

(2019.12 版)

技術コラム

(バイオセンサーの巻)

目次

1. バイオセンサー
2. バイオセンサー偶然と必然
3. バイオセンサーと IoT
4. バイオセンサーと A. I.
5. バイオセンサー 0 から 1
6. イオン電流測定
7. 泳動電源
8. マイクロ流路
9. 溶液の測定 抵抗と誘電率
10. 微小電流測定のノイズについて
11. 分析 測定 解析
12. 間欠的な信号の捕捉 (不定期な信号の捕捉)



アクシス・ネット株式会社

1. バイオセンサー

最近、バイオセンサーという言葉をよく聞くようになりました。

従来では、時間もお金もかかる検査を簡単にできるようになるセンサー開発です。

テレビなどの家電品の新開発が行き止まっているような状況で

バイオセンサーという商品は将来性があると注目されています。

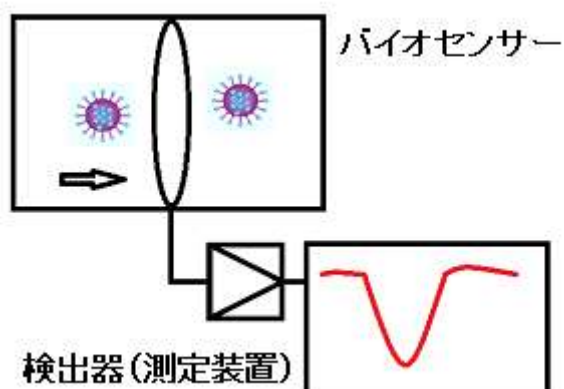


バイオセンサーの用途としては、エクソソームの解析によるガン等の病気の早期発見

O-157、インフルエンザ等 細菌及びウイルスの検出鳥インフルエンザ 豚コレラ等の検疫

検査 DNA による遺伝子情報の解析 海に溶け込んでいるマイクロプラスチックの検出

これらの課題解決が要求されています。



従来センサーで検出ができなかったものを検出するためには、ナノテクとバイオの融合技術が必要となってきます。

ナノテクの開発技術は、まだ日本には残っていそうです。家電品の開発は、ほとんど残っていないようにありません。

サンプルのサイズは、エクソソーム、DNA やウイルスで数 10nm-100nm

細菌やマイクロプラスチックで $1\mu\text{m}$ — $10\mu\text{m}$

これらを正確に検出するには、ナノテクで形状を振り分け、電気の反応に変換できればセンサーの出来上がりなのですが、これがどちらも大変です。

サンプルはほとんどがバッファ溶液に溶けており何等かの方法（電気泳動か圧力等）でセンサーを通過させて電気信号に変換する必要があります。溶液が電解質かそうでないかも大きな問題になります。

電気の反応は、イオン電流で数 μA トンネル電流で 数 10pA レベルです。泳動用ローノイズ電源でバイアスをかけ、電流アンプで微小電流を検出すること一般的です。

空気中の物質をナノサイズで検出するには、もっと課題が出てきます。

空気中を漂うウィルス等を検知できれば、ほとんど SF の世界です。

ナノテク側は、微細加工技術と材料 量産化の問題があり電気の方も、信号検出は容易ではありません。レベルも低く反応も速いとなるとノイズとの戦いが待っています。

それと電気屋さんは、どちらかという化学や医学にあまり関係が無く

化学屋さんやお医者様も電気には強くないという印象があります。

つまり、全く違う研究者とエンジニアを統括して開発をする必要があります。

特殊なデバイス開発とアナログ技術開発がキーになります。

多大な問題と課題が山積みですが今回は、概要説明でまた次回に続きます。

2. バイオセンサー偶然と必然

エンジニアにとって、電気回路とソフトウェアの動作は必然であり、偶然はあり得ない。つまり、回路もソフトも同じ動きを繰り返しいつでも同じ結果をだすこと。必然である。

ただ、これが言えるのは技術が完成された領域であり

研究中や開発中の装置では、偶然でしかデータが出ないものが存在する。

開発中のセンサーで、細菌等を捕えようとした場合。細菌が溶液中にあり、センサーの検出部分まで来てくれないと反応せず信号が出ない。もしくは、うまく検出できないと信号レベルが低い。検出間隔はまちまちである。

