

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13890

研究課題名(和文) 光MEMSを用いた極微量サンプルの超高感度拡散センシング

研究課題名(英文) Development of micro diffusion sensor using optical MEMS

研究代表者

田口 良広 (TAGUCHI, Yoshihiro)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授

研究者番号：30433741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：生体試料の拡散係数は試料のサイズ、高次構造、フォールディング状態や相互作用等によって変化するため、拡散係数を測定することでナノバイオ試料の構造状態や化学反応状態を分析することができる。本研究では、極微量のサンプルを高速でセンシング可能な小型拡散センサを開発することを目的として、(1)簡易な光導電膜の形成技術の開発、(2)高感度な検出を可能とする新しい濃縮技術の開発、(3)生体試料センシングを可能とするチャンネル構造の提案を行い、POCT技術へ適用可能な知見を得るに至った。

研究成果の概要(英文)：The diffusion coefficients of biological molecules, such as proteins, reflect their size, molecular structure, conformational changes, and inter-molecular interactions. Therefore, how the diffusion coefficient of biological samples changes in liquid solution is essential knowledge for clinical diagnosis and drug discovery. In this study, novel techniques such as (1) the simple fabrication technique of hydrogenated amorphous silicon, (2) the optical sorting technique for the high sensitive measurement, and (3) the new channel structure applicable for the biological sample, have been developed.

研究分野：ナノ・マイクロ熱工学

キーワード：熱物性 熱工学 マイクロ・ナノデバイス

1. 研究開始当初の背景

タンパク質などナノバイオ試料の拡散係数はサンプルの高次構造、フォールディング状態や結合状態によって変化するため、拡散係数を測定することでナノバイオ試料の構造状態や化学反応状態を分析することができる。しかしながら、従来手法では長時間・多量サンプルが測定に要し、測定装置も大きい。POCT (Point-of-Care Testing: 患者の傍らで簡易・迅速に診断すること) の観点から、分析装置はコンパクト (あるいはウェアラブル) で短時間かつ極微量サンプルで測定可能であることが求められる。

2. 研究の目的

上記に示した背景の下、本研究「光 MEMS を用いた極微量サンプルの超高感度拡散センシング」は、タンパク質や DNA などのナノバイオ試料に関して、極微量かつ高感度に拡散係数を高速センシング可能な光 MEMS 拡散センサの開発を目的としている。光 MEMS 拡散センサが実現すれば、POCT 分野への寄与は極めて大きい。

3. 研究の方法

本研究では、ITO 透明電極ならびに光導電膜がサンドイッチ構造となったチャネルを用いる。チャネル中に封入された極微量のサンプルは、光誘起電泳動によって縞状の濃度分布を形成し、高速な濃度緩和過程を光学的に観察することで拡散係数センシングを達成する。本研究の目的を達成するために、下記 3 項目について研究を行った。

- (1) 光 MEMS 拡散センサ用光導電膜の形成
- (2) 光学式濃縮技術の開発
- (3) 生体試料センシングを実現するチャネル構造の形成

これらの研究項目についていずれも具体的な成果が出たため、次項目でそれぞれ示す。

4. 研究成果

(1) 光 MEMS 拡散センサ用光導電膜の形成
光誘起電泳動に用いられる光導電膜はモノシラン (可燃性・毒性ガス) を用いた PE-CVD 成膜が一般的に利用される。当該方法は非常に複雑なプロセスを有し、光 MEMS 拡散センサに適した光導電膜の作製は非常に困難である。本研究では、簡易に成膜可能なスパッタ法を新規に提案し、PE-CVD 法で成膜した光導電膜と同等の電気 - 光学特性 (暗導電率と明導電率の比が 1000) を有する光導電膜 (水素化アモルファスシリコン) を作製することに成功した (図 1)。さらにガス流量や温度を制御することによって光学特性や光導電率を自在に制御することが可能となり (図 2)、PE-CVD 成膜技術では原理的に成膜が不可能な微細構造を有する基板や樹脂基板への成膜が可能となった。

