

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



2023年1月31日
第10号

PhotoLIFE ニュース



Contents

- 巻頭言
フォトライフ(バイオ)協議会事務局
長退任のご挨拶
- COI-NEXT通信
免疫1細胞活性計測チップの開発
- 会員通信
中小企業の医療機器モノづくり事情
と今後への期待
- 学会報告
2022 MRS Spring Meeting & Exhibit
/ 2022 ICFPE
- Press Release
肝細胞内の薬物代謝活性を光で可
視化することに成功
- 第19回・第20回
PhotoLIFEワークショップ開催報告

フォトライフ（バイオ）協議会事務局長

退任のご挨拶

産業技術総合研究所
 招聘研究員
 脇田 慎一



フォトバイオ協議会の運営戦略

産総研・阪大 OIL の開所式で、産総研理事長や阪大総長の前で、民谷会長は、協議会を設立しオープンイノベーションを推進する(図 1)と宣言しました。

民谷会長の協議会運営方針は、オープン&クローズ戦略に基づき、単純な研究連携のみならず、社会実証や社会実装の場にする事です。多くの産学官連携組織は、多くの会員獲得を目指し、成果を共有するスタイルです。それに対し、本協議会はメンバーの魅力も少数精鋭の会員で共有し、産産連携もありの独自スタイルです。

協議会事務局の運営戦略

事務局長として、会長の運営方針に合致する協議会運営をするために、研究交流会にこだわりました。以前、500名以上の会員数になった研究会の立ち上げを庶務幹事として携わりました。しかしながら、活動を進めて行くうちに、講演会参加者数は増加するが、研究交流会の出席者は激減し、本来の目的であった産学官連携組織から情報発信講演会に変遷していった苦い経験がありました。

連携を進めるのはヒトであり、楽しく参加して、笑顔で情報交換できる研究交流会を目指しました。当時、入手困難の超高級贈答用プレミアムビールやスパークリング瀨祭などを提供し、それに見合う高級ミックスナッツやネタが良なお寿司やホットデリカなどを揃えました。会員から、温泉で一泊合宿をしようと声が上がリ、正直嬉しかったです。

フォトライフ協議会への展開

産総研・阪大 OIL の研究連携が上手く進み、藤田先生が統括する阪大 COI-NEXT「フォトニクス生命工学研究開発拠点」が採択されました。会員の利益を考え、今までの産総研・阪大 OIL 中心から、阪大サイドも積極的に取り込んだ組織として 2021 年 3 月に改組し、フォトライフ協議会と看板名も変えて、さらなる飛躍的な展開を決意して臨みました。



図 1 フォトバイオ協議会の組織設計(2017.1)



図 2 コロナ禍前のワークショップ(2018.10)

今後の協議会活動に期待するところ

今までワークショップを 20 回行い、コロナ禍で半減していますが、研究交流会を 10 回行うことができました。会員企業の皆さまには少しご無理を言って、各社の技術シーズやニーズを紹介いただきました。厚くお礼申し上げます。

小さな研究成果や研究ポテンシャルを大きく育てる「ご機嫌な」研究連携の場となるように整備を進め、企業会員には上手く活用して、是非「儲けて」いただきたいと心から祈念しています。

関係者皆さまの温かいご支援とお力添えを今後とも重ねてよろしくお願いします。

免疫 1 細胞活性計測チップの開発

先導的学際研究機構 フォトニクス生命工学研究開発拠点 特任准教授 齋藤 真人

たとえば感染症にかかってしまった時、人によって重症化したりしなかったり、あるいはがんに罹患してしまったときに抗ガン剤の効果や副作用の程度が異なったり、アレルギー症状が現れるときに程度に差があったり、これらのことは一般的に知られていることと思います。個人によって程度差があることは何に起因するのかを突き止めるために、1細胞レベルや分子レベルでの分析が必要になってきます。しかしながら、J.C. LOVE ら[1]によれば、従来の分析技術である多数の細胞を扱ったバルクな計測・解析ではその平均値が示されるため細胞間の差は埋もれてしまい、さらに踏み込んだ細胞機能解析を行うことは難しいことで、計測手法としては破綻を迎えてしまっていると述べられています。そのため、1細胞機能計測デバイス技術の創出が強く求められています。

齋藤のグループでは、免疫を専門とする阪大医学部・高松先生と共同で、腫瘍や自己免疫疾患などにおける免疫細胞の攻撃能や遊走能、認識能の解析と統合的な評価・理解を行える、さらには診断と治療効果向上への展開を可能とするデバイスの開発を目指しています。これまで開発した成果を紹介いたします。

