

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26288114

研究課題名(和文) サイクロイド様サブ波長断面構造での高効率局在プラズモン発生と超高感度センサー応用

研究課題名(英文) Efficient spatial confinement of incident electric field on subwavelength-scale structures having cycloid-like cross section and its application for sensitive biosensor

研究代表者

福田 隆史 (Fukuda, Takashi)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・主任研究員

研究者番号：50357894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、我々が潜在性を見いだした『サイクロイド様サブ波長断面構造』における電場増幅効果とそれに基づくセンシング機能をより高度化すべく、サブ波長構造のさらなる改良(新規構造の探索やそれらの作製や樹脂フィルム上へのマルチセンシングスポット形成等にかかるプロセス基盤の確立を含む)を進め、分光器によるスペクトル計測を不要化する局在プラズモン型超高感度バイオチップの実現に向けて、大きく前進する成果を得た。また、独自のアルゴリズムによる光波伝搬解析の高速演算技術の追求に関しては、新たな積分表示解の導出に成功し、構造探索の効率化のみならず、今後広範な物理現象への適用が期待される。

研究成果の概要(英文)：From our preliminary research, we have found that subwavelength-scale structures having cycloid-like cross section is effective for electric field confinement, and it is suitable for highly sensitive biosensing. According to the basis, we have developed the functional structure, fabrication procedure especially obtaining the sensing tip on flexible polymer films, and surface functionalization of the sensor chip. As a result, we achieved sufficient progress towards the realization of a highly sensitive portable sensing system that obviates the spectroscopic measurement with a spectrophotometer. Furthermore, concerning the development on high-speed calculation of electric field propagation, we have found succeeded to derive a new analytical solution for Helmholtz equation in the parabolic coordinate system. This result is expected not only effective for the exploration of functional sub-wavelebgth structures but also to be applied to a wide range of physical phenomena in the future.

研究分野：材料科学、フォトニクス、光計測

キーワード：バイオセンシング 局在プラズモン サブ波長構造 機能表面制御 色度解析

1. 研究開始当初の背景

申請者らは光感応性高分子材料の薄膜に対して青色光を照射することで得られるユニークなサブ波長構造（直径300nm 前後の開口を持つドーム状構造）の光機能性を検討し、企業との共同研究においてインフルエンザウイルスのスクリーニングのためのバイオセンシングシステムの開発を進めてきたが、並行して研究を重ねてきたチップの高感度化研究において、図1のような扁平な回転楕円体表面を持つサブ波長構造（以下、サイクロイド様断面構造と呼ぶ）についても検討を進めていた。その結果、可視光領域に強い共鳴を示し、かつ、大きな屈折率応答性を有し（図2）、これまでに検討してきたチップの性能を上回ることを見出したことで本研究の端緒が作られた。

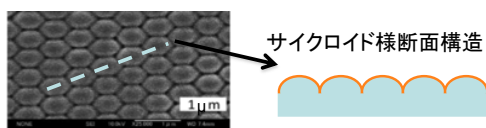


図1 高感度検出の可能性が見出されたサブ波長構造

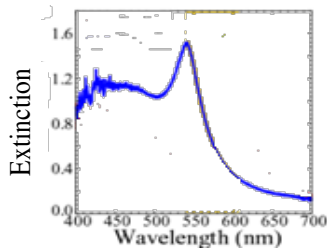


図2 図1のチップが示す反射損失スペクトルの例

そこで我々は本研究を通じて、上記構造の検討をさらに詳細に進め、高機能化の起源となっている物理的背景を探るとともに、それをサブ波長構造の改良にフィードバックすることで、より高機能なセンシングチップの実現を目指した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我々が予備実験を通じて潜在性を見いだした『サイクロイド様サブ波長断面構造』を最適化し、プラズモン共鳴スペクトルの半値幅の狭帯化と屈折率応答性の極大化を達成することを通じて、分光器によるスペクトル計測を不要化する局在プラズモン型超高感度バイオチップの実現を図ることである。また、樹脂フィルム上に6点以上の複数センシングスポットを形成する技術確立し、マルチ同時検査チップを実現することを目指す。これにより、一度の検査で複数の疾患診断やウイルスの亜型判別などを極めて安価、かつ、迅速（非標識）に実施できるようにするための基盤の確立を図る。

