

2.2.3 バイオセンシング

(1) 研究開発領域の定義

生体由来の物質や信号を検出・分析する技術開発に基づき、生命科学研究や医療・ヘルスケアのための計測・診断デバイスの創出を目指す研究開発領域である。核酸やバイオマーカーとなる小分子、病原体、薬物、さらには生体の物理的応答などが分析対象となり得る。新規な検出原理の創出のみならず、微量試料から対象物質を分離する技術、検出の高速化・高感度化・高集積化・マルチモーダル化、Organ-on-a-Chip技術によるヒト臓器の再現、デバイスのウェアラブル化、非接触・遠隔診断技術などの研究が進められている。センシング素子やデバイスの設計に加え、データ解析や生体由来物質や細胞の扱いなども重要となるため、幅広い分野の連携が求められる。

(2) キーワード

1細胞オミクス、1分子シーケンシング、ナノポア、マイクロチップ、Lab-on-a-Chip、Micro Total Analysis System (μTAS)、Organ-on-a-Chip、バイオマーカー、Micro Paper-based Analytical Device (μPAD)、Point-of-Care (POC)、ウェアラブルデバイス

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

生体由来の様々な情報を検出・分析するバイオセンシング技術は、生命現象解明などの基礎研究や、医療・ヘルスケアにおける診断、さらには感染症予防におけるキーテクノロジーである。生体情報をDNA、RNA、タンパク質といった分子の種類や量から調べようとするオミクス解析は、1細胞レベル、そして1分子レベルと、より細かい解像度で情報が得られるよう技術が進展してきた。同時に、膨大な種類と幅広いダイナミックレンジ（分子数の多寡）を有する各種分子を網羅的かつ迅速・安価に計測するため、ハイスループットなデバイス開発にも注力がされている。Lab-on-a-ChipあるいはMicro Total Analysis Systems (μTAS) と呼ばれるデバイスは、微細な流路や構造物を数cm角の基板上に加工したものであり、単一細胞レベルや高い空間・時間分解能での効率的な生化学分析を可能にする。近年では、微小なチップ内に臓器構造を再現し、生体応答などの評価に利用するOrgan-on-a-Chip技術の発展も目覚ましい。さらに、社会の超高齢化やCOVID-19の流行などを通じて、ポイントオブケア（患者近傍での、あるいは患者自身で行う診断）やセルフケア（自身で日常的に行う健康管理）に適する安全で簡便な診断ツールの充実が急務となっている。バイオマーカーとなる物質を非侵襲かつ高感度に検出するための検出素子やデバイスの開発には、ナノ材料や生体と調和性の高い材料の開発が有用であり、多様な分析装置やウェアラブルデバイスの創出に貢献している。

[研究開発の動向]

ヒトゲノム計画以来続く熾烈なDNAシーケンサーの開発競争により、ゲノム解析の価格は急速に低下し、今や次世代シーケンシング（NGS）が一般研究室レベルで運用されるようになった。また、mRNAから逆転写反応でcDNAを合成しNGSで解読する、RNAシーケンシング（RNA-seq）も可能になった。2009年には1細胞レベルでのmRNAの網羅的解析（トランスクリプトーム解析）が実践され、最近ではマイクロ流路技術と組み合わせることで多細胞のトランスクリプトーム解析を全自動で行う装置まで開発されている。

一方、NSGを用いた1細胞RNA-seqには課題もある。読み取り長に限界があり、長いmRNA（数百塩基以上）は解読できない。またポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を用いるため、低発現量の遺伝子を見落とす可能性がある。そこで、これらの欠点を克服し得る1分子計測技術が注目されている。現在有力な手法の1つは1分子リアルタイムシーケンシング（SMRT）であり、ゼロモード導波路を利用しDNAポリメラーゼに取り込まれるDNAを蛍光測定によって一塩基レベルで検出する。もう一つにはナノポアシーケンシングがあり、

DNAが生体ナノポアを通過する過程で生じるイオン電流変化から、1分子DNAの塩基配列を解読する。現状では計測スループットと読み取りエラー率に課題があるが、ナノポア構造のアレイ化や、深層学習アルゴリズムによる読み取りエラーの低減が急速に進められている。

トランスクリプトーム解析による遺伝子発現量の推定ではなく、直接タンパク質の発現量を調べるためにはプロテオーム解析を行う。現在の主要技術である質量分析法では、原理上、計測可能なタンパク質の種類が限定され、またタンパク質の高次構造の情報も得ることができない。そこで、タンパク質の1分子検出法の研究開発が潮流となっている。アプローチは2種類あり、一つはタンパク質を構成するアミノ酸の配列を解読するものである。これまでに、Orbitrap質量分析法、エドマン分解法を用いた大規模並列分析、定量DNA-PAINT、生体ナノポアを用いたペプチドシーケンシング法など様々な技術が開発されている。中でも生体ナノポアシーケンシング法は急速に開発が進められており、実用に近い技術とされる。もう一つは、タンパク質の構造を1分子毎に計測するセンサ技術の開発である。固体ナノポアセンサでは、1分子タンパク質の形状識別や折り畳み構造解析技術が確立された。さらに信号解析に機械学習を用いれば、体積・表面電荷・質量といった多様な物理特性の解析も可能になる。近年では国内外でベンダーが現れ、研究開発を後押ししている。また、タンパク質をイオン化せずに、その質量を10zeptogramの超高感度で測定するナノメカニカル共振子なども開発されている。

