

SHARP

Be Original.

「IoT社会実現のための革新的センシング技術開発」成果報告会

大気中電子放出イオン化による IMS呼気分析システムの研究開発

【実施者】

シャープ株式会社
株式会社ダイナコム
奈良女子大学
理化学研究所
鳥取大学

2023/6/8

1. 研究開発の背景・目的
2. 大気中電子放出イオン化IMSの原理と特長
3. 研究開発成果

研究開発の背景・目的

○社会課題

- ・人口減少、少子高齢化 → 医療費増大、医療従事者の不足

○社会ニーズ

- ・疾病の早期発見、早期治療

○呼気分析

- ・呼気成分と疾病とが相関 → 疾病の早期発見
- ・メリット: 非侵襲で安全、簡便なサンプリング
- ・必要性能: 多成分ガス分析、ppbからpptレベルの超低濃度ガス分析
- ・既存技術の課題:
 - ＞ 「GC-MS」: 高性能だが、装置価格が数千万円と高額、分析時間が数十分、装置が大型 → 社会実装が困難
 - ＞ 新規医療機器開発は、臨床研究等に莫大なコストと時間が必要 → 実用化の大きな障害



○研究開発の目的、手段

[目的] 社会実装可能な呼気分析システムの開発

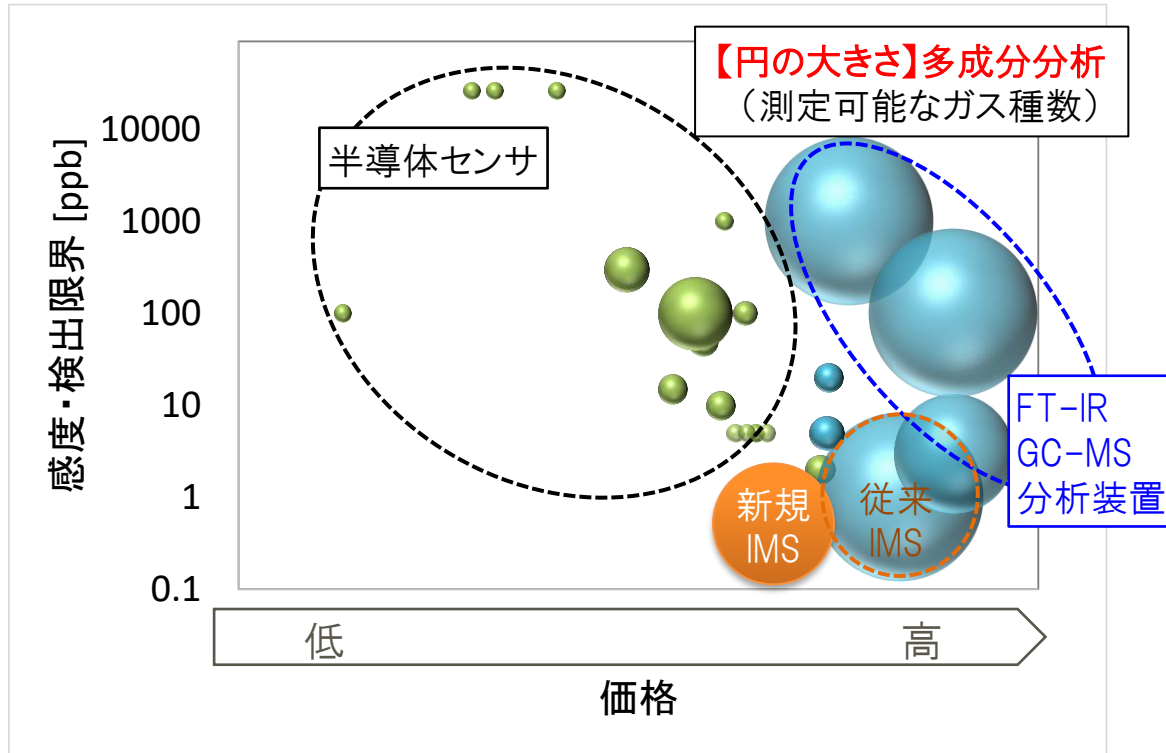
[手段] 〉 IMS (Ion Mobility Spectrometry) に着目

- 呼気成分を、高感度・多成分・リアルタイム検知。装置は、小型・軽量・低価格。
- 〉 IoT化によるデータ分析で高度な分析サービスを提供する
- 〉 開発戦略として、まず動物病院に設置するペット用の呼気分析装置から開発する



研究開発の背景・目的

既存のガス分析機器との比較

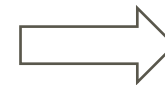


	半導体	FT-IR	GC-MS	従来IMS
感度	ppm~ppb	ppm~ppb	ppb~ppt	ppb
可搬性	数 kg	十~数十 kg	数十 kg	数百g~数 kg
価格	数十~数百万円	数百~2千万円	2千万円前後	数百~1千万円
検知時間	1~数分	10~30秒	10~数十分	2~20秒
多成分測定	1成分	多成分	多成分	多成分

メリット	デメリット
------	-------

〔既存技術の課題〕

- ・GC-MS: 高性能だが、装置が大型、数千万円と高額、測定時間が長い
- ・半導体センサー: 単一成分しか検知できない
- ・従来IMS: 放射線源イオン化で軍事用



