

## 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) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

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・基礎工学研究科・准教授
氏名	荻 博次

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	87,000,000	87,000,000	0	87,000,000	87,000,000	0	0
間接経費	26,100,000	26,100,000	0	26,100,000	26,100,000	0	0
合計	113,100,000	113,100,000	0	113,100,000	113,100,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	49,959	25,613,638	28,648,344	13,667,625	67,979,566
旅費	0	1,367,090	1,701,370	1,484,818	4,553,278
謝金・人件費等	0	135,000	0	5,940,706	6,075,706
その他	0	240,313	2,034,960	6,116,177	8,391,450
直接経費計	49,959	27,356,041	32,384,674	27,209,326	87,000,000
間接経費計	0	303,576	6,548,893	19,247,531	26,100,000
合計	49,959	27,659,617	38,933,567	46,456,857	113,100,000

4. 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	米国アドハント 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-G1HS	1	8,883,000	8,883,000	2011/10/31	大阪大学
ミニQ-SWNd:YAGレーザーシステム(第二 高調波ユニット付)	米国エケルテクノ 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	アドハント製・ R3755A(OPT37 55+20含む)	1	542,850	542,850	2012/11/26	大阪大学

様式20

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+1245001	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
キセノンランプ光源セット	(株)ニコン社製 エレFLコレクターレンズ Q2	1	657,909	657,909	2013/5/21	大阪大学
水共振システム	(株)カイショー製 40006A型WRS	1	714,000	714,000	2013/5/24	大阪大学
UVオゾンクリーナー	フィルジエン社製 UV253E,UV253-OZ,UV253-ORG	1	724,185	724,185	2013/7/22	大阪大学
ベクトル・ネットワーク・アナライザ	独国ローテ・シュワルツ社製 R&S ZNB4/22	1	2,835,000	2,835,000	2013/9/10	大阪大学

5. 研究成果の概要

基本周波数が500MHzを超える無線・無電極QCMの開発に成功した。厚さがわずか3 $\mu$ mのATカット水晶をMEMSプロセスを用いて作製したSiの微細流路にパッケージした素子を開発した。さらに、アンテナによって無線状態で微細流路内の水晶の振動周波数を計測するシステムのポータブル化に成功した。ノートPCと弁当箱程度のサイズの計測装置から成るシステムであり、目標としていた卓上システムの大枠は完成した。

世界初の全反射顕微鏡QCMの開発に成功した。これにより、アルツハイマー病の原因蛋白質であるA $\beta$ ペプチドがどのように基板上で増殖してゆくかをリアルタイムに計測することに成功した。この結果、オリゴマーと呼ばれる雲状の不定形凝集体の中から、線維核が発生し、超高速で線維伸張が起こることを見出した。観測した線維成長速度は世界最速であり、従来の線維伸張メカニズムでは説明できないことも判明し、新たな線維伸張メカニズムを提唱した。

パロシン含有タンパク質(VCP)とA $\beta$ 凝集体との相互作用を調べた。両者の比較的高い相互作用が確認されたものの、現段階では顕著な特異性は見出されていない。

0.5ミリメートル角内に2500もの金属マイクロドットをガラス基板上に作成し、1ドット(5 $\mu$ m角)ずつの測定を可能とする基盤技術を開発した。これにより、1ドットにおける抗原抗体反応を検出することができ、大規模な多チャンネル化への道が開かれた。

課題番号	LRO21
------	-------

**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)  
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Development of ultrahigh-sensitive oscillator biosensors for realizing innovative diagnosis and drug-discovery processes
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授
	Osaka University, Graduate School of Engineering Science, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	荻 博次
	Hirotsugu Ogi

研究成果の概要

(和文):

