

RFIDセンサチップによるPOCTシステム

Point of Care Testing System by RFID Sensor Chip

矢澤 義昭 Yoshiaki Yazawa

渡邊 一希 Kazuki Watanabe

大西 忠志 Tadashi Onishi

長谷部 健彦 Takehiko Hasebe

釜堀 政男 Masao Kamahori

丹波 栄策 Eisaku Tamba

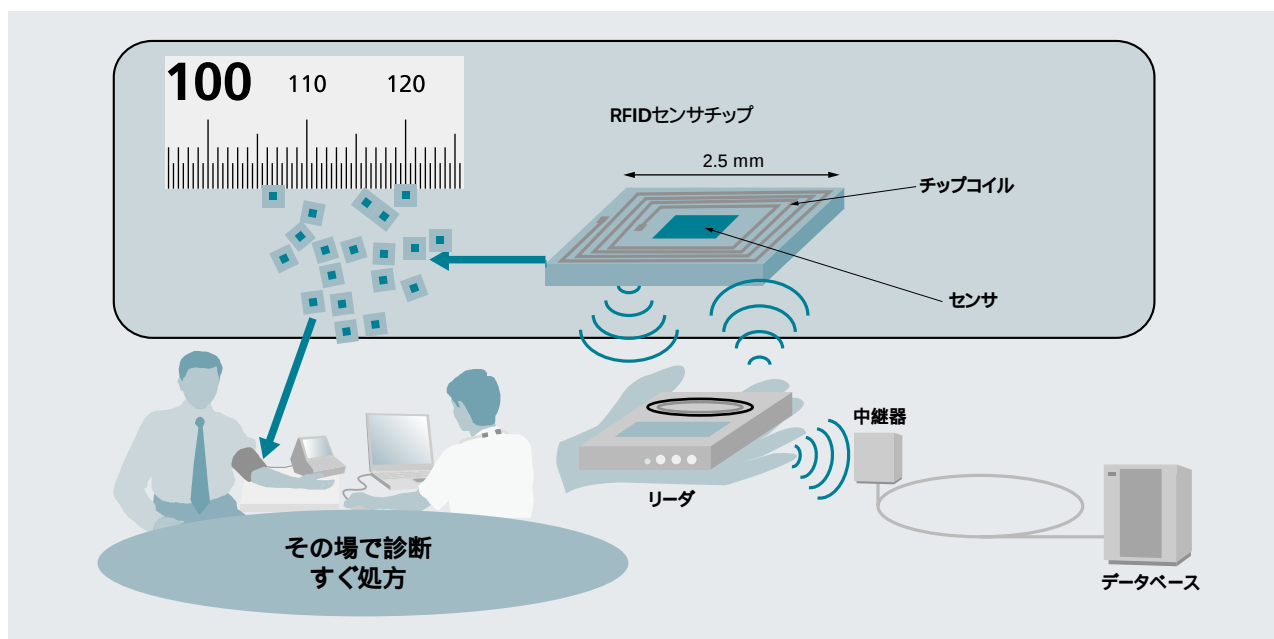


図1 RFIDセンサチップによるPOCTシステム

センサ、信号処理回路および通信回路を1チップに集積したRFIDセンサチップによる小型で安価なPOCT(Point of Care Testing)システムを考案し、DNA検査に適用して動作を実証した。リーダからはセンサチップ駆動電力と制御信号、チップからはIDと測定データがワイヤレス通信によって送信される。計測条件や遺伝子情報をデータベースで共有することで計測対象に合わせた計測、診断が可能になる。

1 .はじめに

遺伝子解析技術の進展に伴い、遺伝子の機能や遺伝子と病気・医薬品感受性などを関連づけるデータベースが構築されつつある。テーラーメイド医療では、この情報に基づいて個人ごとの体質に応じた処方・治療を施すことにより、医療の安全性・経済性の向上を目指している。例えば、薬剤感受性に関連する遺伝子のSNP(Single Nucleotide Polymorphism: 一塩基多型)を計測し、データベースを参照することで、最も効果が大きく、副作用の少ない薬を選択できる。また、社会の高齢化・グローバル化に伴い、成人病や新興/再興感染症の予防や治療法が重要になっている。成人病では発症の程度に伴って存在量変動するタンパク質(疾患マーカー)を計測することで、早期に有効な治療が可能になる。日常生活に目を向けると、食品や環境の安全性に対する関心が高まっている。製造・流通の過程で、病原微生物や有害物質を管理す