Lab-on-a-Chip、あるいはMicro-Total-Analysis-Systems (μ TAS) と呼ばれる技術が近年注目を集めている。これは、半導体加工技術 (Microelectromechanical System (MEMS)) をベースとして、数cm角の基板の上に微細な流路や構造物を加工し、様々な流体操作・化学操作を集積させた「マイクロチップ」を利用したデバイスである。数nmから数百 μ mまで幅広いサイズの構造を作ることができるため、分子レベルから細胞、組織レベルまで、幅広い対象の分析に適用することができる。

μ TASの研究は、1990年代前半、マイクロ流路上の電気泳動によるDNAの分離分析から始まった。流路を使うことで多段階の分離や省試料での分析が可能となり、さらに超微細加工技術の進展に伴って、1分子毎の分離や分析が可能になるまで技術が高度化した。タンパク質も主要な分析対象分子である。抗原抗体反応を用いた1分子レベルで定量分析や、質量分析計のエミッターにマイクロ流路による電氣的分離操作を組み合わせることで、1細胞レベルでの高感度タンパク質解析が報告されている。

細胞培養実験にマイクロチップを用いることで、反応空間が大幅に減少し、実験系の効率向上や高機能化が期待される。初期には、外部で培養した細胞の懸濁液をマイクロチップ内で分離分析する研究などが報告された。近年では、マイクロチップの中で細胞を培養する手法が開発され、迅速なバイオリアクターやバイオアッセイシステムの構築が実現された。また細胞数は100万個以上から1000個以下へ、分析時間も数時間から数分以内へと飛躍的に向上している。さらに1細胞ごとに培養する技術も開発され、細胞の個性に迫る実験も可能となっている。このような技術は、様々な疾患解析等への展開が期待される。

Organ-on-a-Chipは、マイクロチップ内で流路や構造物・膜などを組み合わせ、生体組織を模倣したデバイスである。2010年代初頭から、薬剤効果の検証など動物実験の代替として期待されている。現在、肺、腎臓、小腸、血管、血液脳関門などの臓器がOrgan-on-a-Chip技術で模倣されている。例えば肺は、流路を多数の微細貫通孔を有するポア膜で二分割し、膜の裏表に肺上皮細胞と血管内皮細胞を培養し空気と培地を分離することで模倣される。さらに、複数のOrgan-on-a-Chipを融合させて全体的な影響を調べるシステム (Body-on-Chips) も開発されており、一層の高度化が進んでいる。

医療におけるポイントオブケア診断技術には、分析性能に加えて携帯性、迅速性、費用対効果などが求められる。COVID-19の世界的な流行は当該技術の進展をもたらし、近年では非侵襲的に採取可能な生体液 (唾液、尿、汗など) を利用したバイオマーカーのスクリーニング検査が可能になりつつある。バイオマーカー濃度に対して夾雑成分の多い生体液に対しては、ナノ材料と統合した診断デバイスが、特に感度や周囲条

件での長期安定性の向上に貢献している。例えば、サイズ、形状および凝集に依存したプラズモニク特性による光学検出スキームや、サブ波長領域の光共振器アレイの活用によって蛍光増強度を高める技術が報告されている。また、シリコンフォトニクス技術の応用は、デバイスの超小型化や多検体測定を可能にする。シリコン光導波路上で抗原濃度変化を共振波長の変化として捉えるなど、様々な原理が提案されている。

スマートウォッチなどのウェアラブルデバイスは、生体の圧力・振動・温度などの物理センシングを実装しており、既にCOVID-19を含む様々な病気の早期発見や進行のモニタリングへ活用されている。その次世代の技術として、従来の身体パラメータに加え、生化学マーカーも含めたマルチモーダルあるいはマルチプレックス測定をリアルタイムかつ継続的に行うウェアラブルセンサの開発が追求されている。

現在特に開発が進んでいるのは、汗成分や皮下間質液成分（代謝物（e.g., グルコース、尿酸）、電解質、コルチゾールなど）を対象としたセンシングシステムである。皮膚に貼付可能な柔軟材料を用いたセンシングデバイス（“皮膚パッチ”）は発展が著しい。従来のデバイスにはない変形し易さ、弾力性、軽さ、携帯性を持ち、かつLab-on-a-Chip技術を活用して多様な機能を搭載できる可能性がある。発汗を促す薬剤を経皮投与するイオントフォレシスとの組み合わせや、ハイドロゲルのパッドに指先を数分間“タッチ”する汗のサンプリング法も検討されている。また、刺入型のデバイスも活発に開発されている。アボット社の「FreeStyle リブレ」は、柔軟な酵素電極ファイバーを皮下に挿入して間質液中のグルコース濃度の連続的測定を行う。糖尿病患者が指先穿刺せずに日常の自己管理が可能となり、現在世界中で利用されている。マイクロニードルアレイを用いて、皮下間質液中の血糖値やアルコール、乳酸などの代謝物をモニタリングするシステムも報告されている。

