

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14706

研究課題名（和文）自己組織化現象を活用した紙基板型ケモセンサアレイによるドーピング薬の同時検出

研究課題名（英文）Self-assembled chemosensor arrays on paper for simultaneous detection of doping drugs

研究代表者

佐々木 由比（Sasaki, Yui）

東京大学・生産技術研究所・特任助教

研究者番号：00913922

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：天然の分子認識機構に着想を得たケモセンサアレイは、強力なパターン学習技術との組み合わせにより豊富な化学情報を可視化するが、本センサシステムをオンサイトに展開した化学センサの開発は萌芽段階にある。本申請では、多種多様な禁止ドーピング薬同時検出用ケモセンサアレイの創製を目指して、紙基板型センサデバイスと画像分析を組み合わせたアプローチを提案する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スポーツ大会の背景には、フェアプレイの価値観を保全するために、選手に対して大会前後のドーピング検査が義務づけられている。その方法は、選手から採取した血液または尿サンプルを信頼性の高い機器分析装置を用いて分析するものであり、その場で選手達は結果を知ることができない。即ち、オンサイトで同時に何種類ものドーピング薬を定量的に検査する簡便なセンシングシステムが望まれる。そこで、本研究で提案する紙基板型センサの具現化によって、ドーピング薬のその場分析が達成できれば、被験者のストレスの軽減にもつながる。

研究成果の概要（英文）：Sensor arrays, which draw inspiration from the mammalian olfactory system, are fundamental concepts in high-throughput analysis based on pattern recognition. We developed a paper-based chemosensor array device toward simultaneous detection of doping drugs.

研究分野：分析化学，分子認識化学

キーワード：自己組織化現象 紙基板デバイス ケモセンサアレイ パターン認識 ドーピング薬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

スポーツ大会の背景には、フェアプレイの価値観を保全するために、選手に対して大会前後のドーピング検査が義務づけられている。その方法は、選手から採取した血液または尿サンプルを信頼性の高い機器分析装置を用いて分析するものであり、その場で選手達は結果を知ることはできない。即ち、オンサイトで同時に何種類ものドーピング薬を定量的に検査する簡便なセンシングシステムが望まれる。

2. 研究の目的

天然の分子認識機構に着想を得たケモセンサアレイは、強力なパターン学習技術との組み合わせにより豊富な化学情報を可視化するが、本センサシステムをオンサイトに展開した化学センサの開発は萌芽段階にある。本申請では、多種多様な禁止ドーピング薬同時検出用ケモセンサアレイの創製を目指して、紙基板型センサデバイスと画像分析を組み合わせたアプローチを提案する。

3. 研究の方法

天然の分子認識機構の代表である嗅覚系では、受容体の交差応答性によって数多くのにおい分子の捕捉を可能とする。すなわち、標的種の種類とその濃度に応じた分子認識情報をパターン認識することで、においを判別することができる。本研究では、多成分分析を可能とする嗅覚系に着想を得て、交差応答性を有する化学センサをアレイ状に並べたセンサアレイに着目した。さらに、オンサイトで使用可能なケモセンサアレイの開発において、固相センサアレイデバイス設計と分光器を用いない検出法の実装が鍵となる。本申請では、標的種の捕捉を目指したセンサの基体として紙基板に着目した。紙特有の吸収力の高さや毛細管現象による分離能力などの利点から、優れたセンサの基体として活用されている。また、オフィスプリンターを導入したデバイス作製によって大量生産可能な紙基板型センサの具現化が期待できる。

【自己集合型ケモセンサの設計】

紙上で鮮やかな光学変化を得るためのケモセンサの設計として、分子の自己組織化現象に着目した。ケモセンサを構築する市販のビルディングブロックには、インジケータとレセプタの両役割を担うカテコール色素 (エスクレチン) と色素の光学応答を調製するマニピュレータ分子 (3-ニトロフェニルボロン酸, 3-NPBA) を採用した。当該ビルディングブロックは、水溶液中で自発的に複合化し、カテコール色素に由来する蛍光は消光した。標的種の添加によって、自己集合体を形成するビルディングブロックと標的種間に競合応答がはたらくと、さらなる光学応答を示した (図 1, 2)。本ケモセンサは、標的種の違いによってレシオメトリックと蛍光消光を含む様々な光学応答パターンを示すため、パターン学習することで多成分分析を達成した。即ち自己組織型現象によって導かれる光学応答のコントラストは、数多くのインセットデータを創出する鍵となりうることを見出した。