こうなってくると、偶然の出会いを待っていることになる。確率論で、結果を論じることになります。

いつも思うのですがよく確率は 0 では、無いといいますが 20 倍を超えた確率で当たるのは難しい。

個人的には、5,000 人くらい応募があり一人しか当たらない懸賞で 5000 円の現金を当てたことがあります。人生で一度きり。

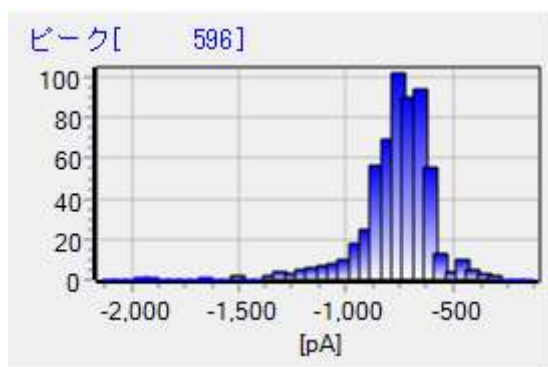
何 10 回も同じような懸賞に出し続けていたので、毎回 5000 人で 1 人しか当たらない懸賞に 5000 回だせば 1 回あたることになります。

(ほんとなかな。50 回くらいで当たれば運はよいのでしょうか)

30 年以上買っていますが、宝くじの高額当選は、200 万分の 1 程度で当たったことはありません。1 等が当たれば、仕事を辞めるは 30 年以上言い続けています。

少し脱線いたしました。バイオセンサーで細菌等を確実に検出できること、確率を上げ、偶然から必然にすることが装置を完成することになります。

偶然の領域でのデータは、頻度情報として信号強度と出現間隔をヒストグラムで表現します。



溶液に濃度が低くても、ヒストグラムの形状が変わらなければ検出できた。必然に近づいたと言えそうです。

バイオの世界で、最終形は、溶液の中の細菌等を全数 数える。
細菌等のサンプルが一つ残らずセンサーを通過し濃度測定ができる。

大変な道のりが待っていそうですが こうなると、バイオセンサーの測定結果も必然となるでしょう。

3. バイオセンサーと IoT

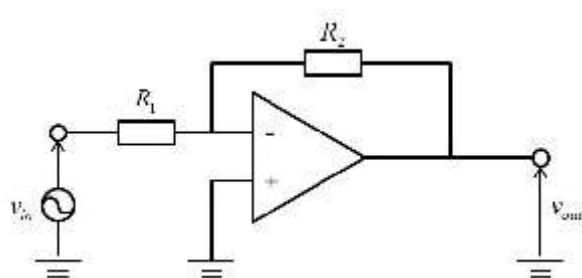
今までのコラムでは、部品や測定というユニットのお話を中心にしてきましたが、今回は少し大きな視点でお話をさせていただきます。

近頃、IoT という言葉をよく聞くようになりました。データをインターネット経由で通信しデータベースの構築や末端装置をインターネット経由で操作する等、いろいろなビジネスが展開されようとしています。

バイオセンサーも、患者の状態を把握し医療装置をリモート・コントロールで操作することもそんなに遠い未来でないかもしれません。

SFのような世界を想像しがちですが、電気回路に例えればオペアンプのフィードバックを思い起こします。

基準の数値に対して出力がプラスなら、マイナスのバイアスになるようにネガティブ・フィードバックをかけて状態を安定にする。変動が大きいと発振してしまいそうですが。。



患者だけでなく、例えば運転等をしてる人の健康状態のパラメータ（体温、血圧 脳波等）から自動運転に切り替えるなんていうことになるかもしれません。

個人的には、インフルエンザ・ウィルスに汚染された電車やバスの情報がわかりすぐに消毒して感染をふせいでほしいのですが。

それと、食品売り場の O-157 がバイオセンサーで簡単に検出できればうれしいです。

それには、まずバイオセンサーが下処理なくサンプルを測定できることが重要になると思います。

例えば、唾液や小水、血液をバイオセンサーにつけると測定されたデータがインターネット経由で送られ A.I.がデータサーバーの症例と照合し結果を表示するということができそうです。

