化学とマイクロ・ナノシステム

第 10 巻 第 1 号 目次

総説・解説 脳神経外科領域におけるマイクロナノシステムの臨床・ 若林俊彦、夏目敦至、			1
投稿(総説) 脳神経活動電位計測のための微細加工電極アレイ	新田英之、潘 志生		8
トピック紹介 臨床応用展開を目指した最近の ELISA 技術	松浦宏治		15
第 22 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会ポスター賞 新規ナノ構造体 carbon nanotube forest への酸化還 およびバイオ発電デバイスへの応用	元酵素の高密度固定値	ľŁ	
三宅丈雄、吉野修平、高橋竜也、山田健郎、 ハイドロゲル表面への導電性高分子マイクロパターン(の転写		16
井門裕一郎、関根宗一郎、高橋大輔、長峯邦明、 酸素の変換濃縮法を応用した藻類の光合成活性計測			18
小出昌弘、安川智之、伊野浩介、珠玖 仁、 超薄膜 W/O/W 液滴を基材としたアルギン酸マイクロカ	プセルの作製		20
佐伯大輔、杉浦慎治、金森敏幸、 流路壁面の離散化による微小流路の動的再構成 ピコリットル秤取アレイ構造を利用した多重脂質膜チュ	二井信行		22 24
ピコリットル件取りレイ構造を利用した多重加員展デエ 増渕 茉奈美、山田真》			26
学会報告 第 22 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会(名	古屋)		
	渡慶次 学		28
MicroTAS2010 参加報告	山田真澄		30
Lab on a Chip 目次紹介(vol. 10, No. 16-20) 名古屋大学大学院工学研究科馬場研究室			32
お知らせ 第 23 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会			43
論文投稿規定 会費に関する規定			
変更届 「化学とマイクロ・ナノシステム研究会」入会案内			

総説・解説

脳神経外科領域におけるマイクロナノシステムの臨床への応用 若林 俊彦 ¹、夏目 敦至 ¹、藤井正純 ¹、吉田 純 ^{1,2} ¹名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学, ²中部労災病院

1. はじめに

医工連携による技術革新に裏打ちされ、脳神経外科領域の診断・治療の技術は、近年飛躍的な進歩を遂げている。様々な脳神経疾患に対する分子標的の発見に伴う、分子イメージングから、その標的を目掛けての分子標的治療の開発は、様々な難治性疾患に対して新たな挑戦が始まった(1)。また、ナノパーティクルのリポソームをキャリアーとした遺伝子治療や細胞療法への応用は既に臨床応用が始まっている。さらに各種治療薬の剤型変更による徐放性製剤や脳内易拡散物質の開発など、前臨床研究における各種開発は枚挙に暇がない。これら臨床応用の現状と今後の展望について紹介する。

2. 悪性脳腫瘍治療の現状

悪性脳腫瘍は、積極的に腫瘍摘出手術や術後の放 射線化学免疫療法などの集学的治療を駆使しても、 その殆どの症例が未だ治癒に至らぬ極めて予後不良 の疾患である。特に、悪性神経膠腫(WHO classification Grade 3/4) は、脳内白質に浸潤性に発育 する傾向が強く、可及的腫瘍全摘出術、更には術後 の補助療法としての局所照射を用いた放射線療法を 行っても完治はほとんど望めない。そのなかでも、 最も悪性の膠芽腫 (Glioblastoma multiforme; GBM (Grade 4)) は神経膠腫の 32%を占め、5 年生存率は 僅か 6%である(2)。しかし、近年、この治療法にテ モゾロミド (Temozolomide:TMZ) (本邦商品名:テ モダール)の化学療法を組み合わせることにより、 有意な生命予後の延長が報告され、悪性神経膠腫の 治療に化学療法の新たな展開がみられている(3)。 更 に、この臨床試験登録症例の5年間に及ぶ追跡調査 結果の結果、5年以上の長期間に及ぶ生命予後の改 善も認められるに至った(4)。現在、更に新規分子 標的薬の開発や新たな薬剤の組み合わせによる治療 効果の向上が検討されつつある。例えば、本邦では JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 脳腫瘍グルー プにて IFN-β (Interferon-beta) (本邦商品名:フェロ ン)と TMZ を併用した第 II 相臨床試験 (INTEGRA study; JCOG0911)が開始されるなど、悪性神経膠腫の 化学療法に新たな挑戦が精力的に試みられている(5)。

