

令和 5 年 10 月 24 日現在

機関番号：12601
研究種目：若手研究
研究期間：2020～2022
課題番号：20K14785
研究課題名(和文) On-chip chiral biosensor based on superchiral-field-enhanced Raman optical activity
研究課題名(英文) On-chip chiral biosensor based on superchiral-field-enhanced Raman optical activity
研究代表者
Xiao Tinghui (Xiao, Tinghui)
東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・客員共同研究員
研究者番号：50869675
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラマン光学活性(ROA)は、水溶液中のキラル分子の構造・挙動を調べるのに有効で、X線結晶構造解析や核磁気共鳴分光法よりも試料準備やコスト面で有利である。しかし、ROA信号は、キラルな光と物質の相互作用が弱いため、ラマン散乱よりも3～5桁弱い微弱な信号であることが本質です。このプロジェクトでは、シリコンナノディスクアレイを考案し、そのダークモードを利用することで、これらの制約を克服するオンチップキラルバイオセンサを実証しました。具体的には、化学物質や生物学的なエナンチオマーのペアを用いて、100倍以上のキラルな光-分子相互作用を示し、ROA測定のためのアーチファクトを無視できるようにしました。

研究成果の学術的意義や社会的意義
このプロジェクトにより、X線結晶構造解析法やNMR分光法では不可能な、微量のキラル分子の絶対構造解析を、簡便・迅速・安価・安定的に行うことができる。分析化学、構造生物学、物質科学、薬学、量子生命科学などの多様な分野への応用展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Raman optical activity (ROA) is effective for studying the conformational structure and behavior of chiral molecules in aqueous solutions and is advantageous over X-ray crystallography and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy in sample preparation and cost performance. However, ROA signals are inherently minuscule; 3-5 orders of magnitude weaker than spontaneous Raman scattering due to the weak chiral light-matter interaction. In this project, we demonstrated on-chip chiral biosensor by devising a silicon nanodisk array and exploiting its dark mode to overcome these limitations. Specifically, we use it with pairs of chemical and biological enantiomers to show >100x enhanced chiral light-molecule interaction with negligible artifacts for ROA measurements.

研究分野：Optics

キーワード：silicon photonics optical sensor Raman spectroscopy

1. 研究開始当初の背景

キラリ分子とは、3次元の物体がその鏡像と重ね合わすことが出来ない性質「キラリティー」をもつ分子である。我々を構成する生体分子はその大部分がキラリ分子であるため、互いに鏡像関係にある分子であってもその生体への作用は全く異なることがある。そのため、キラリティーは創薬や材料開発にとって重要な分子構造情報となる。キラリ分子を触媒として用いた不斉反応の研究に関して、野依良治氏を含む3名が2001年ノーベル化学賞を受賞したことからその重要性が見て取れる。水溶液中のキラリ分子の立体構造及び絶対配置を分光学的に解析する手法「ラマン光学活性 (ROA) 分光法」は、右円偏光 (RCP) と左円偏光 (LCP) を用いてラマン分光計測を行い、その散乱強度差を測定することにより、水溶液中のキラリ分子の絶対配置を同定することができる手法である。ROA 分光法は、1970年代初頭に最初の実証が行われて以来、タンパク質、核酸、糖質、ウイルス、生体高分子などの立体構造の推定に用いられてきた。ROA 分光法では生理活性条件下での分子構造を簡単に推定できるため、生化学、分析化学、構造生物学、薬学などの多様な分野での応用が期待されている。

残念ながら、ROA 分光法の信号は非常に弱い。典型的には、ROA 信号はラマン分光信号よりも3~5桁弱く、生体分子の ROA スペクトルの取得には数時間(場合によっては数日)を要する。この信号の弱さが ROA 分光法のさまざまな分野での実用化を阻む最大の課題である。この問題を解決するため、金属ナノ粒子で誘起される局在表面プラズモン共鳴 (Localized surface plasmon resonance: LSPR) を用いて ROA 信号を増強する、表面増強 ROA (Surface-enhanced ROA: SEROA) 計測が報告されている。しかし、これまでに報告されている SEROA 計測によって得られたスペクトルは再現性や生体適合性の低さという課題があった。その原因として、水溶液中に浮遊する金属ナノ粒子のランダムな動きや配列の乱れにより、金属表面での偏光状態が時間変化してしまうこと、金属ナノ粒子における高熱変換によって、粒子表面に吸着された分子の構造を変化させてしまうことなどが考えられていた。

