

重症度迅速診断センサーの開発に成功

～感染症・疾病重症患者の診断と治療への貢献に期待～

ポイント

- ・患者の重症度診断に有効な血中 ATP 値と乳酸値を測定するセンサーの開発に成功。
- ・リアルタイムな重症度診断が可能に。
- ・感染症をはじめ様々な重症患者の迅速かつ的確な診断と治療への応用に期待。

概要

北海道大学大学院工学研究院の石田晃彦助教，同総合化学院博士後期課程の西山慶音氏（研究当時），同修士課程の水上良平氏（研究当時），九鬼静香氏及び徳島大学先端酵素学研究所の木戸博特任教授，千田淳司助教らの研究グループは，患者の重症度指標となる血液中のアラーム物質をベッドサイドでリアルタイムに測定するセンサーを開発しました。

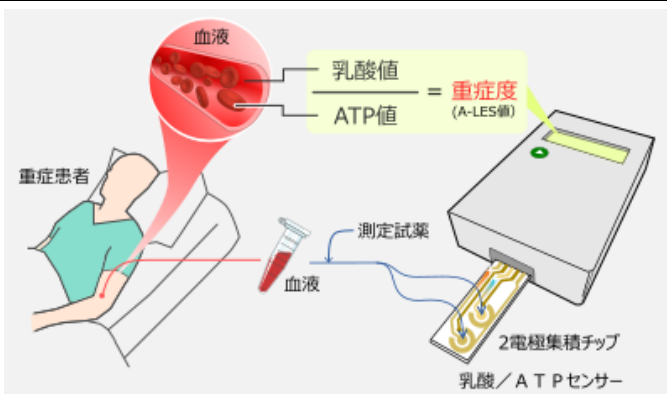
これまで集中治療室に入室した患者の重症度診断には，多数の検査値から算出する死亡予測値が使われていましたが，重症度をリアルタイムに把握するものではありませんでした。徳島大学の木戸特任教授らは，血中アデノシン三リン酸（ATP）^{*1}と乳酸^{*2}の血中濃度比がリアルタイムで重症度を示すことを実証し，「A-LES 値」という指標を提案しました。しかし，当時の ATP 値と乳酸値測定は，それぞれ別々の専用測定装置が必要なため，A-LES 値を利用した迅速な重症度評価には限界がありました。

一方，北海道大学の石田助教らは ATP を簡便に測定できる手法を確立していました。そこで，北海道大学と徳島大学は ATP 値及び乳酸値の測定を一体化してベッドサイドでも迅速・簡便に測定できるセンサーの開発に取り組んできました。

本センサーは血中 ATP と乳酸に酵素を作用させ，生成物質をそれぞれ電極で測定する仕組みです。両者の測定手法を統一し，必要な 2 組の電極を一枚のチップに集積したシンプルなセンサー構成になっています。また，マイコン制御により測定の手間が大幅に削減されているため，医療現場に適したセンサーです。

本センサーの開発により，数ステップの操作で，重症度の指標である ATP と乳酸を約 5 分で測定が可能となりました。従来法と同等の測定値を示すことも実証されました。患者のベッドサイドで利用可能であるため，インフルエンザや新型コロナウイルスをはじめ，重篤化した様々な患者の迅速な診断と治療に貢献することが期待されます。

なお，本研究成果は，2021 年 11 月 23 日（火）公開の Biosensors and Bioelectronics 誌（オンライン版）に掲載されました。



重症度を診断するための血液中の乳酸値と ATP 値を測定するセンサー

試薬を加えた血液試料をセンサーの 2 電極集積チップに載せると，乳酸値と ATP 値が同時に測定される。医療現場での利用を想定し，最少の手間で測定できるように設計されている。

【背景】

新型コロナウイルス感染症やインフルエンザ感染症をはじめとする各種疾病により重篤化した患者の診断と治療には、重症度をリアルタイムに把握することが不可欠です。これまで患者の重症度診断は、様々な臨床検査データをスコア化して集計することで総合的に判断されてきました。また、集中治療室に入室した患者については APACHE II^{*3} スコアという指標が世界的に使われています。