ることによって食品の安全性を向上することができる。このように医療、食品、環境などの各分野において、遺伝子、タンパク質、病原微生物などを検出するバイオ計測を必要とする機会が拡大している。

しかし、現状の検査装置は上記のバイオ計測の応用に必ずしも適していない。こうしたバイオ計測が本格的に普及するには、その場で計測結果を得ることができるシステムの開発が望まれる。

ここでは、日立グループが進めている、RFID(Radio-Frequency Identification)センサチップによる小型で安価なDNA(Deoxyribonucleic Acid)計測用POCT(Point of Care Testing)システムの開発・研究について述べる(図1参照)。

2 .POCTシステムのニーズ

バイオ計測に使われる検査装置は大型・高価で、専任オペ

遺伝子に関する情報に基づいて個人の体質に合わせた治療や予防を行うテーラーメイド医療の普及、社会の高齢化・グローバル化に伴う成人病や新興/再興感染症のリスク増大、食品や環境の安全性に対する関心の高まりなど、社会の中でバイオ計測が必要とされる機会が拡大している。こうした社会の動きの中で、その場で迅速に結果が得られる安価で小型のPOCTシステムが求められている。今回、このニーズに応えるため、キーデバイスとして、センサ、信号処理回路およびワイヤレス通信回路を集積したRFIDセンサチップを開発した。このシステムはDNA計測のみならず、成人病・感染症検査、食品・環境計測などの多様な分野におけるバイオ計測への応用が可能である。

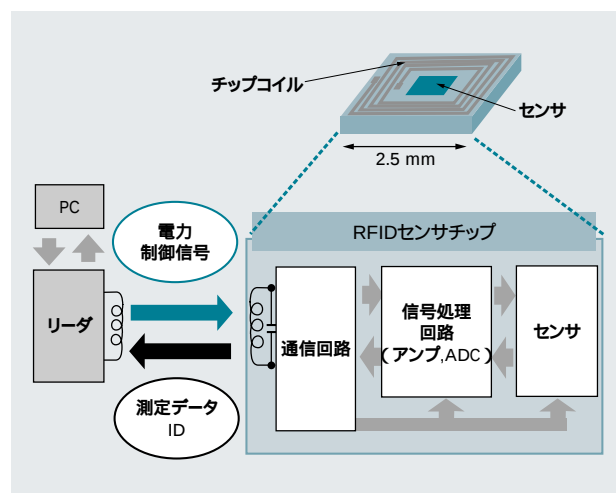
レータが必要なため、運用は大規模病院や検査会社に限られている。一般病院から検体が検査会社に送られ、検査結果が届けられるまでに数時間から数日を要する。その場で迅速に結果が得られる安価で小型のPOCTシステムが普及すれば、患者側にとって早期発見や効果的治療による罹(り)患期間短縮・重篤化リスク低減や通院回数低減などの効果があり、診療側・健康保険組合側にとっても、検査結果に基づく有効な治療・処方による診療効率向上の効果がある。また、食品管理や環境モニタリングの分野においては、刻々と移動・変化する対象物を現場で計測し、異常があればその場で対策をとることが可能になる。

この研究では、一般の病院や診療所が導入できる小型で安価なPOCTシステムの実現を目的とした。そのために、1チップにセンサ、信号処理回路およびワイヤレス通信回路を搭載したRFIDセンサチップを開発し^{1)・2)}、このチップを用いた新規のPOCTシステムの基本特性を検証した。

