

機関番号：82108

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03588

研究課題名(和文) 超高次元データ解析アルゴリズムに基づく呼気診断センサのハード・ソフト双方向開発

研究課題名(英文) Development of sensor hardware/software toward breath diagnostics based on multi-dimensional data analysis algorithm

研究代表者

吉川 元起 (Yoshikawa, Genki)

国立研究開発法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・グループリーダー

研究者番号：70401172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,400,000円

研究成果の概要(和文)：呼気などのように、多くの成分が混合された複雑なニオイを的確に識別するためには、化学選択性の異なる複数のセンサからなるハードウェアと、そこから得られる超高次元データを解析するソフトウェアの両面の最適化が重要となる。本研究では、センサの感応膜材料を中心にセンサシステム要素の開発を進めると同時に、データの基本的な解析方法についても詳細な検討を行った。さらに、超高次元データを機械学習によって解析し、その結果を元にセンサの最適化を行うことによって、複雑なニオイの判別精度を大きく向上させることができることを実証した。このように本研究では、センサをハード・ソフト双方向で最適化する指針の確立に成功した。

研究成果の概要(英文)：Accurate identification of complex smell/odor (e.g. exhaled breath) composed of diverse molecules requires optimization of both hardware (multiple sensors with diverse chemical selectivity) and software (multidimensional data analysis). In this study, sensor system components including receptor materials have been developed together with the detailed investigation into basic analytical methods of sensing data. Further, significant enhancement of predication accuracy of complex smell/odor has been demonstrated through the optimization of sensors based on machine learning of multidimensional sensing data. These studies provide a guideline for hardware-software mutual optimization of sensors.

研究分野：Olfactory Sensors

キーワード：olfactory sensors MSS nanomechanical sensors receptor materials nanoparticles data analysis machine learning

1. 研究開始当初の背景

非侵襲性の呼気診断は、高齢化社会に向けての次世代医療技術の切り札として、その実現が世界的に切望されている。代謝経路の最終産物である呼気には、1,000 種類以上の成分が含まれていると言われており、疾病や健康状態に起因する代謝の変化に伴って、複雑に変化することが知られている。人間の鼻は、400 種類ほどの多様な嗅細胞により、複雑な「ニオイ」をひとつの「パターン」として認識していることが、神経科学的に明らかになってきている。

本研究では、最近開発に成功し、多種多様な化学選択性を有する感応材料を利用可能な「ナノメカニカル膜型表面応力センサ (Membrane-type Surface stress Sensor; MSS)」を利用することで、人間の鼻のようなパターン認識を行う。MSS は、感度や多様性だけでなく、サイズやコストを含め、呼気診断センサに求められる基本性能を網羅することができる画期的なセンサであり、その基本性能は実験・理論の両面から実証されている。予備実験として、MSS を用いて、実際のガン患者の呼気を識別することに成功しているが、これは、「MSS とパターン認識」という基本的な組み合わせの大いなる可能性を示しているものの、その精度向上に向けての科学的な指針は確立できていなかった。そのため、MSS によるパターン認識の精度を高め、呼気診断などへ応用可能な技術として確立していくためには、ハードウェア・ソフトウェア両面について、双方向的な最適化が必要不可欠となる。ハードウェアの肝となる感応膜に関しては、独自に定式化した包括的解析モデルを指針として、有機・無機・生体材料など、多種多様な材料での高感度測定を既に確認している。これらの材料を利用して得られるセンサシグナルは超多次元データとなるため、ここからフィードバック可能な知見を得るためには、機械学習を駆使した解析が重要となる。

2. 研究の目的

本研究では、超多次元センサシグナルデータから、測定対象を定量的に解析可能な機械学習モデルを構築し、そこで得られる情報をもとにハードウェアを最適化することで、判別・推定精度をさらに向上させるといった一連のハード・ソフト双方向最適化方法の確立を目的とする。本研究で着目している MSS のような化学系センサでは、流路やフィルタ等、あらゆるシステム要素がセンサシグナルに影響を与えるため、これらを慎重に調整することが重要となる。なかでも感応膜は最も大きな影響を与える要素であるため、ここを如何に最適化できるかが、解析の精度を大きく左右する。そのため本研究では、独自に開発したナノ粒子系機能性材料を中心に、この感応膜の特性とセンサシグナルとの関係を明らかにすることで、判別・推定精度の大幅な

