

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



2022年9月15日
第9号

PhotoLIFE ニュース



Contents

- 巻頭言
フォトライフ協議会事務局長就任
のご挨拶
- トピックス
柔軟性や透明性を示すシート型セ
ンサと生体計測システムの開発
- COI-NEXT通信
体をみるラマン分光分析技術
- 論文発表
- 受賞・表彰
- 第17回・第18回
PhotoLIFEワークショップ開催報告

フォトライフ協議会事務局長就任のご挨拶



産総研・阪大 先端フォトニクス・バイオセンシング OIL
招聘研究員
中村 徳幸

本年3月に定年退職となりましたが、4月より産総研・阪大 OIL の招聘研究員として、お世話になっております。さらに、ラボ長であるフォトライフ協議会会長の民谷先生からのご指名を受け、事務局長に就任致しました。この場を借りて、ご挨拶を申し上げる次第です。

さて、令和2年度から始まった産総研の新たな中長期目標期間(第5期:~令和6年度まで)における産総研のミッションは、「世界に先駆けた社会課題の解決と経済成長・産業競争力の強化に貢献するイノベーションの創出」となっています。そのような中で、経済成長・産業競争力の強化に向けた橋渡しの拡充が謳われています。冠ラボや OIL 等をハブにした複数の研究機関・企業の連携・融合では、具体的にはオープンイノベーションを進めるため、OIL などをハブとして、これに異なる研究機関・企業の参加を得るよう積極的に働きかけ、複数組織間の連携・融合研究を進め、産学官連携・融合プラットフォームとしての機能を強化・展開することを狙いとしています。この他、地域イノベーションの推進や技術移転ベンチャーの創出・支援の強化も掲げられており、これまで OIL で育んだ協議会での活動は、まさに先駆的であったと言えます。

また、産総研が今後、日本や世界の社会に対してどのような役割を果たしていくべきか。また、産総研に集う者にとってどのような組織であるべきか。その両面において、誰もが理解し、共有することが出来るものとして、2021 年に以下のような「産総研ビジョン」が策定されました。「未来をデザインし、社会と共に未来を創る。互いを認め、共に挑戦する研究所を築く。」といったことが掲げられています。さらに、本年7月から産総研内の組織改編により、社会実装本部が設けられ、企業連携や事業化により一層、注力することになりました。



上のようなロゴも定まり、今後、パワポのテンプレートや名刺で目にする機会が増えることと思います。

協議会ニュースレターは2度目の登場となります(前回は、2020年3月発行の第4号)。この2年と数ヶ月で全く予想もしていなかった事態になったのは、ご承知のとおりです。あらゆることが一時停止してしまい、打つべき対策を立て、それに対して何とか受け入れ、対応するといった流れができたように思われます。業務もオンサイトからテレワーク、会議や講義も対面からリモートへと、ソーシャルディスタンスは受け入れられましたが、コロナは人と人との距離を遠ざけてしまいました(介護状態であった身内の不幸もあり、しみじみと実感しました)。今、振り返ってみると、戸惑いながらも新たな方策に対応しつつ、無駄なものが明らかになり削ぎ落とされ、前へ進むための歩みを止めないことかと思えます。すでに、第7波といった情報も漏れ伝え聞く状況ですが、長い闘いとなった今、色々な制限も見直されつつある中、元に戻るよりは新しい仕組みを考え、そのための準備を整える、これこそが肝要ではないかと思う昨今です。

事務局長に就任しましたが、力不足で不慣れといった点は承知しております。皆様には、色々ご迷惑をお掛けするかと思いますが、お力添えをいただきますよう、お願い申し上げます。ご挨拶を申し上げる次第です。

