

研究終了報告書

「多次元生体化学情報の収集・時空間解析へ向けた超嗅覚センサシステムの創製」

研究期間：2019年10月～2023年3月

研究者：長島 一樹

1. 研究のねらい

数百種類以上の揮発性分子群で構成される生体ガス(呼気・皮膚ガスなど)は、血液や尿と同様に生体活動の代謝物であると共に、サンプリングが極めて容易な生体化学情報源である。現在、生体ガス分析には大型のガスクロマトグラフ質量分析装置が不可欠であるが、携帯端末に搭載可能な超小型センサデバイスを介して生体ガスの電氣的検出・識別が実現すれば、血液検査や従来生体ガス分析では困難であった連続的な生体化学情報の収集・時空間解析が可能となる。また、生体ガスに含まれる膨大な化学情報を多角的に抽出できれば、生体内の複雑な生体活動の理解へ繋がる他、従来関連付けることが困難であった人間と環境とのインタラクションを理解・デザインする新しいアプローチ・付加価値を提案できると予想される。しかしながら、既存のセンサシステム・原理では、【問題①】生体ガス中に含まれる化学特性が類似した分子種の識別や、【問題②】環境により変動する生体ガス成分から安定的に生体化学情報を収集することは極めて困難であり、生体ガスを介した多次元生体化学情報の収集・時空間解析デバイスプラットフォームの構築にまで至っていないのが現状である。

そこで本研究では、生体化学情報源として特に生体呼気に着目し、変動する環境下でも安定的に“匂い”成分から生体化学情報を収集可能な高堅牢性人工嗅覚センサシステムを創製し、本デバイスを介して呼気センシングを行い、得られるデータに基づき多次元生体化学情報収集・時空間解析を実証することで、人と環境のインタラクションの解明・デザインに資する新しいセンシングプラットフォームを構築することを狙いとする。上記研究目的の達成へ向けて、(課題1)堅牢性と分子認識能を兼ね備えた人工嗅覚センサ材料開発、(課題2)多次元化学データ解析プラットフォームの構築、(課題3)呼気成分分析データおよび呼気センシングデータに基づく多次元生体化学情報収集の原理実証の3項目を達成すべき技術課題として掲げ、研究計画を実施した。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究の目的を達成するために、(課題1)堅牢性と分子認識能を兼ね備えた人工嗅覚センサ材料開発、(課題2)多次元化学データ解析プラットフォームの構築、(課題3)呼気成分分析データおよび呼気センシングデータに基づく多次元生体化学情報収集の原理実証の3項目の課題に取り組んだ。

課題1では、堅牢性センサ材料への分子認識能付与を目指して、金属酸化物固体表面上における分子挙動分析を行った。その結果、固体表面上の分子吸着・反応・脱離挙動の理解と制御が分子センシング特性向上へ向けて極めて重要な役割を果たすことが明らかになった。また、本研究では上記とは逆のアプローチとして、分子認識センサ材料への堅牢性付与を目指す研究にも取り組んだ。高分子-カーボン複合センサの劣化メカニズム解明に取り組み、明らかにした劣化要因に基いて材料化学的アプローチによる材料設計を行うことで、センサの長期安定動作性を実現した。さらに、水分子選択的捕捉機能を示す除湿ナノデバイスを創製・分子センサとの集積化を行い、高湿度環境下における堅牢な分子センシングを実現した。

課題2では、匂い成分分析データを二次元画像化し、画素毎に機械学習と判別を行うアプローチにより、多成分バイオマーカー分子群を同時検出するデータ解析法を構築した。本手法を介して、肺がん患者の模擬呼気に含まれるバイオマーカー群を極低濃度で検出することに成功した。

課題3では、呼気成分分析・呼気センシングによる生体認証を行った。呼気成分分析データに基づき個人識別のバイオマーカー探索を行うと共に、人工嗅覚センサを用いて得られた呼気センシングデータに基づき、国籍・性別・年齢の異なる20名の個人識別に成功した。上記一連の結果に基づき、呼気センシングを介した多次元生体化学情報の収集・時空間解析へ向けたデバイス・データ解析プラットフォームの構築に成功した。

