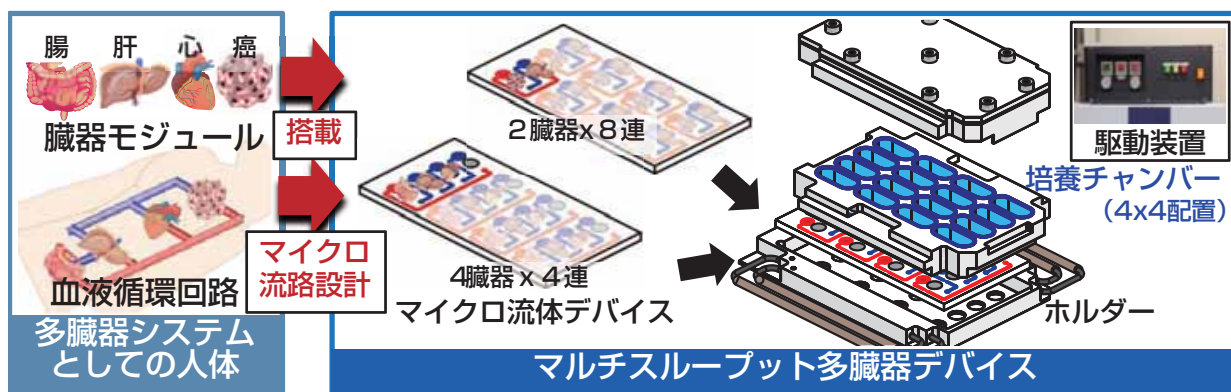
多臓器デバイスはOrgans-on-a-chipとも呼ばれ、通常動物実験を必要とする薬物動態解析や化成品の安全性検査を生体外で実施できる技術として近年急速に注目を集めています。この技術を動物実験代替法として創薬や化成品の開発に利用していくためには、多種類の化合物を同時に評価できるスループットの高いシステムが必要です。本研究では、産総研で独自に開発した圧力駆動循環培養システムを用いて多臓器デバイスをマルチスループット化しました。

研究内容

マルチスループット多臓器デバイスは、マイクロ流体デバイス、培養チャンバー、ホルダー、フタ、および外部の圧力駆動装置によって構成されている(図)。生体内の数ある臓器の中から、興味の対象とする複数の臓器を選択し、選択した臓器を連結する血液循環回路をマイクロ流体デバイス上に構成させる。培養チャンバーは4×4の配置になっており、例えば2臓器×8連、4臓器×4連といった使用法が可能である。フタには外部の圧力駆動装置より導入される圧力を分配する配管が設けられており、複数の薬液を同時に駆動できる構成となっている。

連携可能な技術・知財

- ・特開2015-073468(2015/04/20)
- ・圧力駆動型多臓器連結培養技術



圧力駆動循環培養システムをベースとしたマルチスループット多臓器デバイス

- 関連技術分野：細胞、培養、創薬スクリーニング、安全性試験、微細加工
- 連携先業種：製造業(医薬品)、製造業(化学)、製造業(精密機器)、製造業(機械)

杉浦 慎治／金森 敏幸
創薬基盤研究部門
連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点：つくば



目的の細胞を単一細胞レベルで検出・解析できる技術

臨床診断応用と単一細胞機能解析を可能にする細胞チップ

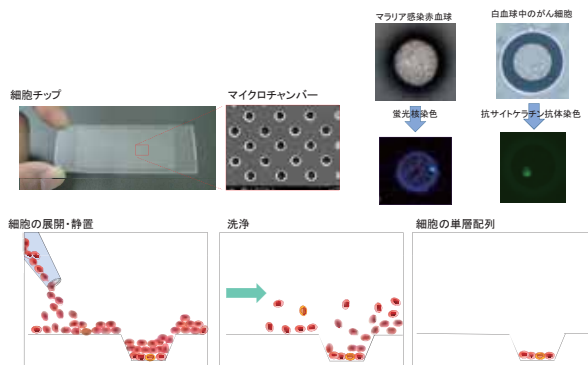
- 数百万個の細胞から標的細胞を検出する技術
- 多重染色が容易で、単一細胞レベルでの検出が可能
- 標的細胞を回収して、遺伝子解析が可能

研究のねらい

全血中に存在し各種疾患に関連する標的細胞を、単一細胞レベルで正確に検出・解析することを目標にプラスチック製マイクロチップ基板上に2万個以上のマイクロチャンバー（直径105 μm, 深さ50 μm）を付与した細胞チップを作製しました。数百万個の細胞を一枚の細胞チップ上で単層配列させて、核や細胞膜に発現するタンパク質の多重染色をすることで、目的細胞を正確に検出できます。さらにマイクロチャンバーから目的細胞をマイクロキャピラリーを用いて回収することで遺伝子解析といった単一細胞の機能解析を行うことも可能です。

研究内容

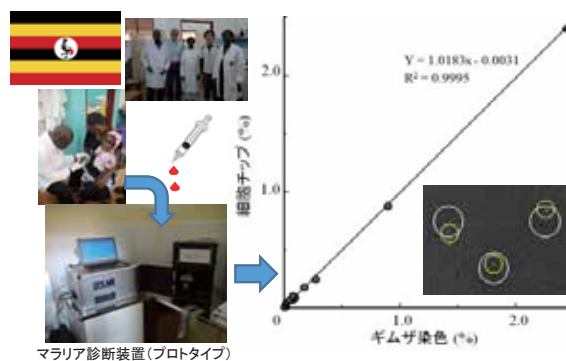
細胞チップ表面に細胞を展開・静置することで細胞は重層しますが、表面洗浄により余剰細胞は除かれてマイクロチャンバー底にのみ細胞は定量的に単層配列されます。この時核染色や膜タンパク質の多重染色を行うと、目的の細胞が単一細胞レベルで検出されます。臨床検査への応用として、赤血球に原虫が寄生するマラリアでは核染色、循環がん細胞では複数の上皮マーカーの多重染色により従来法に比べて超高感度あるいは正確な検出が可能になります。現在アフリカ地域においてマラリア患者診断のための実証試験も開始しています。



細胞チップの構造と細胞の配列と実際の蛍光染色

連携可能な技術・知財

- ・細胞診断
- ・細胞機能解析
- ・WO/2010/027003(2010/03/11)
- ・US20110189723(2011/08/04)
- ・EP2336348(2011/06/22)
- ・PLoS One e13179 (2010)
- ・PLoS One e32370 (2012)
- ・本研究の一部は、厚労省科学研究費委託費「医療機器開発推進研究事業（平成26～28年度）」により行われたものです。



マラリア診断装置（プロトタイプ）

アフリカ地域（ウガンダ国）における実証試験

- 関連技術分野：バイオマーカー、医療デバイス、診断
- 連携先業種：医療・福祉業

片岡 正俊／橋本 宗明／梶本 和昭／山村 昌平／八代 聖基
健康工学研究部門
連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点：四国



ヒトES細胞による各種検証を実現する幹細胞制御技術

新規生理活性物質のハイスループットアッセイ系を提供

- グローバルスタンダードである「ヒトES細胞」も用いた各種評価技術
- 多様な培養技術、オミクス解析をノウハウとして蓄積
- 画像取得の自動化による、ハイスループットな解析系

関連技術分野：再生医療、幹細胞、バイオマーカー

連携先業種：製造業（化学）、製造業（医薬品）、医療・福祉業

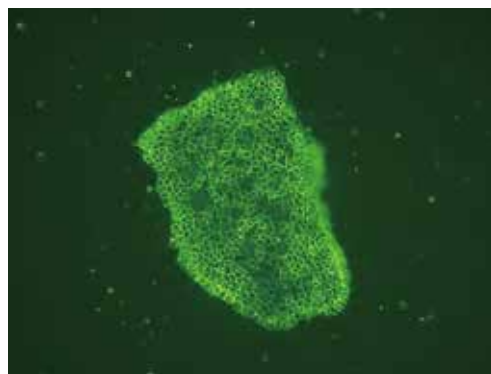
研究のねらい

ヒトES細胞は、iPS細胞と共に体を構成するすべての細胞に分化できる能力（多能性）とほぼ無限に増殖する能力を持ち合わせているため、再生医療に応用できる有用な幹細胞源として期待されています。

特に欧米では「iPS細胞ではなくES細胞が主に使われる研究開発局面」も多々あります。産総研では、再生医療支援、創薬支援を目指し、医薬品や化学物質の毒性、代謝、効能等の検査にiPS細胞のみならずES細胞も用いて、総合的に各種検証を進める体制を整えています。

研究内容

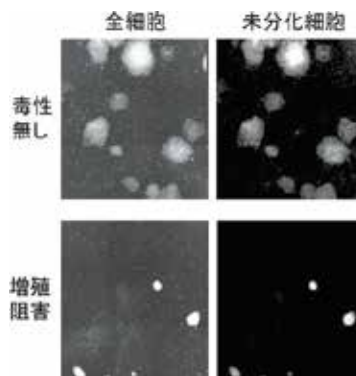
我々は、ヒトES/iPS細胞およびそれらからの誘導細胞の各種培養技術・分化技術・解析技術を有しています（右上図は生きたままES/iPS細胞を染色するプローブで染色したヒトES細胞）。特に世界的には広く使用されているにも関わらず、国内では使用しにくいヒトES細胞をiPS細胞と同様に使用できます。例えばこれらの系を用いて、ヒトES/iPS細胞の生育に影響するタンパク質のスクリーニングを行った結果、生育を阻害するタンパク質候補を得ることに成功しています（右下図）。



