

医療工学研究拠点形成プロジェクト

研究代表者 逢坂 哲彌
(先進理工学部 応用化学科 教授)

1. 研究課題

今後国内ではさらに少子高齢化が進み、医療現場を取り巻く環境は大きく変化していく。こうした状況下においては、バイオセンサを始めとする医療機器をこの分野で実用化することは、潜在的な疾病や無自覚疾病の早期発見・早期治療を実現し、人間の QOL (Quality of Life : 生活の質) を向上することに繋がる。医療機器を医療現場で実用化する場合、機器の性能向上は勿論のこと、医学的見地から見た機器の改良が重要である。即ち、現在の医学的視点と工学的視点が乖離した研究開発手法を発展させ、医学と工学が融合した研究開発体制を確立することで、医療現場のニーズに則した医療機器の効率的な開発が推進されると期待される。そこで本プロジェクトでは、臨床現場で求められている検出対象や検出手法等の有用な情報を医師や医療機関から収集し、そのアドバイスを積極的に機器開発に反映し、医療現場での実用化に則した医療機器の開発拠点を形成する。

2. 主な研究成果

2.1. 電界効果トランジスタバイオセンサの臨床応用に向けた研究開発

そばアレルギー症状を引き起こす主なアレルゲンであるそばアレルゲン BWp16(等電点 5.25, 分子量 16,000) に特異的に結合する抗原結合性フラグメント (antigen binding fragment; Fab) を固定化した電界効果トランジスタ (Field Effect Transistor; FET) バイオセンサを用いてそばアレルゲンの検出を行った。0.01Mリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) を電解質とし、そばアレルゲン添加に伴う応答量を測定したところ、そばアレルゲンの負電荷に由来する応答が観測されたものの応答量はわずかであり、高感度検出には難があった。そこで、高感度化に向けたターゲットへの負電荷の付与を目的として、アニオン界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウム (Sodium Dodecyl Sulfate; SDS) 処理の効果を検証したところ、応答量が増加し、そばアレルゲンを 1 ng/ml まで検出することができた。以上より、FET バイオセンサにおいて、Fab を受容体として固定し、ターゲットに SDS 処理を行うことでそばアレルゲンの高感度検出が可能になることが示された (図 1)。

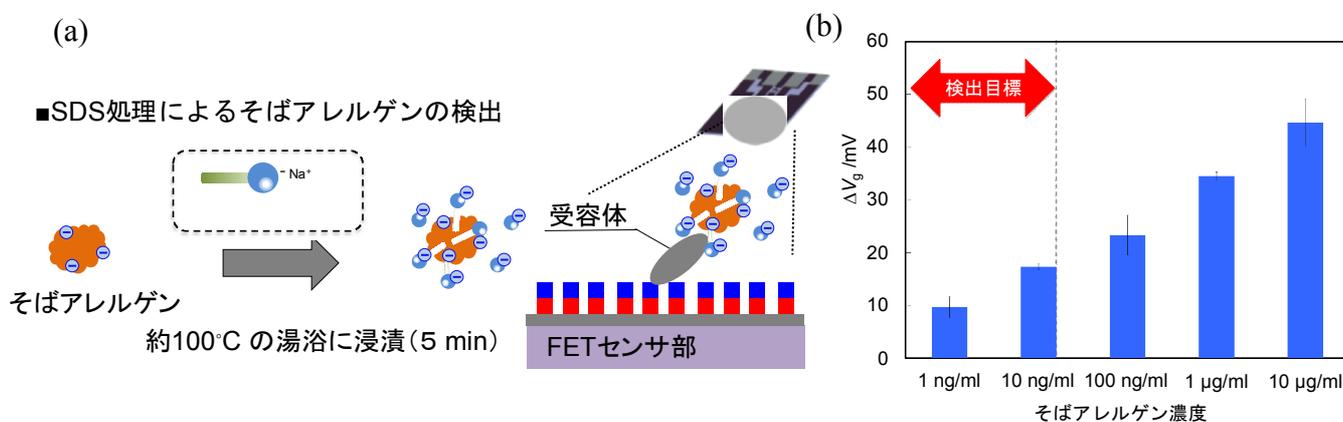


図 1 Fab 固定化 FET センサを用いたそばアレルゲン検出の模式図(a)、および濃度依存性(b)

