

国立研究開発法人 産業技術総合研究所
先端フォトニクス・バイオセンシングオープンイノベーションラボラトリ



PhotoBIO ニュース

2019年 9月10日
第3号

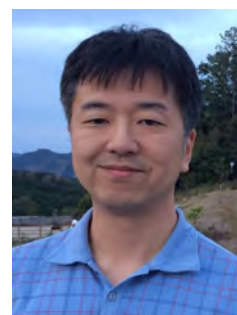


Contents

- 産総研・阪大OIL後半戦
～研究連携の一層の加速を～
- 戦略課題3 ワイヤレスバイオセンシング班
・IoTストレス計測FETセンサを目指して
-新規抗ドリフト膜材料の開発-
・バイオIoTプラットフォームの構築
～健康で豊かな未来社会をめざして～
- 論文発表
- 第7回・第8回フォトバイオ協議会
ワークショップ開催報告

産総研・阪大 OIL 後半戦 ～研究連携の一層の加速を～

産業技術総合研究所
先端フォトニクスバイオセンシング OIL
副ラボ長 藤田 聡史



2017年1月6日に産総研・阪大 先端フォトニクス・バイオセンシングオープンイノベーションラボラトリ(通称:阪大 OIL)の開所式が、大阪大学の銀杏会館にて開催されました。当時、私は産総研・関西センターのバイオメディカル研究部門に所属しておりましたが、阪大 OIL への兼務が決定し、民谷ラボ長、脇田副ラボ長他、初期メンバーと決意の写真を撮った事を、昨日のように思い出します。



2017年1月6日の阪大 OIL 開所式にて

あれから約2年半、阪大 OIL の設置期間の半分が経過し、研究の助走期間が終わり、より一層の研究成果の発信、産業界への技術橋渡しと社会実装が求められています。実際、本年度に入り、国際誌16報が出版されると共に、フォトバイオ協議会参加企業様との技術移転共同研究も新たに1件開始されるなど、成果が実りつつあり、手応えを感じている所です。このような環境の中、ラボ体制の一層の充実を図るべく、本年4月より、私も阪大 OIL の業務に副ラボ長として当たらせて頂く事となりました。今後、阪大 OIL は、民谷ラボ長、脇田副ラボ長を含む3名の体制で、全体運営を進めて参ります。以後、よろしくお願いたします。

本年度の新たな試みとして、産総研の他の研究部門との「持帰り型の連携研究」を開始いたしました。これまで産総研研究者7名と阪大の先生方11名との連携を中心として、フォトバイオ協議会11社のご協力を頂きながら、研究開発を推進してきました。その一方で、フォトバイオ関連の研究をしている産総研研究者のより一層の参画を促す仕組み作りが出来ないかを模索して参りました。

ご存知のように産総研は、全国各地に12研究拠点を持ち、日本の産業を支える情報・人間工学、生命工学、エネルギー・環境、材料・化学、エレクトロニクス・製造、地質、計測標準の7分野で2300名以上の研究職員を抱える日本最大級の公的研究機関の一つです。各拠点にフォトバイオ関連シーズを多数保有している一方、距離的制約により、阪大 OIL との連携がとりづらい環境にありました。

そこで今回、今後の阪大 OIL の研究を加速するため、関連研究を推進する全国の産総研研究者に個別にコンタクトし、創薬基盤研究部門(つくばセンター)および健康工学研究部門(四国センター)に所属する研究者との連携研究(2件)を実施する体制を整える事となりました。この連携研究の特徴は、参画研究者と阪大 OIL 内で連携研究を進める一方、効率的観点から必要に応じて研究を各地域でも実施して頂けるようにした点にあります。

今後、各 OIL 研究グループの課題として推進する「顕微ラマンによるイメージング技術」、「POCT バイオセンサー」、「IoT プラットフォーム」を中心として、ニューズイメージを持った目的基礎研究の推進と外部発信を一層進めて参ります。また、産業界への迅速な技術移転連携を行う上で、フォトバイオ協議会の役割が今後大きくなって参ります。協議会会員企業様の一層のご協力を賜りますよう、引き続きよろしくお願いたします。

IoT ストレス計測 FET センサを目指して -新規抗ドリフト膜材料の開発-

産総研・阪大 OIL 副ラボ長／大阪大学 招へい教授 脇田 慎一

【概要】

我々は、唾液を使った自律神経系ストレス計測用トランジスタ型バイオセンサの開発を行い、実証研究を進めています。ここでは、非侵襲生体試料の連続モニタリングに必須のドリフトフリーを目指したセンサ材料開発の最新成果も含めて紹介します。