2-1. 悪性神経膠腫の化学療法の推移

悪性神経膠腫の化学療法の幕開けは、1980年の Walker らの報告であり、nitrosourea 系薬剤 (BCNU) と放射線治療を含むレジメンの予後が良好であった ことから、この報告以降、日本を含む全世界で nitrosourea 系薬剤が脳腫瘍の中心的な化学療法剤と なった(2)。現在までに nitrosourea 系薬剤の無しと有 りを比較した大規模臨床試験はないが、初発退形成 性星細胞腫(Anaplastic astrocytoma:AA) (Grade 3)の 2,362 例、膠芽腫(Grade 4)の 3,004 例を対象としたメ タアナリシスによると、放射線治療単独よりも nitrosourea 系薬剤を併用することにより、1 年生存割 合を、それぞれ 10.1%、6.5% 増加させたという報告 がある(6)。この報告を受け、nitrosourea 系薬剤を併 用する化学放射線療法が悪性神経膠腫に対する標準 的治療法であると考えられるようになった。本邦で も、局所放射線治療と、国内承認薬である nitrosourea 系薬剤である ACNU (本邦商品名:ニドラン) ある いは MCNU(本邦商品名:サイメリン)の同時併用 療法が悪性神経膠腫の標準的治療法として広く行わ れていた(7)。実際、JCOG 脳腫瘍グループで行った 臨床試験としては、星細胞腫 Grade 3・4 に対する標 準的治療群を局所照射+ACNU 併用療法と設定し、 「星細胞腫 Grade 3・4 に対する放射線化学療法とし ての ACNU 単独療法と Procarbazine (PCZ) 併用療法 とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験(JCOG0305)」を検討 した。本試験は、標準的治療に PCZ を追加併用した ACNU・PCZ 併用療法を選択した(初期治療:放射 線治療+ACNU+PCZ、維持治療: ACNU+PCZ)。第II 相試験部分の主たる目的は、「短期の生存割合から第 III相試験に進むことが適当であるか判断する」こと であり、第Ⅲ相試験部分の主たる目的は、「標準治療 である ACNU 単独群に対する、ACNU・PCZ 併用群 の優越性を検証すること」であった。しかし、第 II 相試験の患者登録期間中に、後述の放射線治療 vs. 放射線治療+TMZ の第 III 相試験の結果が発表され、 世界的に TMZ 併用療法が標準的治療であると考え られるようになった。日本でも 2006 年 9 月に TMZ が認可され、TMZ を使用しない臨床試験の継続は困 難であると判断したため、JCOG0305 は第 Ⅱ 相部分 111 例の登録をもって試験中止となった(8)。

脳神経活動電位計測のための微細加工電極アレイ 新田 英之*1,2, 潘 志生 ¹

1ハーバード医学部/マサチューセッツ工科大学 医療科学技術部門 2現在の所属:独立行政法人理化学研究所

Microfabricated multi-electrode arrays for brain/machine interface

Hideyuki ARATA^{*1,2}, Chi-Sang POON¹

Harvard/MIT- Health Science and Technology

Present affiliation: RIKEN

Received October 4, 2010; Accepted January 24, 2011

Abstract

Multi-electrode arrays (MEAs) have been used as one of the powerful tools among brain/machine interfaces (BMI). A short history of multi-electrode arrays for neural studies and characteristics of microfabricated MEAs is introduced. This review is aimed at introducing two typical forms of microfabricated MEA devices, a multi-electrode microprobe (MEMP) and a planner microelectrode array (PMEA) and discuss their features. The benefits, major problems of microfabricated MEA in general, and possible directions as BMI is discussed.

