

人工臓器とセンサの接点を探る

東洋大学理工学部生体医工学科

合田 達郎

Tatsuro GODA



1. トリリオンセンサ時代の到来に向けて

産業分野において、あらゆる事象を数値化して定量的に管理しようという試みは、正確な意思決定や行動を支える土台となる。近年、モノのインターネット (IoT) 化が進み、工場などの製造現場や工業製品に多くのセンサが使用されるようになった。さらに、作業従事者の経験や勘・熟練に頼っていた農林水産業においても、客観的・定量的・リアルタイムな情報が産業に活かされ始めている。こうした背景には、大量のセンサを小型かつ安価に製造できるようになったことが挙げられる。その潮流はますます加速化しており、2023年には年間のセンサ出荷台数が1兆 (trillion) 個を超える「トリリオンセンサ時代」が到来するといわれている。2021年の世界人口は約77億人であるから、単純計算で毎年1人当たり平均130個のセンサを新たに使用・消費していく計算になる。つまり、身の回りの森羅万象を低コスト・省エネルギー・自動的に取得し、得られた大量のデータを首尾よく処理し、その中から我々にとって意味のある情報を取り出し、それを人々の活動に活かすという近未来像を描くことができる。

このような時代の到来を見据え、センサの量だけでなくセンサの質の向上に関する取り組みがなされており、新たなセンシング技術や方式に関する研究開発が盛んに行われている。バイオ工学・医学でのセンシング技術における最も顕著な進展は、DNAシーケンシングの分野である。世界初のヒトゲノム解読が宣言された2003年には、すでに米国を中心に1,000ドルのコストでのヒトゲノムの解読を

目指すプロジェクトが始動した。その後、半導体分野でのムーアの経験則を凌駕する速さで技術開発が進み、この20年で解読処理速度と解読コストは約10万倍も改善され、当初の1,000ドルゲノムプロジェクトの目標はほぼ達成された。また、計測・センシング方式では、小型化・迅速化・ユビキタス化・非侵襲化が進んだ。検体 (sample) を実験室 (lab) に持ち込んで分析する古典的な sample-to-lab 方式から、小型チップに搭載した lab (lab on a chip) を検体のある場所に持ち込んでその場で分析する lab-to-sample 方式、そして、近年ではウェアラブルセンサのように lab を身にまとう wear-lab 方式や、インプラントブルセンサのように lab を体内に設置する implant-lab 方式が精力的に開発されている。さらに、診断と治療をセットで行う theranostics 方式なども注目を集めている。

2. 人工臓器とセンサ

本項では、人工臓器の分野において、上述したセンサ分野の進展が今後どのように活かされるのかについて述べる。人間の臓器にも様々な種類があるように、人工臓器も多様である。よって、議論のために、まずは機械系と構造系の人工臓器に大別する。機械系の人工臓器は、主に人工物や人工物と生物の組み合わせ (hybrid, HB) で構成され、体外または体内で使用されるものが存在する (例: 人工心臓, ペースメーカー, 人工腎臓, 人工肺, 人工脾臓, 人工肝臓, 人工聴覚, 人工視覚など)。一方、構造系の人工臓器には、人工物・HB・生物からなるものが存在し、主に、体内で使用される (例: 人工弁, 人工血管, 人工骨, 人工関節, 眼内レンズ, 人工皮膚, 人工歯根, 人工神経など)。次に、センサの種類であるが、これにもいくつかの分類法があるが、ここでは測定対象によって物理センサ [例: 温度, 質量, 流量, 長さ, 変位 (ひずみ), 速度, 加速度, 力 (応力・圧力・

■ 著者連絡先

東洋大学理工学部生体医工学科
(〒350-8585 埼玉県川越市鯨井2100)
E-mail. goda@toyo.jp

表1 人工臓器とセンサ用途のまとめ

センサの用途	機械系の人工臓器		構造系の人工臓器
	人工物・HB	人工物・HB	生物
①製造と品質管理	○	○	△**
②人工臓器の作動状態の監視	○	△	△
③人工臓器の作動維持	○*	×	×
④人工臓器による生体への影響	○	△	△

○：使用される，△：今後使用される，×：使用されない・対象外

*：安全性向上のため体内埋め込み式人工臓器にセンサは内蔵されず，別途設置される

**：再生医療等安全性確保法と医薬品医療機器等法により，製造時に安全性と有効性を確保する必要がある

摩擦力)，電磁気力など]・化学センサ(例：ガス，水蒸気，pH，電解質・イオン，体液中の低分子化合物など)・バイオセンサ(例：核酸，タンパク質，糖鎖，小胞体，細胞，組織など)に分類する。また，これとは別に，個体レベルで生体情報を取得することを「生体計測」と呼び，主に物理センサが用いられている。

