研究報告 2019(KISTEC Annual Research Report, 2019)

【研究開発部】

実用化実証事業

「人工細胞膜システム」グループ	
◆総括·····	161
グループリーダー 竹内 昌治	
◆イオンチャネルのシグナル計測のための小型・遠隔プラットフォームの開発・・・・・・・・・・	163
大崎寿久、早川正俊、神谷厚輝、藤井聡志、三澤宣雄、竹内昌治	
◆吸水性ポリマーを利用した連続検出機構の開発・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	166
山田 哲也、神谷厚輝、大崎寿久、竹内昌治	
◆業績·····	170

人工細胞膜システムグループ

グループリーダー 竹内 昌治

【基本構想】

膜タンパク質は細胞膜中に存在し、細胞の内外への物質輸送・排出、シグナル伝達・変換などにおいて 重要な役割を果たしており、1兆ドル余り(2011年)の医薬品の世界市場において、薬剤の標的の半数以上 がこれら膜タンパク質や膜表在性物質だと言われている。リガンド同定済みのGタンパク質共役型受容体 (GPCR)に関するだけでも約600億ドル(2009年)に上り、リガンド未同定のGPCRをはじめ、イオンチャネルや トランスポータなどの膜タンパク質の機能や特性を一つ一つ解明することが、基礎研究のみならず創薬・ 医療分野における重要な課題である。しかし細胞膜中に存在する膜タンパク質は単離が困難なため、機能 解析は難しいとされてきた。

創造展開プロジェクト(2009-2012年度)では、細胞膜のモデルとなる脂質二重膜を人工的に再構成した後、 精製された膜タンパク質を導入することで、その膜タンパク質の特性を低ノイズで解析する戦略にもとづ いて研究を行い、膜タンパク質を再構成するための2つの人工脂質二重膜システムを確立した。(1)電気的 計測技術に適する平面膜システムでは、ヒト由来イオンチャネルの並列同時シグナル計測に適する自動 化・集積化チップ、小型化チップをそれぞれ研究・開発した。(2)光学的計測技術に適するリポソーム膜シ ステムでは、細胞サイズリポソームの形成手法を確立し、トランスポータの輸送現象やGPCRの基質結合を 蛍光により観測することに成功している。

2013年度にスタートした実用化実証事業および地域イノベーション戦略支援プログラムでは、創造展開 プロジェクトで得られた研究成果を展開し、標的膜タンパク質の生体外での創薬解析支援システムを確立 すべく研究開発を行っている。具体的には、効率的膜システム要素技術の開発として、人工脂質二重膜の 集積化や薬剤スクリーニングに適したデバイスとするためのシステム全体の基盤研究開発を実施し、膜タ ンパク質の調製・導入法の開発として、イオンチャネルやGPCR、トランスポータなどを人工脂質二重膜に 効率的・体系的に導入できる手法の研究開発を実施している。最終的に、大学・研究機関や製薬企業、受 託試験機関などで使用できる評価法およびシステムの開発も目標としている。2015年度から参画している NEDO事業および2018年度に開始した地域イノベーション・エコシステム形成プログラムでは、膜タンパク 質の機能利用による人工細胞膜センサに関わる研究開発を行っている。膜タンパク質である嗅覚受容体に 代表されるように、生体のもつセンサは優れた感度・特異性をもつことが知られており、膜タンパク質を センサ素子として活用するための研究開発を実施している。周辺技術も含め、小型・高性能センサの実用 化技術の開発を目標としている。

2018 年度の研究目的

実用化実証事業6年目となる2018年度は、イオンチャ ネル機能評価システムの開発では、地域イノベーション戦 略支援プログラムの成果とりまとめ、および成果展開を目 的とした。一方で、膜タンパク質を利用したセンサ開発に 関しては、要素技術開発に注力した。

(1) イオンチャネル機能評価システムの開発

従来、膜タンパク質の機能解析は、培養細胞を用いた電 気生理学的手法(パッチクランプ法)や蛍光イメージング 法によって行なわれるのが一般的である。しかしながらこ れらの手法では、培養中の汚染対策や個体差の均一化処理 が煩雑であるほか、標的以外の雑多なタンパク質からの影 響が避けられず、一つの標的タンパク質に限定して機能を 探ることは難しかった。

我々の目指す人工細胞膜プラットフォームは、細胞膜の モデルとなる脂質二重膜を簡便に再現良く形成し、その膜 に再構成する標的膜タンパク質の活性を保持したまま機 能解析を可能とするシステムである。実用化実証事業にお いては、これらの人工脂質二重膜デバイスを膜タンパク質 の機能解析や創薬スクリーニングといった場面において 実用的なプラットフォームとして拡張していくための要 素技術、あるいは量産化に必要となる技術の開発を目標と して研究開発を行っている。

2018 年度は、地域イノベーション戦略支援プログラム による支援の1年間延長を受け、創薬スクリーニングプラ ットフォームを目指して開発してきた成果のとりまとめ と、その成果展開を目標とした。実用化を目指す創薬スク リーニングシステムに対しては、マイクロチップ部品の研 究開発を継続するとともに、これまでの評価事例をまとめ たアプリケーションノートの作成および配布体制の確立 を目標とした。

(2) 膜タンパク質を利用したセンサ開発

膜タンパク質は、匂いや味などの化学量センサとしての 役割を生体内で担っており、その感度や特異性は人工的な センサに比べ非常に高いことが知られている。こうした膜 タンパク質の機能を活用することができれば、小型で高性 能のバイオセンサを実現できると考えられる。

これまでの研究成果を通じてマイクロチップ上での脂 質二重膜の形成が再現良くできるようになり、膜タンパク 質機能の解析技術が発展したことで、膜タンパク質機能を 利用する研究が可能となりつつある。2015 年度より実施 している NEDO 事業では、昆虫の嗅覚受容体を利用した ヒトの汗の匂いを検知するセンサの開発に取り組んでい る。また、2018 年度からは人工細胞膜センサの要素技術 開発を進めるため、地域イノベーション・エコシステム形 成プログラムに参画している。

2018 年度は、標的物質の動的な検出技術や夾雑物存在下での検出技術といったセンサの要素技術開発を目的とした。

2. 2018 年度の研究成果

(1) イオンチャネル機能評価システムの開発

膜タンパク質の一群であるイオンチャネルの創薬スク リーニングプラットフォームについて、地域イノベーショ ン戦略支援プログラムの成果をとりまとめた結果が国際 誌 Scientific Reports 誌に掲載され、また新聞記事としても 取り上げられた。この成果の展開を目的として、同システ ムで計測したイオンチャネル群の評価結果をアプリケー ションノートとして取りまとめて印刷を行い、外部研究機 関等への配布体制を整えた。

