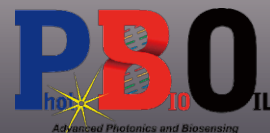


国立研究開発法人 産業技術総合研究所  
先端フォトニクス・バイオセンシングオープンイノベーションラボラトリ



# PhotoBIO ニュース

2020年 12月15日  
第5号



## Contents

---

- COVID-19と科学技術
- 重水素化グルタミン酸により活性化された神経ネットワーク活動の解析
- 論文発表
- 第11回 PhotoBIOワークショップ開催報告

## COVID-19 と科学技術

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

ラボ長 民谷 栄一

令和2年の年頭に干支である庚子(かのえね)の意味するところを調べていたところ、庚(かのえ)は陽であり特に激しい変動を意味し、かつ子(ね)はその始まりを示すとのことであった。そのことは後になって COVID-19 により、社会が激しく揺り動かされ、新たな価値観が始まることを意味するのではと予感したことを覚えている。実際、安全安心な生活、働き方改革、情報ネットワーク利用など社会のあり方に大きな変革をもたらしている。

ところで、Wuhan から始まった新型コロナウイルス感染症の実体であるウイルスの塩基配列は、*nature* 579 (7798)265 (2020) 誌に報告された。それによれば、2019年12月26日に入院した患者の6日間の病状の変化を追跡すると同時に塩基配列を解析し、2020年の1月7日には *nature* 誌に投稿されている。このように1-2週間程度でウイルスの本体が明らかにされている。これは次世代シーケンサーや蓄積された遺伝子データベースの貢献が大きいが、日本国内での最初の患者は1月に入ってからであったが、国立感染症研究所が今年の1月31日にはウイルスの単離や塩基配列の結果も報告している。我々がコロナウイルスのニュースをTVで見るたびに登場する電子顕微鏡像も同時に発表され、ウイルスの存在を誰もが実感できるようになった。こうした状況は、スペイン風邪(インフルエンザ)が流行した1918-1919年と比べて明らかに異なる。この100年間に科学技術の進展はめざましいものがあつたことを今さらのように感じる。スペイン風邪は、当初その原因は細菌であると考えられ、インフルエンザウイルスが原因であると明らかになったのは、1930年になってからであった。

電子顕微鏡が開発されたのは1932年であり、スペイン風邪の時は、その実体を観測する由もなかった。さらに、遺伝子による解析については、ここ数10年で急激に進展した。1953年ワトソン・クリックのDNAの2重らせん構造の発見、1972年組み換えDNA技術、1977年DNAシーケンシング技術、1983年PCR技術、2000年次世代シー

ケンサーなどである。PCR法は当該分野では欠かせない技術であり、今となつては誰でも知るところである。最近になってワクチン開発の進展も見られるようになった。ワクチンといえば、その語源にもなつたのはジェンナーやパスツールらによって牛痘から天然痘のワクチン開発につながつた。今日では、遺伝子や抗体作成技術の進展もあり、不活化ウイルスだけでなく、RNA、DNA組み替えタンパクなどを用いる種々の方法で取り組まれている。90%を超える有効性を示すと報告されたファイザーのワクチンはRNAを脂質膜に包括したものである。こうしたバイオテクノロジーを中心とした科学技術の進展によりスペイン風邪の時とは全く異なり、我々は敵となる病原体を知るための科学的方法をいくつも手にしており、真つ先にそれらによる知識を習得でき、治療方法の開発に対策も講じることができるようになった。

私は、バイオセンサーの研究をしているが、COVID-19を迅速に診断する上でバイオセンサー技術の有用性が極めて注目された。私が所属する応用物理学会でweb原稿による特集を新型コロナウイルスをきっかけに行うことになった。そこには、バイオセンサーに関わる科学技術についても取り上げられている。高速PCR(永井)、局在プラズモン共鳴(齋藤)、抗原検査(民谷)などの本OILのメンバーの成果も紹介されている。