【ストレスの見える化】

世界保健機構(WHO)は、2030年にうつ病が世界第一位の疾病負荷になると報告している。ストレスは、脳科学的なストレス学説として体系化され、脳内の伝達物質を把握できれば、ストレスの見える化が可能である。しかしながら、穿刺ストレス無く生体試料採取は困難である。

【ストレス計測デバイス R&D】

産総研では、血液由来の唾液に注目し、ストレス計測評価デバイスの先駆的な研究を組織的に取り組んでいる¹⁾。

米国では、フレキシブル・ハイブリッド・エレクトロニクスの大規模プロジェクトにより、ストレス計測センサの研究開発が本格化してきた。

【唾液ストレス関連物質】

ストレス学説では、①自律神経系、②内分泌系、③免疫系のストレス応答に分類される。唾液では①アドレナリンなどは唾液では検出されない。そこで、唾液硝酸イオン(NO代謝物)に着目した。NOは緊張状態の顔面蒼白後の虚血再環流時に血管内に産生される血管弛緩因子である。

【唾液硝酸 ISFET の開発】

ISFETは、pH電極とpHメータをワンチップ化したセンサに相当し、連続計測を特長とする電解質センサである。

我々は、①人工イオンチャネルの材料設計、②高保水性液膜溶媒の材料設計、③生体適合性材料の探索により、電子体温計型の唾液硝酸イオンセンサを開発した。採取唾液をそのまま1滴垂らすとその場で数値が得られる。

【自律神経系ストレス被験者実験】

神戸大学海事科学と精神ストレス被験者実験を行い、大型操船シミュレータなどで、約300検体の唾液測定を行ったところ、緊張イベントと関連性が見いだされた。さらに、運動負荷被験者実験でも良好な結果を得ている²⁾。

【IoTヘルスマニタリングを目指して】

ISFETはリアルタイム計測が可能であることから、IoTヘルスマニタリングを目指して、次世代のモニタリング用FETセンサの基礎研究を行っている。生体応用に有利なフレキシブル基板を用い、有機トランジスタを利用したFETバイオセンサに関するデバイス設計研究を行った結果を既に報告している。

さらに、阪大OILでは、連続モニタリングする際に課題となる安定性に関して、ドリフトが極めて少ない新規センサ膜材料の探索研究を行った。図に初期ドリフト特性を示す。血液試料で飛躍的にドリフトが低減されたKP-13よりも、遙かにドリフトが無い新規材料を見いだした³⁾。

近い将来、うつ病の未病スクリーニング法として、IoTモバイルヘルスに貢献できることを期待している。

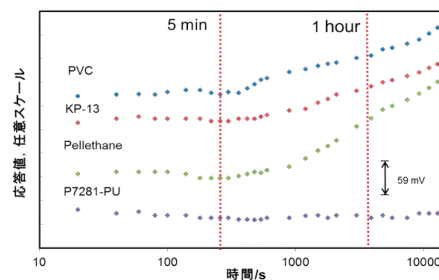
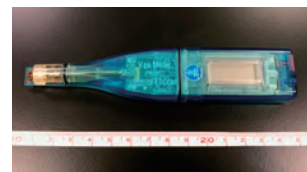


図 試作 FET 唾液 NO₃⁻センサ例と、ヒト全唾液を用いた各種膜材料を用いた初期ドリフト特性

- 脇田 慎一、唾液ストレス関連物質計測用バイオチップ研究開発の現状と展望、ストレス科学, 30, 276 (2016).
- 脇田 慎一、緊張ストレスセンサを開発-唾液でその場計測を実現-バイオ IoT モバイルヘルス社会の基盤技術に、日刊工業新聞(同 web) (2017/10/26).
- Osaki S, Kintoki T, Moriuchi T, Kitamura K, Wakida S, Investigation of Polyurethane Matrix Membranes for Salivary Nitrate ISFETs to Prevent the Drift, Sensors, 19, 2713 (2019).

バイオIoTプラットフォームの構築～健康で豊かな未来社会をめざして～

大阪大学産業科学研究所 教授／産総研 客員研究員 関谷 毅

大阪大学は医学と工学の連携研究が活発な国際研究機関として知られており、医療イノベーションとも呼ばれる新しい取り組みが多く行われています。その中で産業技術総合研究所と大阪大学による産学官連携研究拠点「オープンイノベーションラボラトリ」、通称「OIL（オー・アイ・エル）」が大阪大学のフォトリクスセンター内に設置されました。この OIL プロジェクトの中で、私の研究室では生体活動を手軽に正確に計測できるプラットフォーム技術の開発「バイオ IoT」の研究開発を進めています。ここでは民谷栄一大阪大学教授・阪大 OIL ラボ長、脇田慎一阪大 OIL 副ラボ長をはじめとした産総研、大学、そして多くの企業研究者と連携して生体活動の BIG DATA を構築する技術開発を行っています。

