

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「プロセスインテグレーションによる  
機能発現ナノシステムの創製」  
研究課題「イオンイメージセンサ技術を利用した  
医療生体ナノシステム構築」

## 研究終了報告書

研究期間 平成20年10月～平成27年3月

研究代表者: 澤田和明  
(豊橋技術科学大学工学部、教授)

## § 1 研究実施の概要

### (1)実施概要

神経伝達物質をノンラベルでリアルタイムに観察可能な世界的に独創性が高いイオンイメージセンシングシステム技術を開発した。本研究は大きく2つのステージに分類し研究を進めてきた。第1のステージでは、イオンイメージセンサの医療・生化学分析システムへの展開を目指して、イオンイメージセンサの高性能化と様々なイオン種、神経伝達物質をノンラベルで観察するデバイス、開発を進めた。第2のステージでは、イオン入出力デバイスとしてイオンイメージセンサとナノイオンチャネルアレイを用いることで、細胞の自己組織化を制御・促進させ“柔軟に変態する電子・バイオ融合ナノシステム”を構築する足がかりとするための基礎研究を実施した。以下に、実施内容を項目別に示す。

### 第1ステージ:イオンイメージセンサの医療・生化学分析システムへの展開

医療・生化学分析システムへの展開に向けて、①イオンイメージセンサの高性能化、②神経伝達物質のノンラベル、リアルタイム観察を可能とするイオンイメージセンサシステム構築、③イオンイメージセンサの医療・分析システムへの応用を澤田チーム、櫻井チームと連携して進めてきた。

- ① **イオンイメージセンサの高解像度化:**CREST プロジェクトとして、1024×1024 画素(100 万画素、画素ピッチ 10 ミクロン)、256×256 画素(6.5 万画素)、128×128 画素(1.6 万画素、画素ピッチ 23 ミクロン)のイオンイメージセンサを製作し、その基本動作を確認した。128×128 画素イオンイメージセンサは時間分解能 17msec、さらに水素イオンイメージセンサとしての高精度イメージングのために、累積読み出しできるシステム(Q-trap)、新動作方法(可変 ICG 法)の開発により、従来のイオンイメージセンサの 10 倍以上の高感度画像化、ならびに 10 倍の pH 分離能力を達成することができ、その結果をリアルタイム画像として表示できるシステムの開発にも成功した。さらに、生体適応性、信頼性を向上したパッケージ開発も成功した。さらに画素ピッチ 1 ミクロンを切るための画素構成の検討も行い、特許出願、試作をおこなった。
- ② **神経伝達物質イオンイメージセンサ構築:** 時空間分解能や生体適合性といった実用性を向上させた 128×128 水素イオンイメージセンサを基盤として、様々な神経伝達物質を可能とするイメージセンサを実現した。Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>、アセチルコリンといった神経伝達物質を高い選択性で検出するために、特異的な検出膜を、高解像度化したイメージセンサに堆積させる手法開発し、高解像度かつ低毒性な神経伝達物質センサに仕上げた。また、従来開発した物に加え、ATP やヒスタミンを検出することが可能なバイオイメージセンサの開発も行い、医療・生化学分析において有用なシステムを構築することができた。
- ③ **イオンイメージセンサの医療・分析システムへ応用:** 澤田チームが開発したイオンイメージセンサを用いて、櫻井チームが中心となり様々な応用展開を検討した。ラットの海馬や大脳スライスのグルタミン刺激による興奮や毒性をリアルタイムに画像化することに成功し、CA1 領域と CA3 領域のグルタミン耐性の違いも可視化できた。またアセチルコリン放出のリアルタイム観察、K<sup>+</sup>イオン放出過程、胃からの酸放出、肥満細胞からのヒスタミン放出過程など観察することに成功し、医療分析システムへの展開の見通しがついた。

### 第2ステージ:イオンを入出力とした“電子・バイオ融合ナノシステム”のための基礎研究

- ④ **疑似シナプス入力デバイス製作:**神経細胞への化学刺激を人工的に模倣する(疑似シナプス入力)デバイスを製作した。MEMS 技術を活用し、ナノチャネルにゲートを設けることでイオンの拡散を ON/OFF 可能な新規素子の開発し、その素子上への細胞ネットワークの構築に成功した。また光学技術を用いて、caged compounds の局所光分解装置を構築、イオンイメージセンサ装置と一体化し、神経細胞の局所刺激応答を確認し、シナプス可塑性の誘導へつなげた。
- ⑤ **シリコンチップ上でのシナプス可塑性:**神経細胞様の化学刺激制御による伸展を検討し、

細胞外マトリックス濃度や薬物投与といった培養条件の適正化により、シナプス可塑性の人工的誘導が可能である見通しが立った。また MEMS 技術により作製したマイクロチャンバー内での神経細胞のネットワーク化が進むことを確認し、間欠的にイオン刺激を行うデバイスを一体化し培養しながらイオン刺激ができるシステム構築でき、イオン刺激に細胞が反応していることが確認できた。これらの研究成果からイオン刺激、イオン濃度勾配を形成し、濃度差を軸索が感知して伸展することが期待でき、電子・バイオ融合ナノデバイスの可能性を示すことができた。

- ⑥ **電子細胞集積回路網評価法の開発および医用システム化:** ナノシステム構築の為の基盤システムとして、イオン、神経栄養因子や神経伝達物質を光または化学刺激法により自己組織化を誘導し、その評価のために光学顕微鏡法とイオンセンサ法を組み合わせた一体型の光学化学顕微鏡装置を構築した。光学法との融合は化学法の補完となるだけでなく、細胞刺激用としての付加機能として、さらに医学研究で従来採用されてきた顕微手法との接続点ともなることが示された。

## 領域内共同研究

### ・京都大学 辻井グループ

平成25年度に CREST 間共同研究として、平成 21 年度から「濃厚ポリマーブラシの階層化による新規ナノシステムの創製」を進めている京都大学辻井チームと共同研究を行なった。辻井チームの濃厚ポリマーブラシを CCD イオンイメージセンサ上に構築することで、細胞やタンパク質の非特異的相互作用ならびに密着性の制御、センサの長寿命化、イオン透過性の制御などが期待できる。現在までに、センサチップに親水性ポリマーブラシが実装できること、また、ポリマーブラシを実装した CCDpH イメージセンサが駆動し pH 測定が可能なこと、さらにポリマー付与による不良ピクセル発生はほとんどないことが分かった。平成 26 年度、イオンイメージセンサ上に極薄(~10nm)の濃厚ブラシを堆積することで、イオンに不感応なセンサを作製できることを見いだした。この結果は、これまでイオンセンサの電位を安定化させるために不可欠な参照電極を不要とすることが出来る可能性を持つ。辻井グループと特許の共同出願済み。

### ・東北大学 西澤グループ

研究領域内における共同研究を西澤グループと実施した。西澤グループの細胞パターンニング技術と当澤田グループの化学センシング技術を融合し、神経ネットワークアッセイ法の創成を目指した。これまでに運動神経における細胞外カリウム濃度分布および刺激応答を計測できた。神経応答の誘導法や検出法の精度向上を引続き検討し、新規機能解析法の基盤技術を樹立する。

## (2) 顕著な成果

< 優れた基礎研究としての成果 >

1. Akiteru Kono, Takashi Sakurai, Toshiaki Hattori, Koichi Okumura, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Label free bio image sensor for real time monitoring of potassium ionreleased from hippocampal slices", *Sensors and Actuators B: Chemical*, Vol.201 pp.439-443, 2014

本イメージセンサ技術を基盤とした、128×128画素カリウムイオンイメージセンサ上に、ラットから取り出した海馬のをせ、そのカリウムイオンチャネルの開閉を、リアルタイム・ノンラベルで可視化することに成功した。海馬の場所(CA1、CA3)により、グルタミン酸刺激に対する時間応答特性が異なることを観察することができ、薬効の可視化の可能性を示せた。

2. Masato Futagawa, Daiki Suzuki, Ryota Otake, Fumihiko Dasai, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Fabrication of a 128 × 128 Pixels Charge Transfer Type

Hydrogen Ion Image Sensor”, IEEE TRANSACTIONS ON ELECTRON DEVICES, Vol. 60, No. 8, pp.2634-2639 (2013)

水素イオンだけではなく、神経伝達物質のイメージングに応用可能な 128×128 画素イオンイメージセンサ実現を報告した論文。画素ピッチ 23 ミクロン、フレームレート 50frame/sec を実現し、画素のばらつきなども評価している。この報告においてイオンイメージセンサとして、世界的に最も、高精細、高い時間分解能を実現した論文となっている。

3. 特許 化学・物理現象検出装置及び検出方法、 発明者 太齋文博、澤田和明、中澤寛一、 出願人 国立大学法人豊橋技術科学大学、 出願日 平成 23 年 8 月 12 日 出願番号 特願 2011-176495 (PCT 出願中)

基本的に表面を利用してイオンの濃度をセンシングするチップの閾値がばらつくため、従来技術で本センサの大きな特徴である累積動作をさせると、一部の画素が飽和、また一部の画素は信号未出力となり、画像として出力を得ることができなかつた。本発明は、出力信号の基準である ICG 電極をセンサの感度に応じて変化させることで、累積動作を行って 0.1pH 以下のイオン分布の動画像をリアルタイムで得る手法の発明である。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. (試作品と成果物) 電荷転送型イオンイメージセンサ製作プロセスの標準化とイオンイメージセンサ駆動システムの実現

最も大きな課題は、イオンイメージセンサを医療・生命化学分野の研究者と融合研究を行うプラットフォームを実現することであった。そのために、豊橋技術科学大学の LSI 製造設備で試作したイオンイメージセンサチップを、安定的に大量に応用研究者に渡すため LSI 企業で製作可能なプロセスの標準化と企業工場で製作がおこなうことに成功したことは、実用化に向けて大きな成果である。更にイメージセンサチップを容易に測定できるシステムを実現できたことは、融合研究を進めるための大きな成果である。

2. Takashi Sakurai, Hidenori Taki, Junpei Nishimoto, Kazuhiro Takahashi, Makoto Ishida, Koichi Okumura, Kazuaki Sawada, “DEVELOPMENT OF OPTO-CHEMICAL MICROSCOPE SYSTEM FOR SPATIO-TEMPORAL ANALYSIS OF SIGNALS IN SELF-ORGANIZED NEURONS”, Proceedings of The 16th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences ( $\mu$ TAS 2012), pp.734-736, 2012.

イオンイメージセンサ法および蛍光顕微鏡法を一体化した装置を開発し、神経機能計測に応用した研究成果である。構築した化学・光学融合型顕微鏡法で細胞外 pH と細胞内 Ca 信号の同時モニタリングが世界で初めて可能となり、神経機能解析のための新たな研究ツールとしての有用性を示した。また、イオンイメージセンサ法で取得した信号の同定や定量性評価を間接的に証明する手段の確立もなった。

3. Shoko TAKENAGA, Yui TAMAI, Kengo HIRAI, Kazuhiro TAKAHASHI, Takashi SAKURAI, Susumu TERAOKA, Makoto ISHIDA, Koichi OKUMURA and Kazuaki SAWADA, “LABEL-FREE REAL TIME IMAGING OF NEURAL COMMUNICATION USING ACETYLCHOLINE IMAGE SENSOR”, Proceeding of The 15th International Conference on Solid State Sensors Actuators and Microsystems(TRANSDUCERS 2011), T2C.003,pp.954-957, 2011

アセチルコリン放出を非標識でリアルタイムに画像化できるイメージセンサの製作を行い、培養した海馬の細胞(またはスライス)をのせて、 $K^+$ 刺激(スライスにはグルタミン酸)を行ったところ、アセチルコリン(ACh)の放出する様子を世界で初めてリアルタイムに観察できた。これまでアセチルコリンを観察する蛍光ラベルすら存在していない状況で、神経伝達物質観察できることを示した本成果は科学技術のイノベーションに貢献できる。

## § 2 研究実施体制

### (1) 研究チームの体制について

#### ①「研究代表者」グループ

##### 研究参加者

| 氏名                                 | 所属                                  | 役職       | 参加時期         |
|------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------|
| 澤田 和明                              | 豊橋技術科学大学<br>工学部<br>電気・電子情報工学系       | 教授       | H20.10～H27.3 |
| 高橋 一浩                              | 同上                                  | 講師       | H21.4～H26.3  |
| 村上 裕二                              | 同上                                  | 准教授      | H24.4～H26.3  |
| 服部 敏明                              | 同上                                  | 准教授      | H20.10～H27.3 |
| 奥村 弘一                              | 同上                                  | 研究員      | H26.4～H27.3  |
| 太齋 文博                              | 同上                                  | 研究員      | H26.4～H27.3  |
| 河野 顕輝                              | 同上                                  | 研究員      | H26.10～H27.3 |
| 加藤 亮                               | 豊橋技術科学大学<br>研究基盤センター                | 助教       | H21.10～H26.3 |
| 二川 雅登                              | 豊橋技術科学大学<br>テーラーメイドバトンブ<br>ーン教育推進本部 | 特任助教     | H23.4～H26.3  |
| Johan Jaime<br>Medina<br>Benavente | 豊橋技術科学大学<br>工学部<br>電気・電子情報工学系       | CREST研究員 | H21.4～H25.3  |
| Insu Kwon                          | 同上                                  | D2       | H24.4～H25.3  |
| FERNANDEZ<br>CARNERO<br>ANNY LEYDY | 同上                                  | 研究補助員    | H25.4～H25.3  |
| 豊田留美子                              | 同上                                  | CREST研究員 | H21.4～H25.3  |
| 秋田 一平                              | 同上                                  | 助教       | H23.4～H25.3  |
| 奥村 弘一                              | 同上                                  | 研究員      | H21.4～H25.3  |
| 太齋 文博                              | 同上                                  | CREST研究員 | H22.1～H25.3  |
| 河野 剛士                              | 同上                                  | 准教授      | H20.10～H24.3 |

##### 研究項目

- ・ イオンイメージセンサの高解像度化と生体細胞関連物質検出センシング膜検討
- ・ イオンイメージセンサの医療・生化学分析システムへの展開
- ・ 細胞などの自己組織化を利用した電子細胞集積デバイスに関する開拓研究
- ・ 電子回路と神経細胞の集積化による“学習”課程の探索

## ②「共同研究」グループ

### 研究参加者

| 氏名     | 所属                              | 役職    | 参加時期         |
|--------|---------------------------------|-------|--------------|
| 櫻井 孝司  | 豊橋技術科学大学<br>エレクトロニクス先端融合<br>研究所 | 特任准教授 | H20.10～      |
| 最上 秀夫  | 浜松大学 健康プロデュ<br>ース学部健康栄養学科       | 教授    | H20.10～      |
| 寺川 進   | 常葉学園静岡リハビリテ<br>ーション専門学校         | 副校長   | H20.10～      |
| 金田 雅充  | 同上                              | 特任研究員 | H21.10～H24.3 |
| 佐々木 礼美 | 同上                              | 特任研究員 | H21.10～H24.3 |

### 研究項目

- ・ イオンイメージセンサによる細胞病態生理解析及び医療用システム開発
- ・ イオンセンサへの膜コーティングならびに培養神経細胞の自己組織化の確立
- ・ イオンセンサ上への神経細胞の機能評価系の確立

### (2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

- ・ 独立行政法人国立長寿医療研究センター

国立長寿医療研究センター 滝川グループと、本イメージセンサをもちいて画像として捉えるのではなく、バイオセンサアレイとしてもちい、各センサ画素にインキュビエーション技術を用いてアルツハイマー病のマーカーやパーキンソン病の抗体を固定化させ、その検出を目指して進めている。アレイの特徴を生かし、一回の測定で数千以上の検出を行い、データの分解能力が高いことを特徴とし、A-Step や先端計測プロジェクトへの提案を検討している。

- ・ 東京大学大学院 坂田研究室

東京大学坂田研究グループはエクステンデッド型 FET センサを利用して様々な医療応用を目指している。彼らのグループに我々のセンサアレイ、測定システムを提供し、上記滝川グループと同様にアレイの特長を生かした高精度分析のための検討を進めている。

- ・ 早稲田大学 逢坂研究室

逢坂グループが進めているバイオセンサ研究と連携し、マルチセンサデバイス検討を開始した。

## § 3 研究実施内容及び成果

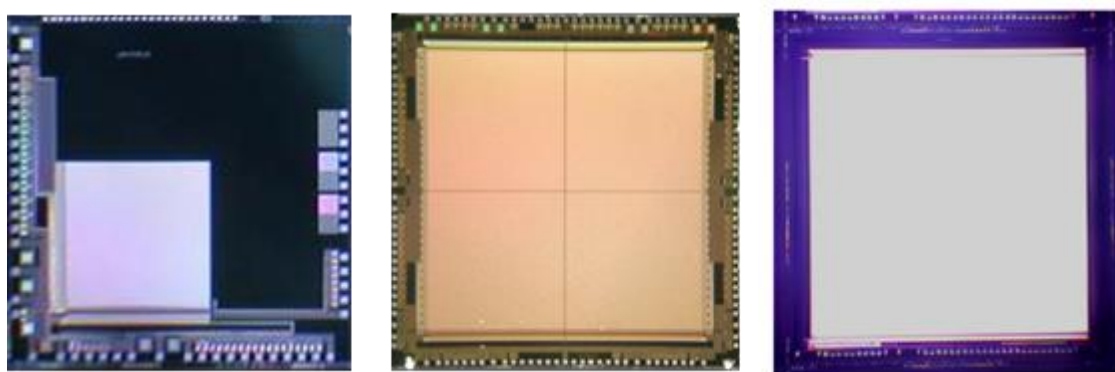
### 3.1 第1ステージ:イオンイメージセンサの医療・生化学分析システムへの展開

#### (1) 研究実施内容及び成果

##### ① イオンイメージセンサの高解像度化

本 CREST プロジェクトとして、1024×1024 画素 (100 万画素、画素ピッチ 10 ミクロン)、256×256 画素 (6.5 万画素)、128×128 画素 (1.6 万画素、画素ピッチ 23 ミクロン) のイオンイメージセンサを製作し、それらの動作、ならびに異分野研究者への供給体制を確立できた。下記に、それぞれのイオンイメージセンサのチップ写真を示す。プロジェクト以前まで、豊橋技術科学大学のセン

サ・LSI 製造設備を用いて 32×32 画素(ピクセルピッチ 130 ミクロン)であった。本 CREST プロジェクトは、センサの高性能化だけではなく、生命科学、医学研究者との連携により、医療・生化学分析システムへの展開を目指すことであった。一方、イオンイメージセンサ製作には、標準 CMOS プロセスでは実現できない特殊工程があるため、通常のファブダリでは製作できなかった。そこで、本学の CCD 型イオンイメージセンサ製作プロセスを、協力ファブダリのラインに移植する検討を進めた。そのためには、移植したプロセスから、シミュレーション用のパラメータ抽出、並びにデザインルールファイル、レイアウト検証ファイルなど、安定した設計を構築することからはじめた結果、安定した設計、製作環境を構築でき、1024×1024 画素(100 万画素、画素ピッチ 10 ミクロン)、256×256 画素(6.5 万画素)、128×128 画素(1.6 万画素、画素ピッチ 23 ミクロン)のイオンイメージセンサを、8 インチウエハで安定して、応用研究者に提供できる環境を構築できた。並びに、細胞培養に低毒性のパッケージ開発、さらに異分野研究者が容易にセンサを駆動させることができるシステム、ソフトウェアを完成させることができた。



(a)

(b)

(c)

図 1-1 本プロジェクトで開発を行った イオンイメージセンサ  
 (a) 128×128 画素(1.6 万画素、画素ピッチ 23 ミクロン)、  
 (b) 256×256 画素(6.5 万画素)、  
 (c) 1024×1024 画素(100 万画素、画素ピッチ 10 ミクロン)



(a)



(b)

図 1-2 本プロジェクトで開発を行った イオンイメージセンサ  
 (a) 低毒性パッケージの外観、  
 (b) 読み出し装置とソフトウェア

図 1-3 に 128×128 画素イオンイメージセンサを用い時間分解能 17msec で、水素イオンの拡散を捉えた写真を示す。また、図 1-4 に 256×256 画素イオンイメージセンサで取得したスナップショットを示す。報告書の図では判りづらいが確かに高精細な画像を取得できていることが確認できる。



さらに、本イメージセンサ最大の特徴である電荷累積動作による高感度撮影について技術開発を進めた。ISFET などのアレイにより、我々を追随してイメージングの検討を進めているグループがあるが、単純に ISFET 電流変化を画像化する物であり、ISFET 固有の計測限界を超えることは原理的に不可能である。また、イオン画像でなく、細胞の電位計測を CMOS センサアレイ技術で実現しているグループのデバイスも、イメージセンサの最大の特徴である信号累積動作を取り入れていない。バイオセンサ、化学センサ、加速度センサ、磁気センサをはじめ従来の光イメージセンサ以外で信号累積動作をセンシング原理として取り入れたのは、我々が世界で初めてである。しかしながら、プロジェクト開始前まで、1 画素での信号累積は成功してきたが、画像としての累積は困難であった。その理由として、イオンセンサチップの閾値がばらつくため、従来技術で本センサの大きな特徴である累積動作をさせると、一部の画素が飽和、また一部の画素は信号未出力となり、画像として出力を得ることができなかった。そこで、本開発において、出力信号の基準である ICG 電極をセンサの感度に応じて変化させること(可変 ICG 法)、ならびに信号の偽信号を除去する手法(Q-trap 法)を開発し、累積動作を行って 0.1pH 以下のイオン分布の動画像をリアルタイムで得ることができた。図 1-5 に 10 回の累積動作で 0.1pH の溶液を混ぜたときの様子をリアルタイムに取得した画像、ならびに累積動作により信号雑音が減ったことを示すヒストグラムを示す。

