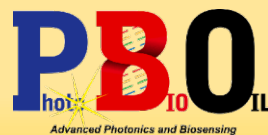


国立研究開発法人 産業技術総合研究所

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



PhotoLIFE ニュース

2021年10月15日
第7号



Contents

- 大阪・関西万博：
いのち輝く未来社会のデザイン
- 日常的な生体モニタリングの実現
に向けたデバイス開発
- 印刷電極を用いた電気化学バイオ
センサの展開
- 論文発表
- 第14回
PhotoLIFEワークショップ開催報告
- 編集後記

大阪・関西万博：いのち輝く未来社会のデザイン

大阪大学大学院生命機能研究科/ PhotoBIO-OIL
教授 井上 康志



東京 2020・オリンピック/パラリンピックが1年の延期を経て、開催されました。新型コロナウイルスの影響を極力抑制するために、無観客で競技を実施するなど、これまではない形態での開催でしたが、アスリートの活躍を、種々のメディアを通して、世界中の方々が目にしたことと思います。賛否両論があった、この東京大会の実施がどのように評価あるいは総括されるかは、まだまだ、時間が必要なようです。

さて、東京でのオリンピックが終わると、次の国際的なイベントは大阪での万博(正式には、日本国際博覧会)となるのでしょうか。とくに、前回の東京オリンピックの年に生まれ、関西で育った私にとって、万博の方がどうしても思い入れが強いようです。1970年に千里丘陵において開催された大阪万博では、当時の最先端あるいは未来の科学技術が展示され、それを基盤とした豊かで明るい社会の到来を予感させる、ワクワク・ドキドキする体験でした。また、世界各国のパビリオンが出展され、当時は夢の海外旅行を疑似体験することができ、国際化に触れた初めての経験でもありました。月の石やアポロ宇宙船を目の当たりにし、前年の人類史上初の月面着陸も身近に感じることもできました。遠くの親戚も代わる代わる訪れ、一緒に観に行くなどしたことから、10回近く(あるいはそれ以上?)通うことになりました。そのため、今でも鮮明かつ強烈な記憶として残っています。このときのテーマは「人類の進歩と調和」でした。科学技術が拓く豊かな未来へ歩みを進めながら、調和した社会を構築することを意味していると思いますが、この問い掛けは、今でも、その途上にあるのではないのでしょうか。

2度目の万博が2025年4月から半年間にわたり、大阪湾にある埋立地の夢洲で開催されます。今回は略称、大

阪・関西万博と呼ぶそうです。テーマは「いのち輝く未来社会のデザイン」で、未来社会の実験場を万博のコンセプトとしています。EXPO'70では、科学技術のモノの具現が前面に出ていましたが、今回のEXPO2025では、いのち、生活、人生、生き方などライフという多義的な意味付けをした言葉を主題に置き、それらに寄り添う科学技術が会場では展示・実装されることになるのでしょうか。先日公表された大阪府と市が出展するパビリオンでは、館内をめぐる乗り物に乗ると、乗車中に生体情報を取得・解析することで、その日の健康状態を自動で診断してくれるとのこと。記事の中で詳細は触れられていなかったのですが、どのようにして、どのようなデータを取得するかについては、不明なのですが、フォトライフ協議会にご参加の皆様には大変興味あるところではないでしょうか。EXPO'70での展示品の一つであるワイヤレステレホン(携帯電話)として今の私たちの生活にはなくてはならない技術となったように、4年後の万博で披露されるバイオセンサーなどの科学技術が私たちの健康を常に見守ってくれる時代が訪れるのもすぐ間近のようです。



EXPO'70 跡地の万博記念公園と阪大吹田キャンパス

日常的な生体モニタリングの実現に向けたデバイス開発

PhotoBIO-OIL ワイヤレスバイオセンシング班 特定フェロー
大阪大学産業科学研究所 特任准教授 植村 隆文

日本の社会保障費は増大の一途をたどり、2021年には35.8兆円、一般会計総額に占める割合は実に33.6%となりました。まさに課題先進国である日本は、特に健康・医療に関わる技術革新を先んじて実現し、この状況を打破する必要に迫られています。この様な背景の元、現在ワイヤレスバイオセンシング班では、遠隔医療や未病・フレイルの早期発見と予防的治療を実現するための技術開発を行っています。本稿では、最近の学術成果を中心に、日常的な生体モニタリングを実現するためのフレキシブルデバイス研究開発成果をご紹介します。