免疫細胞の攻撃能評価デバイスチップとして、1細胞捕捉とバルブ遮閉分離による密閉が可能で、腫瘍攻撃の際に重要な Granzyme B (GZMB) 活性の計測が可能なチップを開発しました (Fig.1)。高松先生と共同で、抗 PD1 抗体治療患者の末梢血単核球 (PBMC) では、PD1 抗体が結合した抑制性シグナルが阻害されている細胞において1細胞レベルの産生する GZMB 活性が高いことを認め

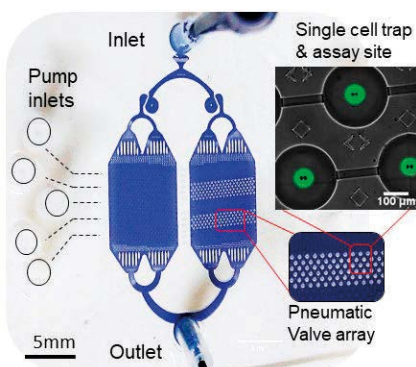


Fig.1 1細胞 Granzyme B 活性計測チップ

(Fig.2)、治療効果予測の可能性を示しています[2,3]。現在、解析や診断デバイスとしての操作性を向上させるための改良版を考案し、実証実験を進めています。

一方、免疫細胞の認識能評価、つまり TCR レパトア解析の個別化医療への展開が期待されています。そこで、アレイ状に捕捉した抗原提示細胞 (APC) に T 細胞との細胞対形成と活性化計測と目的細胞の回収可能な開放系流路チップを開発しています。モデルとして OT-1/OVA(257-264)を指標に特異的相互作用にともなう活性化 (Ca^{2+} インジケータ-fluo-4)を捉えることに成功しました[4]。さらに、活性化 T 細胞の回収と scRNA-seq 遺伝子発現解析を行い、活性化状態と遺伝子発現間の相関を得ることに成功しています[投稿準備中]。我々は出現頻度の低い抗原特異 T 細胞を検出するためのデバイスプラットフォームも考案し、現在、その評価を進めているところです。

また、開発している各種 1細胞機能解析チップについて、樹脂成型メーカーと量産に向けた検討を行っており、金型射出成型においては極めて難しい 1細胞捕捉マイクロ構造の試作成型に成功していて、量産化への可能性にも目途をつけています。これら開発した 1細胞チップが、1細胞のフェノーム解析を実現し、細胞理解の深化や新たな医療診断のツールとなるよう実用化へ向けた取り組みに注力しています。

参考文献：[1] Nature Immunology 15, 128, 2014、[2] Theranostics 10, 123, 2020、[3] Scientific Reports 11, 12995, 2021、[4] Sensors and Actuators B: Chemical, 330, 129306, 2021.

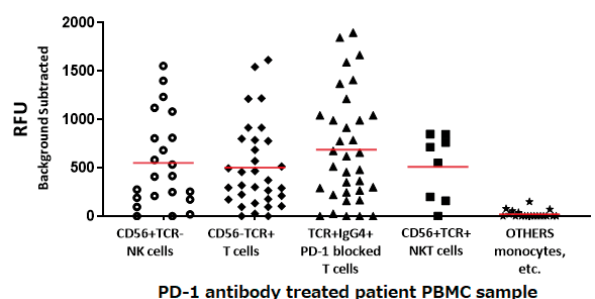


Fig.2 抗 PD1 抗体治療患者 PBMC サンプルの計測

中小企業の医療機器モノづくり事情と今後への期待

吉川化成株式会社 常務取締役 吉川 拓哉

《吉川化成の医療機器ビジネス》

プラスチック製品の製造・開発を手掛ける吉川化成株式会社(以下、吉川化成)。2000年頃から医療機器部品生産に着手し、現在では、大手医療機器メーカーのディスプレイ医療機器のOEM/ODM対応を行っています。

《中小企業の医療機器モノづくり事情》

昨今、医療機器の生産に取り組める中小企業も増えてきたように思います。私たち中小企業は、医療機器メーカーや医療機器販売店などに製品を供給する段階では、市場価格のおおよそ1~2割ぐらいの価格で販売していることはご存じでしょうか。例えば、私たちが作った医療機器完成品は、医療機器メーカー、1次店、2次店ディーラーを経て病院などの医療機関に届きます。医療機器メーカーにとっては、投資から回収までのタームの長さや医療事故リスクを加味するとそれなりの製品価格が妥当となります。また、病院等の医療機関にとっては良いモノを必要な時に手に入れられることが信頼と信用の価値となるため、ディーラーの存在も必要不可欠となります。そのような環境下で、販売価格を決められない中小企業にとっては、医療業界に参入したくても、投資 vs 効果の見込みが不透明で、その体制を準備するか否かのジレンマに悩まされます。クライアントからは、「実績は？」や「開発して持ってきてくれれば検討する」と言われるケースが多く、持ち出し資金が積み重なり、せっかく光る技術を持っている企業であっても、医療業界への参入を断念せざるを得ない結末を迎えることは少なくないのです。

