

連続式・次世代ウェアラブルデバイスを 可能とする 革新的な計測技術

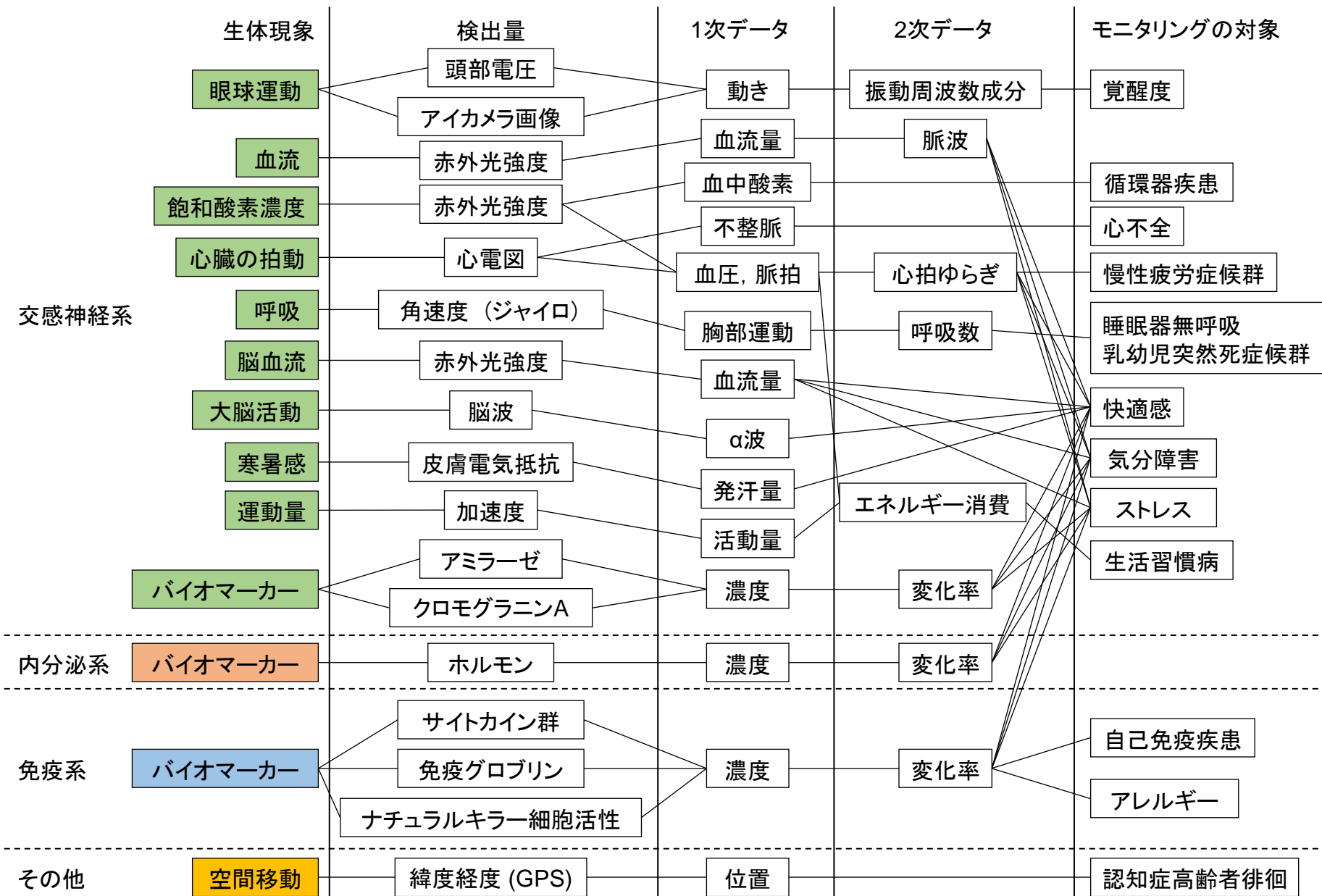
2023年8月3日

信州大学 繊維学部
機械・ロボット学科
教授 山口 昌樹

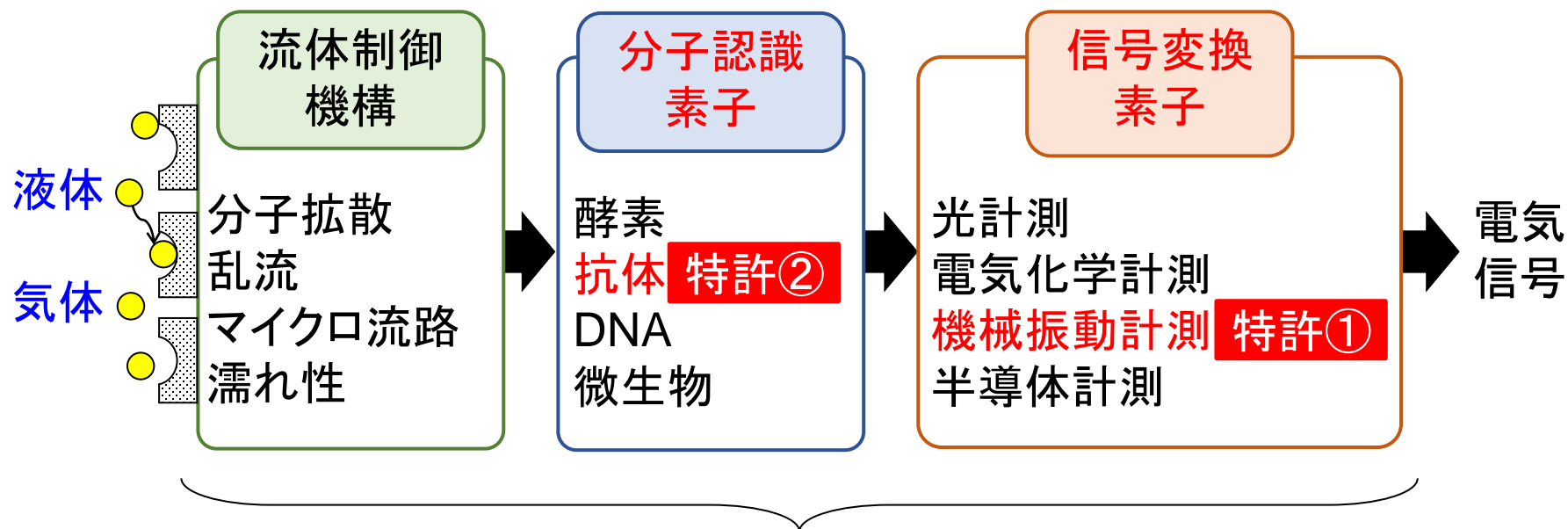
◆ センサで人・水・環境を測る

- ✓ POCT は、臨床医が患者に医療サービスや薬を提供する現場で即時的に使用される技術
- ✓ WHOは、バイオマーカーを「検体 (化学・バイオ的) またはデバイス (物理的) で測定でき、心身状態や病気の進行度の予測、治療への対応に影響を与える生化学物質とその分析プロセス」と定義





● : 被測定物質 (バイオマーカー)