産総研で開発のプローブAiLecS1で染色したヒトES細胞

連携可能な技術・知財

- ・ヒトES/iPS細胞の増殖性への影響の評価による、培養添加剤、培養皿コート剤等の開発
- ・ヒトES/iPS細胞の増殖・分化変化解析による新規低分子化合物等の活性評価
- ・BBRC 431(2013) 524
- ・本研究の一部は、和光純薬工業株式会社との共同研究（平成24年度～平成26年度）により行われたものです。



ヒトiPS幹細胞の増殖性を指標にした培養容器コート剤の評価

■研究担当：伊藤 弓弦 / 小沼 泰子 / 原本 悦和

■所属：創薬基盤研究部門

■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

移植用細胞から腫瘍を引き起こす ヒトiPS/ES細胞を除く技術を開発

再生医療で腫瘍が発生するリスクを低減させることが可能に

- ヒトiPS細胞とヒトES細胞に特異的に反応するレクチンと薬剤を融合
- 培地に添加するだけでヒトiPS細胞とヒトES細胞を選択的に除去することが可能
- ヒトiPS細胞とヒトES細胞を用いた再生医療の安全性向上に期待

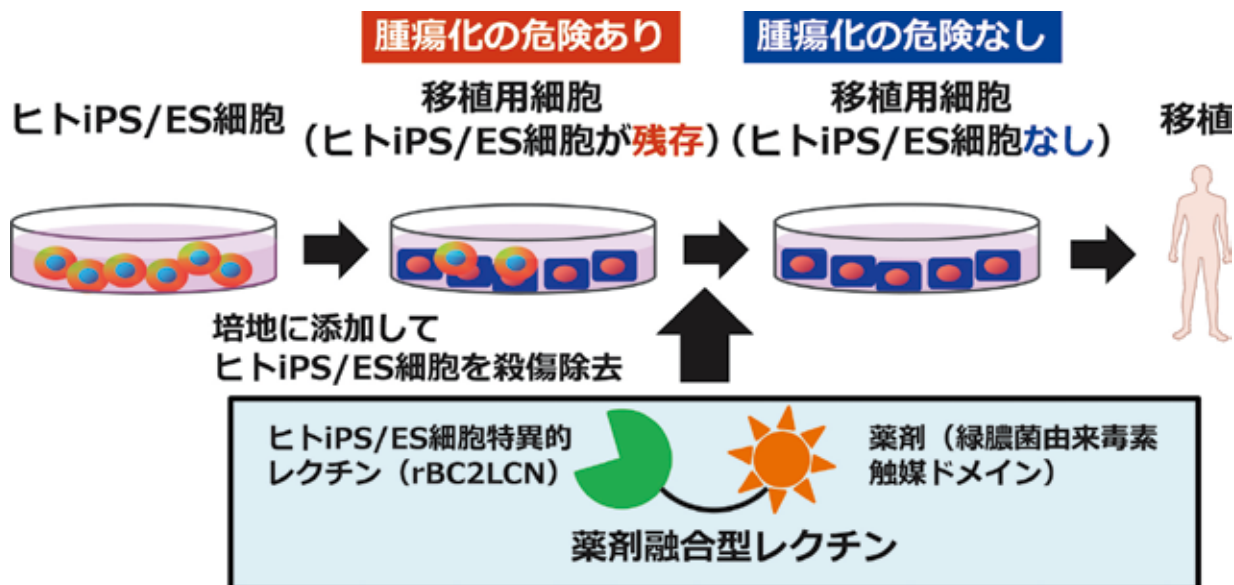
発表・掲載日：2015/04/10

研究概要

国立研究開発法人 産業技術総合研究所【理事長 中鉢 良治】（以下「産総研」という）創薬基盤研究部門【研究部門長 織田 雅直】 舘野 浩章 主任研究員、平林 淳 首席研究員、幹細胞工学研究グループ 小沼 泰子 主任研究員、伊藤 弓弦 研究グループ長は、和光純薬工業株式会社【代表取締役社長 小島 伸三】（以下「和光純薬工業」という） 試薬化成品事業部 開発第一本部 ライフサイエンス研究所と共同で、移植用細胞から腫瘍を引き起こすヒトiPS細胞やヒトES細胞（以下「ヒトiPS/ES細胞」という）を除く技術を開発した。

ヒトiPS/ES細胞から分化させて作製した移植用細胞には、ヒトiPS/ES細胞が残存し腫瘍化する可能性があり、再生医療に応用する際の大きな障壁となっている。今回開発した技術により、移植用細胞に残存するヒトiPS/ES細胞を効率的に除去できることから、ヒトiPS/ES細胞から作製した移植用細胞を用いた再生医療の安全性向上への貢献が期待される。

なお、この技術の詳細は、米国科学誌 *Stem Cell Reports* 4: 811-820 (2015) にオンライン掲載された。



移植用細胞から腫瘍を引き起こすヒトiPS/ES細胞を除く技術の概要

- 研究担当：舘野 浩章／平林 淳／小沼 泰子／伊藤 弓弦
- 所属：創薬基盤研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

高効率3次元細胞培養を実現する 3次元足場材料

3次元培養に好適な空間を繊維性足場材料で実現

- 電界紡織法により3次元的な繊維成形体を一体成型
- 成形体内部の繊維密度を制御可能（数十倍程度）
- 3次元培養に適した内部空間を有する再生医療用の足場材料を提供可能

関連技術分野：再生医療、足場材料、3次元培養、エレクトロスピンニング
連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（繊維製品）、医療・福祉業

研究のねらい

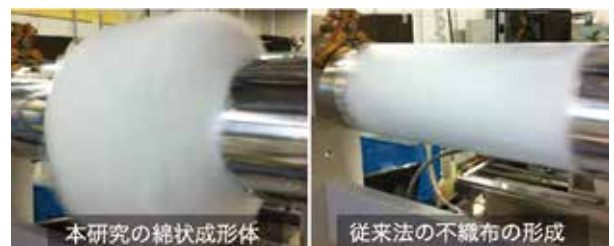
一般的な電界紡織法（エレクトロスピンニング）により形成される繊維成形体は厚み方向において繊維密度が高くなりやすく、成形体の内部において細胞増殖を妨げる要因になるために3次元的な細胞培養に必ずしも適していません。本研究では内部空間のサイズが意図的に制御された再生医療用の足場材、細胞培養用担体材等を開発することを目標として、電界紡織法を用いた繊維密度が異なる繊維成形体の形成法を開発しました。

研究内容

本研究では一般的な電界紡織で用いる基本的な構成の装置を利用して繊維が綿状に集積する現象を見いだしました。綿化した繊維をコレクター（電極）で捕集すると比較的均質で数センチ程度の厚みを有する繊維成形体を形成できます。従来法では厚み方向において繊維密度が高い布状の成形体が得られますが、本研究の手法では厚み方向においても繊維が密に凝集することがなく、従来法に比べて繊維密度が数十倍程度異なる成形体を形成できます。綿状の繊維成形体は一般的に再生医療用などの3次元培養向けの足場材に適していると考えられています。

連携可能な技術・知財

- ・エレクトロスピンニングによる繊維成形体の密度制御技術
- ・エレクトロスピンニングによる繊維径の制御技術
- ・再生医療研究用など、細胞の3次元培養のための足場材の試作品提供



電界紡織法による成形体（20x30cm）の例
同じポリマー量でも内部の繊維密度の差により成形体の体積（厚み）が大きく異なります



繊維成形体の加工例

- 研究担当：稲垣 雅彦
- 所 属：無機機能材料研究部門
- 連絡先：mc-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
中部

再生医療用細胞の新規製造システム

再生医療用細胞の製造施設をコンパクトに

- 再生医療用細胞の製造環境の完全無菌化
- 大型製造施設に代替することで再生医療用細胞の製造コスト削減
- 個別医療機関に設置可能

関連技術分野：再生医療
 連携先業種：医療・福祉業

研究のねらい

これまで再生医療用細胞の製造は専らセルプロセッシングセンター（CPC）で行われてきました。しかし、このCPCはクリーンルームを擁した大規模施設であるため、初期・維持コストがかかるうえ、作業者が作業空間内に入るため汚染リスクも排除できません。CPCが持つこれらの問題を全て解決すると期待される新規製造システムの再生医療用アイソレータを開発し、個別医療機関でも再生医療用細胞を製造できるようにするほか、細胞製造企業では感染症が疑われる自家細胞の製造も可能にします。

研究内容

産総研では国内の他研究機関に先駆けて本格的なCPCを設置し、そこで製造する間葉系幹細胞を用いてこれまで100症例以上の臨床研究を進めてきました。こうして国内トップクラスの実績を積んだ中で、CPCの限界も判ってきました。そこで、CPCの抱える問題解決のため、いち早く企業と連携して、CPCに代替する再生医療用アイソレータの開発に着手しました。今後、同機器の評価としてその有効性（無菌性）と細胞への安全性を検証して、再び臨床研究に用いることで、再生医療現場への早期導入を目指します。

連携可能な技術・知財

- ・医療用細胞培養技術
- ・滅菌用過酸化水素に対応する材料技術
- ・各種滅菌技術
- ・光学（位相差顕微鏡）技術
- ・本研究の一部は、経済産業省「国際標準共同研究開発事業（平成22年度～24年度）」により行われたものです。



再生医療用細胞の製造システムの転換

■研究担当：弓場 俊輔
 ■所属：バイオメディカル研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 関西

多様で柔軟な再生医療用細胞の培養加工を実現する無菌接続技術

ユニバーサルな細胞培養加工システムを構築する

- 各種細胞培養加工装置を無菌的に脱着できる接続装置を開発
- 多様な細胞培養加工操作への柔軟な対応が可能
- 無菌接続装置の国際標準化による再生医療の普及化・産業化の促進

関連技術分野：再生医療、無菌接続、アイソレータ
連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（精密機器）

