

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	診断・創薬イノベーションを実現する超高感度振動子バイオセンサーの創成
研究機関・ 部局・職名	大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授
氏名	荻 博次

### 1. 当該年度の研究目的

ガラス/Si/ガラス構造のラムネ型バイオセンサーの作成を開始する。微細な構造を有するとより微量の検体溶液にも対応できる。そこで微細加工が可能なSiウェーハにMEMSプロセスにより流路を描画して水晶を設置し、上下をガラス板で陽極接合することにより、ラムネバイオセンサーを開発する。また、アルツハイマー病の原因ペプチドとして知られるアミロイドβの凝集過程を独自開発したバイオセンサーを用いて系統的に調べる。さらに、蛍光顕微鏡振動子バイオセンサーの開発を開始する。

### 2. 研究の実施状況

裸の水晶板をシリコンウェーハに作成したマイクロ流路に閉じ込め、上下をガラスウェーハにより挟み込みパッケージした新しい振動子バイオセンサーの開発に成功した。これを新たに開発した平面電磁波アンテナにより、効率よく非接触で振動板を振動させることができた。水晶にはタンパク質を吸着する性質がもともと備わっているため、レセプタタンパク質をあらかじめフローして固定化しておき、そこに標的タンパク質を流し込み、検出を行うことができる。この過程において、水晶板を取り外す必要はなく、洗浄することにより何度でも再生可能となった。この結果、取替え不要のバイオセンサーを初めて確立することに成功した。周波数も180MHzと世界1高く、そのため感度もこれまでの振動子バイオセンサーを上回る。

また、アルツハイマー病の原因であるアミロイドβペプチドの凝集過程を系統的に探索した。人体においては、50年以上を要する凝集過程を高速に実現するための凝集核の作成を試みた。その結果、いくつかの凝集核において、高い凝集能を実現することを見出した。これにより、アルツハイマー病の創薬への貢献が見込まれる。

さらに、蛍光顕微鏡振動子バイオセンサーの開発を開始した。これは水晶振動子バイオセンサーの定量性と全反射蛍光顕微鏡の局所観測という性質を併せ持つ新しいライフサイエンスのための計測ツールと成り得る。本プロジェクトの特徴である、無線・無電極素子であるからこそ可能となる計測技術である。全反射顕微鏡の対物レンズ上に、水晶板をはめ込んだ自作の振動セルを設置し、その外側に励起・受信アンテナを取り付けた。水晶振動子上にアミロイドβペプチドの凝集核を固定化しておき、そこへ沈着するアミロイドβのダイナミクスを観測し、同時に水晶振動子の共振周波数を測定することができた。画質改善の必要性があるものの、当初熱望していた観測が可能であることが判明した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計9件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計8件</p> <p>F. Kato, <u>H. Ogi</u>, T. Yanagida, S. Nishikawa, M. Nishiyama, and M. Hirao, “High-Frequency electrodeless quartz crystal microbalance (QCM) chip with a bare quartz resonator encapsulated in a silicon microchannel”, Jpn. J. Appl. Phys. 50, 07HD03 (2011).</p> <p><u>H. Ogi</u>, Y. Fukunishi, T. Yanagida, H. Yagi, Y. Goto, M. Fukushima, K. Uesugi, and M. Hirao, “Seed-dependent deposition behavior of A<math>\beta</math> peptides studied with wireless quartz-crystal-microbalance biosensor”, Anal. Chem. 83, 4982-4988 (2011).</p> <p><u>H. Ogi</u>, T. Yanagida, M. Hirao, and M. Nishiyama, “Replacement-free mass-amplified sandwich assay with 180-MHz electrodeless quartz-crystal microbalance biosensor”, Biosen. Bioelectron. 26, 4819-4822 (2011).</p> <p>M. So, H. Yagi, K. Sakura, <u>H. Ogi</u>, H. Naiki, and Y. Goto, “Ultrasonication-dependent acceleration of the formation of amyloid fibrils”, J. Mol. Biol. 412, 568-577 (2011).</p> <p>Y. Nakamichi, T. Kawamoto, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, “Development of a picosecond-ultrasound system with a stable femtosecond-pulse fiber laser”, Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, Vol. 32 (2011) pp. 179-180</p> <p>K. Uesugi, <u>H. Ogi</u>, H. Yagi, M. So, Y. Goto, and M. Hirao, “Acoustic-pressure dependence of ultrasonically-induced aggregation behavior of Amyloid <math>\beta</math> peptides”, Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, Vol. 32 (2011) pp. 257-258.</p> <p>T. Kawamoto, Y. Nakamichi, <u>H. Ogi</u>, N. Nakamura, M. Hirao, and M. Nishiyama, “Development of thin-film biosensors using picosecond ultrasound spectroscopy”, Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, Vol. 32 (2011) pp. 341-342.</p> <p>F. Kato, <u>H. Ogi</u>, T. Yanagida, S. Nishikawa, M. Hirao, and M. Nishiyama, “Resonance acoustic microbalance with naked-embedded quartz (RAMNE-Q) biosensor fabricated by microelectromechanical-system process”, Biosen. Bioelectron. 33, 139-145 (2012).</p> <p>(未掲載) 計1件</p> <p><u>H. Ogi</u>, T. Kawamoto, Y. Nakamichi, and M. Hirao, “Picosecond ultrasound spectroscopy with a stable fiber laser for ultrahigh-frequency-oscillator applications: from nanomechanics to biosensors”, Jpn. J. Appl. Phys. (2012) in press.</p>
<p>会議発表 計10件</p>	<p>専門家向け 計8件</p> <p><u>荻博次</u>, “超高感度超音波バイオセンサーの開発とA<math>\beta</math>ペプチドの凝集モニタリングへの適用”, 大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質の異常凝集の原理と制御」(平成23年4月27~4月28日 於 大阪大学蛋白質研究所), 招待講演</p> <p><u>荻博次</u>, “ナノ材料の弾性異常と構造の関係”, 日本材料学会 第1回マルチスケールマテリアルモデリングシンポジウム(平成23年5月23~5月24日 於 大阪大学コンベンションセンター), (基調講演)</p> <p>F. Kato, S. Nishikawa, T. Yanagida, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, “Reusable high-frequency electrodeless QCM biosensor with a bare quartz resonator embedded in a silicon microchannel”, The 16th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, June 5-9, 2011, Beijing, China</p> <p>福島政比古, 柳田泰次, <u>荻博次</u>, 平尾雅彦, “凝集核に依存したアミロイド<math>\beta</math>ペプチドの凝集過程のQCMモニタリング”, 第72回応用物理学会学術講演会(平成23年8月31日(水) 於 山形大学)</p>

