

## パターン認識および機械学習は化学センサーにおいて万能か？



佐々木 由比, 南 豪

### 1 はじめに

分子認識部位（レセプター）と色素/蛍光団で構築されるケモセンサーは、外部刺激に基づき光学特性が切り替えられるスイッチ機能によって、ミクロな分子認識情報を知覚可能なレベルにまで増幅することが出来る<sup>1)</sup>。Paul Fhrlch が提唱した「分子は結合しなければ作用しない」というレセプターの概念にもあるように、ケモセンサーの応答を決定づけるのはレセプターである。分子認識化学におけるレセプターの基本設計指針は、分子認識材料の代表格であるクラウンエーテルのようなエンド認識型である。このような固いレセプターは、基質のかたちに合わせてぴったりとはまる空孔やクレフトを分子内に持つ凹型の構造を特徴として、高い安定性と選択性及び遅い交換速度を有するために、特定の標的種を捕捉する上で有効である。一方、洗練された嗅覚系のシステムでは、においを識別するために数十万種のおい分子に対して数百個程度の嗅覚受容体のみを用いている。この機構は、嗅覚受容体が交差応答性を有していることに由来する。このような天然の認識機構に着想を得たケモセンサーアレイは、2000年前後を中心に盛んに提案されており<sup>2)</sup>、現在までに、食品分析、環境調査、医薬品分野などで標的種検出が達成されている。しかし、「天然を模倣して」と記述しているわりに、天然の恩恵をセンサーアレイの設計に活かしてきれていない論文が大変多い。例えば、標的種数に対して相対的に数多くのケモセンサーを並べているにもかかわらず、その識別能が不十分であるアレイがそれに該当する。筆者らは、強力な情報処理側の技術に依存しきっている風潮が、このような事態を招いていると推察している。便利で優秀な技術は賢く適用することで真の能力を発揮するのであって、闇雲に使ったところで、分析化学的に正しい結果が得られるわけではない。天然の分子認識機構を司るのは個々のレセプターであるように、センサーアレイの質を司るのも個々のケモセンサーである。したがってこれを機に、

Are Pattern Recognition Techniques and Machine Learning Panaceas for Chemical Sensors?

「分析化学」の名前に含まれる「化学」に基づいたセンサーアレイの設計方針を述べる。

### 2 指紋パターンとは？

パターン認識は、化学種とその濃度の判別、未知濃度の予測に分類され、解析結果は二次元または三次元データとして出力される<sup>3)</sup>。データマトリックスの解析法の詳細については、紙面の都合上、他の解説書を参考にされたい。データマトリックスに浮かび上がる指紋パターンを考える上で、「指紋」について注目してみる。そもそも指紋は、「隆線」と呼ばれる不規則な縞模様から構成されており、マニキュアと呼ばれる特徴点の配置は万人不同・終生不変である。分岐点や端点などのマニキュアによって作られる唯一無二の模様を認識する上で、特徴点の位置や方向、さらに隆線の幅や間隔が重要な情報となる<sup>4)</sup>。光学応答を集積したデータマトリックスの場合は、吸光度や蛍光強度が「隆線」に該当する。その中でも、標的種の構造の違いや濃度の変化によって生まれるケモセンサーのスペクトル変化が顕著である場合には、分岐点や端点に該当する特徴が増えるために、判別にかかわる情報量は豊富になる。このように、適切かつ無駄のない模様がパターンとして得られた際に、初めてパターン認識が達成される。それに対して、パターン認識が達成出来ない事例は、特徴の類似性が著しく高い場合であり、これは情報の重複を意味する。ケモセンサー自体の識別能が低い場合には、標的種間で得られた模様は同一のものと認識されるために、判別することは出来ない。もう一つの事例は、特徴のない模様を作り出してしまう場合であり、これは情報の不足を意味する。しかし、この情報の重複や不足を解決するために、ケモセンサーの数をむやみに増やすことは、賢い手法とは言い難い。なぜならば判別にあまり寄与しないケモセンサーが出てくるためである。ケモセンサーアレイの識別能力は、個々の分子の性能によって決定付けられるために、適切な識別能と豊富な特徴を生み出すセンサー設計が重要となる。

### 3 分子内/分子間相互作用を用いて作る光学応答のコントラスト

ここからは本題となる適切なケモセンサーの設計とそれによって生まれる豊富な特徴について話を進める。豊富な特徴は、光学応答のコントラストであり、標的種の捕捉に伴うケモセンサーの光学応答変化量 ( $\Delta\lambda$ ,  $\Delta\text{Absorbance}$ ,  $\Delta\text{Fluorescence intensity}$ ) を意味する。色素や蛍光団自体の色調変化は、ドナー・アクセプター性の導入や置換基効果及び立体効果などを考慮した分子設計によって達成される。それに対してパターン認識の場合は、分子認識という化学刺激によってチューニングされるケモセンサーの光学変化を用いるために、分子内/分子間に働く相互作用が重要な役割を担う。したがって、特定の標的種を捕捉するための固いレセプターの設計で

はなく、非共有結合性の相互作用や動的共有結合こそが、多彩な応答パターンを作り出すための有効的アプローチとなり得る。今回は、分子の性能に注目するために、あえてケモセンサーアレイを用いた判別例ではなく、 $\pi$ - $\pi$ 相互作用によって作り出される光学応答のコントラストに焦点を当てる。

上述に示すように、明度と彩度をチューニングするためには、色素に様々な官能基を導入する必要がある。数多くの色素を合成しなければならない。それに対して、たった一つの色素でも、分子内/分子間の相互作用によって色調を自在に操作することが出来れば、標的種の認識に伴う高密度な化学情報が得られる。

