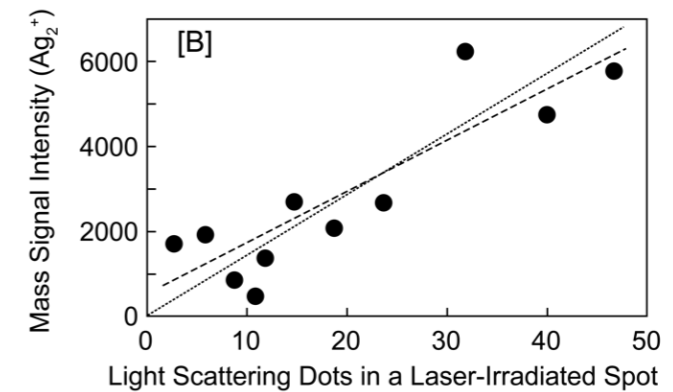
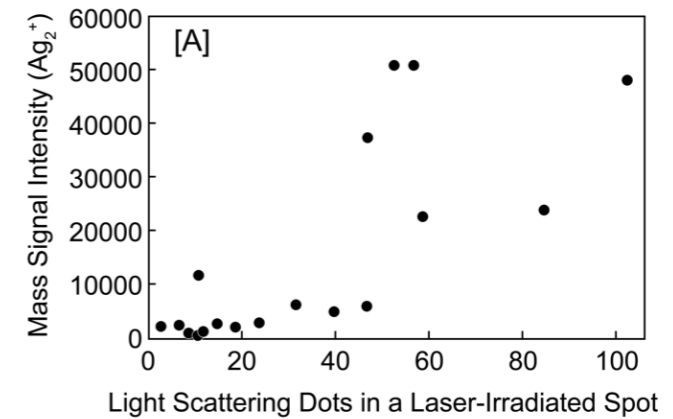
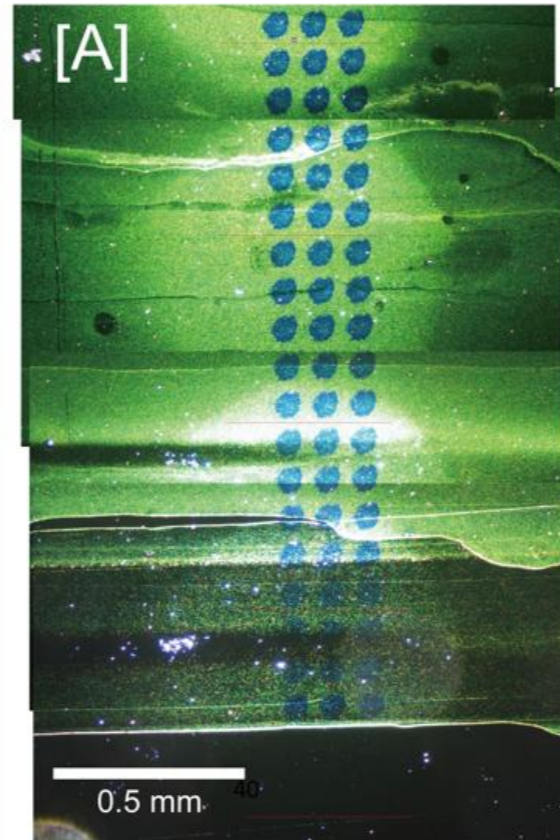
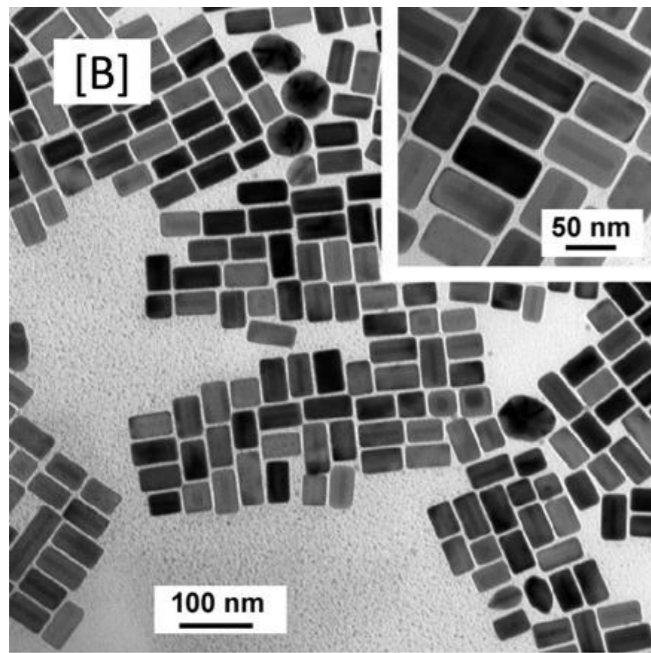


2種類の金属ナノ粒子を用いる 免疫検出技術

鹿児島大学 大学院理工学研究科 理学専攻
教授 新留 康郎

2025年12月4日

現行の技術を改善するというモチベーションで始めた研究開発ではない。
金ナノ粒子がマスプローブとして機能することを見出したことをきっかけとした研究開発



金銀コアシェルナノロッド

International Journal of Mass Spectrometry, 2022, Vol. 473, p. 116795.

レーザー照射範囲に100個の粒子があれば脱離イオンを検出できる！

従来技術とその問題点

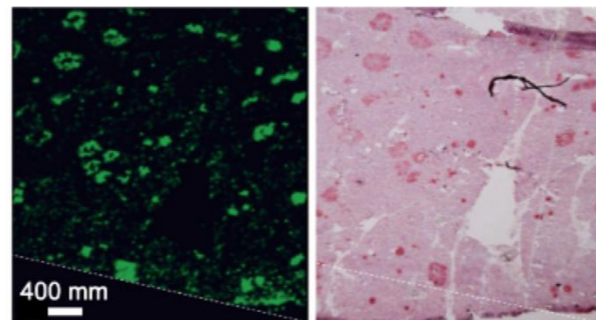
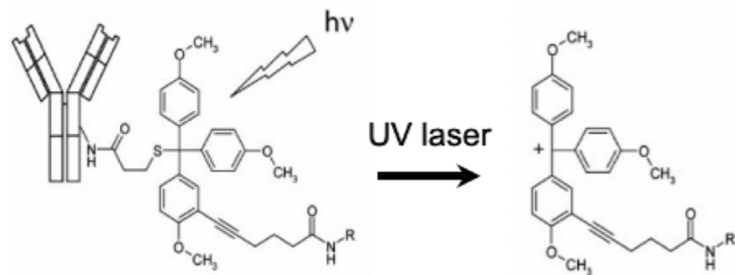
Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI)の問題点

タンパク質・糖鎖・DNAのような巨大分子はMALDIであってもイオン化しにくい
脂質が共存するとイオンサプレッションによって、その他の分子のイオン化効率は著しく下がる

マスプローブ

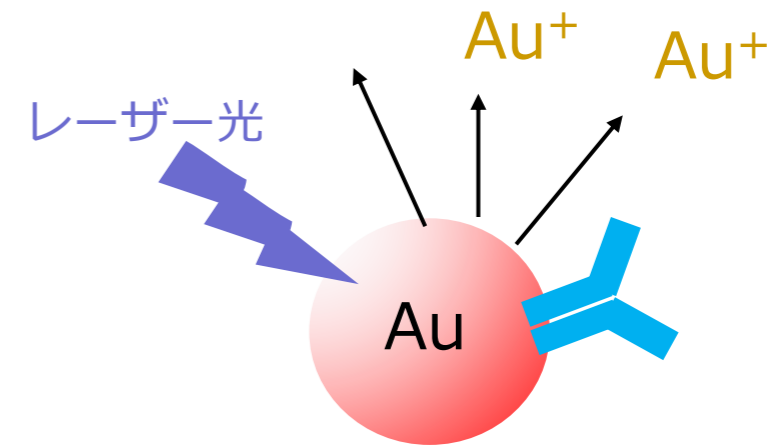
パルスレーザー光照射によって特定のイオンを脱離するProbe (Tag)部位を抗体に組み込み、Probeイオンを検出することでターゲット分子の存在を調べる。

