

革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）

終了時評価報告書（平成30年度）

「進化を超える極微量物質の超迅速多項目センシングシステム」

平成31年2月19日

P M 名：宮田 令子

1. 研究開発プログラムの全体計画

(1) 研究開発プログラムの構想

① 解決すべき社会的課題

我々は常に細菌、ウイルス、化学物質などの危険・有害物質の脅威に晒されている。世界で年一つのペースで発生する新興感染症や、過去に問題となっていた感染症が再び問題化する再興感染症、抗生物質が効かない耐性菌による感染症など、感染症は我々の生命や健康を脅かす。世界では年間1,500万もの命が感染症により失われているという報告もある。その原因となる病原性の細菌、ウイルスはヒトや動物を介して拡散し、またはバイオエアロゾルとして環境中を伝播、航空機等による移動手段の整備とも相まってその被害は瞬時に国境を越え地球規模に及ぶ。

こうした細菌、ウイルスの拡散を阻止するためには、これらをオンサイトで簡便、迅速に検知し、グローバルに情報共有すると共に各人が感染に備える必要がある。しかし、現在これに資する検知技術はなく、こうした技術の構築が急務となっている。また、このような病原体を始め、爆発物や化学剤などを使ったテロの脅威も止まるところがない。しかし、こうしたテロに備えるためにも対象物を迅速、簡便に検知する必要があるが、現在それに資する効果的な方法はない。

危険・有害物質そのものの他、身の回りの空間ガスの空気質や、我々の体内から発せられる生体ガスの空気質も検知の対象として重要である。空間ガスや生体ガスは、多種多様な化合物の集合体であるが、その空気質は空間の危険・有害性や、各人の体の状態を反映する重要な情報源である。野生動物や昆虫は嗅覚器や触角によって空気質を検知し、周囲の危険性を認識したり、個体を識別したりする。一方、人間は嗅覚が退化し、視覚、聴覚などの物理感覚に頼っている。嗅覚に替わるシステムにより空気質を高感度に検知することができれば、生活空間における異常や危険の予兆を認識し、また健康状態や体調を非侵襲かつ簡便に知ることができる。このような検知システムは、危険を未然に回避し、安全、安心、快適な生活環境を得るために必要となる。

② 上記の社会的課題を解決し産業や社会のあり方に大きな変革をもたらすPMの構想

本プログラムでは、上記の社会課題を解決し、安全・安心が確保され、快適な生活を送れる社会を実現するため、迫り来る脅威、危険への備えを可能とするセンシングシステム eInSECT[®]（本プログラムの登録商標）を開発する。検知の対象となるのは、感染症の原因となる細菌、ウイルス、これらの大気中浮遊物のバイオエアロゾルである。これら粒子状のもの他、分子状のものとして爆発物、化学剤などの有害化学物質、危険の予兆となる空間ガス（例えば火災の前兆の匂い）、健康状態を反映する生体ガス（例えば疾患マーカーを含む呼気）などが対象となる。分子状のものは、多くの場合一つ一つの成分を検知するのではなく、対象物の集合体、即ち空気質として検知することに意味がある。

具体的には以下の構想のもと研究開発を進め、社会のあり方の変革に繋げる。

＜細菌・ウイルス・バイオエアロゾル検知＞

本プログラムでは、新興感染症、再興感染症の病原体や薬剤耐性菌などの細菌、ウイルス、バイオエアロゾルを迅速、簡便にオンサイトで検知できる技術を開発する。計測サイトは、医療用検査機器としては病院、クリニックなどの医療機関、福祉施設、学校などの公共機関の他、今後の超高齢化社会における通院困難者の増加から家庭での計測が益々重要となる。また、空港や航空機内での検疫、家禽での家畜検査も感染症の拡散防止に重要となる。環境計測機器としては、医療機関、福祉施設、食品工場などの衛生管理が求められる場所の他、空港等のパブリックスペース、住宅内、車室内等のパーソナルスペースが対象となる。

検知の対象とする主な細菌、ウイルスの種類は下記のとおりである。医療機関において迅速に検知する需要が大きいものとして、結核菌、肺炎球菌、マイコプラズマ、百日咳菌、インフルエンザウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス、RSウイルスなどである。また、耐性菌が発生しておりその判別が必要なものとして、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、肺炎球菌などや、新興感染症、再興感染症の病原菌として新型インフルエンザウイルス、SARS・MARS コロナウイルス、ジカウイルス、デングウイルスなどが計測の意義が大きい。さらに、生物テロで使われる可能性が高い病原体として、炭疽菌、天然痘、ペスト、エボラなど（米国 CDC による分類カテゴリーA）はテロ対策として検知のニーズが高い。

オンサイト検知では、問題となる検知対象物が多数存在するため、多項目を同時に検知できるデバイスが必要となる。しかし、現状では多項目を同時に計測できる方法は遺伝子を増幅して同定する方法や質量分析法など限られており、また、このような方法は前処理時間や測定時間が長く装置も大がかりという問題がある。また、単項目の検出が可能な簡易検査キットは存在するが、感度が低いという問題がある。本プログラムでは、このような問題を克服した多項目検知が簡便、迅速にできる eInSECT[®] デバイスを開発することで、環境中の細菌、ウイルスの存在や感染の状況をリアルタイムで把握し、グローバルに発信、共有することで、細菌、ウイルスの拡散を防止する（図 1）。

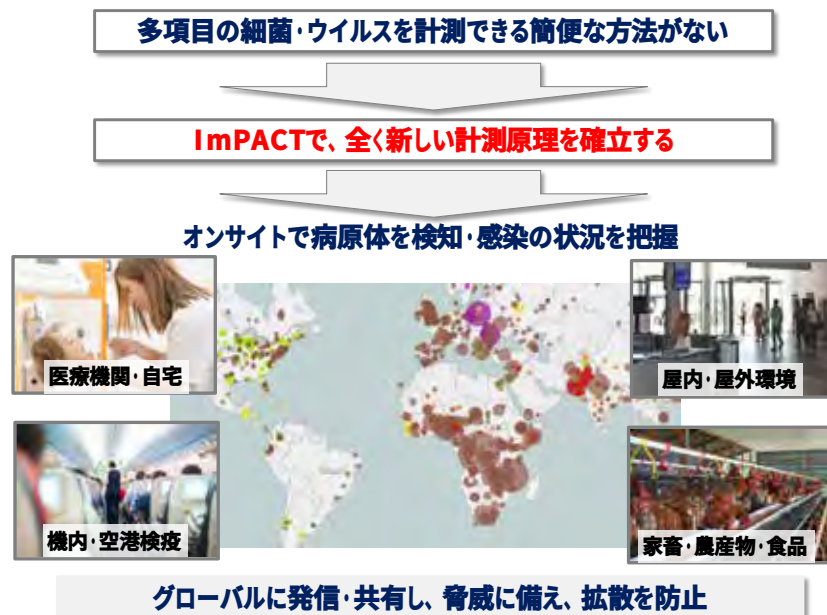


図1 eInSECT[®]による細菌・ウイルスの拡散防止

<空気質検知>

上述したとおり空気質は空間に漂う化学物質の集合であり、危険・有害性など空間の状態を反映している。有害化学物質やテロに使われる爆発物の存在を知るには、これらを含む空間ガス、すなわち空気質を検知する必要がある。これには動物の嗅覚に匹敵する感度や識別性能が必要であるが、このような装置は存在しない。

本プログラムでは、空間ガスや生体ガスの空気質を検知することができる人工嗅覚システムを開発・社会実装する。これにより危険・有害性や人の状態を可視化する。具体的には、例えば空港などでの爆発物等検知、住空間・公共空間での衛生管理向け匂い検知、火災予兆検知、呼気によるストレス・疲労状態の検知、呼気や皮膚ガスによる被災者探知などが重要な用途となる（図2）。



図2 人工嗅覚システムによる空気質検知

このように身の回りの有害・危険物質や空気質がオンサイトで検知できるようになることで、人々の意識と社会のあり方が大きく変革する。すなわち、これまで殆ど得られなかった危険・有害性に関する情報が手軽に手に入り、危険・有害性に備えることで科学的に裏付けられた安全・安心が確保される。また、生活空間の状態や個々人の体の状態が見えるようになり、より快適な空間でより健やかに生活できる社会が実現する。

③ 出口目標及び出口に至る将来的なシナリオ

＜細菌・ウイルス・バイオエアロゾル検知＞

本プログラムは2017年5月に出口目標と開発内容の一部を見直した。当初はプロジェクト1の課題の一つとしてインフルエンザ検査システムの製品化検討を2018年度に実施予定であったが、よりハイインパクトな目標に集中するためこれを取り止め、多項目細菌・ウイルス計測技術の原理実証に重点化した。また、当初はプロジェクト2の計測対象はPM2.5(従来技術では計測できない0.5 μ m以下の超微粒子の検知)であり計測技術の開発を順調に行ってきたが、よりハイインパクトな出口となるようバイオエアロゾルに対象を変更した。出口目標及び出口に至るシナリオは下記のとおりである。

▶ ImPACT 期間内 (2014年10月～2019年3月)

- ・プロジェクト1-細菌・ウイルス、プロジェクト2-バイオエアロゾルの2つのプロジェクトにより研究開発を実施する。
- ・プロジェクト1では、生体サンプルなどに含まれる細菌、ウイルスの検知技術を開発する。
- ・プロジェクト2では、大気中に浮遊する微粒子をデバイスに取り込み、これに含まれる細菌、ウイルスを検知する技術を開発する。
- ・ImPACT 終了時まで各プロジェクトともに基礎技術を確立し、計測のプラットフォームを完成させる。また、プロトタイプによる原理実証を実施する。すなわち、本プログラムの計測原理により、細菌、ウイルス、バイオエアロゾルの実サンプルが多項目、簡便、迅速、高感度で計測可能であることを実証する。実証結果をもって事業主体となる企業に技術移転する。

▶ 2020年まで

- ・微粒子計測について、技術移転先による製品化検討、量産検討を終了する。微粒子計測システムが事業化される。
- ・橋渡し先の企業において、多項目細菌・ウイルス計測システム、耐性菌識別システムの製品化検討、量産検討を開始する。

▶ 2022年まで

- ・インフルエンザ等の単項目の検知について技術移転先により事業化される。

▶ 2025 年まで

- ・多項目同時検知、耐性菌識別について技術移転先企業により事業化される。
- ・バイオエアロゾルのモニタリングなど多様な用途でも実用化を順次進める。
- ・各家庭に普及し、遠隔医療、在宅医療で活用が進む。

▶ 2030 年以降

- ・細菌、ウイルスのオンサイト検知システムが広く普及する。
- ・ICT の活用により、感染症の発生状況をグローバルに発信、共有できる体制が整う。これにより細菌、ウイルスの脅威への備えが可能となり、安全、安心、快適な社会が実現する。

＜空気質検知＞

▶ ImPACT 期間内（2014 年 10 月～2019 年 3 月）

- ・プロジェクト 3-人工嗅覚システムを立ち上げ、研究開発を実施する。
- ・様々な用途に対応可能な人工嗅覚システムのプラットフォームを完成させる。
- ・実用モデルを試作し、衛生管理のためのセンサシステム（空間の快・不快臭の判別）としての価値を実証する。目標検出感度を 1ppb とする。

▶ 2020 年まで

- ・機能性向上のための研究開発を継続実施する。
- ・量産検証を行い、衛生管理用途の eInSECT[®]を事業化段階へ移行する

▶ 2023 年まで

- ・参画企業による継続研究により、爆発物検知や呼気疾患マーカー検知に必要な最終目標スペック（感度 5 ppt）を達成する。
- ・爆発物センサや運転者モニタリングシステム（車載）の量産検証を行い、事業化段階へ移行する。
- ・火災探知システム、家庭用ストレスセンサなど、参画機関の事業領域外のアプリケーションについても OEM または技術ライセンスにより事業化する。

▶ 2030 年まで

- ・住空間検知や被災者探知など多様なアプリケーションについて実用化が進む。
- ・人工嗅覚システムが社会の隅々に行きわたり、空間、体内の状況を嗅覚で知り、予報で予防により誰もが安全・安心・快適に暮らせる世の中を実現する。

④ 解決のための発想・アイデア及びブレークスルーのポイント

＜細菌・ウイルス・バイオエアロゾル検知＞

細菌・ウイルス・バイオエアロゾルを計測する技術は種々あるが、多項目性、検出感度や迅速・簡便性に問題があり本プログラムの目標であるオンサイトセンシングに資する技術はない。本プロジェクトでは、高感度、簡便、迅速に多項目を計測するために、全く新しい原理に基づく計測技術を開発する。すなわち、ナノポア

によって1粒子単位で物質の形状、性質を識別する計測技術である。これは新たな発想であり、ブレークスルーのための重要ポイントである。

ナノポアはシリコン絶縁膜に開けたナノサイズの貫通孔であり、上下に1対の電極を備え、メンブレン周辺は電解質で満たされている。当該電極に電圧をかけるとイオン電流がナノポア内を流れる。このときウイルス等の計測対象が入ってくるとナノポア内のイオンの流れが部分的に妨げられ、その結果、イオン電流が減少する。このときイオン電流の時間変化をモニタすると、計測対象が電流波形の変化として一粒子単位で観測できる（図3）。

ナノポアによる微粒子計測は既に知られておりパーティクルカウンタとして製品化されているものもある。しかし従来のナノポアは絶縁膜の膜厚が厚く、この場合イオン電流波形は計測対象の体積のみを反映する（図3左）。したがって従来法では物質の体積のみに基づく識別しか出来ない。一方、本プログラムのeInSECT[®]ではナノポアのアスペクト比を小さくして（膜厚を薄くして）ナノポアに入る計測対象の体積を小さくする。これによりトモグラフィーのように計測対象の断面情報も電流波形に反映されると予測される（図3右）。また、計測対象の電荷情報も波形に反映されると考えられるため、低アスペクト比ナノポアでは体積、形状、表面電荷という複数の物理量に基づいて粒子を識別することが可能となる。

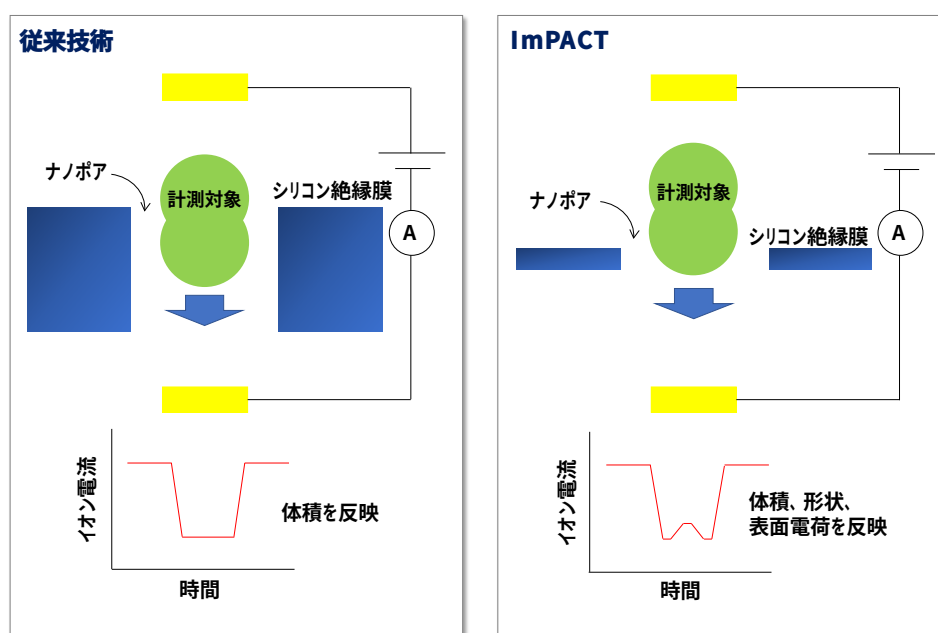


図3 従来の粒子計測技術と ImPACT の粒子解析技術

しかし、計測対象を識別するためには、電流波形データと識別対象を結びつける解析手法の確立が必要となる。そこで、本プログラムでは機械学習を用いた波形解析技術（パターン認識技術）を開発する。すなわち、あらかじめ取得しておいた計測対象の波形データを機械学習に供することにより識別アルゴリズムを構築し、これにより実サンプル中の計測対象をパターン認識技術により識別する。また、計測

対象微粒子を分離・濃縮してナノポア検出部まで誘導するナノ流路技術を開発する。さらに、ナノポアの粒子識別をアシストする材料として、ナノポアの内壁などに固定する認識分子を開発する（図4）。

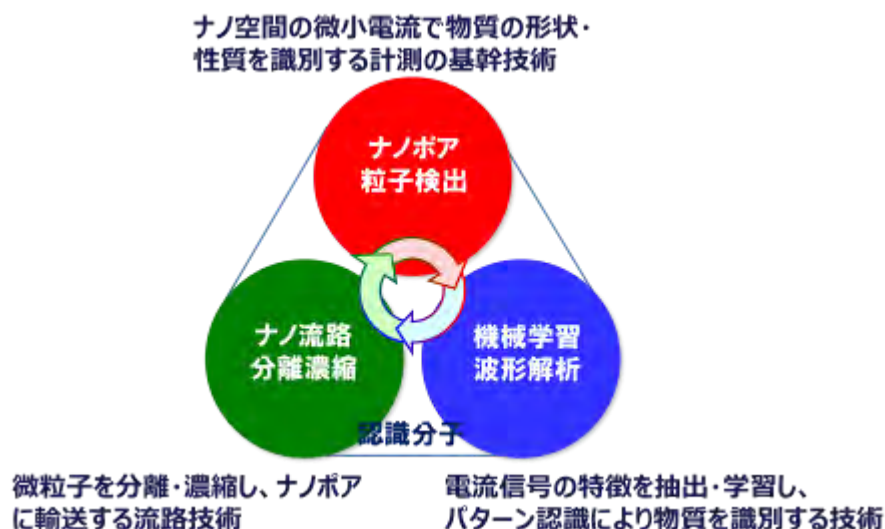


図4 1粒子解析のコア技術

<空気質検知>

空気質検知では、極微量の多数のガス成分を混合物として検知し、様々な使用シーンにおいて空間の状態や人体の状態を可視化するセンサシステムを開発する。既存のガスセンサは、アルコールセンサなどのように特定の物質を検知するものであり、空気質を検知するものはない。そこで、ImPACTでは多種多様の混合物から意味のある情報を取り出す生物の嗅覚システムを模倣し、これをシステム化する。昆虫は、検知対象がフェロモンの場合には特異性の高いレセプターで受容してレセプター:検知対象=1:1で検知する。また、一般の匂いの場合にはレセプター:検知対象=複数:複数で検知するという二つのシステムを備えている。後者の場合は嗅覚中枢においてパターン認識することにより匂い（空間の状態）を識別している。これに倣い本プロジェクトでは、フェロモン検知に相当する化学物質への特異性が高いセンシング、並びに匂い検知に相当する特異性が低いセンシング（この場合は出力をパターン認識する）のシステムを開発する（図5）。

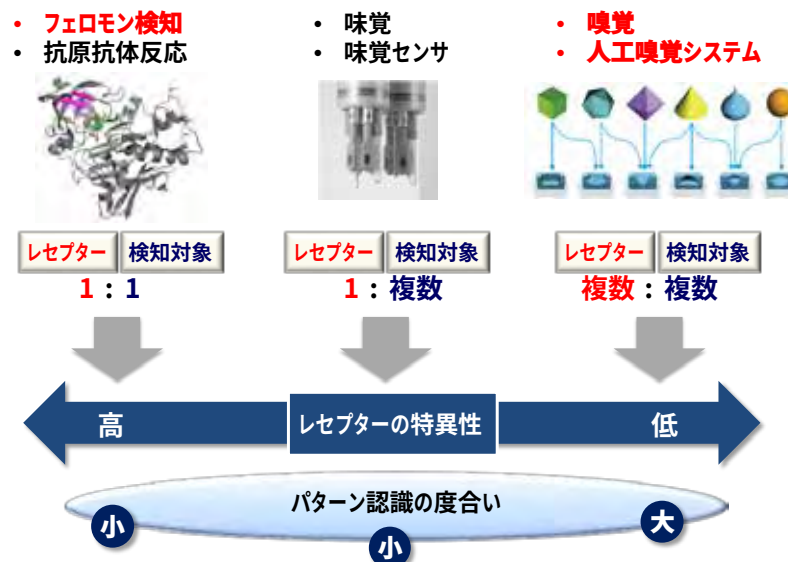


図5 人工嗅覚システムにおけるレセプターの特異性とパターン認識の関係

図6に本プロジェクトで取り組むセンサシステムを示す。本プロジェクトで対象とする空気質の成分は超希薄 (ppb~ppt レベル) である。これに対応するため、センサ自体の高感度化に加え、システムに濃縮機構を備え希薄成分も逃さずセンサで捉えるようにする。濃縮はシステムの小型化、省電力化にメリットがあることからナノワイヤへのガス分子の吸着・脱離を原理とした機構を採る。また、前述のとおり検出部は多数のセンサをアレイ化し、そこから出てくる出力パターンを機械学習アルゴリズムによってパターン認識することにより空気質の状態を検知可能とする。