この近未来の技術の実現には、もちろん医学が必要ですが

細菌、エクソソーム ウィルス等 症状を診断することに必要な微小な物質の確実な検出が要求されます。

細菌の大きさは、 $10\mu\text{m}$ エクソソームやウィルスは $30\text{nm}-200\text{nm}$ 程度あり混在する溶液中を単独の測定だけで違いや種類を判別することは難しいと思われま

何等かの電極に、細菌とウィルスが混ざった溶液を流し信号を見たとするバイオセンサーが 1CH のみでは、判別ができません。

仮にすべて球体として考えて 直径 $10\mu\text{m}$ と 100nm では、100 倍違います。
断面積で 10,000 倍 体積で 10,000,000 倍になり電気的な反応がこれに比例すると考えると
1CH のセンサーですべて発見するのは、難しいと言わざるを得ません。

おそらく、マイクロ流路でサンプルを選別しそれぞれの測定に適したセンサーに流し
データを測定する技術の確立が必要ということになります。

このあたりは、ナノテクで解決していくしかないのでしょうか。
その後、アナログ技術でバイオセンサーの感度を上げて正確な信号を測定できれば
完成に近づくことでしょうか。

4. バイオセンサーよ A. I.

今回は、バイオセンサーと AI の基礎的なこと書きましたが、もう少し技術的にお話し
したいと思います。

バイオセンサーから出てくる信号は、もちろんアナログの微小信号がほとんどですが検出
したとしても、 μV とか nA でないとデジタル化する装置を簡単にすることができません。
このレベルの信号は、電源によるハムノイズ等の影響を受けます。

具体的には、電源周波数の揺らぎとノイズ 周波数 50 もしくは 60Hz の揺らぎにのったノ
イズに信号は埋もれます。 バイオセンサーの性質から考える、電氣的にインピーダンスの
高いデバイスになります。高周波回路のように 50Ω 終端ができればどれだけ楽かわかりま
せん。

もちろん 50Ω 終端をしてしまうと、グラウンドに信号が流れて消えて終わりです。
ある程度のエネルギーがないと（電流値が数 mA ）ないと測定ができません。
 mA 単位での測定は現実的ではありません。細胞が死んでしまいます。
人間も 40mA が 10 秒流れると死亡します。

バイオセンサーでは、低い電圧 μV である場合測定器の入力インピーダンスは $10\text{M}\Omega$ 程度
必要です。もちろんハムノイズを除去するため積分値は、1 PLC 以上（電源周波数の逆数
 50Hz であれば 20ms ）の捕捉時間が必要で、 20ms 以下の速い信号は平均化さえれ検出
できません。つまり、高速の微小電圧は検出が難しいということになります。
せめて、 mV 単位で信号がでてくれれば 1M の入力インピーダンスでオシロ等で高速の測定
ができますが

なかなか、最先端のセンサーではこの条件も難しそうです。

そこで、より現実的な測定について考察すると物理的には、電荷の変化として電流を電圧に変換して高速のデジタルで捕捉するのが現実的な解決方法になりそうです。

変化する信号が特定の周波数であれば、ロックインアンプも使えそうです。但し、単発の信号は測定が難しくなります。

どちらにせよ、ノイズに埋もれた信号を解析することになります。

A.I.がノイズに埋もれた信号を信号として検出するのがよいのか、ノイズの周波数成分を解析し電気的もしくはソフト的にフィルターをかけるのがよいのかは難しい問題です。おそらく、ハムノイズのような大きなうねりは電気的ばフィルターで微妙なノイズはソフトフィルターでないと除去できないかもしれません。