生活習慣病等の早期発見のためには、定期的な健康診断の情報はもちろんのこと、日常生活の中での健康管理が重要です。そのため、定量的に比較可能な生体情報を日常生活の中で手軽に取得し、Personal Health Recordとの統合によって効果的な疾病予防手段を確立することが求められています。現在、スマートウォッチなどを活用したデジタルヘルスケア分野の技術革新が進展すると共に、より多種多様な生体指標を計測可能な生体モニタリングデバイスの開発が進められています。

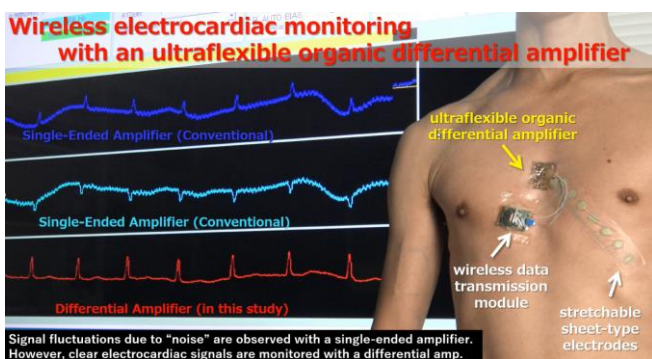


図1. ウェアラブル心電計測シート

研究グループでは、日常生活の行動を可能な限り阻害せず、生体モニタリングを実現する技術として、ウェアラブル・フレキシブルデバイスの研究開発を行っています。最近では、図1に示したように、世界最軽量・最薄のフレキシブル心電計測シートを開発しました[1]。この技術では、体の動きを阻害しない伸縮可能な生体電極と、体動や電磁ノイズを除去可能なフレキシブル差動増幅回路、ワイヤレス計測装置によってシステムが構成され、日常生活における正確な心電計測を実現しています。

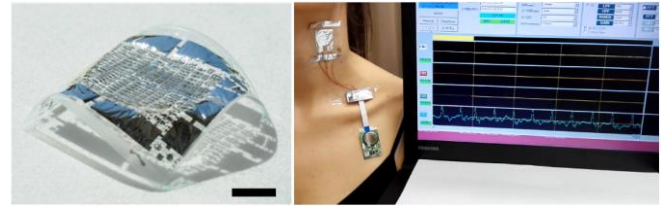


図2. 圧電シートを利用した脈波検出デバイス

また、心電のような電位信号の検出だけではなく、圧力や歪みを電気信号に変換可能なフレキシブル圧電シートを活用した脈波モニタリング(図2)にも成功しています[2]。圧電技術の応用により、生体の関節などの動きから発電・蓄電を行うことが可能であり、将来的には充電不要の長期生体モニタリングが実現する可能性も秘めています。

現在、研究グループでは本稿にて紹介したフレキシブルエレクトロニクス技術を利用し、唾液や汗などの体液に含まれる各種バイオマーカー(例えば硝酸、乳酸、Naイオン、Kイオンなど)の検出技術の構築を行っています。この技術により、より多種多様な生体情報を日常的に、手軽に取得可能になるはずで。引き続き、ご支援の程何卒よろしくお願いたします。



図3. フレキシブルエレクトロニクスの多方面への応用

研究グループでは、本稿にて紹介したフレキシブルエレクトロニクスを活用した様々な技術開発、応用展開を進めており、医療のみならず、広範なIoTセンサへの技術展開を進めています(図3)。ご興味がありましたら、是非気軽にお声掛け頂ければ幸いです。

【参考文献】

- [1] M. Sugiyama, T. Uemura, T. Sekitani et al., Nature Electronics 2, 351-360 (2019).
[2] A. Petritz, T. Uemura, T. Sekitani et al., Nature Communications 12, 2399 (2021).

印刷電極を用いた電気化学バイオセンサの展開

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

電気化学センサは、酵素センサ、免疫センサ、遺伝子センサ、細胞センサなど、さまざまなバイオセンサに利用可能となっている。電気化学原理のため、サンプルの色調や蛍光などのバックグラウンドの影響を受けず、測定器の小型化(ウェアラブル化など)が容易である。センサ電極の大量生産が容易(印刷電極など)であり、コスト的にも有利である。そのため、電気化学バイオセンサは、パーソナルユースを可能にし、デジタルヘルスのための POCT (Point of Care Testing) や IoT との連携に有利である。図 1 には、ワンボード型の電気化学回路デバイスや印刷電極を用いた事例を示している。ブルーーツを搭載した測定器をタブレット PC に無線接続したオンサイト計測やスマートフォンを用いた電気化学発光センサの作成が可能である。

