

# 医療・健康管理用バイオセンサの動向と 有機エレクトロニクスへの期待

産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門

丹羽 修 ([niwa.o@aist.go.jp](mailto:niwa.o@aist.go.jp))

# 謝辞

- 山形大学 有機エレクトロニクスセンター
- 兵庫県立大学 水谷文雄教授
- 産総研健康工学部門 脇田慎一主幹員
- 同バイオメディカル研究部門  
栗田僚二主任員、加藤大研究員、佐藤縁主任員、  
田中睦生GL

# 本日の話題

## 1. 背景

- ①高齡化社会、医療費
- ②医療用、健康管理バイオセンサの現状
- ③市場規模と特徴

## 2. 簡便で高性能なバイオセンサ、チップ

- ①ポータブルシステムへ向けた取り組み
- ②家庭用バイオセンサ、バイオチップへの課題

## 3. 有機エレクトロニクスへの期待

- ①簡便なバイオセンサ、医療検査デバイスの現状
- ②プリンタブルバイオセンサ

# 本日の話題

## 1. 背景

- ①高齡化社会、医療費
- ②医療用、健康管理バイオセンサの現状
- ③市場規模と特徴

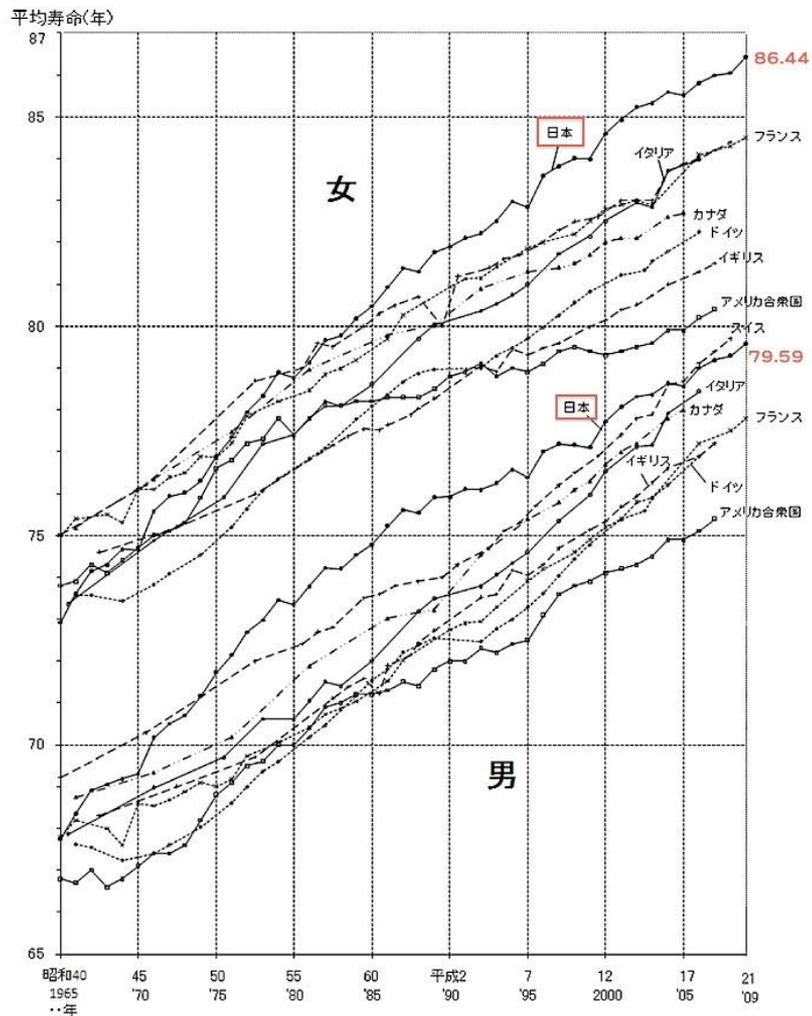
## 2. 簡便で高性能なバイオセンサ、チップ

- ①ポータブルシステムへ向けた取り組み
- ②家庭用バイオセンサ、バイオチップへの課題

## 3. 有機エレクトロニクスへの期待

- ①簡便なバイオセンサ、医療検査デバイスの現状
- ②プリンタブルバイオセンサ

# 高齢化社会

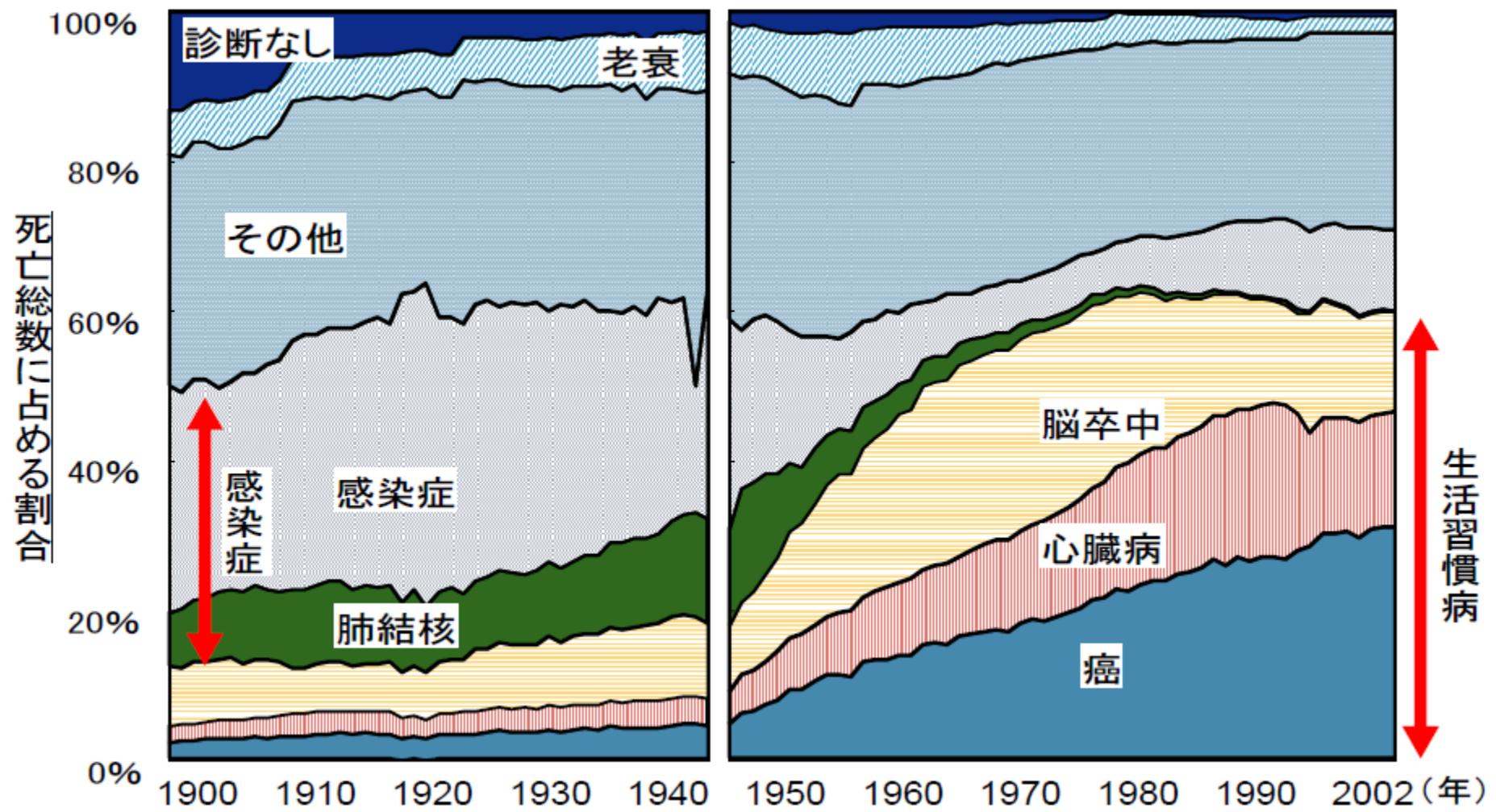


