

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22656036

研究課題名（和文） 疾病予防のための呼気センサーの開発

研究課題名（英文） Breath test sensors for disease screening

研究代表者

J-J Delaunay（ジェイジェイ ドロネー）

東京大学・大学院工学系研究科・准教授

研究者番号：80376516

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、非侵襲の呼気ガスを用いた疾病予防システムを構築することである。人間は、呼吸によって酸素を取り込み、二酸化炭素を放出する。肺で行われるガス置換によって、酸化ストレスによる過酸化脂質（癌）や感染症による揮発性有機化合物（結核）などの有機分子（バイオマーカー）が呼気ガス中に現れる。例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、強皮症、アルツハイマー、肺ガンに関連するバイオマーカーが存在する。本研究では呼気ガス中に含まれる有機物質を検知することで、疾病のモニタリングおよびスクリーニングを実現することを目指した。

我々はプラズモン共鳴による光学デバイスを開発、試作、評価した。サブ波長スケールの金属周期構造に生じるプラズモン共鳴によって、バイオマーカーに由来する分子振動波長と光スペクトルのピーク波長を一致させるため、特に、光スペクトルのピーク波長および感度の設計が重要であった。そこで、バイオマーカーの分子振動の波長帯である赤外線領域において、光シミュレーションと実験から、構造形状とピーク波長の関係、センサー表面の誘電率変化に対するピークの感度について考察した。結果として、これまで未解明であったサブ波長スケールの光学デバイスについての形状効果を用いた設計指針を示した。今後は、本研究で得られた設計概念を元にバイオマーカーを用いた反応を検証していく予定である。

研究成果の概要（英文）：The objective of this research is to develop non-invasive tests based on breath analysis. If the main function of breath is to exchange oxygen for carbon dioxide, the gas exchange taking place at the alveolar-blood capillary membrane enables other volatile compounds present in the blood to pass into the breath. Therefore, any volatile molecule presents in the blood will be detected in the breath. These volatile molecules very often originate from the interaction between disease tissues and the host. In this research project, we investigate the possibility of screening and monitoring diseases involving oxidative stress by detecting alkanes in the breath. Alkanes are endogenous breath molecules which are usually associated with lipid peroxidation, an indicator of cell damage. The lipid peroxidation mechanism provides a direct means to monitor oxidative stress and, therefore, alkanes were selected as biomarkers in this study. Oxidative stress is involved in many diseases so that oxidative stress biomarkers are non-specific and allow for screening a broad range of diseases. For example, nonalcoholic fatty liver disease, systemic scleroderma, Alzheimer's disease and lung cancer are potential disease candidates for breath test screening and monitoring.

We developed small-size optical chips based on vibrational plasmonic effect. Plasmonic resonances are used to generate transmission peaks, the wavelengths of which correspond to the vibrational absorptions of the biomarkers. Vibrational absorptions of alkanes give a fingerprint of the molecules in the infrared region. Optical simulations were used to design hole arrays that produce resonance transmission peaks in the infrared region. The effect of the structure geometry of the hole arrays on the transmission peak and the effect of a

change in the dielectric in the vicinity of the sensor surface on the transmission peak position were clarified both experimentally and computationally. From these results, a general design strategy for detectors based on subwavelength structures was formulated. Verification of the detection principle using biomarkers is ongoing.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	0	1,900,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	360,000	3,460,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：生産工学・加工学

キーワード：ナノ・マイクロ加工、メタマテリアル・表面プラズモン

1. 研究開始当初の背景

現在、疾病モニタリング手法として、呼吸分析が注目されている。重篤な疾病を予防する観点から、医療機関だけでなく、自宅で手軽にできる疾病モニタリングシステムの実現が望まれている。ヒトの呼吸中には、酸化ストレスによる過酸化脂質（癌）や感染症による揮発性有機化合物（結核）などの有機分子が含まれる。本研究で提案するPVS法は、メタマテリアルの特異な性質を用いて、呼吸中の微量な有機分子を特定するための手法である。PVS法は、金属薄膜に形成したサブ波長ホールアレイに光を照射することにより、有機分子の共鳴スペクトルを得る。

光の波長よりも小さな（サブ波長）ホールを透過する光がごく微小であることは、古典光学の常識である。しかし近年、サブ波長ホールをアレイ化することで、透過光を増強できることが発見された。この特異な光の振る舞いは、金属薄膜上の表面プラズモンとホールアレイ、照射光が強く結合し、ある種の共鳴モードを形成することによる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒトの呼吸から癌などの疾病バイオマーカーを検出するために、PVS（プラズモン振動分光）法を用いた医療用呼吸センサーを開発することである。

