

平成20年度戦略的基盤技術高度化支援事業（F/S支援事業）

「SH-SAW センサー素子にバイオセンサー機能を付与する
電子・デバイス実装技術の開発」

成 果 報 告 書

平成21年 1月

委託者 独立行政法人
中小企業基盤整備機構

委託先 有限会社シーアンドアイ

－ 目次 －

第1章	業務の概要	2
1.	背景・目的および目標	2
2.	実施体制	5
3.	成果概要	7
4.	当該プロジェクト連絡窓口	14
5.	活動内容	15
2.1	実施スケジュール	15
2.2	ヒアリング	15
2.3	有識者委員会	16
2.4	学会等への参加	16
2.5	公開情報の調査	16
第2章	総括	17
	参考文献	20

第1章 業務の概要の概要

1. 背景・目的および目標

背景

近年、DNAチップに代表される特異的な認識機構を利用した高感度なバイオセンサーが実用化され、遺伝子の網羅的解析など先端研究分野においてバイオセンサーは、その存在感を増してきた印象があるが、一般的な医療・診断・検査を行う現場へ普及はいまだその途上にあるといえる。実際に、医療機関や公的機関の検査部門においては、リムルス試験（エンドトキシン）やELISA法（BSA等）に代表されるような、複数の試薬がセットになった検査キットと対応した検出器を併用する方法で、大半の検査・診断が行われている。また、これらの検査キットを用いた検査・診断は、それを正確に行うための技術者が必要である上、検査に要する時間的な問題があり、コスト・効率の点から国民生活に直結した現場（病院、検疫、食品流通など）で直接行うことが難しい。バイオセンサーが、本当にそれを必要とする現場に普及するためには、導入コストの低減以上に、使いやすくするための技術開発が急務である。具体的には、装置の小型化・検出の迅速化・使い手を選ばないインタフェース・多様な実装スタイルへの対応を行う必要がある。

我々は、上記のような現状分析をもとに、特異的認識機構を利用しながらも小型で計測が容易なバイオセンサーを開発するとすれば、計測対象として具体的にどのようなニーズが存在するか、独自のルートで医療・製薬企業関係者にヒアリングを行ったところ、最も多かった回答が「エンドトキシン」であった。

ヒアリングの結果を受けて、あらためて「エンドトキシンの測定」について予備的な調査を行ったところ、以下のことが分かってきた。

- ・ エンドトキシン濃度が問題になるのは、主に注射剤・点滴液・人工透析用の水など血液に直接混入する危険があるものである。
- ・ 現在、エンドトキシン濃度の測定は主にリムルス試薬をもちいて行われており、その検出感度は非常に鋭敏である。
- ・ リムルス試薬関連製品の売上げは、年々増加している。
- ・ 注射剤製造工程における検査では、制度・法律上の縛り（FDAや日本薬局方などで標準化された試験法）がある。
- ・ 高度な安全性・測定感度・定量性を要求されるようなマーケットでは、法的認可を受けたリムルス試験関連製品が市場シェア独占しており、これに取って代わることは、非常に困難であると予想される。

ただし、小型で計測が容易なバイオセンサーは、リムルス試薬がカバーできな

い（ニッチ）市場に適合可能であり、そのような市場として人工透析用の用途に注目した。

- ・ 人工透析ライン上のエンドトキシン自動（連続）分析用センサー
- ・ モバイル型エンドトキシンセンサー（自宅透析時の検査など）

人工透析に注目した理由は、現在、日本では約22万人強が人工透析の治療を受けており、その患者数は毎年約1万人増加しているといわれているためである。また、透析治療を提供する全国の医療施設は以下のようになっている。

- ・ 病院施設として届出がある施設： 約9,500施設（平成11年厚生労働省調査）
- ・ 一般診療施設として届出がある施設：約92,000施設（平成11年厚生労働省調査）
- ・ 透析医療施設： 約3,600施設（平成13年厚生労働省調査）

これらの医療施設の中で、上記2例のような用途に特化したエンドトキシン検出用バイオセンサーの潜在的なニーズがどの程度であるか、現時点で正確な数字は把握できていない。そのため、エンドトキシンセンサーを中心としたバイオセンサーの関連技術の開発状況その潜在的な市場規模や市場要求する性能や価格について、研究開発に先駆けて十分な事前調査を行うことは、研究開発の必要性を確固たるものするとともに、市場の要求に沿ったバイオセンサーの仕様や事業化プランを決めるために、ぜひとも必要である。

目的

本事業の目的は、人工透析におけるエンドトキシン分析用の小型バイオセンサーに関する研究開発の必要性を確認するとともに、市場の要求に沿ったバイオセンサーの仕様や事業化プランを策定するために、エンドトキシンセンサーを中心としたバイオセンサーの関連技術の開発状況と現状の透析医療について調査を行い、その潜在的な市場規模や市場が要求する性能や価格について詳細な分析を行うことである。

