

精密分析・解析に向けた ” You on a chip ” の創出

官民研究開発投資拡大プログラム (PRISM)

「バイオ技術領域」

令和 4 年度成果

令和5年3月
文部科学省

課題と目標

- (課題) 食品や化粧品中の微量化学物質による人体への影響、薬剤による薬効や副作用には個体差ある。これらの評価のため、**掌サイズのチップ内に個人から採取した細胞を培養する個別臓器チップの開発が進められているが、真に人体への影響を評価するためには、複数のミニ臓器を形成・連結する技術開発が不可欠である。**
- (目標) 量子ビームを利用した材料改質技術による、生体内環境の形成、マイクロ流体チップの立体多層化や高機能化により、**全身をモデル化した”You on a chip”の創出**を目指す。

「You on a chip」の概要

■元施策：(量子科学技術研究開発機構(QST)運営費交付金「量子ビーム応用研究」のうち、量子ビームの最先端技術による放射線架橋技術を活用した生体適合性材料研究として、量子ビーム架橋技術を利用した3次元細胞培養基材や多段マイクロ流路、ナノ粒子センサ、3次元細胞シートなど新規機能性バイオデバイスの創製研究を実施(R4年度:1,647,266千円の内数)

■PRISMで実施する理由：“You on a chip”は、薬剤代謝物等による多臓器への影響を一気通貫で評価できるスクリーニングデバイスとして民間企業のニーズがある。PRISMにより、元施策で実施しているチップ内ミニ臓器開発から”You on a chip”の開発、社会実装への流れを加速することで、企業への投資誘発効果が見込まれる。

■テーマの全体像：マイクロ流体チップを高機能化し、さらに生体内環境を整えたチップ内に複数のミニ臓器を作製・連結し、ミニ臓器から生じる代謝物や他のミニ臓器への影響を顕微解析可能な、全身をモデル化した”You on a chip”を創出する。PRISMによる細胞塊観察技術や培養基材合成技術の高度化により、**”You on a chip”の要素技術開発を加速**し、早期の企業への技術移転、社会実装につなげる。

出口戦略

(出口戦略) チップ内3次元顕微解析技術等を開発し、ミニ臓器を連結させたチップの研究開発を行う。**R8年度までに技術を確立し、3次元細胞培養基材メーカーや流体チップメーカー、化粧品メーカーなどへ技術移転を行い、製品化する。**

民間研究開発投資誘発効果等

○民間投資誘発効果として、心臓や肺などの単一ミニ臓器を搭載したチップの市場は年率40%程度で成長しており、R8年までに3億360万米ドルの世界市場と予測されている。ミニ臓器チップ開発技術は、化粧品や健康食品分野での精密評価機器への展開が可能であり、民間研究開発投資誘導効果として年間数億円規模(世界市場の1~2%)の市場効果を想定する。

○民間からの貢献額：R4年で19,000千円。R8年度までに1億円以上の民間投資を見込む

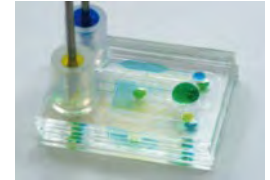
・人件費(協力研究員4名、試料調製や量子ビーム照射など試験作業の提供)12,000千円

・物品費(原材料、チップ素材等の提供)4,000千円 ・分析・解析役務の提供(チップ素材評価、細胞応答解析等)3,000千円

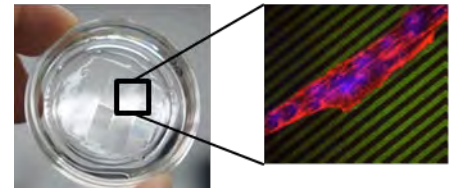
アドオン（文科省）：33,000千円
 元施策名：（QST 量子ビーム応用研究）
 1,647,266千円の内数

元施策では量子ビーム架橋技術を利用して、多段マイクロチップや細胞の3次元培養用ゲル基材やシート基材、さらに、細胞を追跡するためのナノ粒子センサの開発を進めている。

