

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：11501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26888002

研究課題名(和文) 分子レセプターを修飾した有機薄膜トランジスタ型センサーデバイスの開発

研究課題名(英文) Development of Chemical Sensors based on Organic TFT Functionalized with Molecular Receptors

研究代表者

南 豪 (Minami, Tsuyoshi)

山形大学・理工学研究科・助教

研究者番号：70731834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：有機トランジスタ(OFET)は機械的柔軟性や簡便な塗布法による作製が可能であるなど、化学センサのプラットフォームとして魅力的な電子デバイスである。本研究では、水系媒質中における生体関連化学種の検出を指向し、当該デバイスへの分子認識機構の導入を試みることで、化学センサデバイスの構築に取り組んだ。各標的種に対して捕捉能が知られている種々の人工レセプタ分子を自己組織化単分子膜として検出電極上に導入し、カチオン・アニオン・中性低分子種からタンパク質に至るまで、水中に含まれるさまざまな化学種の認識情報を有機トランジスタによって電気的に読み出すことに成功した。

研究成果の概要(英文)：Organic field-effect transistors (OFETs) are some of the most intriguing electronic devices because of their attractive properties such as mechanical flexibility, printability and low-manufacturing costs. While OFETs could be applied to powerful sensor devices, the development of OFET-based chemical sensors from the viewpoint of analytical and molecular recognition chemistry is still in its infancy. With that in mind, we have fabricated chemical sensors based on extended-gate type OFETs functionalized with artificial molecular receptors. As a result, the fabricated OFET sensors can detect biologically and/or environmentally important analytes such as heavy metal ions, phosphates, saccharides and proteins in aqueous media.

研究分野：生体関連化学

キーワード：分子認識化学 超分子化学 有機トランジスタ センサー

1. 研究開始当初の背景

有機トランジスタ (OFET) に代表される有機半導体デバイスは、従来の無機半導体デバイスでは実現困難な性質を有し、国内外で激しい競争がおこなわれている研究分野である。有機半導体材料は π 電子共役系を有する有機化合物群の総称であり、それらを用いたデバイスの特色としては、(1) 機械的柔軟性、(2) 塗布成膜法の適用による大面積デバイスの構築や製造コスト低減、(3) 低環境負荷・簡便な作製が可能 — といった点が挙げられる。これまでの OFET 研究は、有機発光ダイオード (有機 EL) と組み合わせたフレキシブルディスプレイの実現を目指し展開されてきたが、上記の特色やその課程で培われてきた知見をディスプレイ開発のみに用いるのでは、OFET の有する魅力を有する十分に活かしきれていないと言える。すなわち、化学・生体関連物質検出機構を OFET に組み込むことで、その特色を活かした新たなセンサデバイスが実現できると考えられる。

OFET は化学センサのプラットフォームとして魅力的なデバイスであるが、OFET に基づく化学センサ開発は萌芽段階であり、先行研究例は非常に少ない。数少ない例としては、レセプタ分子を介さず、かつ乾燥状態にて、デバイスへの物理吸着に基づく生体関連物質の検出例などが報告されているが、超分子・分子認識化学の観点からは検討されていない。OFET を化学・生体関連物質の検出素子へと適用するためには、分子間相互作用に基づきこれら標的種を捕捉し得るレセプタ分子の導入が不可欠となる。

2. 研究の目的

本研究では、有機デバイス工学と超分子・分子認識化学を融合させた学際的研究領域の開拓を目標とし、分子認識現象に基づいた OFET 型化学センサデバイスの開発に取り組む。具体的には、(1) 水溶液中での標的種検出が可能な低電圧駆動 OFET の作製、(2) OFET への人工レセプタ分子の導入 (3) レセプタ修飾 OFET を用いた小分子～巨大分子の水溶液中での検出の 3 点に着目して研究をおこなう。

OFET 型化学センサは、小型化が容易で機械的柔軟性を有するだけでなく、検出回路との一体化によって大型装置がなくても測定が可能である。本研究を通じ、生体や環境中に含まれる様々な標的種をオンデマンドに分析可能なセンサデバイスの実現を目指す。

3. 研究の方法

(1) 低電圧駆動 OFET の作製

生体関連物質は水系媒質に含まれるため、OFET をセンサに用いるにあたっては低電圧下で動作することが求められる。一般的な OFET は動作に高電圧 (10 V 以上) を要す