呼気分析用などの民生用機器としてニオイ分析装置を広く社会実装するためには、**高感度、多成分分析、低価格、可搬性、即時検知のすべてを**満足することが必要

研究開発の背景・目的

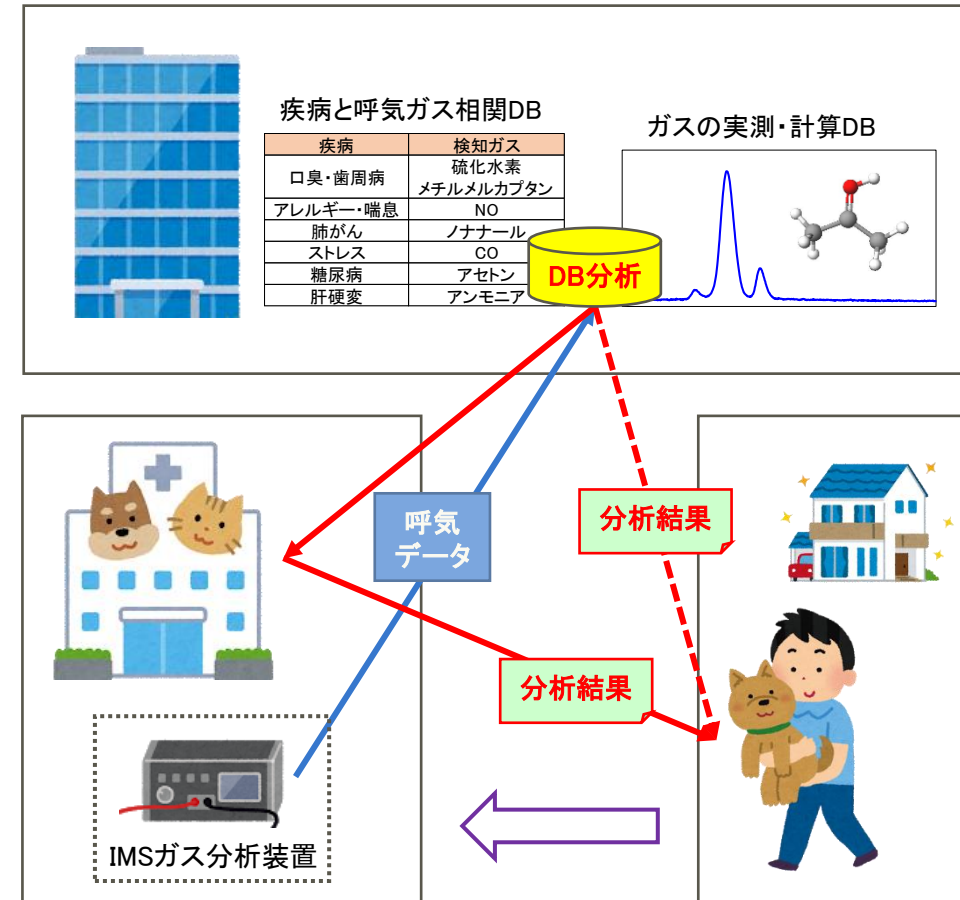
- テーマ名：大気中電子放出イオン化によるIMS呼気分析システムの研究開発
- 目的：呼気分析システムを開発し、人やペットの健康に関わるサービスを提供する
- 実施期間(5年間のプロジェクト)

	フェーズA	フェーズB
実施期間	2020年度～2022年度 (3年間)	2023年度～2024年度 (2年間)
開発の位置付	要素技術開発	実用化開発

○開発戦略：

- ・ヒトの医療機器開発ではなく、まず動物病院に設置するペット用の呼気分析システムから開発する。
- ・世界的には10人に一人が犬を飼っており、犬だけで8億頭が飼われている。ペットは、家族の一員であり、かけがえのない存在。→大きな市場。

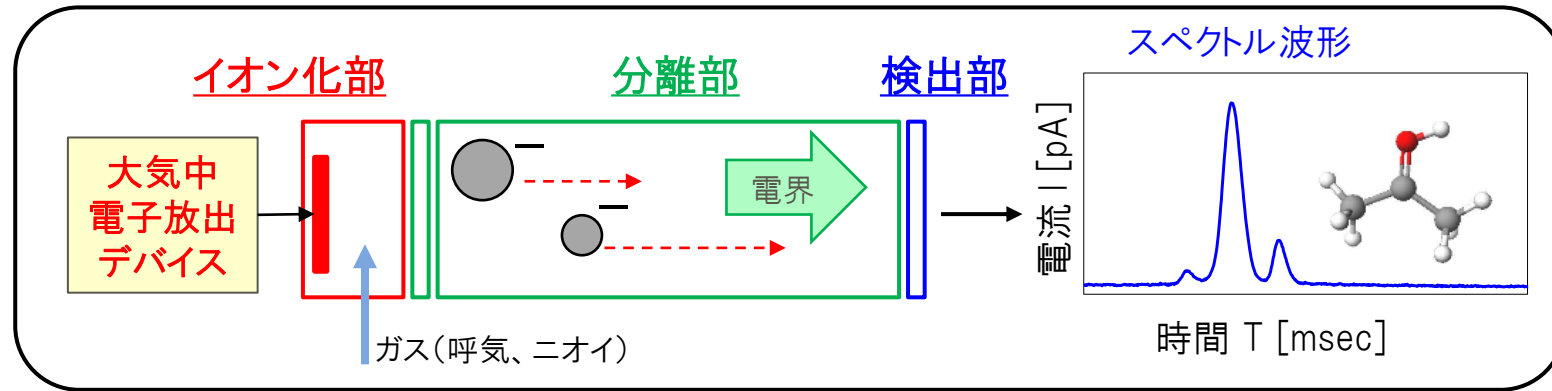
【事業化イメージ】



大気中電子放出イオン化IMSの原理と特長

大気中電子放出イオン化IMSの測定原理

IMS (Ion Mobility Spectrometry)



IMSの特長

- ・大気中の装置
→真空不要で**小型・低価格**
- ・測定時間は数秒
→**リアルタイム計測**
- ・出力はスペクトル
→**多成分検知**
- ・移動度という物理量計測
→**理論計算可能**

