

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24360136

研究課題名(和文) シリコンテクノロジーを用いた集積化光バイオセンサーの研究

研究課題名(英文) Study of integrated optical biosensors using silicon technology

研究代表者

横山 新 (Yokoyama, Shin)

広島大学・ナノデバイス・バイオ融合科学研究所・教授

研究者番号：80144880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、小型で高感度のSiフォトニクスを利用したバイオセンサーの開発である。差動Siリングおよびフォトニック結晶共振器を用いたセンサーを研究し、差動共振器センサーについては、共振波長にばらつきがあっても同一感度が得られる方法を提案し、前立腺特異抗原の実用的感度0.5ng/mlを達成した。フォトニックセンサーについては、キャビティー型がデフェクト型に比べ大きな感度を持つことを明らかにした。また、入出力部の光結合効率をスポットサイズコンバーターにより、従来より30倍以上改善した。温度安定性は、熱歪みによるリング長の変化とSiの屈折率の温度依存性を分離し、後者が支配的なことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to develop the compact and high sensitivity biosensors using Si photonics. Differential Si ring resonators and photonic crystal (PhC) resonators were investigated. For the differential ring resonators, the method to obtain a constant sensitivity was proposed and the practical sensitivity of 0.5 ng/ml was achieved for the prostate specific antigen. Concerning the PhC resonators, it was found that the cavity type resonator has the superior sensitivity than defect type. Spot size converter, which enhances the coupling constant more than 30 times than previous, was developed. Thermal change mechanism for the resonance wavelength was studied and it was revealed that the intrinsic refractive index change is dominant than that of mechanical deformation.

研究分野：半導体工学

キーワード：バイオセンサー Siリング共振器 差動検出 Siフォトニック結晶共振器 前立腺特異抗原 温度安定性

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本は65歳以上の人口比率が22%と超高齢社会に突入し、予防医療や病気の早期発見・早期治療が重要となっている。そのため、自宅で簡単に診断できる安価なバイオセンサーが望まれている。

(2) 最近の発達した半導体技術とバイオ技術を融合することによって、そのようなバイオセンサーの実現が可能になりつつある。

(3) バイオセンシングには、電荷、磁気、光検出などを用いる方式があるが、特に光を用いる方式は、感度や機能の面で優れており、表面プラズモン共鳴を利用した抗原抗体反応センサーなど、実用化されているものもある。

(4) しかし、まだ家庭で手軽に測定できるレベルには達していない。

2. 研究の目的

(1) 上記のような背景のもと、本研究では、多項目・高速診断が可能な集積化光バイオセンサーを開発する。

(2) これまでに、筆者らは濃度 100ng/ml の感度を達成しているが、実用化に向け更に2桁の感度向上が必要である。

(3) 次の「研究の方法」で述べる様々な手法によって、この感度向上を達成する。この新しいバイオセンシング技術は超高齢社会における医療・診断分野に大きなインパクトを与えると予想される。

3. 研究の方法

図1に開発するバイオセンサーの例を示す。

(1) リング光共振器を差動接続し、ノイズや温度の影響を低減する。

(2) さらにスロット導波路や

(3) 巨大Q値(>百万)を持つフォトニック結晶光共振器の採用によって大幅に検出感度を向上させる。

4. 研究成果

(1) 差動リング共振器バイオセンサー

図1に示すように、2つのリング共振器の内、

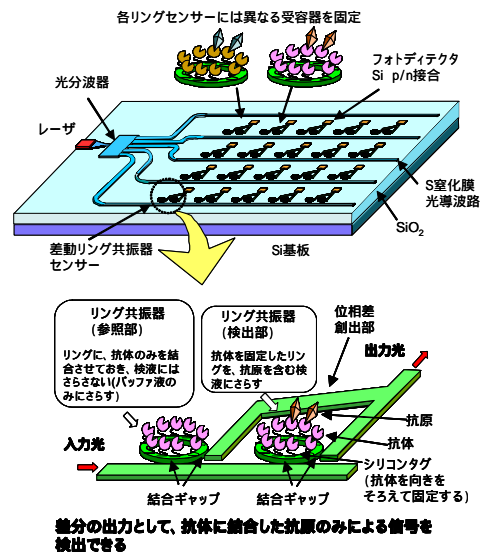


図1 (a) 本研究で開発する、多項目・高速診断が可能なバイオセンサーの概略図(Si 窒化膜導波路を用いた例)、(b)センサー部の拡大図。

片方の出力を位相 だけずらしてもう一方の出力と合波させる。差動 Si リング光共振器バイオセンサーを、電子ビーム露光とプラズマエッチングによる微細加工により形成し、感度向上と温度安定性の向上を達成した。図2(a)に作製した差動 Si リング光共振器バイオセンサーの走査電子顕微鏡写真、図2(b)に検出液および参照液を2つのリングに分けて流すための流路断面の模式図、図2(c)に流路をリング共振器チップに貼りつけたものの写真を示す。