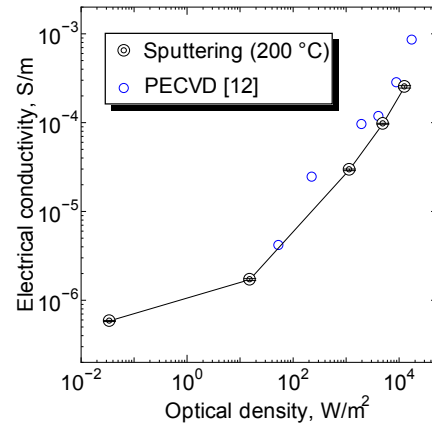


図 1 スパッタ成膜による水素化アモルファスシリコン薄膜の光導電効果

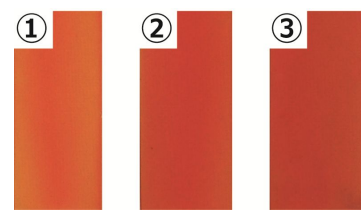


図 2 光導電膜の光学定数 - 成膜温度依存性

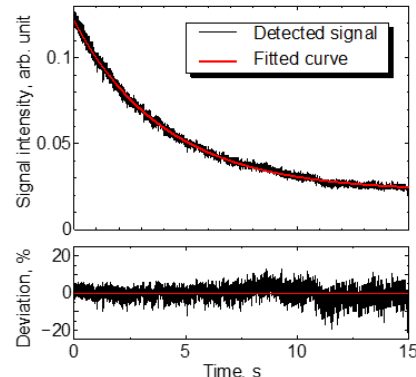


図 3 光誘起電泳動による拡散過程の観察

さらに図 3 に示すように、開発した成膜技術を用いて光誘起電泳動セルを構築し、ポリスチレンビーズ水溶液 (ϕ 500 nm, 0.1 vol%) の拡散係数センシングを行い、理論と良好に一致する結果を得るに至った。

(2) 光学式濃縮技術の開発

微量かつ濃度の薄い試料を測定するためには、適した濃度まで濃縮する必要がある。そこで本研究では、励起光の干渉縞間隔を周期的に変調し、試料を測定領域外から掻き集め濃縮するアイデアを新規提案した。本提案の妥当性を検証するために、ベンチトップ装置を構築し、干渉縞間隔を 20 μ m から 2 μ m の間で変調することで濃縮が行えることを実験的に確認することに成功した。

さらに本研究では、干渉縞間隔を変調する

ための光 MEMS デバイスについても開発した。本デバイスは図 4 に示すように、V 字型のマイクロミラーとアクチュエータによって構成され、アクチュエータを駆動することにより V 字ミラーの傾斜角度を変更し、干渉縞間隔を任意に制御することができる。本研究では、アクチュエータの機構に熱膨張率の異なる 2 種類の薄膜を利用した熱駆動型アクチュエータを採用した。従来の櫛歯型静電アクチュエータと比較して駆動電圧が極めて低く、POCT の観点から電源装置の小型化も見込める。図 5 に有限要素解析による電気 - 熱線成解析の結果を示したように、10 V 以下で十分な角度制御が可能であることが明らかとなった。

設計したデバイスを微細加工技術によって作製するプロトコルを確立した。シリコン酸化膜を成膜したシリコン基板にフォトリソグラフィ技術によってデザインを転写し、別のシリコン基板とボンディングすることで熱駆動型フレネルミラー構造を形成することに成功した(図 6)。作製したデバイスを用いて干渉縞間隔の制御実験を行い、その妥当性を確認した(図 7)。本研究で提案するフレネルミラー構造は、光源の干渉性が多少悪くとも高いコントラストの干渉縞を励起することが可能であることが実験から示され、コンパクトかつ安価な光源を用いた干渉縞制御が可能となった。

(3) 生体試料センシングを実現するチャネル構造の形成

たんぱく質等のナノバイオ試料はチャネル底面と非特異的に吸着する性質があり、光誘起誘電泳動によって縞状の濃度分布を形成した際に底面への吸着が発生し、光学的ノイズとなる。そこで、ポリエチレングリコールをセンサチャネル表面に均一にコーティングするプロトコルを確立した。高濃度のポリエチレングリコールをチャネルに送液し、析出させ再融解させることで自己組織的にチャネル表面にポリエチレングリコール膜を成膜する。ポリエチレングリコールを成膜した基板と成膜していない基板にタウたんぱく質を滴下し、リンス後に XPS 分光によりたんぱく質の有無を分析した結果、ポリエチレングリコールにより大幅に特異的吸着を低減できることを明らかにした。

生体試料センシングに適したチャネル構造の形成が可能となったため、検知される信号光の S/N 比が大幅に改善することが可能となった。その結果、ナノバイオ試料を表面修飾した ϕ 200 nm のポリスチレンビーズの波形を検知することに成功し、表面修飾基の違いによる、拡散挙動の違いを本デバイスを用いて初めて検知することができた。