柔軟性や透明性を示すシート型センサと生体計測システムの開発

大阪大学産業科学研究所
同研究所
同研究所

准教授／産総研 客員研究員
特任准教授／産総研 特定フェロー
教授／産総研 客員研究員

荒木 徹平
植村 隆文
関谷 毅

従来の電子デバイスは、硬い無機質素材を用いているため、生体へ接触して信号計測する際には、生体組織の炎症や損傷を引き起こす。そこで、曲げ耐久性や可撓性を備える基材や配線、半導体などが必要になり、フレキシブルエレクトロニクスの研究開発が活発になされている。著者らは、柔らかいだけでなく、目に見えない、「生体に溶け込む次世代エレクトロニクス」を創出するなど、次世代デジタル医療・ヘルスケアに資する研究開発を行っている。

ウェアラブル・インプラントむけデバイスは、疾患の早期発見や治療を行うために長期利用が想定されており、生体組織に対して低負荷な「機械的柔軟性」を示す必要がある。そこで、著者らは、曲げ・伸縮耐久性に優れた配線基板を開発し、有機トランジスタ回路を実装することで超柔軟なシート型センサを実現した[1-7]。シート型センサと軽量の小型無線計測器を一体化したシステムにより、心電[1]、脳波[2,7]、皮質脳波[3]、脈拍[4]、動作時の歪[5]などの計測に成功した(図1)。特に、脳波(μV 程度)等を低ノイズかつ長期無線計測(1日~数か月)するデバイス・システムが完成し[2,3,7]、アルツハイマー型認知症や睡眠の質評価などを可能にするAI信号処理技術までも構築できた。一部技術は、スタートアップ企業の設立や、医療・企業連携に至っている。

さらに、目に見えない透明なシート型センサの開発にも着手した[2,6,7](図1)。実現した透明なシート型センサは、配線や有機半導体の新規実装プロセスにより構築した回路を内蔵しており、柔軟性に優れた生体活動電位センサとして機能する。柔らかいだけでなく、目に見えないセンサは、ストレスなく日常生活で自然な生体応答がモニタリングできると期待されている。また、電位センシングと光学的検査を同時に行うことも可能にするため、デバイスの省面積化や検査プロセス効率化も期待できる。

著者らが開発しているシート型センサは、柔軟性が高いため、あらゆる対象物表面に貼りついた状態で「違和感や装着感なく」生体信号を長期計測できる点が特徴である。また、シート型センサが透明性を同時に示す場合には、目に見えないことから、究極の生体計測インターフェースとして注目を集めている。これらの特徴を生かして、医療やヘルスケアだけでなく、農業・食品、インフラ等への応用を検討しており、実社会の課題解決に向けた様々な取り組みへの展開を行っている。ご興味ある方はぜひお声がけください。

本取組は、産総研 PhotoBIO-OIL デジタルヘルスケア班の所属メンバーや、大阪大学 産業科学研究所 先進電子デバイス研究分野の所属メンバーとの有機的な連携により得た成果である。連携を頂いた多くの皆様に感謝の意を表す。なお、本研究の一部は、産総研 PhotoBIO-OIL、JST センター・オブ・イノベーション、JST 創発、JSPS 科研費、NEDO関連事業などの助成によった。

References

- [1] M. Sugiyama et al., Nature Electronics, 2, 351-360, 2019.
- [2] T. Araki et al., Advanced Materials, 32, 1902684, 2019.
- [3] T. Araki et al., Adv. Healthcare Mater., 8, 1900130, 2019.
- [4] A. Petritz et al., Nature Communications, 12, 2399, 2021.
- [5] M. Kondo et al., Science Advances, 6, eaay6094, 2020.
- [6] A. Takemoto et al., Adv. Intell. Syst., 2000093, 2020.
- [7] T. Araki et al., Adv. Mater. Technol., 2200362, 2022.