<https://www.jsap.or.jp/columns-covid19>

ところで、コロラド大学、ハーバード大学らの研究グループの報告によれば、COVID-19のサーベイランスのためには診断方法の測定感度ではなく、測定頻度の方が重要であることを示唆している。毎日、3日、1週間、2週間ごとに測定して、陽性となった場合には隔離するようにした場合、どのようになるかをシミュレーションしている。その結果、毎日測定すれば、100%の感染防御ができ、3日おきでは90%、1週間おきで60%の感染の防止ができるとしている。測定頻度を考慮した診断方法の実施により感染

制御が可能であることを示した。必要な感度は、PCR 法でなくても抗原検査でも実現できることも示されている。

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20136309v3.full.pdf>

このように日常的にバイオセンサーを用いて健康状態を把握し、社会の安全安心を維持し、経済活動を実施するためにもバイオセンサーの有用性を発揮できるであろう。

バイオセンサーの応用は、図にも示すように健康医療、環境、食農水分野と極めて多岐にわたっている。特に臨床診断ヘルスケア分野への期待が大きい。インターネット、スマートフォンなどのデジタル社会インフラが整備されており、Society 5.0 では、IoT(Internet of Things)で全ての人とモノがつながり、様々な知識や情報が共有され、今までにない新たな価値を生み出すことで、これらの課題や困難を克服するとしている。そのため、IoT にどのような情報

や知識を共有するかがその鍵となる。

ヘルスケアにおいては個人個人の健康状態、疾病履歴も異なるため、パーソナルな情報の入手とその解析が不可欠である。すでに、スマートフォンとリンクしたバイタル情報のセンシングも可能になっているが、体液の診断マーカー分子をモニタリングするためのセンサーは不十分である。新型コロナウイルス感染症では、唾液での診断も有効になっている。

人口減少と超高齢化社会に突入した我が国において経済活動を維持する上では健康寿命と実寿命との乖離が与える社会負担の増大はますます大きなものになる。そのため技術開発が求められている。一方で、感染症の蔓延のような事態も予想され、安全安心を担保するために技術やシステム開発が重要になっており、バイオセンサー技術が貢献できることを期待している。

### バイオセンサーの応用分野とスマート社会への貢献



## 重水素化グルタミン酸により活性化された神経ネットワーク活動の解析

大阪市立大学大学院理学研究科 特任助教 / 産総研・阪大 OIL 協力研究員 箕嶋 渉

脳・神経系の情報処理は多数の神経細胞で構成されたネットワーク(神経ネットワーク)が担っており、個々の神経細胞間ではシナプスを介して情報を伝達している。シナプスでは、神経伝達物質をシナプス間隙に放出し、シナプス後細胞の神経伝達物質受容体が受け取ることで電気信号を次の神経細胞に伝達している。

大脳の海馬領域を構成する神経細胞の多くは、グルタミン酸(GLU)を神経伝達物質とするシナプスを形成している。シナプス間隙に放出されたGLUは神経活動を活性化する一方、過剰なGLUは神経細胞の毒性を引き起こすため、神経系ではGLUを細胞内へ取り込むことで恒常性を維持している。GLUの動態を解析するため、細胞外に放出されたグルタミン酸を計測する手法は多く報告されてきたが、細胞内に取り込まれたGLUを定量化する手法はまだまだ報告されていない。

こうした背景のもと、阪大 OIL 課題1では細胞内外のGLU動態を可視化するため、水素分子を重水素に置換した重水素化化合物に着目した。重水素化化合物を生体試料内に取り込ませることで、同位体効果により生体内の代謝経路を追跡した研究が多数報告されている。例えば、重水素化化合物のラマンスペクトルでは、重水素由来のピークが細胞由来のラマン散乱が小さい波数領域に出現することが報告されている。従って、神経ネットワークにおいても重水素化グルタミン酸(GLU-D)を導入することでGLUの動態解析へ利用できる可能性がある。しかしながら、神経系において、GLU-DがGLUと同様に神経活動を活性化するかは不明であるため、我々はGLU-Dを添加した際の神経活動を解析し、神経ネットワークにおいてGLU-DがGLUの代替として利用できるかを検証した<sup>[1]</sup>。