ソフトフィルターであれば A.I.に組み込んで判断させることも可能でしょう。



まあ、当然なのですがアナログ測定が先でデータ解析の順になるのは間違いありません。

5. バイオセンサー 0 から 1

開発者の才能は、まったく誰も考えなかったことを使い新しいことを生み出す技術です。0 から 1 を生み出すということ。

システムの発想も、今まで測定していないデバイス（試作品）データが無く、理論ではこう動くはずという代物をなんとか定量化するという技術です。

最近のバイオの動向をみると大学の研究者が、研究室で全く新しいデバイスを 0 から 0.5 にして発表アナログ・エンジニアは 0.5 から 1 にできるかどうか成功のカギであるように感じます。うまく、バトンを渡すことができるかどうか。

基本原理と実験データは出たけれど、量産試作として、数が作れる装置設計がかなり重要な要素になってきています。

試作装置の開発には、もちろん研究者も関わりますがピックアップ回路や制御回路 ソフト開発はエンジニアのお仕事になります。

バイオ関係の計測は、従来の化学計測だけではできない微小サンプル（ウイルス エクソソーム等）が測定対象になってきています。

技術コラムでも、何度か書きましたがサンプルが微小になればなるほど、当然、測定も難しくなります。

ごく稀ですが、案外簡単に測れるものもあります。

例えば、リン酸バッファ溶液は濃度にもよりますが数ボルトの電圧で、数 $10\mu\text{A}$ も流れてくれます。このイオン電流を測定は、簡単ですがこの中の微小サンプルの変化を捕えるにはセンサーの感度が良ければ、数 10nA もある。

話していて単位がどこか変ですが、バイオセンサーのお仕事では、ごく普通の会話です。

検出する信号のレベルに合わせてアナログ回路を設計し検証する。

物理法則の限界の淵を彷徨うことしばしば。。

言うのは、簡単ですが信号が数 10pA しかないと言われると

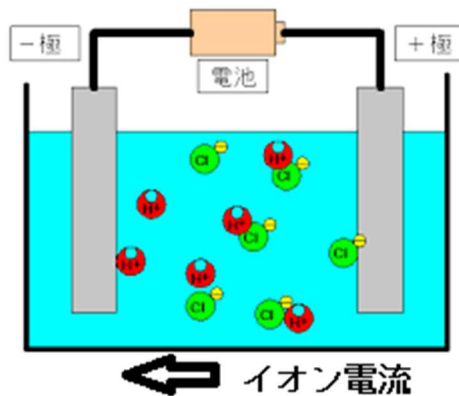
サスペンス劇場の崖のシーンを思い出します。

ダンダン ダ ダーーン ザパーーン（波の音）

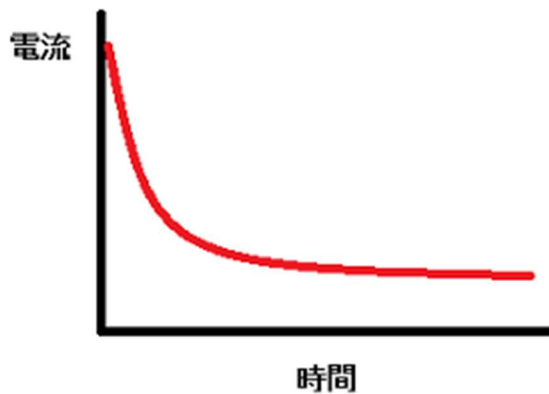


6. イオン電流測定

最近では、バイオの市場において電気泳動に関するアプリケーションが増えてきています。溶液中に溶けている粒子で電荷を帯びているものを電場によって移動させます。まず、イオン電流というと溶液の中を流れる電流なのですが単位は μA 電圧としては 10V 以下というところがほとんどです。