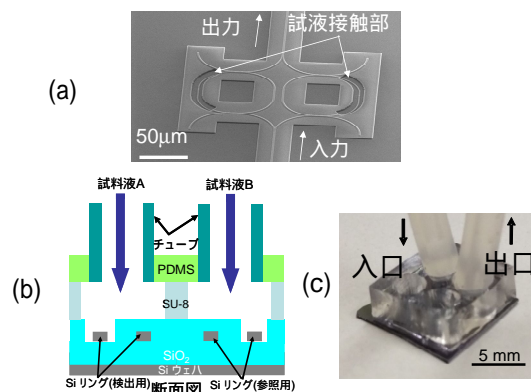


図2 (a) 差動 Si リング共振器センサーの走査電子顕微鏡写真、(b)流路断面の模式図、(c)流路を共振器チップに貼りつけたものの写真。

このセンサーを用いて、シヨ糖液および前立腺特異抗原(PSA)を検出した結果を、それぞれ図3、図4に示す。

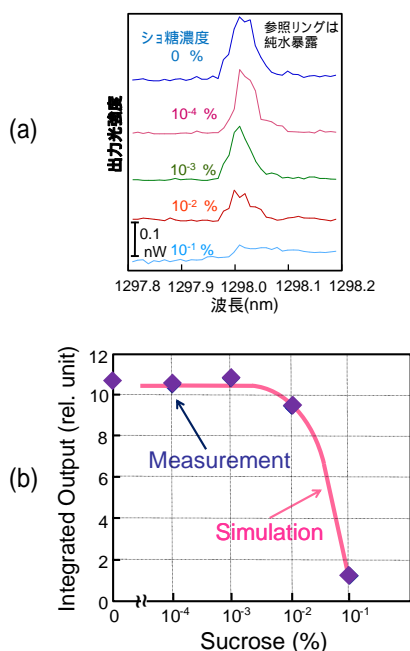


図 3 (a) 差動 Si リング共振器センサーによりシヨ糖液を検出した例。参照リングは純水に曝した。(b)差動出力の積分値をシヨ糖濃度に対してプロットした。実線はシミュレーション結果。

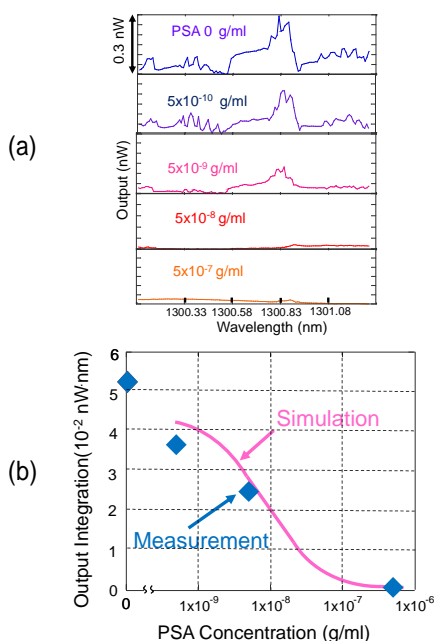


図 4 (a) 差動 Si リング共振器センサーにより前立腺特異抗原(PSA)を検出した例。参照リングは PSA を含まない緩衝液に曝した。(b)差動出力の積分値を PSA 濃度に対してプロットした。実線はシミュレーション結果。

どちらの結果もシミュレーションと実験結果が良い一致を示している。検体濃度がゼロでも差動出力がでてるのは、2つのリング共振器の共振波長が、作製プロセスのばらつきや、液に曝すための窓の大きさのアンバランスなどの原因で最初からずれているため

である。特に PSA については、実用感度 1ng/ml をクリアする感度が得られている。しかし、まだデータのばらつきが大きいので、今後ばらつきを減少させるために、光導波路の入出力部にスポットサイズコンバータと呼ばれる、光ファイバーと導波路との光結合効率を向上させる構造を適用する(スポットサイズコンバータの作製技術も本研究によって開発済み)。また、温度安定性についても、差動にすると2つのリング共振器の共振特性は平行にシフトするので、その差分である差動出力も平行シフトするだけで、その積分値は変化しないことを確認し、2016年応用物理学会で発表している。