試料として、ラット胎児大脳海馬領域由来の培養神経細胞を64個の微小電極を備えた多電極アレイ上に培養した神経ネットワークを用いた(図1)。GLUおよびGLU-D添加による神経活動変化を確認するため、濃度をそれぞれ0-30  $\mu\text{M}$ になるよう添加し、神経活動を計測した。

GLUおよびGLU-D添加に伴って神経活動が活性化された(図2)。また、それぞれに活性化された神経活動には、

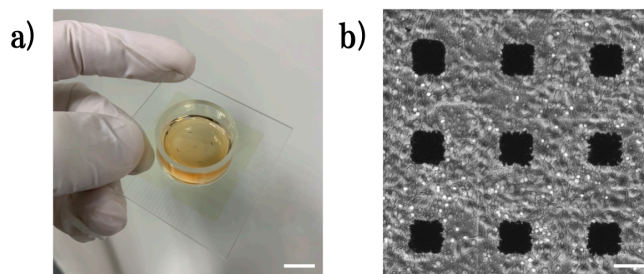


図1. a) 使用した多電極アレイ。スケールバーは1 cm。  
b) 多電極アレイ上に培養された培養21日目の神経ネットワーク。■は微小電極を示す。スケールバーは50  $\mu\text{m}$ 。

類似した同期特性があることを確認した。さらに、GLUおよびGLU-Dによる神経活動の活性化は、シナプス後細胞に発現する主要な細胞外グルタミン酸受容体であるAMPA型およびNMDA型グルタミン酸受容体阻害下で抑制された。これらの結果は、GLU-DはGLUと同様の作用機序で神経活動を活性化したことを示すものであり、神経ネットワークにおいてGLU-DがGLUの代替として利用できることが示唆された。

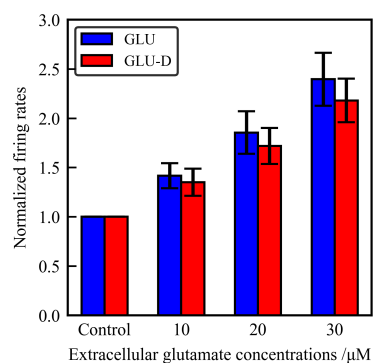


図2. 細胞外GLUおよびGLU-D濃度により変化した神経活動頻度。

今後は、阪大 OIL が有するラマンイメージング顕微鏡を用いた細胞内外でのGLU-D動態計測と多電極アレイを用いた神経ネットワーク活動計測とを併用し、神経伝達物質と電気活動との相関性を解析する手法開発に取り組む予定である。