図1 小型軽量ウェアラブル無線機能を有する電気化学計測装置



て、妊娠ホルモン、インスリン、CRP (炎症マーカー)、D ダイマー(血栓マーカー)、ヘモグロビン、唾液中の s-IgA、コロナウイルス抗原・抗体などの定量化を実現している。

POCT 遺伝子センサ

特定の遺伝子増幅のために確立された PCR などの遺伝子増幅反応を、溶液中の特定の DNA と相互作用する電気化学活性分子を用いて遺伝子センサを開発した。すでに、この原理に基づいて、サルモネラ菌や大腸菌などの食中毒に関わる病原性微生物、抗生物質耐性 MRSA 菌、歯周病菌、肝炎ウイルス、ApoE (アルツハイマー病リスクの SNP 型)、遺伝子組み換え食品などの測定に応用することができた。特に、印刷電極を MEMS 技術で作製したマイクロ流体 RT-PCR チップに組み込むことで、ウイルスの迅速な測定が可能にした。さらに、PCR とは異なり、一定の温度で遺伝子を増幅できる LAMP 法などと組み合わせた遺伝子センサも開発している。

電気化学発光、電気化学 SERS バイオセンサ

電気化学反応により触媒される電気化学発光は、バイオセンサとしては極めて感度が高い。ここではルミノール電気化学発光を用いたイムノアッセイを実現している。また、表面増強ラマン計測がナノ構造を有する印刷電極上で実現している。

以上のように種々の電気化学バイオセンサを印刷電極を用いて実現している。これらについて表 1 に示している。参考になれば幸いである。

表 1 印刷電極を用いた電気化学センサの測定方式と測定対象

種類	測定対象	測定方式
タンパクセンサ	インシュリン IgG IgA CRP D-dimer CoV19 抗原/抗体	微分パルスボルタンメトリ
	IgG, 糖化アルブミン	電気化学発光
遺伝子センサ	サルモネラ菌 大腸菌 歯周病菌 MRSA菌 インフルエンザウイルス ApoE (アルツハイマーリスク因子) 遺伝子組み換え食品 食用肉種	サイクリックボルタンメトリ
メタボライト センサ	グルコース、乳酸、尿酸 抗酸化、酸素ラジカル	定電位電流測定 電気化学発光
農業センサ	有機リン系・カルバメイト系農薬	サイクリックボルタンメトリ
重金属センサ	Pb, Zn, Hg, As, Cd, Cu	微分パルスボルタンメトリ
低分子薬物センサ	アミノグルテチイミド	電気化学SERS

POCT タンパクセンサ

特定のタンパク質には病気の分子マーカーが多く存在する。それらは、腫瘍や炎症の早期発見から生活習慣病のモニタリングまで、あらゆる分野に関連している。特定のタンパク質の測定には、抗体を用いた免疫測定法(イムノアッセイ)が用いられる。ここでは、電気化学的に活性な標識剤として、金ナノ粒子に着目した。この方法は、金ナノ粒子を標識物質として用いて独自に開発されたもので、GLEIA (Gold Linked Electrochemical Immuno Assay) と称する。印刷電極の作用極に抗体を固定化し、金ナノ粒子で標識した抗体と抗原の間にサンドイッチを形成し、抗原の量を金ナノ粒子の数として測定する。この手法を用い

論文発表

Takeuchi Y, Violas A, Fujita T, Kumamoto Y, Modreanu M, Tanaka T, Fujita K, Takeyasu N, Hot Carrier Generation in Two-Dimensional Silver Nanoparticle Array at Different Excitation Wavelengths Under On-Resonant Condition, *Journal of Physical Chemistry C*, 124(25), 13936-13941, (2020)

Ombid RJL, Oyong GG, Cabrera EC, Espulgar WV, Saito M, Tamiya E, Pobre RF, In-vitro study of monocytic THP-1 leukemia cell membrane elasticity with a single-cell microfluidic-assisted optical trapping system, *Biomedical Optics Express*, 11(10), 6027-6037, (2020)

Takayama Y, Akagi Y, Shibuya Y, Kida Y, Exposure to small molecule cocktails allows induction of neural crest lineage cells from human adipose-derived mesenchymal stem cells, *PLoS One*, 15(10), e0241125, (2020)

Taguchi A, Nakayama A, Oketani R, Kawata S, Fujita K, Multiphoton-Excited Deep-Ultraviolet Photolithography for 3D Nanofabrication, *ACS APPLIED NANO MATERIALS*, 3, (11), 11434-11441, (2020)