様式19 別紙1

	<p>上杉研太郎, 荻博次, 八木寿梓, 宗正智, 後藤祐児, 平尾雅彦, “超音波照射によるアミロイドβペプチドの異常凝集の研究”, 第72回応用物理学会学術講演会(平成23年8月31日(水)於山形大学)</p> <p>H. Ogi, “Emerging applications of picosecond ultrasonics: From nanomechanics to biosensors”, International Congress on Ultrasonics (平成23年9月5日~8日 於 University of Gdansk, Gdansk, Poland), 招待講演</p> <p>H. Ogi, F. Kato, T. Yanagida, and M. Hirao, “Resonant acoustic microbalance with naked embedded quartz (RAMNE-Q) for biosensors”, International Congress on Ultrasonics (平成23年9月5日~8日 於 University of Gdansk, Gdansk, Poland)</p> <p>山本晃大, 荻博次, 中村暢伴, 平尾雅彦, 近藤浩太, 中野邦裕, 小野輝男, “Cu ナノワイヤを用いた超高周波表面波共振の励起と分散関係の解析”, 日本機械学会 2011 年度年次大会(平成23年9月11日(日)~14日(水) 於 東京工業大学 大岡山キャンパス)</p> <p>一般向け 計2件          荻博次, “音色で弾性を測る: 共振超音波計測法の実用化”, 第22回大阪大学基礎工学研究科産学交流会(平成23年6月15日(水) 於 大阪大学基礎工学国際棟), 招待講演</p> <p>荻博次, 福島政比古, 上杉研太郎, 八木寿梓, 後藤祐児, 平尾雅彦, “超音波によるAβペプチドの異常凝集の系統的研究: 凝集核形成と凝集反応のリアルタイムモニタリング”, CREST「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」研究領域シンポジウム 新しい計測で生命に迫る(平成23年12月12日(月)~13日(火) 於 東京ガーデンパレス)</p>
<p>図書 計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>大阪大学・最先端・次世代研究開発支援プログラム  <a href="http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next">http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next</a>          大阪大学大型教育研究プロジェクト支援室・最先端・次世代研究開発支援プログラム  <a href="http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html">http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>荻博次, 「水中超音波の不思議と応用」, 平成23年度大阪大学いちょう祭における研究室公開(平成23年5月2日), 対象: 一般, 参加者数: 約40          荻博次, 「音色でタンパク質を量る: 超高感度超音波バイオセンサー」, 平成23年度大阪大学基礎工学部説明会(オープンキャンパス)における研究室公開(平成23年8月17日), 対象: 高校生, 参加者数: 約80</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	87,000,000	24,406,000	3,000,000	59,594,000	0
間接経費	26,100,000	7,321,800	900,000	17,878,200	0
合計	113,100,000	31,727,800	3,900,000	77,472,200	0

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	24,356,041	3,000,000	0	27,356,041	27,356,041	0	0
間接経費	7,321,800	900,000	0	8,221,800	303,576	7,918,224	0
合計	31,677,841	3,900,000	0	35,577,841	27,659,617	7,918,224	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	25,613,638	高周波電磁波発生装置, 全反射蛍光顕微鏡等
旅費	1,367,090	研究成果発表旅費(国際会議)等
謝金・人件費等	135,000	海外研究者招聘費等
その他	240,313	論文別刷代等
直接経費計	27,356,041	
間接経費計	303,576	
合計	27,659,617	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
成膜用RF電源	米国アドバンストエ ナジー社製 CESAR133	2	1,023,750	2,047,500	2011/6/17	大阪大学
高速液体クロマトグ ラフ	島津製作所製・ 送液ユニットLC- 20AD外	1	1,470,000	1,470,000	2011/7/1	大阪大学
2インチマグネトロ ンスパッタソース	Meivac社製	2	661,500	1,323,000	2011/7/1	大阪大学
倒立顕微鏡エク リプス	ニコン製・Ti-U	1	3,336,900	3,336,900	2011/7/21	大阪大学
複合型ターボ分子 ポンプ	大阪真空製・TG- 450FVAB	1	997,500	997,500	2011/7/22	大阪大学
高周波RAM	米国RITEC社製 RAM-5000-20- 150-Mk-IV- GIHS	1	8,883,000	8,883,000	2011/10/31	大阪大学