鳴り響く「ベル」に物質が吸着すると、音色が変化する。この原理を用いて、液体中の特定の蛋白質を「マイクロベル」に吸着させて、その音色の変化を測定することにより、高感度で標的蛋白質を検出するバイオセンサーを開発した。ベルが軽いほど吸着する蛋白質の影響が増し、高感度化につながる。本研究では、世界で最も軽薄なマイクロベルを開発するとともに、それを液体中で「非接触」に鳴り響かせ、またその音色を「非接触に」聞き取る技術を開発した。また無色透明のマイクロベルの使用により、その上での蛋白質間の動的挙動を顕微鏡により観測することにも成功した。これら成果は、国民の健康と医療費削減に貢献することが期待される。

(英文):

Resonance frequencies of an oscillator change when a mass is added on it. Utilizing this principle, I developed a high-sensitive biosensor by capturing target proteins in liquids by corresponding receptor immobilized on the micro-bell. The thinner the bell is, the more sensitive the oscillator biosensor becomes. I have then developed the thinnest oscillator biosensors and non-contacting techniques for exciting and detecting their vibrations. The transparent quartz-oscillator I

## 様式21

developed allows its combination with any optical microscopy, and I have succeeded in monitoring the dynamics of protein interactions on the biosensor surface with a microscopy during the biosensing measurement. These achievements will contribute to the nation's health and a reduction in health-care cost.

1. 執行金額 113,100,000 円  
(うち、直接経費 87,000,000 円、間接経費 26,100,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

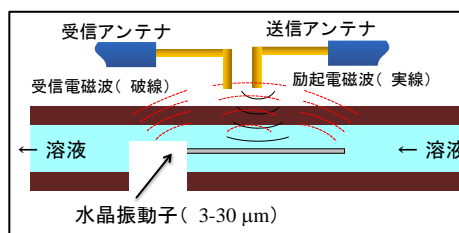
### 3. 研究目的

ガンや感染症に深くかかわる蛋白質の研究は世界中で集中的に行われており、多くの疾患に特有の蛋白質マーカーが次々と特定されている。血液中や尿中に漏洩したこれら蛋白質マーカーを検出することにより、疾患の早期発見が可能となる。また、疾患の発症とともに分泌される蛋白質の中には、それ自身が疾患の直接的な原因となるものもある。疾患の原因となる蛋白質が特定されれば、それと親和性の高い(つまり、治療効果の高い)抗体や核酸を開発することにより、患者各個人に極めて効果的な治療が可能となる。したがって、創薬プロセスにおいては蛋白質間の親和性の迅速な評価は重要であり、これにより動物実験へと移行する前の膨大な薬剤候補物質の定量スクリーニングが可能となる。これらの社会ニーズを背景として、以下の2つの条件を満足するバイオセンサーシステムが要求されている。(1)微量の検体(血清など)に対して簡便、短時間、かつ、高感度のセンシングが可能であること。(2)定量的に生体分子間反応の親和性を評価することが可能であること。

振動子バイオセンサーは、これらを満足する可能性のあるバイオセンサーである。圧電振動子(主に水晶)表面にレセプタを固定化し、そこに検体を注入して標的蛋白質をレセプタに吸着させ、質量増加にともなう共振周波数の低下を観測して、標的蛋白質の検出を行う、という原理である。レセプタと標的蛋白質との結合反応をリアルタイムにモニタリングすることができるため、周波数の変化率から親和性を正確に評価することができる。標識を一切用いる必要が無いために、短時間かつ簡便な計測が可能であり、世界中で注目されているバイオセンサーである。しかし、重大な欠点が存在する。それは感度が他の標識を用いるバイオセンサーと比較して低いことである。感度を向上させるためには、振動子の飛躍的な薄型化が必要であるが、この場合の振動の励起と検出の困難さや液圧に対する耐性の低さ(すぐに割れる)が問題となり、達成されていなかった。

本研究では、独自の非接触センシング技術を用いて振動子バイオセンサーの飛躍的な薄型化・高感度化を行い、診断・創薬イノベーションに貢献する計測ツールを確立することを目標とする。微細加工技術(MEMS技術)による無線・無電極水晶振動子(これをラムネ型QCMと呼ぶ)の創成、および、極短パルス光計測技術を駆使したナノ構造物振動子の創成を行う。具体的には以下の4項目の目標を設けた。

