

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

先端フォトンクス・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

2022年2月18日  
第8号



## Contents

---

- 阪大ー産総研OILの現状と今後
- 第2期阪大OILにむけて
- 神経細胞の情報伝達機構解明を  
目指したラマン散乱分光計測法の  
開発
- フォトンクスと共に目指すいのちに  
優しい社会
- 第15回・第16回  
PhotoLIFEワークショップ開催報告
- 民谷会長の2021年度日本分析化学会  
学会賞受賞講演

## 阪大ー産総研 OIL の現状と今後

国立研究開発法人産業技術総合研究所  
イノベーション推進本部長  
渡利広司



PhotoLIFE ニュース第8号の発刊に際して、巻頭言を書かせて頂く機会を頂き、会員および関係者の方々に心より感謝申し上げます。

産総研は2016年4月から順次、全国の大学と共同で、オープンイノベーションラボラトリ(OIL)を設置してきました。OILは、設置期限を5年とし、大学等の基礎研究と、産総研の目的基礎研究・応用技術開発を融合し、産業界へ技術の「橋渡し」を推進することを目標として活動しております。2021年末現在においては、全国で9つのOILが活動しておりますが、そのうちの1つに、2017年1月に大阪大学吹田キャンパス内に設置された、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(AIST-Osaka University Advanced Photonics and Biosensing Open Innovation Laboratory; PhotoBIO-OIL)があります。

PhotoBIO-OILでは、阪大の持つ革新的なナノフォトニクス技術と産総研の持つバイオ分析・制御技術を融合し、次世代バイオセンシングシステムを実現すべく、1)高速ラマン顕微鏡の開発と応用、2)オンチップ遺伝子迅速診断技術の開発、3)パッチ型IoTプラットフォームの開発、の主要3課題を設定し、研究開発を実施してきました。その結果、マイクロ流路型サーマルサイクル技術を基盤とした遺伝子定量装置の製品化および上市、細胞・組織内を無標識で可視化する技術の開発、世界最薄・最軽量の生体計測用信号増幅回路を元にしたノイズの少ない高精度の心電計測器の開発など、卓越した融合研究の成果を社会に発信してきました。

2022年1月に設置期限を迎えたPhotoBIO-OILは、この度2025年3月まで設置が延長されることが決定し、第二期が開始されました。第二期では、社会課題解決に向

けた「健康不安なく人生を楽しむヘルスケア社会の実現」をスローガンに、将来の社会/医療ニーズを精査し、バックキャスト型研究開発を進め、診断機器・創薬/再生医療ツールや健康モニタリング技術の社会実証/実装を目指し、シーズプッシュ型の研究ばかりではなく、将来の社会課題の抽出からのバックキャストでの研究課題設定、医療機器の社会実装に向けた医学部との連携体制の強化、および、それによる研究成果社会実装を目指しています。

一方で、フォトライフ協議会は、前身のフォトバイオ協議会の時代より、PhotoBIO-OILと産業界の連携を強化するための場である、コンソーシアムとして活動を続けています。産業界からは、業種を超えた企業から多数参加頂いており、会員限定のワークショップや公開型のシンポジウム開催、産総研と阪大および企業との共同研究等のマッチングなど、その活動は多岐にわたります。フォトライフ協議会には、生命現象に関する医工連携の促進と、多くの研究結果の社会実装をもたらす、オープンイノベーション拠点としての役割を担っていただくことを期待しております。

最後になりますが、フォトライフ協議会に参画いただいている産業界の皆様におかれましては、日本全国で新型コロナウイルスの蔓延が社会問題化する困難な状況下、フォトライフ協議会およびPhotoBIO-OILの活動に多大なるご支援、ご協力を頂いており、この場をお借りして心より御礼申し上げます。