（汗や間質液中の）生化学マーカーのセンシング素子には、導電性ナノ材料の利用が関心を集めている。優れた物理的・化学的・電気的特性、多数のナノスケール形態、酵素修飾などにより、多様な化学的および生物学的センサへと加工できる。例えば、電気化学的免疫センサやDNAバイオセンサなどのウェアラブル電気化学バイオセンサ、光学現象を利用したバッテリー駆動のウェアラブルセンサ、さらにはバッテリーレスの皮膚型センサなどへ応用されている。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

• 1分子ペプチド/タンパク質シーケンサー

Oxford Nanopore Technologies社は、ナノポアを利用した1分子DNAシーケンサーの技術で強力な地位を築いているが、現在1分子ペプチドシーケンスへの技術展開が注目されている。これまでに2本のDNA鎖にペプチドを化学的に連結させる手法を用いて、数塩基のアミノ酸配列を高精度で識別できることが報告された。また、世界初となる1分子タンパク質シーケンサーの製品化を目指す複数のベンチャー企業が設立されている。エドマン法分解法を基盤技術とし、SMRTに類似した大規模並列蛍光検出の仕組みと組み合わせるリアルタイムでアミノ酸配列解読を実施する技術開発が進められている。最近では数十塩基のオリゴペプチドのアミノ酸配列解読に成功した。タンパク質の網羅的検出への発展が期待される。

• 集積ナノポア構造を応用した新規1分子計測技術

3次元集積ナノポアセンサは、ナノポアの極近傍で細胞を破碎する仕組みにより、ハイスループットな生体分子検出を可能にした。1つの細胞内のタンパク質やDNAをオンチップでその場検出できる初のナノポアセンサである。また、ナノ電極をナノピペットの先端に集積させたナノセンサが開発されている。ナノ電極間のトンネル電流計測により、ナノポアを通過する1分子DNAやタンパク質を検出できる。

• 細胞・組織の力学的特性を評価/利用するデバイス

Organ-on-a-Chip 技術の研究では、心臓や骨格筋、平滑筋などの動く細胞を用いて、その力学応答を調べる実験系の開発が注力されている。細胞の極わずかな力や動きの大きさを計測する必要があるため、高精度なデバイス作製が求められる。初期には、カンチレバー（片持ち梁）型の構造体に細胞を接着させて薬剤応答を見る方法や、マイクロピラーアレイ上で平滑筋細胞が接着・移動する際のピラー頭頂部の変位を計測するデバイスなどが開発されている。近年では、心臓を模した細胞組織をマイクロ流路内に再現し、拍動による流れの変化から力を評価する実験系などが報告されている。また、筋肉組織などの駆動力を利用してロボットやポンプなどの自律型機能を持つデバイスの開発も行われており、体内移動ロボットや人工心臓といった医療デバイスへの応用展開も期待される。

• 生体素子（抗体、酵素、細胞など）を用いたセンシング

生体由来の抗体、酵素または細胞自体が持つ優れた感度や選択性を活用して、多様なセンシング技術が開発されている。素子機能を最大限に引き出すため、生体素子の配向や固定制御、センシング場の制御などが足掛かりとなる。例えば、昆虫の嗅覚受容体を人工細胞膜に再構成した匂いセンサでは、呼気中のガンマー（1-オクテン-3-オール）の検出が行われた。また、生体組織や器官、個体をそのまま利活用するセンサも増えている。例えば、線虫が癌マーカー分子に誘引されることを利用したN-NOSE（エヌノーズ、HIROTSU バイオサイエンス）は、新しい癌検査方法として注目を集め、普及が進んでいる。昆虫の触角は、気中の匂いを高感度で連続検出可能なセンサ素子として機能することから、電極に繋いだ触覚単体をドローンに搭載して匂い発生源を探索する試みなどがされている。

• 3次元-マイクロ流体ペーパーベース分析装置

酵素免疫測定法（ELISA）やポリメラーゼ連鎖反応（PCR）などの複雑な検査を、低コストに、そしてオンラインで実施するため、紙製の診断装置であるマイクロ流体ペーパーベース分析装置（ μ PAD）が注目されている。低コスト化およびパフォーマンス向上のため、ペーパーの3次元（3D）構造化、疎水性バリアの高解像度パターン作成、紙に収縮性などの機能を付与するなどの研究開発が進められている。特にペーパーの3D化は、デバイスのサイズを大きくすることなく、多段階および複数種類の検査チャンネルを搭載した密なデバイスを実現し得る。加えて、厚み方向にもサンプルを移動させることで紙の膨張によるサンプル損失を抑えられる、試料導入口と反応ゾーンを短い3D経路で結ぶことで複数のチャンネルを混合せずに構成でき、処理時間を短縮できる、といった利点もある。複数の技術要素を組み合わせた性能向上が今後も期待される。

