

1分で血中リチウムイオンを検出できる紙を開発

～双極性障害患者の簡便な治療検査への応用に期待～

ポイント

- ・血液中のリチウムイオン濃度の定量を可能とする安価な検査デバイスの開発に成功。
- ・材料は紙のみで特別な測定装置を必要としない。
- ・双極性障害患者による自宅でのセルフチェックへの応用に期待。

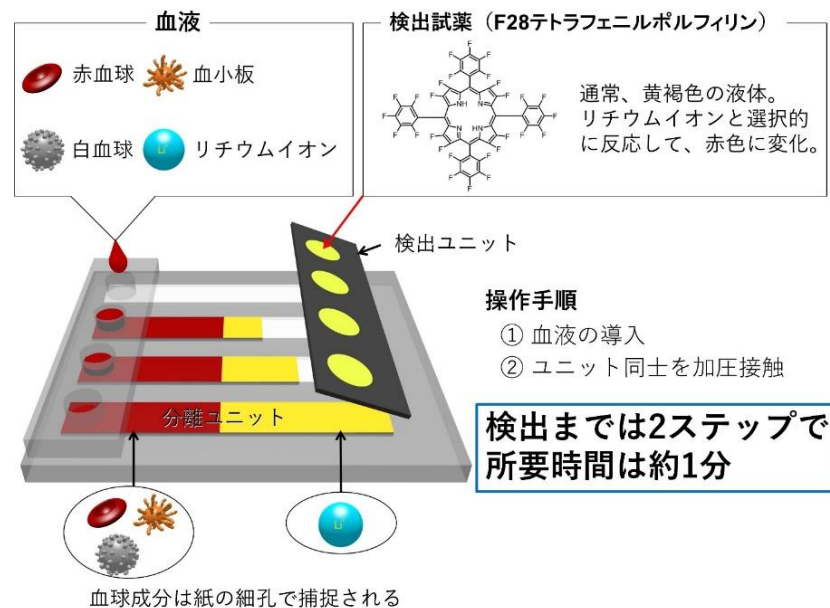
概要

北海道大学大学院総合化学院博士後期課程・日本学術振興会特別研究員の小松雄士氏，同工学研究院の渡慶次学教授らの研究グループは，血液中のリチウムイオン濃度を測定可能な紙を基材とした安価な検査デバイスの開発に成功しました。

双極性障害*1の治療薬である炭酸リチウム錠剤は，血液中でリチウムイオンとして存在しています。この治療では，治療濃度範囲が狭く，中毒濃度域と近接していることから定期的に検査するよう医薬品医療機器総合機構が注意喚起しています。現在の検査方法では，採血量の多さ，特別な操作や大型で高価な測定装置などが必要であるため，特定の検査機関でのみ検査が行われています。

本研究では，極微量（1滴以下）の血液に含まれるリチウムイオン濃度に応じて色の濃さが変化する紙を基材とした検査デバイスの開発に成功しました。測定は，デジタルカメラで取得した画像をパソコン上で色強度として算出するため，従来必要であった特別な測定装置を必要としません。今後，スマートフォン用の画像解析アプリを開発することで，医療従事者だけでなく一般の方々でも双極性障害の状況をセルフチェックできるようになることが期待されます。

なお，本研究成果は2020年4月23日（木）公開の *ACS Sensors* 誌にオンライン公開されました。



今回開発した血液中のリチウムイオン濃度を測定できる検査デバイス

【背景】

近年、増加傾向にある双極性障害は、鬱状態と躁状態を繰り返す気分障害の一種であり、炭酸リチウム錠剤（血中でリチウムイオン）の投与により治療が行われています。リチウムイオンは、治療濃度域が狭く（0.4～1.2 mM）、重篤な副作用をもつことから、最低でも週に一度検査するよう医薬品医療機器総合機構が注意喚起しています。現在の検査方法は、一般的に知られている血液検査と同様に、病院で採血をした後、数日後に結果が通知されています。したがって、より効果的で安全な治療のために、その場で簡単に結果がわかる新規測定方法の開発が強く求められています。

紙を部材とする分析デバイスは、既存の方法に比べて、安価、簡便、短時間、微量という特徴があるため、医療現場や食品検査、環境調査等の新たな分析ツールとして注目されています。また、紙の廃棄性の高さ（コストと簡便さ）から、特に医療分野においては超低価格の診断デバイスとして大きな期待を集めています。さらに測定は、紙デバイス上での色変化をデジタルカメラで撮影し、撮影画像を画像解析ソフトにより数値化するだけのため、将来的にはスマートフォンを利用して、誰でも何処でも簡単に測定することができるようになります。