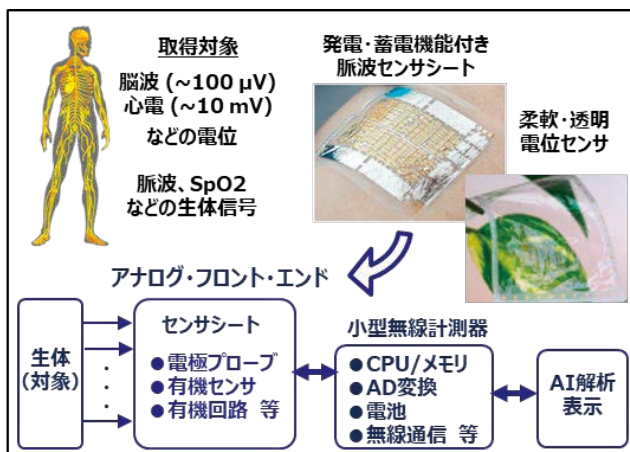


図1 開発したシート型センサとそのブロック図

体をみるラマン分光分析技術

大阪大学大学院工学研究科物理学系専攻応用物理学 助教 熊本 康昭

筆者は深紫外共鳴ラマン分光顕微鏡技術の開発により博士号(工学)を取得した後、医学部の教員を4年、工学部の教員を3年、それぞれ務めています。医学部時代には、医療現場のニーズを踏まえた研究開発を経験し、工学部に戻った現在は、体をみるフォトニクス分子計測技術の研究開発により未来医療基盤の創出を目指しています。本稿では現在の取り組みの中から、医学部時代から続けているラマン散乱光による末梢神経術中検知を紹介します。

末梢神経は中枢神経系より分岐し、臓器や四肢につながる神経です。末梢神経を損傷すると、関連する身体の機能が失われることから、外科手術では神経を温存する手術が行われています。しかし、1 ミリ以下の細い神経は肉眼的にも解剖学的にもリンパ管や結合組織と鑑別しづらく、神経損傷による術後機能障害が発生することもあります。低侵襲化に向かう昨今の医療において、末梢神経術中検知法の確立は重要な課題です。

筆者は、1 ミリ以下の神経の術中検知を可能とする技術として、ラマン散乱光により末梢神経を鑑別する技術を開発しています。ラマン散乱光のスペクトルすなわちラマンスペクトルは、分子ごとに固有であるため、組成に差がある末梢神経とそれ以外の組織とは異なります[1]。ラマンスペクトルを利用することにより、分子情報に基づき末梢神経と他の類似組織とを識別できます。また、ラマン散乱分光では、試料の前処理は必要なく、またエネルギーの低い赤～近赤外の光を使うことにより試料の損傷を回避できます。ラマン散乱光は体の中で温存したい末梢神経の検知に向いていると筆者は考えています。

図1に、ラマン散乱光により末梢神経を鑑別する技術の概略を示します。微弱なラマン散乱光による空間解析をすばやく実施するため、多点同時ラマン分光技術を採用しています。これにより、視野4ミリ内の32箇所のラマンスペクトルを測定時間5秒で取得できます。得られたラマンスペクトルを判別分析し、光学像を利用して組織ごとの末梢神経陽性箇所の割合を算出し閾値解析することにより、末梢神経を他の生体組織と識別します。ラット摘出組織を用いた実験では、直径1ミリ以下の末梢神経と結合組織とを正確度97.5%で識別することに成功しています[2]。この

結果について、泌尿器科医や消化器外科医から、十分な検知成績であると評価されています。

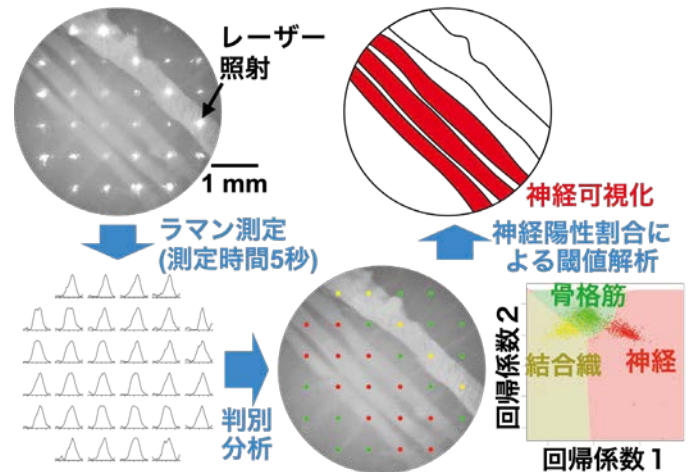


図1 末梢神経を鑑別するラマン分光分析技術の概略

現在は、筐体の小型化や腹腔内視鏡技術との融合などに取り組み(図2)、ヒトの体の中を安全にラマン分光測定できる技術の確立を目指しています。しかし、ラマン分光法の医療応用までのハードルは決して低くありません。フォトニクス生命工学研究開発拠点を活用し医工融合を加速させ、このハードルを超えていきたいと思っています。