次に，人工臓器分野におけるセンサの用途を述べる。ここでは，①製造と品質管理，②人工臓器の作動状態の監視，③人工臓器の作動状態の維持，④人工臓器の作動による生体への影響評価，の観点から考える(表1)。まず，機械系の人工臓器については，一般の工業製品と同様に様々なセンサを用いて①がなされる。②～④の目的においても多種多様なセンサ・生体計測器が使用されているが，既に多数の成書で紹介されているため，本稿では省略する。今後，トリリオンセンサ時代が到来し，センシング技術の進展とセンシングコストの低下が実現すれば，より多項目のセンシングや，化学・バイオセンシングといった複数モードでの計測が可能になる。また，センサのウェアラブル化・インプラント化が実現すれば，非侵襲・無意識下での連続測定が行える。これらは人工臓器のはたらきを可視化・数値化するものであり，使用時の安全性と有効性の向上に寄与するであろう。

次に，構造系人工臓器についても，①③以外については，機械系人工臓器とほぼ同様であると考えられる。一方で，再生医療や組織工学によって製造される生物ベースの構造系人工臓器においては，テーラーメイドの要素が強く，汎用的な工業製品の概念になかなか沿わない部分もある。しかし，再生医療等の安全性の確保等に関する法律(再生医療等安全性確保法)，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律(医薬品医療機器等法)が適用されることを考えると，今後は，患者に移植する前に安全性と有効性に関する品質を担保するという側面から，センシングが必要になると考えられる。

3. 生物系人工臓器の品質管理とセンシング

本項では，HBまたは生物由来の構造系人工臓器に関して，製造と品質管理の観点からどのようなセンシングニーズがあるのかについて述べる。その後，著者らが開発した細胞機能の新しい非侵襲的センシング法について紹介したい。一般的な組織工学のスキームは，採集した自家または他家の細胞または組織を，細胞外マトリックス(足場材料)と細胞成長因子を加えた試験管内で培養し，ある程度，細胞・組織が発育したところで再び患者の体内に戻すという流れである。再生医療等安全性確保法や医薬品医療機器等法では，細胞などの生物因子を含む構造系人工臓器の安全性と有効性の担保が求められている。特に，様々な細胞への分化能をもった幹細胞を用いる場合には，安全性の観点から患者の体内に移植する前にがん細胞の発生・混入の有無を定量的に評価する必要がある。それと同時に，有効性の観点からは，製造した生物由来の構造系人工臓器が所望する物理・化学・生物学的機能を有しているかについても調べる必要が出てくる。その際に，多様なセンシング技術が求められるのだが，患者の体内に埋植することを考えると，非破壊・非標識・非侵襲的な計測法でなければならない。したがって，通常の遺伝子発現解析法やタンパク質発現解析法とは異なる点について留意する必要がある。

次に，生物由来の構造系人工臓器の品質管理に利用可能と思われるセンシング法を調べ，それぞれの利点・欠点についてまとめた(表2) ①～⑦。紙面の都合上，各々のセンシング法の詳細については参考文献を読んでほしい。実際の利用にあたっては，それぞれの測定原理に基づいて，目的の機能を定量的に解析できるか，センシング時のハンドリングで試料にコンタミネーションやダメージが及ばないか，センシング後に試料を元の状態で回収できるか，特殊な装置を用いないで済むか，繰り返し測定は可能か，検査コストは見合うか，といった複数の評価基準に照らし合

表2 生物由来の構造系人工臓器の品質管理に適用可能なセンシング例

方法	対象	利点	欠点
光学位相差顕微鏡観察	細胞・組織の形態	非破壊, 非標識, 非侵襲, リアルタイム	情報量が少ない, 空間分解能が低い
自家蛍光寿命イメージング ¹⁾	細胞・組織の形態	非破壊, 非標識, 非侵襲, リアルタイム	時間分解能が低い, 測定対象分子の制約
細胞力学計測 ²⁾	細胞集団の弾性率	非破壊, 非標識, 非侵襲	複雑なデータ解析, 汎用性
インピーダンス計測 ³⁾	細胞・組織のバリア性	非破壊, 非標識, 非侵襲, リアルタイム, 簡便	空間情報が平均化, 複雑なデータ解析
メタボロミクス解析 ⁴⁾	培地中の細胞代謝産物	非破壊, 非標識, 非侵襲, 網羅的, 多項目	解析コスト, 非リアルタイム性, 間接的
pH・イオンイメージング ⁵⁾	代謝活性, トランスポータ活性	非破壊, 非標識, 非侵襲, リアルタイム, 多並列	低感度, 非特異性
ラマン散乱顕微鏡 ⁶⁾	細胞内分子	非破壊, 非標識, 非侵襲, 低分子検出	時間分解能が低い, 測定対象分子の制約, 非特異性
プロトン漏出法 ⁷⁾	細胞膜・上皮バリア	非破壊, 非標識, 非侵襲, リアルタイム, 高感度	汎用性