目標

以下①～⑤の実施を目標とする。

実施内容

① バイオセンサー関連技術の調査（有限会社シーアンドアイ）

論文・特許・書籍などの公開情報、関連する学会・研究会等への参加、専門家へのヒアリング、外部調査機関の調査レポートなどのソースから情報を抽出・分析し、以下の項目について調査を行う。

- ①-1 エンドトキシンを標的としたバイオセンサーの開発状況。
- ①-2 エンドトキシン以外のバイオセンサーについて、価格、性能、普

及の度合い、ユーザーの満足度。

- ①-3 普及が進んでいるバイオセンサーについて、その理由や宣伝・マーケティング方法。

また、調査効率化のために重要な、英語資料の簡易翻訳を外注する。

② エンドトキシセンサーの市場調査（有限会社シーアンドアイ）

論文・特許・書籍などの公開情報、関連する学会・研究会等への参加、医療機関や専門家へのヒアリングを行い、必要な情報を収集する。同時に、外部調査機関に透析医療機関へのアンケートやヒアリングを依頼し、情報の量と質を高める。集めた情報を分析し、以下の項目について定量的な予測を行う。

- ②-1 大規模及び小規模人工透析ラインの管理方法及び現場のニーズ。
②-2 その他のエンドトキシセンサーが応用可能な分野。
②-3 研究開発するエンドトキシセンサーの潜在市場規模と社会的波及効果。

③ 有識者委員会

事業管理者が選任したバイオセンシング分野の専門家よりなる委員会に対して、事業管理者が収集した情報をまとめて報告し、事業管理者を含めた委員の議論により、調査の視点・論点・対象・方向性などに関して提言を行う。有識者委員会は、計2回の開催する。

④ 報告書作成

上記①-③の調査をもとに、下記1.-6.の項目についてまとめた報告書を作成する。

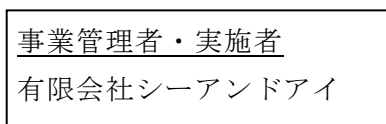
1. エンドトキシを標的としたバイオセンサーの開発状況。
2. エンドトキシ以外のバイオセンサーについて、価格、性能、普及の度合い、ユーザーの満足度。
3. 普及が進んでいるバイオセンサーについて、その理由や宣伝・マーケティング方法。
4. 大規模及び小規模人工透析ラインの管理方法及び現場のニーズ。
5. その他のエンドトキシセンサーが応用可能な分野。
6. 研究開発するエンドトキシセンサーの潜在市場規模と社会的波及効果。

⑤ プロジェクトの管理運営

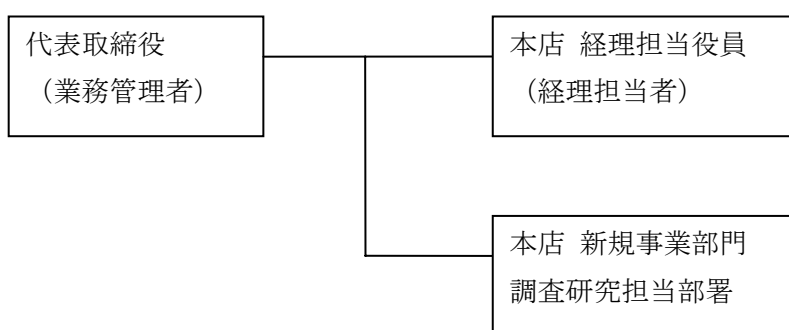
上記①～④を適正かつ確実に実施されるように管理運営を行う。

2. 実施体制

1) 実施体制



2) 管理体制



担当者（氏名、所属・役職、実施内容）

【事業管理者】 有限会社シーアンドアイ

氏名	所属・役職
上野 耕治	本店・代表取締役
上野 優子	本店・取締役
高橋 由香利	本店・研究員

経理担当者及び業務管理者の所属、氏名

（事業管理者）

有限会社シーアンドアイ

（経理担当者） 取締役 上野 優子

（業務管理者） 代表取締役 上野 耕治

その他（委員会、アドバイザー等について記載する。）

【有識者委員会】

氏名	所属・役職	専門分野
宮原 裕二	東京大学 大学院工学研究科マテリアル工学専攻・教授、物質材料研究機構 生体材料センター・センター長	バイオエレクトロニクス、バイオセンシング
大塚 英典	東京理科大学 理学部応用化学科・准教授	界面化学、バイオセンシング
黒澤 茂	産業技術総合研究所 環境管理研究部門 計測技術研究グループ・主任研究員	環境測定、バイオセンシング
栗田 僚二	産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門 分子認識研究グループ	マイクロシステム、バイオセンシング