研究のねらい

再生医療等製品は滅菌ができないため、無菌操作法に基づく製造システムの構築が必要です。また、製造プロセスは煩雑で多くの装置を使用し、数週間から数カ月と長期であることが多く、厳密な無菌性の維持が課題でした。本研究では、汚染源である作業員から製品を隔離するアイソレータシステムを基礎とし、培養細胞・組織を培養加工する複数の装置同士を無菌的かつユニバーサルに組み合わせ・脱着することが可能な無菌接続装置を開発しました。無菌接続技術・装置に関連する国際標準化を進めており、製品のグローバル展開に貢献します。

研究内容

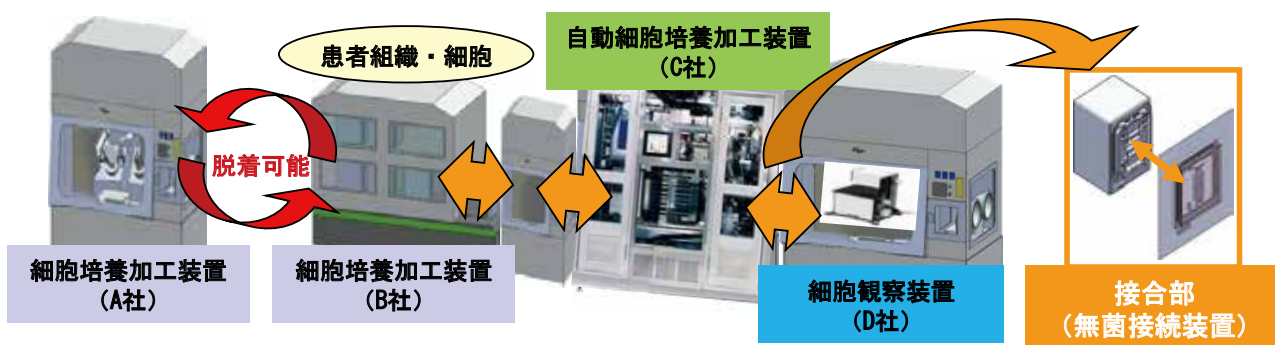
本技術により、無菌環境を維持した状態で種々の細胞培養加工装置の脱着が実現し、再生医療等製品の多様化が可能になります。この無菌接続装置を介して国内各企業の関連装置を自由に無菌的に脱着することができるようになり、ユニバーサルな細胞製造システム、流通ネットワークを構築することができます。

現在、ISO/TC 198（ヘルスケア製品の滅菌）/WG 9（無菌操作）において、関係各国のコンセンサスを踏まえた本技術に関する規格文書の作成を進めています。これにより細胞製造システムの国際市場における優位性を確保します。

また、医療機器開発ガイドライン等に沿った製品開発の技術協力も可能です。

連携可能な技術・知財

- ・ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン
- ・除染バスボックス設計ガイドライン
- ・無菌接続インターフェース設計ガイドライン
- ・医療機器開発支援ネットワーク：医工連携のアレンジ、技術、法規制対応等の相談
- ・本研究の一部は、「戦略的国際標準化加速事業/国際標準共同研究開発事業：多様な再生医療製品の製造に対応可能な除染接続手段に関する標準化（平成22～24年度）」により行われたものです。



複数・多種類の細胞培養加工装置間の無菌的な脱着を可能とする無菌接続装置

- 研究担当：廣瀬 志弘
- 所 属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

マイクロプロセスを利用した細胞操作および精密培養技術

細胞培養環境を精密に制御することにより臓器特異的機能を誘導

- 医薬品候補化合物や化粧品、化成品、農薬などのスクリーニング技術
- 個々の患者に適した投薬処方方を決定（パーソナライズド・メディシン）
- 生体のウェット・シミュレーター

関連技術分野：細胞アッセイ、毒性試験、創薬、パーソナライズド・メディシン
連携先業種：製造業（医薬品）、医療・福祉業

研究のねらい

医薬品候補化合物や化粧品、あるいは化成品などが生体に与える影響を評価するために、ヒト由来細胞を用いたアッセイが導入されています。しかしながら現行技術では、評価結果が生体内での現象を必ずしも反映しておらず、製品開発終盤で開発を中止せざるをえなかったり、あるいは上市後に重大な問題を引き起こしたりする事態が少なからず生じています。このような背景から、信頼性の高い、新しい細胞アッセイ技術への期待が世界中で高まっています。そこで、マイクロチップ上で培養環境を精密に制御しながら細胞を培養することで体内に近い機能を発現させ、化学物質のアッセイを行う技術を開発しています。

研究内容

マイクロプロセスで細胞の培養環境を精密に制御するために、1) 光による細胞のハンドリング、と、2) マイクロフルィディクスの応用、に注目しています。1)については、光照射によって任意の細胞を殺したり、培養基板上的の任意の場所において任意の細胞を培養することが可能となります。2)については、培地を灌流した状態で細胞を培養することにより、従来のディッシュにおける培養では期待できなかった機能の発現を確認しています。

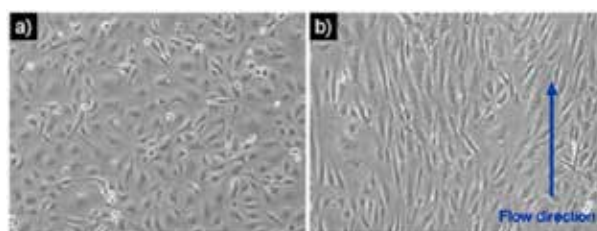
さらに、様々な要素技術を集積し、高度なアッセイを可能とする細胞チップの開発を行っています。

連携可能な技術・知財

- ・ 評価目的に応じた細胞チップの開発、試作
- ・ 光による細胞ハンドリング技術の提供
- ・ 関連する登録済み特許多数
- ・ 化学工業, 66(3), 68-72 (2015)
- ・ Sugiura S., et. Al.: Photofabrication Techniques for 3D Tissue Construct, In "Hyper Bio Assembler for 3D Cellular Systems", Springer
- ・ 膜, 40, 130-136 (2015)



光による細胞ハンドリング



細胞：HUVEC
 左：静置培養、右：ざり応力負荷灌流培養 (9.5 dyn/cm²)

灌流培養の効果の一例

■ 研究担当：金森 敏幸 / 須丸 公雄 / 高木 俊之 / 杉浦 慎治
 ■ 所属：創薬基盤研究部門
 ■ 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

● 研究拠点
 つくば

機械的穿孔によりあらゆる物質を導入する ナノニードルアレイを用いた細胞への高効率な物質導入

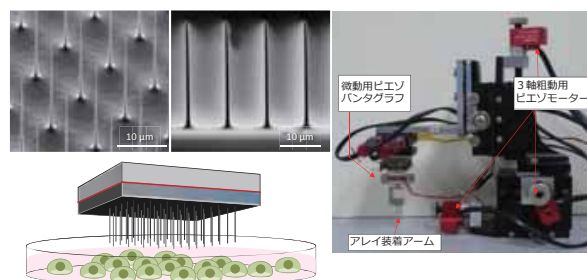
- ナノニードルによる穿孔はダメージが小さく、生きた細胞の操作に有効
- 数万個の細胞を数分で処理することが可能
- ナノニードル表面に吸着できる物質であれば何でも導入が可能

研究のねらい

細胞は脂質二重膜からなる細胞膜により外界と自己を隔てています。細胞膜を越えて物質を導入する手法として、リポフェクション、マイクロインジェクション、エレクトロポレーションなどの手法が開発されていますが、必ず一定のダメージを与えるという問題点がありました。我々は、細胞にダメージを与えずに機械的に穿孔する材料として、直径200 nmの針状構造が有効であることを見出し、これをナノニードルと呼び開発を行って参りました。本技術では、ナノニードルアレイを用いて細胞に物質導入を行うツールを提供します。

研究内容

5 mm角のシリコン基板上に数万本配列したナノニードルアレイの表面に導入したい物質を吸着させ、シャーレ上で培養した細胞に挿入します。挿入後、共振周波数約5 kHzで加振することによって吸着させた物質を細胞内に放出します。この方法でプラスミドDNAを導入すると細胞質に直接DNAを送達できるために、従来法と比較して早い遺伝子発現が可能になります。また手法により人工ヌクレアーゼを導入することで、オフターゲット効果を低減した安全なゲノム編集の開発を目指しています。



ナノニードルアレイと動作装置

連携可能な技術・知財

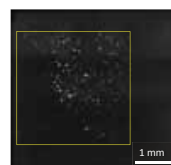
- ・ ナノニードルアレイの大規模化技術
- ・ ナノニードルアレイの自動動作装置の開発
- ・ 特許出願中

「ナノニードルアレイを用いた細胞への物質導入法」

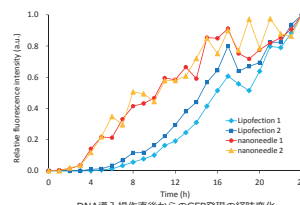
- ・ 参考文献

Scientific Reports, 5, 15325 (2015)、
J. Biosci. Bioeng. doi:10.1016/j.jbiosc.2016.05.006

- ・ 本研究は、JSPS NEXTプログラムLR038ならびにJSPS科研費26249127の助成を受けたものです。



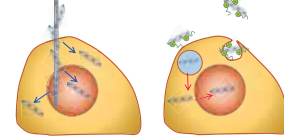
ナノニードルアレイによるDNA導入によりGFPを発現している細胞。黄色枠はナノニードルアレイの接触したエリア。



DNA導入操作直後からのGFP発現の経時変化



ナノニードルアレイ挿入中の細胞の共焦点蛍光顕微鏡画像



ナノニードルアレイによる高効率なプラスミドDNAの導入

- 関連技術分野：バイオ医薬品、遺伝子組換え、細胞精密操作
- 連携先業種：製造業(医薬品)、製造業(食料品)、医療・福祉業

中村 史
バイオメディカル研究部門
連絡先: life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点: つくば