事業化に向けた活動も行い、ベンチャーキャピタルであ るウエルインベストメント社と共同でJST 大学発新産業 創出プログラム (START)の採択を受けた。同プログラム では、マイクロチップ上に細胞膜を簡便・再現良く形成す るコア技術を利用し、細胞内イオンチャネルに対する薬剤 候補物質の評価技術を確立することを目標とする。細胞内 イオンチャネルを標的とした創薬向けの高品質なスクリ ーニングサービスの実現によってベンチャーを設立し、新 たな創薬市場の創出を目指す。

イオンチャネル計測チップの開発では、脂質二重膜を担 持する部品(セパレータ部品)について、東レエンジニア リングとの共同研究開発を行っている。同研究開発を通じ て考案したセパレータ部品について、引き続き検討および 基礎性能評価を実施中である。

成果展開として外部研究機関との共同研究を 2018 年度 も実施した。アイオナ大 Lee 研とは MTA を交わしての 1ch 計測チップの提供や、研究者の短期受け入れ(技術教育) を継続して行った。また、科研費研究での連携研究も継続 中である。アウトリーチ活動も積極的に行っており、大学 生や中高生向けの講義・講演や東大生産研での一般公開で の研究紹介を行った。

(2) 膜タンパク質を利用したセンサ開発 昆虫の嗅覚受容体を用いたヒト検知のための匂いセン サ開発を行う NEDO 事業については、匂いの連続的検知 のための研究開発を進めている。2018 年度は、センサに 対する動特性付与のための研究開発を中心に行った。超吸 水性高分子による水溶液の吸引力を利用した水溶液の還 流技術を考案し、匂い分子などの標的物質を希釈・交換す ることができる機構を開発した。計測機器についても開発 を行い、4つのチップを同時に計測可能な無線・小型計測 器の試作を行った。

一方、2018 年度に開始した地域イノベーション・エコ システム形成プログラムでは、次世代プロジェクトとして 人工細胞膜センサ技術の開発を行う。人工細胞膜センサ実 用化のための要素技術開発を目的としている。

また、多数の疾病のバイオマーカーとして有望視されて いる MicroRNA の検出技術に関する研究成果が Analytical Chemistry 誌に掲載された。生体ナノポアと平面脂質二重 膜デバイスを組み合わせた本法は、血液や尿などの夾雑物 存在下においても特異性高く標的 MicroRNA を検出可能 である点が高く評価されており、新聞や報道番組でも取り 上げられた。

これら人工細胞膜センサに関する総説が Journal of The Royal Society Interface 誌に掲載された。

(3) 共同研究による成果

大阪大学松浦友亮准教授と共同で膜タンパク質の一つ であるトランスポータの機能解析チップの研究を行った。 イオンチャネル機能評価システムに用いるチップを改良 し、トランスポータによる基質移動を長時間蛍光観察でき るようにした。本成果は Chemical Communications 誌に掲 載された。

受託研究に関して、東京大学浦野泰照教授と行っている 革新的先端研究開発支援事業(CREST)では疾患特異的代 謝活性の探索を、開発したデバイスを用いて食道癌・胃癌 検体を対象として引き続き行っている。また、2018年度 より東京大学白髭克彦教授のCREST研究である機能的人 工染色体の設計と利用のための革新的研究に参画し、人工 細胞核のリポソームに対する封入技術の開発を担当する ことが決定した。

上記のそれぞれの研究成果は、業績一覧に示す通り、国 際会議・国内学会での発表、学術論文、記者発表などとし て積極的に公開している。

イオンチャネルのシグナル計測のための 小型・遠隔プラットフォームの開発

大崎 寿久、早川 正俊、神谷 厚輝、藤井 聡志、三澤 宣雄、竹内 昌治

1. はじめに

1. 1 バイオセンサとしてのイオンチャネル

イオンチャネルは細胞膜を貫通する膜タンパク質であ り、膜電位の調節やシグナルの変換・伝達など、生物の生 命維持に不可欠な役割を担っている。こうした非常に重要 な機能を背景に、イオンチャネルは長年、創薬の重要な標 的として研究が行われてきた。一方で、近年、リガンド結 合型イオンチャネルを極小のセンサとして利用する研究 が注目されている。リガンド結合型イオンチャネルは、リ ガンド(基質分子)の結合によりイオンチャネルを通過す るイオン電流の調節を行う。リガンド1分子の結合を検出 する感度、リガンド分子に対する高い特異性、リガンドの 結合を毎秒1千万個のイオン電流に変換する高い変換・増 幅効率といった優れた特長により、次世代のバイオセンサ 素子への応用を期待されている[1.2]。

1. 2 液滴接触法

イオンチャネルをはじめとした膜タンパク質を細胞外 で利用するためには、膜タンパク質を再構成するための人 工の細胞膜(脂質二重膜)が必要である。細胞外で脂質二 重膜を形成する方法は、後述する液滴接触法や、ガラスキ ャピラリ先端に刷毛塗り法によって形成する方法、マイク ロ流路中で形成する方法など、多数報告がある[1,3]。

液滴接触法は、油中水滴表面に両親媒性の脂質分子が単 分子膜を自発的に形成することを利用し、2つの油中水滴 の界面に脂質二重膜を形成する手法である(図1)[4]。ピ ペット操作のみの単純な手順にもかかわらず、液滴サイズ と距離を規定することで迅速に再現良く脂質二重膜を形 成できる。本方法は他の方法に比べてマイクロチップの構 造も比較的単純であり、またポンプなどの周辺機器も不要 であることから小型化や携帯化、使い捨てが重要なセンサ 用途に適する。

1.3 イオンチャネルセンサ開発の課題

イオンチャネルのシグナル(信号)はピコアンペア程度 の微弱電流であり、計測のためには高感度の増幅器(アン プ)を用い、電磁場ノイズの影響を抑制して観測する必要 がある。イオンチャネルの機能計測を行う場合、高性能ア ンプやファラデーケージを使用することができるが、イオ ンチャネルを利用するセンサは携帯性が特長となるため、 計測プラットフォームの小型化が求められる。センサチッ