3. 成果概要

- ・ エンドトキシンを標的としたバイオセンサーの開発状況。

現在までに開発された国内外のエンドトキシンセンサーに関して、インターネット検索・SciFinder などの大規模データベースを用いて、できる限り広範に調査を行った。

しかしながら、エンドトキシンを標的としたバイオセンサーに関連する情報は、学術文献と特許に関するものに限られ、その数も多くなかった。よって、一部の中国国内雑誌の記事を除いた大部分の情報を入手し、すべてについて内容を詳細に調査した。その結果、いずれも研究段階であり、実用化されているものは存在しない（少なくともエンドトキシンセンサーとして市販されているバイオセンサーは存在しない）ことがわかった。

分子識別素子としては、エンドトキシンと特異的な結合することが知られているもの（ペプチド、レクチン、抗体など）が使われており、酵素を用いたものはなかった。

トランスデューサーとしては、電極を用いて静電容量(Capacitance)変化を測定するもの、SPR を用いたもの、QCM を用いたもの、その他に蛍光色素などを用いた光学的な変化を測定するセンサーに分類できる。

それぞれのバイオセンサーについて使用されたトランスデューサー、分子識別素子、検出範囲（範囲の下限が検出限界）についての情報を抽出したものを、表1にまとめる。

トランスデューサー	分子識別素子	検出範囲 (EU/L)	書誌情報
静電容量センサー	レクチン	10 ~ 10000	(1)
SPR	PMX	50000 ~	(2), (3)
	(1次抗体で増感)	50 ~	
	(2次抗体で増感)	5 ~	
	モノクローナル抗体	10 ~ 10000	(4)
QCM (10MHz)	PMX	125000000 ~ 100000000	(5)
光学センサー	蛍光タンパク質変異体	67500 ~ 1350000	(6), (7)
	ConA-FITC複合体	10000000 ~ 100000000	(8)
	PMX	50000 ~ 1000000	(9)

表1 これまでに開発されたエンドトキシン用バイオセンサーの構成と性能

* 書誌情報の番号は、章末参考文献の番号に対応する

表2をみると、分子識別素子では、レクチンやモノクローナル抗体など基質の特異的認識能力の高いものが、検出限界も高くなっている。また、トランスデューサーの性能に関して、おなじ分子認識素子(PMX)で比較すると、QCMにくらべてSPRのほうが250倍も感度が高く、検出感度はトランスデューサーの性能に大きく依存ことも分かった。

これらのことは、従来からバイオセンサーに関して言われている通りであり、特に驚くようなものではない。むしろ、バイオセンサーの感度を上げるために従来行われてき

た手法が、エンドトキシンセンサーに対しても有効であることを再確認したといえる。

検出限界が 1 EU/L 未満のバイオセンサーは、これまでに開発されていない。1 EU/L 未満を精度よく測定するには、ここで用いられているものよりもさらにエンドトキシンに対して特異性の高い分子認識素子を用いるか、トランスデューサーの感度を上げるなどの方法を取らねばならず、開発に成功したとしても、短期間で実用化まで持っていくのは、非常に困難であると思われる。

- ・ エンドトキシン以外のバイオセンサーについて、価格、性能、普及の度合い、ユーザーの満足度。

現在まで、エンドトキシンバイオセンサーは市販されていないので、市販されているバイオセンサーは、すべてエンドトキシン以外のバイオセンサーである。よって、市販されているバイオセンサーの世界市場動向を調査した。その結果、価格・性能・普及の度合い・ユーザーの満足度について、以下のことがわかった。

- バイオセンサーの市場は、用途別に大きく 6 つのカテゴリーに分類される。
 - ・ 研究室 (Research Laboratories)
 - ・ 在宅診断 (Home Diagnostics)
 - ・ ポイントオブケア (Point-of Care)
 - ・ プロセス産業 (Process Industries)
 - ・ 環境モニタリング (Environmental Monitoring)
 - ・ セキュリティーとバイオディフェンス (Security and Biodefense)
- 平均価格は、300 \$，価格の範囲は、25~150,000 \$ である。
- ポイントオブケアと在宅診断で市場の約 3 分の 2 を占める。
- 需要の大半を占める在宅診断やポイントオブケアで用いられるバイオセンサーは、数千円~数万円の安価なセンサーである。
- 100 万円を超えるハイエンド (高性能) のバイオセンサーは、おもに研究室およびセキュリティーとバイオディフェンス用途で用いられる。
- 研究室とセキュリティーとバイオディフェンス用途は、全体売上に対して約 8% である。
- 2003 年に 39 億ドルだった市場は、年率 9% 台で順調に成長を続け、2006 年には 51 億ドルに達している。
- その後は、成長のスピードを少しずつ 10% から 12% 程度まで速め、2013 年には 2006 年から倍増した 106 億ドルの市場になると予想される。
- 普及が最も進んでいるのは北米で、全売上げの約半分を占める。

