

バイオテクノロジー

バイオデバイス

再生医療・細胞操作

臨床検査・バイオセンサ

バイオマーカ・バイオイメージング

有機標準

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

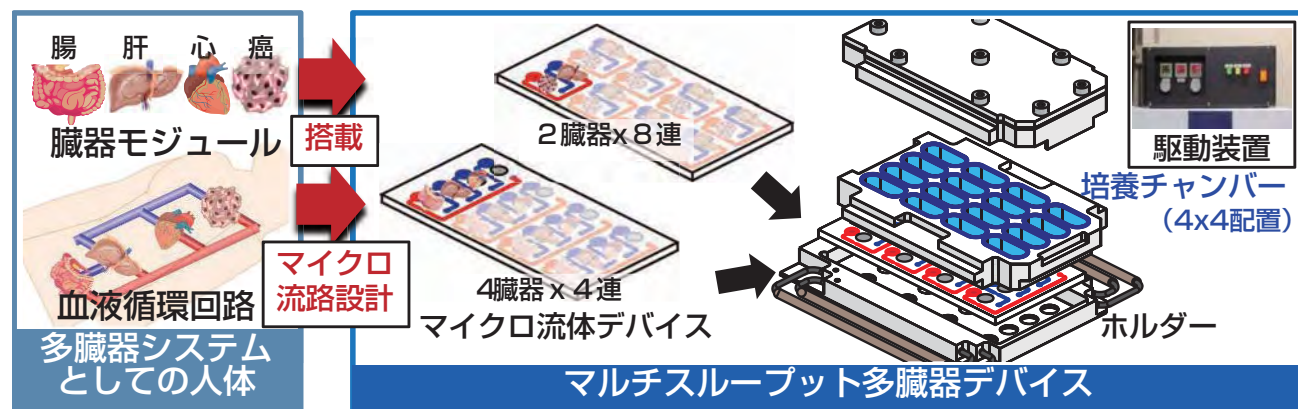
多臓器デバイスはOrgans-on-a-chipとも呼ばれ、通常動物実験を必要とする薬物動態解析や化成品の安全性検査を生体外で実施できる技術として近年急速に注目を集めています。この技術を動物実験代替法として創薬や化成品の開発に利用していくためには、多種類の化合物を同時に評価できるスループットの高いシステムが必要です。本研究では、産総研で独自に開発した圧力駆動循環培養システムを用いて多臓器デバイスをマルチスループット化しました。

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：製薬業(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
 創業基盤研究部門
 連絡先: life-liaison-ml@aist.go.jp
 研究拠点: つくば



次世代iPS細胞技術で拓く未来の再生医療

高品質のiPS細胞を患者の血液から簡単に作る技術



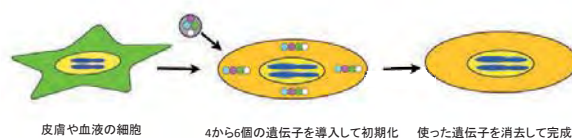
- 再生医療の実用化を進めるためには高品質の臨床用iPS細胞が必須
- 従来のiPS細胞作製技術ではゲノムDNAに変異が生じる課題が未解決
- ゲノムDNAの変異を回避する技術を開発して臨床用iPS細胞の生産に貢献

研究のねらい

iPS細胞の発見は、多能性幹細胞（いわゆる万能細胞）を患者の細胞から作り、さまざまな組織に分化させてから移植する夢の再生医療への道を拓きました。高品質の臨床用iPS細胞を低コストで作製する技術の完成は、再生医療の安全性と有効性、及び医療経済上の課題を解決するための重要な目標です。しかし、現在の技術では、ゲノムDNAに変異や損傷が無いiPS細胞を作ることは非常に困難です。本研究では、iPS細胞の作製における技術課題を解決し、高品質の臨床用ヒトiPS細胞を低コストで作製する技術の確立を目指しています。

研究内容

産総研では、iPS細胞を作るための理想的な技術「ステルス型RNAベクター（SRV）」の開発に成功しています。SRVは、10個の遺伝子を搭載してヒト細胞で発現した後、完全に除去することが可能であり、6個の初期化遺伝子を搭載したSRVは、ヒト皮膚由来の線維芽細胞を約50%という驚異的な効率でiPS細胞に転換することができました。本研究では、細胞の初期化過程で起きるDNA損傷を回避する因子を同定し、末梢血から高品質のヒトiPS細胞を樹立する手法を確立して、全自動ヒトiPS細胞作製装置の基礎技術開発を進めています。

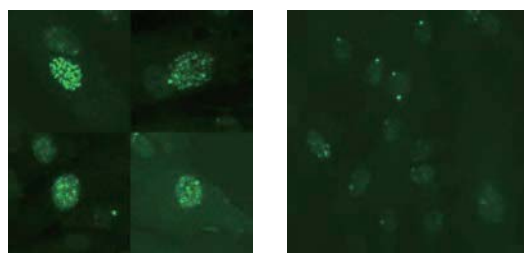


- ・世界中で100以上の研究室との共同研究の実績有り
- ・日本・米国・欧州で計6個の特許が成立
- ・産総研技術移転ベンチャー「ときわバイオ(株)」が実用化

産総研が開発した世界最高レベルのヒトiPS細胞作製技術

連携可能な技術・知財

- ・再生医療に用いる臨床用ヒト細胞を創製する技術
- ・ヒトゲノムDNAを傷つけない安全な遺伝子治療技術
- ・特許第5633075号「多能性幹細胞作成用ベクター材料及びこれを用いた多能性幹細胞作成方法」(2014年10月24日登録)
- ・特許第5963309号「末梢血単球由来多能性幹細胞作製方法」(2016年7月26日登録)
- ・WO2016/114405「ステルス性を有するRNAを使った遺伝子発現系および当該RNAを含む遺伝子導入・発現ベクター」(2016年1月18日出願)