- (1)ラムネ型 QCM(QCM は Quartz Crystal Microbalance(水晶微小天秤)の略)の創成
- (2)ナノ構造物振動子バイオセンサーの創成
- (3)疾患マーカーの検出
- (4)アミロイドβペプチドの凝集能の系統的研究



4. 研究計画・方法

- (1)ラムネ型 QCM の創成 ガラス基板/シリコン基

板/ガラス基板からなる3層チップ内にマイクロ流路を作成し、そこに力学的な負荷が作用しないように薄型の水晶振動子を閉じ込め、外からアンテナによって発振させる(右図)。炭酸飲料のラムネのビンの内部にガラス玉が設置されており、その表面に沿って炭酸水が流出できるように、マイクロ流路内に水晶を設置し、水晶の両面・全面に沿って溶液が流れる構造とする。これにより、力学的な保持を一切必要としないため、振動子の薄型化(高感度化)、大量生産化(低コスト化)、多チャンネル化が実現される。

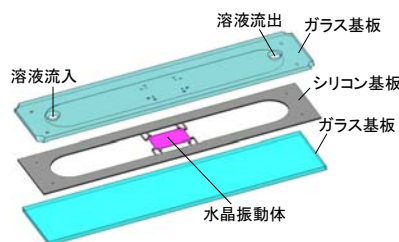
- (2)ナノ構造物振動子バイオセンサーの創成 振動子バイオセンサーの感度は振動子が薄いほど向上する。そこで、基板上に成膜したナノ構造体をフェムト秒レーザー光により共振させ、バイオセンサーとして用いる手法を検討する。ナノ構造体としては、単層ナノ薄膜、多層ナノ薄膜、ナノワイヤ、ナノドットなどを用いる。

(3)疾患マーカーの検出 開発したバイオセンサーの有用性を検討するために、各種抗原抗体反応およびバイオマーカーの検出を行う。特に、迅速な検査が求められるC反応性蛋白質に対する高感度検出法を探索する。

- (4)アミロイドβペプチドの凝集能の系統的研究 アルツハイマー病は、アミロイドβ(Aβ)と呼ばれる蛋白質が脳内の神経細胞内外に凝集して発症することが知られているが、凝集メカニズムには不明な点が多い。そこでAβの凝集反応を開発したバイオセンサーによってモニタリングし、凝集メカニズムの解明を目指す。また、無電極の水晶が光透過性の高いことを利用し、全反射顕微鏡とバイオセンサーを融合した全反射顕微鏡QCMを世界で初めて確立することを目指す。

5. 研究成果・波及効果

- (1)ラムネ型QCMの創成 微細加工技術を用いて作成したセンサの1例を右図に示す。2枚のガラス基板の間に水晶基板を挟み込み、マイクロ流路を形成し、水晶振動板を閉じ込めた後、陽極接合と呼ばれる永久接合法



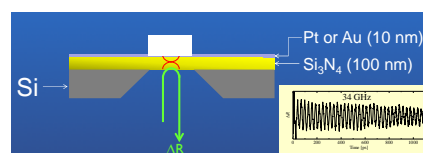
により、パッケージする。水晶板は微細支持体によって軽くささえられる構造となっており、溶液が水晶板の両面全面に沿って流れる。外部に設置したアンテナから電磁波を送って、このチップ内に閉じ込められた水晶板を発振させることに成功した。この手法により、水晶板を2μm程度まで薄型化することに成功し、基本発振周波数は800MHzを超えるに至った。これは水晶振動子バイオセンサーとしては世界最高周波数であり、世界最高感度を示すことに相当する。

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を初めて確立することに成功した。

さらに、アンテナによって無線状態で微細流路内の水晶の振動周波数を計測するシステムのポータブル化に成功した。ノート PC と弁当箱程度のサイズの計測装置から成るシステムである。