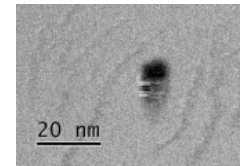
【元施策で開発中のバイオデバイス】



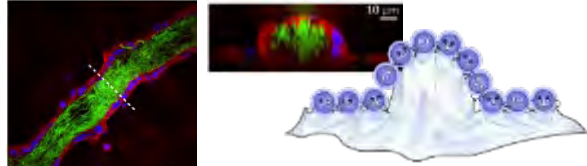
多段マイクロチップ



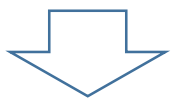
3次元細胞培養基材



ナノ粒子センサ



3次元細胞シート

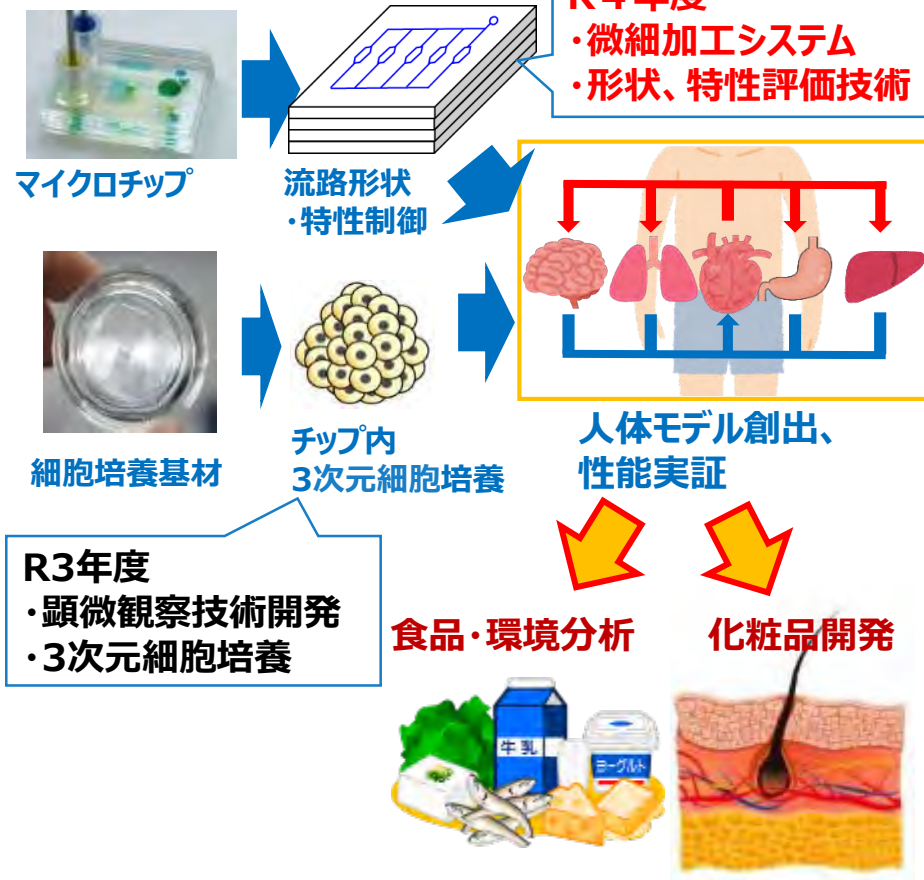


【PRISM】

- ・チップ内細胞塊観察技術の開発（R3）
- ・細胞塊形成技術の開発（R3）
- ・チップ微細形状制御技術の開発（R4）

【開発のイメージ】

化学物質の人体への影響を評価するために、量子ビーム架橋技術を駆使して、マイクロチップ内に複数のミニ臓器を形成し、全身をモデル化した”You on a chip”を創出する。