溶液の抵抗と誘電率にもよりますが直径で 30 mm くらい長さ 50 mm くらいの筒に溶液（例えば生理食塩水）を入れ直流電圧を印加し電流を測定すると抵抗と容量をもった特性の IV カーブ（電流—電圧）を描きます。溶液を挟んで電極があるのでコンデンサを作ったことになります。IV カーブの最初の部分は、コンデンサに充電された部分で CR の時定数によるカーブです。



電流が一定になれば、溶液の抵抗値がわかります。泳動が一方であるならば、バイアス電圧を印加しながら容量を測定すれば、溶液のより正しい電気特性（抵抗、容量）が測定できることとなります。

コンデンサの測定というよりダイオードの測定に近いのかもしれませんが。イオン電流を正

確に制御するには、電圧印加型の電源では制御できません。

理論的には、出力インピーダンスの大きい（100MΩ 以上）の電源で溶液の変動があっても一定の電流が出力できることが重要になります。

更に電源は差動であることが望ましいということが言えます。

イオントフォレシス等、能動的に電流印加をする場合は、電源の特性が重要です。

7. 泳動電源

バイオの計測では、溶液中のサンプルをセンサーに呼び込むため電圧を印加する場合があります。もちろん検出部に影響を及ぼさないように差動でローノイズであることが、重要になります。nA の計測で従来のスイッチング電源ではノイズに埋もれて信号の検出ができません。ましてや、トンネル電流レベルの pA の計測に使用するには、バッテリー並のローノイズは必要です。

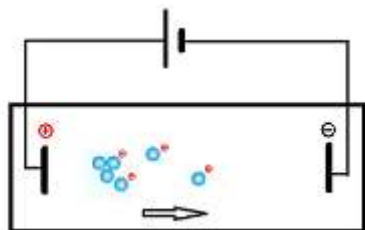
携帯用装置として、全体をバッテリー駆動とするのはありかもしれませんが、長く使用すると、バッテリーは電圧が変化していきます。

容量をでかくすると、重くなって携帯には不向きですし充電に時間がかかりそうです。

小型ローノイズの電源で 更に電流制限がかけられる必要性があります。

電流も μA 単位で制御し、たとえば、正確に DC や方形波で流せる電流制御の電源も泳動には必要になります。

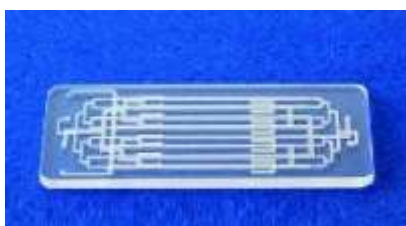
測定するサンプルにもよりますが、泳動電源と電流アンプはバイオ計測の基本技術です。



ここでも、アナログ技術が開発のキーになります。

8. マイクロ流路

バイオセンサーで取り上げたナノテクで形状を振り分けるということですが、実際にはマイクロ流路と呼ばれる数 μm の幅の狭い通路にサンプルを流しセンサーに導きます。



バッファタンクにサンプルを含む溶液を入れ泳動もしくは、圧力により溶液をマイクロ流路に流します。

電気泳動では、粒子が帯電してくれないと流れません。

圧力で流す場合も、圧力自体でマイクロ流路を壊してしまうかもしれません。

もしくは、圧力でセンサー部の変形が問題になるかもしれません。

どちらも、問題があるので最低限の電圧と圧力 両方で流すのが良いのかもしれませんが。もちろん、検出は電気回路を使用したいので 泳動電源には、さまざまな制限が付きます。最も難しいのは、泳動電圧によりバックグラウンドに数 $10\mu\text{A}$ 流れている電流からサンプルによる数 nA のパルス波形 およそ 10000 倍のレンジの差があるものを高感度で測定するしかないようです。

電流を AC カップリングできれば簡単に測定できそうですが AC カップリングは、万能ではなく 20Hz-250MHz というようなバンド幅の制限が付きます。

ここで 10MHz の方形波信号を AC カップリングでオシロ・スコープに入力すると波形が大きく歪みます。信号の立上がりと立下がりが増強されフラットな部分はゼロになります。