図2 末梢神経ラマン検知用の小型筐体(黒色部分)と硬性内視鏡筒。硬性内視鏡筒は直径1.2センチ、長さ25センチ。筐体は内部にレンズやフィルター等の光学素子を備えている。ラマン分光測定用のレーザーや分光器等は、小型筐体と光ファイバーにより接続されている。赤色のペンは、サイズ比較用。

参考文献

1. Y. Kumamoto, et al., Act Histochem Cytochem 51, 101 (2018).
2. Y. Kumamoto, et al., Sci Rep 7, 845 (2017).

論文発表

永井秀典, 超高速遺伝子診断, AI・ナノ・量子による超高速感度・迅速バイオセンシング, 195-200, (2021)

Nanahara M, Chang Y-T, Somiya M, Kuroda S, HBV Pre-S1-Derived Myristoylated Peptide (Myr47): Identification of the Inhibitory Activity on the Cellular Uptake of Lipid Nanoparticles, *Viruses*, 13(5), 929, (2021)

Kawagoe H, Ando J, Asanuma M, Dodo K, Miyano T, Ueda H, Sodeoka M, Fujita K, Multiwell Raman plate reader for high-throughput biochemical screening, *Scientific Reports*, 11(1), 15742, (2021)

Kubo T, Temma K, Sugiura K, Shinoda H, Lu K, Smith N, Matsuda T, Nagai T, Fujita K, Visible-wavelength multi-photon activation confocal microscopy, *ACS Photonics*, 8(9), 2666–2673, (2021)

Taguchi K, Uemura T, Namba N, Peritz A, Araki T, Sugiyama M, Stadlober B, Sekitani T, Heterogeneous Functional Dielectric Patterns for Charge-Carrier Modulation in Ultraflexible Organic Integrated Circuits, *ADVANCED MATERIALS*, 33(45), 2104446, (2021)

岸本龍典, 工藤卓, 田口隆久, 細川千絵, 神経細胞表面におけるAMPA型グルタミン酸受容体分子の光捕捉過程, 電気学会論文誌 C (電子・情報・システム部門誌), 141(5), 668-675, (2021)

Jimbo M, Takeuchi R, Yoshino M, A Bioassay for Determining Symbiotic Zooxanthellae Shape Control Using Lectin SLL-2 from the Octocoral *Sinularia lochmodes*, Lectin Purification and Analysis (Part of the Methods in Molecular Biology book series Vol.2132), 369-378, (2020)

脇田慎一, オープンイノベーションと産学官連携 3.0 - 産総研・阪大 OIL, 協議会の誕生秘話 -, PhotoBIO ニュース, 2,1, (2019)

Ando J, Bando K, Koike K, Fujita K, Applications of Metallic Nanoparticles in Bio-imaging and Molecular Spectroscopy, *Material Matters*, 16(2), 18-22, (2021)

Nagasaki Y, Kohno T, Bando K, Takase H, Fujita K, Takahara J, Adaptive printing using VO₂ optical antennas with subwavelength resolution, *Applied Physics Letters*, 115(16), 161105-1-161105-6, (2021)

Toita R, Kawano T, Murata M, Kang JH, Bioinspired macrophage-targeted anti-inflammatory nanomedicine: A therapeutic option for the treatment of myocarditis, *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 131, 112492, (2021)

Terada Y, Obara A, Takamatsu H, Espulgar WV, Saito M, Tamiya E, Au-Capped Nanopillar Immobilized with a Length-Controlled Glycopolymers for Immune-Related Protein Detection, *ACS Applied Bio Materials*, 4(11), 7913–7920, (2021)