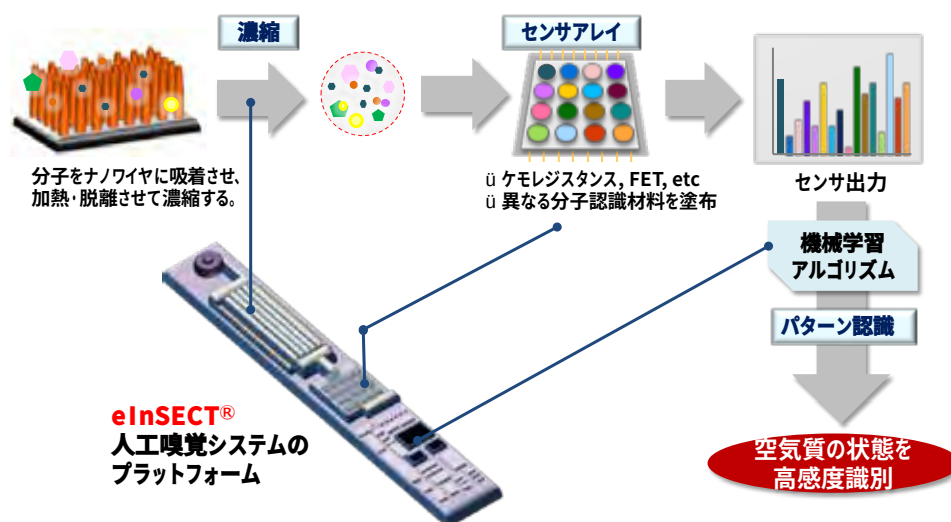


図6 人工嗅覚システムの構成

(2) 研究開発プログラムの達成目標

▶ 当初目標

プログラム開始当初は、早期実用化を目指し図7に示す目標を設定した。

- n **プロジェクト1-細菌・ウイルス**
形状・表面分子の情報からの細菌・ウイルス同定する技術を開発し、実用モデルを試作する。

実用モデルのスペック

- ・ 計測対象：インフルエンザウイルス、病原性細菌
- ・ 感度：10,000粒子/mL
- ・ 計測時間：5分

- n **プロジェクト2- PM2.5**
健康に影響するパラメータ（サイズ、数）の計測技術を開発し、実用モデルを試作する。

実用モデルのスペック

- ・ 計測対象：0.05 μm ～2.5 μm 粒子のサイズ別数計測
- ・ 感度：数粒子(2.5 μm)～数百粒子(0.05 μm)/mL
- ・ 計測時間：5分

- n **プロジェクト3-有害低分子**
各種有害低分子の特異的・高感度計測技術を開発し、実用モデルを試作する。

実用モデルのスペック

- ・ 計測対象：ストレスマーカー(アルデヒド類、インドール類)、爆薬(TNT, RDX, DMNB)
- ・ 感度：pptオーダー
- ・ 計測時間：5分

図7 研究開発プログラムの当初目標

▶ 見直し後の目標

ImPACT の趣旨である「産業や社会のあり方に大きな変革をもたらす革新的なイノベーションの創出」に改めて照らし、2017年5月にプログラムの出口目標を見直し、それに伴い ImPACT 終了時の研究開発目標を図8の通り再設定した。

- **プロジェクト1-細菌・ウイルス**
計測システムのプラットフォームを完成させ、プロトタイプにより多項目計測の原理を実証する。

プロトタイプのスペック

- ・ 検出感度：10,000個/mL
- ・ 計測時間：15分
- ・ 多種類の細菌・ウイルスの識別

- **プロジェクト2- バイオエアロゾル**
大気中微粒子の捕捉、濃縮技術を確立し、検出システムと統合したプロトタイプにより一連動作の原理を実証する。

プロトタイプのスペック

- ・ 検出感度：10個/mL
- ・ 計測時間：20分
- ・ 大気中の細菌の検出

- **プロジェクト3-人工嗅覚システム**
人工嗅覚システムのプラットフォームを完成させ、実用モデルにより価値を実証する。

実用モデルのスペック

- ・ 濃縮・マルチセンサ・アルゴリズムの全機能をパッケージした小型デバイス
- ・ 検出感度：1 ppb以下
- ・ 計測時間：5分
- ・ 状態識別性：臭気識別(衛生管理用途)で価値実証

図8 研究開発プログラムの変更後目標

前述の通り、本プログラムでは計測対象別にプロジェクト1-細菌・ウイルス、プロジェクト2-バイオエアロゾル、プロジェクト3-人工嗅覚システムの三つのプロジェクト体制により研究開発を推進した。

プロジェクト1は、これまでのインフルエンザ等の既存診断装置の代替技術開発ではなく、ナノポアの技術的優位性に立脚したチャレンジングな技術開発として多

項目細菌・ウイルスの同時検出が可能なデバイスの創製を出口目標に再設定した。これに伴い研究開発目標を当初の実用モデルの試作・製品化検討から、多項目計測の原理実証に軸足を移した（図 8）。即ち、ナノポア粒子検出、機械学習波形解析（パターン認識）、ナノ流路分離濃縮の各要素をデバイスに落とし込んだ計測のプラットフォームを完成させ、プロトタイプデバイスを試作し実サンプルを用いて計測原理を実証する。プロジェクト 2 についても同様な観点で目標を見直し、計測対象を PM2.5 からバイオエアロゾルに変更した。プロトタイプのスペックは成果の産業界への橋渡しに十分と考えられる要件として設定した。

プロジェクト 3 については目標の大きな変更はなく、原理検証からさらに進ませ実用化検討を行い、製品試作をプログラム期間中の目標とした。即ち、実用に供せるレベルまで近づけた実用モデルを試作し（製品試作）、これを用いてその価値を実証することを目標とした。プログラム期間中は種々あるアプリケーションの中で衛生管理用途の臭気識別（快・不快臭の識別）を選定し検証することとした。

（3）研究開発プログラムの全体構成図

プロジェクト構成、課題構成は図 9 に示すとおりである。2017 年 5 月の出口目標、研究開発目標の見直しに伴い、研究開発体制も変更した。見直しにより粒子状物質を計測する「1 粒子解析ユニット」と分子状物質を計測する「人工嗅覚システムユニット」にマネジメント体制を再編した。また、課題を大括り化することにより、研究者間の連携を強化した。

見直し後のプログラムでは図 9 の下段のとおり、各プロジェクトで開発する技術を「課題 1 濃縮・輸送」、「課題 2 検出」、「課題 3 パターン認識」に分け課題として再設定した。課題 1、課題 2 の中で分子認識の材料開発も行った。また、開発の最終段階でプロジェクト 1、2 は「課題 4 実証評価」、プロジェクト 3 は「課題 4 製品試作」に取り組み、最終的には上述の研究開発目標（図 8）を目指した。

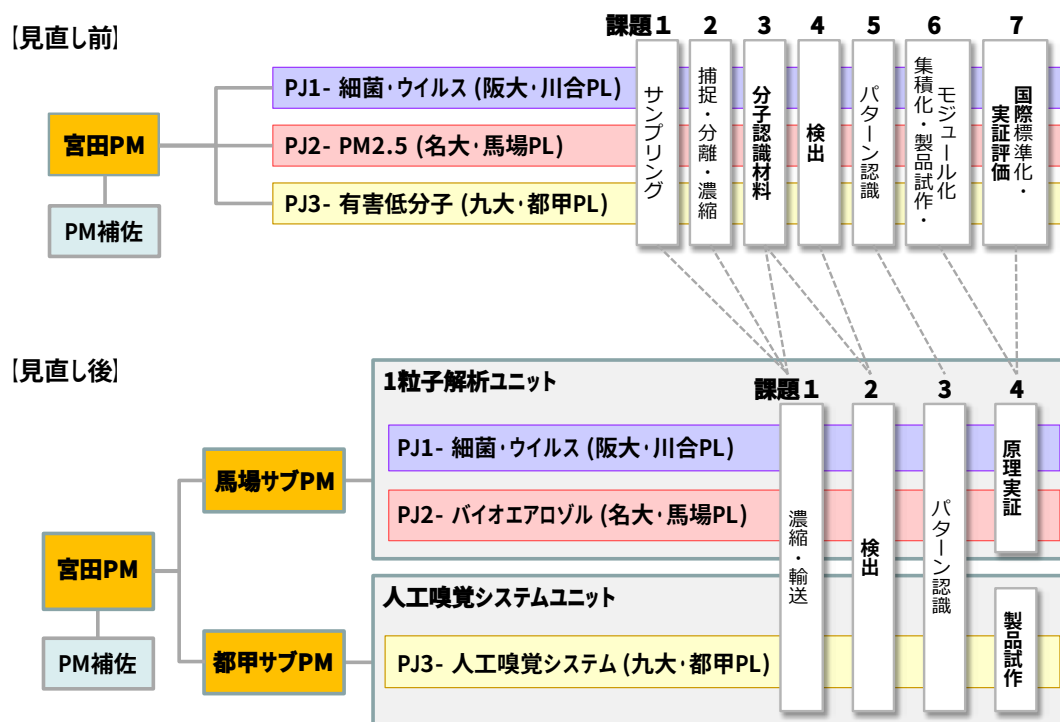


図9 研究開発プログラムの全体構成

（4）具体的な取組

① プロジェクト1- 細菌・ウイルス、 プロジェクト2-バイオエアロゾル

i) 研究開発の概要

プロジェクト1、2では、ナノポアの開発(図13 課題2)に加えて、ナノポアの電流信号の特徴を抽出・機械学習し、パターン認識によりウイルス・細菌・バイオエアロゾルを識別する技術(図13 課題3)、計測対象微粒子を分離・濃縮してナノポア検出部まで誘導するナノ流路技術(図13 課題1)を開発する。さらに、ナノポアの粒子識別をアシストする材料として、ナノポアの内壁に固定する認識分子を開発する。これら分離濃縮、粒子計測、波形解析の機能を小型のデバイスに落とし込んだ計測のプラットフォームを完成させ、1粒子の形状、性質を識別する全く新しい原理に基づく計測技術を開発し、高感度、簡便、迅速な多項目計測を達成する。また、プロトタイプデバイスを試作し、病原性微生物が取り扱える医学系研究機関等において実サンプルを用いて計測原理を実証する。

ii) 成果目標

分離濃縮、粒子検出、機械学習の機能を小型のデバイスに落とし込んだプロトタイプを試作し、多項目、迅速、高感度センシングの原理を実証する。プロジェクト1-細菌・ウイルスでは、検出感度10,000粒子/mL（液体サンプル）、計測時間15分、多種類細菌・ウイルスの識別を目標とする。プロジェクト2-バイオエアロゾルでは、検出感度10粒子/mL（大気サンプル）、計測時間20分を目標とする。

② プロジェクト 3- 人工嗅覚システム

i) 研究開発の概要

プロジェクト 3 では多様な使用シーンに対応可能な人工嗅覚システムを開発する。ppb～ppt レベルの超希薄な成分からなる空間ガス、生体ガスをセンシングし、危険・有害物の有無や体の状態を識別するものである。これを実現するため、前述したとおり高感度化のための濃縮デバイス、検出のためのトランスデューサ、空気質識別のためのパターン認識技術を開発する。トランスデューサは応答独立性の高いセンサ素子を並べたセンサアレイを開発する。応答独立性を確保するため、センサ素子に固定する分子認識材料の探索も実施する。

また、本プロジェクトでは様々な構成成分や濃度に対応するため、用途に応じてセンサ構成が変更できるようなシステムのプラットフォームを開発する。すなわち、使用シーンに応じてセンサアレイの種類やパターン認識のアルゴリズムを変更するだけで、そのシーンに適応できるようにシステムをプラットフォーム化するのが最終的な目標である（図 10）。



図 10 人工嗅覚システムのプラットフォーム

ii) 成果目標

濃縮、センサアレイ、機械学習の機能を備え、空気質を高感度、迅速に検知できる人工嗅覚システムのプラットフォームを完成させる。実用モデルを試作し、臭気識別用途にてその価値を実証する。実用モデルのスペックは、検出感度 1ppb 以下、計測時間 5 分とする。

(5) 研究開発プログラムの全体ロードマップ

図 11 のロードマップに従って研究開発を行う。研究開発期間の前半は各プロジェクトの検知対象に適したデバイスの基本設計を行い、捕捉、濃縮、検出など各構成要素の動作を検証する。後半は各構成要素の機能性を向上させ、また、各構成要素の集積化、インテグレートを行う。プログラム終盤では最終目標のスペックに適合したプロトタイプを試作し(プロジェクト 3 は製品試作)、実使用環境において原理実証を行う。

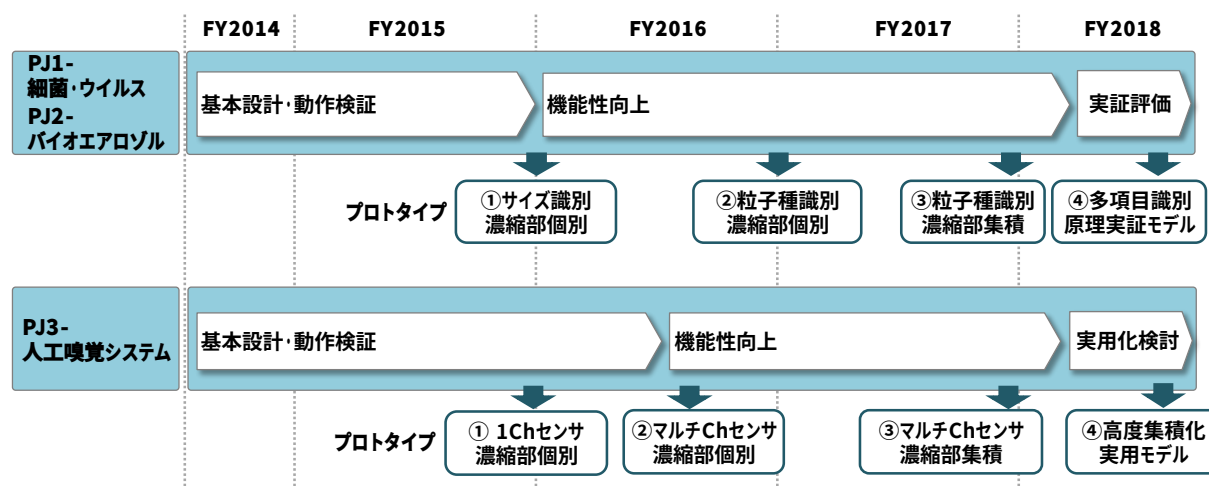


図 11 研究開発ロードマップ

(6) 研究開発プログラムのマイルストーン

本プログラムでは研究ステージに応じた機能を有するプロトタイプを作製し、これにより動作検証と課題抽出を実施しながら研究開発を進める。マイルストーンは図 11 のプロトタイプ試作の時期であり、これを進捗の判断ポイントとする。プロジェクト 1、2 では濃縮部を備えた細菌・ウイルスの識別が可能なデバイスを 2018 年 3 月までに、プロジェクト 3 では濃縮部、マルチチャネルセンサ、アルゴリズムを搭載したデバイスを 2017 年 12 月までにそれぞれ試作し、これを進捗の判断ポイントとする。

(7) 研究開発プログラム実施期間

2014 年 10 月から 2019 年 3 月まで (4.5 年間)

2. 研究開発プロジェクト毎の実施状況及び成果

(1) プロジェクト 1-細菌・ウイルス

プロジェクト 2-バイオエアロゾル

① プロジェクトの計画

研究開発目標達成のため、以下の課題にブレークダウンし研究開発を進める。

▶ 課題 1: 濃縮・輸送

生体サンプルに含まれる細菌、ウイルスを濃縮し、ナノポア検出部に誘導するマイクロ・ナノサイズの流路を開発する。

また、大気中の微粒子を液相中に捕捉、濃縮し、ナノポア検出部に誘導するマイクロ・ナノサイズの流路を開発する。

▶ 課題 2: 検出

細菌、ウイルスのサイズ・形状・表面電荷に敏感なイオン電流波形を出力する低アスペクト比ナノポア（薄膜ナノポア）を開発する。また、ナノポアの内壁に固定する認識分子も開発する。認識分子はナノポアによる識別をアシストするもので、対象物と弱く相互作用することにより、イオン電流波形に対象物の表面特性を反映させる働きを持つ。

また、旧プロジェクト 2-PM2.5 では微粒子の粒径分布を計測する技術を開発してきたが、後述するように（P19 参照）、PM2.5 用途で開発してきた長尺のナノポアが耐性菌の識別に有効であることが見出されたため、この知見を活かし低アスペクト比ナノポアと並行して長尺ナノポアの細菌計測における有用性も検証する。

▶ 課題 3: パターン認識

対象物がナノポアを通過する際に観測されるイオン電流波形から、対象物の識別に有用な特徴量を自動抽出し、波形の僅かな違いから対象物を高精度に識別する機械学習アルゴリズム・プログラムを開発する。

▶ 課題 4: 原理実証

医学系研究機関などの病原体を扱える機関において、細菌、ウイルスの実サンプルを用いてプロトタイプ機により計測原理を実証する。

研究開発ロードマップは図 12 のとおりである。ナノ流路濃縮（課題 1）、ナノポア検出（課題 2）、パターン認識（課題 3）の要素技術開発を進め、開発段階に応じたプロトタイプを試作することにより、原理確認と課題抽出を実施する。最終年度には濃縮と検出を統合した多項目検知が可能なプロトタイプを試作し、実サンプルを用いて計測原理を実証する。

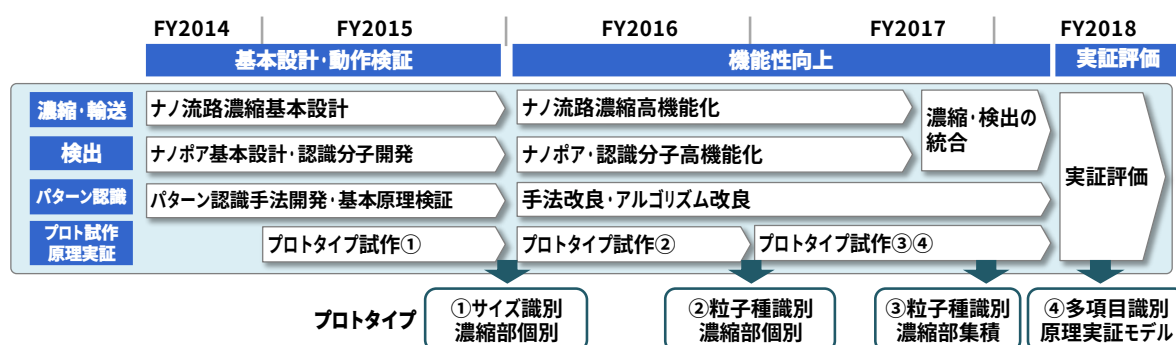


図 12 研究開発ロードマップ（プロジェクト 1、2）

② プロジェクトの体制

図 13 の体制で全機関が連携し研究開発を推進する。

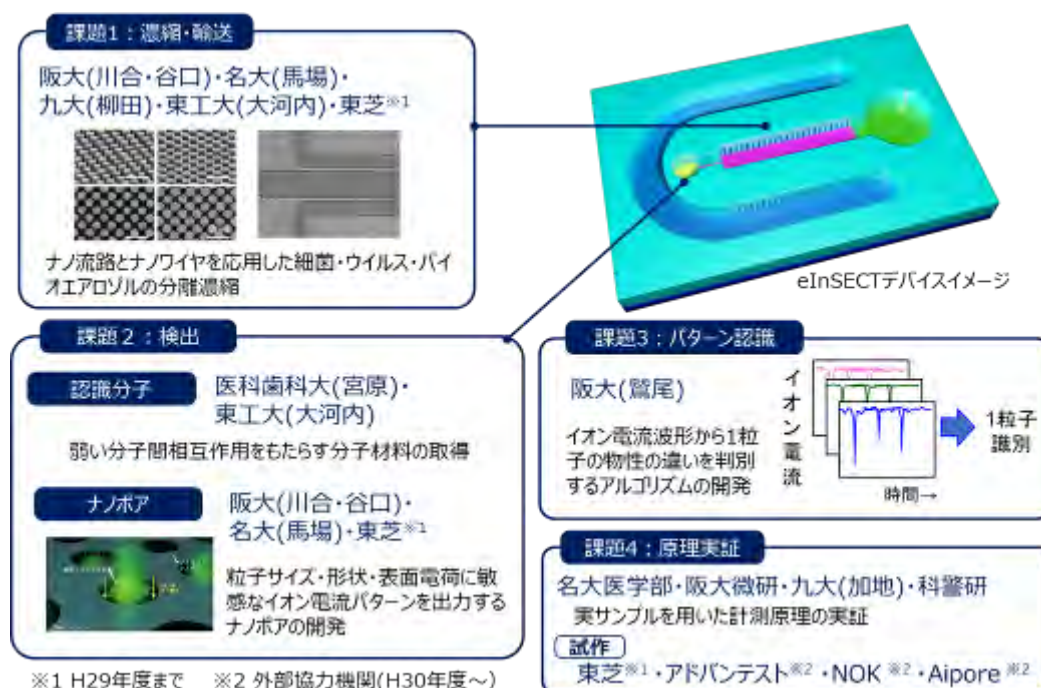


図 13 プロジェクト 1、2 の研究開発体制

③ プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

i) 課題1- 濃縮・輸送

▶ 生体サンプル中の細菌・ウイルス濃縮・輸送（プロジェクト1）

感染初期のように細菌・ウイルスの濃度が低い場合には、ナノポア計測において検出頻度が低くなり、計測時間が長くなる可能性がある。ナノポアの粒子検出頻度は粒子濃度に依存するため低濃度サンプルでナノポアの検出頻度を確保するため、サンプル中の粒子を濃縮し、ナノポアまで輸送するシステムが有効となる。そのため、ナノポア検出部の前段に濃縮機能を備えたデバイスを新たに開発した。図 14（左）に示すとおり、①主流路にサンプル液を流し、②側流路（側流路は計測対象より小さくなるように設計）から液を吸引し入り口に計測対象をトラップ、③側流路から主流路に液を戻し脱トラップ、④ナノポア検出部に粒子を輸送という4つのステップで粒子を濃縮する方式である。この方式の濃縮チップを試作、動作検証を行い、希薄粒子を 1000 倍まで濃縮可能であることを確認した。

本プロジェクトでは 10^4 個/mL の検出感度を目標としている。 10^4 個/mL の粒子濃度ではナノポア検出はほとんど出来ないが、開発した濃縮チップではこれを 10^7 個/mL 相当まで濃縮でき、ナノポアで十分な頻度のパルスが得られるようになり、濃縮デバイスの効果を実証することが出来た（図 14(右)）。