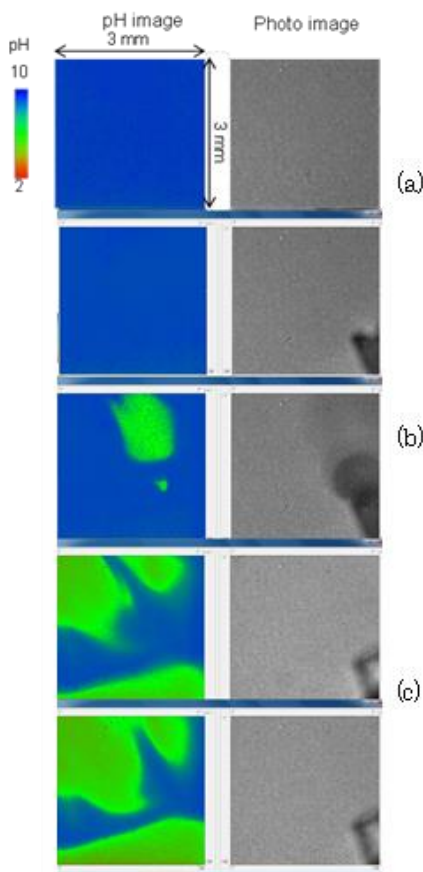


図 1-3 128×128 イオンイメージセンサの動画像撮像例

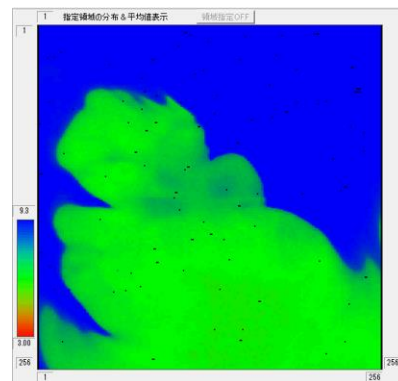


図 1-4 256×256 イオンイメージセンサの動画像撮像例

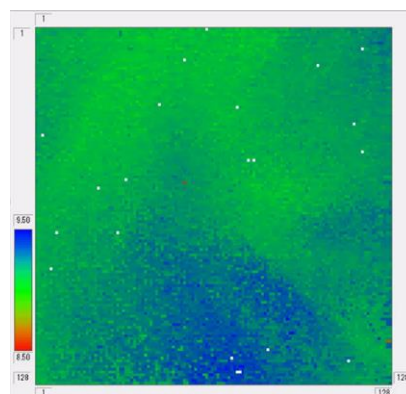


図 1-5 10回信号累積動作で0.1pHの違いを動画像として鮮明に捉えた画像例

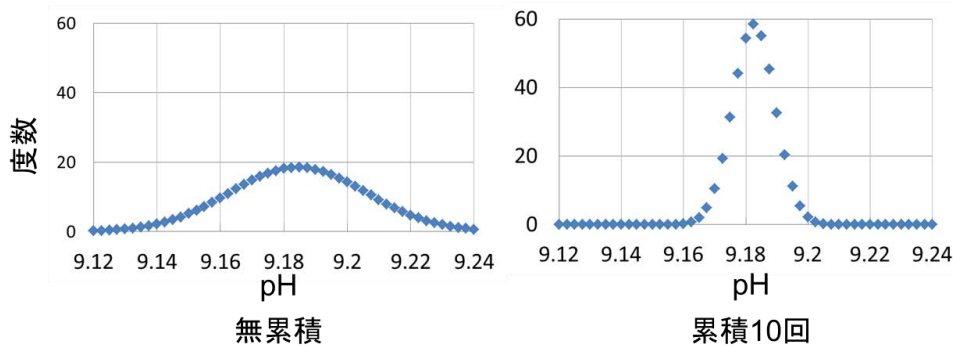


図 1-6 10 回信号累積動作により，信号に含まれるランダム雑音が低減され，半値幅が 0.015pH であることが確認できる

以上のように、電荷転送技術を導入し、画素数、pH 分解能など、世界でも最も優れたイオンイメージセンサを実現することができた。

### ②神経伝達物質イメージセンサ構築

pH だけでなく、代表的な神経伝達物質であるアセチルコリンやイオン ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) もラベルフリーイメージングする手法の開発を行った。イメージセンサ上に成膜する選択膜の組成を改良することで、細胞から放出された物質検出を満たす特異性や感度の達成が可能だった。

#### ②-1 $K^+$ イオンセンサの構築

カリウムイオン ( $K^+$ ) に選択的に感応する膜をキャスト法により、センサ上に構築することで  $K^+$  センサを作製した。感応膜は、イオノフォアとしてバリノマイシンを含み、可塑剤としてセバシン酸ジオクチルを含む可塑化ポリ塩化ビニル膜である。感度は濃度  $10^{-5}$  から  $10^{-2}M$  の範囲で 50 mV/decay で (図 2-1)、生理応答範囲をカバーできていると見込まれた。また、カリウムイオンに対する選択係数は、ナトリウムイオンの  $10^3$  倍であることが分かり、生体中でカリウムイオンを選択的に測定できることが確かめられた。本法を脳スライス機能計測へ応用した (結果は③-2-1 項に記載)。

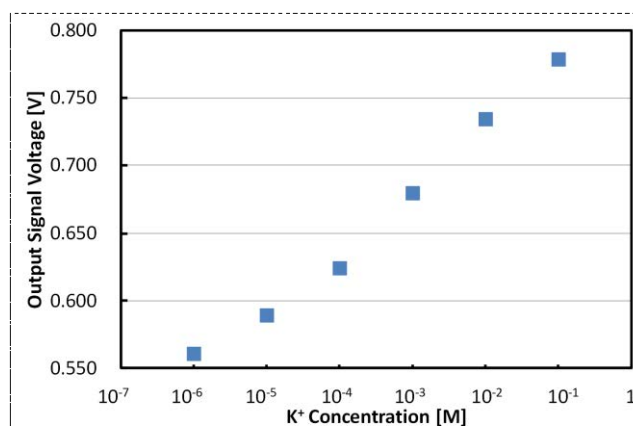


図 2-1 カリウムイオンセンサの感度

## ②-2 アセチルコリンセンサの構築と、グルタミン酸検出の試行

アセチルコリンの選択検出は酵素反応を利用した。アセチルコリンはその水解酵素であるエステラーゼと反応するとプロトンを生ずる。この原理を利用して、酵素層をセンサ上に形成してアセチルコリンセンサを構築した。酵素層はポリイオンコンプレックス法を用いてセンサ表面に固定化することができ、アセチルコリンを滴下するとpH 低下が計測された。最小検出感度は  $2 \times 10^{-5} \text{ M}$  と算出され、応答速度は数 msec 以下(これまででは数 sec)を達成できた。本法を脳スライス機能計測へ応用した(結果は③-2-2項に記載)。また、アセチルコリン同様に非標識での検出が困難とされてきたグルタミン酸を検出するために計測条件を検索した。グルタミン酸は酵素反応によってアンモニウムイオンを生成する。酵素反応層とアンモニウムイオン検出層の2層構造を形成することで検出を試行した。特異性や細胞応答を取得するために、各層の組成を検討した。酵素層はグルタミン酸オキシダーゼを配置し、母剤はコラーゲンゲルを用いた。アンモニウムイオン検出層はカリウムイオンフォアやアンモニウムイオンフォアを配置し、母剤はPVCを用いた。それぞれの反応層における反応、およびコラーゲンゲルと細胞との生体適合性は見通しがついたが、細胞応答を取得するためには選択性や感度の向上が解決すべき課題として残っている。

## ②-3 生体アミンセンサの構築

生体アミン感応膜は、先のカリウムイオン感応膜と同様な可塑化ポリ塩化ビニルにより調製した。感応膜中には、生体アミンを取り込みやすい脂溶性アニオンを含み、また可塑剤は誘電率の高い水に溶解し難い溶媒を用いていた。このセンサは、カリウムイオンやナトリウムイオンにも応答するが、生体アミンに対しては遥かに高い電位応答を示した。そのため、カリウムイオンやナトリウムイオンが高濃度に共存する培養溶液中で、 $10^{-5} \text{ M}$  以上の生体アミン濃度を検出できることを明らかにした。本法を肥満細胞から放出されるヒスタミン類の計測へ応用した(結果は③-2-3項に記載)。

## ③ 医学・生化学分析システム構築への応用

本イメージセンサを医療・生化学分析システムとしての展開を図るために、開発したイメージセンサを用いて、医用標本からの刺激応答検出を行った。胃腺からの酸放出、脳スライスからの神経伝達物質( $\text{K}^+$ 、アセチルコリン、およびATP)放出、さらに肥満細胞からのヒスタミン放出を非標識で2次元リアルタイム検出することに成功した。

### ③-1 胃腺における酸放出計測

胃の表面は粘膜に覆われており、消化のために放出された酸による自己消化を防いでいる。酸の放出が過剰になると粘膜の損傷があり、これが胃潰瘍の原因となる。胃潰瘍となった胃の診断は内視鏡で構造的な診断が可能であるが、酸の放出を調べる機能的な診断手法は存在しない。そこでイオンイメージセンサで胃粘膜におけるpHの2次元計測、ならびに薬物刺激による応答計測を検討した(図3-1)。

モルモット胃から胃腺組織を単離し、最大で3ミリ角の組織片とし、腺ならびに周辺のpH変化を測定した。pH分布は胃腺の配置によって異なっていた。胃腺開口部をセンサ側へ配置すると、pHが周囲より1~2低下している部分が複数点在しており、これは通常の組織(脳スライス等)では見られなかったことより、胃腺特有のpH分布だった。次に胃腺を静置してからヒスタミン刺激を行ったところ、腺部外におけるpH低下( $\Delta \text{pH}$ は最大で1)が検出できた。pH低下は開口側のほうが顕著であったことから、酸放出の直接検出に成功したと考えられた。

薬剤刺激による応答依存性の細胞外pHの計測を実現できた。イオンイメージセンサにより、薬物応答によるプロトン放出の時空間ダイナミクスが即座に判別可能で、胃壁細胞における酸放出応答や神経細胞におけるグルタミン酸毒性の高感度評価法として期待できる。破骨細胞、胃壁細胞、海馬における酸放出のリアルタイム解析法を、骨粗しょう症、胃潰瘍、脳梗塞といった成人病の迅速診断用途へ向けて研究展開したい。

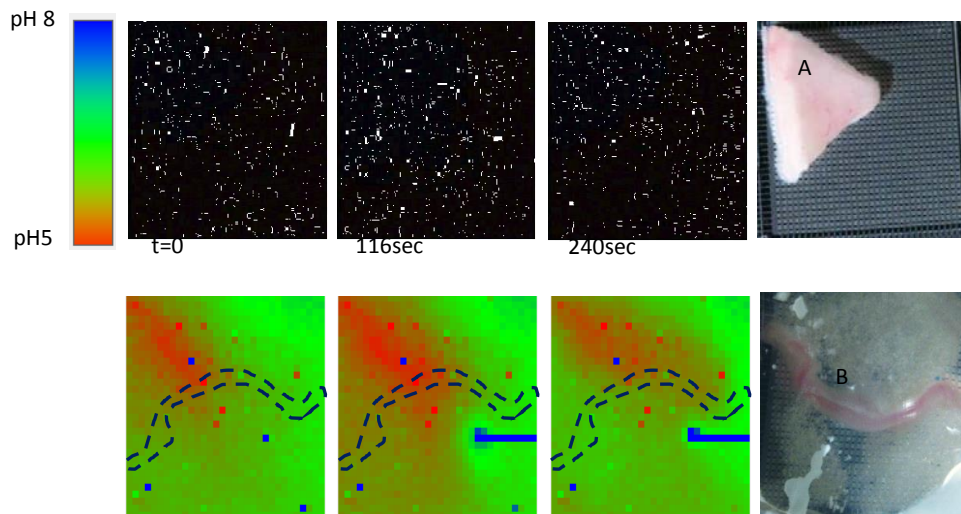


図3-1 2次元 pH イメージと IIS 上に静置した胃組織写真 (右)  
 (A) 胃腺開口部をセンサ側に配置、(B) 胃腺を横向きに配置。

### ③-2 脳スライスにおける神経伝達物質放出

神経伝達物質は脳において信号物質として機能している。神経細胞のシナプス終末から放出され、後シナプス細胞へ興奮を化学的に伝播させることで神経回路を形成している。神経回路の評価法は光学法やパッチクランプ法等でこなわれてきたが、非標識で神経伝達物質の挙動を捉えることは困難であった。そこでイオンイメージセンサに感応膜を付与した、物質選択的な化学検出法を用いて検出を試みた。イオンチャネルから放出されるカリウムイオン ( $K^+$ ) の検出ならびに、代表的な神経伝達物質であるアセチルコリンやアデノシン三リン酸 (ATP) の検出を行った。

#### ③-2-1 カリウムイオンイメージング

既述したイオン ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) 選択的イメージング法を脳スライスの応答検出に応用した。イオンイメージセンサに PVC を用いた  $K^+$  感応膜を付与することで、物質の特異的検出を実現できた。感応膜の組成や膜形成の改良で検出感度を満たせた。 $K^+$  の検出の場合、バリノマイシンを添加することでイオン選択できた。感度は濃度  $10^{-5}$  から  $10^{-1}M$  の範囲で  $50 \text{ mV/decay}$  で、生理応答範囲をカバーできていると見込まれた。

次に、 $K^+$  検出膜に細胞標本として脳スライスを適用した。脳スライスには新生ラットから調製したものを 4 日間培養して測定に供した。培養スライスを  $K^+$  検出膜に密着させると (図3-2)、細胞外  $K^+$  濃度 ( $[K^+]_{out}$ ) は電位応答として計測でき、電位は細胞反応に依存していた。 $[K^+]_{out}$  は対照では有意な変化がなかったのに対して、薬物刺激をした数秒後から低下し、数十秒～数分で回復した (図3-3)。この経時変化は細胞内濃度の変動と相関があった (図3-4)。これらの結果はイオンイメージセンサがイオンチャネルを介した  $K^+$  の放出・再吸収過程を直接捉えていることを表す。

従来、細胞膜近傍で変動するイオン信号は蛍光法やパッチクランプ法で評価されてきたが、新たに化学顕微イメージング法が2次元非標識リアルタイム法として確立できた。今後は高空間分解能

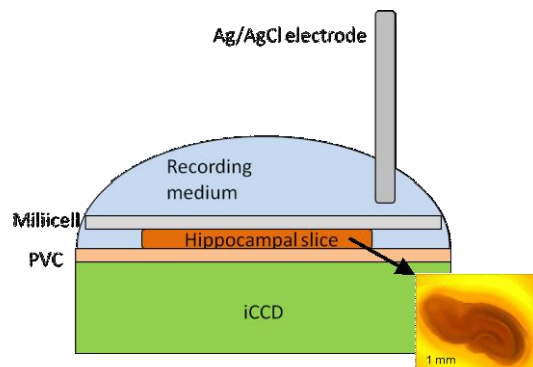


図3-2 カリウムイオンセンサの構成と脳スライス適用

化による単一シナプスレベルでの計測へ展開し、細胞生物学と神経科学分野での新たな分析ツールとして有用性を示していきたい。

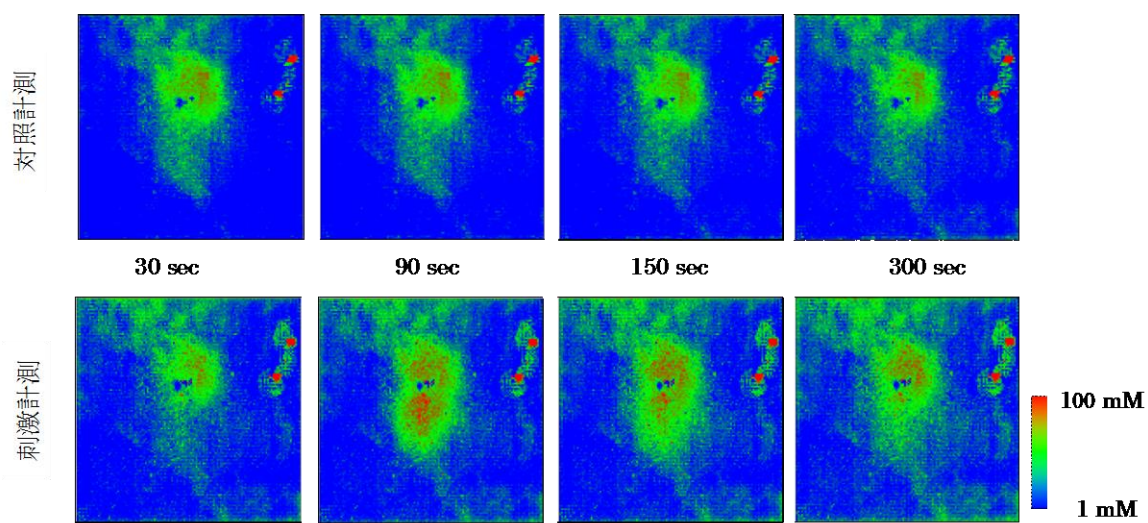
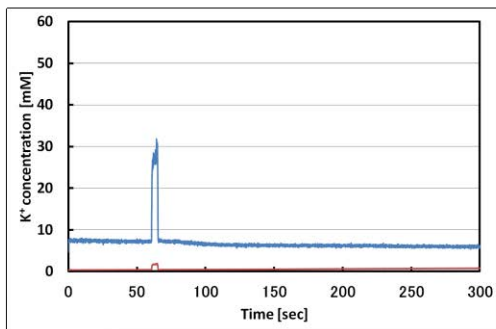


図3-3 カリウムイオンイメージング

対照計測 (応答なし)



刺激計測 (グルタミン酸で一過性応答)

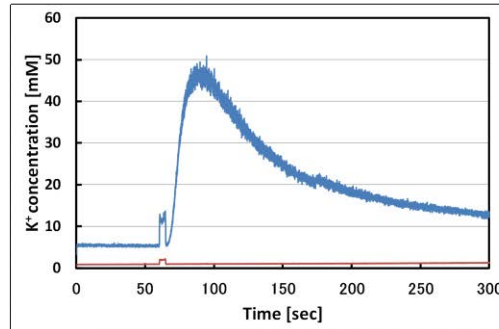


図3-4 細胞外カリウム濃度の経時変化

### ③-2-2 アセチルコリンイメージング

既述したアセチルコリン(ACh)選択的イメージング法を脳スライスの応答検出にむけて改良し、計測した(図3-5)。

AChとAChE(Acetylcholine Esterase)が起こす酵素反応で水素イオンが発生する。この原理を応用し、pHイメージセンサ表面に酵素層を局在化・固定化することでACh濃度に依存したpH低下の高精度リアルタイム計測を実現した。新型のAChセンサの構造を図に示す。旧型では酵素層をポリイオン複合膜で形成し、センサ表面に固定化してきた。しかし、酵素層サイズが画素ピッチより大きく、空間分解能の規定が困難であった。そこで、新構造として酵素層を微小粒子で形成した。イオンイメージセンサは(128 x 128 pixels, 23 μm pixel pitch)各画素のセンシングエリアにおける3 μmの凹み空間へAChEを結合した微小粒子を配置できた。新構造センサでは、空間分解能は画素ピッチで規定でき、プロトンは生成した直後に検出可能である。対照(酵素配置前)とAChE結合粒子を格納後のpHセンサの4画素領域の写真を示す。写真の通り、AChEを各画素のセンシングエリアに高密度で配置させることに成功した。酵素層を局在化したセンサにおいて、ACh濃度に依存したpH低下を、画素ピッチ相当の空間分解能で検出できた(図3-6)。