バイオセンサ

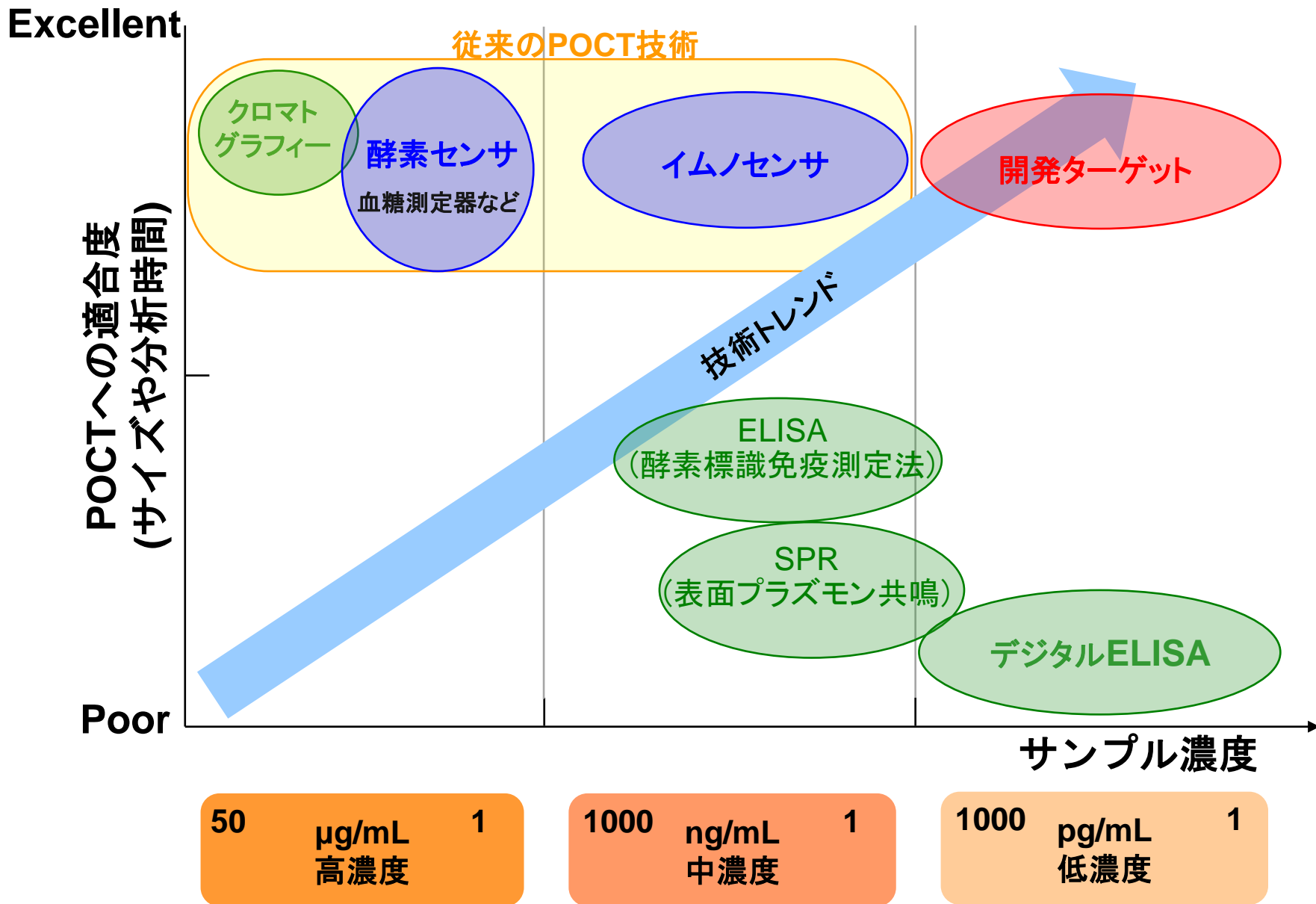
分子認識素子として、酵素や各種機能性タンパク等の生物素材を工学的に利用し、信号変換素子 (トランスデューサ) で光学、電気、化学的に検出することで、高感度化・小型化・高度情報化を図ってきた

方法	イムノクロマトグラフィー 	イムノセンサ 	ELISA 
分析時間	◎ 3 – 10 min	◎ 5 min	× 2 – 3 hours
感度	× 10 ng/mL	○ 1 ng/mL	◎ 0.1 ng/mL
定量性	×	○	○
価格	○	○	×
長所	迅速で低コストな定性分析	迅速で比較的高感度な定量分析	高感度

◆分析方法へのニーズとしては(a) 高感度, (b) 迅速性, (c) 一連操作, (d) 小型, (e) 定量性

◆デジタルELISAは検体量が 200 μ L あれば1 pg/mL に迫る感度が得られるが、自動化されておらず前処理も含めて数時間必要

◆イムノセンサ＝抗原抗体反応を利用したセンサで、生体計測センサの主流

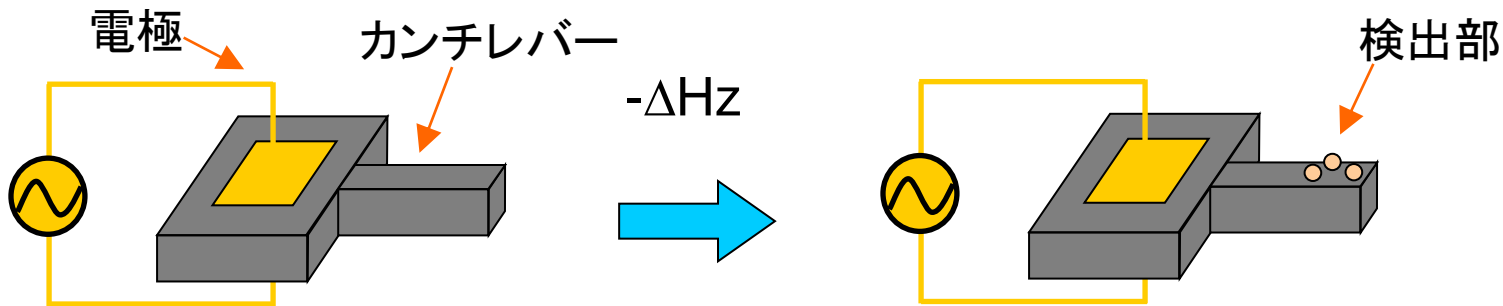


①共振型信号変換技術 —給電線の無い質量センサー—

特許第6086347号, U.S. Pat. No. 9,023,283

発明の名称: 共振型質量センサー

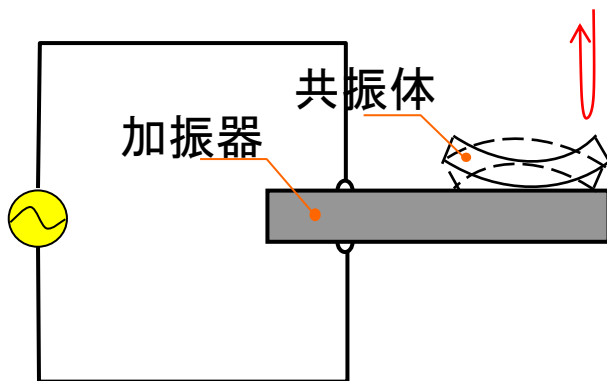
発明者: 山口昌樹



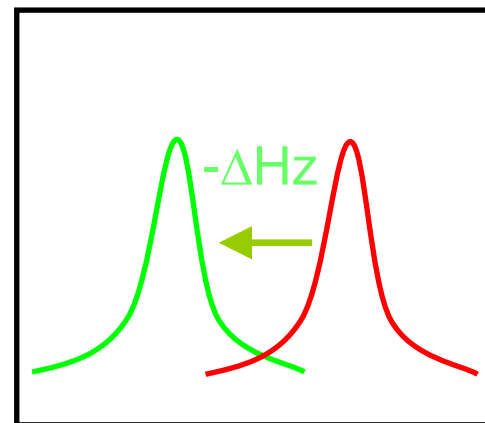
従来の共振型質量センサの基本原理: インピーダンス変化を電氣的に検出
⇒加振のための給電線が必須という制約 (グレーが圧電素子)

✓給電線などの物理的負荷は共振器の鋭さ (Qファクタ)を低下させ, 感度も低下

光で非接触測定が可能!