具体的な目標として、プラズモン共鳴に由来する透過スペクトルピークの誘電率変化に対する感度、半値幅の設計手法を示す。

3. 研究の方法

医学的分析による呼吸センサーの仕様決定  
臨床チームとシステム設計チームが、癌に代表される諸疾病と呼吸成分との関係性を調査し、疾病バイオマーカーを決定する。

光学シミュレーションによる呼吸センサーの設計

システム設計チームと試作チームが、疾病バイオマーカーを検出するためのセンサーを設計する。センサーの出力スペクトルと有機分子を共鳴させることで、高感度に疾病バイオマーカーを検出することができる。センサーの設計には、高度な光学シミュレーションソフトウェアを用いる。図3に、2種類のセンサーと、出力スペクトルの一例を示す。金属薄膜をセンサー素子に用いた場合、基板上に製膜したセンサー（基板上薄膜型）よりも、薄膜が独立したセンサー（単体薄膜型）の方が、気体分子と強く共鳴していることが分かる。金属と気体の共鳴ポイントが、バイオマーカーの共鳴ポイントと一致する場合、疾病バイオマーカー検出の感度が高まる。

疾病バイオマーカーの共鳴固有値は、疾病バイオマーカーとなる有機分子によって決定づけられる。例えば、アルキル基・ヒドロキシル基・アミノ基などが疾病バイオマーカーに含まれる。共鳴固有値は、有機分子ごとに異なるため、センサーの格子間隔やホールの形状を変更することにより共鳴ポイントの波長領域を設計する。

#### 4. 研究成果

主な研究成果は、センサーの感度と共鳴ポイントの半値幅について設計手法を示したことである。サブ波長ホールの実効屈折率を用いた解析および試作評価実験を行った。解析モデルおよび試作センサーを図 1 に示す。センサーの電磁波解析には、厳密結合波解析法および時間領域差分法を用いた。また、試作には、電子線直接描画法、リフトオフ法を用いた。評価実験には、フーリエ変換型赤外光度分光器を用い、0 次の透過光スペクトルを測定した。

電磁波解析の結果を図 2 に示す。透過光スペクトルの解析結果は、実験結果とよく一致することが示された。また、有効屈折率を用いた解析結果から、開口形状に依存して、光の透過窓が形成されることが明らかとなった。さらに、金属表面の誘電率変化に対応して、透過窓の波長が変化することが明らかとなった。したがって、我々の試作したセンサーは有効屈折率によって形成される光の透過窓の波長帯が、センサー表面の誘電率に感度を持ち、結果的に透過光スペクトルピーク波長の変化として観測されることが明らかとなった。

さらに、センサー感度の向上については、開口形状のサイズパラメーターが定義され (図 3)、照射波長の 1/10 以下の形状寸法とすることで高感度化が可能であることを示した。反面、高感度な応答を示す開口形状は、ピーク半値幅が広がる傾向が観測された。今後、得られた設計パラメーターを用いて、PVS の技術を発展させていく。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- (1) Etsuo Maeda, Takanori Matsuki, Ichiro Yamada, Jean-Jacques Delaunay, “Hole shape effect induced optical response to permittivity change in palladium sub-wavelength hole arrays upon hydrogen exposure,” *Journal of Applied Physics*, 111, 084502, 2012. DOI: 10.1063/1.3703664
- (2) Etsuo Maeda, Takanori Matsuki, Ichiro Yamada, Jean-Jacques Delaunay, “Electric field design of metallic sub-wavelength hole arrays for optical permittivity sensing,” *Proceedings of the 2012 7th IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems*, in print, 2012.

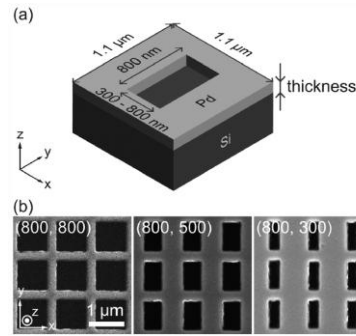


FIG. 1. (a) Schematic of Pd sub-wavelength hole array on the Si substrate. (b) Scanning electron microscope images of the fabricated hole arrays having hole dimensions of (800, 800), (800, 500), and (800, 300). Palladium layer thickness is 100 nm.