(2) 詳細

【課題1： 堅牢性と分子認識能を兼ね備えた人工嗅覚センサ材料開発】

堅牢性センサ材料への分子認識能付与

(1-1) センサ表面上の分子挙動の理解と制御

一般に、固体表面上の分子挙動は結晶面に強く依存するため、多様な結晶面が混在する従来の金属酸化物半導体センサ表面においては、分子挙動を包括的に理解・制御することは困難であった。そこで本研究では、独自手法により結晶面が規定された巨大表面をもつ金属酸化物半導体ナノワイヤ構造体を設計し、界面原子拡散を利用したアプローチ

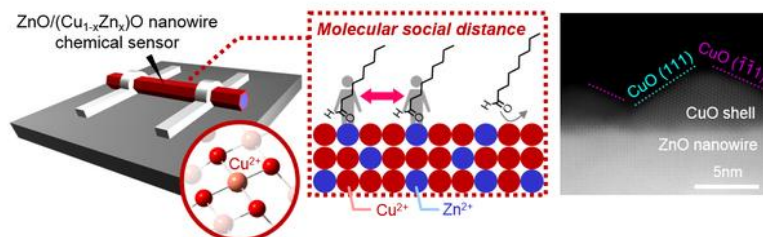


図 1 ZnO/(Cu_{1-x}Zn_x)O コアシェルナノワイヤセンサの表面構造と明らかにした分子吸着モデル

によりカチオン組成を制御した表面上の分子吸着・反応・脱離挙動を追跡することで、表面分子挙動の理解・制御を目指した。ZnO/(Cu_{1-x}Zn_x)O コアシェルナノワイヤ表面におけるカルボニル化合物の状態分析では、Cu²⁺とZn²⁺は同等の配位数・ルイス酸性を有するイオン種であるにも関わらず、CuO(111)面内のCu²⁺が持つ平面四配位構造に起因して分子吸着が抑制されることを見出した。この特徴に基づいて表面カチオン組成を制御した結果、従来意図せずに生じていた表面二量化反応が抑制されると共にセンサ駆動速度が5倍程度向上した。上記結果は、固体表面上の分子挙動の理解と制御が分子センシング特性向上へ向けて極めて重要な役割を果たすことを示すものである。

分子認識センサ材料への堅牢性付与

(1-2) 高分子-カーボン複合センサの堅牢化設計

上記では堅牢なセンサ材料である金属酸化物への分子認識機能付与に関する検討を行ったが、分子認識機能を有するセンサ材料に対して堅牢性を付与できれば、新たな方向性で堅牢な分子認識センサを実現できる可能性がある。そこで、高分子-カーボン複合材料から成るセンサの劣化メカニズムを追究し、材料化学的なアプローチによるセンサの堅牢化を目指した。ポリエチレングリコール(PEG)及びカーボンブラック

(CB)から成るセンサ材料の検討では、各種雰囲気下におけるセンサ応答と分子構造の変化をモニタリングし、センサの劣化がPEGの酸化分解に起因することを明らかにした。また、上記知見に基づいて適量のアスコルビン酸(犠牲酸化剤)を添加することで、PEGの酸化分解及びセンサ劣化が劇的に改善され、30日間の長期安定動作性が実現した。

(1-3) 水分子選択的捕捉機能を示す除湿ナノデバイスの創製

水蒸気は分子センサの感度低下を招くため、高湿度環境下における高感度センシングの実現は本分野の重要な課題である。特に、室温センシングを基本とする高分子-カーボン複合センサでは水蒸気の影響は極めて深刻なもの