#### (2) ナノ構造物振動子バイオセンサーの創成

厚さ数十 nm のナノ薄膜やナノワイヤ、ナノドットなどのナノ構造物に対して、超高周波振動の励起と検出を行う手法を確立した。この過程でフェムト秒のフラッシュ



を励起するファイバーレーザーを用いたシステムを世界で初めて構築することに成功した。これにより、より安定性が高く、よりコンパクトな超高周波共振計測システムを確立することができた。右図はナノ構造体共振体の一例である。シリコン表面に窒化シリコン薄膜を成膜し、さらにその上に貴金属薄膜を成膜する。そして、シリコン基板の一部をエッチングにより除去し、ここからレーザー光を入射して、複合薄膜の膜厚方向の共振を励起・検出する。これにより 34 GHz の振動振動が観測されている。この振動体を用いてバイオアッセイを行うことにより、fM(フェムト・モラー)という極低濃度の蛋白質の検出に成功した。(幅300nm 銅のナノワイヤを用いて表面を走る超音波(表面超音波)を励起し、バイオセンサとして応用したが、この場合は、期待したほどの高感度化が達成されなかった。表面波が伝播する際に、溶液にエネルギーを顕著に漏洩することが原因であった。)さらに、0.5 ミリメートル角内に数千個の金属マイクロドット(1ドットのサイズが数 μm 角)をガラス基板上に作成し、各ドットを独立に鳴り響かせる技術を開発した。これにより、1ドットにおける抗原抗体反応等を検出することができ、大規模な多チャンネル化への道が開かれ、創薬分野のハイスループットスクリーニングへの貢献が期待される。

(3) 疾患マーカーの検出 疾患マーカーの検出においては、感度だけでなく検出方の特異性の向上が重要である。これには捕捉抗体と検出抗体を用いたサンドイッチ法の適用が有効であった。QCM は質量検出型のバイオセンサであるため、検出抗体の質量を増加させることにより、増感が可能である。この手法を確立した。例えば、ストレプトとアビジンを検出抗体に付加することにより、大幅な質量の増加を行い、感度を向上させた。さらに、バイオナノカプセルを用いて、無線 QCM の感度が飛躍的に増大することを見出した。これを利用したプロトコルも確立した。この手法を用いて、炎症反応や組織破壊の指標として使用されている血中バイオマーカーである C 反応性蛋白質の超高感度検出に成功した。

(4) アミロイド β ペプチドの凝集能の系統的研究 この項目に関しては、多くの極めて重要な研究成果を排出した。自作の QCM システムを用いて、凝集核に依存した Aβ の凝集能力を系統的に研究した結果、低 pH 条件下において成長させた Aβ 1-42 の凝集核に対し、Aβ 1-40 のモノマーが生理 pH 下で高い効率において凝集し、さらに、その凝集体が神経毒性の強いオリゴマーとなることを世界で初めて明らかとした。このような異種ペプチド間における高い凝集率はこれまで

知られておらず、アルツハイマー病の発症メカニズムの重要なモデルとなる。

さらに、世界初となる全反射蛍光顕微鏡 QCM (TIRF-QCM) の開発に成功した。TIRF 顕微鏡はエバネッセント場内の蛍光のみを観察できることから、弱い背景光のもと、一分子観察を可能とした顕微鏡であり、生命科学分野においては重要な計測ツールとして知られる。しかし、蛋白質間相互作用や細胞と蛋白質間の相互作用などにおいて、定量性が得られない。本プロジェクトにおいて開発した QCM チップには、電極が存在しないため、TIRF 顕微鏡との融合を可能とする唯一の分子間相互作用計測ツールである。この融合により、例えば、蛋白質が細胞のどこに (TIRF) どれだけ (QCM) 相互作用したかが定量的に評価することができる。これによって A $\beta$  の凝集過程を定量的・視覚的にもにてリングした。1本の繊維の伸張過程をフロー系により観測した例は初めてであり、これまで報告されていた伸張率を大きく上回る結果を得た。さらに、QCM の周波数測定と合わせて議論することにより、繊維成長とオリゴマー成長の様子を定量的に評価することに成功した。

