

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔令和5（2023）年度 中間評価用〕

令和5年3月31日現在

研究期間：2021～2025  
課題番号：21H05013  
研究課題名：超高感度センシングを実現するバイオハイブリッドセンサ工学の創成  
研究代表者氏名（ローマ字）：竹内 昌治（TAKEUCHI Shoji）  
所属研究機関・部局・職：東京大学・大学院情報理工学系研究科・教授  
研究者番号：90343110

研究の概要：

本研究の目的は、人工物を凌駕する感度・選択性・シグナル増幅能を有する細胞を生体素子としてデバイス内で直接利用するバイオハイブリッドセンサの工学基盤を確立することである。生体と機械が融合したデバイスの設計論を構築することを目標としており、実現すれば、センサ応用のみならずあらゆる生体の機能を直接利用する「細胞を使ったものづくり」の根幹となると期待される。

研究分野：ナノ・マイクロシステム

キーワード：バイオハイブリッド、細胞センサ、Lab on a Chip、MEMS

1．研究開始当初の背景

化学物質の検出は疾患マーカーの特定から違法薬物の検知までさまざまな社会的ニーズがある。既存の検出方法として、質量分析器（MS）のように超高感度のものやMEMSセンサのように小型のものが存在する。一方で、試料が混合物の場合、分子検出器の前段に試料を分離・識別するユニット（アフィニティカラムや感応膜）が必要となる。この物質選択性を決定するユニットは現状では多様性に乏しく、既存装置では検出可能な分子の種類が限られている。

本バイオハイブリッドセンサは、生物の受容体がもつ物質選択能を活用し、かつ複数のセンサ細胞からのシグナルを計測技術で定量化することで環境中の化学物質の存在を可視化する。その用途は、セキュリティ（爆発物や麻薬など）、ヘルスケア、環境（食品や香料、家庭や工場など）など多岐にわたる。一方で、バイオハイブリッドセンサによって、工学的に作られた装置上で生物機能を再現できれば、生物の物質検知メカニズムの理解につながる。

2．研究の目的

本研究の目的は、人工物を凌駕する感度・選択性・シグナル増幅能を有する細胞を生体素子としてデバイス内で直接利用したバイオハイブリッドセンサの工学基盤を確立することである。生物を直接利用し工学的なデバイスと統合して使用可能とするための設計指針や生体内と同等の感度で生体から信号を取り出すための計測基盤技術の確立を目指す。本研究は所望の受容体が発現した細胞（センサ細胞）を用いて「生物のセンシング能を直接デバイス内で活用するための設計論はなにか」ということを学術的に追及していく。

3．研究の方法

以下の3項目の検討を行うことで、バイオハイブリッドセンサに関する学術基盤を創出する。

【アレイ構築】「複数のセンサ細胞による細胞アレイ構築法、保存搬送技術の確立」では、バイオハイブリッドセンサの根幹をなす生きたセンサ細胞アレイを構築する工学的な手法を検討する。化学刺激に対して多数のセンサ細胞から発せられるシグナルを情報処理して活用するためには、細胞の位置を規定してアレイ化する必要がある。ここでは化学およびマイクロ加工技術を用いて細胞アレイの作製およびその保存搬送技術を確立する。

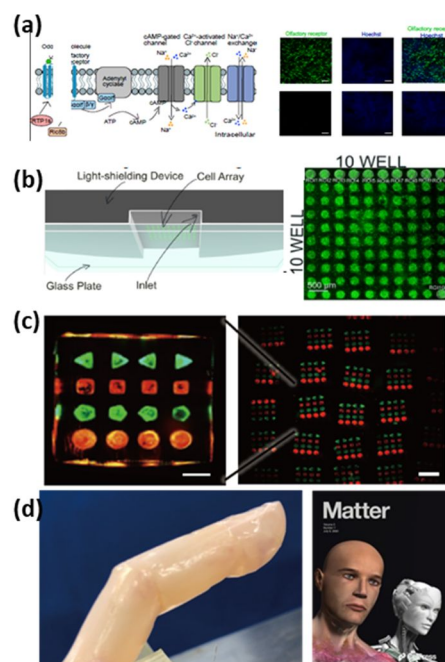
【計測技術】細胞と人工物を繋ぎ、効率的に信号を検出するための計測技術の確立では、センサとして嗅覚受容体の機能発現を実現するための計測技術を確立する。細胞が本来もつセンシング特性を発揮させるためには、どのように信号を取り出すか、化学物質をどのようにセンサ細胞に届けるかの探求が不可欠である。ここでは、より汎用性のある計測論を確立するため、細胞に留まらず受容体等の生体分子についても検討を行うことで広く生体由来のシグナルに関する計測・解析技術について検討を行う。