図1 液滴接触法による脂質二重膜形成原理(右上)と従来研究 で使用していた計測プラットフォームの模式図。計測時には、電 磁場による影響を受けないようにアルミカップで作製したファ ラデーケージ内にチップを納める必要があった。

プについては、これまでに携帯性を保持するための脂質二 重膜安定化技術などを開発してきた[5]。しかしながら、計 測器に関する検討は行われていなかった(図1)[6]。

そこで本研究では、イオンチャネルのシグナル計測のた めのプラットフォーム開発を行う。まず、計測器に関して 無線通信による携帯性を向上させる。また、タブレットや スマートフォンで操作可能とする。さらに計測性能を向上 させるためにマルチチャンネル計測を実現する。最後に、 微弱電流計測のためのノイズ抑制機構を検討する。

2. 実験方法

2. 1 4ch 計測プラットフォーム

本研究では、4つの増幅器を搭載した計測器を作製した。 増幅器は4つのアナログ増幅回路とデジタル回路、加えて、 人工細胞膜形成チップをマウントするための接続ボード から構成される。また、コントローラ(タブレットやスマ ートフォン)による遠隔操作を可能とするため、Bluetooth による無線接続チップおよび充電池を組み込んだ。チップ と計測器との接続は、チップ側にソケットを、計測器側に ピンを用いたソケットーピン型とした。ソケットとピンの 嵌合のため、ガイドピンを設置している。環境由来の電磁 場ノイズを除外するため、アルミ板をケース材として使用 した。



図 2 (a) 人工細胞膜形成チップの表面・裏面写真。チップ裏面 には銀一塩化銀電極と接続されたソケットがあり、計測器のピン と嵌合することで電気的な計測が可能となる。(b) 液滴接触法に よる脂質二重膜形成手順。

人工細胞膜形成チップは、従来の液滴接触法に用いられ ている形状・構成に則って設計した。図 2a にチップ外観 を示す。中央に配置された一対のウェルは直径 4 mm、深 さ 3 mm であり、ウェルの境界は脂質二重膜を形成するた めの微小孔(直径 600 µm)が設けられたセパレータ(厚 さ約 100 µm)で仕切られている。ウェル底面には、膜電 位を印加し、イオン電流を計測するための銀ー塩化銀電極 が貫通している。電極の裏面はソケット構造となっている。 ソケットと計測器側のピンとが嵌合するようにガイドピ ン用の穴が設けられている。

2.2 脂質二重膜形成

イオンチャネルを再構成するための脂質二重膜は、セパ レータに設けた直径 600 μm の微小孔に液滴接触法により 形成した(図 2b)。まず、脂質を分散したオイル(20 mg/mL DPhPC / n-decane)をウェルに滴下する。続いて、水溶液 をそれぞれのウェルに滴下する。滴下後、脂質分子が液滴 表面に単分子膜が自発的に形成され、両ウェルの液滴が接 するセパレータの微小孔で合わさることで、脂質二重膜と なる。本研究では、脂質二重膜形成を確認するため、再構 成されると膜にナノメートルサイズの孔(ナノポア)を形 成するα-hemolysinを水溶液中に添加している。脂質二重 膜にナノポアが形成されるとイオン電流が流れ、階段状の 電流上昇として確認できる。本研究の実験条件では、約 100 pA の上昇値が観測される。液滴はオイルよりも密度 が高く沈むため、ウェル底面に設けた銀ー塩化銀電極によ りイオン電流を計測することができる。



developed chip

図3 (a) 作製した計測プラットフォーム外観。(b) 脂質二重膜形 成時の電流値の RMS ノイズの比較。図1 に示す従来型のチップお よび計測器を組み合わせたプラットフォームによる結果(赤)に 対して、本研究で作製した計測プラットフォーム(灰、青)は電 磁場による外部環境からのノイズを抑制できていることがわか る。

3. 結果と考察

本研究で作製した計測器の外観を図 3a に示す。手のひ らに乗る大きさ(約9×8×4 cm³)のアルミ製ケース内に、 増幅器 4ch と無線回路、充電池を収納している。人工細胞 膜形成チップは計測器上面に突出したピンに差し込む形 で2 cm 角のチップ4個をマウントできる。無線通信によ り、タブレット上のソフトから計測器を制御する。2本の ピンを通してチップ上の電極に対してクランプ電圧を設 定し、その際に電極間に流れる電流を銀一塩化銀電極によ って計測した。サンプリング周波数は1kHz、ベッセルロ ーパスフィルタ0.2kHz で処理した信号をタブレット端末 に記録した。

作製した 4ch 計測器のノイズ抑制について、従来の計測 プラットフォーム(図 1)と比較した。図 3b に比較結果 を示す。従来の人工細胞膜形成チップと計測器の組み合わ せでは、ファラデーケージなしでは RMS ノイズが大きく ナノポアの形成で生じる 100 pA の電流上昇を確認するこ ともできなかった。一方で、本研究で作製した計測プラッ トフォームでは、ファラデーケージなしでも RMS ノイズ を数ピコアンペアに抑制でき、ナノポア由来の階段状の電 流上昇を十分に確認することができた。この RMS ノイズ の低減は、ソケットーピン型のチップー計測器接続による 電極露出面積の低減や、計測器全体のアルミ製ケースによ る電磁場の遮蔽効果に起因すると考えられる。

本研究では、イオンチャネルのシグナル計測のための小型・遠隔操作可能な4chプラットフォームの作製を行った。ファラデーケージなしで計測できるプラットフォームは、検出対象となる液体や気体の検出プロセスを容易にする。また、計測器のマルチチャンネル化は多項目の検出のみならずセンサの高感度化など、高性能化にもつながると考えられる。今後、人工細胞膜チップ上に再構成したイオンチャネルを診断や環境センサとして実用化するための検討を継続していく[7-9]。

【謝辞】

本研究内容の一部は、文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム、日本学術振興会科研費基盤研究 B 17H02758 の助成、および国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 次世代人工知能・ロボット中核技術開発委託事業により行われました。ここに感謝申し上げます。

