

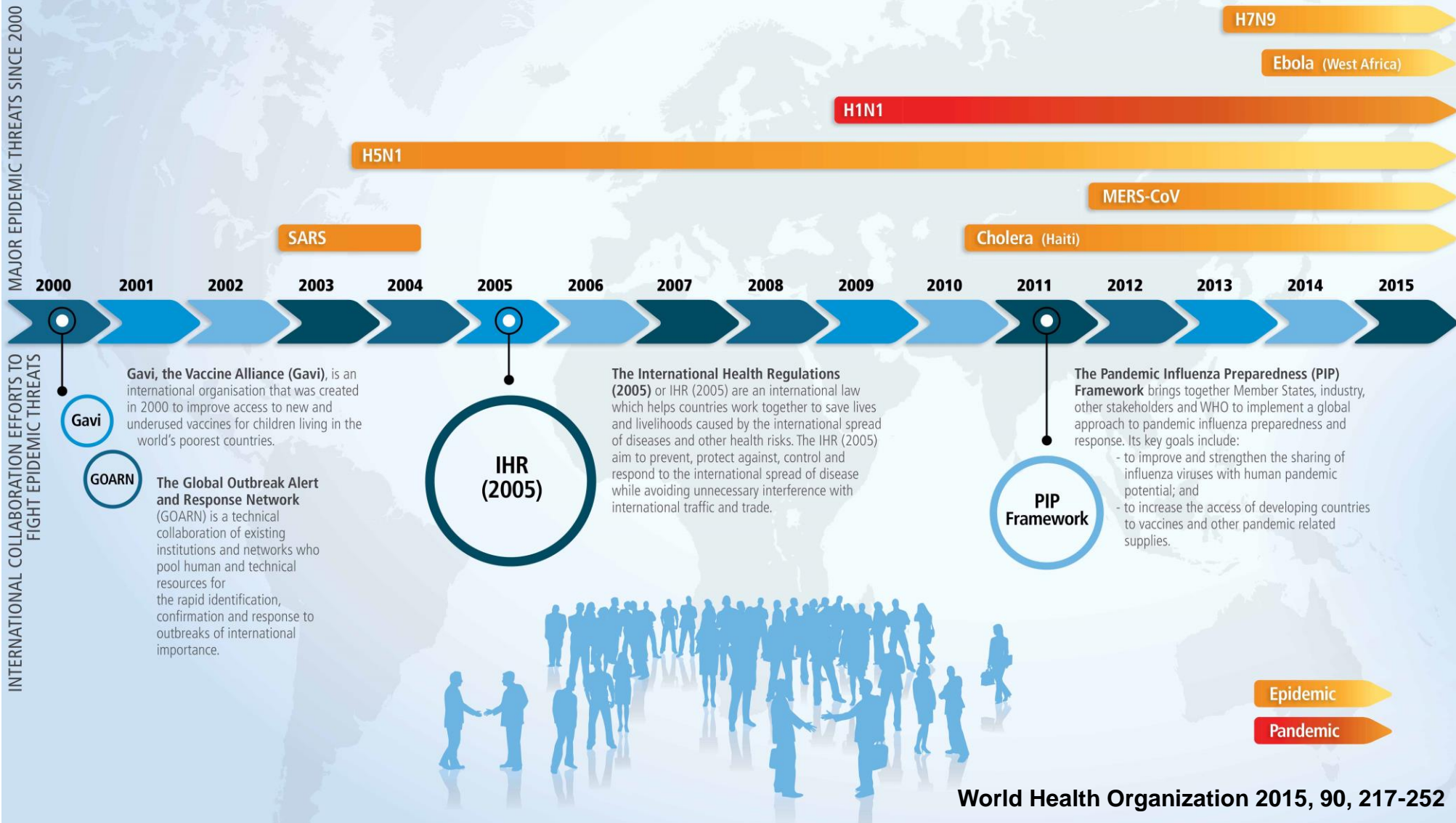


# 新型コロナウイルス検出の 最新センサ

大阪大学 産業科学研究所  
谷口 正輝

1. 21世紀の感染症
2. 既存法を用いた新型コロナウイルス検査
3. 新たな新型コロナウイルス検査法
4. AIナノポア感染症検査法

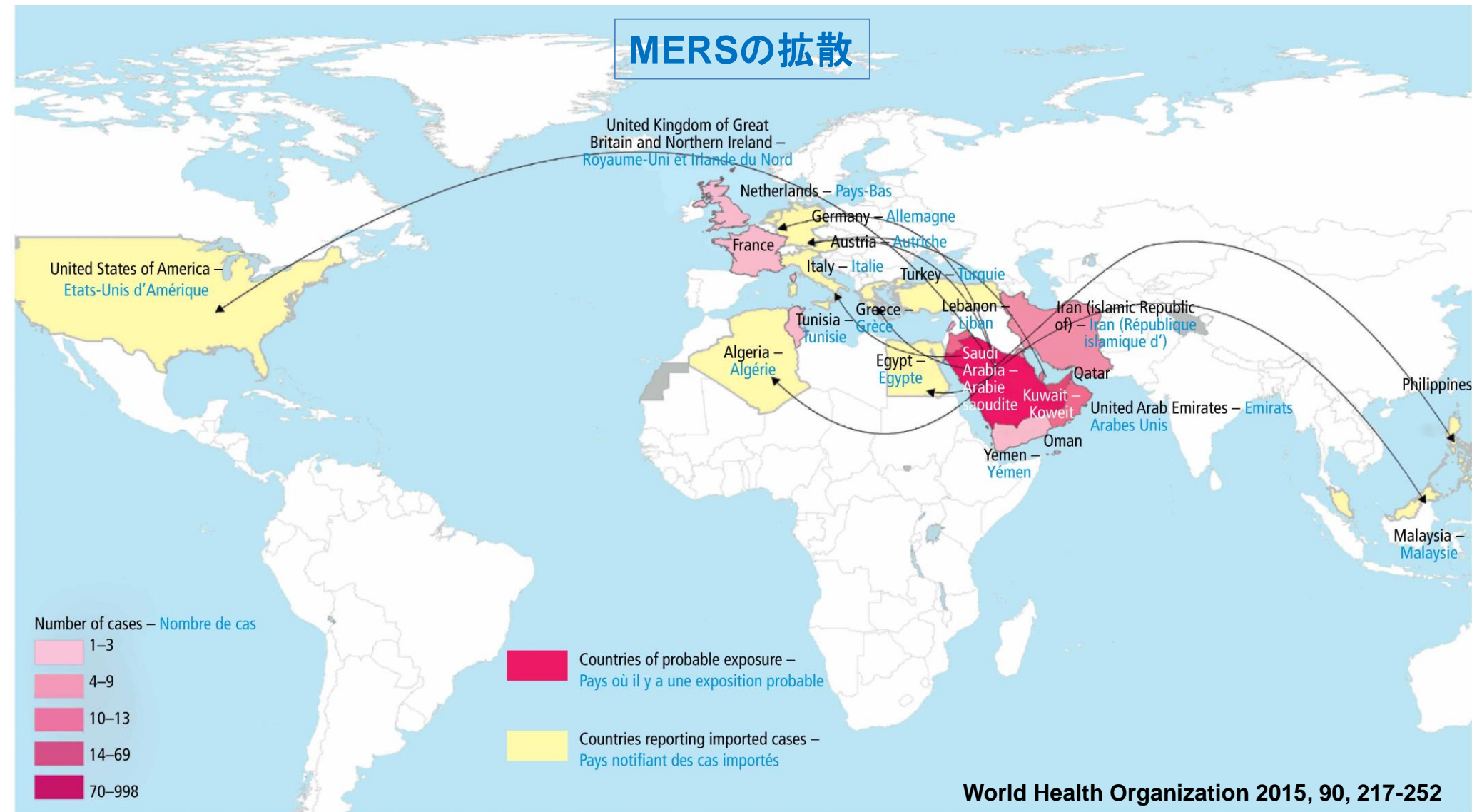
# 21世紀になって新興感染症が頻発





# 新興感染症は、瞬く間に世界に広がる

## MERSの拡散

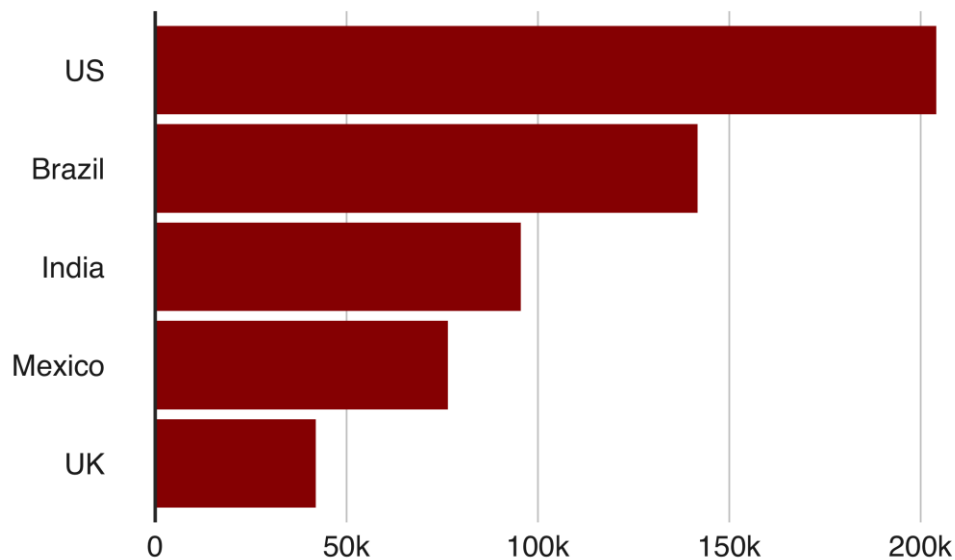


# 新興感染症により生活と経済が脅かされる

世界で死者100万人(2020年9月27日)  
(2022年2月 588万人)

## Countries with the most coronavirus deaths

Recorded deaths with Covid-19



Source: ECDC, national health agencies, data to 27 Sep

BBC

## 新型コロナウイルスによる経済損失

	移動制限など封じ込め期間	
	3カ月	6カ月
世界全体	5.8兆ドル	8.8兆ドル
アジア	1.7兆ドル	2.5兆ドル
米国	1.5兆ドル	2.2兆ドル
中国	1.1兆ドル	1.6兆ドル
日本	3200億ドル	4900億ドル
東南アジア	1600億ドル	2500億ドル