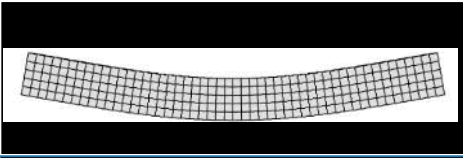
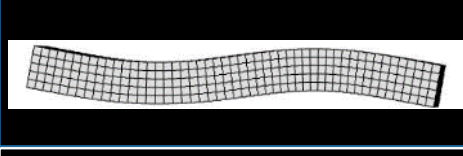
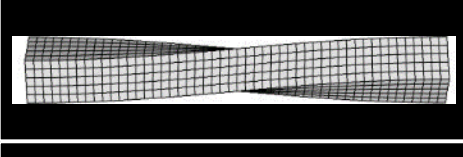
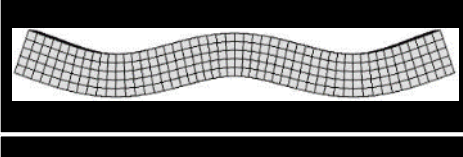
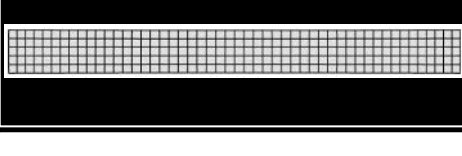
本特許の共振型質量センサ



周波数

質量変化を共振周波数の変化で捉える

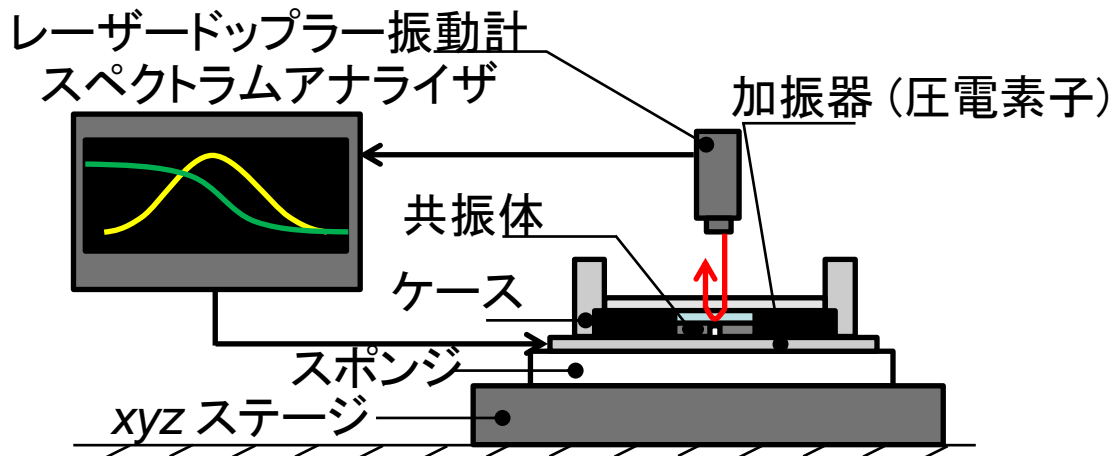
適当に揺らすと共振体が自己共振周波数で振動する

振動モード	有限要素法モデル	周波数 (kHz)		振幅の測定値 (nm)
		計算値	実測値	
1次曲げ振動		144.9	145.5	297
2次曲げ振動		378.8	374.9	272
1次ねじり振動		443.4	—	—
3次曲げ振動		694.9	687.1	67
1次縦振動		728.1	—	—

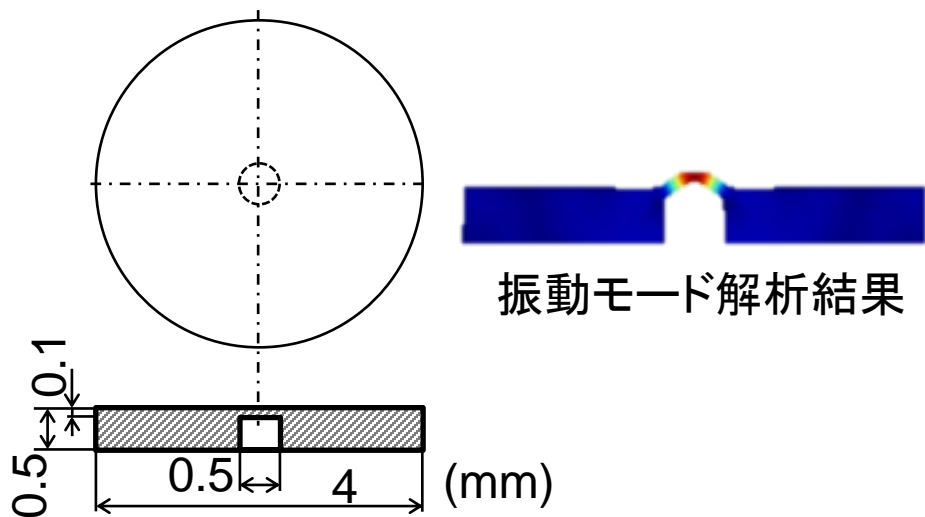
梁の固有振動数の理論解は

$$\omega = \frac{\lambda^2}{l^2} \sqrt{\frac{EI}{\rho A}} \text{ [rad/s]}$$

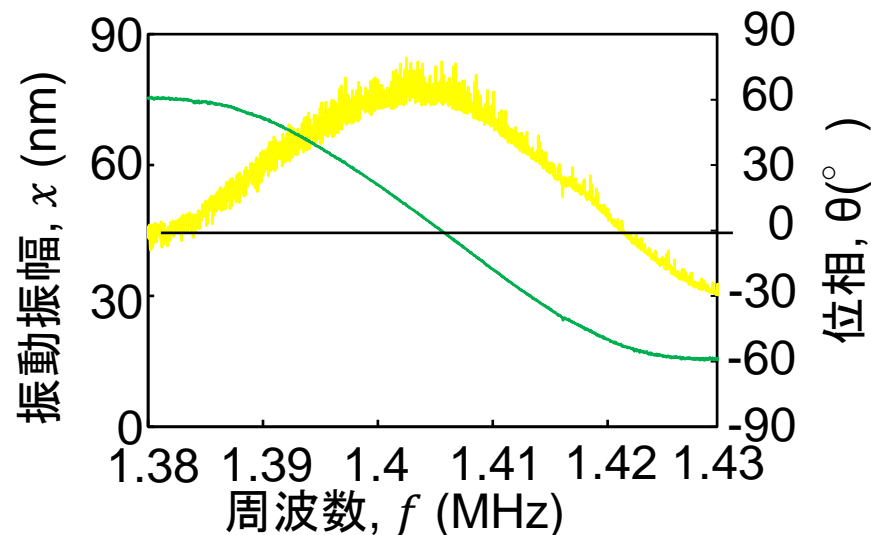
λ : 固有値, l : 梁の長さ, E : ヤング率, I : 断面2次モーメント, ρ : 材料の密度, A : 梁の断面積