• 神経センシング

末梢神経系は、様々な感覚器と関連する制御システムの間での信号伝達を担う。神経・精神疾患や感覚器疾患の治療においては、抹消神経系のセンシングおよび制御を可能にする抹消神経インターフェースの開発が求められている。血糖値や血圧などの生体信号や感覚器の活動をモニタリングすることで、治療効果を高める刺激信号生成や、生体負担を緩和する刺激のタイミング・強度の調整などが期待される。非侵襲的な治療方法である経皮的電気刺激や経頭蓋磁気刺激などでは、神経活動や症状に関連する生体情報のセンシングを活用したクローズドループ刺激が研究されている。さらに、自律神経系は臓器機能や生体恒常性など広範な生理機能に関わり、かつ個別の神経単位での制御が可能と考えられることから、その活動のセンシング技術の開発が注目されている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

米国では、国立衛生研究所（NIH）のRapid Acceleration of Diagnostics（RADx）イニシアティブにおいて、COVID-19に対応した新規検査手法の開発やその社会実装を加速させるため、1億700万ドル以上

の支援が実施された。この中のRADx Radical (RADx-rad) プログラムでは、迅速検出デバイス、ポイントオブケア診断、スクリーニング・在宅検査技術などに焦点を当てた、新しいウイルス検査アプローチの研究開発を推し進めている。また、将来の感染症が発生した際に展開できるプラットフォームの構築も目指している。また、NIHのNational Human Genome Research Institute (NHGRI) では、“Technology Development for Single-Molecule Protein Sequencing”というタンパク質の1分子シーケンシング技術開発のためのファンディングプログラムが立ち上げられた。既存のプロテオーム解析技術を超えてハイスループット・高感度に希少タンパク質を検出可能な候補技術として、ナノポア技術、エドマン分解法、蛍光検出法、トンネル電流計測法が挙げられている。NIHのNational Center for Advancing Translational Science (NCATS) では、米国国防高等研究計画局 (DARPA) を含む複数の国家機関と連携して、2012年に Tissue Chip for Drug Screening イニシアティブを発足しており、Organ-on-a-Chipに関する研究プロジェクトを継続的に支援している。

Northwestern大学の研究グループを中心に、トップダウンプロテオミクスのコンソーシアムが立ち上げられ、“Human Proteoform Project”が始動している。これは、約2万個のヒトの遺伝子から発現されるタンパク質分子を網羅的に解析し、Human Proteoform Atlasの構築を目指すプロジェクトである。ナノポア技術やOrbitrap質量分析法といった、1分子オミクス解析技術開発への投資も目的としている。また米国国立科学財団 (NSF) では、Engineering Biology and Health (EBH) Cluster 中の“Biosensing”および“Biosphotonic”プログラムにおいて、生命科学や医療診断、公衆衛生などに資するバイオセンシング技術の研究開発が進められている。

DARPAの“Smart Non-invasive Assays of Physiology (SNAP) ”、“Measuring Biological Aptitude (MBA) ”、“Epigenetic Characterization and Observation (ECHO) ”といった研究プログラムでは、多様なオミクス情報やバイオマーカーの分析に基づいて、身体の状態を経時的に追跡する非侵襲・携帯型のデバイスの開発を目指している。

欧州のHorizon 2020および後継のHorizon Europeでは、ゲノムからプロテオームまで様々なオミクス情報のシーケンス技術、マイクロチップや携帯型デバイスを用いた生体試料の分析・臨床診断技術の開発に関するプログラムが多数進行している。この内、“Organ-on-Chip in Development (ORCHID) ”は2017年から実施された複数の大学や研究機関によるオープンプロジェクトであり、Organ-on-a-Chip技術のロードマップの策定と国際的なネットワークの枠組みの構築を目標に活動した。その成果の一つとして、2018年にEuropean Organ-on-Chip Society (EUOoCS) が設立されており、Organ-on-a-Chip技術におけるアカデミアと産業界の繋がりや、法規制、教育等への対応が強化されている。1分子シーケンシング技術に関して進行中の大規模プログラムとしては、2019年からの“Proteome profiling using plasmonic nanopore sensors (NanoProt-ID) ”がある。これは、タンパク質の部分的蛍光標識と、固体ナノポアの表面プラズモン共鳴による蛍光増強を利用して、1分子レベルのプロテオミクス解析を目指すものである。また、2021年より“Ultrafast Raman Technologies for Protein Identification and Sequencing (ProteinID) ”プログラムが始動しており、固体ナノポアを通るタンパク質のアミノ酸配列を、増強ラマン散乱で超高速・超高感度にシーケンシングするアプローチが研究されている。

日本では、JSTの戦略的創造研究推進事業 (CREST、さきがけ) および日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST、PRIME) において、2021年から生体感覚システムおよび末梢神経ネットワークを包括した「マルチセンシングシステム」の統合的な理解、および可視化・制御法の開発を目標とした連携プログラムが立ち上がっている。この中では、神経活動や生体感覚をセンシングするシステムの機構解明や、低侵襲性センシングデバイスの開発も行われる。JSTの産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム (OPERA) の「埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアム」(2017~2021年度) では、身体パラメータや非侵襲的生体試料 (汗、唾液、呼気など) のセンシングによりヘルスケアや医療に資する埋込型・装着型デバイスが様々に開発されている。同じくJST-OPERAの「マルチモーダルセンシング