(左) iPS細胞へと変化中の皮膚細胞 (右) 正常な皮膚の細胞
細胞の中に見える点状のシグナルが、DNAに生じている傷に相当

残された課題：iPS細胞のゲノムDNAの損傷

- キーワード：iPS細胞、再生医療、遺伝子治療
- 連携先業種：製造業(医薬品)、医療・福祉業

中西 真人・佐野 将之・吉田 尚美・中須 麻子
創業基盤研究部門
連絡先：生命工学領域 life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点：つくば



ヒト間葉系幹細胞の分化する能力を評価できる技術を開発

簡便・迅速な評価で再生医療への実用化に貢献

- 分化する能力の高いヒト間葉系幹細胞に対して4種類のレクチンが高い反応性を示した
- これらレクチンの反応性でヒト間葉系幹細胞の分化する能力を評価できることを確認
- ヒト間葉系幹細胞の製造過程における品質管理への応用に期待

発表・掲載日：2016/04/04

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 伊藤 弓弦 研究グループ長、小沼 泰子 主任研究員は、国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 阿久津 英憲 部長、地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 豊田 雅士 研究副部長と共同で、ヒト間葉系幹細胞の分化する能力を簡便・迅速に評価する技術を開発した。和光純薬工業株式会社が1年以内に実用化する予定である。

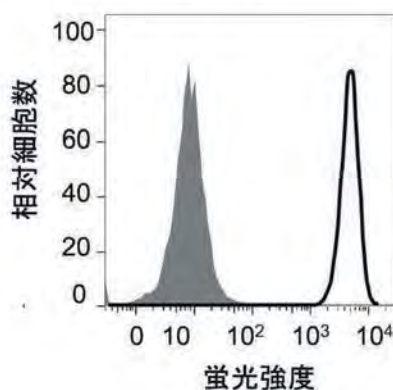
ヒト間葉系幹細胞は自己複製能と分化能を持ち、腫瘍形成の危険性がほとんどないことから、再生医療のための細胞源として注目されている。しかし、ヒト間葉系幹細胞の分化する能力を評価する方法がなく、再生医療に応用する際の課題となっていた。今回開発した技術は、移植前にヒト間葉系幹細胞の治療効果に重要な分化する能力を、ある特定のレクチン(α 2-6シアル酸結合性レクチン)を用いて評価できるため、ヒト間葉系幹細胞を用いた再生医療の有効性向上への貢献が期待される。

この成果は、国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)の委託を受けて行われたものであり、この技術の詳細は米国科学誌 *Glycobiology* (2016) doi: 10.1093/glycob/cww039 に掲載された。

ヒト間葉系幹細胞



α 2-6シアル酸結合性
レクチンで評価



移植



ヒト間葉系幹細胞の分化する能力を評価する技術の概要

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



ユニバーサルな細胞培養加工システムを構築する

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

- 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

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

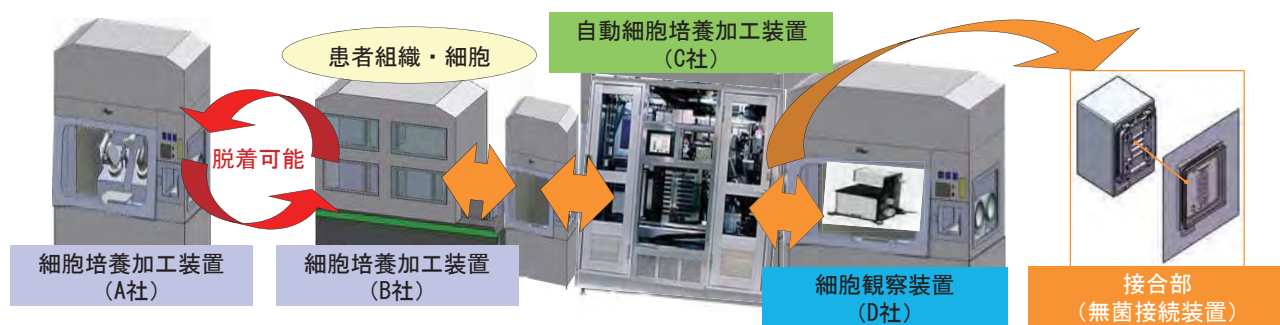
本技術により、無菌環境を維持した状態で種々の細胞培養加工装置の脱着が実現し、再生医療等製品の多様化が可能になります。この無菌接続装置を介して国内各企業の関連装置を自由に無菌的に脱着することができるようになり、ユニバーサルな細胞製造システム、流通ネットワークを構築することができます。

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
- ・ 除染パ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年度～平成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

- 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）

廣瀬 志弘
健康工学研究部門
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

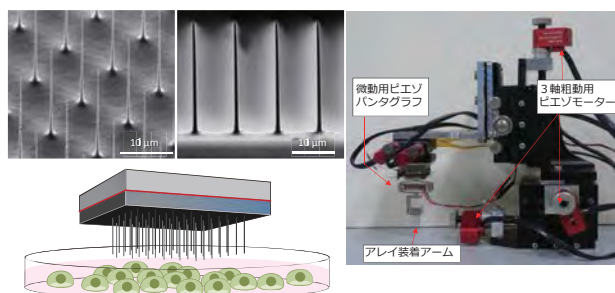
- ナノニードルによる穿孔はダメージが小さく、生きた細胞の操作に有効
- 数万個の細胞を数分で処理することが可能
- ナノニードル表面に吸着できる物質であれば何でも導入が可能