2. 研究の目的

このプロジェクトでは、研究代表者は上記の問題を解決することを目的とし、アーチファクトが無視できるキラリ生体分子の信頼性の高い高感度 ROA 測定を可能にするオンチップキラリバイオセンサーを提案しました。

3. 研究の方法

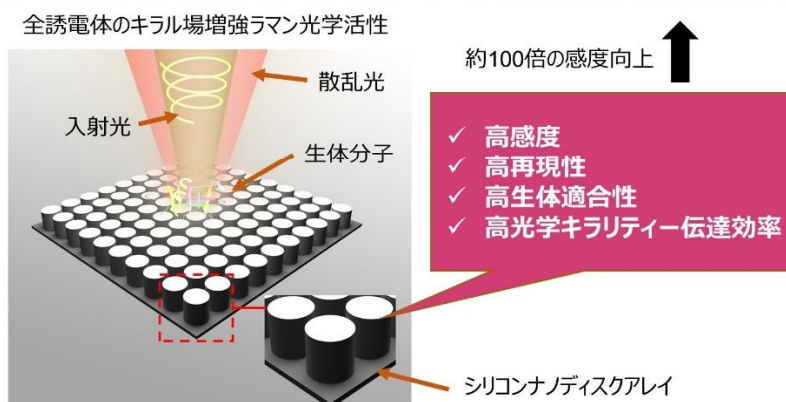
本研究では、シリコンナノディスクアレイの光学キラリティーを巧みに制御することで、円偏光の入射光とキラリ分子との相互作用を、シリコンナノディスクアレイのダークモードを利用して大幅に増大させ、全誘電体 (メタルフリー) のキラリ場増強 ROA を理論的に提案し、実験的に実証した。これにより、LSPR を基盤とした ROA 分光法の限界を克服し

た。このダークモードとは、電気双極子とトロイダル双極子（ドーナツのような形の磁場によって誘起された双極子）の組み合わせであり、遠方場ではこれらの双極子が部分的に破壊的な干渉を起こすものである。具体的には、光学的に等方性のシリコンナノディスクアレイを設計し、チップ上に作製した。これにより、信号取得時間中に近接場での光学キラリティーを正確に調整することができ、強化された ROA 分光測定にアーチファクトが入ることを回避することができた。シリコンナノディスクアレイの物理的な利点に加えて、その製造プロセスは半導体生産と同じ装置を用いており（図 2）、他のオンチップデバイスとの併用や、キラル測定のための大量生産にも適用できる。本手法の実用性を示すために、化学的および生物学的な鏡像異性体のペアである(±)- α -ピネン（図 3）と(±)-酒石酸（図 4）の ROA 分光測定を実施したところ、ごくわずかなアーチファクトを伴う 2 相の仮想エナンチオマー ROA 光学系において、近接場での ROA 信号の増強効果は約 100 倍だった。

背景

	サンプル準備	コスト	感度
X線結晶構造解析法	煩雑	高い	高い
核磁気共鳴（NMR）分光法	煩雑	高い	高い
ラマン光学活性（ROA）分光法	簡単	低い	低い

成果



応用



図 1：本研究の概念図。従来の X 線結晶構造解析法と核磁気共鳴（NMR）分光法は高感度だが、サンプル準備とコスト面で問題があった。一方で、ラマン光学活性（ROA）分光法は簡便だが、低感度の問題があった。本研究では、この難問を解決するために、シリコンでできたナノ構造を持つプレート「シリコンナノディスクアレイ」による全誘電体のキラル場増強 ROA の理論を構築し、それを ROA 分光計測基板として用いることで、従来の ROA 分光法と比べて、光電場とキラル分子の間で 100 倍強い相互作用を実験的に実証した。本手法

により、X線結晶構造解析法やNMR分光法では不可能な、微量のキラル分子の絶対構造解析を、簡便・迅速・安価・安定的に行うことができる。分析化学、構造生物学、物質科学、薬学、量子生命科学などの多様な分野への応用展開が期待される。