るが、本研究では自己組織化単分子膜 (SAM) と酸化アルミニウム (AlOx) の複合膜をゲート誘電体層に用いることで、数 V で動作可能な OFET を作製した (図 1)。半導体層としては、膜均一性に優れた高分子半導体 (PBTTT-C₁₆) を用い再現性の良いデバイス特性が得られるよう設計した。また、有機半導体層と検出部位 (電極) が分離した延長ゲート型構造 (図 1) を適用することで、安定した出力信号が得られるようデバイスを構築した。

(2) OFET へのレセプタ分子導入

標的種の選択的検出を実現するためには、それらに対し相互作用し得るレセプタ分子を検出部位に組み込む必要がある。そこで、カチオン・アニオン・中性低分子やタンパク質など各分子に対し認識能を有するレセプタを設計・合成し、SAM として電極上に集積化することで、水溶液中でも機能発現する検出部位の構築をおこなった。

(3) レセプタ修飾電極を有する OFET による標的種の検出

レセプタを修飾し、分子認識能を賦与された電極を OFET に接続し、様々な標的種の電気的検出に取り組んだ。具体的なターゲットとして、ヒスタミン、金属イオン類 (カチオン)、フッ化物イオン、リン酸イオン (アニオン)、単糖類 (中性分子)、リンタンパク質の滴定実験をおこなった。

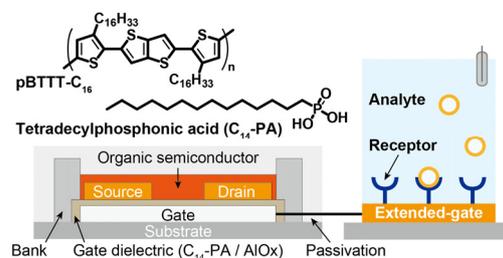


図 1 延長ゲート型 OFET の構造

4. 研究成果

はじめに、化学センサのプラットフォームとなるデバイスとして、低電圧駆動可能な延長ゲート型 OFET を作製し、その基本特性を評価した。その結果、3 V 以下の電圧印加にて良好なスイッチング特性がみられ、安定した出力電流が得られた。デバイス特性の均一性や再現性についても、高分子半導体を用いたことにより良好な結果が得られたことから、当該デバイスは水溶液中での分子認識情報を読み出すのに十分な特性を有していることを確認した。

レセプタ分子による電極の機能化に関しては、検出部位となる延長ゲート電極に金

(Au) を用い、チオール基を導入したレセプタ分子を Au-S 結合に基づき SAM として修飾をおこなうことで達成した。種々のレセプタ分子の金電極上への導入に関しては、水接触角や大気下光電子収量分光法 (PYS), X 線光電子分光法 (XPS), エリプソメトリーなどの測定法を用いて確認をおこなったところ、レセプタ分子膜の形成に起因する変化がそれぞれみられた。

OFET デバイスとレセプタ分子で修飾した検出電極の構築にそれぞれ成功したため、これらを組み合わせた化学センサの評価をおこなった。各標的種の滴定実験をおこない、また選択性を確認することで、その検出能を調査した。

カチオン性分子は、静電相互作用や水素結合、配位結合に基づいて捕捉され得る。本研究ではまず、生体の神経伝達において重要な役割を担うアミン類の一種であるヒスタミンの検出に取り組んだ。延長ゲート電極上に 5-カルボキシ-1-ペンタンチオールを修飾し、カルボキシ基とヒスタミンとの間で働く静電相互作用ないし水素結合に基づいた捕捉を試みたところ、ヒスタミンの濃度に依存した OFET 特性のシフトがみられた (図 2)。生体内において、ヒスタミン受容体はアスパラギン酸やトレオニン残基のカルボキシ基部位が多点的にヒスタミンを捕捉することが知られており、また合成分子によるヒスタミン認識においてもカルボキシ基による多点認識は有用であることから、本結果は SAM によるレセプタ分子の集積化がその検出に大きく寄与したものと考えられる。