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。

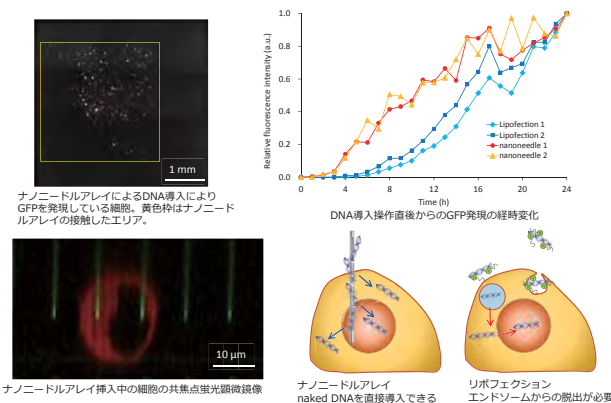


ナノニードルアレイと動作装置

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
- ・ 特開2016-165256 (2016/09/15)
- ・ 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-liason-ml@aist.go.jp
 研究拠点: つくば



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 レーザー光圧を使ったマルチ細胞ソーター

- 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

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。

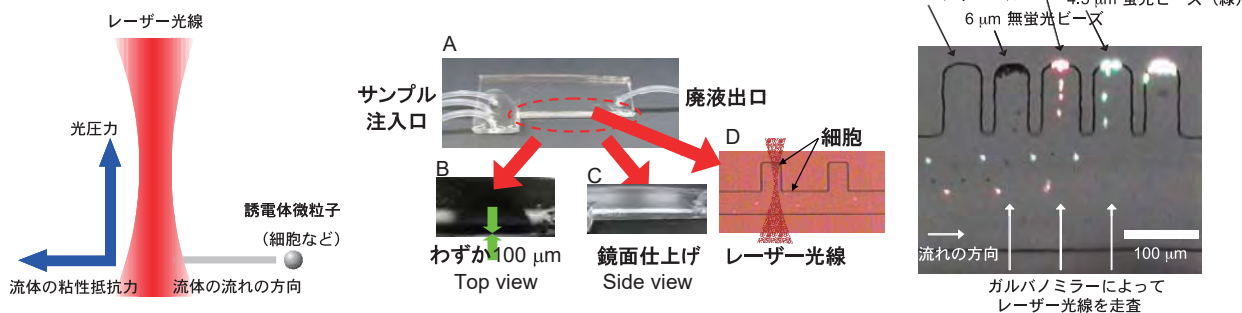
従来の技術に代わって、レーザーの光圧力とマイクロ流体チップを用いた、新しいセルソーター技術を開発しています。この技術は、従来法では不可能だった多種類の細胞を一度に選り分けることができ、装置の小型化とともに低価格化が可能であり、医療・研究機器としてさらなる普及と医療サービス等への貢献が期待されます。

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)
- ・ 本研究の一部は、産業技術総合研究所の「ハイテクものづくりプロジェクト（平成17年度～平成18年度）」により行われたものです。



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

- 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（その他製品）

平野 研
健康工学研究部門
連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点：四国



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

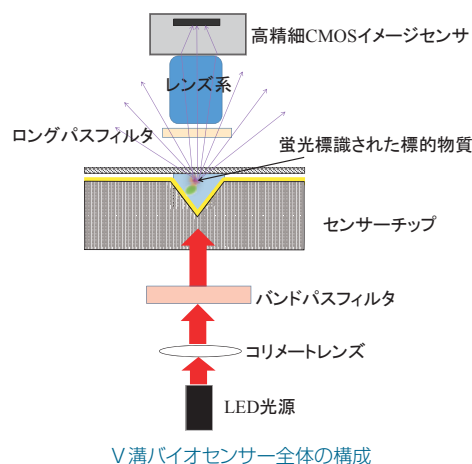
研究のねらい

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、免疫アッセイ
- 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



マラリア制圧に向けた診断装置開発



発症前診断が可能なマラリア原虫感染赤血球の検出技術

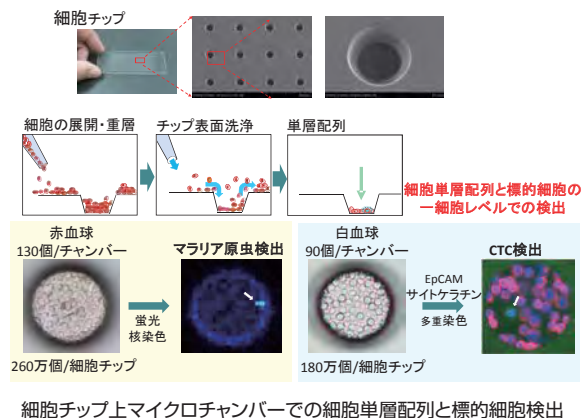
- 細胞集団から目的の細胞を一細胞レベルで検出する技術
- マラリア原虫感染赤血球を超高感度かつ定量的に検出
- がん転移の指標となる血中循環がん細胞の定量検出にも応用可能