## 第2期阪大 OIL にむけて

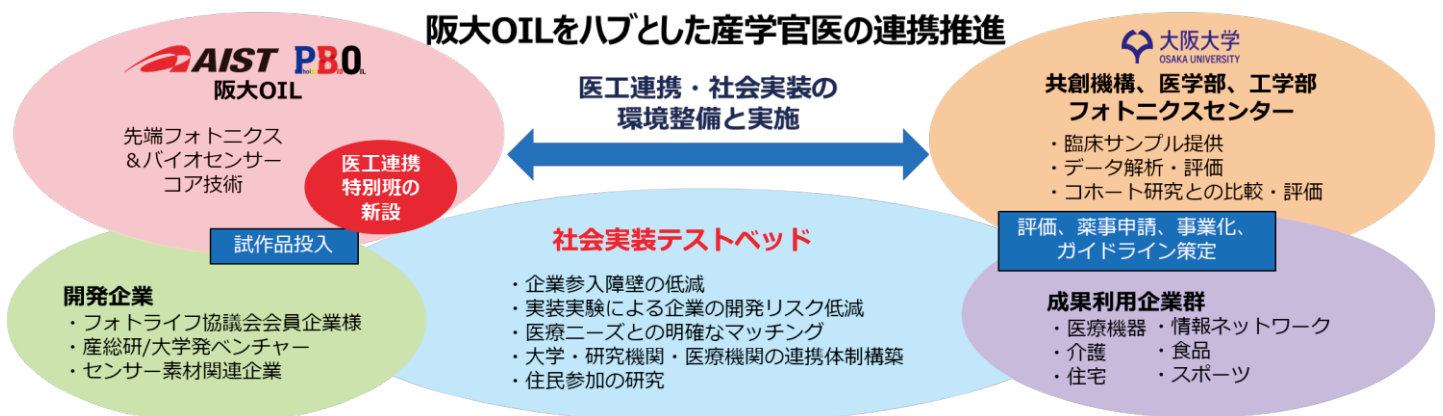
産業技術総合研究所  
先端フォトニクス・バイオセンシング OIL  
副ラボ長 藤田 聡史

阪大 OIL(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)は、2017 年に大阪大学吹田キャンパス内に設置されて以来、丸 5 年の月日が経ちました。2021 年 1 月 6 日より、いよいよ阪大 OIL 第2期のスタートを切る事となります。

第1期では、「(課題1)細胞微細操作計測班:無標識での細胞/組織内分子操作とイメージング」、「(課題2)フォトバイオセンサー班:オンチップでの遺伝子・免疫迅速診断」、「(課題3)ワイヤレスバイオセンシング班:パッチ型IoT プラットフォームの開発」の3チームを組織し、3つの研究課題を進めました。課題1では、高速ラマン顕微鏡等を活用し、無標識/低侵襲な細胞組織内部の分子操作/イメージング技術を開発し、肝臓/神経細胞内の複数の代謝分子/イオン分布を可視化する事に成功しました。成果の一部は、協議会企業を含む3社に技術移転され、資金提供型共同研究にフェーズを進めています。特に肝代謝酵素(CYP)活性の可視化は、世界初の成果で、同技術を基盤とした阪大/産総研発ベンチャーの設立も準備中です。課題2では、オンチップ遺伝子迅速診断技術の開発と企業導出を進め、杏林製薬様よりオンチップ遺伝子診断装置が上市/製品化、更に2020年4月にはCOVID-19検査キットが上市され、計6種の検査キットの製品化という大きな成果につながりました。課題3では、日常生活をしながら生体信号の計測が可能で世界最薄・最軽量のIoT無線モジュールの作製に成功し、Nature や Science 姉妹紙の表紙を飾る事となりました。

第2期の運営方針では、更に3年の研究期間を設け、テクノロジープッシュ型の研究からニーズドリブン型/バックキャスト型の研究開発に移行する事となります。「旧:細胞微細操作計測班」を「ライフイメージング班」に再編し、バイオテクノロジー開発では無く、ライフ(=生命/生体)の「診得(みえ)る化」をキーワードとした医療機器開発の実証/実装を目指します。また、「旧:フォトバイオセンサー班」と「旧:ワイヤレスバイオセンシング班」を統合し、「デジタルヘルス班」を新設します。旧課題で培われたバイオセンサーと無線通信/IoT技術の統合により、無意識計測による診断から治療までを家庭で解決する究極の遠隔医療「パーソナルホスピタル」の実現を目指します。そして第2期で最も重要となる医工連携体制の構築を推進するため、「医工連携特別班」を新設します。医療機器の社会実装のため、阪大大学病院、大阪市内医療機関、医療機器関連企業との連携体制構築を進めます。また、第1期期間中に顕在化したコロナ感染症問題、Withコロナ/Afterコロナ時代に対応した研究課題も新たに設定します。

