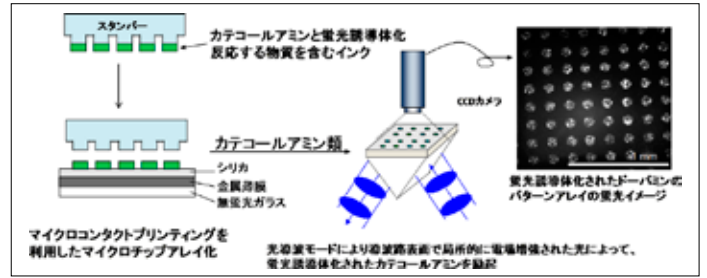


# ストレスや過労の指標となるカテコールアミン類(注1)を簡便、迅速、高感度に検出できる光検出型センシングシステムを開発 過剰なストレス負荷やそこから発症する鬱病等の疾患を未然に防ぎQOL(注2)の向上に寄与

専門家でなくても容易にカテコールアミン類を定量的に計測できるシステムの開発により、現代の社会環境の中で多くの人々が抱えている過剰なストレス負荷や、そこから発症する疾患を未然に防ぎ、QOLの向上に寄与します。



▲光導波モードを利用した蛍光イメージングの概念と光導波モード発振時に得られたドーパミン蛍光誘導体の蛍光パターンアレイ(パターンドットの直径：100μmφ)

- カテコールアミン類と選択的に結合し蛍光誘導体を形成する物質がコートされたセンサーチップにより、カテコールアミン類を蛍光検出することができます。
- 光導波モード(注3)発振時に起こる電場増強効果(注4)を利用して、酸化シリコンで作製された光導波路表面に存在する $10^{-15}$ mol( $f$  mol)レベルの極微量のカテコールアミン類の蛍光検出が可能です。

競合技術への強み				
	分析時間	操作性	感度	分画能
高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法(従来の検査方法)	△ 30分程度/ 単一サンプル	△ 専門知識が必要	○ 数 10fmol	◎ カテコールアミン類の種類も分画可
高感度光検出型チップ法(本技術)	◎ 5-10分/多サンプル一括計測が可能	◎ 簡便	◎ 1.5fmol	△ 現状では種類の分画は不可

▲サンプル分析に関する従来技術と本研究との比較表

- ①分析時間の大幅短縮：本システムでは多サンプル一括の分析が可能のため、分析時間の大幅短縮が可能です。
- ②操作性の簡便性：操作技術を習得しある程度の専門知識が必要な従来法に対し、本システムではチップ上にサンプル液を垂らし、蛍光強度を見るだけの簡便な方法です。
- ③高感度検出：従来法と比較して、1桁以上の高感度検出が可能です。
- ④精度：従来法はカテコールアミンの種類をも分画(注5)できる優れた方法ですが、本システムでは分画能はありません。しかしながら、ストレスや疲労度の簡易検出という点においては、カテコールアミンの種類を分画することは必須条件ではないと考えられます。検体中のカテコールアミンとともに混在する夾雑物質(注6)による誤検出を防ぐ対策が今後の課題です。

## ここがポイント

少子高齢化による労働人口の減少が危惧される中、年間3万人を超える人々が自殺しているという異常な状況が続いています。生活の中で受ける様々なストレスを、どこでも・いつでも・だれでも・簡便に計測できれば、ストレス・マネージメントにより鬱病等の疾患を減らし、生活の質の向上のみならず、労働人口減少への対策も可能となります。そこで、私たちはストレス関連物質として知られるカテコールアミン類に注目しました。

神経伝達物質やホルモンの役割を担うドーパミンやアドレナリン、ノルアドレナリンはカテコールアミンと呼ばれ、生体中に存在しています。血中あるいは尿中のカテコールアミン濃度とストレスや疲労度との関係性は従来から指摘されており、ストレス測定の見点からのカテコールアミン計測の重要性も高まっています。

現在のカテコールアミン類分析法は、主に高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法と蛍光ラベル化あるいは電気化学測定を組み合わせた方法で行われていますが、分析のための前処理や解析が煩雑であるため、重篤な疾病の診断・治療時に用いられるに止まっています。そこで、スライドガラスのような基

板(チップ)上でカテコールアミン類を蛍光検出し、メンタルヘルス(精神衛生)ケアの場で利用できるシステムの構築を目指すべく、チップの設計、高感度化、多検体一括分析といった課題を挙げ、研究を進めてまいりました。

その結果、光導波モードを利用した技術を導入することにより、チップ表面で1.5fmolという極微量のカテコールアミン類の検出に成功しました。また、2500点/cm<sup>2</sup>の集積密度でカテコールアミン蛍光誘導体をパターンングすることに成功し、64点程度を同時に蛍光検出することができていることから多検体を一括で蛍光検出することができます。