《実は、悪環境でも思い切った改革ができる中小企業》

参入障壁の高い医療業界においても医療機器モノづくりの輪が中小企業には徐々に広がってきています。そのような傾向に向かっている理由として、ファミリービジネス(96.3% 2018年データ)を中心とする中小企業が「中長期的な展望」を見据えて実行できるからだと考えます。それは、吉川化成の歴史にも同じことが言える軌跡が見て取れるのです。日本の年齢分布が少子高齢化にシフトしつつあった2000年当時、医療機器は約2兆円市場で右肩上がりが続けると言われていました。私の父(現社長)は、医療市場に商機を見出し、事業化に乗り出しました。

思惑は見事に的中し、現在の吉川化成のメディカル事業は売上と利益の伸び代が最も大きい事業へと成長しています。しかしながらそこまでの道のりは長く、実態は、事業化着手から実に6年間も赤字が続いていました。6年間は売上ゼロ同然で、その間約10億円をつぎ込みました。中小企業にとっては本当に大きな出費です。やはり、実績を持たない中小企業が、医療業界に参入すること自体が非常に難しい上、製品の受注が無い中で工場建設や、医療機器製造に精通した人材確保など、多大な先行投資が必要となりました。ただ、そこで開発投資の負担をくださった医療機器メーカーや製品を心待ちにしてくださっていたドクターの存在は本当に大きかったです。赤字部門を6年以上も存続させるのは、中長期的な視点での経営がなせる業であると言えますが、医療従事者の方々の“信じる力”も私たちが挫折せずに続けてこられたお陰であると確信しています。

《2022年以降の事業戦略に向けて》

事業黒字化後、グローバルに向けた医療機器を開発・生産を行って行く中で気づいたことがあります。それは、「日本のモノづくりは、世界で勝てる」ということです。それを強く実感したのは、吉川化成として今年、出展したMEDICAL FAIR ASIA 2022や医療ビジネス模索のための中東、アフリカ視察でのことでした。私は、リアルに海外の人たちと話をしてこんなことを言われました。「とにかくお金は出すから日本のモノを手に入れられるようにしてほしい!」と。先代の方々が長い歴史で造り上げてきた日本のモノづくりは、高品質で世界では信用が高いブランド品となっているのです。このことは私にとって、日本のモノづくりを更に磨けば、日本のみならず世界へ先駆けた開発や事業化が実現できるのではないかと強く思わせた出来事でした。

近い将来、皆様と一緒に業界全体へ貢献できるように活動して参りたいと考えています。引き続きお力添えのほどよろしくお願いたします。



〈海外展示会の一コマ〉

2022 MRS Spring Meeting & Exhibit / 2022 ICFPE

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

【2022 MRS Spring Meeting & Exhibit】

5月8日～13日の期間で米国ハワイ国際会議場にて開催されたMRS (Materials Research Society: 米国材料科学会) Spring Meeting & Exhibitに参加し、口頭発表を行った。会議はCOVID-19の影響を色濃く残すハワイにおいて、現地開催を主とするHybrid形式で開催された。今回の会議では、Meeting Chairとして阪大の関谷毅教授(デジタルヘルス班・招へい客員研究員)が参加し、自身はSymposium Organizerとして「SB08: Soft Embodiments of Electronics and Devices for Healthcare Applications」の企画運営を行った。会議全体では59ヶ国から5,500名の参加(2014年以降最大規模)であったと伺っている。

Symposiumでは、ヘルスケアを目的としたソフトロボティクス・エレクトロニクスに関連したセッションを企画し、14件の招待講演、60件の口頭発表、21件のポスター発表で構成した。(随分前の)2020年12月から企画を始め、紆余曲折あったものの最終的には盛況のうちに開催できた。また、自身も久方ぶりの国際会議・現地参加が叶ったことを大変嬉しく思っており、関係の皆様へ感謝したい。Symposiumでは、Northwestern UniversityのProf. John A. RogersからのSweat Sensorに関する招待講演、University of CambridgeのProf. George Malliarasからの埋込ニューラル・インターフェースに関する招待講演、更にはRising Star研究者の中では、Massachusetts Institute of TechnologyのProf. Polina Anikeevaからのファイバー型ニューラルデバイスに関する招待講演が非常に印象に残り、実に多くの研究者からの注目を集めていた。またCOVID-19の影響が色濃く出た研究も沢山見受けられ、例えばマスク型ヘルスケアセンサ、SpO₂センサなど新しい研究成果などが披露された。

自身、およそ2年ぶりの国際会議・現地参加となったが、様々な複雑な思いを残した。以下、個人的な感想ではあるが、良い機会と思うので記しておきたい。まず、対面での研究者同士の中身の濃い情報交換は何物にも代えがたい重要な機会であると再認識した。様々な研究成

