

**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24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

周波数が 500MHzを超えるラムネ型バイオセンサの設計・開発を行う。また、無線・無電極バイオセンサを全反射顕微鏡に組み込み、全反射顕微鏡 QCM 測定システムを開発し、アルツハイマー病の原因ペプチドとして知られる A $\beta$  ペプチドの凝集・繊維化の様子をモニタリングする。また、A $\beta$  ペプチドが超音波によって凝集加速する現象に注目し、その要因を特定するために音圧や周波数などを変化させて系統的に超音波による異常凝集現象を解析する。さらに、フェムト秒ファイバレーザーを用いたフォノンバイオセンサの概念を確立し、実際の計測法を開発する。

#### 【国民との科学・技術対話の推進について】

本課題の目的と内容説明をホームページ等により発信する。

### 2. 研究の実施状況

無線・無電極の水晶振動子をシリコンウェーハに埋め込んだ「ラムネ型」バイオセンサーの超高周波計測を可能とするため、従来のアンテナ形状を改善し、800MHz までの共振モードにおける計測を可能とした。これにより、水晶振動子表面に吸着したタンパク質の検出感度が向上しただけでなく、タンパク質層の粘性挙動を正確に評価することが可能となった。

また、アルツハイマー病の原因であるアミロイド $\beta$  ペプチドの超音波による異常凝集加速現象を解明した。周波数や音圧、溶液の pH などの影響を系統的に調べた結果、超音波によって発生するキャビテーションにアミロイド $\beta$  の疎水基が吸引され、キャビテーションの圧壊とともに局所濃縮が起こり、凝集核が生成されることがわかった。この知見により、より高い効率において神経毒性の高い凝集体を生成できる可能性が生じ、創薬への貢献も期待される。

蛍光顕微鏡水晶振動子バイオセンサーの構築に成功した。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である。これにより、アミロイド $\beta$  の異種凝集核への吸着と繊維伸張をモニタリングすることができた。その結果、アミロイド $\beta$  の繊維伸張速度が、これまで推測されてきた値よりも1~2桁高い値であることが判明した。

さらに、超高周波フォノンを用いたバイオセンサーの概念を提唱し、その高い可能性を示す実験結果を得ることができた。極短パルス光により、ナノ構造物内に超高周波のフォノンを励起し、その後のフォノンの拡散能からナノ構造体に吸着したタンパク質を検出するという原理である。

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7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. 51 07GA08 (2012).</p> <p>Y. Yoshimura, Y. Lin, H. Yagi, Y.-H. Lee, H. Kitayama, K. Sakurai, M. So, <u>H. Ogi</u>, H. Naiki, and Y. Goto, "Distinguishing crystal-like amyloid fibrils and glass-like amorphous aggregates from their kinetics of formation", Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 109, pp. 14446-14451 (2012).</p> <p><u>H. Ogi</u>, M. Fukushima, K. Uesugi, H. Yagi, Y. Goto, and M. Hirao, "Acceleration of deposition of A<math>\beta</math> 1-40 peptide on ultrasonically formed A<math>\beta</math> 1-42 nucleus studied by wireless quartz-crystal-microbalance biosensor", Biosens. Bioelectron. 40, pp. 200-205 (2013).</p> <p>M. Fukushima, K. Uesugi, <u>H. Ogi</u>, H. Yagi, Y. Goto, and M. Hirao, "Flow-injection wireless-electrodeless QCM system combined with total internal reflection fluorescence microscopy", Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 33 pp. 1-2 (2012).</p> <p>F. Kato, K. Tsurimoto, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, "High-sensitive detection of C-reactive protein by oriented antibody using RAMNE-Q biosensor", Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 33 pp. 139-140 (2012).</p> <p>K. Uesugi, <u>H. Ogi</u>, M. So, H. Yagi, Y. Goto, and M. Hirao, "Relationship between ultrasonically induced aggregation phenomenon of amyloid <math>\beta</math> peptides and pressure of ultrasonic harmonics", Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 33 pp. 223-224 (2012).</p> <p>K. Uehara, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, "Development of high-sensitive biosensor using diffusion of ultrahigh-frequency phonons in ultrathin films", Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 33 pp. 429-430 (2012).</p> <p>(未掲載) 計2件</p> <p>F. Kato, K. Tsurimoto, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, "Application of Sandwich Assay to RAMNE-Q Biosensor for High-selective Detection of C-reactive Protein", Jpn. J. Appl. Phys., in press.</p> <p>K. Uesugi, <u>H. Ogi</u>, M. Fukushima, M. So, H. Yagi, Y. Goto, and M. Hirao, "Mechanisms of Ultrasonically Induced Fibrillation of Amyloid <math>\beta</math> 1-40 Peptides", Jpn. J. Appl. Phys. 52, in press.</p>
<p>会議発表 計15件</p>	<p>専門家向け 計14件</p> <p><u>H. Ogi</u>, T. Kawamoto, Y. Nakamichi, M. Hirao, "Ultrahigh-frequency oscillator biosensors excited by a femtosecond fiber laser", Biosensors 2012 (2012年5月16日~5月18日、Cancun, Mexico)</p> <p><u>H. Ogi</u>, M. Fukushima, K. Uesugi, H. Yagi, Y. Goto, M. Hirao, "Long-time monitoring of deposition behaviour of amyloid <math>\beta</math> peptides on heterogeneous seeds by multichannel wireless quartz-crystal-microbalance biosensor", Biosensors 2012 (2012年5月16日~5月18日、Cancun, Mexico)</p> <p>F. Kato, <u>H. Ogi</u>, T. Yanagida, M. Hirao, M. Nishiyama "Resonance acoustic microbalance with naked-embedded quartz (RAMNE-Q) biosensor for high-speed wireless assay with semipermanent reusability" Biosensors 2012 (2012年5月16日~5月18日、Cancun, Mexico)</p> <p><u>H. Ogi</u>, "Ultrahigh-sensitive oscillator biosensor for studying interaction between biomolecules" 熊本大学発生医学研究所 平成24年度リエゾンラボ研究会(2012年6月20日、熊本大学発生医学研究所), 招待講演</p>