資料：UN「Demographic Yearbook」等

注：1990年以前のドイツは、旧西ドイツの数値である。

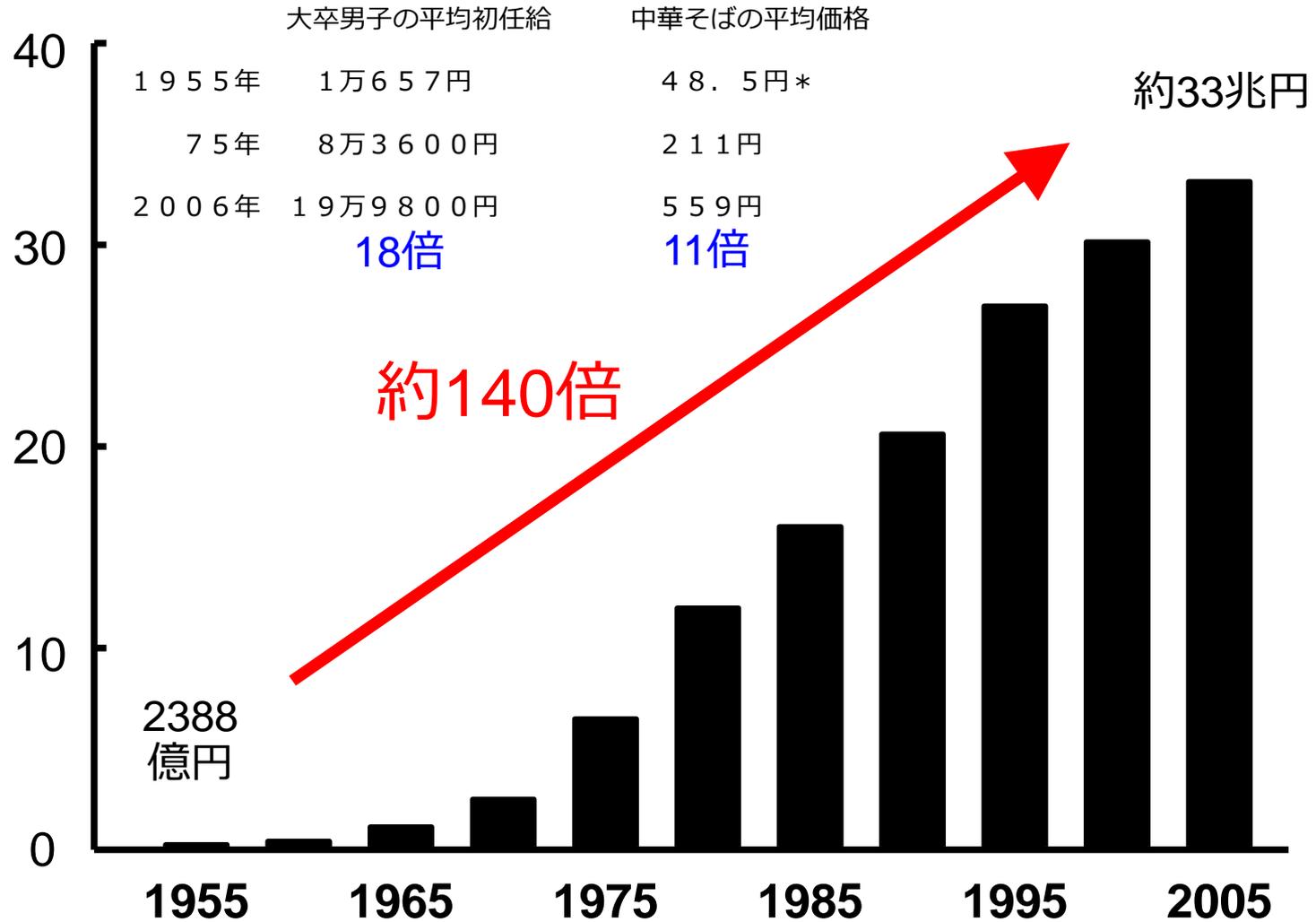
- 日本は高齢化社会の先進国
  - 高齢者の医療費の支出が大きい
    - 高齢者世帯収入は低い
- 国民医療費の激増
- 「老後の生活設計」と 「家族の健康」に不安

# 死亡原因の移り変わり



人口動態統計より

# 国民医療費の推移



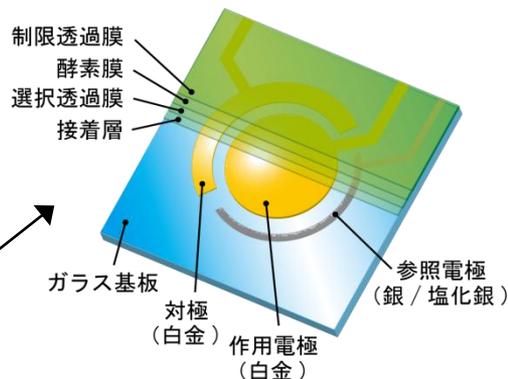
厚生労働省 国民医療費の概況 (H18)

# 生体分子センシングの現状

## 血糖センサ



## 血糖センサの構造



## 従来の電気化学バイオセンサ

電気化学法の利点：安価・小型・簡便

## イムノアッセイ

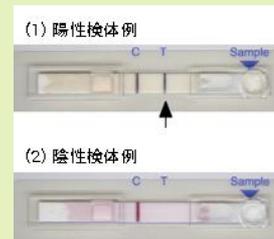
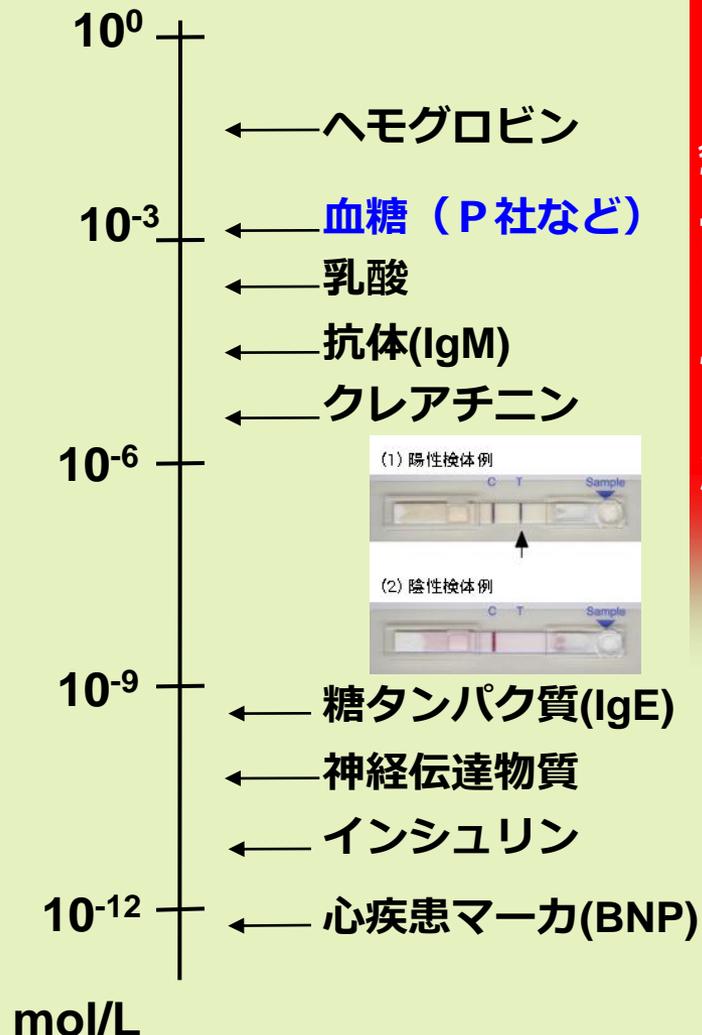


## 生化学検査装置



(大型)分析装置を用いる測定 (光学検出)

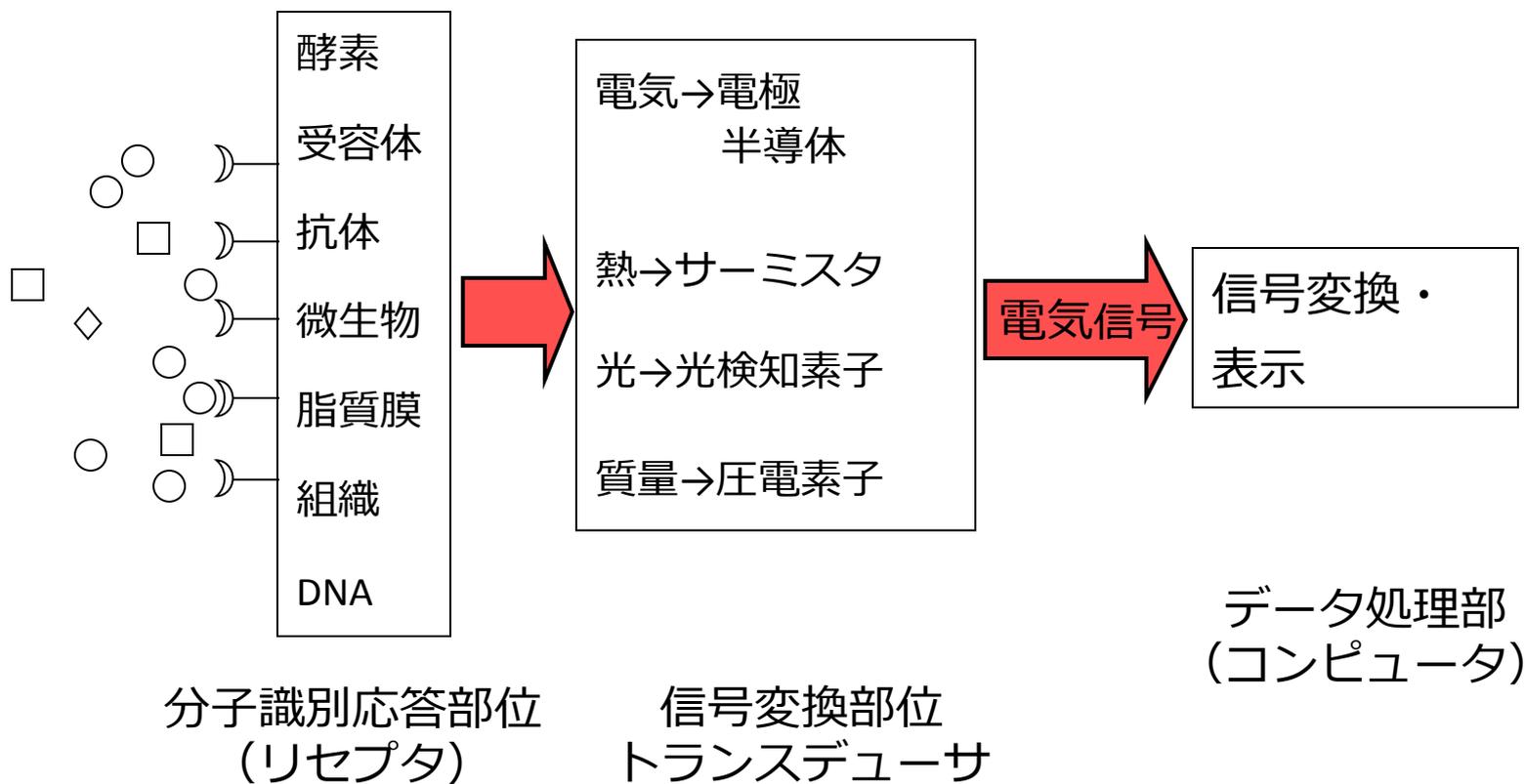
## 血中の生体分子濃度



生体内濃度が低い分子は、複雑で高価なシステムを使用

# バイオセンサの定義と原理

「酵素，免疫反応系，組織，オルガネラあるいは細胞を介する選択的な化学反応を介して，化学物質を電気，熱，あるいは光信号として検出する素子」



# バイオセンサが利用可能な臨床検査項目(代表例). 酵素反応を利用

- 酵素センサ

- 酵素基質濃度: BUN(腎疾患), クレアチニン(腎疾患), コレステロール(動脈硬化性疾患), 乳酸(酸素欠乏症)