給電線の無い共振型質量センサの特性評価の方法

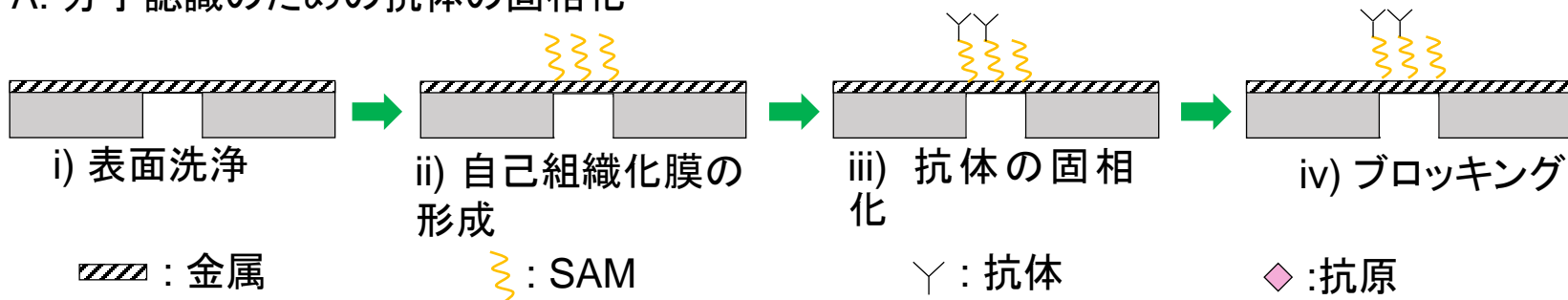


共振周波数が1MHzを超えるシリコン製円盤型振動体を設計・試作

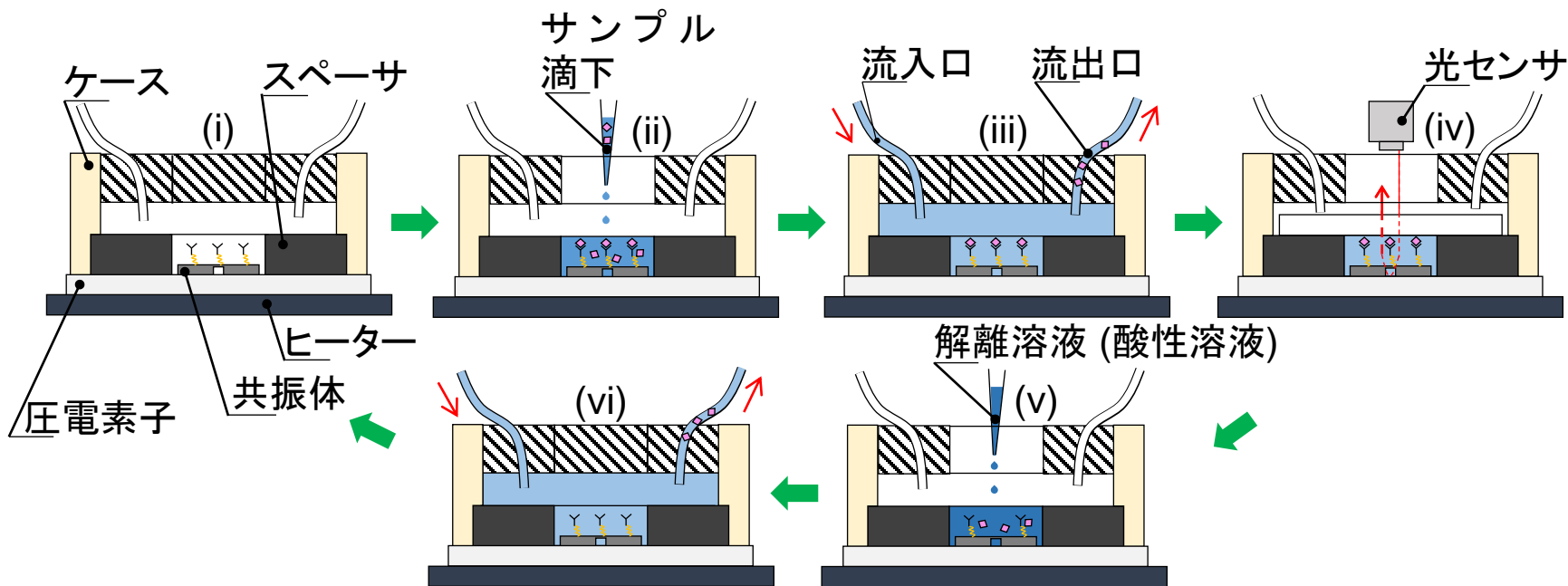


共振周波数特性の測定結果

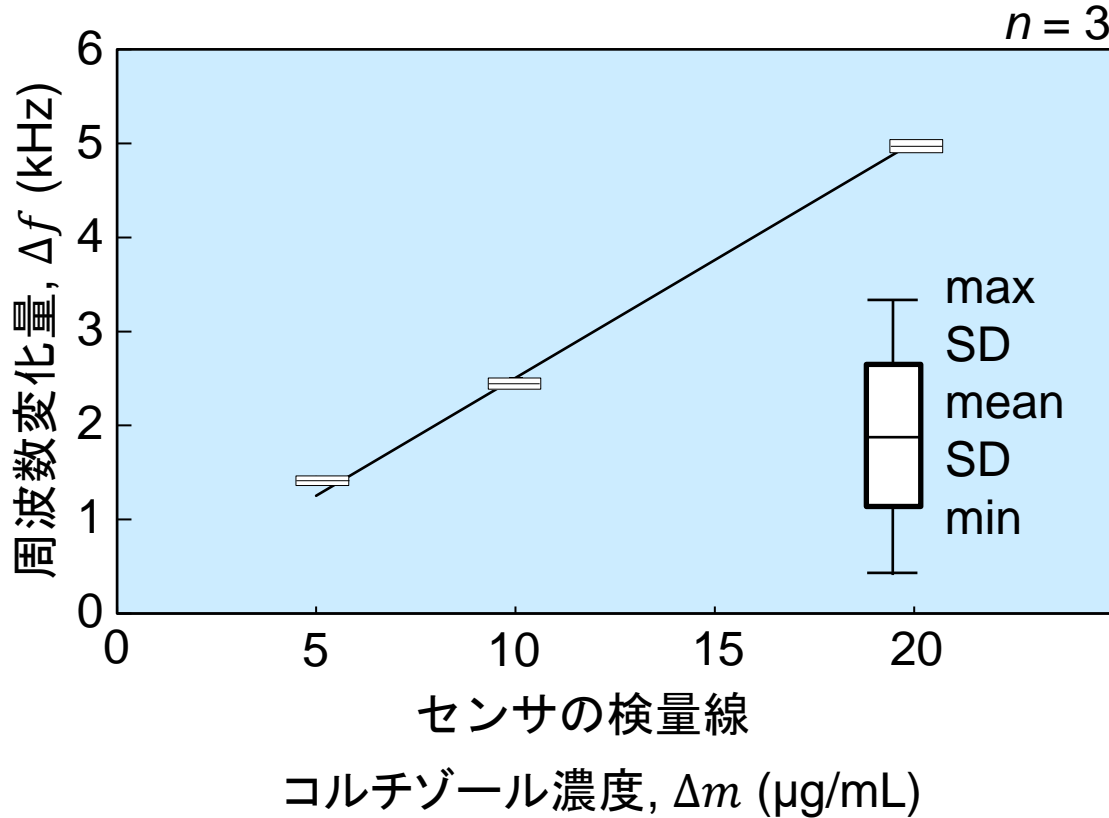
A: 分子認識のための抗体の固相化



B: 測定の流れ



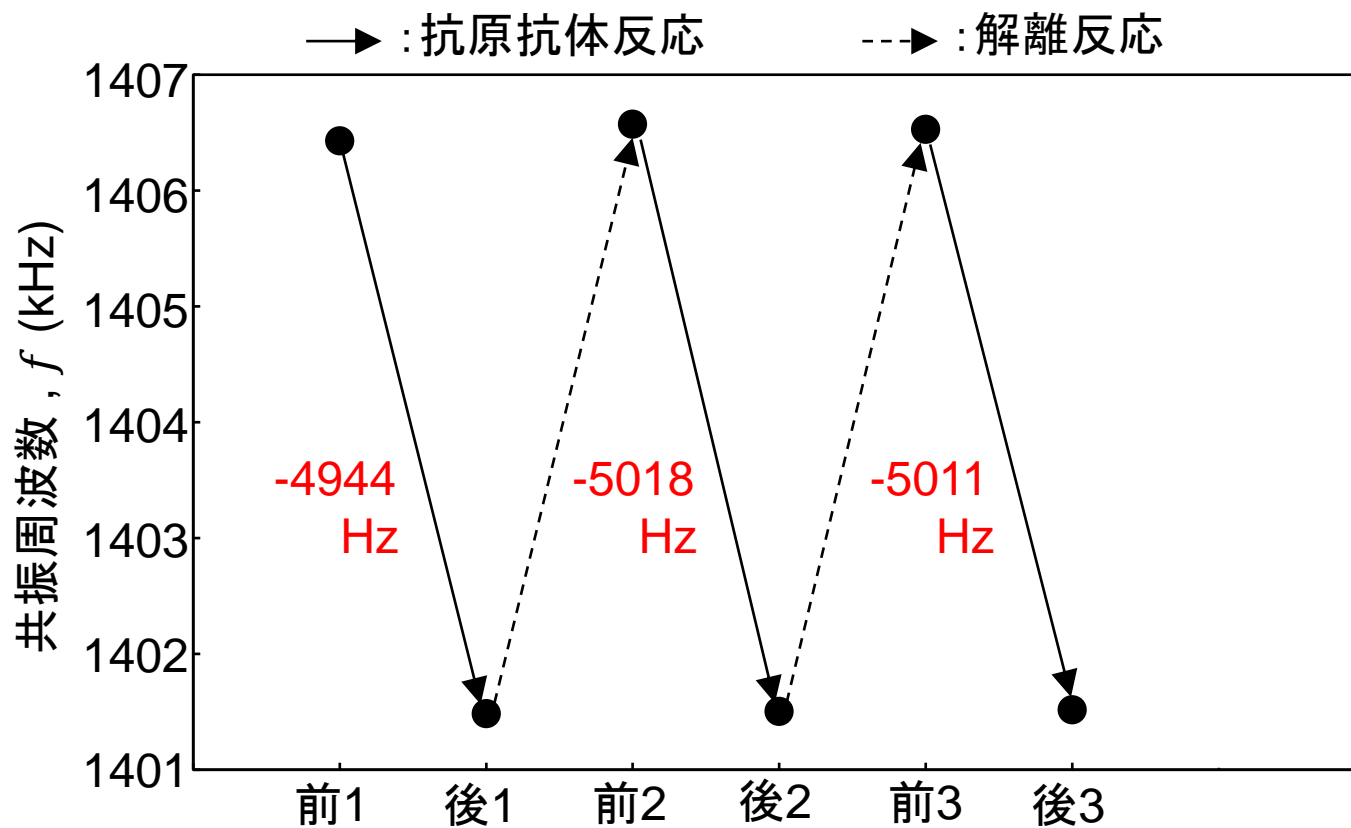
抗体の固定化方法とマイクロ流体機構を用いた給電線の無い質量センサの構成



各濃度の数値

		各濃度の数値			
		濃度	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$	20 $\mu\text{g/mL}$
数値	濃度				
Mean(Hz)			1422	2466	4991
SD(Hz)			22.0	26.6	33.4