Keywords: multi-electrode array (MEA), microfabrication, brain/machine interface (BMI)

1. 序論

1791年、イタリアの医学者、物理学者であるルイ ージ・ガルヴァーニ (Luigi Galvani) により、電気的 刺激による蛙の後肢の収縮実験が行われた[1](Fig. 1)。 それ以来、先鋭な電極を用いて神経細胞や筋肉等の活 動電位を計測する、またはそれらに刺激を与える実験 手法が神経科学の分野における最も有効な手法の一 つとして広く用いられてきた。20 世紀半ばには、電 解エッチング法により任意の規格の電極が手作りで 製作できるようになった[2-5]。1952 年、Hodgkin と Huxley はこれらの電極を用い、イカの軸索活動電位 の計測と定量的解析を行い、細胞レベルでの電気生理 学研究の基礎を築いた[6]。1968年、80個の電極をも つ多電極アレイ(Multi-Electrode Array, 以降MEA)を人 間の脳内の視覚野に挿入し、直接視覚皮質を刺激する ことによって閃光 (phosphene) が知覚され、MEA が 脳介機装置(BMI: Brain/Machine Interface)として使 用できることが示された[7]。近年では、脳内に挿入 された MEA と遠隔通信デバイスをラットに搭載する ことにより、その進む方向を恣意的に遠隔操作するこ ともできるようになった[8]。

(A)



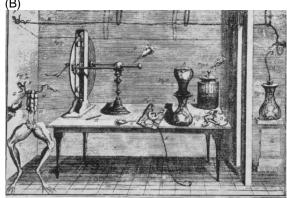


Fig. 1. (A) Luigi Galvani (1737–1798), medical doctor and biomedical engineer. He discovered "animal" electricity. (B) Galvani's laboratory. The picture shows not only the famous frog preparation (left) but also radio waves which could activate the nerve-muscle preparation. Adopted with the permission from ref [9].

^{*}Email: h.arata@riken.jp

Address: Harvard/MIT- Health Science and Technology 77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA.
 Present address: 2-1 Hirosawa, Wako-city, Saitama, 351-0106, Japan.

学会報告

第22回化学とマイクロ・ナノシステム研究会(名古屋)

渡慶次 学

名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻 名古屋大学革新ナノバイオデバイス研究センター

事後総括

2010年11月17日(水)・18日(木)に名古屋大学 医学部付属病院中央診療棟3階講堂にて第22回化学 とマイクロ・ナノシステム研究会(22th CHEMINAS) が開催されました。今回の名古屋大学での研究会は、 愛知県はもとより、東海エリアでは初めての開催となりました。会場は、名古屋大学のメインの東山キャン パスではなく、医学部および付属病院がある鶴舞キャンパスの中央診療棟の3階講堂で、名古屋駅からのアクセスも便利な場所に位置していました。招待講演4件、ポスター発表95件、企業展示5件、研究会参加者はのべ170名でした。

初日は、12:50分からの開会の挨拶に続いて、2件の招待講演が行われました。1件目は、Karolinska Institutet の Agneta Richter-Dahlfors 教授より、「Crossing the boarders — Infection biology as inspiration for organic bio-electronics」のタイトルでカロリンスカ研究所の紹介と自身の開発したバイオエレクトロニクスデバイスを用いた細胞コミュニケーションなどについてご講演いただきました。2件目は、Massachusetts Institute of Technology の Jongyoon Han 教授より、

「Micro/Nanofilters for Molecular and Cellular Separation and Diagnostics」のタイトルでマイクロフルイディクスを利用したマラリア検出デバイスや CTC 検出デバイスなどについてご講演いただきました。続いて、31件のフラッシュプレゼンテーションとポスター発表が行われ、活発な議論が行われました。その後に、3件目の招待講演として、名古屋大学大学院医学系研究科の若林俊彦教授より、「脳神経外科領域におけるマイクロナノシステムの臨床への応用」のタイトルで脳神経外科手術における工学の重要性や現状についてのご講演をいただきました。

2日目は、最初に31件のフラッシュプレゼンテーションとポスター発表がおこなわれました。続いて、4件目の招待講演として、名古屋大学大学院工学研究科の新井史人教授より、「オンチップロボティクス:マイクロ流体チップとロボットの融合」のタイトルでマイクロセンサー・アクチュエーターや磁気・光駆動のマイクロ・ナノロボティクスを駆使した細胞マニピュレーションなどについてご講演いただきました。昼食後に32件のフラッシュプレゼンテーションとポスター発表が行われ、活発な議論が行われました。

ポスター発表終了後に、ポスター賞のアワードセレモニーを行いました。厳正な審査のもと、若手研究者を対象として、3回のポスターセッションから各2名、合計6名が選ばれ、関会長からポスター賞が授与されました。