3 .RFIDセンサチップによるPOCTシステム

3.1 POCTシステム向けRFIDセンサチップの概要

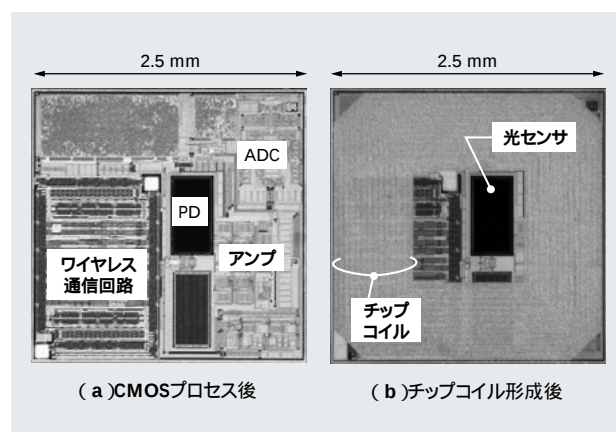
POCTシステム向けのRFIDセンサチップ(以下、センサチップと言う。)の構成と駆動方法を図2に示す。センサ、信号処理回路(アンプ、ADC(Analog to Digital Converter))、および通信回路を2.5 mm角チップに集積した。一つのチップには1種1個のセンサが搭載される。センサ種として、PD(Photodiode:光センサ)、ISFET(Ion Sensitive Field Effect Transistor)および温度センサをそれぞれ搭載したチップを作製した。センサチップへの電力供給と制御信号送信、およびセンサチップからの測定データとIDの取り込みはリーダによって制御される。計測のシーケンスはPC上のアプリケーションプログラムに従って実行される。チップコイルを除くセンサチップのすべての機能ブロック、すなわちセンサ、信号処理回路および通信回路は0.35 μm CMOS(Complementary Metal Oxide Semiconductor)テクノロジーによって作製した。PDを搭載したセンサチップを図3に示す。同図(a)はCMOSプロセス後、(b)はチップコイルを形成後のセンサチップである。センサチップは試料



注:略語説明 ADC(Analog to Digital Converter:AD変換器)

図2 RFIDセンサチップの構成と駆動方法

2.5 mm角チップにセンサ、信号処理回路およびワイヤレス通信回路を集積した。リーダからはチップ駆動電力と制御信号、チップからはIDと測定データがワイヤレス通信で送信される。



注:略語説明 PD(Photodiode)

図3 RFIDセンサチップ(光センサ搭載)

CMOSプロセスによってPD、各種回路を形成した後(a)と、CMOSプロセス後、チップコイルを形成した後のRFIDセンサチップ(b)を示す。

溶液中の温度、イオンあるいは対象物由来の発光を検出し、計測結果をデジタル化してリーダにワイヤレス送信する。また、センサチップ表面にDNA、タンパク質あるいは病原微生物を選択的に捕捉(そく)するプローブを固定して対象物を計測することも可能である。このように、このセンサチップは必要に応

じて試料溶液中の対象物を計測する,いわば無線付き電子試薬として使うことができる。試料容器,試薬分注機構,センサチップ,リーダ,リーダコイルおよびPCの組み合わせによって,多様な測定対象に柔軟に対応する小型で安価なPOCTシステムを構築することができる。

3.2 ワイヤレス通信

センサチップによるPOCTシステムでは試料溶液や生体組織を挟んで通信が行われる。そこで,これらの媒質中で吸収が少なく,通信距離を確保できる周波数帯域として13.56 MHz帯を選択した。通信プロトコルは,この帯域でRFIDタグ用として普及している国際規格ISO15693に準拠した。リーダコイルとチップコイルとの誘導結合によってリーダから電力が供給されると同時にデータが送受信される。電磁界シミュレーションにより,センサチップがリーダコイルから1 mm以内の距離にあれば,センサチップ駆動に必要な800 μ A以上の電流を得る見通しを得た。センサチップを作製して実測した結果,計算とほぼ同様の距離1.5 mmの範囲内で動作することを確認した。バイオ計測で使われる標準的な試料容器の底板の厚さは0.5 mm以下であるため,容器内のセンサチップとリーダコイル間の通信が可能である。

