

令和 6 年度 未来研究ラボシステム 研究成果報告書

研究種目：国際共同研究 研究期間：令和 6 年 10 月 ～ 令和 9 年 10 月（予定）

研究課題名：グラフェンを用いた界面での薬剤評価プラットフォームの創出

ラボ長

所属：基礎工学研究科 機能創成専攻 機能デザイン領域

職位：准教授 氏名：小野堯生

研究成果：

(概要)

本研究では、界面での反応動態計測と薬効評価のための新たなプラットフォームをグラフェンを用いて構築する。研究初年度である今年度は、グラフェンデバイスの作製プロセスを立ち上げ、デバイスを電流計測する小型装置を開発した。また、グラフェン上界面を液中 AFM 観察するためのシステムを構築し、グラフェン上への分子吸着を溶液中でリアルタイムに観察することに成功した。電流計測データを用いて測定溶液をフィードバック制御する微小流体制御系も構築した。これらを通じて今後の研究開発の基盤を構築した。

(本文)

本研究では、周囲の物質の電荷に鋭敏に応答する 2 次元材料グラフェンを基盤に、インフルエンザウイルスの酵素ノイラミニダーゼ、その基質であるシアロ糖鎖、リレンザ®などのノイラミニダーゼ阻害薬を用いて、界面での反応動態や薬効を評価する新たなプラットフォームを構築する。研究初年度である今年度は、研究開発の基盤を構築した。具体的には、概要図(図 1)中の 4 項目に対応した以下の検討を行った。

界面でのウイルスの反応を、界面と同次元の材料で評価

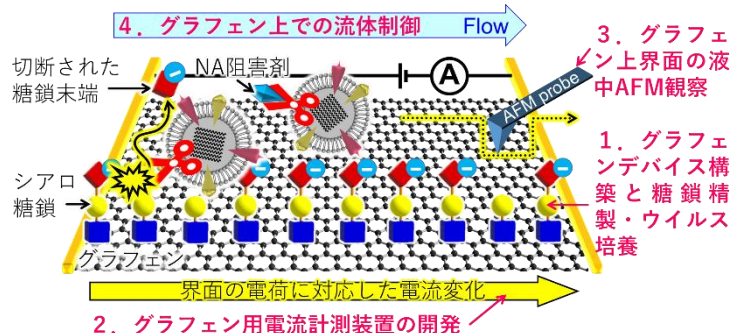


図 1：研究概要図と今年度実施した内容

1. **グラフェンデバイス構築と糖鎖精製・ウイルス培養**：ラボ長(小野)は基礎工学研究科に今年度着任したため、まずグラフェンデバイス作製プロセスを新任地において立ち上げた。これは実験用給排水工事などのユーティリティ整備から、加工のための治具設計・作製、新たなデバイス構造に適合したプロセスパラメータの調整などを含む。次年度も引き続き進めていくが、一通りの立ち上げを完了させた。これまでで最多となる 100 以上の素子を搭載したグラフェンアレイデバイスを作製可能となった。また、共同研究者である香川大・中北先生からシアロ糖鎖・アシアロ糖鎖の供給を受け、京都府立医大(当時)・渡邊先生から安全なウイルス試料の供給を受けた。

2. **グラフェン用電流計測装置の開発**：グラフェン素子の電流計測装置を新たに開発した(図 2)。本装置は手のひらサイズの小型かつノート PC で給電・制御可能なポータブルなものである。一

方でその性能は従来の計測装置より大幅に向上し、1チップ上に形成された100以上の素子を同時並列かつミリ秒の時間分解能で計測できる。これにより、界面での生化学反応を高精度かつリアルタイムに追跡できる。本装置は市販部品の流用や3Dプリンタによる部材作製によってコスト・量産性・補修の容易さの点でも優れる。今後はアップデートを加えつつ10台以上作製して学生らに1人1台供給し、マシンタイムの制約を除去して研究を強力に推進する。



図2：計測装置

3. グラフェン上界面の液中 AFM 観察：グラフェン上の分子を液中 AFM で観察するための実験系を構築した。まず、既存の液中 AFM は倒立顕微鏡上に設置され、透明な試料のみ観察可能だったため、不透明な Si 基板上のグラフェン素子を観察できるよう、正立顕微鏡を設置した。次に、グラフェンを液中 AFM 観察したところ、除振台上にあるにもかかわらず微小な構造は観察できなかった。原因をいくつか検討し、アクティブ除振機構を設置することで観察像が顕著に改善し(図3)、連続的・経時的な観察に耐えるようになった。次に、グラフェン上に糖鎖分子を修飾して厚みの変化の観察を試みたが、連続観察可能な時間内では変化が観察できなかった。そこでグラフェンに π スタックするピレン系の低分子を導入したところ、サブ nm オーダーで厚みが増大していく様子を観察することに成功した。この結果は本研究課題が目標とする反応動態の評価に向けた第一歩である。グラフェンの液中 AFM 観察ではまた、大気中では Si 基板に密着していたグラフェンが、液中でわずかに浮いている様子が観察された。これは基板とグラフェンの間に水が入り込んでいることを示唆する。液中 AFM によってのみ観察可能なこの現象を観察できたことは、今後の生体分子層の厚みの評価の基礎となる結果である。