## ブレイクスルーへの道のり

**2002年**：表面プラズモン共鳴(SPR)で起こる金属薄膜表面での電場増強効果を利用して光電変換効率をアップさせる研究を行い、機能化表面作製技術や光学分析技術のノウハウを得た。

**2004年秋**：SPRを用いるバイオセンシング用の金属薄膜基板表面に光導波路としてのシリカ厚膜を作製し、SPR光学系をそのまま使用しつつSPRよりも高感度にバイオセンシングできることを見出し、特許を出願した。

**2004年冬**：1cm四方中に50mm四方のパターンが100,000点の密度で存在するプローブ分子を光導波路であるシリカ表面にマイクロコンタクトプリントし、タンパク質の特異的吸着現象をSPR顕微鏡と同様の手法でイメージングすることに成功した。

**2005年**：同じ研究所に所属するバイオ系の研究者と話す中で飛び出したストレスマーカーとしてのカテコールアミン類のセンシングに興味を持ち、SPRや光導波モードによるセンシングと組み合わせる提案で、平成17年度産業技術助成事業に応募し採用された。

**2006年**：光導波モードを利用した蛍光検出系の構築、カテコールアミンに対するプローブ分子修飾表面での蛍光検出のいずれにおいても、ノイズとの闘いによる試行錯誤が1年半ほど続いた。

**2007年春**：光導波モードを利用した蛍光検出系において、10-15molレベルのカテコールアミン検出に成功。また、プローブ分子修飾表面の構築も軌道に乗り、表面でのカテコールアミン蛍光検出にも成功した。

**2007年秋**：光導波路表面に2500点/cm<sup>2</sup>の密度でマイクロコンタクトプリントされた100mmφのカテコールアミン蛍光誘導体パターンアレイを光導波モード発振時に蛍光イメージングすることに成功した。

**2008年**：これまで使用してきたプローブ分子よりもカテコールアミン分子認識能に優れた物質を用いた表面設計を行い、センシング界面を試作中。

## ■サクセス・キー

異分野の研究者や装置技術者からの現場レベルで

の情報収集や意見交換。チームの中にライフサイエンスの専門家がなかったため、問題が起こるたびにいろいろな人に尋ねました。また、ストレス指標としてカテコールアミンを選んだことが本当に正しかったのかという迷いの中にいたときに、偶然、NEDOのホームページで公開されていた途中経過を見ていた産総研のストレス関連の研究者から「ストレスマーカーは間違っていない」という激励をもらったことが救いになりました。

また、個々の研究者が持つ技術と新しいコンテンツとの融合、諦めない心とスポーツをすることで適度にストレス解消を行っていたことも大切でした。

## ■ネクスト・ストーリー

基板表面でのカテコールアミン検出にとって重要なことは、カテコールアミン認識能の向上と夾雑物質の除去です。現状は基礎～応用研究の段階といわざるをえないので、今後は大学や企業の研究者と共同しながら認識能の向上および夾雑物質によるノイズ軽減に寄与する表面修飾あるいは表面改質を行い、光導波モードを用いた高感度測定と組み合わせることでカテコールアミン検出精度および感度をアップしていきます。また、装置の小型化にも注力し、実用化を目指します。

- (注1) カテコールアミン類とは、神経伝達物質やホルモンとしての役割を持つ生体アミンを指し、ドーパミン、アドレナリン、ノルアドレナリンが存在する。血中、尿中のカテコールアミン濃度とストレスとの関係が指摘されている。
- (注2) Quality of lifeの略。人の生活の質を計る尺度。
- (注3) 光導波モードとは、光導波路と呼ばれる光の伝送路を通じて光を伝送させる方式のこと。光通信分野ではすでに広く利用されているが、最近ではバイオセンシング分野での利用も盛んに研究されている。
- (注4) 電場増強効果とは、光導波モードが起こっているときに光導波路表面(図のシリカの表面がこれに該当する)の電場強度が著しく増強される現象のこと。光導波路(図だとシリカ層)の表面では、入射した光のエネルギー強度が何十倍にも大きくなる(電場増強される)。電場増強の度合は、シリカ表面が最も大きく、シリカから離れていくに従って(膜厚方向へ行くに従って)急激に減衰していく。
- (注5) 分画とは、混合物を、それを構築する成分に分けること。
- (注6) 夾雑物質とは、カテコールアミンの検出において誤検出の元となる余計なもののこと。

プロジェクトID・研究テーマ名・年度  
05A35003a「高感度光検出型メンタルヘルスクエッチップの開発」(平成17年度第1回公募)

代表研究者・所属機関・所属部署名・役職名  
福田 伸子 独立行政法人産業技術総合研究所 光技術研究部門 研究員