

CRDS-FY2013-SP-06

ATTAATL A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTC GCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTAAC T CTCAGACC

戦略プロポーザル インタラクティブバイオ界面の創製

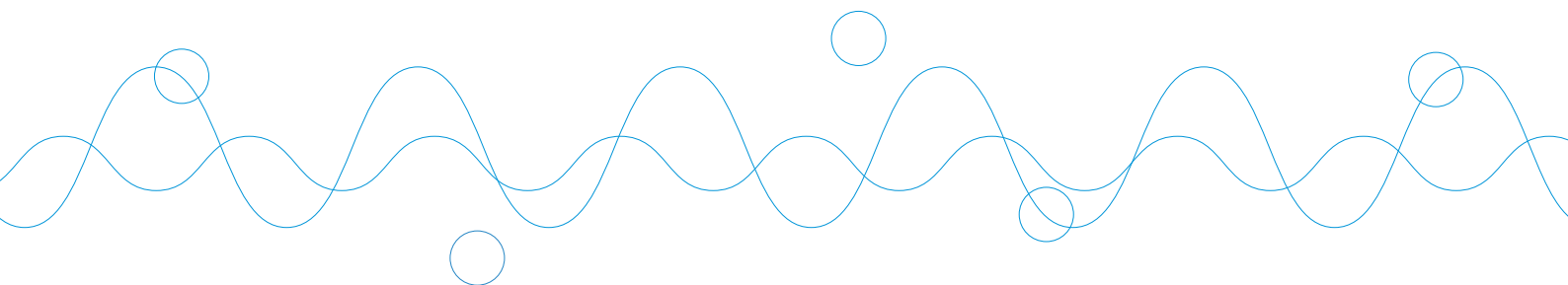
～細胞の動態解析制御を可能にするバイオデバイス基盤技術～

STRATEGIC PROPOSAL

Creation of Interactive Biointerface

-A fundamental technology for biodevices to enable dynamic analysis and control of cells-

0101 000111 0101 00001
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

研究開発戦略センター（CRDS）は、国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場に立って行う公的シンクタンクの一つで、文部科学省を主務省とする独立行政法人科学技術振興機構（JST）に属しています。

CRDS は、科学技術分野全体像の把握（俯瞰）、社会的期待の分析、国内外の動向調査や国際比較を踏まえて、さまざまな分野の専門家や政策立案者との対話を通じて、「戦略プロポーザル」を作成します。

「戦略プロポーザル」は、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の重要課題についての提案をまとめたものとして、政策立案者や関連研究者へ配布し、広く公表します。

公的な科学技術研究は、個々の研究領域の振興だけでなく、それらの統合によって社会的な期待に応えることが重要です。「戦略プロポーザル」が国の政策立案に活用され、科学技術イノベーションの実現や社会的な課題の解決に寄与することを期待しています。

さらに詳細は、下記ウェブサイトをご覧ください。

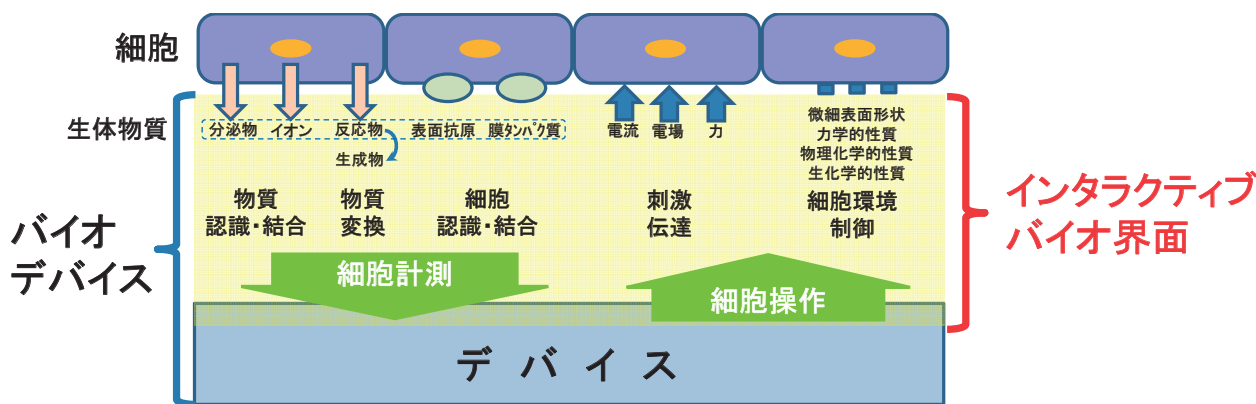
<http://www.jst.go.jp/crds/>

エグゼクティブサマリー

幹細胞の再生医療や創薬への応用が期待される中、細胞に関わる研究が急速な進展みせている。研究開発の加速、研究成果の円滑な応用展開、産業利用に向けて、細胞の計測や操作を行う技術開発をあわせて推進する必要がある。

細胞や生体物質を計測・操作するバイオデバイスでは、半導体エレクトロニクス、MEMS、マイクロフレイディクスなどの技術で作製されたデバイスを活用し、これまで不可能であった数十 nm レベルでの計測・操作が可能になりつつある。しかし、細胞の種類は多様である上に、個々の細胞は置かれた環境に応じて時々刻々変化していく。このような複雑な対象の正確な計測ならびに適切な操作には、人工物であるデバイスと細胞や生体物質とが接するいわゆる「バイオ界面」の精緻な設計・構築が鍵となる。

本プロポーザルでは、「インタラクティブバイオ界面」を、「細胞や生体物質を認識しデバイス側で検出する機能と、デバイスからの信号を細胞に伝達する機能とを備えた、デバイス表面とその上に形成された物質層から成る構造体」と定義し、その創製に向けた研究開発の推進を提案する。本研究開発は、エレクトロニクスのバイオ分野への展開という世界的潮流の中で、その成否を分ける基盤技術である。日本がこの領域を先導するためにも、国として戦略的に取り組む姿勢が求められる。



バイオデバイスとインタラクティブバイオ界面

インタラクティブバイオ界面には、以下のような機能が求められる。

- (1) 細胞が分泌・放出する物質を認識・結合する機能、特異的反応によりデバイスで検知できる物質に変換する機能【物質認識・結合・変換機能】
- (2) 細胞の表面抗原や膜タンパク質などを認識・結合する機能【細胞認識・結合機能】
- (3) デバイスからの刺激を細胞に伝達する機能【刺激伝達機能】
- (4) 細胞の活性や分化・増殖に影響を及ぼす環境を制御する機能【細胞環境制御機能】