※ADBの試算

# 感染症対策の3種の神器

ワクチン



予防

検査法



調べる

薬



治す

新興感染症に即時対応できる計測プラットフォームが必要

# PCR検査と抗原検査

## PCR検査



## 抗原検査



検査項目

RNA

抗原

検査時間

≧2時間

≧30分

検体

鼻咽頭拭い液、唾液

鼻咽頭拭い液

感度/特異度

70% 99%

67% 100%

検査費用

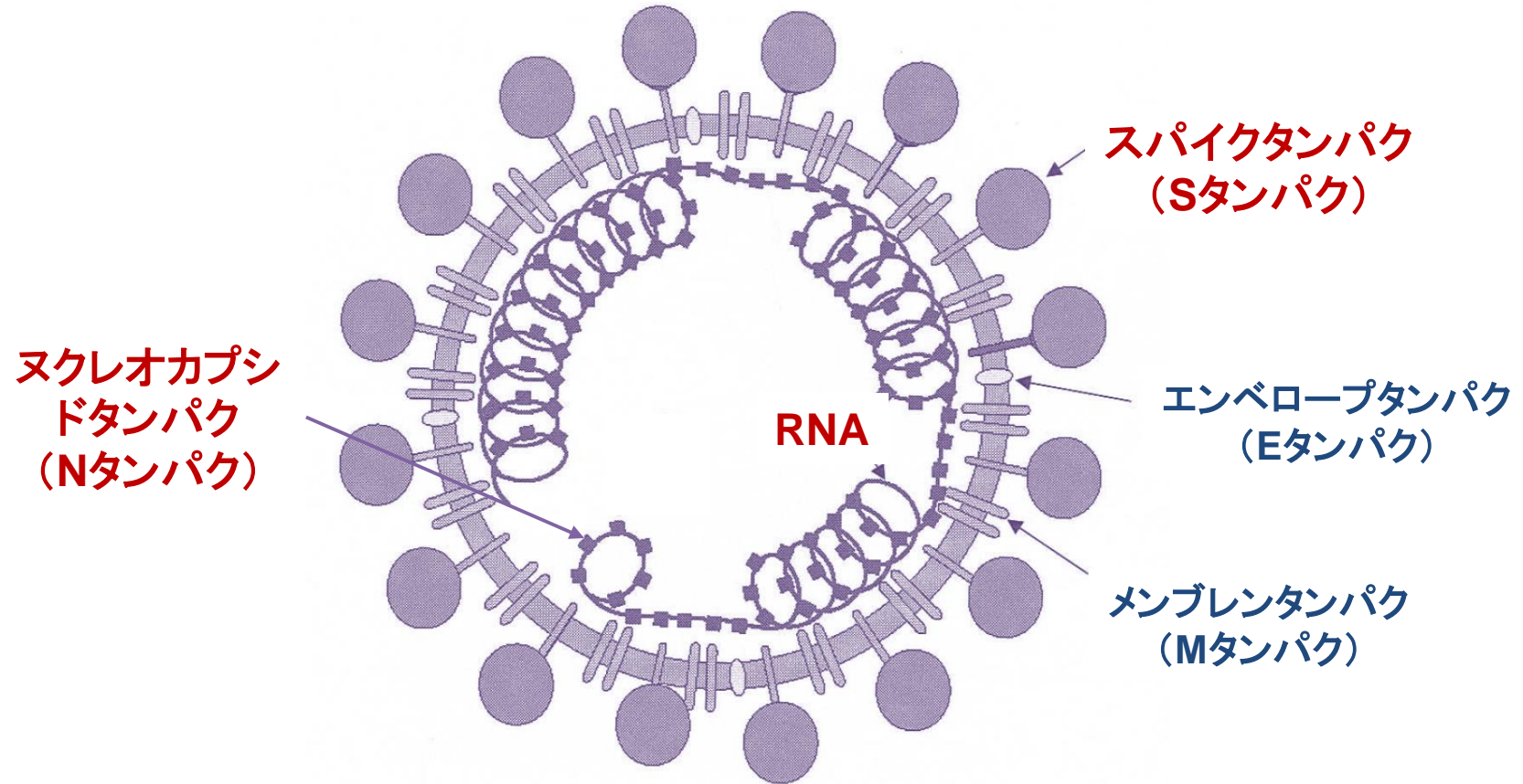
18,000円

6,000円

1. 21世紀の感染症
2. 既存法を用いた新型コロナウイルス検査
3. 新たな新型コロナウイルス検査法
4. AIナノポア感染症検査法



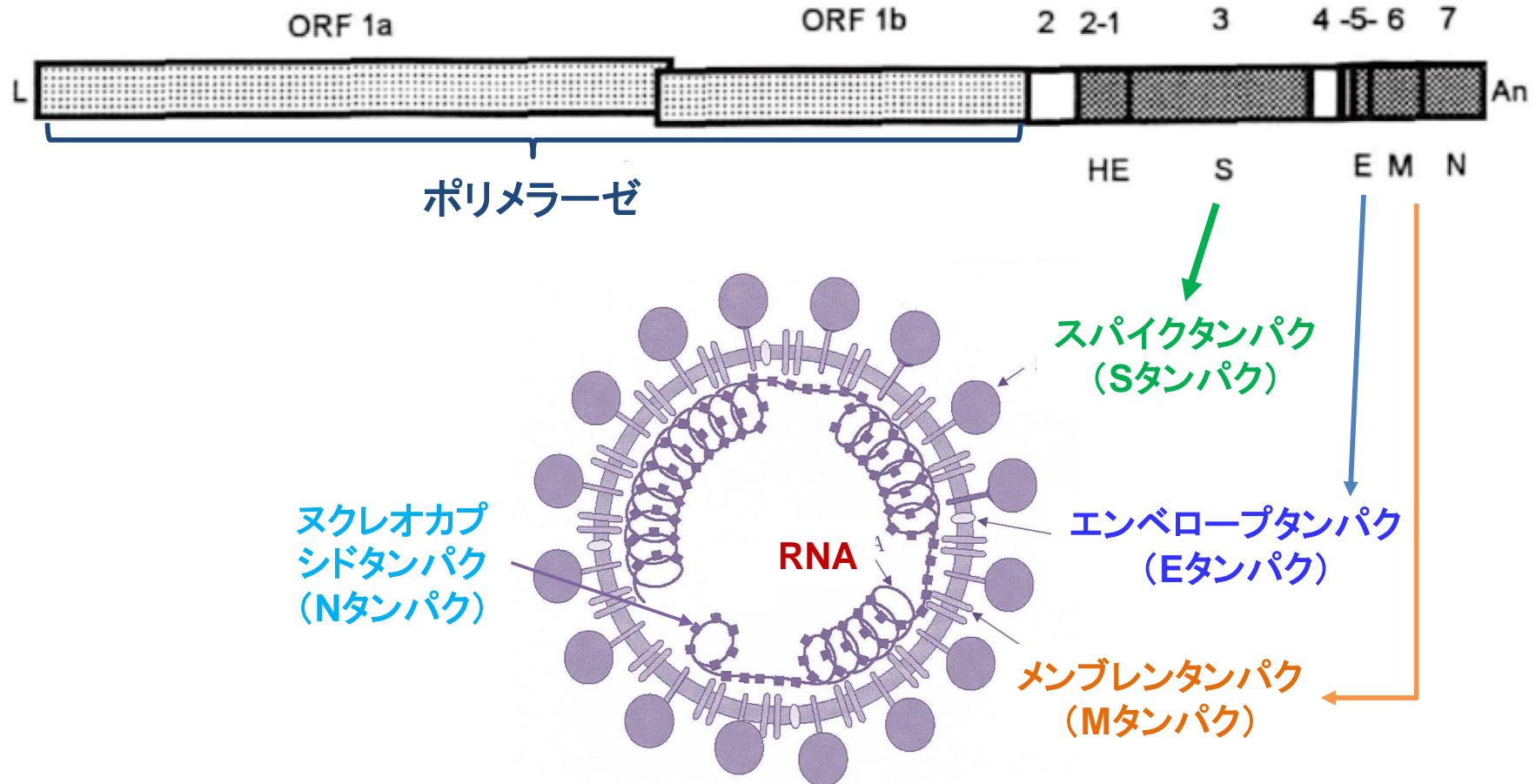
# コロナウイルスの検出対象



- 直径 100nm～200nm
- スパイク 20nm
- RNA 30kb  
(ウイルスとしては非常に長い)

# 新型コロナウイルスのRNA

約30,000塩基 アデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、ウラシル(U)から構成

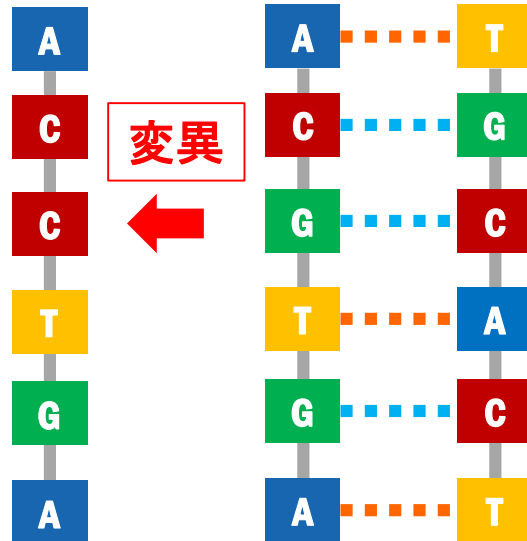


検査ターゲットになる塩基配列が、複数ある

# センサの原理: 分子認識

DNA

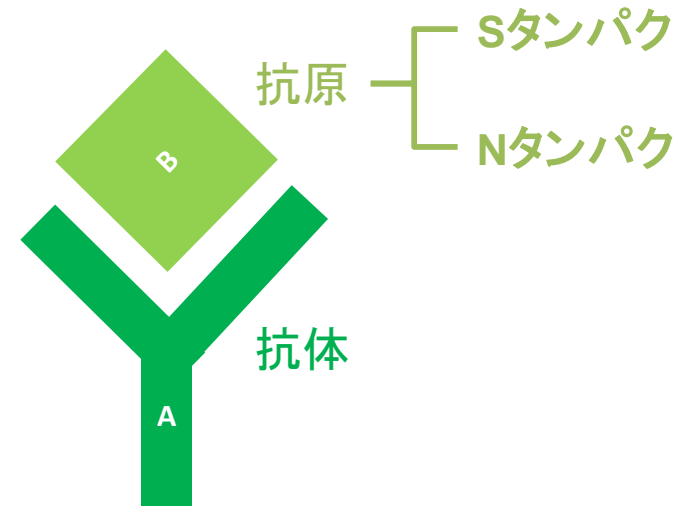
AとT、GとCの水素結合



変異体は、認識されにくい

プローブ  
(メーカーによって異なる)

タンパク



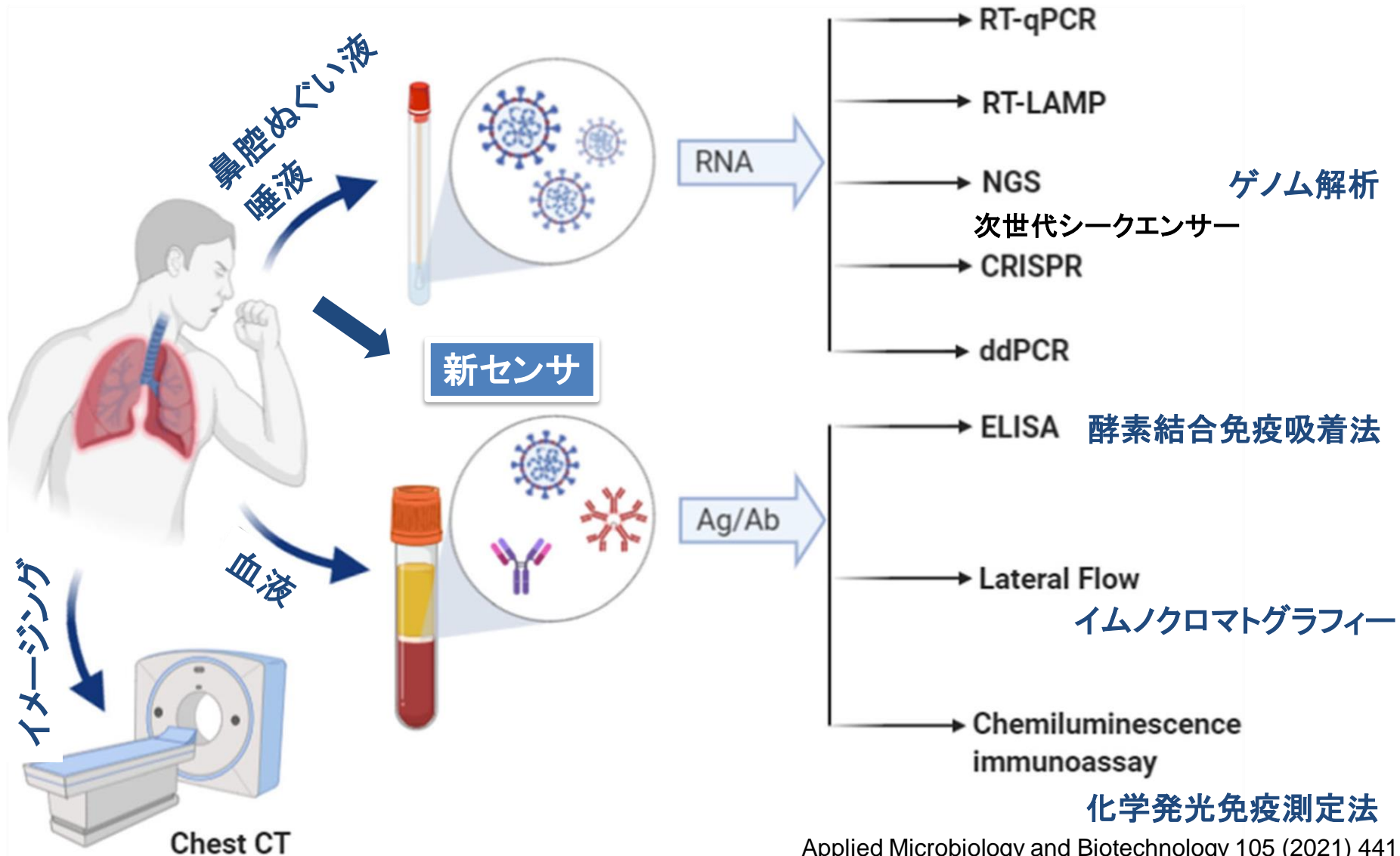
利点

高い選択性(1対1の分子間相互作用)