(2) スロットリング共振器による感度増大  
図 5 にスロット導波路の構造およびそれによる感度増大の原理を示す。

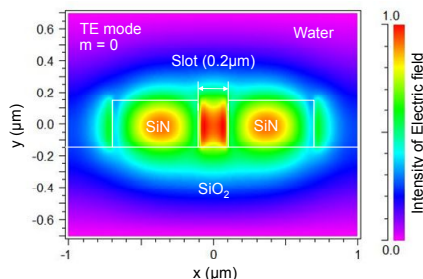


図 5 スロット導波路の構造と光の電界強度分布。スロットが十分狭いと両側の導波路から染み出たエバネッセント光が重なり、その部分の電界強度が最大となる。そこに検体が吸着するため感度が増大する。

このスロット導波路をリング状にして共振器センサーとしたものがスロットリング共振器センサーである。温度依存性の小さい Si 窒化膜を用いて、スロットリング共振器センサーを作製し、PSA を検出した結果、スロットがない場合に比べ、2桁程度大きな感度を得られた。この結果は Optics Communications に発表した。

(3) フォトニック結晶光共振器センサー  
フォトニック結晶光共振器は、リング共振器に比べ極めて大きな共振急峻性(Q値~900万、リングの25万に比べ極めて大)を持つことが報告されている(H. Sekoguchi *et al.* Optics

Express 22 (2014) 916)。これを用いると大きな感度が期待できる。本研究では、共振器部分の孔を周囲の孔より大きくしたキャビティ型と、共振器部分の孔を取り除いたディフェクト型の2種類(図6)を作製しその感度を調べた。

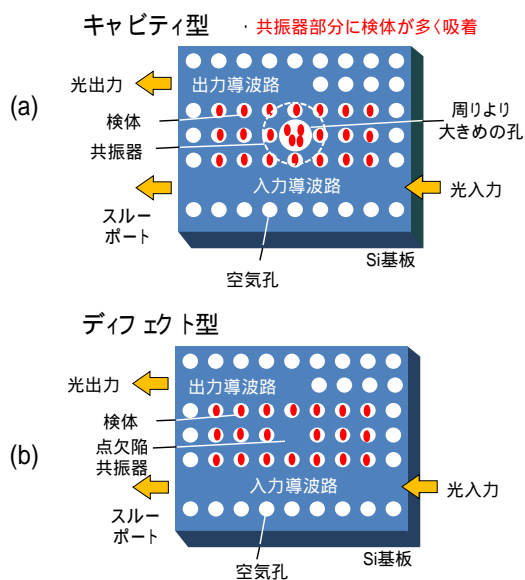


図6 (a) キャビティ型および(b)ディフェクト型フォトニック結晶光共振器の構造。キャビティ型の方が共振器部分に、より多くの検体が吸着できるので高い感度が期待される。

その結果を図7に示す。

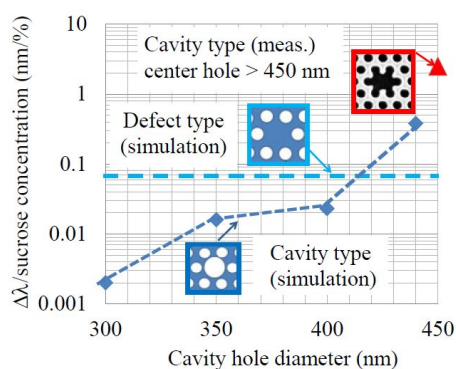


図7 キャビティ型およびディフェクト型フォトニック結晶光共振器のショ糖液による感度比較。横軸はキャビティ型のキャビティホールの直径である。

キャビティホールの直径が大きいくほど感度が高くなる。その理由は、孔径が大きいくほど共振器内の検体量が増加するからである。ホール径が450nmでは、周囲の孔と繋がってしまったが、それにも拘わらず感度は増大し続け、ディフェクト型より1桁以上大きい感度

が得られた。

これらの結果より、今後、スロット型の差動リング共振器バイオセンサーに開発済みのスポットサイズコンバータを搭載、または、キャビティ型フォトニック結晶共振器センサーを差動型にし、スポットサイズコンバータを搭載することによって実用感度のバイオセンサーが開発できると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

1. A. K. Sana, K. Honzawa, Y. Amemiya, and S. Yokoyama, "High Sensitive Biosensor using Si Photonic Crystal Cavity Resonators," Jpn. J. Appl. Phys. **55**, No. 4, (2016) pp. 04EM11-1-5. <http://doi.org/10.7567/JJAP.55.04EM11> 査読有.
2. T. Taniguchi, Shu. Yokoyama, Y. Amemiya, T. Ikeda, A. Kuroda, and Shin Yokoyama, "Differential Si Ring Resonators for Label Free Biosensing," Jpn. J. Appl. Phys. **55**, No. 4, (2016) pp. 04EM04-1-7. <http://doi.org/10.7567/JJAP.55.04EM04> 査読有.

