

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18071

研究課題名（和文）Siナノワイヤの細線化とアスペクト比調整によるウイルス感染超早期診断の実現

研究課題名（英文）Towards the Achievement of Early Diagnosis of Viral Infection through Thinning and Aspect Ratio Adjustment of Si Nanowires

研究代表者

張 慧（Hui, Zhang）

群馬大学・大学院理工学府・助教

研究者番号：80794586

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、感染初期段階の微量なウイルスを高感度かつ迅速に検出するために、Siナノワイヤ（NW）バイオセンサの構造を最適化することで、理論計算と実験の両面からセンサの検出感度向上の可能性を調査した。また、特異的な生体分子を検出するため、Si表面の処理手法を検討した。各表面処理後のSi表面における化学結合の官能基を測定し、その処理手法が有効であることを確認した。さらに、インフルエンザウイルスの検出評価では、抗原HA1と抗体anti-HA1 IgGの結合反応を利用した抗原HA1の検出実験を行い、HA1濃度の増加に伴うセンサ電流が連続的に減少することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ウイルス感染症の拡大により、感染初期のごく微量な生体分子を高感度かつ迅速に検出する診断ツールの開発が渴望されている。PCR法は低濃度物質の高精度検出が可能ですが、時間と労力がかかるのが課題である。本研究では、高感度化に寄与する要素を理論解析した上で、実験検証により低濃度のインフルエンザウイルス抗原HA1の検出を確認した。この研究成果により、ごく微量な生体分子の検出が可能となり、将来的には画期的な疾病の早期診断技術として貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the potential for high-sensitivity sensing by optimizing the structure of Si nanowire (NW) biosensors to detect viruses in the early stages of infection through both theoretical calculations and experiments. Furthermore, to detect specific biomolecules, we explored Si surface functionalization methods and measured the functional groups of chemical bonds on the Si surface after each treatment. In evaluating influenza virus detection, we conducted experiments to detect the antigen HA1 using the binding reaction between the antigen HA1 and the antibody anti-HA1 IgG, resulting in a continuous decrease in sensor current with increasing HA1 concentration.

研究分野：ナノ電子デバイス、医用システム関連

キーワード：シリコンナノワイヤ バイオセンサ 構造最適化 電子線描画 高感度 ウイルス検出

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスなどの急性呼吸器感染症の出現に伴い、感染初期段階での判定と早期治療による重篤化や流行を抑えることが求められている。新型コロナウイルスやインフルエンザウイルス感染の発症初期におけるウイルス濃度は $3-4 \log_{10} \text{copies/mL}$ で、モル濃度に換算するとサブ 10 aM に相当する[D. R. Hijano, *et al.*, PLoS One, 2019 等]。また、鼻水や唾液などの検体を希釈して夾雑物を除去する際には、ウイルス由来のタンパク質濃度も低下するため、高感度で微量な生体分子を検出できるバイオセンサの実現が必要である。申請者はナノ微細加工技術を用いて n 型 Si ナノワイヤ (SiNW) バイオセンサを作製し、SiNW の細線化により濃度 6 aM ($1 \text{ aM} = 10^{18} \text{ mol/L}$) の免疫グロブリン G (IgG) の特異的検出に成功した[H. Zhang, *et al.* ACS Appl. Mater. Interfaces, 2020]。そのため、SiNW の構造を最適化することで、生体分子の微量電荷によるチャンネル全体の空乏層変化を最大限に誘起することにより、aM 濃度の生体分子の検出が可能かを検証することに着目した。さらに、SiNW 表面処理法の確立及びマイクロ流体チップの作製により、ごく微量なウイルスを高感度かつ迅速に検出可能なセンサの実現を目標とした。

2. 研究の目的

本研究は、ごく微量なウイルスを超高感度かつ迅速に検出するための最適な SiNW 構造を提案し、実際の実験では電子線描画法及び反応性イオンエッチング法を用いて提案した構造を持つ SiNW バイオセンサを作製する。また、SiNW の表面修飾法の確立とマイクロ流体チップの作製により、超低濃度のインフルエンザウイルス抗原 (HA1) の検出を目的とする。

3. 研究の方法

生体分子を高感度かつ迅速に検出するため、理論計算と実験の両面で SiNW バイオセンサの構造 (NW 幅、高さ、不純物濃度) と検出感度の依存性を調査し、高感度 SiNW バイオセンサの実現を目指した。東京大学の共同利用設備を利用し、以下の研究項目を実施して研究を推進した。

(1) SiNW バイオセンサ構造の最適化によるセンサ検出感度の評価

COMSOL 有限要素解析法を用いて 3 次元 SiNW バイオセンサモデルを構築し、SiNW 幅、高さ、不純物濃度のパラメータを変更して、SiNW 表面の電荷密度変化に伴う電気特性の変化を計算した。100 種類の組み合わせ結果から高感度に検出できるセンサ構造を予測した。実際に異なる幅、高さ、不純物濃度を持つ SiNW センサ素子を作製し、センサの電気特性、pH 応答特性などの実験を通してセンサの感度を評価した。