人体モデルの創出により、民間企業と連携し、食品や環境分析、化粧品産業の開発・投資につなげる。

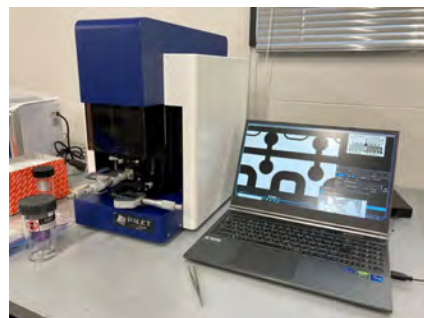
資料3 「精密分析・解析に向けた”You on a chip”の創出」の目標達成状況

○施策全体の目標
 量子ビームを利用した材料改質技術による、生体内環境の形成、マイクロ流体チップの立体多層化や高機能化により、全身をモデル化した” You on a chip” の創出を目指す。チップ内3次元顕微解析技術等を開発し、ミニ臓器を連結させたチップの研究開発を行う。
 R8年までに技術を確立し、3次元細胞培養基材メーカーや流体チップメーカー、化粧品メーカーなどへ技術移転を行い、製品化する。

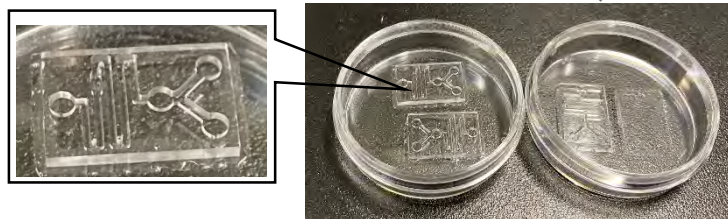
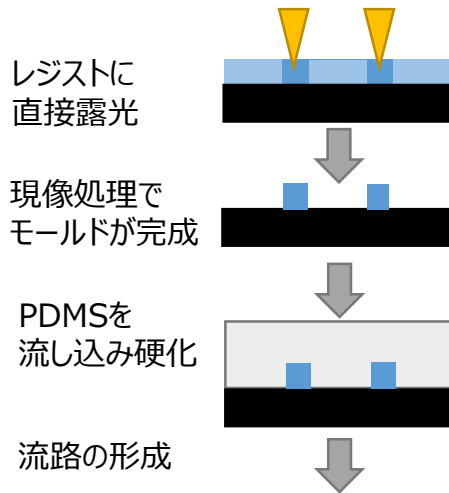
事業名等（※個別に目標を設定している場合）	当年度目標	目標の達成状況
①精密分析・解析に向けた” You on a chip” の創出	(1) マイクロ流体チップ素材微細加工技術の開発 (2) 流体チップ及びゲル基材表面特性評価技術の開発	(1) マイクロ流体チップ素材微細加工のためのマスクレス露光装置を導入し、マスクレス加工で流路加工の工程を大幅に簡略化し、スピーディーなチップ加工技術を開発。 (2) 流体チップ及びゲル基材の表面特性評価のための表面特性測定装置を導入し、量子ビーム改質した流体チップやゲル表面の表面特性（親水性や可視光透過率、ゼータ電子など）を評価する技術を確立。チップに流通する薬剤やタンパク質、細胞の接着に関与すると考えられる表面特性評価技術を確立。
	成果発信、民間との取り組み	企業とのマッチングに向けてファーマラボ展示会などで特許技術を説明。企業Aと化粧品開発に向けた特許出願準備中。細胞培養に適した薬品開発で企業Bと、化学分析用の容器や素材開発で企業Cと新規有償共同研究を開始。企業Dや企業Eとは機能材料開発や電子線改質技術に関する意見交換、情報交換を継続。企業との連携強化のためのアライアンスの設立準備を行い、社会実装に向けた研究開発を進めた。

(1) マイクロ流体チップ[®]微細加工技術の開発

目標：マスクレス露光によるモールド作製技術の開発



マスクレス露光装置



- 【従来法】チップパターンごとに、金属蒸着・レーザー加工・エッチング等を伴うフォトマスクの作製が必要なフォトリソグラフィ
- 【本開発】マスクレス加工で流路加工の工程を大幅に簡略化

