

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「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」  
研究課題「機能化ナノ構造ゲート  
バイオトランジスタの創製」

研究終了報告書

研究期間 平成20年10月～平成26年3月

研究代表者：宮原裕二  
（東京医科歯科大学  
生体材料工学研究所、教授）

## §1 研究実施の概要

### (1) 実施概要

本研究では生体分子／機能性材料／半導体からなる複合ゲート構造を構築し、異種材料間における界面ナノ構造を制御することにより、生体分子認識及び細胞機能の発現過程を電気信号に変換するバイオトランジスタを創製することを目的とした。

生体の階層的構成要素である核酸、糖鎖、ペプチド・蛋白質、及び細胞を主な解析対象とし、それぞれに対応してゲート表面に自己組織化ナノ構造を構築し、各界面における電気化学的な信号変換の分子機構を明らかにして、高い信号／雑音比が得られる分子認識反応スキーム、及び電気化学計測技術の研究を推進した。

固／液界面のナノ構造創製を主に東京医科歯科大学、東京理科大学、物質・材料研究機構が担当し、バイオトランジスタの機能評価として、核酸解析を東京医科歯科大学、慶応義塾大学、日立製作所が主に担当し、糖鎖解析を東京医科歯科大学と東京理科大学、ペプチド・蛋白質解析を東京医科歯科大学、細胞解析を東京大学と東京理科大学が主に担当した。

トランジスタのゲート材料として、酸化タンタル、窒化シリコン、金などを用い、前者二つの絶縁ゲートにはアミノシラン修飾、金ゲートにはチオール基末端を有する自己組織化単分子膜を形成し、リンカー分子を介して、生体分子を固定化した。バイオトランジスタでは固／液界面の電気二重層が検出性能に大きな影響を及ぼす。このため、リンカー分子の長さ、溶液の塩濃度など分子認識反応場の環境を最適化した。また、細胞をゲート上で培養する場合には、細胞親和性の良好なコラーゲンなどをゲート上に形成した。

核酸解析では世界に先駆けてトランジスタと一塩基伸長反応を組み合わせた DNA 塩基配列解析技術を発表して特許を取得し、2010 年に米国企業に特許実施許諾を行い世界初の半導体による電気検出方式 DNA シーケンサとして製品化された。この一連の技術をさらに発展させ、microRNA の電氣的検出、核酸アプタマーの利用による蛋白質検出、及びリアルタイム核酸増幅技術の研究に展開した。このうち核酸アプタマーを用いた蛋白質検出技術については、企業との資金提供型共同研究に発展し、現在も継続中である。

糖解析ではフェニルボロン酸とジオール化合物の親和性に着目し、フェニルボロン酸自己組織化膜をゲート上に形成したバイオトランジスタを設計・製作し、生理学的条件でシアル酸を選択的に検出できることを確認した。このバイオトランジスタを用いて細胞膜表面の糖鎖末端に局在するシアル酸を直接検出することを検討し、糖尿病モデルとして赤血球表面のシアル酸発現の減少量、がんの転位モデルとして肺組織における黒色腫転位を定量的に解析できることを実証した。また、pH7.4、37°Cの生理学的条件下でグルコースと結合するフェニルボロン酸を開発し、これを用いた刺激応答性高分子ゲルを合成した。グルコース濃度に応じた体積相転移を利用してインスリンの放出を確認し、自立型のインスリン投与デバイスを開発した。

ペプチド・蛋白質解析では、金ゲート電極表面にアルカンチオール自己組織化膜を形成し、表面末端の官能基を変えたときの蛋白質(牛血清アルブミン(BSA)、リゾチーム、フィブリンノーゲン)の吸着挙動を解析した。基板表面に吸着後の蛋白質の状態を解析するために、FET、水晶発振振動子(QCM)センサ、表面プラズモン共鳴(SPR)を用いて、吸着蛋白質の電荷、質量(wet mass)、屈折率(dry mass)を測定し、それぞれの方式の検出深さを考慮することにより、吸着蛋白質の配向性、凝縮、積層化などを解析できることがわかった。

細胞機能解析では、電界効果トランジスタのゲート絶縁膜表面にトランスポーターを発現させた卵母細胞を設置し、トランスポーターと基質との相互作用を非侵襲に計測する細胞トランジスタを開発した。ヒト有機アニオン輸送体ペプチドをはじめ、様々なトランスポーターと基質との相互作用のカイネティックスをリアルタイムに解析できることを実証した。また、細胞の呼吸活性を培養液の pH 変化として非侵襲で計測する方式を検討し、マウス卵細胞を ISFET 上に設置して卵割と呼吸活性の相関を明らかにし、生殖医療のための卵細胞の活性評価が可能であることを確認した。

## 2) 顕著な成果

### <優れた基礎研究としての成果>

#### 1. バイオトランジスタによる細胞表面シアル酸発現量の定量解析

##### 概要:

フェニルボロン酸自己組織化膜をゲート上に形成したバイオトランジスタを設計・製作し、生理学的条件でシアル酸を選択的に検出できることを確認した。このバイオトランジスタを用いて細胞膜表面の糖鎖末端に局在するシアル酸を直接検出すること検討し、糖尿病モデルとして赤血球表面のシアル酸発現の減少量、がんの転位モデルとして肺組織における黒色腫転位を定量的に解析できることを世界で初めて実証した。

*J. Am. Chem. Soc.*, 131 (34), 12022-12023 (2009)に掲載。*Angewandte Chemie International Edition* 誌 (Wiley) において“hot paper”に採択 (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 5494-5497) および Wiley から press release (Electrodes Reveal Tumors - Direct potentiometric determination of the sialic acid concentration on cell surfaces - a new technique for tumor diagnosis? 2010年7月27日)

#### 2. 人工細胞膜モデルによるバクテリア感染初期の分子機構解析

##### 概要:

中間評価において、「全体が予定の範囲内で進んでいる印象があり、本 CREST 研究の後半に向け、何か驚きを伴う予想外でインパクトのある成果も期待したいところである。」とのコメントをいただき、これに対応して中間評価後に研究を開始したテーマである。尿路感染症など細胞へのバクテリア感染の際、血中の炎症マーカーであるC反応性蛋白質(CRP)濃度が増加することが知られている。CRPはカルシウムイオンを介して細胞膜を構成するリン脂質と結合し、その後病原体を除去する補体シグナル伝達系のトリガーとなる。本研究では自己組織化単分子膜と高分子で構成される人工細胞膜を用いて、CRPとリン脂質との結合定数を明らかにし、カルシウム濃度に依存した2段階の結合により急性期にのみCRPが細胞膜に結合することを明らかにした。また、リン脂質へのCRPの結合が補体結合を活性化することを見出した。以上のように人工細胞膜を用いて、バクテリア感染の際に細胞膜表面で起こる分子結合機構を明らかにした。本成果は現在論文投稿中である。

#### 3. アプタマーを利用した蛋白質検出及び蛋白質吸着挙動解析

##### 概要:

カチオン性のDNAバインダーをあらかじめ二本鎖部分に搭載したヘアピンDNAアプタマーをFETのゲート表面に修飾し、標的分子の認識とともにヘアピンが開いて、正電荷のDNAバインダーが溶液中に放出されるような系を設計することで、標的分子自身の電荷や溶液のデバイ長に関する遮蔽効果に影響されない検出原理を提案し、ATPアプタマーを用いて実証した (*Biosens. Bioelectron.*, 2012, 32, 244-249)。ATPのほか、核酸アプタマーとFETを組み合わせて lysozyme、VEGF、CRP、Thrombin などの蛋白質を検出可能であることを確認した (*Biosens. Bioelectron.*, 2013, 45, 89-94)。これらの研究は現在資金提供型の企業との共同研究に発展して、実用化を目指している。一方、蛋白質解析におけるFETの活用をさらに推し進めるために、金電極を共通電極としてFET、QCM、SPRの3手法を融合するデバイスを提案している。これにより、材料表面への蛋白質の吸着動態を解析できることを実証した (*Anal. Chem.*, 2012, 84(17), 7308-7314、*Langmuir*, 2012, 28(41), 14730 - 14738)。従来、FETによる蛋白質の検出はデバイ長の制限のため困難とされてきたが、本CRESTでは様々な観点で蛋白質検出・解析を試みている。

### <科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

#### 1. トランジスタを用いたDNAシーケンシング技術の特許実施許諾と製品化

#### 概要:

研究代表者らはバイオトランジスタを用いた DNA シーケンシング技術を世界に先駆けて報告し(*Angew. Chem. Int. Edn.*, **2006**, *45*, 2225-2228)、基本的な構造、方法を特許申請した。2011年2月、米国において本特許が成立している。トランジスタを用いた DNA シーケンサの開発を進めてきた米国のベンチャー企業 Ion Torrent 社に 2010 年われわれの特許をライセンスした。その後、Ion Torrent 社が DNA シーケンサのリーディング企業である Life Technologies 社に買収され、2010 年末にトランジスタを用いた DNA シーケンサが Ion Torrent/Life Technologies から製品化された。われわれの研究成果は特許ライセンスという形でこの世界初の事業化に貢献した。本研究は、その後、microRNA によるガン検査デバイスの研究(*Chem. Commun.*, **2012**, *48(98)*, 11942-11944)、核酸アプタマーによる蛋白質検出(*Biosens. Bioelectron.*, **2013**, *45*, 89-94)、リアルタイム核酸増幅検出の研究へと展開している。

#### 2. 細胞トランジスタによる基質スクリーニング技術の開発

##### 概要:

電界効果トランジスタのゲート絶縁膜表面にトランスポーターを発現させた卵母細胞を設置し、トランスポーターと基質との相互作用を非侵襲に計測する細胞トランジスタを開発した。ヒト有機アニオン輸送体ペプチドをはじめ、様々なトランスポーターと基質との相互作用のカイネティクスをリアルタイムに解析できることを実証し、薬剤の高スループットスクリーニングのための基礎技術を開発した。この成果は *Anal. Chem.*, **2008**, *80*, 1493-1496、及び *PLoS ONE*, **2012**, *7(7)*, e39238 に掲載された。本研究は現在、資金提供型の企業との共同研究に発展し、哺乳類細胞とトランジスタを組み合わせて細胞機能を解析するデバイスの研究へと展開している。

#### 3. ボロン酸化合物の分子設計・合成と機能性ゲルの開発

##### 概要:

フェニルボロン酸(PBA)誘導体は水中において多価水酸化化合物と可逆的に結合する性質を有している。この誘導体と高分子を組み合わせた機能性ゲルを開発し、誘電率変化を原理とする新たなバイオトランジスタの検出スキームの提案(*Adv. Mater.*, **2009**, *21*, 4372-4378)、糖尿病治療のための自律型インスリン投与システムの開発(*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51(9)*, 2124-2128)、環境変化に強い完全合成型グルコースセンサの開発(*Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, **2013**, *1830(9)*, 4359-4364)、siRNA のデリバリーミセル担体の開発(*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51(43)*, 10751-10755)などを推進した。これらの研究は現在企業と NDA 契約を締結し、応用研究を進めている。また、新たにピリジルボロン酸とピロリン酸との高い相互作用を世界で初めて見出し、トランジスタ型 DNA シーケンシングの高精度化の研究を進めている。

## §2. 研究構想

### (1) 当初の研究構想

本研究では生体材料/機能性分子/半導体からなる複合ゲート構造を構築し、異種材料間における界面ナノ構造を制御することにより、生体分子認識及び細胞機能の発現過程を電気信号に変換するバイオトランジスタを創製することを目的としている。核酸、糖鎖、脂質、及び細胞解析用バイオトランジスタのそれぞれについて最適なナノ構造ゲートを創製し、ナノ構造ゲート/溶液界面の現象を解析して、検出の高感度化、高精度化を進めた。

バイオトランジスタの電位応答はゲート絶縁膜/溶液界面の電気二重層(Debye 長)に大きく依存する。Debye 長の内部で誘起される電荷密度変化を検出できるが、Debye 長外部における電荷密度変化はカウンターイオンによりシールドされ、FET で検出することはできない。Debye 長は

通常の電解液中では1nmから10nm程度であり、ゲート上に固定化される生体分子の大きさは数nmから10nm程度である。ターゲット分子の大きさによってはDebye長を越える場合があり、生体分子認識反応をいかにデザインするかが重要である。バイオトランジスタの高感度化、高精度化のためには、Debye長の中で起こっている現象を把握し、制御する必要がある

バイオトランジスタのゲート部は生体材料／機能性分子／半導体材料が融合した複合体であるため、各界面における電気化学的な信号変換の分子機構を明らかにし、高い信号／雑音比が得られる分子認識反応スキームを構築する研究を進めてきた。固／液界面のナノ構造創製を主に東京医科歯科大学、東京理科大学、物質・材料研究機構が担当し、バイオトランジスタの機能評価として、核酸解析を東京医科歯科大学、慶応義塾大学、日立製作所が主に担当し、糖鎖解析を東京医科歯科大学と東京理科大学、ペプチド・蛋白質解析を東京医科歯科大学、細胞解析を東京大学と東京理科大学が主に担当した。

## (2)新たに追加・修正など変更した研究構想

### ① 中間評価で受けた指摘や助言、それを踏まえて対応した結果について

中間評価において、「全体が予定の範囲内で進んでいる印象があり、本CREST研究の後半に向け、何か驚きを伴う予想外でインパクトのある成果も期待したいところである。」とのコメントをいただいた。これに対応するために新たに「バクテリア感染に伴う細胞応答の検出」に関する研究テーマを立ち上げた。当初目指した目標である核酸、糖鎖、ペプチド・蛋白質、及び細胞を主な解析対象とするバイオトランジスタは、すべて装置・システム開発、ハードウェアとしての実用化が主な出口イメージであった。上記の新たなテーマは生命科学研究のツール提供、新たな知見の獲得を目標とし、装置開発・実用化の主流テーマと並行して進めることとした。この中で、自己組織化単分子膜と高分子で構成される人工細胞膜を用いて、CRPとリン脂質膜との結合メカニズムを明らかにし、また、リン脂質膜へのCRPの結合が補体結合を活性化することを見出して、食細胞による病原菌の食作用の促進と排除へと繋がるシグナル伝達のトリガーになることを明らかにした。本研究成果は現在、論文投稿中である。

### ② 中間報告書§2. 当初の研究計画に対する進捗状況「(3)今後の進め方、および研究成果の見通し」の記載事項に関し、研究を進めた結果について

半導体DNAシーケンサが製品化されたので、定量的リアルタイムPCRの電氣的検出技術の開発に次の目標を定め、本研究課題で開発してきた技術、蓄積してきた知見を展開することとした。従来リアルタイムPCRは蛍光検出が用いられてきたが、電氣的検出が開発されれば小型・低価格で使いやすいリアルタイムPCRが実現できると考える。イオン電極を利用してPCRに伴うイオン濃度の変化を検出することで、核酸増幅過程をモニタリングし、核酸の定量化を行う方式を提案し、基本原理を確認して出願するとともに、定量性向上の研究を進めている。

蛋白質・ペプチド検出用バイオトランジスタの研究は現在企業と資金提供型の共同研究を進めており、DNAに次いで応用展開が進んでいると考えている。医療応用に特化して免疫検査デバイスの開発を目指し、アプタマーを用いて高いS/N、低濃度領域での高感度検出を可能にする表面ナノ構造の研究を技術移管しながら進めている。また、蛋白質などの生体分子の相互作用を測定する汎用の装置としての応用も検討している。生体分子相互作用の非標識測定には従来、表面プラズモン共鳴(SPR)、あるいは水晶振動子(QCM)が用いられてきたが、バイオトランジスタは生体分子の電荷情報を得ることができるユニークな検出法であるため、SPR、QCMに次ぐ第3の検出法になりえると考えており、FET/SPR/QCMを融合した蛋白質-材料相互作用解析技術の開発を進めている。

細胞トランジスタは膜蛋白質やトランスポーターの基質スクリーニング技術に応用することが可能であり、企業との資金提供型の共同研究に発展している。従来、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いていたが、哺乳類細胞を用いて膜蛋白質やトランスポーター機能解析に加えて、代謝産物である溶存ガスの細胞膜透過など、細胞膜のダイナミックな動態解析について研究を展開している。

### ③ 上記①②以外で生まれた新たな展開について

既述のようにバイオトランジスタの課題のひとつは電気二重層(デバイ長)で規定される検出距離限界であり、これが蛋白質や長鎖 DNA の検出を難しくしている。これを克服するためにスマートゲルと呼ばれる刺激応答性の高分子ゲルを用いた動的ナノ界面を開発し、その動作機序に関する研究を進めた。その一環として、スマートゲルの含水率変化に同期して起こるゲート界面近傍での誘電率変化が信号変換原理として作用することを見だし、従来法では不可能であった「デバイ長フリー」な分子検出や、電気的に中性な物質(グルコース)に対しても有効であることを明らかにした。これらの成果を踏まえ、「架橋されていない直鎖(リニア)ポリマーを検出界面とした場合にも同様の機序が成り立つ」ことを実証した。三次元的に架橋されたゲルにおいては、その膨潤(収縮)過程が高分子編み目の協同拡散に束縛されるため、ゲル層の厚みに依存してその応答時間が著しく遅くなるが、架橋構造を取り除いたリニアポリマーではこれが回避される。また、リニアポリマーを利用して検出プラットフォームが確立されれば、バイオトランジスタの適応対象を飛躍的に広げることができる。

既述のフェニルボロン酸をゲートに形成した糖検出バイオトランジスタの研究と関連して、刺激応答性高分子ゲルを利用したインスリン投与デバイスの研究を展開している。水中で解離した(アニオン性 4 価の)フェニルボロン酸(PBA)は、グルコースなどの糖、リボース、カテコールなどの多価水酸化化合物と可逆的に結合する。PBA を適度な親水性を有する高分子ゲル中に組み込むと、グルコース濃度に同期したゲルの可逆的な体積変化が誘起する。このとき、ゲルを構成する主鎖としてポリ N-イソプロピルアクリルアミド(PNIPAAm)のように、それ自体が鋭敏な溶解性転移(コイル-グロビュール転移)を発現するものを選択すると、より劇的で不連続な体積変化、すなわち「体積相転移」を引き起こすゲルが得られる。このようなグルコース応答性のゲルにあらかじめインスリンを内包しておけば、血糖値変化を高度に追従した連続的なインスリン放出制御が可能となる。このゲルに FITC 修飾インスリンを内包させたものを HPLC のカラムに封入し、種々のグルコース変動パターンを与えた際に放出されるインスリンの放出量変化を測定した。その結果、グルコース濃度を正常血糖値(1 g/L)、糖尿病診断の基準値である 2 g/L、さらには、高濃度側の値 3 g/L(より重篤な高血糖状態に相当)としてカラムに導入した時、グルコース濃度に応じてインスリンが自立的に放出されることを確認した。本研究は電源、プログラムなど不要な自立型のインスリン投与デバイスとして開発を進めている。

製品化されたトランジスタ利用 DNA シーケンサは伸長反応に伴って放出されるプロトンを検出する方式である。プロトンを高感度に検出するためには、緩衝液の緩衝作用を低減する必要があり、このため pH 変化により酵素の活性低下、したがって伸長反応の効率低下、読み取り精度の低下が懸念される。この問題を解決するために、プロトンに代わり伸長反応の際に放出されるピロリン酸を検出する方式を検討している。すでにインテルがトランジスタによりピロリン酸を検出する方式を報告しているが、亜鉛含有キレート剤を分子プローブとして用いているため、ピロリン酸との平衡定数が大きく( $6.6 \times 10^8$ )、シーケンシングには使用できなかった。本研究ではピロリジンボロン酸がピロリン酸と結合親和性を有することを初めて見出し、その平衡定数( $10^2$ - $10^3$ )が DNA シーケンシングに適していることを明らかにして分子プローブとして用いることが可能であることを実証した。本研究成果は現在論文準備中である。

## §3 研究実施体制

### (1) 研究チームの体制について

#### ①「東京医科歯科大」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
宮原裕二	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	教授	H20.10～
松元 亮	東京医科歯科大学	准教授	H22.4～

	生体材料工学研究所		
合田達郎	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	助教	H21.4～
福本麻紀	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	研究補助員	H20.10～H25.3
西田淳子	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	研究支援推進員	H23.4～H24.6
松本裕子	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	技術補佐員	H23.4～
三條 舞	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	特任助教	H24.4～
Bo Yao	東京医科歯科大学 生体 材料工学研究所	JSPS フェロー	H24.8～H25.7
山田恵梨子	東京医科歯科大学院 医歯学総合研究科	M2	H24.8～
Daniel Schaffhauser	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	特任助教	H25.1～H25.3
野上こずえ	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	技術補佐員	H25.4～
荒井貴裕	東京医科歯科大学院 医歯学総合研究科	M1	H25.4～
伊世知代	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	研究補助員	H25.4～
前田康弘	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所	特任助教	H25.10～

#### 研究項目

- ・バイオデバイス創製及びゲート界面制御
- ・遺伝子トランジスタによる DNA シーケンシング及びリアルタイム PCR 解析
- ・自己組織化膜を用いた糖鎖トランジスタ
- ・自己組織化膜ゲートバイオトランジスタによるペプチド・蛋白質解析

#### ②「NIMS」グループ

##### 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
片岡 知歩	物質・材料研究機構	研究員	H20.10～
樋口 麗保子	物質・材料研究機構	研究業務員	H21.4～
井上裕美	物質・材料研究機構	研究業務員	H21.4～H25.3

#### 研究項目

- ・ 生体膜及び遺伝子解析バイオトランジスタの創製

#### ③「東京大学」グループ

##### 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
坂田 利弥	東京大学大学院 工学系研究科	准教授	H20.10～
齋藤 暁子	同上	派遣研究員	H23.10～

山浦 華世	同上	技術補佐員	H20.12～
前川 侑毅	同上	博士2年学生	H24.10～
田伏 佑規	同上	修士1年学生	H25.10～

研究項目

- ・細胞トランジスタを用いた卵母細胞の活性評価技術
- ・細胞／ゲート界面の構築

④「東京理科大学」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
大塚 英典	東京理科大学理学部応用化学科	准教授	H20.10～
松隈 大輔	同上	助教	H24.4～

研究項目

- ・生体反応性分子インターフェイスの形成
- ・細胞培養基盤の構築
- ・自己組織化高分子膜の形成

⑤「慶應義塾大学」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
鈴木 孝治	慶應義塾大学理工学部	教授	H21.4～
Citterio, Daniel	慶應義塾大学理工学部	准教授	H21.4～
岩澤 尚子	慶應義塾大学理工学部	KLL センター研究員	H21.4～
加治 真里	慶應義塾大学理工学部	KLL センター研究員	H21.4～
楠元彩子	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
杳名 礼	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
小磯ひかる	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
小塚ななみ	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
小室喜稔	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
関澤美香子	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
高木俊輔	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
星野笑美	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
水野由紀子	慶應義塾大学理工学部	M2	H24.4～
横尾雅博	慶應義塾大学理工学部	M2	H23.4～
岩間萌	慶應義塾大学理工学部	M1	H25.4～
岡田祐典	慶應義塾大学理工学部	M1	H25.4～
加藤里奈	慶應義塾大学理工学部	M1	H25.4～
金子義之	慶應義塾大学理工学部	M1	H25.4～
亀山雄太	慶應義塾大学理工学部	M1	H25.4～
中村悦子	慶應義塾大学理工学部	M1	H25.4～



西原諒	慶應義塾大学理工学部	M1	H25.4～
武藤圭輝	慶應義塾大学理工学部	M1	H25.4～
蛭田勇樹	慶應義塾大学理工学部	D3	H21.4～H25.3
井本翔太	慶應義塾大学理工学部	M2	H23.4～H25.3
佐藤紗也佳	慶應義塾大学理工学部	M2	H23.4～H25.3
曾我 環	慶應義塾大学理工学部	M2	H23.4～H25.3
富川哲史	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H25.3
宮代由佳	慶應義塾大学理工学部	M2	H23.4～H25.3
山口史乃	慶應義塾大学理工学部	M2	H23.4～H25.3
渡辺貴史	慶應義塾大学理工学部	M2	H23.4～H25.3
辺田 祐志	慶應義塾大学理工学部	D3	H21.4～H24.3
岡田花子	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H24.3
池上 謙	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H24.3
片山裕太	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H24.3
細川 舞	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H24.3
堀松真衣	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H24.3
町野静香	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H24.3
山本浩子	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H24.3
吉澤直人	慶應義塾大学理工学部	M2	H22.4～H24.3
梅澤 啓太郎	慶應義塾大学理工学部	助教	H21.4～H21.11
安藤 洋介	慶應義塾大学理工学部	D3	H21.4～H22.3
阿部光司	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H22.3
亀田卓大	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H22.3
熊木健太郎	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H22.3
小泉真依子	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H22.3
高野宏輔	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H22.3
松井明洋	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H22.3
伊井智明	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H23.3
亀岡祐之	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H23.3
小寺香織	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H23.3
神保裕介	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H23.3
真柴拓哉	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H23.3
水野哲也	慶應義塾大学理工学部	M2	H21.4～H23.3

研究項目

- ・高輝度蛍光標識プローブの開発
- ・電荷付与型核酸プローブの開発

⑥「日立」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
神原 秀記	日立製作所	フェロー	H21.4～
梶山 智晴	日立製作所	主任研究員	H21.4～
谷口妃代美	日立製作所	研究員	H21.4～H25.3
西田 洋一	日立製作所	主任研究員	H21.4～

研究項目

- ・ FET 応用バイオチップの開発
- ・ 酵素等の基板固定化法の確立および FET による生体反応計測系の構築
- ・ DNA シーケンシングおよび遺伝子発現解析