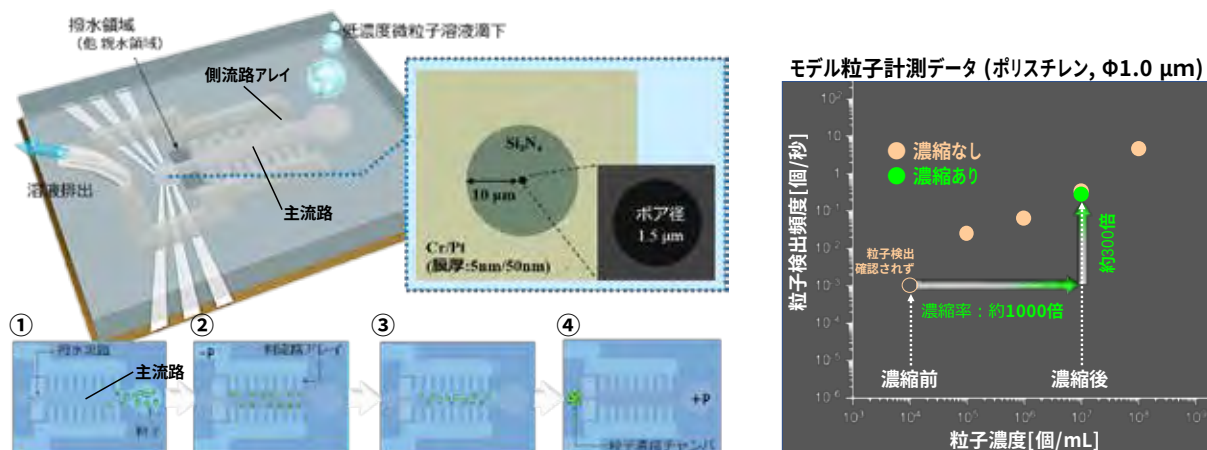


図 14 微粒子濃縮チップ（左）と濃縮効果の実証結果（右）

▶ 大気中微粒子の濃縮・輸送（プロジェクト 2）

プロジェクト 2-バイオエアエアロゾルでは大気中に浮遊している希薄な微粒子を液相に捕捉し、濃縮する必要があるため、水フィルムによる捕集技術を新たに開発した。本技術は、基板上に直径 100 nm の酸化亜鉛ナノワイヤを形成した後、原子層堆積により二酸化チタンをナノワイヤ表面に 10 nm 堆積したコアシェル型ナノワイヤを開発したものである。コアシェル型ナノワイヤにより超親水性の界面を構築することで水の保持力を大きくし、水を導入した際に水フィルムを形成することに成功した。この技術は、水フィルムにより気相の粒子を液相に捕捉しさらに濃縮する技術であり、これまでに捕捉効率 70%、濃縮率 3,700 倍まで高めることに成功している（図 15）。この濃縮率であれば環境基準から設定した目標検出感度である大気中粒子 10 個/mL を達成可能であると見込まれる。

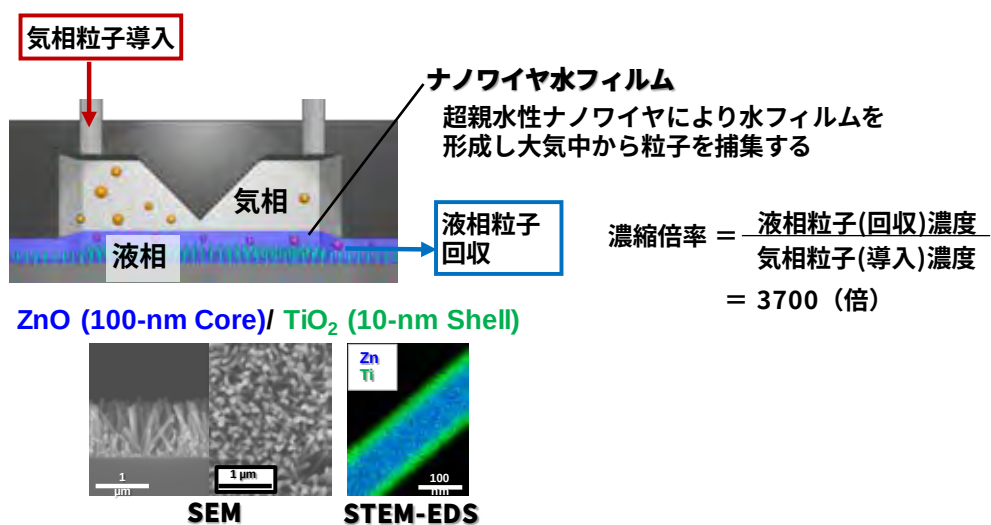


図 15 ナノワイヤ濃縮デバイスによる標準粒子の捕集・濃縮

また、開発したナノワイヤ濃縮デバイスを用いて、PM2.5 標準物質（国立環境研）の捕集を試みた。図 16 に示すとおり、濃縮デバイスに導入する前の粒子の粒径分布と濃縮デバイスから回収した粒子の粒径分布は良く一致していることが確認できた。

さらに、本コアシェル型ナノワイヤは、親水性が 1 年以上持続することを見いだした。他材料のナノワイヤや二酸化チタンナノシート等では、親水性を 1-2 ヶ月程度しか持続できないことを確認しており、本コアシェル型ナノワイヤの表面構造が、親水性の長期間持続に適していることを明らかにした。

以上のように、開発したナノワイヤ濃縮デバイスは、濃縮倍率、粒子回収率に優れ、耐久性の面でも有望であることを示すことが出来た。

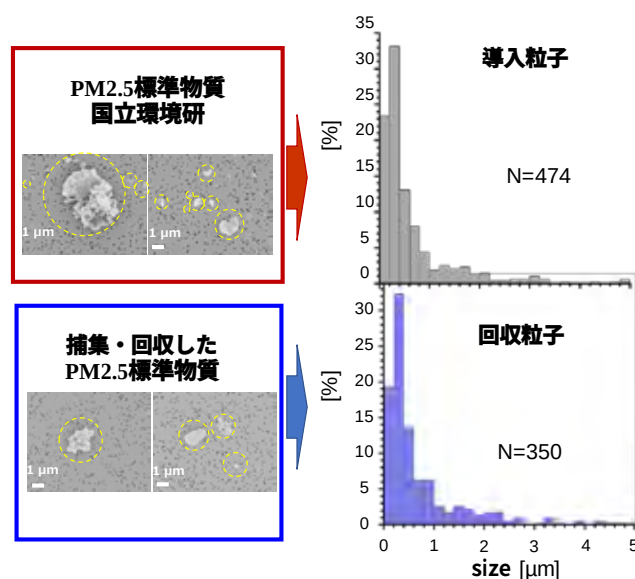


図 16 捕集前後の PM2.5 標準物質の粒径分布

ii) 課題 2- 検出

▶ 薄膜ナノポア的设计（プロジェクト 1）

細菌、ウイルスの検出・識別に適したナノポア構造（細孔の直径や深さおよびメンブレン材料）を探索した。細菌（大腸菌、枯草菌）又はウイルス（インフルエンザ A 型、A 亜型、B 型）を計測して得られるイオン電流波形の機械学習アルゴリズムによる粒子の識別精度を指標としてナノポアの性能評価を行ったところ、細菌では直径 3 μm、厚さ 50nm、ウイルスでは直径 300nm、膜厚 40nm のナノポア（低アスペクト比ナノポア）において識別精度が高いことを見出した。

また、メンブレン材料として窒化シリコンを用いた際、ナノポア測定時において、負電荷を帯びたウイルスの電気泳動方向とは逆方向に流動する電気浸透流の効果により、ウイルス以外の弱い電荷を帯びた夾雑物をナノポア近傍でフィルタリング可能であることを明らかにした。これにより、メンブレン材料として、SiO₂ や Si₃N₄ などの水中で表面チャージがマイナスになるものが適しており、逆に Al₂O₃ や ZnO

などのプラスチャージを帯びる材料は、ウイルスや細菌検出に不適合な材料であることが判明した。

▶ 薄膜ナノポアの高機能化 1 マルチポアチップの原理検証（プロジェクト 1）

ナノポアの粒子検出頻度を向上させる方策として、前述の濃縮チップ開発の他に複数のポアを備えるマルチポアチップの開発も行った（図 17）。開発の過程で、ポアを単純に増やすだけでは検出頻度は向上せず、適切な間隔を開けてポアを配置する必要があることが判明した。この知見をもとに 100 ポア（10×10）まで増やしたチップを試作したところ、1 ポアに比べ 100 倍まで検出効率が向上することを確認した。これにより、低濃度の実サンプルの粒子検出に向け、ポア数を増やすことで検出頻度を向上させるというマルチポアの効果を検証することが出来た。

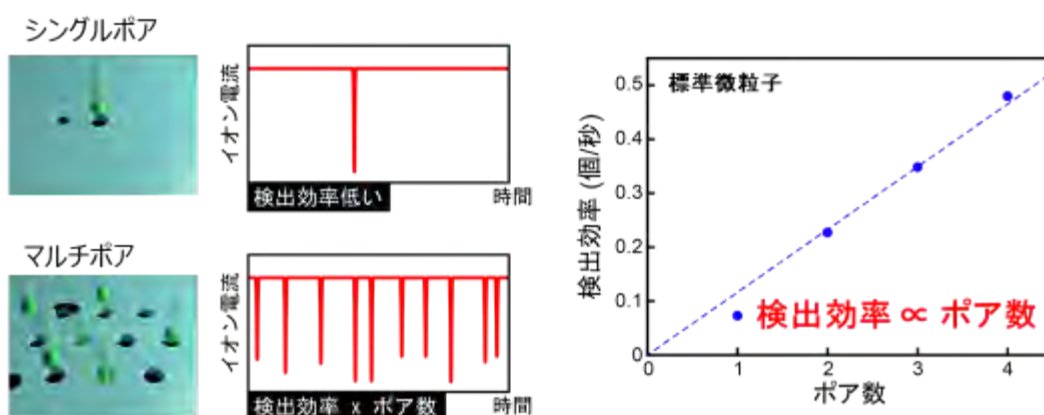


図 17 マルチポアによる検出頻度の向上

▶ 薄膜ナノポアの高機能化 2 分子修飾ポアの原理検証（プロジェクト 1）

ウイルスの識別精度を向上させるための高機能ナノポアの開発も行った。ナノポアの内壁に対象ウイルスと特異的に相互作用する認識分子を固定し、当該ウイルスがナノポアを通過する際、認識分子との一時的な吸着状態を経るようにすることで、イオン電流波形に分子間相互作用の違いを反映させるコンセプトである。

ここで、ウイルスと認識分子が強く相互作用してしまうと、ウイルスが永久的にナノポア内に閉塞した状態になってしまう。よって、ナノポアに固定する認識分子は、ウイルスと弱く相互作用するものであることが好ましい。そこで、認識分子としては、インフルエンザ表面タンパク（ヘマグルチニン）を認識する抗体から分子設計したペプチドを新規に取得し、ナノポアに固定した（図 18 左）。インフルエンザ A 型（H1N1）と B 型の識別精度を評価したところ、非修飾のナノポアで 72%、ペプチドで修飾したナノポアで 84%の識別精度であった（図 18 右）。なお、ウイルス型判定においては、学習データとして各種ウイルスについて 87 個ずつのイオン電流パルスデータを用い、27 個の電流パルスについて判定を実施した。本結果により、認識分子修飾ナノポアの有用性を実証することができた。

また、上述したペプチドと同様に、インフルエンザウイルス表面に特異的に結合する糖鎖もナノポアに固定する認識分子として開発した。

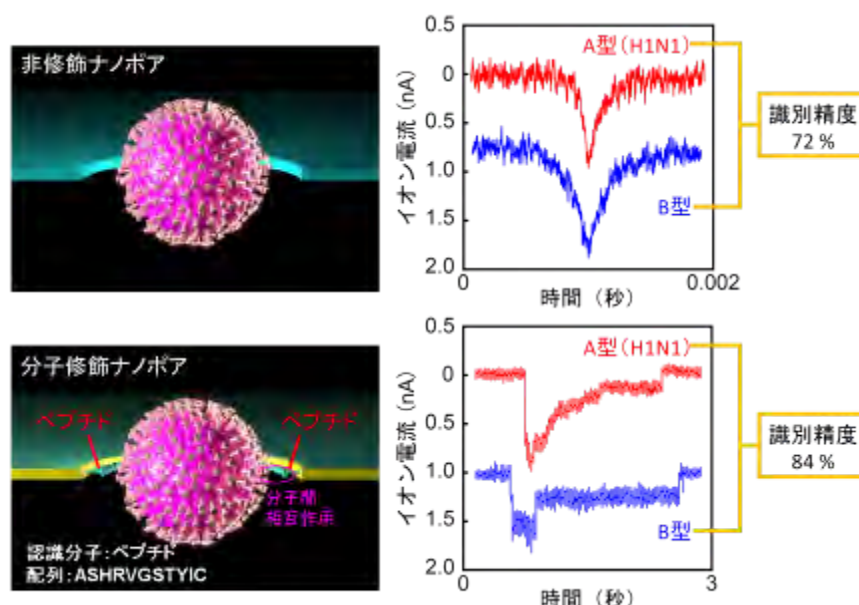


図 18 分子修飾によるナノポアの高機能化

▶ 長尺ナノポア的设计 薬剤耐性菌識別の検出 (プロジェクト 2)

前述したとおり本プログラムの開始当初、プロジェクト 2 では PM2.5 を対象としており、微粒子の粒径分布の計測に向けて定量性に優れた長尺のナノポアの開発も行ってきた。対象をバイオエアロゾルに見直したため、このデバイスを用いて細菌の識別を試みたところ、黄色ブドウ球菌とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のイオン電流波形に違いがあることを発見した (図 19)。

長尺ナノポア計測によって得られる個々の粒子の物理パラメータを反映したイオン電流波形に基づいて、計測対象粒子の個数や物理特性を推定するアルゴリズムの開発と基本性能検証を行った。機械学習プラットフォームフリーウェア Weka を活用し、ナノポアによる細菌、ウイルスの実測データから 50-60 種類の特徴量を抽出し、70-80 種類の分類器 (4,000 通り超の組み合わせ) を検討することにより、種類分布推定アルゴリズムを確立した。この技術により、耐性菌と非耐性菌を 1 パルスでさえも 98% の精度で識別することに成功した (図 19)。

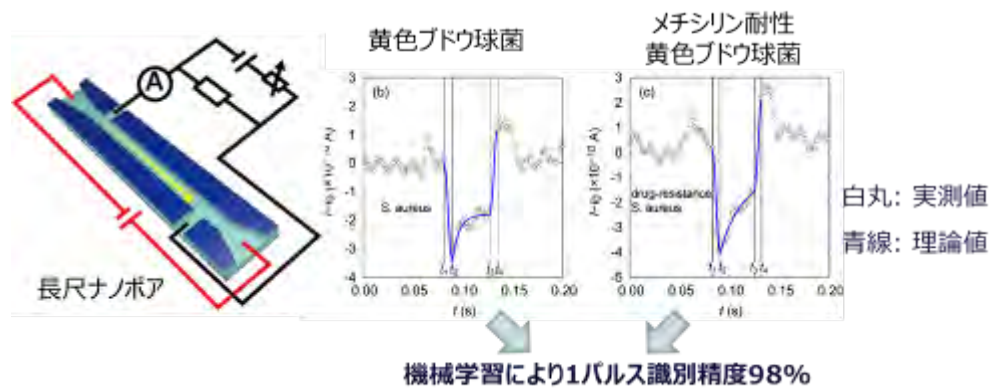


図 19 長尺ナノポアによる薬剤耐性菌の識別

実測値（白丸）と理論値（青線）の比較

薬剤耐性菌の識別においては、長尺ナノポアでは粒子を高速で移動させるためにポアの両端に高電圧をかけるが、これにより細菌に穴が開くと考えられる

(electroporation)。このとき非耐性菌と耐性菌で細胞壁の厚さが異なるため、穴の開き方や内容物放出の度合いがイオン電流波形に影響したものと考えられる。

この新しい薬剤耐性菌の識別機構を解明するために、後述する図 22 のマルチフィジックス有限解析法に、イオン拡散解析法を加えた新規解析法を開発した（図 20）。流体力学・電気力学に加えてイオン拡散に基づいた理論モデルにより、細菌が、長尺ナノポアを通過する際に生じる細菌に穴が開くことに基づいた細菌内容物放出によるイオン電流変化をシミュレーションすることができ（図 20）、実験で観測されるイオン電流波形解析による耐性菌・非耐性菌の識別が可能になった。

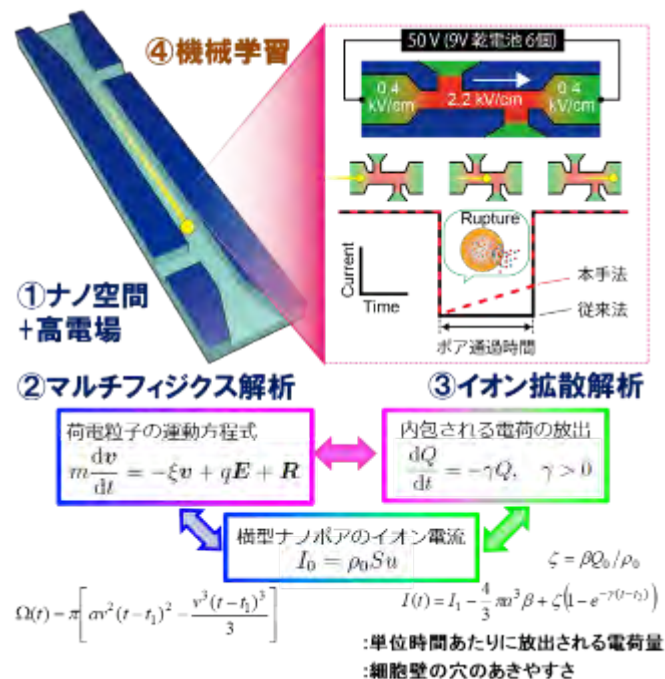


図 20 マルチフィジックス解析とイオン拡散解析

▶ ナノワイヤ濃縮と長尺ナノポア検出の一体化（プロジェクト 2）

小型で手軽に持ち運べるバイオエアロゾル検出デバイスを実現するためには、大気サンプルの捕集・濃縮、検出の一連動作が連続して行えることが望ましく、そのためには各機能を一体化させたモジュールが有効である。そこで本プロジェクトでは前述した超親水性ナノワイヤ（捕集・濃縮部）と長尺ナノポア（検出部）を一つのチップにインテグレートしたモジュールを試作し、動作検証を行った。図 21 に示すように、一体化したモジュールは PM2.5 標準物質の計測実験において、モジュールに導入前の粒径分布と長尺ナノポア検出による粒径分布が良い一致を示し、捕集、濃縮、検出の一連動作を検証することが出来た。

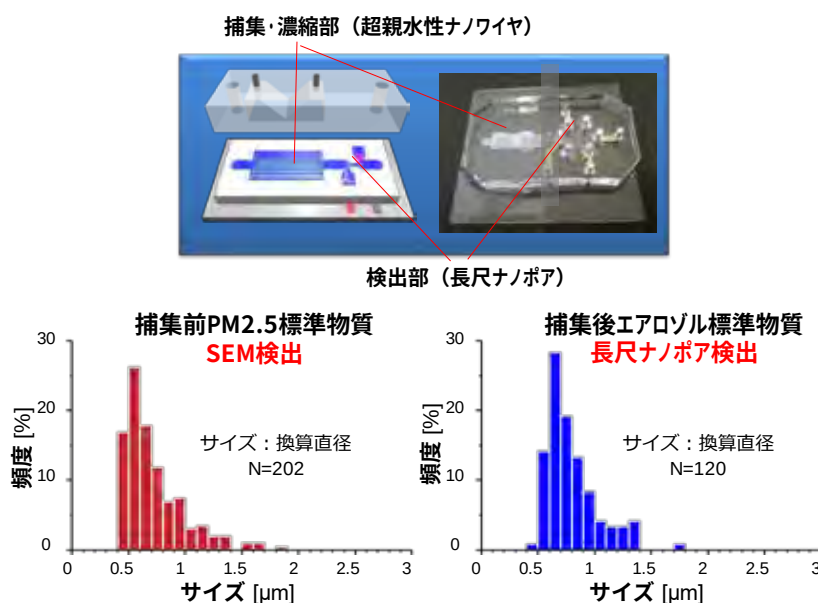


図 21 ナノワイヤ濃縮と長尺ナノポア検出の一体化デバイスの動作検証

iii) 課題 3-パターン認識（プロジェクト 1、2）

ナノポア計測によって得られる個々の粒子の物理パラメータを反映したイオン電流波形に基づいて、計測対象粒子の個数や物理特性を推定するアルゴリズムの開発と基本性能検証を行った。機械学習プラットフォームフリーウェア Weka を活用し、ナノポアによる細菌、ウイルスの実測データから 50-60 種類の特徴量を抽出し、70-80 種類の分類器（4,000 通り超の組み合わせ）を検討することにより、種類分布推定アルゴリズムを確立した。また、プロトタイプへの実装のための実計測環境用情報処理技術も開発した。

一方、機械学習によって得られる波形特徴量に関する知見を元に、1 粒子の様々な物理的性状（大きさ、形状、表面電荷量、ダイナミクス）を正確に見積もるためには、精緻な物理モデルが必須となる。そこで、Poisson 方程式、Nernst-Planck 方程式および Navier-Stokes 方程式を用いたマルチフィジックス有限解析法を開発した（図 22）。この流体力学と電気力学に基づいた理論モデルにより、ウイルスが低アスペクト比ナノポアを通過する際に生じるイオン電流変化をシミュレーションす

ることができ、実験で観測されるイオン電流波形と1粒子性状の紐づけ（粒子サイズ、形状、表面電荷）が可能になった。

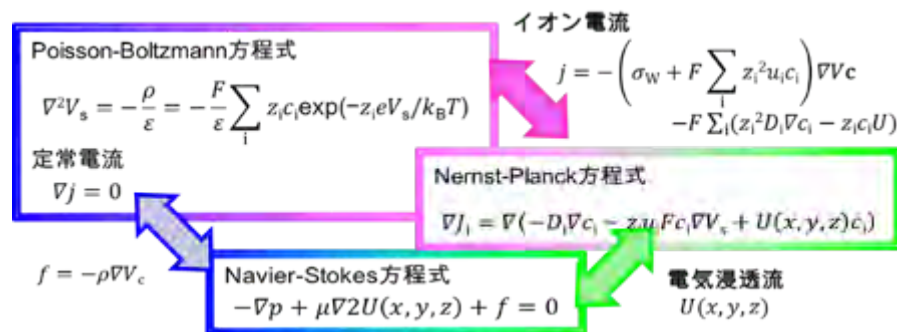


図 22 Multiphysics 解析

iv) 課題 4-実証評価

▶ インフルエンザウイルスの識別実証（プロジェクト 1）

本プログラムの出口目標は細菌、ウイルスの多項目計測が可能なシステムの構築、社会実装であり、プログラム期間内の開発目標はその原理実証である。最終的な原理実証としては臨床サンプルなど有象無象の夾雑物が混入した検体において対象物質を識別することである。そこでまず、モデル実験として鶏卵培養により取得したインフルエンザウイルス A 型 (H1N1)、B 型、A 亜型 (H3N2) を用いて、これらを薄膜ナノポアで計測し識別精度を検討した。各種インフルエンザウイルスを個別に計測してイオン電流波形を取得し（図 23 左）、これを用いて波形特徴量（パルスの波高、波幅、面積、面積比、俯角、時間慣性、波高慣性、尖度、波高ベクトル、時間ベクトル等）を抽出、分類器を機械学習した。この分類器によるウイルスの識別性を評価したところ、1 パルスの識別精度が A 型 (H1N1) と B 型で 72%、A 型 (H1N1) と A 亜型 (H3N2) で 68%、A 亜型 (H3N2) と B 型で 61%であった（図 23 右）。なお、ウイルス識別精度の推定では、各ウイルスについて 148 個ずつのイオン電流パルスデータを学習データとして用い、48 個のパルスについて型判定を行った。