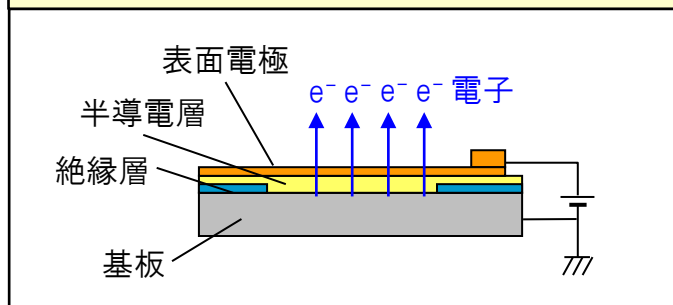
(1)イオン化部

- ・ガス(呼気、ニオイ)を大気中でイオン化
【差別化ポイント】
- ・独自開発した**大気中電子放出デバイス**が大気中で電子を放出し、ガスをイオン化

(2)分離部

- ・イオンが電界中を移動する。
- ・大きい分子ほど、空気抵抗を受けて移動時間が長い

【コア技術】大気中電子放出デバイス



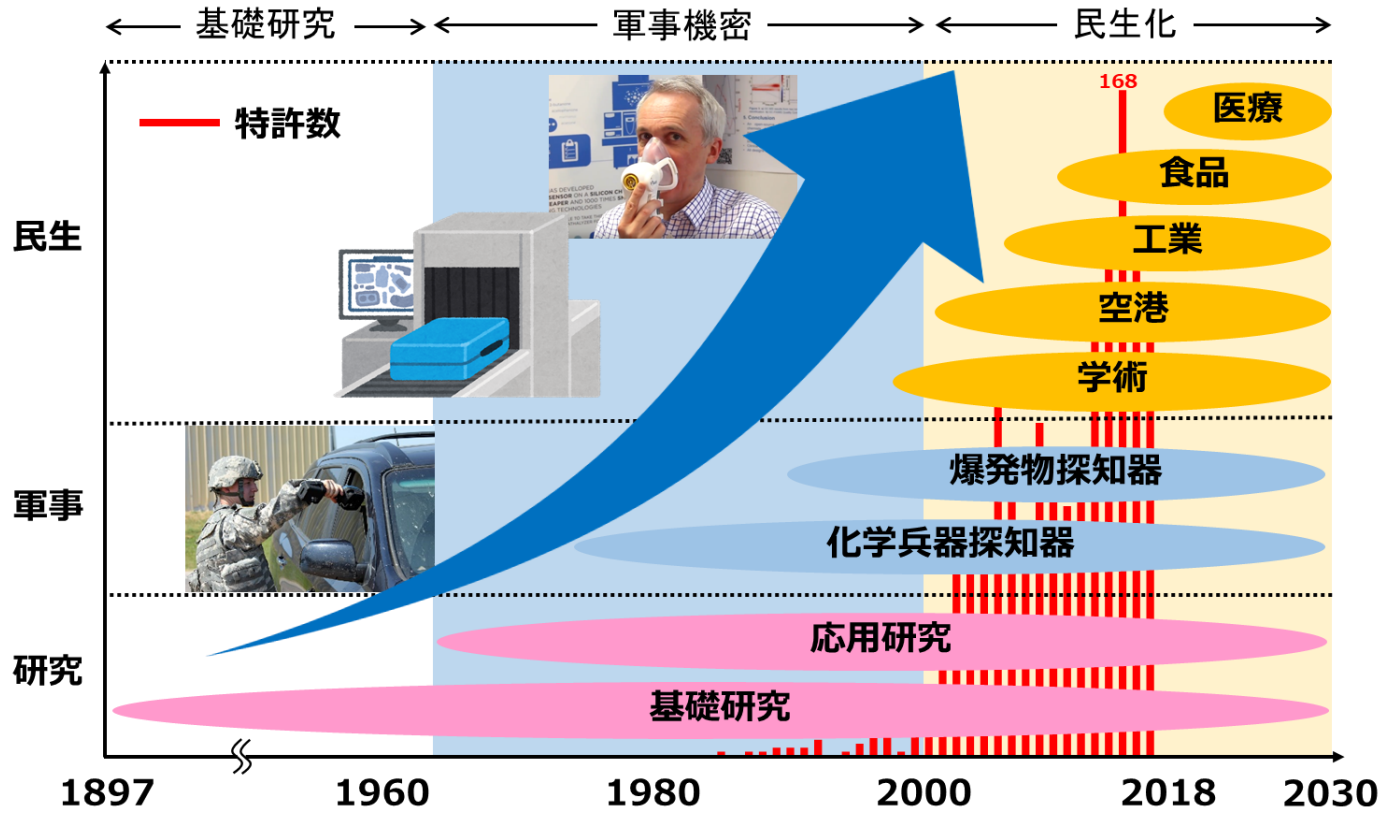
(3)検出部

- ・イオンを電流として検知する。
- ・横軸が移動時間、縦軸がイオン量のスペクトル波形
- ・ピーク位置をDBと照合し、ガス物質を特定する

大気中電子放出イオン化IMSの原理と特長

従来IMSの歴史

- 実績：海外では毒ガス検知用の軍事用途で40年以上の実績
- 特長：
 - ・小型・軽量：（兵士が携帯可能）
 - ・リアルタイム計測：（人命に関わる）
 - ・多成分検知：（複数の毒ガス検知）



従来IMSの課題

- 従来IMSはイオン化が課題
 - ・従来のガスイオン化技術は、「放射線源」か「放電」

- 1)放射線源イオン化方式
 - ・高感度だが、⁶³Niなどの放射性物質使用のため法規制による管理が必要
 - 民生用途の障害
- 2)放電イオン化方式
 - ・オゾンやNOxが発生するため、低分子ガスの検知性能が低い



- 独自の大気中電子放出デバイスによるイオン化で従来IMSのイオン化の課題を解決！
- 呼気ガス分析の民生応用へ

	放射線源	放電	電子放出
法規制	×	○	○
分解能	○	×	○
感度	○	×	○
低分子検知	○	×	◎

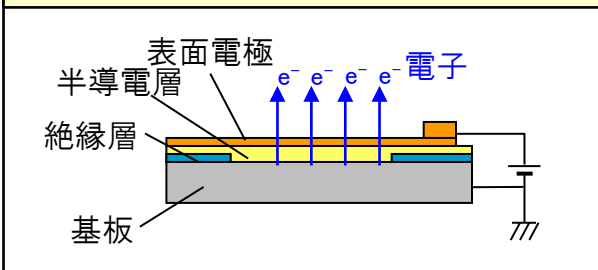
大気中電子放出イオン化IMSの原理と特長

イオン化の課題解決

○イオン化方式の比較

- ・「大気中電子放出」と「放射線源」、「放電」

【コア技術】大気中電子放出デバイス

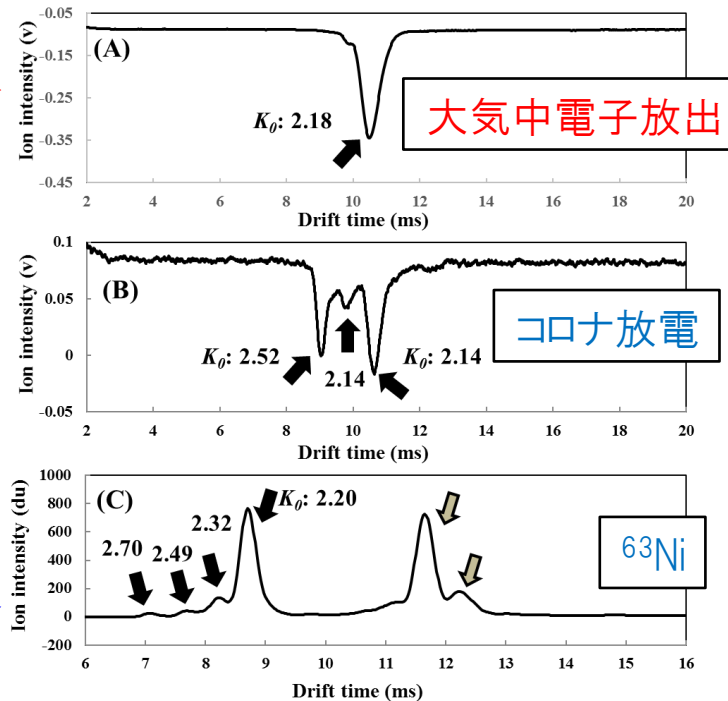


- ・デバイスに十数Vの電圧を印加
→数eVの超低エネルギー電子を放出

従来イオン化の課題

- 放射線源イオン化
 - ・ ^{63}Ni 等の放射線源使用
- 放電イオン化
 - ・ NO_x やオゾンが発生

空気のイオン化スペクトル(RIP)※



※) RIP (Reactant Ion Peak)