- ▶ アジア市場はバイオセンサーの導入が遅れており（全体の 10%）、その他の地域と比較して特に在宅診断やポイントオブケアなど医療用途の売り上げが低い。
- ▶ バイオセンサーの市場は、グルコースセンサーを中心に構成されている。
- ▶ グルコースセンサー以外で、大量に普及が進んだものは今のところない。
- ▶ 市場が順調に拡大していることから、バイオセンサー全体としては、ユーザーの支持を獲得しつつあるといえる。
- ▶ 次世代のスクリーニング用途バイオセンサーとして、以下の特性が求められている。
 - ・ ハンディー・モバイル分析機器（現行大型装置の超小型化）
 - ・ 超多検体迅速処理装置
 - ・ 安全・安心を保障できる迅速検査装置（危険物、毒物検査、セキュリティーなど）
 - ・ データベースなどの解析が簡便できる装置
 - ・ 1 検体あたりのコストが極めて低い簡便な検査キット
 - ・ 人為的なミスのない分析機器
 - ・ データ処理から二次的な情報が得られる装置
 - ・ 専門家と同等な結果が得られる装置
 - ・ 定性でなくある程度の定量性を持った簡便・安価・迅速なセンサー
 - ・ 完全メンテナンスフリーである装置
 - ・ 現行のエレクトロニクス機器につながる装置
 - ・ インターネットの情報を利用した（ソフトウェアなども追加・交換）できる装置
 - ・ 解析を自動で行い、解析結果から総合的ガイドまでが行える装置
- 普及が進んでいるバイオセンサーについて、その理由や宣伝・マーケティング方法。

バイオセンサー市場では、分子識別素子、トランスデューサー、それらを一つのセンサーとして組上げるシステムインテグレーターがそれぞれ別に存在する。（大手においては、一つの会社が複数の役割を受け持つこともある）システムインテグレーターの存在はバイオセンサー市場に特有で、沢山の会社が存在する。実際に消耗品の販売などの間接市場の流通は、システムインテグレーター以下の組織で行われているケースが多い。流通機構は、もう少し複雑であり、大きく分けて 5 種類のルートがある。

- ・(大手製造会社からの) 直接販売
- ・OEM/システムインテグレーターによる販売
- ・ディストリビューターおよび再販業者によるもの
- ・組織的な購買
- ・Web を通した電子取引

在宅診断，研究室用途では，製品そのものよりもシステムと付随的なサービスを販売する直接販売が好まれてきた。ディストリビューターには，様々な製品を扱う総合代理店タイプと，1つのメーカーを専門的あつかう専門店タイプがある。前者はおもに低価格対処商品を中心に扱い，後者はハイエンドタイプの製品を扱う場合が多い。企業や病院は，それぞれの部署でなく購買専門の部署が組織的な購買行う傾向にある。Web を通した電子取引は，直接販売でもグルコースセンサーなど商品の差別化がほとんどない商品で，特に一般人が直接購入するときに便利に使われている。

- ・ 大規模及び小規模人工透析ラインの管理方法及び現場のニーズ。

透析施設における ET の管理方法及び測定の実態としては以下のように推定される。

- 透析施設の 80%以上が ET の検査を実施しているが、そのうちで月に 1 回以上の頻度で実施している施設は 50%に満たない
- 透析液の ET 測定を実施している施設の約半数が、ガイドラインの目標値である 1 EU/L 未満を達成していた
- ET の実際の測定を外注に依存している施設が過半数以上あると思われる
- 測定サンプル：透析液、ついて RO 水が多く、A/B 原液、原水の測定を実施している機関は少数であった
- ETRF (エンドトキシンカットフィルター) の設置状況については、部分的な設置も含めて 80%以上の施設で設置されていた
- 多人数用透析装置を導入している機関がほとんどであり、個人用透析装置を導入している機関は少数であった

ET センサーの開発を企画するにあたっては以下の点を考慮する必要がある。

- 検出感度：1 EU/L 未満
- 測定対象 (最少)：RO 水、透析液

- 対象システム：多人数用透析液供給装置を利用したシステム
- 市場：ET 測定を外注に依存している施設

以上、本調査による現場のニーズと医療経済学的な視点をまとめると、人工透析医療機関における、透析用水、透析液の水質管理のための ET センサーは、以下のようなイメージで開発を行うこととなろう。

I. 使用目的：

- 1) 透析施設における透析用水、透析液の清浄度の日常的な管理、すなわち透析ラインの ET 汚染の定期的な定点モニタリングに使用する
- 2) モニタリングの成績に基づいて、ガイドラインで指定されているリムルス試験や透析ラインの消毒・洗浄を効率的に実施することにより水管理に要する総コスト・労力の低減をはかる
- 3) 日常的な ET モニタリングを実施していることを当該施設の「宣伝」につなげる
- 4) なお、在宅透析の患者は極めて少数であることから、モバイルでの利用は前提としない