このように、サイズ、形状がほとんど変わらないインフルエンザの型、亜型の識別できたことから、本プログラムのコンセプトであるナノポア計測と機械学習の組み合わせによる 1 粒子解析の有用性が検証できた。

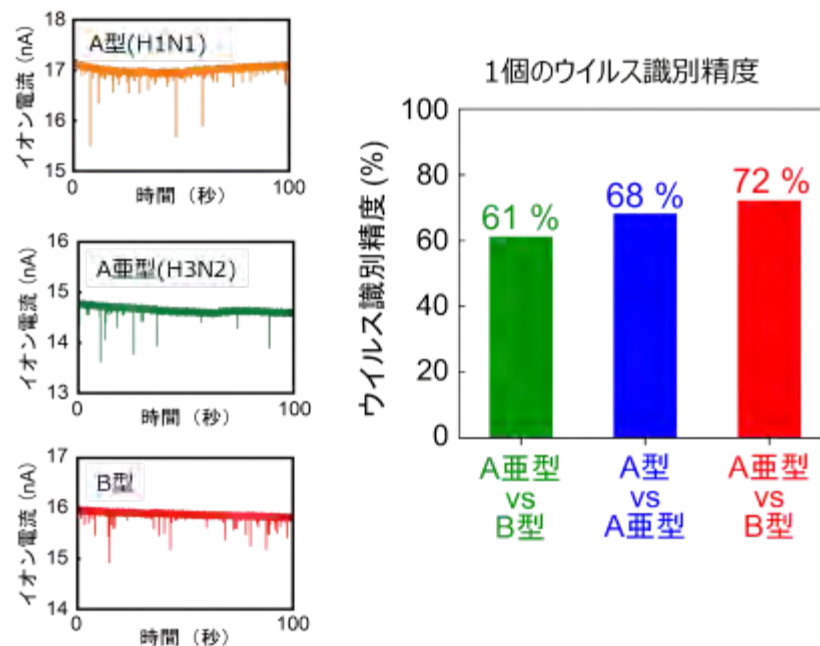


図 23 インフルエンザウイルスのナノポア検出波形（左）と識別精度（右）

上述のとおり、ナノポア計測による高精度なウイルス識別が可能であることが実証できた。では、はたして機械学習アルゴリズムはウイルスのどんな特性を見分けて学習しているのかが疑問として生じる。これは、多くの場合ブラックボックスである機械学習判定に共通する課題である。そこで、確率密度分布推定法を用いて、1パルス識別に供した多数の波形特徴量のうち、どの特徴量がインフルエンザウイルス識別に効果を示したかを調べた。その結果、波幅が最も識別精度に効いていることが分かった（図 24）。ここで、パルスの波幅は、1個のウイルスがナノポアを通過するのに要する時間を表す特徴量である。一方、インフルエンザウイルスがナノポアを通過する際の電気泳動速度はウイルスの表面電荷密度に比例して速くなる。これらのことから、上述の1パルス識別において、機械学習アルゴリズムはウイルスの表面電荷密度の違いを識別していることが分かった。

さらにナノポア計測をウイルス以外の測定対象物に拡張させ、特徴量と粒子パラメータの紐づけを試みた。その結果、パルスの波高や面積は粒子サイズ、波幅は粒子のナノポア近傍におけるダイナミクス、尖度は粒子形状及びナノポア内のダイナミクスを反映した特徴量であることを突き止めることができた。なお、機械学習によるパターン認識を基軸とする本識別手法は、1パルス判定を、汎用のコンピュータを用いた場合でも1ミリ秒で完了でき、リアルタイム性を兼ね備えたデバイス指向の機械学習判定法である。

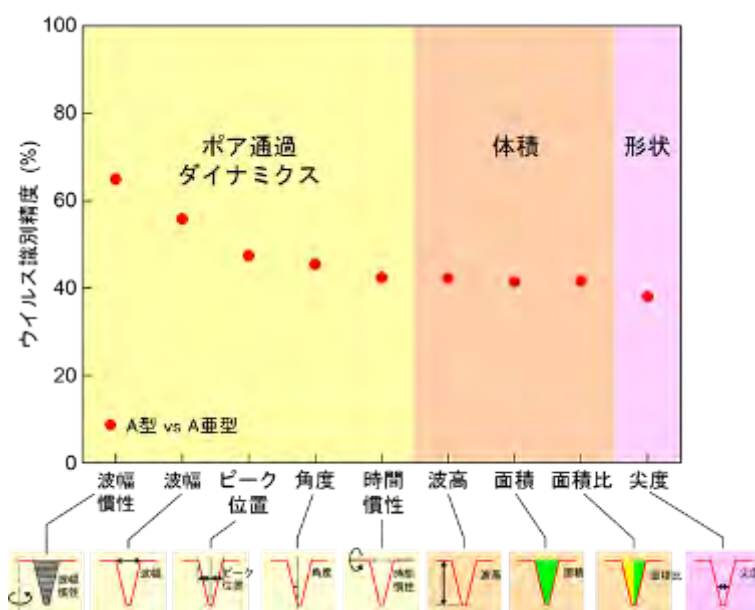


図 24 波形特徴量別ウイルス識別精度

▶ 唾液中インフルエンザの計測（プロジェクト 1）

実使用に近い環境でナノポア計測を実証する目的で、市販の唾液中にインフルエンザウイルスを分散させたサンプルで薄膜ナノポアの計測を行った。

唾液中のウイルス計測では、唾液に含まれる不特定多数の夾雑物と分けてインフルエンザウイルスを検出する必要がある。実際にナノポア計測を実施したところ、窒化シリコン中に作製したナノポアを用いた場合には、インフルエンザウイルスがナノポアを通過できる電圧極性条件では、唾液中の夾雑物はナノポア内に侵入されず、電気浸透流によってブロックされることが分かり（図 25 左）、このフィルタ効果によって、インフルエンザウイルスだけを選択的に検出可能であることが分かった。これとは逆の電圧極性とした場合には、唾液中の夾雑物由来の多数のパルスが見られた（図 25 右）。

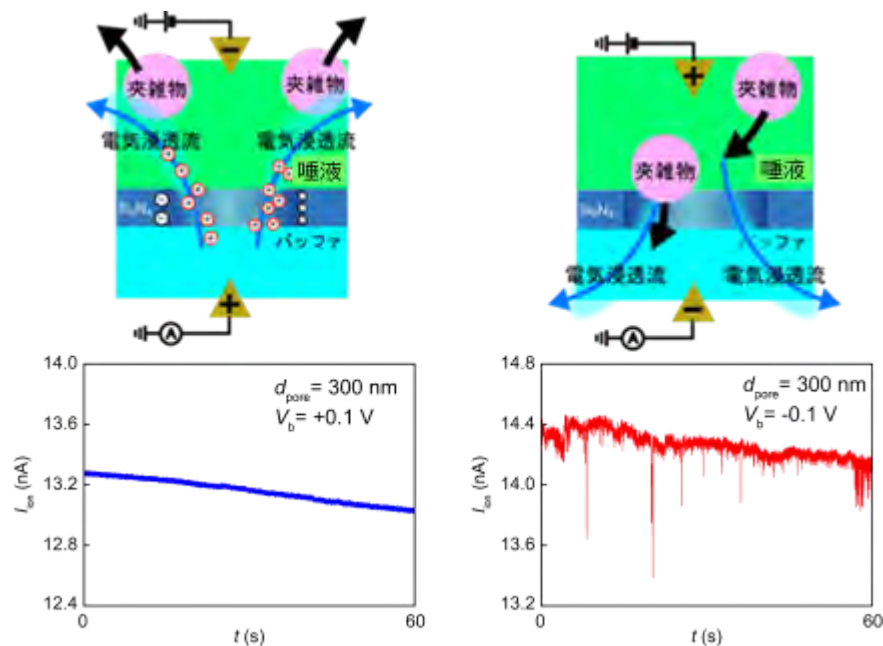


図 25 電気浸透流による夾雑物のフィルタリング
(ウイルスを含まない唾液の計測結果)

唾液中のインフルエンザの識別精度は、1 個のパルスによる識別精度が A 型 (H1N1) と B 型で 91%、A 型 (H1N1) と A 亜型 (H3N2) で 76%、A 亜型 (H3N2) と B 型で 91%であった (図 26 左)。なお、今回の識別精度は図 23 に示した識別精度から改善が見られるが、これは研究開発の中で随時機械学習アルゴリズムを改良しており、その効果と考えられる。

図 26 左は 1 個のウイルス粒子を計測した場合の識別精度である。実際の使用条件でウイルスのイオン電流波形が複数個取得された場合、図 26 右に示すとおり 1 パルスの識別精度が 70%程度であっても、複数個のパルス識別によるデータアンサンブル処理によって 100%に近い識別精度が可能である。

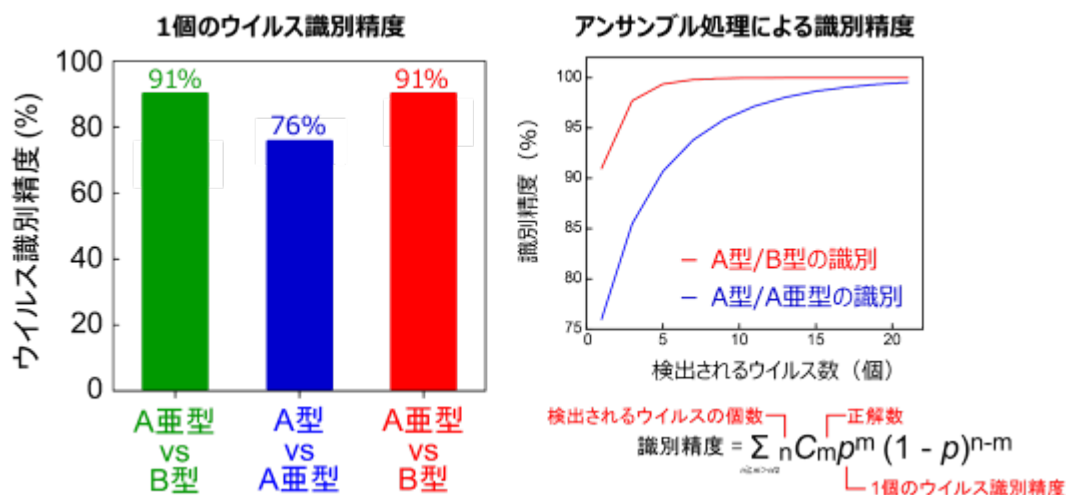


図 26 唾液中インフルエンザの識別

▶ 多項目ウイルスの計測（プロジェクト 1）

本プログラムの目的としている多項目細菌・ウイルスの計測の検証を行った。インフルエンザに加え、インフルエンザとサイズが同等でヒトによく見られるウイルスとして RS ウイルス、コロナウイルス、アデノウイルスとの識別を検証した（図 27）。細胞培養により取得した各ウイルスを薄膜ナノポアで計測し、得られたパルス波形により分類器を機械学習した。これにより構築した機械学習アルゴリズムにより種類識別を評価したところ、1 個のパルスデータによって 4 種ウイルスの中から 1 種を識別する精度は 82.2%であった。これによりナノポアが多項目の計測に対応可能であることが検証できた。

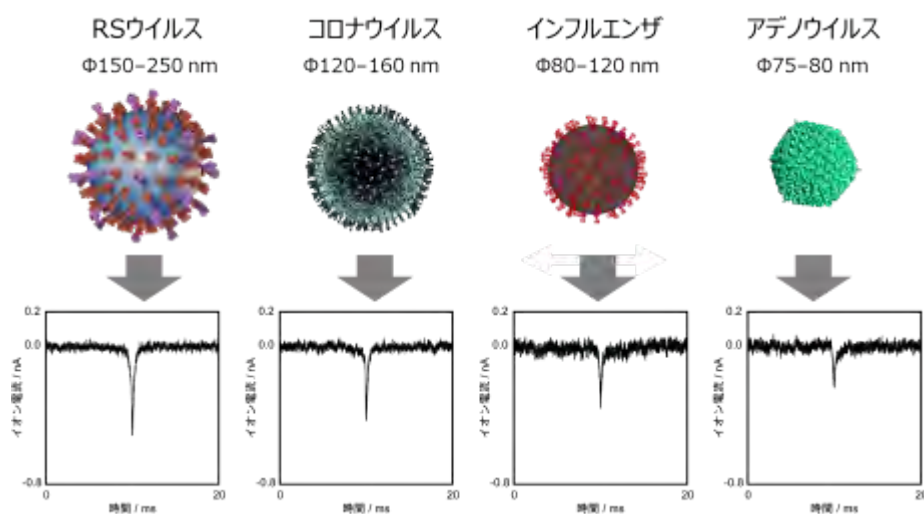


図 27 4 種ウイルスのナノポア計測

▶ インフルエンザ検査の臨床研究（プロジェクト 1、進行中）

東京医科歯科大学医学部附属病院の協力のもと、インフルエンザ患者を対象とした臨床研究を開始した。既存のインフルエンザ迅速検査キット（エスプライン）で検査された鼻腔ぬぐい液の残余サンプルをプロトタイプで計測し、既存キットとナノポアの結果を比較するのが目的である。2018 年 12 月末以降、多数の臨床サンプルが入手できている。プログラムの研究開発期間は 2018 年 12 月末日終了したが、2019 年 2 月現在、臨床サンプルのナノポア計測を実施中であり、既存の検査キットでインフルエンザ陽性であったサンプルは総じて多くのパルスが見られている。今後、例数を追加するとともに観測されたパルスの解析によって粒子種が識別できるかを検証することが課題となる。

▶ 薬剤耐性モデル細菌の識別（プロジェクト 2）

上記 ii) 項 (P19) において、長尺ナノポアによって薬剤耐性菌識別の原理が検証できたことについて述べた。この検証をさらに拡張する目的で、薬剤耐性菌のモデルとして多剤排出ポンプが過剰発現した大腸菌株を作製し、長尺ナノポアによる識別性を検証した（図 28）。多剤排出ポンプの過剰発現は薬剤耐性の獲得と関連す

と考えられるためである。比較のため、野生株、排出ポンプ欠損型、排出ポンプ欠損型に空ベクターを導入した株、排出ポンプ過剰型の株（薬剤耐菌モデル）をそれぞれ長尺ナノポアで計測し、得られた電流波形を機械学習による解析に供した。その結果、いずれの株も高い精度で識別でき、1 シグナルの識別精度の平均は 94.7% と高い値を示した。以上により、P19 で示した薬剤耐性黄色ブドウ球菌の識別に加え、他の菌種においても薬剤耐性が識別できる可能性が示された。

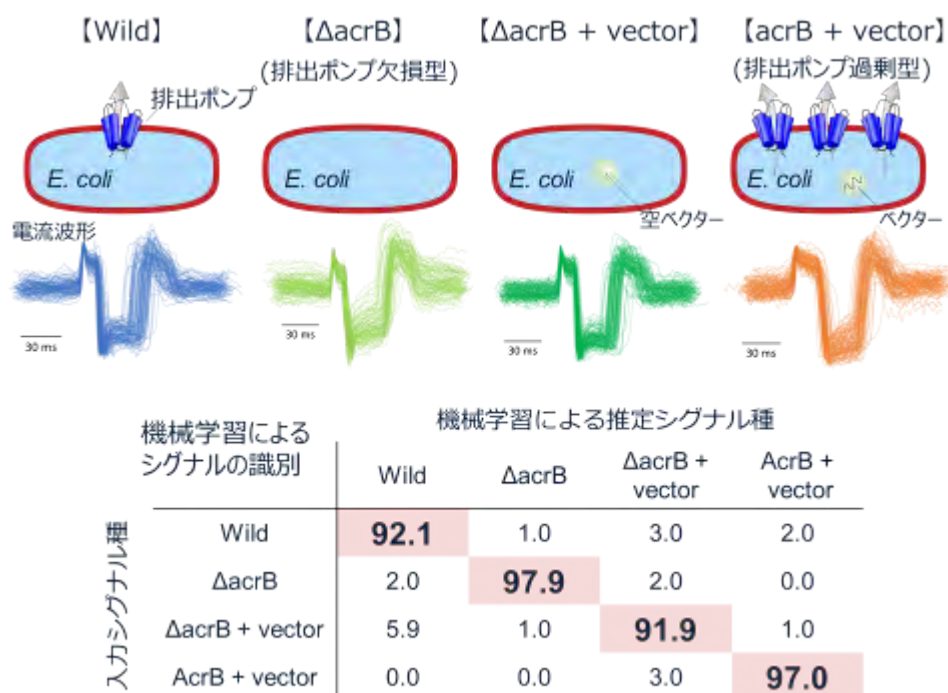


図 28 薬剤耐性モデル大腸菌の識別

▶ プロトタイプ試作（プロジェクト 1、2）

薄膜ナノポアと検体液の流路構造を組み込んだプロトタイプチップ、及びイオン電流信号を計測するプロトタイプ装置の開発を進めてきた。プロトタイプ装置は順次小型化を行い、現在、A4 サイズまで小型化が進んでいる（図 29 上）。また、長尺ナノポアについてもプロトタイプチップ、計測装置の開発を行った（図 29 下）。これにより、医学系研究機関や科学警察研究所など外部ラボに持ち込んだ感染性の細菌、ウイルスを用いた実証評価が可能となった。なお、当該プロトタイプについては、大阪大学、名古屋大学の知財をそれぞれ試作企業 1 社にライセンスし、装置のテスト出荷を実施した。

プロジェクト1



プロジェクト2



図 29 細菌・ウイルス・バイオエアロゾル計測のプロトタイプ

▶ 製品試作（プロジェクト 1）

本年度より、半導体検査装置メーカーの(株)アドバンテストが外部機関として本プログラムに参画し、大阪大学と共同でナノポアに適した電流計測装置を開発した。図 30 に示す製品に近い ES の試作を完了し、テスト出荷が進んでいる。上述したインフルエンザ検査の臨床研究は本装置を東京医科歯科大学医学部附属病院に持ち込み実施したものである。



図 30 微粒子計測装置の ES

また、ナノポアチップに関しては、同じく本年度より外部機関として本プログラムに参画した NOK(株)（自動車部品、電子部品メーカー）が電極付ナノポアチップを開発し、それらの量産・品質管理を検討し、量産出荷の目処がたちつつある状況である。

<研究開発の進展状況>

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
TRL 1 ナノポア計測と機械学習を組み合わせた1粒子解析技術、ナノ構造による濃縮技術等、本プロジェクトで開発した技術はいずれも提案レベルであった。	TRL 5~7 ナノポア計測と機械学習を組み合わせた1粒子解析技術を確立し、濃縮を含まない検出システムに関しては製品試作を完了し、トップユーザーによる評価が進行している（TRL 7）。 濃縮等と統合したシステムに関しては、想定使用環境下での実証段階にある（TRL 5）。

④ 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

細菌・ウイルスの検知では、最も迅速、簡便なものとしてはイムノクロマト法が普及しており改良技術の開発も進められているが、感度が低いという問題がある

（図 31）。イムノクロマト法の高感度化を狙ったものとして銀増幅法や光導波路法が開発されたが、感度は依然として十分ではない。一方、高感度な手法としてはリアルタイム PCR 法が開発され、検査機関などでは普及しているが、前処理などの操作が煩雑、時間がかかる等、迅速・簡便性に問題がある。また、PCR 法は原理的に多項目計測が可能であるが、前述の通り迅速・簡便性に問題がある。

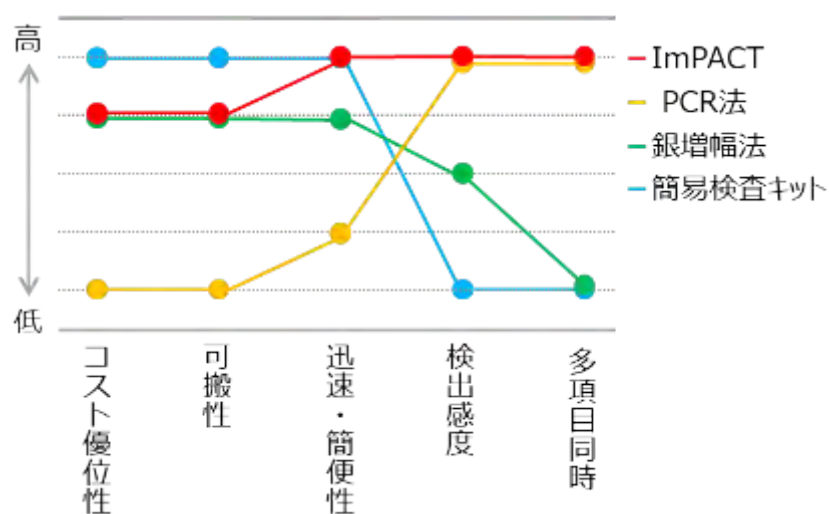


図 31 ImPACT の開発技術と既存技術の比較

<獲得成果の革新性>

微粒子を1粒子単位で高精度に計測し、インフルエンザの亜型や薬剤耐性を識別する技術を確立した。その技術がもたらす多項目、迅速、高感度計測はこれまでの技術ではなし得ないものであり、極めて革新性が高い。

<獲得成果の独創性>

ナノポア計測と機械学習を組み合わせ、微粒子を1粒子単位で高精度に計測する技術や、微細構造を駆使した濃縮技術はこれまでにない全く新しいアイデアによるものであり、獲得成果の独創性は極めて高い。