レーザー光圧を使った マルチ細胞ソーター

多種類の細胞を無菌状態かつコンタミなしで一度に分離・回収

- 従来では得られなかった分離・回収数の性能を実証
- レーザー光圧とマイクロ流体チップにより装置の小型化が可能
- 無菌状態かつコンタミなしでのiPS細胞等の高精度分離精製技術として期待

関連技術分野：再生医療、幹細胞、創薬

連携先業種：医療・福祉業、製造業（医薬品）、製造業（その他製品）

研究のねらい

細胞を個々に判別し、選り分けて回収する細胞ソーター（セルソーター）は、がん細胞診断、再生医療、医薬品開発など、基礎研究から臨床検査まで広く用いられています。

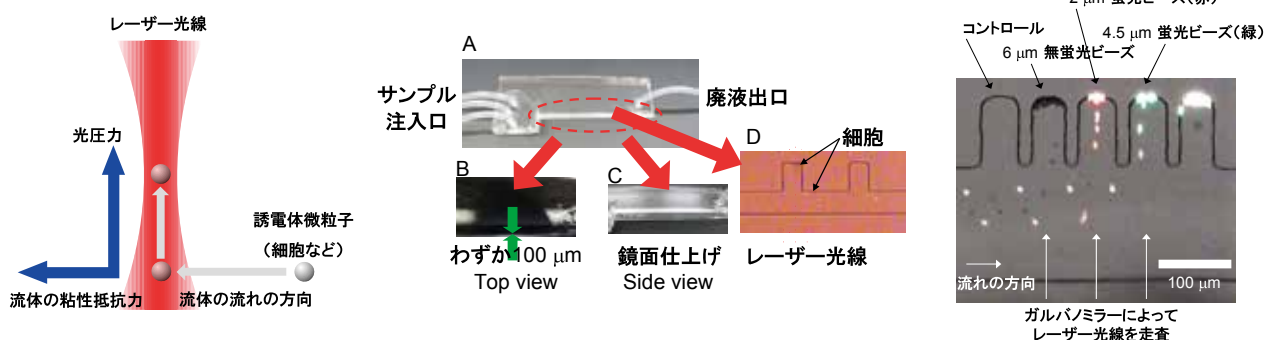
従来の技術に代わって、レーザーの光圧力とマイクロ流体チップを用いた、新しいセルソーター技術を開発しています。この技術は、従来法では不可能だった多種類の細胞を一度に選り分けることができ、装置の小型化とともに低価格化が可能であり、医療・研究機器としてさらなる普及と医療サービス等への貢献が期待されます。

研究内容

マイクロからナノメートルの大きさの微粒子（細胞など）をレーザー焦点に引きつける光圧力を利用して、分離・回収したい目的の細胞のみを微小流路中で運動方向を変えることで分離・回収することができます。微細加工技術で作製された密閉のマイクロ流体チップを用いているため、回収場所を高度に並列化・集積化することで、従来の技術よりはるかに多種類の細胞を一度に無菌かつコンタミなしで分離・回収できます。また、細胞に限らず誘電体微粒子であれば分離・回収できるため、医療・生命科学以外の分野でも広く応用できます。

連携可能な技術・知財

・特許第4512686号(2010/05/21)



レーザー光圧力とマイクロ流体チップによるマルチソーティングの原理と実証例

- 研究担当：平野 研
- 所 属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
四国

ウイルス・細菌をその場で検知する 超高速遺伝子定量装置

病原体の早期発見により命を守るツールを開発

- 小型なモバイルシステムにより、屋外でもウイルス・細菌検査が可能
- マイクロ流路により遺伝子増幅反応を10倍以上高速化し、約6分で細菌検出
- 特定の病原性ウイルス・細菌についてのみ特異的かつ超高感度に検出可能

関連技術分野：医療デバイス、環境計測

連携先業種：製造業（食品品）、医療・福祉業、農林水産業

研究のねらい

ウイルスや細菌をターゲットとした遺伝子検査において広く利用される定量ポリメラーゼ連鎖反応法（Polymerase Chain Reaction：qPCR）は、従来1～2時間を要し、迅速検査の妨げとなっていました。qPCRに必要なサーマルサイクルを微小流体デバイス化することで、どこでも様々な細菌を約6分（ウイルスは15分以内）で遺伝子を高感度に検出できる持ち運び型の検査システムを開発しました。現在は、医療現場における感染症の即日診断や、食品中に存在する病原性微生物などの迅速な現場検査に向けた研究開発に取り組んでいます。

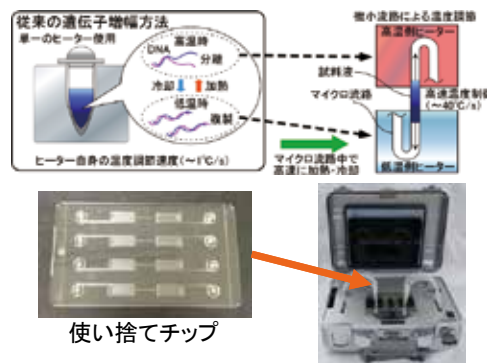
研究内容

一般的なqPCR法では熱容量の大きなペルチェエーターを用いるため、遺伝子増幅に必要なサーマルサイクルの高速化が困難でした。

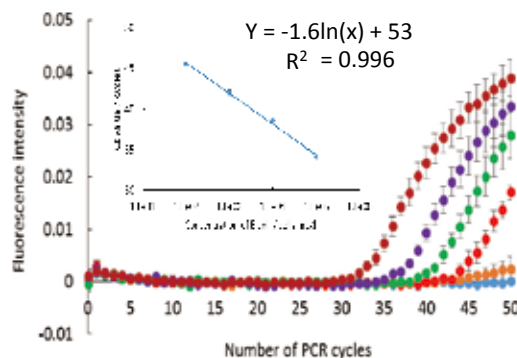
本システムではqPCR法に必要な2種類の温度に合わせ、一定温度に制御された2本のヒーター上を、マイクロ流路を通じて交互に流れながら試料を温度変化させる方式で、サンプル溶液のみを加熱冷却し、試料溶液以外の容器やヒーター等、熱容量の大きな外部装置の温度変化が一切なく、理論上最速のサーマルサイクルを実現しました。また、同時に蛍光検出することで、遺伝子の定量も可能です。

連携可能な技術・知財

- ・ 食品および日用品の製品出荷時微生物限度試験の代替
- ・ バイオテロ対策のセンサ技術
- ・ 結核菌、HIV、エボラウイルス、口蹄疫、デング熱ウイルス等、各種病原性微生物の現場検査
- ・ 核酸増幅装置、核酸増幅方法及び核酸増幅用チップ
- ・ 本研究の一部は、経済産業省の「戦略的基盤技術高度化支援事業（サポイン事業）（平成23～24年度）」により行われたものです。



超高速遺伝子定量装置



一般細菌（大腸菌）の定量

- 研究担当：永井 秀典 / 古谷 俊介
- 所 属：バイオメディカル研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

● 研究拠点
関西

ウイルスの質量分析を実現する 超高感度超伝導検出器

質量分析の常識を覆す

- 質量100メガダルトンを超えるウイルスの質量分析を実現
- 量子効率100%の超伝導検出器を数ミリサイズで実現
- 超伝導検出器は液体ヘリウムを使用せずに自動で冷却

関連技術分野：創薬、遺伝子治療、幹細胞、ウイルス、計測技術
連携先業種：製造業（医薬品）、医療・福祉業、製造業（精密機器）

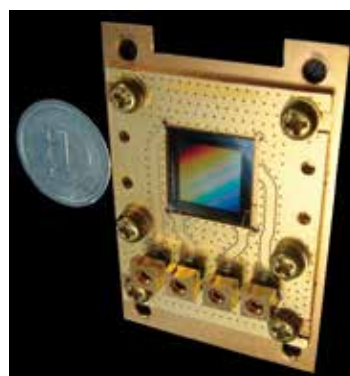
研究のねらい

ウイルスは、遺伝子の運び屋（ベクター）として、遺伝子治療薬などの創薬分野または幹細胞の研究などに広く利用されています。医薬品としての品質や安全性の観点から、ウイルスベクターに対する遺伝子導入率の評価が重要ですが、従来は電子顕微鏡を用いて直接観察する他に手立てがありませんでした。一方、質量分析法は、短時間かつ低コストで普遍的な評価結果を得ることができます。本研究では、遺伝子治療薬の開発や幹細胞研究を加速させるべく、ウイルスなどの超巨大ナノ粒子の質量分析を可能にする技術の開発を行っています。

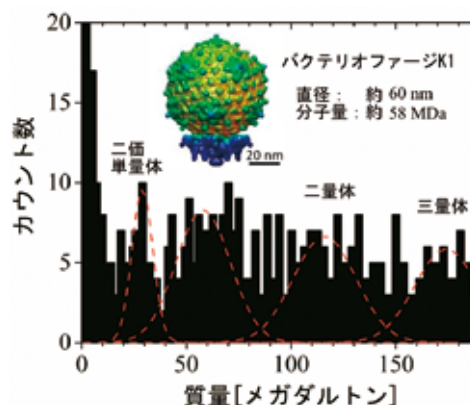
研究内容

質量分析装置に搭載可能な超伝導検出器の開発を行っています。質量に依存しない100%の検出効率を誇る超伝導検出器ですが、検出器サイズが小さいことが問題でした。超伝導検出器の構造を最適化することにより、検出効率を犠牲にすることなく、サイズを改善することに成功しました（上図）。