II. 仕様：

- 1) 構造：センサーを内蔵する disposable のカートリッジとアナライザー本体で構成
- 2) 感度：1 EU/L 未満（~0.5 EU/L）の測定が可能
- 3) 検量範囲：50 EU/L まで測定可能
- 4) 特異性：リムルス試験法の結果と高い相関性を示す
- 5) 定量性：リムルス試験法と同等の定量性がある
- 6) 測定時間：被験液を入れたカートリッジをアナライザーにセット後、30 分以内に測定が完了することが望ましい
- 7) キャリブレーション、標準液：カートリッジの品質管理は生産、出荷時に実施することとし、標準液を用いた透析施設でのキャリブレーションは不要であることが望ましい

III. 使用方法：

- 1) サンプリングポートから disposable シリンジで採取した被験液をカートリッジに注入する
- 2) 被験液と一定時間反応させたカートリッジを濃度測定用アナライザーに着装し、ET 濃度を測定、記録する

- 3) サンプルング部位は各透析施設の必要性に応じて設定されることになるが、第一選択としては患者監視装置～ダイアライザーの間の透析液、第二選択としては RO 水が想定される

IV. 価格設定：

カートリッジ単価：100~300 円程度

アナライザー：30 万円程度

- ・ その他のエンドトキシンセンサーが応用可能な分野。

現時点では開発難易度が高い、あるいはニーズにマッチしない可能性があるが、さらなるアプリケーションの拡大として考えられるものを以下にあげる。

透析用水や透析液の回路に on-line でセンサーを設置する：

- 透析回路の洗浄、消毒液に耐性を有するセンサーの開発と、長期間の使用でもセンサーの成分が透析液中に溶出しないことの確認が必要となる
- センサー部分やセンサーと配管の接続分に細菌繁殖の温床となるデッドスペースが生じない構造上の工夫が必要になる
- 透析液に直接接することになるため医療機器としての申請が必要となることから、開発難易度が極めて高くなること、ならびにその開発コストが反映されて単価が高くなる可能性がある
- ET 測定の頻度は通常の透析で月に一回以上、大量液置換型血液透析や濾過内部濾過促進型血液透析でも 2 週に 1 回以上とガイドラインで規定されていることから、リアルタイムで測定することの必要性やメリットが受け入れられるかどうか疑問がある
- 透析液供給装置（多人数用）出口の透析液のモニタリングには有益である可能性があるが、ガイドラインで規定されている患者監視装置出口付近についてすべての装置について装着することを想定した場合、センサーからアナライザーへの配線やデータの集中管理方法など、考慮すべき点が増える

透析用水や透析液の回路にバイパスを設け online でセンサーを設置する：

- 医療機器を前提とした開発は不要
- 細菌繁殖の温床となるデッドスペースがバイパス分岐部に生じないようにするなどの工夫が必要となる
- リムルス試験や細菌検査を目的としたサンプル採取用の既存のサンプルングポート

に対して重複投資になる

- ▶ 上記と同様にリアルタイムで測定することのメリットが受け入れられるかどうか疑問がある

ダイアライザー（透析液入り口、出口）にセンサーを設置する：

- ▶ ダイアライザー入り口で透析液の ET 濃度をモニタリングできることは、透析液の清浄化を常に確保する上で理想的ではある
- ▶ センサーが透析液に直接接することになるため医療機器としての申請が必要となることから、開発難易度が極めて高くなること、ならびにその開発コストが反映されて単価が高くなる可能性がある
- ▶ ダイアライザー出口（透析液廃液）のモニタリングでは、ダイアライザー（膜）の種類によっては ET の透析膜への吸着が生じ、正確な値が求められない可能性がある
- ▶ ダイアライザー毎に ET 濃度をモニタリングする必要性やメリットが受け入れられるかどうか疑問がある

・ 研究開発するエンドトキシンセンサーの潜在市場規模と社会的波及効果

人工透析医療機関における、透析用水、透析液の水質管理のための ET センサーが、上記のイメージ通りに研究開発が成功した場合の、潜在市場規模と社会的波及効果について予測する。

まず、市場として対象となるのが、多人数用透析液供給装置を利用したシステムをもつ施設で、ET 測定を外注している分である。この市場規模を正確に予測するのは難しいが、2003 年の腎不全医療費 1 兆 2,938 億円の 1% が ET 測定に係る総経費と仮定すると、年間で約 130 億円となる。大臨工によるアンケートでは、約 4 分の 3 が外注で行われるとしているため、国内の潜在的な市場は、約 100 億円と予測される。