CV(%)			0.015	0.011	0.007

周波数分解能が 20 Hz 程度の測定系を用いれば, 1 ng/mL のセンサ感度可以实现できる



共振周波数変化の繰り返し再現性 (抗原濃度20 μ g/mL)

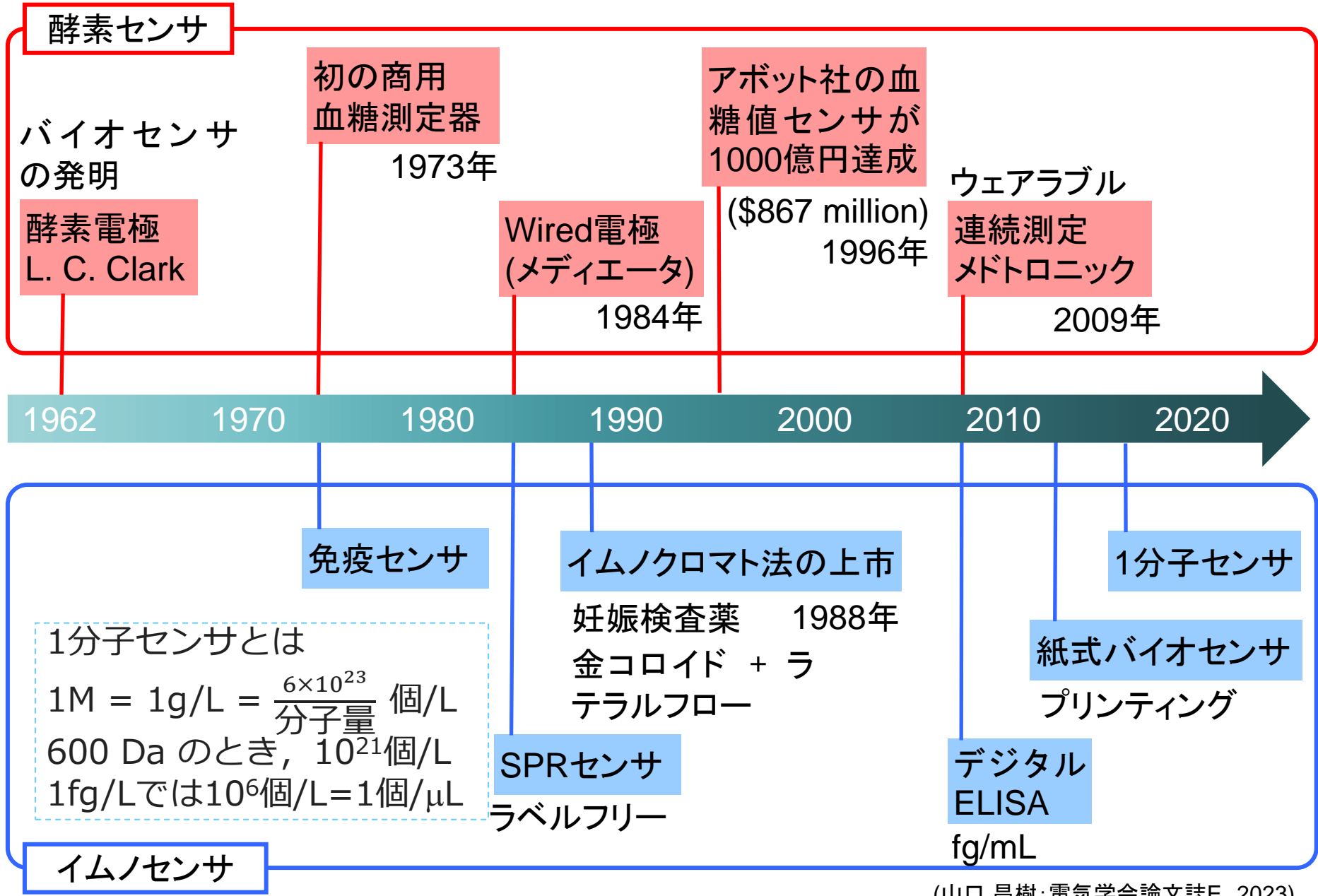
解離液 (酸性溶液) で抗体から抗原を解離すれば, 繰り返し使用できる

②レーザー抗体再生法

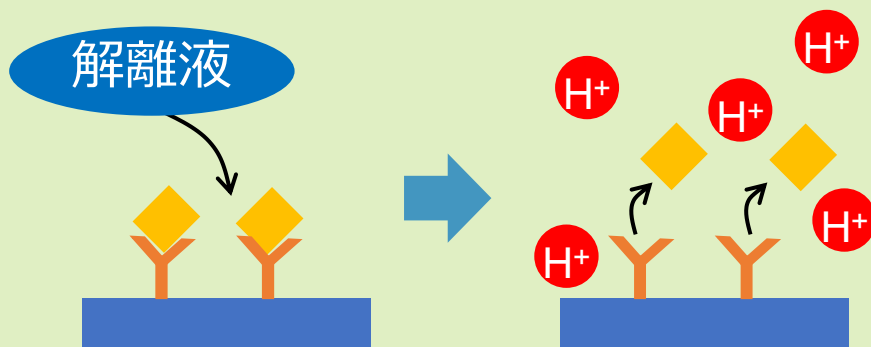
特願2022-180727号

発明の名称：心疾患の診断方法，心疾患診断
装置，及び抗体再生方法

発明者：山口 昌樹，桑原 宏一郎，南澤 匡俊



- ◆ **抗原抗体反応(イムノアッセイ)**は特異性が高く被測定マーカ―が限定されない分子認識技術で、**主流**の分析法
- ◆ ただし、抗体を再利用するためには、抗原を抗体から解離する必要がある
- ◆ 解離液(pH3程度の酸性溶液)を加えることで、抗原-抗体間の分子間相互作用を阻害して抗原を解離し抗体を再生