大気中電子放出イオン化の特長

- ・電子放出は、超低エネルギー(数eV)
→電子付着によるソフトなイオン化
→対象物質を分解せずイオン化
- ・放射線(67keV)や放電(数keV)は、エネルギーが大きい
→対象物質を分解
- ・放電は、窒素酸化物やオゾンが発生
→対象物質を変質

【左図】

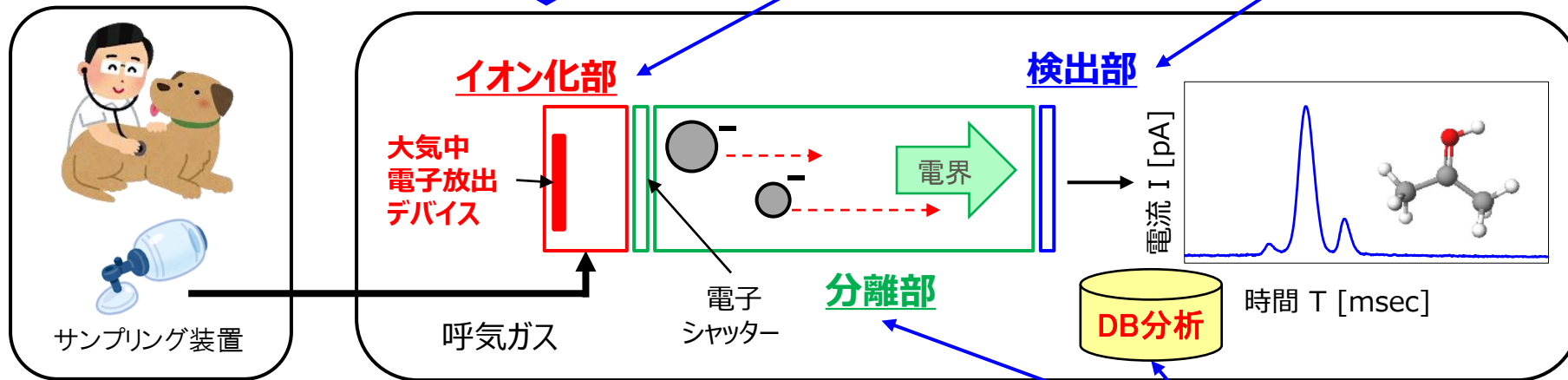
- ・電子放出は、 O_2^- 由来の単一ピーク
→低分子の負イオン性ガス識別が原理的に優位

連携研究機関の役割分担

①-1. 電子放出イオン化技術と
IMSガス分析装置開発
(シャープ株式会社)

②-2. イオン源の評価と
イオン化挙動の解明
(理化学研究所)

①-2. IMS高度利用のための
インフォマティクス技術開発
(株式会社ダイナコム)



③-1. 呼吸サンプリング用マイクロ予備濃縮器の開発
③-2. 呼吸分析法の犬猫の各種疾患診断への応用
(鳥取大学)

②-1. 希薄ガス分子のサイズ・反応性の
理論的・実験的研究とデータベース構築
(奈良女子大学)

【研究項目①:大気中電子放出イオン化MSガス分析技術の研究開発】

<担当:シャープ株式会社>

①-1. 電子放出イオン化MS装置開発

○ IMSガス分析装置の作製

- ・シャープが独自開発した大気中電子放出素子をガスイオン化部に搭載したIMSガス分析装置を作製



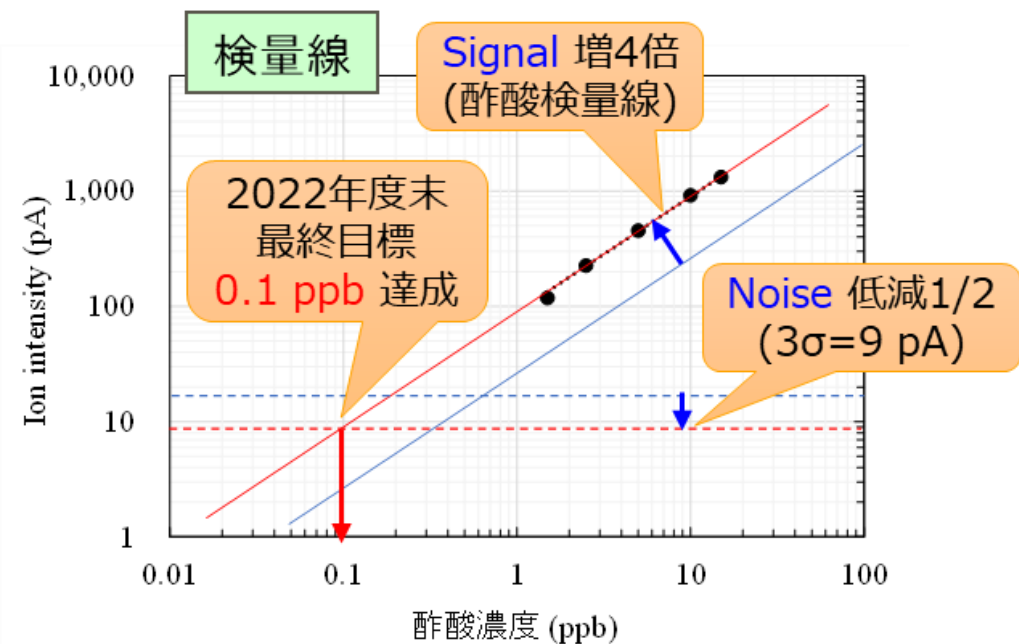
※) 2023.1.24:シャープ・ニュースリリース

※) 2023.2.1~3:nano tech 2023 展示

→現物展示とガス即時検知のデモを実施

○IMSの高感度化

- ・イオン化部:素子制御とガス流路改良→イオン量4倍
 - ・検出部:イオン電流検知回路改良→ノイズ1/2
- ⇒酢酸の検量線で**検出限界100ppt(目標)**を達成