課題

1対1で認識する分子の発見・合成

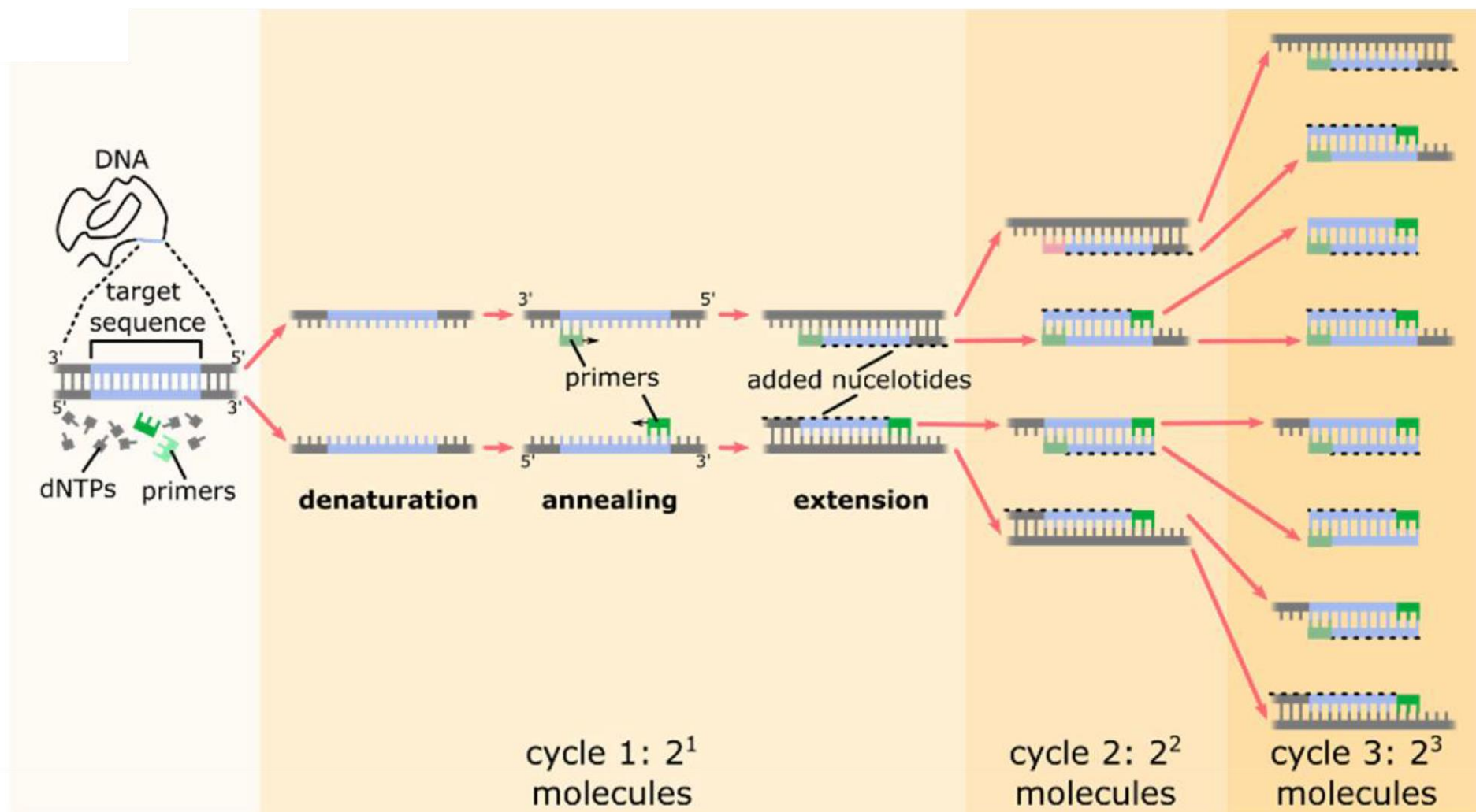
# 新型コロナウイルス・感染症の検体と検査法



Applied Microbiology and Biotechnology 105 (2021) 441

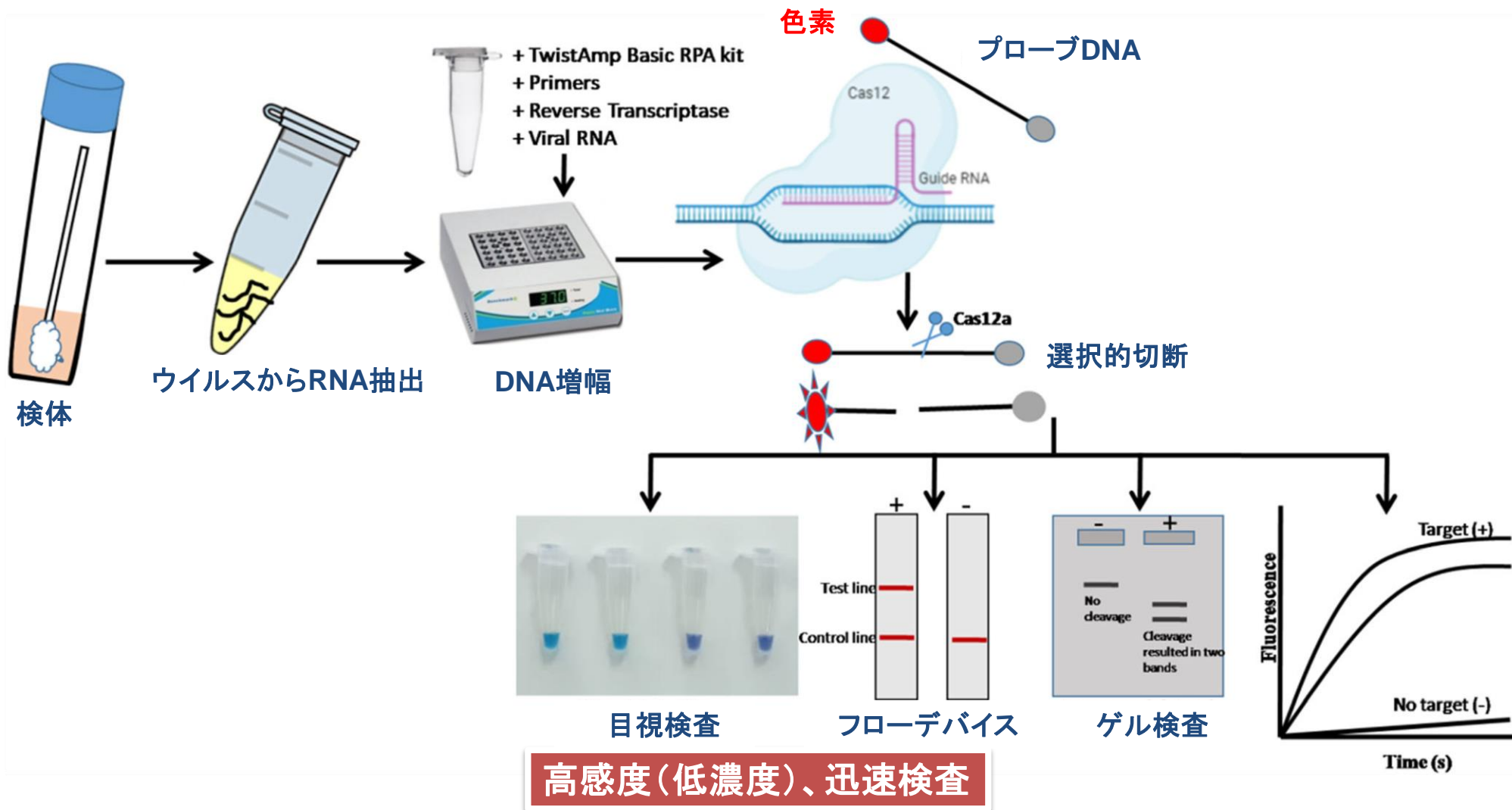


# PCR法の原理



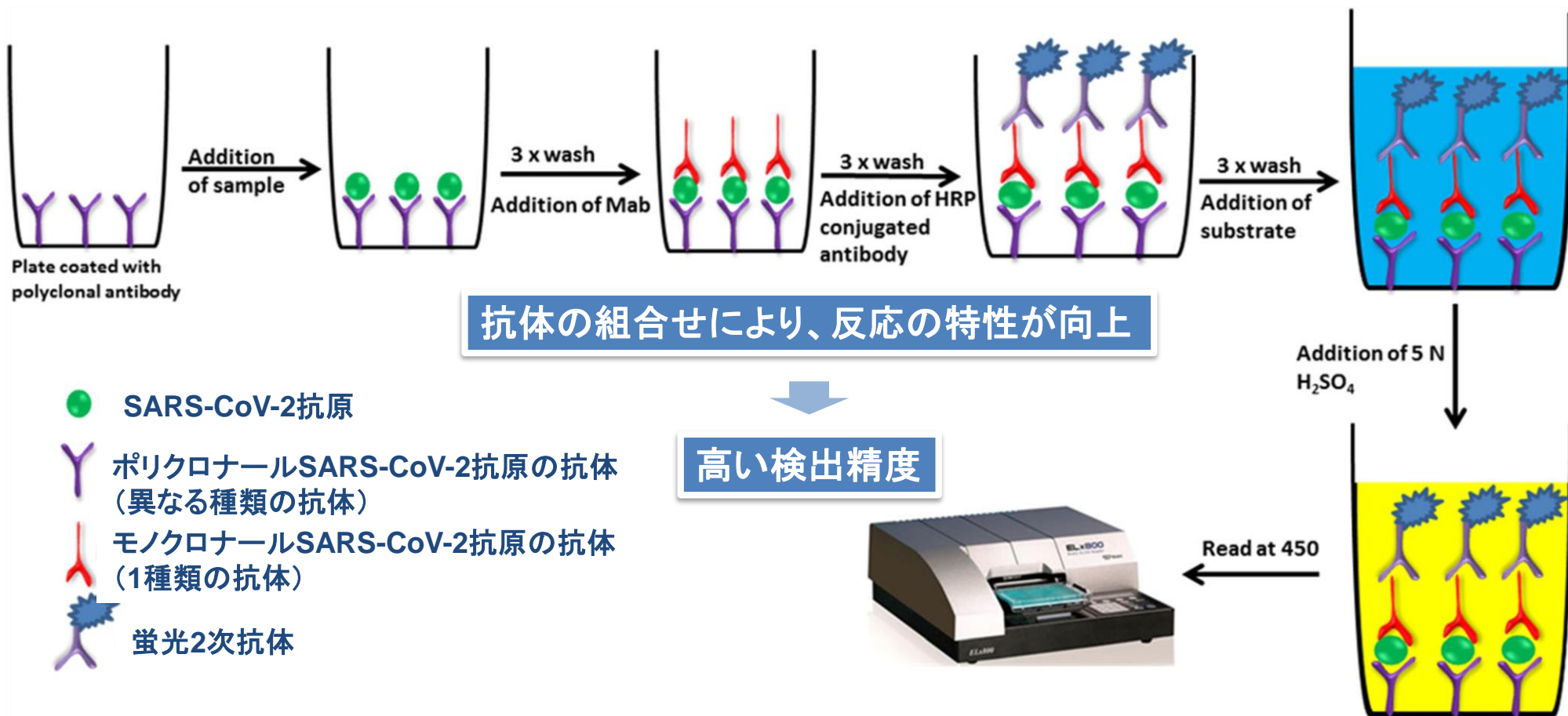
Sensors **2018**, 18, 1271

# ゲノム編集技術を用いた検査法(CRISPR検査)



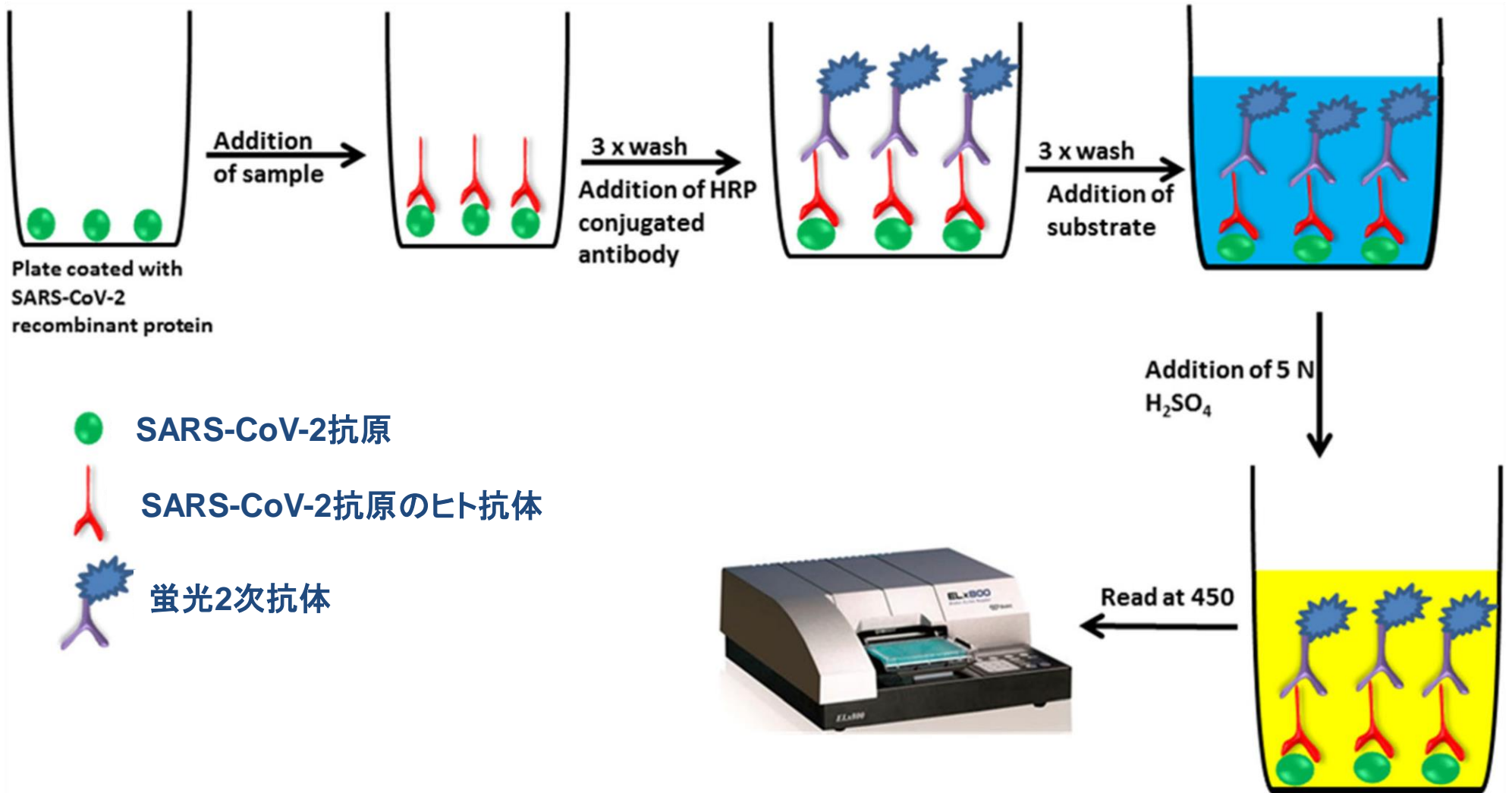
Applied Microbiology and Biotechnology 105 (2021) 441

# ELISA:サンドイッチ法



Applied Microbiology and Biotechnology 105 (2021) 441

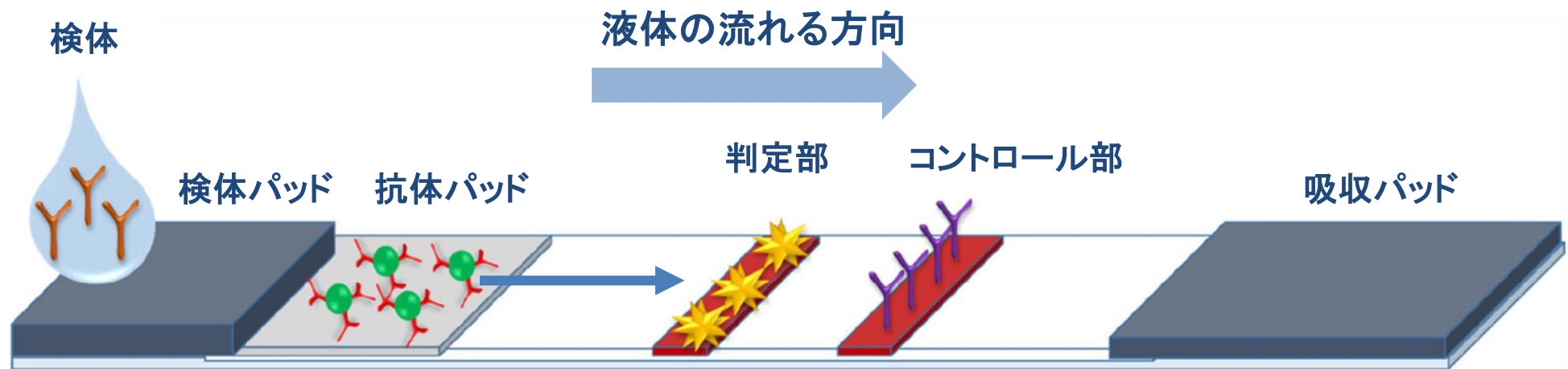
# ELISA:間接法



Applied Microbiology and Biotechnology 105 (2021) 441



# イムノクロマトグラフィ



判定部には、IgGとIgM\*の2種類が使われることがある

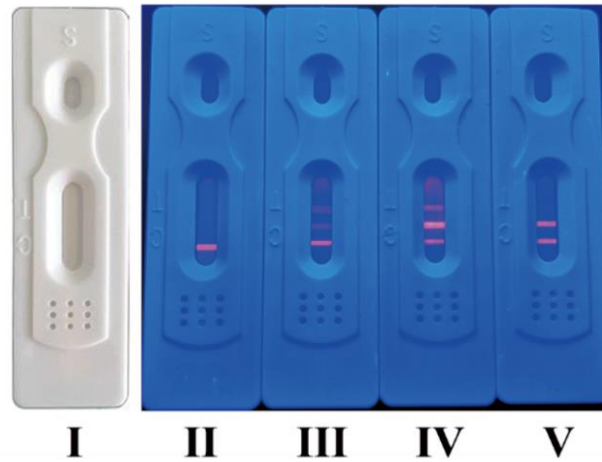
-  抗SARS-CoV-2 IgG\*抗体
-  抗ヒトIgG抗体修飾金ナノ粒子
-  SARS-CoV-2抗原
-  抗ヤギIgG抗体

検査時間 15分程度

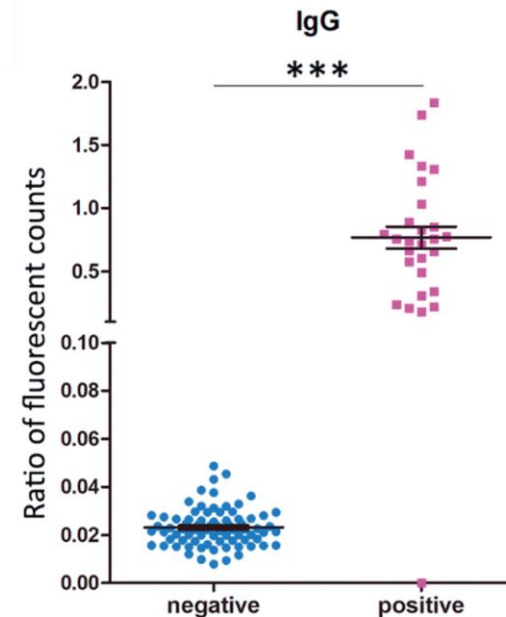
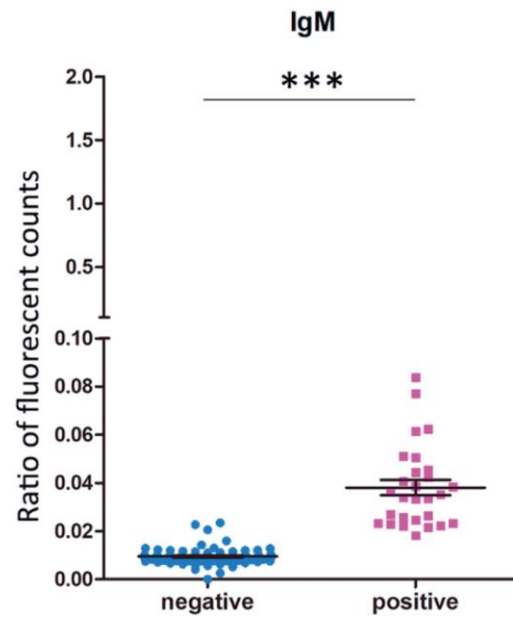
Applied Microbiology and Biotechnology 105 (2021) 441

