

国際科学技術協力基盤整備事業（日本－台湾研究交流）

1. 研究課題名：「ナノメカニカル細胞センサー」
2. 研究期間：平成24年1月～平成27年3月
3. 支援額： 総額 13,850,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

|               | 氏名   | 所属                                   | 役職           |
|---------------|------|--------------------------------------|--------------|
| 研究代表者         | 吉川元起 | 国立研究開発法人 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 | 独立研究者        |
| 研究者           | 柴弘太  | 国立研究開発法人 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 | ICYS-MANA研究員 |
| 研究期間中の全参加研究者数 |      | 2名                                   |              |

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

|               | 氏名                | 所属            | 役職   |
|---------------|-------------------|---------------|------|
| 研究代表者         | Shu-Ping Lin      | 国立中興大学 (NCHU) | 教授   |
| 研究者           | Tien-Yin Chi      | 国立中興大学 (NCHU) | 修士学生 |
| 研究者           | Yu-Shan Kan       | 国立中興大学 (NCHU) | 修士学生 |
| 研究者           | Wei-Yuan Chiang   | 国立中興大学 (NCHU) | 修士学生 |
| 研究者           | Lester U. Vinzons | 国立中興大学 (NCHU) | 修士学生 |
| 研究者           | Chun-Chun Hsu     | 国立中興大学 (NCHU) | 修士学生 |
| 研究期間中の全参加研究者数 |                   | 8名            |      |

5. 研究・交流の目的

本研究の目的は、「ナノメカニカル細胞センサー (Nanomechanical Cellular Sensor, NCS)」という新たなセンサーを開発することである。これは日本チームによって近年開発され、センサー表面上での微少な力を検出可能なナノメカニカル膜型表面応力センサー (Membrane-type Surface stress Sensor, MSS) を基にしたセンサーである。MSS の表面で細胞を培養することで、細胞のナノレベルでの機械的な動きを検出する。これが実現すれば、特定の条件や刺激を与えた際の、細胞の成長や代謝における様々な活動をリアルタイムで明らかにすることが可能になる。

本研究では、日本と台湾の各チームの強みを最大限に活かすことで、この新たなセンサーの作製と、その実証を目指す。まず日本チームは、MSS をはじめとする新たなセンサー開発のノウハウを活かし、解析やシミュレーションを通じて、センサーチップや表面培養膜の物理工学的デザインを行う。一方、台湾チームは、これまで培った世界屈指の細胞培養技術を駆使して、MSS 上に細胞やそのネットワークを成長させるためのバイオ-エレクトロニクス界面を形成する。さらに、台湾のグループは、自作のトランジスタ型センサーを用

いて、その細胞挙動の電気生理学的な評価も行う。こうして、日本-台湾両チーム間で、世界最先端のセンサー素子や細胞培養技術のノウハウに関して交流を深めることにより、本研究テーマはもちろん、今後の研究活動の可能性を大きく広げることが、本研究交流の目的である。

## 6. 研究・交流の成果

### 6-1 研究の成果

●「新しい知の創造/画期的な科学技術の進展/新分野の開拓」の観点から  
・世界最先端のナノメカニカルセンサーである膜型表面応力センサー上に、最新の表面処理技術を駆使して細胞を培養することにより、ナノレベルでの細胞挙動のリアルタイム測定に成功した。

・ナノメカニカルセンサーは、従来大型の装置が必要であり、細胞培養との組み合わせでは、巨大なシステムが必要であったのに対し、本研究では膜型表面応力センサーの独特の構造を活かした「両面被覆法」という画期的な測定方式を利用することで、リアルタイムでその場観測・測定が可能な、ナノメカニカル細胞センサー (Nanomechanical Cellular Sensor, NCS) システムを構築することに成功した。

●「相手側との協力による研究への相乗効果」の観点から

・本研究を開始するまでは、日本チームには細胞培養に関するノウハウが十分では無い部分があったにもかかわらず、本研究で台湾チームと連携することにより、新たな学術分野の創出に繋がりうる重要な成果を挙げることに成功した。

・一方で、台湾チームには、ナノメカニカルセンシングに関する知見や技術が不足している状態からのスタートであったが、本研究に参加した台湾チームの学生は、みなナノメカニカルセンサーの原理と応用方法を習得することができ、今回の画期的成果に繋がった。事実、本研究で得られた重要なデータの多くは、台湾チームの学生が日本チームの研究室に滞在している期間中に得られたものであり、双方の緊密な協力無くして、今回の成果は得られなかったと言える。

●「当該研究の今後の展開見込、社会への波及効果」の観点から

・本研究で用いたシステムは、精密な表面修飾術を駆使して培養された細胞に対して、ナノメカニカルセンサーとデジタルホログラフィック顕微鏡を適用する事により、センサー表面の面内情報だけでなく、垂直方向を含んだ3次元的な空間における超高解像度測定が可能となる。このように、時間・空間の両ドメインにおいて、世界最高レベルの超高解像度測定を行う事により、これまで見えなかったナノレベルでの細胞の挙動を明らかにできる可能性がある。

