



前立腺がんマーカーを超高感度に検出する半導体マイクロチップを開発 (IoT バイオセンサの実現に向けて)

<概要>

豊橋技術科学大学電気・電子情報工学系の高橋一浩准教授、博士前期課程2年の前田智也氏は、半導体マイクロマシン技術を用いて作製したチップ上で、超低濃度の腫瘍マーカーを検出可能な半導体センサを開発しました。血液などの体液に含まれる病気由来のマーカー分子を、柔軟に変形するナノシート表面に吸着させ、吸着した分子間の相互作用による力をナノシートの変形量に変換して検出する原理を利用して、前立腺がん抗原のみを検出することに成功しました。半導体技術により数ミリ角のサイズで形成した検査チップは、IoT バイオセンサとして家庭内検査への利用が期待されます。

<詳細>

微量の血液や尿、唾液などの体液から疾患検査を簡易かつ迅速に行う計測装置は、正確な診断や治療効果の検証を行うために極めて重要です。このような体液に含まれている特定の疾患に応じて濃度変化する物質をバイオマーカーと呼びます。その一例として、COVID-19の重症化患者は血液中の複数のバイオマーカーの濃度が軽症者とは異なることが報告されており、これらを調べることにより重症化予測に活用できると期待されています。また、広く普及しているマーカー検査として、前立腺がん由来して血液中の数値が増加するマーカーであるPSA検査があります。より低侵襲ながんリスク検査として、唾液によるマーカースクリーニングも実施されています。実用化されているマーカー検査装置は、標識剤を用いて色の変化を読み取る検出方式であり、標識を行う時間と手間がかかるため比較的大きな装置が多く、規模の大きい病院等での検査に限定されていました。従って、携帯可能なIoT バイオセンサが実現すれば、検査機会の拡充、遠隔医療への貢献が期待できます。

研究チームでは、半導体マイクロマシン技術で形成したフレキシブルに変形するナノシートを用いて病気の有無を判断するマイクロ検査チップを研究しています。ナノシートの上に検出対象のマーカー(抗原)分子をつかまえる抗体をあらかじめ固定しておき、そこに吸着した抗原同士が電氣的に反発する力により生じる薄膜の変形を読み取る原理を採用しています。しかしながら、生体分子の吸着に対して敏感に変形するように設計された本センサでは、抗体の固定化処理で膜が劣化してしまうといった課題がありました。従来、最表面の生体機能層はスピコートと紫外線照射によって作製していましたが、紫外線照射がナノシート薄膜を劣化させる要因の一つとして考えられました。研究チームは、従来手法から使用材料を変更し、化学気相成長によって堆積させる手法を採用しました。その結果、より薄く均一で劣化の少ないセンサチップを実現しました。

今回開発したバイオセンサを用いて前立腺がんバイオマーカーの検出実験を行い、1ミ

リリットル中に含まれる 100 アト*グラム (モル濃度換算で 3 アトモル) の抗原の検出に成功しました。この検出下限濃度は、標識剤を使った大型の検査装置と比較しても同程度の値であり、携帯可能な規模の検査装置で超高感度な検査が期待できます。さらに、分子の吸着によりナノシートが変形していく様子をリアルタイムで検出することが可能であるため、標識剤を使った検査装置と比較して病気由来の分子を迅速に検出することが可能です。

*アト・・・100 京分の 1、 10^{-18}

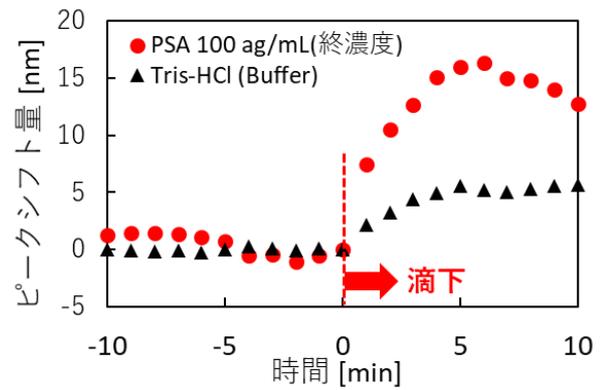
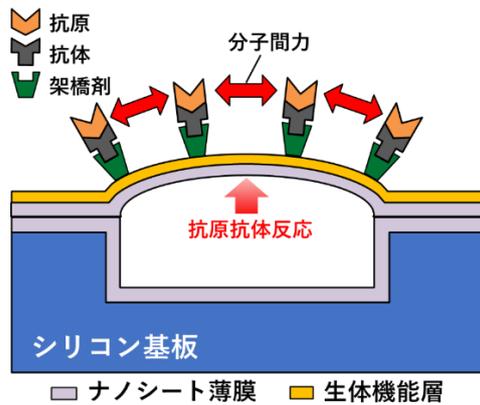
<今後の展望>

研究チームは、持ち運び可能な検査装置の実用化に向けて、分析用集積回路を一体化した半導体センサ上でバイオマーカーを検出できることを実証していく計画です。また、ナノシートの表面に修飾するプローブ分子を付け替えることによって、複数種類の網羅的な病気診断が可能となり、早期発見に繋がることが期待されます。IoT バイオセンサの社会実装により、遠隔から医師の診察を受けることができ、誰もが気軽に検査できる社会の実現を目指しています。

<論文情報>

Tomoya Maeda, Ryoto Kanamori, Yong-Joon Choi, Miki Taki, Toshihiko Noda, Kazuaki Sawada, and Kazuhiro Takahashi, “Bio-Interface on Freestanding Nanosheet of Microelectromechanical System Optical Interferometric Immunosensor for Label-Free Attomolar Prostate Cancer Marker Detection”, *Sensors*, **2022**, 22(4), 1356, DOI: 10.3390/s22041356

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 (B) (17H03251、20H02204) および、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) さきがけ 素材・デバイス・システム融合による革新的ナノエレクトロニクスの創成 (JPMJPR1526) の助成によって実施されました。



抗原分子をナノシート薄膜表面に捉えて検出する半導体センサ。ピークシフト量はマーカー吸着時の膜の変形量に比例するセンサの出力値を表す。

https://youtu.be/S0if1-BCA_4

PSA 滴下後のピークシフト(終濃度 $1\mu\text{g}/\text{mL}$) とセンサの顕微鏡画像

本件に関する連絡先
 広報担当：豊橋技術科学大学 総務課広報係 岡崎・高柳
 TEL:0532-44-6506 FAX : 0532-44-6509
 Email: kouho@office.tut.ac.jp