研究のねらい

ポリスチレン製マイクロチップ基板上にマイクロチャンバー（直径105 μm、深さ50 μm）を20,944個アレイ状に配列した細胞チップを用いることで、マイクロチャンバー底に任意の細胞種を数百万個単位で定量的単層配列が可能になります。赤血球を配列させることで、マラリア原虫感染赤血球を一細胞レベルの定量検出によりマラリアの発症前診断が可能になります。その他、白血球を配列させることで循環がん細胞（Circulating tumor cells, CTC）の定量的検出により、がん転移の予想や治療効果のモニタリング応用が可能になります。

研究内容

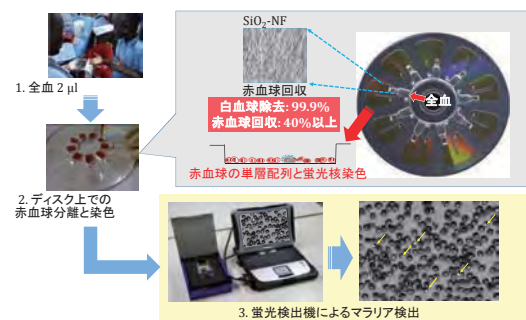
細胞チップ一枚で赤血球では260万個が単層配列されます。世界3大感染症の一つである赤血球にマラリア原虫が寄生するマラリア診断応用では、蛍光核染色により一細胞レベルでの原虫感染赤血球検出による超高感度診断が可能になります。現在は、企業との共同研究でよりフィールド使用に適したCD型診断ディスク開発を進めています。他の応用として、がん転移の指標や治療効果判定に用いられる白血球画分中のCTCについては、上皮マーカーの多重染色により正確な定量検出と標的細胞の回収によるがん遺伝子解析への応用が期待されます。



連携可能な技術・知財

数百万個の細胞集団の中から、目的の細胞を一細胞レベルで定量的に検出できます。細胞の位置特定化により、細胞回収と遺伝子発現解析が可能になります。

- ・ 標的細胞の定量・検出技術
- ・ 細胞を回収することで、一細胞の機能解析が可能
- ・ WO 2010/027003 (2010/03/11) 13/060531 (USA) 0981152.0 (EPC)
- ・ マラリア診断デバイス開発は、AMED 医療機器開発推進研究事業および Global Health Innovative Technology Fund より助成を受けたものです。



フィールド用CD型マラリア診断デバイス

- キーワード：細胞チップ、マイクロチャンバー、マラリア、循環がん細胞
- 連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（精密機器）、製造業（電気機器）

片岡 正俊・八代 聖基・梶本 和昭・橋本 宗明
健康工学研究部門
連絡先：生命工学領域 life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点：四国



「どこでも」「だれでも」「簡便に」医療診断

低コスト医療診断を実現する、紙・フィルム・テープチップ

- 紙と両面テープを使い、僅か 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

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。

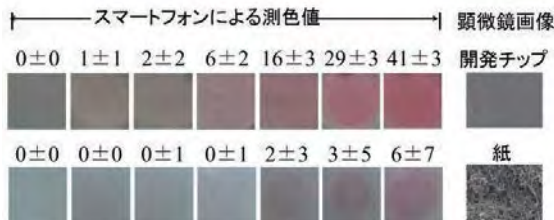
研究内容

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。殆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）に検知する事をめざし、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。



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

連携可能な技術・知財

- ・全血からマイクロ流路を用いて計測する技術
- ・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
- ・簡便で低コストな検査チップの作製技術
- ・WO/2014/051033(2014/04/03)

- 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）、製造業（医薬品）、製造業（化学）

淵脇 雄介
健康工学研究部門
連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点：四国



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 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

- 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

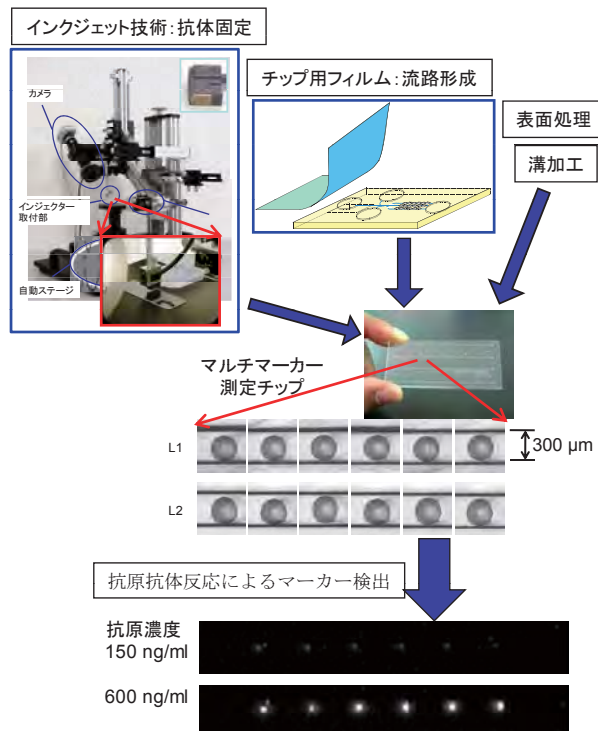
研究のねらい

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・試薬等が極微量で済み、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より、1検体に対し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。



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

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

- 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

田中 正人
健康工学研究部門
連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp
研究拠点：四国



メタボリック治療薬開発の加速に期待

褐色脂肪組織造影のためのCNT近赤外蛍光プローブ

- 特殊なポリマー分散剤で被覆したCNTを用いて褐色脂肪組織を選択的造影
- 生体透過性の高い近赤外光でリアルタイムの高解像度高輝度蛍光造影
- メタボリックシンドロームの予防・治療法の開発への大きな貢献が期待