更に、これらの構造ができたとして効率よくサンプルを測定するには、マイクロ流路を複数にしないとイケません。例えば最低 2 CH できれば 16CH になるでしょう。

製品化するためには、更に CH 数を増やして感度を上げる技術が必要です。

9. 溶液の測定 抵抗と誘電率

バイオセンサーでは、溶液の中の微粒子を測定することが多く溶液のふるまいがキーになってきます。溶液に棒状の電極を 2 本突っ込んで、

1. 抵抗を測定する

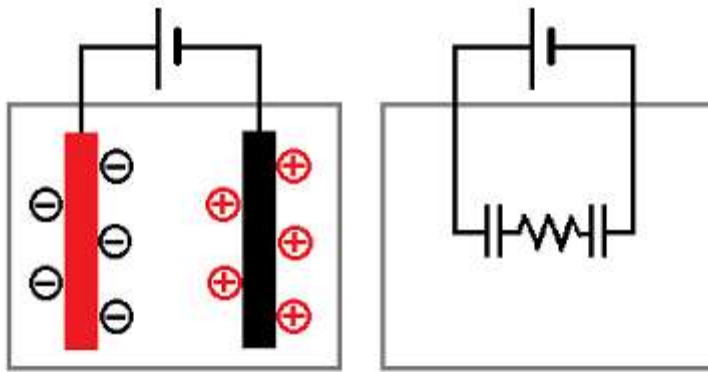
2. 容量 (キャパシタンス) を測定する

場合を考えてみます。

一般的にバッファ溶液に使われている溶液は、 μA 程度イオン電流が流れるのであれば、抵抗測定はそれほど難しくはありません。10V $1\mu\text{A}$ $10\text{M}\Omega$ といった感じです。

少し温度等で変化しても問題ないということです。片や容量つまり誘電率の測定となると様相が変わります。

電荷は低い電圧でも、電極の周りの集中してしまい。誘電率の違う溶液に電圧を印加して容量を測定しても違いを測定することができません。

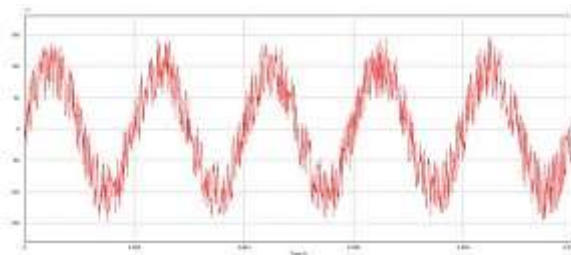


電極の周りだけにコンデンサができ C R C のような回路構成になる。
 また、電極間の距離が遠いと容量の測定がうまくできずに誘電率が計算できない。

溶液の誘電率を測定するには、厚みのあまりない平行電極をつけた治具を作製し測定する必要があります。
 測定条件をしっかりと決めないと簡単に測定はできません。

10. 微小電流測定ノイズについて

バイオ関連の測定で微小電流を測定する場合ノイズの問題を避けて通りことができません。



イオン電流は μA — nA の単位ですがトンネル電流では、 pA の単位の測定が必要になります。

単位だけで pA というのは簡単ですが、 pA (10^{-12} 乗) は、帯電した人間が電線に近づくだけで流れます。こうなると、測定する人間がいてはダメということになり測定装置に近づけません。

何を測っているのかわからないということになってしまいます。

もちろん、正しいシールドやガードを施しグラウンドがうまく取れており高感度の測定器を使えば、 pA の測定は可能です。

但し、信号が高速である場合 100KHz であった場合は大変です。電流は、電荷の単位時間当たりの移動量です。

電圧は、電荷のポテンシャル（位置エネルギー）です。電圧は、高速で測定することが可能ですが、微小電流の高速測定にはかなり難しい壁が存在します。

通常 pA レベルの測定はハムノイズの除去のため 電源周波数の通倍つまり 50Hz であれば 20ms の倍数 通常 200ms 間測定し ノイズを除去します。(60Hz で 166.666ms) 100kHz は 時間軸で 1 周期 10 μ s で ハムノイズに埋もれることがあります。例え信号の振幅が十分あったとしても、測定のコリ幅が 数 Hz になるので 信号は減衰して捕捉できません。