3. 研究の方法

上述の目的を達成するには、構造最適化の高速数値計算技術・自己組織化や散逸過程などに関する知見・ナノインプリントプロセスにかかる高度なノウハウ・最適光学系の設計やシステム開発技術など学術/応用の両面にわたる極めて広範な領域横断的取り組みが必要となる。これらに関して高度なバランスを図りながら研究分担者が相互に連携し研究開発を進めるため、以下の5項目を主な柱に据えて、共同研究を進めた。

- [1] 最適サイクロイド様曲面構造の設計（時間領域差分法電磁界シミュレーションによる構造探索、および、独自のアルゴリズムによる高速演算技術の追求などを含む）、
- [2] サイクロイド様曲面構造の創成（適切な脱ガスプロセス、モールド表面の化学処理、モノマー充填技術などのナノインプリント技術開発を含む）、
- [3] マルチスポットチップの作製（フィルム基板上への6スポットチップ形成を含む）、
- [4] 種々のバイオマーカーに対する検出感度の評価（チップの表面機能化の検討、検体との反応の温度や時間に関する応答性の評価などを含む）、
- [5] 分光器を不要とする色度解析技術の確立（バイオセンシングスポット領域の色度解析技術、プロトタイプシステム開発などを含む）

4. 研究成果

[1] 「最適サイクロイド様曲面構造の設計」については、時間領域差分法電磁界シミュレーションにより堆積する金属薄膜の上部の厚さ分布、および、基板と微粒子テンプレートとの空隙部分への堆積状態の検討を行い、実験的に得られる損失スペクトルの特徴を説明する構造モデルを見出した（図3）。この知見を生かして、実際に得られるサブ波長構造の特性を予測し、チップの性能向上に向けた設計を行うことができた。

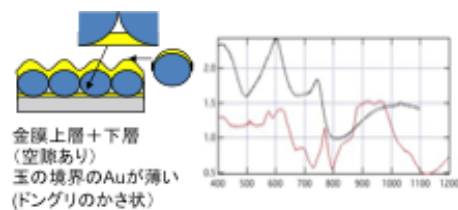


図3 微粒子の鑄型に対する金属の堆積状態を模擬した構造モデルの断面図(左)と得られた反射損失スペクトルの例(右: 黒線が実測値、赤線が計算値)

また、独自のアルゴリズムによる高速演算技術の追求に関しては、様々な検討を進めた結果、境界要素法が好適であるとの結論に至った。特に、本研究で対象としているサイクロイド様断面構造はその局所表面を二次曲線で表現することが適当であるため、二次曲線か

ら構成される放物面座標系への座標変換を行えば効率的な計算が可能となると見込まれる。ただし、ヘルムホルツ方程式の放物面座標系における積分表示解は既知でなかったため、その検討が必要であった。本研究ではその導出に取り組み、解を得ることに成功した。このことによって構造と光学特性の相関を見通しよく把握すること、ならびに、構造探索を極めて効率化することが可能となった。放物面座標系における積分表示解の導出成功は、本研究目的のみならず、広範な物理現象への適用が期待され、学術的価値の高い成果であると考えている。今後、大きな波及効果が見込まれる。課題[1]に関する成果は8件の口頭発表にて成果発信した。

[2] 「サイクロイド様曲面構造の創成」については、ナノインプリントによって極めて曲率の小さい凹凸構造を転写するためのプロセス条件を種々検討し、ノウハウを蓄積することができた。また、サブ波長構造の基材（ポリマー材料）によっては、被覆した金がセンシング実験中に剥離してしまうことが発生することが確認された。そのため、接着性の良い材料の探索を行い、ナノ構造の転写性・金との接着性・チップの曲げに対する柔軟性を兼ね備えたエポキシ系樹脂、および、アクリルシリコン系樹脂の2種を見出すに至った。

また、サイクロイド様断面構造の周期に対する高さの比が0.66~1の範囲で異なる4種のモールドを作製し、それによって複製されたチップのスペクトルを測定し、構造と機能の相関検討のための基礎データを取得した（図4）。その知見をより高性能なサブ波長構造の探索にフィードバックした。