ポスター賞受賞者

「流路壁面の離散化による微小流路の動的再構成」

<u>二井信行</u>(東京電機大学フロンティア共同研究センター)

「新規ナノ構造体 carbon nanotube forest への酸 化還元酵素の高密度固定化およびバイオ発電デ バイスへの応用」

三宅丈雄、吉野修平、高橋竜也、山田健郎、畠賢治、 西澤松彦(東北大学)

「酸素の変換濃縮法を応用した藻類の光合成活性計測」

小出昌弘、安川智之、伊野浩介、珠玖仁、水谷文雄、 末永智一(国立環境研究所)

「ハイドロゲル表面への導電性高分子マイクロ パターンの転写」

<u>井門裕一郎</u>、関根宗一郎、高橋大輔、中村覚、長峯邦明、三宅丈雄、西澤松彦(東北大学)

「超薄膜 W/O/W 液滴を基材としたアルギン酸マイクロカプセルの作製」

<u>佐伯大輔</u>、杉浦慎治、金森敏幸、佐藤誠吾、市川創作 (筑波大学)

「ピコリットル秤取アレイ構造を利用した多重 脂質膜チューブの作製」

增渕茉奈美、山田真澄、豊田太郎、関実(千葉大学)

ポスター賞のアワードセレモニーの後に、次回の研究会の案内を関実先生(千葉大)が行い、閉会となりました。

懇親会

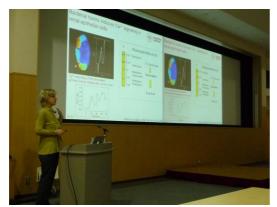
懇親会は、初日の18:30よりメルパルク名古屋2F 羽衣で行われました。会場へは鶴舞キャンパスからチャーターバスに乗って移動しました。約50名が参加 しました。今回は、懇親会と同じ時間に若手交流会が 行われていたため、学生の参加者がなく、懇親会参加者が若干少なくなりました。関会長のご挨拶、乾杯の後、次回研究会の実行委員長・副実行委員長である千葉大学の関実先生・山田真澄先生から、会場・日程などの紹介をいただきました。研究者の交流の場として大変有意義な機会となりました。

若手交流会

若手交流会は、懇親会と同時刻に鶴友会館 1F レストラン鶴友で行われました。今回は、主に学生を対象として、若手交流会を企画いたしました。研究会事務局からの補助もあり、参加費を無料にすることができ、多くの学生(約60名)が参加しました。若手交流会の取りまとめ役の岡本行広先生(名大)の趣旨説明と乾杯の後に、普段あまり交流のない他大学の学生との

交流を深めました。交流会の進行に末吉健志先生(京大)のご協力をいただきました。

最後に、第22回化学とマイクロ・ナノシステム研究会の開催にあたり、お忙しい中ご講演をいただきました招待講演の先生方に感謝申し上げます。また、実施にあたっては、馬場嘉信教授(名大)、長谷川好規教授(名大)、岡本行広助教(名大)、加地範匡助教(名大)、馬場研究室のスタッフにご協力をいただきました。また、関会長をはじめ、事務局の藤貫様、小川様には多くのご支援とご協力をいただきました。最後に、本研究会の運営にご協力していただきました馬場研究室の学生のみなさんに感謝いたします。



Agneta Richter-Dahlfors 教授の招待講演



ポスター発表



懇親会



若手交流会

MicroTAS2010 参加報告

山田 真澄

千葉大学大学院 工学研究科

昨秋のイベントではありますが、2010年10月3日(日) から7日(木)にかけて、オランダ・フローニンゲン市に おいて開催された The 14th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences

(MicroTAS 2010) に参加しましたので、概要を報告します。フローニンゲン市は、オランダ北部、スキポール空港から快速電車で田園風景を進むこと 2 時間半ほどの場所に位置する、歴史情緒あふれる街です。会議はフローニンゲン市中心部からバスで 15 分程度の Martiniplaza という国際会議場・展示場で行われました。