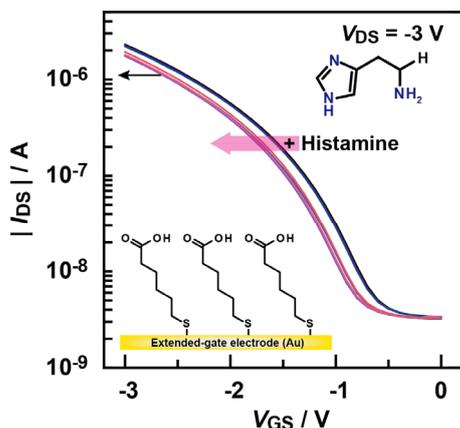


図 2 カルボキシ基修飾 OFET によるヒスタミンの電気的検出

他のカチオン種の検出として、重金属イオン類の検出にも取り組んだ。水銀(II)イオン

(Hg^{2+}) に対し結合親和性を有するジピコリルアミン誘導体 (DPA) を延長ゲート電極上に SAM として化学修飾し、OFET による検出に取り組んだところ、 Hg^{2+} の濃度増大に伴う電気特性の変化が観測された。また XPS による表面元素分析の測定結果も、DPA 修飾電極表面への Hg^{2+} の捕捉を支持した。選択性の検討においては、 Hg^{2+} 以外の金属種に対しても DPA の金属配位能に基づいた信号変化がみられた。この結果は、DPA のカチオン認識能を反映していることを示唆する一方、 Hg^{2+} 以外の金属種に対するキレート能が知られているジピコリン酸を系中に共存させることにより、 Hg^{2+} の選択的認識に成功した (図 3)。

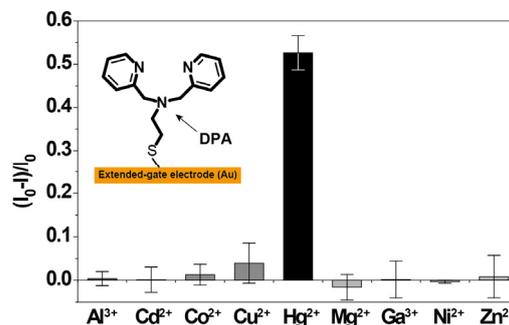


図 3 ジピコリン酸共存下における DPA 修飾 OFET による重金属イオン類検出

アニオン種の検出においては、カチオン種同様に水素結合や静電相互作用の活用が考えられるが、カチオン種と比べると水中での検出は難しい。これは、アニオンは等電子的カチオンと比べるとサイズが大きく、形も多様であり、さらに強く水和されていることに起因する。そこで、ルイス酸-ルイス塩基反応を用いたフッ化物イオン (F^-) の検出、および配位結合に基づくリン酸イオン類の検出を試みた。

ルイス塩基性を有する F^- の検出に関しては、ホウ素の空の p 軌道に由来したルイス酸性を示すフェニルボロン酸 (PBA) を適用した。この際、PBA には電子求引性のニトロ基が導入されており、これによってボロン酸のルイス酸性度を高め F^- に対する結合親和性の向上を図った (図 4)。種々のアニオンへの滴定実験の結果、酢酸イオンやリン酸二水素イオンに対してもやや応答を示したものの、 F^- に対し最も強い応答を示し、さらにほかのハロゲン化合物イオン類にはほとんど応答を示さないことがわかった (図 4)。

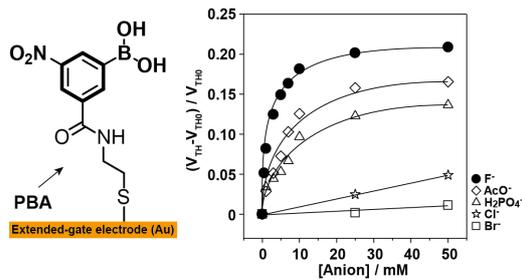


図4 PBA-SAM 修飾電極と OFET によるアニオン類検出

配位結合を活用したリン酸イオン類の検出に際しては、DPA と亜鉛(II)イオンの複合体 (Zn(II)-DPA) をレセプタに用いた。当該複合体はリン酸イオン類に対する結合親和性が知られているため、先に説明した DPA-SAM に Zn^{2+} を配位させた錯体を用いて、リン酸イオン類の検出を OFET によっておこなった。種々のリン酸イオン類 (アデノシン一リン酸 (AMP), アデノシン二リン酸 (ADP), アデノシン三リン酸 (ATP), ピロリン酸 (PPi), リン酸一水素イオン (Pi), イノシトール三リン酸 (IP₃), イノシトール六リン酸 (IP₆)) の滴定実験を試みたところ、各標的種に対し交差応答的な信号変化が得られた (図 5)。一方で、ハロゲン化物イオン類に対しては応答を示さなかったことから、本応答は、Zn(II)-DPA のアニオン認識能を反映した結果であると推察される。種々の化学種に対する交差応答的な信号変化は、多変量解析によって各化学種の識別が可能であることから、本結果は OFET によるセンサアレイ構築に向けた有用な知見であるといえる。