## 論文発表

- Koike K, Bando K, Ando J, Smith N, Dodo K, Kawata S, Sodeoka M, Fujita K, Dynamic 3D SERS imaging of small molecules in live cells, *Proceeding of SPIE Vol. 11140* 1114001-54 (2019).
- Sugiyama M, Uemura T, Kondo M, Akiyama M, Namba N, Yoshimoto S, Noda Y, Araki T, Sekitani T, An ultraflexible organic differential amplifier for recording electrocardiograms, *Nature Electronics*, 2, 351-360 (2019).
- 脇田慎一, 大崎脩仁, 金時卓哉, 北村健一, 森内隆代, ストレス計測評価用バイオセンシングデバイスの研究開発(IX)唾液硝酸ISFET用新規膜材料の探索, *Chemical Sensors*, 35, Supplement B, 88-90 (2019).
- Espulgar W, Okui Y, Saito M, Koyama S, Kumanogoh A, Takamatsu H, Tamiya E, Towards centrifugation-assisted cell trapping and isolation in a two-phase liquid,  $\mu$ TAS2019, Basel, Switzerland, 276-277 (2019).
- Briones J, Espulgar WV, Yoshikawa H, Saito M, Koyama S, Kumanogoh A, Takamatsu H, Tamiya E, Single cell fluorometric granzyme B profiling of immunological cells as early immunotherapy response predictor,  $\mu$ TAS2019, Basel, Switzerland, 472-473 (2019).
- Ide H, Espulgar WV, Saito M, Aoshi T, Tamiya E, In vitro single-cell visualization and profiling of T cell-antigen presenting cell (APC) interaction,  $\mu$ TAS2019, Basel, Switzerland, 480-481 (2019).
- Adhikari J, Keasberry NA, Mahadi AH, Yoshikawa H, Tamiya E, Ahmed MU, An ultra-sensitive label-free electrochemiluminescence CKMB immunosensor using a novel nanocomposite-modified printed electrode, *RSC ADVANCES*, 9(59) 34283-34292 (2019).
- Nagasaki Y, Kohno T, Bando K, Takase H, Fujita K, Takahara J, Adaptive printing using VO<sub>2</sub> optical antennas with subwavelength resolution, *APPLIED PHYSICS LETTERS*, 115(16), 161105-1-6 (2019).
- Minoshima W, Hosokawa C, Kudoh SN, Tawa K, Long-term real-time imaging of a voltage sensitive dye in cultured hippocampal neurons using the silver plasmonic dish, *J. Photochem. Photobiol. A*, 384, 111949-1-6 (2019).
- Oketani R, Suda H, Uegaki K, Kubo T, Matsuda T, Yamanaka M, Arai Y, Smith N, Nagai T, Fujita K, Visible-wavelength two-photon excitation microscopy with multifocus scanning for volumetric live-cell imaging, *J. Biomed. Opt.*, 25(1), 014502 (2019).
- Kondo M, Uemura T, Ishiwari F, Kajitani T, Shoji Y, Morita M, Namba N, Inoue Y, Noda Y, Araki T, Izumi S, Fukushima T, Sekitani T, Ultralow-Noise Organic Transistors Based on Polymeric Gate Dielectrics with Self-Assembled Modifiers, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 11(44), 41561-41569 (2019).
- 天野将吾, 松場瑞生, 和泉慎太郎, 吉本秀輔, 野田祐樹, 荒木徹平, 植村隆文, 伊藤晴彦, 関谷毅, 布電極を用いたマルチモード生体信号計測の検討, *信学技報*, 119(263), 15-16 (2019).
- Riyaz Ahmad Mohamed Ali, Daiki Mita, Wilfred Espulgar, Masato Saito, Masayuki Nishide, Hyota Takamatsu, Hiroyuki Yoshikawa, Eiichi Tamiya, Single Cell Analysis of Neutrophils NETs by Microscopic LSPR Imaging System, *Micromachines (Basel)*, 11(1), 52 (2019).
- Espulgar WV, Tadokoro T, Tamiya E, Saito M, Utility of Centrifugation-Controlled Convective (C3) Flow for Rapid On-chip ELISA, *Scientific Report*, 9(1):20150 (2019).