今回、これまでの MicroTAS と比べて大きく異なった点は、口頭発表のセッションが同時 2 会場から 4 会場へと増えたことです。投稿数の増加にともなって口頭発表数を増やすという試みですが、発表者にとっては口頭発表の機会が増えるという点で都合が良いものの、聴くことのできる講演数が減ってしまうデメリットがあるため、賛否両論があったようです。しかも 4 会場の発表時間全てが埋まらなかったためか、主にオランダのグループによる Invited Presentation なる発表が何件も組み入れられており、少々意図の不明な点もありました。(ちなみに microTAS 2011 のウェブページを見ますと、次回は同時 3 会場になるようです。)

なお投稿数・採択率ですが、全部で1200件弱の投稿のうち約700件の採択で、採択率はほぼ例年通りの60%少々でした。発表のうち口頭発表はInvitedを含めて130件程度で、口頭発表の採択率は10%少々であり、ここ数年より上がっています。日本からの発表は、ざっと数えて140件ほどで、全体の20%程度でした。ちなみに他のアジアの国の発表概数ですが、それぞれ韓国65件、台湾40件、シンガポール30件、中国25件、香港10件程度で、日本

を含めたアジアの割合は 40%以上となり、一昔前に比べるとその割合は着実に増えているようです (特に中国)。なお開催国のオランダは 45 件程度でした。

基調講演では、Diamond 先生(Dublin City U)、Austin 先生(Princeton)、Ismagilov 先生(Chicago)、van den Berg 先生(Twente)、Schwille 先生(Dresden)、吉田潤一先生(京大)による最新の研究紹介があり、これらはほぼ microTAS 関連分野の研究発表であったと言えます。なお月曜日朝の開会セレモニーでは、オランダの皇太子殿下による短いビデオ上映も行われました(ご本人は一言も発言されませんでしたが)。

研究の動向については、やはりここ数年の傾向と同様、バイオテクノロジーを志向した研究内容が多く、さらに、アプリケーションもいくつかの大きなグループに集約されつつあるように思います。口頭発表に選ばれた例としては、体内を循環する癌細胞(circulating tumor cell)の分離(5件)や細胞融合(3件)といった、比較的目的が明快な、細胞をターゲットとした研究が評価されていたようです。一方で、分析化学やマイクロリアクターなどの分野は、統合型の高機能な装置開発を除けば、基礎的な技術開発はそれほど多くなく、やはりメインアプリケーションは分析化学(10年前は電気泳動ばかりでしたが)からバイオ寄りの研究へとシフトしている様子が感じられました。

ポスター発表は例年通り、広い展示場において3日間活発に行われました。600件弱のポスターが一堂に展示されている様子はなかなかの圧巻で、どこにどのポスターがあるのか一目では全く分かりません。若手の研究者・学生を対象としたポスター賞は2名の日本の方(阪大・四方研・平田さんと千葉大・関研・遠山さん:手前味噌ですが)が受賞し、私が知る限り、2003年の東大・田中さん(現北

森研助教),2009年の東大・竹内研のお二方(太田さん・安達さん)に続く日本人の受賞ということになりました。「アピール力・英語力で劣る日本人」という印象を払拭できたことでしょう(?)。

最後に、バンケット(懇親会)は、フローニンゲン市の中心部にあるシンボル的な教会(Martini 教会)を貸し切りで行われました。いかにも歴史のありそうなゴシック様式の美しい教会です。着席形式でディナーをいただきながら、コメディアン風の二人組による音楽パフォーマンスが催され、個人的にはとても楽しめました。ただし「教会と

いう神聖な場所で飲食・飲酒・大音量パフォーマンスをしても大丈夫なのか?」と感じていたところ、近くにいたフランス人も「教会でパーティーするなんて生まれて初めて。オランダ人はクレイジーだ」と言っていたくらいでしたので、色々な面で先進的なオランダならではのバンケット?だったのかも知れません。

なお今年の MicroTAS は 10 月にシアトルで、来年は沖縄 (チェア:東大生研・藤井輝夫先生)で、それぞれ開催予定です。



写真1:フローニンゲン市の街並み 中央に見えるのが Martini 教会



写真2:会場のホール

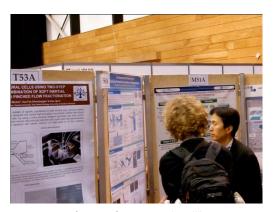


写真3:ポスター発表の様子



写真4:教会内でのバンケットの様子