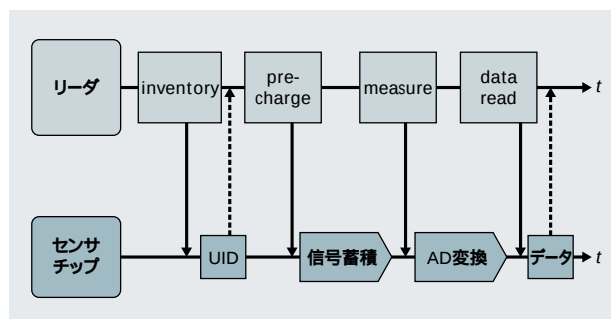
3.3 センサと信号処理

このPOCTシステムでは,計測対象に応じて異種センサを搭載するセンサチップを選択でき,各センサチップは共通の計測プログラム,通信プロトコルでおおのの計測を実行できる。ここではPDチップの動作タイミングチャートについて述べる。PDは電荷蓄積モードで駆動される。pre-chargeコマンドによってPDを充電し,一定時間信号を蓄積した後,アンプによってPDの信号を増幅し,measureコマンドによって増幅された信号を11ビットのADCによってAD変換してから,data readコマンドで信号をリーダに読み込む(図4参照)。PDは試料溶液に密着するため,複雑な光学系を必要とせず高い光学的結合効率を得ることができる。

4 .POCTシステムへの応用と展開

4.1 DNA検査

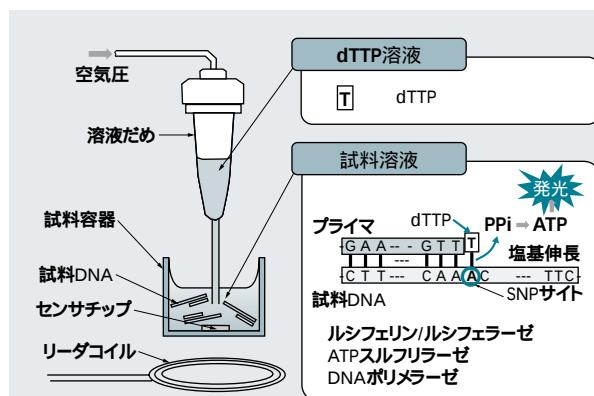
センサチップによるPOCTシステムにより,DNAのSNPを計測した(図5(a))。センサチップは試料容器の底部に配置されている。モデルとして選んだ試料DNAのSNPサイトの塩基は,標準型ではA(adenine),変異型ではT(thymine)である。プライマはテンプレートのSNPサイトに隣接してハイブリダイズするように設計されている。まず,DNAポリメラーゼを含む20 μ lの溶液中でプライマ7.5 pmolとテンプレート5 pmolを混合し,ハイブリダイズさせた。次にdTTP溶液(濃度10 μ M)を充填



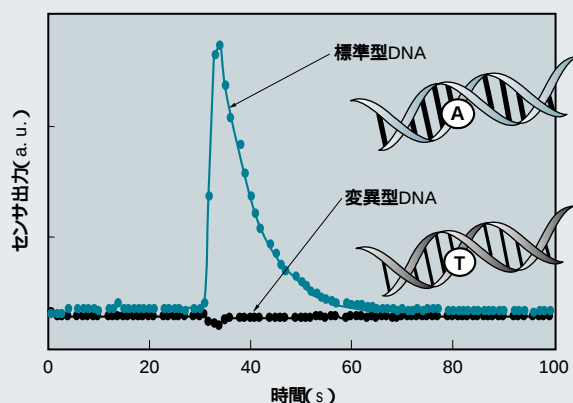
注:略語説明 UID(Unique Identifier:固有識別子)

図4 動作タイミングチャート

リーダによってセンサチップを認識(inventory)し,センサを初期化して計測を開始(pre-charge),AD変換(measure),データ読み取り(data read)のシーケンスにより,計測を実行する。



(a) SNP計測用POCTシステム



(b) SNPの計測結果

注:略語説明 dTTP(Deoxythymidine 5'-Triphosphate), PPi(ピロリン酸)
ATP(Adenosine Tri-Phosphate:アデノシン三リン酸)
SNP(Single Nucleotide Polymorphism:一塩基多型)

図5 SNP計測用POCTシステムと計測結果

(a)は,試料容器にプライマとハイブリダイズした試料DNA,発光試薬,伸長酵素を入れ,dTTPを滴下するDNAのSNP計測を示す。プライマ端のSNPサイトがT(thymine)に相補的なA(adenine)であれば一塩基が伸長して発光する。(b)は,標準型SNPサイトがAの場合に発光し,変異型SNPサイトがTでは発光しないことを確認し,SNP同定を実証したことを示す。