Koike K, Bando K, Ando J, Yamakoshi H, Terayama N, Dodo K, Smith N, Sodeoka M, Fujita K, Quantitative Drug Dynamics Visualized by Alkyne-Tagged Plasmonic-Enhanced Raman Microscopy, *ACS Nano*, 14(11), 15032-15041, (2020)

Hussain SA, Kubo T, Hall N, Gala D, Hampson K, Parton R, Phillips, MA, Wincott, M, Fujita, K, Davis, I, Dobbie, I, Booth, MJ, Wavefront-sensorless adaptive optics with a laser-free spinning disk confocal microscope, *Journal of Microscopy*, 1-11, (2020)

Araki T, Bongartz LM, Kaiju T, Takemoto A, Tsuruta S, Uemura T, Sekitani T, Flexible neural interfaces for brain implants— The pursuit of thinness and high density, *Flexible and Printed Electronics* 5(4), 043002, (2020)

民谷栄一, 吉川裕之, デジタルヘルスに向けた POCT 電気化学バイオセンサー, *電気化学*, 88(4), 299-304, (2020)

永井 秀典, 古谷 俊介, マイクロ・ナノデバイスのヘルスケア応用, *電気化学*, 88(4), 305-310, (2020)

Lee H, Kang K, Mochizuki K, Lee C, Toh K, Lee S, Fujita K, Kim D, Surface plasmon localization-based super-resolved Raman microscopy, *Nano Letters*, 20 (12), 8951-8958, (2020)

Inoue T, Chihara Y, Kiba K, Hirao S, Tanaka M, Yoneda T, Saka T, Beppu K, Furubayashi K, Takashima M, Nagai H, Kobayashi H, Fujimoto K, Rapid multiplex PCR assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in genitourinary samples: a 30-minute assay., *JOURNAL OF MICROBIOLOGICAL METHODS*, 180, 106103, (2021)

Kubo T, Temma K, Smith N, Lu K, Matsuda T, Nagai T, Fujita K, Hyperspectral two-photon excitation microscopy using visible wavelength, *Optics Letters*, 46 (1), 37-40, (2021)

Cheubong C, Takano E, Kitayama Y, Sunayama H, Minamoto K, Takeuchi R, Furutani S, Takeuchi T, Molecularly imprinted polymer nanogel-based fluorescence sensing of pork contamination in halal meat extracts, *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112775, (2021)

植村隆文, 近藤雅哉, 杉山真弘, 難波直子, 井上由美, 秋山実邦子, 吉本秀輔, 野田祐樹, 荒木徹平, 関谷毅, フレキシブル有機薄膜トランジスタを用いたシート型磁気センサシステムの開発, *表面と真空*, 64(1), 22-27, (2021)

Koike, K, Tai FF, Kawagoe H, Ando J, Kumamoto Y, Smith NI, Sodeoka M, Fujita K, Detecting nitrile-containing small molecules by infrared photothermal microscopy, *Analyst*, 146, 2307-2312, (2021)

Toita R, Shimizu E, Murata M, Kang JH, Protective and healing effects of apoptotic mimic-induced M2-like macrophage polarization on pressure ulcers in young and middle-aged mice, *Journal of Controlled Release*, 330, 705-714, (2021)

Miyazaki Y, Oda T, Inagaki Y, Kushige H, Saito Y, Mori N, Takayama Y, Kumagai Y, Mitsuyama T, Kida YS, Adipose derived mesenchymal stem cells differentiate into heterogeneous cancer associated fibroblasts in a stroma rich xenograft model, *Scientific Reports*, 11(1), 4690, (2021)

Ide H, Espulgar WV, Saito M, Aoshi T, Koyama S, Takamatsu H, Tamiya E, Profiling T cell interaction and activation through microfluidics-assisted serial encounter with APCs, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 330, 129306, (2021)

Kitamura K, Murai Y, Wakida S, Kintoki T, Osaki S, Application of Polymer-Based Nitrate Ion-Sensitive Field-Effect Transistors to On-site Measurement of Mental Workload, *Transactions of Navigation*, 6(1), 1-9, (2021)

Mori N, Kida YS, Applicability of Artificial Vascularized Liver Tissue to Proteomic Analysis, *Micromachines*, 12(4), 418, (2021)

Petriz A, Karner-Petriz E, Uemura T, Schäffner P, Araki T, Stadlober B, Sekitani T, Imperceptible energy harvesting device and biomedical sensor based on ultraflexible ferroelectric transducers and organic diodes, *Nature Communications*, 12, 2399, (2021)