産総研コンソーシアムであるフォトライフ協議会の役割は今後更に重要となります。また産学官+医の融合研究拠点としてのOILの役割を明確にすると共に(図)、JST/COI-NEXT(共創の場合)やムーンショットなどの公的外部資金の獲得とこれをベースとした研究開発展開、内閣府が主導するバイオコミュニティ関西(BiocK)との連携も積極的に進めていく予定です。今後も引続き変わらぬご支援を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



## 神経細胞の情報伝達機構解明を目指したラマン散乱分光計測法の開発

大阪市立大学理学研究科 講師/産総研 客員研究員 増井恭子

細胞微細操作計測班は、低侵襲で生体試料を高精度かつ定量的に測定するバイオセンシング技術の開発を行っている。細胞機能を自在に操作する技術と、細胞機能に深く関わる細胞内生体分子を低侵襲でリアルタイムに長時間計測する技術を統合させることにより、創薬や診断を目指した技術開発を進めている。細胞を生きた状態のまま計測することにより、これまでに知り得なかった情報を取得し、生命・環境を制御することが可能となる。

私たちが研究対象としている中枢神経系の神経細胞は、神経細胞同士が樹状突起と軸索の間でシナプスを形成し、神経伝達物質の授受により神経伝達をおこなっている。ラット胎児から取り出されて培養液中に単分散した海馬神経細胞を基板上に播種すると、複雑な神経回路網が再構築される。培養日数が増えるとともに、生体内分子の組成や分子分布が変化し、脳組織内と同様に生理学的な特性を発現し、自発的な神経活動が確認できる。この初代培養された神経細胞が形成する神経回路網は、脳内の情報伝達の仕組みを理解するために利用されるモデルのひとつである。神経活動に関与する神経伝達物質の細胞内での挙動を把握するため、初代培養された神経細胞に対する非染色・低侵襲なラマン散乱分光法イメージング技術の導入、および、シナプス小胞に内包される神経伝達物質の効率的な検出手法の開発に取り組んでいる。

神経回路網の情報伝達は、細胞間のシナプス間隙での神経伝達物質の授受によって行われる。シナプス前終末に多数存在するシナプス小胞から神経伝達物質がシナプス間隙に放出され、シナプス後膜上の受容体に結合する。中枢神経系のシナプス小胞には、主要な興奮性神経伝達物質としてグルタミン酸が内包されている。内包されたグルタミン酸濃度を把握することは神経活動や神経疾患を理解する上で重要であるが、シナプス小胞のサイズは約 40 nm 程度と小さく、効率良く検出して定量的に評価することは困難である。そこで、グルタミン酸濃度を定量評価するために、レーザートラッピングと顕微ラマン分光法を組み合わせたレーザートラッピングラマン顕微鏡を開発し

た。ラマン散乱分光法を利用すると、異なる濃度のグルタミン酸溶液から検出されるラマン散乱光強度とその濃度の関係から作成される検量線と実験結果とを比較することで、検出箇所に存在するグルタミン酸分子の数を推定することができる。実験では、シナプス小胞を模した人工リボソームを作製し、集光領域内に複数の小胞をトラッピングすることにより、グルタミン酸の自発ラマン散乱光を効率良く検出することを試みている。本手法を神経シナプス部位に適用することにより、神経伝達を行うシナプス部位に存在するシナプス小胞内のグルタミン酸濃度の定量評価への応用が期待できる。

上記以外にも、神経細胞を対象にした複数の研究開発を進めている。神経細胞内のグルタミン酸を検知する手法のひとつとして、グルタミン酸の水素基を重水素に置換した重水素化合物の利用を検討している。重水素化グルタミン酸を添加した神経細胞網に対して電位計測を行った結果、グルタミン酸と同様の作用機序で神経活動が活性化されることを見出した[1]。神経細胞のラマン散乱分光イメージングによるグルタミン酸検出を困窮させる要因のひとつに、構成原子や結合の種類が他の生体分子と重なることが挙げられるが、重水素化合物の利用が解決法となる可能性がある。

また、高輝度発光かつ化学的に安定で、細胞毒性の低い蛍光性金属ナノクラスターを開発している。ナノクラスターの構成原子数により蛍光発光波長が異なることを利用したバイオイメージング用の新規プローブとしての応用を検討している。その他にも、金属イオンイオノフォアを添加した表面プラズモンイメージングセンサーの開発に取り組んでいる。細胞内外のイオンの授受動体を把握することにより、生命機能の詳細な理解、様々な病気の原因解明、新薬開発への展開が期待できる。

[1] W. Minoshima, K. Masui et al., *Micromachines*, 11(9), 830 (2020).

