

令和 3 年 6 月 12 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03136

研究課題名（和文）異方場に配されたアトリットル空間への電場集中と2波長高感度モバイルセンサへの応用

研究課題名（英文）Electric field concentration in Atliter space arranged in anisotropic field and its application to two wavelength high sensitivity mobile sensor

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・研究チーム長

研究者番号：50357894

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新しい電磁界シミュレーションアルゴリズムの開発や設計されたナノ構造の実現のためのソフトインプリントプロセス技術の開発、微細スポットティングによるマルチファンクション化技術などの基礎的な技術基盤の醸成を進めるとともに、高感度で高精度なセンシングチップ、ならびに、簡易計測システムの構築によって実験的なコンセプト実証を行なった。その結果として、極めて安価、かつ、迅速（非標識）なメタロアッセイ技術の実現に向けた様々な要素技術の創生とデバイス提案を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて得られた成果は、可視光領域の反射色をプローブとする勘弁で高感度な物理化学的プラットフォームとして機能する。したがって、“救急患者の急性中毒判定”、“ベッドサイドでの服薬管理”、“駅前健康診断”など、迅速性・簡便性が要求される様々な臨床検査シーンへの応用に活用できると期待される。また、開発した電磁波計算アルゴリズムは、ナノ構造の光学機能を構造パラメータの関数として探索的に推定することに極めて有効であり、様々なナノフォトニックデバイス・光学素子の設計に適用対象を拡げてゆくことが可能な汎用シミュレーション技術となりうるものとして今後のさらなる展開が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this research, we have developed several fundamental technologies such as a new electromagnetic field simulation algorithm, a soft imprint process technology for realizing a designed sub-wavelength structure, and fine spotting technology. Experimental proof of concept was carried out by developing a highly sensitive sensing chip and a simple optical measurement system. As a result, we have succeeded to create various fundamental technologies and proposed devices for the realization of low-cost and rapid (unlabeled) metallo-assay technology.

研究分野：バイオフォトニクス

キーワード：サブ波長構造 構造二色性 超効率電場集中 センシングチップ ポータブルデバイス

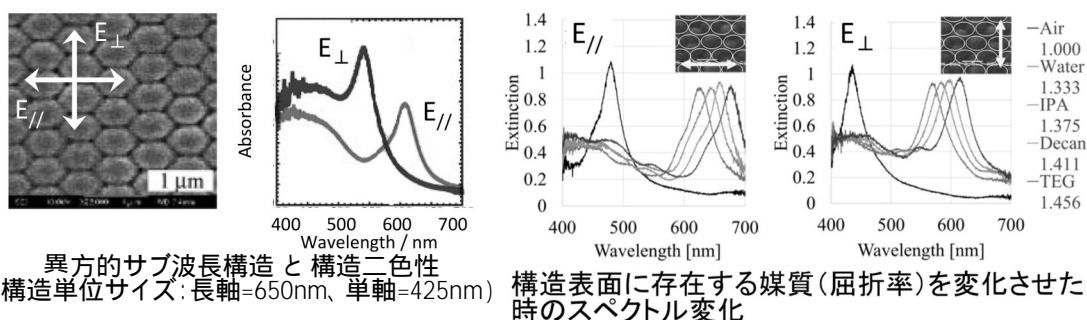
1. 研究開始当初の背景

超高感度バイオセンシングのデバイスや原理に関する研究は国内外を問わず極めて活発であり、当該研究分野の必要性・重要性は議論を待たない。プラズモンクス物理の進展も相まって、いかなる材料/プロセスを用いて所望の構造を構築し、高機能なセンシングを実現するか？というフェーズに至っていると考えている。“高機能”とは、超高感度性はもちろん、高い再現性・簡便性・迅速性・低コスト性など様々な視点からの要求を包含している。