Detection of Synaptophysin in a Spleen



G. Thiery, et al., *Proteomics* 2008, 8, 3725.

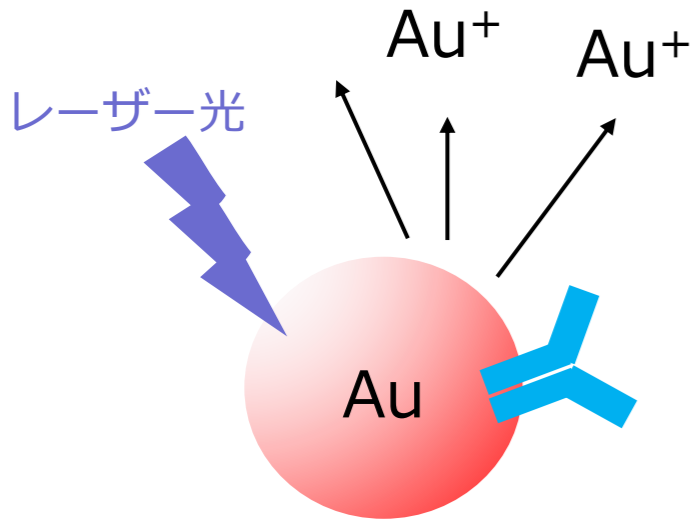
有機物マスプローブ: おそらく低感度



金ナノ粒子
抗体修飾可能

金属ナノ粒子マスプローブ

パルスレーザー光照射によって特定のイオンを脱離するProbe (Tag)部位を抗体に組み込み、Probeイオンを検出することでターゲット分子の存在を調べる。



金ナノ粒子

抗体修飾可能

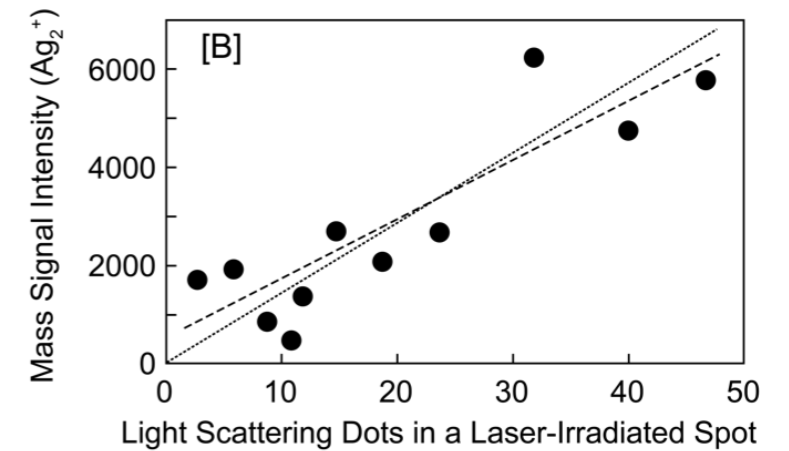
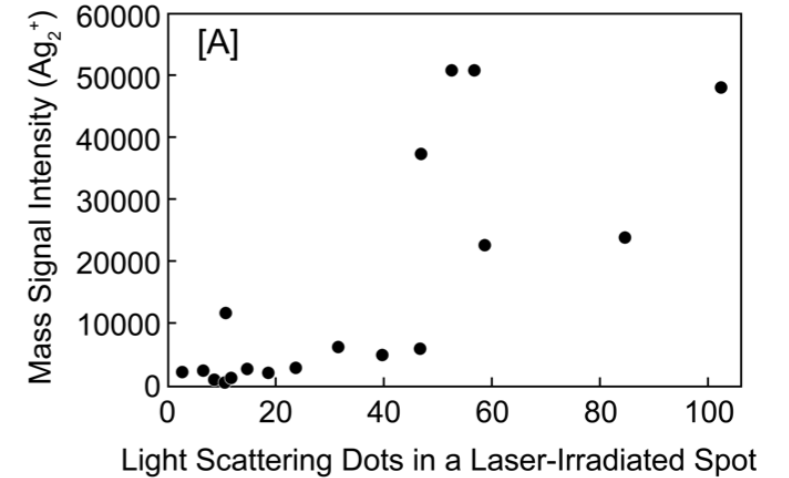
超高感度！

化学発光法や酵素反応発色法のような手間は必要ない

金属イオンを検出する質量分析装置は超高感度カメラと同程度の価格

金ナノ粒子は酸化しない

抗体修飾金ナノ粒子は市販されている(電子顕微鏡観察用)



レーザー照射範囲に100個の粒子があれば脱離イオンを検出できる！

0.16×10^{-21} mol (0.16 zmol)
zepto

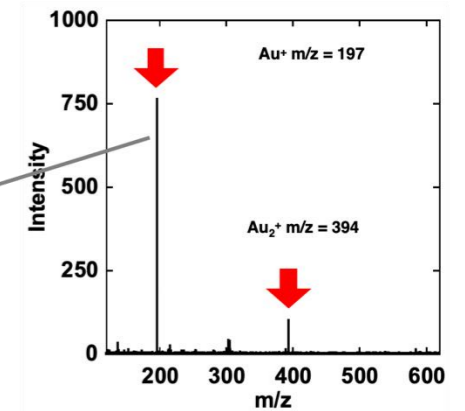
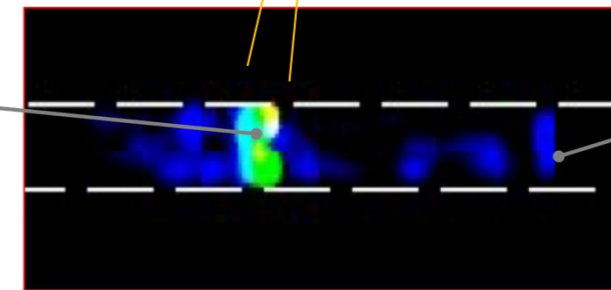
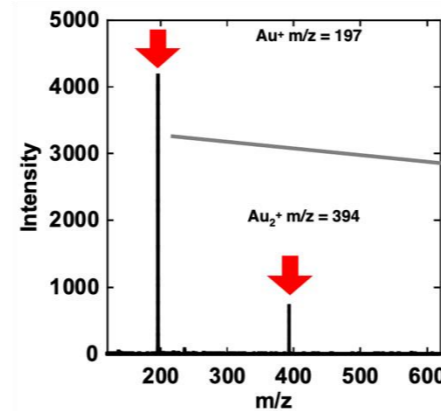
従来技術とその問題点

金ナノ粒子マスプローブの問題点

金ナノ粒子マスプローブは極めて高感度であるが生体組織やメンブレンに対する非特異吸着を抑制できないために、蛍光プローブ以上の汎用性を持ち得なかった。



イムノクロマトグラフィー

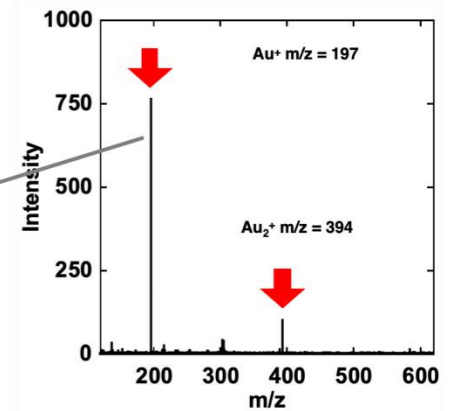
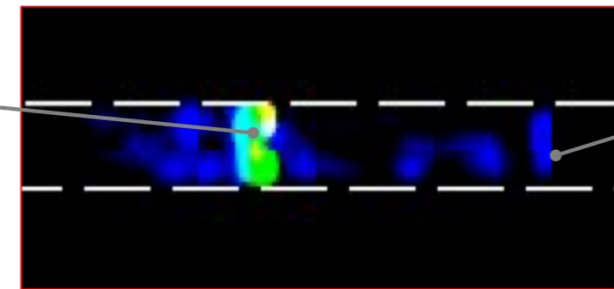
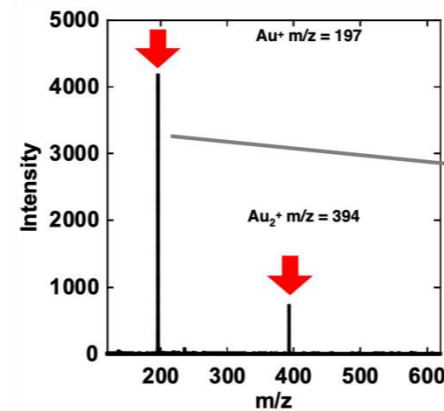
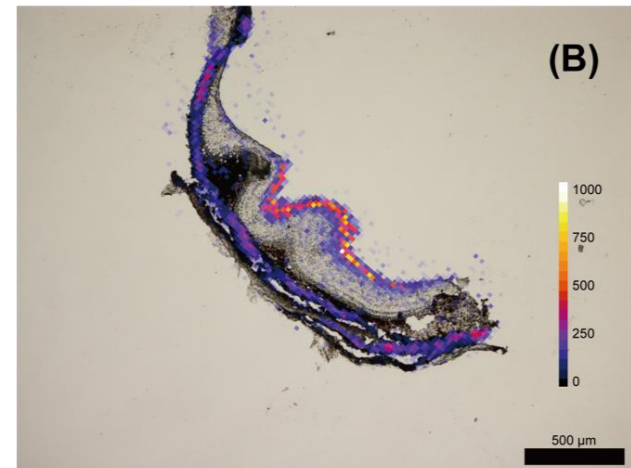
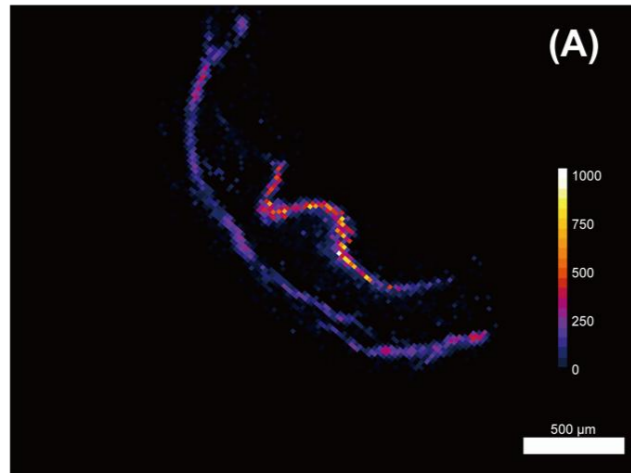