2.2

俯瞰区分と研究開発領域 バイオ・医療応用

共創コンソーシアム」(2018～2023年度)では、イオンイメージセンサおよびマルチガス感応膜の技術を生命科学、ヘルスケア、農芸等へ応用したセンシング技術の開発を行っている。AMED「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業(再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発)」(2017～2021年度)においては、患者負担の少ない薬物効果試験等を目指し、腎臓や血液脳関門などの様々なオンチップ模倣臓器が開発された。その他、複数の大型プロジェクト(JST-ERATO、日本学術振興機構の新学術領域研究、AMEDムーンショット型研究開発事業)の中で、バイオセンシング技術に関わる研究が推進されている。

(5) 科学技術的課題

1分子レベルのオミクス解析技術は、一般的に分子と同程度の大きさの空間を作り、そこへ入ってくる分子を1個ずつ検出する仕組みを基本とする。しかし、タンパク質やmRNAに対する検出空間の大きさは1～数nmとなるため、液中に分子が高濃度で存在していないと現実的な時間で計測することは困難である。特にタンパク質は、DNAやmRNAと異なり、PCR増幅のような遺伝子工学的的方法により高濃度条件を作る手段が無い。そこで、水圧や毛細管力などの外力を利用し、効率的にタンパク質分子をセンサ空間に輸送するフローセルの開発が必須になる。あるいは、1細胞をセンサ空間の極近傍で破碎し、タンパク質を抽出する仕組みも効果的であろう。さらに、多チャンネル化による大規模並列処理も重要である(既にPacBio社のSMRT技術やOxford Nanopore Technologiesのナノポア技術で開発が進められている)。

また、細胞内にはmRNAやタンパク質以外にも多様な夾雑物質が含まれている。従って無処理のまま細胞内分子を計測することは難しく、分離技術の併用が必要になる。質量分析法では、HPLCのような既存技術に加え、electrosprayの段階でナノポアをフィルタとして用いる新技術も開発されている。同様の機構は固体ナノポアセンサにも適用されており、サイズ分離しながら1細胞からタンパク質や核酸を検出できることが報告されている。

1分子オミクス解析による1細胞解析は、将来、空間オミクスへの応用展開も見込まれる。従来では、生体試料を機械破碎や酵素分解により処理しているため、生体組織のどの位置の細胞の情報であるかを明確にできない。狙った位置の細胞から効率的に内容物を抽出する技術を導入し、空間位置情報と紐づいた1分子オミクスデータの計測プラットフォームの確立を目指すことも重要である。さらには最近、1つの生細胞から非侵襲的に細胞質を採取することで、1つの生細胞で繰り返しトランスクリプトーム解析をする技術(Live-seq)が報告された。オミクス解析は、今後、時系列解析への展開も予想され、非侵襲的なサンプリング法の性能向上やハイスループット化が求められる。

Organ-on-a-chip技術に関して、まずデバイスの実効性の観点では、どの程度本来の臓器構造や機能を模倣できているかが問題である。実際の臓器は血管や神経などが複雑に絡み合っており、これを大きな組織のレベルで再現することは難しい。また神経系を組み込んだデバイスはこれまでに報告がない。さらに、他細胞との共培養による複合組織の作製という課題もある。これらの解決には、オルガノイド技術など生命・医学分野との本格的な連携が必須となる。続いて、デバイス基板の材料特性に関して、現在に主に使われているPolydimethylsiloxane(PDMS)は、微細構造を作り易くコストも安価という利点がある一方、ゴム材料であるため、長期的安定性や化学的・物理的耐性には劣る面がある。さらに、光学的検出法の適用において、PDMSでは厚みを一定程度薄くすることが難しい点や、自家蛍光や光との干渉作用が障害となる場合がある。そこで、ガラスやそのほかの材料を基板に用いたデバイス作製が検討されている。さらに、体内に埋め込んで人工臓器やその補助として用いる場合には、生体適合性や非侵襲性も求められることになる。

電気化学的原理に基づくポイントオブケア診断技術では、検出素子自体はフェムトモル濃度領域の検出限界に到達している。このため、低濃度の病原体を検出するデバイスの開発には、サンプル処理工程の簡略化、標的DNAの2本鎖検出法の開発、携帯型デバイスの感度向上といった方向性の研究開発が必要になる。また、スクリーニング検査としてのスループットを高めるためには、1度に複数のバイオマーカーを測定できる多重・

差動センサなどの開発が求められる。

ウェアラブルなセンシングデバイス、特に皮膚貼付型のデバイスにおいては、軽量で安全、かつ連続動作を可能にする電源が必要である。そのために、空気電池（金属/O₂電池）や太陽電池などの薄膜化やフレキシブル化が進んでいる。また、汗を電解質として利用することで未使用時の劣化や液漏れを回避したオンデマンド型電池が報告されている。さらに、環境発電の一種である摩擦発電デバイスは、人体の運動によって発電するウェアラブル電源として注目される。汗（乳酸）や尿酸などで発電する酵素電池については、研究が続けられているものの出力の安定性、寿命、発電量に課題がある。今後も、デバイス特性や使用目的に応じた電源の開発が求められる。