申請者らは、シリコーンゴムに転写された微粒子最密充填構造を延伸した鋳型を用いて、紫外線硬化樹脂上に異方的サブ波長構造(異方場に配置されたアトリットル空間)を形成するプロセスを確立し、ディスプレイ可能な局在プラズモンチップとして非標識出の高感度センシング(例えば、不活性化インフルエンザウィルス(H1N1)に対する検出感度がイムノクロマト法の50倍以上であること)を実証してきた。

さらに、当該構造に直線偏光の白色光を照射すると、左下図に示す通り、延伸方向に平行な方位と垂直な方位で反射スペクトルが大きく異なる(構造二色性が発現する)ことを見出していた。

また、センシングターゲットがチップ表面に捕捉され、屈折率変化を生ずると、各偏光方向の吸収ピークが右下図のようにシフトすることも見出していた。



異方的サブ波長構造と構造二色性
(構造単位サイズ:長軸=650nm、単軸=425nm)

構造表面に存在する媒質(屈折率)を変化させた時のスペクトル変化

2. 研究の目的

上述の経緯を踏まえ、我々は、高感度性を追求するためのサブ波長構造設計に役立つ新規な電磁波解析アルゴリズムの考案、利便性の高い高感度・高信頼性センシングチップの創成、さらには、上記チップの応答を検知するポータブル検査機の開発に取り組み、ポイント・オブ・ケア検査分野への貢献を目標とした研究に取り組む。

3. 研究の方法

本研究では、これまでに我々が積み上げてきた「サブ波長構造への知見」、「シリコーン樹脂を用いたナノインプリント技術」、「新規光学素子設計技術」などに立脚し、以下の課題に取り組み、目的の達成を目指した。

[1] 超高効率電場集中構造の設計:

一般座標変換という新規・独自の手法に基づく厳密・高速な電磁場解析により、Q値(電場集中度)と屈折率応答性(スペクトルシフト量)の大きなアトリットル空間構造を設計する。

[2] 超高効率電場集中構造の創成・評価:

設計したアトリットル空間構造をソフトナノインプリント法で高精度に転写するために、流体力学的考察・界面の濡れ・脱ガスなどの考究を含むプロセス技術の精緻化を進める。また、得られる構造と機能の検証を行い、設計とのズレをフィードバックし、機能の最大化を図る。

[3] 7スポット機能表面の創成:

本研究の目的達成には6種のメタロアッセイが必要であり、1つの基準スポットを加えた7スポットチップを作製する。各スポットには異なる金属キレート剤を配置する。その結果、各スポットごとに、異なる誘電環境変化がもたらされ、異なるスペクトルシフト応答が観察される。これを検出し、検量線に照らすことで、定量化が可能となる。

[4] 模擬血清試料を対象とした検出感度の定量評価:

模擬血清(アルブミン、グロブリンのリン酸緩衝生理食塩水溶液に規定の金属イオンを添加した試料)を調製し、上記で作製されるチップの機能確認をMg、Zn、Cu、Ca、Fe、Liごとに実施し、ダイナミックレンジと検出下限値を定量評価してセンシング技術を確立する。

[5] ポータブルセンシングシステムの確立:

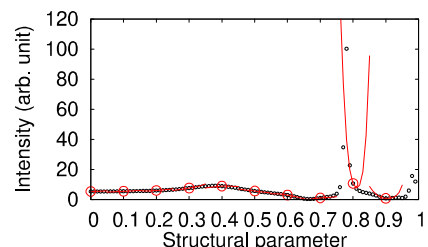
チップの反射スペクトルを簡便に解析すべく、偏心フレネルレンズと小型カメラを組合せた独自のスペクトル計測器を開発し、ポータブルな迅速検査システムを実現する。