【研究手法】

現在のリチウムイオン検査では、血漿と臨床診断用リチウムイオン検出試薬（体積比 1:60）を 96 穴プレート*² で混合して 10 分間反応させた後、測定装置で吸光度*³ を測定することでリチウムイオン濃度を決定しています。研究グループでは、既存の印刷技術で疎水性インクを紙に印刷することで、特定の親水領域を有する紙デバイスの作製に成功しています（図 1）。そこで、微小な円型親水領域を有する紙デバイスを作製し、そこに臨床診断で使用されているリチウムイオン検出試薬を濃縮乾固することで、96 穴プレートでの混合と同じ検出環境を実現できると考えました。また、血液検査には、遠心分離器*⁴ で血球成分を除いた血漿あるいは血清が必要です。さらに、この分離方法では多くの血液を必要とします。

本研究では、少血液量かつ自動で血球分離可能な紙部材（分離ユニット）と検出試薬を濃縮乾固した紙デバイス（検出ユニット）を組み合わせた分析デバイスを考案しました（図 2）。

【研究成果】

初めに、直径 4 mm の円型親水性領域を有する検出ユニットを作製して、分離ユニットと接触による試料導入の調査を行いました。単純に分離ユニットと検出ユニットを接触させただけでは、分離ユニットから検出ユニットの親水領域への試料導入は確認されませんでした。試料導入用のアダプターを作製することで、スムーズな試料導入が可能になりました。また、円型親水性領域は約 1.5 μ L の試料で満たされることが明らかとなりました。続いて、試料（1.5 μ L）に含まれるリチウムイオンを検出するために、濃縮乾固する検出試薬量の最適化を行いました。その結果、20 μ L の検出試薬を濃縮乾固することで、測定範囲の最大濃度まで検出できることが明らかになりました。そこで、20 μ L の検出試薬を濃縮乾固した検出ユニットを用いて、リチウムイオン標準試料の測定を行いました。

その結果、リチウムイオン濃度の増加に伴い検出ユニットの親水領域における発色強度が強くなることが確認されました（図 3）。画像解析により作成した検量線は、従来法に匹敵する高い測定性能（検出限界 0.05 mM, 最大変動係数 6.1%）を達成しました。最後に、リチウムイオン含有血液試料を開発した分析デバイスで測定したところ、回収率 90%以上かつ高い再現性（最大変動係数 9.8%）を達成しました（図 4）。さらに、検出までの操作工程は 2 ステップ（血液導入、検出ユニットの接触）かつ簡便であり、所要時間は約 1 分でした。

【今後への期待】

本研究で開発した分析デバイスは、特別な操作や技術を必要とせず、分析装置なしで血中リチウムイオン濃度を測定することができます。また、本手法は、リチウムイオン以外の血中成分の濃度測定にも容易に応用可能であり、簡易分析の新しい方法として広く用いられることが期待されます。さらに、今後スマートフォン用の画像解析ソフト（アプリ）を開発することで、スマートフォンのみで測定することが可能となるため、将来的に自己ヘルスケアチェックなどのツールへの展開も大いに期待されます。

論文情報

論文名	Paper-Based Device for the Facile Colorimetric Determination of Lithium Ions in Human Whole Blood (ヒト全血中のリチウムイオンの簡易比色定量のための紙ベースデバイス)
著者名	小松雄士 ¹ , 真栄城正寿 ² , 石田晃彦 ² , 谷 博文 ² , 渡慶次学 ² (¹ 北海道大学大学院総合化学院, ² 北海道大学大学院工学研究院)
雑誌名	<i>ACS Sensors</i>
DOI	10.1021/acssensors.9b02218
公表日	2020年4月23日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院 教授 渡慶次学 (とけしまなぶ)

T E L 011-706-6744 F A X 011-706-6744 メール tokeshi@eng.hokudai.ac.jp

U R L https://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/tokeshi_lab/

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 双極性障害 … 躁状態とうつ状態を繰り返す病気のこと。
- *2 96穴プレート … 96個の微小なくぼみ(穴)が形成された検査器具のこと。
- *3 吸光度 … 試料の光吸収の度合いを表す数値のこと。
- *4 遠心分離器 … 高速回転により試料に大きな加速度を与えることで密度の異なる物質を分離する機械のこと。