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について  
(研究チーム外での連携や協働についてご記入ください。ライフ分野では臨床医等を含みます。)

CREST 分担研究者のほか、下記の先生方、機関と共同研究を推進している。

- ・ 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学 小川佳宏教授(医師):インスリン投与デバイスの動物実験で共同研究
- ・ 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科生体材料機能医学 永井亜希子准教授(医師):細胞トランジスタの医学応用で共同研究
- ・ 東京大学 大学院工学系研究科 片岡一則教授、石原一彦教授、吉田亮教授:機能性材料、高分子ゲート材料で共同研究
- ・ 東京大学 生産技術研究所 藤井輝夫教授:バイオトランジスタとマイクロ流路の融合で共同研究
- ・ 広島大学 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 吉川公麿教授、三宅亮教授:MEMS 技術を用いたバイオセンサで共同研究
- ・ 東京理科大学基礎工学部材料工学科 菊池明彦教授:機能性材料の合成で共同研究
- ・ 日本大学理工学部 物質応用化学科 澤口孝志教授:機能性材料の合成で共同研究

日立製作所をはじめ複数の企業と共同研究、共同開発を進めている。

また、下記の先生方、研究機関と国際連携、国際共同研究を推進している。

- ・ カロリンスカ研究所(スウェーデン):バクテリア感染の分子メカニズム研究に関する共同研究、2名の若手研究者が長期滞在(各10ヶ月以上)。
- ・ スイス連邦工科大学(ETH)、及びチューリッヒ大学:細胞トランジスタによる膜蛋白質・トランスポーター解析。共同研究者の一人である Daniel Schaffhauser 博士は特任助教として採用(CREST 予算100%にて雇用)
- ・ Nanyang 工科大学(シンガポール):電気化学的DNA計測のテーマで共同研究。相互に若手研究者の短期滞在・実験。
- ・ チュラロンコン大学(タイ):半導体技術によるバイオセンサに関して研究協力
- ・ Zhejiang University (浙江大学)大学(中国):核酸増幅の電気化学計測、化学科の Yao 准教授が JSPS fellow として当研究室に1年間滞在、共同研究継続。

## §4 研究実施内容及び成果

### 4.1 バイオトランジスタによる核酸、糖鎖、蛋白質解析(東京医科歯科大学 宮原グループ)

#### (1)核酸解析用バイオトランジスタ

核酸解析トランジスタの新しい展開として、核酸アプタマーを用いた生体分子検出の研究を進めている。アプタマーは、ある特定の分子に対して、抗体に匹敵する選択性・親和性を有する核酸やペプチドのオリゴマー配列の総称であり、人工合成・化学修飾・安定性・均質性・価格など点では抗体より優れているとされる。本研究では図1に示すように分子内塩基対形成によりヘアピン構造を有する核酸アプタマーを設計し、二本鎖部分にカチオン性の DNA バインダーをあらかじめ搭載した構造をゲート表面に構築した。

核酸アプタマーの標的分子認識とともにヘアピンが開いて、DNA バインダーが溶液中に放出され、ゲート表面電荷密度が変化する。本検出方式により、図2に示すように ATP を選択的に検出可能であることを確認した。カチオンが常にゲート近傍の一定の部位から放出されるので、溶液のデバイ長にまつわる遮蔽効果に影響されない検出が可能であり、標的分子が電氣的に中性であっても検出が可能であることを確認した。

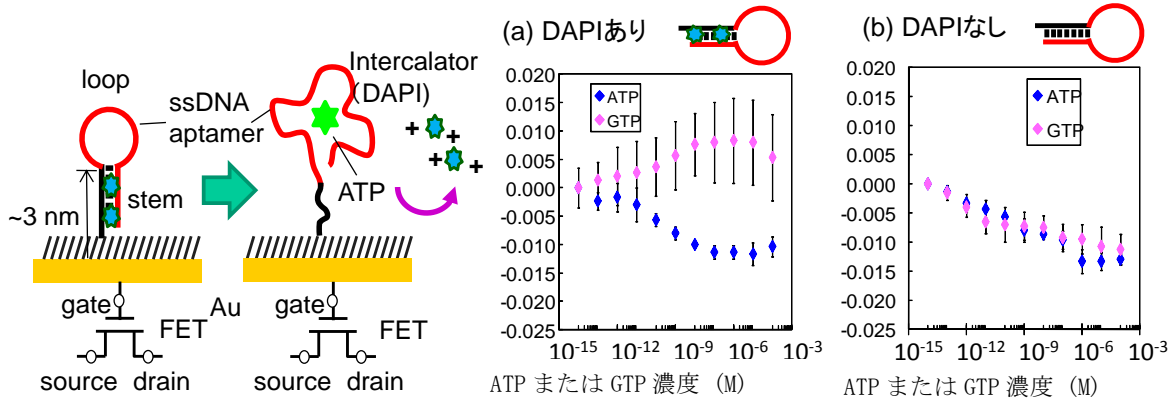


図1 核酸アプタマーの構造変化を利用した生体分子検出

図2 DNA バインダー放出による ATP 分子の選択的検出

本研究で得られたゲート表面ナノ構造、生体分子の信号変換機構に関する基盤的研究成果は、より実用化を目指した最先端研究開発支援プログラム(内閣府)の片岡一則教授の研究課題「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」の中に展開され、臨床応用に特化した研究テーマに生かされている。

最先端研究開発支援プログラムでは、血液中に漏れ出てくる microRNA を検出することにより、がんの早期診断を可能にする小型、簡単操作を特長とする生体分子検出技術及び検査デバイスの開発を目指している。

金電極表面にアルカンチオール自己組織化膜を形成し、その表面に核酸プローブを固定化した核酸検出用マイクロアレイ電極を作製した。核酸プローブを固定化したアルカンチオールと固定化していないアルカンチオールの混合比を変えることにより、

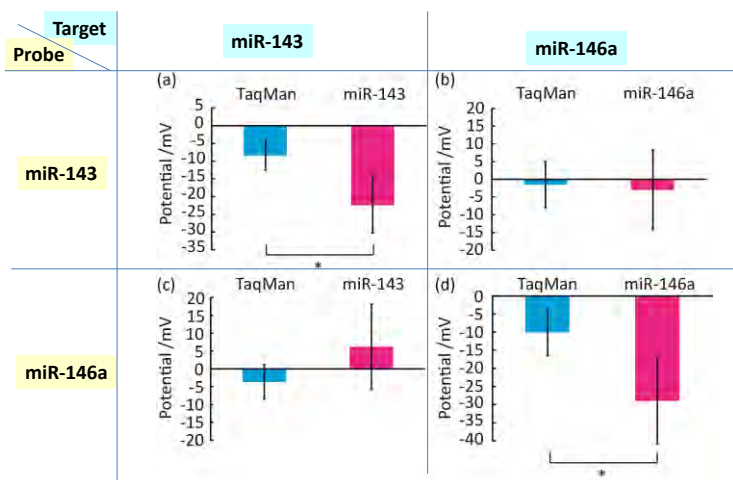


図3 電極アレイによる microRNA の検出

核酸プローブの密度を制御した。検出の一例として microRNA146 と microRNA143a をクロスハイブリさせたときの電位応答を比較した結果を図3に示す。

それぞれの試料と相補的な配列を持つプローブのみに、選択的にハイブリダイゼーションし、大きな信号が得られていることがわかる。microRNA はエクソソームに保護されて血液中を流れ、がんのマーカーとして期待されており、電氣的検出により測定の見易化が期待される。同様な電極系で DNA プローブと PNA プローブを固定化し、その応答の比較も行った。

## (2) 糖検出用バイオトランジスタ

糖鎖は、細胞間相互作用に深く関わり、その構造変化は、発生や分化などの正常な細胞現象から疾病に至る様々な細胞の状態と同期して起こる。シアル酸は、糖鎖中に最も高頻度、かつ糖鎖末端に多く存在する分子であり、その密度や分布は、細胞の疾病(癌、転移、糖尿病、自己免疫病)、発生、分化など、様々な細胞現象と関係して変化することが知られている。例えば、癌細胞または高転移性の癌細胞表面においては、正常細胞と比較してほぼ普遍的にシアル酸が過剰発現しており、場合によってはその発現量が 1000 倍にもなることが報告されている。一方、インスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者の赤血球表面のシアル酸発現は逆に 40% 程度も減少することが報告されている。このような事実に基づき、細胞表面のシアル酸量を簡便に定量する技術が確立されれば、術中・術後診断を含む細胞診断ツールとしての活用が大いに期待される。今日、シアル酸定量のための多種多様なキットが市販されているが、これらは例外なく多段階の酵素反応に加え、蛍光分子などによる標識操作を伴うものであり、非常に高価であるうえに判定までに 1 日程度を要するのが常である。さらには、シアリダーゼや強酸処理によって糖鎖中のシアル酸をフリーの状態に遊離させる前処理が必要であり、細胞にとっては完全に致命的な操作を含むものである。本研究項目では、「シアル酸認識トランジスタ」を創製することにより、迅速(分単位)、非標識、かつ非侵襲(前処理なし)な細胞表面シアル酸定量法を開発することを目的とする。

金スパット薄膜基板を作製し、その表面に 10-carboxy-1-decanethiol による自己組織化単分子膜 (SAM) を形成した。続いてこのカルボキシル基末端に 3-acrylamidophenylboronic acid を導入し、電界効果トランジスタ (Field Effect Transistor, FET) のゲートに接続して「シアル酸認識」FET として用いた。SAM 膜は、金基板表面をプラズマ洗浄し、これを 10mM の 10-carboxy-1-decanethiol エタノール溶液中に一晩浸すことにより形成した。続いて、1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride の DMF 溶液中 (10 mM) に 1 時間浸して SAM 表面のカルボキシル基を活性化し、ここへ 3-aminophenylboronic acid の 20mM 混合溶媒 (1 M NaOH/DMF = 1:1) 溶液を加えることでフェニルボロン酸基の導入を行った (室温、24 時間)。形成した電極表面の SAM 膜およびフェニルボロン酸分子層の密度、膜厚、表面モーフロジーの評価を、それぞれ水晶振動子微量天秤法 (QCM)、エリプソメトリー、SEM 観察により行った。

作製したゲート上に種々の単糖、ウサギ赤血球 (未処理およびシアリダーゼ処理)、セルストレイナーにより濾過・分散させた肺組織 (細胞) などを種々の濃度で添加し、その際に生ずるゲートしきい値電圧 (VT) 変化をリアルタイム FET 計測装置により観測した。これらの評価と並行して、細胞表面のシアル酸の定量、ならびに肺組織の組織学的評価を市販のキットを用いて行った。

フェニルボロン酸基は、多くの糖分子に共通した構造である 1,2-または 1,3-ジオール基を有する化合物と可逆的に共有結合する。通常、解離した形態のフェニルボロン酸基のみが安定な結合能を有し、非解離型のは水中で容易に加水分解を受け、そのコンプレックスは極めて不安定となることが知られる。一方、近年、シアル酸分子に限っては、非解離形態との間でも安定な結合能を有することが明らかとされた。これには、分子内での (B-N または B-O) 配位結合の関与により安定化される特別な結合形態の存在が推測されている。このことは、フェニルボロン酸基の pKa を制御することで、シアル酸に対して選択的な結合を誘起できることを意味している。

シアル酸認識トランジスタを用いて、細胞表面糖鎖中のシアル酸を遊離せずに直接に検知できるかを調べるため、ウサギ赤血球を用いた評価を行った (図 4a)。上述のように、赤血球表面のシアル酸発現量変化は I 型糖尿病と関連づけて報告されている。したがって、簡便に行える赤血球表面のシアル酸定量法は、糖尿病診断の目的においても興味深い。図 4b,c は、シアル酸認識ト

ンジスタゲート上に、ウサギ赤血球を連続的に播種した際の赤血球濃度と電位変化の関係を示している。図 4c は、シアリダーゼ処理によりシアル酸ユニットを 80%減少させた赤血球添加により得られたプロファイルであり、未処理(図 4b)に比べて小さな電位変化が観測された。これらの結果より、あらかじめ正常な細胞についての濃度-VT プロファイルが得られれば、以後、既知の濃度の赤血球をゲート上に播種するだけで、そのシアル酸発現量がリアルタイムに求められることがわかった。

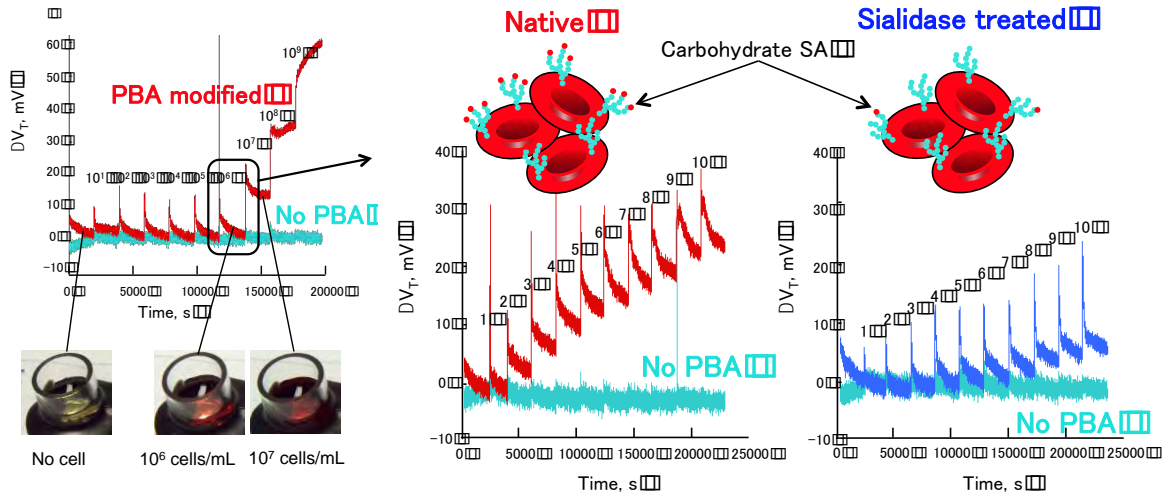


図 4 シアル酸認識トランジスタによる赤血球表面シアル酸の検出

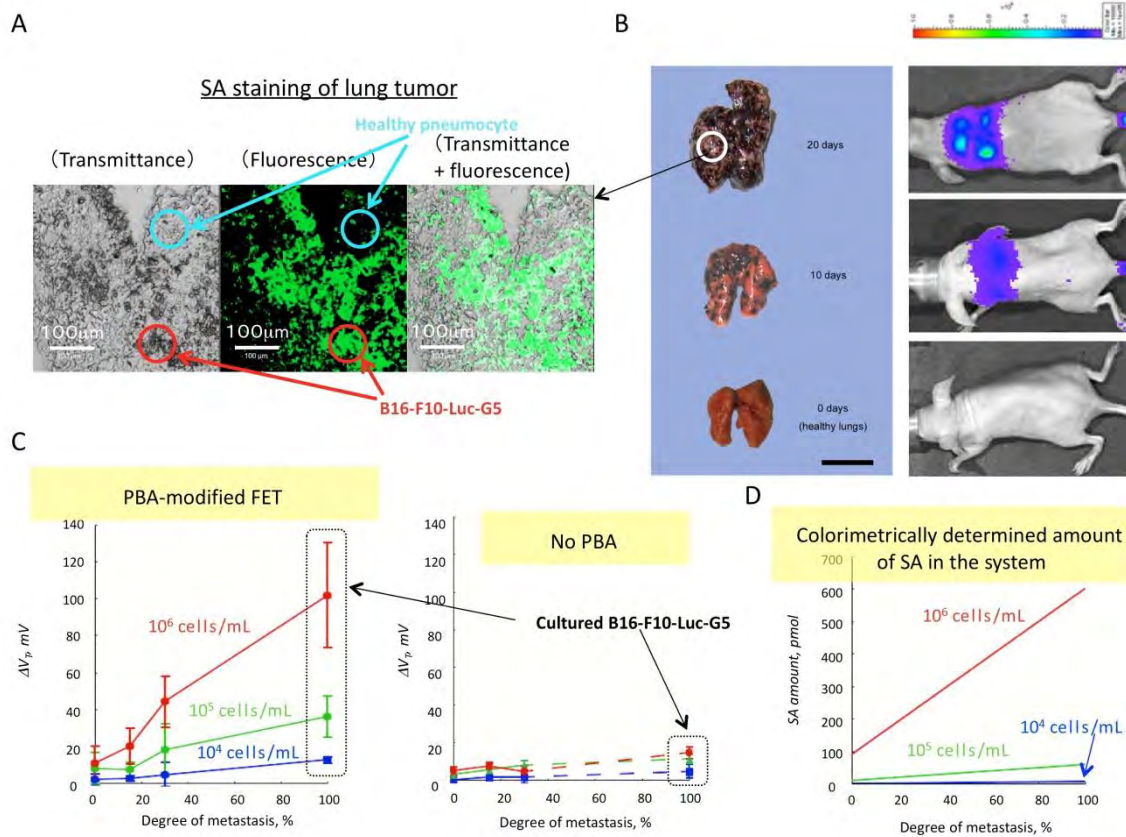


図 5 シアル酸認識トランジスタによるがん転移度の定量的評価

図5に「シアル酸認識トランジスタ」を用い、マウス黒色腫(B16-F10-Luc-G5)を肺に転移させた組織について行った転移度評価の結果を示した。ネガティブコントロールとして健常肺細胞(転移度 0%のモデル)、ポジティブコントロールとして培養マウス黒色腫(転移度 100%のモデル)の結果と併せて示した。異なる癌転移度(15%および 30%)モデルを得るため、マウス黒色腫の静脈投与後、異なる日数(12 および 20 日間)管理されたマウスを用いた。図5C、D には、癌転移度と FET しきい値電圧変化の関係をまとめた。マウス黒色腫細胞表面のシアル酸密度は、シアル酸発現が亢進しており、正常肺細胞表面のそれに比べて約 4 倍であった(図5A、市販のキットを使用して定量)が、この事実によく対応して、癌転移の進行と共にシアル酸認識トランジスタの応答(しきい値電圧)が増大することが確かめられた。以上より、シアル酸認識トランジスタにより、少なくとも正常細胞とがん細胞の識別が可能であり、さらには転移度の定量的評価が可能であることが確かめられた。

当初計画にはなかったが、フェニルボロン酸分子の構造最適化による性能向上の研究を並行して進めている。一般に、フェニルボロン酸の pKa は 8-9 と高く、生理的環境下(pH7.4)での応答性獲得は困難である。最近、我々は、フェニル環上の置換基構造を最適化することにより、pKa を生体 pH 付近に有するフェニルボロン酸単量体を合成した。これを用いることで、生理的環境下で且つ正常—高血糖領域において上述のようなインスリン放出制御の可能な高分子ゲルの開発に成功した。高グルコース下で膨潤したゲルを低グルコース環境におくと、ゲル表面に「スキン層」と呼ばれる薄い脱水収縮層が生成する。スキン層が形成されると、ゲル内部から外部へのインスリン分子の拡散が妨げられるため、

その放出量が著しく減少する。また、スキン層はゲル表面近傍のみで生成し、しかも厚みが小さいため、再び環境中のグルコース濃度が増加してくるとこれが迅速に消失することで、短時間でのインスリン放出量の回復をもたらす。

このスキン層形成をインスリン放出の制御モードとすることで、図6に示すように環境中のグルコース濃度変化に追従した放出量制御を行うことが可能となった。

### (3) 蛋白質解析用バイオトランジスタ

本研究項目は当初計画になかったが、疾病マーカーとして検出のニーズが高いこと、および大きな S/N を実現する上で蛋白質の非特異吸着の評価は重要であるため、研究を進めることとした。電界効果トランジスタ(FET)の金ゲート電極表面にアルカンチオール自己組織化膜を形成し、表面末端の官能基を変えたときの蛋

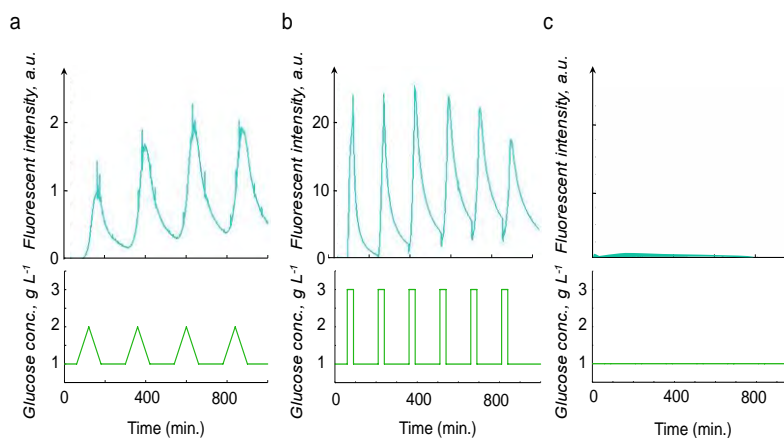


図6 生理学条件化においてゲルから放出される蛍光標識インスリンの時間変化。

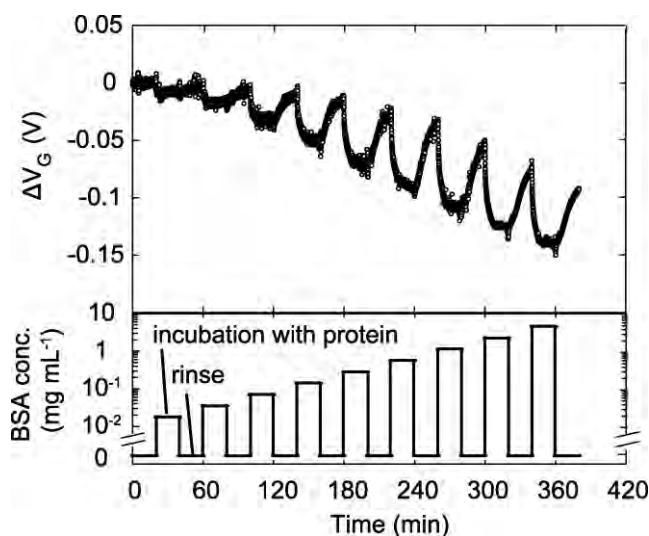


図7 自己組織化膜表面へのBSA吸着による電位応答

白質(牛血清アルブミン(BSA)、リゾチーム、フィブリノーゲン)の吸着挙動を解析した。図7にメチル基末端の自己組織化膜を用い、BSAの濃度を増加させながらゲートにおいて導入と洗浄を繰り返したときの、トランジスタの出力変化を示す。BSAは中性pH領域で負の電荷を有しているため、吸着量が増加すると、トランジスタ出力が負の方向に変化する。洗浄により弱い吸着の蛋白質が除去され出力は元の方向に戻るが、強く吸着している蛋白質があるため、完全には元のレベルには戻らない。電解質溶液中での蛋白質の電荷をDebye-Huckel理論でモデル化することにより、吸着蛋白質の定量化が可能となった。BSAの場合、検出限界は20 µg/mLであった。正の電荷を持ったリゾチーム、分子量の大きなフィブリノーゲンなど、蛋白質の種類により、吸着挙動及び電位応答が異なることがわかった。

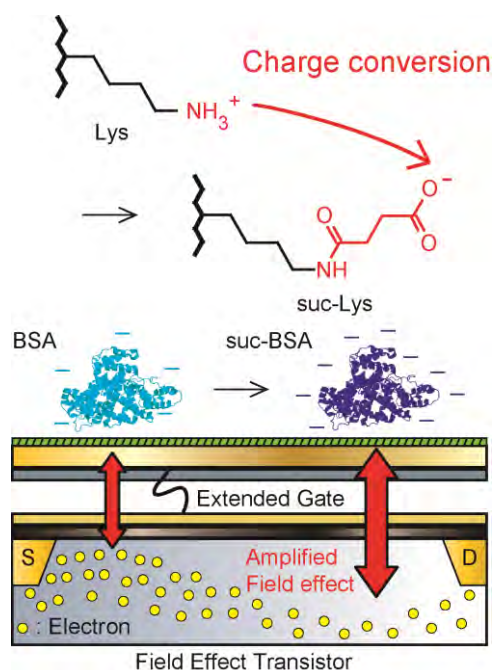


図8 選択的アミノ酸修飾による蛋白質の電荷ラベル化法

次に、蛋白質を構成するアミノ酸側鎖に電荷を選択的にラベル標識することにより、蛋白質の構造や活性を失うことなく電位測定の高感度化を実現する新しい手法を提案した。生体分子の電荷をトランジスタで検出する場合、例えばDNAは308 Daltonに1個の割合で電荷がある(-308

Da/charge)のに対し、アルブミンなどの蛋白質は5000 Daltonに1個の割合(-5000 Da/charge)しか電荷がなく、分子内の電荷密度が低い。このため電位計測による高感度測定は困難とされてきた。本研究では、カチオン性ペプチドであるリジンの側鎖に着目し、無水コハク酸を用いて選択的にアシル化させてアニオン性のカルボキシル基に変換した(図8)。

図9に変換後のBSA(suc-BSA)の電位応答を通常のBSAのものと比較して示す。無水コハク酸による電荷変換により、牛血清アルブミン(BSA)の高次構造や酵素活性は維持されたまま電