IgM: 感染後、最初につくられる抗体. 2~4週間で消失.  
IgG: IgMが生成された後に作られる抗体. 長期間持続. **新型コロナウイルス検出の最新センサ**

# 新型コロナウイルス・イムノクロマトグラフィー



- II IgMとIgGが無い
- III 低濃度のIgMとIgG
- IV 高濃度のIgMとIgG
- V 高濃度のIgGとIgM

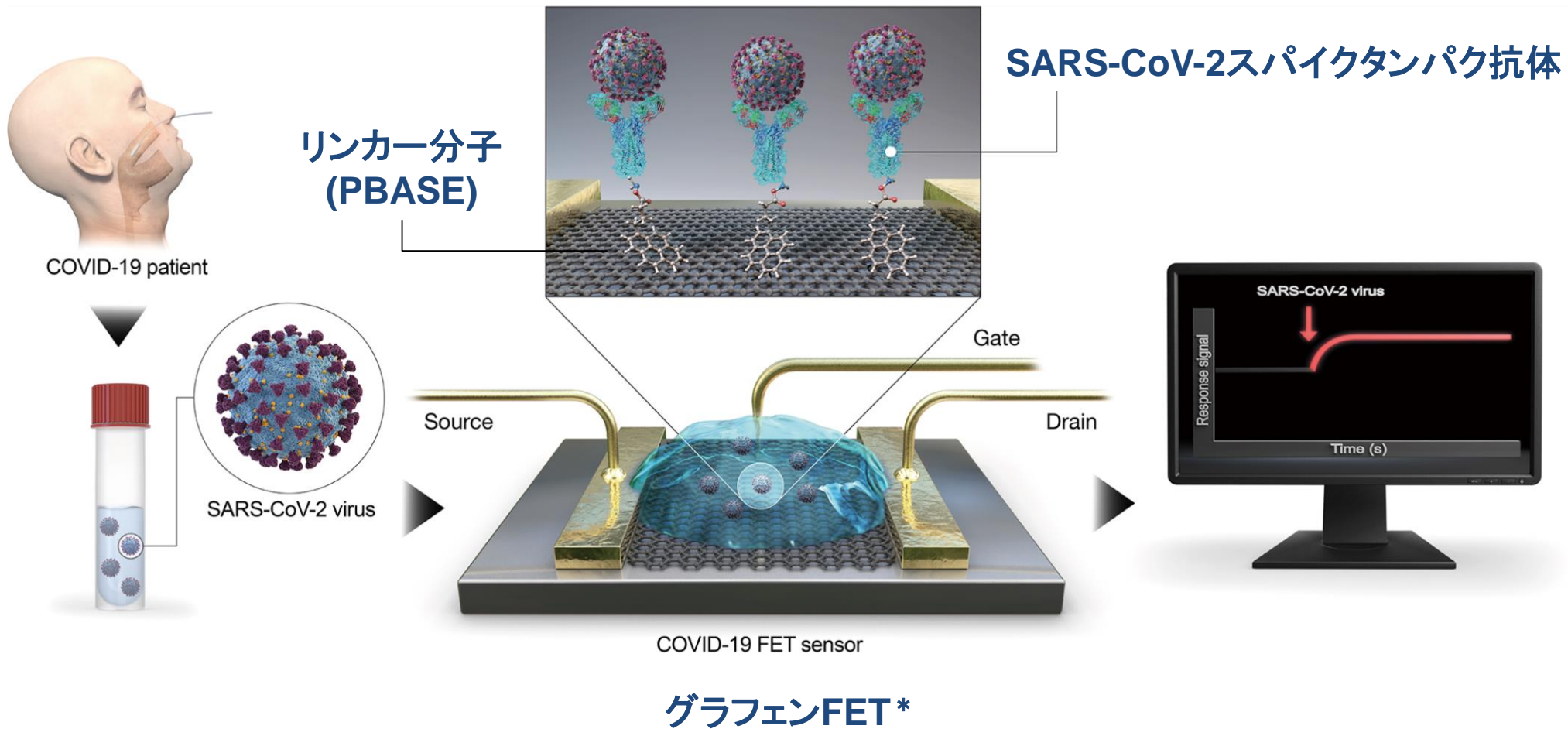


ACS Sensors 3 (2020) 2331

1. 21世紀の感染症
2. 既存法を用いた新型コロナウイルス検査
3. 新たな新型コロナウイルス検査法
4. AIナノポア感染症検査法

# 抗原・抗体反応FETセンサ

スパイクタンパク(抗原)ースパイクタンパク抗体



ACS Nano 14 (2020) 3135.

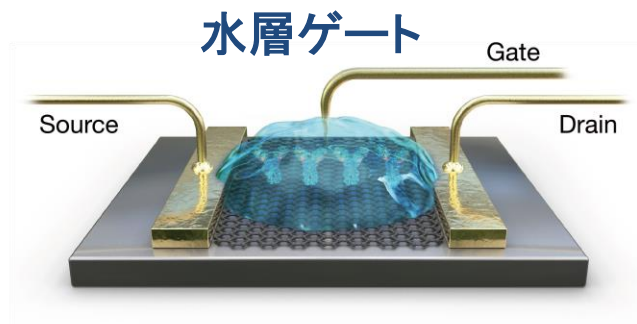
\* カーボンナノチューブFET: ACS Appl. Mater. Interfaces 13 (2021) 10321

新型コロナウイルス検出の最新センサ

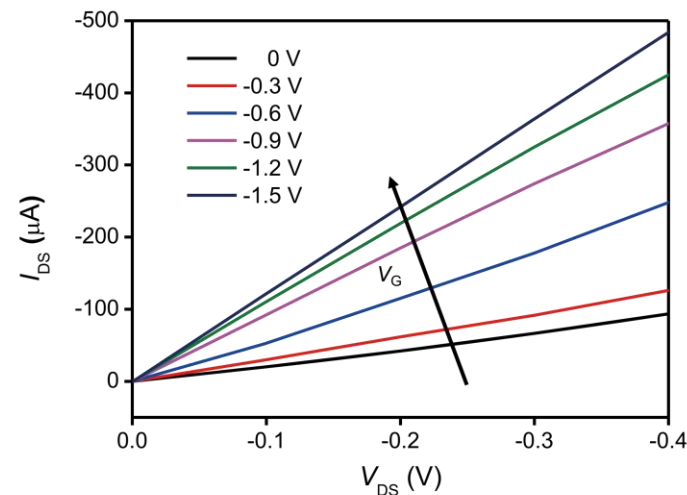


# センサデバイスの基本特性

A

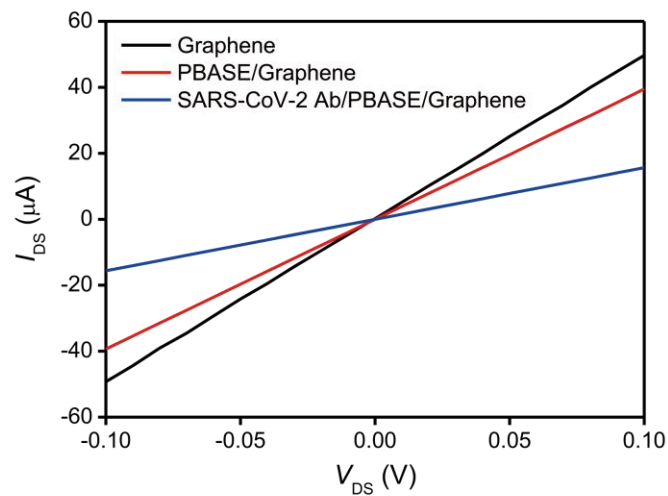


B

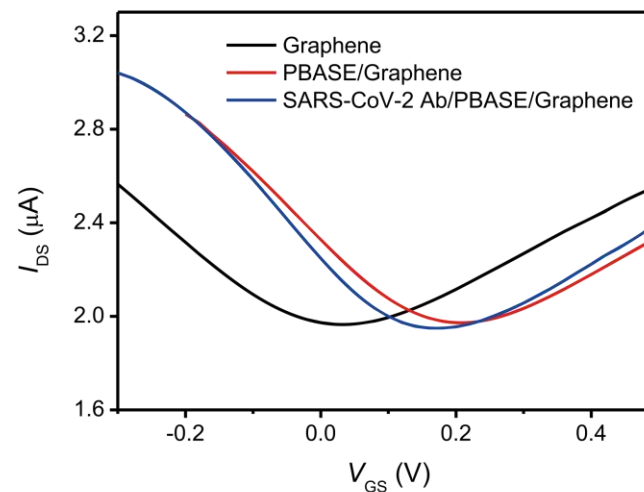


p型半導体

C



D



リンカー修飾

p型ドーピング

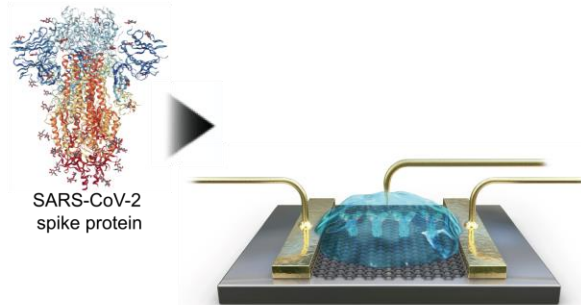
抗体修飾  
(正電荷)

n型ドーピング

ACS Nano 14 (2020) 3135.

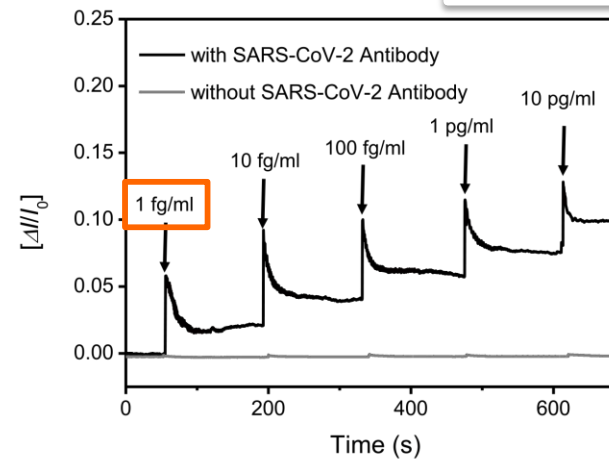
# スパイクタンパクの検出

A

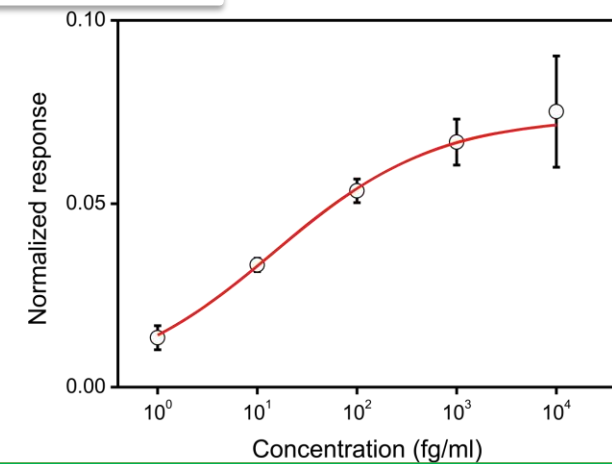


PBSバッファー溶液中

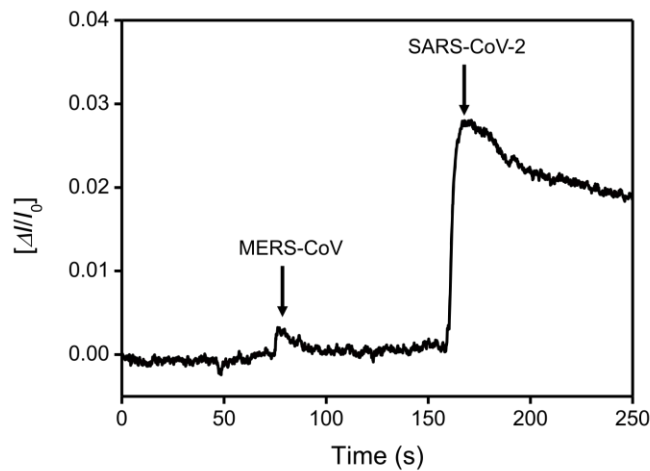
B



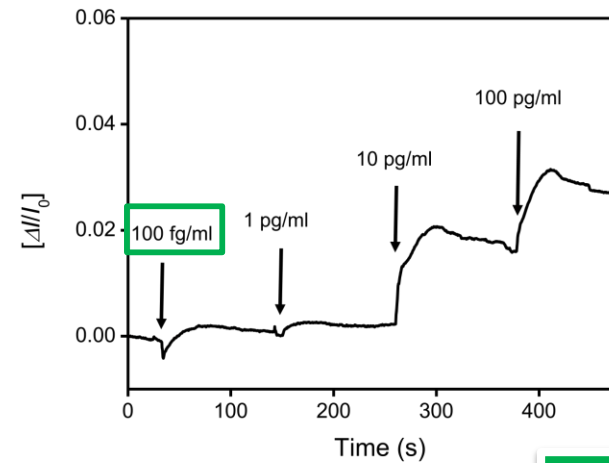
C



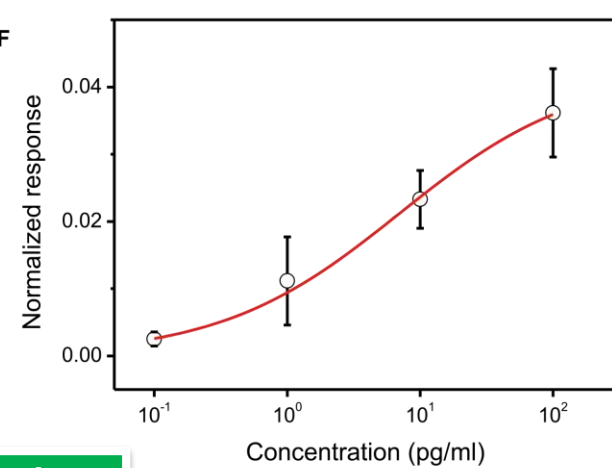
D



E



F

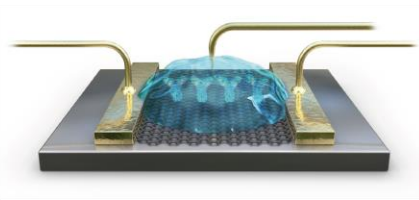
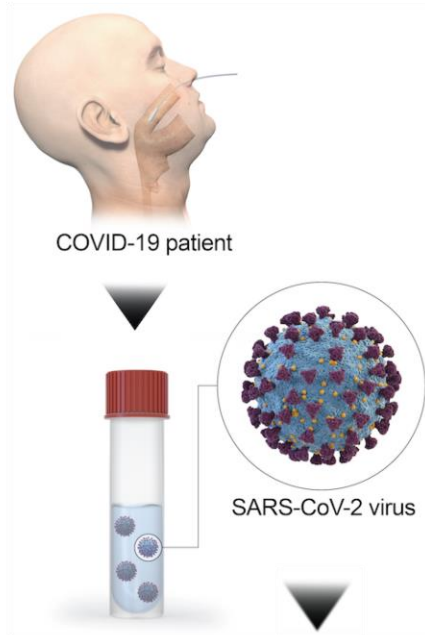


輸送溶液中

ACS Nano 14 (2020) 3135.