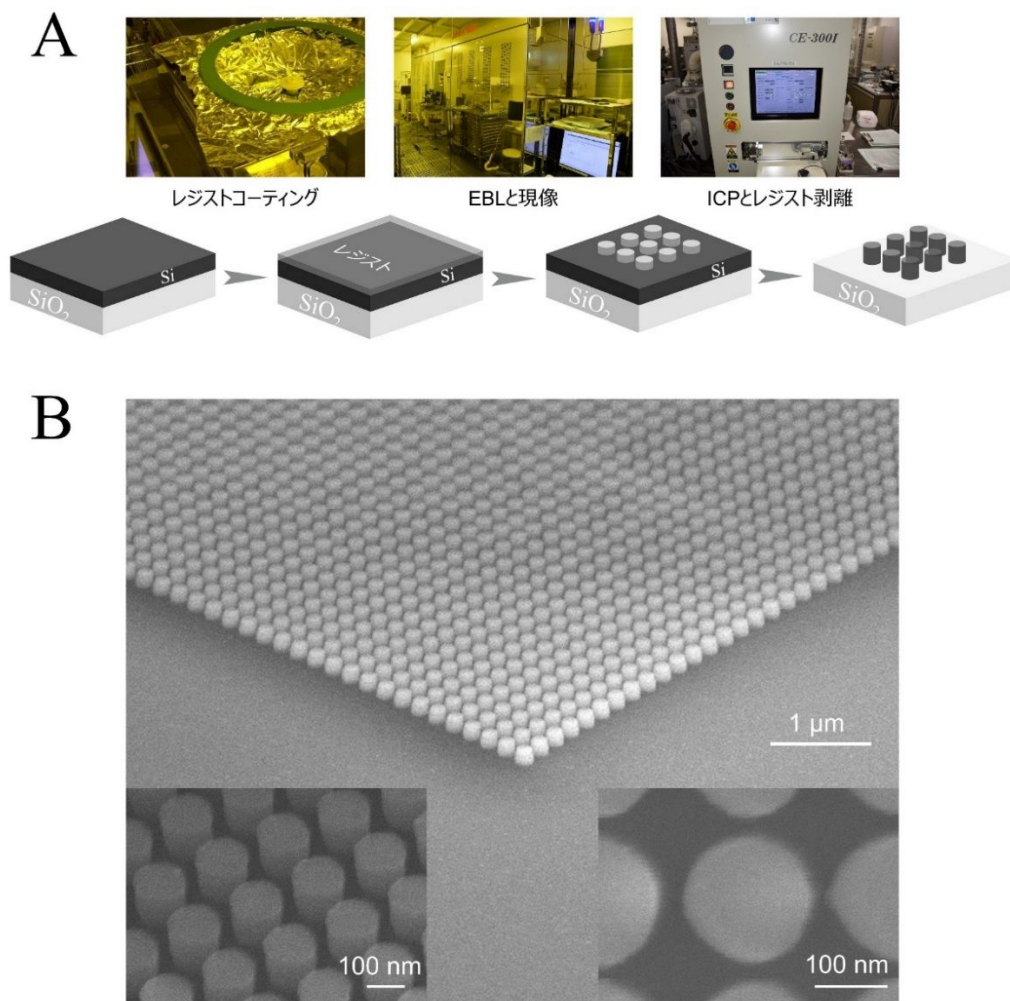


図2: シリコンナノディスクアレイ。A. シリコンナノディスクアレイの製造方法。EBL: 電子ビーム露光。ICP: 誘導結合プラズマエッチング。B. 製造したシリコンナノディスクアレイの走査電子顕微鏡画像。