これらの機能の実現には、インタラクティブバイオ界面を構成する分子の開発からバイオデバイスに実装された状態での細胞との相互作用の解析にいたるまで、広範な研究開発課題を検討する必要がある。そのため、研究開発は多様な専門分野の研究者からなるチームで推進しなければならない。

インタラクティブバイオ界面の実現により、細胞の培養・加工プロセスにおける品質管理などにおいて、細胞のリアルタイム計測、ハイスループット計測が可能になる。さらに、従来の光学顕微鏡による細胞観察とは異なる細胞イメージングが可能になる。

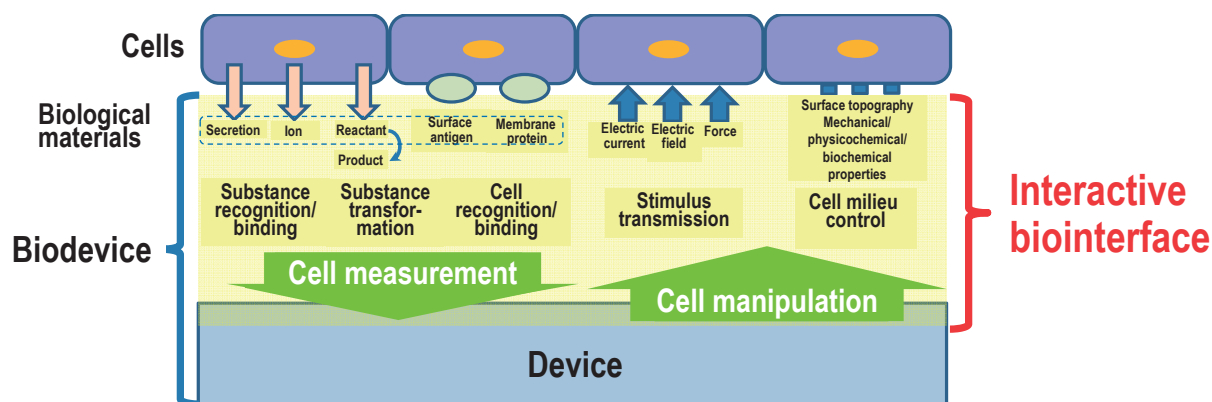
日本のエレクトロニクス産業は、バイオデバイスの開発や実用化に対して高いポテンシャルを有しており、新しい市場の開拓も期待できる。

Executive Summary

The expectations for the practical application of stem cells to regenerative medicine and drug discovery have prompted rapid progress in cell research. To facilitate the smooth development of practical applications based on the outcomes of cell research, it is also essential to promote the development of technologies that enable cell measurement and manipulation.

The biodevices that were developed by utilizing technologies including semiconductor electronics, MEMS, and microfluidics are becoming capable of measuring and manipulating cells at unprecedentedly low levels of several tens of nanometers. However, there is a wide range of variations in the types of cells, and each cell varies from moment to moment on the changes in the immediate environment. Therefore, sophisticated design and construction of so-called biointerface, which is the interface between the artificial devices and the biological cells, hold the key to achieve accurate measurement and proper manipulation of such complex subjects as cells.

We hereby propose implementation of research and development aimed at the creation of an interactive biointerface, which is defined as the structure composed of the surface of the device and the material layer that is formed on the surface of the device that functions to detect cells and biological materials on the side of the device, and transmit the signals from the device to the cells. This research and development covers the fundamental technology that determines the success or failure of the global trend of applying electronics technology to bioscience and biotechnology. In order for Japan to become a world leader in this field, it is essential to strategically promote research and development of the field as a nation.



The interactive biointerface should possess the following functions.

- (1) The function to recognize and bind to substances that are secreted or released by cells and to convert them to substances that the devices can detect using specific reactions. **【substance recognition/binding/transformation function】**

- (2) The function to recognize and bind to surface antigens and membrane proteins of the cells. 【cell recognition/binding function】
- (3) The function to transmit stimuli from the device to the cells. 【stimulus transmission function】
- (4) The function to control the milieu that affects the activity, differentiation, and proliferation of the cells. 【cell milieu control function】

To realize these functions, research and development concerning a broad range of subjects spanning from the development of the molecules that constitute the interactive biointerface to the analysis of the interaction of the biodevice-mounted interactive biointerface with the cells is required. Therefore, research and development should be implemented by a team of scientists from various areas of specialization.

If the interactive biointerface is successfully created, real-time and high throughput measurement of cells can be applied for such purposes as quality control of the culture and processing of the cells. In addition, cell imaging that differs from traditional cell observation techniques using the optical microscope becomes available.

Since the Japanese electronics industry has a high potential to successfully develop and implement biodevices, the creation of new markets for biodevices can also be expected.

目 次

エグゼクティブサマリー

Executive Summary

1. 研究開発の内容	1
2. 研究開発を実施する意義	3
2-1. 現状認識および問題点	
2-2. 社会・経済的効果	
2-3. 科学技術上の効果	
◆コラム1 バイオデバイスによる細胞イメージング	7
◆コラム2 エキソソーム	8
3. 具体的な研究開発課題	9
4. 研究開発の推進方法および時間軸	11
付録1. 検討の経緯	12
付録2. 国内外の状況	□□
付録3. 専門用語説明	□□

1. 研究開発の内容

本プロポーザルは、バイオデバイスの構成要素であるインタラクティブバイオ界面の創製に向けた包括的な研究開発の推進を提言する。ここでいうバイオデバイスとは、細胞や細胞に由来する生体物質を計測・操作することを目的としたデバイスである。また、インタラクティブバイオ界面とは、細胞や生体物質を認識しデバイス側で検出する機能とデバイスからの信号を細胞に伝達する機能とを備えた、デバイス表面とその上に形成された物質層から成る構造体である（図1）。