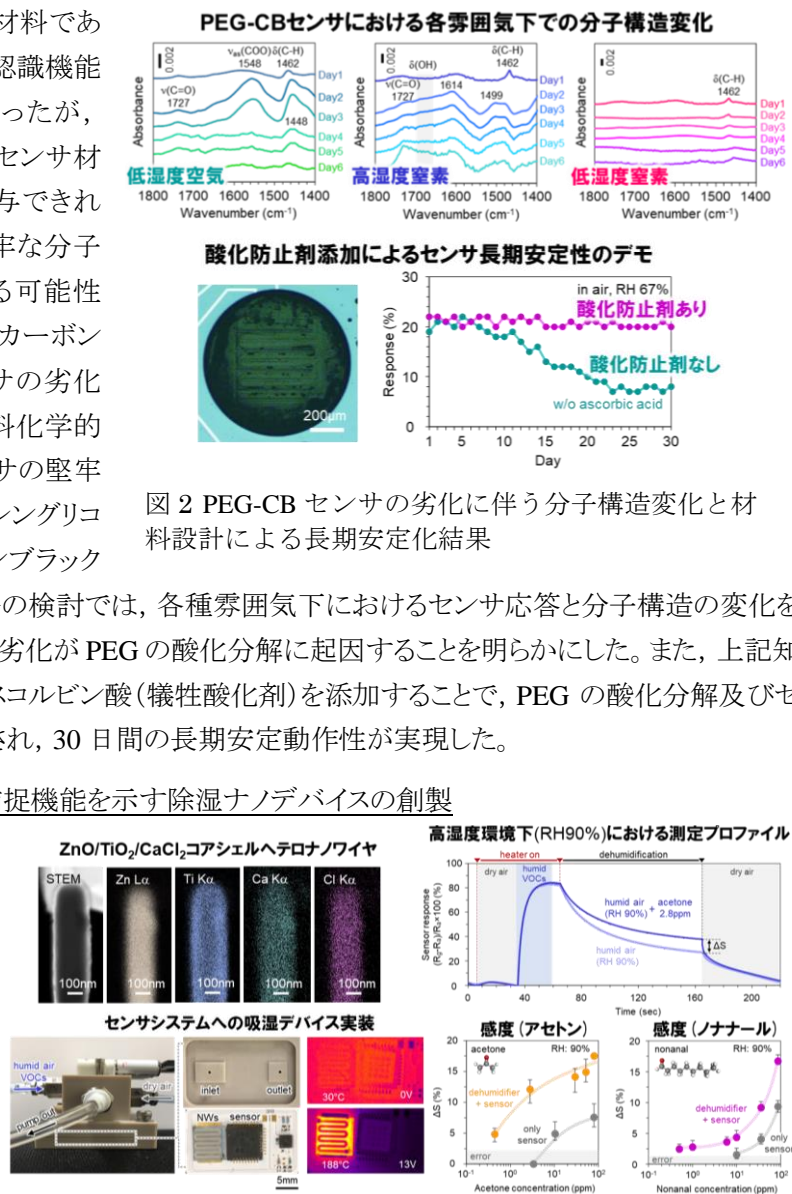
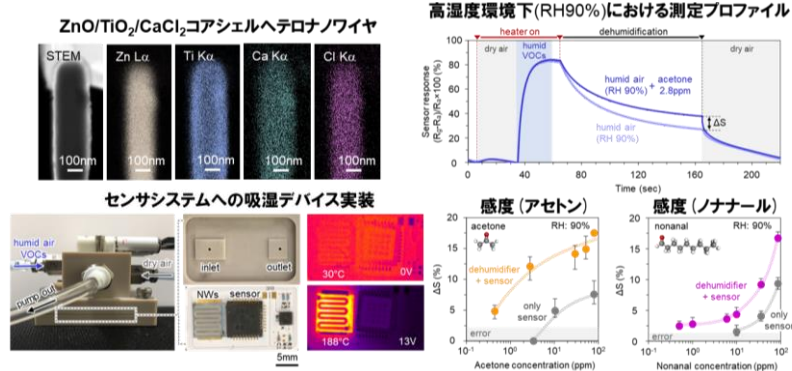