ウイルスは質量が巨大であり、検出器の感度の問題から質量分析は不可能と考えられてきました。本研究では、ウイルスの一種であるバクテリオファージを用いて、100メガダルトンを超える分子の質量分析が可能であることを実証しています（下図）。



1 cm²サイズの超伝導検出器



ウイルス質量分析例

連携可能な技術・知財

- ・先端機器共用イノベーションプラットフォーム (IBEC) における装置公開
- ・超伝導アナログ・デジタルデバイス開発施設 (CRAVITY) における超伝導デバイス作製技術
- ・特開2004-214293 (2004/07/29)
- ・本研究の一部は、科学研究費補助金基盤研究 (C) 「イオン価数弁別可能な超高速超伝導ナノストリップライン分子検出器の開発 (平成24～26年度)」により行われたものです。

■研究担当：全 伸幸／藤井 剛／志岐 成友／松林 信行／浮辺 雅宏

■所属：ナノエレクトロニクス研究部門

■連絡先：rpd-eleman-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

複雑な光学系をシンプルにする電場解析技術

簡易・小型で高感度な菌・ウイルスセンサー

- 表面プラズモン共鳴励起蛍光増強を手軽に使える光学設計
- マイクロ流路に光学的役割を付与することでシステムを簡略化
- ウイルス検出、健康管理、病気の診断を簡易・迅速・高精度化

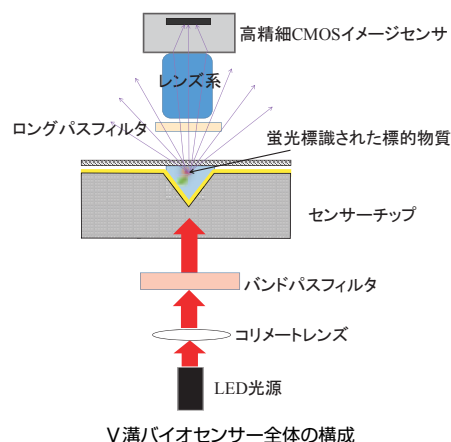
研究のねらい

生体関連物質に蛍光標識して高感度に検出する手法は、古くから広く用いられています。貴金属表面などに特定条件下で光を照射すると表面プラズモン共鳴 (SPR) を発生させることができ、SPRが発生している面の近くに蛍光標識されたバイオ物質を近接させると、表面プラズモン共鳴励起蛍光増強 (SPRF) によって、より強く発光して高感度に検出できることが知られています。しかし、SPRFを発生させる機構は複雑かつ大型で高価でした。SPRF現象を手軽に利用できる、そんなセンシング機構の開発が本研究のねらいです。

研究内容

我々は、SPRF現象によってウイルスに付着させた蛍光標識からの発光信号を強め、高感度に検出できるV字型の断面を持つマイクロ流路型センサー「V溝バイオセンサー」を開発しました。

SPRF現象を発現するには、複数の光学素子を精密に配置する必要がありましたが、我々はマイクロ流路の断面をV字型とすることによって、SPRを励起するためのプリズム機能を流路に付与し、さらに、センシングに必要な光学素子を全て直線上に配置できる光学設計とすることによって、高感度性と簡易操作性を併せ持つバイオセンサーを実現しました。



NEDO委託事業にて試作したV溝バイオセンサー

連携可能な技術・知財

- ・ 特許第5920692号(2016/04/22)
- ・ 特許第5923811号(2016/04/28)
- ・ Nature Comm. 4:2855
- ・ 本研究の一部はNEDO社会課題対応センサーシステム開発プロジェクト(④研究開発成果等の他分野での先導研究)、科学研究費補助金26246008、平成27年度中小企業経営支援等対策費補助金(戦略的基盤技術高度化支援事業)の支援を受けました。

- 関連技術分野：センサ、近接場光学、イムノアッセイ
- 連携先業種：製造業(機械)、製造業(電気機器)、製造業(精密機器)、医療・福祉業

藤巻 真/芦葉 裕樹/安浦 雅人
電子光技術研究部門
連絡先：rpd-eleman-ml@aist.go.jp
研究拠点：つくば



遺伝子関連検査の品質管理に資する核酸標準物質

遺伝子関連検査の品質を向上させる核酸標準物質

- 天然の核酸配列と類似性が低い人工核酸配列
- 核酸を標的とした分析の信頼性確保・品質管理のための核酸標準物質の開発
- 次世代シーケンサー等のデータ品質管理のための内標準として利用可能

関連技術分野： バイオマーカー、遺伝子関連検査、標準物質
連携先業種： 製造業（医薬品／食料品／化学）

研究のねらい

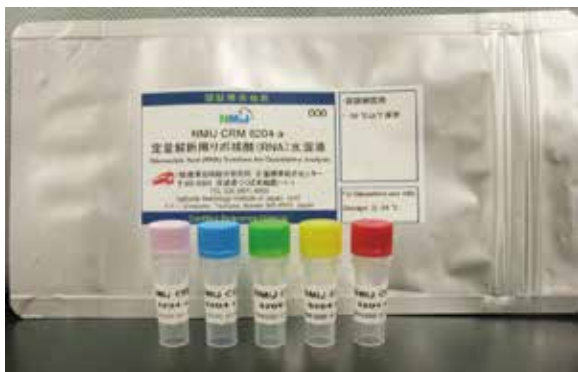
核酸高分子（DNAやRNA）の検出および定量は、医療分野での臨床検査のみならず、食品分野、環境分野、医薬品などの製造プロセス評価等において重要な分析項目です。核酸定量分析の信頼性確保、データの比較互換性の向上に向け、核酸認証標準物質の開発を行っています。産総研では、国際単位系（SI）にトレーサブルなRNA認証標準物質の頒布を開始しました（NMIJ CRM 6204-a）。本標準物質は非天然の一本鎖RNA水溶液です。開発された標準物質を利用することにより、定量的RT-PCR法や次世代シーケンサーでの遺伝子発現解析のデータの精度管理が実施できます。

研究内容

本標準物質は、人工的に作られた非天然の塩基配列（500塩基もしくは1,000塩基）を有する一本鎖RNA水溶液です。また、異なる塩基配列を持つ5種類の一本鎖RNA水溶液のパッケージです。各RNAの3'末端には約30塩基長のポリA配列が付加されています。5本の試料について、総RNA濃度が認証されています。マルチプレックス定量PCR、DNAマイクロアレイ、次世代シーケンシングなどのマルチプレックス核酸解析のspike-inコントロール（内標準）として利用することも可能です。現在、同様な人工的塩基配列を持つDNA認証標準物質の開発も進めています。

連携可能な技術・知財

- ・核酸標準物質の開発および解析
- ・総DNA、RNAの質量濃度の評価
- ・遺伝子定量解析のデータ品質管理手法
- ・特許第5229895号（2013/03/29）
- ・本研究の一部は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託事業「DNAチップの互換性向上のためのSIトレーサブルな核酸標準物質作成・評価技術の研究開発」（2008-2010年度）の研究成果に基づくものです。



RNA認証標準物質（NMIJ CRM 6204-a）

RNA濃度の認証値と不確かさ

試料名称	総RNAの質量濃度	
	認証値 (ng/μl)	拡張不確かさ (ng/μl)
RNA500-A	30.6	3.1
RNA500-B	27.3	2.4
RNA500-C	32.4	3.2
RNA1000-A	58.3	4.9
RNA1000-B	59.5	5.3

■研究担当：野田 尚宏／藤井 紳一郎／松倉 智子／佐々木 章／柴山 祥枝／関口 勇地／高津 章子
 ■所 属：バイオメディカル研究部門／物質計測標準研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

緊張ストレスを可視化する 唾液NO代謝物バイオセンサ技術

唾液1滴で緊張ストレスを可視化する「ものさし」技術

- センサ材料の設計研究により高性能バイオセンサを開発
- 唾液一滴10秒計測：プロトタイプを開発
- 誰でも手軽に唾液を用いたストレス計測評価が期待

関連技術分野：センサ、ヘルスケア、非侵襲計測、バイオマーカー
連携先業種：製造業（電気機器）、製造業（化学）、医療・福祉業

研究のねらい

ストレスは心の病の未病状態であり、早期に原因を避けることにより心の健康を取り戻すことができます。初期のストレス応答は緊張状態が継続することから、自律神経系応答の異常を早期に計測できるデバイス開発が待望されています。我々は唾液中に分泌される一酸化窒素(NO)に注目し、その代謝物を手軽に計測できるバイオセンサを、材料から研究開発し、数万円で作製可能なプロトタイプを開発しました。この「ものさし」を用い、人間工学実験、ストレス臨床研究の基礎データを積み重ねて、心の未病状態の計測評価を目指しています。

研究内容

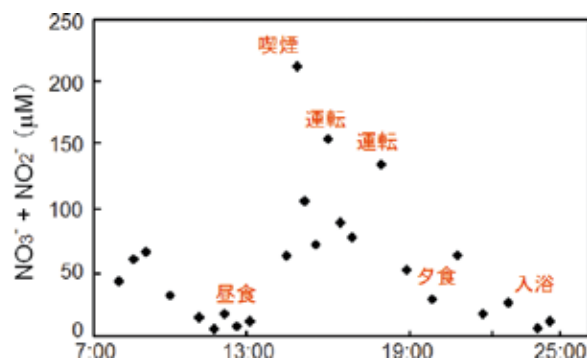
NOは血管拡張因子として知られ、生体内で速やかに代謝され、代謝物の硝酸、亜硝酸イオン合計量が臨床化学的な指標となります。新鮮唾液では、桁違いに多く存在する硝酸イオンが対象になります。

本バイオセンサ膜は、①人工レセプタに材料設計した硝酸イオン対化合物、②高選択性を発現する高誘電率の材料設計した液膜溶媒、③プラスチック膜化のための生体適合性ポリマから構成されます。

