

ナノメカニカル分子認識センサの研究開発

豊橋技術科学大学 次世代半導体・センサ科学研究所 教授
高橋 一浩

1. テーマ設定の背景

新型コロナウイルス感染症COVID-19は世界的な大流行を引き起こし、数年にわたって医療提供体制の逼迫や経済活動の停滞による危機的な状況をもたらした。この感染症によるパンデミックを踏まえたポストコロナ社会を見据え、環境中のウイルスを継続的に監視できる計測システムや家庭において簡易的に使用が可能な検査技術が求められている。例えば、簡易的に計測可能なIoTバイオセンサが開発されれば、健康状態のモニタリングが可能になり、医療資源の適切な振り分けによって医療崩壊を防ぐことや、医療へのアクセスが困難な事態において、遠隔医療を受けるための医師とのコミュニケーションツールに活用できると考えられる。そこで本研究では、家庭において体温計や体重計の感覚で病気を検査するセンサシステムや感染症対策のための環境計測型センサの開発を行っている。

2. 素形材分野との関連性

本研究が対象とする分野は、医療分野や環境計測分野である。自宅で簡易的に病気の有無を検査し、ネットワークを通じて主治医から診断を受けられる遠隔医療への応用や、空気中に存在するウイルスを検知しウイルスの感染拡大を防止する用途を想定している。このような用途に向けて、生体分子やウイルスなどの検出対象分子が吸着した時の力学的応答を高感度に計測するためにはナノ薄膜化した素形材を半導体基板上で自立させる作製技術が求められる。この力学センサにおいては、自立した素形材の薄膜化により桁違いの感度向上が期待でき、原子の単層素材であるグラフェンなどの二次元材料との融合がセンサ性能を極限まで引き出すキーテクノロジーとなる。さらに、検出

対象分子を特異的に検出する超高感度バイオセンサを実現するためには、素形材表面を生化学的に機能化する技術の開発が求められる。

3. 研究開発の成果

体液中に含まれる生体分子や空気中の化学物質の高感度検出を目指し、吸着分子同士が反発する力学量を計測する表面応力センサや、微小振動を利用した分子質量センサの開発を行ってきた(図1)。特に自立膜を機能部とするMEMS表面応力センサ・質量センサは、可動部の薄膜化によって応力感度、質量感度共に増大する性質に着目し、高分子ナノ薄膜や二次元材料の架橋構造をセンサ機能部に使用する手法を検討している。

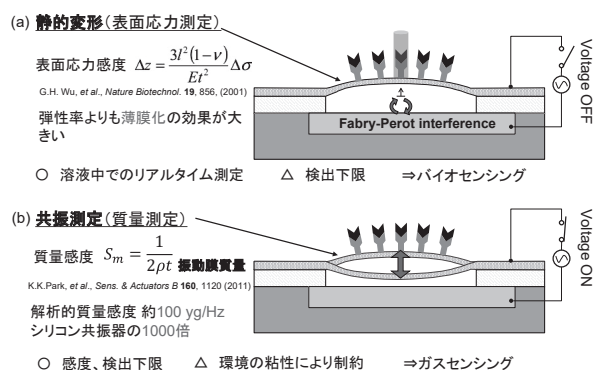


図1 (a) 表面応力計測と (b) 共振質量計測を用いたMEMSバイオセンサ

3.1 表面応力型バイオセンサ

本研究ではセンサ機能膜表面に吸着させた生体分子同士の相互作用による力学量変化を捉えるトランスデューサ(信号変換器)として、光干渉を利用した新規技術を開発した。吸着分子間に働く反発力を、機械—光—電気信号へと信号を読み換える変換器が本研究室独自の技術である¹⁾。特に応力感度は可動部膜厚の二乗に反比例することから薄膜化によって増大するため、従来の

MEMS表面応力センサと比較し、単位面積当りの感度が2000倍に向上する。バイオセンサの性能評価としてバイオマーカーの濃度検出下限を比較すると、最も検出下限が低い計測技術は蛍光色素の標識剤を利用したDigital ELISA法であるが装置の小型化は困難である。一方、提案している光干渉表面応力センサは、Digital ELISAとほぼ同等の100 ag/mLの検出下限値が得られているため²⁾、家庭で簡易的に計測可能なモジュールで大規模病院での検査性能を実現した。

3.2 共振型質量センサ

分子の質量を計測するセンサとして、半導体基板上に架橋させたグラフェンを共振振動させて、質量変化に伴う固有振動数の変化を計測することにより定量できる。キャビティ内が真空封止されたグラフェンドラム構造を作製する独自技術として、キャビティを持つ任意基板上に減圧、気相条件下でグラフェンを転写する減圧ドライ転写法を開発した。キャビティが封止された架橋グラフェン構造は、化学処理を行うためのウェットプロセスに対してロバスト性を備えている。基板から自立したグラフェン表面をレセプターで機能化することによって分子認識能を与え、特異性を持った超高感度バイオセンサを初めて実現した³⁾。

吸着分子の質量を計測する場合、吸着分子と可動膜の相対質量比によって感度が決まることから、振動膜の薄膜化がキーとなる。MEMS技術により小型、薄膜化したシリコン共振器は0.5 ag/Hz⁴⁾と報告されている。これらの数値と比較し、開発したグラフェン型センサはシリコンの500倍である0.98 zg/Hzの質量感度を示した。

4. 訴求点

エアロゾルの状態で空気中に存在するウイルスを検出する技術は、感染を未然に防ぎ、ウイルスの感染拡大の防止に貢献することができる。現在のウイルス検出技術として主流のPCR法は、溶液内でのRNA増幅を行う計測技術であるため、ヒトに感染するまで存在を確かめることが困難で

ある。一方で提案するセンサは、空気中に存在する分子を、溶液処理を介さずにその場測定が可能である。環境中のウイルスを継続的に監視できるセンサシステムが実用化されれば、経済活動を続けながら感染を未然に防ぐことも可能になる。提案技術は、今後パンデミックを引き起こすウイルスが発生したときに経済活動を停滞させないためのキーデバイスになると期待される。

参考文献

- 1) K. Takahashi, H. Oyama, N. Misawa, K. Okumura, M. Ishida, K. Sawada, Surface stress sensor using MEMS-based Fabry-Perot interferometer for label-free biosensing, *Sensors and Actuators B*, Vol. 188, pp.393-399 (2013)
- 2) T. Maeda, R. Kanamori, Y.-J. Choi, M. Taki, T. Noda, K. Sawada, K. Takahashi, Bio-interface on freestanding nanosheet of microelectromechanical system optical interferometric immunosensor for label-free attomolar prostate cancer marker detection, *Sensors*, Vol. 22, 1356 (2022)
- 3) S. Kidane, H. Ishida, K. Sawada, K. Takahashi, A suspended graphene-based optical interferometric surface stress sensor for selective biomolecular detection, *Nanoscale Advances*, Vol. 2, pp.1431-1436 (2020)
- 4) I.-B. Baek, S. Byun, B. K. Lee, J.-H. Ryu, Y. Kim, Y. S. Yoon, W. I. Jang, S. Lee, H. Y. Yu, Attogram mass sensing based on silicon microbeam resonators, *Scientific Reports*, Vol. 7, 46660 (2017)