この市場は、現在リムルス試験によりほぼ独占されているが、このうち 5~10% 程度潜在的な置き換え需要があると仮定して、**5~10 億円を国内の潜在的市場規模と予測**する。

海外の市場については、国内より積極的な予測ができる。というのも、日本国内で流通しているリムルス試験キットは定量性があり、その検出限界は 1 EU/L であるのに対して、欧米で利用されているキットの検出感度は 30 EU/L と低感度であるためである。

海外では、健康保険の問題で人工透析が日本ほど広く普及していないので、海外の透析医療機関で ET 測定に係る費用の総額を日本の 10 倍と仮定すると、年間で約 1300 億円（内約 1000 億円が外注）となる。その内 10~20% 程度（国内の倍の比率）がバイオセンサーに置き換え需要と考え、**世界の潜在的市場規模を 100~200 億円と予測**する。この金額は、2007 年バイオセンサー総売り上額（約 6000 億円）の 1.7~3.3% に相当する。

4. 当該プロジェクトの連絡窓口

有限会社シーアンドアイ 本店
代表取締役 上野 耕治

(住所)

〒300-2622

茨城県つくば市要332-16

(電話／FAX番号)

050-5502-1404／同左

(メールアドレス)

u-koji@mail2.accsnet.ne.jp

5. 活動内容

5. 1 スケジュール

実施内容	実施者	1 月目	2 月目	3 月目	4 月目
		10 20	10 20	10 20	10 20
バイオセンサー関連技術の調査	有限会社 シーアンド ドアイ	●————→			
エンドトキシンセンサーの市場調査	有限会社 シーアンド ドアイ		●————→		
有識者委員会 報告書作成	有限会社 シーアンド ドアイ		●——●		●——●
				●————→	

5. 2 ヒアリング

以下 4 名のバイオセンサーまたは人工透析の分野で高名な専門家（敬称略）にヒアリングを行い、調査の参考にした。

氏 名	所 属・役 職
鈴木 博章	筑波大学 大学院 数理物質科学研究科・教授
近藤 淳	静岡大学 工学部システム工学科・准教授
藤巻 真	産業技術総合研究所 近接場光応用工学研究センター 表面プラズモン光応用デバイス研究チーム
竹澤 真吾	九州保健福祉大学 保健科学部臨床工学科・教授 株式会社メディカルシード・代表取締役社長

5. 3 有識者委員会

バイオセンサーの専門家（別記）および事業管理者からなる有識者委員会を設置し、期間中 2 回開催した。委員会では、調査方法や対象に対し、最新情報や専門家の紹介など広範なアドバイス・提言を行った。

	開催場所	日時
第 1 回	つくば国際会議場 小会議室 404	平成 20 年 11 月 20 日 14:00~17:00
第 2 回	つくば国際会議場 小会議室 407	平成 21 年 1 月 19 日 14:00~17:00

5. 4 学会等への参加

下記、期間中に開催された関連する催しに参加し、情報収集を行った。

催しの名称	開催日（参加日）	場所
Bio Japan 2008	平成 20 年 10 月 17 日	パシフィコ横浜
産総研オープンラボ	平成 20 年 10 月 21 日	産業術総合研究所つくばセンター

5. 5 公開情報の調査

本調査においては、国内外の書籍・論文・特許・調査報告書・Web・データベースなどを活用し、広範に情報収集を行った。収集した情報のうち調査の参考にしたものに関しては、参考文献として記載した。

第2章 総括

本調査により、前章に記述したような成果を得ることができた。エンドトキシン用のバイオセンサーに対して、市場が要求する性能やコストのハードルは思いのほか高く、ハンディタイプのセンサーに対する積極的な需要もほとんどないことも分かった。

これは、リムルス試薬より多少測定限界は多少低いが、持ち運び可能であることや、ライン上に実装して自動分析ができることに優位性があると考えた当初の開発計画の想定が間違っていたことを明確に示している。

また、要求される性能もかなり高いことから透析医療機関を対象としたエンドトキシン測定において、バイオセンサーで市場の要求に応えるのは、甚だ難しいと言わざるを得ない。

もしも、当初想定していたようにハンディタイプやライン組込タイプに潜在的な需要があれば、グルコースセンサーのように潜在的な需要を掘り起こす形での普及も考えられるが、バイオセンサーの用途がリムルス試薬とほとんど同じ用途しか想定できない以上、たとえ市場の要求を満たすバイオセンサーの開発に成功したとしても、普及はとも見込めないであろう。

よって、研究活況計画の大幅な見直しを行う。

研究計画の見直しに当たっては、今回の調査で得た情報をもとに検討を進め、以下の結論を得た。

中小企業を含めた産官学の連合で新規に研究開発することを想定した場合、ニッチ市場の成立が前提となる。また、製品価格の位置づけは、製品化の初期段階において、どうしてもミドル～ハイエンドにならざるを得ない。バイオセンサー市場において、これらの条件に一致するのは、「研究室」または「セキュリティー・バイオディフェンス」用途である。