## フotonクスと共に目指すいのちに優しい社会

大阪大学大学院工学研究科 教授／産総研 客員研究員 松崎典弥

この度、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(OIL)」のフォトライフ協議会の幹事に就任させていただきました。最先端のフotonクス技術と私たちが得意とする医用高分子、組織工学、再生医療技術を融合することで、革新的な医療、創薬、または食技術を創出し、社会実装を目指したいと考えております。

世界の中でも少子高齢化社会の先頭を走っている我が国において、「ひとりひとりが健やかに輝く、いのちに優しい社会」の実現はとても重要です。実は、このフレーズは、藤田克昌先生が PL を務めておられる科学技術振興機構 (JST) の共創の場形成支援プログラム (COI-NEXT) から生まれた拠点ビジョンです。拠点ビジョン・ターゲットを見直すために開催された 3 日間のワークショップで出てきた意見を集約し、目指すべき社会像としてこのフレーズが生まれました。最先端フotonクス技術を基盤とし、各研究者の各々の技術と融合することで飛躍させ、この社会を目指すことを目標としております。本稿では、私の研究開発課題が目指す技術開発について述べさせていただきます。

医療技術の発展により、同じ病名でも患者によって疾患の程度や状態が異なることが分かり、個々に最適な薬や医療技術を提供することが期待されています。この個別化医療を実現するためには、患者の疾患の状態を的確に検査するだけでなく、スクリーニングにより一人一人に最適な薬を見つけることが重要です。私たちは、がん化学療法における個別化医療を実現するため、患者のがん細胞を生体外で効果的に培養可能な三次元培養法を確立いたしました。ヘパリンが細胞膜の様々な糖たんぱく質と相互作用することに着目し、細胞接着タンパク質であるコラーゲンと共に線維芽細胞や血管内皮細胞と混合することで、粘稠性の組織体を得られることを見出しました。単純に混ぜて遠心分離によりマイクロウェル内に沈降させて培養する、という極めてシンプルな手法です。処理時間は 1 分以内で 95%以上の取率で組織体を得ることが可能です。また、得られた組織体を数日間培養することで、毛細血管様の血管構造が形成されます。この血管化組織の上で患者由来がん細胞を培養すると、特殊な培地を用いることな

く、一般的な培地である DMEM を用いて患者由来がん細胞を効率よく培養できることを見出しました。さらに、患者の治療履歴と同じ抗がん剤を暴露すると、85%以上の確率で、患者由来マウスモデル (PDX) と同じ薬物感受性が得られることが確認されました。現在、抗がん剤の効果判定には PDX マウスが用いられるのが一般的ですが、高価で樹立するのが難しいのが現状です。私たちの三次元培養法はマイクロウェルに大量に作製できるので、安価でスクリーニングに向いています。しかし、課題があります。それは、三次元組織であるため光が透過しにくく、顕微鏡による観察が困難であることです。組織体内部のがん細胞を生きたまま非侵襲で観察できれば、抗がん剤の効果判定に有効であるだけでなく、品質管理にも有用です。

そこで、本研究開発課題では、ラマン分光顕微鏡による三次元組織の非侵襲観察に取り組んでおります。ラマン分光を用いることで、化学構造レベルの分解能で組織内部の構造を観察できると期待されます。このラマン分光顕微鏡観察技術は、がん組織モデルだけでなく、再生医療での移植応用を目的とした組織体、人口増加や環境汚染対策として期待される培養肉組織など、様々な組織体の内部構造の観察・評価への展開が可能です。

本研究以外にも様々な研究開発に取り組んでおります。最先端フotonクス技術と生体材料・組織工学技術の融合により、医療、創薬、食分野に技術革新をもたらし、「ひとりひとりが健やかに輝く、いのちに優しい社会」の実現に向けて邁進したいと思います。



フotonクスと組織工学の融合による機能性人工組織の創出