(2) プロジェクト3-人工嗅覚システム

① プロジェクトの計画

研究開発目標達成のため、以下の課題にブレークダウンし研究開発を進める。

▶ 課題1: 濃縮・輸送

空間ガス、生体ガスに含まれる極めて希薄な揮発性分子 (VOC; Volatile Organic Compound) を捕捉・濃縮し、センサ部に導入する技術を開発する。濃縮デバイスは、揮発性分子の捕捉・脱離技術、分子認識技術、気流制御技術により実現する。揮発性分子の捕捉は、大きな比表面積を有する導電性ナノワイヤに分子を吸着させるメカニズム、脱離はナノワイヤに電圧を印加して加熱脱離させるメカニズムを採用する。濃縮倍率は、センシングシステム全体として検出感度が1ppbという目標レベルに資する倍率が必要となる。センサの感度に依存するが、100倍～1,000倍の倍率が必要となる。

また、ナノワイヤには種々のコーティングを施して分子認識の機能を持たせる。これにより検出部での分子特異性をアシストする。

▶ 課題2: 検出

本プログラムでは、検出感度、集積のしやすさ、量産性、消費電力などの観点からセンサ素子としてケモレジスタンス及びFET（電界効果トランジスタ）を検討する。吸着特性の異なる分子認識材料を塗り分けた複数のセンサ素子をアレイ化することにより、多数の分子から構成される空気質に特徴的な応答パターンが出力されるようにする。

センサ素子に固定する分子認識材料としては、多数存在するガスクロマトグラフィーの吸着剤（GCマテリアル）から適切な組み合わせを選定する。これは、複数のレセプターで複数の揮発性分子を受容するという嗅覚のシステムを模倣するアプローチである。また、別のアプローチとして、特定の揮発性分子検出するシステムを目指し、特異性の高い分子認識ペプチドや分子インプリントポリマーの開発も行う。

▶ 課題3: パターン認識

センサアレイからの応答パターンから空気質を識別する機械学習アルゴリズムを確立する。これにより空間ガス、生体ガスに含まれる複数成分による空気質評価や極希薄な成分の検出を可能とする。

▶ 課題4: 製品試作

捕集部から検出部まで揮発性分子を誘導する気流制御技術、捕集からパターン認識までの一連動作を制御する専用回路ASICを開発し、センシングに必要な全機

能を一体化させた実用モデルを試作する。実用モデルを用いて、臭気識別用途（衛生管理で求められる快・不快臭の識別）においてその価値を実証する。

ImPACT 期間の研究開発目標は、人工嗅覚システムのプラットフォームを完成させ実用モデルを試作し、これを用いてシステムの価値を実証することである。この目標を達成するために、プログラム期間前半は上記課題 1～3 の要素技術の開発と原理検証を実施し、後半は各要素の機能性を向上させるのと同時に各要素を統合したシステム開発、システムを制御する回路の開発を実施する。開発の過程において段階的に機能を高度化させたプロトタイプを試作し、原理検証を実施する。最終年度には各要素を最適化し、また、システムを小型化させた実用モデルを試作する（図 32）。

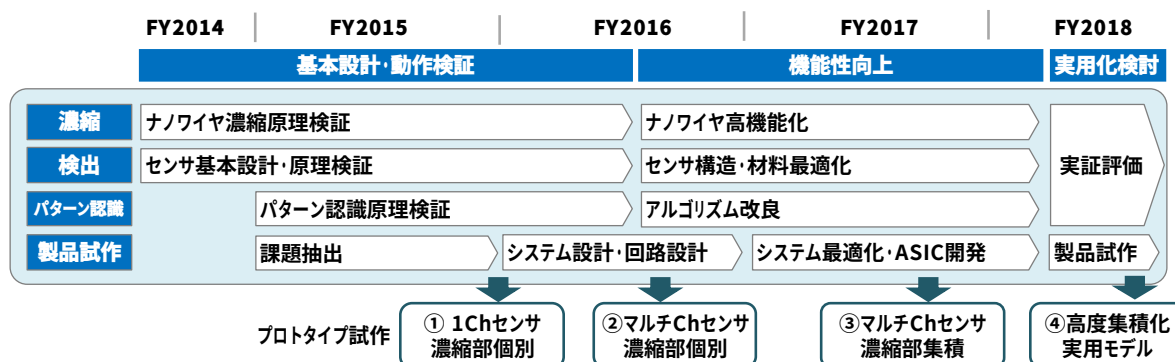


図 32 プロジェクト 3-人工嗅覚システムの開発ロードマップ

② プロジェクトの体制

図 33 のとおり大学、企業が連携して各研究開発課題に取り組む。

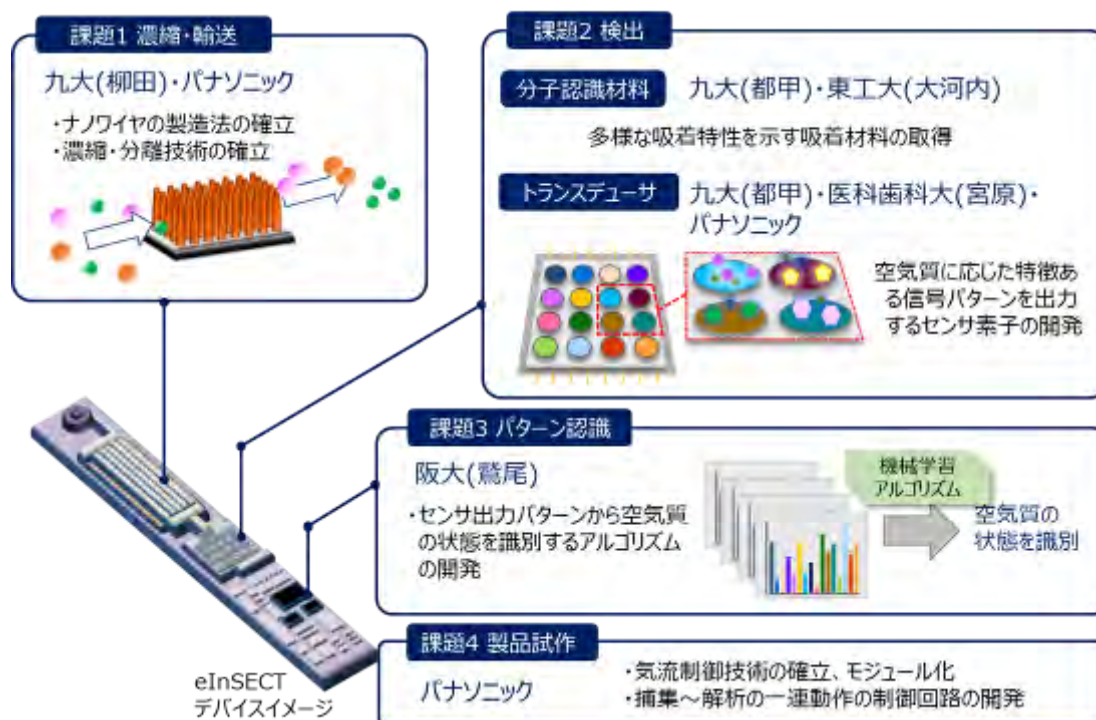


図 33 プロジェクト 3-人工嗅覚システムの研究開発体制

③ プロジェクトの進捗状況、獲得成果及び目標達成への貢献度

i) 課題 1- 濃縮・輸送

▶ ナノワイヤ濃縮チップの原理検証

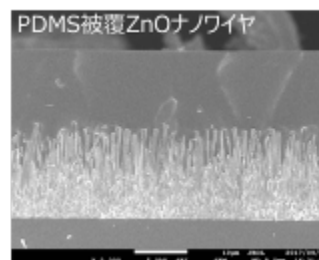
高い比表面積を持つナノワイヤへの揮発性分子の吸着及び加熱脱離を基本原理とする濃縮チップを開発した。濃縮部の主要材はシリコン基板上に ZnO ナノワイヤを液相中にて形成することで得た。ZnO は他の金属酸化物に比しナノワイヤの結晶を成長させやすいというメリットを有する。

ZnO ナノワイヤ単体に加え、ZnO ナノワイヤ表面に種々の金属酸化物をコーティングしたナノワイヤを作成し、その濃縮倍率をモデルガス（ノナール）を用いて GC-MS にて評価した。その結果、酸化タングステンでコーティングした ZnO ナノワイヤ（WO₃-ZnO ナノワイヤ）において最大の濃縮倍率に到達し、その倍率は目標とする約 1,000 倍であり、本プロジェクトの原理によって高倍率の濃縮が可能であることが実証できた。

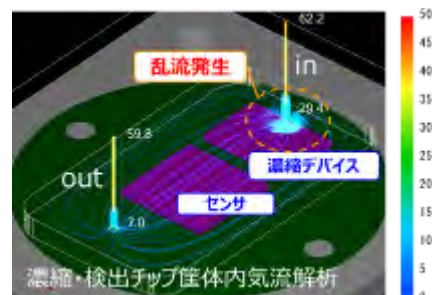
▶ ナノワイヤ濃縮チップの高機能化

ナノワイヤ濃縮チップの濃縮性能を向上させるため、ZnO ナノワイヤ表面の被覆、改質を種々検討した。その例を以下に示す。

- ・ 呼気など高湿度サンプルでは、水分が揮発性分子の捕集を妨げる可能性がある。そこで、疎水性有機高分子を被覆したナノワイヤを作成した。PDMS で被覆することにより呼気の捕集効率を 2.5 倍向上させることができた（右図）。



- ・ ZnO ナノワイヤは表面にルイス酸点（Zn 原子）が連続して存在するため、アルデヒドなどの反応性の高いガス分子は、加熱脱離の温度が高い場合には分解する可能性がある。そのため、表面のルイス酸点をマスクしたナノワイヤを検討した。その結果、酸化銅や MPA（メチルリン酸）で表面を被覆したナノワイヤでは、アルデヒドの分解が抑制されることが判明した。このような被覆により、安定した分子濃縮が可能となる。
- ・ ナノワイヤ本体の高機能化のみならず、濃縮部と検出部の筐体構造を最適化し、また、サンプルガスの気流を制御することも濃縮性能の向上に重要となる。後述する濃縮と検出の一体化チップの開発においては、筐体内の気流を解析し、高い濃縮性能が得られるよう筐体構造とチップ駆動機構を最適化した（右図）。これにより濃縮倍率を約 4 倍向上させることができた。



ii) 課題 2- 検出

▶ GC マテリアルの選定

GC マテリアルは、種類が豊富で入手が容易、揮発性分子の吸着特性が多様、安定性が高いというメリットがある。既存の 248 種の GC マテリアルから、McReynolds 定数（極性の大きさの指標）を用いてモデルガス（ピロール、ノナナール、ベンズアルデヒド、フェネチルアミン）と相互作用が期待できる物質 36 種を選定した。さらに、選定した物質を実際にケモレジスタンスセンサに塗布し、モデルガスの応答特性を評価することにより、応答独立性の高い 16 種に絞り込んだ（図 35）。

▶ 1Ch ケモレジスタンスの原理検証

ケモレジスタは一對の電極とその間に導電性のセンシングパートを備えており、センシングパートに検知対象が作用することで電気抵抗が変化し、これを読み取ることを検出原理としている。センシングパートの物性を様々に変えることにより、多様な応答特性のセンサを作ることができる。

センサの基本原理を確認するため 1Ch のケモレジスタンスを作成し、その応答性を評価した。センシングパートにはカーボンブラックと GC マテリアルの一種である PEG20k を混合したものをを用いた。図 34 の通り、電流電圧特性が良好であり、モデルガス（ピロール）に対する応答性も良好であることを確認した。

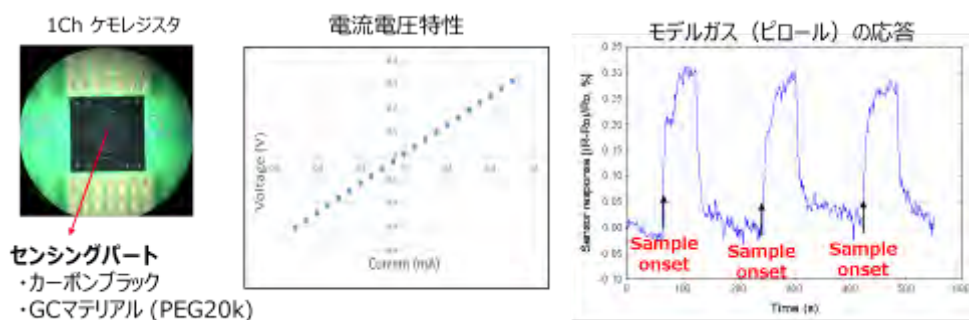


図 34 1ch ケモレジスタンスの応答 GC

▶ 16Ch ケモレジスタンスの原理検証

センサアレイからの出力パターンをパターン認識することにより、空気質の状態を識別するコンセプトであるが、そのためには応答特性の異なるセンサ素子をアレイ化する必要がある。このため、上で述べた応答独立性の高い 16 種の GC マテリアルを塗り分けた 16Ch のケモレジスタを試作し（図 35）、化合物に応じた特徴ある出力パターンが得られるかを評価した。



図 35 16Ch ケモレジスタンスの試作

実際の使用シーンでは検知対象は複数の成分からなる混合ガスであるが、ここでは初期検討としてモデルガス単独の応答性を評価した。4 種モデルガスはいずれも特徴的な応答パターンを有し、単一成分では後述するパターンによって 4 種をほぼ完全に識別出来ることが検証できた。

また、16Ch ケモレジスタンスの検出感度は約 200ppb と、汎用されている酸化物半導体ガスセンサに比べ数倍高感度であることが分かった。

▶ 濃縮・検出一体型チップの動作実証

ZnO ナノワイヤ及び加熱用電極を組み込んだ濃縮チップ、16Ch ケモレジスタンスを一体化した「濃縮・センサー一体型チップ」を試作した。さらに、筐体構造、気流制御機構を最適化した。これらの検討で得られたセンサシステムの感度をモデルガス（ノナナール）で評価したところ、検出感度は 2ppb 以下であることが明らかとなり、目標値（1ppb 以下）をほぼ達成した。検出に要した時間は 4 分間であり目標値内であった。なお、今回用いた評価系ではサンプルガスの濃度保証が 2ppb までであるため、それ以下の感度の評価は出来ない。

また、濃縮あり、濃縮なし感度の比較から、濃縮倍率は約 100 倍であることが確認出来た。今回は ZnO ナノワイヤを用いているが、本項 i) で述べたとおり、酸化タングステンのコーティング等により濃縮倍率の向上が見込めることから、今後の材料を最適化することによってセンサシステム全体の検出感度はさらに一桁程度向上すると期待できる。

▶ FET の原理検証

本プロジェクトではセンサ素子としてケモレジスタンスの他に FET の開発も試みた。ポーラスゲート型とサスペンデッドゲート型の FET を設計し、参加企業であ

るパナソニックの量産ラインで試作した（図 36）。これらはモデルガスでの応答性評価により 1ppm で十分な応答、安定性があることが確認出来た。

このうちポーラスゲート型 FET について、GC マテリアルを塗り分けた 4ch センサアレイを作製し、モデルガスの識別性を評価した。4ch の応答データを教師データとして構築した機械学習アルゴリズムでは、モデルガス（ノナナール、ヘキサナール、ベンズアルデヒド）の識別精度は約 6 割であった。

このように FET はセンサ単体の感度も申し分なく少ないチャネル数ながらある程度の識別性が見られたことから、センシングシステムのプラットフォームに検出部として組み込めるポテンシャルがあることが確認出来た。

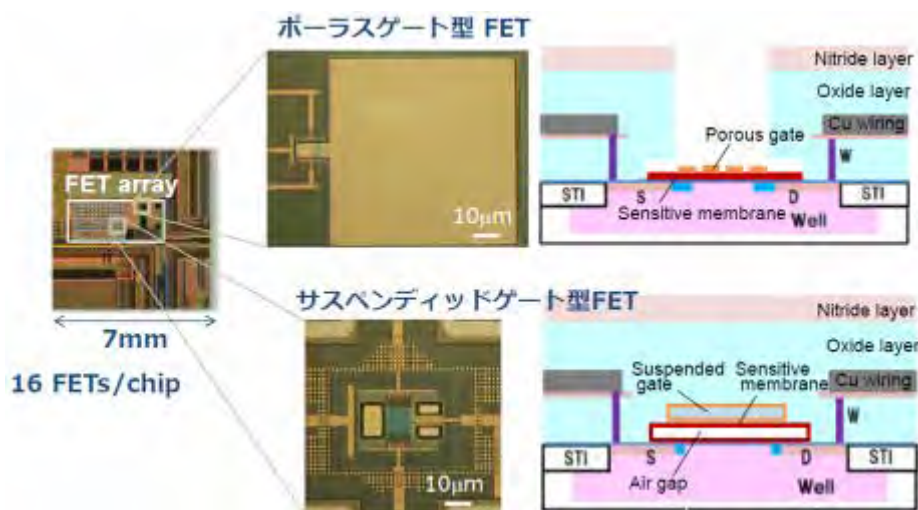


図 36 FET の構造と試作チップ

▶ 分子認識ペプチドの取得

本プロジェクトでは化学物質への特異性が高いセンシングの技術も開発した。爆発物検知のような特定の物質のみを検知するのに有効である。ここで必要となるのが抗原-抗体のような高い特異性の分子認識材料である。抗体は合成コストが高く長期保存安定性に問題があるため、本プロジェクトでは抗体の部分構造から設計した 15 アミノ酸程度のペプチド（中分子化合物の範疇）を合成した。これまで、爆発物 TNT、DNT、RDX に特異的に結合するペプチドを取得している。その一例を図 37 に示す。SPR を用いた評価において、濃度依存的な TNT 結合性と高い TNT 選択性を示すペプチドが得られた。

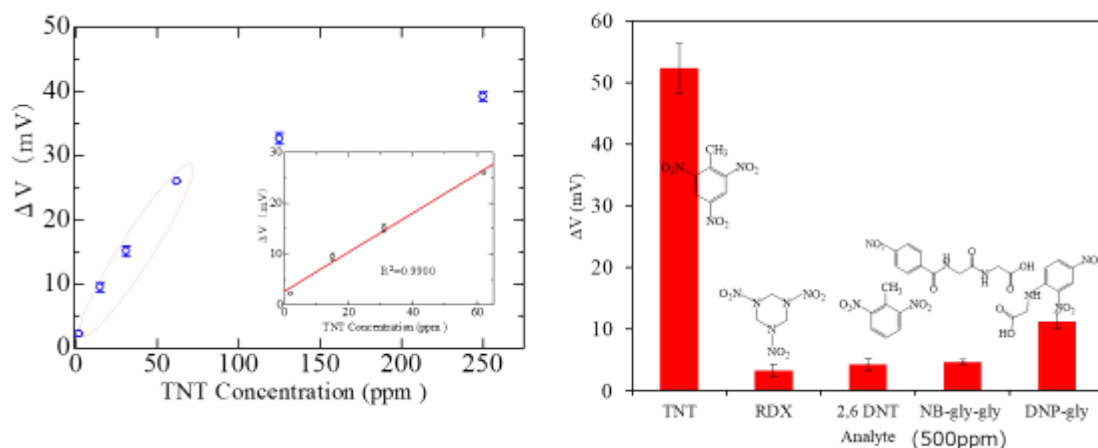


図 39 ペプチド修飾 FET センサによる TNT 検出

iii) 課題 3- パターン認識

上述したように本プログラムでは 16Ch ケモレジスタンスセンサの基本技術は確立出来たため、これを用いて空気質を識別するためのパターン認識技術を開発した。機械学習プラットフォームフリーウェア WeKa を活用し、16Ch の出力データを教師データとして分類器を機械学習し、交差検定を繰り返すことによりパターン認識のアルゴリズムを確立した。

アルゴリズムの性能を示す例として、複合臭（泡盛）の識別実験を種々行った。

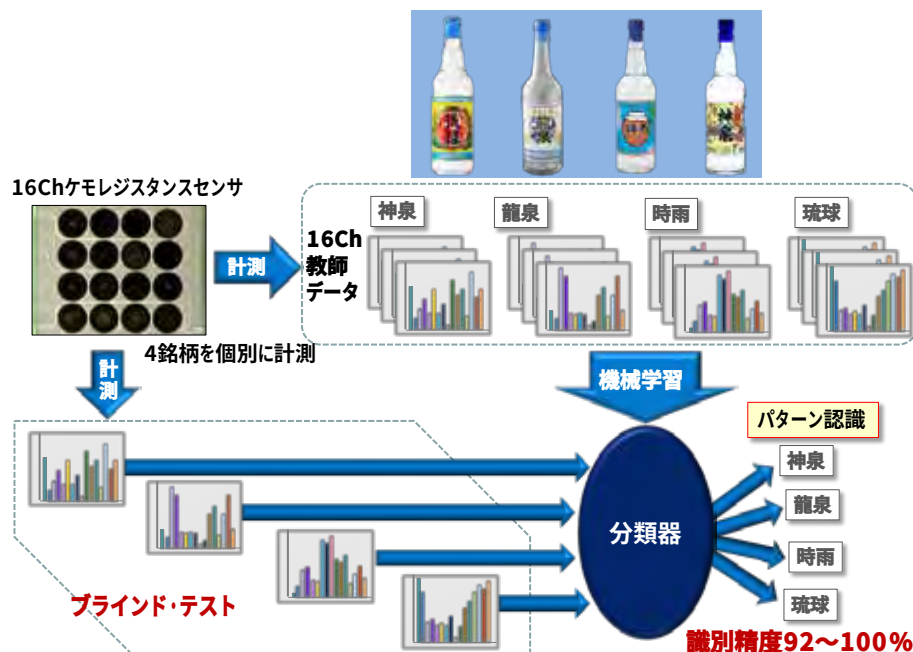


図 40 パターン認識による複合臭の識別

泡盛の匂いによる識別実験では、泡盛 4 銘柄（神泉、龍泉、時雨、琉球、いずれもアルコール度数 30%）を 16Ch ケモレジスタンスセンサにて各 5 回測定し各回 10 個のパルスデータを取得、これを教師データとして分類器を機械学習した。これに