神経活動のセンシングおよび制御においては、信頼性の高い神経インターフェースが必要である。神経外電極は、神経上皮に巻き付けたり貼り付けたりしてアプローチするため神経へのダメージは少なく済むが、信号対雑音比（SNR）や刺激の分解能が低くなるというデメリットがある。一方、神経内電極を用いるアプローチでは、高いSNRや刺激分解能を期待できるものの、自律神経への刺入ダメージが懸念される。また、目的の神経に確実にアクセスできることも必要である。そこで、インターフェースそのものを小さくすることが重要となり、カフ型マイクロ電極、ナノクリップ、マイクロ電極アレイなど、マイクロ・ナノ工学に基づく精密設計が検討されている。さらに、生体内での免疫反応を回避し、かつ神経インターフェースの機能を保持するため、生体適合性と柔軟性を有する材料の利用も求められる。

(6) その他の課題

バイオセンシング技術は、化学、物理学、工学、生物学、医学、情報科学など様々な分野の技術要素から成るため、これらを統合する幅広い学際的研究領域として基礎・応用研究や産学連携が推進されるべきである。また、そのような取り組みの中で、イノベーション創出に向けて高い異分野融合能力を有する人材の育成も望まれる。学術コミュニティの構築や、分野を跨いだ情報共有・情報発信の素地を作るためには、国がフラッグシップを取り、各分野の学会を巻き込みながら進めていくことが有効な可能性がある。さらに産学連携においては、大学発の技術をより効率的・戦略的に実装までつなげるために、技術面のみでなく、消費者ニーズや市場動向・社会動向を踏まえた研究開発が必要である。ここでは、企業の参画のみならず、国による戦略的なマッチングや促進活動の必要性も考えられる。

1分子オミクス解析技術については、その実用上の意義・価値の実証も重要な課題である。例えば、計測の感度、検出対象分子のカバレッジ、分子識別のエラー率、コスト、およびスループットの観点から技術的評価がなされるが、その実用上の利点を実証するには、グローバルな学術コミュニティで情報共有や議論をしながら研究開発および実装を促進していく必要がある。実際に1分子プロテオミクス解析分野では、関連する幅広い分野の専門家がそれぞれに最も関連性の高い問題とニーズについて議論する学際的な会議（The 2019 Single-Molecule Protein Sequencing conferenceやThe 2020 Nanopore Electrochemistry Meeting）が開かれるなどしている。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	基礎研究から産業化・医療応用までバイオセンシングに関する大型プロジェクトが継続的に実施されている。特に、JST-AMED連携領域「マルチセンシング」では、バイオセンシング技術との緊密な繋がりを持って研究がされている。大阪大学や東京農工大で集積ナノポアや生体ナノポアの先駆的研究が進められている。μTASは日本が得意とする分野で、これまで世界トップクラスの成果を挙げていたが、近年ではやや停滞傾向も見られる。

日本	応用研究・開発	○	→	研究機関と企業が連携して技術開発や製品開発を実施している事例は少なくないが、大手企業の参入やグローバル市場での競争力強化が一層求められる。現状、応用研究が十分であるとは言えない。日立では固体ナノポアの製造法の開発が進められている。また、Aipore社がナノポア計測プラットフォームの製品化に成功しており、今後1分子オミクス解析に向けた技術展開が期待される。
米国	基礎研究	◎	↗	NIHやNSFでバイオセンシングに関するファンドが様々に進行している。Human Proteoform Projectが始動し、オミクス解析の基礎研究は今後も強力に推進される見込みである。MEMSの発祥地と言われるUC BerkeleyやHarvard大学、MITなどを中心に、そのバイオ応用の技術は世界を牽引している。
	応用研究・開発	◎	↗	農業、生物、防衛、環境モニタリングなど様々な応用先への高性能バイオセンサ開発の研究費が増額している。センサの小型化技術が進展しており、主要な市場プレイヤーも存在する。シリコンバレーを含む西海岸では産学連携が非常に活発である。世界初となる1分子ペプチドシーケンサーの製品化を目指す複数のベンチャーが設立されており、今後の期待が高まっている。
欧州	基礎研究	◎	↗	Oxford Nanopore Technologies社を中心に、デルフト工科大やオックスフォード大、インペリアルカレッジロンドンなどで、ナノポア技術の最先端研究が展開されている。μTASの発祥の地であり、その基礎研究は非常に強い。特にスイス連邦工科大、デンマーク工科大、オランダ・トウェンテ大などの成果が顕著である。Horizon Europeが資金面で強力な後押しをしている。
	応用研究・開発	◎	→	インフラや技術面の体制が発展しており、産業化を進めやすい環境がある。動物実験の規制が厳しいこともあり、Organ-on-a-Chip技術の実用化への動きが積極的である。Oxford Nanopore Technologies社では、1分子ペプチドシーケンシングへの技術展開が急進されている。
中国	基礎研究	◎	↗	Life SciencesとHealth Sciencesへの研究費配分が充実している。若手研究者が多く、異分野連携も活発である。μTAS技術は、中国科学院や清華大、武漢大などを中心に発展が目覚ましい。オミクス解析技術については目立った成果はないが、一部、南京大学で生体ナノポアによる1分子タンパク質検出法に関する先端的な研究が行われている。
	応用研究・開発	○	↗	国内市場が大きいこと、また動物実験や臨床試験が比較的行いやすいことから、事業化しやすい環境があり、今後の発展が見込まれる。2021年末にQitan Tech社が世界で二つ目となるナノポアシーケンサー「QNome」の製品化を発表しており、1分子オミクス解析技術開発においても巻き返しが予想される。
韓国	基礎研究	○	→	政府のR&D予算は近年増加しており、その中でバイオヘルスは3大コア分野の一つとされている。基礎研究レベルは諸外国と比べてやや立ち遅れていたが、近年ではソウル大を中心に存在感が高まっている。μTAS技術では日本に次ぐ位置に着けている。
	応用研究・開発	○	→	大手企業がグローバル規模での研究開発を実施しており、その市場での存在感も増しつつある。また大学や研究機関での応用研究の成果も見受けられる。例えば、DNAシーケンスにおけるアライメントプロセスを高速化するソフトウェアの開発(KAIST)や、ポイントオブケア血糖値測定のための高感度センサの開発(基礎科学研究院)などがある。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