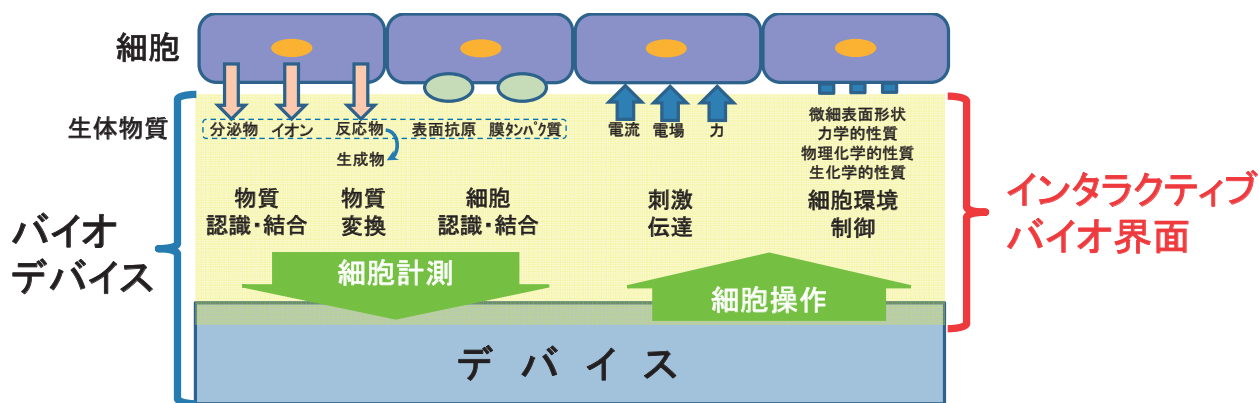


図1. バイオデバイスとインタラクティブバイオ界面

バイオデバイスは、半導体エレクトロニクス、MEMS、マイクロフルイディクスなどの技術で作製されたデバイスを活用し、細胞あるいは細胞集団に対しこれまで不可能であった数十 nm レベルでの計測・操作を可能にしつつある。しかし、細胞の種類は多様である上に個々の細胞は置かれた環境に応じて時々刻々変化していく。このような対象物の正確な計測や適切な操作には、その多様性や複雑性に対応しうるインタラクティブバイオ界面を設計・構築する基盤技術の確立とそれをバイオデバイスに実装する技術の開発が必要となる。

インタラクティブバイオ界面には、以下のような機能が求められる。

- (1) 細胞が分泌・放出する物質を認識・結合する機能、特異的反応によりデバイスで検知できる物質に変換する機能【物質認識・結合・変換機能】
- (2) 細胞の表面抗原や膜タンパク質などを認識・結合する機能【細胞認識・結合機能】
- (3) デバイスからの刺激を細胞に伝達する機能【刺激伝達機能】
- (4) 細胞の活性や分化・増殖に影響を及ぼす環境を制御する機能【細胞環境制御機能】

これらの機能の実現には、インタラクティブバイオ界面を構成する分子の開発からバイオデバイスに実装された状態での細胞との相互作用の解析にいたるまで、広範な研究開発課題の検討が必要である。具体的には以下のような研究開発課題があげられる。

【物質認識・結合・変換機能】

生体由来の抗体や酵素などは、物質の特異的認識・結合・変換等に優れた機能を示すが、インタラクティブバイオ界面を構成する要素として最適化されているわけではない。人工

的に合成されるアプタマーも含めて、インタラクティブバイオ界面の機能を最適化するための分子の合成技術を開発する。合成された分子の機能を損なうことなくデバイス表面に配置するには、分子自体の構造設計に加えて、それを精密に配置する技術についても検討が必要である。

【細胞認識・結合機能】

細胞の表面抗原や膜タンパク質などを認識・結合する抗体やアプタマーについては、【物質認識・結合・変換機能】と同様の課題に加えて、複数の機能を組み合わせる細胞の多様性や複雑性に対応する技術の研究開発が必要である。さらに、細胞接着を促進する接着タンパク質などの分子構造を解明し、インタラクティブバイオ界面の構成要素として活用するための技術開発も検討する。

【信号伝達機能】

細胞に電流、電場、力などの物理的刺激を印加可能なデバイス表面の構造・機能を研究開発する。さらに、インタラクティブバイオ界面を介した刺激、とくに界面を構成する分子の構造・機能をデバイスにより制御してより局所的な刺激を可能にする技術について研究開発を遂行する。

【細胞環境制御機能】

細胞にとって生体内に近い環境をデバイス表面上に構築することを目的とした研究開発を行う。【細胞認識・結合機能】、【信号伝達機能】で述べた研究開発課題に加えて、インタラクティブバイオ界面の微細形状、力学的性質、物理学化学的性質、生化学的性質により、細胞の分化や増殖を制御するための研究開発をする。

以上の研究開発課題は相互に深く関連するものであり、細胞や生体分子を専門とする研究者、デバイス構築を担う研究者に加えて、表面化学、高分子化学、タンパク質工学など界面構成分子の設計・合成に関連する分野、界面計測やシミュレーションなどの界面現象の解析に関連する分野の研究者の参画が必須となる。そのため、本プロポーザルの研究開発は各専門分野の研究者からなるチームで推進されなければならない。

エレクトロニクスのバイオ分野への展開という世界的潮流の中で、インタラクティブバイオ界面の創製はその成否を分ける基盤技術と言える。日本がこの領域を先導するためにも、国として戦略的に取り組むことが必要である。研究着手から5年程度で基盤技術として確立し、技術的優位を確保した上で応用展開を図る。なお、界面構成分子の構造などに関して得られる成果は、バイオデバイスの製造に使用されるという観点から、知的所有権の確保に研究開発期間を通じて留意する必要がある。

2. 研究開発を実施する意義

2-1. 現状認識および問題点

[現状認識]

iPS細胞、ES細胞をはじめとする幹細胞関連の研究分野は、再生医療の実現、難病の発病メカニズムの解明と治療法の開発、創薬への応用などが期待されることから活発な研究開発投資が行われ、急速な進展を見せている。しかし、250種類以上あるといわれるヒト細胞のうち、幹細胞からの分化方法が十分に確立されているものの数はごく限られている。力学的刺激が細胞分化に及ぼす影響など、解明があまり進んでいないこともあり、応用展開の障壁となっている。このような領域では従来とは異なる視点で細胞を精緻に計測する技術開発が不可欠であり、工学分野の参入が求められている。

iPS細胞はヒト細胞の安定した供給源になりうるものと期待されているが、そういった細胞研究の成果を医療や応用研究開発の現場で利用するには、安価に安定して細胞を供給しうる製造技術の開発が不可欠である。ここでは、プロセスの効率化による製造コストの大幅な低減や品質維持などを含む多くの技術的ボトルネックがあり、ここでも細胞の正確な計測と適切な操作を可能とする工学領域からの寄与が必須となる。