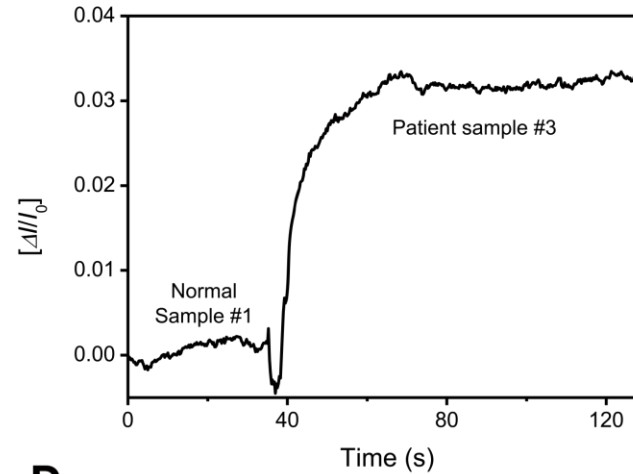
# 臨床検体の計測

A

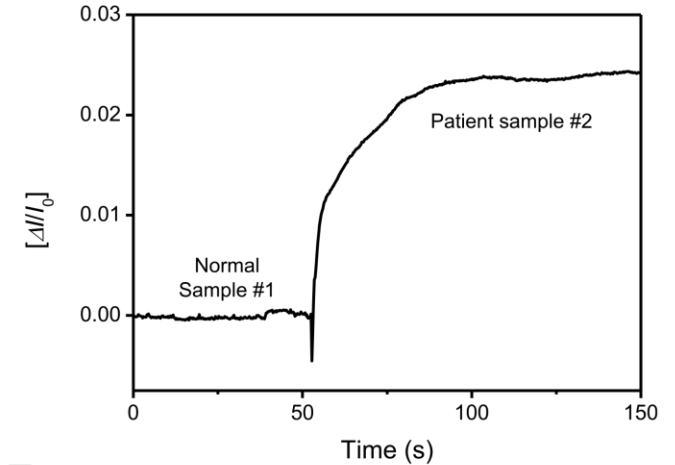


輸送溶液中の計測

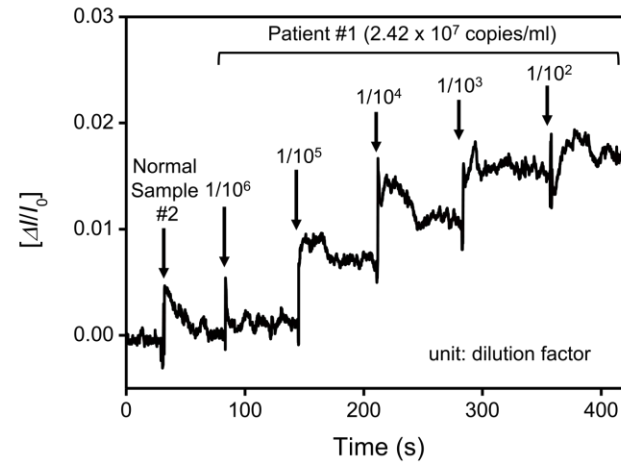
B



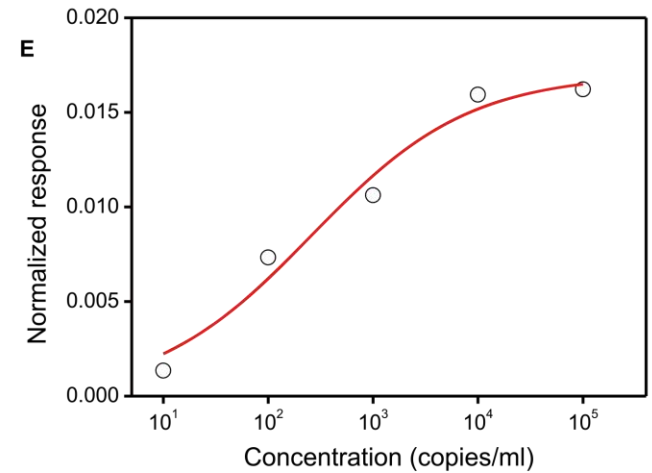
C



D

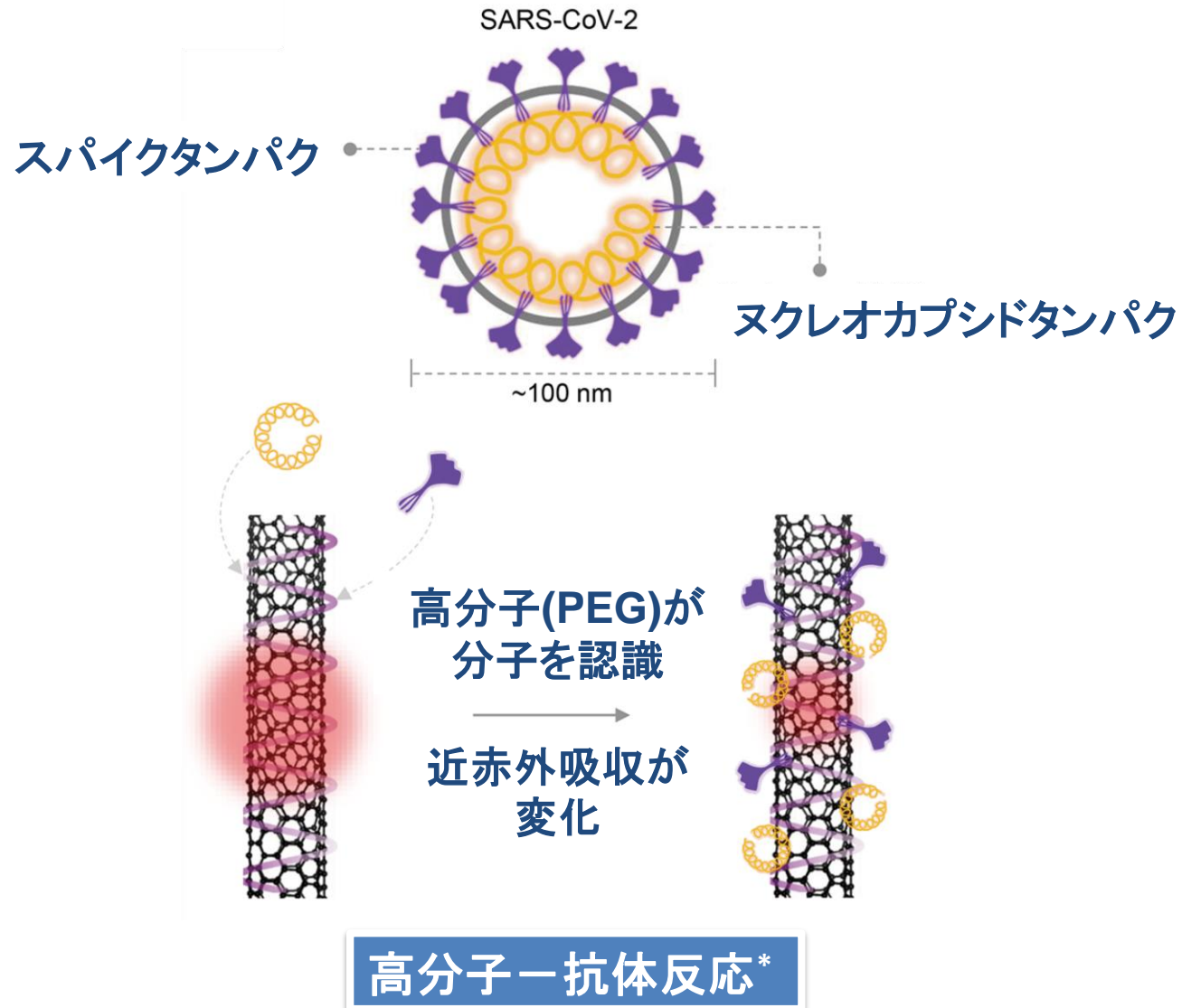


E



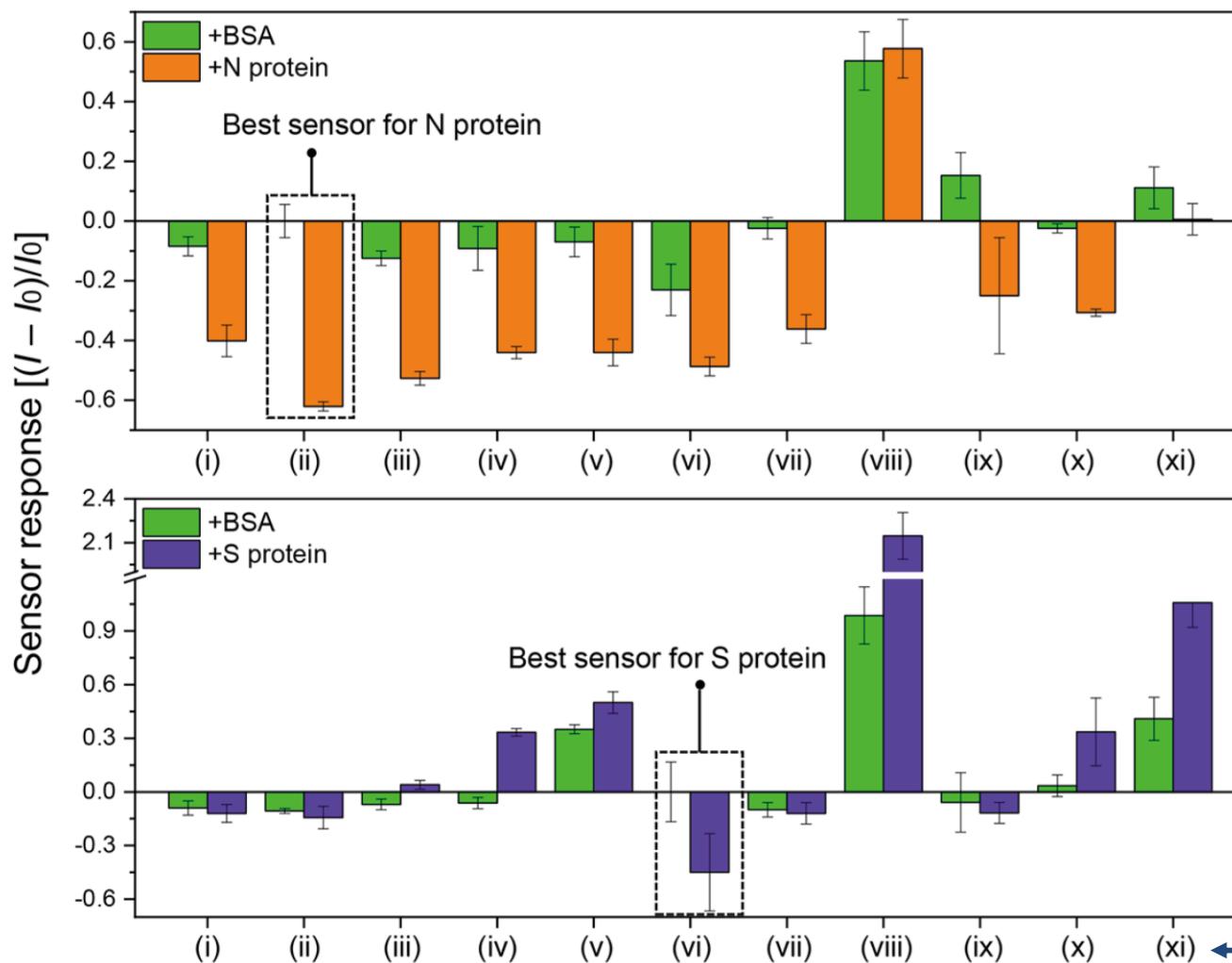
ACS Nano 14 (2020) 3135.

# 近赤外センサ





# 高分子のタンパク認識

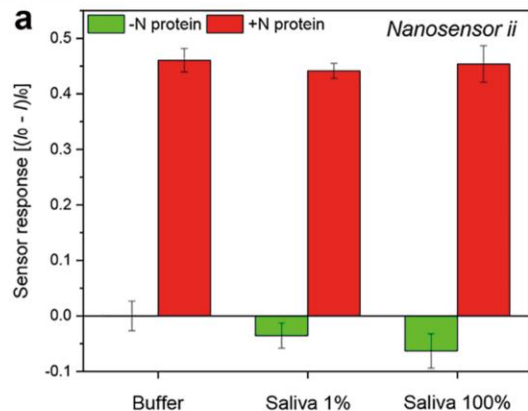


BSAは、強い吸着力を持つタンパク

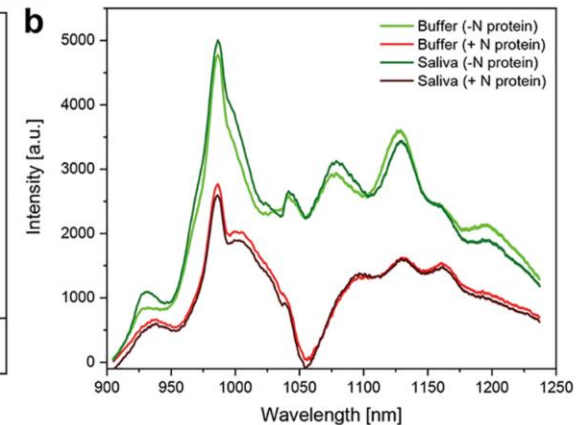
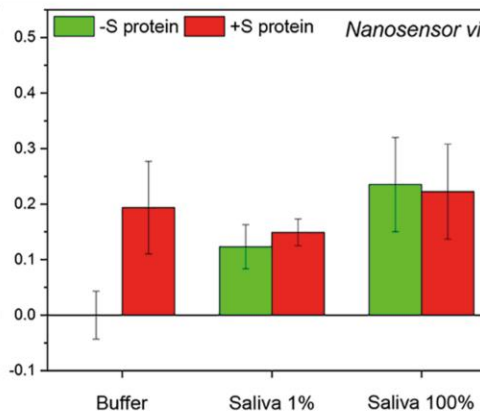
分子鎖長の異なる高分子