- 酵素活性

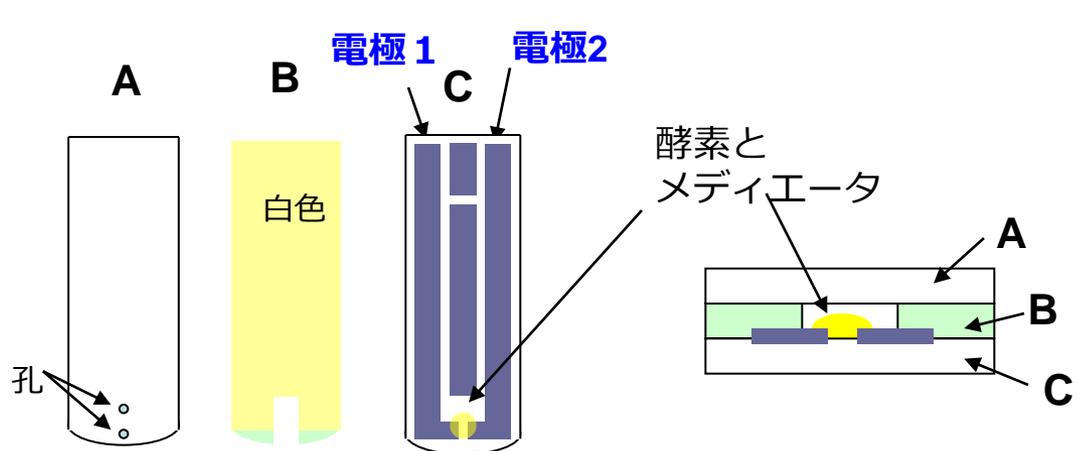
AcP(前立腺癌), AIP(肝疾患), アミラーゼ(膵臓疾患), CPK(心疾患), AST(GOT)(肝疾患), ALT(GPT)(肝疾患), ChE(肝疾患), LDH(心疾患)

- これらをセンサ化して, どの程度利用されるかは不明(多項目の分析装置の測定項目の一部をセンサ化しても意味はない. またこれらのうち一~数項目を計るセンサ[例えば肝疾患センサのようなもの]を作っても, 市場は大きくはない)

←→ 乳酸センサ, ポケットリピッド(HDLコレステロール, 中性脂質...)など

# 酵素バイオセンサの代表例

## 血糖センサとチップの構造



センサチップ



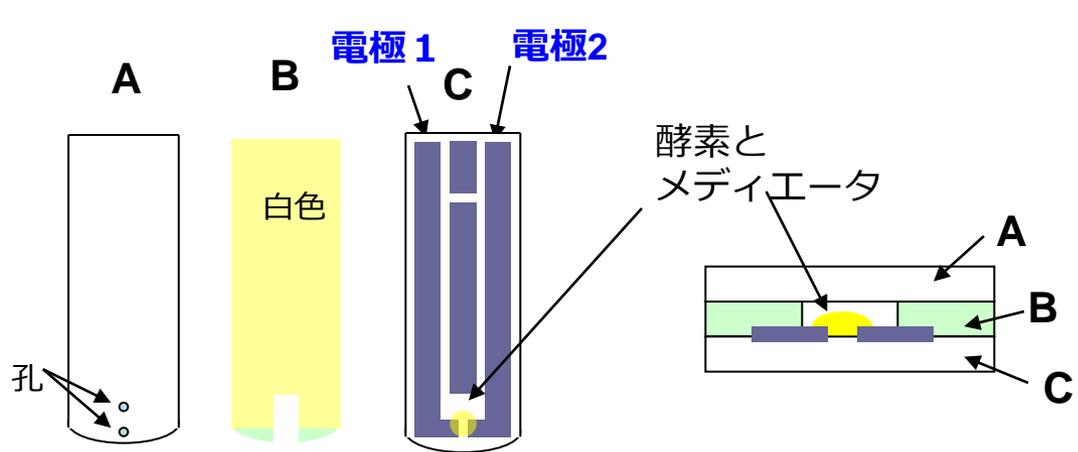
定量可能、試料高濃度

**SMBG用グルコースセンサ(パナソニックヘルスケア, 売り上げ高:~千億円)**

数 $\mu\text{L}$ の血液が毛管現象でセンサ内に吸い込まれ、15秒後に血糖値が表示される。

# 酵素バイオセンサの代表例

## 血糖センサとチップの構造

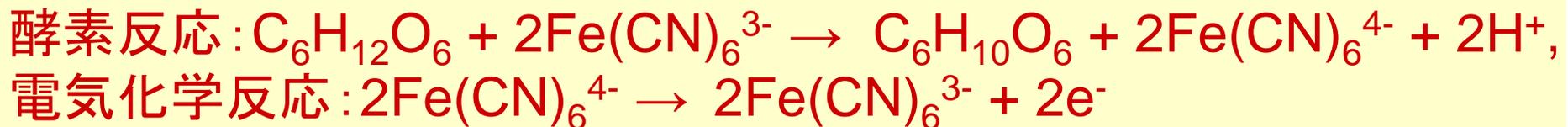


センサチップ



定量可能、試料高濃度

・血液が毛細管現象で吸い込まれると試薬が溶けて酵素反応が進み、電気化学測定が行えるようになる。

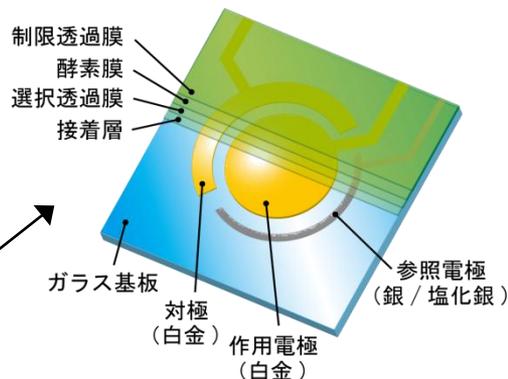


# 生体分子センシングの現状

## 血糖センサ



## 血糖センサの構造



## 従来の電気化学バイオセンサ

電気化学法の利点：安価・小型・簡便

## イムノアッセイ

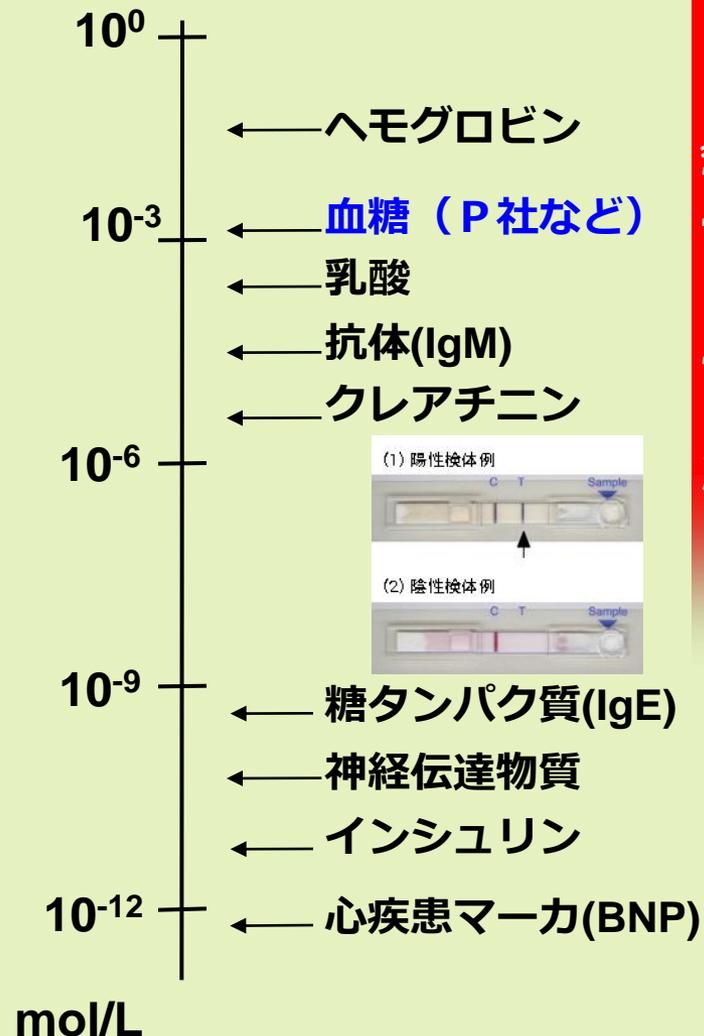


## 生化学検査装置



(大型)分析装置を用いる測定 (光学検出)

## 血中の生体分子濃度



生体内濃度が低い分子は、複雑で高価なシステムを使用

# バイオセンサが利用可能な臨床検査項目(代表例). 抗原抗体反応

- 免疫センサ:

腫瘍マーカー, 心疾患マーカーなど

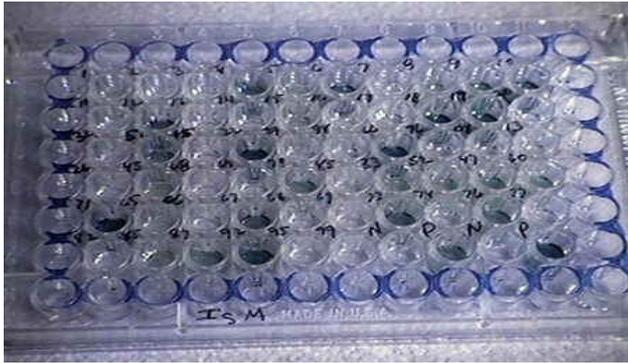
- DNAセンサ:

SNPs、エピジェネティクス、感染症など

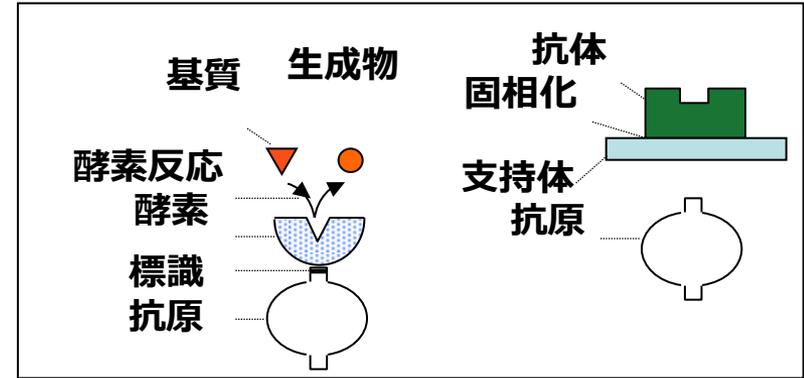
・・・ベッドサイドでの迅速測定, 診療所などでの検査に利用できるのではないかと?



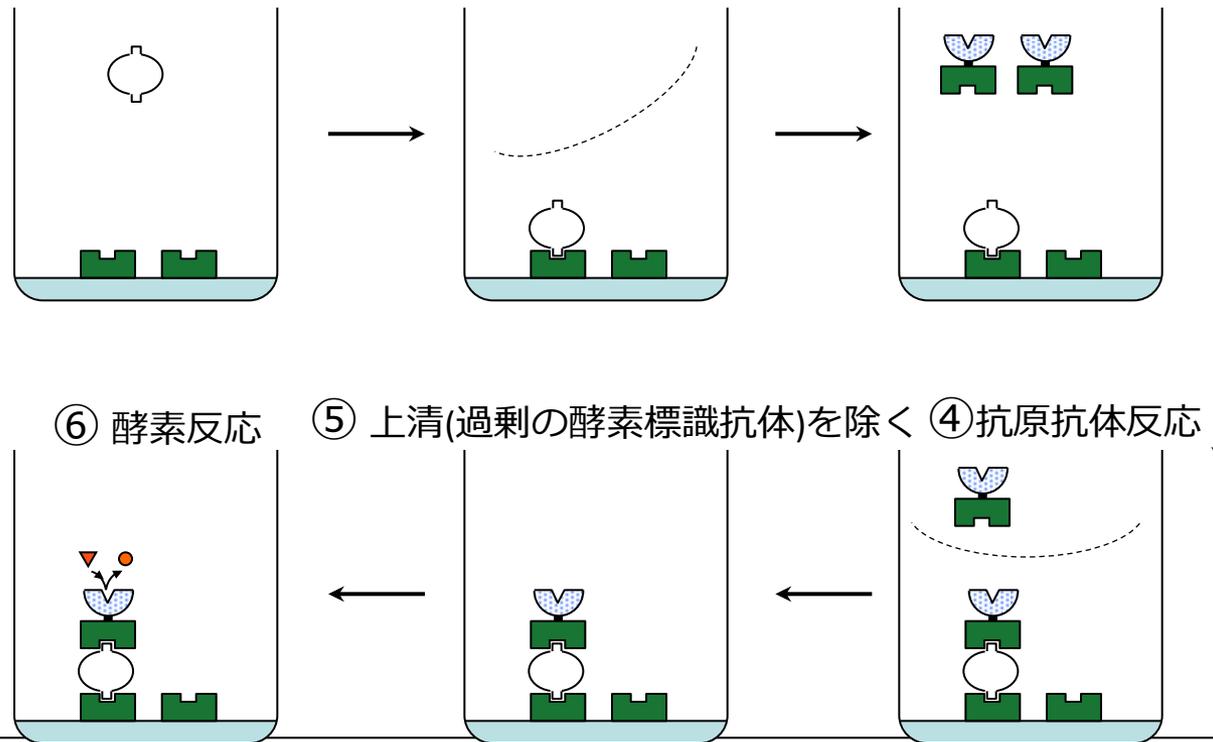
# 酵素免疫測定法：ELISA（サンドイッチ法）



イムノプレート  
(96穴)



① 固相化抗体 + 被測定抗原 ② 抗原抗体反応後上清除く ③ 酵素標識抗体添加



# バイオマーカー計測システムの製品例

## 全自動, IL-6可能, 大型 (据置型)

ルミパルス G1200  
(富士レビオ)



化学発光ELISA  
(ジオキセタン系発光基質  
+ フェライト粒子固相)

分析時間: 35分

試料量: 150  $\mu$ L

検出感度: 0.1 pg/mL (IL-6)

Luminex 200, FLEXMAP 3D  
(ルミネックス)



64 cm

マイクロビーズ蛍光ELISA  
(フローサイトメトリー,  
635 nm & 532 nm)

分析時間: 18時間以上

試料量: 25  $\mu$ L

検出感度: 0.1 pg/mL (IL-6)

## ラボCD式

微量高速免疫測定システム  
Gyrolab xP (Gyros)



120 cm



マイクロビーズ蛍光ELISA  
(LED, 635 nm)

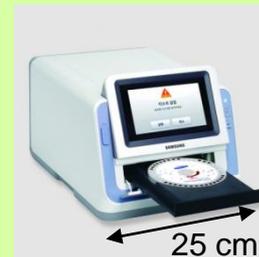
分析時間: 50~60分

試料量: 3.5  $\mu$ L  $\times$  項目数

検出感度: 3.15 pg/mL (IL-6)

## POCT

Compact blood tester  
IVD-A10A  
(Samsung)



25 cm

生化学分析装置  
Piccolo Xpress  
(ABAXIS)



15 cm

電解質, 酵素 (ALP, GOT, GPT  
等), アルブミン, 尿素窒素, クレ  
アチニン  
脂質 (HDL, LDL, TG), グルコース

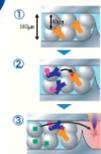
免疫アッセイではない!!

## チップ式

マイクロ流路式 自動マイクロ  
迅速ELISAシステム 免疫分析装置 IMT-501  
(生体分子計測研究所) (マイクロ化学技研)



マイクロ化学チップ搭載



全自動蛍光免疫測定装置  
ミュータスワコー i30  
(和光純薬工業)



微量血液検査システム バナリスト®エース  
(ローム)



34 cm

HbA1c, CRP,  
インリツ (開発中)  
試料量: 4~9.5  $\mu$ L  
分析時間: 7.5分  
装置価格: 156万円

# 免疫血清検査の国内市場

富士経済2011

2011年 免疫血清検査市場 金額 1,772億円

## (1) 免疫血清検査市場

	2010年	2011年見込	2010年比
金額	1,716億円	1,772億円	103.1%

## (2) 主な検査分野の検査薬市場

3%以上の堅調な伸び

癌マーカー	329億円	338億円	102.7%
ホルモン	294億円	310億円	105.4%
感染症	599億円	615億円	102.6%
自己免疫	158億円	162億円	102.5%

心疾患20数億円程度

ホルモン(心不全マーカーBNP, NT pro-BNP, プロカルシトニン)や感染症(インフルエンザPOC検査)、自己免疫(リウマチマーカー抗CCP抗体)、並に糖尿病マーカーGHbA1cが市場拡大を牽引

- ・ 救急医療での微量ホルモンや感染ウイルスの迅速POC検査のニーズ
- ・ 市場全体は大きいですが、測定対象が多く、それぞれは、そう多くない

# 生体センサーのサンプリング方法

非侵襲	皮膚外から測定、負担が最小。脈拍、血圧など物理センサーで測定。化学センサーでは、尿や唾液や汗などがサンプル
低侵襲	皮膚の浅いところで採血、グルコースセンサーなど。痛みを伴う。
採血	血液を採集。負担が大きい。測定精度が最も高い。
インプラント	体内に埋め込む。一度埋め込むと負担はすくない。

**非医療機関での使用は、非侵襲測定が望ましい。**

# 本日の話題

## 1. 背景

- ①高齡化社会、医療費
- ②医療用、健康管理バイオセンサの現状
- ③市場規模と特徴

## 2. 簡便で高性能なバイオセンサ、チップ

- ①ポータブルシステムへ向けた取り組み
- ②家庭用バイオセンサ、バイオチップへの課題

## 3. 有機エレクトロニクスへの期待

- ①簡便なバイオセンサ、医療検査デバイスの現状
- ②プリンタブルバイオセンサ

# バイオチップR&Dの展望

- シリコン(1970s、松尾)
  - ISFET → Ion 314(第4世代DNAシーケンサ)
  - 検出器の集積化、Fick則
- ガラス・プラスチック(1990s、A.Manz)
  - $\mu$ TAS → バイオアナライザー(電気泳動チップ)
  - Wet Chemistryの集積化、microfluidics
- 紙・フィルム(2010s、G.Whitesides)
  - $\mu$ PAD → **プリントドバイオチップ**
  - Dry Chemistryの集積化、lateral flow