より得られたアルゴリズムによって、密閉容器からサンプリングした場合には4銘柄を100%、開放雰囲気からサンプリングした場合には92%の精度で識別することができた(図40)。以上により、複合臭を16ch センサで計測し、その出力を今回確立したアルゴリズムによりパターン認識することで、その種類を識別可能であることが実証できた。

iii) 課題4- 製品試作

課題1~3の研究成果をES(エンジニアリングサンプル)に落とし込むべく、集積化、モジュール化の検討をプログラム開始当初より行ってきた。プロトタイプの試作を繰り返して性能を確認しながら小型化を進めた。その結果、16ch ケモレジスタンスセンサ、濃縮チップ、捕集ポンプ、制御回路、機械学習アルゴリズムを小型・集積化したESの試作を完了することができた(図41)。モデル分子であるノナナール(2ppb)を3分間で検知できることを確認し研究開発目標と同レベルのスペックを達成した。制御回路をASICとして更に小型化したESの作製も進んでおり、本年度末までの稼働を見込んでいる。ImPACT 終了後となるが最終的にはスマートフォンサイズまで小型化する計画である。

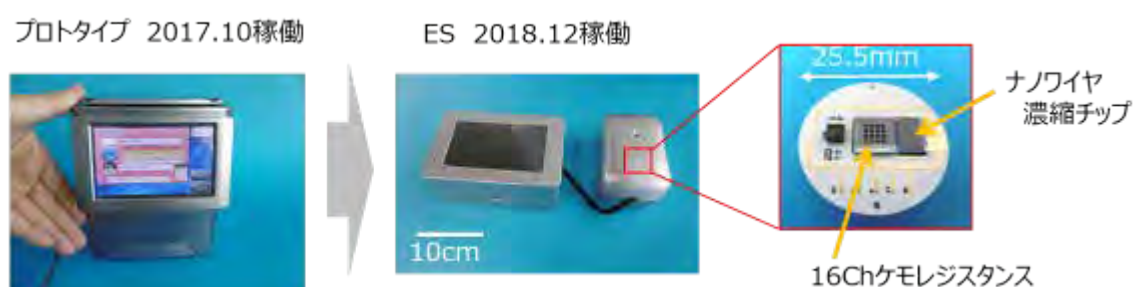


図41 人工嗅覚システムのES

iv) 実証評価

16ch ケモレジスタンスセンサを組み込んだプロトタイプ装置を用いて、種々の使用シーンにおいて実証評価を行った。その一例として空間の快適度を識別した実証試験について述べる。各地で選択した公共のトイレ13カ所の快適度を臭気判定士に評価してもらい、空間の快適度マップを作成した。現場に持ち込んだ人工嗅覚システム(プロトタイプ)で空間の匂いを測定し、取得したデータで分類器を機械学習した。これにより構築した識別アルゴリズムによって快適度を判定したところ、100%の正答率で臭気判定士の結果と一致した。以上により、開発した人工嗅覚システムによって実使用空間において複合臭の識別が可能であることを実証できた。

<研究開発の進展状況>

プロジェクト開始時のTRL	プロジェクト終了時のTRL
TRL 1 マルチチャネルセンサの出力パターンにより空気質を識別する技術、濃縮チップとセンサチップを組み合わせ空気質を高感度検知する技術はいずれも提案レベルであった。	TRL 7 左記の技術を確認し、実使用環境における実証を完了した。現在、様々な見込みユーザーによる評価が進行中である。

④ 競合する技術・アプローチに対するベンチマーク

本プログラムのシステムは約 1ppb の高感度と空気質を識別する性能を有する。また、ケモレジスタンスは生産性に優れるというメリットがある。検出感度の面では既存技術を圧倒的に凌駕している。Technion（イスラエル）など、マルチチャネルで高感度のセンサを開発している研究機関は多く、今後も引き続きその動向を注視する必要がある。

<獲得成果の革新性>

匂いによって空間の状態を検知する技術はこれまでになく、また、検出感度が 1ppb レベルの匂いセンサもこれまでにない。本プロジェクトで獲得した空気質を超高感度で検知する技術は既存ガスセンサを遙かに凌駕するものである。

<獲得成果の独創性>

アルコールセンサなど個別の成分を検知するセンサは多くあるが、生物の嗅覚を模倣し、匂い成分全体をセンサで捉え空気質を認識するアプローチは殆ど研究例がない。また、ナノワイヤという微細構造に匂い成分を吸着させ濃縮するアイデアも極めて独創的である。

3. 研究開発プログラムの全体成果

(1) 目標達成の状況

本プログラムは計測対象別の 3 つのプロジェクトから構成され、各プロジェクトの進捗状況は第 2 項で述べたとおりである。各プロジェクトの目標と達成状況を以下に示す。

■ プロジェクト1-細菌・ウイルス

計測システムのプラットフォームを完成させ、プロトタイプにより多項目計測の原理を実証する。

プロトタイプのスペック

- ・ 検出感度：10,000個/mL ・ 計測時間：15分
- ・ 多種類の細菌・ウイルスの識別

薄膜ナノポアによる計測と機械学習を組み合わせることによって多項目の細菌・ウイルスを計測する基本技術を確立した。プロトタイプにより、多項目計測が可能であることを実証した。濃縮のための微細流路を備えることにより、検出感度 10,000 個/mL、計測時間 15 分を達成した。濃縮を統合したシステムではモデル粒子と細菌の濃縮までは実証できたが、サイズが小さいウイルスの濃縮実証は今後の課題となる。

■ プロジェクト2- バイオエアロゾル

大気中微粒子の捕捉、濃縮技術を確立し、検出システムと統合したプロトタイプにより一連動作の原理を実証する。

プロトタイプのスペック

- ・ 検出感度：10個/mL ・ 計測時間：20分
- ・ 大気中の細菌の検出

大気中の微粒子を超親水性ナノワイヤによって捕捉、濃縮する技術を確立した。これと長尺ナノポアを統合したプロトタイプを試作し、捕捉、検出、機械学習による識別までの一連動作を実証した。濃縮デバイスは大気中粒子を 3,700 倍まで濃縮可能であり、これによって検出感度、計測時間の目標値をクリアすると見込まれる。大気中の細菌を直接捕集し検出する実証に関しては今後の課題となる。

■ プロジェクト3-人工嗅覚システム

人工嗅覚システムのプラットフォームを完成させ、実用モデルにより価値を実証する。

実用モデルのスペック

- ・ 濃縮・マルチセンサ・アルゴリズムの全機能をパッケージした小型デバイス
- ・ 検出感度：1 ppb以下 ・ 計測時間：5分
- ・ 状態識別性：臭気識別(衛生管理用途)で価値実証

濃縮機構、マルチチャネルセンサ、機械学習アルゴリズムを実装したセンサシステムのプラットフォームを完成させた。目標スペックを満たす実用モデル（ES）を完成させた。実用モデルで公共空間の臭気識別（衛生管理用途）を実施し、その価値を実証することができた。

2017 年 5 月のプログラムの見直しで研究開発目標を変更し、その目標は依然として極めて高いものであったが、上述したとおり一部課題が残ったものの総じて達成できたと考えている。その主な要因としては下記の事項が挙げられる。

- ・プログラム開始当初構築した研究開発体制において、各機関の研究遂行レベルが極めて高く、またプロジェクトリーダーのリーダーシップも強力であった。
- ・PM 側で行ったニーズ調査や技術動向調査に基づき明確な研究開発目標を設定した。これをプログラム構成員が共有し、一つの目標に向かい意識が統一されていた。
- ・様々な要素技術が必要なセンシングシステムの開発においては異分野の融合が不可欠であるが、各機関が互いの強みを理解し、高いレベルで異分野融合が行われた。
- ・上記の意識統一や異分野融合は、プログラム全体会議や課題別分科会等の PM 側及び PL が主導してきた会議体（プログラム中に 54 回開催）の他、頻回に行ったサイトビジット（同 262 回訪問）で PM 側がきめ細かく役割分担や開発スケジュールを調整してきたため可能となった。
- ・プログラム開始当初より、国際展示会への出展やシンポジウムの開催、公式ホームページ等でプログラムの構想、目標及び研究開発成果を広く一般や民間企業に広報してきた。それが奏功し、プログラム終盤で実証評価の協力機関との連携が構築できた。

（２）参考指標

本プログラムでは、研究開発機関毎に開発課題と目標を明確化し、プログラム全体会議、プロジェクト毎の個別会議、課題別会議において達成状況をフォロー、機関間で共有すると共に、PM 側が頻回にサイトビジットを行うことで、新たな課題を把握し、目標を修正し、役割分担を調整しながら研究開発を推進してきた。

プログラム全体としてはこれまでの研究開発、アウトリーチ活動によって下記①～⑤に示す指標の成果が得られた。

① 民間企業等とのマッチング及び橋渡しの状況

プログラム期間中のアウトリーチ活動の成果として、50 社を超える企業より面談希望を頂き共同研究の可能性について検討した。

プロジェクト 1-細菌・ウイルスについては、アドバンテスト（大手計測機器メーカー）、NOK（大手自動車部品メーカー）がそれぞれナノポアの計測デバイスとチップの製品開発に関心を示し、2018 年 7 月に外部機関として参画した。また、ナノポアと AI 技術をコアとした ImPACT 発ベンチャー「Aipore」（アイポア）が同年秋に設立され、実用化に向けて実証評価および製品開発を進めている。

プロジェクト 2-バイオエアロゾルについては、アクシスネット（計測機器メーカー）が名古屋大学と非独占実施許諾契約を結び、計測デバイスの製品開発と販売が計画されている。また、プロジェクト 2 の成果を実用化するための共同研究が P & G と名古屋大学との間で来年度早々に実施される予定である。さらに、現在、車載メーカー、環境計測装置メーカー、樹脂製品メーカー（マイクロ流路に強み）、食品メーカーなど複数社と用途毎の共同研究について協議中で、ImPACT 終了後は名古屋大

学オープンイノベーション機構を通じて、名古屋大学と共同研究を実施する体制を整える予定である。

プロジェクト3-人工嗅覚システムにはプログラム開始当初よりパナソニックが参画している。企業-大学間の人材交流が盛んに行われ、基礎研究から製品試作に亘り研究開発に貢献した。既にESが完成しているが、プログラム終了までに専用ASICの開発が終了し、現在よりさらに小型化した実用モデルが完成する見込みである。デバイスの実証評価に関しても見込み顧客との共同研究を積極的に実施しており、またプログラム中盤より社内事業部と事業化の方向性等について検討している。

	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
企業の研究者数 ※1	21	24	23	19	24
橋渡し検討企業数※2	0	5	9	3	(35)
協力企業数 ※3	2	4	6	6	(11)

注：() は見込み数

※1 外部機関として研究開発に関わる企業の研究者数も含む

※2 プログラムへの参画あるいは外部機関として研究に関与するなどを検討した企業の数

※3 研究開発に参画する企業、及び、研究成果の展開に意欲を示し ImPACT で得た機密情報を開示する秘密保持契約等を具体的に結んだ企業の数

② 論文

	目標値	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
全 体 数	100	2	8	24	42	(43)
うち IP ファクター 10 以上	3	0	1	1	2	(1)

注：() は見込み数

③ 学会発表

	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2014 年度
全 体 数	400	29	102	118	112	(111)
学会賞等の受賞数		0	2	10	7	(7)

注：() は見込み数

④ 国際学会における招待講演

	目標値	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
全 体 数		17	19	22	21	(14)

注：() は見込み数

⑤ 特許出願件数

	目標値	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
国内	60	0	26	23	11	(8)
海外	40	0	6	23	10	(6)
合 計	100	0	32	46	21	(14)

注：() は見込み数

⑥ 知財・標準化等の取組状況

▶ 知財の取り組み

- ・ **出願の推進**：研究開発機関には、発明が生じた場合には外部発表の前に必ず「発明届出書」によりその内容を PM 側に通知するようルール化し、それを徹底することで PM 側が発明を把握できるようにした。特にアカデミアは研究成果のうち学術的な価値のあるものにのみに注目し、取得したデータに潜む重要な「発明」に気付かないことが多いため、「発明届出書」といったルールのみには頼ることなく、会議体やサイトビジットで進捗状況をフォローする中で発明を発掘し、各機関には特許出願を推奨してきた。
- ・ **知財ポジションの明確化**：上記の活動を通じて研究開発過程で生まれた発明を把握するとともに、プログラム開始時から技術動向調査を行い定期的にアップデートしてきた。それに基づきプロジェクト出願特許のポジションを明確化し、必要な知財は速やかに特許出願してきた。
- ・ **知財ポートフォリオの構築**：プロジェクト 1、2、3 毎に本プログラムのコア技術となる「濃縮・輸送」、「検出（ナノポア、認識分子）」、「パターン認識」など要素技術毎の特許 MAP による見える化を行い、知財ポートフォリオを構築していった（図 42）。プロジェクト 1；23 ファミリー、外国出願 12 件。プロジェクト 2；11 ファミリー、外国出願 5 件。プロジェクト 3；19 ファミリー、外国出願 18 件である（PJ 間での重複を含む）。
- ・ **権利化**：プログラムのコア技術の優位性に基づいた特許の選択と集中を行い権利化すべき特許網の構築を行った。特に、アカデミア保有特許の外国出願、審査請求については、大学知財当局と連携を密に取り、権利化方針を共有して重要特許の確実な権利化を図った。

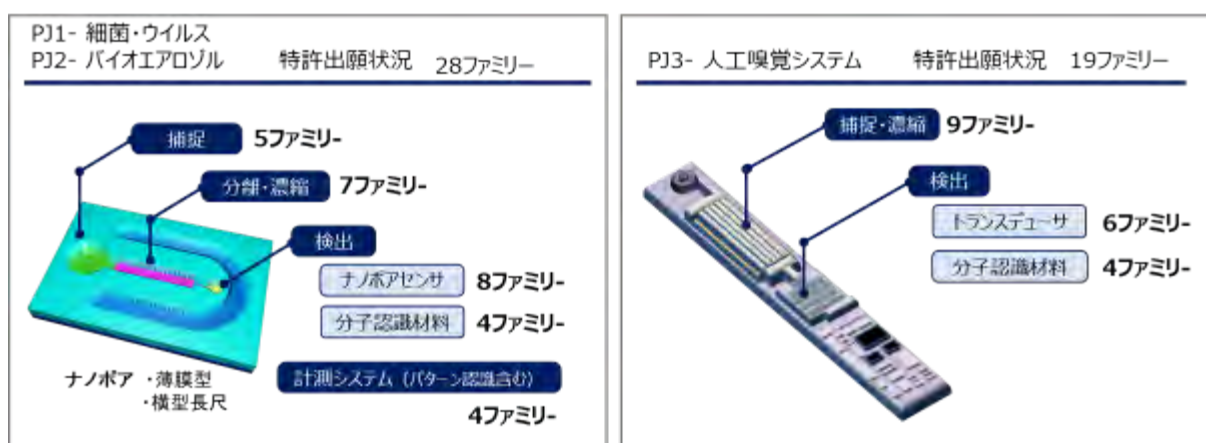


図 42 ImPACT プログラム知財のポートフォリオ

- ・知財の活用：プログラムでの特許出願総数は、46 ファミリー、延べ出願数 112 件である。その内、外国出願は 43 件（PCT 出願を含む）である。既に、6 件は登録済（日本 5 件、米国 1 件）、13 件は権利化可能見込みである。技術移転の具体例としては、プロジェクト 1 に関しては、バックグラウンド特許も含めて ImPACT 発ベンチャーへの実施許諾契約に至り、ベンチャーの事業に活用することとなった。プロジェクト 2 に関しても、既存ベンチャー企業への非独占ライセンスの契約に合意している。また、プロジェクト 3 に関しては当初からのプロジェクト参加企業であるパナソニック(株)において、自身での事業化に向けた知財戦略に基づいた特許網を構築した。更にプロジェクト毎の出口戦略に基づき事業化に向けた出口企業への知財等技術移転活動を継続している。

⑦ アウトリーチ等の状況

国際シンポジウムの開催、世界最大のナノテク国際会議・展示会（nano tech）への出展、報告会開催、および ImPACT 主催のシンポジウム等をはじめとした機会に、一般の方に、eInSECT[®]の研究成果および実用化について、積極的にアウトリーチ活動を行った。

	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
アウトリーチ回数(機関主催)	3	7	12	8	(10)
アウトリーチ回数(ImPACT 主催)	2	3	3	8	(19)
新聞、TV等の報道数	0	4	28	33	(92)

注：（ ）は計画数



宮田プログラム国際シンポジウム
2016年4月 名古屋大学野依記念学術交流館



展示ブース
nano tech展示会に毎年出展



成果報告会
nano tech会場にて毎年開催

⑧ その他特筆すべき取り組み なし

4. 研究開発プログラム予算の推移

研究開発目標の見直しへの対応、研究過程で生じた新たな課題への対応などの状況変化、また、研究開発機関のパフォーマンスに応じて柔軟に予算を変更してきた。プログラム開始当初の予算（2014年10月）及び最終的な予算（2018年6月）を図43に示す。

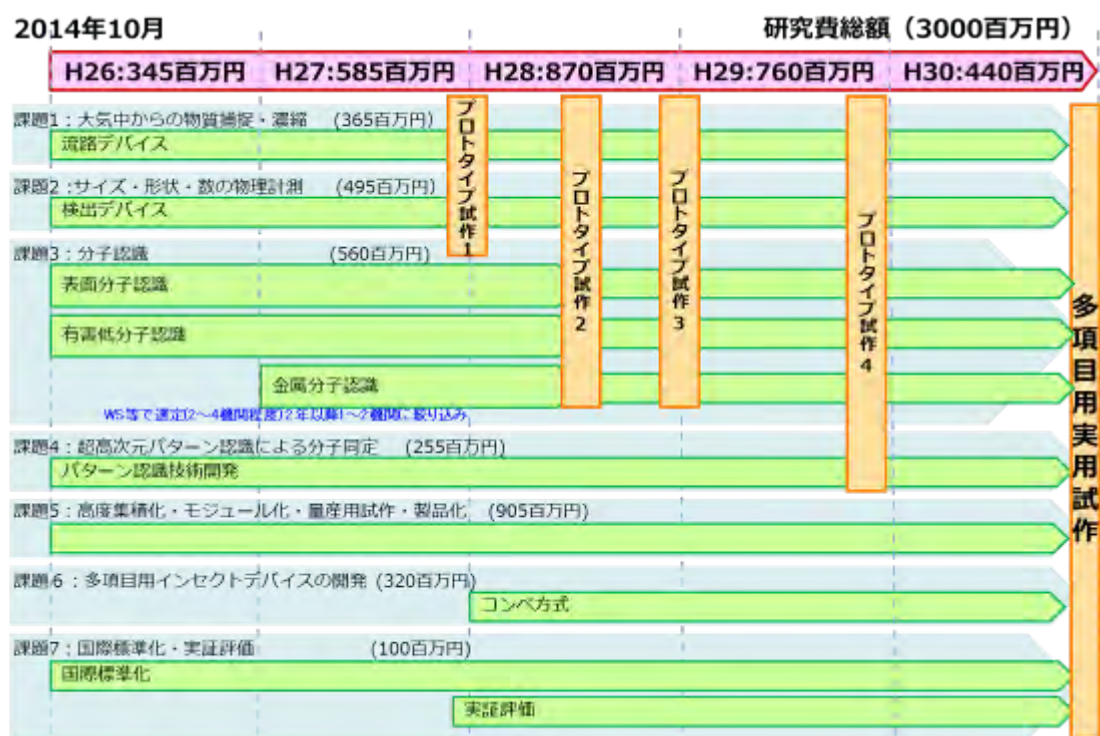


図43(a) プログラム開始当初の研究開発予算



図 43(b) 最終年度時点の研究開発予算

5. 研究開発プログラムの推進体制

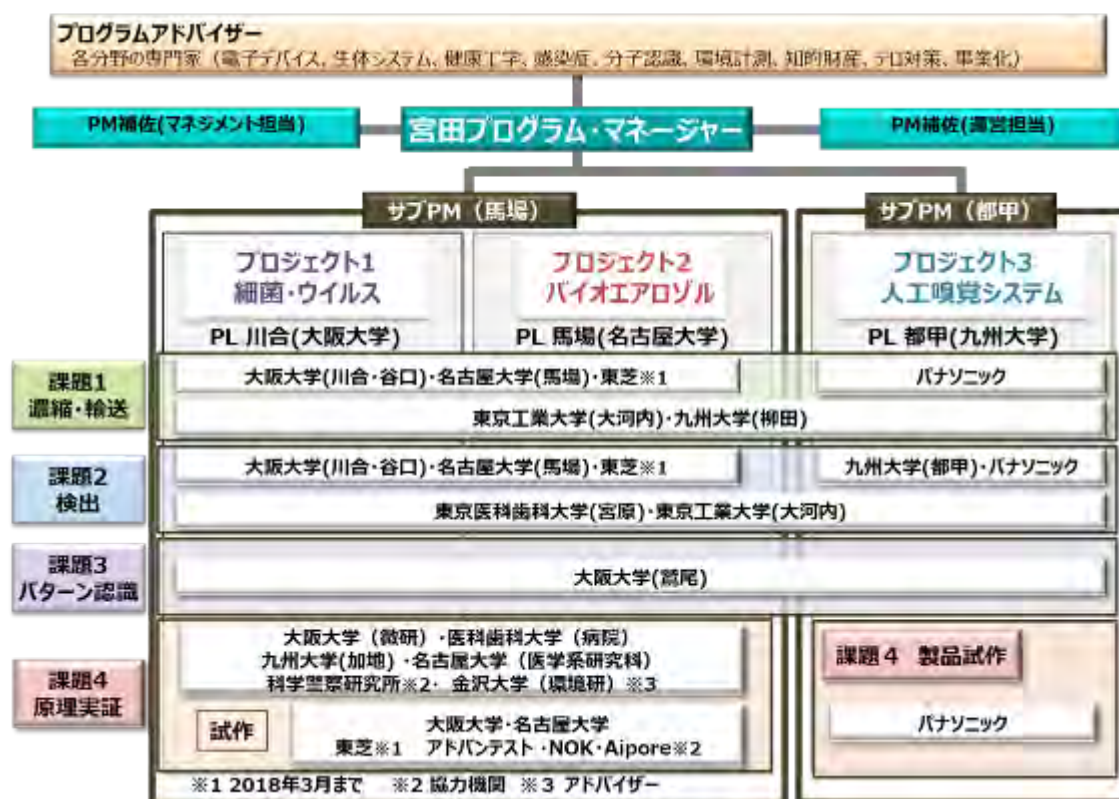
研究開発プログラムの推進体制は図 44 の通りである。プログラム開始当初より世界トップレベルの研究開発機関、プログラムの構想と会社の方針が合致し、開発能力、事業化の意欲が高い企業をワークショップ等により選定し、研究開発体制を構築した。アドバイザーとして、電子デバイス、医療、テロ対策、生体システム、知財等の専門家をアカデミア及び産業界から招聘し、適宜アドバイスを受けられる体制とした。