向上を目指す。

3. 研究の方法

有機や無機、あるいはそれらのハイブリッドなど、様々な材料を用いた感応膜の適用を試みる。この際、独自に確立した包括的解析モデルと照合することにより、物理工学的要因と化学的要因を切り分けて解析・最適化する。ナノメカニカルセンサでは、サンプルガスが吸脱着する際に、感応膜材料との組み合わせによって、複数の物理化学的な現象が連続的に発現する。そのため、一般的にセンサシグナルは複雑な挙動を示す。この複雑なシグナルは、極めて多くの情報を内包した超多次元データとなる。そこで本研究では、センサシグナルを科学的なアプローチと数理的なアプローチの両方で解析を行う。こうして、感応膜特性をはじめとするハードウェア要素との関係を明らかにし、論理的に最適化する。

4. 研究成果

多くの成分が混合された複雑なガスを高い精度で識別するためには、多様な化学選択性を有する感応膜材料が求められる。そこで、独自技術である無機ナノ粒子の核形成・粒子成長分離型多段階合成システムを用いて、各種機能性感応膜材料を作製した。この手法により、粒子径が数 nm から数十 nm の範囲で制御された単分散ナノ粒子の合成が可能となった。表面官能基の異なる無機ナノ粒子を複数作製し、複数チャンネルの MSS 表面上にそれぞれ塗布することで化学選択性の異なる感応膜を有するセンサアレイを作製した。

このような感応膜を有する MSS の基本的特性を確認するために、まず揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compound; VOC) に対する応答を測定した。得られた応答シグナルを解析したところ、水・アルコール類・ケトン類・直鎖アルカン・芳香族化合物など 23 種類の VOC に対して、有機化合物の化学的性質に由来した分類が可能であることが確認された。

次に、複数成分が混合された複雑なニオイのモデルとして、スパイスやハーブの香りの分析を行った。測定によって得られるシグナルを解析するためには、そのシグナルを特徴付ける指標である「特徴量」を抽出する必要がある。今回の実験では、それぞれの MSS チャンネルにおいて、「ニオイを導入した際のシグナルの飽和値」と「脱離時のシグナル減衰カーブを直線でフィッティングした際の傾き」を特徴量として解析を行った。これらの値は、それぞれ静的および動的な挙動と捉えることができ、各感応膜の化学選択性を反映しやすいことが確認されている。その結果、それぞれのニオイに含まれている主な成分の化学的性質が似ているものを、類似性の高いニオイとして識別することに成功した。

さらに、ハードウェアとソフトウェアの双

方向最適化のモデルケースとして、定量的な情報が与えられる回帰分析を行った。一例として、様々なアルコール飲料のニオイから、アルコール度数の定量推定を試みた。感応膜材料として独自に開発した表面特性の異なる4種類のナノ粒子を用いて、様々なアルコール度数の液体試料のニオイを測定した。こうして得られた複数のデータセットから特徴量を抽出し、機械学習(今回はカーネルリッジ回帰を使用)により未知試料のアルコール度数が推定可能なモデルを構築した。このモデルに基づいて各液体試料のアルコール度数の推定を試みたところ、一定の精度でその値が推定できることが確認された。このときの予測精度を表す指標として、推定誤差に着目し、感応膜材料の化学的特性との関係を調べたところ、感応膜材料の親水性と強い相関があることが明らかになった。この情報を感応膜材料の選定段階にフィードバックし、推定誤差を低く抑えることが予測された、疎水性の高い材料を用いて再度測定・分析を行ったところ、非常に高い精度でアルコール度数を定量推定することに成功した。このように、ハード(センサ+感応膜材料)とソフト(予測モデル)を双方向的に最適化することによって、ニオイという複雑な試料からも、定量的な指標を高精度に抽出できることが実証された。

このように、本研究で確立されたハード・ソフト双方向最適化のアプローチを応用することによって、生体ガスのような複雑な試料から特定情報を抽出するなど、広範な応用が期待される。さらに、嗅覚センサシステムに必須のハードウェア要素を排除する画期的なアプローチが、データ解析の観点から発見・実証されるなど、ハードとソフトの密接な連携によって、センサ分野における新たな局面の展開が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. K. Shiba, R. Tamura, G. Imamura, and G. Yoshikawa, "Data-driven nanomechanical sensing: specific information extraction from a complex system," *Sci Rep* **7**, 3661 (2017). 10.1038/s41598-017-03875-7 査読有り
2. G. Imamura, K. Shiba, and G. Yoshikawa, "Finite Element Analysis on Nanomechanical Sensing of Cellular Forces," *Analytical Sciences* **32**, 1189-1194 (2016). 10.2116/analsci.32.1189 査読有り
3. G. Imamura, K. Shiba, and G. Yoshikawa, "Smell identification of spices using nanomechanical membrane-type surface stress sensors," *Japanese Journal of*