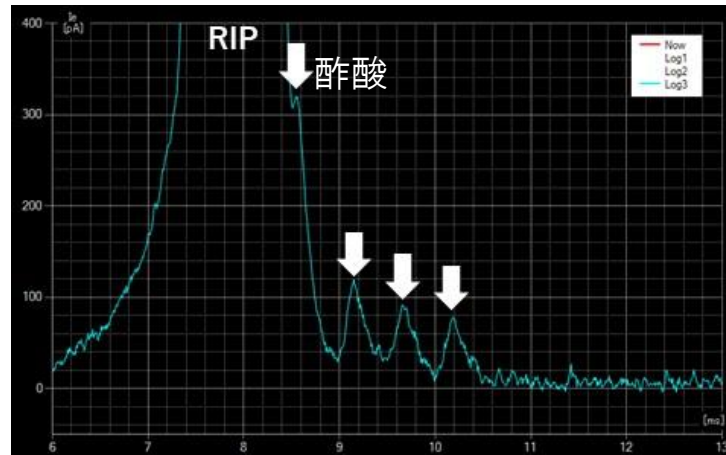
【研究項目①:大気中電子放出イオン化IMSガス分析技術の研究開発】

①-1. 電子放出イオン化IMS装置開発

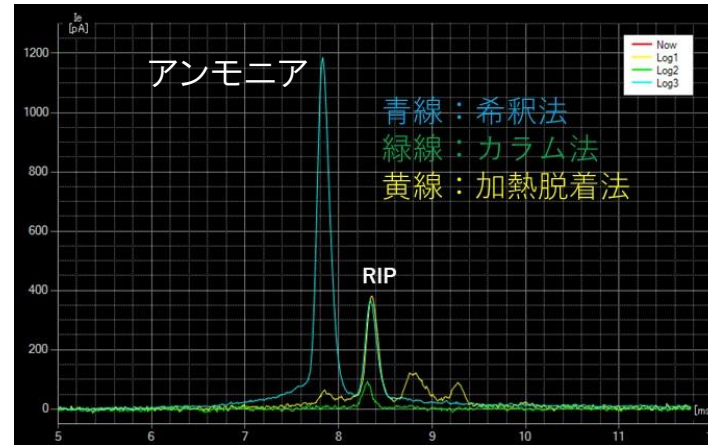
<担当:シャープ株式会社>

- 犬の呼気成分を検出(鳥取大学との連携)
 - ・負イオン:呼気の湿度調整で4成分を検知
 - ・正イオン:希釈法ではアンモニアを高感度検知
加熱脱着法では多数の成分を検知

犬の呼気成分のIMSスペクトル
(電子放出負イオン化、希釈法)



犬の呼気成分のIMSスペクトル
(電子放出正イオン化、希釈法、加熱脱着法)



RIP (Reactant Ion Peak)

【研究項目①:大気中電子放出イオン化IMSガス分析技術の研究開発】

①-1. 電子放出イオン化IMS装置開発

<担当:シャープ株式会社>

○犬呼気のIMS測定

- ・健康体の犬2頭と疾患(メラノーマ)の犬1頭の呼気データを取得
- ・疾患犬の負イオンに2つの特長的なピークを検出(10.6と13.6msec)

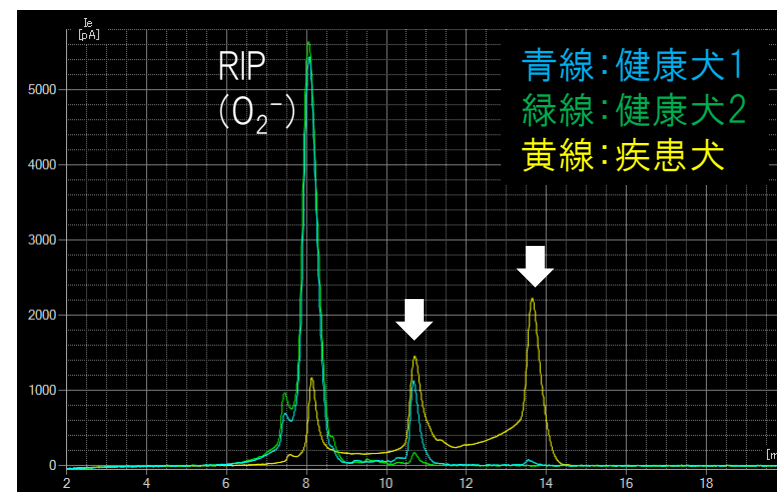
○GCMS分析(奈良女子大学との連携)

- ・疾患犬および健康な犬呼気のGCMS分析で、人の口腔がんのバイオマーカーである methoxy-phenyl-oxime や、肺がんと関係する酢酸・アセトン、肝疾患と関係するアンモニア等が検出されていることから、それらの量の変化を分析する必要がある。
- ・酢酸・アセトン・アンモニアは、IMSでも検知確認済。

(今後)

- ・IMSピークの物質同定
- ・疾患犬の呼気データ蓄積
- ・バイオマーカー候補物質の抽出

犬の呼気成分のIMSスペクトル
(電子放出負イオン化)