イメージング質量分析

従来技術とその問題点

金ナノ粒子マスプローブの問題点

金ナノ粒子マスプローブは極めて高感度であるが生体組織やメンブレンに対する非特異吸着を抑制できないために、蛍光プローブ以上の汎用性を持ち得なかった。



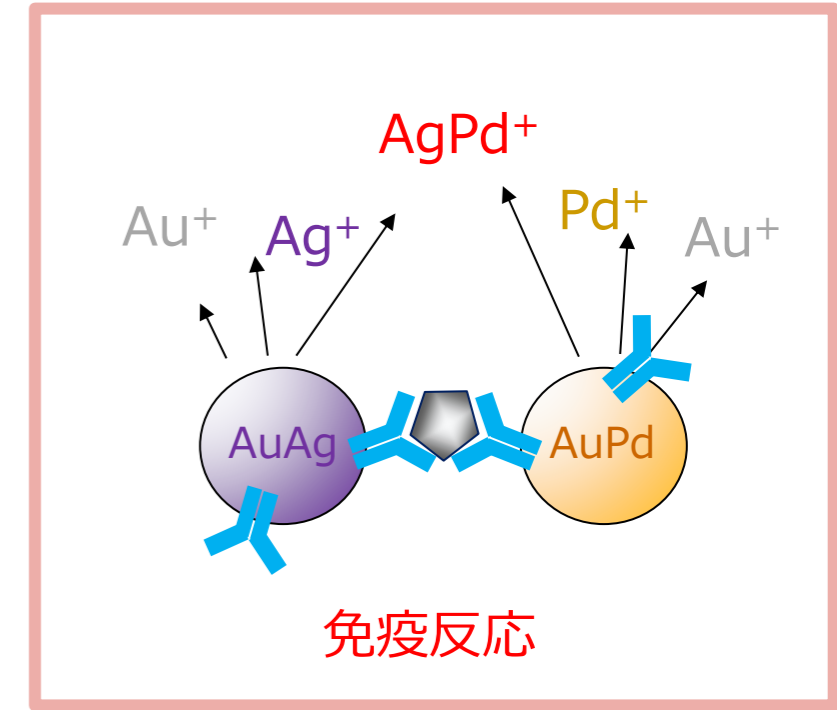
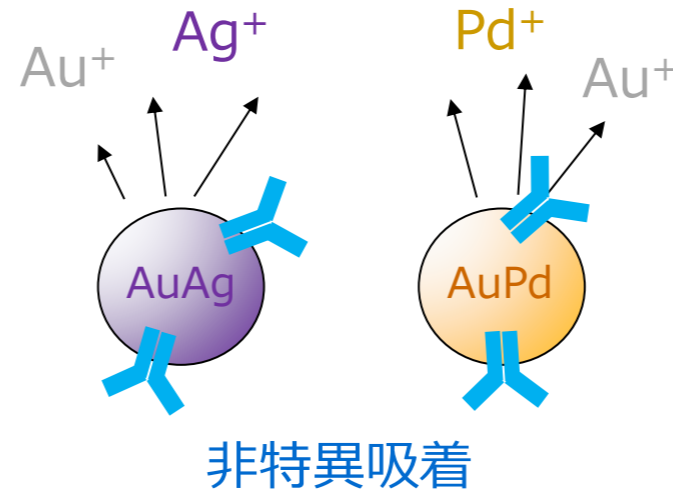
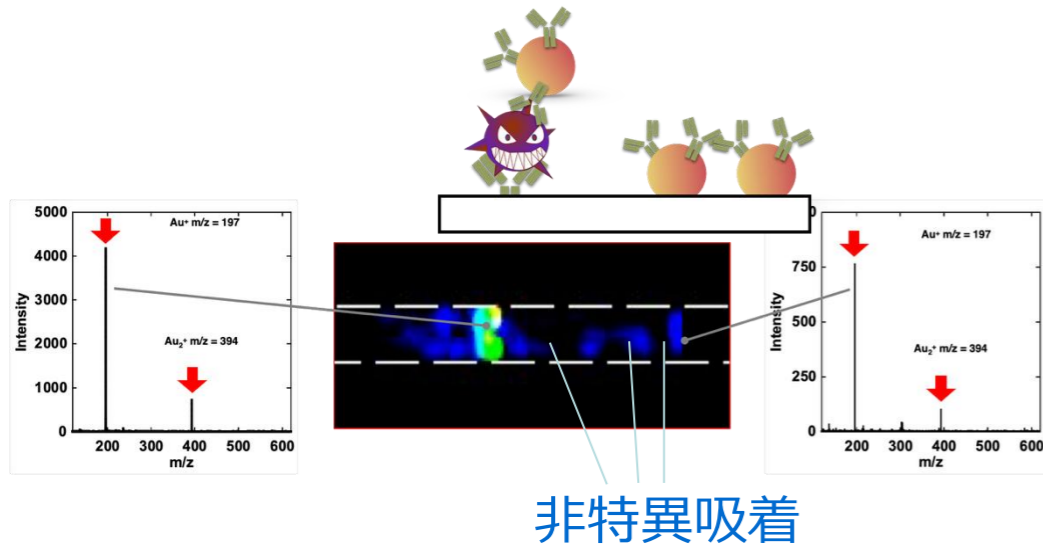
免疫染色 & イメージング質量分析

Journal of Mass Spectrometry, 2018, Vol. 54, No. 1, pp. 1-6.

イムノクロマトグラフィー

新技術の特徴・従来技術との比較

非特異吸着に妨害されない検出法

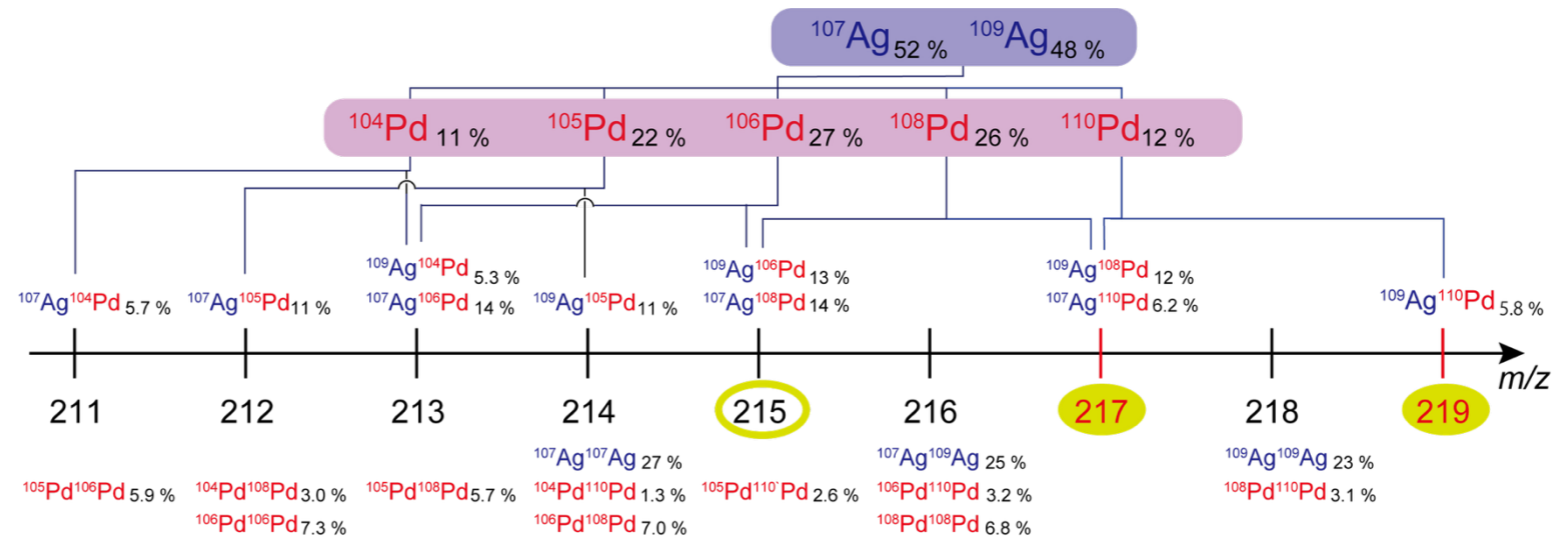
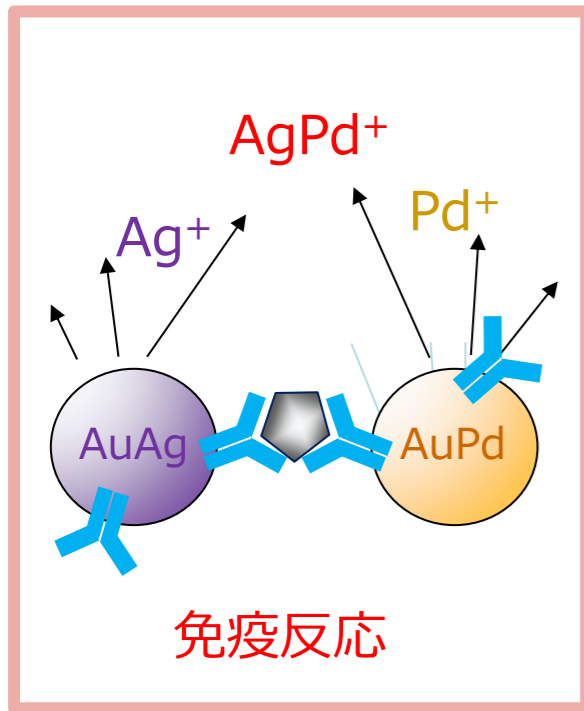