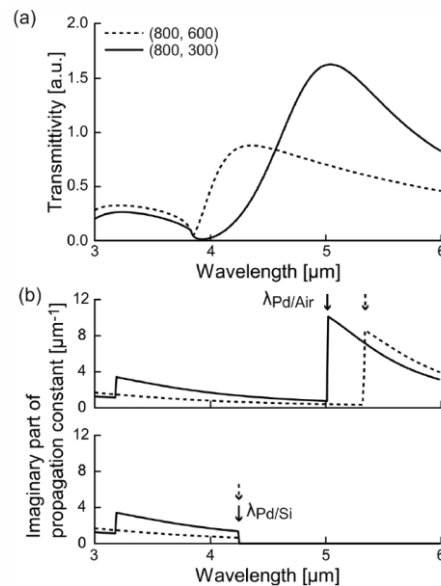


FIG. 2. (a) Normalized transmittivity of (800, 600) and (800, 300) hole arrays. (b) Imaginary part of the propagation constant of (800, 600) and (800, 300) hole arrays at Pd=Air and Pd=Si interfaces.  $k_{Pd=Air}$  and  $k_{Pd=Si}$  indicate cut-off wavelengths at each interface.

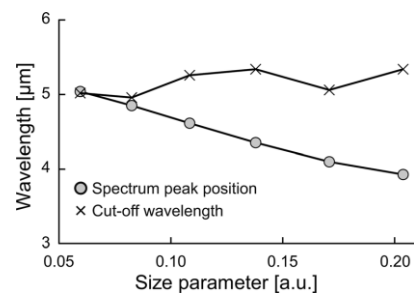


FIG. 3. Spectrum peak position and border wavelength at the Pd=Air interface as a function of size parameter of Pd sub-wavelength hole arrays.

- (3) Etsuo Maeda, Takanori Matsuki, Ichiro Yamada, Jean-Jacques Delaunay, "Array of subwavelength rectangular structures in palladium for optical hydrogen detection," Proceedings of SPIE vol. 8264, 2012. DOI: 10.1117/12.907509
- (4) Etsuo Maeda, Sho Mikuriya, Ichiro Yamada, Jean-Jacques Delaunay, "Hydrogen absorption effects on the transmittance of sub-wavelength palladium hole arrays with different thicknesses," Proceedings of SPIE, vol. 7941, DOI: 10.1117/12.874027, 2011.

[学会発表] (計 4 件)

- (1) Etsuo Maeda, Takanori Matsuki, Ichiro Yamada, Jean-Jacques Delaunay, "Array of subwavelength rectangular structures in palladium for optical hydrogen detection," SPIE OPTO, San Francisco, 21-26 January, 2012. [Oral]
- (2) Etsuo Maeda, Takanori Matsuki, Ichiro Yamada, Jean-Jacques Delaunay, "Electric field design of metallic sub-wavelength hole arrays for optical permittivity sensing," The 7th Annual IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems, Kyoto, March 5-8, 2012. [Oral]
- (3) 松木孝憲, 前田悦男, 山田一郎, ジャンニジャック・ドロネー, "金属サブ波長ホールアレイにおける異常透過光の伝搬モード依存性," 2012年春季第59回応用物理学関係連合講演会. [口頭]
- (4) Etsuo Maeda, Sho Mikuriya, Ichiro Yamada, Jean-Jacques Delaunay, "Hydrogen absorption effects on the transmittance of sub-wavelength palladium hole arrays with different thicknesses," SPIE OPTO, San Francisco, 22-27 January, 2011. [Oral]

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称 : Surface plasmon resonance element for hydrogen detection, surface plasmon resonance-type optical hydrogen detector, and method for optically detecting hydrogen by using surface plasmon resonance

発明者 : Atsushi Suda, Jean-Jacques Delaunay, Etsuo Maeda, Ichiro Yamada

権利者 : Japan Aviation Electronics Industry Limited

種類 : 国際特許分類 光電検出器を用いるもの

番号 : WO/2011/027899

出願年月日 : 10.03.2011

国内外の別 : 国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

J-J Delaunay (ジェイ ジェイ ドロネー)

東京大学・大学院工学系研究科・准教授

研究者番号 : 80376516

(2)研究分担者

岡本 美孝 (OKAMOTO YOSHITAKA)

千葉大学・医学系研究科・教授

研究者番号 : 40169157

長藤 圭介 (NAGATO KEISUKE)

東京大学・大学院工学系研究科・助教

研究者番号 : 50546231

(3)連携研究者

柳元 伸太郎 (YANAGIMOTO SHINTARO)

東京大学・保健健康推進本部・助教

研究者番号 : 30463889