電流で測定するのが、難しいので電圧に変換する必要があるのですが変換方法も問題です。単なる抵抗だけでは変換できません。

少し話がそれますが、これはマルチメータで電流を測定するのも同じです。マルチメータの電流測定は、内部抵抗例えば 10k Ω に 1 μ A 流すと 10mV という測定方法です。電気泳動でイオン電流の測定では、1V で 100 μ A 流れたとするも 10k Ω の抵抗になり直列にマルチメータを繋いでしまうと電流が半分になってしまうことがあります。正確に半分ならまだしも、溶液の抵抗は一定でないことがあります。ノイズに埋もれて電流値もでたらめということになります。

ノイズに関しては、これが正解というのが難しいので話がどんどんややこしくなっています。結論としては、ノイズの除去としてシールド、ガードをきちんとグランドも一点できちんと落とす。

(グランドからノイズが回り込むこともるので現場での対処が必要な場合もあります。)

微小電流であれば、適正なアンプを選び電圧に変換して測定する。経験がものをいう測定です。

11. 分析 測定 解析

言葉遊びでは、ありませんが

分析 測定 解析 と使い分けを考えてみます。

グーグルを使って調べると概ね筆者の考えと近い答えが返ってきました。

分析 化学で、物質の成分を検出すること



測定 あるものについて、量がどれほどか測って求めること



解析 事柄を細かく分けて、組織的・論理的に調べること



分析は、材料の組成や成分など化学的な装置で調べることで代表的なものは、赤外分光 FTIR 核磁気共鳴 NMR X線解析装置 等があります。

筆者は、医者の中で磁気共鳴イメージング装置 MRI のことをどうしても原理が同じなので NMR と言ってしまうことがあり、3文字英語が大嫌いです。

測定は、計測器マルチメータ（電圧計）オシロスコープ スペアナ 測り（体重計）等の計測器を使い電気量や重さ 長さ 振動数 比重 等 物理量で決められる数値を調べます。

解析 すでに集められたデータ（ビックデータ）を A.I.等のソフトを使用して論理的に調べること。

分析は簡単にいうと 材質の持つ化学的特徴（組成や化学反応）を調べて定量化

測定は、材質の持つ物理量（重さ 振動数等）及び電子部品等の

電気量（電圧 電流 周波数 誘電率等）を調べて定量化

解析は、これらの手法で集められたデータを調べて最終的に判断をします。

バイオセンサーの製作では

1. 分析装置で材料とサンプルを確認 樹脂等とサンプルの組成を分析
2. 測定装置で材料の抵抗率 誘電率等 電気量を測定
3. 測定装置で材料とサンプルの違いを定量化 (デジタル化)
4. データサーバーにてデータ解析

の手順を踏むことがあります。

まず、分析装置でサンプルの化学的組成の組成や反応を調べ化学的に定量化します。

ただ、バイオセンサーとするには分析装置は大きすぎ高額です。

NMR を例にすると数千円しますし、液体窒素 液体のヘリウムが必要になります。

そこで、専用治具 (バイオセンサー) と測定器を使い電気的に定量化し物質の検出を簡易化することが求められます。

専用治具 (バイオセンサー) は、化学的電氣的に安定で 製作が容易で量産ができること 測定器は、校正ができ小型化できることが重要です。

もちろん、データは測定器 (A/D) でデジタル化されサーバーにビッグデータとして保存される。 データサーバーで A.I. を使用し検出結果を自動化する。

ハード的な価値は、バイオセンサーですが最終的には、データサーバーに蓄積されたデータと A.I. の判定プログラムが価値を生むビジネスになるのでしょうか。

この開発でわかるのも、結果がデジタルになる前のアナログの苦労が大変であることです。

1 2. 間欠的な信号の捕捉 (不定期な信号の捕捉)