# バイオチップR&Dの展望

- シリコン(1970s、松尾)
  - ISFET → Ion 314(第4世代DNAシーケンサ)
  - 検出器の集積化、Fick則
- ガラス・プラスチック(1990s、A.Manz)
  - $\mu$ TAS → バイオアナライザー(電気泳動チップ)
  - Wet Chemistryの集積化、microfluidics
- 紙・フィルム(2010s、G.Whitesides)
  - $\mu$ PAD → **プリントドバイオチップ**
  - Dry Chemistryの集積化、lateral flow

現在黄色枠内関連の新製品が出てきている

# μTAS製品



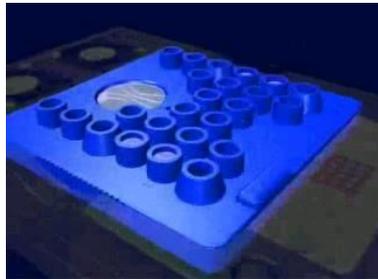
アジレント 2100 バイオアナライザ (2000)



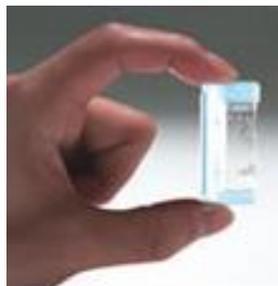
島津 384 チャンネルDNAシーケンサ (2007)



サムソン IVD-A10A (2010)



Caliper AMS 90 SE (2002)



島津 MultiNA (2007)



和光 μTASwako (2009)



アバキス Piccolo (1995)



ローム バナリスト (2009)  
ローム・産総研共研プロト(CEATEC2012)

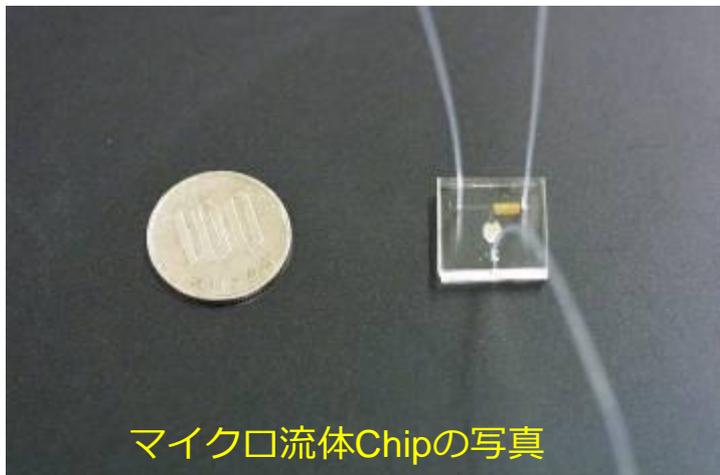
# POCT イムノセンサ開発状況

注: グルコース・血ガスセンサ除く

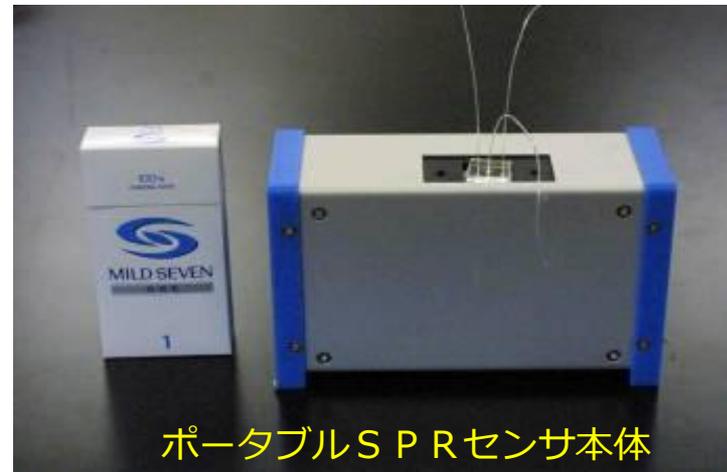
企業名	商品名	サイズ	価格	検出法	対象試料	対象分子	試料量	時間
Biosite Inc.	Triage 	8.5”D x 6.25”W x 2.75”H; 1.5 lbs.;	\$4,750	Fluorescence	Blood	myoglobin, BNP, amphetamines, cocaine etc	220 uL	15 minutes
Abbott Laboratories	i-STAT 	7.7” x 2.9” x 2,” 10 oz/	i-stat: \$7,900 i-stat 1: \$8,500	Potentiometry, Amperometry	Whole blood	Blood Gas  近年ペプチドも測定可能	i-stat, i- stat 1: 95 uL, 65 uL, 40 uL	Maximum 2 minutes イムノア ッセイ時 間不明
Bayer Diagnostics 診断薬部門 はシーメンス に買収	Clinitek Status Analyzer 	D x W x H = 10.7 in x 6.7 in x 6.2 in; 3.65 lbs.	\$789	LED optics, 6 wavelengths	Urine	hCG Test. Additional tests and immunoassays to come.	—	—
Dade Behring Inc. シーメンスに 買収	STRATUS CS STAT Fluorometric Analyzer	18” x 27” x 22”; 140lbs.;	\$50,000		Heparinized whole blood and plasma	Myoglobin; mass CKMB; Troponin- I; BhCG	Minimum 2.7 mL whole blood; 200uL of plasma	Approx. 14 minutes
和光純薬	ミュータス ワコー i30 	据置型 71 kg	800万円	レーザー誘 起蛍光	血清、血漿	AFP-L, AFP, PIVKA II, PCT	4~9.5 mL	9 min

POCT、救急医療、小規模医療機関での検査などへ展開

# 心疾患マーカー測定用センサー



マイクロ流体Chipの写真



ポータブルSPRセンサ本体

## 特徴

1. 心疾患マーカーのBタイプ利尿ペプチド(BNP)を高感度計測  
【**検出限界 : 5 pg/ml**】
2. ポータブルなSPRセンサとマイクロ流路の組み合わせ
3. 迅速（微量、酵素反応、濃縮、観察を同時に行う）

# 家庭・事業所での健康管理

- 物理的な生体情報計測が主体  
    **血圧、脈拍、呼吸、体温、心電図 etc**
- 連続的なモニター（呼吸、血流、血圧 etc.）
- 化学的、生物的な測定は、少ない  
    **血糖、尿糖、尿試験紙、妊娠判定（ムクオト）**

# バイオセンサが利用可能な臨床検査項目(代表例).

- 日常, 家庭・事業所等で使う可能性のある  
センサ
  - アレルギーの検出用センサ
  - 健康管理用センサ: 尿糖, 尿中Cl<sup>-</sup>量...
  - ストレスマーカー: DNA酸化マーカー, アミラーゼ...

# 生体情報の測定頻度

常時(秒)連続測定	心電、血流(物理センサー)、血液ガス
分、時間	グルコース、乳酸、電解質
時間～日	尿素、尿酸、クレアチニン、BNP
週～月	糖化タンパク質、コレステロール、ガンマーカ
非定期的測定	SNPs、病原菌・ウイルス抗体

- ☆ハイリスクグループ、病気の人では高い頻度が必要  
(検査の負担も大きくなる)
- ☆低ランニングコストなデバイスが必要
- ☆頻度の低い測定項目は、その場測定の必要性が低い。

# 尿中・唾液中のストレスマーカー

- 酸化ストレスマーカー

DNA酸化マーカー(8-OHdG等), 脂質酸化マーカー (ヘキサノイルリジン, 4-ヒドロキシノネナール, イソプラスタン等), **SOD**...

- 他のストレスマーカー

コルチゾール, **アミラーゼ**, 5-ヒドロキシインドール酢酸, クロモグラニンA, イムノグロブリン...

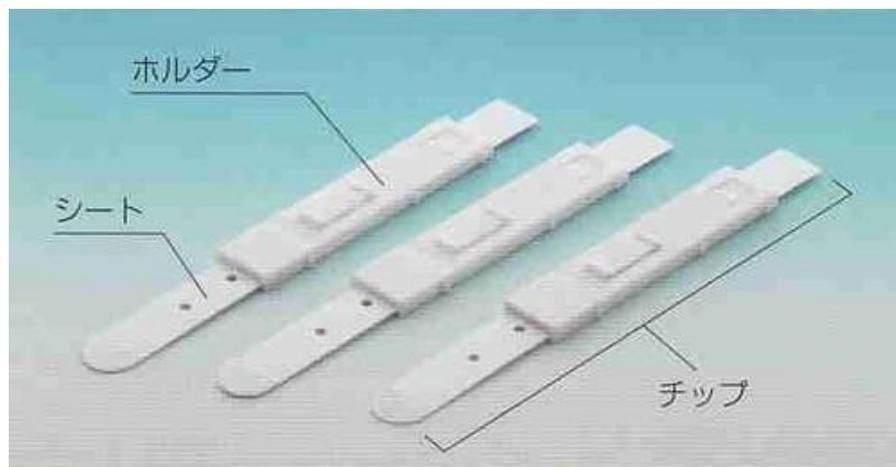
\*赤は酵素センサで測定可能な項目を示す.