以上得られた知見より、極微量な生体試料の拡散係数を高速にセンシング可能な新しい光 MEMS デバイスの開発に成功したといえる。

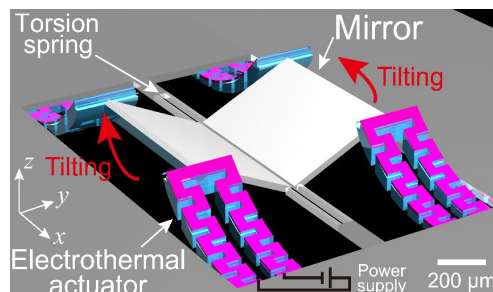


図 4 熱駆動型フレネルミラー概要

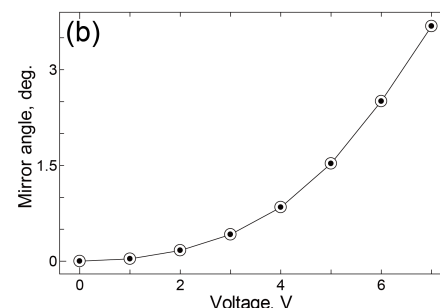
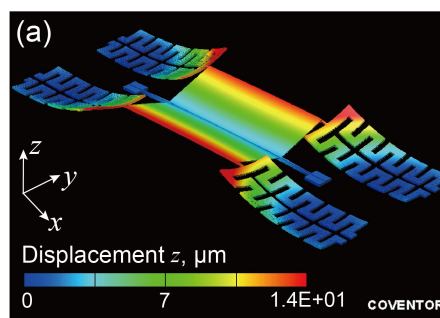


図 5 有限要素法による駆動角度解析

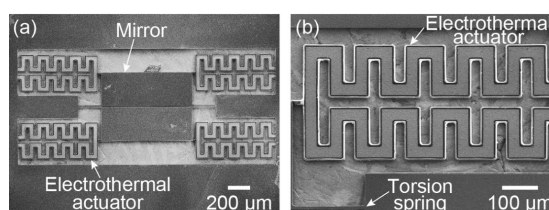


図 6 作製した熱駆動型フレネルミラー

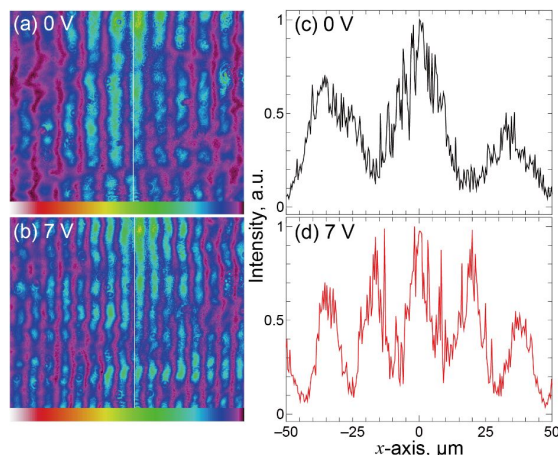


図 7 熱駆動による干渉縞制御実験

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- (1) Kiuchi, Y., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Fringe-tunable electrothermal Fresnel mirror for use in compact and high-speed diffusion sensor”, Optics Express, Vol. 25, No. 2, pp.758-767, (2017).
- (2) 鎌田 慎, 山田 幹, 田口 良広, 長坂 雄次, “スパッタ成膜 a-Si:H を用いたレーザー誘起誘電泳動による光 MEMS 拡散センサーの開発”, 熱物性, Vol. 30, No. 2, pp.74-79, (2016).
- (3) Matoba, Y., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Micro optical diffusion sensor using a comb-driven micro Fresnel mirror”, Optics Express, Vol. 23, No. 1, pp. 477-483, (2015).

〔学会発表〕(計 23 件)

- (1) Taguchi, Y., “Recent Developments in Micromachined Optical Sensing Technology for Thermophysical Properties Engineering” Asian Conference on Thermal Sciences 2017, (Jeju, Korea), (2017 年 3 月).
- (2) 田口 良広, “熱物性工学に立脚したナノ・マイクロバイオセンシングとその応用”, Biothermology Workshop, (愛知県・岡崎市), (2016 年 12 月).
- (3) 江口 雅人, スウィセン 賢, 田口 良広, 長坂 雄次, “高感度な光学的ハンドヘルド粘性センサーの開発”, 第 37 回日本熱物性シンポジウム, (岡山県・岡山市), (2016 年 11 月).
- (4) Kamata, M., Yamada, K., Taguchi, Y. and Nagasaka, Y., “Optical Sensing of Diffusion Coefficient using Laser-induced Dielectrophoresis”, 4th International Forum on Heat Transfer, (Sendai, Japan), (November, 2016).
- (5) Hashimoto, M., Kamata, M. and Taguchi, Y., “Development of Precise Blood Flow Sensor”, 11th Asian Thermophysical Properties Conference, (Yokohama, Japan), (October, 2016).