元施策：フォトリソグラフィによるチップ加工技術を開発
PRISM：マスクレス露光によるスピーディーなチップ[®]微細加工技術を開発

(2) 流体チップ[®]及びゲル基材表面特性評価

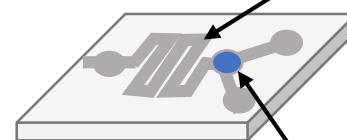
目標：基材表面特性評価技術の開発

量子ビーム改質したチップやゲルの培養環境（高塩濃度下）での表面特性、ゼータ電位を分析できるシステムを構築



表面特性測定装置

量子ビーム改質



流体チップ[®]

水接触角：110°→**95°**
 弾性率：5 MPa→**10 MPa**
 可視光透過率：**>95%を保持**
 ゼータ電位：0 mV→**-15 mV**

量子ビーム改質により透明性を保持したままタンパク質吸着を抑制

ゲル

物性：水溶性→**ゲル**
 弾性率：**1 kPa～数100 kPa可変**
 可視光透過率：**>90%を保持**
 ゼータ電位：**0 mV**

細胞接着に関与すると考えられている表面電位を評価

元施策：チップやゲルの改質機能化、表面親水性評価技術を開発
PRISM：チップやゲルの表面電荷状態を正確に評価・制御することが可能に

“You on a chip”の実現に向けた基礎的課題を着実に克服し、実用化、社会実装に向けて展開

資料5 「精密分析・解析に向けた”You on a chip”の創出」の民間からの貢献及び出口の実績(見込み)

○民間からの貢献額：1年で19,000千円相当

- ①人件費、有償共同研究費（協力研究員3名。原料、分析メーカー）12,000千円
- ②物品費（原材料、チップ素材等の提供）4,000千円
- ③分析・解析役務の提供（タンパク質の発現解析 等）3,000千円

当年度当初見込み	当年度実績（見込み）
①民間企業からの協力研究員3名の受け入れ	①人件費（協力研究員4名。）12,000千円。 企業から協力研究員を受け入れ、試料調製や量子ビーム照射、試料の特性評価などを実施。
②チップやコラーゲンなど”You on a chip”に適した素材の提供	②物品費（原材料、チップ素材等の提供）4,000千円 共同研究先企業よりチップやコラーゲンなどの素材提供を受け、チップの作製や細胞塊形成条件の探索に使用した。
③各企業の有する分析・解析役務の提供	③分析・解析役務の提供（チップ素材評価、細胞応答の解析等）3,000千円 共同研究先企業の保有するチップ素材の物性評価、タンパク質の構造・機能解析、細胞応答解析などの技術提供により、迅速なチップ特性評価の予備検討を実施。

○出口戦略

チップ内3次元顕微解析技術等を開発し、ミニ臓器を連結させたチップの研究開発を行う。R8年度までに技術を確立し、3次元細胞培養基材メーカーや流体チップメーカー、化粧品メーカーなどへ技術移転を行い、製品化する。

当年度当初見込み	当年度実績（見込み）
<ul style="list-style-type: none"> ・”You on a chip”開発の基本技術となる、チップ微細形状制御技術の確立 ・ Webページや展示会を通じた、企業連携に向けた情報発信 	<ul style="list-style-type: none"> ・ マスクレス露光装置及び表面特性測定装置を導入し、流路加工の工程を大幅に簡略化し、スピーディーなマイクロ流体チップ微細加工が可能な技術を開発するとともに、薬剤吸着や細胞接着に関与する表面特性（親水性やゼータ電子など）を評価する技術を確立した。 ・ 企業とのマッチングに向けてwebページを更新、情報発信を継続した。シンポジウム等で招待講演（4件）。薬学系企業の参加するファーマラボ展示会（R4年7月）やRadTechAsia（R4年8月）にてセミナーとポスター展示を実施し、技術情報の提供と意見交換を行った。複数社と共同研究に向けた技術相談を進めている。企業との連携強化のためのアライアンスの設立準備を進めている。