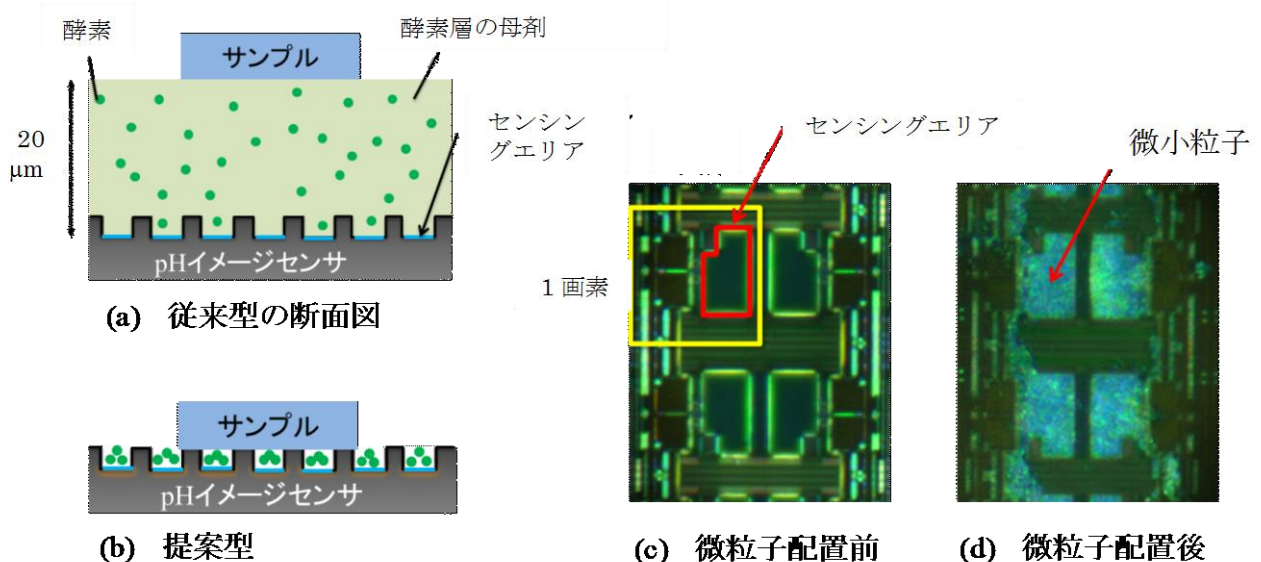


図3-5 アセチルコリンセンサの構造

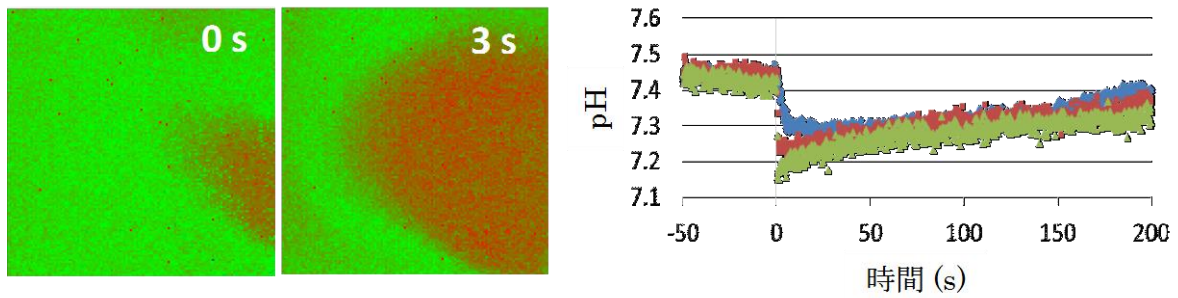


図3-6 アセチルコリン依存性pH変化のイメージング例

次に作製したAChセンサを神経細胞から放出されるAChの2次元イメージングに応用した。AChセンサを用いた神経応答測定系の外観を図に示す。AChセンサには最大で4ミリ角の脳スライスを直接静置することができ、薬剤刺激による細胞外pH ( $[pH]_{out}$ ) 変化が検出できた。濃度1 mMのグルタミン酸を刺激直後から、スライスの局所において顕著な  $[pH]_{out}$  低下が検出された(図3-7)。pH値が変化した部位は神経細胞が密集する領域に対応していたこと、またプロトン計測の検討から、グルタミン酸刺激による神経細胞からのACh放出を反映していると結論された。

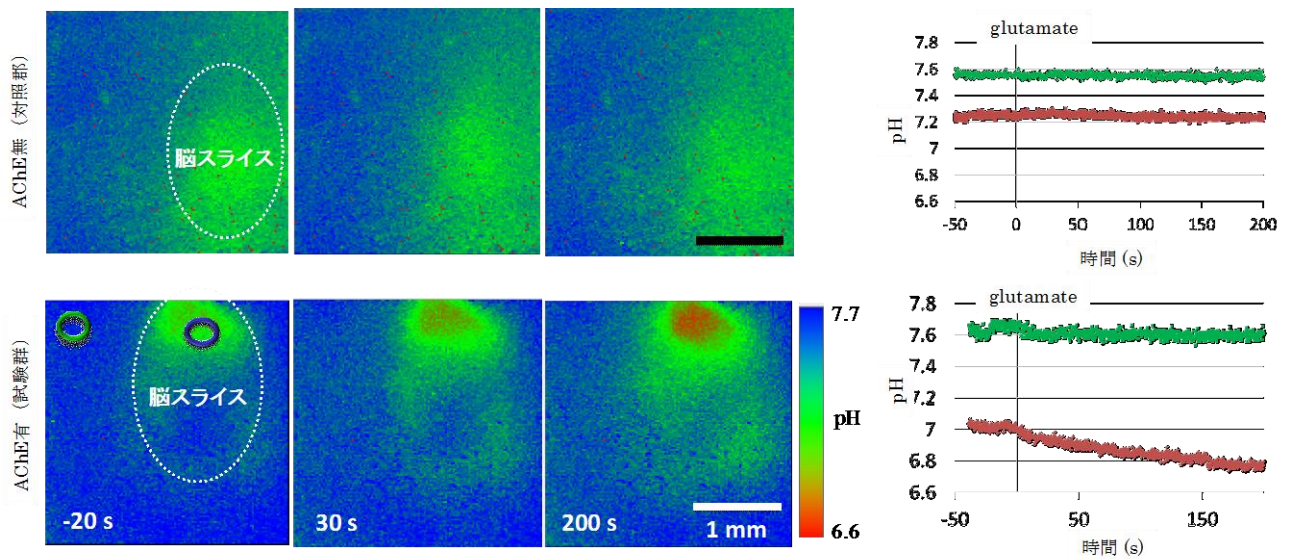


図3-7 脳スライスにおけるアセチルコリンイメージング

ATP (アデノシン三リン酸) も酵素 (apyrase) との反応で水素イオンを発生する。apyraseを含有したコラーゲンを選択膜とし、培養した海馬スライスをセンサ上に移し、グルタミン酸刺激によるpH変化を計測した。その結果、海馬が存在する位置で有意かつATP依存性のpH低下が検出され(図3-8)、ATPの細胞外への放出を反映すると結論された。ATP動態は通常発光法で計測されているが、光量が微弱で計測が不安定という問題があった。構築したATPイメージセンサは海馬をはじめ多くの神経ネットワーク解析に活用できる。

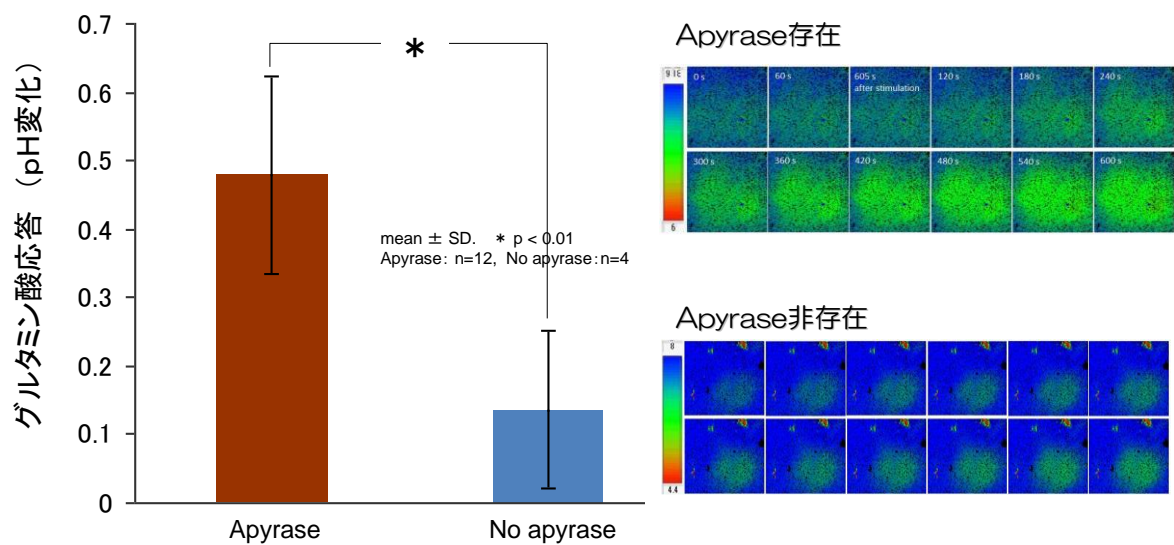


図3—8 脳スライスにおける ATP イメージング

脳スライスにおける $[pH]_{out}$ 計測をプロトン検出が可能なイオンイメージセンサ装置を利用して比較検討した。プロトンイメージセンサ上に海馬スライスを載せてグルタミン刺激をおこなった結果を図3—9に示す。窒息を行うと海馬のCA1領域で細胞死がおき記憶障害が発生する。窒息を模擬するためにグルタミン刺激を行ったところ、0.1mMの刺激ではCA1領域とCA3領域の違いはなかったが、1mMの刺激ではCA1領域部分だけがpH変化が生じた。CA1領域選択的な $[pH]_{out}$ 低下は神経細胞におけるグルタミン酸毒性の初期課程に関与していることが示唆された、と同時にグルタミン酸の興奮毒性をとらえることができることがわかった。

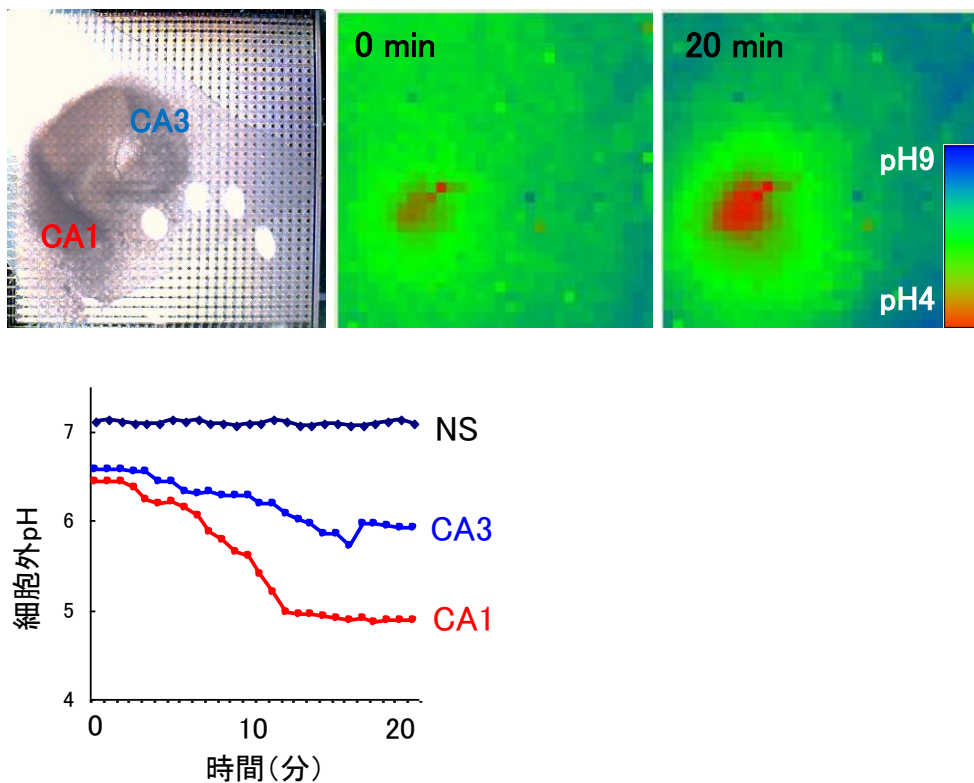


図3—9 海馬におけるグルタミン酸応答



海馬におけるプロトン検出に加え、カリウムイオンやアセチルコリン放出のリアルタイム検出に成功した。神経伝達物質イメージセンサは薬物刺激によるトランスミッタ放出の時空間ダイナミクス解析法として有用であることが示せた。特にアセチルコリンはその発見から半世紀を経て、その動態を可視化することを実現できた。本法を脳における新規の神経ネットワーク機能解析法として、病態発症機作解明や成人病の迅速診断用途へ向けて研究展開したい。

### ③-3 肥満細胞におけるアレルギー物質放出計測

イオンイメージセンサに生体アミン感応膜を付与することによる物質の特異的検出を肥満細胞応答などの免疫システム計測へ応用した。肥満細胞は粘膜組織等、全身に広く存在し、抗原(IgE)に反応してヒスタミン等のアミン類を放出し、アレルギー反応を誘導する。また、ヒスタミンの分泌により、血管の透過性が変動し、赤斑として診ることができる。肥満細胞におけるヒスタミンを含む顆粒細胞の分泌応答は光学顕微鏡で観察することができるが、粘膜内での応答はコントラスト低下などが問題となって画像化が達成できていない。生体アミン応答性イメージセンサを用いて、2次元分布計測をおこなった(図3-10)。

生体アミン応答性イメージセンサは脂溶性アニオンをイオン交換体として誘電率の高い可塑性剤を使用して可塑化PVCのイオン感応膜の先の成膜方法同様に固層化させて製作した。センサは生体アミン濃度が  $10^{-5}$  M 以上で応答した。次にラットの腹腔から肥満細胞を調製し、イメージセンサへ静置した。センシングピクセルの大きさは肥満細胞より小さいので、個々の肥満細胞が検出できた。細胞の脱分極誘導剤である COMPOUND48/80 を痕跡量投与すると、多数の肥満細胞において、生体アミン類依存性の急激な電圧変化が計測できた。キネティクス解析より、肥満細胞よりの生体アミン類の放出は投与直後からおよそ 30 秒間持続し、その後、放出された生体アミンが拡散によってその濃度が低下することが示唆された。脱分極剤の投与量は、光学顕微鏡で顆粒放出を捉えときの 10 分の 1 の濃度であり、本法は痕跡量の投与でもその変化を追跡できた。

生体アミン応答性イメージセンサは免疫細胞における薬物応答やアレルゲン挙動の低侵襲な時空間ダイナミクス解析法として期待できる。皮下、腹腔、や消化管腔における組織におけるヒスタミン動態のリアルタイム計測法へ発展させ、病態発症機作解明や成人病の迅速診断用途へ向けて研究展開したい。

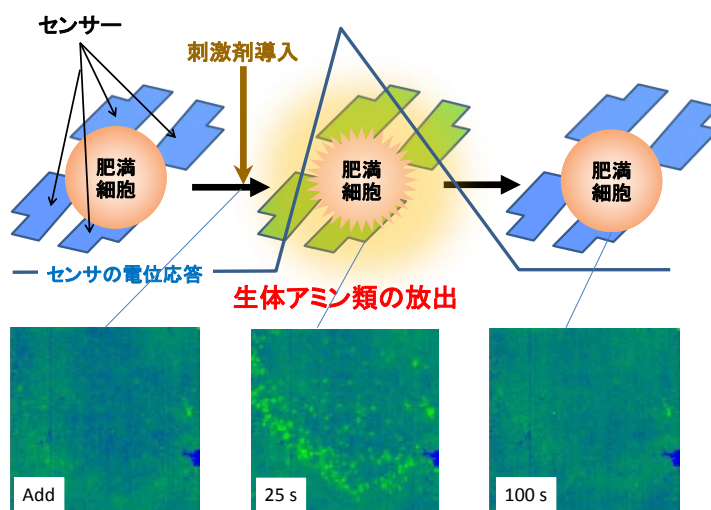


図3-10 肥満細胞のヒスタミン放出イメージング

③で記載した本イメージセンサによる生理活性物質を検出の時空間分解能と従来の光学法と比較

検討が重要である。感度を含めたイオンイメージセンサの特徴について、医学・バイオ研究者との共同研究を通して明らかにしていく。たとえば、腫瘍のような異常部位の迅速診断を目指して、癌細胞からのマーカー分子の放出現象を発光法によりとらえてきた生理学研究所のグループや、脳発達や疾病発生機作解明をめざして細胞外神経伝達物質を計測してきた浜松医大との共同研究で、彼らが行ってきた光学法との比較を進めながら医療分野などへの本システムの展開をはかっている。

### 3.2 第2ステージ:イオンを入出力とした“電子・バイオ融合ナノシステム”のための基礎研究

#### ④ 疑似シナプス入力デバイス製作

神経細胞への化学刺激を人工的に模倣する(疑似シナプス入力)デバイスの製作を目指し MEMS 技術を利用して、ナノチャンネルにゲートを設けることによりイオンの拡散を ON/OFF 可能な新規素子の開発を行った。このデバイスは本研究室で製作した二次元イオンイメージセンサとの一体化に向け、シリコン集積回路プロセスを用いて製作した。

提案する刺激デバイスは、ナノチャンネルの上部に電極(ゲート電極)を設け、流路の側壁に生じる電気二重層の厚さを電界によってコントロールすることによりイオンの選択的な透過を実現する。電気二重層とは固体表面と溶液が接触する界面で正、負の電荷が対向した層であり、層内には極性の異なるイオンは侵入することができない。電気二重層の厚さは溶液濃度や界面電荷密度に応じて変化し、通常 1-100 nm の範囲で形成される。電気二重層の厚さは下記の式(1)で表すことができる。

$$\frac{1}{\kappa} = \sqrt{\frac{2n_0 z^2 e^2}{\epsilon_0 \epsilon_r kT}} \quad (1)$$

$n_0$  : 溶液濃度、 $z$  : 価数、 $e$  : 素電荷、 $\epsilon_0$  : 真空誘電率、 $\epsilon_r$  : 比誘電率、 $k$  : ボルツマン定数、 $T$  : 絶対温度

ナノチャンネルの高さは犠牲層エッチングによって製作可能な 40 nm に設計した。チャンネルの側壁材料として用いるシリコン窒化膜の等電点は pH7 以下のため、pH7、濃度  $2 \times 10^{-4} \text{M}$  以下の KCl 溶液ではチャンネル全体が  $\text{K}^+$  によってみたまされる領域が形成できる。Fig.4-1(b)に製作したナノチャンネルとゲート電極の光学画像を示した。ナノチャンネルは幅 5  $\mu\text{m}$ 、長さ 50  $\mu\text{m}$  とし、ナノ流路上部に幅 5  $\mu\text{m}$  のゲート電極が設置されている。また、ナノチャンネルの断面 TEM 像から厚さ 40 nm のナノチャンネルが形成されていることを確認できた。作製したナノ流路の側壁として用いた  $\text{Si}_3\text{N}_4$  の絶縁破壊特性の評価を行い、ゲート電極に 57 V を印加すると絶縁破壊を起こすことが確認された。この時の電界強度は 3.8 MV/cm であった。この値は PECVD によって成膜された  $\text{SiN}$  の電界強度が 3-12 MV/cm という報告から妥当であると言える。

ナノチャンネル内でのイオンの動きを評価するため、異なる濃度の KCl 水溶液によりナノチャンネル間に濃度勾配を与えた時のチャンネル間の短絡電流を測定した。このとき、出力側での大きな pH 変化による細胞への影響を防ぐため、入出力間には水素イオンの動きが発生しないように電圧を印加せず、KCl 溶液の濃度勾配のみでイオンの駆動を行った。

初期状態でナノチャンネル内を満たす溶液を  $10^{-6} \text{M}$  の KCl 水溶液とした。 $10^{-6} \text{M}$  の KCl 水溶液において電気二重層の厚さは理論上 309 nm になるため、厚さ 40 nm のナノチャンネル内には電気二重層により  $\text{K}^+$  のみが存在することになる。この時、Inlet に  $10^{-4} \text{M}$  KCl 水溶液を滴下することで流路間に濃度勾配を与え、流路間に流れるイオン電流値の測定を行った。流路間に濃度勾配を与えた直後に、約 16 nA の短絡電流が観測された。また、同様の条件でナノ流路間に濃度勾

配を与え、1時間経過後のOutlet側のK<sup>+</sup>濃度を原子吸光分析装置で測定したところ、3.8 μMのK<sup>+</sup>濃度増加が観測された。以上より、観測された短絡電流は、拡散によりK<sup>+</sup>がナノチャンネル内を移動した量をとらえたイオン電流であると考えられる。したがって、このシリコン窒化膜ナノチャンネルを用いることによりK<sup>+</sup>のみを選択的に透過させることが可能となる。

次にナノチャンネル内の電気二重層をゲート電圧による電界によってコントロール可能であるかの検証を行った。入出力間の濃度勾配条件を変えずに、ゲート電圧を5 V印加した際に、イオン電流値は2 nA減少する様子が観測された。これは、電界によってナノチャンネル内のK<sup>+</sup>による電気二重層の厚さが減少し、Cl<sup>-</sup>の移動量が増加したことによるものと考えられる。このとき、ゲート電圧を印加した直後の過電流はゲートへの充電電流であることをゲート電流の測定から確認している。また、初期溶液を10<sup>-6</sup> MのKCl水溶液として、Inletに10<sup>-4</sup> M KCl水溶液を滴下する濃度勾配の条件下で、ゲート電圧を-10 Vから15 Vまで5Vステップで増加させたときのイオン電流値を測定した。ゲート電極に正電圧を印加するとナノチャンネルを流れるイオン電流の減少が確認できた。一方、負電圧を印加した場合には電流値の増加が見られた。以上の結果は、ゲート電極に電圧を印加することでナノ流路側壁における電気二重層の厚さを変化させカリウムによる電気二重層の厚みを変化させ、イオンの拡散量をコントロールできたことを示していると考えられる。