図 2 PEG-CB センサの劣化に伴う分子構造変化と材料設計による長期安定化結果

図 3 水分子選択的捕捉機能を有する新規除湿デバイスと高湿度環境下の分子センシング



となる。そこで本研究では、金属無機化合物 CaCl_2 が水和構造の安定性に基づいて水分子を選択的に捕集可能なことを見出すと共に、 $\text{ZnO}/\text{TiO}_2/\text{CaCl}_2$ コアシェルヘテロナノワイヤから成る新規除湿ナノデバイスを構築し、センサシステムに実装した。各種条件検討により、加熱脱水-吸湿の繰り返し耐性(50 回以上)や高速吸湿性能(1cm²サンプルで 140mL の容器内の湿度を 300 秒以内に 90%→57%(大気レベル)まで低減)を達成し、吸湿デバイスを用いた分子センシングにおいては湿度 90%環境下における分子検出下限濃度を 20 倍以上引き下げることに成功した(ノナール 10ppm→0.5ppm, アセトン 10.4ppm→0.4ppm)。

【課題 2: 多次元化学データ解析プラットフォームの構築】

(2-1) 匂いデータ二次元画像化と機械学習の融合によるデータ解析

生体呼気中の揮発性分子群を介した多次元生体化学情報収集へ向け、状態識別に係るマーカー分子群の種類を同定することは、複雑な生体活動を理解する上で極めて重要である。しかしながら、数千にも及ぶ分子群から成る生体呼気成分の網羅解析では、多成分バイオマーカーの同時検出やそれらの相関

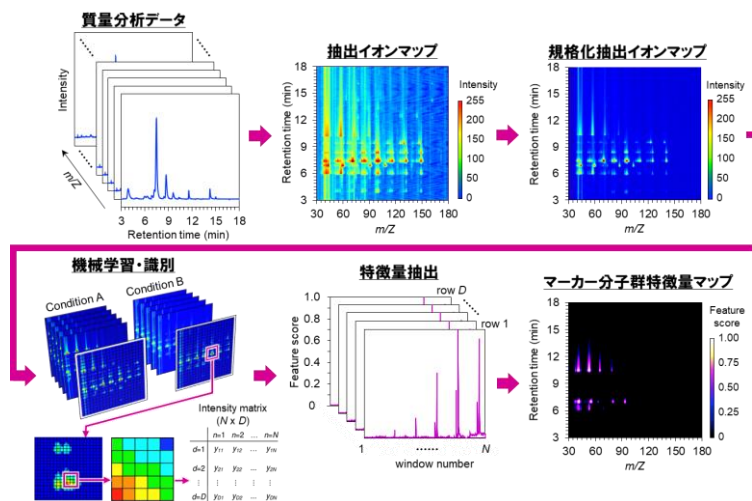


図 4 匂いデータ二次元画像化と機械学習を融合したデータ解析法

性に関するデータ解析は困難であり、高信頼性と高スループットを備えた大規模データ解析法が求められてきた。そこで本研究では、イメージプロセッシングと機械学習を融合した新規データ解析法を開発した。本手法を用いて、肺癌患者の模擬呼気に含まれるバイオマーカー群 5 種を 10ppb 以下の極低濃度で検出すると共に、データ解析時間を従来の 1/10 程度にまで短縮することに成功した。

【課題 3: 呼気成分分析・呼気センシングによる多次元生体化学情報収集】

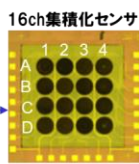
(3-1) 生体呼気センシングによる生体認証技術

生体呼気センシングを介した化学情報に基づく生体認証技術は、物理情報に基づく従来の生体認証技術において致命的な欠点となる“情報窃取による長期なりすまし”を本質的に解決するための新しいアプローチとなる可能性がある。そこで本研究では、上記で構築したデータ解析法に基づき、呼気成分分析により個人識別のバイオマーカー探索を行うと共に、16ch の高分子-カーボン複合センサからなる人工嗅覚センサを用いて呼気センシングによる生体認証を行った。国籍・性別・年齢の異なる 20 名を対象として行った個人認証実験では、97%以上の識別精度が得られると共に、センサ数の増加に伴う識別精度・再現性の向上効果を見出した。