世界に先駆けて少子高齢社会を迎えている我が国において、労働人口が減少してもなお豊かな国であり続けるためには健康は欠かせないものです。この OIL の取り組みでは、ご家庭内で、誰でも、いつでも、手軽に、簡単に高度なヘルスケアができる社会を目指しています。例えば、呼吸から初期のがんを検出したり、体に貼り付けるだけで生体内の疾患を予兆したりする取り組みなど、生体内超微量信号検出に関連した研究開発に取り組んでいます。

このような取り組みの中で、本稿では、脳計測に関連する取り組みを紹介したいと思います。

あまりにも身近なため、その活躍ぶりに気づくことさえ難しいのが「脳」であると感じています。脳神経細胞の塊が巨大な 3 次元的ネットワークを構築し、相互に連携することで現在の最先端のコンピューティング技術をも凌駕する機能を有していることが分かっています。昨今の人工知能技術の進展はすさまじく、囲碁将棋など“厳密なルールがある特定の分野”においては、人類の脳を超えたと言われ注目されていますが、そのルールを創ったのは人間です。さらに、最先端の超低消費電力シリコンテクノロジーをもってしても、人間の脳のエネルギー効率にはまだまだ 3～4 桁及びません。



単細胞として生命が誕生してから 38 億年が経ち、この間に最適化されてきた脳は現在の科学技術ではとても構築できない、そして理解さえできない「デバイス」であり、これを“知りたい”と考えることは人類すべての人が願うことです。私もその神秘に魅せられた研究者の一人です。

私の研究グループでは、機能性有機材料をナノメートル寸法で精緻に積層化する技術を用いて、フレキシブル・ストレッチャブル電子デバイス・システムの研究開発を行っています。文字通り、柔らかさ、伸縮性と電気的な性能を兼ね備えた高精度電子システムの研究開発です。

当初は、フレキシブルなディスプレイや RFID タグへの展開を目指しておりましたが、この柔らかい技術を脳神経分野へ活用できるのではないかと発想から、生体内で最も小さな生体活動電位である脳計測の研究を開始いたしました。柔らかいからこそ、装着感なく、違和感なく、ヒトに負担をかけることなく長期間連続的な計測ができるのではないかと着想から 15 年以上、多くの共同研究プロジェクトにて取り組ませていただいております。

現在では「小型霊長類への長期完全埋め込み型脳計測システムの開発」や、「おでこに貼るだけで手軽に脳波を取得し、人工知能によりその意味をリアルタイムに可視化する研究開発」を進めています。体温計や体重計のように、「ご家庭で手軽に“脳のセルフケア”」ができればと思っております。これからはあらゆる電子デバイス技術を駆使して、脳機能の理解とその活用に向けて精一杯取り組んでいきたいと考えています。脳活動こそが自分自身であり、脳研究こそが自分自身を知ることに繋がると確信しています。