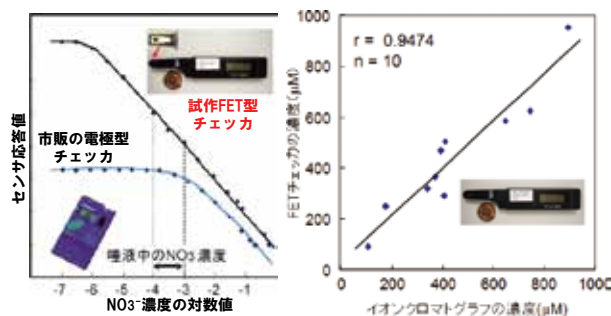
開発したバイオセンサ膜を用いてプロトタイプを作製したところ、唾液試料を一滴滴下するだけで、手軽に唾液NO代謝物計測を実現しました。

連携可能な技術・知財

- ・ストレス科学、循環器疾患、口腔疾患等の人間工学・臨床研究用バイオセンサ技術
- ・バイオマーカー計測用バイオセンサ・バイオチップの研究開発
- ・特許第4013033号(2007/09/21)
- ・日薬理誌. 141 (2013) 296
- ・本研究の一部は、神戸大学との共同研究、大阪工業大学、近畿職業能力開発大学校、日本分析専門学校との研究連携で行われたものです。



日常生活の日内変動例（21歳男性）



センサ特性とイオンクロマト値相関

- 研究担当：脇田 慎一
- 所 属：バイオメディカル研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
四国

低コスト医療診断を実現する紙・フィルム・テープチップ

「どこでも」「だれでも」「簡便に」医療診断

- 紙と両面テープを使い、わずか3円でマイクロ流路チップを作製
- 電力や煩雑な操作が不要で、免疫学的測定法への展開が可能
- 医療施設が整っていない発展途上国や緊急時でも手軽に検査が可能

関連技術分野：ヘルスケア、バイオマーカー、医療デバイス
連携先業種：製造業（パルプ・紙／医薬品／化学）

研究のねらい

微量の試験液でバイオ・化学分析を行うマイクロ流路チップは、費用、耐久性、使い易さが実用化の障害になっています。紙と両面テープで作製する本チップは、発展途上国でも手が届く費用で作製できます。従来の医療用検査紙とは異なり、半導体製造技術で作製する高度なマイクロ流路チップ（ガラス・プラスチック製）と同等の精度・感度が得られるため、偽陽性・偽陰性の問題を大きく低減できます。本チップが普及すれば、血液中の各種バイオマーカーやHIV等の感染症に対するその場診断・早期発見、新薬の開発に対し、飛躍的な迅速化・効率化が期待できます。

研究内容

一滴の血液と展開液を滴下するだけで血漿成分（回収率：60-80%、抽出時間：30-90秒）が抽出され、血中試料を迅速に検出できる、簡便・超安価なマイクロ流路チップを開発しました。ほとんどの医療用検査紙は、紙片の変色・発光で判定を行います。本チップは透明シート上にクリアに結果が表れるため、精度・感度に優れています。

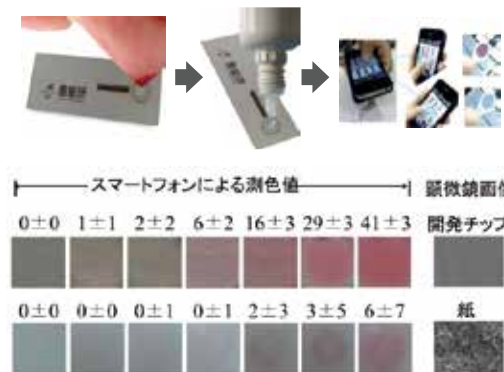
現場で、簡便、迅速、安価（血球分離操作不要、送液装置不要、インキュベート時の乾燥が大きく低減、1~3円/チップ）に検知することをめざし、多様なニーズに対応したマイクロ流路チップの作製に成功しました。

連携可能な技術・知財

- ・水質や動植物の健康状態などを現場で簡易にモニタリングする技術
- ・全血からマイクロ流路を用いて計測する技術
- ・簡便で低コストな検査チップの作製技術
- ・WO/2014/051033(2014/04/03)



紙・フィルム・テープチップ



紙・フィルム・テープチップの使い方と色の濃淡をスマートフォンで判読

■研究担当：達 吉郎／瀧脇 雄介
 ■所 属：健康工学研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 四国

単純な構造のプラスチック製 マルチ抗原抗体反応チップ

既存検査機器と同等の抗原抗体反応検出をチップ上で実現する

- 射出成形で製造可能な単純な構造
- 省サンプル、省試薬
- 多項目検出に対応

関連技術分野：バイオマーカー、ヘルスケア、インクジェット
連携先業種：製造業（電気機器）、製造業（その他製品）、医療・福祉業

研究のねらい

健康情報関連マーカー時系列情報の蓄積と活用に向け、極微量のサンプルで、多数種のマーカー物質濃度が、迅速かつ簡便に測定できる装置が求められています。マイクロ流路型抗原抗体反応チップを実現するため、基板の製造容易性、抗体固定化方法、流路形成方法などの課題を解決しました。構造が単純であるため低コストで作製可能でありながら、単一流路内で多数種の血中タンパク質を同時測定可能なプラスチック製小型チップを開発しました。

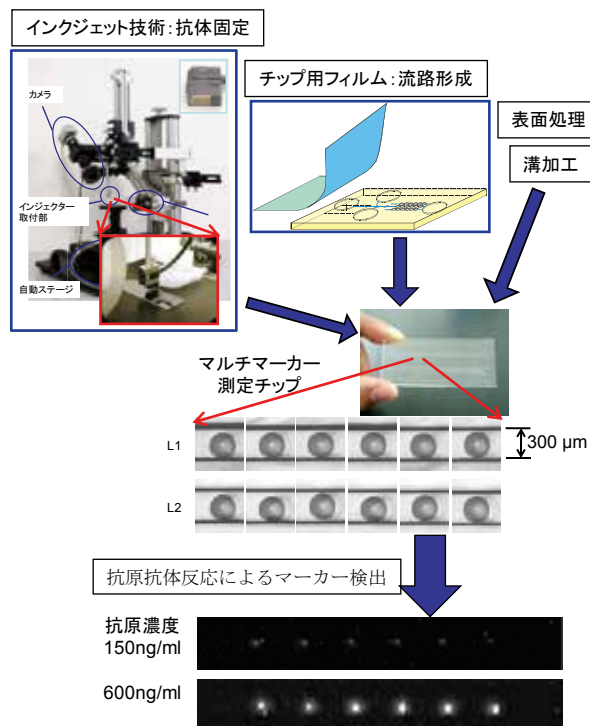
研究内容

本チップは、単純な構造のプラスチック製基板に、インクジェットによる抗体固定化の後、粘着フィルムを貼付することで流路を形成します。反応場となる流路体積が微小であることから、抗体・試薬等がより、1検体に対しごく微量で済み、チップコストの低減につながるうえ、必要な検体試料は数マイクロリットルです。さらに、単一流路に種類の異なる抗体を固定化することにて同時多項目検出も可能です。

骨粗鬆症のバイオマーカーであるI型プロコラーゲンC末端プロペプチド(P1Cp)の測定において既存のELISA法と同等の性能を示しました。

連携可能な技術・知財

- ・健康診断チップの開発
- ・バイオマーカーの評価
- ・特許第4999007号(2012/02/05)
- ・J. Laser Micro/Nanoengineering 5(1)(2010) 35



マルチ抗原抗体反応チップ作製技術と
化学発光によるマーカー検出結果

- 研究担当：田中 正人
- 所 属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
四国

多項目同時測定および持ち運びが可能な血液検査用センサ

わずか1滴の血液で「その場血液検査」

- マイクロ流路で微量血液の血中成分検査
- 血液型検査項目が一度に計測可能な流路チップを開発
- 多チャンネル光学式センサで検査項目の同時計測を実現

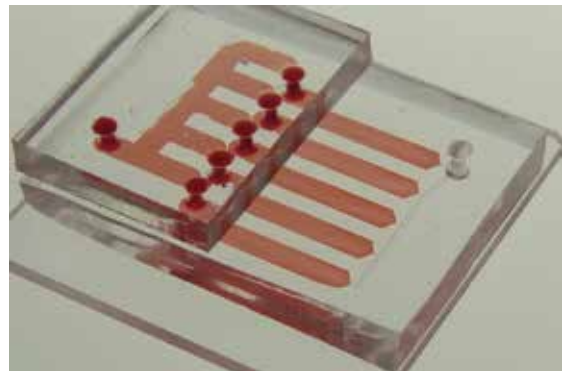
関連技術分野：センサ、医療デバイス、免疫アッセイ
連携先業種：製造業（電気機器）、医療・福祉業

研究のねらい

血中成分の検査からは、健康管理や疾病診断に関するきわめて有用な情報を得ることができます。一方、これまでの血液検査方法では数十ミリリットルの血液を採取する必要があることから、検査を受ける機会は限られていました。1滴程度の微量の血液で、かつ短時間で血液検査が行えるようになれば、検査の機会が増え人々の健康維持に貢献できると考えられます。そこで我々は、光学式センサにマイクロ流路を実装した持ち運び可能な計測装置を開発を進めており、微量血液を用いた「その場血液検査」の実現を目指しています。