しかしながら、「研究室」及び「セキュリティー・バイオディフェンス」用途のバイオセンサーは、他の用途同様に欧米を中心に研究が進められているだけでなく、アジア地域における売上シェアは、北米・ヨーロッパに比べて低い。この分野のバイオセンサーの研究開発を、日本国内の産官学連携で進めることの優位性は小さいように感じるが、これは同時に日本国内における当該用途のバイオセンサー研究開発に、競争相手が少ないことを意味する。実際に、今回の調査で行ったヒアリングにおいても、日本国内におけるバイオセンサー研究の活性は欧米に比べて低いことが判明している。これらの事実

は、日本国内の「研究室」及び「セキュリティー・バイオディフェンス」用途のバイオセンサーの市場規模が小さいために、大企業が研究開発を手掛けにくいことを裏付けており、ここに中小企業だからこそ挑戦できる規模のニッチ市場があると考えられるのである。もう一つ注目すべきことは、我国はトランスデューサーとなるセンサー素子の研究開発では欧米をリードしているものが多いことである。つまり、すぐれたトランスデューサー素子の要素技術を持ちながら、それをバイオセンサーというアプリケーションに応用する段階で後れを取っているということに他ならない。

上記 2 つのうち「セキュリティー・バイオディフェンス」用途については、測定対象物質がウイルスなど毒性の高いものであるため、取扱いに危険が伴う上に入手自体が難しい。よって、まずは「研究室」用途のバイオセンサーについて、既存の製品にない特徴を持つセンサーの研究開発を行い、実用性の高い試作品（プロトタイプ）を作ることから始めるのが現実的である。「研究室」とならび「セキュリティー・バイオディフェンス」用途が有望なニッチ市場であることから、分子識別素子として「セキュリティー・バイオディフェンス」用途に応用できるものを使用することが望ましい。また、「研究室」用途における市場予想では、多検体用センサー（Multi-analyte Sensing）の需要の伸びが予想されており、多検体分析に親和性が固いトランスデューサーを使うことが望ましい。

要点をまとめると、エンドトキシンバイオセンサー開発に関しては、

- ・ 市場が要求する性能やコストのハードルが高い
- ・ ハンディタイプのセンサーに対する積極的な需要はほとんどない
- ・ バイオセンサーの用途がリムルス試薬とほとんど同じ用途しか想定できない

ことから、

- ・ 持ち運び可能であることや、ライン上に実装して自動分析ができることに優位性があると考えた当初の開発計画の想定が間違っていた
- ・ 市場の要求を満たすバイオセンサーの開発に成功したとしても、普及はとて見込めない

等の理由により、当初の計画による研究開発を大幅に変更するのが妥当との結論に達した。

また調査結果に基づき、今後の研究計画は、

- ・ ニッチ市場の成立が前提
- ・ バイオセンサー市場におけるニッチ市場は、「研究室」または「セキュリティー・バイオディフェンス」用途
- ・ 日本国内におけるバイオセンサー研究開発は、競争相手が少ない

- ・ 日本国内の「研究室」及び「セキュリティー・バイオディフェンス」用途のバイオセンサーは、市場規模が小さいため、大企業は研究開発を手掛けにくい
- ・ 我国はトランスデューサーとなるセンサー素子の研究開発では欧米をリードしているものが多い
- ・ すぐれたトランスデューサー素子の要素技術を持ちながら、バイオセンサーというアプリケーションに応用する段階で後れを取っている

等の認識に立って、

- ・ 「研究室」用途のバイオセンサーについて、既存の製品にない特徴を持つセンサーの研究開発を行い、実用性の高い試作品（プロトタイプ）を作る
- ・ 分子識別素子として「セキュリティー・バイオディフェンス」用途に応用できるものを使用する
- ・ 多検体分析に親和性が固いトランスデューサーを使う