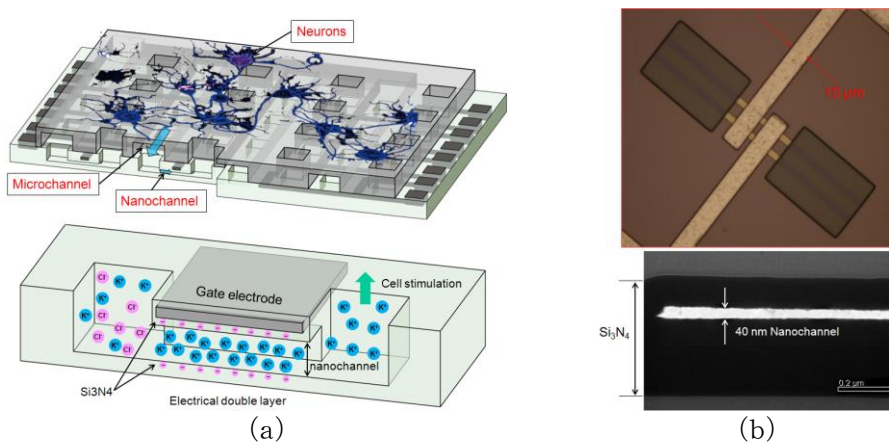


Fig. 4-1 ナノチャンネルデバイス概念図と作製したデバイスの顕微鏡写真

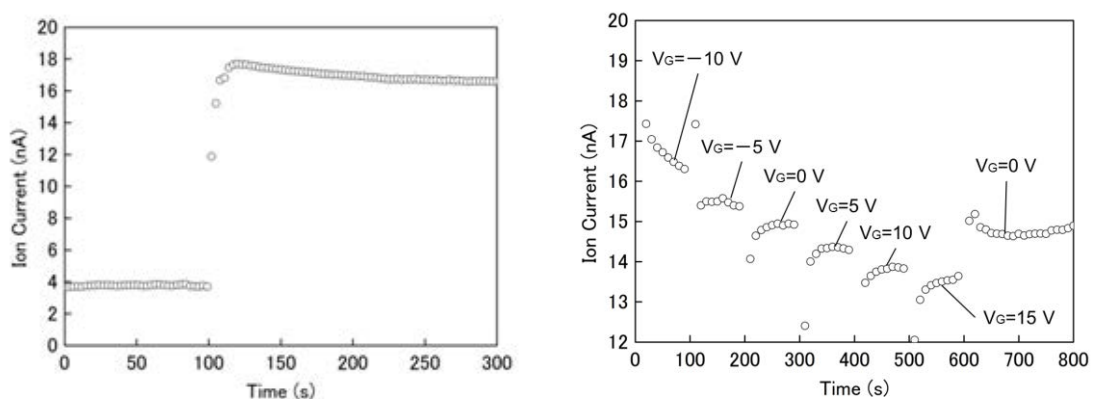


Fig.4-2 ナノチャンネルイオン刺激デバイスにおけるイオンの拡散を電流として確認(左), またゲート電圧により制御可能なことを確認(右)

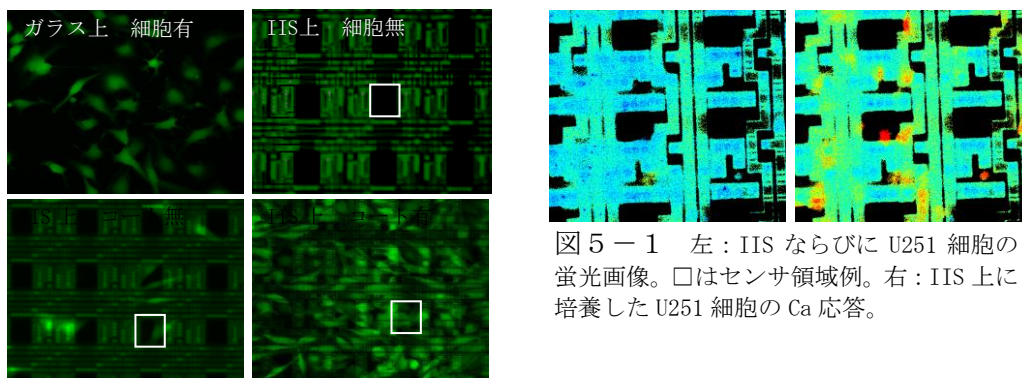
#### ⑤ シリコンチップ上でのシナプス可塑性

細胞や組織は体外へ摘出させた後、その状態を維持するために培養が行われる。これまで通常はプラスチックやガラス基板へ定着させており、シリコンチップでの実績は少ない。そこで、シリコンチップ上での細胞定着から自己組織化を誘導するために、シリコンチップへの培養系の確立、そして薬物応答計測を行った。

#### ⑤-1 イオンイメージセンサへの神経細胞培養法の確立

Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>のセンサ応答部を持つH<sup>+</sup>イオンイメージセンサおよび神経伝達物質分解酵素膜上へ細胞培養を行い、細胞培養系の基本技術を確認した。神経細胞はラット脳より単離し、アセチルコリン水解酵素コート膜上へ静着させることまでには至ったが、偏在性があり、特にセンサ領域へ配置することが困難であった。一方で、ヒト脳由来の癌化グリア(U251)細胞はセンサ表面の洗浄とコート方法の改良により、センサ領域を含む全面において静着させることができた(図5-1)。U251細胞は2~7日間安定状態を維持できたため、神経細胞を重層・共培養することで均一化の実現を行った。細胞の形態は倒立式共焦点蛍光顕微鏡で観察・解析できた。

次に、イオンイメージセンサ上へ初代培養した神経細胞の機能評価系を構築した。U251細胞をIIS上で数日間培養した後で、細胞内カルシウムイオン濃度の変化(Ca<sup>2+</sup>応答)を機能指標として測定したところ、ATPやヒスタミン刺激による陽性応答をセンサおよび配線領域で検出できた。細胞内カルシウムイオン濃度の変化量を指標とすることで細胞の活性や状態をシリコンおよびガラス基盤のいずれにおいても同等に評価できることがわかった。構築した方法を、IIS上へ培養した細胞からの生理活性物質放出の検出法へ展開した(③項)。



#### ⑤-2 神経細胞を用いたNGF誘導性ネットワーク構築

プレーナ型イメージセンサおよびイオン刺激デバイスアレイ上において神経細胞の培養を行い、自己組織化の誘導を行った。デバイス表面の窒化珪素膜上に細胞外マトリクスを塗布することでプラスチック基盤同等に7日以上静着・培養できた。図5-2に培養細胞像および細胞増殖の経日変化を示す。細胞のネットワーク形成を誘導するために神経栄養因子であるNGF(Neuron Growth Factor)を培養7日目に添加したところ、突起伸展および細胞間結合を認めることもできた(図5-3)。シリコンデバイスと神経ネットワークの生体適合性ならびに一体化実現の見通しを得ることができた。

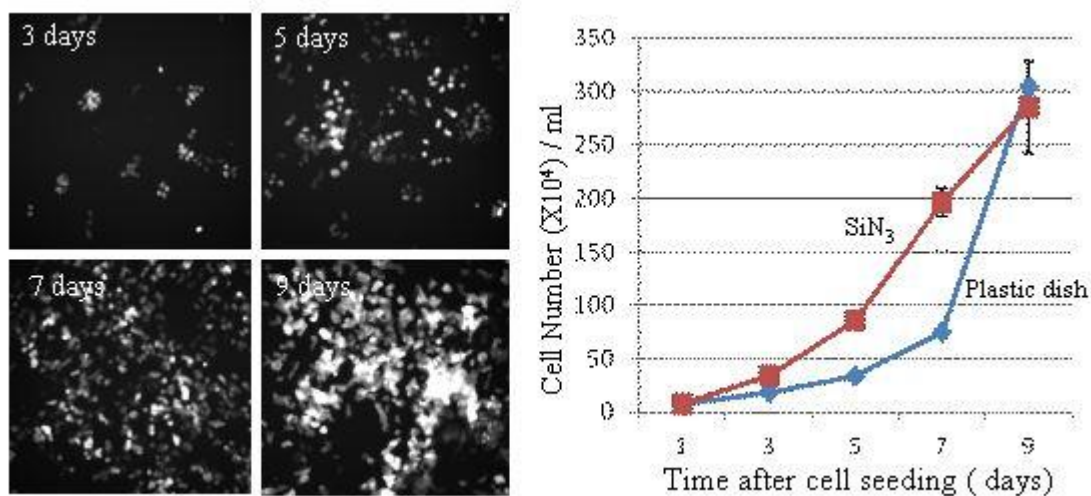


図5-2 細胞増殖速度の比較結果

次にイオン感知による回路過疎化を誘導するために、微小流路付帯した培養タイムラプス蛍光顕微鏡システムを構築し、イオン濃度勾配による細胞培養の制御状態の評価をおこなった。イオン刺激に対する細胞の応答評価を長時間記録することで、神経細胞の自己組織化を評価した。ラットの海馬の初代細胞を利用し、神経栄養因子や伝達物質の化学刺激法により投与したところシリコン基盤上において神経突起伸展が観察された (図5-4)。また、自己組織化によるネットワーク形成の課程を容易に観察するために、イオンイメージセンサ上に細胞伸展を制限するマイクロ流路を形成し、突起伸展の方向制御が可能であることを確認できた。

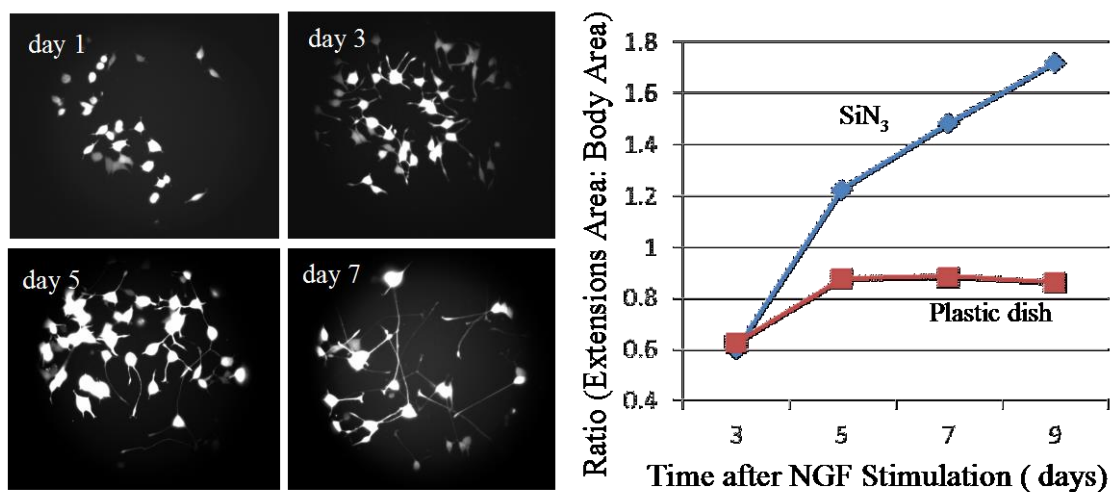


図5-3 突起伸展の比較結果

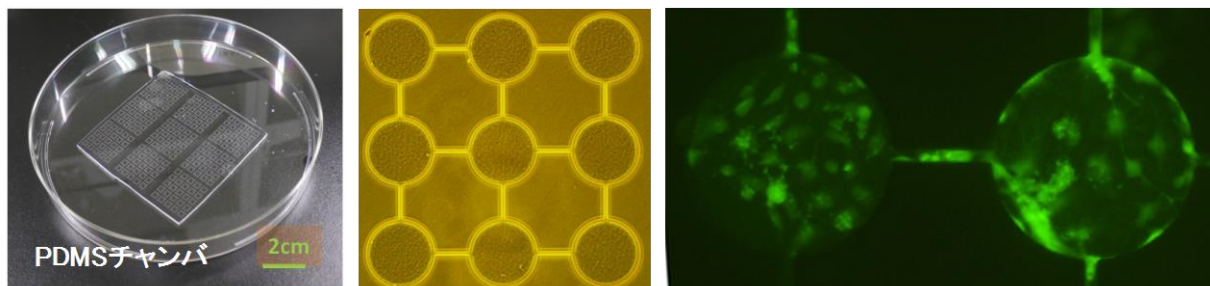


図5-4 突起伸展ガイドの製作と方向制御

構築した電気・化学刺激装置による刺激およびマイクロ流路による突起伸展誘導で、神経細胞におけるシナプス可塑性および自己組織化の促進の状態について生理および薬理学的検討法として確立できた。軸索長、伸展速度といったネットワークの構築状態や、シナプス数の増減、刺激応答強度といったシナプス成熟度との相関は良好であった。局所的なイオン刺激を神経細胞ネットワークに施すことにより、神経細胞ネットワークの自己組織化を促進させ、“学習”する、電子・細胞集積回路の形成の可能性を示すことができた。

#### ⑥ 医学・生化学分析用にむけた応答計測システム構築

医用標本のほとんどは培養ディッシュまたは組織に存在する。さらに計測の多くは光学法が用いられ、刺激応答が評価が一般的となっている。そこで医療・生化学分析のための有用な計測システムにするために、本バイオイメージセンサと蛍光顕微鏡を一体化し、さらに細胞などの培養環境、化学・電氣的な刺激が出来る機能を組み込んだ分析システムとして仕上げ、試作品を完成させた。

##### ⑥-1 化学・光学融合型顕微鏡構築

イオンイメージセンサ法を用いた前述までの細胞外の分子挙動に加えて、細胞内の動態を同時に追跡することは実現していない。細胞内外における信号分子を同時計測できる新規なシステムを構築するために、イオンイメージセンサと蛍光顕微鏡（光学化学融合顕微鏡）を一体化構築し、細胞内のイオンの動きは蛍光色素において、イオンチャネルからの放出現象である細胞外のイオンの挙動はイオンイメージセンサで観察することを行った。（図6-1）

構築した化学光学融合型顕微鏡の模式図および外観を図に示す。化学光学融合型顕微鏡は、イオンイメージセンサと蛍光顕微鏡（FM）が細胞チャンバを介して接続された構造となっている。共焦点の蛍光顕微鏡による画像とイオンイメージセンサ画像を正確に一致させるための機構を有し、さらに薬物刺激を標本である細胞ネットワークに加えることができる。また、標本の上部側へ正立測定可能であるプローブ型イオンイメージセンサを製作した。底面に $5 \times 5 \text{ mm}^2$ のセンシングエリア（SA）を設け、 $32 \times 32$ 画素のイオンセンサを配置したものを製作した。化学および光学像の座標はイメージセンサ像から同定できた。次にCa感受性蛍光色素（Fluo4）で標識した脳スライスを刺激した時の細胞外pH変化と細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 蛍光強度の同時測定を行った。pH応答は標本の一部分で変化が見られたのに対し、 $\text{Ca}^{2+}$ 応答は標本全体で確認できた。刺激後1分以内に細胞外pHが有意に低下し、遅れて細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 蛍光強度が上昇していることも明らかにできた。これらは化学光学融合型顕微鏡で $\text{Ca}^{2+}$ 依存性水素イオン放出をとらえることができ、細胞の外側と内側の信号挙動を同時に解析が可能であり、多次元解析法の有用性を示す。

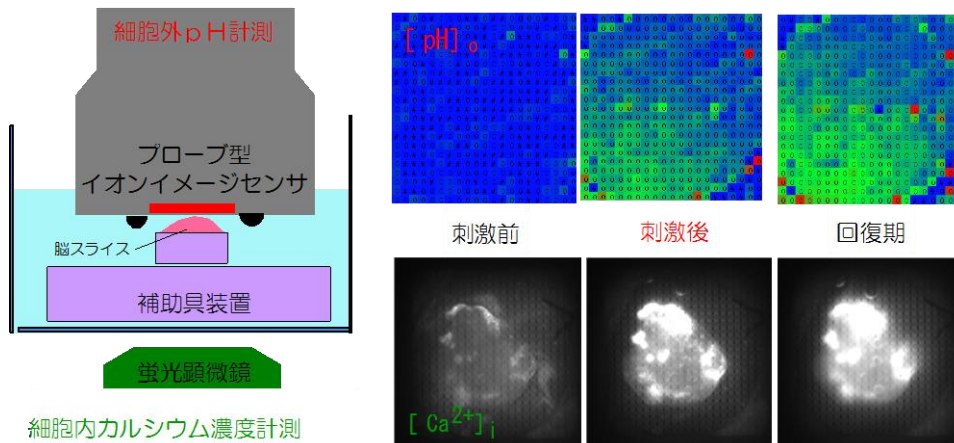


図6-1 化学・光学融合顕微鏡と細胞内外信号同時計測

⑥-2 光刺激機能の追加

神経細胞への刺激は通常シナプスを介したものとなっている。そのため生理的な応答を誘導するためには、ローカルで、低用量、かつ短時間であることが好ましい。そこで、⑥-1項で構築した化学光学顕微鏡へ光照射装置を追加し、擬似的なシナプス入力を光学的に誘導し、応答計測を行った。

構築した光刺激装置の模式図および外観を図に示す。光刺激装置は、蛍光顕微鏡の励起照明系と接続した構造となっている。光源は375 nmのレーザー光を採用し、蛍光観察と同一の焦点面でスポットを形成する。細胞への光刺激のために光応答性の薬物(caged-compounds)を用いた。薬物の光応答を確認するために、caged-protonの光分解によるpH変化をイオンイメージセンサ計測したところ、光照射後すみやかなpH低下(proton jump)が見られ、数画素以内の局所で分解することが確認できた(図6-2)。次にcaged-glutamateの光分解による細胞応答を計測した。細胞をCa感受性蛍光色素(Fluo4)で標識し、細胞近傍でcaged-glutamateを光分解したところ、Ca応答を確認することができた(図6-3)。光分解位置を中心に応答が広がっていく様子が確認できたことより、局所刺激を達成できた。イメージセンサによる応答計測は現在実施中であるが、glutamate刺激によるK応答の計測が予想される。

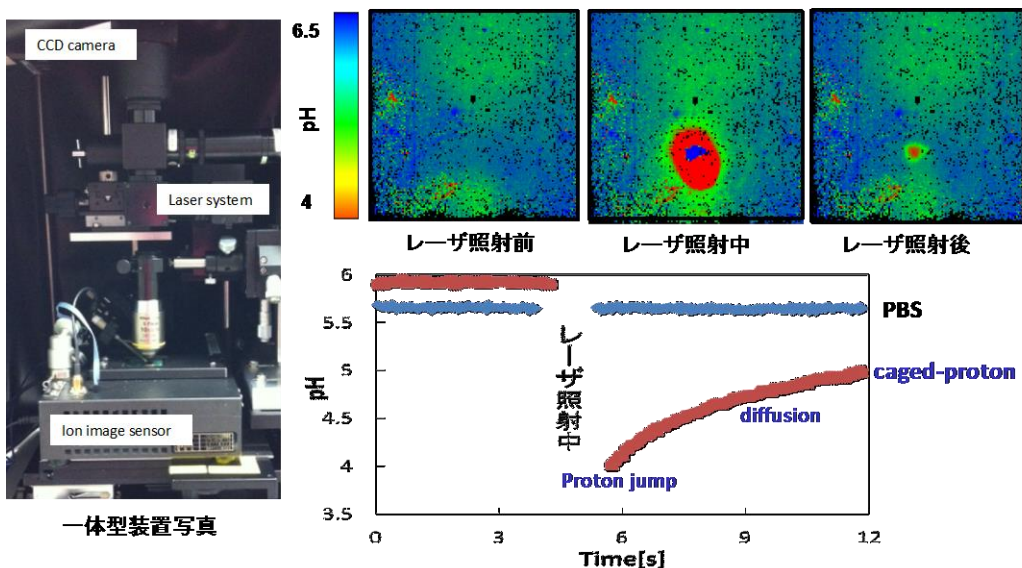
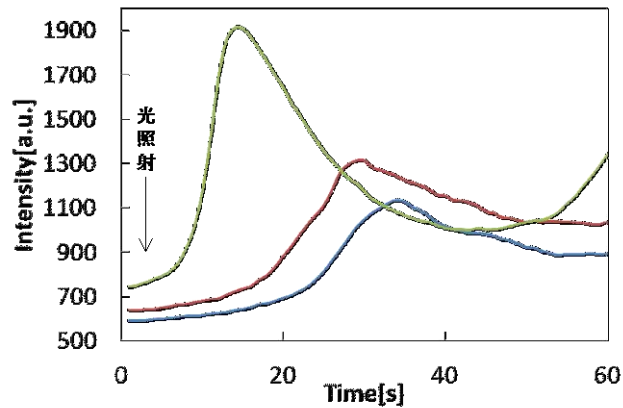
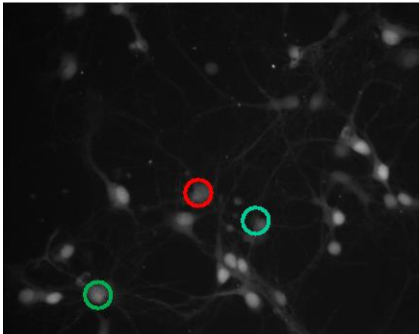


図6-2 局所レーザー光分解法によるプロトン濃度ジャンプと拡散

caged glutamate 3 mM



control

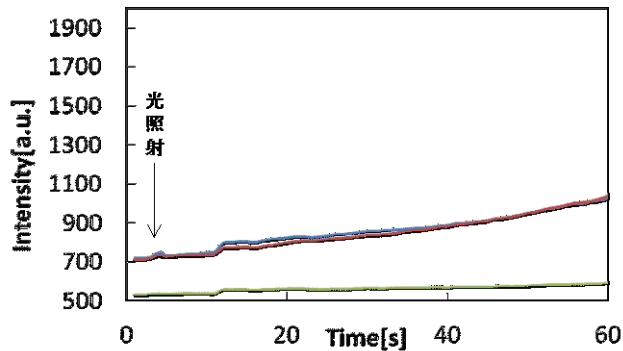
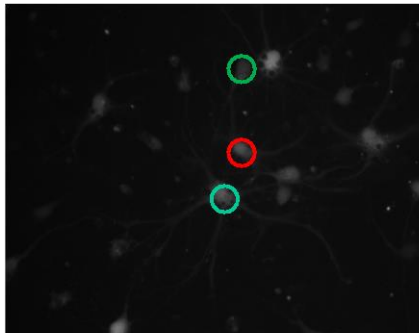


図 6 - 3 caged glutamate の局所光分解による神経 Ca 応答の誘導

医療・生化学分析のための有用なシステムにするために、蛍光顕微鏡と本バイオイメージセンサを一体化し、さらに神経細胞への刺激が出来る機能として、擬似シナプス入力を光学的に組み込んだ分析システムとして仕上げ、“脳虚血による神経細胞死の解明”の取り組みを通じた医療関係の研究者が使えるシステム化として構築できた。本システムにより細胞内のイオンの動きは蛍光色素において、イオンチャネルからの放出現象である細胞外のイオンの挙動はイオンイメージセンサも用いて広範囲（数ミリ角）で評価することが可能で、応答を光刺激で誘導できた。本イオンイメージセンサと蛍光法がそれぞれの特徴を生かすシステムとしての出口が期待できる。

以上より光学化学融合顕微鏡による細胞内外信号の多次元イメージング法は細胞生物学と神経科学分野での新たな分析手段となる可能性があることを示した。



## § 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 3 件、国際(欧文)誌 49 件)

### 【国内】

1. 渡辺翔太、加藤 亮、澤田和明、服部敏明 “CCD イオンイメージセンサを用いるフロースルー測定”, *Proceedings of the 52nd Chemical Sensor Symposium*, Vol. 27, Supplement B (2011) pp.107-109 第 52 回化学センサ研究発表会 新潟 (2011)
2. 服部敏明, 櫻井孝司、加藤絢巳, 加藤 亮, 平田幸夫, 澤田和明, “バイオイメージングにおける 2 種類の可塑化ポリ塩化ビニル Ca<sup>2+</sup> 感応膜の特性および安全性の評価”, *分析化学*, Vol.63, pp.119-126, (2014)
3. 服部敏明, 徳永健太, 佐藤 洸, 加藤 亮, 澤田和明, “インクジェット塗布法による二次元アレイイオンセンサ用可塑化 PVC 膜の調製”, *Chemical Sensors*, Supplement A, 30: 70-72 (2014).

