

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)

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5年4月1日～令和6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。

2023 年度の研究開発概要を下記に示す。

- ① グラフェン FET バイオセンサーの感度を向上させるために、ポリリジンを用いた表面電荷の制御法3)と、その理論的解明を行った。さらに緩衝液の多価イオンの問題を考察し、多価イオンは感度に問題ないことを示した。さらに感度に関して溶液の pH が重要な役割を果たすことを実験から考察した。またバイオインクジェットを用いて近接した FET 同士に異なった抗体を修飾してネガコン、ポジコンとし、その特性を比較したところ、グラフェン自身の特性いかんで大きなバラツキを生じることが判明しその解決法を示した。
- ② 人工唾液中のターゲット検出には、人工唾液を 1 万倍希釈した上でフィルタリングが必要なことを明らかにした1)。ノイズの原因であるドリフトは、測定前にデバイスを溶液に浸漬しておくことで、1/10 程度に抑制されることを示した2)。
- 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村田製作所グループと開始した。また、インフルエンザウイルスおよび新型コロナウイルスを認識する抗体の広域反応性試験を実施して、グラフェン試験系に使用する抗体の選択をさらに進めた。
- 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。また、抗体に対するピレン化も反応条件の検討をした結果、可溶化状態で縮合することに成功した。
- 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、プレート上で長期に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ところ、1年間

の保存後も有効な反応性を保持することが判明した。また、糖鎖の洗浄プロセスの効果も検討し、PBS-Tでの洗浄の場合、1ヶ月後に反応性の低下が見られた。この低下は、PBS-T、及び、純水で順次洗浄した際には見られなかった。そのため、純水による洗浄が保存性向上に重要であることがわかった。

#### 【代表的な原著論文情報】

1. S. Ushiba, T. Nakano, Y. Tokuda, Y. Watanabe, T. Ono, S. Tani, M. Kimura and K. Matsumoto, "Graphene Field-Effect Transistors with Surface-Charge Modulation for C-Reactive Protein Detection in Artificial Saliva", *Electrochemistry* 92, 037006 (2024).
2. S. Ushiba, Y. Tokuda, T. Nakano, T. Ono, S. Tani, M. Kimura and K. Matsumoto, "Drift suppression of solution-gated graphene field-effect transistors through electrolyte submersion", *Appl. Phys. Express* 17, 045002 (2024).
3. K. Yamamoto, N. Sato, K. Sakano, M. Yano, E. Ohnishi, T. Ono, Y. Kanai, S. Ushiba, N. Miyakawa, S. Tani, M. Kimura, Y. Watanabe, K. Inoue, H. Tanaka, K. Matsumoto, "Great Enhancement of Sensitivity for SARS-CoV-2 Detection by Integrated Graphene FET Biosensor Using  $\zeta$  potential modulator", *JJAP* 63, 03SP14 (2024)