# ニプロ唾液アミラーゼモニター(2007年発売)

比色式

測定時間60秒

テストストリップ価格200円/枚



# 健康管理とセンサ

- 物理センサの利用：睡眠計，活動計，血圧計，脈拍計，紫外線測定・・・
- 化学センサの利用：血中ヘモグロビン濃度(バイタルサイン)・・・
- バイオセンサの利用：アレルギー，ストレスマーカー，尿糖，塩分摂取量???
- ・・・今まで無しで済んでいたセンサ. ランニングコストの比較的高いバイオセンサがこの領域に入り込めるか？  
(酵素センサーは免疫センサに比べると安価)

# 本日の話題

## 1. 背景

- ①高齡化社会、医療費
- ②医療用、健康管理バイオセンサの現状
- ③市場規模と特徴

## 2. 簡便で高性能なバイオセンサ、チップ

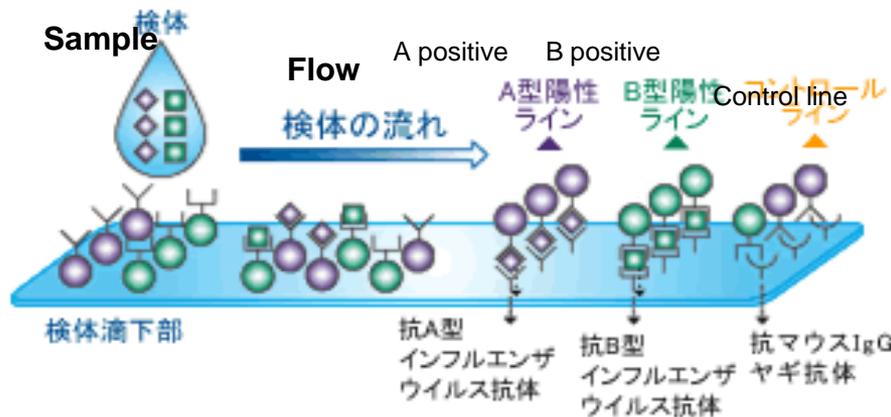
- ①ポータブルシステムへ向けた取り組み
- ②家庭用バイオセンサ、バイオチップへの課題

## 3. 有機エレクトロニクスへの期待

- ①簡便なバイオセンサ、医療検査デバイスの現状
- ②プリンタブルバイオセンサ

# イムノクロマトグラフィ (Immuno-Chromatography)

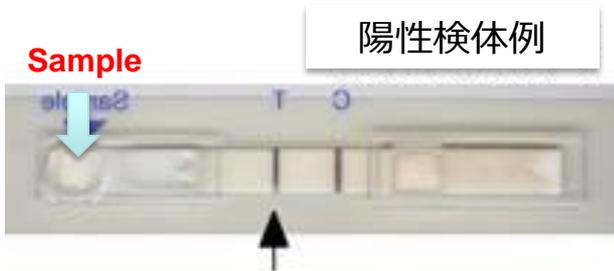
## 測定原理



[http://www.roche-diagnostics.jp/img/products/npt/tamitest/t\\_top/sokutei.gif](http://www.roche-diagnostics.jp/img/products/npt/tamitest/t_top/sokutei.gif)

- ◇ A型インフルエンザウイルス抗原
- B型インフルエンザウイルス抗原

- 金コロイド標識抗A型インフルエンザウイルス抗体
- 金コロイド標識抗B型インフルエンザウイルス抗体



<http://www.iph.pref.osaka.jp/news/vol28/28-2.html>

\* 極めて簡便、少ない試料



\* 検出限界、定量性に課題

# 尿中酸化ストレスマーカー測定システム

テクノメディカ（株）

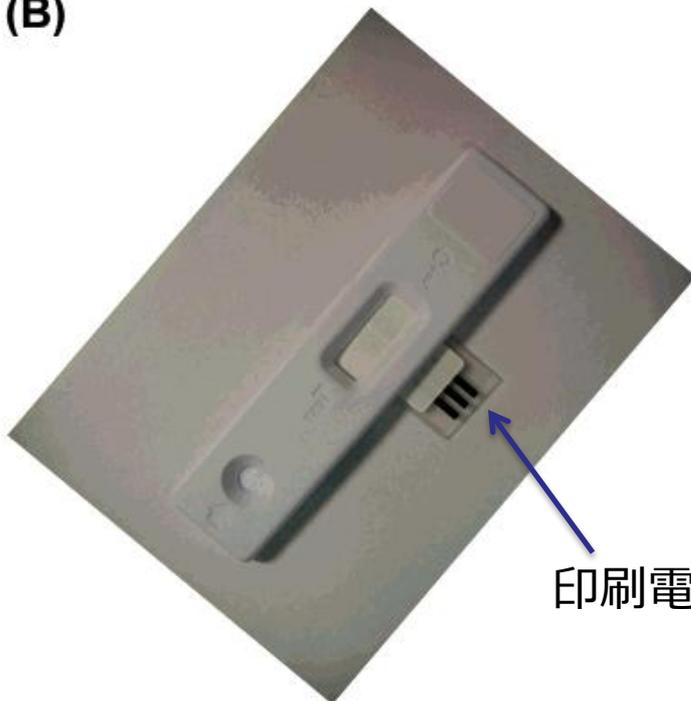


尿中の酸化ストレス物質である8-OHdG  
とクレアチニンの濃度を測定

尿濃度は変化するため  
クレアチニン濃度で補正

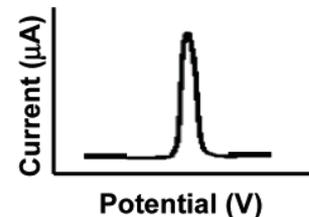
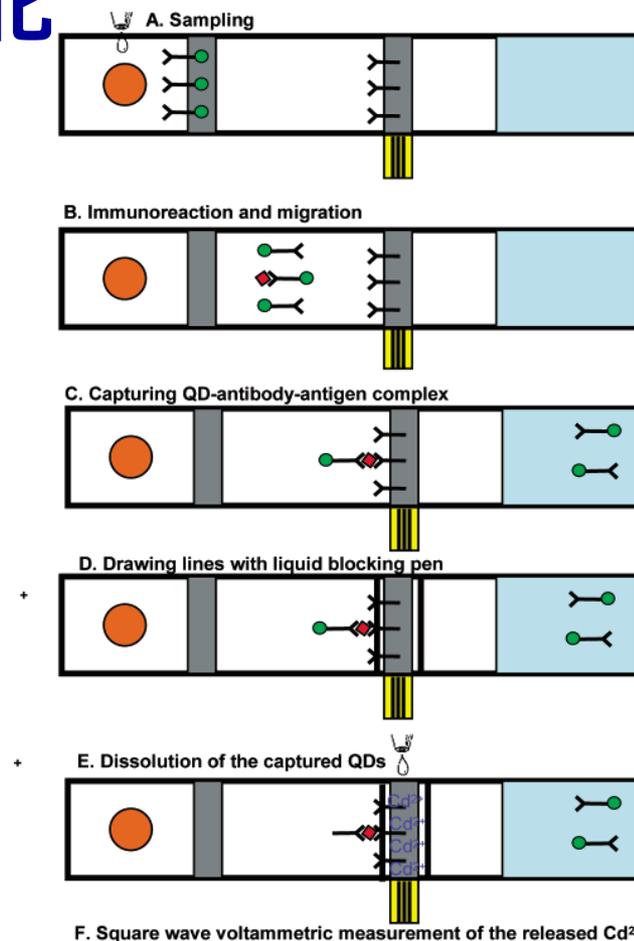
# イムノクロマトグラフィの定量化

(B)



印刷電極

全体の外観



Primary antibody      Antigen  
 QD-antibody conjugate

# プリンタブル素子のバイオチップへの適合性

項目	Si 素子	プリンタブル素子	重要性
作製プロセス	ホトリソ やや高温	印刷 <100°C	◎
生体分子固定化	物理吸着、共有結合	印刷 共有結合	○
長期安定性	◎	○	△
感度 選択性	○	? ?	○
コスト	△	◎	◎

- 低温で作製可能で生体分子を扱いやすい（固定化法など今後の検討課題）
- 生体試料は使い捨てのデバイスが多い（長期安定性の重要性は低い、
- 低コストは、非常に重要
- **感度、選択性は、素子の作製法や生体分子固定化法に恐らく影響**

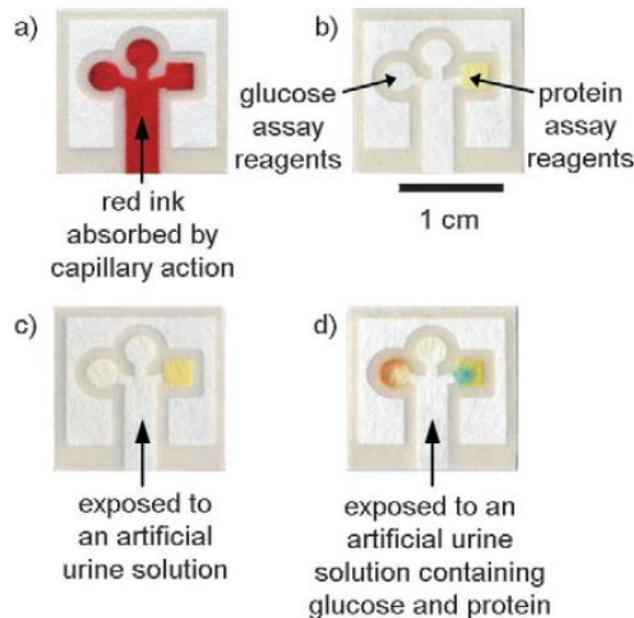
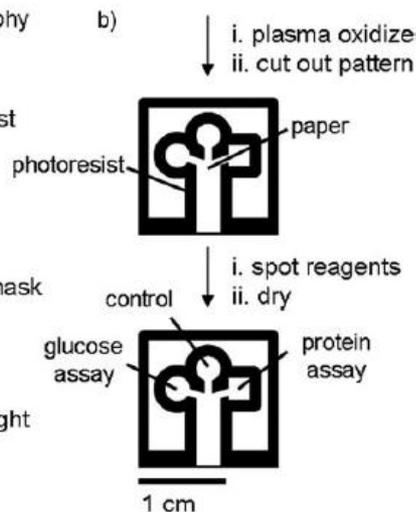
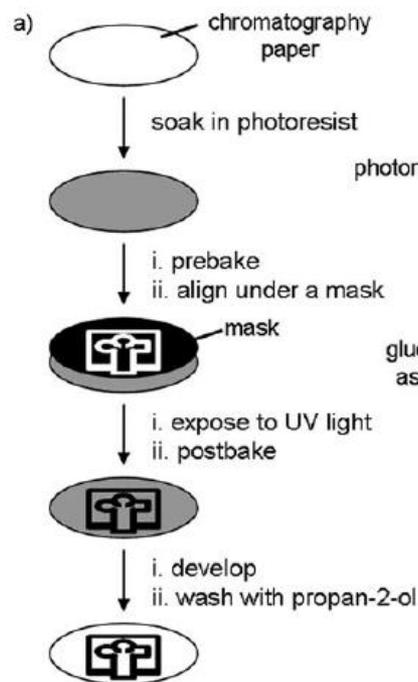
# プリンタブルバイオチップ