・本研究は、近年ますます重要になってきている「メカノバイオロジー」にとどまらない「ナノメカノバイオロジー」という新たな学術分野創出の契機となることが期待される。

・本研究では、ナノメカニカル膜型表面応力センサーと、新たに開発した両面被覆法を組み合わせた簡易測定システムを確立した。これを用いることで、細胞の微小な機械的振動を通じて細胞活性度のリアルタイムモニタリングが可能となるため、薬剤スクリーニングなど産業的応用も期待できる。

### 4. 3 研究成果の補足

・本研究で得られた成果などにより、以下の主要な賞を受賞した：

・つくば奨励賞

・nano tech 2015 プロジェクト賞

・上記の賞に加え、本研究に参加した学生が、以下の優秀講演賞と優秀ポスター賞を受賞

した：

- ・許竣淳（優秀講演賞：isCEBT 2013）
- ・黄書彦（優秀ポスター賞：isCEBT 2013）
- ・翁培傑（優秀講演賞：isCEBT 2014）
- ・張維驛（優秀ポスター賞：isCEBT 2014）

## 6-2 人的交流の成果

- 「相手側との研究交流につながる人材育成」の観点から
  - ・日本チーム側は、所属する物質・材料研究機構の国立研究開発法人（平成27年4月に独立行政法人から改称）という性格上、原則として学生がいないため、主に台湾チームから学生を受け入れるという形式により研究交流を行った。
  - ・台湾チームが所属する学科では、博士課程が無いため、本研究に参加した学生はそのまま博士課程に進むことはできなかったが、日本での研究とその成果が高く評価され、着実にキャリアアップしている。
  - ・本研究では、同時期にカナダのWaterloo大学からのインターンシップ生も日本チームに在籍していたこともあり、グループ内・グループ間での定期的な進捗報告も含め、全てのディスカッションを英語で行った。
  - ・国際学会にも学生が積極的に出席してプレゼンを行い、優秀講演賞や優秀ポスター賞を複数受賞するなど、学生が高いレベルの研究成果を挙げるに至った。
- 「当該事業を端緒とした相手側との研究交流の増加/持続的発展の可能性（終了後の交流計画を含む）」の観点から
  - ・本研究での研究交流、特に台湾チームの学生の日本チームへの受け入れにおいては、いくつかの制度上の制約があったことに加え、主要メンバーが出産のため産休に入ったこともあり、十分なアウトプット（人的交流）が行えなかった。
  - ・こういった時間的制約を克服するべく、Skypeなどのウェブ会議を最大限に活用し、事前に十分な研究計画を練り上げて、日本-台湾両チームで予備実験を周到に行うなど、遠隔地での効率的な共同研究の方法を模索することで、上記のとおり、当初の計画以上の成果を挙げる事ができた。
  - ・結果的に、日本・台湾の両チームとも、遠隔地であっても十分な共同研究を行うノウハウを習得することができた。現在も定期的にウェブ会議を開催するなど、今後の更なる研究交流の増加や持続的発展に向けての基盤を固めることができた。
  - ・この遠隔地同士での効率的共同研究推進のノウハウを活かし、地理的な制約を受けることなく、国内外の世界最先端の知見を有する研究機関との共同研究が複数開始されるに至っている。

## 7. 本研究交流による主な論文発表・主要学会での発表・特許出願

| 論文<br>or<br>特許 | ・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年、DOI<br>・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等  | 特記事項 |
|----------------|---|------|
| 論文             | G. Yoshikawa, T. Akiyama, F. Loizeau, K. Shiba, S. Gautsch, T. Nakayama, P. Vettiger, N. F. d. Rooij, and M. Aono, "Two dimensional array of piezoresistive nanomechanical membrane-type surface stress sensor (mss) with improved sensitivity," Sensors 12, 15873-15887 (2012) |      |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 論文 | G. Yoshikawa, F. Loizeau, C. J. Lee, T. Akiyama, K. Shiba, S. Gautsch, T. Nakayama, P. Vettiger, N. F. de Rooij, and M. Aono, "Double-Side-Coated Nanomechanical Membrane-Type Surface Stress Sensor (MSS) for One-Chip-One-Channel Setup," <i>Langmuir</i> 29, 7551–7556 (2013).                          |  |
| 特許 | 特許、「両面被覆型表面応力センサー」、平成24年4月17日、特願2012-094299、物質・材料研究機構、吉川元起他6名  |  |
| 論文 | Shu-Ping Lin, Shu-Yen Huang, Se-Fen Chen, Lester U. Vinzons, Jhong-Yi Ciou, and Pei-Jie Wong, "Investigation of the Interfacial Effects of Small Chemical-Modified TiO <sub>2</sub> Nanotubes on 3T3 Fibroblast Responses", <i>ACS Applied Materials &amp; Interfaces</i> , vol. 6, pp. 12071–12082, 2014. |  |
| 論文 | Shu-Ping Lin, Lester U. Vinzons, Yu-Shan Kang, and Tung-Yen Lai, "Non-Faradaic Impedance Investigation of Interfacial Effects of Neuronal Cell Growth and Differentiation on Silicon Nanowire Transistors", <i>ACS Applied Materials &amp; Interfaces</i> , 2015. (Accepted)                               |  |