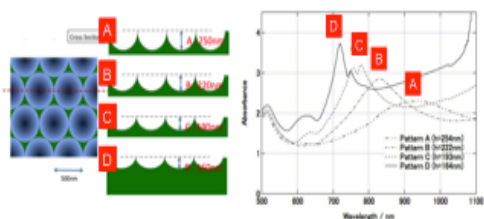


図4 周期と高さの比が異なる4種のサイクロイド様モールドの断面構造(左)とそれによって複製されたチップの反射損失スペクトル(右)

さらに、本研究に先行して検討を進めたフジツボ構造の性能を向上させ、かつ、工業的に製造することを可能とすることを目的として、微粒子をテンプレートとする構造について検討を行い、図5のような構造と特性を得た。このチップは450以上のRIU(従来構造の約2倍)の特性を示すことが確認されている。また、スペクトルのQ値向上と半値幅の狭帯化が見込まれ、より工業生産に適したサブ波長構造がシミュレーションによって予測されている。今後、当該構造の試作とセンシング性能検証を進める予定である。

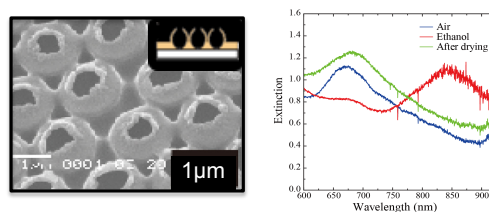


図5 微粒子をテンプレートとするサブ波長構造と反射損失スペクトル(緑:空気、赤:エタノール滴下時)

課題[2]に関する成果は4件の雑誌論文発表、2件の書籍(分担共著)、日本、および、PCT特許出願各1件、15件の口頭発表(うち5件は依頼講演)にて成果発信した。

[3] 「マルチスポットチップの作製」については、PETフィルムを基板とする6スポットチップ(2列×3行)の作製に成功し、各チップの特性バラツキの評価、ならびに、基板を湾曲させた時の光学特性の変化(安定性)などについて検討を行った(図6)。その結果、PETフィルム上のチップはガラス基板上のチップと同等のセンシング感度を示し、また、若干の変形(曲率半径76mmで湾曲させた)を与えても、センシング感度にはほとんど影響がないことが分かった(図6右図)。この結果は、保管や廃棄が容易である樹脂フィルム製チップの実用性を担保し、製品化を後押しする結果であると言える。この成果は4件の口頭発表にて成果発信した。

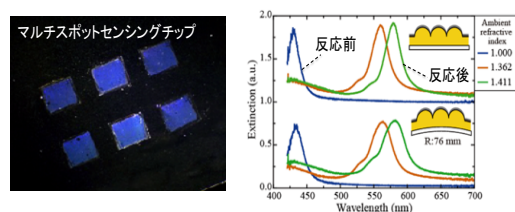


図6 6スポットチップの拡大図(左)とその反射損失スペクトル(右:右上はフィルムがまっすぐな場合、右下はR=76mmの湾曲変形を与えた場合)

[4] 「種々のバイオマーカーに対する検出感度の評価」については、AFMを用いた直接測定によってタンパク質と金属表面間の相互作用を測定する方法などを通じてデータを蓄積した。その結果、チップの表面修飾は当然ながらチオールに代表される化学結合により抗体を結合させることが当然ながら望ましいが、比較的分子量の高いタンパク系を用いる場合は物理吸着によっても比較的良好的なセンシング結果が得られることが確認され、実用化にあたっての選択肢を広げる結果を得たと考えている。これらの成果は3件の雑誌論文発表、2件の口頭発表として発信した。

[5] 「分光器を不要とする色度解析技術の確立」については、色度基準やカメラプロファ

イル情報を手がかりとした色度補正について検討を進めた。その結果、カメラで撮影した画像を WindowsPC 上で解析（撮影環境の影響低減補正、RGB 値による色度解析）するためのソフトを開発し、撮影画像からチップの応答を色度図上で確認できるようになった（図 7）。