研究のねらい

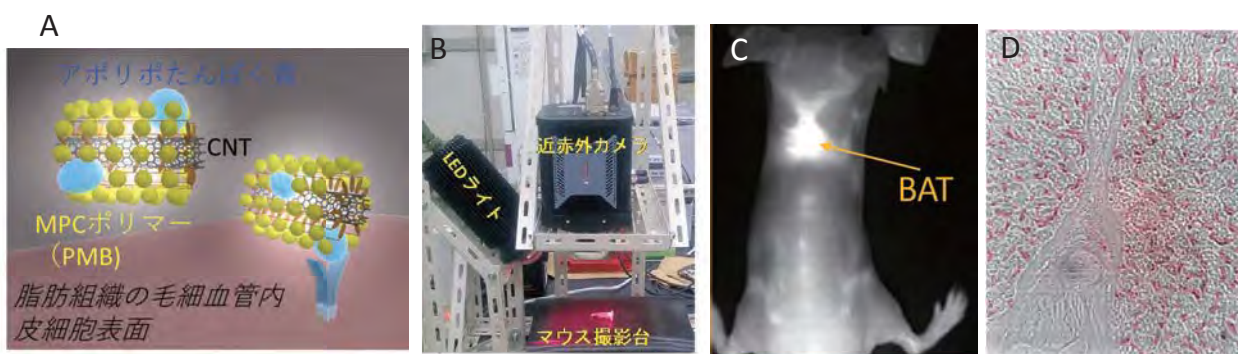
メタボリックシンドロームによる健康障害が急増する中、脂肪を燃焼させる組織である褐色脂肪組織 (BAT) に関する研究が進んでいます。そうした研究では、動物実験でBATを非侵襲で観察することが、動物愛護という点からも重要です。しかし、これまでそれができる手法は、大型で高価な、放射性同位元素を用いるPET-CTだけでした。本研究では、生体透過性の高い近赤外光を用いて小動物の体内を非侵襲的に造影する手法に着目し、近赤外光により高効率で発光する半導体型単層カーボンナノチューブ (SWCNT) をプローブとして用いることで、BAT造影に成功しました。

研究内容

生体親和性の高い分散剤のMPCポリマーの一種であるPMBで表面を被覆したSWCNT (PMB-SWCNT) は、血中にあるアポリタンパクを取り込み、BATの毛細血管内皮細胞にあるアポリタンパク受容体を選択的に捕獲されます (図A)。PMB-SWCNTを近赤外蛍光イメージングプローブとして用いると、従来に比べて極めて簡便かつ安価な装置 (図B) でマウスのBATの選択的な造影が高感度、高解像度で行えます (図C,D)。また、リアルタイム観察によるBATの選択採取や組織の蛍光顕微鏡観察も可能です。

連携可能な技術・知財

- ・イメージングプローブ、PMB-SWCNT製造技術
- ・近赤外蛍光カメラによる動物撮影
- ・近赤外蛍光顕微鏡による組織観察
- ・特願2015-194606 (2015/09/30) 単層カーボンナノチューブを含む熱産生脂肪組織造影剤
- ・本研究は独立行政法人 日本学術振興会 基盤研究 (A) 「カーボンナノチューブによる褐色脂肪組織の近赤外光造影 (平成28～30年度)」、基盤研究 (S) 「完全制御カーボンナノチューブの物性と応用 (平成25～29年度)」による支援を受けて行ったものです。



図A: PMB-SWCNTの褐色脂肪組織への沈着の模式図 (A)、マウス撮影装置 (B)、PMB-SWCNTを投与後3時間のマウスの近赤外蛍光イメージング像 (C)、BATの近赤外蛍光顕微鏡写真 (D)

- キーワード：カーボンナノチューブ、イメージング、褐色脂肪組織
- 連携先業種：製造業 (化学)、製造業 (医薬品)

湯田坂 雅子・片浦 弘道
 ナノ材料研究部門
 連絡先：材料・化学領域
 研究拠点：つくば



ナノの姿をありのままに伝える

オンリーワンの高分解能・高感度イメージング技術



- 数十nmの微細構造や光子レベルの発光現象のイメージングの実現
- 脳組織の細胞核内部のエピゲノム修飾を数十nmの分解能で可視化に成功
- 光子を1個ずつ観測でき、その波長もわかる超高感度な光子顕微鏡を開発

研究のねらい

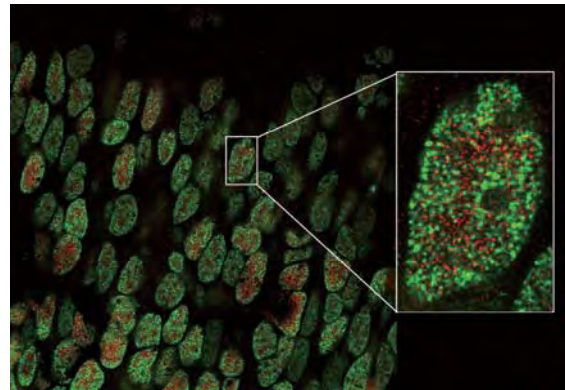
通常の光学顕微鏡では見えない、数十nmの「微細構造」や光子レベルの「発光現象」を、「高分解能」の超解像顕微鏡や、「超高感度」の超伝導光検出器により、イメージングする技術の開発を進めています。超解像顕微鏡では、脳組織の細胞核内のエピゲノム修飾を100nm以下の分解能で可視化しました。組織内でのゲノム解析を目指しています。