# センサの特性

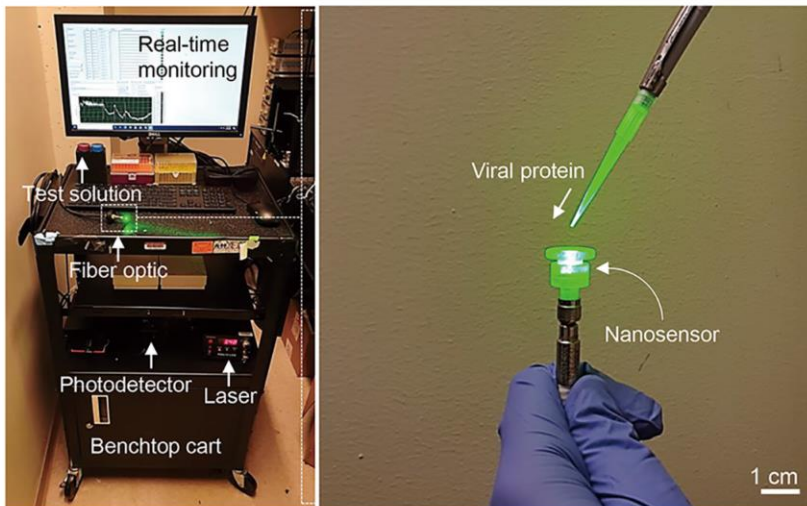
## 唾液中のNプロテインの検出



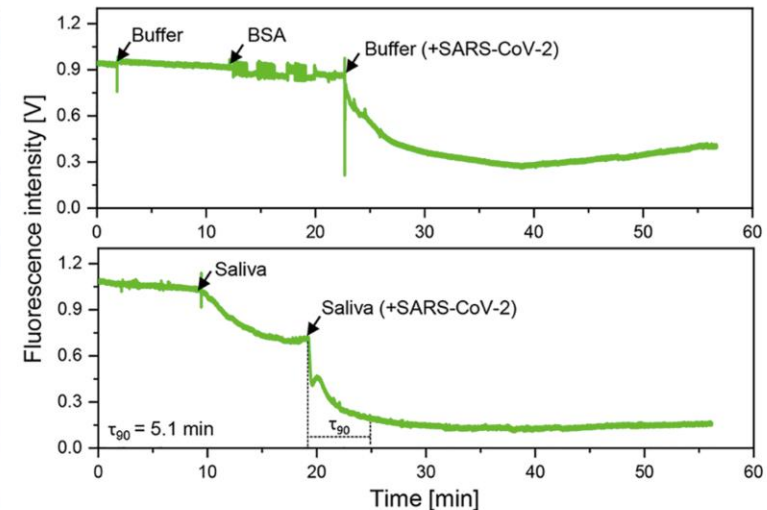
## 唾液中のSプロテインの検出



**c**



**d**

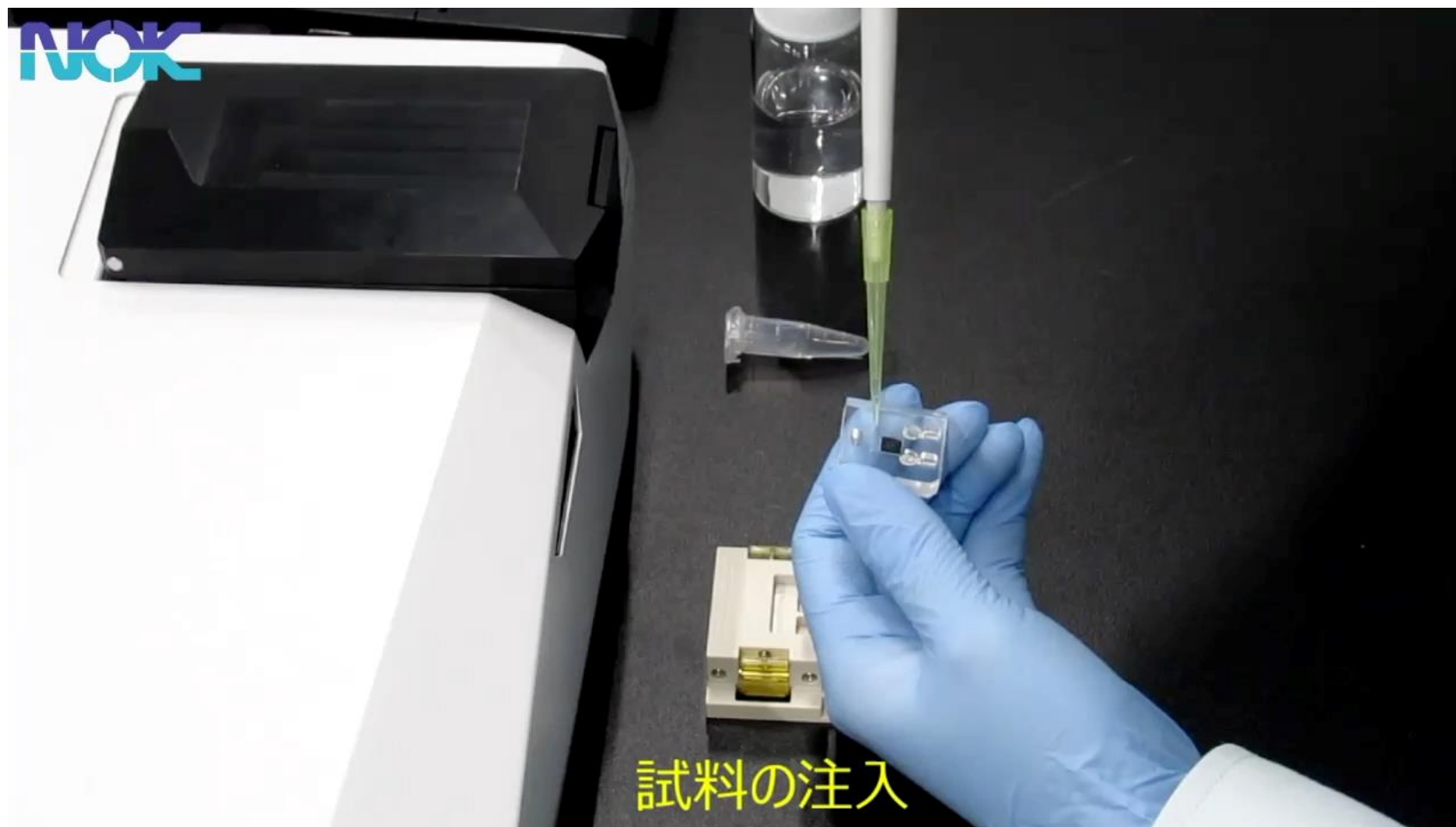


反応曲線

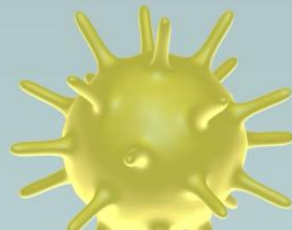
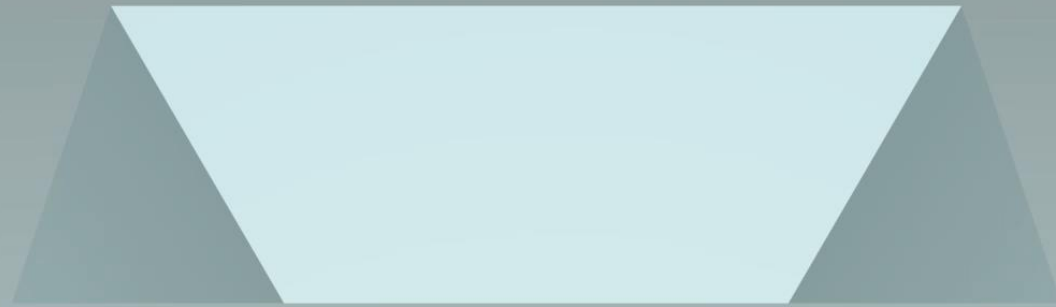
検査装置の  
試作機

1. 21世紀の感染症
2. 既存法を用いた新型コロナウイルス検査
3. 新たな新型コロナウイルス検査法
4. AIナノポア感染症検査法

# 実際の検査装置

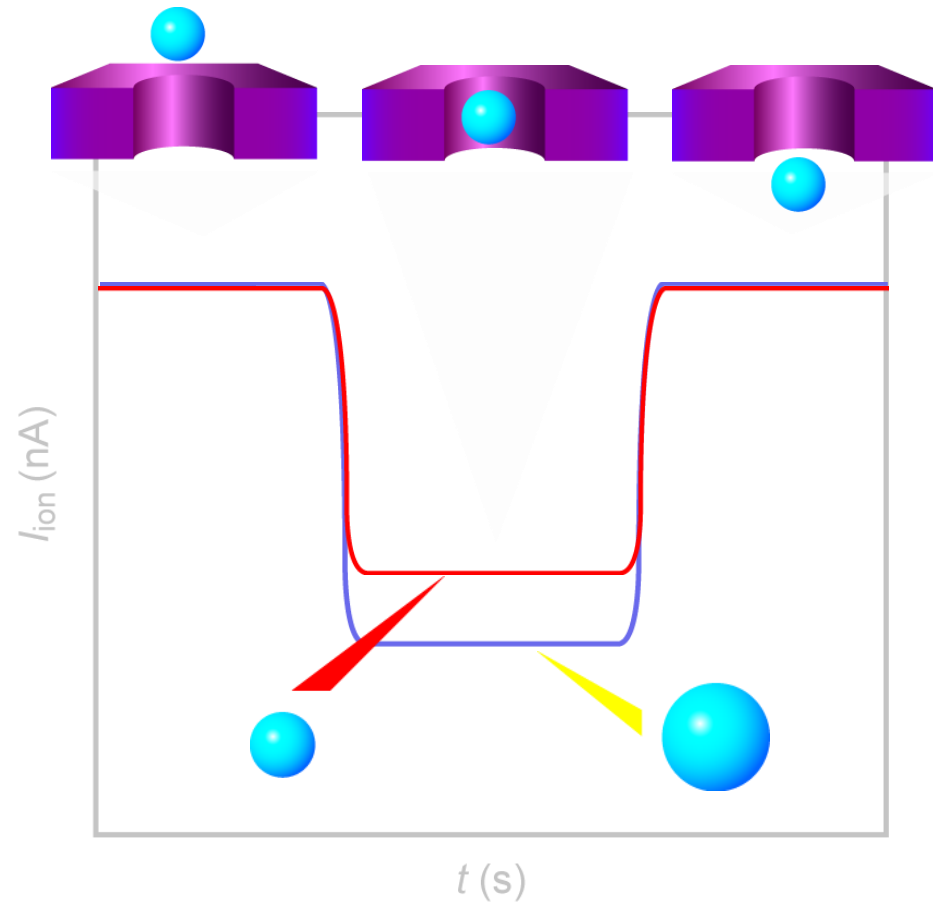
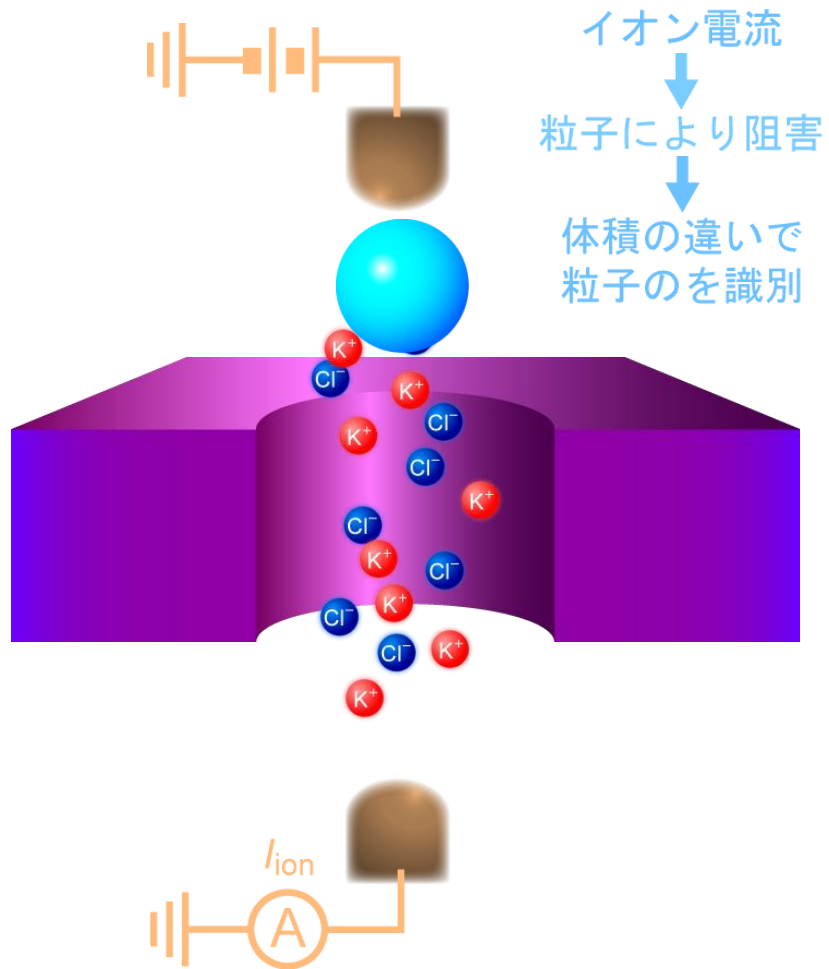