生体呼吸センシングによる生体認証の概念図



センシングの様子



20名を対象とする個人認証の結果

予測	V ^{#1}	V ^{#2}	V ^{#3}	V ^{#4}	V ^{#5}	V ^{#6}	V ^{#7}	V ^{#8}	V ^{#9}	V ^{#10}	V ^{#11}	V ^{#12}	V ^{#13}	V ^{#14}	V ^{#15}	V ^{#16}	V ^{#17}	V ^{#18}	V ^{#19}	V ^{#20}
V ^{#1}	27	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#2}	0	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#3}	0	0	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#4}	0	0	0	32	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#5}	0	0	0	0	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#6}	0	0	0	0	0	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#7}	0	0	0	0	0	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#8}	0	0	0	0	0	0	0	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#9}	0	0	0	0	0	0	0	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#10}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#11}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#12}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#13}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	0	0	0	0	0	0	0
V ^{#14}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	0	0	0	0	0	0
V ^{#15}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	30	0	0	0	0	0	0
V ^{#16}	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0
V ^{#17}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	22	0	0	0	0	0
V ^{#18}	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	35	0	0	0	0
V ^{#19}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	20	0	0	0
V ^{#20}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	29	0

図 6 生体呼吸センシングによる生体認証の概念図と 20 名対象の個人認証実験の結果

【他の研究者や産業界との連携】

本研究課題を通じて、高分子-カーボン複合材料センサとその集積化デバイスに関する研究ではパナソニックインダストリー株式会社と連携することができた。また、ヒトの状態検知に関しては、東京大学天野薫教授とは脳波計測、横浜国立大学太田裕貴准教授とは頭部付近の血中酸素濃度(SpO₂)計測において連携することができた。加えて、呼吸センシングによる生体認証において「生体における微粒子の機能と制御」さきがけ領域の名古屋大学安井隆雄准教授と連携できた。

3. 今後の展開

本研究では、呼吸センシングを介した多次元生体化学情報の収集・時空間解析へ向けて堅牢な人工嗅覚センサデバイスおよび匂いデータ解析に関する基盤技術を構築した。今後は、堅牢性と分子認識能を兼ね備えた人工嗅覚センサ材料開発を継続して行い、人工嗅覚センサにおける異種センサ集積度の向上を狙うと共に、呼吸センシングを介してより複雑な生体化学情報の収集を目指す。また、本研究で開発した水分子選択的捕捉機能を示す除湿ナノデバイスにより、高湿度環境下での高感度分子センシングを実証したが、数 ppb レベルの極低濃度バイオマーカーの検出は未だ困難であり、その場での呼吸センシングを実施できる状況には至っていない。今後は除湿ナノデバイスの性能向上により本課題を克服することで、あらゆる場所での呼吸センシング・モニタリングが可能となり、生体化学情報の時空間解析が本質的に可能になると予想される。これにより、呼吸センシングにより得られる多次元生体化学情報と環境情報との相関付けを行い、人-環境インタラクションの理解と制御、ひいては新たな住環境のデザインへと繋げたい。加えて、本研究では生体呼吸を対象とした研究に限定して研究計画を遂行してきたが、得られた知見・技術はあらゆる匂いセンシングへと適用可能である。今後は、空気質や食物の品質モニタリング、半導体デバイスや医薬品の製造プロセスへの適用、呼吸・体臭による疾病の超早期検出など、広範な分野への応用・実用化へ向けて研究を展開する。

4. 自己評価

本研究では、堅牢性と分子認識能を兼ね備えた人工嗅覚センサ材料開発、多次元化学データ解析プラットフォームの構築、呼気成分分析データおよび呼気センシングデータに基づく多次元生体化学情報収集の原理実証に取り組み、研究目的とした呼気センシングを介した多次元生体化学情報の収集・時空間解析へ向けたデバイス・データ解析プラットフォームの構築に成功した。デバイス関連では、当初予定していた堅牢な金属酸化物センサへの分子認識能付与には成功したものの、異種センサ集積化技術開発に想定以上の時間を費やしたため研究期間内では未達成の課題となった。しかしながら、分子認識能を有する高分子-カーボン複合センサへの堅牢性付与へと研究方針の転換を図ったことで、異種センサ集積化に関する課題も解決された。多次元生体化学情報収集に関しては、データ解析技術の開発に加え、各種生体情報の無侵襲収集・モニタリングに成功し、現在論文化に向けて結果をまとめている。また、当初の予定にはなかった水分子選択的除湿ナノデバイスや呼気生体認証、その他の分子センサ材料開発にも成功した。現在までの成果として責任著者で論文 13 報 (*ACS Nano*, *Nano Lett.*, *Commun. Mater.*, *Chem. Sci.* を含む) を発表し、2 件のプレスリリースを行っている。これに対して、各方面から高い評価を受けると共に数多くの企業との共同研究へと繋がっている。また、一連の成果は、文部科学大臣表彰 若手科学者賞として表彰された。これらのことから、さきがけ研究として十分な成果を成し遂げることができ、私自身さきがけ研究を通して研究者として大きく成長できたと考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 13件