2種類の合金ナノ粒子が近接した時だけに生成するイオン (AgPd⁺)を免疫反応のレポーターイオンとして用いる！

孤立粒子はAgPd⁺イオンを生成しない

新技術の特徴・従来技術との比較

非特異吸着に妨害されない検出法



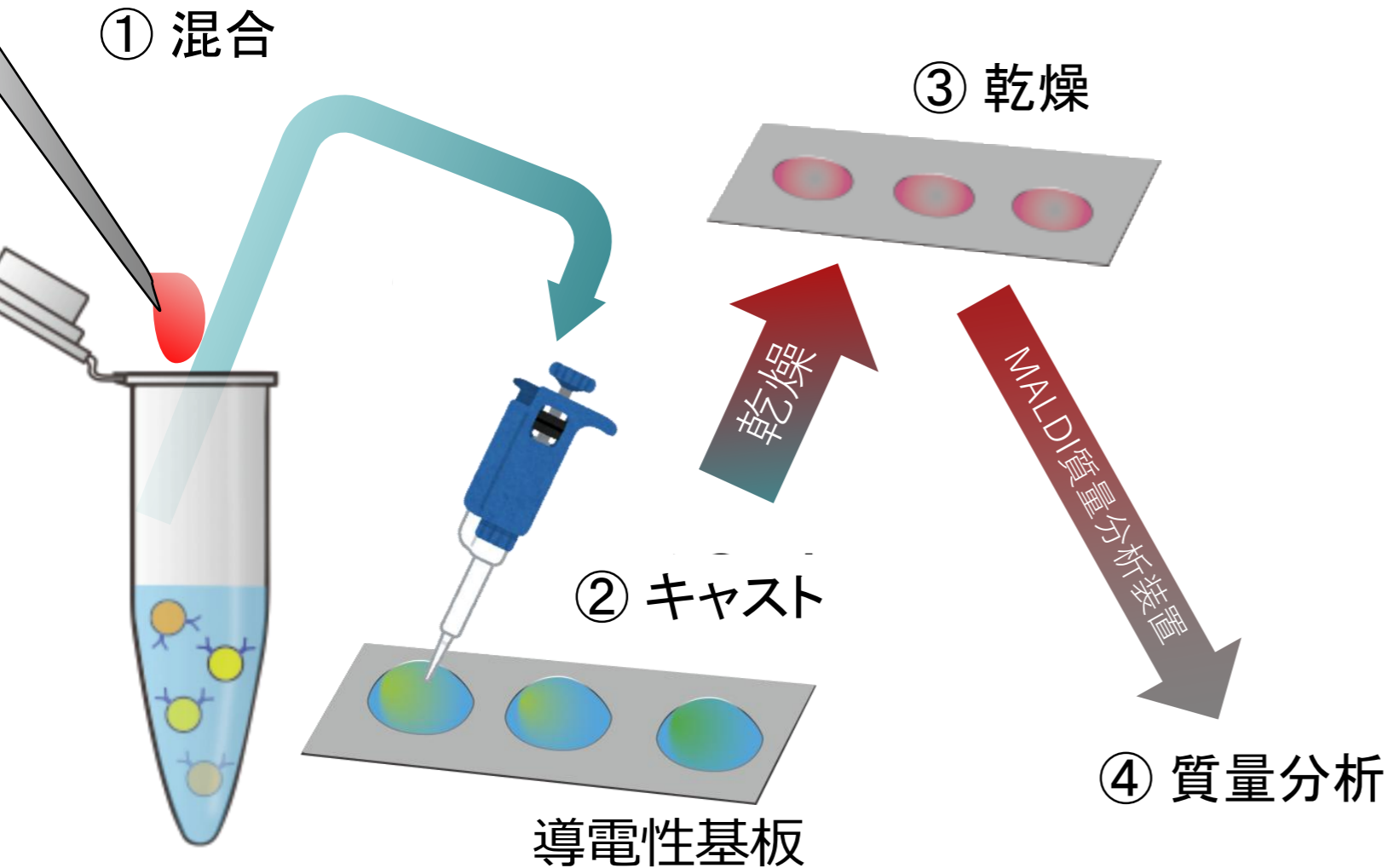
質量分析装置はイオンを同時に識別できる！

2種類の合金ナノ粒子が近接した時だけに生成するイオン (AgPd^+)を免疫反応のレポーターイオンとして用いる！

孤立粒子は AgPd^+ イオンを生成しない

新技術の特徴・従来技術との比較

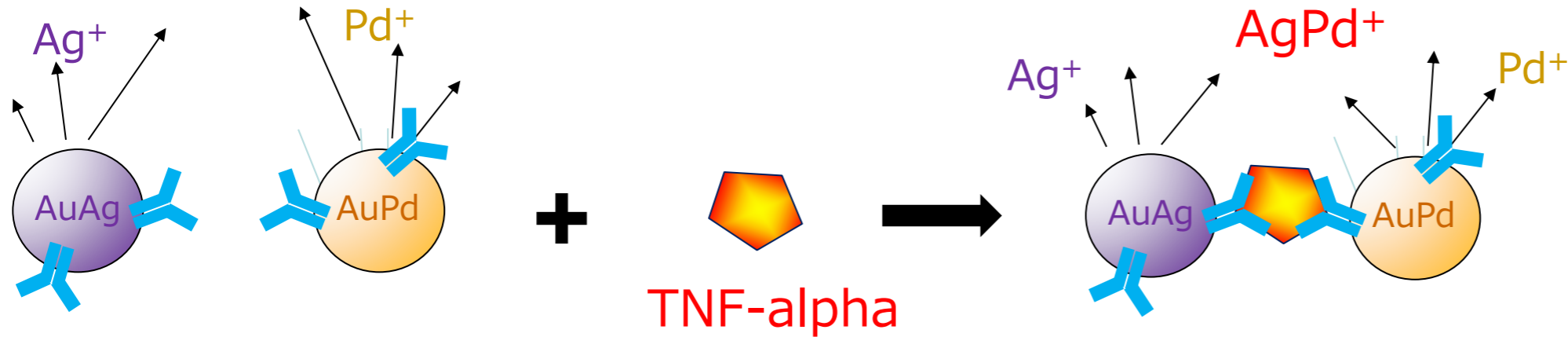
非特異吸着に妨害されない検出法



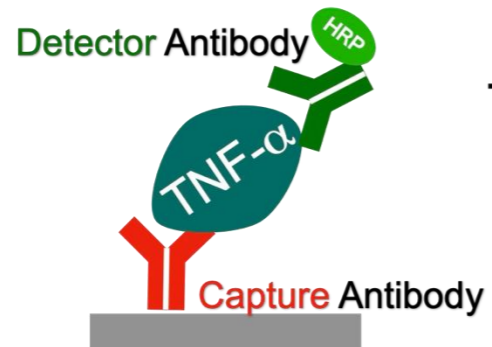
ELISA

1. 抗原（測定対象物）の吸着
抗体を固定したプレートに抗原を捕捉
2. 洗浄（未反応抗原の除去）
3. 二次抗体の吸着
酵素標識抗体の吸着
3. 洗浄
4. 基質の添加と発色&停止
6. プレートリーダーで読み取り

新技術の特徴・従来技術との比較



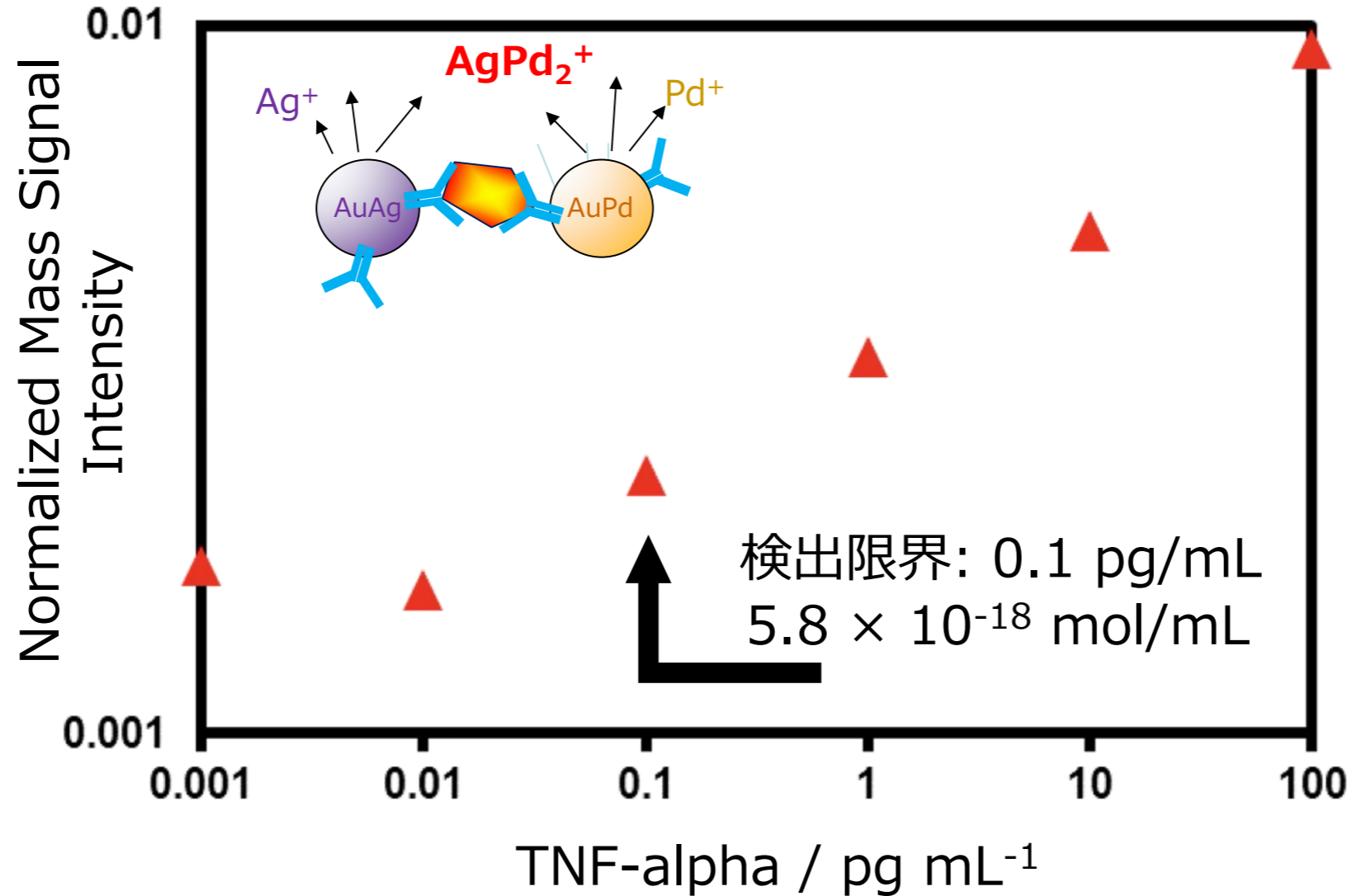
ELISA Kit



Cytokine
Tumor Necrosis Factor
Human TNF alpha ELISA Kit
abcam (ab181421)