このように、細胞研究の基礎的成果の応用展開を図るには、工学的なアプローチが必要となるが、その技術開発は細胞自体の示す挙動を基礎生物学あるいは医学的見地から解析する基礎的な研究とともに推進されなければならない。しかしながら、我が国においてはその両者を担う研究者コミュニティが分断されており、それぞれのポテンシャルが十分に活かされていない状況にある。

工学領域の中でも、半導体エレクトロニクス、MEMS、マイクロフルイディクスなどは、微細加工技術を基盤として発展してきており、10 μm オーダーの大きさをもつ細胞の計測・操作を目的としたバイオデバイスとの整合性が良い。例えば、マイクロメートルオーダーの構造体で微量の流体を制御するマイクロフルイディクスでは、すでに細胞の分離や操作などを行うマイクロ流体デバイスの研究開発が活発に進められている。さらには、マイクロ流体デバイスを利用して臓器などの生理学的機能を模倣しうる三次元細胞構築体を形成し、それを創薬や毒性試験に応用する Organ-on-a-chip と呼ばれる試みも欧米を中心に急速な展開を見せている。

集積化や並列化を得意とする半導体技術では、その微細加工精度が 10 nm オーダーに達しており、細胞よりもはるかに小さな構造体に種々のセンシング機能を付与することが可能になっている。これを活用すれば、細胞に関する複数の項目を同時測定するデバイスや1億個の細胞を計測対象としうるハイスループット計測デバイスなど、細胞製造のプロセス管理に応用可能なデバイスを実現できる。さらには、センシング機能をもった構造体を二次元的配列すれば、細胞自体のイメージングに加えて、細胞から分泌・放出される物質の二次元空間におけるイメージングも可能となる。ここでの空間分解能は構造体の配列ピッチにより決定されることから、計測デバイスの高機能化には微細加工技術が極めて重要な役割を果たす。

このような微細加工技術は半導体を中心としたエレクトロニクス技術の進展の中で培わ

れてきており、エレクトロニクス産業の新しい出口のひとつとして、バイオデバイスに対する期待は高まっている。次世代エレクトロニクスの国際的研究開発拠点であるベルギーのIMEC (Interuniversity Microelectronics Centre) でも、細胞学や分子生物学の専門家も含む100人を超える研究開発者が参画するバイオデバイス関係のプロジェクトが精力的に推進されている。また、電子デバイスの主要な国際学会であるIEDM (International Electronic Device Meeting) でも、バイオデバイスに関するセッションが定常的に設けられるなど、エレクトロニクスのバイオ分野への応用が世界的な潮流となっている。

[問題点]

半導体エレクトロニクス、MEMS、マイクロフレイディクスなどを活用したバイオデバイスでは、微細加工技術などで作製されたデバイス表面がそのまま用いられるケースはほとんど無く、生体分子を特異的に結合するための抗体の固定化やタンパク質の非特異的吸着を抑制するための親水性分子による修飾など、目的に応じた機能を持つバイオ界面が構築されている。

細胞の計測・操作を目的とするバイオデバイスでは、細胞の活性維持や接着状態の安定化などの細胞との複雑な相互作用を制御できるバイオ界面が必要となる。このようなバイオ界面の構築には、細胞表面のナノメートルオーダーの構造に対応できる精密さでの形状制御が必要であり、従来の固定化や化学修飾などの技術では不十分である。

バイオデバイスの高機能化を目的として導入されるナノピラー、ナノワイヤなどサブマイクロメートルサイズの構造体に対しても、機能を十全に発揮させるためには、各特性に即したバイオ界面の構築が必要となる。このような構造体によるセンシングでは、構造体表面近傍の電荷、質量、光学的性質（屈折率など）などを計測するものが多いが、構造体表面上の分子密度、配向、機能保持率（活性残存率）が感度や再現性に大きく影響を与えることから、これらを制御できるバイオ界面構築技術も必要になる。

また、バイオ界面の微細形状や力学的性状なども細胞の増殖や分化に影響を及ぼすことが近年明らかになってきている。このような現象を細胞の操作に意図的に活用する試みも必要である。

このように、微細加工技術を最大限活用したバイオデバイスの開発には、バイオ界面の研究開発も同時並行的に推進する必要がある。バイオ界面の研究開発には、物質・材料科学、微細加工技術等の工学的知識に加えて、細胞学や生化学などライフサイエンス分野の専門知識も必要とされるが、それらの体系的な検討は欠如した状況にあった。

2-2. 社会・経済的効果

本プロポーザルはインタラクティブバイオ界面の創製により、細胞の計測・操作を目的としたバイオデバイスの実用化を加速しようとするものである。

2-1節で述べたように、iPS細胞などの幹細胞の研究やその利用技術の開発において、バイオデバイスは極めて重要な役割を果たす。特に細胞の培養・加工プロセスにおける品質管理などに、細胞のリアルタイム計測、ハイスループット計測を可能にすることによる大きな貢献が期待される。また、バイオデバイスによる細胞の分化や増殖の制御が実現できれば、高価な液性因子の使用量の削減につながり、現在問題となっている細胞製造コストの大幅な削減も可能になる。

このようなバイオデバイスの製造に必要とされる技術の多くは、半導体デバイス技術と密接に関連しており、日本のエレクトロニクス産業を担ってきた企業は、バイオデバイスの開発や実用化に対し高いポテンシャルを有している。しかしながら、最適なバイオ界面を構築するための知見や技術の蓄積は未だ不十分な状況にある。本プロポーザルを推進することにより、これら知見や技術の不足に起因する課題を解消することが可能となり、バイオデバイス分野への企業参入を促進し、実用化に向けた動きを加速することができる。

2-3. 科学技術上の効果

インタラクティブバイオ界面の創製がもたらす技術的貢献の一例として、これまで我が国が培ってきた微細加工技術の応用分野の新規開拓があげられる。例えば、細胞よりもはるかに小さな構造体を作製し、それにセンシング機能を付与して二次元的配列すれば、細胞自体の状態や細胞から分泌・放出される物質を数十 nm の極めて高い空間分解能で検出し、可視化する新規なバイオイメージングデバイスの構築が可能となる（コラム 1 参照）。さらに、機能の異なる界面構成分子を複数種類組み合わせることで構成されるバイオ界面では、センシング機能を多様化し、細胞や組織を複数項目で同時計測することが可能となる。

このような微小構造体を活用したバイオデバイスであれば、血液などの体液に含まれる成分であるエクソソーム（コラム 2 参照）のように、これまで簡便に分離・計測する手段がなかった対象も検出可能となるため、新しいバイオマーカーの発見やその有効性の検証を加速することにつながる。