研究内容

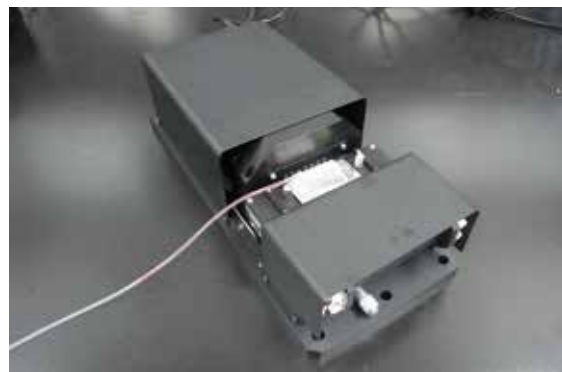
血液検査には様々な項目がありますが、我々はまず赤血球凝集を利用した血液型判定に取り組みました。マイクロ流路による物理的拘束効果を利用した赤血球凝集検出技術、およびその検出原理を用いたABOおよびRh(D)血液型の同時判定が可能なマイクロ流路チップを開発しました。この流路チップと、我々が開発した光学式センサである導波モードセンサを用いて、1滴の血液による血液型判定が可能となりました。感染症検査をはじめとした他の血中成分計測についても研究開発を進めています。



赤血球凝集を検出するマイクロ流路チップ

連携可能な技術・知財

- ・微量血液を用いた赤血球凝集検出技術および血中成分検出技術
- ・Sens. Biosens. Res. 3 (2015) 59.
- ・本研究の一部は、JST「先端計測分析技術・機器開発プログラム（平成24～28年度、平成27年度よりAMEDに移管）」の助成を受けて行われたものです。



JST(AMED) 委託事業で試作した8チャンネル導波モードセンサ

- 研究担当：芦葉 裕樹／藤巻 真
- 所属：電子光技術研究部門
- 連絡先：rpd-eleman-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

産総研が誇るナノイメージング集団が走る!

最先端のナノスケール観察・分析技術の展開

- ナノイメージング・ソリューションズ・プロジェクト (NISP) を開始
- 産総研の保有する世界最先端の観察技術や解析技術を統合
- 世界第一線で活躍する産総研の研究者によるコンサルティング

研究のねらい

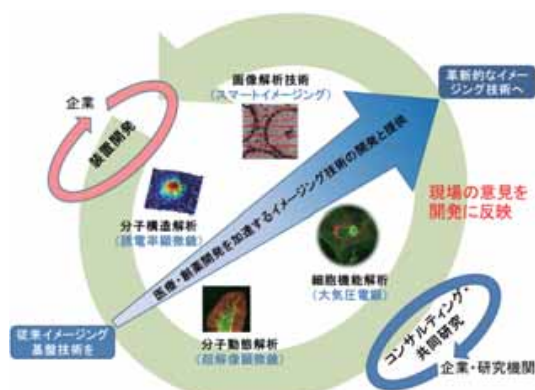
産業技術総合研究所は、保有する世界最先端の観察技術や解析技術を統合する「ナノイメージング・ソリューションズ・プロジェクト (Nano-Imaging Solutions Project)」をスタート。ナノ材料や細胞がどのような状態であるかを観るための「世界トップレベルの技術とソリューション」を社会に提供 (産総研)。NISP を中核技術構築プロジェクトと位置付け、企業や大学、研究機関など、産総研以外に有料で開放します。それにより、産総研の技術で企業が手掛ける製品開発や大学などの研究の進展に貢献します。

研究内容

NISP では、高分解能誘電率顕微鏡や超解像蛍光顕微鏡、大気圧走査型電子顕微鏡といったナノスケールの観察装置、多様な可視化技術や画像処理技術、AI 技術などによるデータ解析技術、さらにはこれらの技術分野において世界第一線で活躍する産総研の研究者によるコンサルティングを組み合わせます。「これまで見ることができなかったモノを可視化」するだけでなく、可視化した「モノ」の解釈や判断を含めたソリューションを提供します。

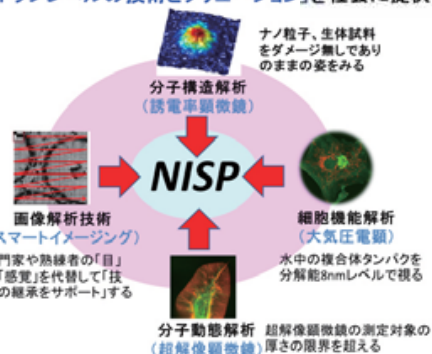
連携可能な技術・知財

- ・分子構造解析：液中の生物試料やナノ有機材料を染色や固定化なしで、分解能 10 nm で観察
- ・分子動態解析：ガン細胞や幹細胞の微細構造や核内のゲノムを 30 ~ 40 nm の分解能で観察
- ・細胞機能解析：細胞・組織の詳細構造など水中の複数のナノ構造体を大気圧下で分解能 8 nm で観察
- ・画像解析技術：画像など観察した膨大なサンプルから AI 技術を応用して効果的に、形態変化や動的変化といった異常部分を検出
- ・日経 BP 社 日経テクノロジーオンラインに記事公開中
<http://special.nikkeibp.co.jp/atcl/TEC/16/TEC0624/>



NISPの全体像

ナノ材料や細胞を観るための「世界トップレベルの技術とソリューション」を社会に提供



- 関連技術分野：イメージング、ナノ粒子、再生医療、診断、画像解析
- 連携先業種：製造業 (医薬品)、製造業 (食料品)、製造業 (化学)、製造業 (その他製品)

小椋 俊彦 / 加藤 薫 / 佐藤 主税 / 戸井 基道 / 山田 澄人 / 近江谷 克裕
バイオメディカル研究部門
連絡先: life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点: つくば



脳疾患治療等の細胞病態および ブレインバイオマーカー

科学的知見に基づいた薬と診断法を治療現場に届ける

- モデル動物・モデル細胞の開発とそれらの病態解析系による創薬支援
- バイオマーカー検出系の開発と精神神経疾患診断への応用
- 高感度短時間を実現するバイオマーカー検出機器の治療現場への導入

関連技術分野：創薬、ヘルスケア、脳疾患、バイオマーカー
連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（精密機器）

研究のねらい

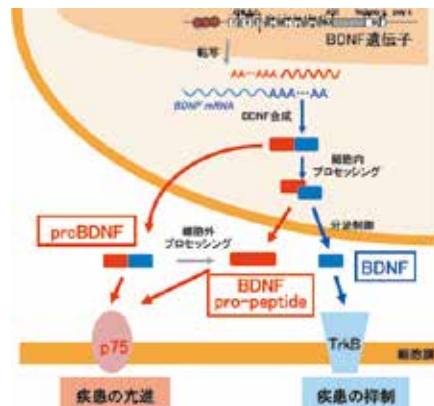
うつ病、認知症をはじめとする精神神経疾患は、社会の高度化に反して患者数が増加しており治療法の開発が急務となっています。我々は、精神神経疾患に関係する重要分子、脳由来神経栄養因子BDNFについて、疾患を抑制および亢進するBDNFの3つの亜型を発見し（下図）、それらの量比、作用バランス、一塩基多型 val66metの影響などの評価系、モデル動物・モデル細胞の開発、臨床試料を用いたバイオマーカー測定系を構築し、精神神経疾患等の重大疾患の創薬および治療診断の開発支援を目指しています。

研究内容

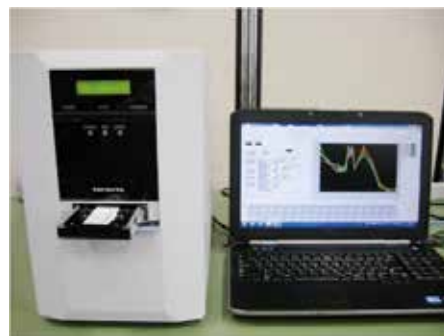
精神神経疾患等の重大疾患の創薬支援と診断機器の開発まで幅広く行っています。医療を意識した臨床医との共同研究、本研究成果の癌治療への応用も始めています。BDNFの3つの亜型分子は生理作用と発現時期もそれぞれ異なるため、創薬研究、新薬の評価研究などに発展させたいと考えています。新規診断法への応用展開では、光学的原理に基づいた診断機器開発を進めることにより、医療現場に客観的診断法の導入を目指しています。

連携可能な技術・知財

- ・特許第4457216号(2010/02/19)
- ・特許第5414012号(2013/11/22)
- ・Cell, 112, 257-269 (2003)
- ・J. Cell Biol., 196, 775-788 (2012)
- ・本研究の一部は、科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業の「BDNF機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の診断・治療法の創出（平成20～25年度）」により行われたものです。



BDNFの3分子モデル proBDNF, BDNF pro-peptide, BDNFの作用バランスと疾患に注目



高速・高感度・小型化された精神神経疾患血中バイオマーカー診断装置

- 研究担当：小島 正己
- 所属：バイオメディカル研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
関西

生体内の変化を察知するためのプロテインアレイの活用

自己抗体とリン酸化活性のプロファイリング技術

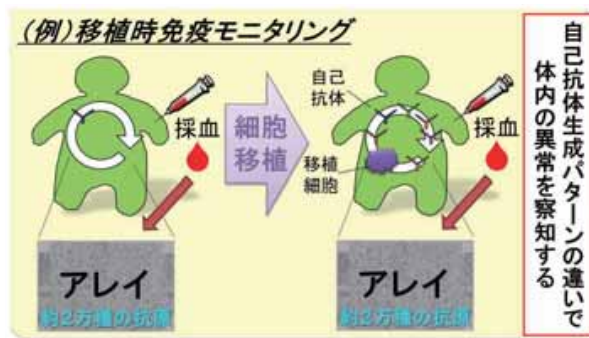
- 2万種のヒト・タンパク質を未変性でアレイに搭載するプロテインアレイ技術
- プロテインアレイによる網羅的な自己抗体プロファイリング技術
- プロテインアレイによる細胞の網羅的なリン酸化活性プロファイリング技術