超伝導光検出器によるイメージングでは、従来法では検出できない、極微弱な、生体組織の蛍光や化学物質の発光を検出し、光子レベルで分光イメージングする技術開発を進めています。

研究内容

【超解像顕微鏡】STED（誘導放出抑制）顕微鏡は光学系と蛍光色素の性質を利用し、超解像画像を得ます。試料の光学条件の改善により、脳組織の細胞核内部のエピゲノム修飾の数十nmの分解能での可視化に成功し、生体組織のままでのゲノム解析を目指しています。

【超伝導光検出器】産総研で開発した超伝導光検出器は、光を光子として検出し、かつ光子ひとつひとつのエネルギー（光の波長）を計測できます。この超伝導光検出器を光子顕微鏡に搭載し、従来の測定器の検出限界以下の微弱光で、明瞭なカラー画像を取得することに成功しました。



超解像顕微鏡による脳組織の細胞核内のエピゲノム修飾の観察

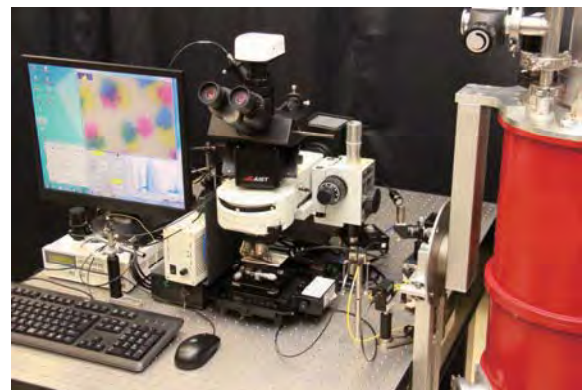
連携可能な技術・知財

【超解像顕微鏡】

- ・ 超解像顕微鏡用のエピゲノム観察試料の作成方法（特許出願中）
- ・ 各種の細胞・組織の超解像観察

【超伝導光検出器】

- ・ 微弱発光・蛍光の各種試料の観察
- ・ 極微弱光強度、光測定技術コンサルティング
- ・ 分光画像イメージングシステム及び画像取得方法



超伝導光検出器を搭載した光子顕微鏡

- キーワード：バイオイメージング、超解像、微弱光計測、ナノイメージング
- 連携先業種：製造業（医薬品）、医療・福祉業、製造業（食品）、製造業（化学）

近江谷 克裕・加藤 薫・波平 昌一・福田 大治・丹羽 一樹・野田 尚宏・平野 和己・佐々木 章
バイオメディカル研究部門、物理計測標準研究部門
連絡先：生命工学領域 / 計量標準総合センター life-liason-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

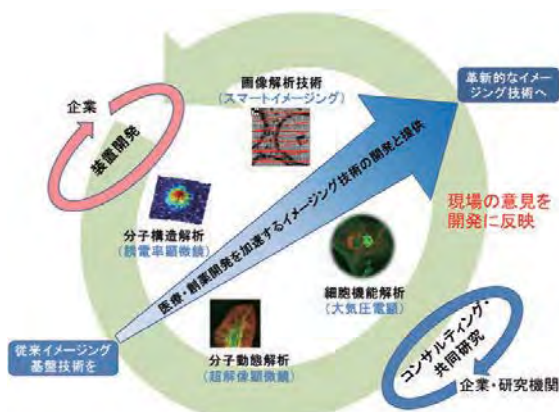
産業技術総合研究所は、保有する世界最先端の観察技術や解析技術を統合する「ナノイメージング・ソリューションズ・プロジェクト (Nano-Imaging Solutions Project)」をスタート。ナノ材料や細胞がどのような状態であるかを観るための「世界トップレベルの技術とソリューション」を社会に提供 (産総研)。NISPを中核技術構築プロジェクトと位置付け、企業や大学、研究機関など、産総研以外に有料で開放します。それにより、産総研の技術で企業が手掛ける製品開発や大学などの研究の進展に貢献します。

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技術を活用して効果的に、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



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

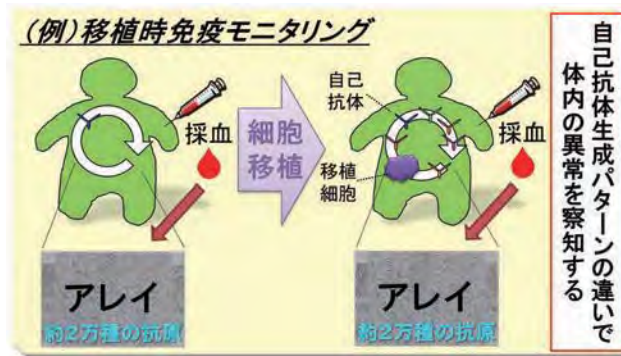
- 2万種のヒト・タンパク質を未変性でアレイに搭載するプロテインアレイ技術
- プロテインアレイによる網羅的な自己抗体プロファイリング技術
- プロテインアレイによる細胞の網羅的なリン酸化活性プロファイリング技術