市販のELISAキットに含まれるペア抗体と標準抗原を用いて、TNF-alpha（サイトカインの一種）を検出するモデル系を構築した。

新技術の特徴・従来技術との比較



新技術の特徴・従来技術との比較

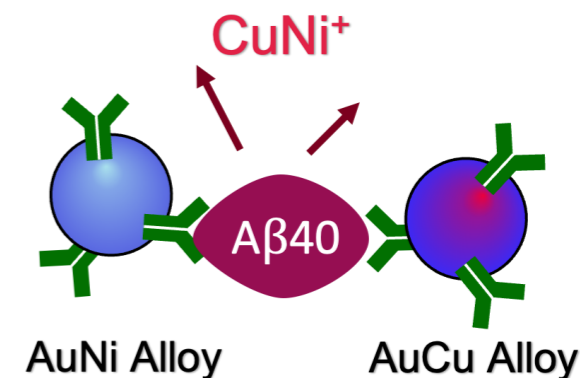
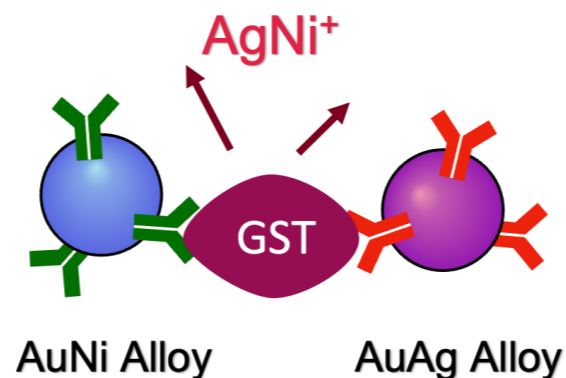
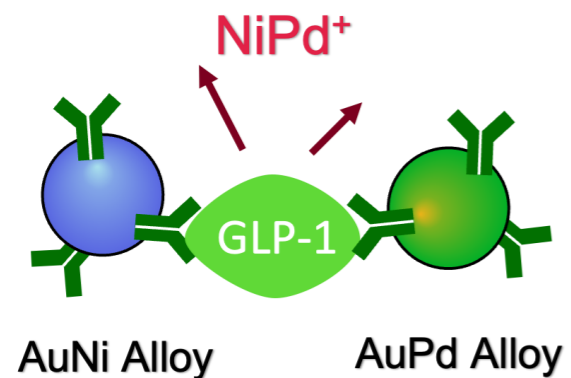
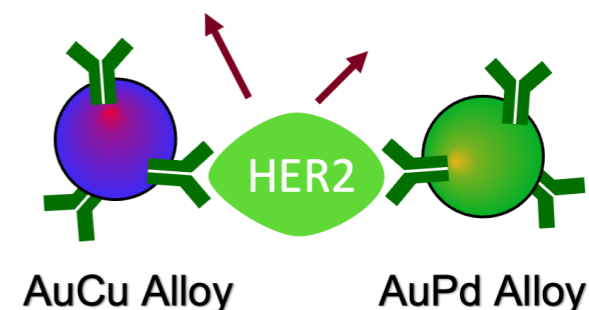
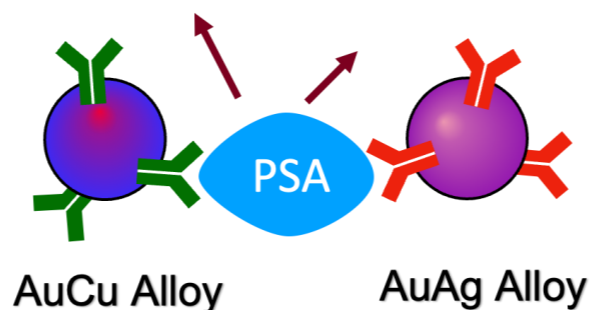
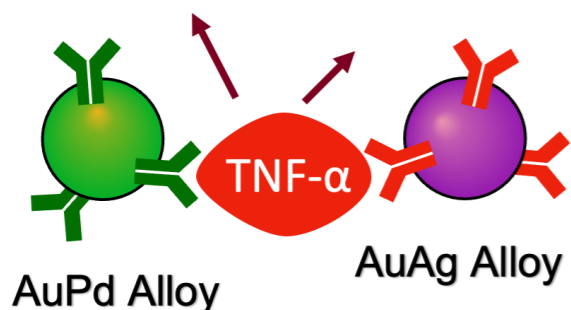
非特異吸着に妨害されない検出法

	ELISA Commercial Kit	This work	
試料液量	~1 mL	2 μ L	
分析時間	2 hours	15 min	装置が手元があれば
検出限界	$\sim 3 \times 10^{-17}$ mol/mL	10^{-18} mol/mL	

前立腺特異抗原 (PSA) cut off : 4 ng/mL ($\sim 12 \times 10^{-12}$ mol/mL)

新技術の特徴・従来技術との比較

多様な合金ナノ粒子の調製



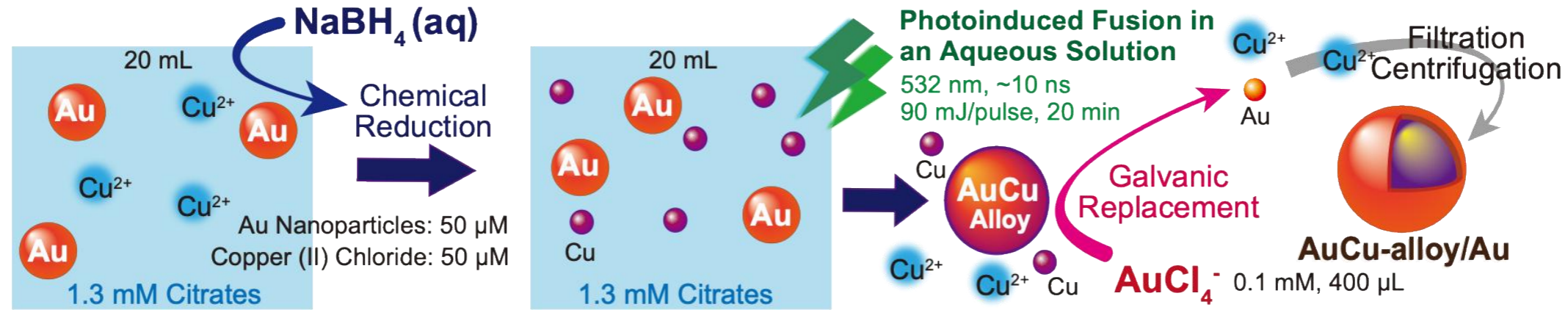
合金粒子の種類が増えれば同時検出できる対象分子が増える！

合金ナノ粒子の製造方法、合金ナノ粒子、検出キット及び検出方法

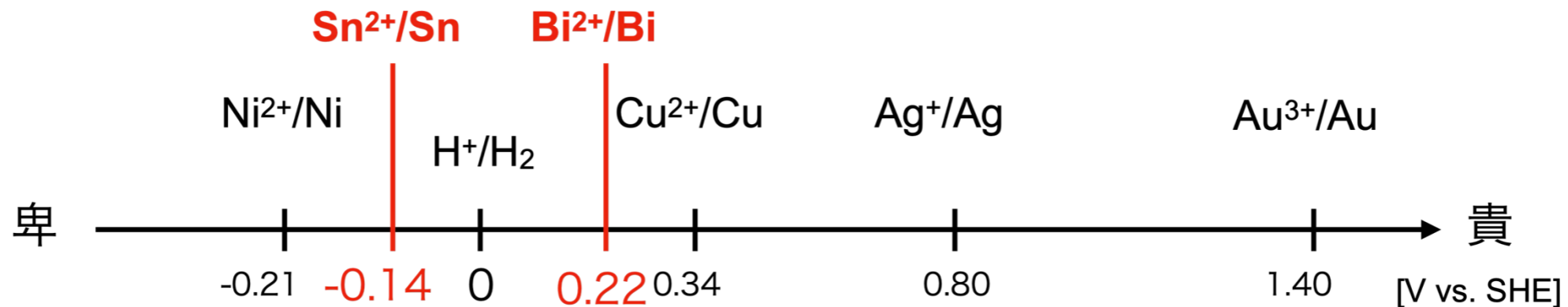
出願番号：特願2025-098173、出願人：国立大学法人鹿児島大学、出願日：2025年6月12日