4. 研究成果

[1] 超高効率電場集中構造の設計：

サブ波長構造を含む素子の光学機能を探索的に設計するためには、パラメータを変えながら光電磁場解析を繰り返し行う必要がある。通常は数値計算で電磁場解析され、数値的な結果から傾向を予測するのは難しいため、パラメータは細かく変える必要がある。したがって、一般には計算コスト増大の問題を伴う。その課題を解決するアプローチとして、本研究では摂動的境界要素法を用いる。この方法を用いると、構造の変化に対する機能変化を予測しやすくなる。サブ波長構造の構造をパラメータ (p) の関数として右式のように表現すると (パラメータは複数取りうるが、ここでは簡単のため p のみで表記) と、 E_z と $\partial E_z / \partial \xi$ 、 $\partial E_z / \partial p$ と $\partial \partial E_z / (\partial \xi \partial p)$ 、 $\partial^2 E_z / \partial p^2$ と $\partial \partial^2 E_z / (\partial \xi \partial p^2)$ のように、逐次的に求めることによって式のテイラー係数が求められる。

$$E(x; p) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{m!} \frac{\partial^m E(x; 0)}{\partial p_1^m} (p - p_0)^m$$

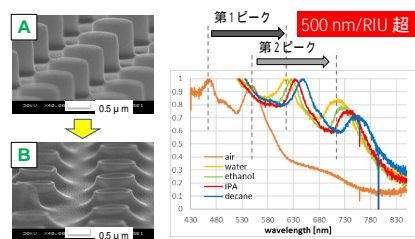


これを摂動的境界要素法と呼ぶことにするが、この方法の最大のメリットは、右下図の赤丸のように一旦、粗刻みでパラメータに敏感な範囲を掴んだ上で、最適値を探索できる点である。このアルゴリズムによって、所望の観測点における電場増幅効果を最大化するための最適構造を少ない計算コストで見出すことができるようになった。

この成果は今後の様々なナノフォトニックデバイス・光学素子設計にも有効であり、適用対象の拡大を含めて展開が期待できる。

[2] 超高効率電場集中構造の創成・評価：

設計した構造を得るため、ポリスチレン鋳型 (右図 A) をソフトナノインプリント法で高精度に作製した上で、PVA でコートし、プラズマ処理後にトルエンに浸漬することで右図 B (中空の切り株) のような形状ムラの小さい規則的な構造を得た。スパッタ等で 100nm 程度の金をコートすることで、500nm/RIU を超える大きなスペクトルシフトを得ることに成功した。このことにより、安価で使い捨てしやすいが、高感度な検出が可能なプラズモンチップを得るための技術基盤が確立された。



[3] 7スポット機能表面の創成：

さらに、プラズモンチップ上に、当該サブ波長構造からなる7つの領域を最密パターンニングした。中心部はチップの特性確認用の基準スポット、その周囲の6つのスポットには6種のメタロアッセイ試薬 (金属キレート剤) が塗布されており、1回の検体滴下で6種の金属 (Mg, Zn, Cu, Ca, Fe, Li) を分析できるようにすることができた。

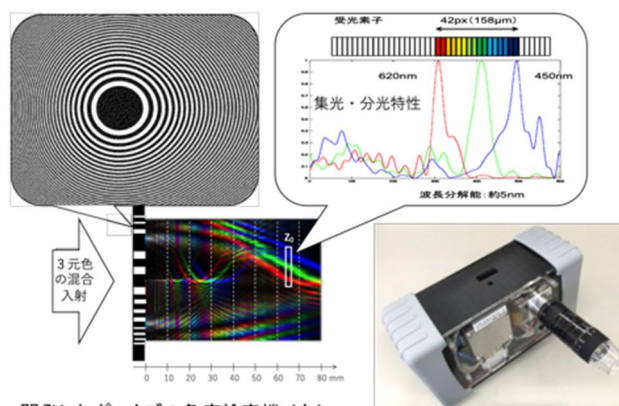


[4] 模擬血清試料を対象とした検出感度の定量評価：

模擬血清を用いたチップの性能検査を行い、以下のような検出濃度範囲で動作できることを確認した。Mg : 2~50、Zn : 0.1~10、Cu : 1~10、Ca : 1~100、Fe : 1~10、Li : 0.1~20 (いずれも単位は $\mu\text{g}/\text{mL}$)。これらの値は、臨床検査で用いられているメタロアッセイ試薬の検出範囲と概ね同じであり、開発チップが実用的な性能を示していることが確認できた。