- (6) Takaba, Y., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Development of Micro Optical Diffusion Sensor for Detection of Conformational Changes -Preliminary Experiment Using Avidin-Biotin Reaction-”, 11th Asian Thermophysical Properties Conference, (Yokohama, Japan), (October, 2016).
- (7) Kiuchi, Y., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Development of Electrothermal MEMS Mirror for Low Power Consumption Micro Optical Diffusion Sensor”, 11th Asian Thermophysical Properties Conference, (Yokohama, Japan), (October, 2016).
- (8) Kamata, M., Yamada, K., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Study on Laser-Induced Dielectrophoretic Device with Sputtered a-Si:H for Diffusion Measurement in Buffer Solution”, 11th Asian Thermophysical Properties Conference, (Yokohama, Japan), (October, 2016).
- (9) 田口 良広, “バイオセンシングを実現する微小光学素子—ナノ・マイクロ熱工学の視点から—”, 第 141 回微小光学研究会, (東京都・新宿区), (2016 年 9 月).
- (10) Kamata, M., Yamada, K., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Study on High-Speed and Compact Optical Bio-Sensor for Sample Size Analysis”, 2016 International Conference on Optical MEMS and Nanophotonics, (Singapore, Singapore), (August, 2016).
- (11) 鎌田 慎, 山田 幹, 田口 良広, 長坂 雄次, “レーザー誘起誘電泳動を用いた光 MEMS 拡散センサーの開発 生体試料測定へ向けたスパッタ成膜光導電膜の検討”, 第 53 回日本伝熱シンポジウム, (大阪府・大阪市), (2016 年 5 月).
- (12) 山本 健太郎, 深田 一路, 田口 良広, 長坂 雄次, “レーザー誘起誘電泳動を用いた小型拡散センサーの開発 マイクロ流路内の濃度分布形成過程の観察による測定パラメータの検討”, 第 53 回日本伝熱シンポジウム, (大阪府・大阪市), (2016 年 5 月).
- (13) Takaba, Y., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y.,

- “Development of Micro Optical Diffusion Sensor for High-sensitive Detection of Biological Samples in a Solution”, 1st Pacific Rim Thermal Engineering Conference, (Hawaii, USA), (March 2016).
- (14) Kiuchi, Y., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Development of Low Voltage Electrothermal MEMS Mirror for Micro Optical Diffusion Sensor”, 1st Pacific Rim Thermal Engineering Conference, (Hawaii, USA), (March 2016).
- (15) Kamata, M., Yamada, K., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Development of Novel Laser-induced Dielectrophoresis Device Using Sputtered a-Si:H for Micro Optical Diffusion Sensor”, 1st Pacific Rim Thermal Engineering Conference, (Hawaii, USA), (March 2016).
- (16) Kamata, M., Yamada, K., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Study on Sputtered a-Si:H for Micro Optical Diffusion Sensor using Laser-induced Dielectrophoresis”, SPIE Photonics West OPTO 2016, (San Francisco, USA), (February 2016).
- (17) 田口良広, “MEMS の熱流体応用”, 先進環境材料・デバイス創製スクール MEMS デバイスの応用コース, (神奈川県川崎市), (2015 年 10 月).
- (18) 木内祐樹, 田口良広, 長坂雄次, “低電圧駆動型マイクロ拡散センサーの開発”, 第 36 回日本熱物性シンポジウム, (宮城県・仙台市), (2015 年 10 月).
- (19) Kiuchi, Y., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Development of Electrothermal MEMS Mirror for Low Voltage Micro Optical Diffusion Sensor”, 2015 International Conference on Optical MEMS and Nanophotonics, (Jerusalem, Israel), (August 2015).
- (20) Fukada, I., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Development of Micro Optical Diffusion Sensor using Novel Interference Excitation Method”, 19th Symposium on Thermophysical Properties, (Colorado, USA), (June 2015).

- (21) Kamata, M., Yamada, K., Taguchi, Y., and Nagasaka, Y., “Micro Optical Diffusion Sensor using Laser-induced Dielectrophoresis with Sputtered a-Si:H”, 19th Symposium on Thermophysical Properties, (Colorado, USA), (June 2015).
- (22) 木内祐樹, 田口良広, 長坂雄次 “新たな干渉励起方法を用いた高感度光 MEMS 拡散センサーの開発”, 第 52 回日本伝熱シンポジウム, (福岡県・福岡市), (2015 年 6 月).
- (23) 深田一路, 田口良広, 長坂雄次 “熱駆動型 MEMS ミラーを用いた低電圧マイクロ拡散センサーの開発 FEM 解析に基づくミラーデザインの検討”, 第 52 回日本伝熱シンポジウム, (福岡県・福岡市), (2015 年 6 月).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：流量測定装置、流量測定方法および流量測定プログラム
 発明者：田口良広、鎌田慎、橋本将明
 権利者：同上
 種類：特許
 番号：特願 2016-245303
 出願年月日：2016 年 12 月 19 日
 国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
 ホームページ等
<http://www.naga.sd.keio.ac.jp/>

6 . 研究組織
 (1)研究代表者
 田口 良広 (TAGUCHI, Yoshihiro)
 慶應義塾大学・理工学部・准教授
 研究者番号：30433741