【参考文献】

- T. Osaki and S. Takeuchi, "Artificial Cell Membrane Systems for Biosensing Applications," Anal. Chem., vol. 89, no. 1, pp. 216–231, 2017.
- [2] N. Misawa, T. Osaki, and S. Takeuchi, "Membrane Protein-based Biosensors," J. R. Soc. Interface, vol. 15, 20170952, 2018.
- [3] L. K. Bright, C. A. Baker, M. T. Agasid, L. Ma, and C. A. Aspinwall, "Decreased aperture surface energy enhances electrical, mechanical, and temporal stability of suspended lipid membranes," ACS Appl. Mater. Interface, vol. 5, pp. 11918–11926, 2013.
- [4] K. Funakoshi, H. Suzuki, and S. Takeuchi, "Lipid Bilayer Formation by Contacting Monolayers in a Microfluidic Device for Membrane Protein Analysis," Anal. Chem., vol. 78, no. 24, pp. 8169–8174, 2006.
- [5] Y. Izawa, T. Osaki, K. Kamiya, S. Fujii, N. Misawa, S. Takeuchi, and N. Miki, "Suppression of Sloshing by Utilizing Surface Energy and Geometry in Microliter Cylindrical Well," Sens. Actuators, B, vol. 258, pp. 1036–1041, 2018.
- [6] R. Kawano, Y. Tsuji, K. Kamiya, T. Kodama, T. Osaki, N. Miki, and S. Takeuchi, "A Portable Lipid Bilayer System for Environmental Sensing with a Transmembrane Protein," PLOS ONE, vol. 9, e102427, 2014.
- [7] R. Kawano, T. Osaki, H. Sasaki, M. Takinoue, S.

Yoshizawa, and S. Takeuchi, "Rapid Detection of a Cocaine-Binding Aptamer Using Biological Nanopores on a Chip," J. Am. Chem. Soc., vol. 133, no. 22, pp. 8474–8477, 2011.

- [8] S. Fujii, A. Nobukawa, T. Osaki, Y. Morimoto, K. Kamiya, N. Misawa, and S. Takeuchi, "Pesticide Vapor Sensing Using an Aptamer, Nanopore, and Agarose Gel on a Chip," Lab Chip, vol. 17, pp. 2421–2425, 2017.
- [9] S. Fujii, K. Kamiya, T. Osaki, N. Misawa, M. Hayakawa, and S. Takeuchi, "Purification-Free MicroRNA Detection by Using Magnetically Immobilized Nanopores on Liposome Membrane," Anal. Chem., vol. 90, pp. 10217– 10222, 2018.

吸水性ポリマーを利用した連続検出機構の開発

山田 哲也、神谷 厚輝、大崎 寿久、竹内 昌治

1. はじめに

近年、生物由来の膜タンパク質を人工細胞膜に取り入れ、 その機能をセンサとして利用する研究が盛んに行われて いる。これまでに人工細胞膜を利用してコカインセンサ [1]や農薬検知 [2]、DNA/RNA シーケンサー [3]、マイク ロ RNA [4]による診断技術など幅広い応用分野での報告が ある。人工細胞膜センサの特徴は一分子レベルという極め て高い検出感度と優れた選択性を有している点である。例 えば、溶血毒素の一種であるαへモリシンを脂質二重膜に 導入することでナノポアを形成することができ[5]、このナ ノポアを利用することで DNA の配列を読み取ることが可 能となる。

従来の人工細胞膜形成方法は貼り合わせ法やペインテ ィング法などがあったが [6]、これら従来の方法は膜の作 製効率が低く、一度に多くの膜を形成することができなか った。当研究室では人工細胞膜をより簡便な方法で作製で きる液滴接触法 [7] (Droplet Contact Method)を開発し、 容易に膜を形成させることができるようになった [8]。ま た、ナノポアを一つのセンサ素子として見たとき、その大 きさはナノメートルスケールであることから小型化が期 待でき、将来的には高感度かつ高い選択性を兼ね備えたポ ータブルセンサとなりうる。

近年のナノポアセンサにおける課題の一つは連続検出 を実現することである。つまり、ガスクロマトグラフィー や液体クロマトグラフィーなどと同じように分析終了後 に分析物を交換することができれば連続計測が可能にな ると考えられる。人工細胞膜を利用したナノポアセンサに おいては、液滴内に含まれた分析物を交換することが必要 となる。これを達成するためには数ナノメートルという薄 い脂質二重膜を壊すことなく、液滴の交換を実現できる流 速制御機構が必要になる。これまでに液滴接触法により脂 質二重膜を形成し、シリンジポンプを用いて分析物を洗い 流す機構が実現されていた [9]。しかしながら、この機構 は2 つのシリンジポンプを利用するため外部電力が必要 であり、かつ、シリンジポンプを制御するためのインター フェイスや配線などが必要となる。そのため、小型化が難 しく、連続計測が可能なポータブルセンサ開発の足かせと なっていた。

そこで、持ち運び可能な分析物交換機構を実現するため に、我々は吸水性ポリマーが持つ高い吸水力に着目した。 吸水性ポリマーは高い吸水性を有し、長時間持続的に水を 吸い上げることができるという特徴を有している。そのた め、吸水性ポリマーをデバイス内に搭載することで、外部 電力を必要としない小型ポンプの役割を果たすと考えた [10], [11]。

我々は吸水性ポリマーの持つ高い吸水性を利用した溶 液交換機構を構築した。この機構は小型で外部電力を必要 としない。我々はこの機構を人工細胞膜センサに搭載する ことで、連続計測に成功している。以下では作動原理と溶 液交換機構の構造、溶液交換による分析物の動態、溶液交 換機構を搭載したセンサの検出例の順に概説する。

2. 実験と結果

2.1 作動原理と溶液交換機構の構造

我々が提案する吸水性ポリマーを利用した溶液交換機構の模式図を図 la に示す [12]。この溶液交換機構は貯水 槽と検出部位及び吸水性ポリマー設置部位から構成され ており、貯水槽の緩衝溶液がマイクロ流路を通して検出部 位に流れ込み、分析物を吸着剤設置部位に排出する構造と なっている。

人工細胞膜センサの検出原理として、ナノポアを利用し たシクロデキストリンの検出を一つの例として記述する。 ヘモリシン由来のナノポアが脂質二重膜に形成されると 電極間で印加した電位勾配によりイオン電流が流れ始め る(図 1b)。その後、シクロデキストリンを添加すると、 シクロデキストリンによるナノポアの閉塞が引き起こさ れ、イオン電流が降下するシグナルが得られる。この電流 降下シグナルを観測することで検出部位に存在する分析



