

未来社会創造事業 探索加速型
「世界一の安全・安心社会の実現」領域
年次報告書(本格研究期間)

令和4年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:松本 和彦]

[大阪大学 産業科学研究所・特任教授]

[研究開発課題名:ヒト感染性ウイルスを迅速に検出可能なグラフェン FET センサー
によるパンデミックのない社会の実現]

実施期間 : 令和4年4月1日～令和5年3月31日

§1. 研究開発実施体制

(1)「大阪大学」グループ

- ① 研究開発代表者:松本 和彦 (大阪大学産業科学研究所、特任教授)
- ② 研究項目
 - ・グラフェン FET を用いたバイオセンシングシステムの開発
 - ・グラフェン FET の高性能化の研究
 - ・グラフェン修飾技術の研究

(2)「村田製作所」グループ(参画機関)

- ① 共同研究者:木村 雅彦 (村田製作所先端技術研究開発部、部長)
- ② 研究項目
 - ・グラフェン FET の機械的安定性に関する評価
 - ・グラフェン FET バイオセンサーの実験

(3)「京都府立医科大学」グループ

- ① 主たる共同研究者:渡邊 洋平 (京都府立医科大学 大学院医学研究科、講師)
- ② 研究項目
 - ・唾液サンプルの利用に向けた臨床試験の手続き
 - ・抗体の反応性試験(インフルエンザウイルス、コロナ)

(4)「香川大学」グループ

- ① 主たる共同研究者:中北 慎一 (香川大学 医学部、准教授)
- ② 研究項目
 - ・糖鎖修飾密度の向上と再現性向上
 - ・修飾糖鎖の種類確定

(5)「中部大学」グループ

- ① 主たる共同研究者:河原 敏男 (中部大学生命健康科学部、教授)
- ② 研究項目
 - ・修飾糖鎖の保存手法の検討・開発
 - ・システム化に向けた修飾糖鎖の選定

§2. 研究開発成果の概要

本研究開発課題では、「生活空間における様々なウイルスを迅速に検出してパンデミックのない社会を実現するため、誰でも、どこでも、簡単に扱えるウイルス検出システムを開発」を POC とする。この POC を達成するための具体的な研究開発目標として下記の 3 点を挙げる。

1. 感染症における原因ウイルスの種類を迅速に同定して救命率の向上を図ることを目指し、多種類のウイルスを同時に即時にその場で判定できる高感度検出システムを実現する。
2. 上記を基本技術として発展させ、社会における感染防御率を飛躍的に向上させる為、誰でも毎日家庭で簡易にウイルス検出をできるように、唾液から直接高感度にウイルスを検出できるシステムを開発する
3. さらにより安全な生活空間を現出させる為、生活空間のウイルスの有無を呼気や大気中から検出できる基本技術を開発する。

2022 年度の研究開発概要を下記に示す。

- ① 集積化グラフェン FET アレイにマイクロ流路を形成し、コンピュータ制御のマイクロポンプで送液して、溶液の自動交換、夾雑物の洗浄手法を開発し、新型コロナウイルスの検出プロトコルを開発した。感度は唾液に含まれるウイルスの 1/20 程度が可能となり、唾液からのウイルス検出も試験的に成功した。
- ② プロセスの改良として溶液下で SiO₂ 基板からグラフェンが剥離するという課題を、疎水化した SiO₂ 基板を採用して解決した。接着仕事は作製バラツキを加味しても正の値と、エネルギー的に安定な構造となった。実際にデバイスを 3 日間溶液に浸漬しても、剥離が抑制されることを確認した。
- ③ 京都府立医科大学グループは、検証実験に必要となる不活化ウイルスサンプルを調整して大阪大学グループに供給するとともに、京都府立医科大学にて健常ボランティア由来の唾液や鼻汁を用いた臨床研究を実施するために必要な倫理申請を完了させた。また昨年度から世界的に猛威を振っている H5N1 亜型インフルエンザウイルスと引き続き問題となっている新型コロナウイルスを認識する抗体の反応性試験を実施して、グラフェン検出系に使用する抗体の選択を進めた。
- ④ インフルエンザウイルスが認識するシアリル糖ペプチド(SGP)のピレン化を行い、有機溶媒抽出、HPLC による精製することでグラフェンの固定を阻害する物資の除去を行った。ピレン化の反応条件、精製法などを改良し、収率を8割程度まで上昇させた。これにより糖鎖のグラフェンへの修飾密度が向上できることを期待している。
- ⑤ ウイルスの感染性を評価するために糖鎖プローブを使う。実際に使用する場合、バイオセンサーを作製後、長期間保存ができると大量生産等に有利である。糖鎖の保存性に対して、プレート上で保存した糖鎖を用いてウイルスとの結合反応性の評価を行った。

【代表的な原著論文情報】

1. S. Ushiba, T. Nakano, N. Miyakawa, A. Shinagawa, T. Ono, Y. Kanai, S. Tani, M. Kimura, and K. Matsumoto, “Robust graphene field-effect transistor biosensors via hydrophobization of SiO₂ substrates” *Appl. Phys. Exp.* **15** 115002 (2022). <https://doi.org/10.35848/1882-0786/ac9727>
2. Isobe A, Arai Y, Kuroda D, Okumura N, Ono T, Ushiba S, Nakakita S, Daidoji T, Suzuki Y, Nakaya T, Matsumoto K, Watanabe Y, “ACE2 N-glycosylation modulates interactions with SARS-CoV-2 spike protein in a site-specific manner” *Communication Biology* **5** 1188 (2022). <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04170-6>

3. Kudkyl, V.R.; Matsuura, I.; Hiramatsu, H.; Hayashi, K.; Kawahara, T. “Phenol Derivatives Obtained from Grape Seed Extract Show Virucidal Activity against Murine Norovirus” *Molecules* **27** 7739 (2022). <https://doi.org/10.3390/molecules27227739>