2017 年 4 月までは PM が各プロジェクトを統括的にマネジメントしていたが、同年 5 月の研究開発プログラムの見直しに対応し、名古屋大学馬場教授、九州大学都甲主幹教授がサブ PM としてマネジメントに加わりプログラムのマネジメントを強化した。馬場サブ PM がプロジェクト 1、2、都甲サブ PM がプロジェクト 3 のマネジメントを務めたことにより、プロジェクト内およびプロジェクト間の連携が更に密となった。

プロジェクト構成については、2017 年 5 月以降、プロジェクト 1-細菌・ウイルス、プロジェクト 2-バイオエアロゾル、プロジェクト 3-人工嗅覚システムの構成とし、プロジェクト横断的に 4 つの課題を設定して研究開発を推進した（図 44、P11 図 9）。

プログラムの途中で種々課題に柔軟に対応すべく、参加機関の見直しを行ってきた（図 45）。課題 4「原理実証」では、2016 年度から 2018 年度にかけて体制強化を図り、病原体を扱える施設として大阪大学微生物病研究所、東京医科歯科大学医学部付属病院、名古屋大学医学系研究科に参画頂いた。また、環境計測の実証機関として九州大学（加地教授）に、炭疽菌等バイオテロの実証機関として科学警察研究所に参画頂いた。

さらに、製品試作ではプロジェクト1の実用化に強い意欲を持つアドバンテスト及びNOK、両者のコントロールタワーとなる ImPACT 発ベンチャーの Aipore を外部機関としてプログラムに巻き込み、実用化への道筋をつけた。



参加PJ	担当課題	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度	H30年度
大阪大学	1,2,3 濃縮、検出、パターン認識、プロト試作、実証評価	←	→	→	→	→
名古屋大学	1,2 濃縮、検出、実証評価	←	→	→	→	→
九州大学(都甲)	3 検出	←	→	→	→	→
東京医科歯科大学	1,2,3 検出	←	→	→	→	→
東京工業大学	1,2,3 検出	←	→	→	→	→
九州大学(柳田)	3 濃縮	←	→	→	→	→
九州大学(加地)	1,2 実証評価	←	→	→	→	→
東芝	1,2 濃縮、検出、製品試作	←	→	→	→	→
パナソニック	3 濃縮、検出、製品試作	←	→	→	→	→
科警研※	2 実証評価	←	→	→	→	→
アドバンテスト※	1 製品試作	←	→	→	→	→
NOK※	1 製品試作	←	→	→	→	→
アイボア※	1 製品試作	←	→	→	→	→

※外部機関

図 45 プログラム参加機関の推移

6. 研究開発プログラムの実施管理状況

(1) 研究開発プログラムのガバナンス

① 進捗状況の把握及び指導・管理状況

プログラムの重要事項の協議・決定のための会議として運営会議及び PL 会議を、知財の活用等を協議するための知財運用会議、プログラム内での目標や進捗状況の共有、技術ディスカッションのためのプログラム全体会議、プロジェクト個別会議、課題別会議などを PM 側が企画し、また、各機関への個別サイトビジットを実施することによりガバナンスを行ってきた。会議件数、機関の訪問件数は下表のとおりである。PM 側としてはこうした会議体やサイトビジットによってプロジェクトの進捗確認を行い、課題等を早期に認知し、解決に向けての打開策を研究者と共に講じるよう努めてきた。また、PL やプログラムアドバイザーの意見を参考にしながら、機関のパフォーマンスを評価し、研究の中止や加速、予算の増減などの実施管理を行った。

2017 年 5 月からは、マネジメントの強化を目的に研究者により近い立場のサブ PM2 名にマネジメントに参画頂き、PM 側とサブ PM による緊密な連携のもと、プログラムの最終目標を達成するために必要な研究開発の選択と集中を推進してきた。

	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
運営会議等の開催数	6	17	15	10	(6)
（内訳）運営関係	3	6	5	2	(2)
知財関係	0	0	1	0	(2)
研究開発関係	3	11	9	8	(2)
研究開発機関等の訪問回数	27	37	47	66	(85)

注：（ ）は見込み数

② 新たな発想・アイデアの採用（若手・女性人材の育成を含む。）に関する取り組み

これまでの技術の延長線上では実現できない、圧倒的な優位性をもつ革新的な技術の開発には、新たな発想、アイデアの採用が不可欠であるとの認識はプログラム開始当初より持っている。例えば、下記のアイデアがプログラム開始当初またはプログラムの研究開発の過程で提案され、これらを研究開発目標の達成に大きく貢献した。アイデアの多くは、大学院生、大学の特任研究員や助教、企業の若手研究者によって提案され、成果に結びついたものである。

- ・ ナノポアと機械学習による 1 粒子解析
- ・ ナノワイヤによる細菌、ウイルス、揮発性分子の捕捉・濃縮
- ・ ペプチドや糖鎖の修飾によるナノポアの高機能化
- ・ ナノ流路による細菌・ウイルスの濃縮

- ・超親水性ナノワイヤによる大気中微粒子の捕捉・濃縮
- ・長尺ナノポアによる薬剤耐性菌の識別

③ 研究開発機関等の評価及び追加変更の状況

当初は7機関で開始し、2年目に1機関追加した。2017年度末に企業1社を中止し、2018年度に大学1機関を追加した。その結果、下表のと通りの機関数、研究者数推移となった。表には含まれないが、2018年度に外部機関3機関を追加した。

	2014 年度	2015 年度	2016 年度	2017 年度	2018 年度
参画研究機関数	7	8	8	8	8
参画研究者数	95	106	86	76	77
うち中止（解任）	1	20	17	15	9
追加（新任）	0	12	0	7	16

④ 「選択と集中」に向けた取り組み

1. プロジェクト1では、細菌・ウイルス検出チップの実用化に向けて、参画企業である東芝はプログラム開発時より2通りの粒子検出原理について検証を進めていた。その一つであるオンチップ多並列化学物質分析センサは、プログラムの目標に照らすとナノポアを用いた粒子検出原理と比較して優位性に乏しいという判断から、選択と集中のため、2015年度末を持って研究開発の停止を指示した（これに相当する予算を減額）。
2. 同じくプロジェクト1で、ImPACT終了時の第一目標として、新しい原理を用いた高感度・高精度のインフルエンザ検査チップの開発を目指していたが、既存製品の置き換えに過ぎない本目標は、ImPACTの出口目標として相応しくないと判断し、チップの量産および実用化を担当していた東芝には2017年度末を持って本プログラムから中止して頂くこととした。プロジェクト1では、引き続き大学を主体として出口構想に見合ったナノポアによる細菌・ウイルス計測の研究開発を進め、その結果得られた研究開発成果に多くの民間企業が興味を示した。そのうち事業化の意欲が強い企業（アドバンテスト、NOK）が外部機関としてプログラムに参画し、自己の研究資金で実用化の検討を行っており、プログラム構想を実現する上での重要な役割を担っている。
3. プロジェクト2では、PM2.5の小型計測機器の開発を目指していたが、市場調査を行った結果、明確な社会的インパクトおよび大きなニーズが見いだせなかったため、PM2.5のみを計測する装置の開発は停止することを判断した。また、自動車部品メーカー、家電メーカー、食品工場、製薬企業、病院、環境省等、各業界へのヒアリングの結果、空気中に浮遊する細菌やウイルスを計測したいとの要望が多く得られたことから、PM2.5計測向けに開発してきた捕集デバイ

スや検出デバイスを細菌やウイルスの計測デバイスとして活用することが可能なため、2017 年より空気中に浮遊する細菌やウイルス（バイオエアロゾル）を計測対象と新たに定め、研究開発を進めてきた。

4. プロジェクト3では、匂い成分を一度液相に移動させてから検知する方式と気相のまま検知する方式を検討してきた。また、トランスデューサはFET（バックゲート型、サスペンデッドゲート型、ポーラスゲート型）、ケモレジスタンスを検討の対象としてきた。研究開発の過程で、気相系でケモレジスタンスを使うシステムが目標達成のためには最も有望であることがわかり、このシステムに研究資源を重点的に配分した。

（２）研究成果の展開に向けた取り組み

① これまでの取り組み

成果の展開のこれまでの取り組みについては、P.44「① 民間企業等とのマッチング及び橋渡しの状況」に記載のとおりである。

② 今後の方針と具体的な取り組み計画

▶ プロジェクト1-細菌・ウイルス

本年度設立された ImPACT 発ベンチャーに技術移転し（主要知財ポートフォリオの実施許諾済み）、本ベンチャーが今後の研究開発及び事業化の中心的役割を担う。外部機関として参画している NOK(株)がナノポアチップの製造販売を、同じく外部機関の(株)アドバンテストが電流計測器の製造販売を行い、ImPACT 発ベンチャーが両者のコントロールタワーとして eInSECT[®]（ナノポアチップ+電流計測器）のエンドユーザーへの供給と機械学習のデータマネジメントを行う。事業化初期では、研究用途や工業用途の微粒子カウンターを事業分野として据えるが、用途を細菌・ウイルス計測（環境、食品、水質、診断用途）に広げ、当プログラムの出口構想を実現する。

▶ プロジェクト2-バイオエアロゾル

現在進行中の技術移転活動で有望な連携先企業との共同研究体制が整いつつある。ImPACT 終了後は名古屋大学オープンイノベーション機構を通じて、名古屋大学と共同研究を実施し、当該連携企業による事業化を図る。

▶ プロジェクト3-人工嗅覚システム

濃縮、検出、解析機能を一体化した ES が完成した。ImPACT 終了後は ES の開発を担当したパナソニックにより量産検討が行われ、市場投入が開始される計画となっている。また、パナソニックの継続研究により最終目標スペック（感度 5ppt）の達成を目指す。さらに、九州大学が主体となって、JST「未来社会創造事業」において現在 16Ch のセンサチップを集積化することで識別精度を飛躍的に向上させ、新たな食サービスの創出へ展開する。これにより、本プログラムで構想する様々な用途に対応可能となる。

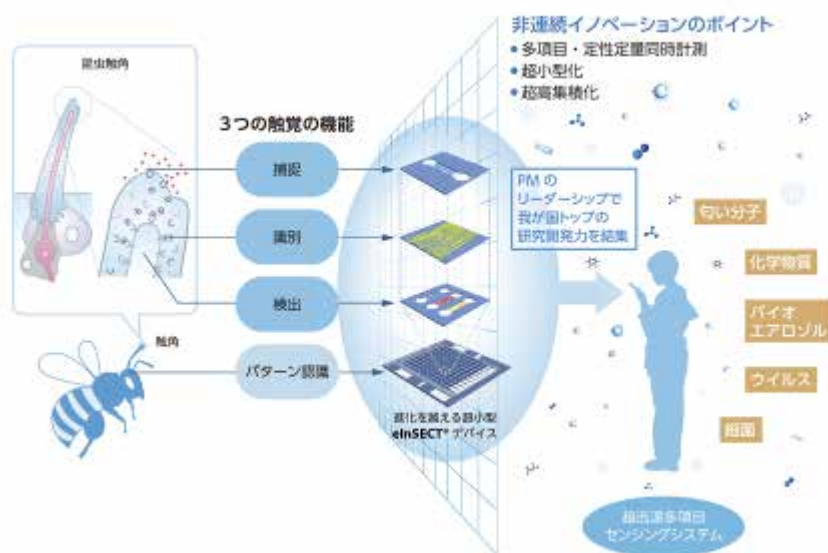
7. PMの自己評価

(1) PMが実施管理を行った研究開発プログラム（研究成果）に関する評価

- ① 産業や社会のあり方の変革（漸進的でなく、非連続的なイノベーション）をもたらす見通しは得られたか。以下の視点を踏まえて記載すること。

はじめに、本プログラムにおける将来の産業や社会のあり方の変革をもたらすような革新性、技術的課題を克服するためのアイデア・着眼点の斬新さ、技術的なサプライズについて述べる。本プログラムの構想の背景として、我々は常に細菌、ウイルスや化学物質などの危険・有害物質の脅威に晒されており、将来、新興感染症や多剤薬剤耐性菌などの被害は国境を越え地球規模に及び、生物剤や化学剤によるテロの脅威も止まらない状況になると予測されている。このような危険・有害物質の脅威から身を守るためには、いつでもどこでも危険・有害物質をリアルタイムに検知し、グローバルに情報共有することが重要となる。しかし現在の既存技術やシステムの積み上げでは達成することは困難であり、我々は全く新しい原理、システムによる革新性を有する研究開発を行うことを構想し、このような将来の産業や社会のあり方に変革をもたらすための研究開発を実行してきた。

当プログラムの革新的な構想は「進化を超える極微量物質の超迅速多項目センシングシステム」のタイトルにまさに示されている。進化を超えるとは何億年も生き延びるために生物が必要としてきた嗅覚や昆虫の触覚などの微量物質を捕捉・検出・パターン認識する仕組みに学び、それを越えるような全く新しい原理、革新的なシステムにより、それら機能を人工的な固体デバイスに落とし込むという科学の飛躍に挑戦し、研究開発をおこなってきた。すなわち、極微量で、多項目を迅速にセンシングするシステムを創製するものである。昆虫など生物は脳の知覚中枢で信号を処理するが、本プログラムではAIの一種の機械学習で識別する。この概念を示す商標を eInSECT[®]として申請、登録し、コンセプトを象徴化して、マネジメントを進めてきた。



検知対象別に三つのプロジェクトを立ち上げ、国内トップレベルの研究開発機関を結集し、協働して研究開発に取り組み、これらの全く新しい原理、新しいシステムのセンシングシステムの創製をこの4年半で実現し、危険・有害物質の脅威から身を守るため、いつでもどこでもリアルタイムに検知し、グローバルに情報共有するための見通しは得られた。すなわち、全く新しい原理で危険・有害物質を捕捉・濃縮、検出、識別し、機械学習を融合した新システムにより、危険・有害物質や空気を簡便に検知できる昆虫の進化を超えるセンシングシステム eInSECT[®]を開発することができた。検知対象別に3プロジェクト(PJ)の構成とし、PJ1(細菌・ウイルス)、PJ2(バイオエアロゾル)、PJ3(人工嗅覚システム)の3プロジェクトのベクトル合わせを行いながら、マネジメントを進めた結果、各PJともにプロトタイプを創製し、原理検証を終え、実証評価段階に入っている。

具体的な研究成果については、詳しくは前述(P15~30)にあるが、その概要として、プロジェクト1-細菌・ウイルスの成果としては、ナノ空間の物理学、ナノテクノロジーを駆使して、イオン電流を用いた新原理の縦型薄膜ナノポアデバイスで検出、識別し、機械学習と融合するセンシングシステム(プロトタイプ)を創製した。本センシングシステム(プロトタイプ)により、多項目の実ウイルスの識別に成功した。具体的には交差検定の対象となるインフルエンザとサイズが同等でヒトによく見られるRSウイルス、コロナウイルス、アデノウイルスとの識別を検証した。この科学技術の飛躍的展開により、PJ1の出口シーンと展開については家庭、学校、クリニック、医療機関などで多項目の細菌・ウイルスの種類を一つのデバイスで、1粒子レベルで識別することができ、感染症等を早期に発見・拡散を予防できる社会実装への技術的見通しが得られた。

プロジェクト2-バイオエアロゾルの成果としては、ナノワイヤによる新規捕捉濃縮デバイスと新原理による横型ナノポアの研究開発への挑戦の結果、両者のインテグレートにより、捕捉濃縮後、横型ナノポアにより1粒子レベルで検出、識別し、機械学習と融合するセンシングシステム(プロトタイプ)を創製した。本センシングシステム(プロトタイプ)ではさらに技術的なサプライズ(セレンディピティ)としてバイオエアロゾルだけでなく薬剤耐性菌まで高精度識別可能であることがわかり、今後も本知財を保有する名古屋大学にて多剤耐性菌の拡散を防ぐ手段としての可能性を名古屋大学病院、医学研究科で実証し、臨床研究へ繋ぐ段取りとなっている。このことにより、バイオエアロゾルに含まれるPM0.1のような有害粒子や多項目の細菌などを、本センシングシステム(プロトタイプ)によって捕捉、識別できることを実証し(具体的には、浮遊細菌として、大腸菌、枯草菌、黄色ブドウ球菌、薬剤耐性黄色ブドウ球菌など)、この科学技術の飛躍的展開により、PJ2の出口シーンと展開については家庭、介護施設、病院、交通機関、食品工場の屋内外の環境の質を検知・向上させ、危険を予知できる社会実装への技術的見通しが得られた。

プロジェクト3-人工嗅覚システムの成果としては、昆虫など生物を模倣する全く新しいセンシングシステムに挑戦し、ナノワイヤによる濃縮、16Chセンサでの検

出、機械学習を融合し、センシングシステム（プロトタイプ）を作製し、現在、パナソニックにて製品化検討段階である。この世界初の展開により、PJ3 の出口シーンと展開については空気質、生体ガスの状態の可視化による、家庭、車空間、町などの危険・有害性や人の状態を可視化できる社会への実用化の見通しが得られた。

それでは、これらの成果を得る過程で、産業や社会のあり方変革に向けた戦略が具体的かつ明確となったかについて、戦略の実現に向けた課題が整理・明確化されたかについての観点で述べる。

本プログラムの3年経過時点で、産業や社会のあり方変革に向けた戦略を徹底的に見直した。当初は既存品の代替も含めた幅広い用途を狙っていたそれまでの出口目標を再検討し、喫緊又は将来の重大な社会課題にフォーカスすることにより、インパクトの大きさを明確化した。具体的には、新興感染症や薬剤耐性菌の出現、生物剤や化学剤によるテロの脅威等、差し迫った脅威を迅速に検知できる革新的な計測システムを社会実装し、グローバル・バイオセキュリティ等を実現することに重点化した。

戦略の実現に向けた道行き（ロードマップ）についても、本プログラム3年経過時に同時に精査し、PJ1、2についてはImPACT終了時までに新原理実証を終え、世界初のセンシングシステム（プロトタイプ）による実雰囲気、実サンプルでの実証検証を行うこととした。医療関係の出口については、医療機関を巻き込んで臨床研究／試験へ繋げていく道行きとし、進めている。並行して、アカデミアの産学連携部署を巻き込んで、技術移転活動、及び宮田プログラム構想のコントロールタワーとなるImPACT発ベンチャー立ち上げ活動を行うこととした。

PJ3 は原理実証が進んでいるため、当初の計画通りImPACT終了時までに製品試作を終え、パナソニックへの技術移転を中心に量産検討の後に事業化することとし、社会実装の道行きを明確化した。実際、このようにプログラムは進行してきており、上記、道行きの具体的な戦略実現に向けた産業界との連携・橋渡し等については、PJ1 で2018年9月にImPACT発ベンチャーを立ち上げ、現在、大阪大学のベンチャーキャピタル等の投資を受けて活動中である。実際のビジネスとしては、病院、交通機関、食品工場、家庭向けなどの機器開発メーカー・研究機関へのBtoCサービスを想定しており、事業化計画に沿って精力的に活動中である。2019年に研究用途で事業を立ち上げ、量産検討や規制への対応を進める。環境用途、医療用途に順次展開し、5年後に10億円、8年後に約100億円の事業を見込む。尚、本件は宮田プログラムの運営会議にて、ImPACT発ベンチャーとした。PJ3 はパナソニックが事業化を見据え、精力的に活動中である。量産検討後に衛生管理、住空間検知、危険物検知等へ幅広く展開し、5年後に約200億円、8年後に約400億円の事業を見込む。

以上については、事業主体があり、産業や社会のあり方の変革をもたらす見通しは得られたと考えている。

また、実際、BioJapan、世界最大のナノテク国際展示会である nano tech(国際ナノテクノロジー総合展・技術会議)及び ImPACT 主催の成果報告会でのアウトリーチや橋渡し活動等の結果、特に PJ2 の出口企業からの引き合いや面談希望が十数社あり、当プログラムの道行きの実現に資する企業との面談を重ねている。中でも具体的に 2 社（環境計測メーカー、車載メーカー）と NDA を結んで、踏み込んだ大型共同研究、技術移転へ向けて協議中である。また、ユーザー確保のためにもアウトリーチや技術移転活動は継続する。今後の課題としては、これら事業体に先に述べた出口シーンに十分な事業化の道筋を深化していただく、また更なる事業体の広がりも必要であると考えている。

その先にはグローバルに天気予報の様に、細菌ウイルス危険マップ、環境マップなどもリアルタイム検知で実現できることが可能と考えている。以上記載したように、これらにより脅威が拡散する前に予報で予防ができる社会を実現、各人が迫り来る脅威に備えられるようになり、真に安全、安心、快適な社会の実現に貢献していくものと考えている。

知財については、本プロジェクト開始時から定期的に特許調査を行い、アップデートをしてきた。それに基づき、本プロジェクト出願特許のポジションを明確化し、プロジェクト毎に知財ポートフォリオを作成して、研究開発過程で生まれた知財を速やかに出願してきた。プロジェクト毎に本プログラムの基本コア技術となる、「濃縮・輸送」、「検出（ナノポア、認識分子）」、「パターン認識」など要素技術毎の特許 MAP による見える化により、本プロジェクトのコア技術の優位性に基づいた特許の選択と集中を行いプロジェクトそれぞれの特許網の構築を行った。本プロジェクトでの特許出願総数は 46 ファミリー、延べ出願数 112 件である。その内、外国出願は 43 件（PCT 出願を含む）である。既に、6 件は登録済（日本 5 件、米国 1 件）、13 件は権利化可能見込みである。

技術移転の具体例としては、PJ1 に関しては、ImPACT 発のベンチャー企業への独占ライセンスの契約に至った。PJ2 に関しても、計測器メーカーへの非独占ライセンスの契約に合意している。また、PJ3 に関しては当初からのプロジェクト参加企業であるパナソニックにおいて、自身での事業化に向けた知財戦略に基づいた特許網を構築した。更にプロジェクト毎の出口戦略に基づき事業化に向けた出口企業への知財等技術移転活動を継続している。以上より、知財戦略は明確かつ適正であったと考えている。