論文発表

- Akazawa-Ogawa Y, Nagai H, Hagihara Y, Heat denaturation of the antibody, a multi-domain protein, *Biophys. Rev.*, 10, 255-258 (2018).
- Kondo M, Uemura T, Akiyama M, Namba N, Sugiyama M, Noda Y, Araki T, Yoshimoto S, Sekitani T, Design of Ultraflexible Organic Differential Amplifier Circuits for Wearable Sensor Technologies, 2018 IEEE International Conference on Microelectronic Test Structures (ICMTS), 79-84 (2018).
- Fujii M, Yoshimoto S, Nezu T, Ohta H, Hamanaka H, Araki T, Noda Y, Uemura T, Hirata M, Sekitani T, Magnetic Resonance Wireless Power Transmission System for an Implantable Sensor in Common Marmoset, 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'18), ThPoS-22.22 (2018).
- Andam N, Refki S, Hayashi S, Rahmouni A, Ishitobi H, Nesterenko DV, Inouye Y, Sekkat Z, Plasmonic coupled modes in metal-insulator-metal structures for sensing applications, *Proc. of SPIE*, 10722, 107220O (2018).
- Briones J, Espulgar W, Yoshikawa H, Saito M, Takamatsu H, Koyama S, Tamiya E, A microfluidic platform for single cell fluorometric granzyme b measurement for granule mediated apoptosis profiling, 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, microTAS 2018, 1330-1332 (2018).
- Ide H, Espulgar W, Saito M, Aoshi T and Tamiya E, Development of microfluidic device for determination of specific T cell interacting with antigen presenting cell (APC), 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, microTAS 2018, 1342-1344 (2018).
- Toma T, Espulgar W, Saito M, Yoshikawa H, Koyama S, Takamatsu H and Tamiya E, Development of centrifugal microfluidic device for lymphocytes chemotaxis, 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, microTAS 2018, 2377-2378 (2018).
- Li CL, Hosokawa C, Suzuki M, Taguchi T, Murase N, Preparation and biomedical applications of bright robust silica nanocapsules with multiple incorporated InP/ZnS quantum dots, *New J. Chem.*, 42, 18951-18960 (2018).
- Tamura S, Nishitani Y, Hosokawa C, Mizuno-Matsumoto Y, Asynchronous Multiplex Communication Channels in 2-D Neural Network With Fluctuating Characteristics, *IEEE trans. on neural networks, learning systems*, 30, 2336-2345 (2018).
- Zhang Z, Bando K, Mochizuki K, Taguchi A, Fujita K, and Kawata S, Quantitative Evaluation of Surface-Enhanced Raman Scattering Nanoparticles for Intracellular pH Sensing at a Single Particle Level, *Anal. Chem.*, 91, 3254-3262 (2019).
- Morimoto T, Chiu L, Kanda H, Kawagoe H, Ozawa T, Nakamura M, Nishida K, Fujita K, and Fujikado T, Using redox-sensitive mitochondrial cytochrome Raman bands for label-free detection of mitochondrial dysfunction, *Analyst*, 144(8), 2531-2540 (2019).
- Kumamoto Y, Mochizuki K, Hashimoto K, Harada Y, Tanaka H, and Fujita K, High-Throughput Cell Imaging and Classification by Narrowband and Low-Spectral-Resolution Raman Microscopy, *J. Phys. Chem. B*, 123, 2654-2661 (2019).
- 稲岡美咲, 和泉慎太郎, 吉本秀輔, 根津俊一, 野田祐樹, 荒木徹平, 植村隆文, 関谷毅, 脳波計測システムのためのノイズ評価手法, *信学技報*, 118(509), 23-26 (2019).
- Asai D, Murata M, Toita R, Kawano T, Nakashima H, Kang JH., A high-affinity peptide substrate for G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2), *Amino Acids*, 51, 973-976 (2019).
- Taylor J, Mochizuki K, Hashimoto K, Kumamoto Y, Harada Y, Fujita K, Komatsuzaki T, High Resolution Raman Microscopic Detection of Follicular Thyroid Cancer Cells with Unsupervised Machine Learning, *J. Phys. Chem. B*, 123, 4358-4372 (2019).
- Kishimoto T, Kudoh NS, Taguchi T, Hosokawa C, Resonance laser effect on optical trapping of cell surface molecules, *Proc. of SPIE*, 11141, 1114101-27-28 (2019).
- Wakida S, Salivary ISFET sensors for stress monitoring, *Proc. of SPIE*, 11007, 1100702 (2019).
- Inaoka M, Izumi S, Yoshimoto S, Nezu T, Noda Y, Araki T, Uemura T, Sekitani T, Noise Evaluation System for Biosignal Sensors Using Pseudo-Skin and Helmholtz Coil, 13th International Symposium on Medical Information and Communication Technology (ISMICT 2019) (2019).
- Hanasaki I, Hosokawa C, Non-uniform stochastic dynamics of nanoparticle clusters at a solid-liquid interface induced by laser trapping, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 58, SD (2019).
- Hanasaki I, Hosokawa C, Time-scale dependent Brownian motion of nanoparticles in clusters at a solid-liquid interface by laser trapping, *Journal of Physics: Conference Series*, 1220, 012054-1-4 (2019).
- Hanasaki I, Hosokawa C, Anisotropic dynamics of nanoparticles in clusters at a solid-liquid interface by laser trapping, *Journal of Physics: Conference Series*, 1220, 012015-1-4 (2019).
- Osaki S, Kintoki T, Moriuchi T, Kitamura K, Wakida S, Investigation of Polyurethane Matrix Membranes for Salivary Nitrate ISFETs to Prevent the Drift, *Sensors*, 19, 2713 (2019).
- Kondo M, Kajitani T, Uemura T, Noda Y, Ishiwari F, Shoji Y, Araki T, Yoshimoto S, Fukushima T, Sekitani T, Highly-ordered Triptycene Modifier Layer Based on Blade Coating for Ultraflexible Organic Transistors, *Scientific Reports*, 9, 9200 (2019).
- Helal KM, Taylor JN, Cahyadi H, Okajima A, Tabata K, Itoh Y, Tanaka H, Fujita K, Harada Y, Komatsuzaki T, Raman Spectroscopic Histology Using Machine Learning for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, *FEBS Lett.* (2019).
- Araki T, den Toonder J.M.J., Suganuma K, Uemura T, Noda Y, Yoshimoto S, Izumi S, Sekitani T, Non-contact Laser Printing of Ag Nanowire-based Electrode with Photodegradable Polymers, *Journal of Photopolymer Science and Technology*, 32, 429-434 (2019).
- Takemoto A, Araki T, Noda Y, Uemura T, Yoshimoto S, Abbel R, Rentrop C, van den Brand J, Sekitani T, Fine Printing Method of Silver Nanowires Electrodes with Alignment and Accumulation, *Nanotechnology*, 30, 37 (2019).
- Toita R, Asai D, Otani K, Kawano T, Murata M, Kang JH, Suppression of Lysophosphatidylcholine-Induced Human Aortic Smooth Muscle Cell Calcification by Protein Kinase A Inhibition, *Lipids*, 12178 (2019).