Applied Physics **55**, 1102B1103 (2016). 10.7567/jjap.55.1102b3 査読有り

4. G. Yoshikawa, "Nanomechanical Membrane-Type Surface Stress Sensor (MSS)," *Journal of the Surface Science Society of Japan* **35**, 571-576 (2014). 査読無し

〔学会発表〕(計 88 件)

1. G. Yoshikawa, 嗅覚 IoT センサシステムの標準化に向けたハード/ソフト要素技術の垂直統合, 日本化学会第 98 回春季年会, (2018) *Invited*
2. G. Yoshikawa, 人工嗅覚の実現に向けた最先端ハード/ソフトの垂直統合, 第 65 回応用物理学会 春季学術講演会 シンポジウム「先端計測と機械学習の融合」, (2018) *Invited*
3. G. Yoshikawa, Comprehensive Development and Industry-Academia-Government Collaboration toward Standard IoT Olfactory Sensor Systems, JAPAN NANO 2018, (2018) *Invited*
4. G. Yoshikawa, Nanomechanical Sensors (MSS, AMA) with AI toward Olfactory IoT Sensing Systems, 21st SANKEN International Symposium, (2018) *Invited*
5. G. Yoshikawa, Nanomechanical Sensors (MSS, AMA) Toward IoT Olfactory Sensor System, AVS 64th International Symposium & Exhibition, (2017) *Invited*
6. G. Yoshikawa, Nanomechanical Sensors with AI towards IoT Olfactory Sensor System, 10th Vietnam National Conference of Solid Physics and Materials Science (SPMS 2017), (2017) *Invited (Plenary)*
7. G. Yoshikawa, 嗅覚 IoT センサに向けた総合的研究開発, 第 21 回日本医療ガス学会学術大会・総会, (2017) *Invited*
8. G. Yoshikawa, 嗅覚 IoT センサシステムに向けた総合的研究開発, 生体医工学シンポジウム 2017, (2017) *Invited*
9. G. Yoshikawa, 嗅覚 IoT センサシステムの実現に向けた総合的研究開発, 第 90 回化学センサ研究会, (2017) *Invited*
10. G. Yoshikawa, ニオイを測る: ナノメカニカルセンサ (MSS, AMA) と産学官連携による標準化, 2017 年真空・表面科学合同講演会, (2017) *Invited*
11. G. Yoshikawa, Nanomechanical Sensing Toward Better World, Next Generation of Optimists, (2017) *Invited*
12. G. Yoshikawa, ニオイを測る ~人工嗅覚の実現に向けて~, 五感の学校, (2017) *Invited*
13. G. Yoshikawa, ナノメカニカルセンサ「MSS」の総合的研究開発, 第 1 回感覚免疫学研究会, (2017) *Invited*
14. G. Yoshikawa, モバイル嗅覚に向けた新