新技術の特徴・従来技術との比較

多様な合金ナノ粒子の調製

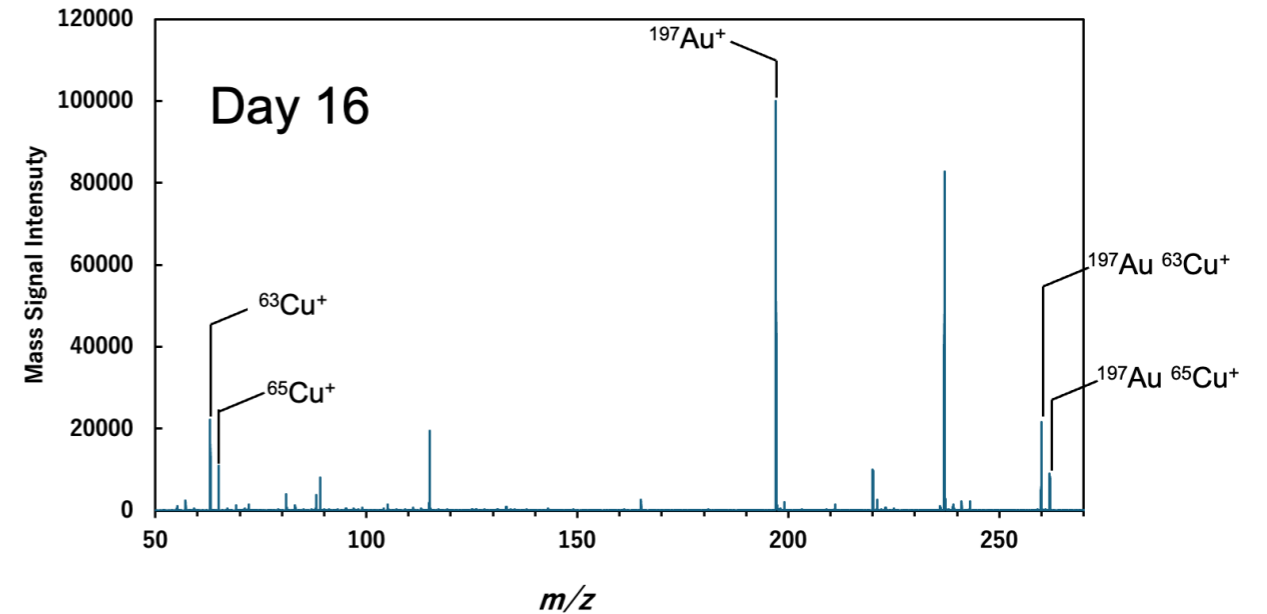
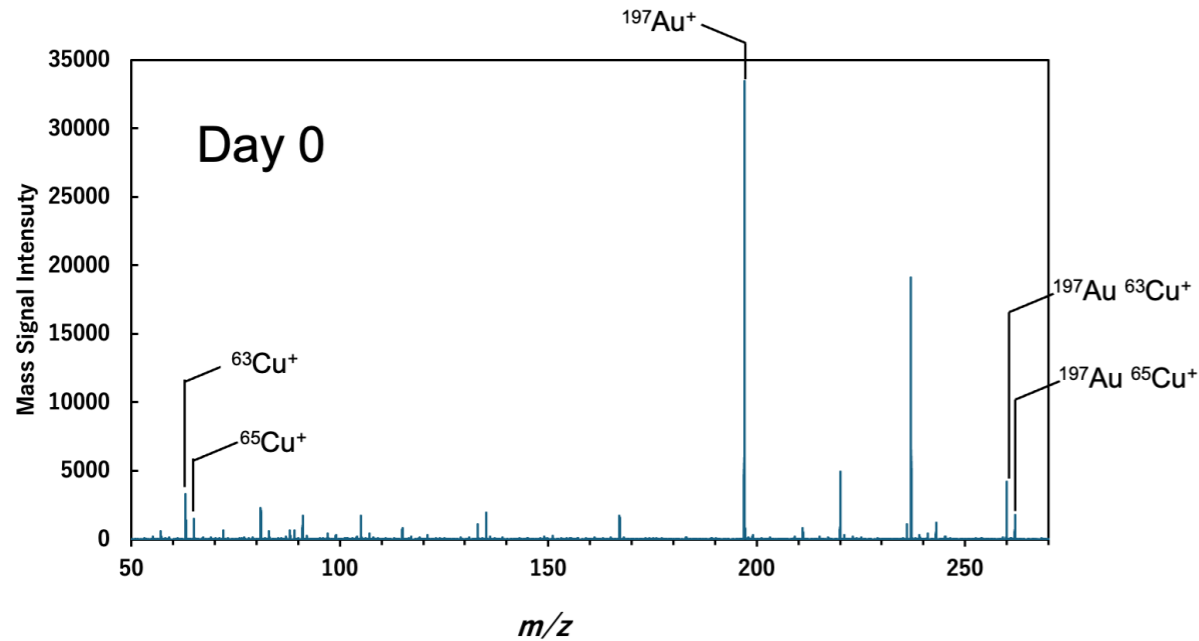


Sn (低毒性); Bi (低毒性、重金属、低融点)



新技術の特徴・従来技術との比較

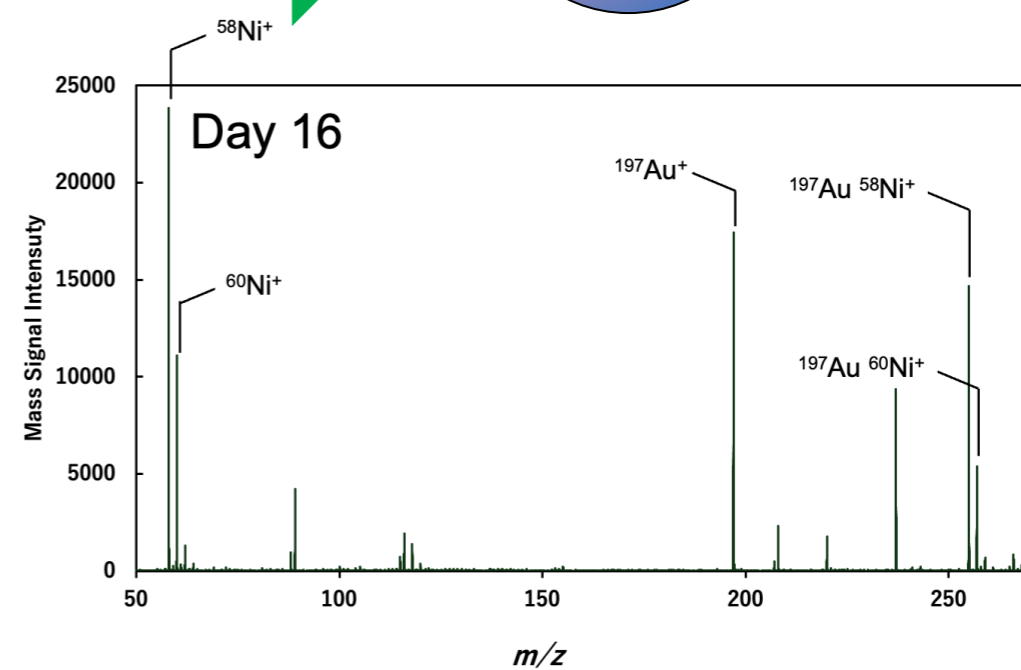
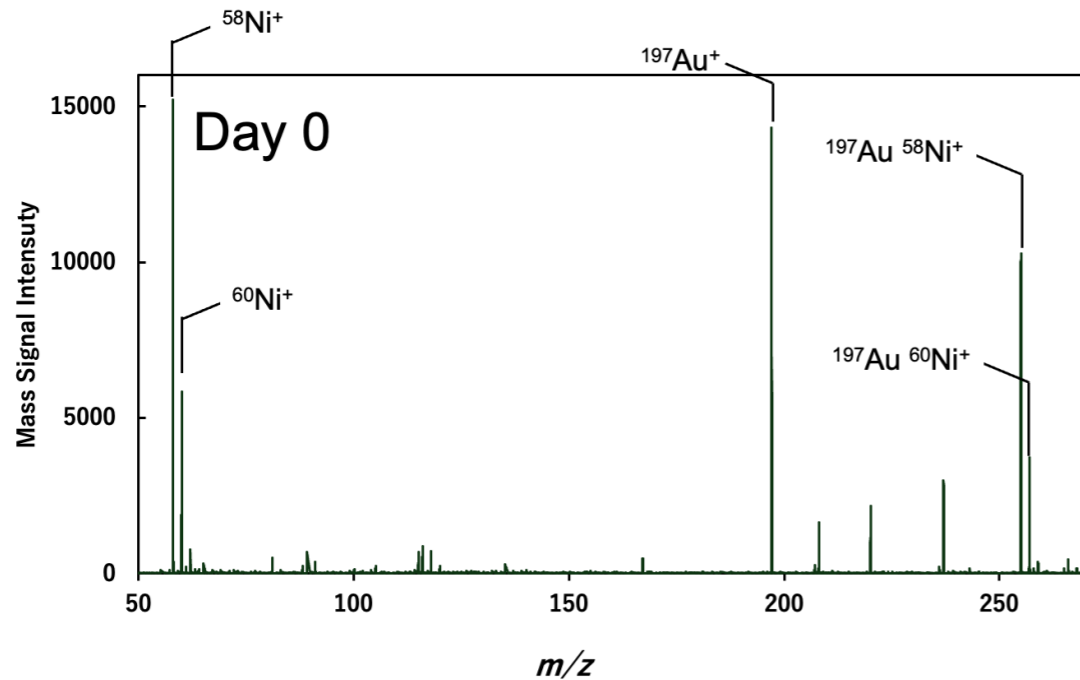
多様な合金ナノ粒子の調製