しかし、APACHE II スコアは予後予測値であり、測定項目が多く一部の項目は測定に時間がかかることから、リアルタイムの重症度把握には不向きでした。徳島大学の木戸特任教授らは、血液中の ATP 値に対する乳酸値の比が重症度をリアルタイムに的確に示すことを明らかにし、集中治療室に入室した各種重症患者やインフルエンザ患者においてその有効性を実証しました。この新たな指標を A-LES 値として提案しました。しかし、当時の ATP 値と乳酸値測定は、それぞれ別々の専用測定装置が必要なため、A-LES 値を利用した迅速な重症度評価には限界がありました。一方、北海道大学の石田助教らは ATP を簡便に測定できる手法を確立していました。そこで、北海道大学と徳島大学は ATP 値及び乳酸値の測定を一体化してベッドサイドでも迅速・簡便に測定できるセンサーの開発に取り組んできました。

【研究手法】

本センサーは、測定が最少の操作で迅速に完了するところに新規性があります。本センサーでは、血液中の ATP のほとんどは赤血球に含まれているため、薬剤を加えて赤血球の細胞膜を溶解して、ATP を抽出します。この処理をした血液試料に ATP 値及び乳酸値測定用の薬剤（酵素など）をそれぞれ加えて、センサーの測定部位（チップ）に置き、生成物質を電極で測定します（図 1）。乳酸値の測定には、従来の乳酸センサーと同様の原理を採用しており、1 種類の酵素だけで測定できますが、ATP 値の測定には 3 種類の酵素が必要で、それ以外の試薬数も多いため操作が複雑になりがちでした。

同研究グループは、反応条件を詳細に検討することで、試料に 2 液を加えるだけで測定できる手法を確立しました。さらに、ATP と乳酸とも同一の物質（過酸化水素）が生成するよう酵素反応系を構築したことで測定手法が統一され、測定系がシンプルになっています。ATP 値と乳酸値を測定するには、電極の交換、測定条件の設定、測定の実行と停止がその都度必要でしたが、2 組の電極を一枚のチップに集積し、測定をマイコン制御することで測定の手間を大幅に削減しました。

【研究成果】

同センサーは、血液に含まれる ATP 値及び乳酸値を十分な感度で測定可能でした。その応答を妨害する可能性がある血液中の成分（アスコルビン酸、尿酸、ピルビン酸、ADP^{*4}、カリウムイオン）について影響がないことが確かめられました。実際の血液試料を用いた回収試験で ATP 及び乳酸で 100% 近い回収率が得られており、血液中のほかの成分の影響をほとんど受けないことが改めて示されました。

さらに、血液中の ATP 値及び乳酸値を同センサー及び従来法で測定し、いずれも同等の値が得られ、同センサーによる測定値の有効性が確認されました（図 2）。

【今後への期待】

同センサーにより ATP 値と乳酸値の迅速かつ簡便な測定が可能になったことから、A-LES 値（乳酸値 / ATP 値）に基づくベッドサイドでの重症度診断が容易になり、患者の重症度診断と治療に役立てられることが期待されます。現在、計測 IC モジュールを組み込むことにより、センサー全体のさらなるコンパクト化を検討中です。

【謝辞】

本研究の一部は、徳島大学先端酵素学研究所「共同利用・共同研究」の補助により実施されました。

論文情報

論文名 Electrochemical enzyme-based blood ATP and lactate sensor for a rapid and straightforward evaluation of illness severity (病気の重症度を迅速かつ簡単に評価するための電気化学酵素ベースの血液 ATP 及び乳酸センサー)

著者名 西山慶音¹, 水上良平¹, 九鬼静香¹, 石田晃彦², 千田淳司³, 木戸博³, 真栄城正寿², 谷博文², 渡慶次学^{2,4,5} (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, 3 徳島大学先端酵素学研究所, 4 名古屋大学未来社会イノベーション研究所, 5 名古屋大学予防医療工学研究センター)

雑誌名 Biosensors and Bioelectronics (バイオセンサーの専門誌)

DOI 10.1016/j.bios.2021.113832

公表日 2021年11月23日(火)(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 助教 石田晃彦 (いしだあきひこ)

TEL 011-706-6746 FAX 011-706-6745 メール ishida-a@eng.hokudai.ac.jp

URL <https://microfluidic.chips.jp/jp/>

徳島大学先端酵素学研究所 助教 千田淳司 (ちだじゅんじ)