1. C. Jirayupat, K. Nagashima, T. Hosomi, T. Takahashi, W. Tanaka, B. Samransuksamer, G. Zhang, J. Liu, M. Kanai and T. Yanagida, "Image Processing and Machine Learning for Automated Identification of Chemo-/Biomarkers in Chromatography-Mass Spectrometry." *Analytical Chemistry* 2021, vol.93, pp.14708-14715. Selected as Supplementary Cover

本論文では、ガスクロマトグラフ質量分析(GCMS)により得られた匂い成分分析データを 2 次元画像化し、機械学習を介して画素毎に判別するアプローチにより、多成分のバイオマーカー分子の特徴を網羅的に同定する方法論を提案した。本提案手法により、肺がん患者模擬呼気に含まれる 10ppb 以下の極微量バイオマーカー分子群 5 種を同定し、同手法の有用性を実証した。

2. W. Li, K. Nagashima, T. Hosomi, C. Wang, Y. Hanai, A. Nakao, A. Shunori, J. Liu, G. Zhang, T. Takahashi, W. Tanaka, M. Kanai and T. Yanagida, "Mechanistic Approach for Long-Term Stability of a Polyethylene Glycol-Carbon Black Nanocomposite Sensor." *ACS Sensors* 2022, vol.7, pp.151-158. Selected as Front Cover

本論文では、ポリマー-カーボンナノコンポジットセンサにおける劣化メカニズムの解明と堅牢化設計に取り組んだ。電気伝導測定と分光測定を同一デバイス上で実施可能な評価用デバイスを構築し、センサの劣化と分子構造の変化を直接リンクさせることで、分子の酸化分解

に伴うセンサ劣化メカニズムを明らかにした。得られた知見に基づき低分子量酸化防止剤を最適添加することで、センサ応答を阻害しない堅牢なセンサを30日間の安定動作性と共に実証した。

3. C. Jirayupat, K. Nagashima, T. Hosomi, T. Takahashi, B. Samransuksamer, Y. Hanai, A. Nakao, M. Nakatani, J. Liu, G. Zhang, W. Tanaka, M. Kanai, T. Yasui, Y. Baba and T. Yanagida, "Breath odor-based individual authentication by an artificial olfactory sensor system and machine learning." *Chemical Communications* 2022, vol.58, pp.6377-6380. Selected as Outside Front Cover

本論文では、人工嗅覚センサを介した呼気センシングによる個人認証の提案・原理実証を行った。呼気成分分析によりバイオマーカー候補を同定した後、センサを介した微量のバイオマーカー検出機能を実証すると共に、呼気センシングによる個人認証を試み、識別に使用するセンサ数を増加させることで判別モデルの信頼性・再現性が上昇することを見出した。得られた知見に基づき16チャンネルの人工嗅覚センサを用いて20名の対象者の呼気センシングを行い、97.8%の判定精度で個人識別を行うことに成功した。

(2)特許出願

該当なし

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

- ・【受賞】令和4年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞(2022年4月20日)
- ・【受賞】知財番付2022 東ノ横綱(2022年12月26日)
- ・【プレスリリース】木材由来、電気特性と3D構造をカスタマイズできるナノ半導体を創出～持続可能なエレクトロニクスの実現に道～(2022年4月27日)
- ・【プレスリリース】人工嗅覚センサーを介した呼気センシングによる個人認証～化学情報による偽造できない生体認証技術実現へ期待～(2022年5月20日)
- ・【学会発表等】招待講演6件, 一般講演17件, 解説記事/総説7報