「合金ナノ粒子」から脱離する金属イオンのマススペクトル

新技術の特徴・従来技術との比較

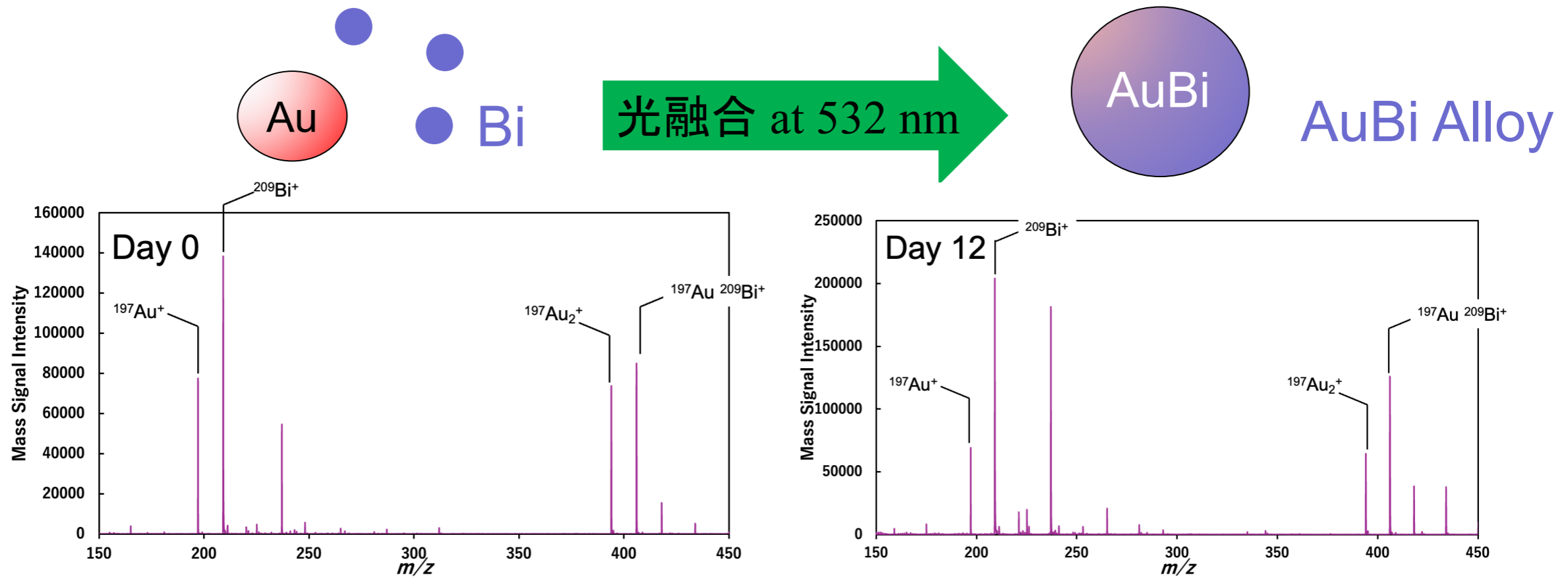
多様な合金ナノ粒子の調製



「合金ナノ粒子」から脱離する金属イオンのマススペクトル

新技術の特徴・従来技術との比較

多様な合金ナノ粒子の調製



「合金ナノ粒子」から脱離する金属イオンのマススペクトル

想定される用途

生体試料の免疫検出（汎用の免疫検出方法）

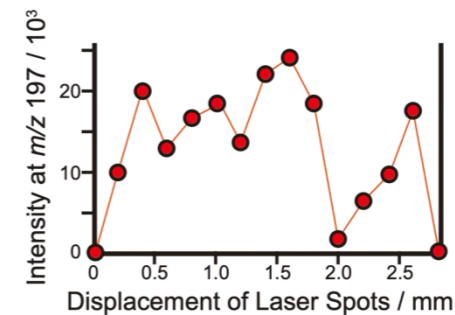
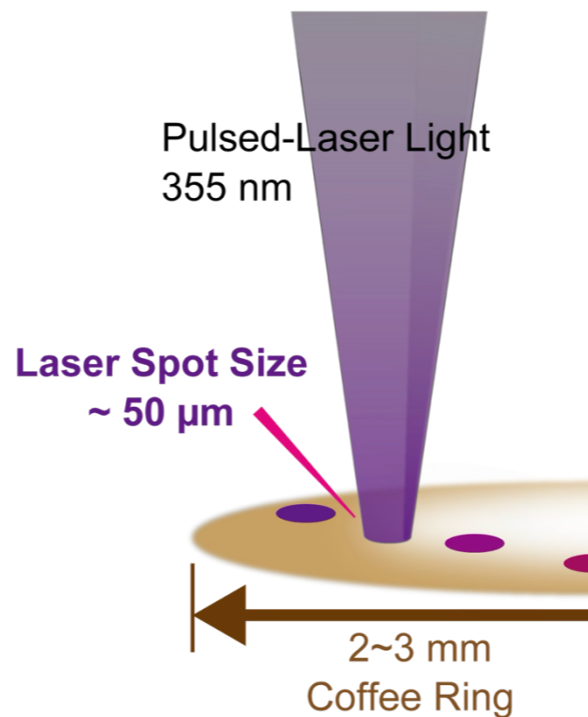
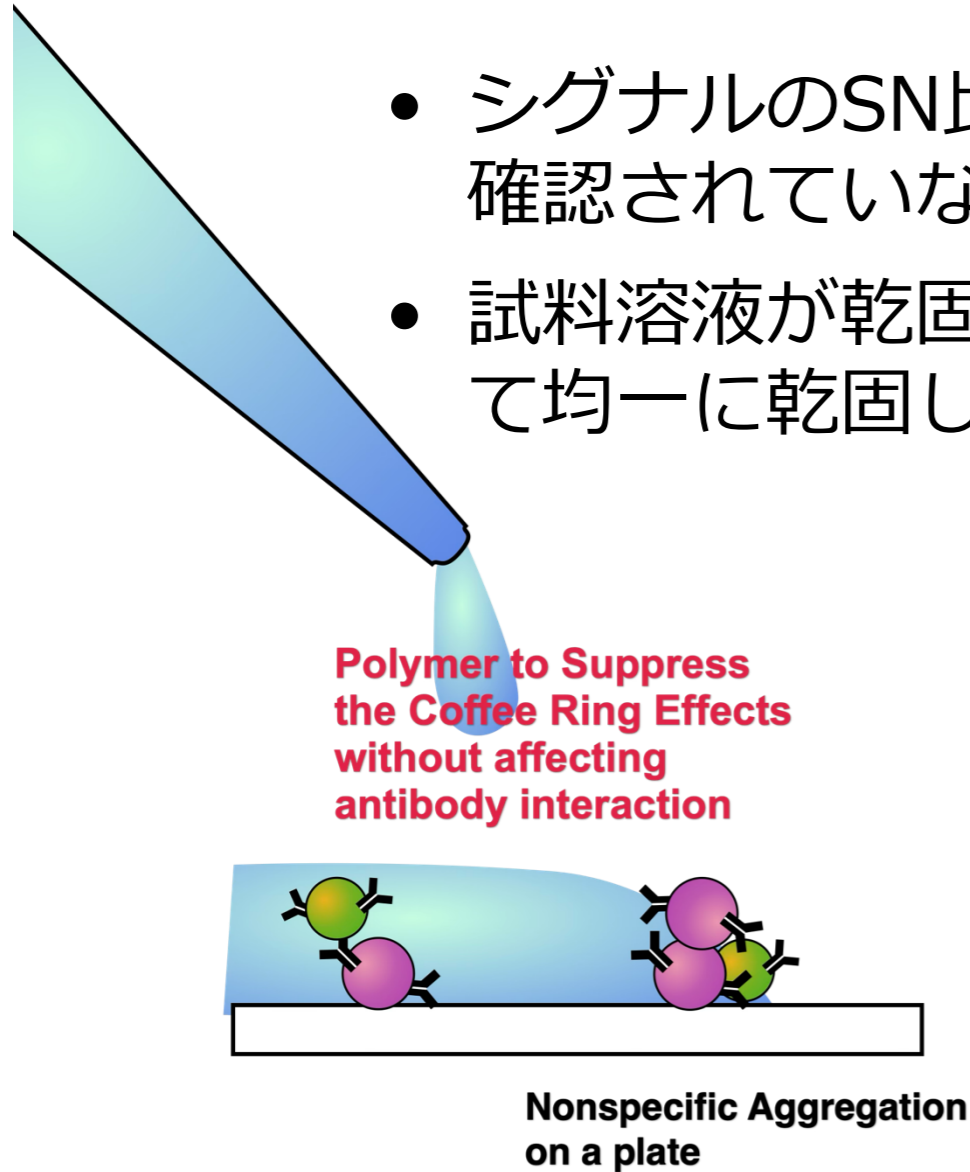
ELISAを超えるハイスループット、感度、汎用性を有する

- 各種バイオマーカータンパク質の検出
 - ✓ 抗体ペアが入手できればターゲット分子はなんでも良い！
 - ✓ 合金ナノ粒子の組み合わせで複数のターゲットを同時分析できる（質量分析装置はイオンを識別できる）
 - ✓ 分析原理の知財と合金ナノ粒子の調製とマスプローブに利用する知財を有する

金属イオンの検出に最適化された簡易型質量分析装置を開発し、汎用免疫検出パッケージとして市場化できる。

実用化に向けた課題

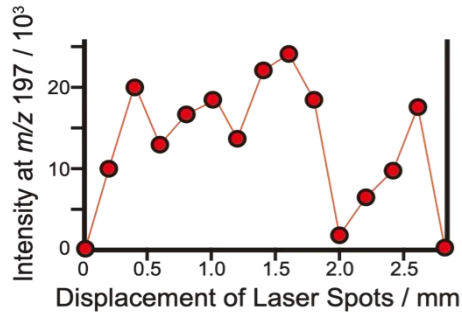
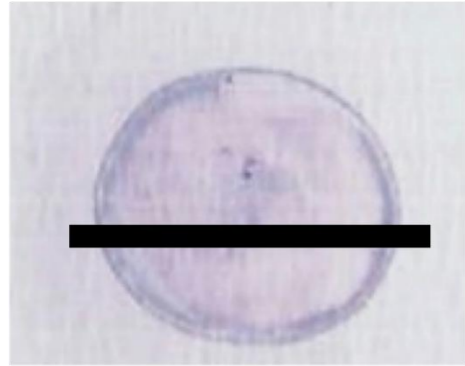
- シグナルのSN比が不十分であり、測定可能範囲も十分に確認されていない。
- 試料溶液が乾固する際に「コーヒーリング現象」によって均一に乾固しない。