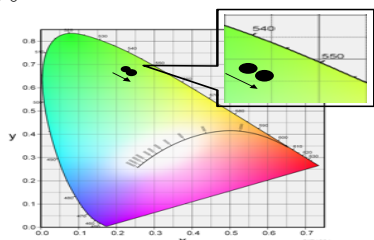


図 7 カメラで撮影されたチップ写真についてセンシングスポット部分の色解析結果を色度図上に表示した例

開発した色度計は、搭載された素子の集光機能に由来して、現在市販されている色度計に比べてより暗い反射光も捉えることができると期待できるため、本研究の目的であるセンシングチップへの適用に限定されず、印刷・塗装から農産物・食品まで、あらゆる分野の素材や物体の品質管理や分析に有用であると考えられる。そこで、2 件の展示会に出品し、広くアピールするとともに、実用化に向けた市場ニーズの収集なども行った。さらに、スマートフォン用に当該解析ソフトを移植し、搭載できれば、このような形態で、専用計測器を使用せずにチップの応答をユーザーが確認できるようになるため、セルフメディケーションや遠隔医療への利用も期待できるため、今後も引き続きシステムの高度化への努力を継続する予定である。

以上のように、当初計画に基づく研究開発は順調に展開されたと言える。また、最終年度に得られた放物面座標系における積分表示解の導出は、当初は予見していなかった大きな成果であり、今後の検証いかんによっては極めて広範な学術的インパクトをもたらす可能性があると考えている。

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 8 件）

Facile Fabrication of Various Submicron Functional Structures using Colloidal Spheres、福田 隆史、江本 顕雄、MOLECULAR CRYSTALS AND LIQUID CRYSTALS、vol. 597、pp. 15-19、2014/11

Direct Measurements of Interaction Forces between Proteins and Metal Surfaces by Atomic Force Microscopy、石田 尚之、川口

陽、今中 洋行、今村 維克、PROCEEDINGS OF THE 16TH ASIAN PACIFIC CONFEDERATION OF CHEMICAL CONGRESS (APCChe2015)、2015/09

Nanostructures of 3-aminopropyltriethoxy silane created on flatsubstrate by combining colloid lithography and vapor deposition、石田 尚之、西原 亮平、今中 洋行、今村 維克、COLLOIDS AND SURFACES A、vol. 495、pp. 39-45、2016/01

Real-time multi-channel Fourier transform spectroscopy and its application to non-invasive blood fat measurement、古川祐光、SENSING AND BIOSENSING RESEARCH、Vol. 8、pp. 55-58、2016/05

Adsorption of lysozyme on base metal surfaces in the presence of an external electric potential、Ei Ei Htwe、中間 雄飛、田中 宏、今中 洋行、石田 尚之、今村 維克、COLLOIDS AND SURFACES B-BIOINTERFACES、vol. 147、pp. 9-16、2016/07

Improved Fabrication Procedure for the fabrication of Sub-micron Pores with an Outer Shell Structure、浦野 修平、江本 顕雄、福田 隆史、PROCEEDINGS OF INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIC MATERIALS FOR ELECTRONICS AND PHOTONICS、pp. 115、2016/09

Fabrication and Optical properties of Metal-coated Anisotropic Hemispherical Structure Arrays、砂原 聖高、江本 顕雄、福田 隆史、PROCEEDINGS OF INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIC MATERIALS FOR ELECTRONICS AND PHOTONICS、pp. 124、2016/09

Fabrication of High-Density Array of Barnacle-like Porous Structures Using Polystyrene Colloidal Particle Monolayer and Poly(vinyl alcohol) Coating、浦野 修平、福田 隆史、江本 顕雄、COLLOIDS AND SURFACES A-PHYSICOCHEMICAL AND ENGINEERING ASPECTS、vol. 522、pp. 408-415、2017/03

〔学会発表〕（計 29 件）

シリコーンゴムモールド形成時の接着力調整のためのポリビニルアルコール薄膜、江本 顕雄、福田 隆史、第 63 回高分子討論会、長崎大学 文教キャンパス、2014/09/25

【依頼講演】 Formation of unique submicronscale structures and application for plasmonic biosensor、福田 隆史、瀬崎 文康、江本 顕雄、15th CHITOSE INTERNATIONAL FORUM ON PHOTONICS AND TECHNOLOGY、千歳科学技術大学、2014/10/03