- Briones J, Espulgar WV, Koyama S, Yoshikawa H, Park JK, Naito Y, Kumanogoh A, Tamiya E, Takamatsu H, Saito M, A Microfluidic Platform for Single Cell Fluorometric Granzyme B Profiling, *Theranostics*, 10(1), 123-132 (2020).
- Zhu C, Luo X, Espulgar WV, Koyama S, Kumanogoh A, Saito M, Takamatsu H, Tamiya E, Real-Time Monitoring and Detection of Single-Cell Level Cytokine Secretion Using LSPR Technology, *Micromachines (Basel)*, 11(1), 107 (2020).
- Minoshima W, Hosokawa C, Kudoh SN, Tawa K, Real-time fluorescence measurement of spontaneous activity in a high-density hippocampal network cultivated on a plasmonic dish, *J. Chem. Phys.*, 152, 014706-1-7 (2020).
- Kondo M, Melzer M, Karnaushenko D, Uemura T, Yoshimoto S, Akiyama M, Noda Y, Araki T, Shimidt O.G., Sekitani T, Imperceptible magnetic-sensor-matrix system integrated with organic driver and amplifier circuits, *Science Advances*, 6(4), eaay6094 (2020).
- Kubo I, Kajiyama M, Aramaki N, Furutani S., Detection of Salmonella enterica in egg yolk by PCR on a microfluidic disc device using immunomagnetic beads, *Sensors*, 20(4), 1060 (2020).
- 民谷栄一, 電気化学発光を用いたバイオセンサへの応用, *光アイアンズ*, 31(3), 46-50 (2020).
- Tsukamoto T, Sogo T, Ueyama T, Nakao S, Harada Y, Ihara D, Akagi Y, Kida YS, Hasegawa K, Nagamune T, Kawahara M, Kawamura T, Chimeric G-CSF Receptor-Mediated STAT3 Activation Contributes to Efficient Induction of Cardiomyocytes from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells. *Biotechnol J.*, 15(2), (2020).
- Asai D, Kawano T, Murata M, Nakashima H, Toita R, Kang JH., Effect of fetal bovine serum concentration on lysophosphatidylcholine-mediated proliferation and apoptosis of human aortic smooth muscle cells, *Journal of Oleo Science*, 69(3), 255-260 (2020).
- Kamioka D, Murai K, Kitamura K., Wakida S, Rook M, Mental Workload Evaluation of Port-Coordination by Salivary NO<sub>3</sub>-, *Transactions of Navigation*, 5, 1-8 (2020).
- 脇田慎一, ストレス計測評価用バイオセンシングデバイスの研究開発, *Chemical Sensors*, 36, Supplement. A, 82-84 (2020).
- Tanuma M., Kasai A., Bando K., Kotoku N, Harada K, Minoshima M, Higashino K, Kimishima A, Arai M, Ago Y, Seiriki K, Kikuchi K, Kawata S, Fujita K, Hashimoto H, Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain, *JCI Insight*. 5(6) (2020).
- Hosokawa C, Tsuji T, Kishimoto T, Okubo T, Kudoh SN, Kawano S, Convection Dynamics Forced by Optical Trapping with a Focused Laser Beam (2020).
- Araki T, Uemura T, Yoshimoto S, Takemoto A, Noda Y, Izumi S, Sekitani T, Wireless monitoring using a stretchable and transparent sensor sheet containing metal nanowires, *Advanced Materials*, 32(15), 1902684-1-17(2020).
- Fujita K, Biomedical Raman Imaging 2019 in Osaka, *Spectroscopy*, Vol.35, Issue 4, 43-46 (2020).
- 藤田克昌, 光学顕微鏡の現状および今後の展望, *精密工学会誌*, Vol.86, No.7, 511-514 (2020).
- Mori N, Akagi Y, Imai Y, Takayama Y, Kida YS., Fabrication of Perfusable Vascular Channels and Capillaries in 3D Liver-like Tissue, *Sci. Rep.*, 10(1):5646 (2020).