その具体的な取り組みとして、Smithらによって提案された一つの色素で作る多彩な色調変化を紹介する(図1)<sup>5)</sup>。本報では、通常の標的種認識ではなく、ゲストとなる色素を包接する機構を活用して色調を操作している。テトララクタム大環状ホスト類(1, 2)は、環内に二つのアントラセンを有する構造によって、レソフリン(5)に対する包接能を示す。レソフリン前駆体NHPO(3)とRT-1(4)は、それぞれ次亜塩素酸塩と酵素との反応によって5に変換される。すなわち、4を次亜塩素酸塩と反応させると、黄色からピンク色へと明確に色は変化し、さらに2を添加すると、青色へと色調が変化する。また、3をN-アセチルグルコサミニダーゼと反応させた場合においても、2の添加に伴って異なる

色調変化を示す。この変化は、アントラセンの壁を持つ大環状ホストと5の間に働く $\pi$ - $\pi$ 相互作用に起因する。したがって、観測された光学変化は、分子間相互作用が単一色素から数多くの色のパターンを作り出す手段として有効であることを示唆している。 $\pi$ - $\pi$ 相互作用は、構造有機化学分野において重要な役割を担うが、上述のように豊富な化学情報を作り出すことが出来るので、分析化学においても有益である。本論文ではパターン認識を駆使したセンシングを行ってはいないが、目視でもはっきりと判別出来る色の違いが、指紋とも言える特徴となっている。すなわち、情報が重複または不足することなく多彩な指紋パターンを作り出すために、適切な分子設計を行うことこそが、多成分分析において肝要と言える。

## 4 おわりに

パターン認識技術の導入によって、実サンプルなどの複雑な環境下でも強力な判別能を発揮するケモセンサーアレイは、分子の能力を最大限に引き出した分析ツールである。しかしその多くは、解析技術の能力に頼りきったセンサー設計によって、ケモセンサーアレイ自体の識別能力を活かしきれていない。筆者らは、パターン認識や機械学習の解析技術ではなく「分析化学」の名前に含まれる「化学」に基づき設計される個々のケモセンサーの性能が、化学センシングの結果を左右すると確信している。

## 文 献

- 1) Edited by B. Wang and E. V. Anslyn: "Chemosensors: Principles, Strategies, and Applications", (2011), p25 (John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey).
- 2) N. A. Rakow, K. S. Suslick: *Nature*, **406**, 710 (2000).
- 3) P. Anzenbacher Jr., P. Lubal, P. Buček, M. A. Palacios, M. E. Kozelkova: *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 3954 (2010).
- 4) 半谷清一郎: "バイオメトリクス教科書 原理からプログラミングまで", 一般社団法人 映像情報メディア学会編, p60 (2012). (コロナ社).
- 5) J. J. Morsby, M. Dharmawardana, H. McGarraugh, B. D. Smith: *Chem. Commun.*, **56**, 9296 (2020).

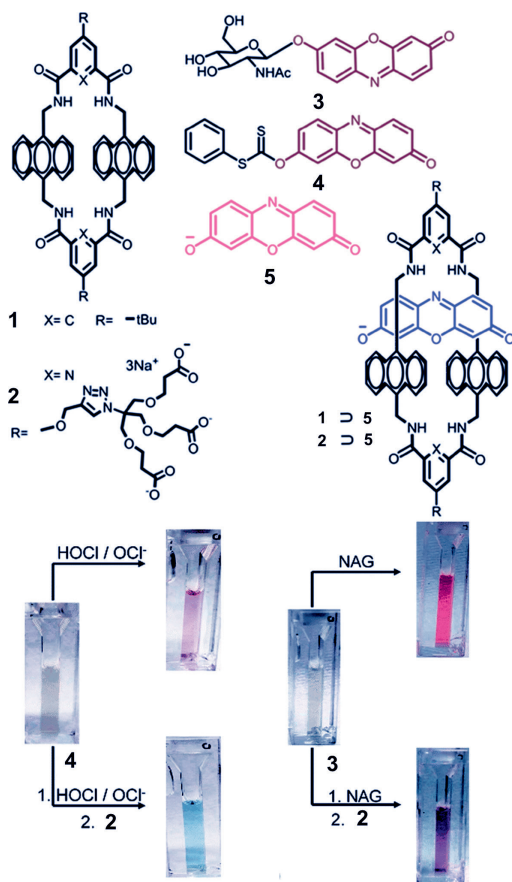


図1 テトララクタム大環状ホストと色素間に働く $\pi$ - $\pi$ 相互作用を活用した色調変化 (Smithら, *Chem. Commun.*, 2020).



佐々木 由比 (Yui SASAKI)

東京大学生産技術研究所 (〒153-8505 東京都目黒区駒場 4-6-1). 東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻 博士課程修了。博士(工学)。《現在の研究テーマ》分子の自己組織化現象を基盤とした化学センサの開発。《趣味》化学。

E-mail: sayui@iis.u-tokyo.ac.jp



南 蒙 (Tsuyoshi MINAMI)

東京大学生産技術研究所 (〒153-8505 東京都目黒区駒場 4-6-1). 首都大学東京大学院 都市環境科学研究科 環境調和・材料化学専攻 博士後期課程修了。博士(工学)。《現在の研究テーマ》超分子化学に立脚した化学センサの創製。《趣味》異なる考え・文化に触れること。

E-mail: tminami@iis.u-tokyo.ac.jp