いつ出るかわからない信号を 1 つ捕捉するだけならオシロスコープやデータロガーのシングル・トリガで捕まえばいいのですが、不定期におこる現象を長時間例えば 24 時間取り続け、尚且つ 取り逃がしたくない場合はどうすれば良いのでしょうか。

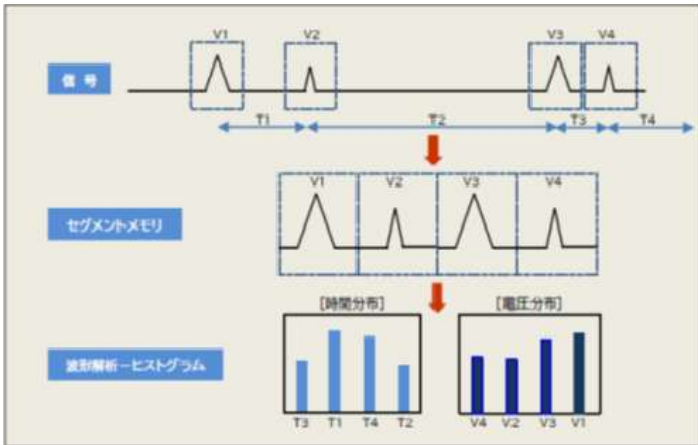
途轍もないメモリーを持ったデジタイザでずっと取り続ける。

まあ、間違いではないのですが途轍もなく高い装置を買うことになってしまいます。

1MHz でサンプリングした場合、サンプリング間隔は 1μ 秒になり 24 時間 (86,400 秒) は、86. 4G の高速メモリーが必要になります。 計測器がありません。

100KHz のサンプリングで捕捉できる場合でも 8.64G のメモリーが必要となり相当高額の装置になってしまいます。

また、取ったデータが膨大で現象を探すだけでも大変です。検索ソフトを作製し現象を探すこととなります。ここで少し考え方を考えてみましょう。



もし、現象と現象の間隔が(T_x) $10\mu s$ 程度以上あり、現象が起こらなかった時間(T_x)に意味が無い場合現象が起きた波形のみを取り、タイムスタンプを押して次の現象が起きるまでを繰り返しできたとするとうなるのでしょうか。

ある程度的高速メモリー (GHz サンプリグ可能) がトータル 160M あり、20ms の現象を分解能 $1\mu s$ で波形だけを捕捉したとすると (1 波形メモリー20K) 8000 個 取れる計算になります。

各現象の間隔が不定期でいつ起こるか分からない場合でも、起こった現象のみを捕捉すればよいのであれば捕捉条件 (トリガ) をセットして待っておけば良いのです。

オシロスコープには、このようなロングメモリーでセグメント機能を持った機種があります。縦軸分解能も 16bit ある機種もあり、高速高分解能の波形評価が可能です。

捕捉できた波形はコンピュータに転送し、データ処理にてヒストグラム等で解析をすることもできます。

この機能は、研究機関での波形補足だけでなくデジタルオシロならではの複雑なトリガの組み合わせを使用することにより回路の不良化解析にも応用できます。

開発中の回路の動作検査にて繰り返し波形を計測しばらつきを見ることも可能です。

また、オシロスコープは、4 CH 同時測定が可能なので複数の信号の時間間隔の測定もできます。

効率よくデータを多数捕捉し、簡単にデータ解析を行うシステムを構築することができます。

技術情報 お問い合わせ先：



アクシス・ネット株式会社

URL:<http://www.axisnetinc.com>

本社

〒532-0011

大阪市淀川区西中島 6-8-8 204 号

TEL:06-4806-8570 FAX : 06-4806-8572

東日本オフィス

〒330-0854

さいたま市大宮区桜木町 1-9-18 Mio 大宮

TEL:048-611-6502 FAX : 048-611-6666