- センサ～MSS～, 信州 MEMS 研究会, (2017) *Invited*
15. G. Yoshikawa, 嗅覚 IoT センサの標準化に向けたナノメカニカルセンサシステムの総合的研究開発, ニューセラミックス懇話会 (第 226 回研究会) / センシング技術応用研究会 (第 199 回研究例会) 合同研究例会, (2017) *Invited*
 16. G. Yoshikawa, 嗅覚 IoT センサシステムに向けた新センサ (MSS, AMA) の総合的研究開発, 第 6 4 回 応用物理学会春季学術講演会 特別シンポジウム「健康なくらしと応用物理」, (2017) *Invited*
 17. G. Yoshikawa, 嗅覚センサの標準化に向けたナノメカニカルセンサとナノ粒子, ナノ粒子・構造応用研究会 第 1 4 回公開講演会, (2017) *Invited*
 18. G. Yoshikawa, 嗅覚 IoT センサの要素技術開発と産学官連携, 第 1 2 回つくばビジネスマッチング会, (2017) *Invited*
 19. G. Yoshikawa, モバイル嗅覚に向けたナノメカニカルセンサ (MSS) の総合的研究開発, 第 17 回 アロマ・サイエンス・フォーラム「香りで社会の変革はどこまで可能か」, (2016) *Invited*
 20. G. Yoshikawa, Nanomechanical Sensor "MSS" Toward Mobile Olfaction, International Conference on Nanojoining and Microjoining 2016 (NMJ 2016), (2016) *Invited*
 21. G. Yoshikawa, Nanomechanical Sensors for Mechanobiology, 2nd International Symposium on Nanoarchitectonics for Mechanobiology, (2016) *Invited*
 22. G. Yoshikawa, K. Shiba, and G. Imamura, 最先端センサシステムとビッグデータ解析技術で実現するニオイの標準化と呼気診断, 2016 年度人工知能学会全国大会, (2016) *Invited*
 23. G. Yoshikawa, モバイル嗅覚を実現するナノメカニカルセンサ (MSS) ～モバイル呼気診断の可能性と課題～, 第 11 回京滋呼吸器リサーチフォーラム, (2016) *Invited*
 24. G. Yoshikawa, Nanomechanical Sensors (MSS) towards Mobile Olfaction, Japan-China-Korea Nanotech Forum, (2016) *Invited*
 25. G. Yoshikawa, モバイル呼気診断に向けたナノメカニカルセンサ (MSS) システムの総合的研究開発, 岡山県医用工学研究 第 105 回セミナー, (2015) *Invited*
 26. G. Yoshikawa, モバイル呼気診断 / 血液検査に向けたナノメカニカルセンサ (MSS) の総合的研究開発, 公益社団法人日本セラミックス協会 第 28 回秋季シンポジウム, (2015) *Invited*
 27. G. Yoshikawa, 呼気でがんを早期発見, 次世代がん診断サミット 2015 「超早期」への破壊的イノベーション、始まる, (2015) *Invited*
 28. G. Yoshikawa, モバイル嗅覚に向けた新ナノメカニカル化学センサ (MSS), マイクロナノシステムと材料・加工分科会講演会「ナノバイオシステム最新動向 - モバイル血流量センサ、モバイル嗅覚センサ」, (2015) *Invited*
 29. G. Yoshikawa, Development of Nanomechanical Sensors (MSS) for Mobile Breath / Blood Analyses, Annual Workshop on Development of Device/System Platforms for Secure Life, (2015) *Invited*
 30. G. Yoshikawa, New sensor for breath / blood diagnostics using a mobile phone, The 14th International Nanotechnology Exhibition & Conference (nano tech 2015), (2015) *Invited*
 31. G. Yoshikawa, Nanomechanical Sensor (MSS) for Next-Generation Health Care - Towards Breath Diagnostics on Mobile Phones, 24th Intelligent Materials System Symposium, (2015) *Invited*
 32. G. Yoshikawa, Nanomechanical gas sensor: Recent Advances & Perspectives, 2nd World Congress of Digital Olfaction Society (DOS) 2014, (2014) *Invited*
 33. G. Yoshikawa, Nanomechanical Membrane-type Surface Stress Sensor (MSS) as a Practical Sensing Platform, 11th Annual International Workshop on Nanomechanical Sensing, (2014) *Invited*
- 〔図書〕(計 8 件)
1. K. Minami, K. Shiba, T. H. Ngo, G. Imamura, and G. Yoshikawa, 質量分析学会誌 2018), pp. 25-29.
 2. K. Minami, T. H. Ngo, G. Imamura, K. Shiba, and G. Yoshikawa, 口・鼻・耳の感覚メカニズムと応用技術 (S&T 出版, 2018). 印刷中
 3. K. Shiba, R. Tamura, G. Imamura, and G. Yoshikawa, *Academist Journal* 2017), p. 1.
 4. G. Imamura, K. Shiba, and G. Yoshikawa, おいしさの科学とビジネス展開の最前線 (シーエムシー出版, 2017), p. 160.
 5. G. Imamura, K. Shiba, and G. Yoshikawa, 生体ガス計測と高感度ガスセンシング 2017), p. 143.
 6. G. Yoshikawa, Nanocantilever Beams; Modeling, Fabrication, and Applications, edited by I. Voiculescu, and M. Zaghoul (Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., USA, 2016). pp. 215-236
 7. K. Shiba, G. Imamura, and G. Yoshikawa, Biomaterials Nanoarchitectonics, edited by M. Ebara (Elsevier B. V., Amsterdam, 2015), pp. 177-196.
 8. M. Tagaya, K. Shiba, and G. Yoshikawa, *Function & Materials* (CMC Publishing

Co.,Ltd., Tokyo, 2014), pp. 46-54.

〔産業財産権〕

出願状況（計 16 件）

名称：試料に対応づけられたパラメータ値を推定する方法及び装置

発明者：柴弘太、田村亮、今村岳、吉川元起

権利者：物質・材料研究機構

種類：特許

番号：PCT/JP2017/041856

出願年：2017

国内外の別：国際

取得状況（計 2 件）

名称：センサーチップホルダー

発明者：吉川元起、柴弘太

権利者：物質・材料研究機構

種類：特許

番号：6241914

取得年：2017

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://y-genki.net>

<https://mss-forum.com>

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉川 元起 (Genki Yoshikawa)

国立研究開発法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・グループリーダー

研究者番号：70401172

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

鷲尾 隆 (Takashi Washio)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：00192815

柴 弘太 (Kota Shiba)

国立研究開発法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・主任研究員

研究者番号：20638126