細胞や組織の機能をバイオデバイス上に維持したまま長時間の計測・操作が可能になれば、細胞間相互作用の複雑化過程など、これまで解明が容易でないとされる現象の理解も進む。また、バイオデバイスから細胞に、電場、磁場、光、力などの刺激を局所的に伝達することが可能になれば、細胞の刺激応答解析の精密化や刺激による細胞機能の制御法が確立される。このような新しい計測手法、制御手法の提供はライフサイエンスや基礎医学の分野の発展に大きく寄与する。

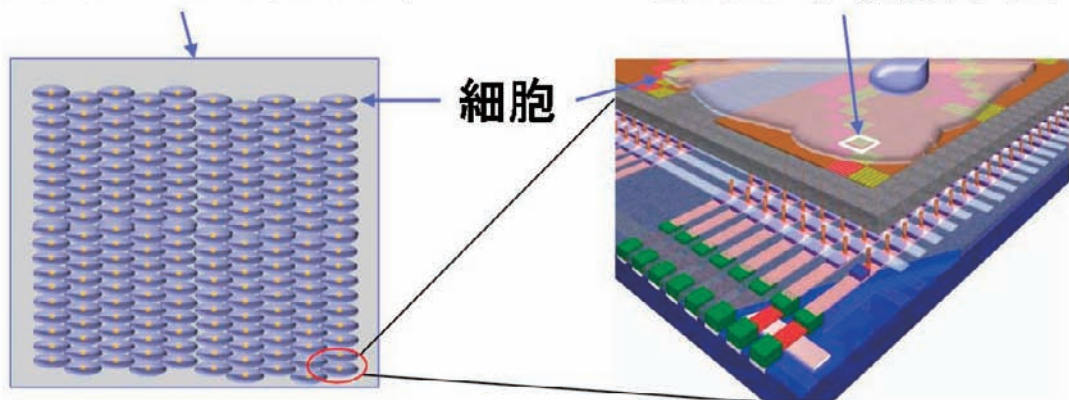
◆コラム 1 バイオデバイスによる細胞イメージング

種々の光学顕微鏡を用いた細胞イメージング技術は光学系自体の進歩、検出機器の発達、蛍光物質などの標識材料の開発、さらには、蛍光タンパク質の遺伝子導入・発現系などの利用により、生体関連物質の局在性、経時変化を定量的に計測できるようになっており、細胞研究において欠く事のできないツールになっている。しかし、空間分解能と観察・計測可能な領域の広さ（視野）は相反関係にあり、細胞集団などの全体を高い空間分解能で観察・計測することは困難である。また、細胞イメージング技術の多くは、計測にいたるまでに多くの時間・労力を要し、信頼できるデータを得るには熟練が必要とされる。

一方、センシング機能を二次元的に配列したバイオデバイスでは、空間分解能はセンシング機能の配列ピッチにより規定され、観察・計測領域はデバイスチップの大きさで規定される。半導体エレクトロニクスの技術を用いれば、100 nm を下回るピッチでセンシング機能をセンチメートルオーダーのチップに集積することは十分実現可能であり、高い空間分解能と広い観察・計測領域を両立できる。このようなデバイスに適切な機能をもったインタラクティブバイオ界面を形成すれば、細胞や細胞集団、あるいは、組織片などから分泌・放出される生体物質のイメージングや細胞表面の微細構造の解析・イメージングを、蛍光物質などによる標識操作なしに行うことができるようになる。

バイオデバイス(チップ)

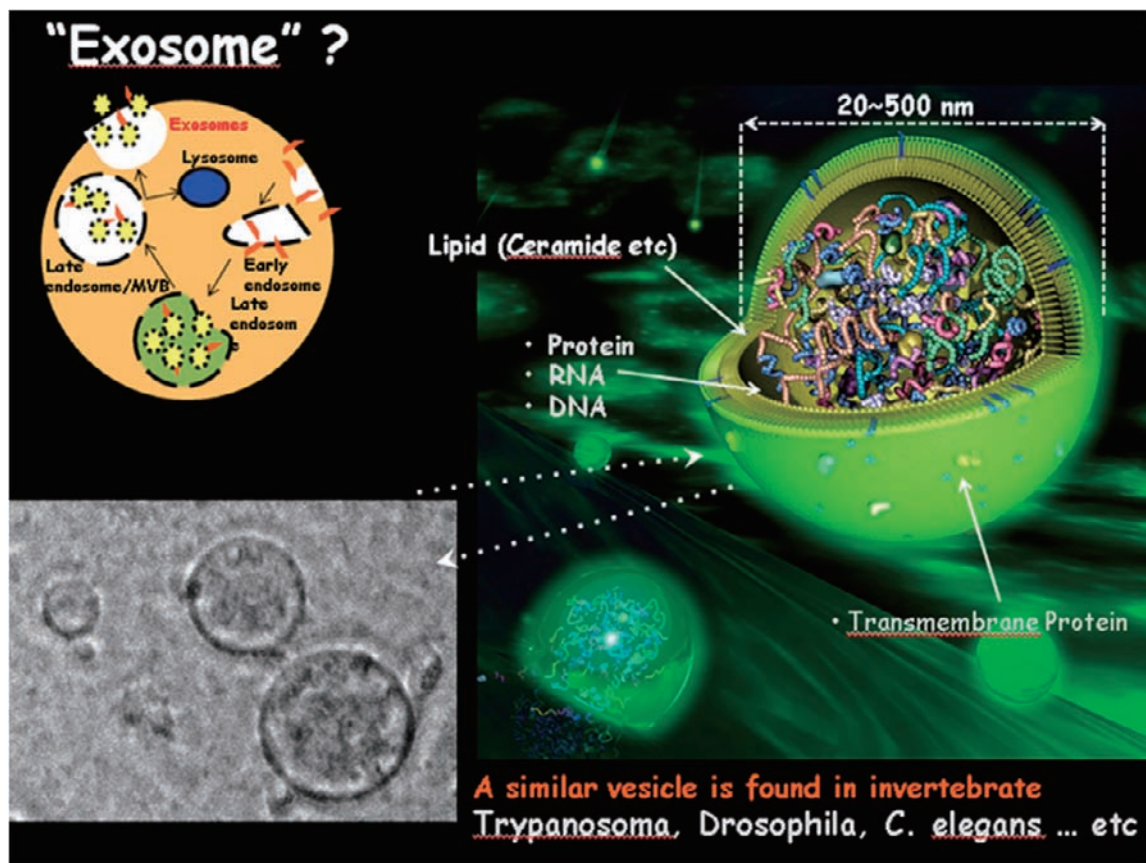
センシング機能単位



◆ コラム 2 エキソソーム

エキソソームは直径 20 ~ 500 nm の脂質二重膜からなる小胞である。細胞が体液中に放出するもので、血液や尿、唾液、涙などさまざまな体液に存在する。血液の場合、1 μL あたり 1,600 万個程度 of エキソソームが存在する。エキソソームにはタンパク質や DNA、RNA など多様な成分が含まれており、その種類はエキソソームを放出した細胞により異なる。とくにマイクロ RNA(miRNA) と呼ばれる 20 ~ 25 塩基の RNA は、その種類や量ががんなどの疾患を発見・診断するのに有効なバイオマーカーとして注目されている。血液サンプルから miRNA を分離・検出するためのマイクロ流体デバイスも開発されている。