### 【国際】

1. Seung Ro Lee, Kazuaki Sawada, Hidekuni Takao, and Makoto Ishida: “An enhanced glucose biosensor using charge transfer techniques”, *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 24, Issue 4, pp.650-656, 2008
2. Seung.Ro Lee, Young Tae Lee, Kazuaki Sawada, Hidekuni Takao & Makoto Ishida, “Development of a disposable glucose biosensor using electroless-plated Au/Ni/Copper low electrical resistance electrodes”, *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 24, pp.410-414, 2008
3. Hayashi T, Mogami H, Murakami Y, Nakamura T, Kanayama N, Konno H and Urano T, “Real-time analysis of platelet aggregation and procoagulant activity during thrombus formation in vivo”, *Pflüger Archives-Eur J Physiol* 456: 1239-51. 2008
4. Seung-Ro Lee, Mohammed Muzibur Rahman, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “Development of a highly-sensitive acetylcholine sensor using a charge-transfer technique on a smart biochip.” *Trends in Analytical Chemistry*, Vol.28, No.2, pp.196-203, 2009
5. Seung-Ro Lee, M.M. Rahman, Kazuaki Sawada, Makoto Ishida, “Fabrication of a highly sensitive penicillin sensor based on charge transfer techniques.” *Biosensors and Bioelectronics*, 24, pp.1877-1882, 2009
6. Suzuki Y, Mogami H, Ihara H and Urano T, “Unique secretory dynamics of tissue plasminogen activator and its modulation by plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells. “ *Blood* 113, 470-8, 2009
7. Morimoto Y, Hoshino H, Sakurai T, Terakawa S, Nagano A., “Quantitative evaluation of bone resorption activity of osteoclast-like cells by measuring calcium phosphate resorbing area using incubator-facilitated and video-enhanced microscopy.” *Microsc Res Tech.*, 72(4), 317-22, 2009
8. Y. Maruyama, S. Terao and K. Sawada, “Label free CMOS DNA image sensor based on the charge transfer technique”, *Biosensor and Bioelectronics*, Vol.24, pp.3108-3112, 2009
9. Yuki Maruyama, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “Multiwavelength Photosensor for On-Chip Real-Time Monitoring of Fluorescence and Turbidity”, *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol.48 No.6 pp.067003-067006, 2009
10. Medina J, Yamada S, Kojima I, “Identification of differentially expressed genes during proliferative response of the liver induced by follistatin”, *Endocr*

- J.56(9),pp.1067-77,2009
11. Eisuke Adachi , Yutaka Kazoe , Yohei Sato, Yuko Suzuki, Tetsumei Urano, Takehiko Ueyama, Naoaki Saito, Viacheslav O. Nikolaev, Martin J. Lohse, Makoto Tominaga, Hideo Mogami, “A technique for monitoring multiple signals with a combination of prism-based total internal reflection fluorescence microscopy and epifluorescence microscopy”, *Pflüger Archives-European Journal of Physiology*, Springer, Vol.459 pp. 227-234, 2009
  12. Hirokazu Nakazawa, Hiroyasu Ishii, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, “A Fused pH and Fluorescence Sensor Using the Same Sensing Area”, *Appl.Phys.Express*, No.3, 047001-3, 2010
  13. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida and Kazuaki Sawada, “Progressive-Type Fused pH and Optical Image Sensor”, *Japanese Journal of Applied Physics*, vol 49 No.4, 04DL04-1-5, 2010.
  14. Toshiaki Hattori, Yoshitomo Masaki, Kazuya Atsumi, Ryo Kato and Kazuaki Sawada, ” Real-Time Two-Dimensional Imaging of Potassium Ion Distribution Using an Ion Semiconductor Sensor with Charged Coupled Device Technology”, *ANALYTICAL SCIENCES*, vol.26,No.10, pp.1039-1045, 2010
  15. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida and Kazuaki Sawada, “Progressive-Type Fused pH and Optical Image Sensor”, *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol.49, 04DL04, 2010
  16. Shoko Takenaga, Yui Tamai, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “Highly Sensitive Charge Transfer Type Hydrogen Ion Image Sensor by Charge Accumulation Technique”, *Proceeding of The 5th Asia-Pacific Conference on Transducers and Micro-Nano Technology(APCOT2010)* , APCOT2010-CSM11 pp.273 , 2010
  17. H. Nakazawa, M. Ishida, and K. Sawada, “REDUCTION OF INTERFERENCE BETWEEN pH AND OPTICAL OUTPUT SIGNAL IN A MULTIMODAL BIO-IMAGE SENSOR”, *Proceeding of IEEE Sensors 2010 Conference*, pp.2299-2302 , 2010
  18. Shoko Takenga, Yui Tamai, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, ” Charge Accumulation Type Hydrogen Ion Image Sensor with High pH resolution”, *Japanese Journal of Applied Physics(JJAP)*, Vol.50, No.2, 027001, 2011
  19. Hirokazu Nakazawa, Keita Yamasaki, Kazuhiro Takahashi, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “A FILTER – LESS MULTI – WAVELENGTH FLUORESCENCE DETECTOR”, *Proceeding of The 15th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems(TRANSDUCERS 2011)*, M3P.022, pp. 100-103 , 2011
  20. Hirokazu Nakazawa, Kazuaki Sawada and Ishida, “MULTIMODAL BIO – IMAGE SENSOR FOR REAL – TIME PROTON AND FLUORESCENCE IMAGING”, *Proceeding of The 15th International Conference on Solid State Sensors Actuators and Microsystems(TRANSDUCERS 2011)*, W2D.005, pp.1966-1969 , 2011
  21. Shoko TAKENAGA, Yui TAMAI, Kengo HIRAI, Kazuhiro TAKAHASHI, Takashi SAKURAI, Susumu TERAKAWA, Makoto ISHIDA, Koichi OKUMURA and Kazuaki SAWADA, “LABEL-FREE REAL TIME IMAGING OF NEURAL COMMUNICATION USING ACETYLCHOLINE IMAGE SENSOR”, *Proceeding of The 15th International Conference on Solid State Sensors Actuators and Microsystems(TRANSDUCERS 2011)*, T2C.003, pp.954-957, 2011
  22. Toshiaki Hattori, Masaki Yoshitomo, Satoshi Mori, Daichi Miyamoto, Ryo Kato, Kazuaki Sawada, ”Dynamic Observation on Ion Exchange of a Grain of Na-type Cation Exchange Resin Using CCD Sodium Ion Selective Image Sensor”, *Proceeding of Mátrafüred 2011 International Conference on Electrochemical Sensor*, Dobogókő, Hungary , pp.88, 2011
  23. Toshiaki Hattori, Yoshitsugu Tokunaga, Yoshitomo Masaki, Ryo Kato, Kazuaki

- Sawada, "A Novel Calcium Ion CCD Microscope", Proceeding of IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011, Kyoto, Japan, pp.25P103, 2011
24. Rybaltowski M, Suzuki Y, Mogami H, Chlebinska I, Brzoska T, Tanaka A, Banno F, Miyata T, Urano T, "In vivo imaging analysis of the interaction between unusually large von Willebrand factor multimers and platelets on the surface of vascular wall", *pflufers Arch*, 461:623-33,2011
  25. Suzuki Y , Yasui H , Brzoska T , Mogami H , Urano T, "Surface-retained tPA is essential for effective fibrinolysis on vascular endothelial cells", *Blood*, 118(11), 3182-3185, 2011
  26. Toshiaki Hattori, Masaki Yoshitomo, Satoshi Mori, Daichi Miyamoto, Ryo Kato, Kazuaki Sawada, "CCD-type Sodium Ion Image Sensor: Dynamic Observation of Ion-Exchange Reactions of a Single Na-type Cation-Exchange Resin Bead", *Electroanalysis*, vol.24 Issue1, pp.114-120, 2011
  27. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Reduction of interference between pH and optical output signals in a multimodal bio-image sensor", *IEEE Sensors Journal*, vol. 11 , pp.2718-2722, 2011
  28. Takenga, S., Tamai, Y., Ishida, M., Sawada, K. "Charge Accumulation Type Hydrogen Ion Image Sensor with High pH resolution", *Jpn. J. Appl. Phys.*, 50(2), 027001, 2011
  29. Nemoto M, Hoshi Y, Sato C, Iguchi Y, Hashimoto I, Kohno E, Hirano T, Terakawa S. "Diversity of neural-hemodynamic relationships associated with differences in cortical processing during bilateral somatosensory activation in rats". *NeuroImage*, 59, 3325-3338, 2012
  30. Nawa Y, Inami W, Chiba A, Ono A, Miyakawa A, Kawata Y, Lin S, Terakawa S. "Dynamic and high-resolution live cell imaging by direct electron beam excitation". *Optics Express* 20, 5629-5635, 2012
  31. Shoko Takenaga, Yui Tamai, Koichi Okumura, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Label-Free Acetylcholine Image Sensor Based on Charge Transfer Technology for Biological Phenomenon Tracking", *Jpn.J.Appl.Phys.*, 51, 027001,2012
  32. Hirokazu Nakazawa, Hiroto Watanabe, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Multimodal sensor for simultaneous proton and light sensing using a hole and electron accumulation technique", *IEEE Transactions on Electron Devices*, Vol.59, Issue 6, pp.1780-1785, 2012
  33. Takashi Sakurai, Hidenori Taki, Koichi Okumura, Yasuko Fukushi, Susumu Terakawa, and Kazuaki Sawada, "[pH]o imaging in proton releasing cells by an ion image sensor-based chemical microscopy", *Proceedings of The 14th International Meeting on Chemical Sensors ( IMCS2012 )*, pp.273-274, 2012
  34. Toshiaki Hattori, Yusuke Kojima, Kenta Tokunaga, Yoshitomo Masaki, Ryo Kato and Kazuaki Sawada, "CCD-Type Multi-Ion Image Sensor with Two Kinds of Plasticized Poly(vinyl chloride) Membranes", *Proceedings of The 14th International Meeting on Chemical Sensors ( IMCS2012 )*, pp.967-970, 2012
  35. Kazuaki Sawada, "CCD Based Ion Image Sensors for Novel Bio Imaging-Fusion of Sensor Technology LSI Technology", *Proceedings of IEEE Optical MEMS and Nanophotonics Conference 2012*, pp.214-215, 2012
  36. Susumu Terakawa, Yasuko Fukushi, Hidenori Taki, Takashi Sakurai, Koichi Okumura and Kazuaki Sawada, "Direct Imaging of Acid Release from Biological Specimens on a Solid State 2D Detector", *Extended Abstracts of the 2012 International Conference on Solid State Devices and Materials(2012 SSDM)*, Kyoto, pp.31081-1082,2012
  37. Kazuhiro Takahashi, Junpei Nishimoto, Yoshinaga Uemura, Kazuya Atsumi,

- Toshiaki Hattori, Masato Futagawa, Koichi Okumura, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Gate Controlled Ionic Transport Nanofluidic Channel Fabricated by Silicon Planer Process", Extended Abstracts of the 2012 International Conference on Solid State Devices and Materials (2012 SSDM), Kyoto, pp.390-391, 2012
38. Takashi Sakurai, Hidenori Taki, Junpei Nishimoto, Kazuhiro Takahashi, Makoto Ishida, Koichi Okumura, Kazuaki Sawada, "DEVELOPMENT OF OPTO-CHEMICAL MICROSCOPE SYSTEM FOR SPATIO-TEMPORAL ANALYSIS OF SIGNALS IN SELF-ORGANIZED NEURONS", Proceedings of The 16th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences ( $\mu$ TAS 2012), pp.734-736, 2012.
  39. Hirokazu Nakazawa, "Bio-image Sensor for real-time pH and optical imaging", Proceedings of International Expo and Conference on Analytix & HPLC 2012, Journal of Chromatography & Separation Techniques, Vol.3 Issue6 pp.61, 2012.
  40. Johan Medina, "Determination of trimethoprim in livestock and fishery products with UPLC-ESI-MS/MS", Proceedings of International Expo and Conference on Analytix & HPLC 2012, Journal of Chromatography & Separation Techniques, Vol.3 Issue6 pp.63, 2012.
  41. Carl Frederik Werner, Shoko Takenaga, Hidenori Taki, Kazuaki Sawada, Michael J. Schöning, "Comparison of label-free ACh-imaging sensors based on CCD and LAPS", Sensors and Actuators B: Chemical, Vol.177, pp.745-752, 2013
  42. Masato Futagawa, Daiki Suzuki, Ryota Otake, Fumihiko Dasai, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Fabrication of a 128  $\times$  128 Pixels Charge Transfer Type Hydrogen Ion Image Sensor", IEEE TRANSACTIONS ON ELECTRON DEVICES, Vol. 60, No. 8, pp.2634-2639, 2013.
  43. Kazuhiro Takahashi, Hiroki Oyama, Nobuo Misawa, Koichi Okumura, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, "Surface stress sensor using MEMS-based Fabry-Perot interferometer for label-free biosensing", Sensor and Actuators B: Chemical, Vol.188, pp.393-399, 2013
  44. Hirokazu Nakazawa, Keita Yamasaki, Takuya Toyofuku, Ippei Akita, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, "Improvement of the detection accuracy and the detection limit of a filter-less fluorescence detector", Applied Physics Express, Vol.6 077001, 2013.
  45. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Multimodal bio-image sensor for real-time proton and fluorescence imaging", Sensors and Actuators B: Chemical, vol.180, pp.14-20, 2013
  46. Johan Jaime Medina Benavente, Hideo Mogami, Takashi Sakurai, Kazuaki Sawada, "Evaluation of silicon nitride as a substrate for culture of PC12 cells: An Interfacial model for functional studies in neurons", PLOS ONE, Vol.9, Issue2, e90189 1-13, 2014
  47. Akiteru Kono, Takashi Sakurai, Toshiaki Hattori, Koichi Okumura, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Label free bio image sensor for real time monitoring of potassium ionreleased from hippocampal slices", Sensors and Actuators B: Chemical, Vol.201 pp.439-443, 2014
  48. Yasuko Fukushi, Takashi Sakurai, Hidenori Taki, Kazuaki Sawada, and Susumu Terakawa, "Two-Dimensional pH Mapping of a Histamine-Stimulated Gastric Mucosa by Using an Ion Image Sensor in the Guinea Pig", Journal of Health Science, Vol.2, pp.157-163, 2014
  49. Toshiaki Hattori, Youichiro Tamamura, Kenta Tokunaga, Takashi Sakurai, Ryo Kato, and Kazuaki Sawada, "Two-Dimensional Microchemical Observation of Mast Cell Biogenic Amine Release as Monitored by a 128  $\times$  128 Array-Type Charge-Coupled Device Ion Image Sensor", Analytical Chemistry, Vol.86, No.9, pp.4196-4201, 2014

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. 澤田和明,「イオンイメージセンサー-バイオ科学と LSI の融合-」, OPTRONICS , No.322(10), pp.147-152 ,2008.10
2. 澤田和明, 石田誠,「二次元イオン分布イメージングシステムの開発」, 応用物理学会誌, 第 77 卷, 第 12 号, pp.1462-1466, 2008.12
3. 澤田和明,「化学情報をノンラベルで画像化するイオンイメージセンサ」, CHEMICAL SENSORS, Vol.25 No.3 PP.84-89, 2009.10
4. 澤田和明,「LSI と MEMS/センサの融合によるスマートセンサの開発」, 光アライアンス, vol.20 No.10, PP. 60-61, 2009.10
5. 澤田和明, イオンイメージセンサ-ノンラベルでバイオ化学情報を画像化できる顕微鏡-, 機能材料, 第 31 卷 2 号, 2011 年 2 月
6. 澤田和明,「第 18 章 バイオセンサ」, 異種機能デバイス集積化技術の基礎と応用 - MEMS,NEMS,センサ, CMOSLSI の融合-, pp.144-149, シーエムシー出版,2012 年 11 月
7. 澤田和明, 太齋文博, 服部敏明,「バイオイメージセンサ」, 映像情報メディア学会誌, Vol.67,No.3, pp.22-26, 2013 年 3 月
8. 石田誠, 澤田和明,「集積回路技術とセンサ技術を融合したスマートバイオチップ」, 人工臓器, 第 42 卷1号, pp.79-83, 2013 年 6 月
9. 澤田和明,「”イオン“を直接観察できる装置を世界で初めて開発!」, 螢雪時代, 8月号, 2013 年 8 月
10. Kazuaki Sawada and Toshiaki Hattori,「Image Sensor for Biological Application」, Biochemical Sensors : Mimicking Gustatory and Olfactory Senses, pp.471-482,2013 年 10 月
11. 服部敏明, 櫻井孝司, 澤田和明,“CCD 型イオンイメージセンサによるバイオイメージング”, 画像ラボ, 24 卷, 11 号, pp8-13, 2013 年 11 月
12. 石田 誠, 澤田和明,「半導体センサチップ開発と異分野融合による発展」, 応用物理学会誌, Vol.83, No.4, pp.302-305, 2014 年 4 月
13. 服部敏明, 櫻井孝司, 二川雅登, 飛沢健, 太齋文博, 奥村弘一, 澤田和明,「CCD 型イオンイメージングデバイス」, Electrochemistry, Vol.82 No.4, pp.288-293 2014 年 4 月

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- 1.招待講演 (国内会議 28 件、国際会議 9 件)

【国内】

1. 澤田和明(豊橋技術科学大学),“イオンイメージセンサとバイオメディカル応用への展望”, VISION Japan 2008 VISION 技術特別セミナー, パシフィコ横浜ハーバーラウンジ, 日本インダストリアルイメージング協会, 2008.10.23
2. 澤田和明(豊橋技術科学大学),“イメージセンサーイオンの動きがリアルタイムに見えるイオンカメラ”, 有機デバイス研究会第 75 回研究会, 有機デバイス研究会, 静岡大学浜松キャンパス佐鳴会館会議室, 2008.11.21
3. 寺川進(浜松医科大学),“分子イメージング(チップ型検査装置の未来)”, 第10回レーザー学会 医療・バイオデバイス応用レーザー専門委員会, 名古屋, 2008.11.21
4. 澤田和明(豊橋技術科学大学),“LSI トップダウンプロセスとバイオセンサ/MEMS 技術との出会い”, 日本表面科学会中部支部研究会, 静岡大学附属図書館浜松分館 2階 SCS ルーム, 2008.11.28
5. 澤田和明(豊橋技術科学大学),“バイオ分野応用に向けたイオンイメージセンサ”, グローバル COE 国際シンポジウム, 東京, 2009.9.4