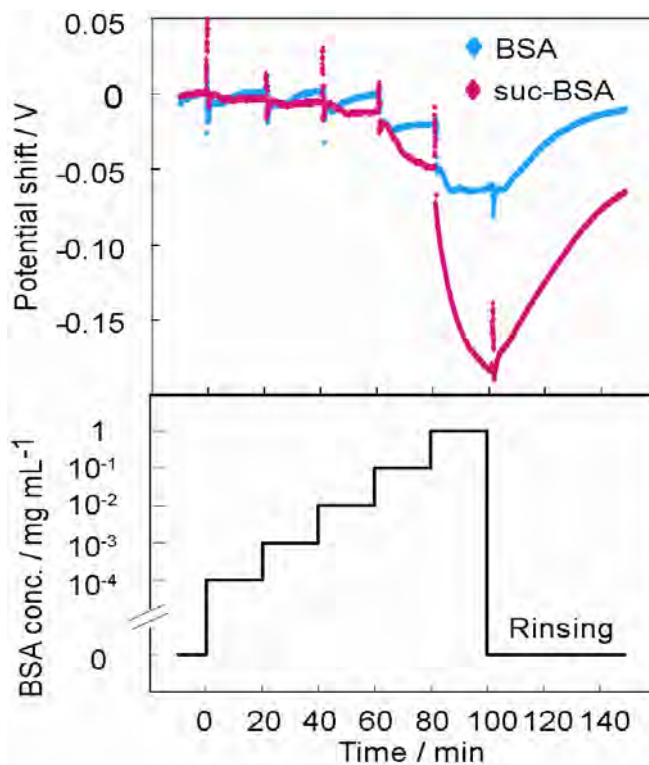


図9 荷電修飾後のBSA吸着応答の比較

荷密度を pH7.4 で 5 倍増加させることに成功した。図に示すように電位応答は 3 倍増大した。

一方、アルギニン残基を豊富に含むリゾチーム等の蛋白質については、アルギニンに対して選択的に反応する 2,3-butanedione や、リジンとアルギニン双方に反応する methylglyoxal を用いてカチオン性アミノ酸を中性あるいはアニオン性に変換させることができる。実際にリゾチームを用いて電荷変換を行うと、電位応答は最大で 10 倍増幅されることが確認された。

吸着後の蛋白質の状態を解析するために、FET と水晶発振振動子 (QCM) センサーを用いて、自己組織化単分子膜 (SAM) を表面修飾したモデル金電極における非特異的な蛋白質吸着の挙動解析をおこなった。

金電極の表面に 1-ウンデカンチオール SAM を形成した。金電極は FET ゲートと接続し、リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中にて溶液/電極界面の電位変化を計測した。QCM は 30 MHz の共振周波数をもつセンサーを用い、流速 3 mL/h で蛋白質吸着をおこなった。図 10 に BSA、フィブリンノーゲン、IgG、ミオグロビン、ベーターカゼイン、およびリゾチームの 6 種類の蛋白質を同じ吸着条件で測定した FET と QCM の信号の相関図を示す。QCM との信号比較をすることにより、蛋白質分子の初期接着・再配向・コンフォメーション変化・吸着層の脱水濃密化といった一連の吸着挙動過程を定性的に評価できることを明らかにした。

このような非線形な相関関係は、FET が蛋白質の分子量に対応する吸着量を算出するのに対し、QCM は水和した蛋白質重量を求めることに由来するためと考えられる。

今後、FET バイオセンサは QCM や SPR と同様な汎用の蛋白質相互作用解析ツールとして使用することができ、蛋白質の翻訳後修飾やカオトロピック電解質による高次構造転換のラベルフリー測定などへの応用が期待される。

#### 4.2 生体膜界面ゲートの構築(物質・材料研究機構 片岡グループ)

基板に支持された平面状の脂質二分子膜は、流動性を保持しており、生体膜のモデルとして利用することができる。そのため、脂質、膜構造および膜蛋白質の性質を明らかにするために基板支持膜が広く用いられている。このような基板支持膜をゲート表面に作製すれば、生体膜の性質や機能を利用した生体膜バイオトランジスタを創製できると考えられる。しかし、既存の基板支持膜形成法では利用できる脂質組成や膜蛋白質および基板の種類が非常に制限され、特に膜蛋白質の

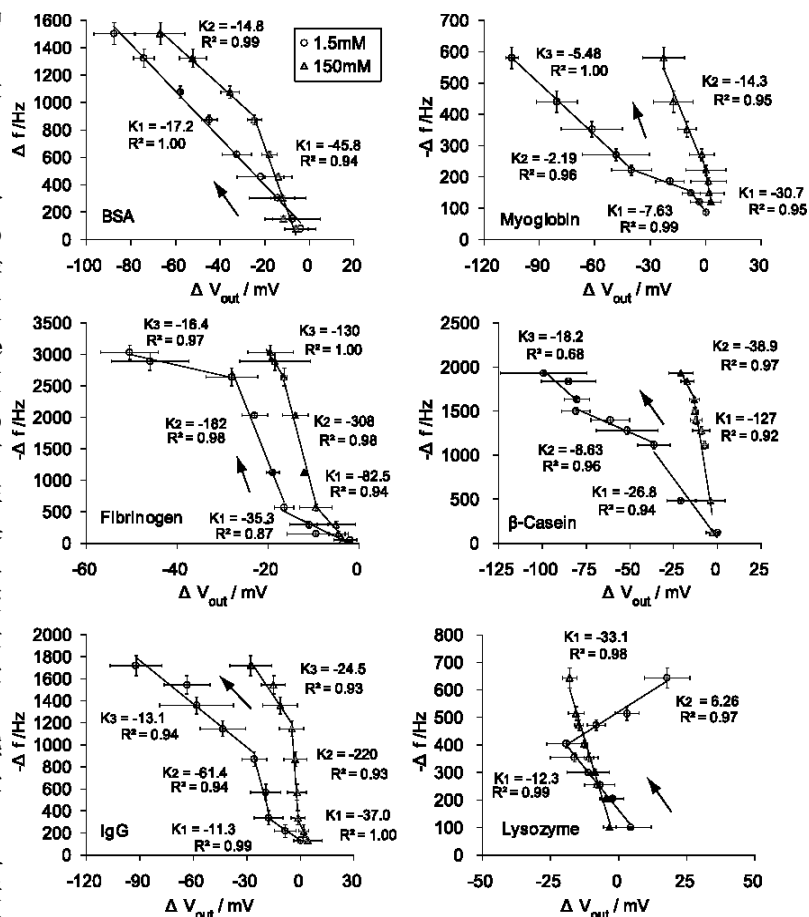


図 10 蛋白質吸着における FET と QCM 信号の相関



再構成は大変困難である。そこで、既存の手法に代わる基板支持膜作製法の検討を行った(C. Kataoka-Hamai et al., Langmuir 2010)。

本手法では、界面活性剤を利用し、ポリエチレングリコール(PEG)で修飾したガラス表面に脂質二分子膜を形成する(図11)。始めに、修飾表面に界面活性剤/脂質混合物を吸着させ、次に脂質ベシクルで表面を洗浄して界面活性剤を取り除く。この手法により両性イオン性脂質 DOPC が流動性を保った膜を形成することが分かった。一方、脂質試料に陰イオン性脂質 DOPS を添加すると、膜の形成が妨げられた。しかし、カルシウムイオンを添加した緩衝液中では、10-20 mol%含む脂質試料から流動性を保持した膜を形成できることが分かった。形成された脂質膜は Annexin V を結合した。従って、少なくとも溶液側に面した単分子層には DOPS が含まれていることが示唆される。

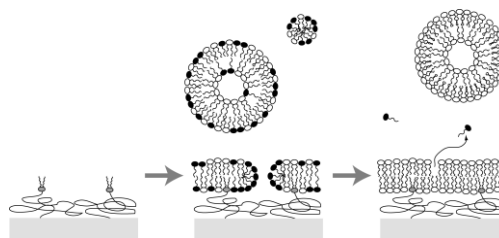


図11 界面活性剤を利用した基板支持膜形成法

また、固体表面に脂質ベシクルを吸着させ自発的に基板支持膜を形成させる過程(ベシクルフュージョン)の基本的性質について研究を行った(C. Kataoka-Hamai et al., submitted)。以前の研究は、静電気力とファンデアワールス力がベシクルフュージョンの過程を支配する、と報告している。しかし我々の研究では、これら 2 種類のみではベシクルフュージョンの確率を説明できないことが示された。具体的には、正電荷を持つ DOTAP ベシクル(直径 100 nm)をガラスおよび酸化シリコン表面へ吸着させ、蛍光顕微鏡および QCM-D を用いて、吸着挙動の pH 依存性を調べた。その結果、基板支持脂質膜が形成される条件には 2 種類あり、一つ目はアルカリ性条件、二つ目は低イオン強度の酸性条件、であった。アルカリ性条件での高い膜形成確率は、静電気力とファンデアワールス力だけで説明することができる。しかし、低イオン強度・酸性溶液中での高い膜形成確率は、これら 2 種類の Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO)力では説明することができない。すなわち、非 DLVO 力を考慮する必要があると考えられる。この非 DLVO 力は、生体膜の分野では水和力と呼ばれる。

さらに上記の pH 依存性をより理解するため、蛍光顕微鏡を用いて、DOTAP ジャイアントベシクル(直径数マイクロメートル)のガラスへの吸着を観察した。その結果、ベシクルが開裂し平面膜を形成する機構は pH に依存していることが分かった。また、蛍光プローブとして添加した 0.5 モル%の TR-DHPE 脂質が、吸着ベシクル中の吸着領域において濃縮あるいは希釈されることが分かった(図12)。濃縮/希釈率は、pH および吸着時間に依存していた。この現象は、TR-DHPE とガラスの間に働く静電気力と水素結合の2つの力の競合により、説明することができる。さらに pH8.3 では、吸着ベシクルが開裂し平面膜へと変化した直後に、膜の面積が 0.4-8%縮小し、そして再び拡大して平衡状態に至ることが分かった。最終的に得られる平面膜の面積は、開裂直後の面積よりも 2-11%大きかった。すなわち、pH8.3におけるガラス表面上での脂質一分子占有面積は溶液中でのそれよりも大きいと考えられる。この結果は、ガラスに小さいベシクル(直径 100 nm)を吸着させて得られた基板支持脂質膜の拡散定数に関する結果とよく一致する。拡散定数は、pH3-6.0の領域では pH にほとんど依存しないのに対し、pH 7.2-8.3の領域では急激に(10倍程度)上昇するのである。この pH 依存性は、アルカリ条件下では脂質一分子占有面積が増大するという結果とよく一致する。

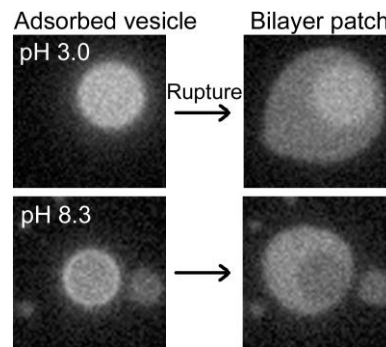


図12 DOTAP ベシクルの開裂

#### 4.3 細胞トランジスタの創製(東京大学 坂田グループ)

我々の研究グループでは、生体の機能をイオン固有の電荷の振る舞いとして捉え、そのイオン

固有の電荷を計測可能な半導体バイオセンシング技術により、細胞の諸機能やそれに関する生化学反応を計測するためのデバイス創製を行ってきた。

移植前診断に向けた **ART on a Semiconductor** では、マウスを用いて卵子および精子を採取し、インキュベータ内で体外受精後、受精卵を半導体バイオセンサ上にのせ計測を行った。その結果、およそ 100h もの長時間での計測に成功し、分割中の呼吸量変化に基づく水素イオン濃度の変化を受精卵/ゲート界面近傍の界面 pH の変化により高感度にリアルタイムで計測することに成功した。さらに、分割が正常に進む受精卵と 2-cell で分割を止めるものでは呼吸量の大きさが異なり、受精卵の状態を区別することに成功した。本研究の成果は、*Analytical Chemistry* (**85 (14) (2013), 6633**)にて発表し、現在は家畜改良センターとの共同研究でウシ受精卵の評価、さらには産婦人科や東京大学医学部との共同研究によりヒト胚評価のための調査を行っており、応用の可能性が示唆されている。

次に、細胞スフェロイドアレイゲート **FET** の創製(理科大グループ(大塚准教授)との共同)では、半導体バイオセンサの構造を伸長ゲート構造にすることで、金電極表面にパターンニングを施すことを可能にし、スフェロイド細胞塊の動きを呼吸量の変化に基づいておよそ 2 週間にわたって計測することに成功した。特に、理科大グループとの共同により光反応性の PEG を利用してパターンニングを行い、細胞には再生医療への応用を指向したウシ軟骨幹細胞を利用しスフェロイドの作製を試みた。この成果は、*Science and Technology of Advanced Materials* (**13 (2012), 1**)にて発表した。

第3に、半導体原理による生化学反応計測のシンプルプラットフォームの構築 (日立グループ(西田研究員)との共同)を行うため、センサ表面で反応部位を安定的に固定可能な **Tag** 付きタンパク質の作製、さらには、そのタンパク質として DNA ポリメラーゼやルシフェラーゼをベースとし、そこでの基質反応での生成物であるピロリン酸や ATP の検出をリアルタイムで行った。特に、ピロリン酸の計測では、センサ表面にフェニルボロン酸をコーティングし単分子膜とすることで、ピロリン酸に含まれる水酸基とボロン酸基との平衡反応により、負に帯電するフェニルボロン酸の電荷を計測することでピロリン酸の検出に成功した。このことは、生体内での恒常性を維持およびエネルギー産生を行う際に基本となる生化学反応を容易に検出することが可能となったことを意味し、今後、様々な生化学反応の計測調査に応用できるものと考えている。この成果は、*JJAP (to be reviewed (2013))*にて発表した。

第4に、分子動力学シミュレーションによる半導体/バイオインターフェース構造の解明について、現在、**FET** バイオセンサは DNA 伸長反応や抗原抗体反応などのセンシング、細胞の機能などの解明に応用が進められており、デバイスの正確性、拡張性などの性能改善が求められている。そのためには固相と液相と生体分子からなるバイオインターフェース構造の理解が必要であるが、現在までの **FET** バイオセンサにおける溶液構造の議論は生体分子の存在しない状態に限られており、生体分子、固相、液相が一体となったバイオインターフェースとしての理解は進んでいない。またバイオインターフェース構造を実験により明らかにすることは非常に困難である。したがって、ここでは生体分子の挙動と水、イオンの挙動を同時にシミュレートできる古典分子動力学法により、固液界面、更にはバイオインターフェースのダイナミクスについて調査することを目的としている。その結果、まずは、0.5M の NaCl 水溶液と(100)SiO<sub>2</sub>による固液界面モデルを作成し、分子動力学計算を行ったところ、固液界面近傍とバルク溶液における水やイオンの挙動は、界面における pH を設定することで水分子の極性が界面構造を大きく変化させ、さらに、NaCl などのカチオン、アニオンの動きに強く影響を及ぼす結果が得られた。このことは、バイオインターフェース構造を考える基盤となり、今後は DNA や様々な生体分子存在下での固液界面挙動を明らかにし、バイオセンサの界面設計の指針を得たい。この成果は、*JJAP (in press (2013))*で発表し、また、2013 応用物理学会での講演奨励賞にも選ばれた。

最後に、マルチバイオパラメータの同時計測技術について、環境中の化合物の同定や疾患に関連するバイオマーカーを分析する場合、いくつかの計測装置を使用する。酸化還元反応、pH 変化、抗原-抗体反応、DNA ハイブリダイゼーションなど様々な化学物質の認識反応が想定される。その際、ターゲットとなる化学物質は様々な物性を有する。例えば、分子量、分子構造、電荷量、電気容量、親疎水性など、同じ分子量のものでも電荷量が異なる場合や当然分子構造も様々であ

る。このように、研究現場や医療現場において、特定の化学物質を特異的に検出するためには、そのターゲットの特徴に合わせた計測を何通りか想定し分析する必要がある。この時、物性を一つ一つ各機器で計測していくことになるが、特定が困難なターゲットほどその手間と時間を要することになる。すなわち、複数の物性を同時に計測可能となれば、各機器を別々に準備する必要もなく測定に要する時間も一度で済ませることができ、また使用するセンサーや試薬などの消耗品も一度の使用で済むので手間とコストの削減になることは言うまでもない。また、同時計測が可能となれば、想定されていない物性値から新たなバイオマーカーなどのターゲットの特性や発見が期待される。ここでは、生体関連物質に基づくいわば「バイオパラメータ」をマルチに同時計測する技術の開発を行っている。その中でも、**QCM-D**と**FET**を融合することで、質量変化、粘弾性変化、電荷変化を様々な生体分子やさらには細胞の機能(アポトーシス)の計測を行い成功している。特に、材料表面に高分子の電荷を利用して静電的に交互に膜を作製する交互浸漬法がある。この時、単なる吸着でも正電荷か負電荷かは**QCM-D**では調査できないが**FET**では可能である。一方、**FET**は電荷の情報は容易に計測できるものの、質量や粘弾性などの評価は**QCM-D**が得意とする。そのため、両方を融合した装置で共通のセンサを作製すると、これらの情報が一度に取得可能となった。この成果は、*Analytical Chemistry* (**85 (12) (2013), 5796**)で発表し、現在、スウェーデンの企業数社と連携して研究開発を進めており市販化も視野に入れている。

#### 4. 4 機能性界面ゲートの構築(東京理科大学 大塚グループ)

##### (1) 細胞培養基盤の構築

【緒言】従来、細胞の分化・成熟状態を測定するにあたり、蛍光、化学発光、タンパク質アッセイなどが用いられていたが、直接的に測定できないことや、経時的に測定できないことなどの問題点があった。その解決策として、**FET**計測による細胞機能のその場計測を目的とする。東京理科大グループでは、3次元的に細胞を培養(スフェロイド培養)することで細胞の高機能化培養に成功している。スフェロイド培養では細胞が3次元的に存在するために、より生体の環境に近く、分化機能の維持に有利であると考えられる。しかし、凝集塊が大きくなりすぎると、内部に栄養や酸素が届かず、壊死してしまう問題がある。そこで我々はスフェロイドアレイ(フォトリソグラフィ法を用いて細胞非

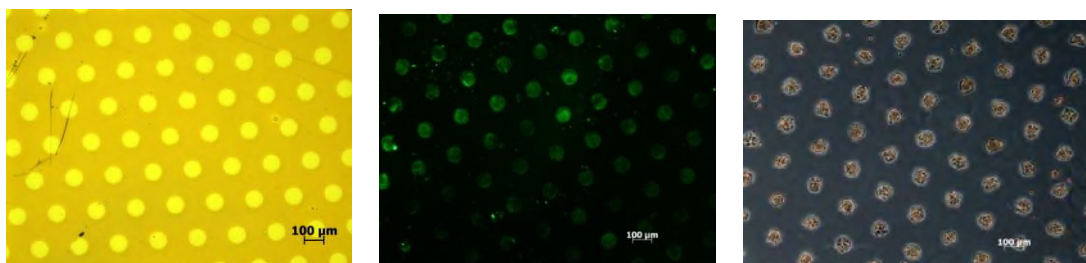


図 1 3 . Patterned 3D culture of chondrocyte spheroids. (left) Micropatterned PEGylated hydrogel with  $\phi = 100\mu\text{m}$  circular domains spaced at  $l = 100\mu\text{m}$  intervals. (middle) Patterned substrate surface visualized by fluorescence microscopy: the formation of circular gelatin domains was confirmed by the adsorption of rat albumin from an aqueous solution, immunostained *in situ* with a rabbit anti-rat albumin antibody, followed by a FITC-conjugated goat antibody against rabbit immunoglobulin G (IgG). (right) Organized pattern of chondrocyte spheroids.

接着表面を制御することにより、細胞をスフェロイド状に形成されたままアレイ化する技術)を用いて大きさを制御し、内部壊死することなく長期的培養を行うことを可能とした。このスフェロイド培養系を**FET**測定に応用するため、電極としての金基板に軟骨スフェロイドをパターンニングする手法を昨年度までに確立し、細胞機能の**FET**モニタリングに成功した。さらに金基板上にキトサン層を形成し、この表面に形成させるゼラチン層の安定化を図ることによって軟骨スフェロイドをパターンニングすることを試みた。また、軟骨機能を活性化させる添加因子 **BIT(BMP-2,insulin,T3)**, **(L)-ascorbic acid(Asc)**に着目した。これらを用いて軟骨細胞の機能回復と向上、**FET**測定による

in situ モニタリングについて検討を行った。

【方法】

金スパッタリングしたガラス上に、キトサンコート、ゼラチンコートをそれぞれ施し、2層構造を作製した。この際、それぞれの濃度を変化させ、表面電位と成膜性の濃度依存性を調べた。さらに、その2層構造上にフォトリソグラフィの技術を用い、光反応性官能基末端を有するポリエチレングリコール(PEG)のマイクロパターニングを行い、スフェロイド培養基板を作製した。作製した基板にウシ関節軟骨細胞を播種し、スフェロイドアレイを作製した。次に、より機能を向上するための添加因子としてBIT, Ascを用いた培地と用いない培地で比較培養を行い、機能評価として、タンパク定量、遺伝子測定を行った。同時に、細胞の分化応答性について FET シグナルの経時的变化を追跡した。

【結果と考察】

キトサン層、ゼラチン層を金基板上にコート後、PEG をフォトリソグラフィ法によりマイクロパターニングし、 $\square = 100 \mu\text{m}$ ,  $l = 100 \mu\text{m}$  のスフェロイド培養基板を作成した(図13)。この表面の円形パターンである細胞接着領域をラット由来アルブミンタンパクで染色した結果、マイクロパターンと同一のパターンが金基板上に転写されていることを蛍光抗体法より確認した(図13)。したがって、この領域には細胞培養液中の血清成分に存在する細胞接着タンパク質が吸着することが示唆された。実際、この表面にウシ由来軟骨細胞を培養した結果、円形パターンに沿ってスフェロイドを作成することに成功し、その細胞パターンは2週間以上安定に存在した(図13)。次に、培養経過に伴う細胞の機能変化を時間経過的に定量した。添加因子としてアスコルビン酸を加えたときのみ、スフェロイドは肥大化し、軟骨細胞が産生する細胞外マトリクスである酸性ムコ多糖(GAG)も呼応的に増加していた(図14)。さらに、その状況を FET センシングした結果、スフェロイドにアスコルビン酸を添加した培養系においてのみ、正の表面電位変化として計測された(図15)。GAG は硫酸化多糖としての構造を有するため、GAG 分泌に伴う培養液の酸性への液性変化とこれに伴うキトサン層のプロトン化によって、正の表面電位変化が観測されたものと考えられる。つまり、本系においてはキトサン層は細胞の機能変化を計測する Transducer の役割を果たすナノ高分子膜として機能したと考察できる。本成果は、新薬開発のためのドラッグスクリーニング、再生医療のための組織再構築等の分野において、刺激因子の経時的な非侵襲モニタリングを可能とするため、新規な細胞応答解析を提示できるものと期待できる。

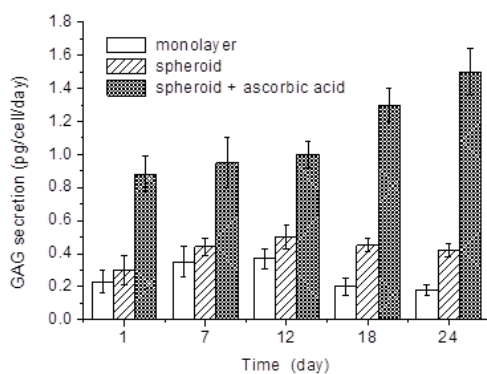


図14. Glycosaminoglycan content of chondrocytes cultured as monolayer, spheroid, and spheroid with adding ascorbic acid.

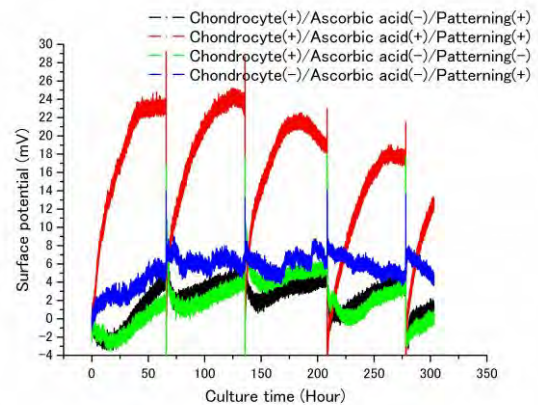


図15 Noninvasive monitoring of uptake of GAG secretion by the addition of ascorbic acid, monitored by surface potential change of the FET. (red) Chondrocytes spheroid with addition of ascorbic acid. (black) Chondrocytes spheroid without addition of ascorbic acid. (green) Chondrocytes monolayer without addition of ascorbic acid. (blue) Without chondrocytes.