体液中のエキソソームを、分泌した細胞ごとに分けて解析することができれば、より多くの確実な情報を得ることができると考えられるが、現在の技術ではこのような解析はできていない。脂質二重膜にある膜タンパク質の認識や膜電位測定などを同時に行ってエキソソームのキャラクタリゼーションを行い、種類に応じて選別できるようなバイオデバイスが実現できれば、エキソソームがもつ情報をフルに引き出す解析が可能になると考えられる。このようなデバイスに必要とされるのが、微細加工技術とインタラクティブバイオ界面である。



出展：落谷孝広医学博士（国立がん研究センター研究所） 講演資料

3. 具体的な研究開発課題

細胞や細胞に由来する生体物質を計測・操作するバイオデバイスにおける「インタラクティブバイオ界面」には、以下の機能が求められる。

- (1) 細胞が分泌・放出する物質を認識・結合する機能、特異的反応によりデバイスで検知できる物質に変換する機能【物質認識・結合・変換機能】
- (2) 細胞の表面抗原や膜タンパク質などを認識・結合する機能【細胞認識・結合機能】
- (3) デバイスからの刺激を細胞に伝達する機能【刺激伝達機能】
- (4) 細胞の活性や分化・増殖に影響を及ぼす環境を制御する機能【細胞環境制御機能】

これらの機能をもつインタラクティブバイオ界面の実現とそれらを実装したバイオデバイスの具現化には、以下に例示する研究開発課題に取り組む必要がある。

(1) 物質認識・結合・変換機能

表面分析手法や計算機シミュレーションなどにより、分子のデバイス表面上でのふるまいを解析し、物質認識・結合・変換の各機能を最も効果的に発揮しうる分子設計法の確立に向けた研究開発をする。物質認識・結合・変換の機能をもつ分子として、抗体や酵素などの生体分子あるいは人工的に合成されたアプタマーなどがバイオ界面で利用されている。これらは物質認識の特異性に優れるが、人工的なデバイス表面という環境での利用に最適化されているわけではない。分子設計の方法を確立し、より高機能の分子をインタラクティブバイオ界面に導入できるようにする。

このような機能を持つ分子をデバイス表面に精密に配置する技術の研究開発も並行して行う。たとえば、分子の自己集合を活用する場合には、分子とデバイス表面との相互作用、分子間の相互作用の両方を制御する必要がある。分子とデバイス表面との相互作用の制御には、特定の材料に特異的に結合する材料結合ペプチドなどの活用を検討する。材料結合ペプチドではそのアミノ酸配列により材料・ペプチド間の結合力が制御できると期待されるが、実際に材料結合ペプチドを導入した抗体では、デバイス表面での抗体の配向や配置密度の制御が可能になっている。分子間相互作用の制御が可能な構造を持つ分子への組み込みと併用することで、バイオデバイス表面での分子の精密配置を実現する。

(2) 細胞認識・結合機能

細胞の表面抗原や膜タンパク質などを認識・結合する機能については、前項で例示した研究開発課題に加えて、細胞の多様性や経時変化に対応可能な分子機能の組み合わせなどについて研究開発をする。抗体やアプタマーの精密配置が可能になれば、細胞の構造などに応じてデバイス表面上にこれらの分子を配置することができる。その配置パターンによる細胞の反応を把握し、これを細胞の操作に活用する。また、結合特異性や結合力の異なる抗体やアプタマーを複数種配置し、より精緻な細胞認識を可能にする。接着タンパク質などにより認識されて、細胞接着が促進される分子構造などについても研究を行い、インタラクティブバイオ界面の構成要素とする。

(3) 信号伝達機能

細胞に電流、電場、力などの物理的刺激を印加可能とするデバイス表面の構造・機能の研究開発をする。さらに、インタラクティブバイオ界面を介した刺激、とくに界面を構成する分子の構造・機能をデバイスにより制御してより局所的な刺激を可能にする技術について研究開発を遂行する。

デバイス表面そのものや表面上に形成したナノピラーやナノワイヤといった微細構造体により細胞に物理的刺激を局所的に印加する方法を検討する。細胞への不要なダメージを極力抑制できる構造や微細構造体の表面状態の設計などを行う。また、物理的刺激によりインタラクティブバイオ界面を構成する分子のコンフォメーションなどが変化するように設計し、これを利用して分子レベルで細胞に刺激を印加できるようにする。

(4) 細胞環境制御機能

細胞にとって、より生体内に近い環境をデバイス表面上に構築する研究開発をする。細胞認識・結合機能、信号伝達機能など細胞の環境制御にも活用するとともに、インタラクティブバイオ界面の微細形状、力学的性質、物理学化学的性質、生化学的性質による細胞の分化や増殖の制御について検討する。また、これらの性状が細胞の分化や増殖に及ぼす影響を系統的に把握し、インタラクティブバイオ界面の性状設計にフィードバックする。

4. 研究開発の推進方法および時間軸

バイオ界面の創製は以下に述べるように、多様な知識と高度な技術が要求される難しいテーマであるにもかかわらず、生体材料やバイオデバイスなど関連する研究開発テーマの一部としてのみ扱われることが多く、戦略的な取組みが不足している。バイオ界面を共通基盤技術として確立するには、公的な研究開発投資によって強化することが不可欠である。

インタラクティブバイオ界面の創製を図る本プロポーザルの研究開発課題では、細胞や生体分子を専門とする研究者とデバイス構築を担う研究者に加えて、表面化学、高分子化学、タンパク質工学など界面を構成する分子の設計・合成に関連する分野、界面計測やシミュレーションなどの界面現象の解析に関連する分野の研究者の参画が必須となる。