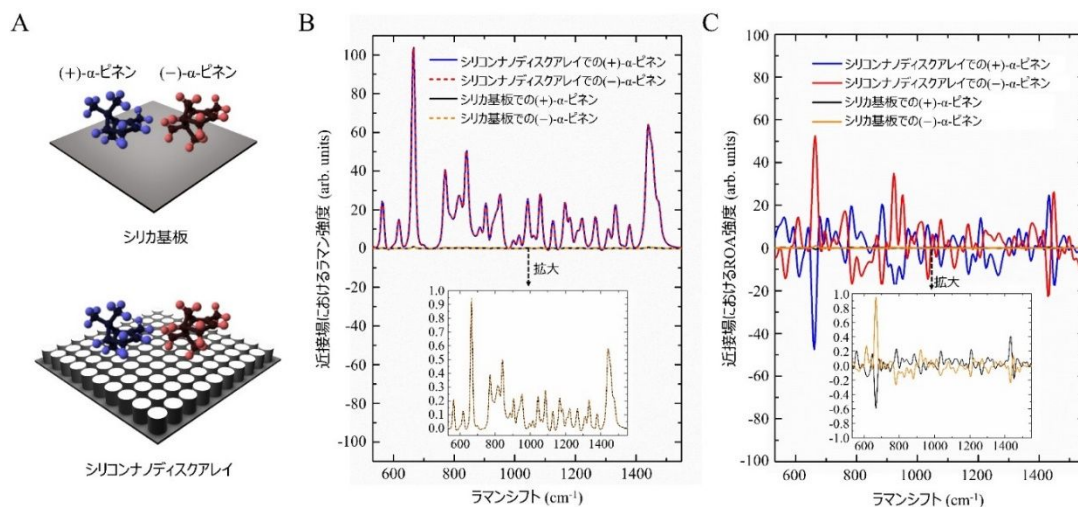


図 3：キラル分子を用いた全誘電体のキラル場増強 ROA 分光法の実証。 A. 従来のシリカ基板とシリコンナノディスクアレイ基板を用いた ROA 分光計測の実験系。B. シリコンナノディスクアレイでの(±)- α -ピネンのラマンスペクトル。ラマン強度はシリコンナノディスクアレイによって約 100 倍に増強されている。C. シリコンナノディスクアレイでの(±)- α -ピネンの ROA スペクトル。ROA 強度はシリコンナノディスクアレイによって約 100 倍に増強されている。

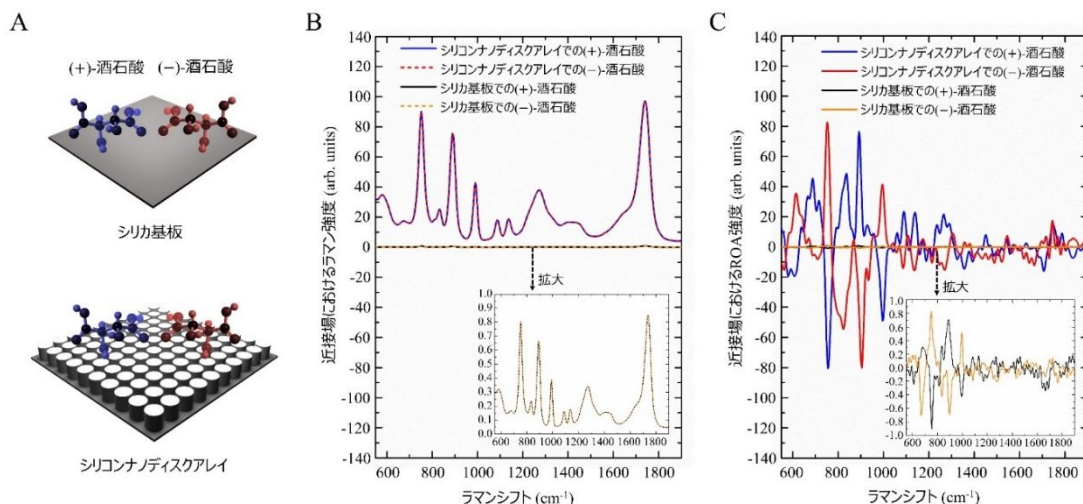


図 4：生体キラル分子を用いた全誘電体のキラル場増強 ROA 分光法の実証。 A. 従来のシリカ基板とシリコンナノディスクアレイ基板を用いた ROA 分光計測の実験系。B. シリコンナノディスクアレイでの(±)-酒石酸のラマンスペクトル。ラマン強度はシリコンナノディスクアレイによって約 100 倍に増強されている。C. シリコンナノディスクアレイでの(±)-酒石酸の ROA スペクトル。ROA 強度はシリコンナノディスクアレイによって約 100 倍に増強されている。

4. 研究成果

キラル分子とは、3 次元の物体がその鏡像と重ね合わせることが出来ない性質「キラリティー」をもつ分子であり、創薬や材料開発にとって非常に重要である。水溶液中のキラル分子の構造を解析する手法「ラマン光学活性 (ROA) 分光法」は、X 線結晶構造解析法や核磁気共鳴 (NMR) 分光法に比べて簡便さ (サンプル準備の手間、コスト面など) において有利であるが、ROA 分光法の信号は極めて微弱であるため、実用的ではなかった。本研究では、この難問を解決するために、シリコンでできたナノ構造を持つプレート「シリコンナノディスクアレイ」による全誘電体のキラル場増強 ROA の理論を構築し、それを ROA 分光計測基板として用いることで、従来の ROA 分光法と比べて、光電場とキラル分子の間で 100 倍強い相互作用を実験的に実証した。