(2) SiNW 表面処理法の確立と化学結合状態の測定

特異的な生体分子を検出するため、Si 表面処理技術の確立は重要である。作製した SiNW センサに表面処理を実施し、X 線光電子分光分析装置を用いて各処理を施した Si 表面の化学結合官能基を測定し、表面処理の有効性を確認した。

(3) インフルエンザウイルス抗原 HA1 の検出

センサの検出感度を評価するため、本研究ではインフルエンザウイルス表面のヘマグルチニン (HA1) をターゲットとし、検出実験を設計した。抗原 HA1 と抗体 anti-HA1 IgG の結合反応を利用して、anti-HA1 IgG を SiNW 表面に修飾した後、抗原 HA1 の検出実験を行った。

4. 研究成果

学会発表および論文投稿を予定しているため、具体的内容については後日記載して再提出します。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hui Zhang, Mayuna Abe, Fumiya Osawa, Yawei Qiu, Noriyasu Ohshima, Taira Kajisa, Toshiya Sakata, Takashi Izumi, and Hayato Sone	4. 巻 63
2. 論文標題 The possibility of ultrasensitive detection of biomolecules using silicon nanowire biosensor with structural optimization	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 03SP85 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1347-4065/ad2b19	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 -

1. 著者名 Zhang Hui, Qiu Yawei, Osawa Fumiya, Itabashi Meiko, Ohshima Noriyasu, Kajisa Taira, Sakata Toshiya, Izumi Takashi, Sone Hayato	4. 巻 15
2. 論文標題 Estimation of the Depletion Layer Thickness in Silicon Nanowire-Based Biosensors from Attomolar-Level Biomolecular Detection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 19892 ~ 19903
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsami.3c00202	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hui Zhang, Mayuna Abe, Fumiya Osawa, Yawei Qiu, Noriyasu Ohshima, Taira Kajisa, Toshiya Sakata, Takashi Izumi and Hayato Sone
2. 発表標題 The Possibility of Ultrasensitive Detection of Biomolecules using Silicon Nanowire Biosensor with Structural Optimization
3. 学会等名 36th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 張慧, 邱垂威, 大澤郁弥, 大嶋紀安, 加治佐平, 坂田利弥, 和泉孝志, 曾根逸人
2. 発表標題 Siナノワイヤバイオセンサ空乏領域の推測による高感度化要因の解明
3. 学会等名 第84回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大澤郁弥, 張慧, 邱垂威, 板橋芽比子, 大嶋紀安, 加治佐平, 坂田利弥, 和泉孝志, 曾根逸人
2. 発表標題 Siナノワイヤバイオセンサ電気特性と検出感度の幅及び極性依存性
3. 学会等名 第84回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hui Zhang, Yawei Qiu, Fumiya Osawa, Meiko Itabashi, Noriyasu Ohshima, Taira Kajisa, Toshiya Sakata, Takashi Izumi, Hayato Sone
2. 発表標題 Investigation of Thinning Effect on Sensitivity of Silicon Nanowire Biosensor for Ultra-Sensitive and Specific Biomolecule Detection
3. 学会等名 35th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 張慧, 邱垂威, 板橋芽比子, 大澤郁弥, 大嶋紀安, 坂田利弥, 和泉孝志, 加治佐平, 曾根逸人
2. 発表標題 Siナノワイヤバイオセンサの細線化による生体分子の高感度・特異的検出の実現
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム 2022冬の研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 板橋芽比子, 邱垂威, 大澤郁弥, 大嶋紀安, 和泉孝志, 張慧, 曾根逸人
2. 発表標題 電子線描画法によるp型およびn型SiNWの作製とFET特性評価
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム 2022冬の研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 邱 亜威, 新井 出海, 板橋 芽比子, 大澤 郁弥, 大嶋 紀安, 和泉 孝志, 張 慧, 曾根 逸人
2. 発表標題 電子線描画法を用いた超高感度 Siナノワイヤバイオセンサの作製と特性評価
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム 2021冬の研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井 出海, 邱 亜威, 板橋 芽比子, 大澤 郁弥, 大嶋 紀安, 和泉 孝志, 張 慧, 曾根 逸人
2. 発表標題 高感度Siナノワイヤバイオセンサ作製のための最適なドーピング濃度の探求
3. 学会等名 量子生命科学先端フォーラム 2021冬の研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://researchmap.jp/huizhang http://nano-bio.ei.st.gunma-u.ac.jp/
--

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
研究協力者	曾根 逸人 (Sone Hayato)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	大嶋 紀安 (Ohshima Noriyasu)		
研究協力者	和泉 孝志 (Izumi Takashi)		

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0件

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