Akagi Y, Mori N, Kawamura T, Takayama Y, Kida YS, Non-invasive cell classification using the Paint Raman Express Spectroscopy System (PRESS), *Scientific Reports*, 11(1), 8818, (2021)

Sugiyama M, Jancke S, Uemura T, Kondo M, Inoue Y, Namba N, Araki T, Fukushima T, Sekitani T, Mobility enhancement of DNTT and BTBT derivative organic thin-film transistors by triptycene molecule modification, *Organic Electronics*, 96, 106219, (2021)

Takane S, Noda Y, Toyoshima N, Sekitani T, Effect of macroscale mesh design of metal nanowire networks on the conductive properties for stretchable electrodes, *Applied Physics Letters*, 118(24), 243102, (2021)

Tamesue S, Saito Y, Toita R, Salinity durable self-healing hydrogels as functional biomimetic systems based on the intercalation of polymer ions into mica, *POLYMER*, 228, 123870, (2021)

Kim CW, Toita R, Kang JH, Mori T, Kishimura A, Katayama Y, Protein kinase C α -responsive gene carrier for cancer specific transgene expression and cancer therapy, *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 7, 2530-2537, (2021)

第14回 PhotoLIFE ワークショップ開催報告

令和3年6月14日に第5回総会ならびに第14回 PhotoLIFE ワークショップがオンライン開催され、11社、合計31名にご参加いただきました。

医工連携を主軸とするフォトライフ協議会として初めて開催されたワークショップの前半では、産総研 エネルギー・環境領域 環境創生研究部門 環境機能活用研究グループ 青木 寛氏から「ヘルスケア管理・環境保全に向けた核酸センサアレイの開発」として研究の背景や核酸検出法の開発とアレイ化への展開、新規核酸バイオマーカーの探索についてご講演いただくとともに、大阪大学大学院医学系研究科 心血管再生医学共同研究講座 特任教授 李 鍾國氏から「創薬・再生治療のための基盤技術開発～生理的3次元心筋組織の構築は可能か?」として iPS 細胞を用いた疾患解明・創薬・再生治療研究、脱細胞化細胞外マトリックスを用いた組織構築やバイオ人工心臓を用いた新しい心臓再生治療についてご講演いただきました。後半では、新規入会企業から企業紹介と積水化学工業株式会社からは事業展開の中からプラスチック具材紹介と光ガス発生技術や光ガス発生細胞足場材を用いた細



胞剥離について、株式会社タムロンからは素子形成技術や表面処理技術、制御機能技術と公開目前技術についてご紹介いただきました。最後に産総研 生命工学領域 PhotoBIO-OIL 主任研究員 古谷 俊介氏より「経済産業省医療・福祉機器産業室の事業紹介と医療機器開発の方向性」として、1年間の出向の報告をいただきました。

全体討議では、ワークショップの感想や協議会への要望と事務局からは次回は8月後半を予定として日程調整を行う旨報告があり、産総研 関西センター 所長 辰巳 国昭氏の閉会の挨拶で終了しました。

編集後記

フォトライフ協議会会長の民谷栄一先生が、日本分析化学会 2021 年度学会賞を受賞されました。

民谷先生は 1989 年日本化学会進歩賞、2005 年市村学術賞貢献賞、2010 年文部科学大臣発明奨励賞、2020 年に応用物理学会フェロー表彰など数多くの賞を受賞され、今回は学会賞受賞となりました。

先生は、大阪大学理学部化学科を卒業され、東京工業大学で工学博士取得後、助手、講師を経て、東京大学先端科学技術研究センターの助教授に就任、故郷の北陸先端科学技術大学院大学に教授で栄転され、2007 年に大阪大学大学院工学研究科教授に赴任されています。

また、2017 年からは産総研・阪大 OIL ラボ長、2020 年に大阪大学産業科学研究所特任教授に就任されています。

みなさまも存じのように、先生は我が国のみならず世界のバイオセンサー研究の第一人者です。

さて、「生体分子分析法のためのナノ・マイクロバイオセンサーの開発」の業績で、先生の開発されたナノ・マイクロバイオセンサーは、金ナノ構造や CNT のナノ特性に着目した先駆的なナノバイオデバイス、また、マイクロ流体デバイスやマイクロ印刷電極を用いた新たな遺伝子診断や高感度イムノセンシングデバイスです。

最近では、医学部との積極的な連携で実際の臨床試料を用いたパーソナル POCT への展開など、フォトライフ協議会のミッションにふさわしいご活躍をされています。

民谷会長には、今後の益々のご活躍を心から祈念するところです。