このため、本プロポーザルの研究開発は上記の専門分野の研究者からなるチームで推進されなければならない。このチームを統括するリーダーには、それら異なるバックグラウンドの研究者をまとめ上げる強いリーダーシップと、それぞれが特長を生かして効果的に連携しうる様なマネジメント力が求められる。また、リーダーは研究開発の推進にあたり、基礎的な研究が必要であることに留意しながらも、バイオデバイスに実装可能なインタラクティブバイオ界面の創製が主たる目的であることを強く意識し、これをチームメンバーと共有することが求められる。

バイオ分野へのエレクトロニクス応用という世界的潮流の中で、インタラクティブバイオ界面の創製はこの領域での成否を握る鍵となる基盤技術であり、日本がイニシアチブをとるために早急に研究開発に着手する必要がある。着手から5年程度で基盤技術の確立を図り、技術的優位を確保した上で、それぞれの目的に沿った応用展開を行う。なお、界面構成分子の構造などに関する成果は、バイオデバイスの製造に使用するという観点から、知的所有権の確保と戦略的活用に研究開発期間を通じて留意する必要がある。

付録 1. 検討の経緯

JST 研究開発戦略センター (CRDS) では、本プロポーザルの策定に先立ち、平成 25 年 4 月に検討チームを発足させ、調査・検討を行ってきた。その過程で下表の有識者にインタビューを行い、提言の方向性検討、研究領域の現状把握などの参考とした。

表. インタビューにご協力いただいた有識者

氏名	所属・役職
田中 賢	山形大学大学院 理工学研究科 教授
高井 まどか	東京大学大学院 工学系研究科 教授
由井 伸彦	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授
木戸秋 悟	九州大学 先導物質化学研究所 教授
林 智広	東京工業大学 総合理工学研究科 准教授
赤池 敏宏	東京工業大学大学院 生命理工学研究科 教授
永井 亜希子	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 准教授
斎藤 幸一	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 グループマネージャー
松田 武久	金沢工業大学 ゲノム生物工学研究所 教授
浅川 雅	金沢大学 バイオ AFM 先端研究センター 助教
山下 一郎	奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 客員教授
芝 清隆	がん研究所 蛋白創製研究部 部長
木村 俊作	京都大学大学院 工学研究科 教授
田畑 仁	東京大学大学院 工学系研究科 教授
一木 隆範	東京大学大学院 工学系研究科 准教授
早水 祐平	東京工業大学大学院 理工学研究科 准教授
梅津 光央	東北大学大学院 工学研究科 准教授
熊田 陽一	京都工芸繊維大学大学院 工芸科学研究科 助教
田中 智之	岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授
宮原 裕二	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授
原 正彦	東京工業大学大学院 総合理工学研究科 教授
望月 祐志	立教大学 理学部 教授
馬場 俊彦	横浜国立大学 工学研究院 教授

*インタビュー実施順、敬称略、所属・役職はインタビュー実施当時

また、平成 26 年 1 月 15 日には『科学技術未来戦略ワークショップ「インタラクティブバイオ界面の創製 - バイオ分子・細胞の動態解析制御を可能にするナノバイオデバイス基盤技術 -」』を開催し、ライフサイエンスや医学におけるニーズを踏まえた上で必要となるバイオデバイスとそのバイオ界面について技術的課題の抽出、研究開発の方向性について討議をした。本ワークショップのプログラムは以下の通りである。

◆ 科学技術未来戦略ワークショップ

「インタラクティブバイオ界面の創製 -バイオ分子・細胞の動態解析制御を可能にするナノバイオデバイス基盤技術-

時：平成 26 年 1 月 15 日（水）10:00 ～ 18:00

場所：科学技術振興機構東京本部（サイエンスプラザ）地下 1 階大会議室
プログラム：

開会挨拶、趣旨説明 曾根 純一、川合 知二、中本 信也（JST/CRDS）

コーディネータ挨拶 山下一郎（奈良先端科学技術大学院大学）

1. ライフサイエンスにおけるバイオ分子・細胞の動態解析制御ニーズ

馬場 嘉信（名古屋大学）

落谷 孝広（国立がん研究センター研究所）

牛田 多加志（東京大学）

2. ニーズに応えるナノバイオデバイスとバイオ界面

澤田 和明（豊橋技術科学大学）

田畑 仁（東京大学）

3. インタラクティブバイオ界面の創製

【界面構成分子】

熊田 陽一（京都工芸繊維大学）

梅津 光央（東北大学）

一木 隆範（東京大学）

芝 清隆（がん研究会）

【界面分子配置】

高井 まどか（東京大学）

早水 裕平（東京工業大学）

木村 俊作（京都大学）

【界面解析・理論、シミュレーション】

浅川 雅（金沢大学）

林 智広（東京工業大学）

望月 祐志（立教大学）

星野 忠次（千葉大学）

4. 総合討論 司会：山下一郎

CRDS ではワークショップの議論も踏まえ、本プロポーザルを策定した。なお、ワークショップ開催に先立ち、ワークショップで検討すべき内容などの絞込みを目的としたフリーディスカッションによる検討会を平成 25 年 12 月 11 日および 21 日に開催している。参加有識者は以下の通りである（順不同、敬称略、所属・役職は検討会開催時点、* を付した有識者は 12 月 11 日のみ参加）。

山下一郎（奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 客員教授）

芝 清隆*（がん研究所 蛋白創製研究部 部長）

木村 俊作*（京都大学大学院 工学研究科 教授）

田畑 仁（東京大学大学院 工学系研究科 教授）

- 荻野 俊郎* (横浜国立大学 工学部 電子情報工学科 教授)
星野 忠次* (千葉大学大学院 薬学研究院 准教授)
澤田 和明 (豊橋技術科学大学 電気・電子工学系 教授)
牛田 多加志* (東京大学大学院 医学系研究科 教授)

ワークショップの内容・結果は、JST-CRDS『科学技術未来戦略ワークショップ「インタラクティブバイオ界面の創製 -バイオ分子・細胞の動態解析制御を可能にするナノバイオデバイス基盤技術-」報告書』にまとめている。

(参考文献)