本手法により、X 線結晶構造解析法や NMR 分光法では不可能な、微量のキラル分子の絶対構造解析を、簡便・迅速・安価・安定的に行うことができる。分析化学、構造生物学、物質科学、薬学、量子生命科学などの多様な分野への応用展開が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 7件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Liu Limei, Martinez Pancorbo Pablo, Xiao Ting Hui, Noguchi Saya, Marumi Machiko, Segawa Hiroki, Karhadkar Siddhant, Gala de Pablo Julia, Hiramatsu Kotaro, Kitahama Yasutaka, Itoh Tamitake, Qu Junle, Takei Kuniharu, Goda Keisuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Highly Scalable, Wearable Surface Enhanced Raman Spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Optical Materials	6. 最初と最後の頁 2200054 ~ 2200054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adom.202200054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Deng Yunjie, Tay Hui Min, Zhou Yuqi, Fei Xueer, Tang Xuke, Nishikawa Masako, Yatomi Yutaka, Hou Han Wei, Xiao Ting-Hui, Goda Keisuke	4. 巻 23
2. 論文標題 Studying the efficacy of antiplatelet drugs on atherosclerosis by optofluidic imaging on a chip	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 410 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2LC00895E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yu Yang, Yu Ya-Nan, Chen Zhao-Kun, Li Chun-Ran, Tian Nong, Yan Hao-Chen, Luo Jian-Yi, Xiao Ting-Hui	4. 巻 31
2. 論文標題 Ultracompact Vernier-effect-improved sensor by a single microfiber-knot resonator	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Optics Express	6. 最初と最後の頁 6917 ~ 6917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/OE.481253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Xiao Ting-Hui, Cheng Zhenzhou, Luo Zhenyi, Isozaki Akihiro, Hiramatsu Kotaro, Itoh Tamitake, Nomura Masahiro, Iwamoto Satoshi, Goda Keisuke	4. 巻 12
2. 論文標題 All-dielectric chiral-field-enhanced Raman optical activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23364-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Li Wanjun, Yu Yang, Yan Haochen, Zeng Qingguang, Xiao Ting-Hui	4. 巻 29
2. 論文標題 Optical force induced by strong exciton-plasmon coupling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Optics Express	6. 最初と最後の頁 41600 ~ 41600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/OE.443686	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Martinez Pancorbo Pablo, Zhang Huanhuan, Yu Xingxing, Xiao Ting-Hui, Goda Keisuke	4. 巻 136
2. 論文標題 Metal-free SERS: Where we are now, where we are heading	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Europhysics Letters	6. 最初と最後の頁 34001 ~ 34001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1209/0295-5075/ac4d40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chen Nan, Xiao Ting-Hui, Luo Zhenyi, Kitahama Yasutaka, Hiramatsu Kotaro, Kishimoto Naoki, Itoh Tamitake, Cheng Zhenzhou, Goda Keisuke	4. 巻 11
2. 論文標題 Porous carbon nanowire array for surface-enhanced Raman spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18590-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Ting-Hui Xiao
2. 発表標題 On-chip chiral-field-enhanced Raman optical activity for biosensing
3. 学会等名 CLEO-PR (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Xiao, N. Chen, Z. Luo, Y. Kitahama, K. Hiramatsu, N. Kishimoto, T. Itoh, Z. Cheng, and K. Goda
2. 発表標題 Porous carbon nanowires for plasmon-free SERS
3. 学会等名 SPIE Photonics West (国際学会)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 T. Xiao, Z. Luo, K. Hiramatsu, A. Isozaki, T. Itoh, Z. Cheng, M. Nomura, S. Iwamoto, and K. Goda
2. 発表標題 Chiral-field-enhanced Raman optical activity by a silicon nanodisk array
3. 学会等名 SPIE Photonics West (国際学会)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 Tinghui Xiao
2. 発表標題 Enhanced Raman spectroscopy by metal-free nanostructures
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 Tinghui Xiao
2. 発表標題 Mid-infrared germanium photonic devices and beyond
3. 学会等名 PIERS 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 Tinghui Xiao
2. 発表標題 Measurement and manipulation of light-matter interaction towards quantum bioengineering
3. 学会等名 量子生命科学会第3回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Ting-Hui Xiao、合田圭介
2. 発表標題 キラルな生体分子における振動状態の縮退の観測
3. 学会等名 量子生命科学会第2回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口沙耶、Ting-Hui Xiao、合田圭介
2. 発表標題 バンドエンジニアリングによる光合成過程中の振動を利用した電荷移動の制御
3. 学会等名 量子生命科学会第2回大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 センサ基板の製造方法、センサ基板、センサシステム、及びラマン散乱	発明者 合田圭介、シヤオ テインファイ、リウ リメイ、平松光太郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-055087	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計2件

国際研究集会 PIERS 2021	開催年 2021年～2022年
国際研究集会 SPIE Photonics West	開催年 2021年～2022年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------