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

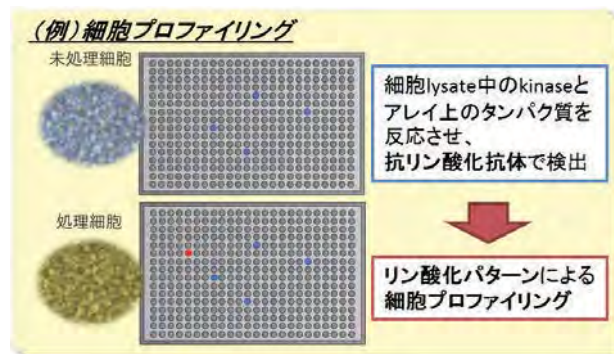
我々が保有するヒトタンパク質発現リソースは約2万種となりハイスループットに2万種タンパク質を合成可能です。タンパク質を未変性の状態でアモルファスカーボン基板に結合させ、アレイ化する技術を開発しました。この技術により次の解析が可能になりました。図1は、アレイ上のタンパク質を抗原として、アレイ上で抗原抗体反応を行い、血液中にある自己抗体プロファイリングを行います。図2は、アレイ上のタンパク質を基質タンパク質として、アレイ上でリン酸化反応を行い、生体内のリン酸化活性のプロファイリングを行います。



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
 創業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

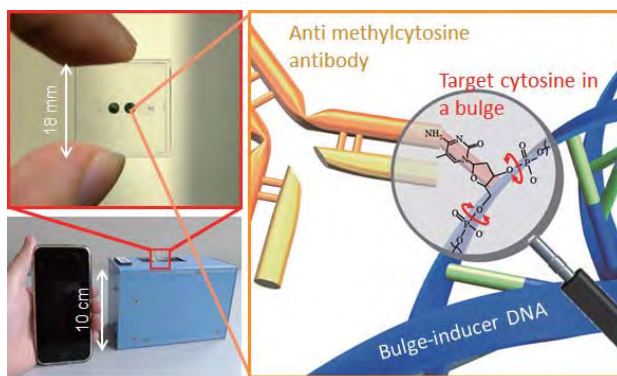
- 世界最速のメチル化DNA検出用マイクロデバイス
- 全塩基を酸化検知可能なナノカーボン薄膜電極
- 各種核酸プローブの創成

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サ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。

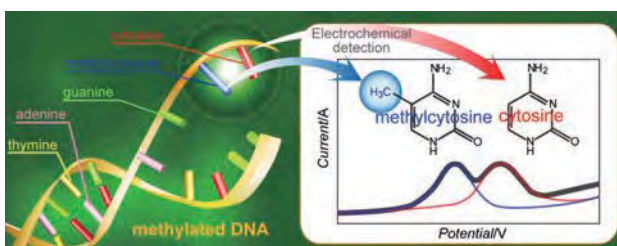


メチル化DNA検出用マイクロデバイス

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

- ・ シーケンサ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 / 冨田 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

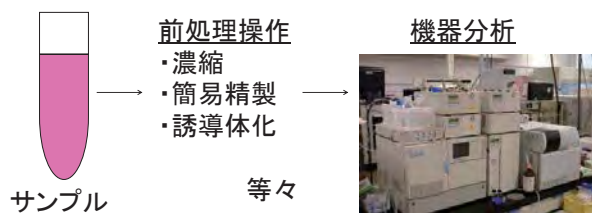
臨床検査や食品検査等の日常検査において、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、ステロイドホルモン、脂質、代謝物、核酸などの種々の生体関連物質が健康や安全の指標として利用されています。そこで、このような生体関連物質について、濃度を「正しく」測定することができる「ものさし」となる分析法を開発しています。計測の「ものさし」技術を用いて日常検査法を評価することで、データの信頼性を高め、いつ、どこで、どのような測定機器や測定方法によって得られたデータであっても、相互に比較できるようになることを目指しています。

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】

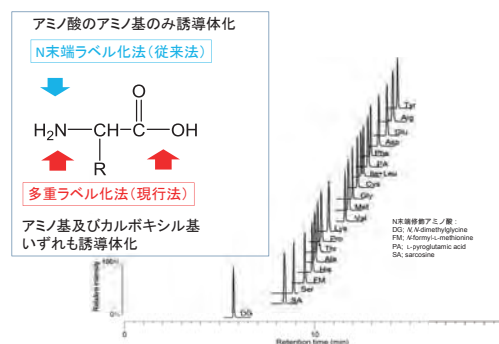
- * 主にLC/MSやGC/MS等の機器分析を利用
- * 同位体希釈質量分析法 (IDMS) を利用
- * 感度や選択性等の向上を指向
- * 国際比較参加による国際整合性確保



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) を高感度に一齐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



有機標準物質の迅速な整備を実現



一つの基準物質だけで多成分を正確に同時定量

- NMRとクロマトグラフィーのいいとこどりで信頼性の高い分析技術を開発
- 一種類の基準物質で複数の成分の定量が可能
- 校正用標準物質の供給されていない成分の正確な定量分析の実現に期待

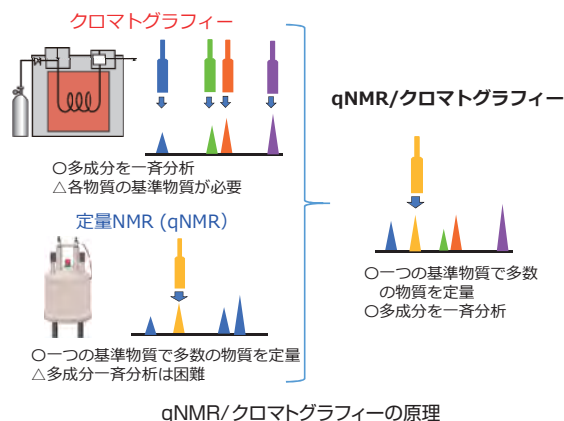
研究のねらい

食品の機能性や安全性、環境のリスクなどの正しい評価のために化学分析の信頼性が問われており、信頼できる分析機器校正用の標準物質が求められています。当部門では世界に先駆けて核磁気共鳴 (NMR) 法を定量分析法として実用化し、高純度有機標準物質の開発を迅速化しました。そしてさらなる効率化などを目的として、厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所と共同で、定量NMR (qNMR) 法とクロマトグラフィーの組み合わせにより多成分の同時値付けを可能とする新規計測法を開発しました。