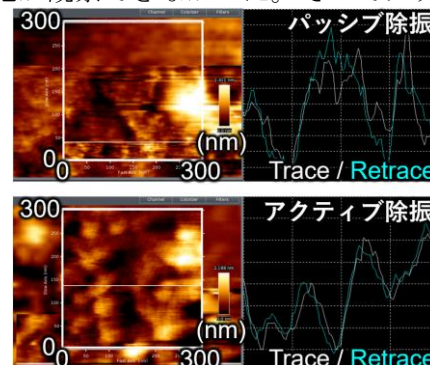


図3：アクティブ除振による画像と Trace の改善。像のノイズが低減し、往復の軌跡が重なった。

4. グラフェン上での流体制御：反応動態計測においては、反応開始のタイミングの制御が重要であり、ノイラミニダーゼなどの溶液を精密に制御してグラフェン上に導入する必要がある。そのための流体制御システムのプロトタイプを開発した。本システムでは、小型電流計測装置の制御系と同じ PC でマイクロポンプを制御することで、電流計測と組み合わせた流体のフィードバック制御を実現した。すなわち、送液後に計測した電流シグナルを自動解析し、シグナル変化に応じてポンプの流量を $\mu\text{L}/\text{min}$ の微小なオーダーで任意に自動で制御できる。これは計測データと酵素反応開始点の同期だけでなく、長時間にわたる自動繰り返し測定に繋がるシステムである。

上記のような研究の進展だけでなく、今年度は研究チームとしての進歩もあった。まず、共同研究者の渡邊先生が慈恵医大の教授に栄転された。ラボ長が今年度異動・昇進したことと合わせて、チームで研究を進める基盤がより強固で充実したものとなった。また、本研究チームでラボ長を代表として、本研究課題とは別内容で提案していた科研費・基盤(B)に内定し、チームとして初めての外部資金を獲得することとなった。長年お世話になってきた先生方に研究費をお渡しできることを喜ぶとともに、より一層強力に共同研究を推進するべく、思いを新たにしている。

研究経費（R6 年度）の内訳：

AFM 測定条件の検討のため、複数種類の AFM カンチレバー(高額消耗品)を中心に購入させていただいた。

備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
0 円	1, 000, 000 円	0 円	0 円	0 円	1, 000, 000 円

共同研究者等：

(1) 共同研究者（氏名・所属）

Sonia Antoranz Contera・Department of Physics, University of Oxford

中北慎一・香川大学医学部

渡邊洋平・東京慈恵会医科大学医学部

(2) 研究協力者（氏名・所属・学年（学生の場合））

特になし

発表論文等（令和 7 年 3 月 31 日現在）：

〔雑誌論文〕

1. H. Nomura, T. Ono, K. Doi, and S. Kawano, *Mech. Eng. J.*, submitted.

〔著書〕

特になし

〔学会発表〕

1. 小野堯生、渡邊洋平、中北慎一、川野聡恭「グラフェンバイオセンサーの低ノイズ化と新型コロナウイルス検出への応用」第 15 回マイクロ・ナノ工学シンポジウム、2024 年 11 月
2. 山崎督三、小野堯生、川野聡恭「完全埋め込み型人工聴覚上皮の圧電出力に基づく周波数弁別能の定量評価」日本機械学会第 15 回マイクロ・ナノ工学シンポジウム、2024 年 11 月
3. 寺崎啓太、小野堯生、川野聡恭、「カタラーゼ反応検出に向けたグラフェンセンサーによる溶存酸素の計測」日本機械学会関西支部 2024 年度関西学生会卒業研究発表講演会、2025 年 3 月
4. 野村宙希、小野堯生、土井謙太郎、川野聡恭「光操作技術を用いた金ナノ粒子の電気検出における光吸収の影響」日本機械学会関西支部第 100 期定時総会講演会、2025 年 3 月

〔その他〕

グラフェンバイオセンサーの社会実装を目指し、産学連携イベントにも積極的に参加している。

1. Innovation leaders summit 2024 にてピッチイベントに登壇、2024 年 12 月
2. Seeds-Hub フォーラムにてピッチイベントに登壇、2025 年 3 月

外部資金獲得状況・申請状況：

ラボ長が代表で令和 6 年 10 月以降に採択・内定した研究資金

1. 大阪大学共創機構・社会実装支援グラント（採択）
2. 島津科学技術振興財団・研究開発助成（採択）
3. 関西スタートアップアカデミアコアリション・KSAC-GAP ファンド（内定）
4. 科学研究費補助金・基盤研究(B)（内定）
5. JKA・機械振興補助事業 研究補助 複数年研究（内定）
6. G-7 奨学財団・研究開発助成事業（バイオ・IT 分野）（内定）

参考となる HP 等：

<https://bnf.me.es.osaka-u.ac.jp/>

<https://sites.google.com/view/takao-ono/>