【依頼講演】スマートデバイス制御型ポータブルバイオセンシングシステム、福田 隆史、産総研コンソーシアム「計測・診断システム研究協議会」平成 26 年度第 2 回シンポジウム、くまもと県民交流会館、2014/12/19

メタルコートされた異方的半球配列構造の反射光学特性、福田 隆史、江本 顕雄、第 62 回応用物理学会春季学術講演会、東海大学 湘南キャンパス、2015/03/11

メタルコートされた球・半球構造における反射光学特性の比較、江本 顕雄、川井 優也、大谷 直毅、福田 隆史、第 62 回応用物理学会春季学術講演会、東海大学 湘南キャンパス、2015/03/13

原子間力顕微鏡によるタンパク質と金属表面間相互作用の in situ 評価、川口 陽、今中 洋行、今村 維克、石田 尚之、第 66 回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島大学 郡元キャンパス、2015/09/12

紫外線硬化型シリコンゴムを用いた微細半球構造配列の作製、砂原 聖高、大谷 直毅、福田 隆史、江本 顕雄、第 74 回応用物理学秋季学術講演会、名古屋国際会議場、2015/09/14

変性ポリビニルアルコールを用いたシリコンゴムモールド形成時の接着力調整、江本 顕雄、福田 隆史、第 64 回高分子討論会、東北大学 川内キャンパス、2015/09/17

一般座標変換による仮想空間を利用したサブ波長構造における光伝播解析 (1)、福田 隆史、江本 顕雄、茨田 大輔、日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2015、筑波大学 東京キャンパス、2015/10/29

一般座標変換による仮想空間を利用したサブ波長構造における光伝播解析 (2)、茨田 大輔、江本 顕雄、福田 隆史、日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2015、筑波大学 東京キャンパス、2015/10/29

【依頼講演】フジツボ構造の形成によるプラズモン現象の効率的発生とバイオセンシングへの応用、福田 隆史、高分子学会 バイオミメティックス研究会、産総研つくば中央 共用講堂、2015/11/17

タンパク質と金属表面間相互作用の原子間力顕微鏡による直接測定、石田 尚之、川口 陽、今中 洋行、今村 維克、粉体工学会 52 回夏期シンポジウム、兵庫共済会館、2016/08/09

一般座標変換を用いた情報光学：構想、茨田 大輔、柏木 駿、福田 隆史、日本光学会 第 17 回情報フォトンクス研究グループ研究会、プ

ラムイン城陽、2016/09/06

異方性半球構造の作製とその光学異方性の検討、砂原 聖高、福田 隆史、江本 顕雄、第 77 回応用物理学会秋季学術講演会、朱鷺メッセ、2016/09/14

シラノール変性ポリビニルアルコールとコロイド微粒子を用いたフジツボ状多孔性フィルムの形成、浦野 修平、福田 隆史、江本 顕雄、第 65 回高分子討論会、神奈川大学 横浜キャンパス、2016/09/16

略半球表面をもつサブ波長構造体における光機能性の検討、福田 隆史、江本 顕雄、茨田 大輔、日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2016、筑波大学 東京キャンパス、2016/11/01

一般直交曲線座標を用いた多層周期構造物における光伝播解析方法の検討、茨田 大輔、江本 顕雄、福田 隆史、日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2016、筑波大学 東京キャンパス、2016/11/01

【招待講演】高い Q 値を示す局在プラズモンチップとポータブルセンシングシステムの開発、福田 隆史、平成 28 年度先端産業研究交流会【医療・福祉機器関連】、ホテルアソシア 静岡、2017/02/03

フレキシブル基板上に作製したマルチスポットセンシングチップ、江本 顕雄、福田 隆史、第 64 回応用物理学会春季学術講演会、パシフィコ横浜、2017/03/15

種々金属薄膜をコートした異方的半球構造の反射スペクトルの評価、砂原 聖高、福田 隆史、江本 顕雄、第 64 回応用物理学会春季学術講演会、パシフィコ横浜、2017/03/15

任意曲面間の光伝播解析のための座標変換を用いた微分方程式の導出、茨田 大輔、福田 隆史、第 64 回応用物理学会春季学術講演会、パシフィコ横浜、2017/03/15