(てん)した溶液だめに一定時間空気を印加し,dTTP溶液20 μ l(200 pmol)を試料容器中に分注した。同図(b)に示すように,テンプレートが標準型の場合,プライマが一塩基伸長してSNPサイトのAに相補的であるTが取り込まれるが,テン

プレートが変異型の場合、SNPサイトがTであるため伸長反応は生じない。一塩基伸長が生じるとPPi(ピロリン酸)が放出され、これが酵素ATP(Adenosine Tri-Phosphate:アデノシン三リン酸)スルフィラーゼによってATPに変換され、ルシフェリン/ルシフェラーゼによる生物発光を生ずる³⁾。発光は試料容器内のセンサチップによって計測される。テンプレート上のSNPサイトが標準型であるAの試料では明瞭(りよう)な発光ピークが観測され、変異型であるTの試料では発光は観測されなかった。これにより、センサチップを用いたPOCTシステムによってSNPの検出を確認した。

4.2 疾患マーカー・病原体検査

成人病疾患マーカー、感染症ウイルスあるいは細菌などの検査では、免疫反応を検出原理とする大型の集中検査装置が利用されている。センサチップによるPOCTシステムでは測定対象(抗原)に特異的に結合する抗体プローブをセンサチップに固定し、免疫反応と酵素による化学発光を用いることにより、疾患マーカーや病原微生物を検出できる。センサチップには輻射(ふくそう)制御機能があり、図6のように複数種のセンサチップを用いることにより、複数の測定対象を一括して計測することが可能である。

5. おわりに

ここでは、センサとワイヤレス通信機能を1チップに集積したRFIDセンサチップを開発し、これをDNA計測用POCTシステムに適用してSNPが検出できることを実証した研究について述べた。

執筆者紹介



矢澤 義昭
1981年日立製作所入社、中央研究所 バイオシステム研究部 所属
現在、RFIDセンサの研究開発に従事
SPIE学会会員



渡邊 一希
1997年日立製作所入社、中央研究所 センサネット戦略プロジェクト 所属
現在、ICカードの研究開発に従事
電子情報通信学会会員



大西 志志
1977年日立製作所入社、中央研究所 モノづくり推進室 所属
現在、電子機器の試作開発に従事



図6 RFIDセンサによるPOCTシステムを使った多項目計測

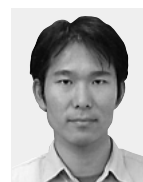
計測対象項目に応じてセンサチップを選択して試料容器に投入し、輻射制御機能により、一括して複数の計測データを取得する。

今後は、RFIDセンサチップによるPOCTシステムが新しい概念の計測プラットフォームとして医療、食品、環境など各分野におけるバイオ計測の普及に貢献できるように種々の実証データを積み上げながら実用化に向けた課題の解決に努める考えである。

なお、この研究は、株式会社ルネサステクノロジ、日立マクセル株式会社の協力を得て、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の助成事業「バイオ・IT融合機器開発プロジェクト」の一環として行われたものである。

参考文献

- 1) P. A. Neukomm, et al.: 15th Int. Symposium in Biotelemetry, pp. 609-617(2000)
- 2) Y. Yazawa, et al.: ISSCC Dig. Tech. Papers, p. 562(2005)
- 3) M. Ronaghi, et al.: Science, issue 5375, pp. 363-365(1998)



長谷部 健彦
1998年日立製作所入社、生産技術研究所 実装ソリューション研究部 所属
現在、実装技術の研究開発に従事
エレクトロニクス実装学会会員



釜堀 政男
1985年日立製作所入社、中央研究所 バイオシステム研究部 所属
現在、バイオセンサの研究開発に従事
薬学博士
日本分析化学学会会員、日本化学学会会員、日本電気泳動学会会員



丹波 栄策
1986年日立マイクロコンピュータエンジニアリング株式会社入社、株式会社日立超LSIシステムズ 第2 Mixed LSI設計部 所属
現在、LSIの設計開発に従事