図1 (a)吸水性ポリマーを利用した溶液交換機構の模式図。 (b)溶液交換機構をナノポアセンサに搭載した場合の模式図。



図2 吸水性ポリマーの吸水力により駆動する溶液交換機構を搭 載した人工細胞膜チップ写真。

物の有無を調べることができる。吸水性ポリマーを利用した溶液交換機構においては検出部位の溶液は交換され続け、シクロデキストリンの濃度は徐々に減少し、最終的には分析物がない状態に到達すると考えられる。

実際に吸水性ポリマーとマイクロ流路を用いた実験に より、検出部位に緩衝溶液が流れ込む流速と検出部位から 吸水性ポリマーに排出される流速は0.03~5 µL/sec で制御 できることがわかった。この実験データをもとにアクリル を切削し、このアクリル板を熱圧着により接合することで デバイスを作製した(図 2)。このデバイスの流速が 0.24 µL/sec となるようにマイクロ流路を設計した。このデバイ スには液滴接触法ができるように 2 つのウェルが中心に 配置されており、そのウェルの接触部位に人工細胞膜が形 成される構造をとっている。

2.2 溶液交換による分析物の動態

ここでは吸水性ポリマーを利用した溶液交換機構によ り分析物が交換されるかを検討した。実験系としてはイン クを滴下することで溶液の流れを可視化し、検出ウェルの 溶液の様子を顕微鏡により観察した。

図3aに検出部位をデバイス側面から観察した顕微鏡写 真を示す。矢印は流入口と流出口の流れの向きを模式的に 示している。連続的な流れが吸水性ポリマーの持つ吸水力 で駆動されている。この連続的な流れのもとインクを滴下 したときの挙動を時系列で観察した結果を図3bに示す。0 秒後はインク滴下直後である。滴下後、徐々に色が薄まり、 180 秒後にはインクのほとんどが洗い流されていること が確認された。この時、液滴量はほぼ一定に維持されてお り、緩衝溶液が貯水槽から検出部位に入る流速と検出部位 から吸着剤設置部位に排出される流速が統一されている ことが確認された。これはマイクロ流路の構造を精密に制 御することで流速が統一されていることを示している。次 に溶液交換の状態を定量的に調べるために蛍光物質(カル セイン)を滴下する実験を行った。蛍光強度からカルセイ ン濃度を定量すると、溶液交換時間とともに濃度の減少が



図3 (a) インク添加前の検出ウェルの顕微鏡写真。側面から観 察し流入口流路と流出口流路を矢印で示している。(b) インクを 滴下した場合の様子を時系列的に示した顕微鏡写真。

確認された。この溶液交換時間と濃度の関係を完全混合槽 モデルに当てはめて解析したところ、脂質二重膜付近では 十分な混合がなされていることがわかった。つまり、検出 部位付近では十分な撹拌がなされており、分析物の洗い流 しが効率的に行われていることが示唆される結果となっ ている。

これまではポンプにより溶液を交換する方法が主流で あったが [9]、図3より外部電力を必要としない小型の溶 液交換機構が構築できていることが示されている。

2.3 溶液交換機構を搭載したセンサ

吸水性ポリマーで駆動する溶液交換機構を搭載したセ ンサを実証するために、一つの例としてこれまで多く使わ れてきた電気化学センサ [13]に溶液交換機構を搭載した。 模擬分析物としては次亜塩素酸イオンを標的として洗い 流しが可能であるかを検証した [14]。次亜塩素酸は水道な どの水を殺菌するために幅広く使われている薬剤である。 次亜塩素酸イオンの検出原理は流れの上流である貯水槽 と下流である検出部位に配置した電極間に生じる起電力 を測定するものである (図 4a)。この起電力は濃度差に起 因しており、ネルンストの式に従い電気化学的に検出する ことが可能となる。この検出機構をもとに次亜塩素酸イオ ンセンサを作製した。

貯水槽には1 M の塩化カリウムを含んだリン酸緩衝溶 液 (pH 7.6)を満たし、マイクロ流路を経由して検出部位 に緩衝溶液が流れ込み、最終的には吸水性ポリマーに排出 される構造となっている。このとき吸水性ポリマーは AQUALIC CA (日本触媒)を使用し、吸着部位に 20 mg 設置した。溶液の駆動を確認後、3.1 mM の次亜塩素酸ナ トリウム 5 μl を滴下し、そのときに発生する起電力を電圧 計で計測した。

実験結果を図 4b に示す。次亜塩素酸イオン添加前では 電極間の電位は0Vであるが、検出部位に次亜塩素酸イオ ン(5 μL, 3.1 mM)を滴下すると約 0.5 Vの起電力が発生 することが確認された(図 4b)。次亜塩素酸イオン添加後 の起電力を計測し続けると起電力が徐々に減少し、添加前 の値である0Vに漸近した。その後、次亜塩素酸を再度滴 下すると同様に約 0.5 Vの起電力が確認された。この結果 は検出部位の洗い流しが実現されていることを示してい る。上記の操作を繰り返し行ったところ、約1時間の連続



図4 (a) 溶液交換機構を搭載した次亜塩素酸イオンセンサの模 式図と検出原理。(b) 次亜塩素酸イオンを連続滴下したときに発 生する起電力のモニタリング結果。矢印は 3.1 mM の次亜塩素酸 ナトリウムを5 µL 滴下した時間を示している。

検出が実現できていることがわかった。特筆すべきことは、 このとき使用した吸水性ポリマーの量は僅か 20 mg と少 量であり、1 時間以上の連続駆動が実現されていることで ある。

最後に開発した溶液交換機構を人工細胞膜センサに搭載した例を記載する。今回使用したデバイスと測定系を図5aに示す。 3μ LのDPhPC(20 mg/mL)と1Mの塩化カリウムを含んだリン酸緩衝液を 20μ Lそれぞれのウェルに滴下し、液滴接触法により人工細胞膜を形成した。ナノポアを導入するために1nMの α へモリシンをグランド側電極に入れ、電圧は60 mV印加した。その後、貯水槽に緩衝溶液を入れ、さらに、吸水性ポリマーを吸着剤設置部位に配置することで溶液駆動を行った。

シクロデキストリンの洗い流し結果を図 5b に示す。 α ヘモリシン由来のナノポアが平面膜に導入されたときに は約 50 pA の電流が流れた (シクロデキストリン添加前,0 時間)。分析物として α ヘモリシンのナノポアを閉塞する ことが知られているシクロデキストリンを滴下した [15]。 添加後シクロデキストリンがナノポアを閉塞させること で発生する電流降下が見られた(添加後 5 分後)。その後、 閉塞シグナルの頻度が徐々に減少し、添加後 25 分後には 閉塞シグナルがほとんど見られなくなった。 図 5b で示し



b)シクロデキストリン添加前 0分



図5 (a)溶液交換機構を搭載した人工細胞膜デバイス写真。(b) シクロデキストリンの洗い流し実験。シクロデキストリンがナノ ポアを閉塞することで電流降下が発生する。