(5) その他の成果 本プロジェクトを遂行する過程において、当初予定していなかった成果が多く排出された。以下にそれらをまとめる。①超音波を照射することにより、爆発的に A $\beta$  凝集を引き起こす手法を確立し、超音波凝集メカニズムを特定することに成功した。今後、凝集体の形態も超音波によって制御可能と思われ、毒性の高い凝集体の高効率の作成を行い、創薬への貢献を目指す。②超高周波超音波計測技術から派生した技術を材料評価にも適用し、超高硬度材料の弾性定数の異常性を発見するに至った。例えば、ダイヤモンドを上回る強さを有する物質の発見に至った。

(6) 研究成果の波及効果 我が国の社会的・経済的課題の解決へ大きく貢献すると期待される。繰り返し使用できる高感度バイオセンサーが実現化することにより、疾患の早期発見、そして医療費の大幅な削減につながるためである。人間ドックなどにおいて定期的に検診を受けることのできる国民は決して多くない。経済的、肉体的、時間的な負担が大きいためである。簡便な血液検査等による診断技術は、超高齢化社会を迎えているわが国において、将来必ず必要となってくる重要な課題である。

本研究で提案したナノ構造物振動子バイオセンサーの潜在能力は極めて高い。原理的には現状のバイオセンサーの数百万倍の感度向上に相当する。現段階では、フェムト秒パルスレーザーが高価であり、また、光学系の微調整など、計測において特別なスキルを必要とする。このため、広範囲の普及はすぐには見込めない。しかし、パルスレーザーの分野の技術革新はすさまじく、安価で高出力のパルスレーザーが近い将来登場する可能性は高い。また、光学系においても自動化の余地は多く、特別なスキル無しに計測が可能となるはずである。したがって、将来的に水晶からナノ振動子バイオセンサーへ技術移行が行われる際に、本研究成果は非常に重要な基礎データとなる。

以上のように、本研究の成果はライフ・イノベーションの推進に大きく貢献し、また、国民生活の安全の確保、および、医療費の削減を通しての社会貢献が見込まれる。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計25件	<p>(掲載済み一査読有り) 計25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><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><sub>1-40</sub> peptide on ultrasonically formed A<math>\beta</math><sub>1-42</sub> 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>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_{1-40}</math> Peptides", Jpn. J. Appl. Phys. 52, 07HE10 (2013).</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., 07HD11 (2013).</p> <p><u>H. Ogi</u>, "Wireless-electrodeless quartz-crystal-microbalance biosensors for studying interactions among biomolecules: A review", Proc. Jpn. Acad. Ser. B, 89, 401-417 (2013).</p> <p>T. Shagawa, K. Tsurimoto, F. Kato, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, "Viscoelastic properties of protein layers studied by RAMNE-Q biosensors", Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 34 pp. 3-4 (2013).</p> <p>H. Hamada, K. Noi, <u>H. Ogi</u>, H. Yagi, Y. Goto, and M. Hirao, "Monitoring of deposition reaction of A<math>\beta</math> peptides on heterogenous nuclei by TIRF-QCM", Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 34 pp. 61-62 (2013).</p> <p>F. Kato, K. Tsurimoto, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, "Development of RAMNE-Q biosensor with MEMS process for high-frequency measurements", Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 34 pp. 157-158 (2013).</p> <p>K. Nakajima, K. Noi, <u>H. Ogi</u>, H. Yagi, Y. Goto, and M. Hirao, "Effect of glycerol on ultrasonically induced aggregation phenomenon of amyloid <math>\beta</math> peptides", Proceedings of Symposium on Ultrasonic Electronics, 34 pp. 317-318 (2013).</p> <p>K. Tanigaki, <u>H. Ogi</u>, H. Sumiya, K. Kusakabe, N. Nakamura, M. Hirao, and H. Ledbetter, "Observation of higher stiffness in nanopolycrystal diamond than monocrystal diamond", Nat. Commun., 4, 2343 (2013).</p> <p>A. Nagakubo, <u>H. Ogi</u>, H. Sumiya, K. Kusakabe, and M. Hirao, "Elastic constants of cubic and wurtzite boron nitrides", Appl. Phys. Lett., 102, 241909 (2013).</p> <p>K. Uehara, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao "Enhancement of Ultrahigh-Frequency Vibration of Au/Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Composite Resonator with Picosecond Ultrasound", Appl. Phys. Express 7, 025201 (2014).</p> <p>(未掲載) 計0件</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p>
--	--