# AIナノポアの原理①

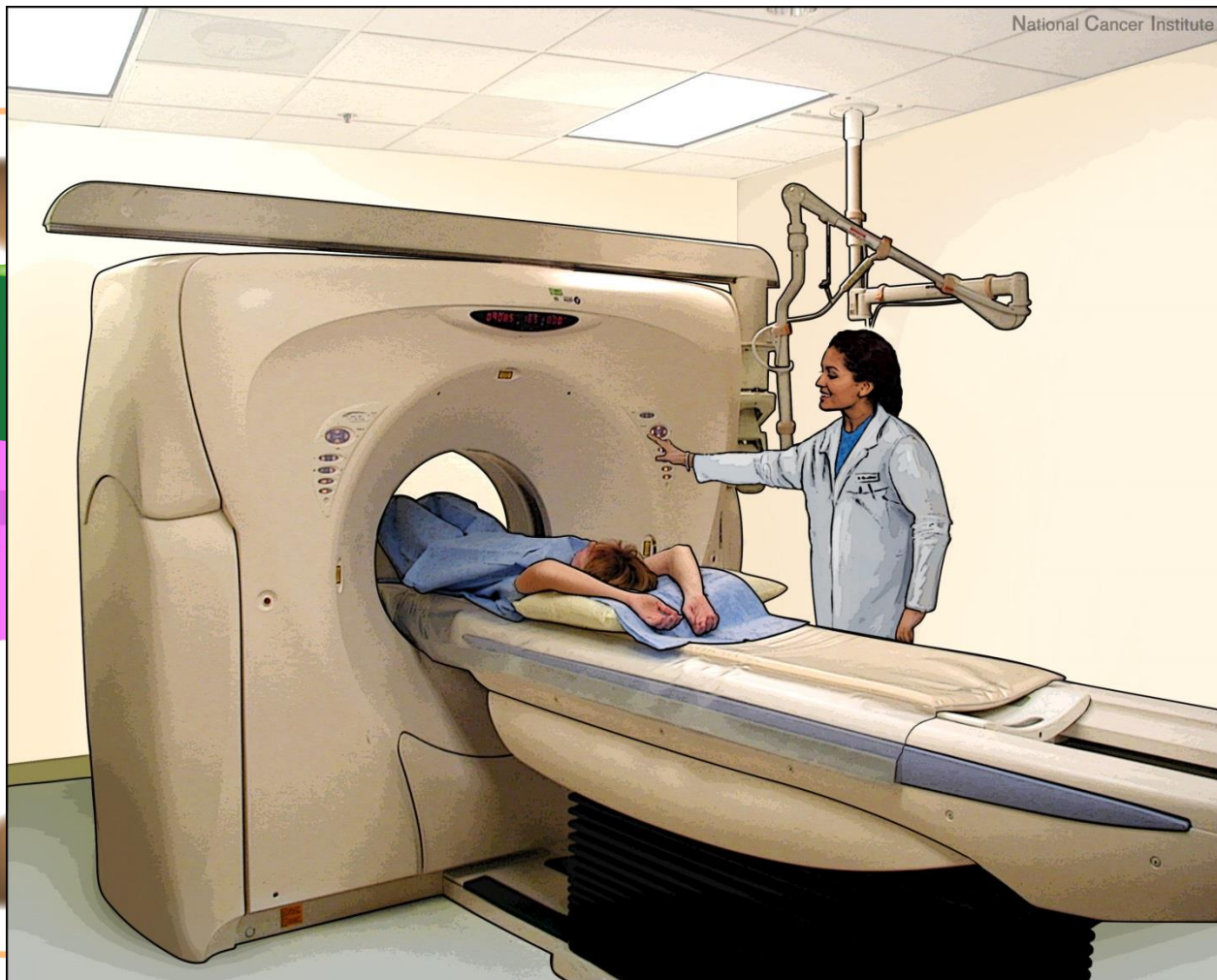




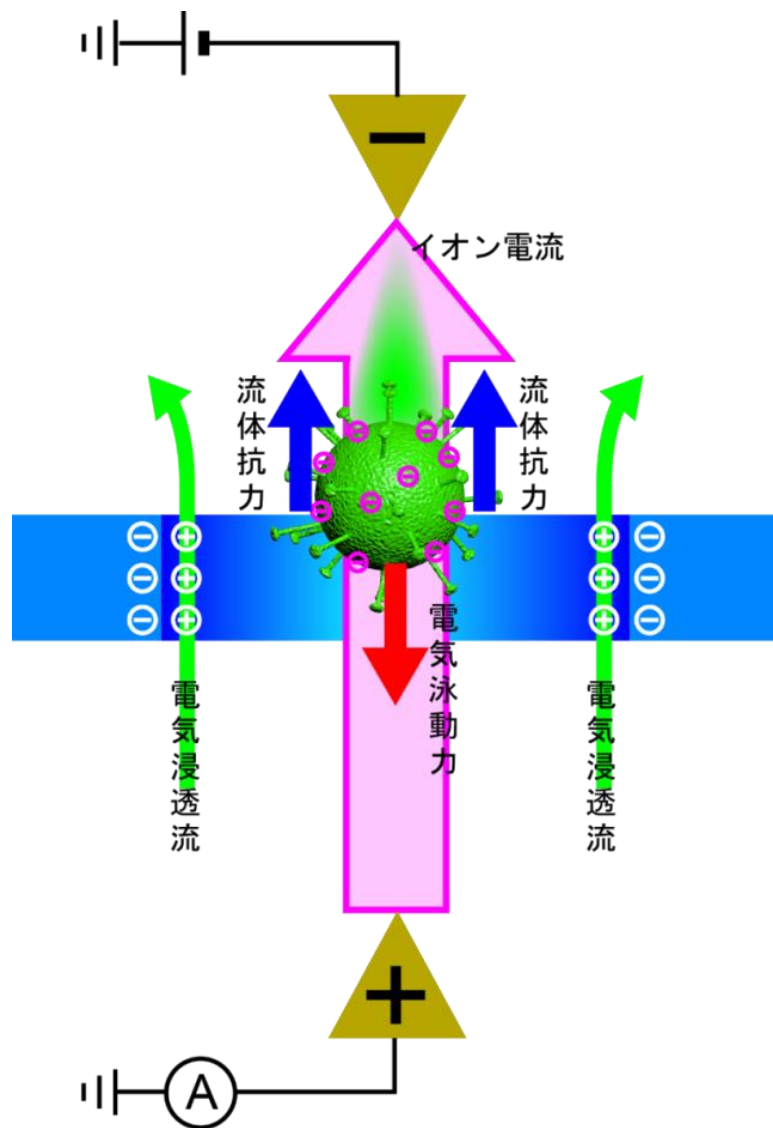
# ナノポアの原理②



# ナノポアの原理③



# イオン電流一時間波形は、ウイルスの体積・構造・表面電荷の情報を持つ



Poisson-Boltzmann 方程式

(ボルツマン分布に従う固液界面でのイオン濃度を記述)

$$\nabla^2 V_s = -\frac{\rho}{\varepsilon} = -\frac{F}{\varepsilon} \sum_i z_i c_i \exp(-z_i e V_s / k_B T)$$

定常電流 (イオンおよび電子の定常流を記述)

$$\nabla j = 0$$

イオン電流

$$j = -(\sigma_w + F \sum_i z_i^2 u_i c_i) \nabla V_c - F \sum_i (z_i^2 D_i \nabla c_i - z_i c_i U)$$

Nernst-Planck 方程式

(拡散、電場、移流によるイオン輸送を記述)

$$\nabla J_i = \nabla(-D_i \nabla c_i - z_i u_i F c_i \nabla V_s + U(x, y, z) c_i) = 0$$

電気浸透流

$$U(x, y, z)$$

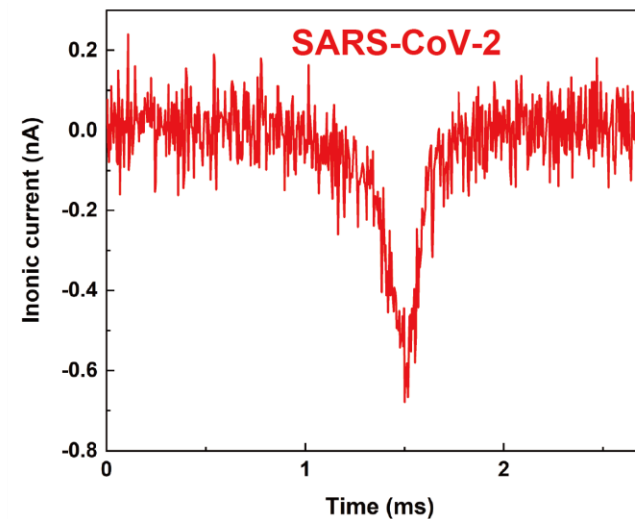
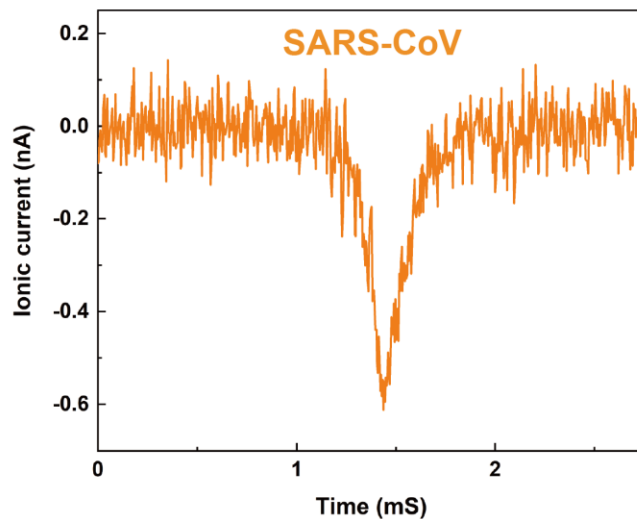
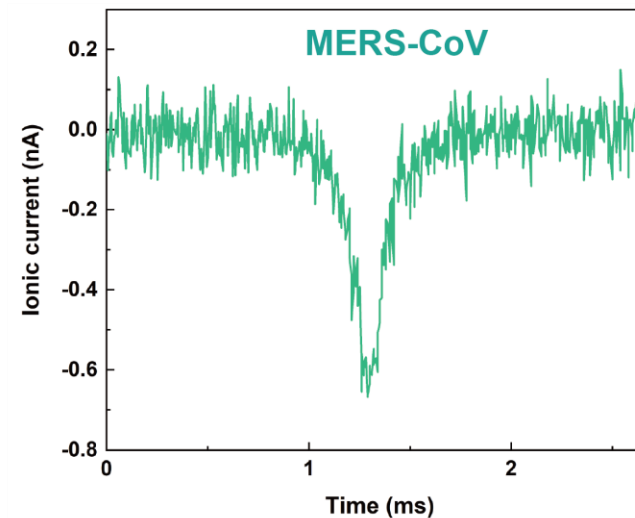
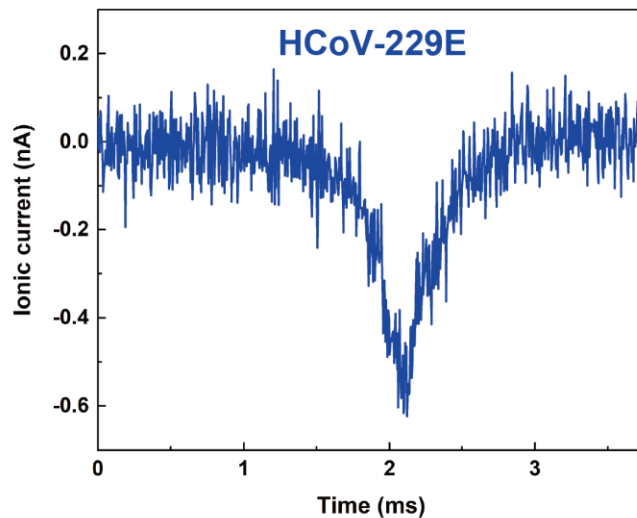
$$f = -\rho \nabla V_c$$

Navier-Stokes 方程式

(流体に加わる圧力、粘性、外力から流体の運動を記述)

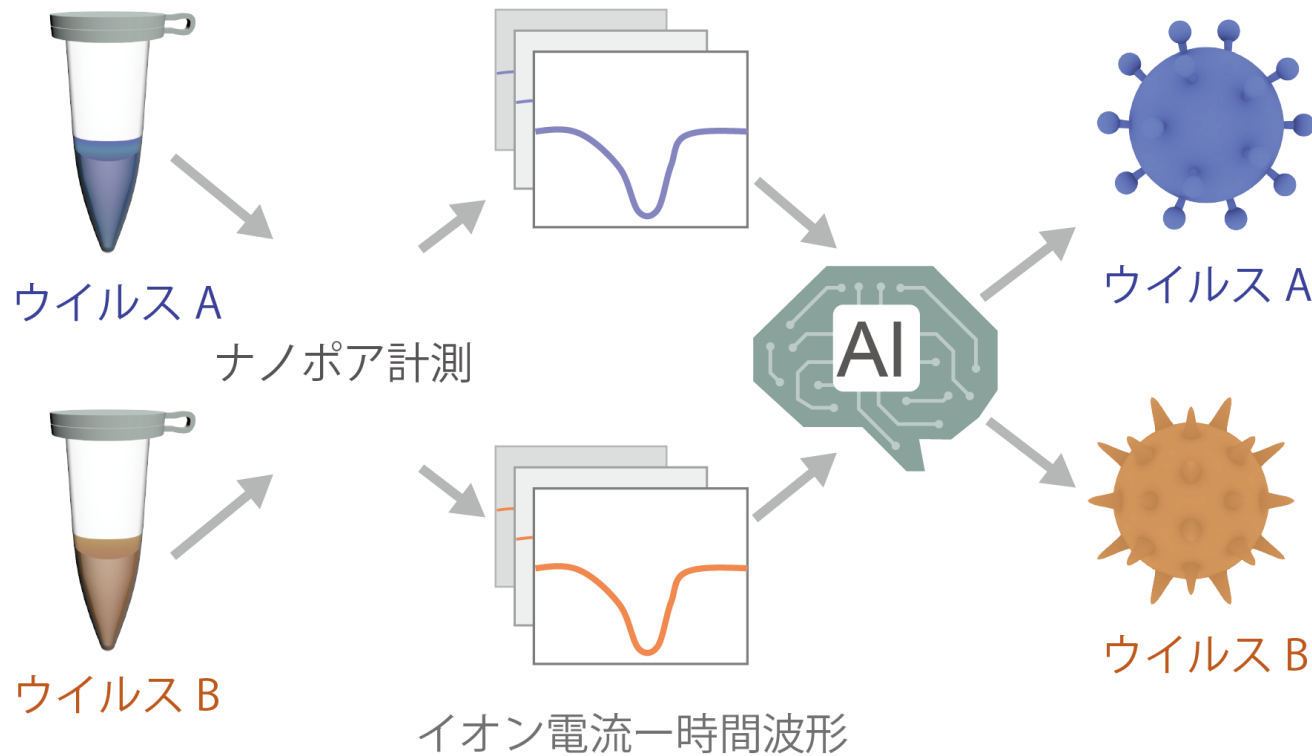
$$-\nabla p + \mu \nabla^2 U(x, y, z) + f = 0$$