た時間経過とともに閉塞シグナルが見られなくなる結果 は、検出部位に添加したシクロデキストリンが溶液交換機 構により洗い流されていることを示している。この結果は 小型で外部電力を必要としない溶液交換機構を人工細胞 膜センサに応用した一例であり、今後、他の人工細胞膜セ ンサの系に応用できる可能性を示唆している。

3. 今後の展望

本研究では吸水性ポリマーの吸水力を利用した溶液交 換機構に関して概説した。近年、膜タンパク質の持つ優れ た感度と特異性に着目し、次世代センサに応用するための 研究が盛んになっている。我々は簡便かつ再現良く人工細 胞膜を形成できる液滴接触法をコア技術として、分析物を 特異性高く検出する方法を開発してきた。人工細胞膜セン サは酸化物半導体センサにはない特異性や感度をもち、次 世代センサとしての高い可能性を有している。今後は、膜 タンパク質のエンジニアリングなどのセンサ素子の機能 向上と組み合わせることで、センサの安定性、選択性、感 度のさらなる向上も期待される [16],[17]。液滴接触法を利 用した人工細胞膜センサの課題の一つとして連続計測が 困難なことが挙げられ、本研究は液滴接触法と組み合わせ ることのできる溶液交換機構を提案した。この機構は外部 電力を使わず駆動することができ、従来の溶液交換機構よ り小型であることから、連続計測可能でかつ可搬性を有し た人工細胞膜センサへの応用が期待できると考えている。

【参考文献】

- R. Kawano, T. Osaki, H. Sasaki, M. Takinoue, S. Yoshizawa, and S. Takeuchi, "Rapid Detection of a Cocaine-Binding Aptamer Using Biological Nanopores on a Chip," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 22, pp. 8474–8477, Jun. 2011.
- S. Fujii *et al.*, "Pesticide vapor sensing using an aptamer, nanopore, and agarose gel on a chip," *Lab Chip*, vol. 17, no. 14, pp. 2421–2425, 2017.
- [3] M. Jain, I. T. Fiddes, K. H. Miga, H. E. Olsen, B. Paten, and M. Akeson, "Improved data analysis for the MinION nanopore sequencer," *Nat. Methods*, vol. 12, no. 4, pp. 351–356, Apr. 2015.
- S. Fujii, K. Kamiya, T. Osaki, N. Misawa, M. Hayakawa, and S. Takeuchi, "Purification-Free MicroRNA Detection by Using Magnetically Immobilized Nanopores on Liposome Membrane," *Anal. Chem.*, vol. 90, no. 17, pp. 10217–10222, Sep. 2018.
- J. E. Gouaux *et al.*, "Subunit stoichiometry of staphylococcal alpha-hemolysin in crystals and on membranes: a heptameric transmembrane pore.," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 91, no. 26, pp. 12828–12831, Dec. 1994.
- [6] 成稔老木, 最新パッチクランプ実験技術法. 2011.
- K. Funakoshi, H. Suzuki, and S. Takeuchi, "Lipid Bilayer Formation by Contacting Monolayers in a Microfluidic Device for Membrane Protein Analysis," *Anal. Chem.*, vol. 78, no. 24, pp. 8169–8174, Dec. 2006.
- [8] R. Kawano *et al.*, "A Portable Lipid Bilayer System for Environmental Sensing with a Transmembrane Protein," *PLoS One*, vol. 9, no. 7, p. e102427, Jul. 2014.
- [9] Y. Tsuji, R. Kawano, T. Osaki, K. Kamiya, N. Miki, and S. Takeuchi, "Droplet-based lipid bilayer system integrated with microfluidic channels for solution exchange," *Lab Chip*, vol. 13, no. 8, p. 1476, 2013.
- [10] Y. Oyama, T. Osaki, K. Kamiya, M. Sawai, M. Sakai, and S. Takeuchi, "A sensitive point-of-care testing chip utilizing superabsorbent polymer for the early diagnosis of infectious disease," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 240, pp. 881–886, Mar. 2017.
- [11] V. F. Curto, S. Coyle, R. Byrne, N. Angelov, D. Diamond, and F. Benito-Lopez, "Concept and development of an autonomous wearable micro-fluidic platform for real time pH sweat analysis," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 175, pp. 263–270, 2012.
- [12] T. Yamada, K. Kamiya, T. Osaki and S. Takeuchi, "Pumpless solution exchange for repeatable nanopore

biosensor driven by superabsorbent polymer and hydrostatic pressure", *IEEE MEMS 2019*, pp. 182–183, 2019.

- [13] L. Poltorak, E. J. R. Sudhölter, and M. de Puit,
 "Electrochemical cocaine (bio)sensing. From solid electrodes to soft junctions," *TrAC Trends Anal. Chem.*, Feb. 2019.
- T. Yamada, K. Kamiya, T. Osaki and S. Takeuchi,
 "One hour-long pumpless flushing device for lateral flow sensor," *IEEE Microtas 2018*, pp. 912–913, 2019.
- [15] L.-Q. Gu *et al.*, "Reversal of charge selectivity in transmembrane protein pores by using noncovalent molecular adapters," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 97, no. 8, pp. 3959–3964, Apr. 2000.
- P. Lu *et al.*, "Accurate computational design of multipass transmembrane proteins," *Science*, vol. 359, no. 6379, pp. 1042–1046, Mar. 2018.
- [17] R. Kawano *et al.*, "Metal-Organic Cuboctahedra for Synthetic Ion Channels with Multiple Conductance States," *Chem*, vol. 2, no. 3, pp. 393–403, Mar. 2017.

業績

【原著論文】

- Hiroki Yasuga, Koki Kamiya, Shoji Takeuchi, and Norihisa Miki Self-generation of two-dimensional droplet array using oil-water immiscibility and replacement Lab on a Chip, Vol. 18, pp. 1130-1137 (2018).
- Satoshi Fujii, Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, Nobuo Misawa, Masatoshi Hayakawa, and Shoji Takeuchi Purification-Free microRNA detection by using magnetically immobilized nanopores on liposome membrane Analytical Chemistry, Vol. 90, pp. 10217-10222 (2018).

