

感染性病原体を迅速に検出する新型センサ

今回のCOVID-19の感染爆発は、気候変動や絶え間ないグローバル化によって新興感染症のリスクが高まっていること、そしてこれらの感染性病原体を迅速かつ正確に検出する検査法が必要であることを示している。

この数年間、そうした高感度で柔軟性のある検査プラットフォームを韓国のチームが開発してきた。現在、スピード、感度、堅牢性を向上させ、臨床応用に向けて動き出している⁽¹⁾。

このセンサは、特定の標的生物のDNAと結合するように表面が加工されたシリコン・マイクロリング共振器(SMR)の周囲に配置されている。分子がSMRに結合すると有効屈折率が変化し、共振波長が変化する。波長スキャンしたレーザ光源の屈折力の変化を測定することで、共振波長の変化を定量化できる。最新の技術革新では、ボールレンズを用いて入出力結合を最適化し、デバイスの性能を向上させた。

シングルステップ測定

使いやすいプロセスの中で正確な結果を迅速に提供するのが、理想的な臨床検査だ。しかし、迅速性、正確性、簡便性といった要件は相反しており、設計の方向が異なる場合もあるため、開発には厳密さだけでなく革新性も求められる。韓国の延世大学校(Yonsei University)と同国の3機関からなる研

究チームは、高感度なSMR検出を基盤としている。

SMRは、小型で円形ループを形成したシリコン導波路である。その形状と屈折率によって、共振波長が決定する。リング共振器が直線導波路と隣接する場合、直線導波路の外側に広がるエバネッセント場は、リングの共振波長においてエネルギーを伝達する。広帯域の光源においてエネルギー伝達は、直線導波路を伝わるパワースペクトル密度の増減として現れる。実装時には、韓国の研究者は4つのSMRを搭載するデバイスを使用した。1つは温度効果をモニターするために酸化シリコンに埋めたままにし、他の3つは酸素を切り離してエッチングし、革新的な生化学的検出戦略を実行した。

3つの検出用SMRの表面にDNAフォワードプライマーを結着させ、別のプライマー、酵素、検査サンプルを含む溶液にセンサを浸漬した。センサは38℃に維持され、サンプルDNAがプライマーに結合すれば、SMRに結着しているプライマーの場所からDNAが複製される。SMRの共振モードでのエネルギーの大部分はエバネッセント波である。そのため、導波路内の光と、表面に結合している分子との間に大きな相互作用が生じる。

研究者は、診断が難しい感染症で、Q熱という重篤な疾患をもたらすコク

シエラ・バーネティー感染症患者の臨床サンプルで共振の変化を確認した。共振波長の変化は、感染していない患者とは明らかに異なるものだった。操作時間は30分だった⁽²⁾。

感度とスピードは十分だったが、このセンサは入射ビームのアライメントを慎重に行う必要があり、臨床における有用性は限られた。アライメント不良の感度を下げるため、センサと光をやりとりする光ファイバにボールレンズを追加した。これには、さらに2つの効果があった。まず、直線導波路における入力光の焦点深度を深くしたことである。つまり、ビームはより長い距離でより細くなり、SMRへの照射が最大化された。さらに、センサへの入出力も改善され、シグナル・ノイズ比すなわち検出感度が向上した。

感度、スピード、堅牢性という要件を満たす設計となった。次は臨床評価である。

リアルワールド検査

センサ配置をアップデートしたものは、1550nmを中心とした掃引型波長可変レーザから偏波保持ファイバに光を送り、カスタムメイドの直径300 μ mのボールレンズに入射させる。ボールレンズはSMRセンサの導波路にビームを導き、そこで機能化共振リング3つと非機能化リング1つに近接して伝搬する。透過した光は、ボールレンズとファイバの組み合わせで集光し、光ダイオードで検出される。ボールレンズ2つの組み合わせは、スルーポットを最大化するために自動的にアライメントされる(図)。

操作中、センサ部分は酵素・プライ

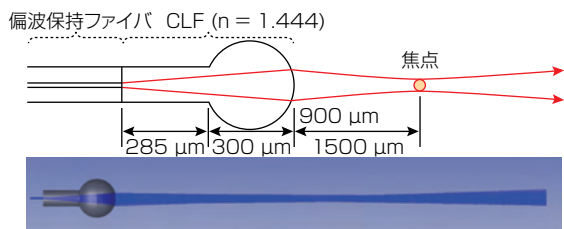


図 追加されたボールレンズの組み合わせにより感度が向上し、高感度で柔軟性のある使いやすいセンサがシリコン・マイクロリング共振器の周囲に配置される。

マー・分析溶液に浸漬されており、設定した範囲で波長を掃引してSMR共振のあらゆる変化をモニターする。分析対象物があると、より多くの分子が表面に結合し、より大きな共振の変化が生じる。研究者は、発熱した18人の患者の臨床サンプルを測定してセンサ性能を検証した。培養20分後、コ