[5] ポータブルセンシングシステムの確立：

さらに、光伝搬シミュレーションを通じて設計した偏心フレネルレンズウィリソグラフィにより作製し、当該素子の集光・分光機能を確認した。この素子を1次元センサアレイ、ボード PC と組み合わせることでポータブル色度計の実現にも成功した。



開発したポータブル色度検査機 (右)、集光・分光機能を備えた偏心フレネルレンズ (左上) と空間伝搬 (左下)、集光・分光機能の特性データ (右上)

以上の成果により、当初目的通り、ドラッグストア・駅前クリニック・ベッドサイドのいずれにおいても簡便にメタロアッセイを行うことができるようになった。今後は、さらにチップのサブ波長構造の機能を向上させ、目視での色度分析を可能にすべく検討を進める。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 J. Ando, A. Kato, T. Fukuda and A. Emoto	4. 巻 5
2. 論文標題 Decimating Spatial Frequency Components in Periodically Modulated Nanoscale Surface Structures for Sensing of Ambient Refractive Index Changes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 3513-3521
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsomega.9b03811	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 M. Taguchi, T. Ogami, J. Ando, T. Fukuda, and A. Emoto	4. 巻 558
2. 論文標題 Ag-coated submicron particles of polystyrene formed by dewetting process and their application in multi-functional biosensor-chips	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 COLLOIDS AND SURFACES A-PHYSICOCHEMICAL AND ENGINEERING ASPECTS	6. 最初と最後の頁 171-178
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.colsurfa.2018.07.007	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 -

1. 著者名 鶴島 数也、福田 隆史、江本 顕雄	4. 巻 58
2. 論文標題 シリコン粘着テープの種々の基板に対する接着特性の調査	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 同志社大学ハリス理化学研究報告	6. 最初と最後の頁 31-38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14988/pa.2017.0000016823	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 -