TEL 088-633-7439 FAX 088-633-7440 メール jchida@tokushima-u.ac.jp

URL <https://www.iams.tokushima-u.ac.jp/lab/sakaguchi/>

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)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

徳島大学総務部総務課 (〒770-8501 徳島市新蔵町2丁目24番地)

TEL 088-656-7021 FAX 088-656-7012 メール kohokakaricho@tokushima-u.ac.jp

【参考図】

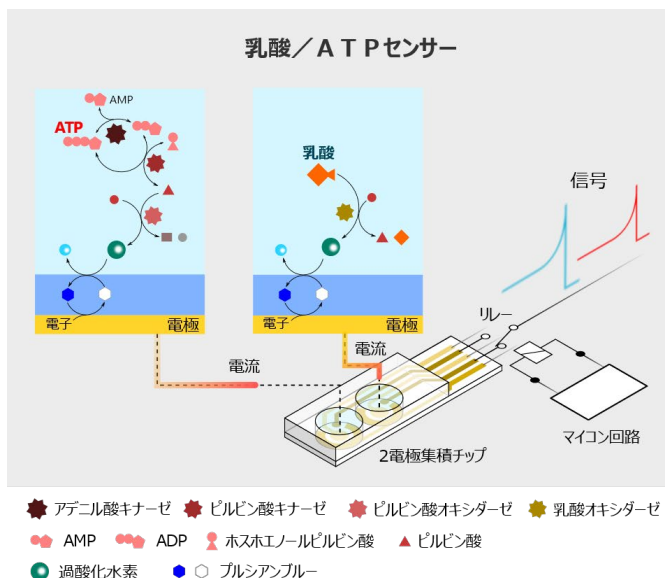


図1 乳酸/ATPセンサーの原理と外観(写真)

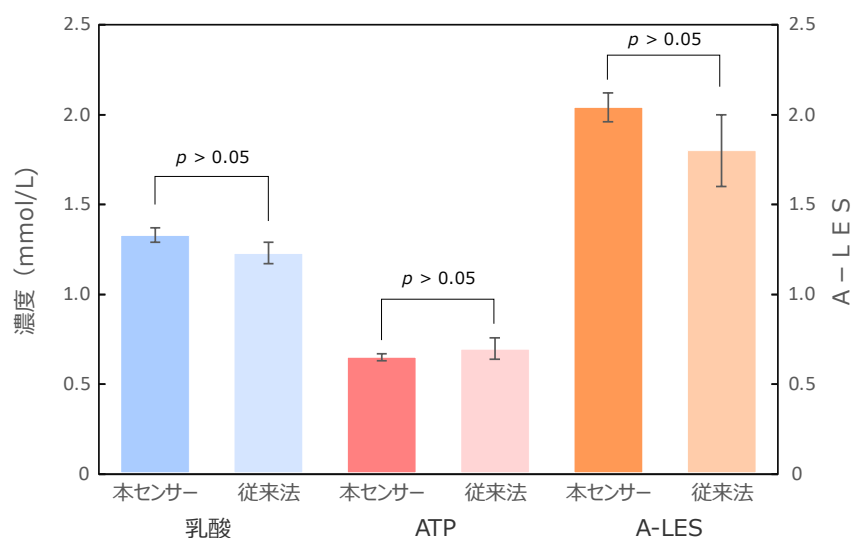


図2 本センサーと従来法で測定した乳酸値, ATP 値, A-LES (重症度)

【用語解説】

- *1 アデノシン三リン酸 (ATP) … 生物は ATP を分解するとき生じるエネルギーによって活動している。ATP は全血中に 0.5~1.1 mmol/L (25~56 mg/dL) 存在しており, 重症化するとこれ以下の濃度になる。
- *2 乳酸 … 生物の活動のさいに生成される。通常, 血液には 0.5~5 mmol/L (4.5~45 mg/dL) 含まれ, 運動, 疲労, 疾病により増加する。
- *3 APACHE II スコア … Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (急性生理学及び慢性健康評価指標) のこと。集中治療室に入室後 24 時間内の 12 の生理学的検査項目, 年齢, 慢性疾患の有無から評価する予後予測指標。12 項目の検査値は 24 時間内の最悪値を採用し, 測定に長い時間を要する項目もある。
- *4 ADP… アデノシン二リン酸のこと。血液中に ATP の 7~8 倍低い濃度で存在する。