2.2

俯瞰区分と研究開発領域
バイオ・医療応用

関連する他の研究開発領域

- ・ IoTセンシングデバイス (ナノテク・材料分野 2.3.4)
- ・ バイオマーカー・リキッドバイオプシー (ライフ・臨床医学分野 2.1.7)
- ・ 一細胞オミクス・空間オミクス (ライフ・臨床医学分野 2.3.6)

参考・引用文献

- 1) Yating Pan, et al., “Microfluidics Facilitates the Development of Single-Cell RNA Sequencing,” *Biosensors* 12, no. 7 (2022) : 450., <https://doi.org/10.3390/bios12070450>.
- 2) Martin Philpott, et al., “Nanopore sequencing of single-cell transcriptomes with scCOLOR-seq,” *Nature Biotechnology* 39 (2021) : 1517-1520., <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00965-w>.
- 3) Ishaan Gupta, et al., “Single-cell isoform RNA sequencing characterizes isoforms in thousands of cerebellar cells,” *Nature Biotechnology* 36 (2018) : 1197-1202., <https://doi.org/10.1038/nbt.4259>.
- 4) Henry Brinkerhoff, et al., “Multiple rereads of single proteins at single-amino acid resolution using nanopores,” *Science* 374, no. 6574 (2021) : 1509-1513., <https://doi.org/10.1126/science.abl4381>.
- 5) Jared Houghtaling, et al., “Estimation of Shape, Volume, and Dipole Moment of Individual Proteins Freely Transiting a Synthetic Nanopore,” *ACS Nano* 13, no. 5 (2019) : 5231-5242., <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b09555>.
- 6) Prabhat Tripathi, et al., “Electrical unfolding of cytochrome c during translocation through a nanopore constriction,” *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A.* 118, no. 17 (2021) : e2016262118., <https://doi.org/10.1073/pnas.2016262118>.
- 7) Akihide Arima, et al., “Identifying Single Viruses Using Biorecognition Solid-State Nanopores,” *Journal of the American Chemical Society* 140, no. 48 (2018) : 16834-16841., <https://doi.org/10.1021/jacs.8b10854>.
- 8) Georgios Katsikis, et al., “Weighing the DNA Content of Adeno-Associated Virus Vectors with Zeptogram Precision Using Nanomechanical Resonators,” *Nano Letters* 22, no. 4 (2022) : 1511-1517., <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c04092>.
- 9) Noritada Kaji, et al., “Separation of Long DNA Molecules by Quartz Nanopillar Chips under a Direct Current Electric Field,” *Analytical Chemistry* 76, no. 1 (2004) : 15-22., <https://doi.org/10.1021/ac030303m>.
- 10) Kentaro Shirai, Kazuma Mawatari and Takehiko Kitamori, “Extended Nanofluidic Immunochemical Reaction with Femtoliter Sample Volumes,” *Small* 10, no. 8 (2014) : 1514-1522., <https://doi.org/10.1002/sml.201302709>.
- 11) Takayuki Kawai, et al., “Ultrasensitive Single Cell Metabolomics by Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry with a Thin-Walled Tapered Emitter and Large-Volume Dual Sample Preconcentration,” *Analytical Chemistry* 91, no. 16 (2019) : 10564 – 10572., <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b01578>.
- 12) Makiko Goto, et al., “Development of a Microchip-Based Bioassay System Using Cultured Cells,” *Analytical Chemistry* 77, no. 7 (2005) : 2125-2131., <https://doi.org/10.1021/ac040165g>.