研究内容

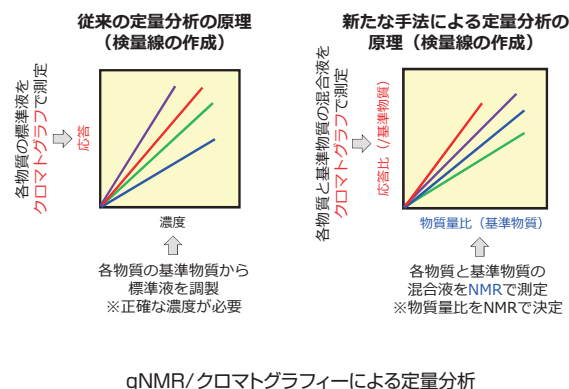
分子中の水素数に基づいて定量を行うqNMRと分離分析に適したクロマトグラフィーを組み合わせることで、単一の基準物質で多成分の同時値付けが可能なqNMR/クロマトグラフィーを開発しました。

水道法の改正により水質基準項目の標準液供給が急務となっているため、規制対象のフェノール類、ハロ酢酸、非イオン界面活性剤の定量に同法が適用できることを確認し、2017年度以降に各物質群の(混合)標準液の濃度評価についての校正サービスを開始する予定です。また今後は食品・環境試料中の成分の分析などにも応用していきます。



連携可能な技術・知財

- ・有機化合物の純度評価技術
定量NMR (qNMR) 法、凝固点降下法、滴定法、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィーなど
- ・有機標準液の調製および濃度評価技術
質量比混合法、qNMR/クロマトグラフィー、ポストカラム反応ガスクロマトグラフィー
- ・Kitamaki et al., Anal. Chem., 2017, 89 (13), pp 6963-6968.



- キーワード：有機標準物質、核磁気共鳴 (NMR) 法、クロマトグラフィー、校正サービス、計量トレーサビリティ
- 連携先業種：製造業 (化学)、製造業 (医薬品)、製造業 (食料品)、製造業 (精密機器)

北牧 祐子・山崎 太一・斎藤 直樹・黒江 美穂・井原 俊英・沼田 雅彦
物質計測標準研究部門
連絡先：計量標準総合センター
研究拠点：つくば



生物付着による物質表面の汚れを可視化する

非破壊観察と網羅的微生物同定の組み合わせによる解析

- 物質表面に付着した微生物群の包括的な顕微鏡可視化による立体構造解析
- 汚れの原因となる微生物群集の種類・機能を網羅的に解析
- 生物的な汚れを誘因する微生物群集の解明することで新たな汚染制御法を探索

研究のねらい

生物付着によって起こる物質表面の汚れ（バイオフィリング）は外見を損ねるだけでなく、その物質の持つ機能を著しく劣化させます。バイオフィリング制御のためにはその発生機構を解明することが重要ですが、付着する生物の多様さや物質表面での動態が明らかで無いことから研究が進んでいませんでした。本研究では独自の非破壊顕微鏡観察技術と網羅的微生物解析技術を融合した新規な解析手法により、生物付着による汚れを評価・解析することをねらいとしています。

研究内容

微生物が物質表面上に凝集体（バイオフィーム）を形成することが、バイオフィリングの主原因だと考えられています。本研究ではこのバイオフィームの立体構造と、それを形成する微生物群集を包括的に解析することでバイオフィリング発生機構の解明を行いました。非破壊的にバイオフィームの立体構造観察可能な独自の共焦点顕微鏡技術と次世代シーケンサーを用いた大規模微生物同定の融合解析によりバイオフィームを解析しました。これにより、バイオフィリング発生機構の多様さと複雑さが初めて可視化・評価可能となりました。

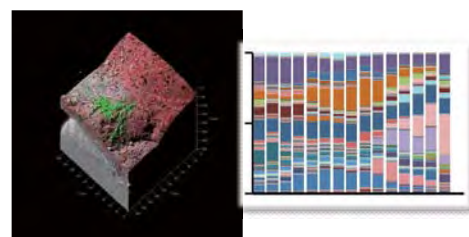
連携可能な技術・知財

- ・ 共焦点顕微鏡によるバイオフィーム解析
連続最適化共焦点反射顕微鏡法による非破壊可視化
蛍光顕微鏡法による解析 など
- ・ 次世代シーケンサーによる微生物群集解析
微生物種の大規模同定
Stable Isotope Probing [SIP]
網羅的遺伝子発現解析 [RNA-seq 解析] など



独自&最新の解析技術

可視化
解析



生物的汚れを評価

- キーワード：水処理、水資源、微生物、イメージング、環境評価
- 連携先業種：電気・ガス・水道業、農林水産業、製造業（食料品）、製造業（化学）、医療・福祉業

稲葉 知大・羽部 浩・愛澤 秀信・佐藤 由也
環境管理研究部門
連絡先：エネルギー・環境領域
研究拠点：つくば