〔学会発表〕 計30件（うち招待講演 3件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 A. Emoto, J. Ando and T. Fukuda
2. 発表標題 Fine porous structures fabricated from poly(vinyl alcohol)-coated polystyrene templates for functional biosensing chip
3. 学会等名 24th Microoptics Conference (MOC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Tanaka, R. Obara, T. Fukuda and A. Emoto
2. 発表標題 Optical Simulation of diffraction characteristics of Eccentric Fresnel Lenses for a Compact Spectrometer
3. 学会等名 24th Microoptics Conference (MOC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Emoto, T. Yasui, K. Yamaguchi, T. Fukuda and E. Hase
2. 発表標題 コーゲン繊維の明視野下における偏光顕微鏡観察
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 D. Barada, H. Nagayama and T. Fukuda
2. 発表標題 形状パラメータ付き境界要素法を用いた光散乱の二体間距離依存性解析
3. 学会等名 第80回応用物理学会 秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Emoto, J. Ando and T. Fukuda
2. 発表標題 ポリビニルアルコールでコートされたポリスチレン鋳型から作製する微細な多孔性表面
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 D. Barada, Y. Sando, Y. Arai, T. Fukuda and T. Yatagai
2. 発表標題 放物面CGH設計のための三次元放物面座標系におけるヘルムホルツ方程式の解の導出
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Emoto, J. Ando and T. Fukuda
2. 発表標題 高機能バイオセンサーチップの開発 -微細構造形成からチップ作製および検出システムの開発まで-
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会 第40回年次大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 A. Emoto, J. Ando and T. Fukuda
2. 発表標題 フジツボ状多孔性膜の作製条件における孔構造サイズの影響
3. 学会等名 第67回応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 D. Barada and T. Fukuda
2. 発表標題 三次元転送行列法を用いた金被覆異方的半球配列構造の反射光学特性の解析
3. 学会等名 第67回応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田 隆史
2. 発表標題 高機能性サブ波長構造の探索と センシングシステムの構築
3. 学会等名 第14回プラズモニック研究会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中 絢也、油谷 剛志、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 Design and Fabrication of Eccentric Fresnel Lenses for a Compact Spectrometer Based on a Inline Optical Arrangement
3. 学会等名 11th International Conference on Optics Photonics Design and Fabrication (ODF'18) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口 巴里絵、大上 丞、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 Ag-Coated Submicron Particles of Polystyrene Formed by Dewetting Process and Their Application: Multi-Functional Biosensor-Chips
3. 学会等名 11th International Conference on Optics Photonics Design and Fabrication (ODF'18) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木本 匠、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 Desktop Fabrication of Microfluidic Cells Based on Molecular Migrations under Photopolymerization as a Concept of "Minimal Fab"
3. 学会等名 11th International Conference on Optics Photonics Design and Fabrication (ODF'18) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安藤 潤、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 Development of Barnacle-Like Porous Structure in a Submicron Scale For a Highly-Functional Biosensor Chip
3. 学会等名 11th International Conference on Optics Photonics Design and Fabrication (ODF'18) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 茨田 大輔、山東 悠介、新井 祐亮、福田 隆史、谷田貝 豊彦
2. 発表標題 回転放物面座標系における光波伝播式の導出(II)
3. 学会等名 第79回 応用物理学会 秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永山 博士、茨田 大輔、福田 隆史、東口 武史
2. 発表標題 境界要素法を用いた形状パラメータによる光伝播解析方法の提案
3. 学会等名 第79回 応用物理学会 秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木本 匠、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 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(2)
3. 学会等名 第79回 応用物理学会 秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木本 匠、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 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(3)
3. 学会等名 第66回 応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤 潤、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 フジツボ状多孔質膜の作製とセンシング応用の検討
3. 学会等名 第66回 応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉永 武真志、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 銀コートされたポリスチレン微粒子の反射および散乱特性
3. 学会等名 第66回 応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 茨田 大輔、永山 博士、福田 隆史
2. 発表標題 形状パラメータ付き転送行列法を用いた回折光学素子の設計
3. 学会等名 第66回 応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江本 顕雄、浦野 修平、福田 隆史
2. 発表標題 フジツボ状多孔質膜の作製とセンシング応用の検討
3. 学会等名 第78回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 茨田 大輔、山東 悠介、福田 隆史
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第78回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安藤 潤、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第66回 高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田 隆史
2. 発表標題 ポータブル分光光度計による生体試料中の微量成分検出 / モニタリング
3. 学会等名 医薬品原料の研究・開発・製造のための機器・装置展 (P-MEC)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田 隆史
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本学術振興会 情報科学用有機材料 第142委員会 研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安藤 潤、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 フジツボ状多孔質膜の作製とセンシング応用の検討
3. 学会等名 第65回応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口 巴里絵、大上 丞、福田 隆史、江本 顕雄
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第65回応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木本 匠、江本 顕雄、福田 隆史
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第65回応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 茨田 大輔、山東 悠介、福田 隆史、谷田貝 豊彦
2. 発表標題 回転放物面座標系における光波伝播式の導出
3. 学会等名 第65回応用物理学会 春季学術講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 流路デバイス及びその製造方法	発明者 江本 顕雄、福田隆史、木本 匠	権利者 産業技術総合研究所、徳島大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-126904	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 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 産業技術総合研究所、徳島大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-038277	出願年 2018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
研究分担者	茨田 大輔 (Barada Daisuke) (80400711)	宇都宮大学・工学部・准教授 (12201)	
研究分担者	江本 顕雄 (Emoto Akira) (80509662)	徳島大学・ポストLEDフォトリソ研究所・特任講師 (16101)	
研究分担者	古川 祐光 (Furukawa Hiromitsu) (00300898)	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・研究チーム長 (82626)	

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
---------	---------