研究のねらい

産総研が世界に誇る2万種のヒトタンパク質発現リソース (HuPEX) を活用し、独自のヒト・プロテインアレイを作製することによって、創薬、医療、健康にかかわる重要なオミックス研究を前進させています。第一は、プロテインアレイを使用し、血液中の自己抗体プロファイリングを可能にすることです。第二は、プロテインアレイを使用し、細胞や組織中のリン酸化活性をアレイ上で測定し、リン酸化活性プロファイリングを可能にすることです。こうした新しいオミックス解析は、創薬、医療、健康分野の解析に重要な情報を提供します。

研究内容

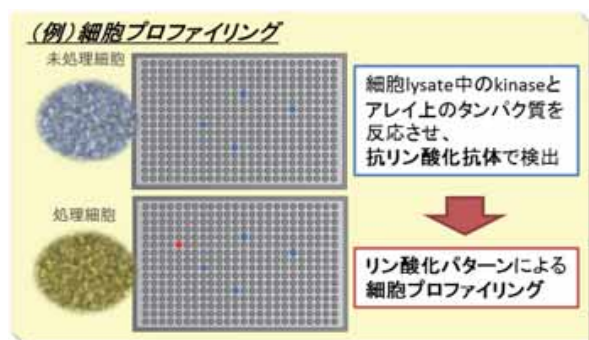
我々が保有するヒトタンパク質発現リソースは約2万種となりハイスループットに2万種タンパク質を合成可能です。タンパク質を未変性の状態でアモルファスカーボン基板に結合させ、アレイ化する技術を開発しました。この技術により次の解析が可能になりました。図1は、アレイ上のタンパク質を抗原として、アレイ上で抗原抗体反応を行い、血液中にある自己抗体プロファイリングを行います。図2は、アレイ上のタンパク質を基質タンパク質として、アレイ上でリン酸化反応を行い、生体内のリン酸化活性のプロファイリングを行います。



プロテインアレイによる抗体プロファイリング技術

連携可能な技術・知財

- ・ 疾患の診断技術
- ・ 疾患の自己抗体マーカー
- ・ 薬物の細胞に与える影響、作用機作
- ・ 移植免疫のモニタリング
- ・ 疾患層別化
- ・ 細胞の安全性評価
- ・ ワクチンや免疫療法の免疫評価
- ・ 特許第5765700号(2015/04/04)
- ・ HGPDおよびHGPD-RMデータベース



プロテインアレイによるリン酸化活性プロファイリング

- 関連技術分野：プロテインアレイ、自己抗体、キナーゼ、創薬、診断
- 連携先業種：医療・福祉業、製造業(医薬品)

福田 枝里子 / 鍵和田 晴美 / 福井 一彦 / 堀本 勝久 / 五島 直樹
 創薬分子プロファイリング研究センター
 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp
 研究拠点：臨海副都心



生活習慣病をバイオセンサで診る

メチル化DNAを検知する材料とデバイス技術

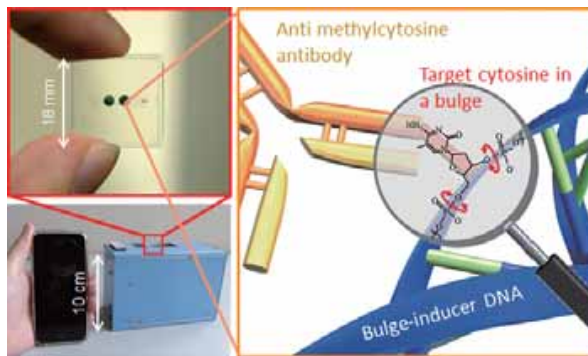
- 世界最速のメチル化DNA検出用マイクロデバイス
- 全塩基を酸化検知可能なナノカーボン薄膜電極
- 各種核酸プローブの創成

研究のねらい

DNA中のシトシンのメチル化による遺伝子発現の変化が、ガン、精神疾患、生活習慣病等の多くの疾患に関与していることが明らかになりつつあります。現在、DNAメチル化に関するデータベースは急速に構築されつつあるものの、その医療応用に関してはいくつかの課題が残ります。その1つとして、現場で誰にでも測定できるような簡便で洗練された検出手法や材料が無いことが挙げられます。次世代シーケンサのような網羅的解析技術と共に、特定遺伝子の簡易かつ信頼性の高い新規のメチルシトシン検出法が重要になることは必至です。

研究内容

メチル化DNAを簡便、かつ、迅速に計測するため、従来用いられてきたバイサルファイト反応を用いない手法に着目しています。例えば、メチル化シトシンを抗体でシーケンズ選択的に検出する手法やそのデバイス化を行うことで、世界最速でのメチルシトシン検出に成功しています。また、従来電極を遙かに凌駕する電位窓を有するナノカーボン電極の開発に成功し、DNA中に含まれる4塩基、および、メチル化シトシンについても直接的に酸化検出することを確認しました。

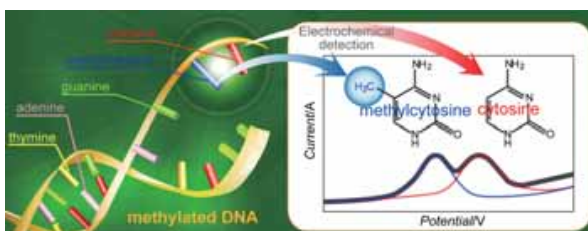


メチル化DNA検出用マイクロデバイス

連携可能な技術・知財

メチル化DNAを検出するために必要な電極材料、核酸プローブやこれらを集積化したマイクロ流体デバイス

- ・シーケンズ選択的な免疫センサ
- ・ナノカーボン電極の提供
- ・遺伝子検出用プローブ
- ・特開2014-176330(2014/09/25)
- ・WO/2014/142228(2014/09/18)
- ・特許第4817331号(2011/09/09)
- ・特許第4831429号(2011/09/30)



メチル化DNA検出用ナノカーボン電極

- 関連技術分野：医療デバイス、エピジェネティクス、バイオマーカー、センサ、電気化学
- 連携先業種：医療・福祉業、製造業(化学)

栗田 僚二 / 吉岡 恭子 / 小島 直 / 加藤 大 / 富田 峻介
 バイオメディカル研究部門
 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp
 研究拠点：つくば



生体関連物質計測の「ものさし」技術の開発

日常検査法評価のための生体成分高精度分析法

- 代謝物、タンパク質、核酸等に対応した高精度分析法を開発
- 生体関連物質の日常検査法の「正しさ」を評価可能
- 検査試薬やバイオ計測装置のグローバル展開をサポート

研究のねらい

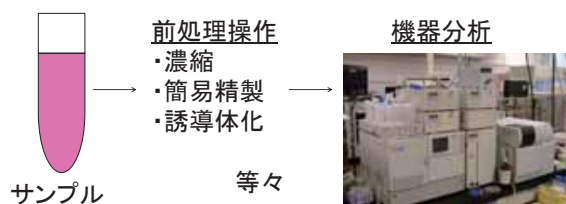
臨床検査や食品検査等の日常検査において、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、ステロイドホルモン、脂質、代謝物、核酸などの種々の生体関連物質が健康や安全の指標として利用されています。そこで、このような生体関連物質について、濃度を「正しく」測定することができる「ものさし」となる分析法を開発しています。計測の「ものさし」技術を用いて日常検査法を評価することで、データの信頼性を高め、いつ、どこで、どのような測定機器や測定方法によって得られたデータであっても、相互に比較できるようになることを目指しています。

研究内容

代謝物、タンパク質、核酸等の様々な生体関連物質を対象に、濃度を正しく決定できる分析法の開発に取り組んでいます。ここで用いる分析法は、同位体希釈質量分析法(IDMS)を軸としており、生体関連物質を、大きくても5%以下の不確かさで高精度に測定することが可能です。開発した分析法については、国際的な比較実験に参加することにより、国際整合性の確保を行っています。また、開発した分析法を利用して、国際的にも認められる標準物質の開発・供給を行っています。

【測定法開発のポイント】

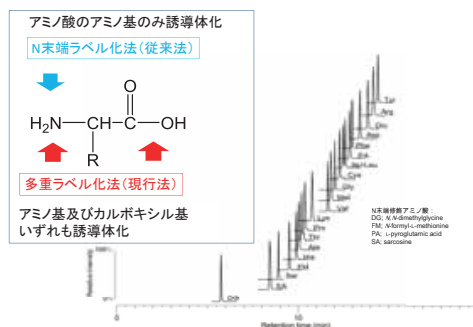
- * 主にLC/MSやGC/MS等の機器分析を利用
- * 同位体希釈質量分析法(IDMS)を利用
- * 感度や選択性等の向上を指向
- * 国際比較参加による国際整合性確保



高精度な測定法開発におけるポイント

連携可能な技術・知財

- ・ 生体関連物質の各種日常検査法の妥当性評価
- ・ 検査試薬や測定装置の国際整合性確保に向けた技術支援
- ・ 生体関連物質の定量分析や構造解析、不純物評価などに関する技術支援
- ・ 特許第4941960号(2012/03/09)
- ・ 特許第5142276号(2012/11/30)



→ あらゆるアミノ酸(N-ブロックアミノ酸などの修飾アミノ酸)を高感度に一斉分析することが可能

誘導体化を用いた高感度アミノ酸分析法の開発事例

- 関連技術分野：バイオマーカー、ヘルスケア、計測技術
- 連携先業種：製造業(医薬品)、製造業(精密機器)、製造業(化学)

高津 章子 / 加藤 愛 / 川口 研 / 絹見 朋也 / 坂口 洋平 / 柴山 祥枝 / 藤井 紳一郎
物質計測標準研究部門
連絡先: nmij-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点: つくば