#### 4. 5 バイオトランジスタを用いた DNA 解析技術(日立製作所 神原グループ)

当研究グループでは、バイオトランジスタを用いた DNA 解析技術を構築するにあたり、初期段階で微量生体リソースを有効に解析するための微小バイオチップ及びセルの開発(図16)を行った。

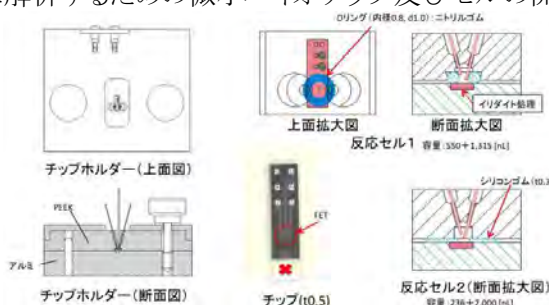


図16 微小反応セルの開発

さらに酵素反応等に由来する微小な電位変化の高感度 FET 計測を可能にするため計測装置の改良を行った。従来の FET を用いた計測ではゲート電極にセンサープローブを固定してゲート電位の変化をドレイン電流の変化として捉え、それを一定にするようにソース・ドレイン電圧を制御して計測している。この計測では 0.1mV オーダーの変化を捉えることができる。さらに高感度の計測を可能とするために、参照電極とプローブ電極の電位差を高感度で計測する技術を開発した。図17に回路図(左)、及び高感度 FET 測定用信号増幅装置の実機の写真を示す。

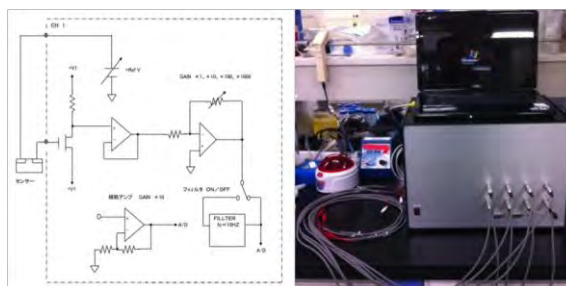


図17 高感度 FET 測定用信号増幅装置

また、DNA 合成反応に伴うピロリン酸放出を電位変化として捕捉する手段として FET ゲート電極のフェニルボロン酸修飾が有効であることを見出し、さらに同修飾基板上への酵素固定化等による DNA 合成反応の電極近傍への集積について探索を行った(図18)。

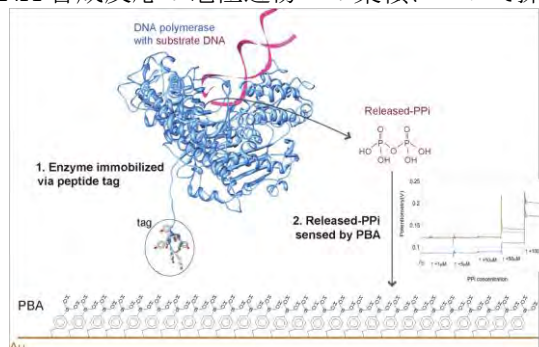


図18 タグ付きポリメラーゼによる酵素固定化とフェニルボロン酸によるピロリン酸(PPi)検出

当研究グループでは上記の研究資産を集約することで、以下に述べる方式での DNA 合成反応検出(1-1,および 1-2)、さらにタンパク質間相互作用検出(1-3)についての検証実験をまとめたので以下に 3 項目にまとめて報告する

### (1-1)磁気ビーズ固定化基質 DNA を用いた DNA 合成反応のバイオトランジスタ検出

先期において着手した、基質 DNA を磁気ビーズに固定後、バイオトランジスタゲート電極面上にビーズを展開して DNA 合成反応を効率的に検出する方法について、合成塩基数と電位変化量の関係を検証すべく実験を行った。

当方法は、1)フェニルボロン酸基を固定した金電極を用いることで、DNA 合成に伴って放出されるピロリン酸を検出すること、および、2)磁気ビーズをゲート電極面上に展開することにより、電極近傍に DNA 合成反応を集約し実効ピロリン酸濃度を高めること、を併せてより効率的な DNA 合成反応の検出を行うものである。図19にその概念図を示す。

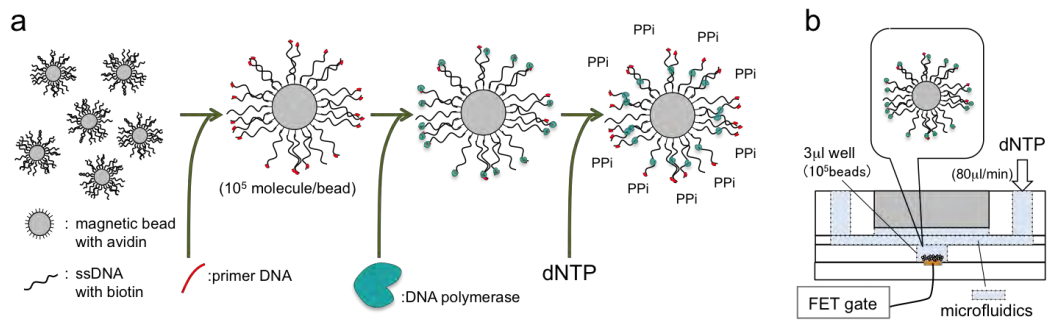


図19 DNA 構成反応検出の概念

a. 磁気ビーズ上に固定した基質 DNA に DNA ポリメラーゼを作用させ、さらに  $30 \mu\text{M}$  dNTP を添加することで DNA 合成反応を開始させる。b. 磁気ビーズを微小流路上のセル(ゲート電極上)に展開。dNTP 添加による DNA 合成反応を FET 計測する。

上記検出系を用い、100mer ssDNA をテンプレートとし、30mer ssDNA をプライマとして 70mer DNA 合成反応の測定を行った。図20に典型的な電位変化曲線を示す。

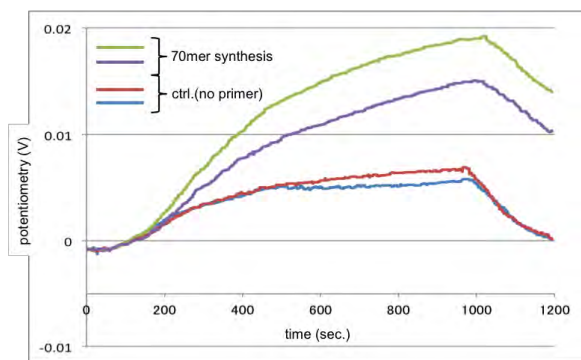


図20 DNA 合成反応の応答曲線

70mer DNA 合成にともなう電位変化曲線(緑、紫)とプライマを除いたコントロールセルの電位変化曲線(赤、青)を示す。50sec.時点で  $30 \mu\text{M}$  dNTP 添加開始(80 $\mu\text{l}/\text{min}$ )、950sec.時点で dNTP を含まない緩衝液に切り替えた。

上記実験は微小流路に 2 つの微小セルを縦列配置したものをを用いた。セル間流路によるギャップは流速 80 $\mu\text{l}/\text{min}$  で約 15sec.であった。上流側セルにはコントロール用にプライマのみを除いたビーズを添加、下流側セルにはプライマ添加したビーズをいれ、dNTP を添加し、DNA 合成反応を惹起して電位変化を測定した。この 70mer 合成系における DNA 合成反応セルとコントロールセルとの電位変化量の差は  $12 \pm 3.0 \text{mV}$  (N=8)であった。

### (1-2)金ナノ粒子固定化酵素を用いた DNA 合成反応のバイオトランジスタ検出

先期まで研究を行っていたフェニルボロン酸をターゲットとしたペプチドタグ配列を組み込んだ DNA ポリメラーゼは、基質 DNA 結合状態ではフェニルボロン酸結合能が低下し、また、先期報告にあるように疎水残基の存在が DNA 合成反応を一定程度阻害することが認められた。そこで、上記(1-1)の磁気ビーズ法に加えて新たな選択肢として、金ナノ粒子上への酵素固定、DNA 合成反応測定を行った。

金ナノ粒子へのタンパク質固定は抗原抗体反応検出などに一般的に用いられ、様々なサイズのものが市販されている。緩衝液中で凝固せず、かつ、電極表面への反応濃縮効果が期待できるサイズとして $\phi 400\text{ nm}$ 粒子を選んだ。

DNA ポリメラーゼには新たに金表面への結合能を担持させるために、-SH 基を有するシステイン残基を酵素本体から 7 残基のグリシンリンカーを介して 5 残基導入した。この新たなシステインタグ付き DNA ポリメラーゼが酵素活性を維持しつつ金ナノ粒子に結合することを確認した。この方法では酵素側を固定することで解析対象となる多種類の DNA を化学修飾する必要がない。図21に金ナノ粒子固定 DNA ポリメラーゼによる DNA 合成反応測定系の概念図を示す。

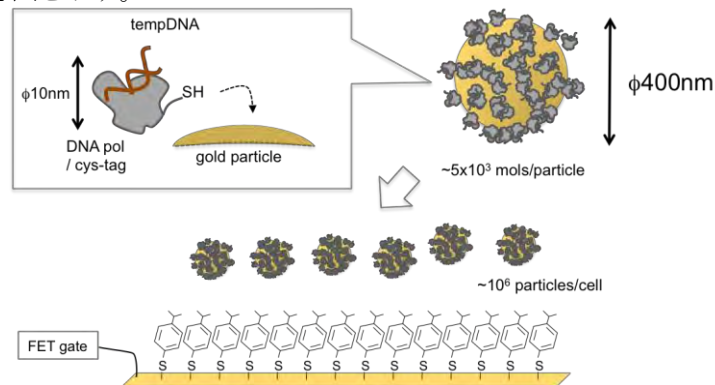


図21 システインタグ付 DNA ポリメラーゼ固定化金ナノ粒子を用いた DNA 合成反応測定系

この系を用いて、微小流路と基質 DNA(biotin 無し)は(1-1)と同じものを用いて、電位変化測定を行った(図22)。

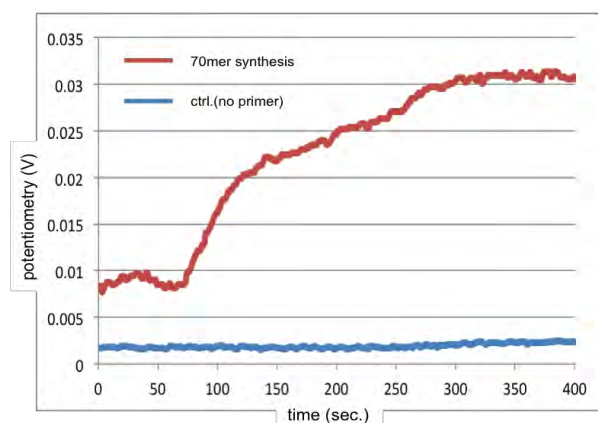


図22 酵素固定化金ナノ粒子を用いた DNA 合成反応の電位応答 70mer DNA 合成にともなう電位変化曲線(赤)とプライマを除いたコントロールセルの電位変化曲線(青)を示す。50sec.時点で dNTP 添加。

この 70mer 合成系における DNA 合成反応セルとコントロールセルとの電位変化量の差

は  $18 \pm 8.0 \text{ mV} (N=8)$  であった。添加直後における時間あたり電位変化が大きく、コントロールセルは概ね無変化である点が DNA 固定ビーズを用いた方法に比べて良好であった。ただ現時点では電位変化量の再現性が低く、大きな SD 値の原因となっている。

### (1-3) バイオトランジスタを用いたタンパク質間相互作用検出技術

金ナノ粒子上でのタンパク質間相互作用検出は抗原抗体反応などですでに応用されているが、これとバイオトランジスタを組み合わせることで、より高感度検出ができないか、以下の系で予備的実験を行った。

PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen; 増殖細胞核抗原)は、ホモ三量体でリング構造をとる。中央の穴に dsDNA を通してクランプすることで、DNA ポリメラーゼの高速な DNA 合成反応を補助し、他の様々な DNA 合成・修復反応の多くに関わる。その名の通り細胞増殖期において分子数が飛躍的に増えることから、細胞周期の変化を読み取るのに適した抗原としての役割も果たす。また、細胞核に局在することから、細胞破碎後、中速遠心分離した細胞核を核酸分解(DNase)処理することで、比較的簡単にその量を維持しつつ分離することが可能である。

これらのことから、細胞数が少なく増殖能に富むガン細胞塊などの検出に有効であり、研究が活発に行われている。さらに、単一細胞解析において、mRNA バリエーションは細胞周期と影響しあうことから、細胞が周期のどの期(G0,G1,S,G2)にあるのか同定した上で解析することが必要であり、細胞内 PCNA 量と参照して解析することが重要となる。

安定に PCNA を結合する DNA ポリメラーゼを基質として用い、上記(1-2)の項と同様に金ナノ粒子を用いた相互作用実験系を使用した。図23に Au 基板(金ナノ粒子)上に固定した DNA ポリメラーゼと PCNA との相互作用の模式図(図23a)、と金ナノ粒子上のポリメラーゼ分子と PCNA との相互作用が平板金電極上で起こっている状態の模式図(図23b)を示す。この系を用いて、金電極上での添加した PCNA に応じた電位変化を検出できるか実験を行った。

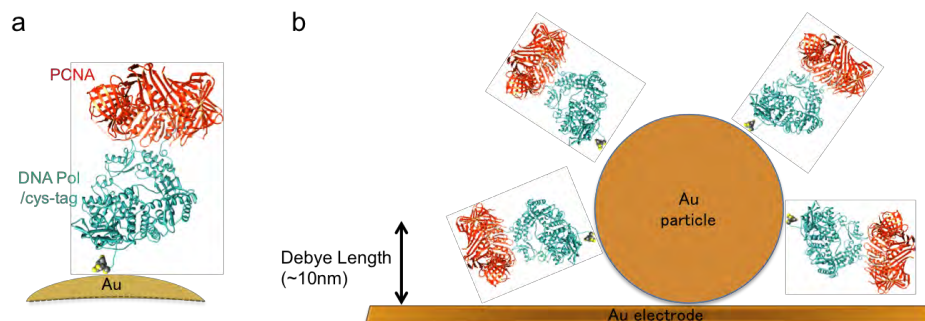


図23 DNA ポリメラーゼと PCNA との相互作用

a. DNA ポリメラーゼと PCNA との相互作用の模式図。 b. 金ナノ粒子上のポリメラーゼ分子と PCNA との相互作用が平板金電極上で起こっている状態の模式図

測定用セルは上記微小流路と同じものを用いて、セル内に手動で添加する方法で電位変化測定を行った。添加した PCNA は  $0.1 \text{ mg/ml}$  ( $1.1 \mu\text{M}$ ) を  $1 \mu\text{l}$  添加しているのでセル内分子数は  $\sim 6 \times 10^{11}$  個程度、これに対し電極上 DNA ポリメラーゼ数はポリメラーゼが  $\sim 5 \times 10^3$  程度結合した金粒子をセル内に  $\sim 10^6$  個添加していることより  $\sim 5 \times 10^9$  個程度となる。

PCNA 添加による電位変化を図24に示す。左は基板に用いた DNA ポリメラーゼ(超好熱古細菌 *Pyrococcus furiosus* (Pfu)由来)と同由来の PCNA を添加した時で、添加によるマイナス方向の電位変化が継続的に残っている( $-20 \text{ mV}$ )。右はヒト由来の PCNA を添加した場合である。一般に PCNA と相互作用するタンパク質が持つモチーフは生物種間を通じて高度に保存されているが、今回のケースではヒト由来 PCNA を添加した際、しばらくの間 PCNA のネットチャージに応じた負の電位変化が起こり、一定のアフィニティーがある



ことが示唆された。ただ、この電位変化は永続せず、電極近傍へのチャージの固定(ヒト由来 PCNA 検出)には繋がっていないとおもわれる。しかしこれは、ポリメラーゼ側の PCNA 相互作用部位のアミノ酸配列をヒト由来 PCNA 結合モチーフ(既知)に改変することで、ヒト由来 PCNA の検出もできる可能性がある。現在結合モチーフ改変体の作成中である。

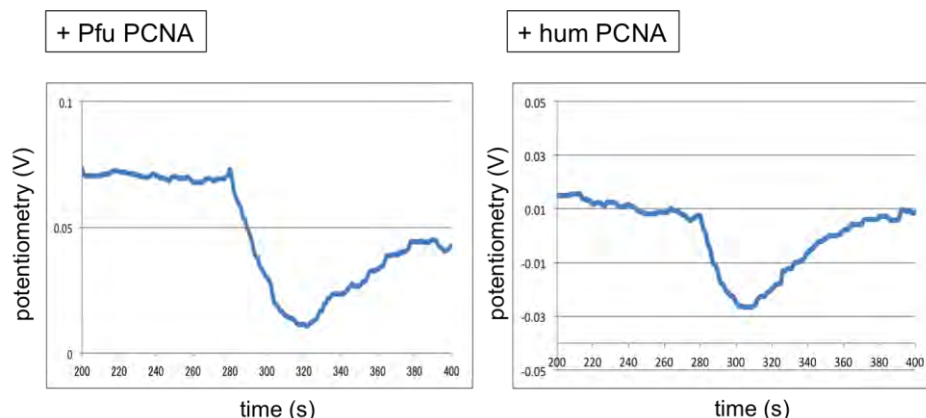


図24 DNA ポリメラーゼと PCNA との相互作用による電位変化  
同種由来ポリメラーゼ-PCNA 間の相互作用(左)と、Pfu 由来ポリメラーゼを用いたヒト由来 PCNA の検出(右)。

## §5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 1 件、国際(欧文)誌 68 件)

1. 著者、論文タイトル、掲載誌 巻、号、発行年

1. H. Otsuka, Y. Nakasone, M. Yamamoto, Nanofabrication of PEG layer to control protein and cell functions. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 34(3), (2009).
2. T. Ishizuka, Y. Saito, H. Otsuka, Highly Sensitive Detection of Cell and Protein at PEG-modified Interface for Diagnosis. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 34(3), (2009).
3. Toshiya Sakata, Masaki Ihara, Izumi Makino, Hiroshi Ueda and Yuji Miyahara, "Open sandwich-based immuno-transistor for label-free and highly sensitive detection of low molecular weight antigen", *Analytical Chemistry*, 81, 7532–7537 (2009). DOI: 10.1021/ac900457m
4. Toshiya Sakata and Yuji Miyahara, "Charged-Nanosphere-Coupled Biotransistor for Highly Sensitive Genetic Analysis", *Current Applied Physics*, 9, e210-e213 (2009). DOI: 10.1016/j.cap.2009.05.034
5. Toshiya Sakata and Yuji Miyahara, "Capacitance-Voltage Measurement of Transporting Function at Cell Membrane", *IEEE Transactions on Sensors and Micromachines*, 129, 242-244 (2009). DOI: 10.1541/ieejsmas.129.242
6. Akira Matsumoto; Naoko Sato; Yuji Miyahara, " Label Free Carbohydrate Detection By Using Phenylboronic Acid Gate-Modified Field Effect Transistor ", *Curr. Appl. Phys.*, 9, 214-217 (2009). DOI: doi:10.1016/j.cap.2009.06.012
7. Akira Matsumoto; Naoko Sato; Kazunori Kataoka; Yuji Miyahara, "Noninvasive Sialic Acid Detection at Cell Membrane by Using Phenylboronic Acid Modified Self-Assembled Monolayer Gold Electrode", *J. Am. Chem. Soc.*, 131 (34), 12022-12023 (2009). DOI: 10.1021/ja902964m
8. Akira Matsumoto, Naoko Sato, Toshiya Sakata, Kazunori Kataoka and Yuji Miyahara, "Glucose-sensitive field effect transistor using totally synthetic

- compounds”, *J. Solid State Chem.*, 13, 165-170 (2009). DOI: 10.1007/s10008-008-0610-7
9. Akira Matsumoto; Takashi Endo; Ryo Yoshida; Yuji Miyahara, "Electrical Visualization of Chemo-mechanical Signal Transduction Using a Smart Gel Gate-modified Field Effect Transistor", *Chem. Commun*, 37, 5609-5611 (2009). DOI: 10.1039/b911689c
  10. Martin Pumera and Yuji Miyahara, What amount of metallic impurities in carbon nanotubes is small enough not to dominate their redox properties?, *Nanoscale*, 1, 260–265 (2009). DOI: 10.1039/b9nr00071b
  11. Martin Pumera, Roberto Scipioni, Hideo Iwai, Takahisa Ohno, Yuji Miyahara, and Mauro Boero, A Mechanism of Adsorption of b-Nicotinamide Adenine Dinucleotide on Graphene Sheets: Experiment and Theory, *Chem. Eur. J.* , 15, 10851-10856 (2009). DOI: 10.1002/chem.200900399
  12. Martin Pumera, Hideo Iwai, and Yuji Miyahara, Bimetallic Nickel–Iron Impurities within Single-Walled Carbon Nanotubes Exhibit Redox Activity towards the Oxidation of Amino Acids, *ChemPhysChem*, 10, 1770 -1773 (2009). DOI: 10.1002/cphc.200900355
  13. Otsuka, H. “Nanofabrication of Nonfouling Surfaces for Micropatterning of Cell and Microtissue”, *Molecules* 2010, 15(8), 5525-5546.
  14. Taiichiro Murakami, Toshiya Sakata, Akira Matsumoto, Madoka Takai, Kazuhiko Ishihara, Yuji Miyahara, ”Development of cell/transistor interface for real-time and noninvasive monitoring of potassium ion release based on apoptosis using biologically-coupled field effect transistor”, *Transactions of the Materials Research Society of Japan*, 35 (2010), 255-258.
  15. Akira Matsumoto; Kazuya Yamamoto; Ryo Yoshida; Kazunori Kataoka; Takao Aoyagi; Yuji Miyahara, "A totally synthetic glucose responsive gel operating in physiological aqueous conditions", *Chem. Commun.*, 46, 2203-2205 (2010). DOI: 10.1039/b920319b
  16. Akira Matsumoto, Naoko Sato, Horacio Cabral, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, “self-assembled molecular gate field effect transistor for sialic acid detection at cell membrane”, *Procedia Engineering* 2010, 926-929
  17. Akira Matsumoto, Naoko Sato, Ryo Yoshida, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, “Bio-transistor for Label Free Living Cell Diagnosis”, *Cells & Materials* 2010, p.173.
  18. Akira Matsumoto, Horacio Cabral, Naoko Sato, Kazunori Kataoka, and Yuji Miyahara, Assessment of Tumor Metastasis via Direct Determination of Cell Membrane Sialic Acid Expression, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 5494-5497 (2010), DOI: [10.1002/anie.201001220](https://doi.org/10.1002/anie.201001220)
  19. Tatsuro Goda and Yuji Miyahara, Molecularly engineered charge-conversion of proteins for sensitive biosensing, *Anal. Chem.*, 82, 8946-8953 (2010), DOI: [10.1021/ac1018233](https://doi.org/10.1021/ac1018233)
  20. Tatsuro Goda and Yuji Miyahara, “Detection of Microenvironmental Changes Induced by Protein Adsorption onto Self-Assembled Monolayers using an Extended Gate-Field Effect Transistor”, *Anal., Chem.*, 82, 1803–1810 (2010), DOI: [10.1021/ac902401y](https://doi.org/10.1021/ac902401y)
  21. Chiho Kataoka-Hamai and Yuji Miyahara, “Mechanisms of Supported Bilayer Detection Using Field-Effect Devices“, *Analyst* , 135, 189-194 (2010). DOI: 10.1039/b905197j

22. Chiho Kataoka-Hamai, Mahoko Higuchi, Hideo Iwai, and Yuji Miyahara, "Detergent-Mediated Formation of Polymer-Supported Phospholipid Bilayers", *Langmuir*, vol. 26, No. 18, pp. 14600-14605, 2010. (DOI: 10.1021/la102151p)
23. Chiho Kataoka-Hamai and Yuji Miyahara, "Field-effect detection using phospholipid membranes", *Science and Technology of Advanced Materials*, vol. 11, p. 033001, 2010. (DOI: [10.1088/1468-6996/11/3/033001](https://doi.org/10.1088/1468-6996/11/3/033001))
24. Alessandra Bonanni, Martin Pumera, Yuji Miyahara, "Rapid, Sensitive and Label-free Impedimetric Detection of a Single Nucleotide Polymorphism Correlated to Kidney Disease", *Anal. Chem.*, 82, 3772-3779 (2010), DOI: [10.1021/ac100165q](https://doi.org/10.1021/ac100165q)
25. Roberto Scipioni, Martin Pumera, Mauro Boero, Yuji Miyahara, and Takahisa Ohno,  $\beta$ -Nicotinamide Adenine Dinucleotide on Single-Walled Carbon Nanotubes, *J. Phys. Chem. Lett.* 1, 122–125 (2010). DOI: 10.1021/jz9000714
26. Y. Nakasone, H. Otsuka, "Hepatocyte Spheroids Underlayered with Nonparenchymal Cells for Biomedical Applications", *IEICE Electronics Express*, . Vol.E94-C, No.2, pp.-, Feb. 2011.
27. Yoshihiro SAITO, Hidenori OTSUKA, "Polymer-Stabilized Nanoparticles and their Dispersion Properties", *J. Jpn. Soc. Colour Mater.*, 84(1), 12–17 (2011)
28. Toshiya Sakata and Haruyo Sugimoto, "Continuous Monitoring of Electrical Activity of Pancreatic  $\beta$ -Cells Using Semiconductor-Based Biosensing Devices", *Japanese Journal of Applied Physics*, 50 (2011) 020216, DOI: 10.1143/JJAP.50.020216
29. Toshiya Sakata, Izumi Makino and Sayaka Kita, "Real-time and noninvasive monitoring of respiration activity of fertilized ova using semiconductor-based biosensing devices", *European Biophysics Journal*, (2011) 40:699–704 DOI 10.1007/s00249-010-0653-4
30. Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, "Biotransistor for Noninvasive Determination of Cell Surface Sialic Acid", *Proc. IEEE*, (in press).
31. Brooke Beier, Katherine Musick, Akira Matsumoto, Alyssa Panitch, Eric Nauman, Pedro Irazoqui, "Toward a Continuous Intravascular Glucose Monitoring System", *Sensors*, 11(1), 409-424 (2011)
32. Alessandra Bonanni, Martin Pumera, Yuji Miyahara, Influence of gold nanoparticle size (2-50 nm) upon its electrochemical behavior: an electrochemical impedance spectroscopic and voltammetric study, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13, 4980-4986(2011). DOI: 10.1039/c0cp01209b
33. Tatsuro Goda and Yuji Miyahara, "Thermo-Responsive Molecular Switches for ATP using Hairpin DNA Aptamers", *Biosens. Bioelectron.*, 2011, 26, 3949-3952. DOI: [10.1016/j.bios.2011.02.041](https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.02.041)
34. Tatsuro Goda and Yuji Miyahara, "A Hairpin DNA Aptamer Coupled with Groove Binders as a Smart Switch for a Field-Effect Transistor Biosensor", *Biosens. Bioelectron.*, 2012, 32, 244-249. DOI: [10.1016/j.bios.2011.12.022](https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.12.022)
35. Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Junko Nishida, Hiroko Matsumoto, Kazunori Kataoka and Yuji Miyahara, "A Synthetic Approach Toward Self-regulated Insulin Delivery System", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51(9), 2124-2128. DOI: [10.1002/anie.201106252](https://doi.org/10.1002/anie.201106252) Selected as 'Inside Cover'.
36. Daniel Felix Schaffhauser, Monica Patti, Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Ian Cameron Forster and Petra Stephanie Dittrich, "An Integrated Field-effect Microdevice for Monitoring Membrane Transport in *Xenopus Laevis* Oocytes via