- JST-CRDS「研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野 (2013年)」CRDS-FY2012-FR-04 (<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2012/FR/CRDS-FY2012-FR-04.pdf>)
- 再生医療の実用化・産業化に関する研究会「再生医療の実用化・産業化に関する報告書 最終取りまとめ」(平成25年2月) (<http://www.meti.go.jp/press/2012/02/20130222004/20130222004-2.pdf>)
- Kae Sato, Naoki Sasaki, Helene Andersson Svahn, Kiichi Sato. 2013. Microfluidics for nano-pathophysiology. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, (<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.08.009>)
- 公益財団法人がん研究会 がん研究所 蛋白創製研究部「エクソソーム医療とは？」(2013年5月)
- National Science Foundation. Biomaterials: Important Areas for Future Investment (2013年1月) (<http://nsfbiomatworkshop2012.caltech.edu/report/index.html>)
- JST-CRDS『科学技術未来戦略ワークショップ「インタラクティブバイオ界面の創製 -バイオ分子・細胞の動態解析制御を可能にするナノバイオデバイス基盤技術-」報告書』CRDS-FY2014-WR-02 (<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2014/WR/CRDS-FY2014-WR-02.pdf>)

付録2. 国内外の状況

バイオ界面の制御は生体材料（バイオマテリアル）の研究開発において主要な課題のひとつである。米国国立科学財団（NSF）が2012年6月に開催したワークショップ「Biomaterials: Important Areas for Future Investment」でもブレイクアウトセッションのテーマのひとつとして「Thin films and Interfaces」が取り上げられている。ワークショップ報告書では、タンパク質などの生体分子の界面への精密配置、界面のトポグラフィー（微細形状）形成、界面の多機能化などの研究開発が必要であるとしている。2013年9月には、日本の応用物理学会と米国 Material Research Society とのジョイントシンポジウムにおいて「Biological and Bioconjugated Materials for Electronic Devices」と題するセッションが設けられ、デバイスにおけるバイオ界面について多数の発表が行われた。

バイオ界面は、生体材料やバイオデバイスなどに関連する研究開発テーマの一環として取り扱われることが多く、バイオ界面という見方でファンディング等の施策状況を切り出すことは難しい。国内では、例えば、文部科学省科学研究費補助金の新学術領域研究（領域提案型）の「分子ナノシステムの創発化学（平成20年度～24年度）」、「ソフトインターフェースの分子科学（平成20年度～24年度）」、「融合マテリアル：分子制御による材料創成と機能開拓（平成22年度～26年度）」にバイオ界面に関連する研究課題が部分的に含まれている。また、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業でもCREST「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」、CREST「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」、さきがけ「ナノシステムと機能創発」の各研究領域にもバイオ界面が重要な位置を占める研究課題がある。

細胞の計測・操作を目的としたバイオデバイスでは、Organ（あるいはTissue）on a chip と呼ばれる、組織や臓器の機能を生体外で再現することを目指したデバイスの研究開発にまとまった投資が米国で行われている。国防高等研究計画局（DARPA）が2011年から5年間で75百万ドル、国立衛生研究所（NIH）が2012年間から5年間で70百万ドルを投じるとされている。欧州連合（EU）でも第7次フレームワークプログラム（FP7）のもと2012年から3年間で1.2百万ユーロの予算で「The Body-on-a-chip」プロジェクトが開始されている。国内では、内閣府の最先端研究開発支援プログラム（FIRSTプログラム）、最先端・次世代研究開発支援プログラム（NEXTプログラム）において三次元多細胞体の構築技術などの研究開発が進められていたが、いずれも平成25年度で終了した。新学術領域研究（領域提案型）では「超高速バイオアセンブラ（平成23年度～27年度）」が関連する研究領域としてあげられる。

付録3. 専門用語説明

MEMS

半導体微細加工技術などを活用して機械的構造を作製して作製した微小デバイスシステム (Micro Electro Mechanical System の略)。電気信号を取り出したり、化学反応を制御する目的で用いる。

マイクロフルイディクス

微細加工技術で作製した数十から数百マイクロメートルの流路などにより、微少量の液体を操作する技術。細胞を含む液体を操作することで、細胞分離などの操作が行える。

アプタマー

核酸やペプチド (アミノ酸が連なってできた分子) で、特定の分子に特異的に結合する能力をもつもの。この能力を利用して、生体の標識試薬や医薬品として用いられる。

幹細胞

多細胞生物の生物体を構成する種々の細胞に特殊化 (分化) する能力を持つとともに、この能力を保持した状態で分裂・増殖する細胞。発生初期の胚の一部から作られる胚性幹細胞 (ES 細胞)、数種類の遺伝子を導入して作られる人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)、分化能力を保持したまま体内に存在する体性幹細胞などがある。

細胞の操作

細胞の種類・性質に応じた分離、マイクロ流路デバイス内での搬送、細胞への物理的刺激の伝達、物質の注入など、細胞への人為的な働きかけの総称。

細胞のイメージング

細胞の形態だけでなく、細胞内の生体物質の分布や細胞外に放出される化学物質の濃度などの情報を、細胞の形態と関連付けて可視化したもの。

バイオマーカー

生体における生理状態や、疾患の進行、治療的介入に対する反応性を客観的に把握するための指標。尿、血液等に含まれる生体由来物質、心電図、骨密度などがバイオマーカーの代表例である。

ナノピラー

直径および高さが数十～数百ナノメートルの柱状の構造体。マイクロ流体デバイスの流路に多数配置して DNA やタンパク質などの生体高分子の分離、細胞接着の制御などに利用される。

ナノワイヤ

直径がナノメートルオーダーの繊維状の構造体。バイオデバイスでは、比表面積が大きいこ

とを利用したセンシングの高感度化、ナノピラーと同じように生体高分子の分離などに利用される。

■戦略プロポーザル作成メンバー■

曾根 純一	上席フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
田中 一宜	上席フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)※平成25年12月まで
中本 信也	フェロー・リーダー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
松下 伸広	特任フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
佐藤 勝昭	フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
永野 智己	フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
平野 晶子	主査	(戦略研究推進部)
矢倉 信之	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2013-SP-06

戦略プロポーザル

インタラクティブバイオ界面の創製

～細胞の動態解析制御を可能にするバイオデバイス基盤技術～

STRATEGIC PROPOSAL

Creation of Interactive Biointerface

- A fundamental technology for biodevices to enable dynamic analysis and control of cells -

平成 26 年 5 月 May 2014

独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター ナノテクノロジー・材料ユニット
Nanotechnology/Materials Unit,
Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 番地

電 話 03-5214-7481

ファックス 03-5214-7385

<http://www.jst.go.jp/crds/>

©2014 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission. Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA

TAAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
ATTAATC A AAGA CCT
GA C CTA ACT CTCAGACC

0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