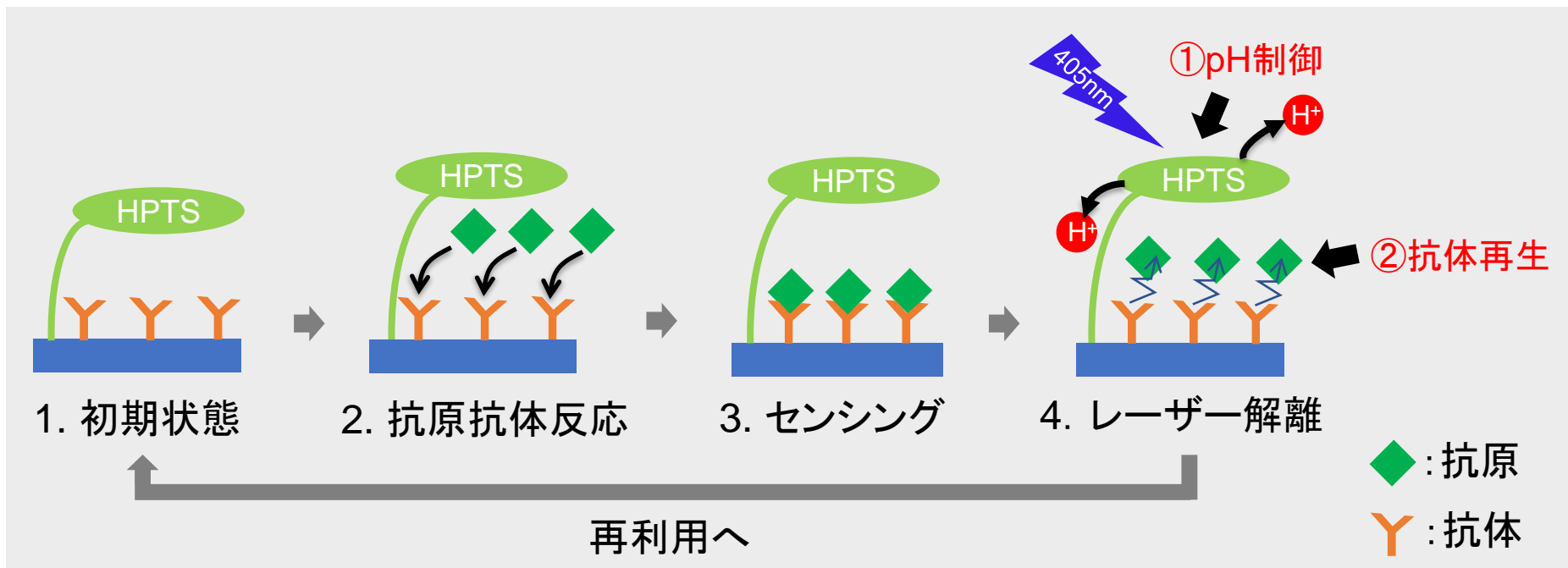
問題点: 試薬の補充のための大型タンクを装備した機械が必要となり、小型化できない



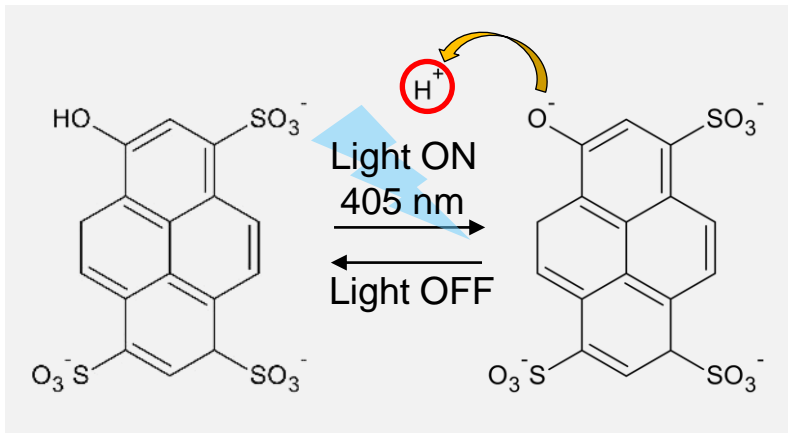
小型の連続計測用生体センサを実現するためには、**光などの物理的刺激で抗体を再生する新技術が必要**

洗浄試薬用のタンクを備えた大型バイオセンサ (Bio-Plex 200)

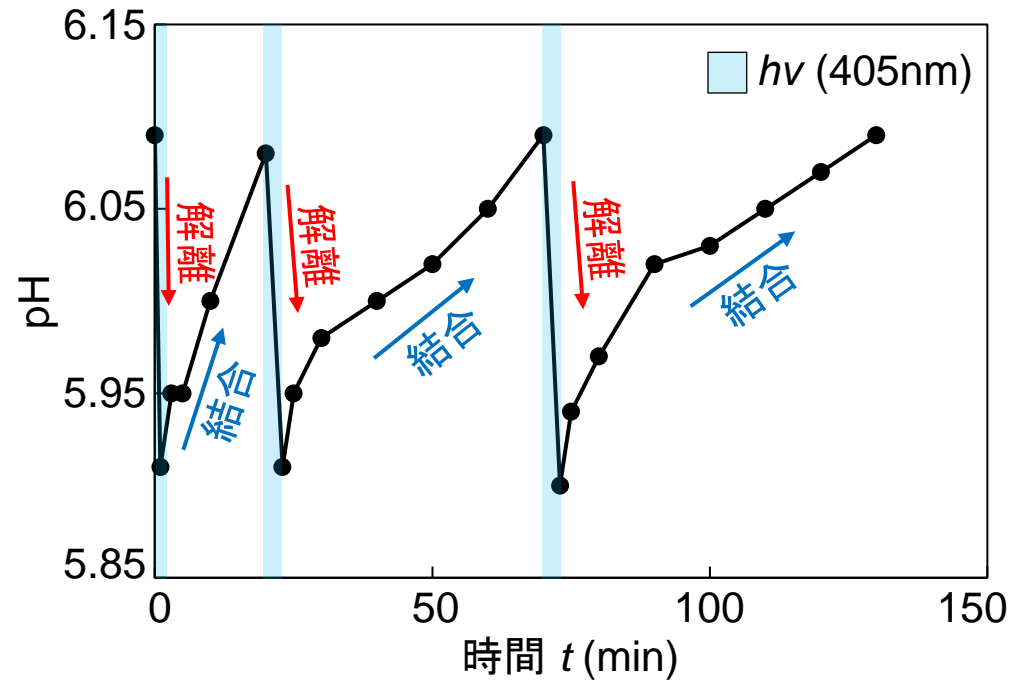




1. センサの検出部に、抗体とHPTSが固相化されている
2. サンプルを注入すると、抗体が抗原（バイオマーカー）を捕捉
3. 何らかの方法で抗原濃度を計測
4. レーザー照射してHPTS分子にH⁺を放出させ①、抗体近傍を酸性に変化させることで抗原を解離させ、抗体を再生する②。