 Maie A. Elfaramawy, Satoshi Fujii, Atsuko Uyeda, Toshihisa Osaki, Shoji Takeuchi, Yasuhiko Kato, Hajime Watanabe, and Tomoaki Matsuura Quantitative analysis of cell-free synthesized membrane proteins at the stabilized droplet interface bilayer Chemical Communications, Vol. 54, pp. 12226-12229 (2018).

 Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, Kenji Nakao, Ryuji Kawano, Satoshi Fujii, Nobuo Misawa, Masatoshi Hayakawa, and Shoji Takeuchi

Electrophysiological measurement of ion channels on plasma/organelle membranes using an on-chip lipid bilayer system

Scientific Reports, Vol. 8, 17498 (2018).

 Nobuo Misawa, Satoshi Fujii, Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, Tomoyuki Takaku, Yasuhiko Takahashi, and Shoji Takeuchi

Construction of a biohybrid odorant sensor using biological olfactory receptors embedded into bilayer lipid membrane on a Chip

ACS Sensors, Vol. 4, pp. 711-716 (2019).

【総説】

- Nobuo Misawa, Toshihisa Osaki, and Shoji Takeuchi Membrane protein-based biosensors Journal of the Royal Society Interface, Vol. 15, 20170952 (2018).
- 神谷厚輝,竹内昌治 リン脂質非対称組成の人工細胞膜作製と生体分子相互 作用観察 生化学、2018 年第 90 巻 2 号, pp. 225-229

- 神谷厚輝,竹内昌治 マイクロデバイスを利用した人工脂質二重膜によるタンパク質機能解析 生体の科学,2018 年第 69 巻 3 号, pp. 252-257.
- 神谷厚輝,竹内昌治 細胞サイズリポソームのエンジニアリング 生物物理,2018 年第 58 巻 6 号, pp. 291-296.
- 藤井聡志,竹内昌治 がんの簡易診断装置の開発 PHARM STAGE, 2019 年第 18 巻 11 号, pp. 53-57.
- 6. 大崎寿久,小山由利子,神谷厚輝,竹内昌治 超吸水性高分子を利用した高感度イムノチップ 簡 便・迅速な高感度インフルエンザ診断技術の開発 クリーンテクノロジー,2019年第29巻3号,pp.12-15.

【口頭発表】

- 1. Shoji Takeuchi Biohybrid LIMMS/CNRS-IIS and UTC joint workshop, 2018 年 4 月, フランス
- Shoji Takeuchi Biohybrid microdevices The 13th Annual IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems, 2018 年 4 月、シンガポール
- 3. 竹内昌治 細胞を使ったものづくりその応用展開 大阪大学工業会機械系技術交流会, 2018 年 5 月, 吹田
- 4. 大崎寿久
 インフルエンザ検出感度 従来法の1万倍 ~超高感度
 ・簡便・迅速イムノチップの開発~
 ものづくり技術 新技術説明会, 2018 年 5 月, 千代田区
- 竹内昌治 マイクロデバイス技術による3次元培養とOrgan on a chip 分野への応用
 3 次元培養・臓器チップ入門セミナー 一各種培養法 ・装置・基材の基礎知識から最新動向まで一, 2018 年 6月, 江戸川区
- 6. 竹内昌治

Think Hybrid. 異分野をとりいれよう! メディア文化論特講, 2018 年 6 月, 杉並区

- 7. 竹内昌治
 生体材料を直接使うバイオハイブリッド技術
 IMSI 総会特別講演, 2018 年 6 月, 文京区
- 神谷厚輝 マイクロデバイスによる人工細胞膜研究 さきがけ細胞構成研究会 2018, 2018 年 7 月, 札幌
- 立花岳志,神谷厚輝,大崎寿久,三澤宣雄,藤井聡志, 三木則尚,竹内昌治
 逐次反応を行う3次元マイクロ混在デバイスの形状検 討と作製
 平成30年度電気学会センサ・マイクロマシン部門総 合研究会,2018年7月,奈良
- 竹内昌治
 生体と機械が融合したシステムを目指して
 第119回サイテックサロン,2018年7月,目黒区
- Masahide Gotanda, Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, Satoshi Fujii, Nobuo Misawa, Norihisa Miki, and Shoji Takeuchi Automatic planar asymmetric lipid bilayer membrane formation toward biological high-throughput assay 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2018年7月, 米国
- 12. 竹内昌治
 - バイオハイブリッドのすすめ 早稲田大学先端生命医療科学センター(TWINS)セミ ナー, 2018 年 9 月, 新宿区
- Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, Shoji Takeuchi Formation of giant vesicle containing small vesicles with asymmetric lipid membranes
 第 56 回日本生物物理学会年会,2018 年 9 月, 岡山
- 14. 山田哲也,神谷厚輝,大崎寿久,竹内昌治 吸水性ポリマーを用いたマイクロ流路内の流体駆動シ ステムの開発
 2018年電気化学秋季大会(同時開催シンポジウム:第 64回化学センサ研究発表会),2018年9月、金沢
- 15. 竹内昌治 いきモノづくりへの挑戦 高校生のための金曜特別講座, 2018 年 9 月, 目黒区
- Shoji Takeuchi Microfluidics for biohybrid devices