**Bioassays**

DOI: 10.1002/anie.200603817

## Patterned Paper as a Platform for Inexpensive, Low-Volume, Portable Bioassays\*\*

Andres W. Martinez, Scott T. Phillips, Manish J. Butte, and George M. Whitesides\*



紙ベースのチップを用いて  
キャピラリーホースで試料を  
導入 (グルコース、蛋白)

国内では、慶応大  
広島大

# 紙で作製した血糖センサ

PAPER

www.rsc.org/loc | Lab on a Chip

## Integration of paper-based microfluidic devices with commercial electrochemical readers†

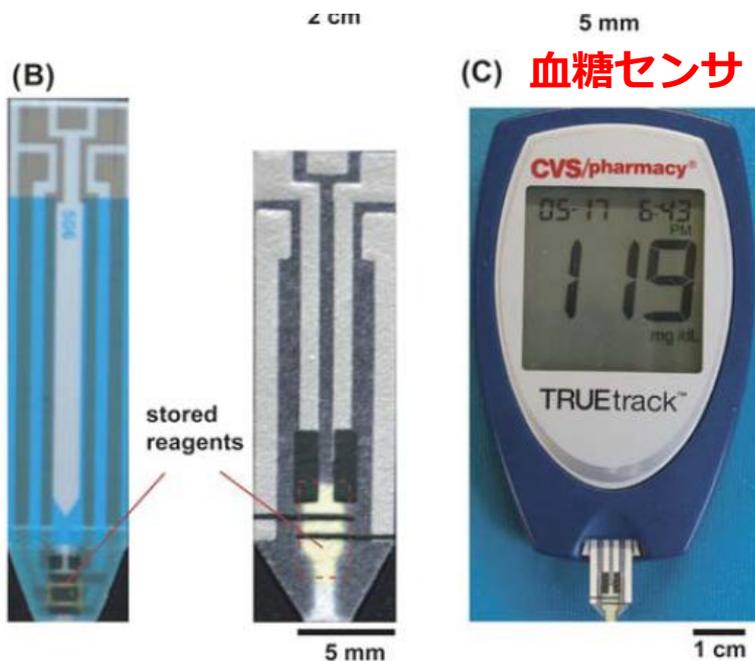
Lab Chip, 2010, 10, 3163–3169 | 3

Zhihong Nie, Frédérique Deiss, Xinyu Liu, Ozge Akbulut and George M. Whitesides\*

Received 24th July 2010, Accepted 14th September 2010

DOI: 10.1039/c0lc00237b

The combination of simple Electrochemical Micro-Paper-based Analytical Devices (E $\mu$ PADs) with commercially available glucometers allows rapid, quantitative electrochemical analysis of a number of compounds relevant to human health (*e.g.*, glucose, cholesterol, lactate, and alcohol) in blood or urine.



市販の血糖センサのチップを  
紙ベースのチップで代替

# 免疫測定チップ

Clinical Analytics

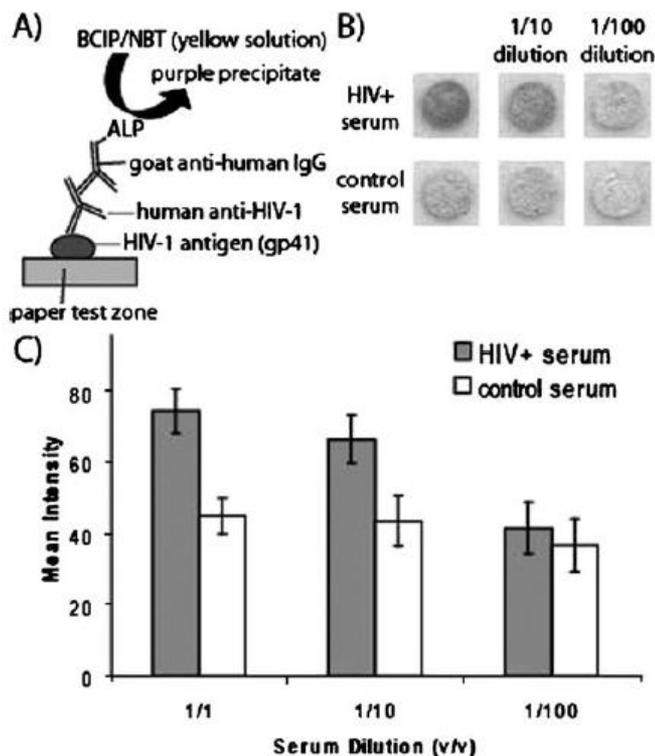
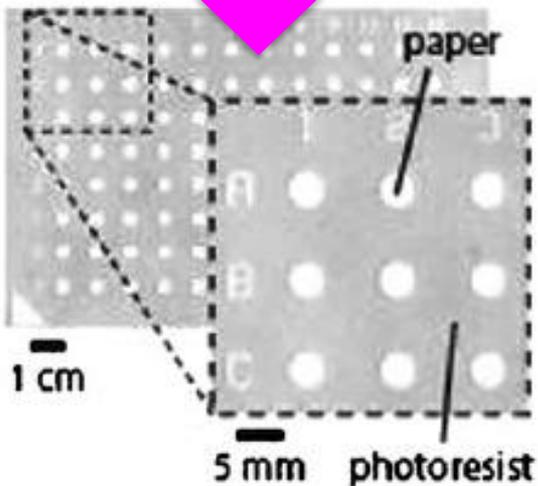
## Paper-Based ELISA\*\*

Chao-Min Cheng, Andres W. Martinez, Jinlong Gong, Charles R. Mace, Scott T. Phillips, Emanuel Carrilho, Katherine A. Mirica, and George M. Whitesides\*

樹脂  
成型品



紙に  
印刷



# プリンタブルバイオチップの要素技術

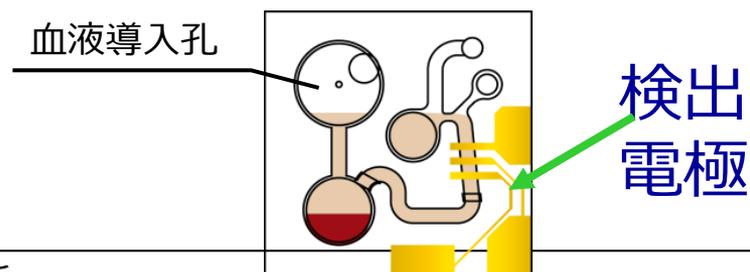
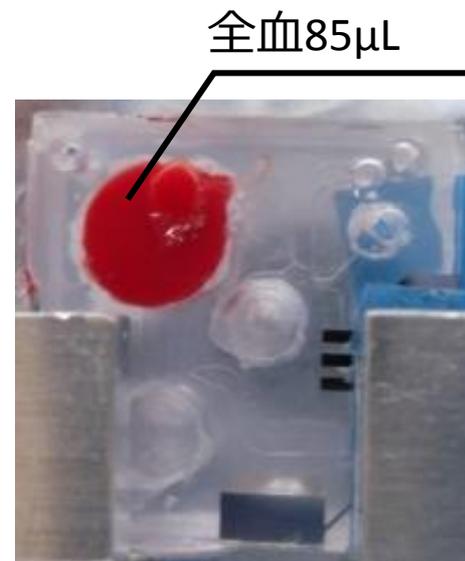
## • 印刷エレクトロニクス【プロセス】

- 1) 既存の印刷バイオチップは、まだまだプロセスなど改良の余地が大きい

(エレクトロニクス分野ほど進んでいない)

- 2) FETや光学素子などのプロセスは優れている。

試料導入や生体試料の簡便前処理、  
例えば印刷流路形成など



# プリンタブルバイオチップの要素技術

- 生体(成分)固定化: 抗体や酵素

分子認識膜の構造で、感度が変化

- 非特異的な吸着の抑制(表面処理)

生体試料には、細胞や血球など様々な妨害成分が混在

疎水性表面などには、蛋白質等が吸着し、選択性が低下

# プリンタブルバイオチップの要素技術

- 生体(成分)固定化: 抗体や酵素

分子認識膜の構造で、感度が変化

- 非特異的な吸着の抑制(表面処理)