第7回・第8回フォトバイオ協議会ワークショップ開催報告

フォトバイオ協議会 事務局 山本 美穂子

平成 31 年 4 月 11 日 に大阪大学フotonクスセンターにて、第 7 回フォトバイオ協議会ワークショップが開催され、11 社、合計 33 名にご参加いただきました。

今回は「バイオチップ特集」として、前半では、産総研 健康工学研究部門 生体ナノ計測研究グループ 研究グループ長 山村昌平氏から「細胞チップを用いた 1 細胞解析および診断技術の開発」として、1 細胞解析技術から医療分野への応用や、マイクロチップの新規基盤技術および疾患の早期診断システムの開発などに関してご講演いただくとともに、産総研・阪大 OIL 副ラボ長 藤田聡史氏から「臓器チップ開発の動向と目指す方向性」として、MPS 研究の必要性や MPS 技術の応用分野、今後の方向性、欧米での開発動向などに関してご講演いただきました。



後半は、産総研バイオメディカル研究部門/産総研・阪大 OIL 研究員 古谷俊介氏から「サンガー法に基づく高速な DNA シーケンス技術の開発」として、サンガー法の原理と高速化のイメージやマイクロチップ電気泳動に関する取り組みなどに関して、また、大阪大学大学院 工学研究科 助教/産総研 客員研究員 齋藤真人氏から「遠心駆動マイクロ流体デバイスとバイオアッセイの応用」として、マイクロ・ナノデバイスの開発や生体分子計測およびリアルタイム機能分析への応用、DNA デジタル計測に向けた取り組みなどに関してご講演いただきました。

全体討議として、前回、会員の方々からいただいた要望に対する報告や、今後の運営の仕方について意見交換が行われました。

また、令和元年 6 月 11 日 に同会場にて、第 3 回総会ならびに第 8 回フォトバイオ協議会ワークショップが開催され、現在ご入会いただいている 11 社全社、合計 36 名にご参加いただきました。

ワークショップ前半では、大阪大学大学院 工学研究科 教授/産総研 客員研究員 藤田克昌氏から「高速・高解像度ラマン顕微鏡の開発とバイオアプリケーション」として、ラマンを使ったがん診断や、従来のラマンに比べ、かなり高速に測定が可能な細胞切片の高速ラマンイメージなどに関してご講演いただくとともに、大阪大学 産業科学研究所 特任准教授/産総研 特定フェロー 植村隆文氏から「ウェアラブル生体モニタの開発」として、IoT/CPS におけるセンサの重要性や、リアルタイム超高感度信号計測のための技術、実空間リアルタイムセンシング技術、微小信号計測の具体例などに関してご講演いただきました。

後半は、産総研 創薬基盤研究部門 上級主任研究員 須丸公雄氏から「光応答性ポリマーが拓く新しいバイオマニピュレーション」として、光応答性ポリマー材料を用いた光操作技術や、すでに製品化された不要細胞除去装置などに関して、また、大阪大学大学院 歯学研究科 講師/医師 和田誠人氏から「歯科治療と研究における多職種連携への期待」として、インプラント治療の利点と欠点や口腔健康と栄養摂取の関係、大阪大学工学研究科と共同開発している歯周病菌の菌種測定のための唾液センサなどに関してご講演いただきました。

全体討議として、今年度は年度内に開催を予定しているワークショップの日程を早めに確定することとし、今後 3 回の日程調整が行われました。

各回、ワークショップ後の交流会では、会員の方々はもちろんのこと、講師の先生方にもご参加いただき、相互に交流を深める機会となりました。