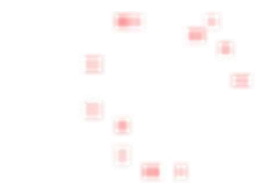
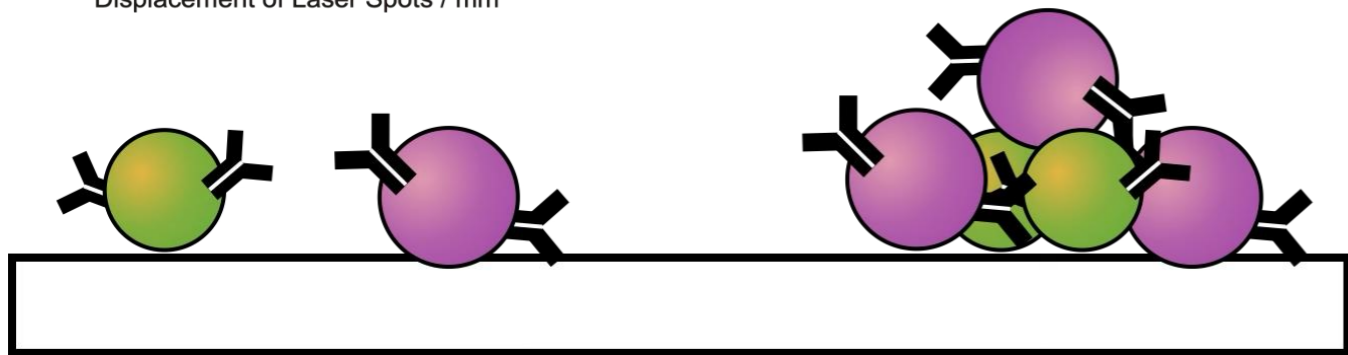
実用化に向けた課題

- 試料溶液が乾固する際に「コーヒーリング現象」によって均一に乾固しない。

液滴の外周部に濃縮される



- シグナル強度が一定しない
- 非特異的に凝集し、レポーターイオンが生成する。
- 高感度！



抗原なし

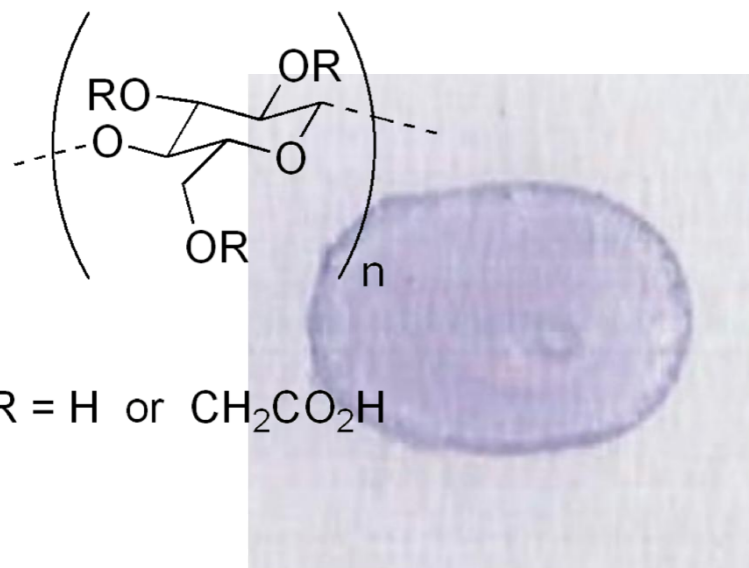


抗原あり

イメージング質量分析

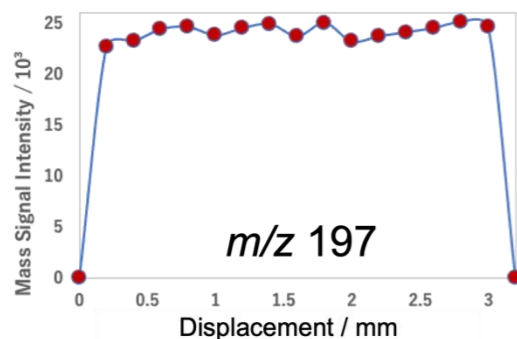
実用化に向けた課題

高分子を添加するとコーヒーリング形成は抑制できる！

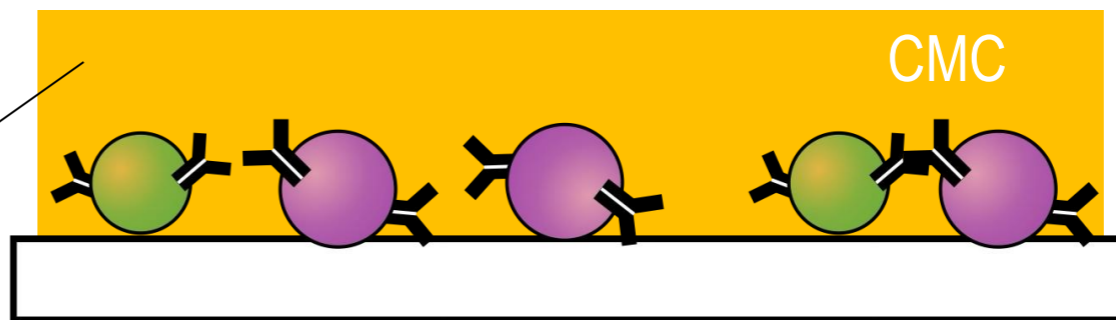


R = H or CH₂CO₂H

- シグナル強度の再現性が向上する
- 非特異的凝集に由来するレポーターイオンを減らすことができる。
- 粒子が分散するので検出限界（感度）が下がる！



Carboxymethyl Cellulose (CMC)



実用化に向けた課題

コーヒーリング抑制



高感度化

- 再現性の向上
- 非特異的凝集の抑制

複数抗原の同時分析の実証（抗体修飾合金ナノ粒子の調製）

実試料（血液）の分析

金属イオン専用設計質量分析装置の開発

実用化に向けた課題

合金ナノ粒子のキャラクタリゼーション

TEM(元素分布・形状)
ICP-MS(平均組成)

分光特性・水和半径・イオンの脱離挙動

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	<ul style="list-style-type: none"> ・動作原理の確認が完了 	
現在	<ul style="list-style-type: none"> ・半定量的な測定ができること確認 ・合金ナノ粒子の調製方法の確立 ・コーヒーリング形成の抑制と分析感度の改善に挑戦中 ・分析範囲改善のための原理確認中 	
1年後	<ul style="list-style-type: none"> ・定量性と分析範囲の改善 ・各種合金ナノ粒子の調製 (AuAg, AuPd, AuCu, AuBi, AuNi) ・実試料(血液)の分析評価 	JSTのA-Step事業へ応募し研究資金獲得
2年後	<ul style="list-style-type: none"> ・分析キットの試作 	分析キットのサンプル提供が実現
3年後	<ul style="list-style-type: none"> ・専用質量分析装置の試作 	受託分析サービスの試験運用

企業への期待

- ELISA等従来の免疫検出法で検出しにくく、検出価値の高い分子を紹介してほしい。さらに、その分子をサンドイッチできる抗体ペアを入手できると助かる。
- ウイルス／細菌も試してみたいのですが、

企業への貢献、PRポイント

- 本技術はELISAを置き換える汎用的免疫検査法になりうる。世界中の学術研究や医用分析化学（臨床検査）に貢献できる。
- 分析に必要な消耗品キットと分析機器をセットにして市場化できる（排他的な知財を構築できる）

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 検出キット及び検出方法
- 出願番号 : 2022-576681
- 出願人 : 鹿児島大学
- 発明者 : 新留 康郎
- 発明の名称 : 合金ナノ粒子の製造方法、合金ナノ粒子、検出キット及び検出方法
- 出願番号 : 2025-098173
- 出願人 : 鹿児島大学
- 発明者 : 新留 康郎

お問い合わせ先

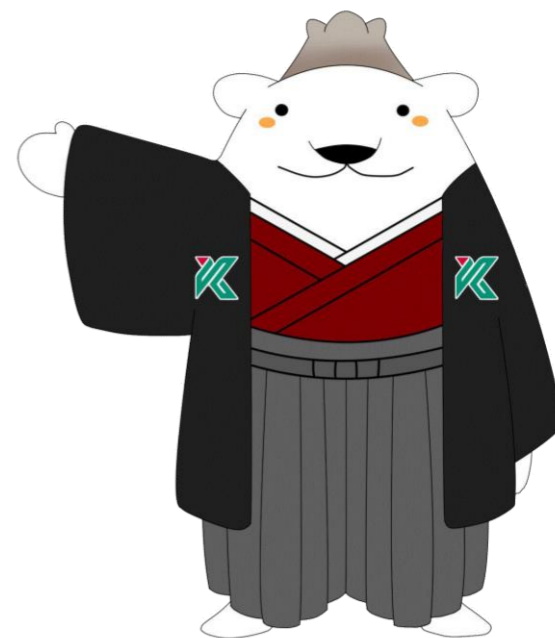
国立大学法人 鹿児島大学
南九州・南西諸島域イノベーションセンター
知的財産・リスクマネジメントユニット

〒890-0065 鹿児島市郡元1-21-40

TEL: 099-285-3878

FAX: 099-285-3886

E-Mail: tizai@kuas.kagoshima-u.ac.jp



鹿児島大学公式マスコットキャラクター