Jiang S, Espulgar WV, Luo X, Saito M, Yoshikawa H, Tamiya E, SERS Active Hierarchical Nanopillar-huddle Array Fabricated via the Combination of Nanoimprint Lithography and Anodization, *Electrochem.* 88 (3), 165-173 (2020).

Luo X, Zhu C, Saito M, Espulgar WV, Dou X, Terada Y, Obara A, Uchiyama S, Tamiya E, Cauliflower-like nanostructured localized surface plasmon resonance biosensor chip for cytokine detection. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 93(9), 1121-1126 (2020).

Osaki S, Saito M., Wakida S, Tamiya E., Towards on-site determination of secretory IgA in artificial saliva with Gold-Linked Electrochemical Immuno Assay (GLEIA) using portable potentiostat and disposable printed electrode, *Applied Biochemical and Biotechnology*, online (2020).

Takayama Y, Kushige H, Akagi Y, Suzuki Y, Kumagai Y and Kida YS. Selective Induction of Human Autonomic Nervous Enables Precise Control of Cardiomyocyte Beating, *Scientific Reports*, 10, 9464 (2020).

Kishimoto T, Kudoh SN, Taguchi T, Hosokawa C, Neuronal electrical activity induced by optical trapping of neurotransmitter receptors on neuron2020 (2020).

Bando K, Zhang Z, Graham D, Faulds K, Fujita K, Kawata S, Dynamic pH measurement of intracellular pathways using nano-plasmonic assemblies, *ANALYST*, 145, 5768-5775 (2020).

Nishida K, Deka G, Smith N, Chu S.-W, Fujita K, Nonlinear scattering of near-infrared light for imaging plasmonic nanoparticles in deep tissue, *ACS Photonics*, 7(8), 2139-2146 (2020).

Toita R, Shimizu E, Kang JH, Unique cellular interaction of macrophage-targeted liposomes potentiates anti-inflammatory activity, *CHEMICAL COMMUNICATIONS*, 56(59), 8253-8256 (2020).

Omura Y, Matsubayashi Y, Kishimoto T, Kudoh SN, Hosokawa C, Tawa K, Two-Photon-Excited Emission of Quantum Dots with a Plasmonic Chip, 124(29) 16076-16082 (2020).

## 第11回 PhotoBIO ワークショップ開催報告

令和2年9月4日に第11回 PhotoBIO ワークショップが開催され、12社、合計30名にご参加いただきました。

今回は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、当ワークショップでは初めてのオンライン開催となりました。



前半では、大阪大学データビリティフロンティア機構 特任准教授 新岡 宏彦氏から「人工知能がバイオメディカルイメージングを加速する?」として、人工知能による画像認識や超解析イメージングのバイオへの応用、術中神経イメージングについて深層学習を用いた神経抽出、人工知能による製品化などご講演いただくとともに、東京大学 先端科学技術研究センター 准教授 山口 哲志氏から「光応答性細胞固定化剤の開発」として光分解性 PEG 材料の接着制御の拡張や高速光ソーティングシステム、光応答性マイクロウェル法、医薬用細胞(樹状細胞ワクチン)の解析、1細胞アレイ上の G2A 解析、多種類細胞の光パターンニングなどに関してご講演いただきました。

後半は株式会社グレースイメージング 取締役 CTO 藤岡 昌泰氏から「乳酸測定ウェアラブルデバイスの医療・スポーツ領域への展開-スタートアップを経験して-」として汗中乳酸測定ウェアラブルデバイスの先行研究例や海外動向、また、同社の乳酸センシングの原理の医療・スポーツ領域への応用などをご講演いただくとともに、同社を立ち上げた経緯やスタートアップのメリットとデメリットなどスタートアップならではのお話をお聞かせいただきました。

また、今年度より当協議会にご入会いただいた吉川化成株式会社、光明理化学工業株式会社から事業紹介や当協議会に望んでおられることをご発表いただきました。

現在、新型コロナウイルス感染拡大防止と経済活動の両立が大きな課題となっています。今回はウィズコロナ・アフターコロナについてのパネルディスカッションを民谷会長の進行により行いました。

PhotoBIO-OIL 所属メンバーの永井 秀典先生、瀧脇 雄介先生、植村 隆文先生、齋藤 真人先生から関連する研究をご発表いただくとともに、会員各社より感染拡大防止に向けた取り組みなどをご紹介いただきました。

全体討議として、事務局より、今までの講演資料の共有にかかる作業の進捗状況やアンケート実施についてなどの報告を行いました。