様式19 別紙1

	<p>上原克文、川本徹也、荻博次、平尾雅彦、“ファイバーレーザーによる超高周波フォノンの励起・検出システムの開発と超高感度バイオセンサへの応用”、日本機械学会 2012 年度年次大会(平成 24 年 9 月 9 日(日)～12 日(水)、金沢大学 角間キャンパス)</p> <p>上杉研太郎、荻博次、福島政比古、八木寿梓、後藤祐児、平尾雅彦、“アルツハイマー病 A<math>\beta</math> ペプチドの超音波誘起異常凝集現象と音場の関係”、第 73 回応用物理学会学術講演会(平成 24 年 9 月 11 日(火)～14 日(金)、愛媛大学・松山大学)</p> <p>福島政比古、柳田泰次、荻博次、八木寿梓、後藤裕児、平尾雅彦、“TIRF-QCM の開発と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モニタリング”、第 73 回応用物理学会学術講演会(平成 24 年 9 月 11 日(火)～14 日(金)、愛媛大学・松山大学)</p> <p>釣本契介、加藤史仁、荻博次、平尾雅彦、西山雅祥、“MEMS 技術を用いた水晶振動子内蔵型無線・無電極バイオセンサの開発”、第 73 回応用物理学会学術講演会(平成 24 年 9 月 11 日(火)～14 日(金)、愛媛大学・松山大学)</p> <p>Y. Yoshimura, Y. Lin, H. Yagi, Y. H. Lee, H. Kitayama, K. Sakurai, M. So, <u>H. Ogi</u>, H. Naiki, and Y. Goto “Distinguishing crystal-like amyloid fibrils and glass-like amorphous aggregates from their kinetics of formation”, 第50回日本生物物理学会年会(2012 年 9 月 22 日, 名古屋大学東山キャンパス)</p> <p>K. Uesugi, <u>H. Ogi</u>, M. Fukushima, H. Yagi, Y. Goto, and M. Hirao, “Study on Ultrasonically Induced Aggregation Behavior of Alzheimer-Disease Peptides”, 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium(2012 年 10 月 7 日-10 日, International Congress Center, Dresden, Germany)</p> <p>M. Fukushima, <u>H. Ogi</u>, K. Uesugi, H. Yagi, Y. Goto, and M. Hirao, “Development of Multichannel Wireless Quartz-Crystal-Microbalance Biosensor for Monitoring Nucleus-Dependent Deposition Behavior of Alzheimer Disease Peptides”, 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium(2012 年 10 月 7 日-10 日, International Congress Center, Dresden, Germany)</p> <p>荻博次、中村暢伴、平尾雅彦、“超高周波超音波スペクトロスコピー法によるナノ材料の弾性定数の精密測定”、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(2012 年 10 月 23 日, 北九州北九州国際会議場)、招待講演</p> <p>荻博次、“音色でたんぱく質を量る: 超高感度振動子バイオセンサー”、北海道大学工学研究科「謝金を伴う学術講演会」(2012 年 11 月 19 日, 北海道大学工学研究科)、招待講演</p> <p>荻博次、“非接触音響計測の新展開と応用: 酸化膜薄膜の弾性率計測と水晶振動子バイオセンサ”、誘電体研究委員会126回定例会(2013年3月22日(金)、東京工業大学 大岡山キャンパス)、招待講演</p> <p>一般向け 計1件 荻博次、“音色でタンパク質を量る - 診断・創薬に資する音響バイオセンサー”、平成 24 年度(第 34 回)大阪大学基礎工学部公開講座「未来を拓く先端科学技術」(2012 年 8 月 2 日, 大阪大学基礎工学国際棟)</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(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>