3. T. Taniguchi, A. Hirowatari, T. Ikeda, M. Fukuyama, Y. Amemiya, A. Kuroda, and S. Yokoyama, "Detection of antibody-antigen reaction by silicon nitride slot-ring biosensors using protein G," Optics Communications 365 (2016) pp. 16-23. DOI: 10.1016/j.optcom.2015.11.068 査読有.

[学会発表](計13件)

1. 千日拓馬、中島悠人、雨宮嘉照、田部井哲夫、横山新、厚膜レジストSU-8を用いたスポットサイズコンバータ、2016年第63回応用物理学会春期学術講演会、2016年3月19-22日、東京工業大学、東京都。
2. 横山脩平、谷口智哉、雨宮嘉照、池田文、黒田章夫、横山新、差動Siリング光共振器センサー温度特性のばらつき評価、2016年第63回応用物理学会春期学術講演会、2016年3月19-22日、東京工業大学、東京都。

3. 谷口智哉、横山脩平、雨宮嘉照、池田丈、黒田章夫、横山新、差動 Si リングバイオセンサーの検出原理の検証、2016 年第 63 回応用物理学学会春期学術講演会、2016 年 3 月 19-22 日、東京工業大学、東京都。
4. A. K. Sana, K. Honzawa, Y. Amemiya, and S. Yokoyama, High Sensitive Biosensor using Si Photonic Crystal Cavity Resonators, International Conference on Solid State Devices and Materials 2015 (国際会議), 2015 年 9 月 28-30 日、札幌コンベンションセンター、札幌。
5. T. Taniguchi, Shu. Yokoyama, Y. Amemiya, I. Ikeda, A. Kuroda, and S. Yokoyama, Biosensing by Differential Si Ring Resonators Robust to Process Variations, International Conference on Solid State Devices and Materials 2015 (国際会議), 2015 年 9 月 28-30 日、札幌コンベンションセンター、札幌。
6. A. K. Sana, K. Honzawa, Y. Amemiya, and S. Yokoyama, Biosensor Based on a Photonic Crystal Cavity Resonator, JSAP-OSA Joint Symposia 2015, 2015 年 9 月 13-15 日、名古屋国際会議場、名古屋。
7. 横山脩平、谷口智哉、雨宮嘉照、池田丈、黒田章夫、横山新、スロット型 Si リング光共振器センサー温度特性、2015 年第 76 回応用物理学学会秋期学術講演会、2015 年 9 月 13-15 日、名古屋国際会議場、名古屋。
8. 谷口智哉、横山脩平、雨宮嘉照、池田丈、黒田章夫、横山新、感度ばらつきを抑制した集積化差動 Si リングバイオセンサー、2015 年第 76 回応用物理学学会秋期学術講演会、2015 年 9 月 13-15 日、名古屋国際会議場、名古屋。
9. 千日拓馬、中島悠人、雨宮嘉照、田部井哲夫、横山新、AI マスクを用いたスポットサイズコンバータの製作と評価、2015 年第 76 回応用物理学学会秋期学術講演会、2015 年 9 月 13-15 日、名古屋国際会議場、名古屋。
10. 千日拓馬、中島悠人、雨宮嘉照、田部井哲夫、横山新、リフトオフ AI マスクを用い

たスポットサイズコンバータの製作、2015 年度応用物理・物理学系学会中国四国支部合同学術講演会、2015 年 8 月 1 日、徳島大学、徳島。

11. 谷口智哉、横山脩平、雨宮嘉照、池田丈、黒田章夫、横山新、集積化差動 Si リングバイオセンサーの感度ばらつきの評価、2015 年度応用物理・物理学系学会中国四国支部合同学術講演会、2015 年 8 月 1 日、徳島大学、徳島。

12. 横山脩平、谷口智哉、雨宮嘉照、池田丈、黒田章夫、横山新、温度無依存差動 Si リング光共振器センサーの研究、2015 年度応用物理・物理学系学会中国四国支部合同学術講演会、2015 年 8 月 1 日、徳島大学、徳島。

13. サナアムリタクマル、雨宮嘉照、横山新、Simulation of Bio Sensor Using Photonic Crystal Cavity Resonators、2015 年度応用物理・物理学系学会中国四国支部合同学術講演会、2015 年 8 月 1 日、徳島大学、徳島。

〔図書〕(計 1 件)

池田 丈、黒田章夫、横山 新、シーエムシー出版、ヘルスケアを支えるバイオ計測、第 4 章-5 シリコンリング共振器をベースとしたバイオセンサーの開発、2016, pp. 87-94.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

横山 新 (YOKOYAMA SHIN)

広島大学・ナノデバイス・バイオ融合科学研究所・教授

研究者番号：80144880

### (2) 研究分担者

池田 丈 (IKEDA TAKESHI)

広島大学・大学院先端物質科学研究科・助教

研究者番号：10505754