- Lateral Proton Diffusion", PLoS ONE, 2012, 7(7), e39238. July 5, 2012, DOI: 10.1371/journal.pone.0039238
37. Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda and Yuji Miyahara, "Simultaneous Monitoring of Protein Adsorption Kinetics using a Quartz Crystal Microbalance and Field-Effect Transistor Integrated Device", *Anal. Chem.*, 2012, 84(17), 7308-7314. August 4, 2012 DOI: 10.1021/ac3015092.
  38. Tatsuro Goda and Yuji Miyahara, "Interpretation of Protein Adsorption through its Intrinsic Electric Charges: A Comparative Study using a Field-effect Transistor, Surface Plasmon Resonance, and Quartz Crystal Microbalance", *Langmuir*, 28(41), 14730-14738. September 19, 2012, DOI: 10.1021/la302977s.
  39. Tatsuro Goda, Kozue Masuno, Junko Nishida, Nobuyoshi Kosaka, Takahiro Ochiya, Akira Matsumoto and Yuji Miyahara, "A Label-free Electrical Detection of Exosomal microRNAs using Microelectrode Array", *Chem. Commun.*, 48(98), 11942-11944. published on the web 05 Oct 2012 DOI: 10.1039/C2CC36111F.
  40. Hidenori Otsuka, Saya Okimura, Masako Nagamura, Daisuke Matsukuma, Koichi Kutsuzawa, Naoki Matsuda, Tatsuro Nakashima, Hirotaka Okabe. Effect of Low Voltage Pulse on Cell Elimination. *Chem. Lett.*, 2012, 41(12), 1636-1638. 20121201 DOI:10.1246/cl.2012.16361
  41. Hidenori Otsuka, Masako Nagamura, Akie Kaneko, Koichi Kutsuzawa, Toshiya Sakata, Yuji Miyahara, Chondrocyte Spheroids on Microfabricated PEG Hydrogel Surface and Their Noninvasive Functional Monitoring, *Science and Technology of Advanced Materials*, 13 (6) 064217, 12.28.2012. (doi:10.1088/1468-6996/13/6/064217)
  42. Hidenori Otsuka, Saya Okimura, Masako Nagamura, Daisuke Matsukuma, Koichi Kutsuzawa, Naoki Matsuda, Hirotaka Okabe. Low voltage pulse application to biological cells. *IEICE Trans. ELECTRON*, Vol.E96-C, No.3, pp.348-352 Mar. 2013.
  43. Koichi Kutsuzawa, Chihiro Takahashi, Ryohei Sato, Toshihiro Suzuki, Hidehiro Kishimoto, Akiichi Murakami, Takachika Azuma, Ryo Abe, Hidenori Otsuka, Multiarray formation of CHO spheroids cocultured with feeder cells for highly efficient protein production in serum-free medium. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, Volume 13, Number 1, January 2013, pp. 229-235(7). DOI: <http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2013.7080>
  44. Hidenori Otsuka, Masayuki Fukaishi, Takashi Ishizuka, Yoshihiro Saito, Physicochemical characterization of the comb-type Pyridine-co-PEG copolymer at the interface, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, Volume 13, Number 1, January 2013, pp. 537-544(8) DOI: <http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2013.6923>
  45. Tatsuro Goda, Ankit Balram Singi, Yasuhiro Maeda, Akira Matsumoto, Masaki Torimura, Hiroshi Aoki and Yuji Miyahara, "Label-free Potentiometry for Detecting DNA Hybridization using Peptide Nucleic Acid and DNA Probes", *Sensors*, 2013, 13(2), 2267-2278. 7 February 2013, DOI: 10.3390/s130202267.
  46. Hidenori Otsuka, Masako Nagamura, Akie Kaneko, Koichi Kutsuzawa, Toshiya Sakata. Label-free and noninvasive monitoring of cell differentiation on spheroid microarray. *IEICE Trans. ELECTRON.*, Vol.E96-C, No.3, pp.353-357, 2013/03/01.
  47. K. Kutsuzawa, H.Otsuka. Highly efficient production of therapeutic protein by 3D cell culture system using CHO cell spheroid on feeder cells. *Chemical Industry* 2012,63 (9), 62(718)-67(723)

48. Kutsuzawa Koichi, Akaike Toshihiro, Otsuka Hidenori, Medical application of inorganic nanoparticles. *J. Jpn. Soc. Colour Mater.* 2012, 85 (7), 283-288.
49. Hidenori Otsuka, Yukio Nagasaki, Kazunori Kataoka, "PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications", *Adv. Drug Deliv Rev.*, 64, 2012, 246-255
50. Tatsuro Goda, Miyuki Tabata, Mai Sanjoh, Mai Uchimura, Yasuhiko Iwasaki and Yuji Miyahara,  
"Thiolated 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine for an Antifouling Biosensor Platform",  
*Chemical Communications*, **2013**, 49(77), 8683-8685. DOI: [10.1039/C3CC44357D](https://doi.org/10.1039/C3CC44357D).
51. Akira Matsumoto, Hiroko Matsumoto, Yasuhiro Maeda and Yuji Miyahara,  
"Simple and Robust Strategy for Potentiometric Detection of Glucose Using Fluorinated Phenylboronic Acid Self-assembled Monolayer",  
*Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, **2013**, 1830(9), 4359-4364. DOI: [10.1016/j.bbagen.2013.03.004](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.004).
52. Tatsuro Goda and Yuji Miyahara,  
"Label-free and Reagent-less Protein Biosensing using Aptamer-modified Extended-gate Field-effect Transistors",  
*Biosens. Bioelectron.*, **2013**, 45, 89-94. DOI: [10.1016/j.bios.2013.01.053](https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.01.053).
53. Yuki Maekawa, Yasushi Shibuta, Toshiya Sakata, "Charge behaviors around oxide device/pseudo-physiological solution interface with molecular dynamic simulation", *Japanese Journal of Applied Physics*, in press (2013).
54. Toshiya Sakata, Saito Akiko, Mizuno Jinji, Sugimoto Haruyo, Noguchi Kaori, Kikuchi Eiko, Inui, Hiroaki, "Single embryo-coupled gate field effect transistor for elective single embryo transfer", *Analytical Chemistry*, 85 (14) (2013), 6633-6638.(DOI: 10.1021/ac4001018)
55. Toshiya Sakata, Ryushi Fukuda, "Simultaneous biosensing with quartz crystal microbalance with dissipation coupled-gate semiconductor device", *Analytical Chemistry*, 85 (12) (2013), 5796-5800.(DOI: 10.1021/ac400468m)
56. Hidenori Otsuka, Masako Nagamura, Akie Kaneko, Koichi Kutsuzawa, Toshiya Sakata, "Label-free and noninvasive monitoring of cell differentiation on spheroid microarray", *IEICE Trans. ELECTRON.*, Vol.E96-C, No.3, 353-357, 2013.
57. Koichi Kutsuzawa, Chihiro Takahashi, Ryohei Sato, Toshihiro Suzuki, Hidehiro Kishimoto, Akiichi Murakami, Takachika Azuma, Ryo Abe, Hidenori Otsuka, "Multiarray formation of CHO spheroids cocultured with feeder cells for highly efficient protein production in serum-free medium", *J. Nanosci. Nanotechnol.*, Volume 13, Number 1, 2013, 229-235.
58. Hidenori Otsuka, Saya Okimura, Masako Nagamura, Daisuke Matsukuma, Koichi Kutsuzawa, Naoki Matsuda, Hirotaka Okabe, "Low voltage pulse application to biological cells", *IEICE Trans. ELECTRON.*, Vol.E96-C, No.3, 348-352, 2013.
59. Hidenori Otsuka, Masayuki Fukaishi, Takashi Ishizuka, Yoshihiro Saito, "Physicochemical characterization of the comb-type Pyridine-co-PEG copolymer at the interface", *J. Nanosci. Nanotechnol.*, Volume 13, Number 1, 2013, 537-544.
60. 大塚英典、石塚崇、高橋理一, "生体適合性を有する界面形成高分子とその医療応用", *IEICE Technical Report*, SDM2013-17, OME2013-17(2013-04), 81-84 (2013)

61. Tatsuro Goda, Adriano Ambrosi, Yuji Miyahara and Martin Pumera, "Simultaneous Electrochemical Detection of Silver and Molybdenum Nanoparticles", *ChemElectroChem*, 2014, 1(3), 529-531. DOI: 10.1002/celec.201300225.
62. Tatsuro Goda, Peter Kjall, Kazuhiko Ishihara, Agneta Richter-Dahlfors and Yuji Miyahara, "Biomimetic Interfaces Reveal Activation Dynamics of C-Reactive Protein in Local Microenvironments", *Adv. Healthcare Mater.*, 2014, , in press. DOI: 10.1002/adhm.201300625.
63. Akira Matsumoto, Yusuke Tsurui, Hiroko Matsumoto, Yasuhiro Maeda, Toru Hoshi, Takashi Sawaguchi, and Yuji Miyahara, "Chemo-electrical Signal Transduction by using Stimuli-responsive Polymer Gate-Modified Field Effect Transistor", *Chemosensors*, 2, 97-107 (2014)
64. Koichi Kutsuzawa, Toshihiro Suzuki, Hidehiro Kishimoto, Akiichi Murakami, Takachika Azuma, Ryo Abe, Hidenori Otsuka, "Highly Robust Protein Production by Coculture of CHO Spheroids Layered on Feeder Cells in Serum-Free Medium". *Colloid Polym. Sci.*, in press.
65. Hidenori Otsuka, Kohei Sasaki, Masako Nagamura, Yuichi Nakasone, "Micropatterned Co-culture of Hepatocyte Spheroids Layered on Non-parenchymal Cells to Understand Heterotypic Cellular Interactions". *Sci. Technol. Adv. Mater.*, in press.
66. Hidenori Otsuka, Daisuke Matsukuma, Taketomo, Sanbai, Yusuke Ikenaga, "Self-Assembly of Poly(ethylene glycol)-block-Polypyridine Copolymer into Micelles and at Silica Surface: Effect of molecular architecture on Silica Dispersion", *Colloid Polym. Sci.*, in press.
67. Hidenori Otsuka, Toshiya Hagiwara, Sayuri Yamamoto, "Carbohydrate-Based Amphiphilic Diblock Copolymers With Pyridine for the Sensitive Detection of Protein Binding", *J. Nanosci. Nanotechnol.*, in press.
68. Daisuke Matsukuma, Yukie Maejima, Yusuke Ikenaga, Taketomo Sanbai, Koji Ueno, and Hidenori Otsuka, "Amphiphilic Copolymer of Poly(ethylene glycol)-block-Polypyridine; Synthesis, Physicochemical Characterization, and Adsorption onto Silica Nanoparticle". *J. Nanosci. Nanotechnol.*, in press.
69. Yoichi Nishida, Kiyofumi Takahashi, Yuuki Tabuse, Hideki Kambara, Toshiya Sakata, Real-time monitoring of voltage shift based on enzymatically released pyrophosphate using phenylboronic acid-immobilized gate field-effect transistor. *Jpn. J. Appl. Phys.* in press.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. 詳細情報(著者名、タイトル、掲載誌もしくは書籍(誌名、巻、号、発表年)などを発行日順に記載して下さい。)
1. 松元亮、宮原裕二、半導体技術を利用したバイオデバイス 有賀克彦編、ナノ空間材料の創製と応用、フロンティア出版、2009年11月
2. 松元亮、宮原裕二、ソフトマターを用いるバイオデバイス、高原淳、栗原和枝、前田瑞夫編、ソフトマター、丸善、222-232 (2009)
3. 松元亮、宮原裕二、バイオトランジスタを用いた生体分子検出チップ、三林浩二編、ヘルスケアとバイオ医療のための先端デバイス機器、シーエムシー出版、1章 3-12(2009)
4. 大塚英典、再生医療応用を目指す材料開発、化学と工業、Vol. 62-5 May, 547-550

- (2009).
5. 大塚英典, 細胞挙動とその機能を制御するバイオ界面の創製, 化学と工業, (2009)
  6. 松元亮、宮原裕二、バイオトランジスタの開発 現代化学、東京化学同人、p.54-58 (2010).
  7. 松元亮、宮原裕二、薬物放出ゲル 西成勝好、梶原莞爾、長崎幸夫、金田勇編、食品・化粧品・医療分野へのゲルの応用、シーエムシー出版、p.240-245 (2010).
  8. 宮原裕二、坂田利弥、松元亮、片岡知歩、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出 金子周一、堀池靖浩監修、バイオチップ実用化ハンドブック、エヌティーエス出版、p.518-528 (2010).
  9. 大塚英典、石塚崇、中曽根佑一、第5章:技術展望ーバイオチップの将来技術、第10節:高分子表面の微細加工技術とスフェロイドアレイ、バイオチップ実用化ハンドブック、エヌティーエス、pp.564-570, (2010)
  10. 大塚英典, 細胞の3次元自己組織化材料、化学工業, vol.61, no.1, pp.14-20, (2010).
  11. 大塚英典、新素材の産業化を促進する計測・分析技術の動向調査報告書,2010年3月, 社団法人日本機械工業連合会/社団法人日本分析機器工業会
  12. 大塚英典、応用物理分野の発展史マップ、147-153 (2010年3月28日)
  13. 大塚英典、応用物理分野のアカデミック・ロードマップ改訂版、153-161 (2010年3月28日)
  14. 大塚英典,第4章「機器分析法」光学顕微鏡(共焦点法),分析「化学便覧」日本分析化学会編 2010.
  15. 大塚英典、石塚崇、中曽根佑一、第5章:技術展望ーバイオチップの将来技術、第10節:高分子表面の微細加工技術とスフェロイドアレイ、バイオチップ実用化ハンドブック、エヌティーエス、pp.564-570, 2010年4月.
  16. 大塚英典、応用物理分野のアカデミック・ロードマップ、バイオエレクトロニクス、応用物理、第79巻、第8号、723-725 (2010年).
  17. 大塚英典、細胞の3次元自己組織化材料、化学工業, vol.61, no.1, pp.14-20, 2010.
  18. Yuichi Nakasone, Masashi Yamamoto, Tetsuya Tateishi, Hidenori Otsuka, Hepatocyte Spheroids Underlayered with Nonparenchymal Cells for Biomedical Applications. IEICE Trans. ELECTRON., Vol.E94-C, No.2, 176-180, 2011.
  19. Hidenori Otsuka, Surface Organization of Poly(ethylene glycol) (PEG) based Block Copolymers for Biomedical Applications. in Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences, to be published by John Wiley & Sons, Inc., 2011.
  20. Hidenori Otsuka, PEGylated Nanoparticles for Biological and Pharmaceutical Applications. in Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences, to be published by John Wiley & Sons, Inc., 2011.
  21. 宮原裕二、坂田利弥、松元亮、片岡知歩、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出 金子周一、堀池靖浩監修、バイオチップ実用化ハンドブック、エヌティーエス出版、p.518-528 (2010)
  22. 松元亮、宮原裕二、バイオトランジスタの開発 現代化学、東京化学同人、p.54-58 (2010)
  23. 松元亮、宮原裕二、薬物放出ゲル 西成勝好、梶原莞爾、長崎幸夫、金田勇編、食品・化粧品・医療分野へのゲルの応用、シーエムシー出版、p.240-245 (2010)
  24. 松元亮、宮原裕二、ナノバイオセンシングの新展開 DDS、日本 DDS 学会、26(1)、p.15-19 (2011).
  25. 松元亮、宮原裕二、バイオセンサの現状と今後の展望 応用物理、応用物理学会、80(3)、p205-210 (2011)
  26. 坂田 利弥, “バイオ/半導体シグナル変換界面におけるセラミックス薄膜の役割と生体機能計測”, 「セラミック機能化ハンドブック」, 419-424, 2011

27. Hidenori Otsuka, Controlling Protein and Cell Interactions at Polymer Modified Bio-interspace. in *Electrical Phenomena at Interfaces and Bio-interfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences*, John Wiley & Sons, Inc., in press.
28. Hidenoti Otuska, Naoyuki Yamazaki, Koji Ueno, Characterization of newly synthesized dendron-type sugars with self-assembling properties, in *Electrical Phenomena at Interfaces and Bio-interfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences*, John Wiley & Sons, Inc., in press.
29. 大塚英典, 日本分析化学会編「分析化学便覧」第4章「機器分析法」光学顕微鏡(共焦点法), in press.
30. Matsumoto, A., Ishii, T., Kataoka, K., Miyahara, Y.  
"自律型インスリン投与デバイスを目指したグルコース応答ゲルの開発, Glucose-Responsive Gel for Self-Regulated Insulin Delivery System" (in Japanese)  
*Drug Delivery System*, 28-2, 117-124 (2013). DOI: [10.2745/dds.28.117](https://doi.org/10.2745/dds.28.117)
31. Goda, T., Miyahara, Y.  
"Aptamer Nanostructures as Signaling Molecular Switches in Electrochemical Biosensing", In: Naveen Kumar Navaani, Shishir Sinha, J. N. Govil (Eds), *Nanotechnology, Volume 10 Nanosensors*, Studium Press LLC, USA, Chapter 3, (2013).
32. Matsumoto, A., Miyahara, Y.  
"自律型インスリン投与デバイスの開発状況と将来展望, Current Development Status and Perspective of Self-Regulated Insulin Delivery Systems: A Review" (in Japanese)  
*電気学会論文誌 E, IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines*, 132(12), 455-458 (2012), DOI: [10.1541/ieejsmas.132.455](https://doi.org/10.1541/ieejsmas.132.455)
33. Goda, T., Miyahara, Y.  
"バイオFETセンサ Bio-FET sensors" (in Japanese)  
In: 先端バイオマテリアルハンドブック *Encyclopedia of Advanced Biomaterials* (eds.: K. Akiyoshi, K. Ishihara, T. Yamaoka), NTS Inc., Japan, Chapter 4.7, 445-449 (2012)
34. Goda, T., Miyahara, Y.  
"Chapter 12 Sensing of Biomolecular Charges at Designer Nanointerfaces"  
In: *Manipulation of Nanoscale Materials: An Introduction to Nanoarchitectonics* (ed.: K. Ariga), The Royal Society of Chemistry, UK, 302-317 (2012), DOI: [10.1039/9781849735124-00302](https://doi.org/10.1039/9781849735124-00302)
35. Matsumoto, A., Miyahara, Y., Kataoka, K..  
"4. Intelligent Surfaces for Field-Effect Transistor-Based Nanobiosensing"  
In: *Intelligent Surfaces in Biotechnology: Scientific and Engineering Concepts, Enabling Technologies, and Translation to Bio-Oriented Applications* (ed.: H. Michelle Grandin, Marcus Textor), John Wiley & Sons, Inc., USA, 123-140 (2012), DOI: [10.1002/9781118181249.ch4](https://doi.org/10.1002/9781118181249.ch4)
36. T. Sakata, *Point of Care Diagnostics on a Chip*: Springer (edited by Robert M Westervelt and David Issadore), "Chapter 6. Semiconductor-based biosensing chip for point-of-care diagnosis" 125-152, 2013.
37. 大塚英典, 生分解性・生体適合性を有する複合材料, 第5編, 第4章, 第16節, 先端バイオマテリアル, pp.486-492, エヌティーエス, 2012年6月15日.
38. K. Kutsuzawa, H.Otsuka. Highly efficient production of therapeutic protein by 3D cell culture system using CHO cell spheroid on feeder cells. *Chemical Industry* 2012,63 (9), 62(718)-67(723).
39. Hidenori Otsuka, Surface Organization of Poly (Ethylene Glycol) (PEG)-Based Block Copolymers for Biomedical Applications. in *Electrical Phenomena at*



- Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences (Ed. Hiroyuki Ohshima), John Wiley & Sons, Inc., Chapter 45. 31 JAN 2012
40. Hidenori Otsuka, PEGylated Nanoparticles for Biological and Pharmaceutical Applications. in *Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences* (Ed. Hiroyuki Ohshima), John Wiley & Sons, Inc., Chapter 46. 31 JAN 2012.
  41. Matsumoto, A., Miyahara, Y.  
"Current and emerging challenges in field effect transistor based bio-sensing"  
*Nanoscale*, **2013**, *5*(22), 10702-10718. DOI: [10.1039/C3NR02703A](https://doi.org/10.1039/C3NR02703A)
  42. Matsumoto, A., Miyahara, Y.  
"Biosensing"  
*Journal of Artificial Organs*, in press. DOI:
  43. Matsumoto, A., Ishii, T., Kataoka, K., Miyahara, Y.  
"自律型インスリン投与デバイスを目指したグルコース応答ゲルの開発, Glucose-Responsive Gel for Self-Regulated Insulin Delivery System" (in Japanese)  
*Drug Delivery System*, 28-2, 119-126 (2013). DOI: [10.2745/dds.28.117](https://doi.org/10.2745/dds.28.117)
  44. Goda, T., Miyahara, Y.  
"Aptamer Nanostructures as Signaling Molecular Switches in Electrochemical Biosensing"  
In: Naveen Kumar Navaani, Shishir Sinha, J. N. Govil (Eds), *Nanotechnology, Volume 10 Nanosensing*, Studium Press LLC, USA, Chapter 3, xxx-xxx (2013).
  45. Toshiya Sakata, "Nano/Micro Biorheology-Principles, Methods, and Applications: Springer (edited by Rio Kita), in press (2013).
  46. Toshiya Sakata, "Point of Care Diagnostics on a Chip": Springer (edited by Robert M Westervelt and David Issadore), "Chapter 6. Semiconductor-based biosensing chip for point-of-care diagnosis" (2013), 125-152.
  47. 坂田利弥, "バイオ・医療分野における半導体バイオセンシング技術の可能性", 会誌『超精密 Vol.19』 (2013).
  48. 坂田利弥, "バイオ・医療分野における半導体バイオセンシング技術の方向性", M&BE 会誌 No.3 (2013).
  49. 大塚英典, 第 2 章 5 節: グラフト処理による粉体表面の親水・疎水性コントロール, 「粉・粉体の構造制御、表面処理とプロセス設計」、技術情報協会、2013 年 9 月 30 日
  50. K. Kutsuzawa, H.Otsuka, Highly efficient production of therapeutic protein by 3D cell culture system using CHO cell spheroid on feeder cells. *Chemical Industry* 2012,63 (9), 62(718)-67(723).
  51. 大塚英典, 生分解性・生体適合性を有する複合材料, 第 5 編, 第 4 章, 第 16 節, 先端バイオマテリアル, pp.486-492, エヌティーエス, 2012 年 6 月 15 日.
  52. Otsuka, H. (2012) Surface Organization of Poly (Ethylene Glycol) (PEG)-Based Block Copolymers for Biomedical Applications, in *Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences* (ed H. Ohshima), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi:10.1002/9781118135440.ch46, 801-814.
  53. Otsuka, H. (2012) PEGylated Nanoparticles for Biological and Pharmaceutical Applications, in *Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences* (ed H. Ohshima), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi:10.1002/9781118135440.ch47, 815-838.
  54. Kutsuzawa Koichi, Akaike Toshihiro, Otsuka Hidenori, Medical application of inorganic nanoparticles, *J. Jpn. Soc. Colour Mater.* 2012, 85 (7), 283-288.
  55. Sanjoh, M., Miyahara, Y., Kataoka, K., Matsumoto, A., "Phenylboronic

acids-based Diagnostic and Therapeutic Applications", Analytical Sciences, accepted.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 51 件、国際会議 39 件)

1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

(国内)

1. 大塚英典、「医療の革新を目指したバイオ界面科学」, 大塚英典, 第 3 回 総合研究機構フォーラム 2008.10.18
2. 宮原裕二、「バイオトランジスタによる生体分子認識の検出」名古屋大学 第 12 回 VBL シンポジウム, 2008.11.11
3. 宮原裕二、「バイオトランジスタによる生体分子認識の検出」, 日本分子生物学会シンポジウム, 神戸, 2008.12.9
4. 宮原裕二、「バイオトランジスタによる生体分子認識の検出」, 第5回ナノバイオ国際シンポジウム, 東京, 2009.2.18
5. 宮原裕二、「バイオトランジスタによる生体分子認識の検出」, 日本化学会第89春季年会特別シンポジウム, 船橋, 2009.3.30
6. 坂田利弥, “生殖補助医療を指向したバイオセンシング技術の検討”, A-PART, 2009/5/30.
7. 大塚英典, 機能性バイオ界面能を有するナノ粒子合成と医薬・化粧品への応用, 国際バイオ EXPO, 2009 年 7 月 2 日, 東京ビッグサイト
8. 松元亮、宮原裕二、”Detection of biomolecular recognition events by using bio-transistor”, NIMS WEEK 2009, Tsukuba. 2009.7
9. 宮原裕二, バイオトランジスタによる生体分子認識の検出, 日本学術振興会第136研究会第 2 部会, 東京, 2009.9.14
10. 坂田利弥, “バイオ/半導体シグナル変換界面の創製と生体機能計測”, コロイドおよび界面化学討論会, 2009/9/17.
11. 宮原裕二, 機能性高分子ゲートバイオトランジスタ, ゲルワークショップ イン 熊本, 熊本, 2009.9.18
12. 宮原裕二, バイオトランジスタによる生体分子認識の検出, 第 1 回広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所シンポジウム, 広島, 2009. 11.26
13. Hidenori Otsuka, Yuichi Nakasone, Masashi Yamamoto, Nanofabrication of PEG layer to control protein and cell functions., 第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム, 2009 年 12 月 7-9 日, 横浜市開港記念会館.
14. 坂田 利弥, “半導体バイオセンシング技術と生体機能計測”, インテリジェントナノプロセス, 東北大学, 2009/12/18.
15. 坂田利弥, “半導体バイオセンシング技術と生体機能計測”, 東海大学, 2010/1/20.
16. 坂田利弥, “半導体バイオセンシング技術と生体機能計測”, 日本学術振興会, 2010/3/5.
17. 坂田利弥, “半導体バイオセンシング技術と生体機能計測”, 応用物理学会シンポジウム, 2010/3/18.
18. 坂田利弥, “半導体バイオセンシング技術と AFM の利用”, Agilent seminar, 2010/4/20.
19. 坂田利弥, “半導体バイオセンシング技術と生体機能計測”, 第 6 回バイオナノエレクトロニクス学術講演会, 東海大学, 2010/4/23.
20. 坂田利弥, “半導体バイオセンシング技術と生体機能計測”, NanoBio セミナー, 東京大学理学部, 2010/7/8.
21. 坂田利弥, “医療・創薬応用を目指した半導体バイオセンシング技術”, 次世代マイクロ化学チップコンソーシアム, 東京大学, 2010/10/28.