- 13) Nobutoshi Ota, et al., "Isolating Single *Euglena gracilis* Cells by Glass Microfluidics for Raman Analysis of Paramylon Biogenesis," *Analytical Chemistry* 91, no. 15 (2019) : 9631-9639., <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b01007>.
- 14) Sangeeta N. Bhatia and Donald E. Ingber, "Microfluidic organs-on-chips," *Nature Biotechnology* 32 (2014) : 760-762., <https://doi.org/10.1038/nbt.2989>.
- 15) Dongeun Huh, et al., "Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip," *Science* 328, no. 5986 (2010) : 1662-1668., <https://doi.org/10.1126/science.1188302>.
- 16) Andrew C. Murphy, Marissa E. Wechsler and Nicholas A. Peppas, "Recent advancements in biosensing approaches for screening and diagnostic applications," *Current Opinion in Biomedical Engineering* 19 (2021) : 100318., <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2021.100318>.
- 17) Roozbeh Ghaffari, John A. Rogers and Tyler R. Ray, "Recent progress, challenges, and opportunities for wearable biochemical sensors for sweat analysis," *Sensors and Actuators B: Chemical* 332 (2021) : 129447., <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.129447>.
- 18) Juliane R. Sempionatto, Jong-Min Moon and Joseph Wang, "Touch-Based Fingertip Blood-Free Reliable Glucose Monitoring: Personalized Data Processing for Predicting Blood Glucose Concentrations," *ACS Sensors* 6, no. 5 (2021) : 1875-1883., <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00139>.
- 19) Tahir Raza, et al., "Progress of Wearable and Flexible Electrochemical Biosensors With the Aid of Conductive Nanomaterials," *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 9 (2021): 761020., <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.761020>.
- 20) Subhas Chandra Mukhopadhyay, Nagender Kumar Suryadevara and Anindya Nag, "Wearable Sensors for Healthcare: Fabrication to Application," *Sensors (Basel)* 22, no. 14 (2022) : 5137., <https://doi.org/10.3390/s22145137>.
- 21) Brian D. Reed, et al., "Real-time dynamic single-molecule protein sequencing on an integrated semiconductor device," *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2022.01.04.475002>.
- 22) Makusu Tsutsui, et al., "Detecting single molecule deoxyribonucleic acid in a cell using a three-dimensionally integrated nanopore," *Small Methods* 5, no. 9 (2021) : 2100542., <https://doi.org/10.1002/smt.202100542>.
- 23) Longhua Tang, et al., "Combined quantum tunnelling and dielectrophoretic trapping for molecular analysis at ultra-low analyte concentrations," *Nature Communications* 12 (2021): 913., <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21101-x>.
- 24) Mosha Abulaiti, et al., "Establishment of a heart-on-a-chip microdevice based on human iPS cells for the evaluation of human heart tissue function," *Scientific Reports* 10, no. 1 (2020) : 19201., <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76062-w>.
- 25) Yuta Morimoto, Hiroaki Onoe and Shoji Takeuchi, "Biohybrid robot powered by an antagonistic pair of skeletal muscle tissues," *Science Robotics* 3, no. 18 (2018) : eaat4440., <https://doi.org/10.1126/scirobotics.aat4440>.
- 26) Tetsuya Yamada, et al., "Highly sensitive VOC detectors using insect olfactory receptors reconstituted into lipid bilayers," *Science Advances* 7, no. 3 (2021) : eabd2013., <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd2013>.
- 27) Yue Hou, et al., "Recent Advances and Applications in Paper-Based Devices for Point-of-Care Testing," *Journal of Analysis and Testing* 6, no. 3 (2022) : 247-273., <https://doi.org/10.1007/s41664-021-00204-w>.

- 28) Taehoon H. Kim, Young Ki Hahn and Minseok S. Kim, “Recent Advances of Fluid Manipulation Technologies in Microfluidic Paper-Based Analytical Devices (μ PADs) toward Multi-Step Assays,” *Micromachines (Basel)* 11, no. 3 (2020) : 269., <https://doi.org/10.3390/mi11030269>.
- 29) Youngjun Cho, et al., “Recent progress on peripheral neural interface technology towards bioelectronic medicine,” *Bioelectronic Medicine* 6, no. 1 (2020) : 23., <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00059-z>.
- 30) Joshua D. Spitzberg, et al., “Microfluidic device for coupling isotachophoretic sample focusing with nanopore single-molecule sensing,” *Nanoscale* 12, no. 34 (2020) : 17805-17811., <https://doi.org/10.1039/D0NR05000H>.
- 31) Joseph Bush, et al., “The nanopore mass spectrometer,” *Review of Scientific Instruments* 88, no 11 (2017) 113307., <https://doi.org/10.1063/1.4986043>.
- 32) Wanze Chen, et al., “Live-seq enables temporal transcriptomic recording of single cells,” *Nature* 608, no. 7924 (2022) : 733-740., <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05046-9>.
- 33) A. J. Bandodkar, et al., “Sweat-activated biocompatible batteries for epidermal electronic and microfluidic systems,” *Nature Electronics* 3 (2020) : 554-562., <https://doi.org/10.1038/s41928-020-0443-7>.
- 34) Yu Song, et al., “Wireless battery-free wearable sweat sensor powered by human motion,” *Science Advances* 6, no. 40 (2020) : eaay9842., <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay9842>.

2.2

俯瞰区分と研究開発領域
バイオ・医療応用