Lab-on-a-Chip & Microfluidics World Congress 2018, 2018年10月, 米国

- 神谷厚輝 人工細胞膜によるイオンチャネル計測とその応用 Nanion・東京女子医大イオンチャネルフォーラム2018, 2018年10月,新宿区
- 18. 杉山博紀, 大崎寿久, 竹内昌治, 豊田太郎 鈴木-宮浦カップリングによる自己再生産を志向した ジャイアントベシクルのマイクロ流体デバイスでの捕捉 「細胞を創る」研究会 11.0, 2018 年 10 月, 仙台
- 19. 古谷嘉崇,神谷厚輝,申東哲,竹内昌治 人工細胞から人工組織へ〜形状制御した三次元リポソ ーム集積体の作製〜 「細胞を創る」研究会 11.0, 2018 年 10 月, 仙台
- 20. Shoji Takeuchi Emerging technologies for biohybrid devices ICB Colloquium in microfluidics and biohybrid systems, 2018年10月, イギリス.
- 21. 伊藤嘉玖, 大崎寿久, 神谷厚輝, 山田哲也, 三木則尚, 竹内昌治 脂質二重膜アレイを用いた生体ナノポア電気計測デバ イスの開発 第9回マイクロ・ナノ工学シンポジウム, 2018年10月, 札幌
- 22. 五反田真秀,神谷厚輝,大崎寿久,三木則尚,竹内昌治 速度制御された液滴接触により形成される脂質二重膜の評価
 第9回マイクロ・ナノ工学シンポジウム,2018年10月, 札幌
- 23. 山田哲也,神谷厚輝,大崎寿久,竹内昌治 人工細胞膜内の溶液交換機構の開発 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 38 回研究会, 2018 年 10 月, 札幌
- 24. 大崎寿久,金子美晴,荒木勝文,上原秀雄,浦敏行,平田肇,神谷厚輝,藤井聡志,三澤宣雄,竹内昌治人工細胞膜デバイスのためのポリイミドセパレータ化学とマイクロ・ナノシステム学会第38回研究会,2018年10月,札幌
- 25. 神谷厚輝, 大崎寿久, 竹内昌治
 小胞輸送を模倣したリン脂質非対称膜の融合観察
 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 38 回研究会,
 2018年11月, 札幌

171

26. Yoshitaka Furuya, Fumisato Ozawa, Tetsuya Yamada, and Shoji Takeuchi

CNT covered and shewanella-laden hydrogel microfiber for minitualized microbial fuel cell

The 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science, 2018 年 11 月, 台湾

- 27. Toshihisa Osaki, Koki Kamiya, Satoshi Fujii, Nobuo Misawa, Shoji Takeuchi Palmtop, remote ion-channel recording platform The 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science, 2018 年 11 月, 台湾
- Tetsuya Yamada, Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, and Shoji Takeuchi

One hour-long pumpless flushing device for lateral flow sensor

The 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science, 2018 年 11 月, 台湾

29. Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, Shoji Takeuchi Formation of cell-sized asymmetric lipid vesicles with lipid microdomains The 22nd International Conference on Miniaturized Systems

for Chemistry and Life Science, 2018 年 11 月, 台湾

30. Takeshi Tachibana, Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, Nobuo Misawa, Satoshi Fujii, Norihisa Miki, and Shoji Takeuchi Three-dimensional rotation/translation microfluidic devices for sequential mixing

The 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science, 2018 年 11 月, 台湾

- Shoji Takeuchi Emerging technology for biohybrid devices EMBS Micro and Nanotechnology in Medicine Conference, 2018 年 12 月, 米国
- 32. 竹内昌治 生体と機械が融合したバイオハイブリッドデバイス 高砂香料, 2019年1月,平塚
- Hiroki Yasuga, Toshihisa Osaki, Koki Kamiya, Emre Iseri, Wouter van der Wijngaart, Shoji Takeuchi, and Norihisa Miki

Stacking 2D droplet arrays for 3D configurable droplet network

The 32nd IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, 2019 年 1 月, 韓国

34. Tetsuya Yamada, Koki Kamiya, Toshihisa Osaki, and Shoji

Takeuchi

Pumpless solution exchange for repeatable nanopore biosensor driven by superabsorbent polymer and hydrostatic pressure

The 32nd IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, 2019 年 1 月, 韓国

- 35. Toshihisa Osaki, Kei Sakamoto, Haruna Onoyama, Yugo Kuriki, Mako Kamiya, Koki Kamiya, Yasuyuki Seto, Yasuteru Urano, Shoji Takeuchi 96-color microcontact printing device for screening of tumor-imaging probes on clinical samples The 32nd IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, 2019 年 1 月, 韓国
- 36. 大崎寿久, 神谷厚輝, 竹内昌治

イオンチャネルの電気生理学的解析のための多チャン ネル細胞膜チップ 日本安全性薬理研究会 第10回学術年会,2019年3月, 大田区

- 37. 竹内昌治 生体と機械の融合 次世代ヘルスケア, 2019 年 3 月, 文京区
- 38. 矢菅浩規, 大崎寿久, 神谷厚輝, Emre Iseri, Wouter van der Wijngaart, 竹内昌治, 三木則尚 マイクロ足場構造を用いた 3 次元液滴ネットワークの 形成
 第2回分子ロボティクス年次大会(併催分子ロボット 倫理シンポジウム), 2019年3月, 目黒区
- 39. 神谷厚輝
 細胞膜環境を模倣した人工細胞膜の創出
 日本化学会 第 99 春季年会 (2019), 2019 年 3 月, 神戸

【記者発表、取材】

- 大崎寿久 「インフル検出感度1万倍 神奈川産技総研 早期診 断に道」 日刊工業新聞,2018年6月5日
- 藤井聡志
 「血液や尿から簡単な操作でがん診断マーカーを検
 知」
 日経デジタルヘルス(Web), 2018 年 10 月 9 日
- 神奈川県立産業技術総合研究所 「マイクロ RNA 血液・尿から簡単検出 KISTEC 小型 チップを利用」 化学工業日報,2018 年 10 月 15 日

- 藤井聡志,竹内昌治 「血液や尿に含まれるがんの診断マーカーを簡単に検 知する技術を開発」 MONOist(Web), 2018 年 10 月 24 日
- 藤井聡志,竹内昌治
 「がん 家庭で簡単に診断 東大と共同 装置 手のひ らサイズ」
 日本経済新聞(神奈川版),2018年11月13日
- 藤井聡志,竹内昌治
 「家庭で簡単にがん診断」
 日本経済新聞(東京版),2018年11月13日
- 神谷厚輝,竹内昌治
 「東大など、膜内外にイオン輸送チャネルが組み込ま
 れた『人工細胞膜チップ』を開発」
 日本経済新聞(Web),2018年11月30日
- 神奈川県立産業技術総合研究所
 「人工細胞膜チップ開発 イオンチャネル組み込む」
 化学工業日報,2018 年 12 月 4 日
- 神奈川県立産業技術総合研究所 「人工細胞膜チップ開発 神奈川県産総研など 創薬研 究を効率化」 日本経済新聞, 2018 年 12 月 10 日
- 藤井聡志

 ボん検査をより手軽に、進む早期発見の研究"がん検査を自宅で"」
 NHK「おはよう日本」(TV),2018年12月17日
- 神奈川県立産業技術総合研究所 「細胞内イオンチャネルが組み込まれた人工細胞膜チ ップを開発」 MONOist (Web), 2018 年 12 月 18 日

【特許】

- (1) 国内特許出願 3件
- (2) 国外特許出願 1件