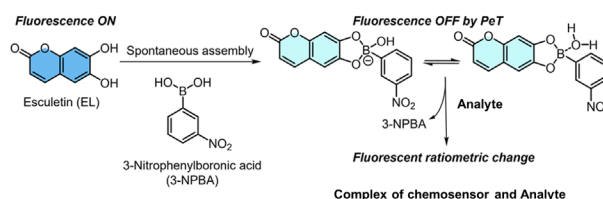


図 1. 本研究で開発した自己集合型蛍光ケモセンサ。ビルディングブロックと標的種の複合化と解離に伴うレシオメトリック性の光学特性を示すため、少ない数のケモセンサ数でパターン認識を達成する。

【紙基板型センサデバイスの最適化】

本研究では、誰でも簡便に、再現性の高いセンサを作製するために、オフィスプリンターを使用したデバイス作製を行った。図 3 に示すように、ワックスプリンターを用いて紙基板上に疎水性のバンクを形成した。その後、ホットプレート上で紙基板を処理し、自己集合型ケモセンサをインクジェットプリンターのカートリッジに充填し、インクとして紙基板上に印刷した。

紙基板型ケモセンサアレイデバイスを実現するために、市販試薬を

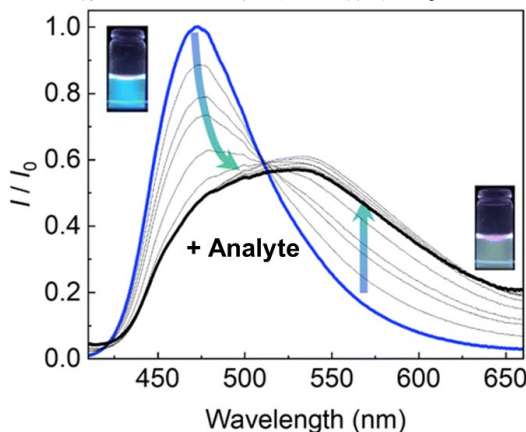


図 2. 標的種の添加に伴いレシオメトリック性の蛍光特性を示す自己集合型ケモセンサ。

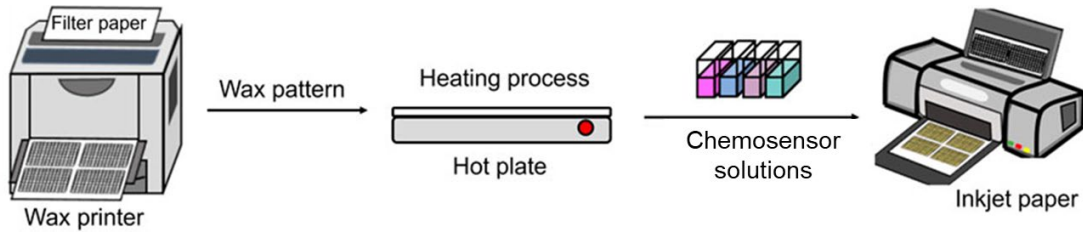


図 3. 紙基板型ケモセンサアレイデバイスの作製プロセス。オフィスプリンターを用いて紙基板上に印刷することで、均一なケモセンサ層を形成することができる。

その場で混合して調製できる自己集合型ケモセンサを設計した。上述の蛍光センサとは異なり、比色センサの場合には励起光を必要としないため、その場分析に適している。インジケータとレセプタの両役割を担うカテコール色素 4 種 (ARS, BPR, PR, PV) と色素の光学応答を調製するマニピュレータ分子 (3-NPBA) をケモセンサのビルディングブロックに採用した (図 4)。カテコール色素とマニピュレータ分子は、水溶液中で自発的に複合化し、鮮やかな比色応答変化を示した。自己集合型ケモセンサでは、ビルディングブロックと標的種間で競合応答が生じるため、標的種の添加によってさらなる比色応答が観測された。予備的検証によって、自己集合型比色ケモセンサの分子認識能と光学応答が明らかになったため、本センサを印刷用インクとして使用したデバイス開発に移行した。

画像分析において均一性の高い色調の画像取得が重要であるが、良好な光学応答を紙上で得るためには、紙基板デバイスとケモセンサの両面での最適な設計が求められる。そこで、コーヒリング効果を最小限に抑制するために、ウェルの形状として正方形を選択した紙基板デバイスを設計した。図 5 に示すように、自己集合型ケモセンサを印刷した紙基板では、均一かつ鮮やかな光学特性を得た。

紙基板上での分子認識に基づく多彩な光学応答は、フラットベッドスキャナーやデジタルカメラ、またはスマートフォンのカメラを用いて撮影した。続いて、画像解析技術を用いて、取得した画像からカラーチャンネルを抽出し、データマトリックスを作成した。本データマトリックスはパターン学習を用いて解析され、標的種の判別 (定性分析)、標的種とその濃度 (半定量分析)、実サンプルに含まれる成分の濃度予測 (定量分析) を達成した。