わせて考える必要がある。場合によっては、生物由来の構造系人工臓器の開発と品質管理法の開発を同時に行う必要がある。

最後に、著者らが独自に開発した細胞膜や上皮バリアを超高感度・リアルタイム・非侵襲に評価する「プロトン漏出法」について紹介したい。細胞膜は細胞内部を保護する分離膜であり、水や脂溶性分子は透過するが、生体高分子やイオンは透過しない半透膜である。また、上皮細胞間隙の頂端部側には密着結合(タイトジャンクション)と呼ばれるタンパク質分子ゲートが存在する。上皮組織では、細胞膜と密着結合に起因する高いバリア性が備わり、細菌の侵入防止や栄養吸収、分泌などを可能にする。よって、再生医療や組織工学による上皮組織を含む構造系人工臓器の製造においては、細胞間隙でのタイトジャンクションの形成による上皮バリア性の発現(有効性)を担保したうえで患者に移植されることが望ましい。そこで著者らは、汎用性が高く、かつ究極的な小ささを有するプロトン(水素イオン)の漏出に着目し、上皮バリアを超高感度かつ選択的に計測する新しい手法を開発した⁸⁾。また、プロトン検出には、小型化や高スループット化に適した半導体pHセンサを用いた。既存の上皮バリア計測法であるインピーダンス法と比較したところ、ウェルシュ菌毒素による上皮バリアの破綻検出において、10倍以上の性能向上を実現した⁹⁾。さらに、インピーダンス法では細胞膜へのダメージと細胞間密着結合の解消とを区別することは不可能であったが、我々の手法ではそれらを明確に識別することができた。今

後、センシング時のハンドリング性とセンシング後の試料回収性を向上させ、生物由来の構造系人工臓器を製造する際の品質管理技術として利用できるように研究を続けていきたい。

4. おわりに

本稿では、人工臓器分野に関連する近年のセンシング技術の進展について述べた。人工臓器の作動状態の監視や維持、人工臓器の作動による生体への影響評価においては、様々なセンサや生体計測技術が用いられている。今後、再生医療や組織工学を用いて製造する生物由来の構造系人工臓器の安全性と有効性の担保において、様々な非侵襲的なセンシング技術が適用可能である。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Ogikubo S, Nakabayashi T, Adachi T, et al: Intracellular pH sensing using autofluorescence lifetime microscopy. *J Phys Chem B* **115**: 10385-90, 2011
- 2) Kondo Y, Aoki K, Ishii S: Inverse tissue mechanics of cell monolayer expansion. *PLoS Comput Biol* **14**: e1006029, 2018
- 3) Benson K, Cramer S, Galla HJ: Impedance-based cell monitoring: barrier properties and beyond. *Fluids Barriers CNS* **10**: 5, 2013
- 4) Nishiumi S, Shinohara M, Ikeda A, et al: Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for pancreatic cancer. *Metabolomics* **6**: 518-28, 2010

- 5) Sawada K, Hattori T: Ion image sensors and their application for visualization of neural activity. *Jpn J Appl Phys* **57**: 1002A2, 2018
- 6) Okada M, Smith NI, Palonpon AF, et al: Label-free Raman observation of cytochrome c dynamics during apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**: 28-32, 2012
- 7) Hatano H, Goda T, Matsumoto A, et al: Induced Proton Dynamics on Semiconductor Surfaces for Sensing Tight Junction Formation Enhanced by an Extracellular Matrix and Drug. *ACS Sens* **4**: 3195-202, 2019
- 8) Imaizumi Y, Goda T, Schaffhauser DF, et al: Proton-sensing transistor systems for detecting ion leakage from plasma membranes under chemical stimuli. *Acta Biomater* **50**: 502-9, 2017
- 9) Hatano H, Goda T, Matsumoto A, et al: Induced Proton Perturbation for Sensitive and Selective Detection of Tight Junction Breakdown. *Anal Chem* **91**: 3525-32, 2019