22. 大塚英典、斉藤美宏、高橋理一、深石真行、ピリジン(Py)を吸着サイトとする Py-g-PEG グラフト共重合体の分散剤特性、色材コンファレンス 2010、平成 22 年 11 月 4 日(木) ~ 5 日(金)、タワーホール船堀
23. 坂田利弥、“半導体原理に基づくラベルフリーDNA シーケンシング実現のためのバイオインターフェース制御”, JST 技術説明会, 2010/11/11.
24. 坂田利弥, “生体機能がスイッチ制御する半導体バイオセンシング技術”, バイオセンサ・医療デバイス 応用物理, 2010/12/13.
25. 松元亮, “バイオトランジスタによる細胞診断”, 応用物理学会 Si テクノロジー分科会研究会、(東京大学 本郷キャンパス)、2011 年 1 月 24 日.
26. 松元亮、宮原裕二“ソフト界面を利用したバイオトランジスタの創製”, 日本化学会(第 90 回春期年会講演 特別企画)、(近畿大学 本部キャンパス)、2010 年 3 月 26 日.
27. 宮原裕二、機能性ナノ界面ゲートバイオトランジスタによる生体分子解析、日本化学会第 91 春季年会(2011)、横浜、2011 年 3 月 27 日.
28. 宮原裕二、バイオトランジスタの新しい展開、森泉豊栄先生追悼シンポジウム「バイオエレクトロニクス未来を語る—分子・有機電子デバイスから生体模倣型センサーまで—」、東京、2010 年 12 月 10 日.
29. 宮原裕二、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、次世代センサ総合シンポジウム、東京、2010 年 11 月 26 日.
30. 宮原裕二、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、日本化学会講演会「ナノバイオテクノロジー」、東京、2010 年 10 月 28 日.
31. 宮原裕二、半導体技術と臨床検査の接点を探る(教育講演)、第 50 回日本臨床化学会年次学術集会、山梨、2010 年 9 月 25 日.
32. 宮原裕二、日本化学会年会シンポジウム「ナノ創成による次世代バイオへの展開」、横浜、神奈川、2011 年 3 月 27 日
33. 宮原裕二、半導体とバイオ・医療の接点を探る、第 32 回大学院医歯学総合研究科大学院セミナー、東京、2012 年 5 月 22 日
34. 松元 亮、ボロン酸を利用した DDS、「第 5 回ナノバイオ若手ネットワーキングシンポジウム」および「ナノバイオ国際共同研究教育拠点第 1 回若手国内シンポジウム」(共催)、兵庫、2012 年 6 月 8 日-6 月 9 日
35. 宮原裕二、半導体とバイオ・医療の接点を探る、ナノエレクトロニクス研究会、東京、2012 年 6 月 22 日
36. 松元 亮、合田達郎・前田康弘・宮原裕二、「バイオトランジスタ」のための界面設計戦略、ソフトインターフェースの分子科学 ワークショップ「ソフト界面と計測・センシング」、東京、2012 年 8 月 8 日-8 月 9 日
37. 宮原裕二、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、エレクトロニクス実装学会 プリントブルデバイス実装研究会 公開研究会、東京、2012 年 11 月 21 日
38. 宮原裕二、松元亮、合田達郎、前田康弘、三條舞、田畑美幸、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、高分子学会 超分子研究会、東京、2013 年 1 月 22 日
39. 宮原裕二、松元 亮、合田達郎、前田康弘、三條舞、田畑美幸、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、分子ナノテクノロジー第 174 委員会第 42 回研究会、京都、2013 年 2 月 15 日
40. 宮原裕二、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、「分子システム研究」平成 24 年度成果報告シンポジウム、和光市、2013 年 2 月 26 日-2 月 27 日
41. 鈴木孝治・梅澤啓太郎・Daniel Citterio・岩澤尚子、 バイオ分析のための高輝度蛍光および発光色素の設計と機能化、日本分析化学会第 61 年会、金沢、2012/9/19
42. 大塚英典、界面化学的手法によるバイオマテリアルの創製、第47回茨城地区活動講演会、11月8日(木)、JSR筑波研究所
43. 大塚英典、吉田真理、緑川文、細胞表面を特異認識する高分子界面の物理化学的解析、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月 19-21 日.

44. 大塚英典, 生体適合高分子表面の力学的計測, 第 3 回ソフトインターフェースの分子科学ワークショップ「ソフト界面と計測・センシング」, 2012 年 8 月 8-9 日, 東京医科歯科大学 湯島キャンパス 歯学部特別講堂
45. 大塚英典, ナノ粒子分散系における分散剤の特性と使い方, 情報機構セミナー, 東京都立産業貿易センター, 2012 年 4 月 27 日
46. 坂田利弥 (東京大学), バイオ・医療分野におけるセンシング技術の方向性, M&BE 新分野開拓研究会、豊田中央研究所、2013 年 8 月 21 日
47. 大塚英典、石塚崇、高橋理一、生体適合性を有する界面形成高分子とその医療応用, IEICE / 電子情報通信学会、屋久島環境文化村センター、2013 年 4 月 25-16 日
48. 宮原裕二、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、日本ケミカルバイオロジー学会 第 8 回年会、東京、2013 年 6 月 19 日-21 日
49. 宮原裕二、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、(社)電子情報技術産業協会 (JEITA) 医療エレクトロニクスデバイス技術分科会、東京、2013 年 8 月 23 日
50. 宮原裕二、次世代バイオエレクトロニクスへの展開を目指した固液界面ナノ設計、第 33 回表面科学学術講演会、つくば、2013 年 11 月 28 日
51. 宮原裕二、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、マルチモーダルイメージセンサ研究会、浜松、2013 年 11 月 20 日

(国 外)

1. Yuji Miyahara, "Self-assembled molecular gate field effect transistor for biomolecular detection", The 5<sup>th</sup> Swedish and Japan Bio-Nano Workshop, Stockholm, 2008.11.24
2. Yuji Miyahara, "Detection of biomolecular recognition using bio-transistors, International Symposium on Molecular and System Life Sciences, Kobe, 2008.12.10
3. Hidenori Otsuka, The IUMRS International Conference in Asia 2008、Symposium KK、Controlling Protein and Cell Interactions with Engineered Surface by PEG-Modification、名古屋国際会議場、2008.12.12
4. Toshiya Sakata, "Field-Effect Biosensing Devices for Bio-Functional Analysis", Indo-Japan Workshop, India, 2009.1.23.
5. Yuji Miyahara, "Detection of Biomolecular Recognition Using Bio-transistors", International Life Surveyor Symposium, Tokyo, 2009.1.30
6. Hidenori Otsuka, Controlling Protein and Cell Interactions with Engineered Surface by PEG-modification, 22<sup>nd</sup> European Conference on Biomaterials, 07-11th September, 2009, Lausanne, Switzerland
7. Yuji Miyahara, Detection of biomolecular recognition using bio-transistors, Biotronics 2009, Seoul, Korea, 2009.10.7
8. Yuji Miyahara, Exploring fusion between biotechnology and electronics, Italy-Japan Joint Workshop, Osaka, 2009.10.9
9. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Chiho Hamai-Kataoka, Tatsuro Goda, Detection of biomolecular recognition using bio-transistors, 2<sup>nd</sup> Tsukuba-Shinchu Bilateral Symposium on Advanced Materials Science and Technology, Tsukuba, 2009.10.10
10. Yuji Miyahara and Akira Matsumoto, Self-assembled molecular gate field effect transistors for biomolecular detection, The 7th NIMS-MPI Workshop, Stuttgart, Germany, 2009. 11.3
11. Koji Suzuki, "Chemical Sensors for Bioanalysis", 台湾大学特別講義, 台北市(台湾), 2010/11/25
12. Koji Suzuki, "Creation of Chemical Sensors for Bioanalysis", International Workshop on "Novel Nanotechnology and Nanomaterials for "Science for Human" (2010)", 台北市(台湾), 2010/11/26

13. Hidenori Otsuka, "Nano-biotechnologies on interfaces"(International Session) , 第 20 回日本 MRS 学術シンポジウム, 「Nonfouling Surface by PEG-Modification for Biomedical Application」, Yokohama, , 2010/12/21-22
14. Hidenori Otsuka, Nonfouling Surface by PEG-modification for biomedical application , Symposium on Life Science, NITECH., 2010/12/15
15. Akira Matsumoto, “New Directions of Biomolecular as New Platform for Next-era Bioelectronics”, Biotransistor Workshop, (Chang-Gung University, Taiwan), December 7, 2010.
16. Yuji Miyahara, Detection of biomolecular recognition using bio-transistors, The 3rd Hsinchu - - Tsukuba Joint Workshop on Nano and Bio-related Materials and Technologies, (National Tsing Hua Univ., Hsinchu, Taiwan), April 2 (2010)
17. Yuji Miyahara, Detectoin of biomolecular recognition using biologically modified gate field effect transistors, the 6th Sweden – Japan Workshop on BioNano Technology, (Mishima, Japan) May 10 (2010)
18. Yuji Miyahara, Chiho Hamai-Kataoka, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Detection of biomolecular recognition using bio-transistors, 3<sup>rd</sup> IBEC Symposium on Bioengineering and Nanomedicine, (Barcelona, Spain), June 1 (2010)
19. Yuji Miyahara, Chiho Hamai-Kataoka, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Detection of biomolecular recognition using bio-transistors, 2010 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM 2011), Tokyo, 2010 年 9 月 22 日.
20. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Exploring fusion between electronics and biotechnology, Biotransistor Workshop, (Chang-Gung University, Taiwan), December 7, 2010.
21. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Exploring fusion between electronics and biotechnology, Medical Nanoscience Seminar, Stockholm, 2010 年 11 月 29 日.
22. Yuji Miyahara, Microfabricated biochips for detection of biomolecular recognition, Medical Innovation of 21<sup>st</sup> century, (Hitotsubashi Memorial Hall, Tokyo) January 18, 2011
23. Yuji Miyahara, Detection of biomolecular recognition using biotransistors, Singapore-Japan “Bioelectronics” Workshop, March 23<sup>rd</sup> and 24<sup>th</sup> 2011
24. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Detection of Biomolecular Recognition Using Bio-Transistors, 2012 International Joint Symposium between TMDU IBB and KNU IBRD, Pusan Korea, June 29, 2012
25. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Miyuki Tabata, Mai Sanjoh, Detection of Biomolecular Recognition Using Biotransistors, CBC Seminar(Div. of Chemistry and Biological Chemistry, Nanyang Univ), Singapore, Sept 25, 2012
26. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Miyuki Tabata, Mai Sanjo, Electrical Detection of Biomolecular Recognition based on micro-electrode array, The 7th Sweden – Japan BioNano Workshop, Stockholm Sweden, Oct 15-18, 2012
27. Koji Suzuki, Daniel Citterio, Naoko Iwasawa, Keitaro Umezawa, “Creation and Application of Functional Imaging Probes Based on Dyes and Ionophores”, Pittcon 2013, Philadelphia(USA) , 2013/3/20
28. T. Sakata, "In vitro biosensing with semiconductor devices", The 7th International Symposium on Organic Molecular Electronics,2012/6/7, Tokyo.
29. 西田洋一、坂田利弥、松元亮、宮原裕二、神原秀記、Novel protein-phenylboronic acid group conjugation method using peptide tag、The 7th Sweden–Japan BioNano Workshop、ストックホルム、2012 年 10 月 17 日
30. Hidenori Otsuka, Nanofabrication of Nonfouling Surfaces for Biomedical

- Application, 第 22 回日本 MRS 学術シンポジウム, SYMPOSIUM C-7 (International Session), Yokohama World Tower, September 24-25, 2012
31. Toshiya Sakata (Univ. of Tokyo), "In Vitro Bio-Circuit Sensing with Integrated Bio/Semiconductor Platform", 5th International Conference on Advanced Micro-Device Engineering, Kiryu, December 19th 2013.
  32. Toshiya Sakata (Univ. of Tokyo), "In Vitro Bio-Circuit Sensing with Integrated Bio/Semiconductor Platform", JSPS-MRS joint symposium, Kyoto, 17th Sept. 2013.
  33. Koji Suzuki, Keitaro Umezawa, Naoko Iwasawa, Citterio Daniel (Keio University), Creation of Chemical Probes based on Dyes and Ionophores (Keynote Lecture), Asianalysis 2013, Fukuoka, Japan, August 23, 2013.
  34. Koji Suzuki, Keitaro Umezawa, Naoko Iwasawa, Citterio Daniel (Keio University), Design and Application of Bioimaging Probes based on Dyes and Ionophores (Keynote Lecture), BCEIA 2013, Beijing, China, October 24, 2013.
  35. Koji Suzuki (Keio University), Design of Bioimaging Probes based on Dyes and Ionophores (Plenary Lecture), Bio4Apps2013, Tokyo, Japan, October 30, 2013.
  36. Yuji Miyahara, Detection of Biomolecular Recognition Using Bio-transistors, The 9<sup>th</sup> International Nanotechnology Conference (INC9), Berlin, Germany, May 14-17, 2013
  37. Yuji Miyahara, Detection of Biomolecular Recognition Using Biotransistor, 2013 Tsukuba Nanotechnology Symposium (TNS'13), Tsukuba, July 17, 2013
  38. Yuji Miyahara, Detection of Biomolecular Recognition using Biotransistors, Bio4Apps2013, Tokyo, October 30, 2013
  39. Yuji Miyahara, Detection of Biomolecular Recognition using Biotransistors, Pittsburgh Conference, Chicago, March 3, 2014

② 口頭発表 (国内会議 108 件、国際会議 31 件)

1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

1. 坂田 利弥、陳 嵩、村上 泰一郎、松元 亮、高井 まどか、石原 一彦、宮原 裕二, "バイオトランジスタによるアポトーシスの非侵襲モニタリング", 第 31 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2008/12/10.
2. 機能性糖鎖高分子の合成とその界面物性, 萩原利哉・上野耕治・大塚英典, 日本化学会第 89 春季年会, 日本大学理工学部, 2009 年 3 月 27-30 日
3. ピリジンと PEG で構成されるグラフト共重合体の構造因子が及ぼす界面安定性への影響, 斎藤美宏・石塚崇・大塚英典, 日本化学会第 89 春季年会, 日本大学理工学部, 2009 年 3 月 27-30 日
4. バイオチップへの応用を目指した PEG ハイドロゲルの物理化学的評価, 佐藤涼平、上野耕治、大塚英典, バイオ・マイクロシステム研究会ーバイオチップのスマート化技術ー, 2009 年 2 月 27 日(金), 東京大学内会議室(東京大学 本郷地区 工学部 1 号館 第15講義室)
5. パターン化スフェロイドの接着制御を目指した温度応答性培養基板の創製, 明石京子、上野耕治、大塚英典, バイオ・マイクロシステム研究会ーバイオチップのスマート化技術ー, 2009 年 2 月 27 日(金), 東京大学内会議室(東京大学 本郷地区 工学部 1 号館 第15講義室)
6. 三次元培養皮膚の創製を目指した真皮線維芽細胞スフェロイドの作製と機能評価, 依田 理美・里見 智美・上野 耕治・矢作 彰一・岡野 由利・正木 仁・大塚 英典, 第 21 回日本動物実験代替法学会, 2008 年 11 月 13 日(木)・14 日(金), 埼玉会館 (埼玉)
7. 片岡知歩, 宮原裕二, 電界効果を用いた脂質膜検出における塩依存性, 日本化学会第 89 春季年会, 2009.3.27

8. 坂田 利弥、喜多 清、“バイオトランジスタによるマウス受精卵活性の非侵襲モニタリング”, 第 56 回応用物理学関係連合講演会, 応用物理学会, 2009/3/30.
9. 坂田 利弥、白鳥 玲子、加藤 大、“B アミロイド重合過程の非標識リアルタイムモニタリング”, 第 56 回応用物理学関係連合講演会, 応用物理学会, 2009/3/30.
10. 松元亮、宮原裕二、“糖鎖シアル酸認識トランジスタの創製と非侵襲な細胞診断への応用”, 電気学会、東京工科大学 2009/7/23
11. 松元亮、佐藤直子、Horacio Cabral、片岡一則、宮原裕二、“非侵襲な細胞診断を指向した糖鎖シアル酸認識電極の創製”, 2009 年秋季 第 70 回 応用物理学会 学術講演会, 富山.2009/9/9
12. 遠藤貴士、松元亮、吉田亮、宮原裕二、“カルシウム応答性ゲルを用いた FET センサーの作製と動作解析”, 2009 年秋季 第 70 回 応用物理学会 学術講演会, 富山 2009/9/9
13. 坂田 利弥、喜多 清、“生殖補助医療における新しいバイオセンシング技術”, 2009 年秋季 第 70 回応用物理学会学術講演会, 2009/9/11.
14. 松瀬 雄亮、坂田 利弥、宮原 裕二、“血管内皮細胞トランジスタによる癌細胞浸潤過程の非侵襲リアルタイムモニタリング”, 2009 年秋季 第 70 回応用物理学会学術講演会, 2009/9/11.
15. 福田 義人、坂田 利弥、宮原 裕二、“遺伝子トランジスタによる高感度遺伝子解析を目指したナノ構造化ゲートの創製”, 2009 年秋季 第 70 回応用物理学会学術講演会, 2009/9/11.
16. 梅澤啓太郎(慶大理工)・中村有希・千葉知宏・相磯貞和・新藤豊・チツテリオ,ダニエル・岡浩太郎・鈴木孝治、“新規高輝度マルチカラー蛍光プローブの開発とバイオイメージングへの展開”、日本分析化学会第 58 年会(札幌) 2009.9.24
17. 北村 育美, 山崎 直幸, 大塚 英典, 糖鎖コンジュゲート可能なシランカップリング剤の検討と機能性材料への応用, 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会, 2009 年 11 月 16 日-17 日, 都府民総合交流プラザ 京都テルサ.
18. 吉田 真理, 佐藤 涼平, 上野 耕治, 大塚 英典, 高分子末端に存在する糖鎖のタンパク質相互作用特性, 第 31 回日本バイオマテリアル学会大会, 2009 年 11 月 16 日-17 日, 都府民総合交流プラザ 京都テルサ
19. 中曾根 佑一, 山本 雅, 里見 智美, 片岡 一則, 立石 哲, 大塚 英典, 再生医療を目指した初代肝細胞スフェロイドアレイの作製と機能評価, 第 58 回高分子討論会, 9 月 16 日~18 日, 熊本大学
20. 伯川秀樹・山崎 直幸・立石 哲也・大塚 英典, 自己集積化能を有する dendron 型糖鎖の合成と分子認識特性, 第 58 回高分子討論会, 9 月 16 日~18 日, 熊本大学
21. 石塚 崇・飯島 道弘・上野 耕治・立石哲也・大塚 英典, ピリジンと末端機能化 PEG からなるグラフト共重合体の合成とその界面物性, 第 58 回高分子討論会, 9 月 16 日~18 日, 熊本大学
22. 斎藤美宏・石塚崇・深石真之・上野耕治・大塚英典, ピリジンと PEG からなる共重合体の界面物性とその分子構造との相関性, 第 58 回高分子討論会, 9 月 16 日~18 日, 熊本大学
23. 石塚 崇・飯島 道弘・上野 耕治・立石哲也・大塚 英典, ピリジンと末端機能化 PEG からなるグラフト共重合体の合成とその界面物性, 5 月 27 日~29 日, 神戸国際会議場
24. 伯川秀樹・山崎 直幸・立石 哲也・大塚 英典, 自己集積化能を有する dendron 型糖鎖の合成と分子認識特性, 5 月 27 日~29 日, 神戸国際会議場
25. 石塚崇・深石真行・上野耕治・立石哲也・大塚英典, ピリジンと PEG からなる共重合体の界面物性とその分子構造との相関性, 5 月 27 日~29 日, 神戸国際会議場
26. 中曾根佑一 1・山本雅・里見智美・片岡一則・立石哲也・大塚英典, 再生医療を目指した初代肝細胞スフェロイドアレイの作製と機能評価, 5 月 27 日~29 日, 神戸国際会議場
27. 山本 雅, 里見智美, 上野耕治, 立石哲也, 大塚英典, 組織再生へ向けたスフェロイドア

- レイの作製と機能化, つくば医工連携フォーラム 2009, 2009 年1月14日, (独) 産業技術総合研究所つくば中央 共用講堂
28. 中曽根佑一、里見智美、上野耕治、大塚英典, 再生医療への応用を目指した初代肝細胞スフェロイドアレイの作製と機能評価, つくば医工連携フォーラム 2009, 2009 年1月14日, (独) 産業技術総合研究所つくば中央 共用講堂
  29. 緑川 文・石塚崇・吉田真理・大塚英典, Glycopolymer-poly pyridine ブロックコポリマーによるレクチン認識評価, 日本化学会第 90 春季年会, 近畿大学本部キャンパス, 2010/3/26-29.
  30. 川原吹 望・大塚 英典, キトサンと PEG で形成される in situ ゲルの創製と評価, 日本化学会第 90 春季年会, 近畿大学本部キャンパス, 2010/3/26-29.
  31. 櫻井 正晃・中曽根 佑一・沓沢 好一・大塚 英典, 移植担体への適用を目指した軟骨スフェロイドアレイの作製, 日本化学会第 90 春季年会, 近畿大学本部キャンパス, 櫻井正晃・中曽根 佑一・沓沢 好一・大塚 英典,
  32. 坂田利弥, “生体機能を計測する半導体バイオセンシング技術”, ナノ学会, 岡崎, 5/15.
  33. 齋藤 美宏, 深石 真之, 石塚 崇, 上野 耕治, 大塚 英典, ピリジンと PEG からなるグラフト共重合体の界面物性とその分子構造との相関性, 第 58 回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 2010/5/26-28
  34. 大塚英典, 黒沢俊彦, 沓沢好一, Py-g-PEG で保護されたコアシェルナノロッドの作成と DDS への展開, 第 58 回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 2010/5/26-28
  35. 櫻井正晃, 中曽根祐一, 沓沢好一, 立石哲也, 大塚 英典, 軟骨スフェロイドアレイの分化機能安定化と再生医療への展開, 第 58 回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 2010/5/26-28
  36. 緑川文, 石塚崇, 吉田真理, 大塚英典, 糖鎖高分子を一セグメントに有するブロック共重合体の合成とそのレクチン認識挙動, 第 58 回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 2010/5/26-28
  37. 川原吹望, 中曽根祐一, 沓沢好一, 立石哲也, 大塚 英典, キトサンと PEG から形成される in situ ゲルの創製とその評価, 第 58 回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 2010/5/26-28
  38. 高橋陽輔, 松本亮, 大塚英典, シアル酸認識能を有するボロン酸ポリマーの合成と物性評価, 第 58 回高分子学会年次大会, 2010 年 5 月 26 日(水) ~ 28 日(金), パシフィコ横浜, 2010/5/26-28
  39. 松元亮, 石井武彦, 片岡一則, 宮原裕二, Totally synthetic glucose-responsive polymer gel operating under physiological conditions, 第 59 回高分子学会年次大会, 横浜, 2010/5/27.
  40. 坂田 利弥, 水野 仁二, 杉本 東代, 喜多 清, 野口 香里, 菊池 瑛子, 乾 裕昭, “半導体バイオセンシング技術によるマウス胚活性の客観的評価法についての研究”, 受精着床学会, 横浜, 2010/7/28
  41. 中曽根 佑一, 山本 雅, 里見 智美, 片岡 一則, 立石 哲也, 大塚 英典, 再生医療を目指した初代肝細胞スフェロイドアレイの作製と機能評価, 2010 日本機械学会関東支部茨城講演会 (2010 JSME The Japan Society of Mechanical Engineers IBARAKI CONFERENCE), 茨城大学, 2010/8/27
  42. 片岡 知歩, 樋口 麗保子, 宮原 裕二, 界面活性剤を用いた平面状脂質膜の形成法, 日本化学会第 4 回関東支部大会, 筑波大学, 2010/8/30-31
  43. 鈴木孝治, “ケミカルプローブの創製とバイオ分析への応用”, 第 19 回日本バイオイメージング学会学術集会, 横浜, 2010/9/9
  44. 大塚 英典, 吉田 真理, 上野 耕治, 緑川 文, AFM を用いた高分子末端糖鎖のタンパク質認識解析, 第 59 回高分子討論会, 2010/9/15-17, 北海道大学
  45. 中曽根 佑一, 山本 雅, 沓沢 好一, 片岡 一則, 立石 哲也, 大塚 英典, 肝細胞スフェロイドの高機能化のメカニズム解析と再生医療への応用, 第 59 回高分子討論会, 北海