4. 研究成果

本研究期間では、紙基板型センサデバイスの最適化と自己集合型ケモセンサの開発に注力し、ドーピング薬検出用紙基板デバイスの開発に向けたアプローチを確立した。印刷法を駆使した手法によって、再現性の高い紙基板型デバイスを実現しただけでなく、画像解析とパターン認識を組み合わせたデータ解析により、オンサイト分析を達成するための指針を見出した。

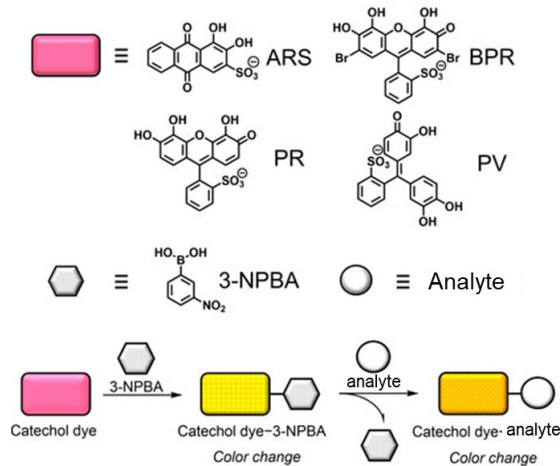


図 4. 本研究で開発した自己集合型比色ケモセンサ。

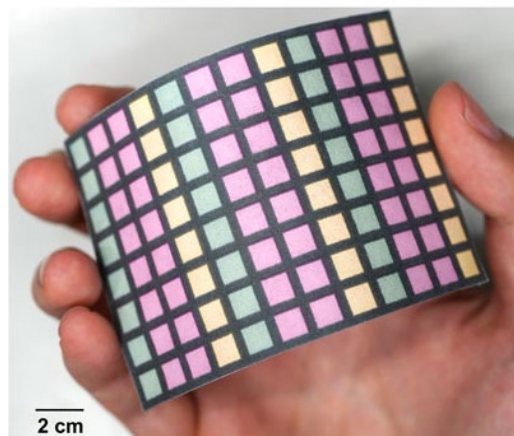


図 5. ケモセンサを印刷した紙基板型アレイデバイス。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sasaki Yui, Zhang Yijing, Fan Haonan, Ohshiro Kohei, Zhou Qi, Tang Wei, Lyu Xiaojun, Minami Tsuyoshi	4. 巻 382
2. 論文標題 Accurate cortisol detection in human saliva by an extended-gate-type organic transistor functionalized with a molecularly imprinted polymer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors and Actuators B: Chemical	6. 最初と最後の頁 133458 ~ 133458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2023.133458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki Yui, Lyu Xiaojun, Minami Tsuyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Printed colorimetric chemosensor array on a 96-microwell paper substrate for metal ions in river water	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2023.1134752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ohshiro Kohei, Sasaki Yui, Minami Tsuyoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 An extended-gate-type organic transistor-based enzymatic sensor for dopamine detection in human urine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Talanta Open	6. 最初と最後の頁 100190 ~ 100190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.talo.2023.100190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fan Haonan, Sasaki Yui, Zhou Qi, Tang Wei, Nishina Yuta, Minami Tsuyoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Non-enzymatic detection of glucose levels in human blood plasma by a graphene oxide-modified organic transistor sensor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 2425 ~ 2428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC07009J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Yui, Lyu Xiaojun, Minami Tsuyoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 A Highly Accurate pH Detection Method for Sweat Analysis using a Printed 96 Microwell Colorimetric Sensor Array	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analysis & Sensing	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anse.202200097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhou Qi, Sasaki Yui, Ohshiro Kohei, Fan Haonan, Montagna Valentina, Gonzato Carlo, Haupt Karsten, Minami Tsuyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 An organic transistor for the selective detection of tropane alkaloids utilizing a molecularly imprinted polymer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 6808 ~ 6815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2TB01067D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lyu Xiaojun, Sasaki Yui, Ohshiro Kohei, Tang Wei, Yuan Yousi, Minami Tsuyoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Printed 384 Well Microtiter Plate on Paper for Fluorescent Chemosensor Arrays in Food Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry-An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 e202200479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202200479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohshiro Kohei, Sasaki Yui, Zhou Qi, Didier Pierre, Nezaki Takasuke, Yasuike Tomoharu, Kamiko Masao, Minami Tsuyoshi	4. 巻 58