様式19 別紙1

国民との科学・技術対話の実施状況	荻博次, 平成 24 年度(第 34 回)大阪大学基礎工学部公開講座「未来を拓く先端科学技術」(2012 年 8 月 2 日, 大阪大学基礎工学国際棟)「音色でタンパク質を量る」研究室公開 対象:一般、人数:70人
新聞・一般雑誌等掲載計2件	大阪大学ニューズレター No. 59 「創薬基盤科学研究で総力結集」、2013 年 3 月 科学新聞 「バイオセンサー 感度限界を打破」 2013 年 1 月 1 日
その他	

4. その他特記事項

平成24年度日本学術振興会賞受賞

実施状況報告書(平成24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	27,406,000	32,447,000	27,147,000	0
間接経費	26,100,000	8,221,800	9,734,100	8,144,100	0
合計	113,100,000	35,627,800	42,181,100	35,291,100	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	0	32,447,000	0	32,447,000	32,384,674	62,326	0
間接経費	7,918,224	9,734,100	0	17,652,324	6,548,893	11,103,431	0
合計	7,918,224	42,181,100	0	50,099,324	38,933,567	11,165,757	0

3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	28,648,344	実験装置類(高速液体クロマトグラフ外)、実験器具類、試薬外
旅費	1,701,370	研究成果発表旅費(Biosensors2012、日本生物物理学会年会外)
謝金・人件費等	0	
その他	2,034,960	作業費(加工、材料研磨、ウェア洗浄)、学会参加費、論文掲載料外
直接経費計	32,384,674	
間接経費計	6,548,893	
合計	38,933,567	

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
ミニQ-SWNd:YAG レーザーシステム(第二高 調波ユニット付)	米国エクセルテクノ ロジー社製・Minilite- I(MD)-OU	1	1,499,999	1,499,999	2012/5/25	大阪大学
高速液体クロマトグラ フ	島津製作所製・ LC-20AD,SIL- 20AC 外	1	2,625,000	2,625,000	2012/8/31	大阪大学
Neo sCMOSカメラ	ニコンインテック製・ DC-152Q-COO- FI-NI	1	1,701,000	1,701,000	2012/9/27	大阪大学
カラムオープン	島津製作所製・ CTO-20AC	1	703,500	703,500	2012/10/15	大阪大学
ボード・ネットワーク アナライザ	アドバンテス製・ R3755A(OPT375 5+20含む)	1	542,850	542,850	2012/11/26	大阪大学
ベクトル・ネットワークアナ ライザ 4.5GHz,2ポート モデル	独国ローテ・シュワルツ 社製・R&S ZNB4/22	1	2,520,000	2,520,000	2013/1/24	大阪大学

ボード・ネットワーク アナライザ	アドバンテスト製・ SINR3755A+1245 001	1	955,500	955,500	2013/3/6	大阪大学
UHF帯高周波RAM	米国RITEC社製・ RAM-5000-500- 750-MkIV-G1	1	11,970,000	11,970,000	2013/3/27	大阪大学