6. 櫻井孝司(浜松医科大学), “オワンクラゲ GFP も見える顕微鏡とは?”, 第 18 回日本バイオイメージング学会公開講座,岡山, 2009.9.5
7. 櫻井孝司, 寺川進(浜松医科大学), “ファイバ式共焦点内視顕微鏡法による細胞レベルの光学診断と治療“, 第 30 回日本レーザー医学学会,東京, 2009.12.3
8. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “pH イメージングとそのバイオ医療応用”, 日本学術振興会産学協力研究委員会第 174 委員会第 32 回研究会, 京都, 2010.3.5
9. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “LSI とバイオ・農業センサデバイス融合技術”, 最先端ナノ加工・ナノエレクトロニクス技術開発と応用, 愛知県岡崎市, 2010.3.26
10. 櫻井孝司(浜松医科大学), “生き物を見る技術”, 京都工業繊維大学イメージング講習会, 京都, 2010.9.14
11. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “集積化センサによるバイオイメージングデバイス”, 第 17 回基礎セミナー 応用物理学会東海支部, 静岡大学浜松キャンパス, 2010.10.20
12. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “スマートマイクロバイオチップ-LSI とバイオセンサの融合-”, センサ・アクチュエータ・マイクロマシン/ウィーク 2010 次世代センサ総合シンポジウム, 東京ビッグサイト(センサエキスポジャパン 2010 会場内), 2010.11.24
13. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “MEMS・センサデバイスと LSI 融合が目指すもの”, 第 2 回 Technical Workshop for Open Innovation, 東京工業大学蔵前会館, 2010.12.2
14. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “ラベルフリーバイオイメージセンサチップ”, 自然科学研究機構生理学研究所所長招聘セミナー, 自然科学研究機構生理学研究所, 岡崎市, 2011.1.19
15. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “イオン・光マルチモーダルイメージセンサ”, 応用物理学会シリコンテクノロジー分科会第 130 回研究集会, 東京大学浅野キャンパス工学部, 2011.1.24
16. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “マルチセンサによる土壌・水質センシング”, 日本学術振興会薄膜第 131 委員会と水の先進理工学第 183 委員会合同研究会, 東京理科大学, 東京, 2012.10.15
17. 服部敏明(豊橋技術科学大学), “イオンイメージセンサによる非侵襲顕微観察へ”, 第 43 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会「未来を支える分析化学」, 名古屋工業大学, 名古屋, 2012.11.10.
18. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “イメージセンサとバイオセンサの融合がもたらす新技術ー非標識で神経伝達物質の動きを見えるイメージセンサー”, CSR D 技術発表会, 東芝半導体研究開発センター, 川崎, 2013.12.19
19. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “LSI とセンサ・MEMS デバイスの集積化による新技術開発”, MemsONE MEMS 用設計・解析支援システム 第 6 回技術交流会, MMC 新テクノサロン, 東京, 2014.2.4
20. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “異分野融合により生まれたバイオイメージセンサの新潮流”, 豊橋技術科学大学シンポジウム『未来への挑戦』, 瀬尾ホール, 東京, 2014.3.10
21. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “予兆科学社会構築と予兆センシング開発”, ビッグデータ総合研究所 ビッグデータビジネスコンソーシアム, 明治記念館, 東京, 2014.3.12
22. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “LSI トップダウンプロセスとバイオセンサ技術の融合が目指すマルチモーダルセンシングデバイス”, フレキシブル医療 IT 研究会, 東京大学本郷キャンパス, 東京, 2014.3.17
23. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “バイオイメージングセンサ最新動向★徹底解説～LSI 技術との融合で新たな産業イノベーションに～”, Electronic Journal 第 2164 回 Technical Seminar, 連合会館, 東京, 2014.3.28
24. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “CMOS 技術と MEMS・センサ技術による集積化バイオセンサ”, 第 8 回集積化 MEMS 技術研究会「次世代半導体技術」, 熊本大学, 2014.5.29
25. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “LSI 技術を基盤としたイオンイメージセンサと生命科学への展開”, 早稲田大学特別講演会, 早稲田大学, 東京, 2014.6.25

26. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “異分野融合により生まれたバイオイメージセンサのご紹介”, 日本学術振興会 学術システム研究センター 工学系科学専門調査班・総合系専門調査班勉強会, 豊橋技術科学大学, 2014.7.26
27. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “豊かな健康社会の在り方(医療と病院の変容)センシングデバイスについて”, 第 10 回「健康リスク制御システム」会議, 科学技術振興機構, 東京, 2014.8.19
28. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “安全・安心を支えるセンサ技術”, 次世代モノづくり分野講演会 The Center of Technology ～ものづくり中部の明日を考える, 中日パレス, 名古屋, 2014.10.16

#### 【国際】

1. Kazuaki Sawada ,Makoto Ishida, "Two-dimensional Ion Image Sensor by CCD/CMOS sensor technology" ,8th Asian Conference on Chemical Sensors(ACCS2009),Deagu Korea, 2009.11.13
2. Hideo Mogami, " Secretagogue-induced multiple signal interconnections in insulin secreting cells", XXXVI International Congress of Physiological Sciences IUPS2009, Kyoto, Japan, 2009.7
3. Hideo Mogami, "Secretagogue-induced multiple signal interconnections in insulin secreting cells", 14th International Congress of Endocrinology, ICE 2010 Kyoto, Japan, 2010. 3.28
4. Kazuaki Sawada, “CMOS Based Biosensor Arrays for Novel Chemical imaging” , 2010 Annual Fall Meeting of The Korean Biochip Society (BIOCHP 2010), Sogang University, 2010.10.29
5. Kazuaki Sawada, “CCD Based Ion Image Sensors for Novel Bio Imaging-Fusion of Sensor Technology LSI Technology”, IEEE Optical MEMS and Nanophotonics Conference 2012, Banff, Alberta, Canada, 2012.8.9
6. Susumu Terakawa, Yasuko Fukushi, Hidenori Taki, Takashi Sakurai, Koichi Okumura and Kazuaki Sawada, “Direct Imaging of Acid Release from Biological Specimens on a Solid State 2D Detector”, the 2012 International Conference on Solid State Devices and Materials(2012 SSDM), Kyoto, Japan, 2012.9.25-27
7. Kazuaki Sawada, “Ion Image sensors Based on CCD/CMOS Techonlogy – Fusion of Sensor and LSI Technology”, IEEE Sensors2012, Taipei, Taiwan, 2012.10.29
8. Kazuaki Sawada, “Developments of Non Label Chemical Image Sensor For Innovative Study of Biochemical Field”, The Irago Conference2013, Tahara, Aichi,Japan, 2013.10.24
9. Kazuaki Sawada, “Development about MEMS based bio sensor (such asCMOS image sensor based of pH sensor and DNA sensor)”, The 8<sup>th</sup> International Conference on Robotics, Vision, Signal Processing and Power Applications (ROVISP 2013), Penang, Malaysia, 2013.11.8-10

1.口頭発表 (国内会議 66 件、国際会議 33 件)

#### 【国内】

1. 武永祥子, 李 承魯, 高尾英邦, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “神経伝達物質イメージングに向けた 2 次元ラベルフリーアセチルコリンセンサ”, 第 56 回応用物理学関係連合講演会, 筑波大学, 2009.3
2. 山崎智幸, Rahman M.m, 池田貴昭, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “酸化還元センサチップの作製と乳酸濃度測定”, 第 56 回応用物理学関係連合講演会, 筑波大学, 2009.3
3. 服部敏明, 正木良知, 渥美和矢, 加藤 亮, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “CCD 型カリウ

μイオンイメージセンサー“、日本化学会第 89 春季年会 2009,日本大学理工学部船橋キャンパス,2009.3

4. 中澤寛一, 石井広康, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “pH・蛍光融合センサの提案と試作”, 2009 年映像情報メディア学会年次大会, 11-8,工学院大学新宿キャンパス, 東京,2009.8
5. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “シリコン集積回路とバイオセンシングデバイスの融合”, 2009 年秋季第 70 回応用物理学会学術講演会, 8p-TE-9, 富山大学, 富山, 2009.9
6. 武永祥子, 水谷文雄, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “ポリオン複合膜を用いた 2 次元ラベルフリー ACh イメージセンサ”, 2009 年秋季 第 70 回応用物理学会学術講演会, 10a-ZL-10, 富山大学, 富山,2009.9
7. 渥美和矢, 正木良知, 服部敏明, 高尾英邦, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “二次元カリウムイオンセンサ”, 第 26 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, B2-1, タワーホール船堀, 東京,2009.10
8. 徳永佳嗣・正木良知・渥美和矢・加藤 亮・澤田和明・服部敏明(豊橋技術科学大学), “カルシウムイオンイメージセンサー”, 第 40 回中部化学関係学協会 支部連合秋季大会, 2D17, 岐阜, 2009.11
9. 中澤寛一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “プログレッシブ型 pH・光融合イメージセンサの提案“映像情報メディア学会情報センシング研究会, NHK 放送技術研究所, 東京,2009.11
10. 武永祥子, 奥村弘一, 水谷文雄(兵庫県立大学), 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “ポリオン複合膜を用いたアセチルコリンイメージセンサ”, 情報センシング研究会, 東京大学本郷キャンパス, 東京,2009.12
11. 櫻井孝司(浜松医科大学), 武永祥子, 渥美和矢, 平井謙伍, 奥村弘一(豊橋技術科学大学), 須々木礼美, 最上秀夫, 寺川進(浜松医科大学), 澤田和明(豊橋技術科学大学), “酵素コートした基盤上へのラット神経細胞の初代培養系の確立”, 2010 年春季第 57 回応用物理学関係連合講演会, 東海大学湘南キャンパス, 神奈川, 2010.3
12. 武永祥子, 玉井 唯, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “信号累積技術を用いた高感度電荷転送イオンイメージセンサ”, 2010 年春季第 57 回応用物理学関係連合講演会, 東海大学湘南キャンパス, 神奈川, 2010.3
13. 服部敏明, 茂利智史, 正木良知, 加藤 亮, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “CCD 型ナトリウムイオンイメージセンサの開発“, 電気化学会第 77 会大会, 富山大学五福キャンパス, 富山, 2010.3
14. 中澤寛一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “pH・光マルチモーダルバイオイメージセンサの特性改善 -pH と光出力信号の相互干渉低減-”, 2010 年映像情報メディア学会年次大会, 愛媛大学, 愛媛, 2010.8.31~9.2
15. 澤田和明, 石田 誠(豊橋技術科学大学), “センサと LSI の融合”, 第 71 回応用物理学会学術講演会, 長崎大学, 長崎, 2010. 9.14
16. 最上秀夫(浜松医科大学), “臍島移植をモデル系とした機械—化学応答細胞死のイメージングサイエンス”, 平成 22 年度生理学研究所研究会 「電子顕微鏡機能イメージングの医学・生物学への応用—電顕・光顕による統合イメージング」, 岡崎コンファレンスセンター, 愛知, 2010.10.5, 6
17. 武永祥子, 奥村弘一, 水谷文雄, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “ポリオン複合膜を用いたアセチルコリンイメージセンサ”, 第 2 回集積化 MEMS シンポジウム, 島根県松江市, 2010.10.14~15
18. 小島佑介, 加藤 亮, 澤田和明, 服部敏明(豊橋技術科学大学), “インクジェット法を用いるイオン感応膜の調製”, 第 41 回中部化学関係学協会 支部連合秋季大会, 豊橋, 2010.11.5~6
19. 中澤寛一, 福司康子, 櫻井孝司, 石田 誠, 寺川 進, 澤田和明, “医療分野へ応用可能な pH・光マルチモーダルバイオイメージセンサの開発”, 映像情報メディア学会 情報センシ



- 研究会, 機械振興協会, 東京, 2010.11.19
20. 最上秀夫(浜松医科大学), “膝島移植超急性期における膝島破壊シグナルの解析-機械-化学応答細胞死のイメージングサイエンス”, 群馬大学生体調節研究所共同研究拠点プロジェクトセミナー, 前橋, 2010.11.25
  21. 寺川進, 福司康子, 櫻井孝司(浜松医科大学), “アクリジンオレンジによる細胞内シグナルの可視化とその光毒性の検討”, アクリジンオレンジ研究会, 京都, 2010.12.4
  22. 櫻井孝司, 夏目三男, 秋山 喬, 金田雅充, 福司康子, 寺川 進(浜松医科大学), “生体内観察用ファイバ式共焦点顕微鏡の開発”, 第6回日本分子イメージング学会 第6回総会・学術集会, 神戸, 2011.5.24-25
  23. 金田雅充, 櫻井孝司, 寺川 進(浜松医科大学), “ゼブラフィッシュ血行性がん転移モデルにおける血管外浸潤の2つの形”, 日本分子イメージング学会 第6回総会・学術集会, 神戸, 2011.5.24-25
  24. 澤田和明, 石田 誠(豊橋技術科学大学), “スマートバイオマイクロチップの開発”, 電気学会 E 部門 バイオ・マイクロシステム研究会, 豊橋技術科学大学, 豊橋, 2011.5.30
  25. 名和靖矩, 居波 渉, 千葉明人, 小野篤史, 宮川厚夫, 川田善正, 寺川進(浜松医科大学) “高分解能生体観察のための電子線直接励起蛍光顕微鏡の開発”, 第37回レーザ顕微鏡研究会, 和光, 2011.7.6-9
  26. 中澤寛一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “イオン・蛍光マルチモーダルイメージセンサ”, 2011 年秋季第 72 回応用物理学会学術講演会, 山形大学, 山形, 2011.8.29～9.2
  27. 渡邊博人, 中澤寛一, 太斎文博, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “デュアルキャリアハンドリング法を用いたイオン・光マルチモーダルセンサ”, 2011 年秋季第 72 回応用物理学会学術講演会, 山形大学, 山形, 2011.8.29～9.2
  28. 武永祥子, 玉井 唯, 平井謙伍, 高橋一浩(豊橋技術科学大学), 櫻井孝司, 寺川 進(浜松医科大学), 石田 誠, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “アセチルコリンイメージセンサを用いた神経伝達のラベルフリーリアルタイムイメージング”, 2011 年秋季第 72 回応用物理学会学術講演会, 山形大学, 山形, 2011.8.29～9.2
  29. 福司康子(浜松医科大学), 櫻井孝司(豊橋技術科学大学), 寺川進(浜松医科大学), “アクリジンオレンジによる胃腺細胞の細胞内信号の可視化”, 第 20 回日本バイオイメージング学会学術集会, 千歳, 2011.8.31-9.2 (ベストイメージ賞(晝馬賞))
  30. 櫻井孝司, 滝秀範, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), 寺川進(浜松医科大学), “化学顕微鏡による神経細胞死イメージング”, 第 20 回日本バイオイメージング学会学術集会, 千歳, 2011.8.31-9.2
  31. 武永祥子, 菅又龍一, 澤田和明, 奥村弘一(豊橋技術科学大学), 鈴木和男(千葉大学), “電荷転送型イメージセンサを用いたインフルエンザウイルス遺伝子の型別診断法の開発”, 第 20 回日本バイオイメージング学会学術集会, 千歳, 2011.8.31-9.2
  32. 渡辺翔太, 加藤 亮, 澤田和明, 服部敏明(豊橋技術科学大学), “CCD イオンイメージセンサを用いるフロースルー測定”, 第 52 回化学センサ研究発表会, 朱鷺メッセ, 新潟, 2011.9.11
  33. 中澤寛一, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “pH・蛍光マルチモーダルイメージセンサの提案・試作”, 第 28 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, タワーホール船堀, 東京, 2011.9.26-27
  34. 武永祥子, 玉井 唯, 平井謙伍, 高橋一浩, 櫻井孝司, 寺川 進, 石田 誠, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “アセチルコリンイメージセンサを用いたラベルフリー神経伝達リアルタイムイメージング”, 第 28 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, タワーホール船堀, 東京, 2011.9.26-27
  35. 中澤寛一, 渡邊博人, 太斎文博, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “電子・正孔蓄積技術(HEAT)を用いたマルチモーダルセンサ”, 第 28 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, タワーホール船堀, 東京, 2011.9.26-27

36. 中澤寛一, 渡邊博人, 太齋文博, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “電子・正孔蓄積技術を用いた情報センシングの提案～イオン・光マルチモーダルセンサへの応用～”, 映像情報メディア学会 情報センシング研究会, 機械振興協会, 東京, 2011.11.18
37. 山崎敬太, 中澤寛一, 三澤宣雄, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “フィルタレス蛍光センサの一塩基多型判定への応用”, 2012年 春季 第59回応用物理学関係連合講演会, 早稲田大学(早稲田キャンパス), 東京, 2012.3.15-18
38. 太齋文博, 大竹涼太, 鈴木大貴, 二川雅登, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “Q-trap 構造による累積型高感度 pH センサ”, 2012年 春季 第59回応用物理学関係連合講演会, 早稲田大学(早稲田キャンパス), 東京, 2012.3.15-18
39. 福司康子, 櫻井孝司, 寺川 進(浜松医科大学), “アクリジンオレンジ染色で可視化した胃壁細胞のヒスタミン誘発性核内シグナル”, 第 89 回日本生理学会大会, 松本, 2012.3.29-31
40. 服部敏明, 加藤絢巳, 加藤 亮, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “イオノフォア含有可塑化 PVC 膜 CCD 型カルシウムイオンイメージセンサの開発”, 電気化学会第 79 回大会, 浜松, 2012.3.29-31
41. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “Developments of ion image sensor - Fusion of bio-sensor technology and LSI technology -”, Tsukuba Nanotechnology Symposium2012, つくば大学, つくば, 2012.7.26-27
42. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “LSI 技術によるイオンイメージセンサ開発と応用”, 2012 秋季第 73 回応用物理学学会学術講演会, 愛媛大学, 2012.9.11-14
43. 玉村葉一朗, 加藤亮, 澤田和明, 服部敏明(豊橋技術科学大学), “脂溶性陽イオンに応答するイオンイメージセンサの応用”, 日本分析化学会61年会, 金沢大学, 石川, 2012.9.19.
44. 太齋文博, 二川雅登, 鈴木大貴, 大竹涼太, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “128 x 128 画素 電荷転送型 pH・光マルチモーダルイメージセンサ”, 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, 北九州市, 2012.10.22-24
45. 渡辺翔太, 加藤亮, 澤田和明, 服部敏明(豊橋技術科学大学), “フロー型 CCD イオンイメージセンサの電位応答特性”, 第 43 回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 名古屋工業大学, 名古屋, 2012.11.10
46. 西本淳平, 櫻井孝司, 滝 秀範, 高橋一浩, 奥村弘一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “化学光学融合顕微鏡の開発と神経機能多次元計測への応用”, 電気学会 バイオ・マイクロシステム研究会, 東京大学生産技術研究所, 東京, 2013.3.8
47. 澤田和明(豊橋技術科学大学), “CCD/CMOS 技術を利用したバイオイメージセンサ”, 平成 25 年電気学会全国大会, 名古屋, 2013.3.20-22
48. 中澤寛一, 山崎敬太, 秋田一平, 三澤宣雄, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “フィルタレス蛍光センサの検出ばらつき低減”, 第 60 回応用物理学学会春季学術講演会, 神奈川工科大学, 神奈川, 2013.3.27-30
49. 西本淳平, 高橋一浩, 上村義永, 渥美和矢, 服部敏明, 二川雅登, 奥村弘一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “シリコンプレーナプロセスによるゲート付きナノイオンチャンネルデバイスのイオン電流評価”, 第 60 回応用物理学学会春季学術講演会, 神奈川工科大学, 神奈川, 2013.3.27-30
50. 林 昇, 滝 秀範, 櫻井孝司, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “ATP イメージセンサの構築およびグルタミン酸応答のリアルタイム解析”, 第 60 回応用物理学学会春季学術講演会, 神奈川工科大学, 神奈川, 2013.3.27-30
51. 服部敏明, 櫻井孝司, 加藤亮, 平田幸夫, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “安全安心な細胞・組織の動態観察法として可塑化 PVC 膜 CCD 型イオンイメージセンサの開発”, 日本分析化学会 Separation Sciences2013, G10, 東京都産業技術センター(東京), 2013.8.2
52. 服部 敏明, 四家 威呂, 渡辺 翔太, 加藤 亮, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “CCD 型イオンイメージセンサの電位時間特性の評価”, 日本分析化学会第 62 年会, I3013, 近畿大学(大阪), 2013.9.10-12