405nm光励起に伴う脱プロトン化



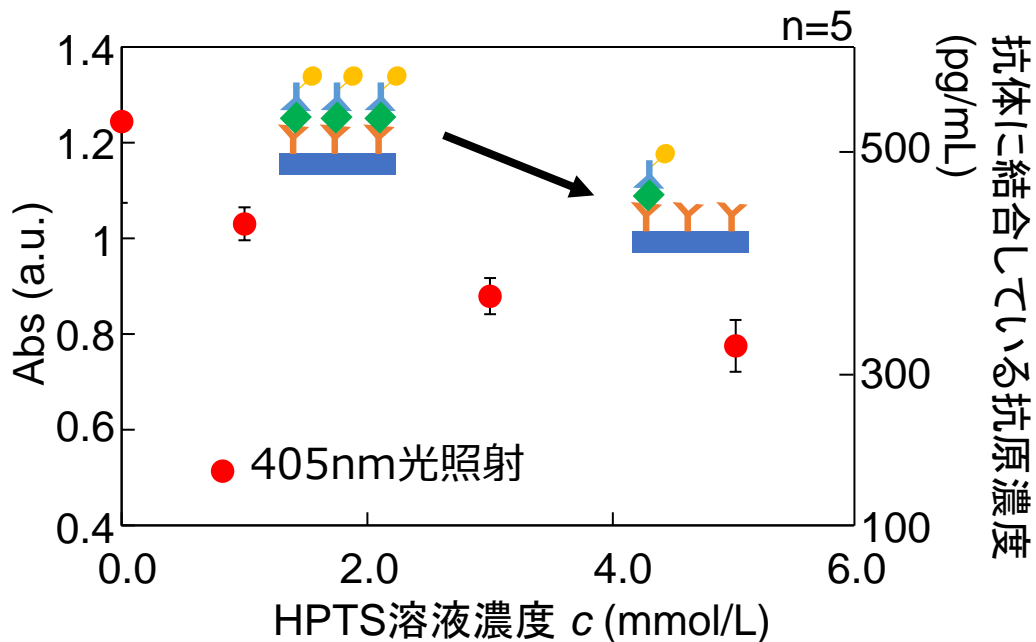
◆ 50mW, 405nmの光照射によりpHが低下し照射を止めるとpHが上昇する。