フジツボ状多孔質膜の作製とセンシング応用の検討、江本 顕雄、浦野 修平、福田 隆史、第 78 回応用物理学会秋季学術講演会、福岡国際会議場、2017/09/06

曲率パラメータを用いた仮想曲空間における光伝播解析方法の検討、茨田 大輔、山東 悠介、福田 隆史、第 78 回応用物理学会秋季学術講演会、福岡国際会議場、2017/09/08

ソフトインプリントを用いた残膜のない孤立した高分子パターンニングの検討、安藤 潤、福田 隆史、江本 顕雄、第 66 回 高分子討論会、愛媛大学、2017/09/21

【依頼講演】サブ波長構造を利用した高感度センシングとポータブルシステム開発、福田隆史、日本学術振興会 情報科学用有機材料第 142 委員会 研究会、PORTA 神楽坂、2018/02/13

ポリスチレンの spinodal dewetting による微粒子形成を利用したセンサーチップ、田口巴里絵、大上 丞、福田隆史、江本 顕雄、第 65 回応用物理学会 春季学術講演会、早稲田大学 早稲田キャンパス、2018/03/17

回転放物面座標系における光波伝播式の導出、茨田 大輔、山東 悠介、福田隆史、谷田貝豊彦、第 65 回応用物理学会 春季学術講演会、早稲田大学 早稲田キャンパス、2018/03/19

フォトポリマーの重合時交差拡散を利用したマイクロ流路作製技術、木本 匠、江本 顕雄、福田隆史、第 65 回応用物理学会 春季学術講演会、早稲田大学 早稲田キャンパス、2018/03/20

フジツボ状多孔質膜の作製とセンシング応用の検討、安藤 潤、福田隆史、江本 顕雄、第 65 回応用物理学会 春季学術講演会、早稲田大学 早稲田キャンパス、2018/03/20

〔図書〕(計 2件)

医療・ヘルスケア分野向けエレクトロニクス技術の最新展開 超小型バイオセンシングシステムのスマートデバイスによる無線操作技術の開発、福田隆史、江本 顕雄、瀬崎 文康、(株) 情報機構、2014/06/25

生体模倣技術と新材料・新製品開発への応用 フジツボ構造の形成によるプラズモン現象の効率的発生とバイオセンシングへの応用、福田隆史、江本 顕雄、瀬崎 文康、(株) 技術情報協会、2014/07/31

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3件)

名称：局在型表面プラズモン共鳴センシングチップおよび局在型表面プラズモン共鳴センシングシステム
発明者：福田隆史、江本顕雄
権利者：(国研) 産業技術総合研究所
種類：特許
番号：特願 2014-158793
出願年月日：2014/08/04
国内外の別： 国内

名称：局在型表面プラズモン共鳴センシングチップおよび局在型表面プラズモン共鳴セン

シングシステム

発明者：福田隆史、江本顕雄
権利者：(国研) 産業技術総合研究所
種類：特許
番号：PCT/JP2015/071866 (W I P O)
出願年月日：2015/07/31
国内外の別： 国外

名称：集光機能を有する分光素子および該素子を利用した分光装置
発明者：江本 顕雄、福田隆史
権利者：学校法人同志社、(国研) 産業技術総合研究所
種類：特許
番号：特願 2018-038277
出願年月日：2018/03/05
国内外の別： 国内

○取得状況 (計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田 隆史 (FUKUDA、Takashi)
(国研) 産業技術総合研究所・電子光技術研究部門・主任研究員
研究者番号：5 0 3 5 7 8 9 4

(2) 研究分担者

古川 祐光 (FURUKAWA、Hiromitsu)
(国研) 産業技術総合研究所・電子光技術研究部門・上級主任研究員
研究者番号：0 0 3 0 0 8 9 8

(3) 研究分担者

石田 尚之 (ISHIDA、Naoyuki)
岡山大学・自然科学研究科・准教授
研究者番号：8 0 3 4 4 1 3 3

(4) 研究分担者

茨田 大輔 (BARADA、Daisuke)
宇都宮大学・工学研究科・准教授
研究者番号：8 0 4 0 0 7 1 1

(5) 研究分担者

江本 顕雄 (EMOTO、Akira)
同志社大学・理工学部・准教授
研究者番号：8 0 5 0 9 6 6 2