53. 大竹涼太, 藤田雅彦, 二川雅登, 太齋文博, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “マルチ ICG 計測法による累積型イオイメージセンサの開発”, 2013 年第 74 回応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-8, 同志社大学, 京都, 2013.9.16-20
54. 森田 翔, 太齋文博, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “pH・光イメージセンサの光ノイズ除去法”, 2013 年第 74 回応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-9, 同志社大学, 京都, 2013.9.16-20
55. 岩下彰宏, 櫻井孝司, 奥村弘一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “高分解能アセチルコリンイメージングセンサの提案と神経細胞応答”, 2013 年第 74 回応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-10, 同志社大学, 京都, 2013.9.16-20
56. 河野顕輝, 櫻井孝司, 奥村弘一, 服部敏明, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “カリウムイオンイメージセンサを用いた海馬スライス K<sup>+</sup>放出測定”, 2013 年第 74 回応用物理学会秋季学術講演会, 16a-C4-11, 同志社大学, 京都, 2013.9.16-20
57. 岩下彰宏, 櫻井孝司, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “酵素結合微小粒子を使用したアセチルコリンイメージセンサの製作と神経機能解析応用”, 6PM1-B-1, 第 30 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 仙台, 2013.11.5-7
58. 西本淳平, 高橋一浩, 上村義永, 渥美和矢, 服部敏明, 二川雅登, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “細胞局所イオン刺激に向けたゲート付ナノイオンチャネルデバイス”, 6PM1-B-2, 第 30 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 仙台, 2013.11.5-7
59. 河野顕輝, 櫻井孝司, 服部敏明, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “カリウムイオンイメージセンサによる神経機能解析への応用”, 第 30 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 7PM1-A-3, 仙台, 2013.11.5-7
60. 坂雄介, 河野顕輝, 高橋一浩, 堀尾智子, 奥村弘一, 櫻井孝司, 服部敏明, 石田誠, 澤田和明, “PVC 感応膜の 2 層固定化法を用いた複数イオン種を同時検出可能なイオンイメージセンサの検討”, 第 61 回応用物理学会春季学術講演会, 青山学院大学, 神奈川, 2014.3
61. 河野顕輝, 櫻井孝司, 服部敏明, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明, “カリウムイオンイメージセンサによる海馬スライス薬理効果解析”, 第 61 回応用物理学会春季学術講演会, 青山学院大学, 神奈川, 2014.3
62. 澤田和明, 櫻井孝司, 二川雅登, 服部敏明, 高橋一浩, “バイオ科学と集積回路技術の融合によるスマートバイオセンサ”, 平成 26 年電気学会全国大会, 愛媛大学, 愛媛, 2014.3
63. 坂 雄介, 河野顕輝, 高橋一浩, 堀尾智子, 奥村弘一, 櫻井孝司, 服部敏明, 石田 誠, 澤田和明, “複数イオン種をイメージング可能なセンサの開発に向けたイオン選択膜成膜技術の検討”, 電気学会 バイオ・マイクロシステム研究会, 東京大学生産技術研究所, 東京, 2014.5
64. 高橋一浩, 西本淳平, 上村義永, 渥美和矢, 服部敏明, 二川雅登, 奥村弘一, 石田 誠, 澤田和明, “細胞局所イオン刺激に向けたゲート制御式イオン選択的透過ナノチャネルの製作”, 電子情報通信学会電子デバイス研究会(ED), 豊橋技術科学大学, 愛知, 2014.7
65. 澤田和明, 高橋一浩, 服部敏明, “バイオメディカル LSI”, 第 75 回応用物理学会秋季学術講演会, 北海道大学, 北海道, 2014.9
66. Sungchul Baek, Yohei Nakanishi, Yoshinobu Tsujii, Fumihiko Dasai, Koichi Okumura, Toshiaki Hattori and Kazuaki Sawada, “Concentrated Polymer Brushes (CPBs) as Functional Membranes for Ion Sensing”, 第 63 回高分子討論会, 長崎大学, 長崎, 2014.9

#### 【国際】

1. Mogami H, “Real-time analysis of platelet aggregation and procoagulant activity during thrombus formation in vivo. Frontiers of Biological Imaging”, 39th NIPS International Symposium & 7th OIB Symposium, Okazaki Aichi, 2008.11
2. S-R Lee, K. Sawada, “A study on high performance biomedical sensor using

- charge transfer technique”, Life Chips 2009, Irvine, CA, 2009.1
3. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “Proposed a Progressive Type pH and Optical Fused Image Sensor”, 2009 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM), pp.1350-1351, Sendai, Miyagi, Japan,2009
  4. Hirokazu Nakazawa, Hiroyasu Ishii, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “A Fused pH and Fluorescence Sensor using a same Sensing Area”, IEEE Sensors 2009, B3L-A, Christchurch, New Zealand,2009
  5. Shoko Takenaga, Koichi Okumura, Fumio Mizutani, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “Two-Dimensional Label-Free Acetylcholine Image Sensor Based On Enzyme-Immobilized Polyion Complex Membrane” Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS), B1L-A, Beijing, China,2009
  6. Shoko Takenaga, Yui Tamai, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “Highly Sensitive Charge Transfer Type Hydrogen Ion Image Sensor by Charge Accumulation Technique”, 5th Asia-Pacific Conference on Transducers and Micro-Nano Technology, Perth, Western Australia, 2010.7.6~9
  7. H. Nakazawa, M. Ishida, and K. Sawada, “REDUCTION OF INTERFERENCE BETWEEN pH AND OPTICAL OUTPUT SIGNAL IN A MULTIMODAL BIO-IMAGE SENSOR”, IEEE Sensors 2010 Conference, Hawaii, USA, 2010.11.1~4
  8. Shoko Takenaga, Yui Tamai, Koichi Okumura, Fumio Mizutani, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “Analysis of Enzyme-Immobilized polyion complex membrane on label free Acetylcholine Ion image sensor”, 2010 Conference on Optoelectronic and Microelectronic Materials and Devices, The Australian National University Canberra, Australia, 2010.12.12~15
  9. Yoshida T, Kohno E, Kanada K, Inoue K, Sakurai T, Yamamoto S. Terakawa S. “Intermittent spectrometric fluorescence monitoring for 5-ALA-mediated PDD-PDT using an LED irradiation and a VLD excitation in vivo”. 13th International Photodynamic Association (IAP) World Congress, Innsbruck, 2011.5.10-14
  10. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, “Multimodal bio-image sensor for real-time proton and fluorescence imaging”, The 15th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems(TRANSDUCERS 2011), Beijing, China, 2011.6.5-9
  11. Shoko Takenaga, Yui Tamai, Kengo Hirai, Kazuhiro Takahashi, Takashi Sakurai, Susumu Terakawa, Makoto Ishida, Koichi Okumura, Kazuaki Sawada, “Label-Free Real Time Imaging of Neural Communication using Acetylcholine Image Sensor”, The 15th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems(TRANSDUCERS 2011), Beijing, China, 2011.6.5-9.
  12. Y. Fukushi, T. Sakurai, S. Terakawa. “Fluorescence imaging of intracellular signaling related to acid secretion from the gastric glands”. Federation of Asia Oceania Physiological Society Meeting (FAOPS), Taipei , 2011.9.12-14, (Student Travel Award to Y. F.)
  13. Fukushi Y, Sakurai T, Terakawa S. “Dynamic imaging of intracellular signals and acid secretion in gastric glands of the guinea pig”. 7th Hamamatsu-Kyungpook Symposium, Daegu 2011.9.28-30
  14. Kanada M, Sakurai T, Terakawa S. “Extravastation of cancer cells visualized in zebra fish”. 7th Hamamatsu-Kyungpook Symposium, Daegu, 2011.9.28-30
  15. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, “Multimodal proton and fluorescence image sensor for bio applications”, 19th IFIP/IEEE International Conference on Very Large Scale Integration and System-on-Chip

- (VLSI-SoC), Hong Kong, China, 2011.10.3-5
16. Hiroto Watanabe, Hirokazu Nakazawa, Fumihiro Dasai, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "A simultaneous multimodal sensor for proton and light sensing using a hole and electron accumulation technique", IEEE Sensors 2011 Conference, Limerick, Ireland, 2011.10.28-31
  17. Keita Yamasaki, Hirokazu Nakazawa, Nobuo Misawa, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Proposal for a filterless fluorescence sensor for SNP genotyping", BIODEVICES 2012, Algarve, Portugal, 2012.2.1-4
  18. Fumihiro Dasai, Ryota Otake, Daiki Suzuki, Masato Futagawa, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, "A New Type pH Sensor with Super High Sensitivity", 2012 MRS Spring Meeting & Exhibit, B3.4, San Francisco, 2012.4.12
  19. F. Dasai, M. Futagawa, D. Suzuki, R. Otake, M. Ishida, K. Sawada, "A 128 X 128 PIXELS CHARGE TRANSFER TYPE PH AND PHOTO IMAGE SENSOR WITH HIGH DENSITY AND HIGH FRAME RATE", Proceedings of The Sixth Asia-Pacific Conference on Transducers and Micro/Nano Technologies IEEE APCOT 2012, ac12000201, Nanjing, China, 2012.7.9
  20. Takashi Sakurai, Hidenori Taki, Koichi Okumura, Yasuko Fukushi, Susumu Terakawa, and Kazuaki Sawada, "[pH]o imaging in proton releasing cells by an ion image sensor-based chemical microscopy, The 14th International Meeting on Chemical Sensors (IMCS2012), Nuremberg, Germany, 2012.5.20-23
  21. Takashi Sakurai and Kazuaki Sawada, "Label-free real-time imaging of neurotransmitter releases from neurons by an ion image sensor-based chemical microscopy", 2012 International Symposium on Chemical-Environmental-Biomedical Technology (isCEBT2012), pp.33, Tainan, Taiwan, 2012.9.2-5
  22. Kazuhiro Takahashi, Junpei Nishimoto, Yoshinaga Uemura, Kazuya Atsumi, Toshiaki Hattori, Masato Futagawa, Koichi Okumura, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Gate Controlled Ionic Transport Nanofluidic Channel Fabricated by Silicon Planer Process", the 2012 International Conference on Solid State Devices and Materials (2012 SSDM), Kyoto, Japan, 2012.9.25-27
  23. Hirokazu Nakazawa, "Bio-image Sensor for real-time pH and optical imaging", Proceedings of International Expo and Conference on Analytix & HPLC, Chicago, USA, 2012.10.22-24
  24. Johan Medina, "Determination of trimethoprim in livestock and fishery products with UPLC-ESI-MS/MS", Proceedings of International Expo and Conference on Analytix & HPLC, Chicago, USA, 2012.10.22-24
  25. Johan Medina, Hideo Mogami, Takashi Sakurai, Kazuaki Sawada, "Characterization of a Neuron-like Cell Model Culture for Silicon Nitride Surface-based Image Sensors", Nanotechnology Conference 2012, Xcaret, Mexico, 2012.10.31-11.3
  26. Takashi Sakurai, Kazuaki Sawada, "2D-realtime Analysis of Neuro-functions and Degenerations by an Ion Image Sensor-based Chemical Microscopy", International Conference on Electronics Packaging (ICEP2013), FB3-5, Osaka, Japan, 2013.4.10-12
  27. T. Sakurai, A. Iwashita, K. Okumura, M. Ishida, and K. Sawada, "ACETYLCHOLINE DYNAMICS IN CORTICAL NETWORKS BY AN ION IMAGE SENSOR WITH NEUROTRANSMITTER-SENSITIVE MAGNETIC", The 16th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 2013), T1B.006 pp.760-763, Barcelona, SPAIN, 2013.6.16-20
  28. H. Nakazawa, K. Yamasaki, T. Toyofuku, I. Akita, M. Ishida, and K. Sawada, "Proposal of a High Accuracy Filter-Less Fluorescence Detector for Bio-Applications", The 10<sup>th</sup> Conference on Lasers and Electro-Optics Pacific Rim,

- and The 18<sup>th</sup> OptoElectronics and Communications Conference / Photonics in Switching2013(CLEO-PR & OECC/PS2013), Kyoto, Japan, 2013.6.30-7.4
29. Kazuaki Sawada, "Photo and pH Fused Image Sensors", 35<sup>th</sup> Annual International IEEE EMBS Conference Minisymposia, Osaka, Japan, 2013.7.3-7
  30. Takashi Sakurai and Kazuaki Sawada, "2D Real-Time Analysis of Neurotransmitter Releases by an Ion Image Sensor-based Chemical Microscopy", International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2013 & 5<sup>th</sup> Sensing Biology Symposium(Bio4 Apps2013), O-2E-2, pp.23, Tokyo, Japan, 2013.10.30-31
  31. Y. Saka, A. Kono, K. Takahashi, T. Horio, K. Okumura, T. Sakurai, T. Hattori, M. Ishida, K. Sawada, "CCD-Type Ion Image Sensor for Simlutaneous Multi-Ion Detection with Double Pvc Layers", The 7<sup>th</sup> Asia-Pacific Conf. Transducers and Micro/Nano Technologies (APCOT 2014), 8-3, Deagu, Korea, 2014.6.29-7.2
  32. A. Kono, T. Sakurai, T. Hattori, K. Okumura, M. Ishida, K. Sawada, "Inhibitory Effects of Ouabain on Glutamate-Induced Neurotransmitter Release Studied by Potassium Ion Image Sensor", The 7<sup>th</sup> Asia-Pacific Conf. Transducers and Micro/Nano Technologies (APCOT 2014), 11-1, Deagu, Korea, 2014.6.29-7.2
  33. Yu Moriwaki, Kazuhiro Takahashi, Ipei Akita, Makoto Ishida and Kazuaki Sawada, "Improvement of dynamic range on filter-less fluorescence sensor with body biasing technique", 2014 International Conference on Solid State Devices and Materials(SSDM2014), D-7-5 pp.612-613, Tsukuba, Ibaraki, Japan, 2014.9

### 3.ポスター発表 (国内会議 34 件、国際会議 37 件)

#### 【国内】

1. 正木良知, 茂利智史, 渥美和矢, 加藤 亮, 澤田和明, 服部敏明(豊橋技術科学大学), "アルカリ金属イオンイメージセンサーの開発" 日本分析化学会第 58 年会, Y1023, 札幌, 2009.9
2. 櫻井孝司, 呉鴻, 須々木礼美, 最上秀夫, 寺川進, "アクチンリング形成のダイナミクス解析", 第 18 回日本バイオイメーjing学会, 岡山, 2009.9
3. 須々木礼美, 櫻井孝司, 寺川進, 工藤佳久(浜松医科大学), "グリア細胞におけるヒスタミン応答と空泡様構造のイメーjing", 第 18 回日本バイオイメーjing学会, 岡山, 2009.9
4. 櫻井孝司, 須々木礼美, 呉 鴻, 最上秀夫, 寺川 進(浜松医科大学), "破骨細胞におけるアクチンリング形成の時空間解析", 第 87 回日本生理学会, 盛岡, 2010.5.19
5. 福司康子(浜松医科大学), 櫻井孝司, 平井謙伍, 中澤寛一, 最上秀夫, 澤田和明(豊橋技術科学大学), 寺川進(浜松医科大学), "2次元 pH センサーによる胃腺酸分泌の可視化", 第5回日本分子イメーjing学会, 大津, 2010.5.22~23
6. 櫻井孝司(浜松医科大学), 渥美和矢, 須々木礼美, 平井謙伍, 奥村弘一, 最上秀夫, 寺川進, 澤田和明(豊橋技術科学大学), "化学的顕微イメーjing法の開発と破骨細胞における酸分泌の可視化", 第5回日本分子イメーjing学会, 大津, 2010.5.22~23
7. 中澤寛一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), "pH・蛍光マルチモーダルバイオイメーjingセンサ", H22 年度グローバル COE センシングアーキテクト・ポスターコンペ, 豊橋技科大, 愛知, 2010.5.26
8. 武永祥子, 奥村弘一, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), "アレイ型プロテインチップの開発", H22 年度グローバル COE センシングアーキテクト・ポスターコンペ, 豊橋技科大, 愛知, 2010.5.26
9. 櫻井孝司, 福司康子, 須々木礼美(浜松医科大学), 中澤寛一, 平井謙伍, 最上秀夫, 澤田和明(豊橋技術科学大学), 寺川 進, "化学顕微鏡の開発と細胞外プロトン濃度の 2 次

- 元イメージング”, 第 19 回日本バイオイメージング学会, 慶応大学, 横浜, 2010.9.9~11
10. 玉井 唯, 武永祥子, 奥村弘一, 水谷文雄, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “ポリアオン複合膜を用いたアセチルコリンイメージセンサの特性評価”, 第 71 回応用物理学学会学術講演会, 長崎大学, 2010.9.14~17
  11. 上村義永, 渥美和矢, 服部敏明, 高橋一浩, 二川雅登, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “シリコンプレーナプロセスによるゲート付きナノイオンチャンネルデバイスの製作” 第 71 回応用物理学学会学術講演会, 長崎大学, 長崎, 2010.9.14~17
  12. 武永祥子, 奥村弘一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “アレイ型タンパク質チップ開発に向けたイオンイメージセンサ上の金膜評価”, 第 71 回応用物理学学会学術講演会, 長崎大学, 2010.9.14~17
  13. 正木良知, 加藤 亮, 澤田和明, 服部敏明(豊橋技術科学大学), “CCD 型マルチイオンセンサ”, 第 59 回日本分析化学学会年会, 仙台, 2010.9.15~17
  14. 中澤寛一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “医療分野へ応用可能な pH・光マルチモードバイオイメージセンサの開発”, 第 27 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, くにびきメッセ, 島根, 2010.10.14~15
  15. 中澤寛一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “pH・蛍光マルチモードバイオイメージセンサ”, 第 3 回センシングアーキテクトシンポジウム ADIST2010, 名古屋国際センター, 愛知, 2010.10.21
  16. 武永祥子, 奥村弘一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “アレイ型タンパク質チップに向けたイオンイメージセンサ上の金膜評価”, 第 3 回センシングアーキテクトシンポジウム ADIST2010, 名古屋国際センター, 愛知, 2010.10.21
  17. 須々木礼美, 櫻井孝司(浜松医科大学), 武永祥子, 中澤寛一, 平井謙伍, 奥村弘一, 最上秀夫, 澤田和明(豊橋技術科学大学), 寺川 進(浜松医科大学), “化学顕微鏡法の開発と神経伝達物質検出への応用”, 第 33 回日本分子生物学会, 神戸国際展示場, 神戸, 2010.12.7~10
  18. 平井謙伍, 奥村弘一, 正木良知, 服部敏明, 櫻井孝司, 最上秀夫, 寺川進, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “ラベルフリーグルタミン酸イメージセンサの開発”, 第 58 回応用物理学関係連合講演会, 神奈川工科大学, 神奈川, 2011.3.24~27
  19. 中澤寛一, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “イオン・蛍光マルチモードイメージセンサ”, 第 72 回応用物理学学会学術講演会, 山形大学, 2011.8.29-9.2
  20. 武永祥子, 玉井唯, 平井謙伍, 高橋一浩, 櫻井孝司, 寺川進, 石田誠, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “アセチルコリンイメージセンサを用いた神経伝達のラベルフリーリアルタイムイメージング”, 第 72 回応用物理学学会学術講演会, 山形大学, 2011.8.29-9.2
  21. 渡邊博人, 中澤寛一, 太斎文博, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “デュアルキャリアアハンドリング法を用いたイオン・光マルチモードセンサの製作”, 山形大学, 2011.8.29-9.2
  22. 櫻井孝司, 滝秀範, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), 寺川進, “化学顕微鏡による神経細胞死イメージング”, 第 20 回バイオイメージング学会学術集会, 千歳科学技術大学, 北海道, 2011.8.31~9.2
  23. 武永祥子, 菅又龍一, 澤田和明, 奥村弘一(豊橋技術科学大学), 鈴木和男(千葉大学), “電荷転送型イメージセンサを用いたインフルエンザウイルス遺伝子の型別診断法の開発”, 第 20 回バイオイメージング学会学術集会, 千歳科学技術大学, 北海道, 2011.8.31-9.2
  24. 山崎敬太, 中澤寛一, 石田誠, 澤田和明, “フィルタレス蛍光センサによる多重蛍光検出”, 第 28 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, タワーホール船堀, 東京, 2011.9.26-27
  25. 山崎敬太, 中澤寛一, 三澤宣雄, 石田 誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “フィルタレス蛍光センサの一塩基多型判定への応用”, 第 59 回応用物理学関係連合講演会, 早稲田大学, 2012.3.15-18
  26. 西本淳平, 櫻井孝司, 高橋一浩, 石田誠, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “プ

- ローブ型イオンイメージセンサと蛍光顕微鏡を一体化した細胞応答モニタリングシステムの開発”, 2012年 春季 第59回応用物理学関係連合講演会, 早稲田大学(早稲田キャンパス), 東京, 2012.3.15-18
27. 滝秀範, 正木良知, 服部敏明, 高橋一浩, 櫻井孝司, 寺川進, 石田誠, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “Ca<sup>2+</sup>イメージセンサを用いた PC12 細胞応答のリアルタイム解析”, 2012年 春季 第59回応用物理学関係連合講演会, 早稲田大学(早稲田キャンパス), 東京, 2012.3.15-18
  28. 滝 秀範, 櫻井孝司, 正木良知, 服部敏明, 高橋一浩, 寺川進, 石田誠, 奥村弘一, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “化学顕微鏡による細胞外 Ca<sup>2+</sup>濃度の日標識リアルタイム解析”, 第21回日本バイオイメーjing学会学術集会, 京都, 2012.8.26-28
  29. 中澤寛一, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “pH・蛍光融合バイオイメーjingセンサの研究・開発”, 第21回日本バイオイメーjing学会学術集会, 京都, 2012.8.26-28
  30. 山崎敬太, 中澤寛一, 三澤宣雄, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “ $\mu$ TAS 応用に向けたフィルタレス蛍光センサの提案”, 第21回日本バイオイメーjing学会学術集会, 京都, 2012.8.26-28
  31. Johan Medina, Hideo Mogami, Takashi Sakurai, Kazuaki Sawada(豊橋技術科学大学), “Characterization of a Neuron-like Cell Model Culture for Silicon Nitride Surface-based Image Sensors”, 第21回日本バイオイメーjing学会学術集会, 京都, 2012.8.26-28
  32. 中澤寛一, 山崎敬太, 三澤宣雄, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “SNP タイピング応用に向けたフィルタレス蛍光センサによる多色蛍光検出”, 第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 5PM3-PSS-083, 仙台, 2013.11.5-7
  33. 藤田雅彦, 大竹涼太, 二川雅登, 太齋文博, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “累積技術による 128×128 画素高感度電荷転送型 pH イメーjingセンサの実現”, 第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 6PM3-PSS-082, 仙台, 2013.11.5-7
  34. 中澤寛一, 山崎敬太, 秋田一平, 石田誠, 澤田和明(豊橋技術科学大学), “フィルタレス蛍光センサの検出精度と検出限界の向上”, 第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 6PM3-PSS-084, 仙台, 2013.11.5-7