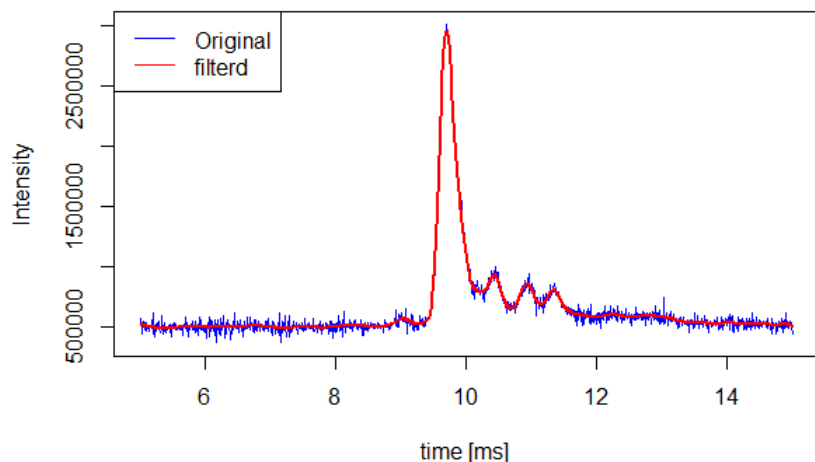
【研究項目①:大気中電子放出イオン化MSガス分析技術の研究開発】

①-2. IMS高度利用のためのインフォマティクス技術開発

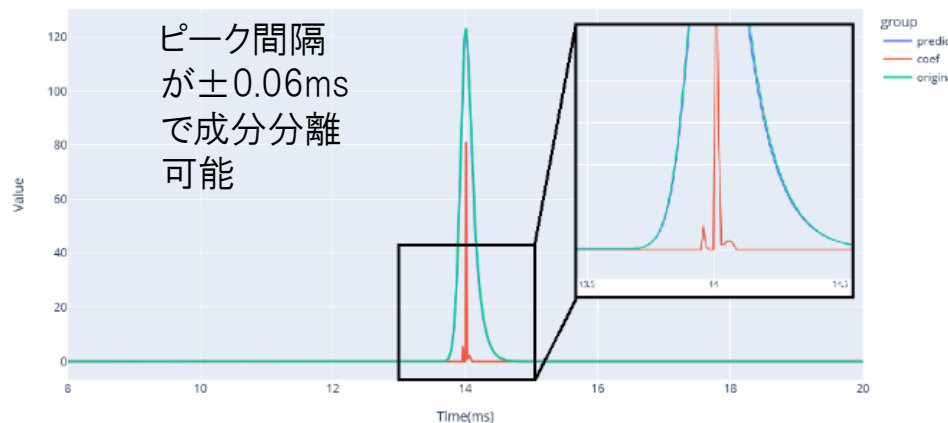
<担当:株式会社ダイナコム>

(1) IMSシグナル解析ソフトの開発

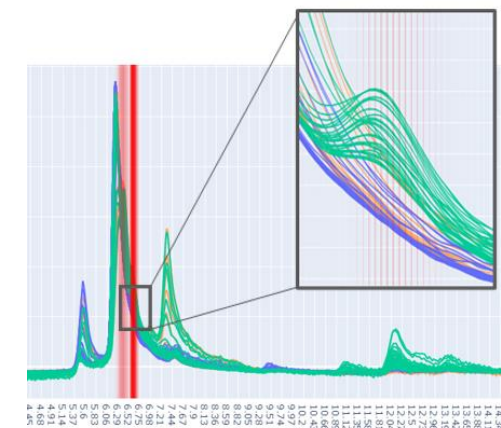
- IMS分子衝突断面積を算出するソフトMobcalについてGPU対応で20倍以上高速化。
- スパース推定法(Fused LASSO)による測定条件にロバストなノイズ低減処理を開発し、SN比を約26倍に向上。
- スパース推定法とSHASH分布関数を用いて成分分離を行うプログラムを開発し、従来法よりもピークが極端に近接重畳したものでも理論上±0.06msで分離できることを確認。
- スパース推定で異なるサンプル間のガス成分の差を的確に判別する回帰分析法を開発



測定条件変更にロバストなノイズフィルタリング



ピーク間隔が±0.06msで成分分離可能



ガス成分の差を的確に判別
(赤の縦線領域が重要領域)

【研究項目①:大気中電子放出イオン化MSガス分析技術の研究開発】

①-2. IMS高度利用のためのインフォマティクス技術開発

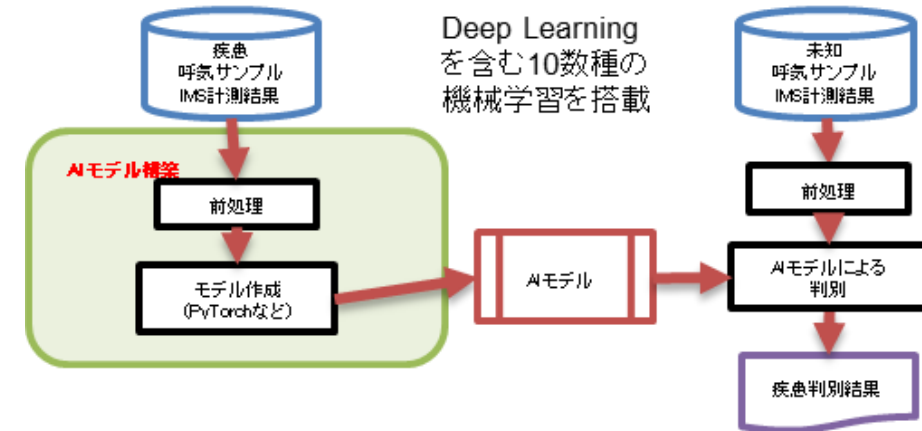
<担当:株式会社ダイナコム>

(2) IMSシグナル感度評価とデータベース化

- 各種VOCのスペクトルデータを格納するためのデータベースを構築。
- データベース上で自動ピーク認識を行い、RIPなどを対応付けられるよう整備

(3) AI処理による判別モデル

- 疾患判定を行うAIモデルについて、Deep Learningを含む予測モデルを構築するためのプラットフォームを作成。



【研究項目②:ガス分子イオン化挙動の原理解明に関する研究開発】

<担当:奈良女子大学>

②-1. 希薄ガス分子のサイズ・反応性の理論的・実験的決定とデータベース構築

○人の疾病との相関が報告されている呼気分子のIMS多成分検知

- ・肺がん:ブタン、酢酸、プロピオン酸、ノナール
- ・糖尿病:アセトン
- ・肝臓病:アンモニア、エタノール
- ・腎不全:トリエチルアミン、トリメチルアミン
- ・その他:ジアセチル、ギ酸

→計11種について、IMS試作改良機によるスペクトルを分析し、データベース化を実施。

→湿度、放出電子エネルギー、試料ガス濃度による影響も確認。

IMSデータベース ホーム サンプル検索 IMS計測結果検索 化合物検索 予測結果検索 リンク

サンプル検索

検索条件

ID:

名前:

疾患:

コメント:

作成日: -

検索

検索結果

検索結果は1827件です。(Background測定件数695件を含む)

収録IMSスペクトル(2023年5月31日現在)

試料ガス種:11化合物(湿度、濃度、混合条件等を変えて測定)

試料ガス測定件数:1132件

IMSスペクトルデータ数:27,684スペクトル

IMSデータベース ホーム サンプル検索 IMS計測結果検索 化合物検索 予測結果検索 リンク

IMSデータベースへようこそ

-  サンプル検索
-  IMS計測結果検索
-  化合物検索
-  予測結果検索

このDBは、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の助成事業の結果得られたものです

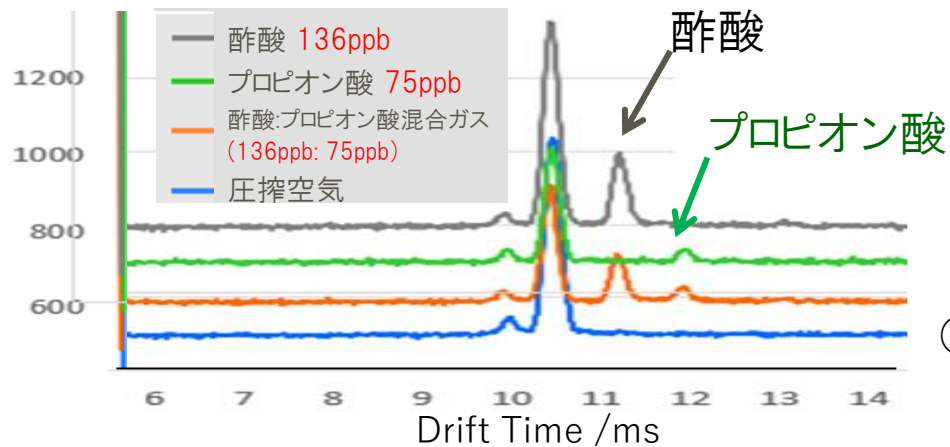
【研究項目②:ガス分子イオン化挙動の原理解明に関する研究開発】

②-1. 希薄ガス分子のサイズ・反応性の理論的・実験的決定とデータベース構築

<担当:奈良女子大学>

○2成分系の混合ガス

- 酢酸とプロピオン酸の混合ガス、IMSスペクトル
10~300ppbで分離を確認。
(10.45msのピークはReactant Ion Peak)