# コロナウイルスの電流－時間波形



# 培養ウイルスの学習・テスト手順

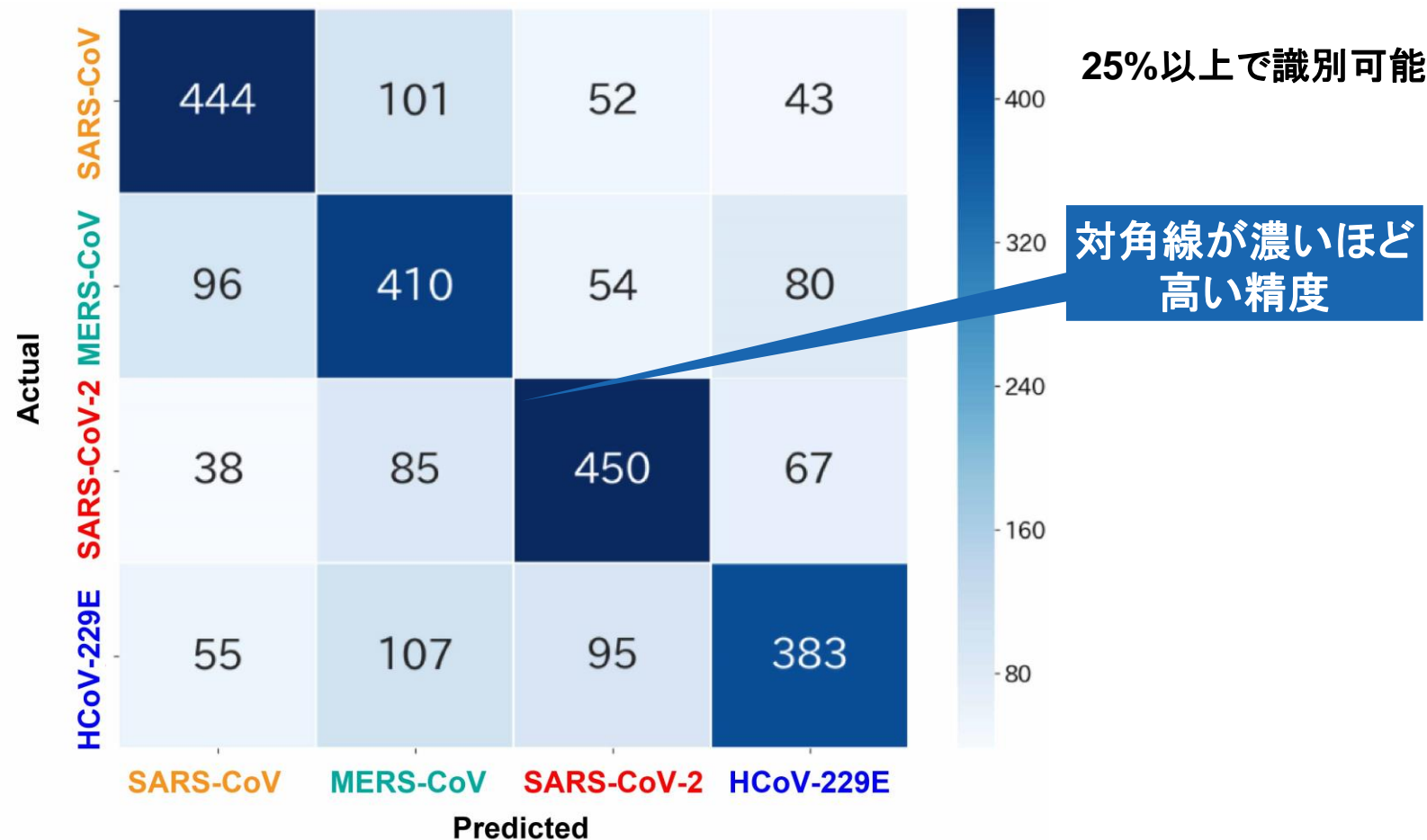
## 1つのイオン電流—時間波形の学習・テスト





# AIナノポアによるコロナウイルスの識別

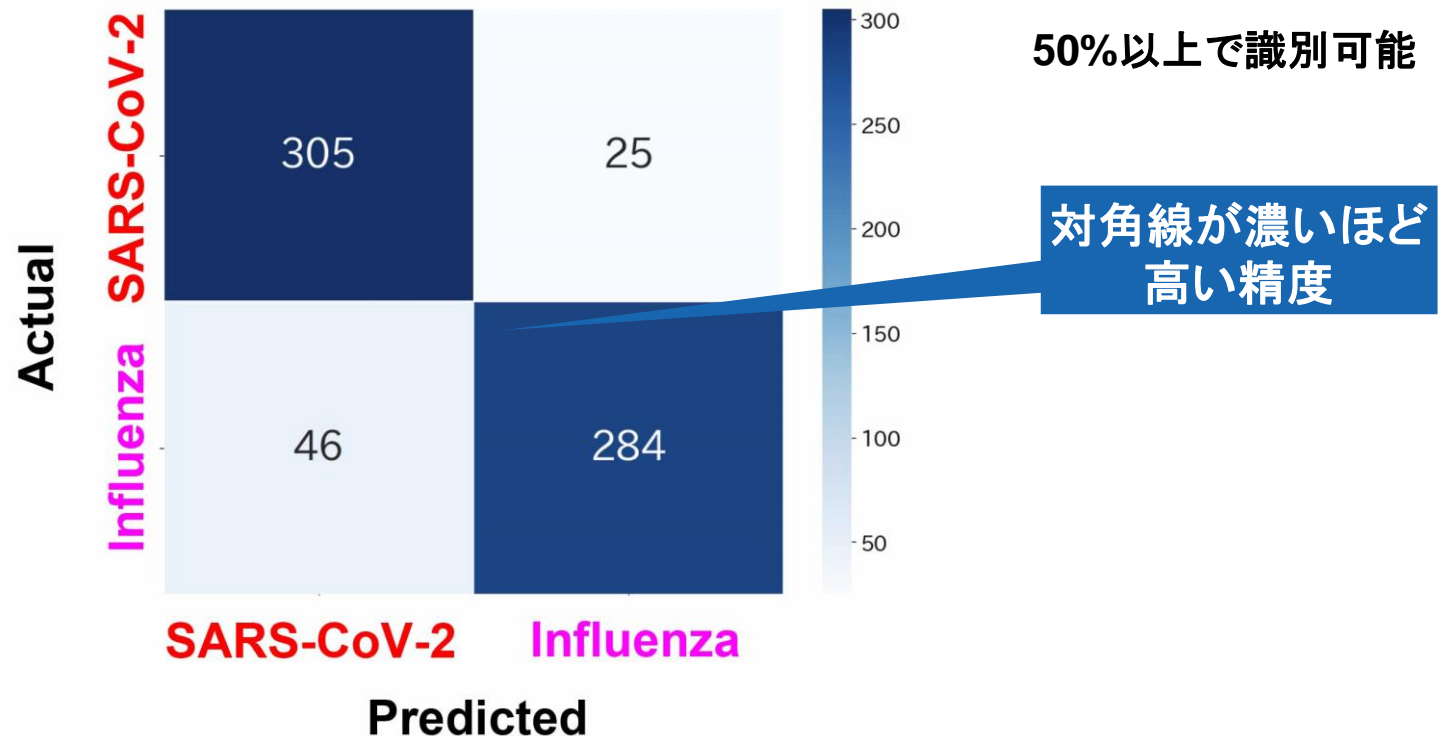
1つのイオン電流一時間波形で、感染性コロナウイルスを67%で識別



Nat. Commun. 12 (2021) 3726.

# SARS-CoV-2とインフルエンザAも識別

1つのイオン電流一時間波形で、SARS-CoV-2とインフルエンザAを90%で識別



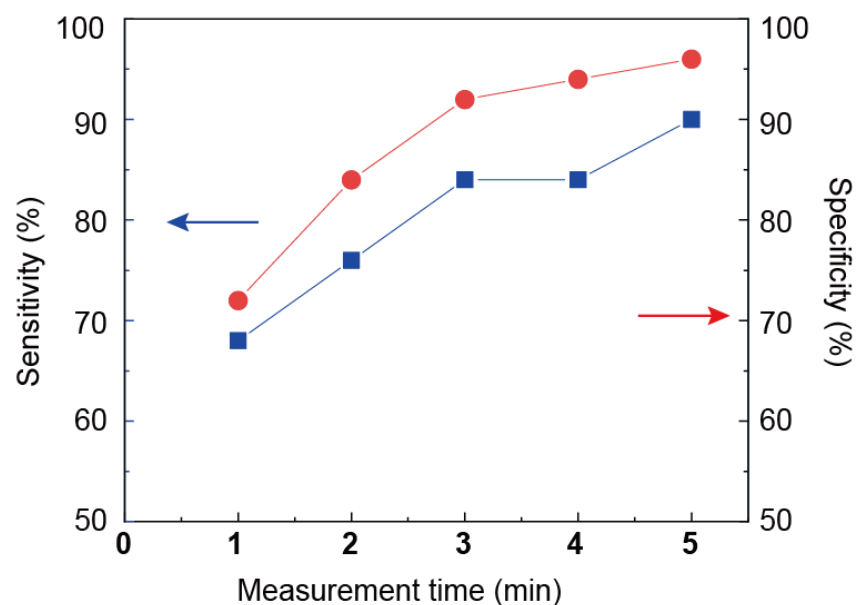
Nat. Commun. 12 (2021) 3726.

# 新型コロナウイルスの唾液検体

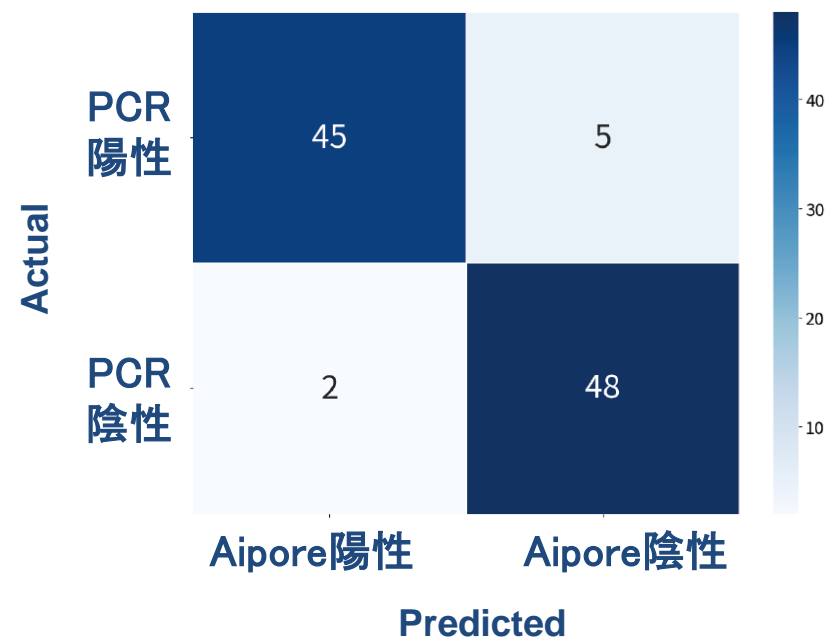
計測時間5分 感度90% 特異度96%

陽性検体数 50  
陰性検体数 50

感度・特異度の計測時間依存性



計測時間5分の結果

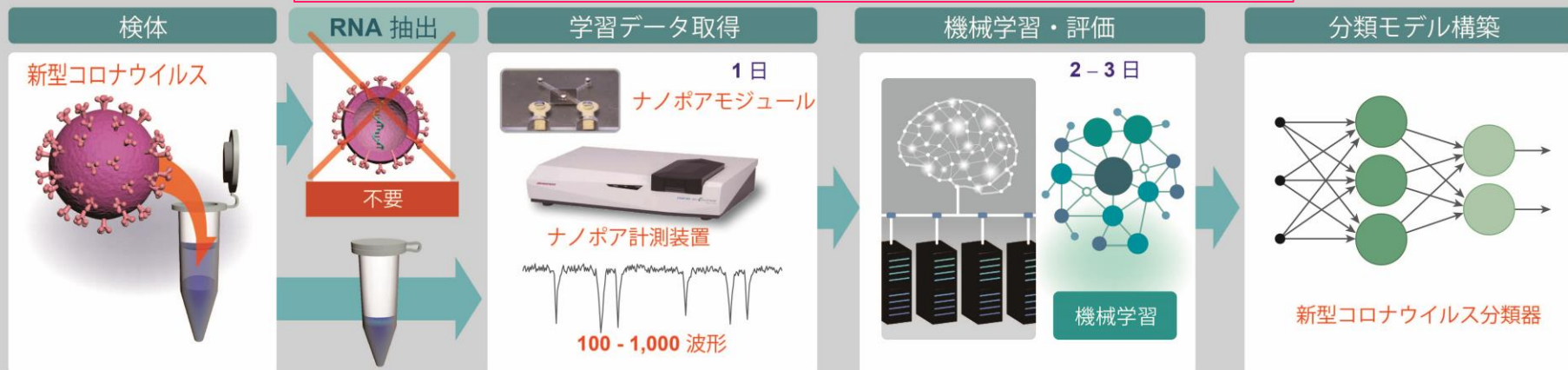


Nat. Commun. 12 (2021) 3726.

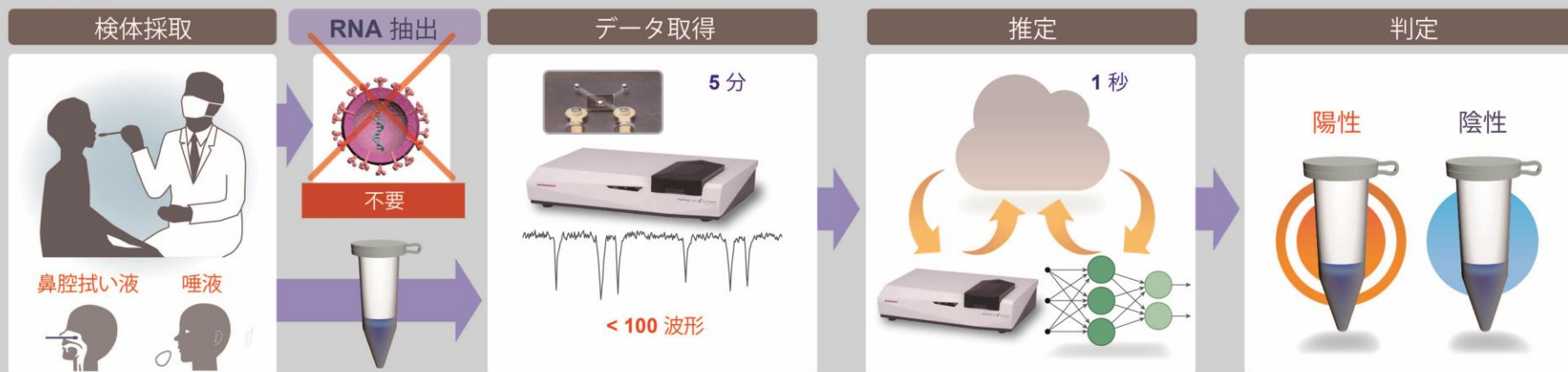
# 新型コロナウイルス検査法

## (a) 学習

唾液検体 計測時間5分 感度90% 特異度96%



## (b) 検査

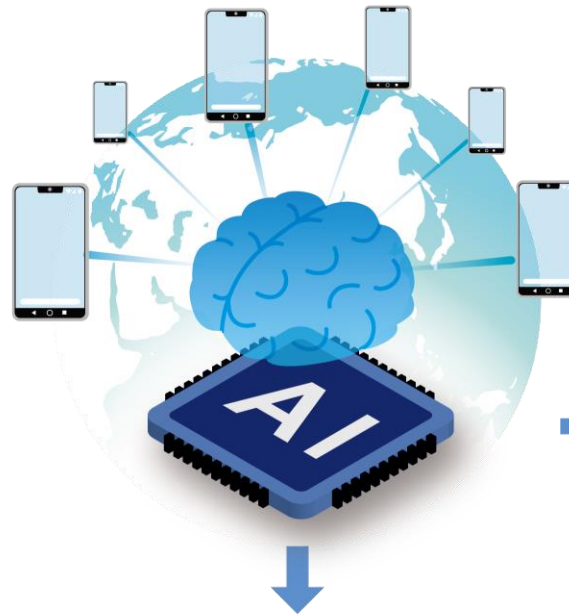


Nat. Commun. 12 (2021) 3726.



AI サーバーに世界中の  
スマホから送られる情報

- ・感染性ウイルスの陽性・陰性
- ・位置
- ・時間



世界の感染性ウイルスの高空間分解能・  
高時間分解能モニタリング

遠隔医療



新興ウイルスの  
発生源の解明

今回の新型コロナウイルスの  
考えられる感染経路



新興ウイルスの  
拡散メカニズム解明



科学データに基づく  
社会基盤制限の提案  
(局所的ロックダウン等)





# 謝辞

- 大阪大学産業科学研究所

鷲尾 隆 教授  
川合知二 招へい教授  
筒井真楠 准教授  
小本祐貴 助教

- 大阪大学 微生物病研究所

松浦善治 教授  
小林剛 教授  
金井裕太 助教  
小野慎子 助教  
浜島りな 特任研究員  
南 昌平 特任研究員

- 群馬大学大学院医学系研究科

神谷 亘 教授

- Center for Vaccine Research

University of Pittsburgh  
寺田 豊 研究員

- 大阪大学大学院 医学系研究科

朝野和典 教授  
山岸義晃 特任准教授  
明田幸宏 講師  
濱口重人 特任助教  
森村 歩

- 名古屋大学大学院工学研究科

馬場嘉信 教授  
安井隆雄 准教授  
有馬彰英 特任講師

- 九州大学 先端化学研究所

玉田 薫 教授  
龍崎 奏 助教  
松田倫太郎

- 産業技術総合研究所

横田一道 研究員

- アイポア株式会社

直野典彦  
坂本 修  
武居弘泰

- アドバンテスト株式会社

鷲津信栄

- 阪大微生物病研究会

鈴木孝一郎  
羽鳥暢晃



CREST



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development