➡ HPTS分子の光励起に伴うH⁺の放出/吸収が起こっている。

◆ 光照射を繰り返してもpHの変化量にほぼ変化はない。

➡ 繰り返し抗体の再生が必要なバイオセンサに適用可能。

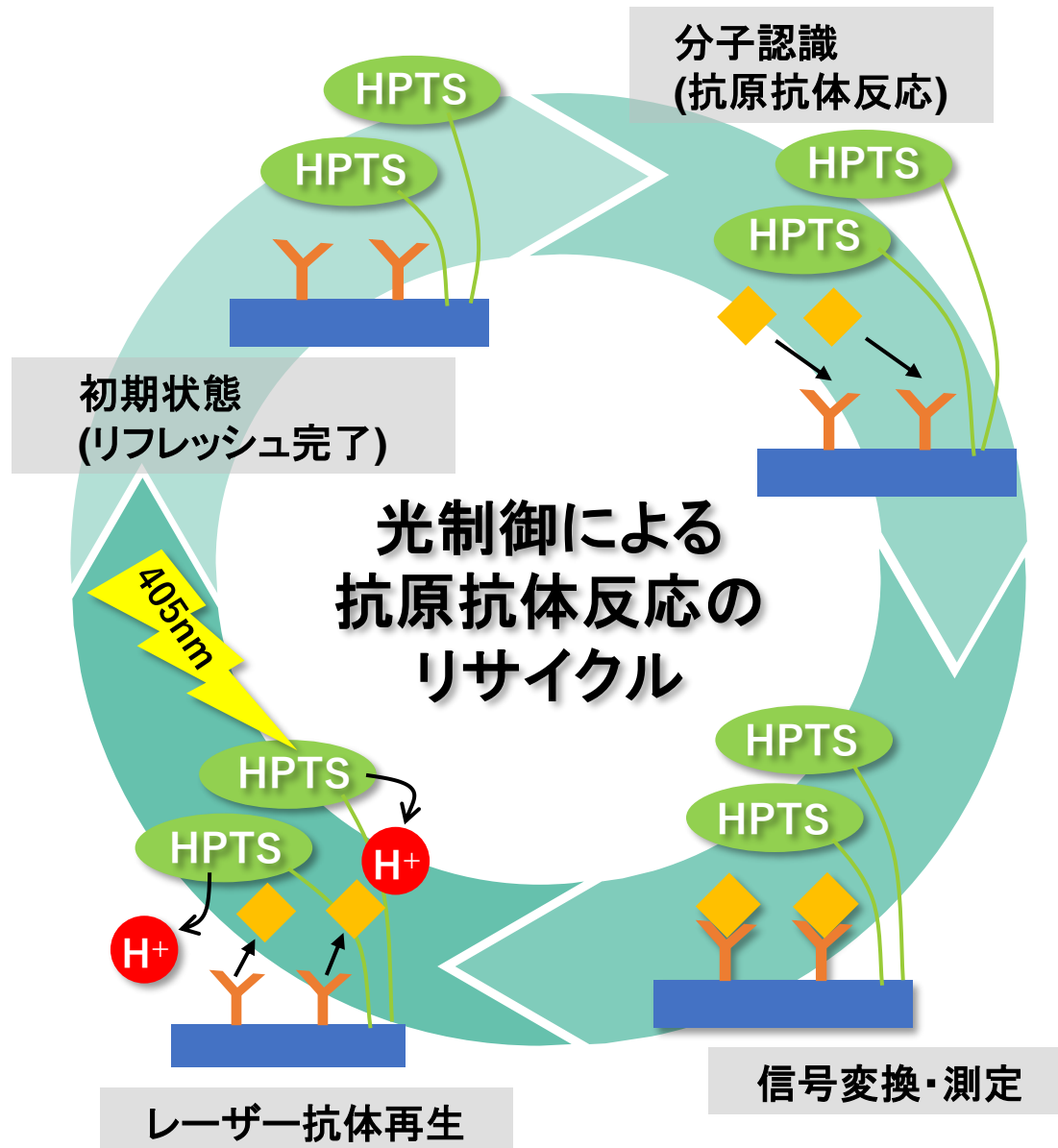
◆ 液量を減らすことで反応速度を向上させることができる。



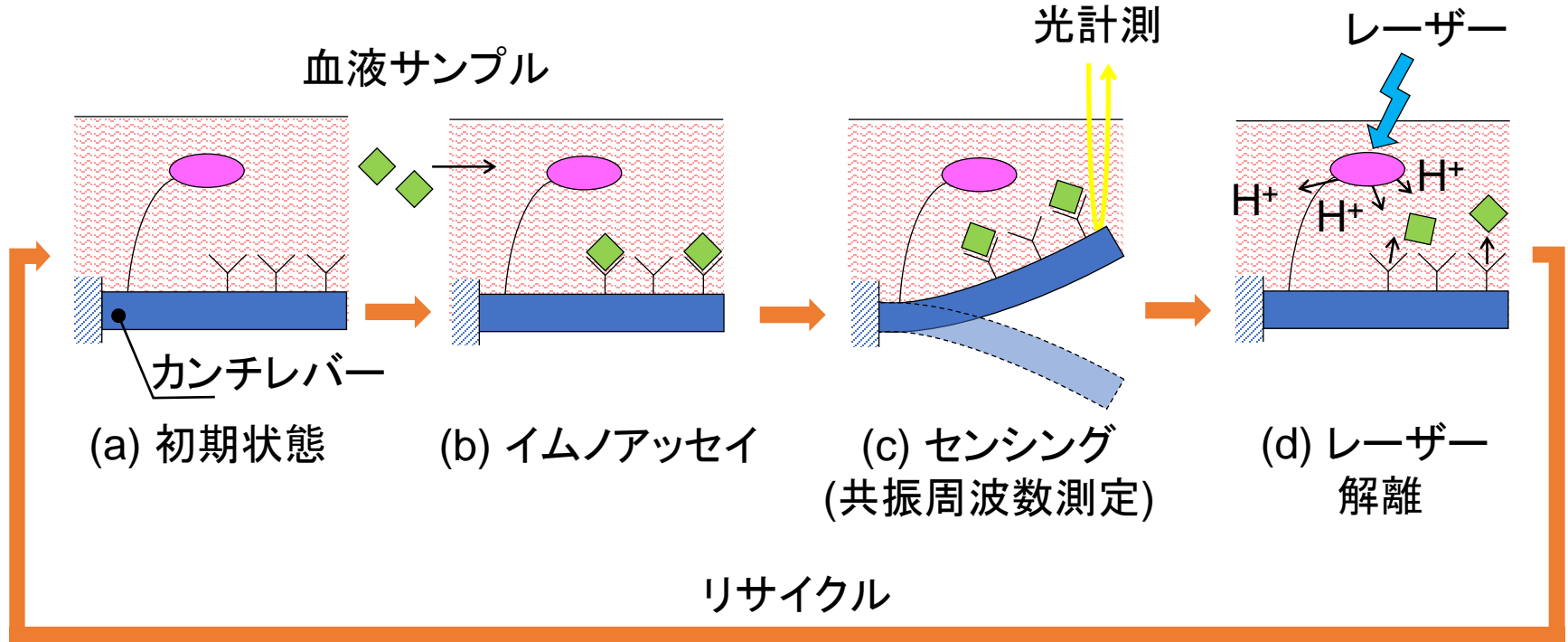
実験条件

レーザー波長	405 nm
照射強度	3 mW
照射時間	30 min
BNP (抗原) 濃度	500 pg/mL
液量	10 μ L

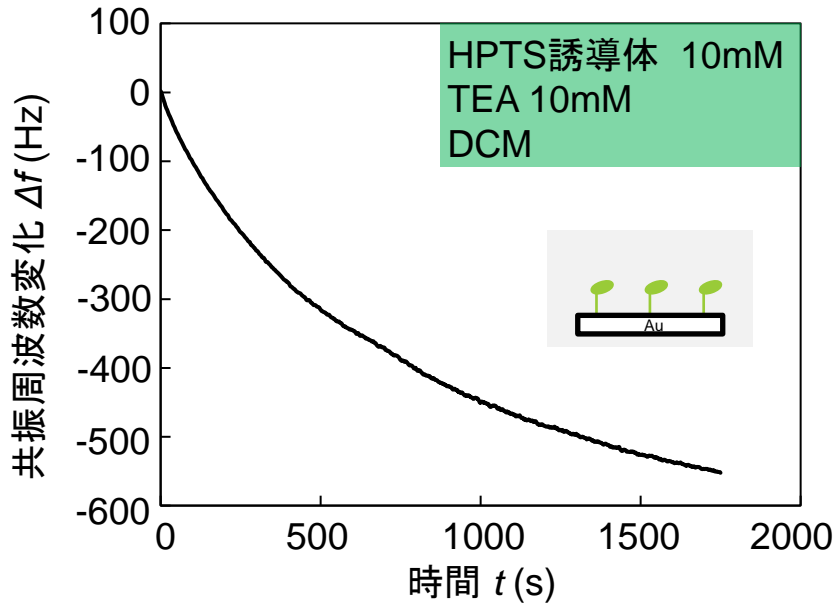
◆ HPTS濃度の上昇に合わせて吸光度が低下 \rightarrow HPTS分子が励起され、
pHが3.5近くまで低下し、抗原が解離



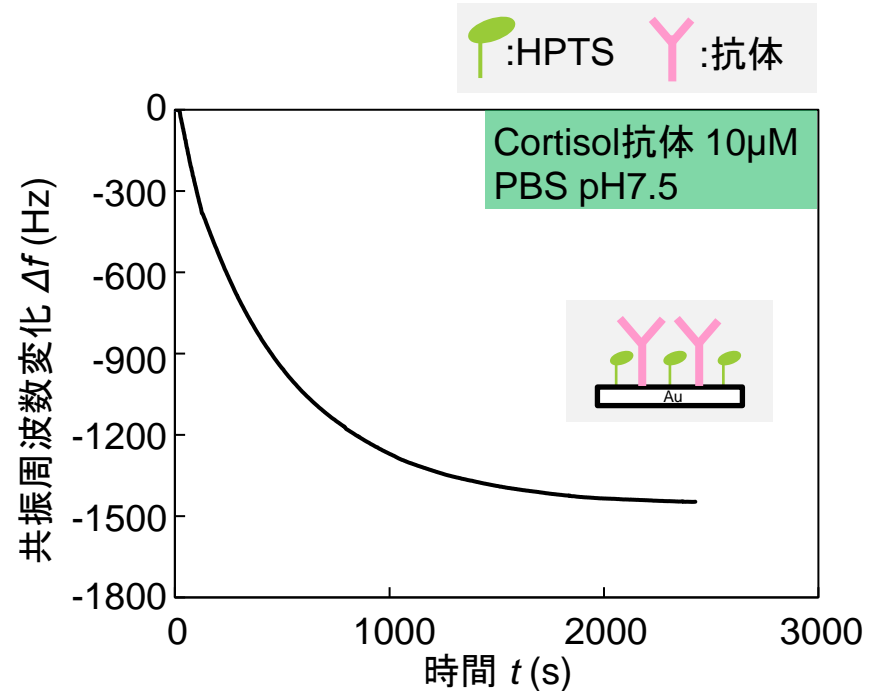
共振型信号変換技術と光抗体再生法を 組み合わせたリサイクル型バイオセンサ



2つの技術を組み合わせると、バイオセンサ小型化の
ボトルネックを解決できる



HPTS誘導体添加後の周波数変化



抗体添加後の周波数変化

- ◆ QCM法を用いて, HPTS及び抗体の固相化量を質量の変化から計測
- ◆ 金基板へのHPTS誘導体の固相化において, 共振周波数の低下量から **56 pmol/cm²**で固相化されたことを確認
- ◆ さらに, 金基板への抗体の固相化において, 共振周波数の低下量から **6.2 pmol/cm²**で固相化されたことを確認

1. ウェアラブルセンサのような超小型の濃度センサの実現に有効です
2. 被測定媒質は液体・気体を選ばないので、生体センサに限定することなく環境・産業分野にも適用できます
3. センサを物理的にリフレッシュできるので、連続計測に適しています

渋滞する自動車，店頭には山積みされた加工食品，地震で揺れるビル等では，物理量や化学量が時間とともに変化し続けている



次世代センサの設計技術に基づいて生み出された膨大な小型センサを用い，データを収集・解析することで普遍的な「情報」を取り出し，生活・生命支援に活用できる

● 身体状態の検出

疲労度
ストレス度
眠気



疲労・ストレス
のモニタ

● 心の状態の検出

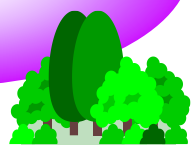
攻撃性
恐怖心
注意散漫



安全性向上

バイオセンサ

空気環境の維持



● 病気の予防

生物由来の物質の検出
ウイルス・細菌感染の動態把握と
予防
大気汚染物質・環境ホルモンの
モニタリング

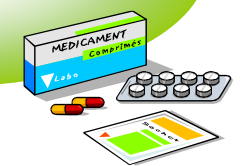
快適性向上



● アミューズメント

表示装置の改善
ゲームへの応用

疾患の診断



● 異常の検出

糖尿病(低血糖)の検出

お問い合わせ先

株式会社信州TLO



T E L 0268-25-5181

F A X 0268-25-5188

e-mail info@shinshu-tlo.co.jp