Nagano K, Terada Y, Araki A, Osaki S, Saito M, Tamiya E, Gold Nanocatalysts Towards Digital Sensing Probes with Electrochemiluminescence Based Micro Electrodes Array, *Electroanalysis*, 34(1), 8-14, (2021)

Tang Y-L, Yen T-H, Nishida K, Takahara J, Zhang T, Li X, Fujita K, Chu S-W, Mie-enhanced photothermal/thermo-optical nonlinearity and applications on all-optical switch and super-resolution imaging [Invited], *Optical Materials Express*, 11(11), 3608-3626, (2021)

Hori, K, Yoshimoto, S, Yoshino, T, Zako T, Hirao, G, Fujita, S, Nakamura, C, Yamagishi, A, Kamiya, N, Recent advances in research on biointerfaces: from cell surfaces to artificial interfaces, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 133(3), 195-207, (2022)

Honda K, Ishitobi H, Inouye Y, Incident Angle Dependence of Raman Scattering for Distinct Vibrational Modes Enhanced by Surface Plasmon Resonance Excited on a Silver Thin Film, *Journal of Physical Chemistry C*, 125(50), 27678–27684, (2021)

Koike K, Smith NI, Fujita K, Spectral focusing in picosecond pulsed stimulated Raman scattering microscopy, *Biomedical Optics Express*, 13(2), 995-1004, (2022)

Furutani S, Furutani N, Kawai Y, Nakayama A, Nagai H, Rapid DNA sequencing technology based on the Sanger method for bacterial identification, *Sensors*, 22(6), 2130, (2022)

Lee H, Yoo H, Moon G, Toh K-A, Mochizuki K, Fujita K, Kim D, Super-resolved Raman microscopy using random structured light illumination: concept and feasibility, *The Journal of Chemical Physics*. 155(14), 144202, (2021)

Masui K, Nawa Y, Tokumitsu S, Nagano T, Kawarai M, Tanaka H, Hamamoto T, Minoshima W, Tani T, Fujita S, Ishitobi H, Hosokawa C, Inouye Y, Detection of Glutamate Encapsulated in Liposomes by Optical Trapping Raman Spectroscopy, *ACS Omega*, 7(11), 9701-9709, (2022)

Nishida K, Sato H, Oketani R, Mochizuki K, Temma K, Kumamoto Y, Tanaka H, Fujita K, Using saturated absorption for superresolution laser scanning transmission microscopy, *Journal of Microscopy*, 1-13, (2021)

脇田慎一, 唾液でストレスを計測するバイオセンサ・バイオチップの開発, セミナーテキスト, 1-10, (2021)

Tamiya E, Portable Electrochemical DNA Sensors Based on Gene Amplification Reactions to Screen and Identify Pathogen and SNPs, *Sensors*, 22(5), 1865, (2022)

Miyazaki Y, Mori N, Akagi Y, Oda T, Kida YS, Potential Metabolite Markers for Pancreatic Cancer Identified by Metabolomic Analysis of Induced Cancer-Associated Fibroblasts, *Cancers*, 14(6), 1375, (2022)

Temma K, Oketani R, Lachmann R, Kubo T, Smith NI, Heintzmann R, Fujita K, Saturated-excitation image-scanning microscopy, *Optics Express*, 30(8), 13825-13838, (2022)

Bando K, Yabuuchi S, Li M, Kubo T, Oketani R, Smith NI, Fujita K, Bessel-beam illumination Raman microscopy, *Biomedical Optics Express*, 13(6), 3161, (2022)

Briones J, Espulgar W, Koyama S, Takamatsu H, Tamiya E, Saito M, A design and optimization of a high throughput valve based microfluidic device for single cell compartmentalization and analysis, *Scientific Reports*, 11(1), 12995, (2021)

刈脇雄介, 紙の加工技術と産業応用 —持続可能な社会の構築を目指して— 紙・プラスチック・テープを用いた検査用チップ/キット, シーエムシー出版, 164-171, (2021)