2.1. マグネタイト (Fe_3O_4) ナノ粒子の医療分野への応用

マグネタイト (Fe_3O_4) ナノ粒子 (MNPs) の中皮腫 (5年生存率 3.7%のアスベスト由来のがん) の治療への利用を視野に、悪性胸膜中皮腫細胞株 MSTO-211H への MNPs の影響を評価した。MSTO-211H を含む培地に粒径約 10 nm の MNPs を添加し、添加から 24 時間後における MSTO-211H の死滅率を評価したところ、粒子添加量増加に伴う死滅率の上昇が確認された。ヒト乳がん細胞 MCF-7 では MNPs 添加による死滅はほとんど認められなかったことから、MNPs 添加による死滅は MSTO-211H に特異的であることが示唆された。さらに、MNPs を添加した MSTO-211H ではエンドヌクレアーゼ活性による DNA 断片化が観察され、MNPs 添加は中皮腫細胞のアポトーシスを誘導することが示唆された (図 2)。以上より、MNPs の混合型中皮腫に対する特異的な薬剤効果が期待された。

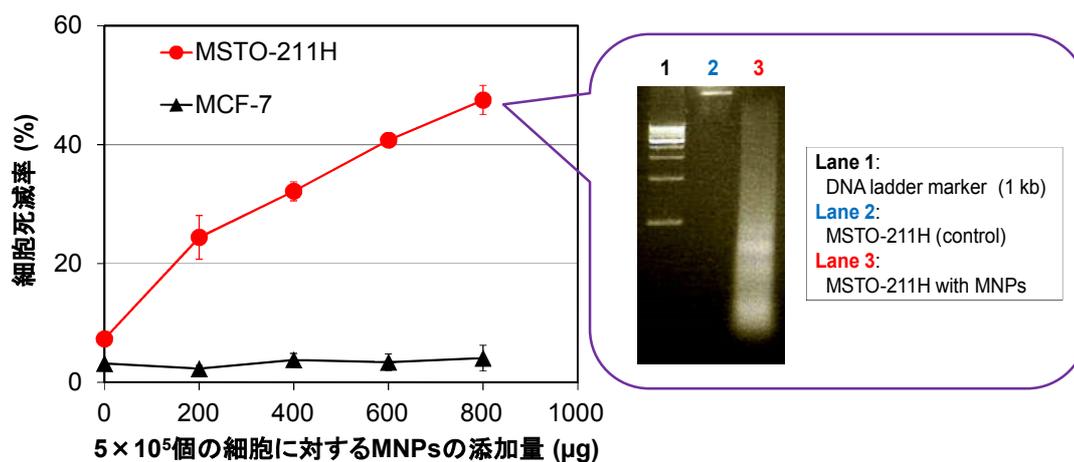


図 2 MNPs 添加に伴う細胞死滅率とそのメカニズムに関する評価

3. 共同研究者

朝日 透 (先進理工学部・生命医科学科・教授)

森 康郎 (ナノ・ライフ創新研究機構・上級研究員)

秀島 翔 (ナノ・ライフ創新研究機構・次席研究員)

4. 研究業績

4.1. 学術論文

T. Osaka *et al.*, Induction of Cell Death in Mesothelioma Cells by Magnetite Nanoparticles, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **1** (8), 632-638, 2015

T. Osaka, Y. Mori, S. Hideshima *et al.*, Label-free detection of Cu (II) in a human serum sample by prion protein-immobilized FET sensor, *Analyst*, **140**, 6485-6488, 2015

T. Osaka *et al.*, Synthesis of cobalt ferrite nanoparticles using spermine and their effect on death in human breast cancer cells under an alternating magnetic field, *Electrochimica Acta*, **183**, 153-159, 2015

T. Osaka, S. Hideshima *et al.*, Signal amplification in electrochemical detection of buckwheat allergenic protein using field effect transistor biosensor by introduction of anionic surfactant, *Sensing and Bio-Sensing Research*, **7**, 90-94, 2016