【参考図】

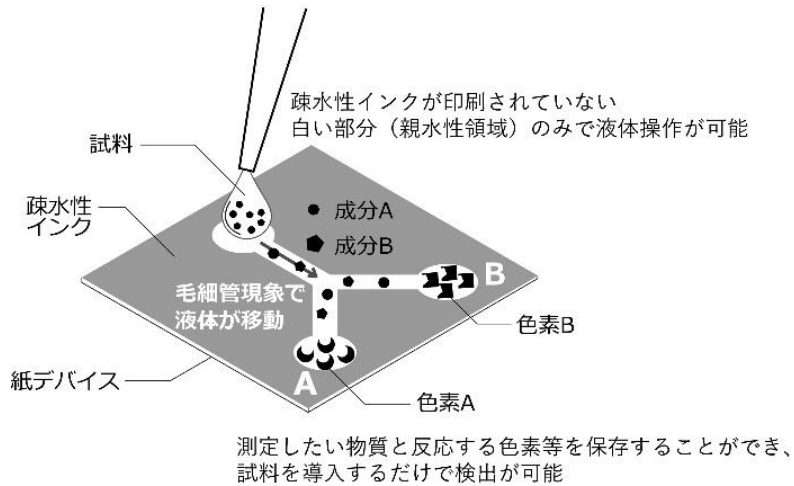


図 1. 紙デバイスの模式図

分離ユニット

4枚の血清分離紙を配置
→ 血液中の血球を捕捉して、血清のみを
ユニット先端に供給する

長さ = 2.2 cm
幅 = 4 mm

検出ユニット

4個の円形親水領域（直径 4 mm）
→ 分離ユニットから血清を吸水する

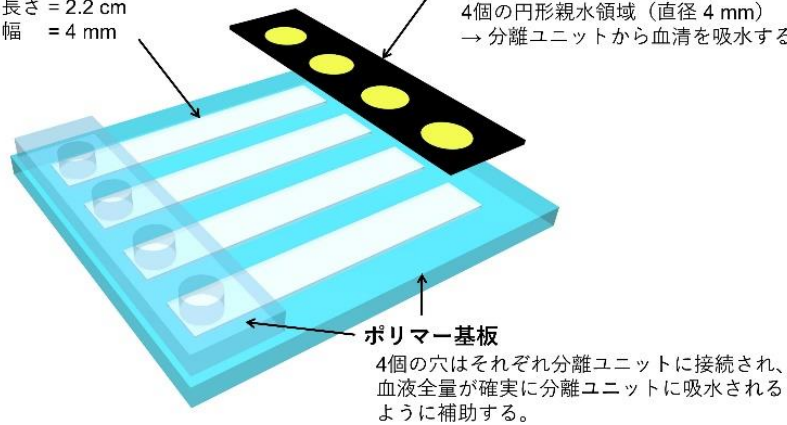


図 2. 本研究で開発した分析デバイスの構成図

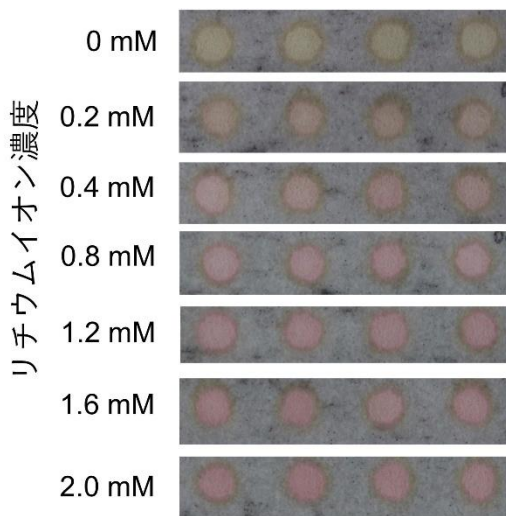


図 3. リチウムイオン検出後の検出ユニット

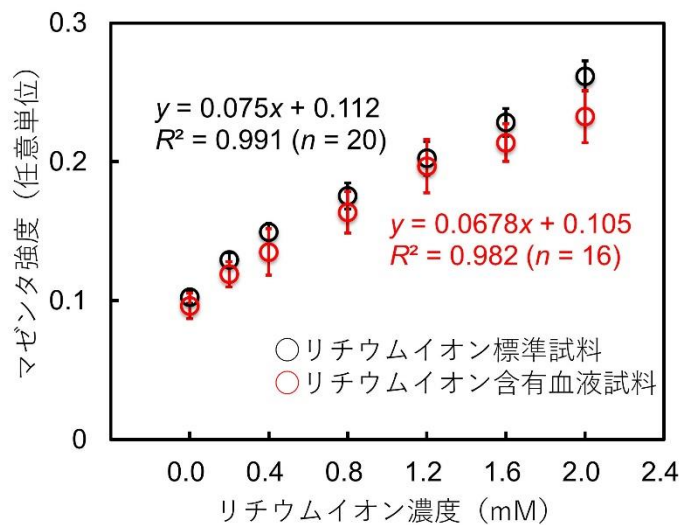


図 4. 開発した分析デバイスによる測定結果