刈脇雄介, レーザ表面改質技術による次世代診断用チップの臨床への橋渡し技術の創製, FORM TECH REVIEW, 30(1), 93-97, (2021)

受賞・表彰

長野 貴裕 Best Poster Award(Global Nanophotonics 2022)/2022/03/15

Takahiro Nagano, Kyoko Masui, Yasunori Nawa, Chie Hosokawa, Hidekazu Ishitobi, Tomomi Tani, Satoshi Fujita, Yasushi Inouye

田口剛輝 講演奨励賞(第 50 回応用物理学会春季学術講演会)/2021/5/27

田口剛輝, 植村隆文, 難波直子, Andreas Petritz, 荒木徹平, 杉山真弘, 関谷毅

田中宏知 ポスター賞(優秀賞)(応用物理学会関西支部 2021 年度第 1 回講演会)/2021/4/23

田中宏知, 増井恭子, Zouheir Sekkat, 石飛秀和, 井上康志

民谷栄一 フェロー表彰(応用物理学会)/2020/9/14

永井秀典 先端分析技術賞(2020 年度日本分析化学会)/2020/8/19

杉山真弘 写真の採用(Nature Electronics, Volume 2 Issue 8, August 2019 のカバーページ)/2019/8/15

稲岡美咲 Best Poster Award(The 22nd SANKEN International Symposium)/2019/1/15

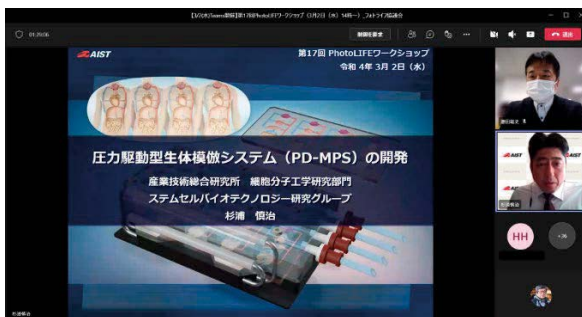
Misaki Inaoka, Shintaro Izumi, Shunsuke Yoshimoto, Toshikazu Nezu, Yuki Noda, Teppei Araki, Takafumi Uemura, and Tsuyoshi Sekitani

竹本明寿也 研究奨励賞(第 27 回マイクロエレクトロニクスシンポジウム秋季大会(MES 2017))/2018/9/8

第 17 回・第 18 回 PhotoLIFE ワークショップ開催報告

令和 4 年 3 月 2 日に第 17 回 PhotoLIFE ワークショップがオンライン開催され、11 社、合計 36 名にご参加いただきました。

前半では、T 社研究所長より「企業薬物動態研究の現状と今後の展望 = 先進技術により可視化される医薬品体内挙動のブラックボックス =」、産業技術総合研究所生命工学領域 細胞分子工学研究部門 ステムセルバイオテクノロジー研究グループ 上級主任研究員 杉浦慎治氏より「圧力駆動型生体模倣システム(PD-MPS)の開発」のご講演をいただきました。



後半では、大阪大学大学院工学研究科 物理学系専攻応用物理学コース 教授 吉川洋史氏より「光技術が拓く有機・生体材料の秩序構造形成～結晶化から臓器再生まで～」についてご講演いただき、J 社からは話題提供いただきました。

令和 4 年 6 月 6 日に第 6 回総会ならびに第 18 回 PhotoLIFE ワークショップがハイブリッド開催され、17 社、計 57 名にご参加いただきました。

前半は、大阪大学国際医工情報センター、大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学特任講師 岡山慶太氏より「日本からめざす、産学医工連携と医療機器開発」、神戸大学 産官学連携本部特命教授 竹内俊文氏より「タンパク質センシング技術の社会実装へ」のご講演をいただきました。



後半は新規入会企業から企業紹介、産業技術総合研究所 生命工学領域連携推進室長 金賢徹氏より「産総研生命工学領域の連携推進」について、ご講演いただきました。