という内容に方向転換を図る。

以上をもって、本 F/S 支援事業の総括とする。

参考文献

- (1) Limbut W., Hedstroem M., et al., "Capacitive biosensor for detection of endotoxin." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **389**(2), 517-525 (2007)
- (2) ニプロ株式会社, 「エンドトキシン測定用センサ, 測定方法, 診断方法, 製造方法及びセンサ再生方法」, 特開 2004-251807
- (3) ニプロ株式会社: 透析装置: 特開 2005-198910
- (4) Judith A. et al., "Detection of pyrogens in ultra-pure water by a surface plasmon resonance biosensor." *Analytical letters*, **35**(2), 213-225 (2002)
- (5) Yang M. and Chen J., "Self-assembled monolayer based quartz crystal biosensors for the detection of endotoxins." *Analytical letters*, **35**(11), 1775-1784 (2002)
- (6) Goh Y. Y. and Ho B., Ding JL. "A novel fluorescent protein-based biosensor for gram-negative bacteria." *Applied and Environmental Microbiology*, **68**(12), 6343-6352 (2002)
- (7) Goh Y. Y. et al., "Rational design of green fluorescent protein mutants as biosensor for bacterial endotoxin" *Protein Engineering*, **5**(6), 493-502 (2002)
- (8) Hreniak A. et al., "A luminescence endotoxin biosensor prepared by sol-gel method", *Optical Materials*, **26**, 141-144 (2004)
- (9) James E. A. et al., "Detection of endotoxin using an evanescent wave fiber-optic biosensor" *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **60**, 189-202 (1996)
- (10) Limbut W., Hedstroem M., et al., "Capacitive biosensor for detection of endotoxin." *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **389**(2), 517-525 (2007)
- (11) ニプロ株式会社, 「エンドトキシン測定用センサ, 測定方法, 診断方法, 製造方法及びセンサ再生方法」, 特開 2004-251807
- (12) ニプロ株式会社: 透析装置: 特開 2005-198910
- (13) Judith A. et al., "Detection of pyrogens in ultra-pure water by a surface plasmon resonance biosensor." *Analytical letters*, **35**(2), 213-225 (2002)
- (14) Yang M. and Chen J., "Self-assembled monolayer based quartz crystal biosensors for the detection of endotoxins." *Analytical letters*, **35**(11), 1775-1784 (2002)
- (15) Goh Y. Y. and Ho B., Ding JL. "A novel fluorescent protein-based biosensor for gram-negative bacteria." *Applied and Environmental Microbiology*, **68**(12), 6343-6352 (2002)
- (16) Goh Y. Y. et al., "Rational design of green fluorescent protein mutants as biosensor for bacterial endotoxin" *Protein Engineering*, **5**(6), 493-502 (2002)
- (17) Hreniak A. et al., "A luminescence endotoxin biosensor prepared by sol-gel

- method”, *Optical Materials*, **26**, 141-144 (2004)
- (18) James E. A. et al., “Detection of endotoxin using an evanescent wave fiber-optic biosensor” *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **60**, 189-202 (1996)
- (19) 日本臨床工学技士会, 「透析液清浄化ガイドライン ver1.5」 (2006)
- (20) 太田和夫監修, 「血液浄化療法スタッフマニュアル」, (株)医学書院 (2005)
- (21) 川西秀樹ほか, 透析会誌, **32**, 149-154(2005)
- (22) 竹澤真吾編集, 「血液透析とエンドトキシン」, (株)東京医学社 (2002)
- (23) Kotani, S et al., *Infect.Immun*, **49**, 225-237 (1985)
- (24) Kanegasaki, S et al., *J.Biochem.*, **99**, 1203-1210(1986)
- (25) 原 茂子, 日腎会誌, **45**, 65-75(2003)
- (26) <http://www.nininkai.com/gapei.htm>
- (27) van Ypersele Y. et al., *Nephrol. Dial. Transplant* **16**, 3-7 (2001)
- (28) http://www.e-clinician.net/vol42/no439/pdf/gp_439.pdf
- (29) Knudsen P.J. et al., *Nephron* **53**,188 (1989)
- (30) Baz, M., et al., *Int.J.Artif.Organs*, **14**,681-685 (1991)
- (31) Koda,Y., et al., *Kidney, Int.*, **52**,1096-1101 (1997)
- (32) 政金生人ほか, 腎と透析, 別冊 1999, **24** (1999)
- (33) Schiff,H., et al., *Nephron*, **83**, 278-279 (1999)
- (34) Sitter,T, et al., *Nephrol.Dial.Transplant*, **15**, 1207-1211 (2000)
- (35) 内野順司ほか, 日本臨床各学技士会会誌, No.**17**, 110-112 (2002)
- (36) 土田康博ほか, 腎と透析, 別冊 2000, 166-169 (2000)
- (37) <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2008/2007all.pdf>
- (38) 菅野有造, 透析会誌, **40**, 395-397 (2007)
- (39) 山崎智之, 腎と透析, **61**, 681-684 (2006)
- (40) 診療報酬改定結果検証に係る特別調査 (平成19年度調査) 透析医療に係る改定の影響調査報告書 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0709-7g.pdf>
- (41) <http://www.seikagakubb.co.jp/lalweb/topics/topics10.html>
- (42) 土谷正和ほか, 防菌防黴誌, **24**, 179-183 (1996)
- (43) 土谷正和ほか, 腎と透析 **44** 別冊, 8-10 (1998)
- (44) <http://www.osakace.com/bk/bk20080323/seijou.pdf>