クシエラ・バーネティー感染症の9人と、それ以外の理由で発熱した9人を明確に識別できた。

センサは、プライマーの設計を変えるだけで他の感染性病原体を検出できるよう改変できる。研究チームの1人である延世大学のヨン・シン教授(Yong Shin)は、現在より大きな臨床

サンプルのコホート試験を行っていると述べ、「臨床応用における光学センサの商業化」に向かっていると話す。

(Richard Gaughan)

参考文献

- (1) B. Park et al, Biosensors, 11, 125 (2021); doi:10.3390/bios11040125.
- (2) B. Koo et al., J. Biophotonics, 11, 1-9 (2018); doi:10.1002/jbio.201700167.

バイオイメーキング

病気の発見が期待される 顕微鏡スライドの加工

従来の顕微鏡で使われているスライドガラスを、より洗練されたものに変えることにより、がんなどの病気の発見がより簡単に、より成功しやすくなるかもしれない。

豪ラ・トロブ大(La Trobe University)のチームが開発したスマート顕微鏡スライドは、サンプル内の生体構造や細胞に色をつけ、病気を発見しやすくなる⁽¹⁾。

ラ・トロブ大の他、豪ピーター・マッカラムがんセンター(Peter MacCallum Cancer Centre)のチームも含む研究者によると、生体サンプルはほとんど透明で、通常のスライドを用いると「標準的な光学顕微鏡ではほとんど見えない」という。これまで、顕微鏡下で色のついた画像を作るには染色や染料が必要で、これらはサンプルの特性を変えてしまう傾向がある。

「何百という正常な細胞の中からわずか数個のがん細胞を探すのは、干し草の山の中にある1本の針を探すようなものだ」と、ラ・トロブ大のブライアン・アビー教授(Brian Abbey)は述べる。彼は、特別研究員であるエウゲニウ・バラ

ウル博士(Eugeniu Balaur)とともに加工スライドを開発した人物である。「我々の技術が目指すものは、何千という細胞から異常ながん細胞を同定することで、病理医にとってこのプロセスがより簡単かつ迅速なものにすることである」。

具体的には、スライドの表面をナノスケールレベルの比較的単純な加工によって、細胞や生体構造が「顕著な色コントラスト」を生み出し、やがてはがんや他の潜在的な疾患を迅速に発見できる可能性がある。

加工部品

新しいスライドには「細胞と光の相互作用を操作するために、ガラス表面に金属が精密に印刷された層」が含まれており、「その結果、顕微鏡下の組織を観察する際のコントラストが大幅に向上した」と、研究には記されている。研究者は、このコントラストを「白黒テレビがカラーテレビになったもの」とたとえている。

研究者は、「プラズモンにより活性化されたフルサイズのスライドを用いることで、比色組織画像が生成される」ことを実証した。スライドで

は誘電率がわずかに変化しており、その上にサンプルを置くと、異なる種類の細胞の間で色コントラストが生じた。本研究によると、「画像ピクセルの比色出力は、従来の組織病理学と比較された」という。

研究者がヒストプラズモニクスと呼ぶこの新技術は、マウス乳腺腫瘍モデルの腫瘍発生初期段階において、正常乳房組織から腫瘍細胞を識別できる。研究者はさらに、この方法をヒトの診断用組織に適応し、「正常な上皮と通常の乳管過形成、そして初期の乳がんの区別における有用性の評価」につながった。

「がん細胞が私のところに飛び出してくるのを初めて見た」と、本研究に参加したピーター・マッカラムがんセンターのベリンダ・パーカー准教授(Belinda Parker)は話す。「我々は、がん細胞と、その周囲の通常組織を簡単に見分けることができた。(加工)スライドは乳がんと他の非がん性異常を区別することもでき、これはがんの早期診断に大きな期待をもたらすものだ」。

(Justine Murphy)

参考文献

- (1) E. Balaur et al, Nature, 598, 65-71(2021).