T. Osaka, Y. Mori, S. Hideshima *et al.*, Conversion of protein net charge via chemical modification for highly sensitive prion detection using field effect transistor (FET) biosensor, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **230**, 374-379, 2016

逢坂哲彌、秀島翔 他、生体バランス物質のさりげないセンシング、*電気学会論文誌 E*, **136** (8), 1-5 (2016)

4.2. 総説・著書

逢坂哲彌監修、なぜ技術で勝ってビジネスで負けるのか、日経 BP (平成 27 年 12 月)

4.3. 招待講演・特別講演

逢坂哲彌、秀島翔 他、生体バランス物質のさりげないセンシング、第 32 回センサ・マイクロマシンと応用システム (平成 27 年 10 月)

4.4. 受賞・表彰

逢坂哲彌、早稲田大学リサーチアワード (大型研究プロジェクト推進) (平成 27 年 11 月)

4.5. 学会および社会的活動

T. Osaka, S. Hideshima *et al.*, A simple label-free detection of food allergenic proteins by field effect transistor (FET) biosensor, Conference for BioSignal and Medicine2015 (CBSM2015) (July 2015)

T. Osaka, S. Hideshima *et al.*, Discrimination between Subtypes of Hemagglutinin Dissociated from Influenza Virus Using Glycan-Modified Field Effect Transistor, Conference for BioSignal and Medicine2015 (CBSM2015) (July 2015)

T. Osaka, S. Hideshima *et al.*, Electrical Detection of Amyloid Prion Protein Using FET Biosensor, The 6th NIMS/MANA-Waseda University International Symposium (July 2015)

T. Osaka *et al.*, Cytotoxic effect of magnetite nanoparticles on mesothelioma cells, The 6th NIMS/MANA-Waseda University International Symposium (July 2015)

T. Osaka, S. Hideshima *et al.*, Amplification strategy of FET biosensor signal for sensitive detection of prion proteins, 228th Meeting of The Electrochemical Society (ECS) (October 2015)

逢坂哲彌、秀島翔 他、電界効果トランジスタ(FET)バイオセンサを用いた食物アレルギーの検出とアニオン界面活性剤処理による高感度化、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015 (2015 年 10 月)

逢坂哲彌 他、上皮型及び混合型中皮腫細胞にマグネタイトナノ粒子の取り込みと交流磁場印加が及ぼす影響、第 38 回日本分子生物学会年会 (2015 年 12 月)

逢坂哲彌 他、細胞内および細胞外に存在するマグネタイト粒子の発熱がヒト乳がん細胞に与える死滅効果、第 38 回日本分子生物学会年会 (2015 年 12 月)

T. Osaka *et al.*, Physiological Balance Sensing Using an FET Sensor System, 3rd DGIST-WASEDA Workshop on electrochemistry (December 2015)

T. Osaka, S. Hideshima *et al.*, Simple and label-free detection of prion protein using FET biosensor, 3rd DGIST-WASEDA Workshop on electrochemistry (December 2015)

秀島翔、機能性バイオナノ界面と半導体バイオセンシング、日本学術振興会「先端ナノデバイス・

材料テクノロジー第151委員会」平成27年度 第4回研究会 早稲田大学ナノテクノロジーフォーラム連携研究会 (2015年12月)

逢坂哲彌、秀島翔 他、電界効果トランジスタ (FET) センサを用いたソバ 16kD アレルゲンタンパク質の非標識高感度検出、日本農芸化学会 2016年度大会 (2016年3月)

逢坂哲彌、秀島翔 他、電界効果トランジスタを用いたタンパク質検出に界面活性剤処理が及ぼす影響、電気化学会第83回大会 (2016年3月)

5. 研究活動の課題と展望

本プロジェクトを通じて、FET バイオセンサが研究室レベルで動作することを確認してきており、その結果、文部科学省/科学技術振興機構「革新的イノベーション創出プログラム (COI STREAM)」に採択された。今後は、医者や医療関係者の知見を開発指針の策定に積極的に取り入れながら医療機器を開発し、病院や医療機関での臨床研究を進めていく予定である。