	(未掲載) 計0件
会議発表 計33件	<p>専門家向け 計28件</p> <p>荻博次, “超高感度超音波バイオセンサの開発と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>荻博次, “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, 荻博次, 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> <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<math>\beta</math>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><u>H. Ogi</u>, “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><u>H. Ogi</u>, 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><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</p>

	<p>医学研究所), 招待講演</p> <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>F. Kato, K. Tsurimoto, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, “RAMNE-Q Biosensor for studying interaction between biomolecules: high-frequency MEMS QCM”, 2013 International Congress on Ultrasonics (2013 年 5 月 2 日, Singapore).</p> <p>K. Uehara, <u>H. Ogi</u>, and M. Hirao, “Development of Stable Picosecond-Ultrasound Spectroscopy with Femtosecond Fiber Laser for Ultrahigh-Frequency Oscillator”, The 3rd International Symposium on Laser Ultrasonics and Advanced Sensing (2013 年 6 月 25 日, Yokohama Red Brick Warehouse, Kanagawa).</p> <p>舎川知広、釣本契介、加藤史人、荻博次、平尾雅彦, “Viscoelastic properties of protein layers</p>
--	--

	<p>studied by RAMNE-Q biosensors”, 第 34 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2013 年 11 月 20 日(水), 同志社大学寒梅館).</p> <p>濱田拓規、野井健太郎、荻博次、八木寿梓、後藤裕児、平尾雅彦, “Monitoring of deposition reaction of A<math>\beta</math> peptides on heterogenous nuclei by TIRF-QCM”, 第 34 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2013 年 11 月 20 日(水), 同志社大学寒梅館).</p> <p>加藤史仁、釣本契介、荻博次、平尾雅彦, Development of RAMNE-Q biosensor with MEMS process for high-frequency measurements, 第 34 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2013 年 11 月 20 日(水), 同志社大学寒梅館).</p> <p>中島吉太郎、野井健太郎、荻博次、八木寿梓、後藤祐児、平尾雅彦, “Effect of glycerol on ultrasonically induced aggregation phenomenon of amyloid <math>\beta</math> peptides”, 第 34 回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (2013 年 11 月 20 日(水), 同志社大学寒梅館).</p> <p>一般向け 計5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 A<math>\beta</math> 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>荻博次, “音色でタンパク質を量る ー診断・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>荻博次, 光で音を制御: 極短光による超高周波音響計測法の開発と材料科学・生命科学への応用、大阪大学未来戦略機構シンポジウム「Opt Osaka 2014 in Tokyoー大阪大学の光科学 100ー」(2014 年 3 月 6 日, 東京大手町サンケイプラザ).</p> <p>荻博次, TIRFM-QCM の開発と <math>\beta</math> アミロイドの超高速線維ネットワーク形成の観測、第 71 回バイオメクフォーラム 21 (2014 年 4 月 19 日(土), 大阪大学基礎工学部シグマホール).</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>

<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)</p> <p>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」,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)</p> <p>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</p> <p>荻博次、音響バイオセンサーの最前線 ～「ラムネ」構造で診察・創薬イノベーション～、第28回大阪大学基礎工学研究科産学交流会(2013年11月20日,大阪商工会議所).(120人)</p> <p>荻博次、超音波と蛋白質 ～音を用いた診断、創薬技術の最前線～、2013年大阪大学大学説明会(2013年8月9日、大阪大学基礎工学部)(30人)</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計2件</p>	<p>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</p> <p>科学新聞「バイオセンサー 感度限界を打破」2013年1月1日</p>
<p>その他</p>	

7. その他特記事項

平成24年度 日本学術振興会賞受賞

平成25年度 大阪大学総長顕彰(研究部門)受賞