【概念実証】バイオハイブリッドセンサの応用探索と概念実証では、研究項目1および研究項目2の成果を統合し、バイオハイブリッドセンサを構築する。センサ仕様のベンチマーキングを行うと共に、有用物質に対するデータを収集・実証していくことによりバイオハイブリッドセンサの応用探索を行う。

#### 4. これまでの成果

項目 1 ではバイオハイブリッドセンサの根幹をなすセンサ細胞チップの構築方法を検討した。まず、数種類の細胞に対して有用な物質認識能をもつ受容体の遺伝子を発現させることで計測技術と組み合わせて工学利用するセンサ細胞の作製を行った(図 a)。様々な細胞を用いることで、その細胞特有の機能を活かしたセンサの作製が可能となった。センサ細胞アレイの構築では、光造形法により作製した鋳型を用いることで直径 200  $\mu\text{m}$  のウェルを 100 個配列したアレイを作製することに成功した。さらに遮光性の PDMS を用いることで蛍光観察を実現した(図 b)。また 3D 流路内に細胞を封入し、それをスライスすることで細胞アレイを再現性良く作製することができた(図 c)。細胞や生体分子の活性を維持したまま任意の箇所に配置する本技術は、センシングのみならず再生医療や薬物スクリーニング等にも広く貢献可能であり、国際会議等で注目されている。さら化学物質と細胞の気液界面を形成するため、皮膚デバイス構築技術を確立した(図 d、**Matter**, 2022)。これにより気液界面でセンサ細胞を長期的に維持できるようになると期待される。

項目 2 では細胞のもつセンシング能を工学デバイスで抽出するための計測・解析技術の研究を行っている。例えば、揮発性化学物質は一般に疎水的で水溶液中に難溶である。そこでセンサ細胞が存在する水溶液中へ物質を効率良く溶解させるデバイス技術を検討した。数値解析により水中の対流が化学物質の溶解を促進することを明らかにした。また、生体から得られるシグナルの情報処理技術について検討を行った。機械学習やノイズ除去技術などを取り入れることで、化学物質の結合により受容体から発せられるシグナルを矩形パルス信号に変換し、その状態から化学物質濃度を即時に導出することに成功した。



(a) センサ細胞におけるシグナル伝達経路の概念図と嗅覚受容体発現の確認結果。(b) 光造形技術を用いた細胞のアレイ化。100 スポットの細胞アレイの蛍光観察。(c) ハイドロゲル 3D プリント法を用いた細胞アレイ。スケールバー: 500  $\mu\text{m}$ 。(d) 任意形状で構築できる皮膚モデル。Matter 誌表紙選出。

#### 5. 今後の計画

全ての研究項目について当初の予定通り順調に進行している。細胞アレイ構築では、複数種類のセンサ細胞を配置したアレイの開発へと発展させていく。さらにこのアレイについて、保存・搬送に適する素材の探索・検討を行うことにより、センサ細胞アレイの設計論を構築する。計測技術については、これまでの成果にもとづき計測・解析技術を統合し、細胞や生体分子から精度よく情報を取得するシステムへと発展させていく。そして項目 1 および 2 の成果を組み合わせたセンサアレイシステムを用いてデータを収集し、多様なセンサ細胞の特性を活かした物質センシングの応用分野について探索・概念実証を行っていく。

#### 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1. Michio Kawai, Minghao Nie, Haruka Oda, Yuya Morimoto, and Shoji Takeuchi: Living skin on a robot, **Matter**, Vol. 5, pp. 2190-2208, 2022
2. Byeongwook Jo, Yuya Morimoto, and Shoji Takeuchi: 3D-printed centrifugal pump driven by magnetic force in applications for microfluidics in biological analysis, **Advanced Healthcare Materials**, Vol. 11, 2200593, 2022
3. Kazuto Ogishi, Toshihisa Osaki, Yuya Morimoto, and Shoji Takeuchi, Labor-saving platform for characterization of membrane proteins by automated monitoring and data reporting, The 36th IEEE International Conference on Micro Electro-Mechanical Systems (**IEEE MEMS2023**), pp. 550-553, 2023.
4. Takuma Nakane, Toshihisa Osaki, Hisatoshi Mimura, Sho Takamori, Toshihisa Miki, and Shoji Takeuchi, Gas-flow device for effective dissolution of gas-phase odorants utilized for biohybrid sensors, The 36th IEEE International Conference on Micro Electro-Mechanical Systems (**IEEE MEMS2023**), pp. 293-294, 2023.
5. Haruka Oda and Shoji Takeuchi, Three-dimensional channel for preparation of micropatterned hydrogel arrays, The 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences ( **$\mu\text{TAS}$  2022**), pp. 989-990, 2022

#### 7. ホームページ等

<http://www.hybrid.t.u-tokyo.ac.jp/>