2. 論文標題 A microfluidic organic transistor for reversible and real-time monitoring of H_2O_2 at ppb/ppt levels in ultrapure water	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5721 ~ 5724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC01224C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 佐々木 由比、南 豪	4. 巻 7
2. 論文標題 パターン認識および機械学習は化学センサーにおいて万能か？	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ぶんせき	6. 最初と最後の頁 253 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 佐々木 由比・唐 蔚・周 奇・呂 晔俊・南 豪
2. 発表標題 蛍光性自己組織化イミノポロネート誘導体による不斉認識
3. 学会等名 2022年光化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 由比・周 奇・南 豪
2. 発表標題 分子鑄型ポリマーを賦与した高分子トランジスタ型薬剤センサによるトロパンアルカロイドの高選択的検出
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 由比・周 奇・南 豪
2. 発表標題 トロパンアルカロイドの高選択的検出を指向した分子鑄型ポリマー修飾型高分子トランジスタセンサの開発
3. 学会等名 第31回ポリマー材料フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木 由比・南 豪
2. 発表標題 自己集合体の多平衡を活用したキラルパターン認識
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 呂 暁俊・佐々木 由比・大代 晃平・唐 蔚・遠 尤思・南 豪
2. 発表標題 Printed 384-Well Microtiter Plate on Paper for Fluorescent Chemosensor Array in Food Analysis
3. 学会等名 第21回BioUT
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大代晃平・佐々木由比・南豪
2. 発表標題 延長ゲート有機トランジスタ型酵素センサによるヒト尿中ドーパミンの検出
3. 学会等名 令和4年度 日本分析化学会関東支部若手交流会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大代晃平・佐々木由比・鶴飼順三・南豪
2. 発表標題 ガスセンシングを指向した印刷型導電性MOFの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第46回研究会 (Cheminas46)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Haonan Fan · Qi Zhou · Yui Sasaki · Yuta Nishina · Tsuyoshi Minami
2. 発表標題 A Graphene Oxide-Modified Extended-Gate-Type Organic Transistor for Glucose Detection in a Human Blood Sample
3. 学会等名 5th G' L' owing Polymer Symposium in KANTO (GPS-K 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xiaojun Lyu1 · Yui Sasaki · Tsuyoshi Minami
2. 発表標題 Printed Paper-Based Microtiter Chemosensor Arrays for On-site Analysis
3. 学会等名 RSC Tokyo International Conference 2022 (RSC-TIC) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Haonan Fan · Qi Zhou · Yui Sasaki · Yuta Nishina · Tsuyoshi Minami
2. 発表標題 A Graphene Oxide-Modified Extended-Gate-Type Organic Transistor for Glucose Detection in a Human Blood Sample
3. 学会等名 13th International Conference on Nano-Molecular Electronics (ICNME2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大代 晃平 · 佐々木由比 · 岡部 淨純 · 呂 暁俊 · 土屋 和彦 · 南 豪
2. 発表標題 ジピコリルアミン亜鉛(II)錯体を修飾したポリチオフェンによる多種同時アニオン検出
3. 学会等名 関東高分子若手研究会 学生発表会 · 交流会 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大代 晃平・張 亦セイ・佐々木 由比・田中 光・上野芳敬・南 豪
2. 発表標題 チオビスベンゼンチオール誘導体を賦与した有機トランジスタによる過酸化水素検出
3. 学会等名 第70回応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大代 晃平・佐々木 由比・鶴飼 順三・南 豪
2. 発表標題 塗布型導電性MOFの開発とパターン認識を活用したガス分析
3. 学会等名 電気化学会第90回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 朴 峻秀・佐々木 由比・石井 良樹・村山 駿介・大代 晃平・石澤 朋佳・山口 浩靖・原田 明・鷲津 仁志・南 豪・松葉 豪・高島 義徳
2. 発表標題 疎水性材料中のシクロデキストリン由来超分子架橋の電気化学的ガスセンサーとしての検討
3. 学会等名 第19回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム SHGSC2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 朴 峻秀・佐々木 由比・石井 良樹・村山 駿介・大代 晃平・石澤 朋佳・山口 浩靖・原田 明・鷲津 仁志・南 豪・松葉 豪・高島 義徳
2. 発表標題 安全な水素社会達成のための超分子エラストマーからなるアンモニアガスセンサー
3. 学会等名 第11回JAC1/GSC シンポジウム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 紙基板マイクロタイタープレートによる多成分検出	発明者 南 豪; 呂 晁俊; 佐々木由比	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-074808	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

第17回PCCP Prize, 日本化学会 https://www.chemistry.or.jp/activity/international/17-pccp-prize.html 第31回ポリマー材料フォーラム 優秀発表賞, 第31回ポリマー材料フォーラム https://main.spsj.or.jp/c8/pmf/31pmf/ 第71回リンダウ・ノーベル賞受賞者会議 派遣採用, 日本学術振興会 https://www.jsps.go.jp/j-lindau/koe17.html

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------