科学技術振興機構

「テラヘルツ波新時代を切り拓く革新的基盤技術の創出」

細胞計測を目的としたテラヘルツ近接アレイセンサの開発

研究機関名:京都大学 所属名:大学院農学研究科

代表研究者:准教授 小川雄一、終了2017年度(平成29年度)

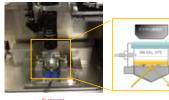
共同研究者:菊池正二郎(兵庫医科大学)、松井毅(理化学研究所)

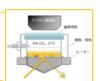
研究・成果概要

研究動機:ライフサイエンスへのテラヘルツ研究の課題

- ▶ 実バイオサンプルによるエビデンスの不足
- ➤ THzの測定・解析に高度な専門性が必要
- ▶ 重要なバイオサンプルはTHzラボの外にある

テラヘルツ帯の特性を活かした特徴あるTHzセンサデバイスを 開発し、真に役立つTHzバイオ応用を創出する





 $\varepsilon_3(\omega)$ $\varepsilon_{23}(\omega)$ HeLa cell monolayer

Silicon ATR prism



産学共劇基礎基盤研究プログラム(2011年~2014年度) 「テラヘルツ波を用いた革新的次世代網胞計測・操作のた めの基盤技術の開拓」 小川雄一,田中耕一郎

『二界面モデル』による導出法の開発

Debve-Lorentzフィットから細胞 内の水和状態を評価

白神慧一郎博士(理研)の協力により

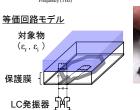
- 【細胞内の水 vs 通常の水】
- 細胞内の水は約24%が水和水 非水素結合性の水が多い
- 四面体構造が歪んでいる

 $\tilde{r}_{12}(\omega) + \tilde{r}_{23}(\omega) \exp \left[i \frac{4\pi d}{\lambda} \sqrt{\epsilon_1(\omega) \sin^2 \theta - \tilde{\epsilon}_2(\omega)}\right]$

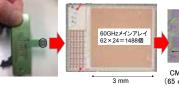
 $1 + \bar{r}_{12}(\omega)\bar{r}_{23}(\omega) \exp \left[i \frac{4\pi d}{\lambda} \sqrt{\epsilon_1(\omega) \sin^2 \theta - \bar{\epsilon}_2(\omega)}\right]$

低周波側(100 GHz以下)で 細胞間の差が大きくなる

近接アレイセンサの開発へ



Frequency



CMOSセンサ (65 nmプロセス) 飯塚邦彦氏、満仲健氏(井にシャープ)、藤鳥実教授(広鳥大学)らの協力により開発

『誘電率に応じて発振周波数がシフトするセンサ』

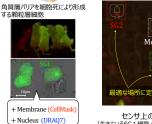
センサの特徴

- ▶ 1素子の測定時間200µs ⇒ 0.5秒で全面計測可能
- ▶ 有効分解能0.33 MHz
- ▶ センサ面近接領域のみ感度を持つ
- ▶ 細胞サイズの素子が1488個のアレイ配列

(1)空間分解能を生かした単一細胞の生死モニタリング



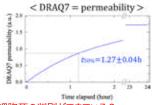
細胞膜は不透過なDNA結合蛍光 プローブ(DRAQ7)を用いて、細胞 の生死を判別



センサ上の顆粒細胞 (生きているSG 1細胞 vs 死んでいるS

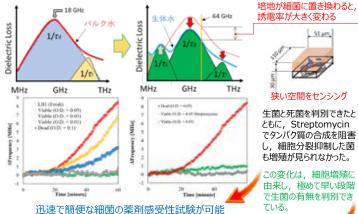
SG1 cell (dead) SG2 cell Time elapsed (hour) センサによる24時間計測結果 (15min interval)

< CMOS = water > gHz) 2 31 tsos=0.43±0.07h 12 30



従来法よりも早い段階で細胞死の判別ができている? 現在, 細胞内の水和水の量を元に細胞の生死を議論できないか検討中

(2) 近接アレイの特徴を生かした迅速生菌計測



生菌と死菌を判別できたと ともに、Streptomycin でタンパク質の合成を阻害 し、細胞分裂抑制した菌 も増殖が見られなかった。

誘電率が大きく変わる

S1 pm

この変化は、細胞増殖に 由来し,極めて早い段階 で生菌の有無を判別でき ている。

30分以内に生きた大腸菌の有無を判定(迅速な食品・衛生管理へ) 誘電泳動電極のオンチップ化により、顕微鏡なしに生菌のみを捕集し、PCR等で菌種同定へ

想定する分野・用途

"水"環境下における細胞や細菌を扱う分野(水質検査、環境計測、食品検査、血液検査、細胞検査、現場での簡便 迅速な検査)、ライフサイエンス、医療現場におけるがん診断や感染症の迅速診断、薬剤感受性試験等。

最終目標

細胞のテラヘルツ帯分光データを元に、細胞を非侵襲で評価する解析手法を確立するとともに、細胞診断や細菌検査に適し たセンサを開発し、医療現場における難培養性細菌検査や衛生管理現場における迅速で簡便な食品検査技術へ昇華させる。

産業界への期待・要望

共同研究による実際の現場や対象物での評価、センサ周辺技術の共同開発(センサ周辺の温調技術、センサ上への小型 培養器や流路等)、バイオ用ウェルプレートとの一体化、PCRやMALDIとの組み合わせ技術の開発、センサの高集積化およ び高度化開発を期待したい。