- 道大学, 2010/9/15-17,
46. 坂田 利弥、水野 仁二、杉本 東代、喜多 清、野口 香里、菊池 瑛子、乾 裕昭、“半導体バイオセンシング技術によるマウス胚活性の客観的評価法の検討”、応用物理学会、長崎、9/16.
  47. 前川 侑毅、坂田 利弥、“細胞膜電荷分布イメージング法の設計とナノバイオコンタクトデバイスの創製”、応用物理学会、長崎、9/16.
  48. 杉本 東代、坂田 利弥、“細胞代謝活性の新しいモニタリング法の研究開発”、応用物理学会、長崎、9/16.
  49. 宮澤 雄弥、坂田 利弥、“DNA-磁性微粒子複合体を利用した半導体バイオセンシング技術による非標識 DNA シーケンシングの基礎検討”、応用物理学会、長崎、9/16.
  50. 松元 亮、宮原 裕二、Biotransistor for Noninvasive Determination of Cell-Membrane Sialic Acid、第 27 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム、松江、2010/10/14.
  51. Hidenori Otsuka, Nonfouling Surface by PEG-modification for biomedical application , Symposium on Life Science at Auditorium Meeting Room, NITECH. Co-organized by Institute of Ceramics Research and Education, NITECH and JSPS International Training Program. 2010/10/15
  52. 合田達郎、宮原裕二、電界効果トランジスタによる吸着タンパク質の非ラベル化リアルタイム測定、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、広島、2010/11/29.
  53. 合田達郎、石原一彦、宮原裕二、リン脂質ポリマーの非エンドサイトーシス細胞膜透過とオルガネラ局在、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、広島、2010/11/30
  54. 高橋理一、斉藤美宏、上野耕治、大塚英典、ピリジンを反応サイトに有する Py-PEG 共重合体の精密合成とその金属ナノ粒子化 色材コンファレンス、タワーホール船堀、2010/11/4-5
  55. 柳本航佑、斉藤美宏、上野耕治、大塚英典、多価ピリジンのマルチヴァalent 効果を有する分散剤を利用した金属ナノ粒子の合成色材コンファレンス、タワーホール船堀、2010/11/4-5
  56. 池永祐介、上野耕治、大塚英典、Py(ピリジン)-b-PEG ブロック共重合体のナノ粒子化に関する詳細検討、色材コンファレンス 2010、タワーホール船堀、2010/11/4-5
  57. 黒沢俊彦、杓沢好一、大塚英典、コア-シェルナノロッドの合成とその光学/分散特性、色材コンファレンス 2010、タワーホール船堀、2010/11/4-5
  58. 谷口妃代美<sup>1,2</sup>、金野智浩<sup>2</sup>、白井正敬<sup>1</sup>、北條宏徳<sup>3</sup>、鄭雄一<sup>2,3</sup>、石原一彦<sup>2</sup>、神原秀記<sup>1,2</sup>、分化誘導における 1 細胞遺伝子発現解析の基礎検討、第 33 回日本分子生物学会年会・83 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010/12/7-10
  59. 坂田利弥、杉本東代、“細胞代謝活性の新しいモニタリング法の研究開発”、日本分子生物学会、神戸、2010/12/9
  60. Masaaki Sakurai, Koichi Kutsuzawa, Hidenori Otsuka. Biochemical analysis of chondrocytes spheroids by gene and protein expressions: 第 20 回日本 MRS 学術シンポジウム, Yokohama Media & Communications Center .2010/12/21-22
  61. Kohei Sasaki, Koichi Kutsuzawa, Hidenori Otsuka. Hepatocyte spheroids underlayered with nonparenchymal cells for biomedical applications:第 20 回日本 MRS 学術シンポジウム, Yokohama Media & Communications Center . 2010/12/21-22
  62. Hidenori Otsuka, Nonfouling Surface by PEG-Modification for Biomedical Application, 第 20 回日本 MRS 学術シンポジウム, , Yokohama Media & Communications Center . 2010/12/21-22
  63. 高橋 陽輔、松元亮、片岡一則、宮原裕二、大塚英典、シアル酸認識能を有するフェニルボロン酸ポリマーの合成と物性評価、第 14 回高分子表面研究討論会、京都大学宇治キャンパス、2011/1/28
  64. 斎藤美宏、石塚崇、深石真之、上野浩二、立石哲也、大塚英典、ピリジンと PEG から

- なるグラフト共重合体の界面物性とその分子構造との相関性第 14 回高分子表面研究討論会, 京都大学宇治キャンパス, 2011/1/28
65. 松元亮、佐藤直子、遠藤貴士、CABRAL Horacio, 吉田亮、片岡一則、宮原裕二、**Sugar Sensitive Bio-transistor for Label Free Cytology**、第 57 回応用物理学会関係連合講演会、湘南、2010 年 3 月 27 日。
  66. 佐々木皓平、山本紗有里、中曾根佑一、上野耕治、大塚英典、ラクトースグリコポリマーの表面固定化の検討とその肝細胞接着特性、日本化学会第 91 春季年会、神奈川、2011/3/26-29
  67. 高橋陽輔、松本亮、片岡一則、宮原裕二、大塚英典、シアル酸選択性向上を目指したフェニルボロン酸ポリマー表面の作成、日本化学会第 91 春季年会、神奈川、2011/3/26-29
  68. 松元 亮、ボロン酸を利用したナノバイオテクノロジー、**Biotech2012 アカデミックフォーラム**、東京、2012 年 4 月 25 日-4 月 27 日
  69. 坂本憲児、宮原裕二、三宅亮、遺伝子センサ集積型マルチマイクロポンプの試作、第 29 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム、北九州、2012 年 10 月 22 日-10 月 24 日
  70. 長村麻紗子、沖村沙耶、鈴木聡、大塚英典、非実質細胞との共培養による肝スフェロイドの高機能化と代謝機能の解析、日本動物実験代替法学会第 25 回大会、慶應義塾大学薬学部 芝共立キャンパス、2012 年 12 月 7 日(金)-9 日(日)
  71. 沖村 沙耶、長村 麻紗子、佐々木 皓平、鈴木 聡、大塚 英典、初代ラット肝細胞スフェロイドの分化機能および薬剤耐性に対する粒径、共培養の影響、日本動物実験代替法学会第 25 回大会、慶應義塾大学薬学部 芝共立キャンパス、2012 年 12 月 7 日(金)-9 日(日)
  72. 村松佑紀、沓沢好一、松隈大輔、大塚英典、効果的温熱治療を実現する金銀コアシェルナノロッドの作成と表面修飾効果、日本分光学会年次講演会、東京工業大学・百年記念館、平成 24 年 11 月 27 日(火)～ 11 月 29 日(木)
  73. 高橋理一、上野耕治、沓沢好一、大塚英典、**Bipyridine** を高分子型配位子とする遷移金属錯体と生体高分子の相互作用に関する検討、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、仙台国際センター、2012 年 11 月 26 日(月)-27 日(火)
  74. 前島雪絵、高橋陽輔、松元 亮、片岡一則、宮原裕二、大塚英典、細胞表面シアル酸を高感度に認識する界面の設計、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月 19-21 日
  75. 村松佑紀、沓沢好一、大塚英典、金銀コアシェルナノロッドの表面機能化による細胞親和性の検討、第 6 回ナノバイオメディカル学会、産業技術総合研究所、共用講堂、2012 年 7 月 9-10 日、細胞表面シアル酸を高感度に認識する界面の設計とその結合解析、前島雪絵、高橋陽輔、松元亮、片岡一則、宮原裕二、大塚英典、**BIA Symposium 2012**、明治記念館、2012 年 7 月 20 日(金)
  76. 前島雪絵、高橋陽輔、松元亮、片岡一則、宮原裕二、大塚英典、細胞表面シアル酸を高感度に認識する界面の設計とその結合解析、**BIA Symposium 2012**、明治記念館、2012 年 7 月 20 日(金)
  77. 池永祐介・大塚 英典、**PEG-b-Py** 共重合体の界面における物理化学的性質とナノ粒子化における細胞取り込み評価、第 61 回高分子学会年次大会、平成 24 年 5 月 29 日～31 日、パシフィコ横浜
  78. 村松 佑紀、沓沢 好一、大塚 英典、金銀コアシェルナノロッドの表面修飾による細胞親和性の検討、第 61 回高分子学会年次大会、平成 24 年 5 月 29 日～31 日、パシフィコ横浜
  79. 高橋 理一、上野 耕治、沓沢 好一、大塚 英典、**PEG-g-BPy(Bipyridine)** 共重合体の金属錯体高分子としての応用、第 61 回高分子学会年次大会、平成 24 年 5 月 29 日～31 日、パシフィコ横浜
  80. 前島 雪絵、高橋 陽輔、松元 亮、片岡 一則、宮原 裕二、大塚 英典、水溶性の高いフェ

- ニルボロン酸表面の創製とそのシアル酸(Neu5Ac)との結合解析、第 61 回高分子学会年次大会,平成 24 年 5 月 29 日～31 日,パシフィコ横浜
81. 鎌田 晃弘,上野 耕治,大塚 英典、金属イオン配位機能を有するブロック共重合体の合成とナノ粒子化第 61 回高分子学会年次大会,平成 24 年 5 月 29 日～31 日,パシフィコ横浜
  82. 坂田 翔平 ,上野 耕治 ,沓沢 好一 ,大塚 英典、金属配位子としてフェナントロリンを有するブロック共重合体の合成と生理活性評価、第 61 回高分子学会年次大会,平成 24 年 5 月 29 日～31 日,パシフィコ横浜
  83. 池永 祐介,大塚 英典、PEG-b-Py(Pyridine)ブロック共重合体のナノ粒子化と細胞親和性に関する詳細検討、日本化学会第 92 春季年会(2012),平成 24 年 3 月 25 日～28 日,慶應義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス
  84. 長村 麻紗子,沖村 沙耶,佐々木 皓平,大塚 英典、共培養による肝スフェロイドの高機能化と代謝機能の解析、日本化学会第 92 春季年会(2012),平成 24 年 3 月 25 日～28 日,慶應義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス
  85. 前島 雪絵,高橋 陽輔,緑川 文,大塚 英典、細胞表面糖鎖と高分子膜表面の特異的相互作用解析、日本化学会第 92 春季年会(2012),平成 24 年 3 月 25 日～28 日,慶應義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス
  86. 松隈大輔,長村麻紗子,大塚英典、キトサン/PEG インジェクタブルゲルの作製と機能評価、第 24 回高分子ゲル研究討論会、東京大学 山上会館大会議室、2013 年 01 月 16 日～2013 年 01 月 17 日
  87. 松隈大輔,長村麻紗子,大塚英典、生体適合性インジェクタブルゲルの作製と物性、つくば医工連携フォーラム 2013 平成 25 年 1 月 29 日(火) 産業技術総合研究所 つくば中央 共用講堂
  88. 松隈大輔,長村麻紗子,高橋千尋,大塚英典、ペプチド組織化構造を固定したキトサン/PEG ゲル足場の機能評価、第 12 回日本再生医療学会総会 平成 25 年 3 月 21 日(木)-23 日(土) パシフィコ横浜
  89. 松隈大輔,長村麻紗子,高橋千尋,大塚英典、3D scaffold への応用を指向した階層的ネットワーク構造を有するインジェクタブルゲルの創製、第 93 回日本化学会春季年会 平成 25 年 3 月 22 日(金)-25 日(月) 立命館大学びわこ・くさつキャンパス
  90. 松隈大輔・池永祐介・前島雪絵・藤倉大史・小林百合香・大塚英典、ペリジンユニットを有する親水性ブロック共重合体を用いた金属イオンの還元メカニズム、第 93 回日本化学会春季年会 平成 25 年 3 月 22 日(金)-25 日(月)立命館大学びわこ・くさつキャンパス
  91. 佐藤隆太郎・前島雪絵・松隈大輔・大塚英典、異なる分子骨格を有するエチレンオキサイド修飾表面の構築と物性評価、第 93 回日本化学会春季年会 平成 25 年 3 月 22 日(金)-25 日(月) 立命館大学びわこ・くさつキャンパス
  92. 藤倉大史・高橋理一・大塚英典、DNA と高分子型遷移金属錯体の相互作用評価:高分子構造の影響、第 93 回日本化学会春季年会 平成 25 年 3 月 22 日(金)-25 日(月) 立命館大学びわこ・くさつキャンパス
  93. 前島雪絵,松元亮,片岡一則,宮原裕二,大塚英典、シアル酸を選択的に認識するフェニルボロン酸界面の構築と機能評価、第 62 回高分子学会年次大会,京都国際会館,2013 年 5 月 29 日(水) ～ 31 日(金)
  94. 鎌田晃弘,高橋理一,上野耕治,沓沢好一,大塚英典、金属錯体連鎖を有する両親媒性ブロック共重合体と DNA とのマルチバレント結合および薬剤としての応用、第 62 回高分子学会年次大会,京都国際会館,2013 年 5 月 29 日(水) ～ 31 日(金)
  95. 松隈大輔,長村麻紗子,高橋千尋,大塚英典、自己組織化ペプチドとキトサンからなる階層的網目構造を有するインジェクタブルゲルの創製、第 62 回高分子学会年次大会,京都国際会館,2013 年 5 月 29 日(水) ～ 31 日(金)
  96. 長村麻紗子,沖村沙耶,佐々木皓平,鈴木聡,大塚英典、細胞接着制御基板を用いた肝スフェロイドの高機能化、第 51 回日本接着学会年次大会,明治大学駿河台キャンパス

- ス,2013年6月20日(木)~21日(金)
97. 松隈大輔,前島雪絵,橋本聖也,大塚英典, ピリジンユニットを有するブロック共重合体の金属イオン還元能評価, 第62回高分子討論会,金沢大学角間キャンパス,2013年9月11日(水) ~ 13日(金)
  98. 松隈大輔,長村麻紗子,高橋千尋,大塚英典, ペプチドと糖鎖から構成されるIPN型インジェクタブルゲルのOne-Pot合成, 第62回高分子討論会,金沢大学角間キャンパス,2013年9月11日(水) ~ 13日(金)
  99. 藤倉大史,高橋理一,松隈大輔,大塚英典, DNAに対するインターカレート能を有する高分子の構造効果, 第62回高分子討論会,金沢大学角間キャンパス,2013年9月11日(水) ~ 13日(金)
  - 100.高橋千尋・長村麻紗子・松隈大輔・浅輪幸代・星和人・大塚英典, 糖鎖とペプチドからなるIPN型インジェクタブルゲルを用いた軟骨細胞の高機能培養, 第35回バイオマテリアル学会 平成25年11月25日(月)-26日(火) タワーホール船堀
  - 101.前川侑毅,澁田靖,坂田利弥(東京大学),分子動力学シミュレーション法による半導体/バイオインターフェイス構造の解明,第74回(2013年秋季)応用物理学会,同志社大学,2013年9月16日
  - 102.本多正俊志1,齋藤暁子1,柳瀬雄輝2,坂田利弥1(1東京大学,2広島大学),アレルギー診断にむけた向けた半導体原理に基づくバイオセンサーの創製,第74回(2013年秋季)応用物理学会,同志社大学,2013年9月16日
  - 103.加治佐平,坂田利弥(東京大学),様々なバイオセンシング応用に向けたサッカライドトランジスタの基本特性,第74回(2013年秋季)応用物理学会,同志社大学,2013年9月16日
  - 104.上松祐太,加治佐平,坂田利弥(東京大学),グルコーストランジスタにおける界面電荷挙動状態の評価,第74回(2013年秋季)応用物理学会,同志社大学,2013年9月16日
  - 105.宮澤雄弥,坂田利弥(東京大学),ナノウェルゲートトランジスタによる一分子センシングの基礎検討,第74回(2013年秋季)応用物理学会,同志社大学,2013年9月16日
  - 106.片岡知歩,樋口麗保子(物材機構),「ガラスおよび酸化シリコン表面へのDOTAPベシクルの吸着:平面膜形成確率およびベシクル開裂挙動のpH依存性」,第33回表面科学学術講演会,つくば国際会議場,2013年11月26-28日
  - 107.荒井貴裕,前島雪絵,合田達郎,松元亮,大塚英典,宮原裕二,フェニルボロン酸含有高分子層を検出界面とするシアル酸認識バイオトランジスタの創製,電気学会センサ・マイクロマシン部門総合研究会,東京,2013年8月9日
  - 108.山田恵梨子,野上こずえ,田畑美幸,三條舞,前田康弘,合田達郎,松元亮,宮原裕二,核酸増幅の電気化学的モニタリング,第35回日本バイオマテリアル学会大会,東京,2013年11月25-26日

(国 外)

1. Taiichiro Murakami, Toshiya Sakata, Akira Matsumoto, Madoka Takai, Kazuhiko Ishihara and Yuji Miyahara, "Development of Bio/Transistor Interface for Highly Sensitive Detection of Ion channel Behavior at Cell Membrane", MNC2008, Fukuoka, 2008/10/29.
2. Takashi Chin, Toshiya Sakata, Akira Matsumoto, Madoka Takai, Kazuhiko Ishihara, Yuji Miyahara, "Chemically-Functionalized Biotransistor for Noninvasive and High-throughput Monitoring of Apoptosis", MRS2008, Boston, 2008/12/2.
3. Toshiya Sakata, Yuji Miyahara, "Field Effect-Based Biosensing Device for Cell-Functional Analysis", MRS2008, Boston, 2008/12/2.
4. Akira Matsumoto, Naoko Sato, Toshiya Sakata, Madoka Takai, Kazuhiko Ishihara, Yuji Miyahara, "Non-invasive and Quantitative Monitoring of Cell

- Membrane Carbohydrates using Phenylboronic Acid Gate Modified Field Effect Transistor”, MRS2008, Boston, 2008/12/2.
5. Synthesis of Polypyridine-Graft-Functional PEG Copolymer and Their Interfacial Characterization, Takashi Ishiduka, Michihiro Iijima, Koji Ueno, Hidenori Otsuka, IUMRS-ICA 2008, KK. Nano-Biotechnologies on Interfaces, 2008年12月9日(火)–13日(土),名古屋国際会議場.
  6. Toshiya Sakata and Sayaka Kita, “Real-time and noninvasive monitoring of embryo activity using semiconductor devices”, NanoBio Europe 2009, Grenoble France, 2009/6/17.
  7. Toshiya Sakata, Masaki Ihara, Izumi Makino, Yuji Miyahara and Hiroshi Ueda, “Open sandwich-based immuno-transistor for label-free and highly sensitive detection of low molecular weight antigen”, ACS2009, Washington, 2009/8/16.
  8. 松元亮、佐藤直子、Horacio Cabral、片岡一則、宮原裕二、Label Free Potentiometric Sialic Acid Detection Applicable to Living Cell Diagnosis, IEEE Sensors 2009, Christchurch, New Zealand. 2009/10/28
  9. Takashi Ishizuka, Yoshihiro Saito, Hidenori Otsuka, Highly Sensitive Detection of Cell and Protein at PEGmodified Interface for Diagnosis, 第19回日本MRS学術シンポジウム, "Nano-biotechnologies on interfaces", 横浜情報文化センター, December 7 - 8, 2009.
  10. Hideki Hakukawa, Naoyuki Yamazaki, Hidenori Otsuka, Micelle formation of dendron-type sugar surfactants and their lectin recognition, 第19回日本MRS学術シンポジウム, "Nano-biotechnologies on interfaces", 横浜情報文化センター, December 7 - 8, 2009.
  11. Toshiya Sakata, “Biologically-switchable Gate Semiconductor for Bio-functional Analysis”, MRS, Boston, 2010/11/30.
  12. Toshiya Sakata, “Cell/Semiconductor Signal Transduction Interface for Cell Death Detection”, MRS, Boston, 2010/11/30..
  13. Toshiya Sakata, Taichiro Murakami and Haruyo Sugimoto, “Real-time and label-free monitoring of apoptosis using semiconductor-based biosensing device”, BIOSENSORS 2010, Glasgow, UK, 2010/5/26-28.
  14. Yuichi Nakasone, Masashi Yamamoto, Kazunori Kataoka, Tetsuya Tateishi, Hidenori Otsuka. Hepatocyte Spheroids Underlayered with Nonparenchymal Cells for Biomedical Applications. The 6th International Symposium on Organic Molecular Electronics (ISOME2010), Chiba University, 2010/6/10-11.
  15. Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, and Yuji Miyahara, Glucose responsive polymer gel as element for robust and self-regulated insulin delivery system, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Hawaii, 2010年12月18日.
  16. Akira Matsumoto, Naoko Sato, Ryo Yoshida, Kazunori Kataoka, and Yuji Miyahara, Bio-recognizing surface design for bio-transistor, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Hawaii, 2010年12月16日.
  17. Akira Matsumoto, Naoko Sato, Horacio Cabral, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, Self-assembled Molecular Gate Field Effect Transistor for Label Free Sialic Acid Detection at Cell Membrane, Eurosensors 2010, Linz, 2010年9月5日.
  18. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Molecularly engineered charge conversion of proteins for sensitive potentiometry, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Hawaii, 2010年12月16日
  19. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Label-Free and Thermo-Responsive Detection of ATP by Nanoconformational Switching of Hairpin Aptamers, 62nd Annual

- Meeting of the International Society of Electrochemistry(IYC2011), 新潟, Sept 11-16,2011.
20. Tatsuro Goda, Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, A Label-free Electrical Detection of Exosomal miRNAs using Microelectrode Array, 2012 ISEV Annual Scientific Meeting, Göteborg, Sweden, Apr 20, 2012
  21. Akira Matsumoto, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, Noninvasive Cytology Enabled by Sialic Acid Sensitive Field Effect Transistor, E-MRS 2012 Spring Meeting, Strasbourg, France, May 14-18, 2012
  22. Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, A Synthetic Gel Based Approach Toward A Self-Regulated Insulin Delivery Systems, 9th International Gel Symposium (Gelsympo2012), つくば, Oct 10-12, 2012
  23. Akira Matsumoto, Yasuhiro Maeda, Yuji Miyahara, A Smart Gel-Coupled Biotransistor As A New basis for Biosensing, 25th International Microprocesses and Nanotechnology Conference(MNC2012), 神戸, Oct 30-Nov 2, 2012
  24. Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, A totally synthetic approach toward self-regulated insulin delivery system, 2nd International Conference on Biomaterial Science in Tsukuba(ICBS2013), つくば, Mar 19-22, 2012
  25. Hidenori Otsuka, Koichi Kutsuzawa, Akie Kaneko, Masako Nagamura, Toshiya Sakata, Micropatterning of chondrocyte spheroids on the gold electrode, 7th International Symposium on Organic Molecular Electronics (ISOME2012), NTT Musashino R&D Center, June 7-8, 2012.
  26. Hidenori Otsuka, Koichi Kutsuzawa, Saya Okimura, Masako Nagamura, Daisuke Matsukuma, Hideki Kohn, Tatsuro Nakashima, Hirota Okabe, Naoki Matsuda, The Effect of Electric Fields on Biological Cells, 7th International Symposium on Organic Molecular Electronics (ISOME2012), NTT Musashino R&D Center, June 7-8, 2012
  27. M.Honda<sup>1</sup>, A.Saito<sup>1</sup>, T. Kajisa<sup>1</sup>, Y.Yanase<sup>2</sup>, T. Sakata<sup>1</sup> (1 Univ. of Tokyo, 2 Hiroshima Univ.), “Semiconductor-based Bio-Sensing for Allergy Tests”, MRS, Boston, Dec. 3rd 2013.
  28. Taira Kajisa, Yuuta Uematsu, Toshiya Sakata (Univ. of Tokyo), “Development of saccharide-based gate field effect transistor for various biosensing applications”, MRS, Boston, Dec. 2nd 2013.
  29. Yuuta Uematsu, Taira Kajisa, Toshiya Sakata (Univ. of Tokyo), “Optimized glucose transistor for highly sensitive glucose sensing”, MRS, Boston, Dec. 2nd 2013.
  30. Toshiya Sakata (Univ. of Tokyo), “Novel evaluation system of single embryo quality based on semiconductor technology”, 17th World Congress on In Vitro Fertilization, Tunis, 5th Sept. 2013.
  31. Toshiya Sakata (Univ. of Tokyo), “In Vitro Bio-Circuit Sensing with Integrated Bio/Semiconductor Platform”, 35th Annual International IEEE EMBS Conference July 3-7, 2013, Osaka International Convention Center, in Osaka, Japan.