特許権利化活動と並行して標準化戦略についても、本プロジェクトの技術の差別化ができ、信頼性確保、新技術の普及・市場の拡大を目指し、プロジェクト毎に本技術に基づく「性能基準・評価方法の標準化」に関し、各プロジェクトでの製品化の進捗を踏まえた、具体的な取り組みは今後必須と考え継続して探っていく。PJ1 については事業主体（具体的には PJ1 は ImPACT 発ベンチャーの Aipore）がベンダーを巻き込み製品部品、機器のみでなく、インターフェースなどの標準化戦略を構

策中である。PJ3 は企業が事業体として戦略的に標準化アプローチに取り組んでいく。

② 上記①以外の派生的な効果（派生的に生み出された成果、新たな学術的知見の創出、失敗から得られた知見等）として、どのようなものが得られたか。

横型ナノポアを長尺化し、高電場を印加することで、ナノポア内を移動する細菌の細胞壁・膜に空孔が発生し、細菌内の荷電分子がナノポア内に流出することにより細菌のシグナル形状が変化、このシグナル形状変化を機械学習させることで、前述（P28）に示すように薬剤耐性菌でさえも高精度迅速に識別できることを新たに見いだした。横型縦型薄膜ナノポア内のマルチフィジックス解析に、細菌内の荷電分子流出に基づくイオン拡散解析を融合することで、このシグナル形状変化を理論解析することが可能になり、ナノポアの新たな学理を構築した。

（２）PM自身の活動（プログラム・マネージメント）に関する評価

① <目標設定>産業や社会のあり方変革を目指した研究開発プログラムとして、目標設定の水準は妥当であったか。

当初はどのプログラムも製品化検討まで、ImPACT 期間中に行う目標設定をしていたが、1 粒子計測である PJ1、2 は全く新しい原理に挑戦し、原理検証にしっかりと取り組むことが必要であり、プログラム半ばで徹底的に見直しを行い、最終課題をプロトタイプによる実証とした。このように見直しを行うことにより、以下の様に目標設定の水準は妥当となった。すなわち、出口目標の重点化を行い、

- ・ 既存品の代替も含めた幅広い用途を狙うこれまでの出口目標を再検討し、喫緊又は将来の重大な社会課題にフォーカスすることにより、インパクトの大きさを明確化した。
- ・ 具体的には、新興感染症や薬剤耐性菌の出現等、差し迫った脅威を迅速に検知できる革新的な計測システムを社会実装し、グローバル・バイオセキュリティ等を実現することに重点化した。

次に社会実装の道行きの明確化をおこなった。すなわち、

- ・ 1 粒子解析システム（ナノポア計測）では、ウイルス等を 1 粒子レベルで識別する全く新しい計測原理を開発する。ImPACT 終了時まで原理実証を終え、並行して技術移転、ベンチャー支援活動を行い、医療系出口については医療機関を巻き込んで臨床研究／試験へ繋げていく。
- ・ 人工嗅覚システム（匂いセンサ）は原理実証が進んでいるため、当初の計画通り ImPACT 終了時までには製品試作を終え、パナソニックへの技術移転を中心に量産検討の後に事業化するとした。

② <作り込み>トップ研究者の採用や異分野研究者との融合、外部専門家からの助言聴取など、国内外から斬新なアイデアや最先端の知見等を結集して研究開発を推進できたか。また、研究開発の実施体制は適切であったか。

プログラム開始の半年ほどの作り込み期間においては、異分野融合を達成しないと当プログラムのコンセプトに資するセンシングシステムの創製は困難であると強く思い、P J 横断的に要素技術展開が実施できる研究者を採用し、体制を構築した。検知対象別に三つのプロジェクトを立ち上げ、国内トップレベルの研究開発機関を結集し、協働して研究開発に取り組み、これらの全く新しい原理、新しいシステムのセンシングシステムの創製をこの4年半で実現した。

プログラム2年間は全体会議を年3回~4回開催し、人と情報の共有、交換の場を設けた。結果、プログラム員全員がその時点の課題を共有して、研究開発ロードマップを協働して実現していこうという風土が形成され、研究開発を推進できた。また、本会議にはアドバイザーにも参加いただき、進捗状況をご理解いただき、助言を得た。

また、期間後半の間では、開発した技術の実証評価のために、PJ1 細菌・ウイルス解析の医学系トップ研究者、PJ2 バイオエアロゾルの環境科学系のトップ研究者、バイオテロ対策の科警研のグループなどの異分野研究者との共同研究により、実証評価を加速する体制を構築した。細菌・ウイルスおよびバイオエアロゾルの医学系および環境科学系のトップ研究者および環境省、科警研等の外部専門家から、多くの助言を聴取し、技術開発の目標値を明確化した。

PJ3 は殆ど関係性がない異分野研究者から構成され、最初はどのようにコントロール、そして研究内容を融合するか思案した。しかし1年もすると、各機関の現場の若手研究者が互いに交流するようになり、活発な研究者間連携と産学連携が推進された。当初から方法を1つに絞らず複数を検討していたため、当たり外れはあったものの、うち2つのケモレジスタンスとペプチド液相計測は上手く進捗し、当初の目的を達成できた。

なお AI（機械学習、パターン認識）を計測技術に応用する研究開発の先陣を当プログラムは切っており、機械学習は世界トップの情報研究者に担っていただいている。しかしその後、5年間の中盤から他の類似プロジェクトも立ち上がり、AI（機械学習、パターン認識）を計測技術に応用する研究者（データサイエンティスト）人口が非常に不足している現状を強く認識するに至った。結果、数少ない研究者に一極集中する傾向となり、情報と知財のコンタミが起こる可能性があり、これらについては、研究開発マネジメントとしてはきちんとコントロールすべきと考えてきた。現在、本プロジェクトの機械学習の第一人者により、これら人材育成と研究分野の深化を目的として、人工知能学会に計測インフォマティクス研究会が立ち上がっている。

③ <進捗管理> 研究開発の進捗状況や国内外における研究開発動向（ベンチマーク）等に応じ、各プロジェクトの加速、減速、中止、方向転換等を果敢に行うことができたか。

本プログラム3年経過時に研究開発動向（ベンチマーク）等に応じ、徹底的に見直しを行った。まず、出口目標に向かう課題を集中的・効率的に解決するため、研究開発体制をユニット運営できる体制とした。すなわち、3プロジェクトを二つのユニットに大括り化し、1粒子解析ユニット(PJ1、2)、人工嗅覚システムユニット(PJ3)とした。次に、マネジメント面では、技術（4つの異分野）と出口両方のマネジメントをしっかりと行うため、マネジメント体制の見直しを行った。粒子解析ユニット(PJ1、2)は馬場 PL、人工嗅覚システムユニット(PJ3)は都甲 PL にサブ PM として技術マネジメント（特に物理電気分野）に注力頂き、PM は実サンプル検証、知財戦略、橋渡しに関する出口マネジメントに注力する体制とした。

また1粒子解析ユニット（PJ1、2）の出口目標を、グローバル・バイオセキュリティ等を実現することに重点化したことから、PM が主導して医学・バイオ系研究機関を巻き込み、細菌、ウイルスの実サンプルによる実証評価を行える体制を整備し、実証を加速した。さらに、PJ2 の検知対象は、スタート時は PM2.5 であったが、バイオエアロゾルと変更した。すなわち、見直し内容をまとめると以下となる。

- ・ 出口目標 — 差し迫った危機、直面する重要課題にフォーカスし、社会的変革を興す、よりハイ・インパクトなグローバル・バイオセキュリティ等を実現することに重点化した出口目標を設定した。結果、PJ2 の検知対象はスタート時は PM2.5 であったが、バイオエアロゾルと変更した。
- ・ マネジメント体制 — 技術マネジメント・機関の評価等を適正・効率的に実施するため、1粒子解析ユニット（PJ1、2）は馬場 PL、人工嗅覚システムユニット（PJ3）は都甲 PL にサブ PM としてマネジメントに参画頂くこととした。
- ・ 研究開発最終目標（ImPACT 期間） — 1粒子解析は計測技術の確立・実証検証を、人工嗅覚システムは製品試作を研究開発目標とした。実証検証については、細菌、ウイルスを扱える生物、医学系機関を巻き込み、生体系で実証を出来る体制を強化した。標準化については、研究開発目標の達成を第一優先として進めるが、出口アプローチとして標準化戦略や規格化についても関係機関と連携して検討する。これら ImPACT 期間の最終目標を含む見直し内容を PL に深くご理解いただき、プログラム員全員のベクトル合わせをしっかりと実施して、後半の研究開発を進め、計画に沿って進捗させた。

④ <関係者の巻き込み> 研究開発に関連する産業界を巻き込み、それら関係者の自発的な研究開発投資を誘導することはできたか。

PJ1ー細菌ウイルスにおいては、社会実装のために立ち上げた ImPACT 発ベンチャーの Aipore が、ベンチャーキャピタル（主に大阪大学ベンチャーキャピタル）の投資を受け、資金を投入いただいている。また外部機関として、計測器メーカーのア

ドバンテストや材料・デバイスメーカーが4年目に参画し、自社開発費で各々計測器、デバイスを開発し、上記ベンチャーのベンダーとして機能するに至った。

PJ2-バイオエアロゾルにおいては、計測器メーカーのアクシスネットと名古屋大学にて非独占実施許諾契約を結び、自社費用での開発と販売を行うこととなっている。また、用途メーカーであるP & Gと馬場P Lとの共同研究契約がまもなく締結され、4月から開始の予定である。

PJ3-人工嗅覚システムの参画企業パナソニックに関しては、当初より研究開発に関する人件費と材料費の自己投資を行っていただいた。最終的に製品試作を行っているがACICを装備する段階では、コストの半分以上の自社投資を誘導し、実行いただいている。

⑤ <成果の展開>得られた研究成果の産業界への橋渡しや将来的な実用化・事業化に向けた戦略（知財及び標準化を含む。）及び体制が構築できたか。

技術移転やベンチャー支援などについては、PMサイドと知財を所有する各大学のアカデミア産学連携部署および知財部と連携し、情報共有、相互理解を深め二人三脚で産業界への橋渡し等を進めてきた。結果としてPJ1においては、大阪大学にてImPACT発ベンチャーAiporeを立ち上げ、稼働が実現した。併行して、計測機器メーカーのアドバンテスト、オイルシールメーカーのNOKがPJ1の研究開発への協力に関心を持ち、2018年7月にプログラムの外部機関として参画することとなった。現時点では、これらの企業がベンチャーAiporeのベンダーとして、デバイスの製品開発を担うこととなった。AIを用いた微粒子を識別するナノポア技術を活用したいという企業が相当数あり、デバイスの販売が待ち望まれている。また、該ベンチャーは阪大から知財を実施許諾され知財戦略を構築しており、また、ベンダーを巻き込み製品部品、機器のみでなく、インターフェースなどの標準化戦略を構築中である。

PJ2は技術移転、大型共同研究獲得へ向けての相手先企業の探索・開拓等を大学のアカデミア産学連携部署および知財、技術移転グループと強力に連携し（月1~2回のペースで最終年度はPM側技術移転担当PM補佐と名古屋大学知財、技術移転グループで戦略打ち合わせ、実行プランフォローの会議を開催）、都度、情報交換をして活発に活動した。結果、実施許諾1件（計測器メーカー；アクシスネット）、用途面での共同研究（グローバル日用品メーカーP & G）、また、現在、NDAを締結して大型共同研究を踏み込んで2社と協議中（環境計測器メーカー、車載メーカー）である。

PJ3は当初からパナソニックでの事業化を見据え、連携体制が深化しており、多くの用途メーカー等との面談が重ねられている。知財、標準化戦略は事業体で構築されている。

⑥ **<PM 支援機能の活用>PM 補佐や JST、外部支援の活用など PM 支援機能を有効に活用できたか。**

常勤 2 名 PM 補佐については、PM 業務全般の補佐役として支援を有効に活用し、右腕として年々補佐としての支援力も強力なものとなった。常勤 2 名と非常勤の技術移転等担当を採用し、アウトリーチおよび技術移転等活動に注力いただいた。アウトリーチによる数社の候補企業と、実用化を前提に真摯に協議を継続中である。他、非常勤の補佐としては当初 3 プロジェクトの現地研究者（助教クラス）を採用し、現場の状況のタイムリーな研究進捗の伝達に一定の役割を果たしていただいた（最終年度は縮小）。知財担当の非常勤補佐には知財調査、戦略作成支援をいただき、有効に機能した。JST については、運営の支援、相談を随時行うことができた。これは、ワンルーム化したことによる効果だと考える。本プログラムのアドバイザーは各専門別をお願いをしており、随時、ご相談に対応いただき特に 3 年経過時の見直し時には、アドバイザリーボードを開催し、その方向性のご助言をいただき有効に機能した。

また、外部支援としては技術移転やベンチャー支援などを、PM 側が巻き込む形で各大学のアカデミア産学連携部署との連携を積極的に行い、相互理解を深め、結果として大阪大学とはベンチャー立ち上げが、名古屋大学とは技術移転、大型研究獲得へ向けての協議継続等が進行している。

⑦ **<アウトリーチ>アウトリーチ活動等が積極的に行われ、研究開発の意義・重要性等に関し、関連する産業界や一般の理解が深まったか。**

世界最大のナノテク国際会議・展示会および ImPACT 主催のシンポジウム等をはじめとした機会に、一般の方に、eInSECT[®]の研究成果および実用化について、積極的にアウトリーチ活動を行った。具体的には 5 年間で宮田プログラム単独の国際シンポジウムを 1 回、国内シンポジウムを 6 回、セミナーを 2 回、展示会への出展を 6 回、ImPACT と合同のシンポジウムを 5 回、出展を 2 回行った。これらの活動により、本開発研究の意義・重要性および研究成果を一般国民に広く広報した。

また、本技術の社会実装に向けた企業との共同研究を進めるための広報を積極的に行っており、多くの企業から社会実装に向けた共同研究を目指したコンタクトがあった。具体的には、毎年、通算で 5 回出展した国際ナノテクノロジー総合展・技術会議は、日本全国のみならず世界中から最先端のナノテクノロジーを探索するために 5 万人以上の来場者が訪れる展示会である。例年、アップデートをはかり、宮田プログラムのブースには 300 名以上の方が立ち寄り、多くの方が研究開発内容について関心を持ち話を聞いていった。展示会から面談に繋がった企業数は 40 を超えた。本年 2 月の最終年度は経産省の技術総括・保安審議官 福島洋氏、産業技術環境局長 飯田祐二氏の視察を PM が受け、ご理解をいただく機会を得ることができた

また、公式 HP によるアウトリーチ活動により、PJ2 で開発中のデバイスを炭疽菌の検出に活用したいとの要望が科学警察研究所より入り、外部評価機関として参画することとなった。同様に、化学物質評価研究機構からも、現在、世界的に問題となっているマイクロプラスチックの計測に活用したいとの要望を頂き、ImPACT 終了後も研究開発機関と共同研究が実施されることとなった。その他、食品衛生や環境衛生の観点から病原菌、耐性菌、カビ孢子等の検出への活用の要望も多く頂いている。

PJ3 は、パナソニックと当初から現場の研究者が地道に真摯に研究開発しており、4 年目を過ぎた頃から、ImPACT の主催するシンポジウムでの公開の場にて、そのプロトタイプをお披露目するという戦略を取り、開発品が世に知られることとなった。多くの企業より共同開発あるいは活用に関する問い合わせが入っている。特に、車内空間、住空間、衛生管理、品質管理などの分野より関心が高く、実用化への高い期待が寄せられており、その後、2 週間に 1 回のペースで引き合い等を受けた会社と面談をしており、その交通整理中である。

⑧ <人材育成> 若手や女性を含め研究人材の育成にどの程度貢献できたか。また、基礎研究からイノベーションを生み出す取り組みに関する参画研究者の意識改革がどのように進んだか。

異分野融合を達成しないと、当プログラムのコンセプトに資するセンシングシステムの創製は困難であると当初から強く思っており、PJ 横断的に要素技術展開が実施されるにあたり、プログラム 2 年間は全体会議を年 3 回～4 回開催し、人と情報の共有、交換の場を設けた。結果、プログラム員全員がその時点の課題を共有して、研究開発ロードマップを協働して実現していこうという風土が形成され、意識改革が進んだ。全般として言えることは、若手育成には非常に役立った。皆が一丸となって目標に向かい、関係者がディスカッションを行った。その経験は将来も役立つものと思う。

実際、本研究において多くの若手研究者が、新たな研究分野の人材として大きく成長し、九州大学教授、名古屋大学准教授、九州大学准教授などに昇任した。

また、参画研究者の意識改革が進み、各 PI からは、本プロジェクトに携わった博士後期課程の学生が社会実装に取り組むための研究開発に企業就職する学生が増加したと PL からも聞いている。また、本プログラムでは女性を PI（若手教授）、PM 補佐（研究開発マネジメント担当）として採用している。いずれも着眼点がユニークであり、粘り強さを感じ、プログラム構成における多様性に寄与したと考えている。

⑨ <全体> 更なる研究開発の発展や、我が国の産業競争力の強化、困難な社会課題の解決に向け、どれほどの貢献ができたか。

PJ1、2 で行われた細菌・ウイルス・薬剤耐性菌・バイオエアロゾルなどは、多項目を迅速に小型装置でセンシングできることを実証した。今後、これらのセンシン

グを学校、企業、病院、介護施設、電車、自動車、飛行機、家庭などのその場で行うことができる可能性が広がったために、関連の多くの国内企業が、新規技術開発に強く興味を持っており、今後の我が国の産業競争力の強化に大きく貢献するものと考えている。新興、再興感染症また、バイオエアロゾルを含む PM2.5 などの大気中微粒子により、世界中で年間 700 万人が亡くなっていると言われている。また、WHO の PM2.5 の基準値以上の地域に、世界人口の 90%以上が居住していると言われており、これらのセンシング技術を社会実装すれば、グローバルなマーケットに展開可能である。

また、これらのセンシングの実用化とともに、センシングしながら、対象の有害物質を除去する技術が、新たな社会的な課題となっており、除去技術を開発する企業（衛生管理、品質管理、公共空間管理など）にとっても、新たなセンシング技術と除去技術の融合による安全・安心な空間を制御するための技術開発への大きな転換点となっており、社会的な課題を解決するための研究開発の契機となった。

PJ3 においては、数多くの会社から実証試験と共同研究の依頼が入っており、既に実行に移している。パナソニックの事業部も半年前から動き出しており、九州大学とも密にディスカッションを行っている。今後、ImPACT で製作した人工嗅覚システムをさらに深化させ、広く世の中に浸透させる予定である。また、更なる高機能化のために、JST 未来社会創造事業に引き継ぐことができた。

⑩ <全体> 目標通りの成果が得られなかった事例等の原因分析や解析が適切に行われ、そこから得られた知見や教訓を次の挑戦に活かすことができるか。失敗を通して次の挑戦につながる道筋は描けたか。

以下に事例を通じた二つの道筋等を示す。PJ2 では、研究当初、PM2.5 のセンシングを目標としていたが、前述にあるように 1 粒子解析ユニット（PJ1、2）の出口目標をグローバル・バイオセキュリティ等を実現することに重点化したこと、及び、参画企業の研究者が大学に滞在して、大学の若手研究者と緊密な連携・共同研究を進める中で、PM2.5 のうち、1 μ m 以下の微粒子（その中でも細菌等のバイオ成分を含んだバイオエアロゾル）のセンシングを目標としたほうが、マーケットから受け入れられる可能性が高いことが明確化された。このために、PM2.5 を検知対象とする研究内容を見直し、バイオエアロゾル中の細菌やウイルスを生きたままセンシングするために、前述の全く新しい世界初のナノワイヤによる水フィルム技術と長尺化したナノポア技術の開発に繋がった。

さらに、長尺化したナノポアにより、予想していなかった機能が発揮され、膜変異による薬剤耐性菌を高精度に識別できることが判明した。更に薬剤耐性獲得機構と本センシング識別との関係を研究継続する。これらにより、WHO において、世界的な対策が求められている薬剤耐性菌のセンシングに挑戦することができるようになったと考えている。ImPACT 期間内でも実証検証として、臨床サンプルを名古屋大学医学部にてプロトタイプにより測定が行われたが、今後も引き続き、本知財を保

有する名古屋大学に所属する PJ2 の PL が所長を務める 2018 年 10 月に設立された名大ナノライフシステム研究所にて多剤耐性菌の拡散を防ぐ手段としての可能性を、名古屋大学病院、医学研究科の感染症の臨床専門医を巻き込んで、引き続き、臨床株等で実証し、臨床研究（トランスレーショナルリサーチ等）へとつなぐ段取りとなっている。

PJ3 では爆発物について、検出対象の特異性が非常に高い材料（ペプチド）が得られたが、感度目標値の ppt には及ばず、サブ ppm 止まりであった。これは液相系の開発が遅れたためでもあり、濃縮部と検出部をアルゴリズムレベルで完全には一体化できていないことがその一因でもある。なお、濃縮により ppb レベルの検出は期待できる。一方、前述の成果に記載の革新的な気相系センシングシステムでは、ノナナールなどで濃縮部と検出部の一体化による ppb レベルの感度を実現している。今後は、デバイスプラットフォームの高機能化として、当初計画した液相系（爆薬など）での濃縮部と検出部の完全な一体化が望まれる。しかし、例えば食品系では濃縮部が必要か否かも検討の余地があり、今期 PJ3 の PL が獲得した JST 未来社会創造事業等で引き続き検討を行う予定である。

（３）その他、ImPACT プログラム全体に対する所感・提言（自由記載）

2014 年に選任され、期待と不安が交錯する中、初年度の前半のプログラムの作り込みを行い、実質 4 年半の研究開発をマネジメントすることを遂行できたことは非常に貴重な経験となりました。当初は新原理、新システムに挑戦するということで、真に実現できるか本当に未知でしたが、本プログラムの PL 及び PI をはじめとするプロジェクト員及び補佐らの総力結集、多大なる尽力により、構想が実現していることを実感しており、大変感謝しています。日本での初めての試みとして、内閣府で始まった ImPACT の柱の一つは失敗を恐れず、果敢に挑戦することだと思っています。実際は、果敢に挑戦することの困難さを感じつつも、種々、ご助言、ご指導いただく中で、今となっては、結果として果敢に私なりに挑戦してきた（成長しつつ）と思っており、この大変貴重な経験を必ず今後に生かしていきたいと考えております。また、今回の ImPACT 制度は、明らかに今までの国プロとは違うことを実感しており、このチャレンジ精神に挑戦できる ImPACT のような制度を継続していくことは、日本の科学技術の飛躍が興り、我が国が発展するためには必ず必要だと考えております。

以上