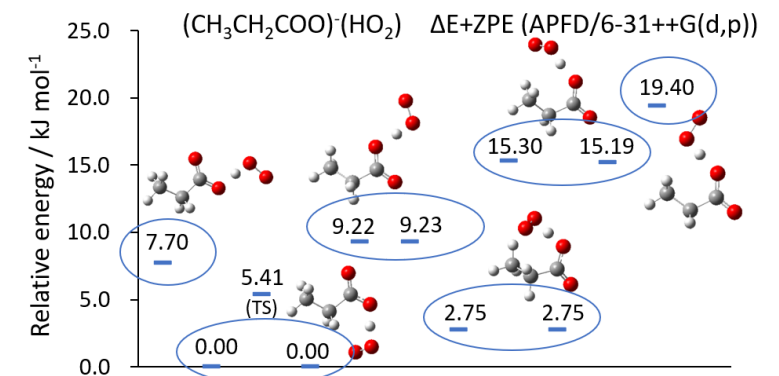
大気圧電子放出イオン化IMSスペクトル

○イオン移動度スペクトルの理論予測

- 各イオンの衝突断面積(CCS)およびドリフト時間(t_d)の理論計算

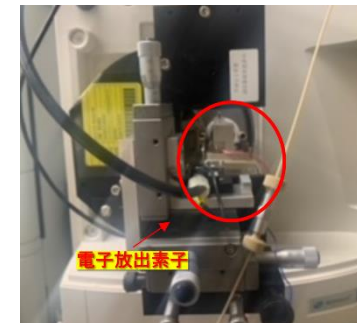
- O₂-付加プロピオン酸
CCS計算値: 109.3-114.1 Å²
⇒ドリフト時間 t_d = 11.6-12.1 ms

ドリフト時間の理論計算値と実験値は
よい一致



○動物の呼気分析

呼気ガスの大気中電子放出イオン化質量分析
電子放出イオンによって生成したイオン種
の分子量(m/z値)を確認。



呼気物質⇒GCMS分析により、化合物を同定

疾患犬および健康な犬の呼気より、methoxy-phenyl-oxime(人の口腔癌のバイオマーカー)や、酢酸、アセトン、アンモニアを検出。

【研究項目②:ガス分子イオン化挙動の原理解明に関する研究開発】

<担当:理化学研究所>

②-2. イオン源の評価とイオン化挙動の解明

○SPring-8放射光分析(大気中電子放出素子)

・BL36XUIにおいて、大気中電子放出素子に高輝度X線マイクロビームを照射。

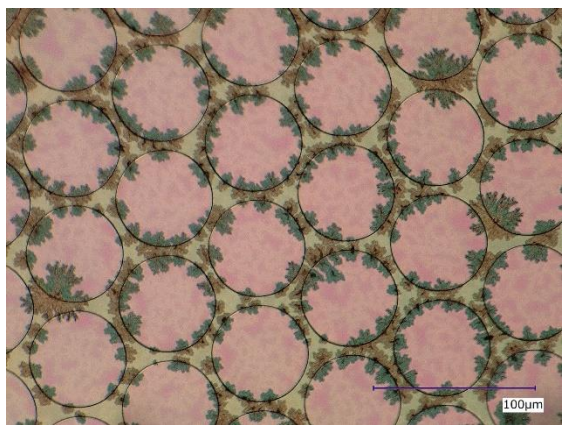
Ag元素のオペランドX線吸収微細構造(XAFS)解析を実施。

→X線吸収端近傍構造スペクトル解析の結果、未劣化の素子への印加(電子放出)中は概ね標品還元銀と近似する(一価・二価銀とは異なる)XANESスペクトルが観察され、イオン化過程では素子中のAgは顕著にイオン化しないと示唆された。

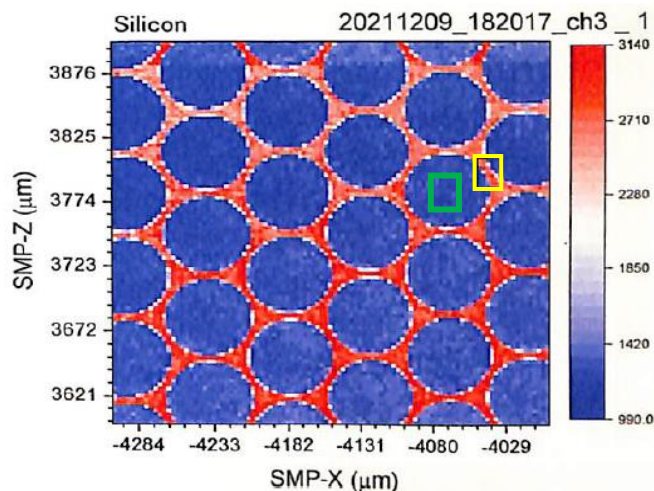
→長時間印加では酸化銀に近い分子種が含まれるスペクトルが観察され、局所的にAgが酸化される可能性も示唆された。

・BL17SUIにおいて、大気中電子放出素子に高輝度軟X線サブマイクロビームを照射。

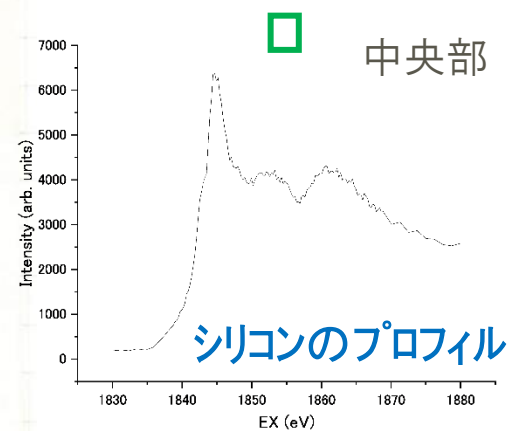
→Si元素の分布観察およびXAFS解析を行った結果、通電後の素子では土台の窒化ケイ素および未変性のシリコンに加えて、銀凝集部位と思慮される領域において、化学形態の異なるケイ素が観察された。