#### 【国際】

1. S.-R Lee, K. Sawada, H. Takao, M. Ishida and H.D. Seo, “HIGH PERFORMANCE ACETYLCHOLINE BIOSENSOR USING CHARGE TRANSFER TECHNIQUE”, The 12th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences ( $\mu$ TAS2008), San Diego, 2008.10
2. T. Noda, N. Hirokubo, Y.S. Shin, K. Miyamura, K. Matsumoto, H. Takao, K. Sawada and M. Ishida, “MULTIPURPOSE MICROCHIP SYSTEM FOR PHOTOMETRIC CHEMICAL ANALYSIS INTEGRATED WITH TEMPERATURE CONTROLLED SOLUTION MIXER”, The 12th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences ( $\mu$ TAS2008), 2008.10
3. S. Takenaga, M. M. Rahman, H. Takao, M. Ishida, K. Sawada, “2-Dimensional Label-Free Acetylcholine Image Sensor For Imaging Neuronal Communication”, The 15th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers 2009), pp. 975-978, Denver, Colorado, USA, 2009.6
4. Kazuya Atsumi, Yoshitomo Masaki, Toshihiko Noda, Toshiaki Hattori, Hidekuni Takao, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada, “2-DIMENSIONAL POTASSIUM ION IMAGE SENSOR AIMING FOR LABEL-FREE DYNAMIC IMAGING OF LIVING-CELL ACTIVITY”, The 15th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers 2009), T3P.009, Denver, Colorado, USA, 2009.6
5. Remi Tsuchiya-Susuki, Takashi Sakurai, Yoshihisa Kudo, Susumu



- Terakawa,"Calcium-dependent transient formation of bleb-like structures in astrocytes", XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto, Japan, 2009.
6. S-R. Lee, M. Ishida, K. Sawada, "High performance Blood Glucose Biosensor for Clinical Diagnosis", 35th International Conference on Micro & Nano Engineering (MNE), P-LIFE-46, Ghent, Belgium,2009.9
  7. D.S. Eun,J-K. Shin, J-H. Lee, M. Ishida, K. Sawada, "Fabrication of a Disposable Micro-PCR Chip using MEMS Technology", 35th International Conference on Micro & Nano Engineering (MNE), P-NANO-102, Ghent, Belgium,2009.9
  8. H. Ishii, Y. Maruyama, M. Ishida and K. Sawada, "Quantitative Analysis of FITC using an Optimized Filter-less Fluorescence Sensor", 13th Int. Conf. on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences ( $\mu$ TAS), Jeju ,Korea ,2009.11
  9. Seung-Ro Lee, Kazuaki Sawada, Min-Su Kwon and Young-Tae Lee, "Neo-disposable glucose biosensor using electroless plated nickel/copper electrodes", 8th Asian Conference on Chemical Sensors (ACCS 2009), P1-097, Daegu, Korea,2009.11
  10. Seung-Ro Lee, Makoto Ishida and Kazuaki Sawada, "Two-dimensional-free glucose image sensor preparation for clinical diagnostics", 8th Asian Conference on Chemical Sensors (ACCS 2009), P2-096, Daegu, Korea,2009.11
  11. Duk-Soo Eun, Jang-Kyoo Shin, Jong-Hyun Lee, Makoto Ishida and Kazuaki Sawada, "An enhanced micro-PCR chip using TiO<sub>2</sub> nanofluidic heat-sink", 8th Asian Conference on Chemical Sensors (ACCS 2009), P2-079, Daegu, Korea,2009.11
  12. Seung-Ro Lee, Duk-Soo Eun and Kazuaki Sawada, "Two-dimensional-free glucose image sensor preparation for clinical diagnostics", 3rd International Symposium on Nanomedicine (ISNM 2009-2), P-27, Okazaki,Japan,2009.11
  13. Duk-Soo Eun, Seung-Ro Lee, Shoko Takenaga, and Kazuaki Sawada, "A highly-sensitive acetylcholine image sensor", 3rd International Symposium on Nanomedicine (ISNM 2009-2), P-28, Okazaki,Japan,2009.11
  14. Eun Duk-Soo, Kazuaki Sawada, "Micro-PCR chips based on various nanofluids for faster heat dissipation", 20th Anniversary World Congress on Biosensors (BIOSENSORS 2010) ,Scottish Conference Exhibition Centre(SECC) ,Glasgow,UK, 2010.5.26~28
  15. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "Development of aMultimodal Bio-image Sensor,International Symposium on Frontier Research in Micro-Nano Systems and Mechatronics", Nagoya Univ., Aichi, 2010.11.11
  16. Hirokazu Nakazawa, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada,"Proposal for aMultimodal Bio-image Sensor with Filter-less Fluorescence DetectionFunction", International Symposium on Electronics-Inspired Interdisciplinary Research 2010, Toyohashi Univ. of Tech., Aichi, 2010.11.16
  17. Shoko Takenaga, Yui Tamai, Koichi Okumura, Fumio Mizutani, Makoto Ishida, Kazuaki Sawada,"Analysis of Enzyme-Immobilized polyion complex membrane on label free Acetylcholine Ion image sensor",4th International Symposium on Nanomedicine (ISNM 2010), Okazaki Conference Center , 2010.11.29~12.1
  18. Toshiaki Hattori, Yoshitsugu Tokunaga, Yoshitomo Masaki, Ryo Kato, and Kazuaki Sawada, "A Novel Calcium Ion CCD Microscope", IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011(ICAS2011), Kyoto, Japan, 2011.5.22-26.
  19. Hirokazu Nakazawa, Keita Yamasaki, Kazuhiro Takahashi, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "A filter-less multi-wavelength fluorescence detector", IEEE Transducers 2011 Conference, Beijing, China,2011.6.5-9
  20. Toshiaki Hattori, Masaki Yoshitomo, Satoshi Mori, Daichi Miyamoto, Ryo Kato, Kazuaki Sawada, "Dynamic Observation on Ion Exchange of a Grain of Na-type Cation Exchange

- Resin Using CCD Sodium Ion-Selective Image Sensor”, Matrafured 2011 International Conference on Electrochemical Sensors, Dobogoko, Hungary,2011.6.19-24
21. Kanada M, Sakurai T, Terakawa S. “Involvement of VEGF in extravasation of cancer cells visualized by in vivo imaging in the zebrafish”. 7th World Molecular Imaging Congress (WMIC), San Diego, 2011.9.7-10 (The Best Poster Award)
  22. Keita Yamasaki, Hirokazu Nakazawa, Nobuo Misawa, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, “Feasibility study of a filterless fluorescence sensor for SNP genotyping”, The Asia-Pacific Interdisciplinary Research Conference 2011 (AP-IRC2011), Toyohashi, Aichi, Japan, 2011.11.17
  23. Hirokazu Nakazawa, Takashi Sakurai, Koichi Okumura, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, “Proposition of multimodal bio-image sensor and its application”, The 3rd International Symposium on LifeChips, California, USA, 2012.2.9-10
  24. Toshiaki Hattori, Koichi Okumura, Kazuaki Sawada, “CCD-Type Ion Sensitive Image Sensor For Rapid Monitoring Biological Cells and Tissues”, PITTCON 2012 Conference & EXPO, Pennsylvania, Philadelphia, USA, 2012.3.11-15
  25. Toshiaki Hattori, Yusuke Kojima, Kenta Tokunaga, Yoshitomo Masaki, Ryo Kato and Kazuaki Sawada, “CCD-Type Multi-Ion Image Sensor with Two Kinds of Plasticized Poly(vinyl chloride) Membranes”, The 14th International Meeting on Chemical Sensors (IMCS2012), Nuremberg, Germany, 2012.5.20-23
  26. Jumpei Nishimoto, Takashi Sakurai, Hidenori Taki, Kazuhiro Takahashi, Makoto Ishida, Koichi Okumura and Kazuaki Sawada, “Development of opto-chemical microscope system for the simultaneous-imaging of [pH]<sub>0</sub> and [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in brain slice”, 2012 International Symposium on Chemical-Environmental-Biomedical Technology (isCEBT2012), Tainan, Taiwan, 2012.9.2-5
  27. Taki Hidenori, Takashi Sakurai, Yoshitomo Masaki, Toshiaki Hattori, Kazuhiro Takahashi, Susumu Terakawa, Makoto Ishida, Koichi Okumura and Kazuaki Sawada, “Label-free real time imaging of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0</sub> in endocrine cells by an ion image sensor-based chemical microscopy”, 2012 International Symposium on Chemical-Environmental-Biomedical Technology (isCEBT2012), Tainan, Taiwan, 2012.9.2-5
  28. H. Nakazawa, K. Yamasaki, N. Misawa, M. Ishida, and K. Sawada, “Reduction of Sensitivity Variation in a Filter-Less Fluorescence Detector for Biomedical Applications”, International Conference on BioElectronics, BioSensors, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2012 (Bio4Apps 2012), National University of Singapore, Singapore, 2012.11.19-20
  29. Hirokazu Nakazawa, Takashi Sakurai, Koichi Okumura, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, “Proposition of multimodal bio-image sensor and its application”, The 3rd International Symposium on LifeChips, California, USA, 2012.2.9-10
  30. Toshiaki Hattori, Koichi Okumura, Kazuaki Sawada, “CCD-Type Ion Sensitive Image Sensor For Rapid Monitoring Biological Cells and Tissues”, PITTCON 2012 Conference & EXPO, Pennsylvania, Philadelphia, USA, 2012.3.11-15
  31. A. Kono, T. Sakurai, T. Hattori, K. Okumura, M. Ishida and K. Sawada, “REAL-TIME ANALYSIS OF GLUTAMATE REGULATED FUNCTION IN NEURONS USING LABEL-FREE POTASSIUM IMAGING SYSTEM”, The 16th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 2013), M3P.088 pp.361-364, Barcelona, SPAIN, 2013.6.16-20
  32. R. Otake, M. Futagawa, F. Dasai, D. Suzuki, M. Ishida, K. Sawada, “PRODUCTION OF 16 K PIXEL HYDROGEN ION IMAGE SENSORS WITH 0.01pH RESOLUTION”, The 16th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 2013), W3P.087 pp.2153-2156, Barcelona, SPAIN, 2013.6.16-20
  33. N. Misawa, H.J Lee, H. Mitsuno, R. Kanzaki, and K. Sawada, “CELL ARRAY FLUIDIC CHANNEL INTEGRATED WITH ELECTRODES FOR CELL-BASED MULTIPLE CHEMICAL SENSING”, The 16th International Conference on Solid

- State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 2013), W4B.007 pp.2451-2454, Barcelona, SPAIN, 2013.6.16-20
34. Akiteru Kono, Takashi Sakurai, Toshiaki Hattori, Koichi Okumura, Makoto Ishida, and Kazuaki Sawada, "2D Real-Time Analysis of Neuronal Function Studied by Novel K<sup>+</sup> Imaging System", International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications 2013 & 5<sup>th</sup> Sensing Biology Symposium (Bio4 Apps2013), PS-8, pp.42, Tokyo, Japan, 2013.10.30-31
  35. Yasuko Fukushi, Takashi Sakurai, Hidenori Taki, Kazuaki Sawada, and Susumu Terakawa, "Imaging of intracellular signaling and visualization of pH distribution related to the acid secretion in the guinea pig gastric gland", The 18th Shizuoka forum on health and longevity, Shizuoka, Japan, 2013.11.1-2
  36. Johan Medina, Hideo Mogami, Takashi Sakurai, Kazuaki Sawada, "Characterization of an Interface Model System for Neuronal Studies on Silicon Nitride (Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>) Surface Sensors", The 6<sup>th</sup> International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, San Diego, California, America, 2013.11.6-8
  37. Takashi Sakurai, Kazuaki Sawada, "Label-free Analysis of Neurotransmitter Releases by a 2D Ion Image Sensor-based Chemical Microscopy, Proc. of GNITE Penang, Malaysia, 2013.12.5

#### (4)知財出願

##### ①国内出願 (10 件)

1. 発明の名称 分光装置及びその制御方法  
 発明者 澤田和明, 石井宏康, 中澤寛一  
 出願人 国立大学法人豊橋技術科学大学  
 出願日 平成 21 年 3 月 18 日  
 出願番号 特願 2009-065444
2. 発明の名称 化学・物理現象検出装置及び検出方法  
 発明者 太齋文博, 澤田和明  
 出願人 国立大学法人豊橋技術科学大学  
 出願日 平成 23 年 7 月 1 日  
 出願番号 特願 2011-147641  
 公開番号 特開 2013-015379

##### ②海外出願 (4 件)

1. 発明の名称 分光装置及びその制御方法  
 発明者 澤田和明, 石井宏康, 中澤寛一  
 出願人 国立大学法人豊橋技術科学大学  
 出願日 2010 年 3 月 17 日 (国内出願日)2009 年 3 月 18 日  
 出願番号 PCT/JP2010/001917 (国内)特願 2009-065444  
 公開番号 WO2010/106800 US2012/002201(A1)  
 出願国 アメリカ
2. 発明の名称 化学・物理現象検出装置及び検出方法  
 発明者 太齋文博, 澤田和明  
 出願人 国立大学法人豊橋技術科学大学  
 出願日 2012 年 7 月 13 日 (国内出願日)平成 23 年 7 月 14 日

出願番号 PCT/JP2012/067908 (国内)特願 2011-155688  
公開番号 WO/2013/008908 2013年1月17日

### ③その他の知的財産権

1. 発明の名称 FET型センサを用いたインフルエンザウイルスRNAの検出方法  
発明者 鈴木和男, 佐藤武幸, 菅又龍一, 澤田和明, 奥村弘一, 武永祥子  
出願人 千葉大学, 豊橋技術科学大学  
出願日 2011年8月31日  
出願番号 特願 2011-189768  
公開番号 特開 2013-50426(公開日 2013年3月14日)

### (5)受賞・報道等

#### ①受賞

1. 櫻井孝司 日本バイオイメーjing学会奨励賞 “膝β細胞のクラスタ構造とインシュリン放出” 2008.11.1
2. 澤田和明, 石田誠:第65回電気学術振興賞(進歩賞), “MEMSと電子回路の集積化技術とそれを用いた先進デバイスの研究”, 2009.5
3. 中澤寛一, 石井広康, 石田誠, 澤田和明: 映像情報メディア学会2009年年次大会 学生優秀発表賞, “pH・蛍光融合センサの提案と試作”, 2009.12.16
4. Toshiaki Hattori, Yoshitomo Masaki, Kazuya Atsumi, Ryo Kato and Kazuaki Sawada:Hot Article Award Analytical Sciences, ” Real-Time Two-Dimensional Imaging of Potassium Ion Distribution Using an Ion Semiconductor Sensor with Charged Coupled Device Technology “,2010.10
5. 武永祥子: 4th International Symposium on Nanomedicine (ISNM 2010), The Best Poster Award , “Analysis of Enzyme-Immobilized polyion complex membrane on label free Acetylcholine Ion image sensor” , Okazaki, Japan ,2010.11.30
6. 第20回日本バイオイメーjing学会学術集会 ベストイメーjing賞(晝馬賞), 福司康子, 櫻井孝司, 寺川進, 2011.8.31-9.2
7. 7th World Molecular Imaging Congress (WMIC) The Best Poster Award, Kanada M, Sakurai T, Terakawa S, 2011.9.7-10
8. isCEBT2012 Best Poster Presentation Award, 西本淳平,滝秀範,2012.9.5
9. 澤田和明:平成25年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門), イオンイメーjingセンサシステムの研究, 2013.4.16

#### ②マスコミ(新聞・TV等)報道

※全てプレス発表

1. 読売新聞 25面, 細胞のイオン動きを直接観察, 研究成果と文部科学大臣表彰受賞について, 2013.4.18
2. 中日新聞 20面, 澤田教授に文科大臣表彰 細胞内のイオン撮影, 研究成果と文部科学大臣表彰受賞について, 2013.4.18
3. 中部経済新聞 7面, 新分析手法でイオン直接観察, 研究成果と文部科学大臣表彰受賞について, 2013.4.18

4. 東日新聞 1面, 生体細胞観察センサー開発, 研究成果と文部科学大臣表彰受賞について, 2013.4.18
5. 日刊工業新聞 16面, 細胞変化を直接観察, 研究成果と文部科学大臣表彰受賞について, 2013.4.22
6. 東日新聞 3面, 生体細胞間のイオンの動き直接観察, 研究成果と文部科学大臣表彰受賞について, 2013.5.4
7. 中京テレビ キャッチ, “特殊カメラ”で撮影, 研究成果と文部科学大臣表彰受賞について, 2013.4.17

### ③その他

1. 寺川進: イメージセンサの医療応用 国際 BioExpo 展 紹介講演 2010.7.1
2. 澤田和明: イオンイメージセンサの実用化に向けた産学連携事例, 第 8 回全国高専テクノフォーラム, 大分市コンパルホール, 2010.8.19
3. 招待講演: Kazuaki Sawada, CMOS-based sensor arrays for novel bio-imaging, KOREA University, KOREA, 2010.10.28
4. 武永祥子: 生体関連物質の半導体センサアレイのイメージング, 「知の拠点」重点研究プロジェクト 超早期診断技術開発プロジェクト 若手セミナー, 名古屋大学, 2011.7.15
5. 澤田和明, 櫻井孝司: イオンイメージセンサの医療応用, 浜松オプトロニクスグラスタ展示会, 展示, 2012.10.24
6. 澤田和明: 中部地区 医療・バイオ系シーズ発表会, 展示, ウィンクあいち, 名古屋, 2013.12.12
7. 澤田和明: イノベーションジャパン 2014 研究成果展示, 東京ビッグサイト, 東京, 2014.9.11-12

## (6)成果展開事例

### ①実用化に向けての展開

- ・CREST 事業の成果として出願した 3 件の特許について, 民間企業に対し実施許諾を行った。
- ・JST 地域イノベーション創出総合支援事業 重点地域研究開発推進プログラム「地域ニーズ即応型」第2期に採択され, H21~22 年度に実施した。課題名「安全・安心を高めるセンサ利用型の高感度食品検査法開発」

### ②社会還元的な展開活動

- ・国際画像センシング展(2009年6月), 国際画像機器展(2009年12月), 電気化学会第77回大会(2010年3月)国際バイオ EXPO(2010年6月), 第20回バイオイメージング学会(2011年9月)へ出展しデモ展示並びに PR 活動を行った。
- ・「マルチモーダルバイオイメージセンサ研究会」を平成 24 年 5 月に設立し, 企業会員及び研究機関、産業支援機関、官公庁等に所属する個人会員を対象にイオンイメージセンサの普及・発展を願い社会へ還元するための活動を開始した。
- ・豊橋技術科学大学ベンチャービジネスラボラトリーの施設見学をされた方に本装置システムのデモを行い, 研究開発の PR を行っている。

## § 5 研究期間中の活動

### 5. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

| 年月日              | 名称  | 場所                       | 参加人数 | 概要   |
|------------------|---|--------------------------|------|--|
| H21.8.25         | 教員免許状更新講習<br>「先端科学技術講座」                     | 豊橋技術科学大学                 | 10名  | イオンイメージセンサ開発の講義と計測装置の実演を実施                                 |
| H22.8.30 ~<br>31 | 平成 22 年度成章高校サイエンス・パートナーシップ・プロジェクト/SPP (JST) | 豊橋技術科学大学                 | 20名  | 成章高校の生徒と化学反応が見えるイメージセンサ実習を実施した                             |
| H23.9.1 ~<br>9.2 | 時習館高校スーパーサイエンスハイスクール/SSH (JST)              | 豊橋技術科学大学                 | 10名  | 時習館高校の生徒と LSI の未来を考える講座でイオンイメージセンサを用いた実験を通し、科学技術に対する理解を深めた |
| H24.2.3          | マルチモーダルバイオイメージセンサ研究成果発表会及び設立説明会             | オークラアクトシティホテル浜松 3F メイフェア | 33人  | 研究成果報告及び研究会設立説明  |
| H24.8.3          | CREST「ナノシステム創製」領域バイオ関連研究チーム合同ワークショップ        | JST 東京本部                 | 人    | 脳神経をテーマにパネルディスカッション  |
| H24.10.5         | JST「プロセスインテグレーション」3 領域合同会議                  | JST 東京本部                 | 人    | ポスター発表<br>口頭講演   |

## § 6 最後に

これまで本グループが発明したイオンイメージセンサを、医療・生化学分野に向けた展開、及び細胞と電子デバイスの融合による新デバイス開発を目指して本 CREST プロジェクトを進めさせていただいた。本プロジェクトでは、本学で開発した新しいデバイスの”芽”を、CREST という温室の中で、小さな苗木に大きく成長させることができたことに感謝する。この木がもっと大きくなったら、たくさんのお花が咲き、大きな果実が得られる程の収穫の目途がたった。

新たな科学の発展には、その前には革新的な計測・測定技術の発明が必要なことは、これまでの歴史が証明している。この CREST プロジェクトで実現した、”神経伝達物質を非標識・リアルタイムに捕らえることができるイメージセンサ”が、革新的な技術になり得ると確信している。今後、生命科学研究者や関連企業とスクラムを組んで、CREST プロジェクトの温室を出て、本格的に社会にイノベーションをもたらすための活動を展開する所存である。今後もしもご支援、ご助言をいただけたら幸いです。