生体試料には、細胞や血球など様々な妨害成分が混在

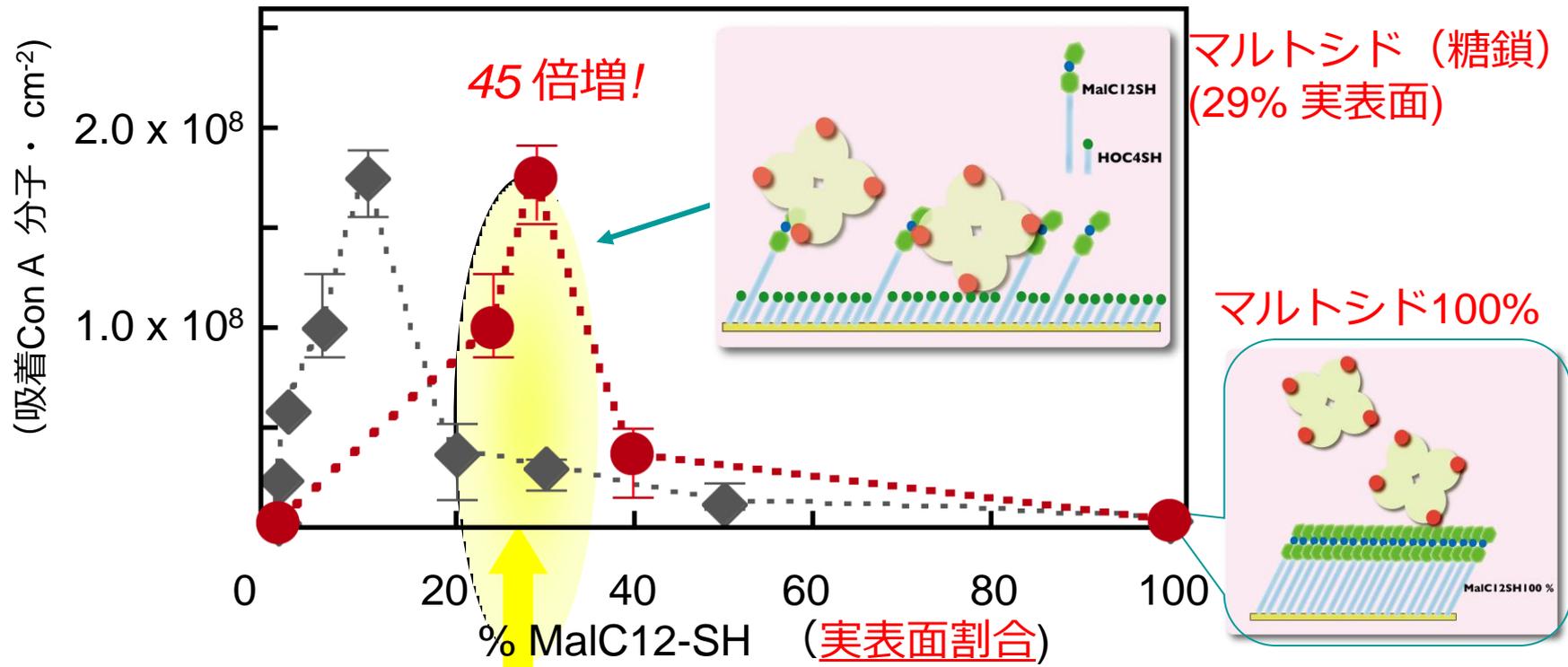
疎水性表面などには、蛋白質等が吸着し、選択性が低下



**素子表面と分子認識膜の界面設計が重要**

# 界面ナノ構造制御によるレクチンの高感度検出

糖鎖突出構造で大幅に分子認識能向上

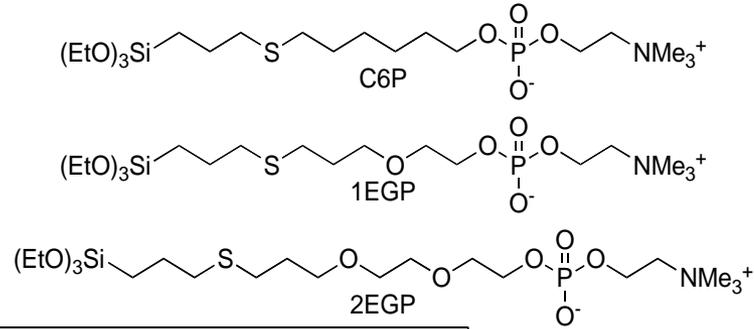


Con A 吸着量：混合膜（構造膜） >> 糖100%膜

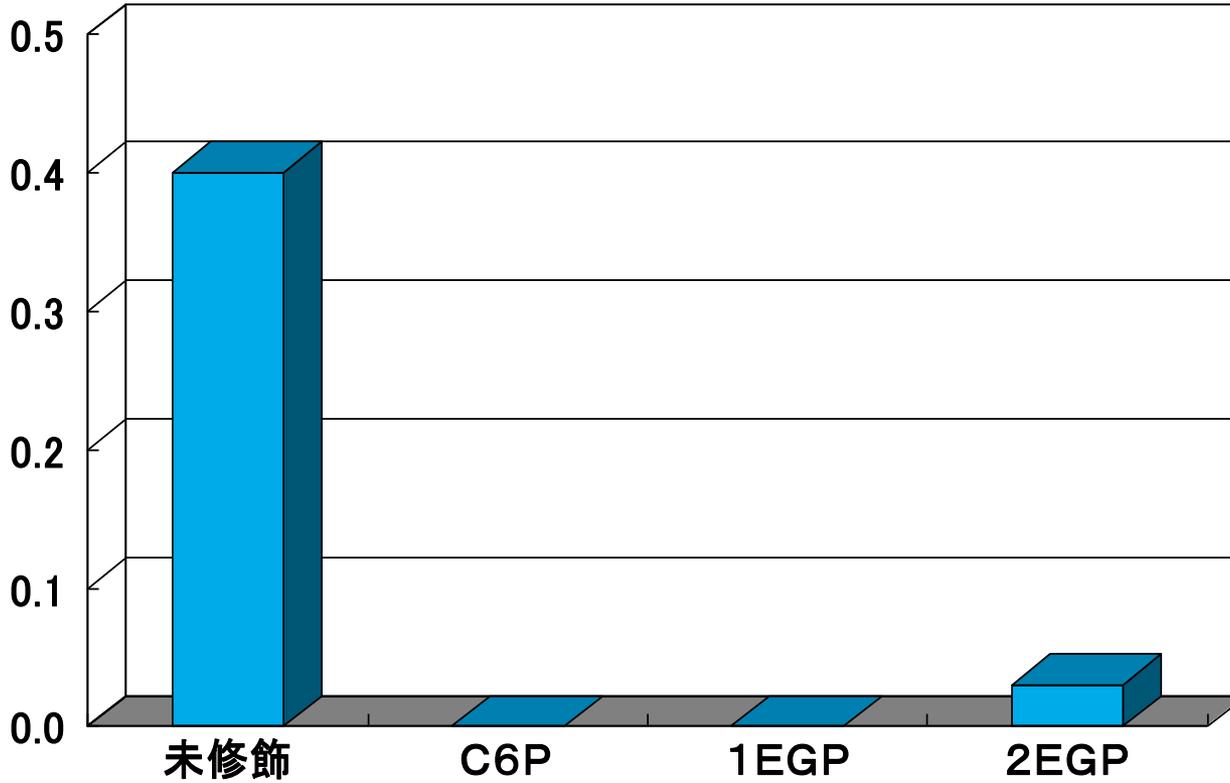
レクチン認識分子（糖鎖末端）100%の時より  
糖鎖分子が突出したハイブリッド系で高い認識能

# タンパク質の非特異吸着を抑制する表面修飾材料の開発

シリカ基板を表面修飾できる  
ホスホリルコリン-シラン化合物を開発



吸着量に比例



手順

1. アセトン超音波洗浄 10分
2. 減圧乾燥 1時間
3. 表面修飾: 浸漬 15時間  
溶液濃度: 1 mM / トルエン
4. アセトン超音波洗浄 1分
5. P B S 溶液中測定
6. 5 mg / ml B S A 溶液に浸漬 5分後測定
7. 同量の P B S 溶液で洗浄 3回後測定

**結果**  
BSAの非特異  
吸着を効果的に  
抑制

BSA:牛血清アルブミン

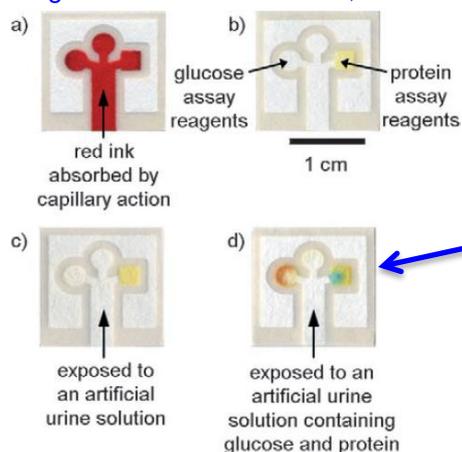
# プリンタブルバイオチップの要素技術

- インク材料 (素子配線 + 生体分子固定化インクなど)

☆ 素子、配線用インク：金属ナノ粒子、  
高分子【有機】導電材料、ナノカーボン

☆ センサインク：色素固定化粒子、塗布単分子膜形成  
生体分子（酵素、抗体、DNA等）固定化粒子

Angew. Chem. Int. Ed. 2007,



例：色素を印刷しただけでは、試料で溶出、流動して不均一な色変化を起こす。

# まとめ

- マイクロ流路などを利用した小型検査装置が開発されつつある。イムノクロマトなどの簡便なシステムも普及
- 非医療機関で使用するセンサは、血糖センサ以外は、まだまだで、コストや簡便性等課題が多い。  
(加えて真に必要性のあるターゲットを探すことが重要)
- プリントブルな有機デバイスは、簡便性やコストの点で上記課題の解決が期待される。
- プリントブルバイオチップに適したプロセス、材料【インク等】の開発、界面設計などの技術要素が重要