③ ポスター発表 (国内会議 32 件、国際会議 22 件)

1. 発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日

(国内)

1. ポリジンと末端機能化 PEG からなるグラフト共重合体の合成とその界面物性, 石塚 崇 飯島 道弘 上野 耕治 大塚 英典, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008 年 11 月 17 日(月), 18 日(火), 東京大学本郷キャンパス

2. 三次元培養皮膚の創製を目指した真皮線維芽細胞スフェロイドの作製と機能評価, 依田理美、里見智美、上野耕治、大塚英典, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008年11月17日(月), 18日(火), 東京大学本郷キャンパス
3. 再生医療を目指した初代肝細胞スフェロイドアレイにおける共培養の検討, 中曽根佑一、里見智美、上野耕治、大塚英典, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008年11月17日(月), 18日(火), 東京大学本郷キャンパス
4. マイクロテッシュとしてのスフェロイド含有ハイドロゲルの機能化, 山本 雅・里見 智美・上野 耕治・立石 哲也・大塚 英典, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008, 2008年11月17日(月), 18日(火), 東京大学本郷キャンパス
5. 水野哲也(慶大理工)・梅澤啓太郎・Citterio, Daniel・鈴木孝治, “一波長励起マルチカラー蛍光分析のための新規蛍光色素の開発”, 日本分析化学会第 58 年会(札幌) 2009.9.24
6. 石塚崇、斉藤美宏、大塚英典, 高感度バイオセンシングのための界面設計, 第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム, 2009年12月7-9日、横浜市開港記念会館.
7. 伯川秀樹, 山崎直幸、大塚英典, デンドロンタイプ糖鎖を有する界面活性剤のレクチン認識凝集, 第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム, 2009年12月7-9日、横浜市開港記念会館.
8. 片岡 知歩、樋口 麗保子、宮原 裕二、界面活性剤を用いた基板支持脂質膜の作成法, 第 83 回日本生化学会大会・第 33 回日本分子生物学会年会・合同大会、神戸ポートアイランド、2010/12/7-10
9. 松元亮、石井武彦、片岡一則、宮原裕二、Totally synthetic glucose-responsive polymer gel operating under physiological conditions、ゲルワークショップ、奈井江、2010年9月17日.
10. 宮原裕二、松元亮、合田達郎、前田康弘、機能性材料・界面を利用したナノバイオ技術の創製、Biotech2013 アカデミックフォーラム、東京、2012年4月25日-4月27日
11. 松元 亮、合田達郎、前田康弘、宮原裕二、ソフトインターフェースの分子科学 ワークショップ「ソフト界面と計測・センシング」、東京、2012年8月8日-8月9日
12. 松元 亮、石井武彦、片岡一則、宮原裕二、ボロン酸ゲルを利用した自律型インスリン供給システムの創製、ゲルワークショップ イン 名古屋、名古屋、2012年9月21日-9月22日
13. 松元 亮、合田達郎、三條舞、宮原裕二、バイオトランジスタによる生体分子認識の検出、CREST・さきがけ「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」3 領域合同会議、東京、2012年10月5日
14. 湯浅舞、松元 亮、石井武彦、片岡一則、青柳隆夫、澤口孝志、宮原裕二、温度揺らぎに耐性を持つフェニルボロン酸含有型グルコース応答性ゲルの創製、第 24 回高分子ゲル研究討論会、東京、2013年1月16日-1月17日
15. 山田恵梨子、野上こずえ、田畑美幸、三條 舞、合田達郎、松元 亮、宮原裕二、電気化学測定におけるタンパク質非特異吸着の影響、第3回六大学連携プロジェクト公開討論会、名古屋、2013年3月12日
16. 片岡知歩、井上裕美、樋口麗保子、「電界効果型トランジスタを用いた免疫センサーの開発」、つくば医工連携フォーラム 2013、産総研、1月29日
17. 谷口妃代美、白井正敬、神原秀記、Study of a single-cell transcript analysis in osteoblastic differentiation.福岡県、2012年12月15日
18. 高橋千尋、長村麻紗子、松隈大輔、大塚英典、糖鎖とペプチドで構成するインジェクタブルゲルを用いた軟骨細胞の高機能化、つくば医工連携フォーラム 2013 平成 25 年 1 月 29 日(火) 産業技術総合研究所 つくば中央 共用講堂
19. 高橋千尋、長村麻紗子、松隈大輔、大塚 英典、糖鎖とペプチドで構成するインジェクタブルゲルを用いた軟骨細胞の高機能化、第 12 回日本再生医療学会総会 平成 25 年 3 月 21 日(木)-23 日(土) パシフィコ横浜

20. 高木あかね,松隈大輔,大塚英典, コア形成部に金属配位能を有するブロック共重合体を用いた白金イオンのミセル内還元, 第 62 回高分子学会年次大会,京都国際会館,2013 年 5 月 29 日(水) ~ 31 日(金)
21. 坂田翔平,上野耕治,杳沢好一,大塚英典, 金属配位子としてフェナントロリンを有する薬剤担持型高分子の創製と生理活性評価, 第 62 回高分子学会年次大会,京都国際会館,2013 年 5 月 29 日(水) ~ 31 日(金)
22. 嶋田紘尚,上野耕治,高橋理一,大塚英典, 高分子型遷移金属錯体の合成、機能特性と抗癌活性評価, 第 62 回高分子学会年次大会,京都国際会館,2013 年 5 月 29 日(水) ~ 31 日(金)
23. 松隈 輔,藤倉大史,池永祐介,,前島雪絵,小林百合香,大塚英典, ピリジンユニットを有する親水性ブロック共重合体存在下での金属イオン還元メカニズム, 第 62 回高分子学会年次大会,京都国際会館,2013 年 5 月 29 日(水) ~ 31 日(金)
24. 高橋雄樹,長村麻紗子,沖村沙耶,大塚英典, 三次元接着サイトを有する新規ゲル足場の作製と肝細胞培養, 第 51 回日本接着学会年次大会,明治大学駿河台キャンパス,2013 年 6 月 20 日(木)~21 日(金)
25. 佐藤隆太郎・前島雪絵・松隈大輔・大塚英典, 骨格構造の異なるエチレンオキサイド表面の物性が生体適合性に及ぼす影響, 第 35 回バイオマテリアル学会 平成 25 年 11 月 25 日(月)-26 日(火) タワーホール船堀
26. 前島雪絵・松元亮・片岡一則・宮原裕二・大塚英典, フェニルボロン酸修飾表面を用いたシアル酸の高感度検出, 第 35 回バイオマテリアル学会 平成 25 年 11 月 25 日(月)-26 日(火) タワーホール船堀
27. 藤倉大史,高橋理一,松隈大輔,大塚英典, DNA との相互作用における高分子型インターカレーター構造効果, 第 35 回バイオマテリアル学会 平成 25 年 11 月 25 日(月)-26 日(火) タワーホール船堀
28. 嶋田紘尚・高橋理一・松隈大輔・上野耕治・大塚英典, 高分子型 Bipyridine-Pt 錯体を有するブロック共重合体の合成と抗癌活性評価, 第 35 回バイオマテリアル学会 平成 25 年 11 月 25 日(月)-26 日(火) タワーホール船堀
29. 藤井香織・松隈大輔・大塚英典, 生体分子デリバリーキャリアへの応用を指向した自己組織化ペプチド修飾キトサンの合成とナノ会合体の創製, 第 35 回バイオマテリアル学会 平成 25 年 11 月 25 日(月)-26 日(火) タワーホール船堀
30. 高橋雄樹,長村麻紗子,沖村沙耶,大塚英典, 糖鎖高分子を機能性ユニットとする新規 semi-IPN 型ゲル足場の創製と肝細胞培養, 第 35 回バイオマテリアル学会 平成 25 年 11 月 25 日(月)-26 日(火) タワーホール船堀
31. 齋藤暁子,坂田利弥 (東京大学), 半導体バイオセンシングデバイス技術による精子機能の評価, 第 74 回(2013 年秋季)応用物理学会,同志社大学, 2013 年 9 月 18 日
32. 片岡知歩,樋口麗保子(物材機構),「ガラス表面への DOTAP ベシクルの吸着挙動および平面状 DOTAP 膜の拡散」, 第 86 回日本生化学会大会,パシフィコ横浜, 9 月 11-13 日

(国 外)

1. Akira Matsumoto, Naoko Sato, Toshiya Sakata, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, "Debye length free field effect transistor by using smart gel volume transition", Micotechnologies in Medicine and Biology (MMB 2009 Conference) in Canada.2009/4/2
2. Yuji Miyahara and Akira Matsumoto, Self-assembled molecular gate field effect transistors for biomolecular detection, The Fifth International Nanotechnology Conference on Communication, Los Angeles, USA, 2009. 5.18
3. Akira Matsumoto, Naoko Sato, Horacio Cabral, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, "Label Free Living Cell Diagnosis By Using Sialic Acid Selective Solid-State Electrode", micro TAS 2009, Jeju,Korea. 2009/11



4. Koji Futamura, Akira Matsumoto, Toshiya Sakata, Kazuhiko Ishihara, Yuji Miyahara, "Phospholipid polymer-modified field effect transistor", micro TAS 2009, Jeju, Korea. 2009/11
5. Toshiya Sakata and Sayaka Kita, 1<sup>st</sup> Biosensing Conference, Bristol UK, 2009/11/12.
6. Toshiya Sakata, "Semiconductor-Based Biosensing Technology for Bio-Functional Analysis and High-Throughput Drug Screening", 5th Annual Assay & Drug Discovery Technologies, San Diego, 2010/9/20-21.
7. Yusuke Matsuse, Takanori Kihara, Toshiya Sakata and Yuji Miyahara, "Noninvasive real-time monitoring of invasion process of tumor cells using vascular endothelial cell-based transistor", BIOSENSORS 2010, Glasgow, UK, 2010/5/26-28.
8. Toshiya Sakata and Sayaka Kita, "Semiconductor-based biosensing device for assisted reproductive technology", BIOSENSORS 2010, Glasgow, UK. 2010/5/26-28.
9. Akira Matsumoto, SATO Naoko, YOSHIDA Ryo, KATAOKA Kazunori, MIYAHARA Yuji, Biotransistor for Label Free Living Cell Diagnosis, Third International NanoBio Conference 2010, Zurich, 2010年8月26日.
10. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Highly sensitive detection of protein adsorption on self-assembled monolayer using an extended gate field effect transistor, BIOSENSORS 2010, Glasgow, UK, 2010/5/26-28.
11. Tatsuro Goda and Yuji Miyahara, Electrical detection of protein adsorption onto self-assembled monolayer alkanethiols using field effect transistor, 3<sup>rd</sup> IBEC Symposium on Bioengineering and Nanomedicine, (Barcelona, Spain), June 1 (2010)
12. Alessandra Bonanni, Adriano Ambrosi, Martin Pumera, Yuji Miyahara, Stacked graphene nanofibers as new platform for sensitive, label-free impedimetric genosensing, 23rd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2010), Kokura, Fukuoka, November 9-12, 2010
13. Adriano Ambrosi, P. Srinivasu, Yuji Miyahara, Ordered Mesoporous Carbon materials as novel platforms for enzymatic fuel cell based on Direct Electron Transfer mechanism, 23rd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2010), Kokura, Fukuoka, November 9-12, 2010
14. Y. Nishida, K. Takahashi, Y. Tabuse, A. Matsumoto, Y. Miyahara, H. Kambara, T. Sakata, Direct observation of the enzymatically-released pyrophosphates using phenylboronic acid group-immobilized gold electrode by FET, International conference on Solid State Devices and Materials, Fukuoka, September 24-27, 2013.
15. Akira Matsumoto, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, Noninvasive Cytology Enabled by Sialic Acid Sensitive Field Effect Transistor, E-MRS 2012 Spring Meeting, Strasbourg, France, May 14-May 18, 2012
16. Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Junko Nishida, Hiroko Matsumoto, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, A Synthetic Approach Toward a Self-Regulated Insulin Delivery System, E-MRS 2012 Spring Meeting, Strasbourg, France, May 14-May 18, 2012
17. Tatsuro Goda, Kozue Masuno, Junko Nishida, Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, A Label-free Detection of Exosomal microRNAs using a Semiconductor Device, Biosensors 2012, Cancun, Mexico, May 16-18, 2012
18. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, A Hairpin Aptamer Coupled with Groove Binders as a Smart Switch for FET Biosensing, Biosensors 2012, Cancun, Mexico, May 16-18, 2012

19. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Interpretation of Protein Adsorption through its Intrinsic Electric Charges using FET and QCM Biosensors, 9th World Biomaterials Congress (WBC), 成都 中国、June4-5, 2012
20. Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, A Smart Gel Based Controlled Release of Insulin, 39th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Quebec, Canada, July 15-18, 2012
21. Akira Matsumoto, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, Potentiometric determination of cell surface sialic acid as a technique for noninvasive cytology, The 7th Sweden – Japan BioNano Workshop, Stockholm Sweden, Oct 15-18, 2012
22. Tatsuro Goda, Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, Exploring protein adsorption based on its innate charges, The 7th Sweden – Japan BioNano Workshop, Stockholm Sweden, Oct 15-18, 2012

#### (4)知財出願

##### ①国内出願 (13 件)

1. 金-銀コアシェルナノロッド粒子及びその製造方法、大塚英典、黒沢俊彦、沓沢好一、東京理科大学、2009年12月11日、特願2009-282312
2. フェニルボロン酸系単量体及びフェニルボロン酸系重合体、松元亮、石井武彦、片岡一則、宮原裕二、東京大学／物質・材料研究機構、2010年1月5日、特願2010-821
3. 細胞測定装置、坂田利弥、喜多清、東京大学、2010年2月5日、特願2010-24572
4. DNA塩基配列解析装置およびDNA塩基配列解析方法、坂田利弥、宮澤雄弥、東京大学、2010年9月17日、特願2010-209188
5. 共重合体、金属高分子錯体、及び該金属高分子錯体からなるミセルの分散液、大塚英典、沓沢好一、黒沢俊彦、東京理科大学、2010年11月2日、特願2010-246907
6. 検出デバイスおよびバイオセンサ、松元亮、宮原裕二、東京大学／物質・材料研究機構、2010年7月22日、特願2010-164955
7. 糖応答性ゲル及び薬剤投与デバイス、松元亮、石井武彦、片岡一則、宮原裕二、東京大学／物質・材料研究機構、2010年9月17日、特願2010-208796
8. 解析装置及び解析装置の製造方法、坂本憲児、三宅 亮、村上裕二、石野祥太郎、宮原裕二、広島大学／物質・材料研究機構、2010年6月1日、特願2010-126335
9. リガンド固定化用共重合体及び該共重合体によるリガンドの固定化方法、大塚英典、上野耕治、東京理科大学、2010年9月21日、特願2010-210621
10. 生体分子検出用電極チップ、及び生体分子検出方法、宮原裕二、松元亮、合田達郎、前田康弘、片岡知歩、東京医科歯科大学／物質・材料研究機構、2011年4月20日、特願2011-94452
11. リガンド固定化用共重合体及び該共重合体によるリガンドの固定化方法、大塚英典、上野耕治、東京理科大学、2011年4月28日、特願2011-84739
12. 生体分子検出装置、及び、生体分子検出方法、宮原裕二、合田達郎、前田康弘、東京医科歯科大学、2012年5月25日、特願2012-120286

##### ②海外出願 (10 件)

1. 金-銀コアシェルナノロッド粒子及びその製造方法、大塚英典、黒沢俊彦、沓沢好一、東京理科大学、2010年12月10日、PCT/JP2010/72288、
2. フェニルボロン酸系単量体及びフェニルボロン酸系重合体、松元亮、石井武彦、片岡一則、宮原裕二、東京大学／物質・材料研究機構、2010年12月27日、PCT/JP2010/073544、米国
3. CELL MEASURING APPARATUS、坂田利弥、喜多清、東京大学、2010年8月6日、12/852.205

4. Sugar responsive gel and medicine administrating device, Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, 物質・材料研究機構, 2012年11月21日、米国 13/699,331、米国
5. Sugar responsive gel and medicine administrating device, Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, 物質・材料研究機構, 2012年12月18日、欧州 11786640.0、欧州
6. Sensing device and biosensor, Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, 物質・材料研究機構, 2012年6月6日、米国 13/513,939、米国
7. Sensing device and biosensor, Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, 物質・材料研究機構, 2012年6月11日、欧州 11809649.4、欧州
8. Phenylboronic acid monomer and phenylboronic acid polymer, Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, 物質・材料研究機構, 2012年7月5日、米国 13/529,710、米国
9. Phenylboronic acid monomer and phenylboronic acid polymer, Akira Matsumoto, Takehiko Ishii, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, 物質・材料研究機構, 2012年11月14日、欧州 10842222.1、欧州
9. Mixed hydrogel immobilizing bioactive factor and method for enhancing cell function, Kazuto Hoshi, Hidenori Otsuka, Noriaki Matsuda, Tsuyoshi Takato, Daisuke Matsukuma, 東京理科大学／東京大学／スリーディーマトリックス, 2013年2月26日、US61/769,360、米国
10. Method for detecting pyrophosphoric acid using support having boronic acid group immobilized thereon, Yoichi Nishida, Hideki Kambara, 日立製作所, 2012年12月5日、PCT/JP2012/081466

(5)受賞・報道等

1. 第4回中谷賞、松元 亮、2012年1月16日
2. 第21回日本 MRS 学術シンポジウム奨励賞, Multi-array formation of hepatocyte hetero-spheroids on micro-fabricated PEG-gel surface. S. Okimura, M. Nagamura, K. Sasaki, S. Suzuki and H. Otsuka, Dec 21 2011
3. 第21回日本 MRS 学術シンポジウム奨励賞, Phenylboronic acid functionalized polymer surface, exhibiting anomalous binding profile with N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac). Y.Maejima, Y. Takahashi, A. Matsumoto, K. Kataoka, Y. Miyahara and H. Otsuka., Dec 21 2011
4. ポスター賞(E-MRS Spring Meeting), Akira Matsumoto, Kazunori Kataoka, Yuji Miyahara, May 14-17, 2012, Strasbourg, France
5. 研究奨励賞(つくば医工連携フォーラム 2013), 高橋千尋、長村麻紗子、松隈大輔、大塚英典、糖鎖とペプチドで構成するインジェクタブルゲルを用いた軟骨細胞の高機能化産総研、2013年1月29日
6. Journal of Materials Chemistry Poster Prize、Akira Matsumoto, the 9th International Symposium on Stimuli-Responsive Materials(Santa Rosa, USA), October 22, 2013
7. 東京医科歯科大学優秀研究賞、松元亮、東京医科歯科大学、2013年10月11日

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

1. 2009年8月10日 日経産業新聞 “受精卵センサー”
2. 2009年9月1日 応用物理学会プレズレビュー “生殖補助医療における新しいバイオセンシング技術の提案”
3. 2010年4月2日 日経産業新聞 “ヒトの細胞で副作用検査”

4. *Angewandte Chemie International Edition* 誌 (Wiley) において“hot paper”に採択および報道発表 (Electrodes Reveal Tumors - Direct potentiometric determination of the sialic acid concentration on cell surfaces - a new technique for tumor diagnosis? 2010年7月27日). Akira Matsumoto; Horacio Cabral; Naoko Sato; Kazunori Kataoka; Yuji Miyahara, "Assessment of Tumor Metastasis by the Direct Determination of Cell Membrane Sialic Acid Expression", 2010, 49, 5494-5497.
5. *Chemical Communication* 誌 (Royal Society of Chemistry) において表紙カバーに掲載. Akira Matsumoto; Kazuya Yamamoto, Ryo Yoshida, Kazunori Kataoka, Takao Aoyagi, Yuji Miyahara, "A Totally Synthetic Glucose Responsive Gel Operating in Physiological Aqueous Conditions, *Chem. Commun.* 2010, 46, 2203-2205.
6. 2011年7月1日 日経 Tech-on, “【バイオ EXPO】「透明バイオセンサ」展示、電気的特性の評価と顕微鏡観察を両立
7. 2011年8月26日 化学工業日報, “培養液中の細胞状態 透明半導体を用い計測”
8. 2011年11月21日、日本経済新聞、半導体と医療の接点を探る—ナノバイオ技術による新たな臨床検査を目指して—、宮原裕二
9. 2012年3月2日、化学新聞、生体関連の電子計測で業績 東京医科歯科大学 松元准教授に中谷賞、

#### (6) 成果展開事例

##### ① 実用化に向けての展開

1. 2010年7月、遺伝子解析用バイオトランジスタに関する特許を米国企業 Ion Torrent に実施許諾し、世界初のトランジスタを用いた DNA シーケンサが Ion Torrent/Life Technologies から製品化された。
2. 内閣府の最先端研究開発支援プログラムに分担研究者として採択。本研究の成果は研究課題『ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション』の中で、がん検査に特化した応用研究に活用されている。
3. 学会や学術振興会などのアカデミアだけでなく、(社)電子情報技術産業協会(JEITA)、新化学技術推進協会(JACI)、ナノテクビジネス協議会など産業界において講演、セミナーを行い、企業の技術者に対してバイオトランジスタに関する紹介・指導を行っている。

##### ② 社会還元的な展開活動

- 本研究成果の一部をインターネット(URL: <http://www.tmd.ac.jp/bsr/index.html>) で公開し、一般に情報提供している。

## §6 研究期間中の活動

### 6.1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2008年10月23日	チーム内ミーティング (非公開)	東京理科大学(飯田橋)	約30名	CREST の概要の説明、及び各グループの現状と進め方の発表
2010年4月7日	研究打ち合わせ(非公開)	日立中研	6人	遺伝子トランジスタの進め方討議

2010年11月14日～16日	第6回創造機能化学国際フォーラム(IFOC-6)	東京大学一条ホール	東京大学一条ホール	創造機能化学に関する研究成果に関して、海外からの研究者も含め、招待講演、ポスター発表などを行った。
2010年11月24日	宮原 Gr 全体会議(非公開)	東京大学	16人	各機関の進捗状況報告
2011年2月10日	チーム内ミーティング(非公開)	東京医科歯科大学	20人	研究進捗報告のためのミーティング
2012年3月14日	チーム内ミーティング(非公開)	東京医科歯科大学	15人	研究進捗報告のためのミーティング
2013年3月13日	チーム内ミーティング(非公開)	東京医科歯科大学	15人	研究進捗報告のためのミーティング

## §7 最後に

研究代表者は1981年から半導体とバイオの融合領域の研究に携わり、特にバイオトランジスタの研究分野を初期のころから開拓してきた。以来30年以上が経過し、昨年トランジスタを用いたDNAシーケンサが製品化され、その事業化に微力ながら少しでも関与できたことは大変感慨深い。また、1985年に液体流路と集積回路を融合させたシステムの概念を集積化学回路として提案し、その後共同研究者とともに液体クロマトグラフチップとして具体化し、それが micro Total Analysis System ( $\mu$ TAS)へと発展した。今では、化学や生物学を専門とする研究室でも簡単に製作され、生化学分析チップとして一般に浸透しつつある。半導体とバイオの融合領域の研究に初めから参加し、自ら開拓し、大きく発展していく様子をリアルタイムで実感できていることは大変貴重な経験である。

DNAシーケンサの大手企業である Life Technologies 社に続いて、大手診断薬メーカーである Roche 社もトランジスタを用いた DNA シーケンサを開発する旨アナウンスしており、DNA 解析用バイオトランジスタの開発が今後活発化することが予想される。学会でも半導体技術とバイオ医療の融合が加速されつつある。半導体デバイス分野のオリンピック的な国際会議である IEEE International Electron Device Meeting (IEDM)において、本年より、Sensors and Microsystems for Biomedical Applications という招待講演からなるセッション、及び BioMEMS and Biosensors という一般講演のセッションが設けられた。研究代表者は論文委員として論文の選考やセッションチェアとして運営に関わっている。IEDM にバイオのセッションができるということは半導体とバイオ・医療の融合の活発化の典型的な事例であり、研究代表者は半導体技術とバイオ・医療分野との融合の広がり在今后ともサポートしていく所存である。

本 CREST では、生体分子/インターフェース/半導体からなる機能化ナノ構造ゲートバイオトランジスタの創製をテーマに研究を推進した。当初の予想・計画をはるかに超える様々な分野に研究を展開することができ、バイオトランジスタの概念を検証しながら拡張・深化することができたと考える。本研究期間の終盤においても、新しい発想・原理に基づく研究テーマに着手しており、学術的にも産業の観点からも将来の展開が楽しみである。これら将来の発展・展開も含めて、5年前の本 CREST での研究提案は妥当であったと考える。また、研究代表者の個人的な研究史においても充実した成果が得られ、バイオトランジスタ研究を深められたと考えている。

大学の一研究室でできることは限られているが、今後ともこの最先端の研究開発の常に先頭グループに位置し、新しい研究成果を世界に情報発信していく所存である。また、今まで以上に機会あるごとに半導体とバイオ・医療の融合領域の研究開発の重要性を CREST 成果の研究事例を紹介しながらアピールし、日本企業のこの分野における事業展開をバックアップしたい。

本 CREST 研究期間を通して、分担研究者をはじめ、多くの先生方に多大なご支援をいただいた。改めてここに感謝を申し上げたい。また、日々の研究あるいは研究室運営においては研空室のメンバーに負うところが大きい。集合写真を付して、研究室メンバーに感謝したい。

今後とも今まで以上に、新しい学問分野を創製し、産業の流れを大きく変えるような研究を目指して精進をする所存である。