果が披露される中で、会場に同席するライバル研究者らの顔色を見ているだけでも価値がある。また、“あの研究の意義は実は私はこう思う”、“あの実験の裏話は”、など、残念ながら現代のVirtual技術では網羅し得ない情報、体験が対面の会議には間違いなく存在している(Virtual会議の価値を否定している訳ではない)。また、恐らく最も重要なのは若手研究者の国際経験である。今回、研究室の博士課程学生2名(OIL・RAと技術研修生)と現地参加することができたが、次代を担う人材育成という観点からも現地参加は貴重なものである。自身のプレゼンが人々に伝わるものだったのかどうか、対面でしか関知できない空気感がそこには存在している。



【2022 ICFPE】

10月11日～14日、2022 International Conference on Flexible and Printed Electronicsが韓国・済州島で開催され、招待講演を行った。本会議は毎年アジアを回り開催されるフレキシブル・プリンテッドエレクトロニクス技術に関連する国際会議である。Stanford UniversityのProf. Zhenan Baoの基調講演から始まり(Bao研の現在の主たるスポンサーは韓国Samsungである)、日本、韓国の関連研究者らが久しぶりに集う会議となった。



Press Release : 肝細胞内の薬物代謝活性を光で可視化することに成功

産総研・阪大OILおよび大阪大学の共同研究チーム(李夢露、名和靖矩、藤田聡史、藤田克昌ら)によって、肝細胞(肝実質細胞)で発現する薬物代謝酵素(CYP)の酵素活性が、酸化型 CYP の分子数と相関しているため、この酵素群の分子をラマン散乱により検出すると、CYP の酵素活性を推定できることを発見しました。この知見に基づき、ラマン散乱顕微鏡を用いて、生きた無標識の細胞を破壊することなく、光を当てただけで、CYP の酵素活性の細胞内分布を可視化することに成功しました。

また、他の生体分子のラマン散乱を同時に検出することにより、薬物に対する細胞応答を多角的に解析できることを示しました。本成果は、2022年8月22日に「Communications Biology」に掲載され、創薬開発における肝臓の薬物応答試験や再生医療で用いる肝細胞製品の品質評価への応用が期待されます。

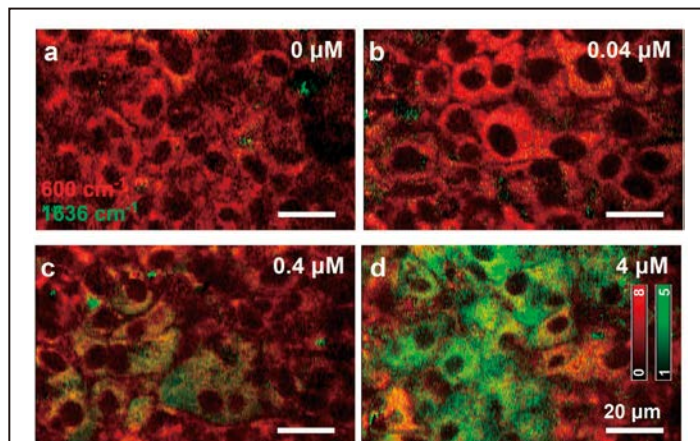


図 肝細胞(肝実質細胞)内の薬物代謝酵素(CYP)の活性の可視化。

CYP の発現を誘導する薬剤(リファンピシン)の添加量(0~4 μM)が増加すると肝細胞内の CYP 活性が上昇することが確認された。
(※赤色:シトクロム c、緑色:CYP 活性)

第 19 回・第 20 回 PhotoLIFE ワークショップ開催報告

2022年9月5日(月)第19回 PhotoLIFE ワークショップをハイブリッド開催し、17社38名にご参加いただきました。

前半では、大阪大学大学院医学系研究科寄附講座准教授・渡邊玲氏より「フォトンクスと医療・医学研究」、産業技術総合研究所 産総研特別研究員/大阪大学大学院工学研究科特任研究員・畔堂一樹氏より「多焦点ラマン分光装置の開発と事業化に向けて」をご講演いただきました。

後半では、新規入会企業(K社、I社、N社)より、事業紹介をいただきました。会員企業18社からの話題提供は今回で一巡し、第20回からは二巡目を迎えます。



2022年12月12日(月)第20回 PhotoLIFE ワークショップをハイブリッド開催し、14社29名にご参加いただきました。

前半では、大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学教授・下村伊一郎氏より「肥満/メタボ/糖尿病の新たな側面」、大阪大学産業科学研究所生体分子制御科学研究分野教授・西野邦彦氏より「細菌多剤耐性化と新規治療戦略」をご講演いただきました。

後半では、産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門主任研究員・山添泰宗氏より「タンパク質マイクロマシンが拓く未来医療」のご講演、F社からは話題提供いただきました。