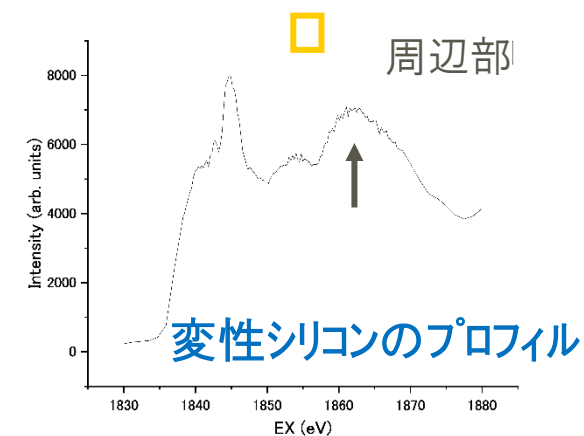
forming済素子の光学顕微鏡像



軟X線蛍光マッピング像



SiのXANESスペクトル



【研究項目②:ガス分子イオン化挙動の原理解明に関する研究開発】

②-2. イオン源の評価とイオン化挙動の解明

<担当:理化学研究所>

○呼気成分の候補物質の精密質量分析

- ・病態で検出される呼気成分の文献情報をもとに、標品ガスを電子放出イオン化し、Orbitrap質量分析計に吸引させ、生成するイオンを測定。
- 炭化水素類からは特にイオンは検出されなかった
- 正イオンモード:アセトン、1,2-ジエトキシエタン、フラン、イソプレン、ジアセチル、トリエチルアミン、酪酸から水素付加分子イオンを検出
- 負イオンモード:酢酸、酪酸、ノナールから擬分子イオンを検出(表)
- これらの物質は大気中電子放出イオン化IMSで検出する可能性が示唆された。

試料	コア放電	AFEE (+)	AFEE (-)
Acetone CH_3COCH_3	59 [M+H] ⁺	59 [M+H] ⁺	(-)
1,2-Dimethoxyethane $\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$	91 [M+H] ⁺	91 [M+H] ⁺	(-)
Acetic acid CH_3COOH			59 [M-H] ⁻
Lactic acid $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$			89 [M-H] ⁻
Butane $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	(-)	(-)	(-)
Methylcyclohexane $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{CH}_3$	(-)	(-)	(-)
Furan $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$	69 [M+H] ⁺	69 [M+H] ⁺	(-)
Isoprene $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}=\text{CH}_2$	(-)	69 [M+H] ⁺	(-)
Diacetyl $\text{CH}_3\text{CO-COCH}_3$	(-)	87 [M+H] ⁺	(-)
Nonanal $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{CHO}$	(-)	(-)	157 [M+O-H] ⁻
Cyclohexane C_6H_{12}	(-)	(-)	(-)
Hexane C_6H_{14}	(-)	(-)	(-)
Triethylamine $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	102 [M+H] ⁺	102 [M+H] ⁺	(-)
Propionic acid $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	75 [M+H] ⁺	75 [M+H] ⁺	73 [M-H] ⁻
Ammonia NH_3	(-)	(-)	(-)
Ethylmercaptan $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$	(-)	(-)	(-)

【研究項目③:IMS の高性能化技術開発及び動物の各種疾患診断への応用】

- ③-1. 呼気サンプリング用マイクロ予備濃縮器の開発
- ③-2. 呼気分析法の犬猫の各種疾患診断への応用

<担当:鳥取大学>

○マイクロ予備濃縮器の開発

- ・マイクロ予備濃縮器とGC-MS装置を組み合わせた呼気成分分析方法を確立。
- ・GC-MS装置によるppbオーダーガス成分分析を実施。
→マイクロ予備濃縮器により市販の1ppbガスを濃縮し、濃縮度は少なくとも1000倍あることを確認。

○呼気捕獲用治具の改良

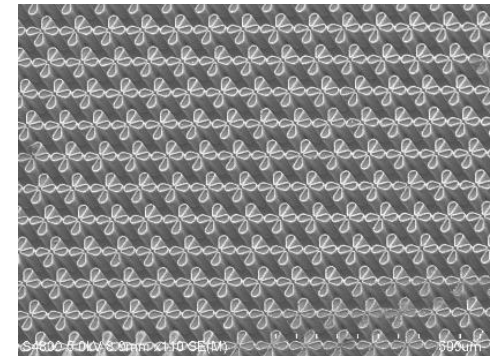
- ・呼気弁と排気弁を備えることで呼気捕獲時犬の負担を減らす治具の改良を実施。

○動物の呼気分析

- ・大学および動物病院の協力のもと、犬の呼気ガスをサンプリングし、IMSによる呼気分析を実施。
→結果、正イオン、負イオンともに複数のピークが確認され、IMSでの犬の呼気ガス分析が可能であることが確認された。



犬の呼気捕獲用治具の改良版



マイクロ予備濃縮器のSEM写真
(Siの3次元微細構造体)



犬の呼気サンプリング

研究開発成果の公表

(1) nano tech 2023 展示(2023/2/1~3)

I-7

大気中電子放出イオン化による IMS呼気分析システムの研究開発

Development of Breath Analysis System using Ion Mobility Spectrometry with Novel Atmospheric Electron Emission Ionization

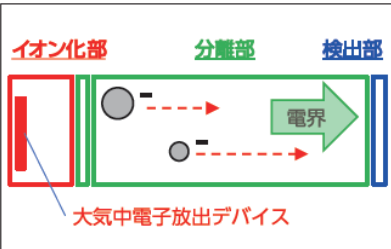
IoT

シャープ(株)

研究開発の概要 Research Highlights

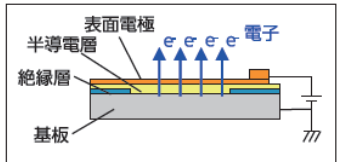
- (背景) 様々な疾病の早期発見・早期治療というニーズ
Demand for early detection and early treatment of various diseases.
- (開発) 革新的IMSガス分析装置開発による呼気分析
Development of breath analysis system with innovative IMS gas analyzer.
シャープ(株)が独自開発した大気中電子放出デバイスで従来IMSのイオン化の課題を解決した革新的IMSガス分析装置を開発し、非侵襲で安全な呼気分析を実現します。
- (成果) 大気中電子放出イオン化IMSの開発による検出下限
0.1ppbの達成。数秒で呼気スペクトルを取得可能。
Achievement of detection limit of 0.1 ppb by development of atmospheric electron emission ionization IMS. Breath spectrum can be acquired in seconds

イオン化部 分離部 検出部



大気中電子放出デバイス

IMSの測定原理
Measurement principle of ion mobility spectrometry.



表面電極
半導電層
絶縁層
基板

電子

大気中電子放出デバイス
Atmospheric electron emission device.

・現物展示とガス即時検知のデモを実施

(2) シャープ ニュースリリース(2023/1/24)

SHARP
Be Original.



111th ANNIVERSARY

News Release

2023年1月24日
シャープ株式会社

大気中の超微量なガス成分をすばやく*1識別可能

独自の大気中電子放出デバイスを搭載した IMS (Ion Mobility Spectrometry*2) 分析装置を開発



開発したIMS分析装置

シャープは、独自の大気中電子放出デバイスによるイオン化技術を搭載し、大気中の超微量のガス成分をすばやく識別できるIMS (Ion Mobility Spectrometry) 分析装置を開発しました。

ご清聴ありがとうございました。

SHARP

Be Original.