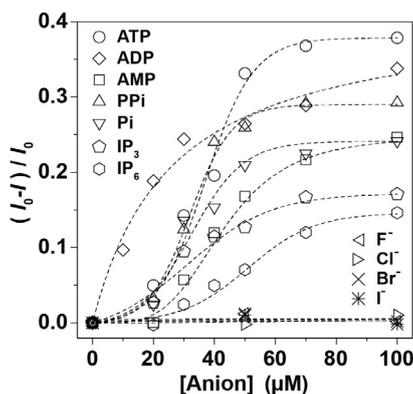


図5 リン酸イオン類への交差応答性

中性分子種は正負の電荷を有する分子と異なり、静電相互作用や配位結合による捕捉が困難である。また、電極表面での電荷状態の変化を検出原理とする OFET 型化学センサにおいては、中性分子の捕捉に伴う検出信号の変化はそれらに比べて弱いと予想される。生体関連物質の中でも代表的な中性分子として、グルコースをはじめとした糖類検出は重要であり、その検出にあたっては PBA のジオール体との可逆的相互作用に着目した。

PBA は、水中において糖類と動的共有結合に基づくフェニルボロネートエステルを形成するため、本レセプタを修飾することによって、OFET においても中性分子認識が可能であると予想した。グルコースの滴定実験をおこなったところ、その濃度増加に伴う正側への伝達特性のシフトが観測された。このシフトは、延長ゲート電極上において負電荷量が増大したことを示唆しており、電極上の PBA がグルコースと結合し、アニオン性フェニルボロネートを形成したことに起因するとと思われる。一方で、他の単糖類の検出を試みたところ、グルコースだけが異なる応答パターンで比較的強い変化を示すことが見出された (図 6)。これらの違いは、グルコース以外の単糖類では PBA と 1:1 で結合するのに対して、グルコースはフェニルボロン酸に対し 1:2 で結合したビスボロネート複合体を形成しているといった、結合様式の違いに起因すると推察される。一般的に、単糖類の中でもグルコースと PBA の結合定数は比較的弱いことが知られているが、このような結合様式の違いと観測された大きな応答は、PBA の電極上での集積効果によるものと思われる。SAM としてレセプタ分子を集積化することにより、標的種に対する結合能を高められるだけでなく、OFET がこのような結合様式の違いを読み出すことができることも新たな知見として得られた。

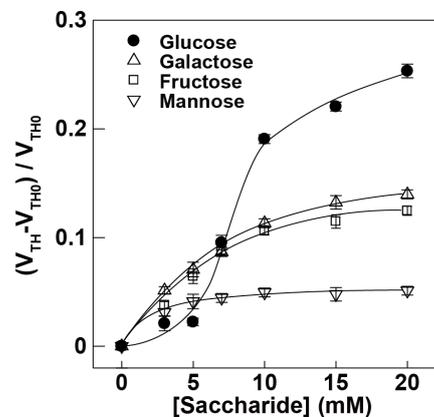


図6 単糖類の検出結果

OFET を用いた低分子類の検出を実証したため、次に OFET 型化学センサを高分子量体であるタンパク質検出に適用することとした。最も汎用的なタンパク質分析法として知られる酵素免疫吸着法をはじめ、タンパク質の捕捉には免疫相互作用 (抗体-抗原反応) を活用するものが一般的である。しかしながら、抗体は天然由来分子であるため取り扱いが難しく、これらを用いた分析法は複雑な操作と長い測定時間を要するという問題点がある。これまでの免疫相互作用をベースにしたタンパク質検出法とは異なるアプローチとして、レセプタ分子で修飾した OFET 型化学センサによるタンパク質捕捉を試みた。タンパク質検出の例として、リンタンパク質の

一種である α -カゼインを標的種に選択した。リンタンパク質は、生体内において翻訳後修飾を受けることによって、セリンなどの残基に対しリン酸基が付与されたタンパク質の総称である。本研究では、先に示したリン酸イオン類への結合親和性を有する Zn(II)-DPA をリンタンパク質レセプタとして用いた検出を試みた。Zn(II)-DPA を修飾した検出電極を用いると、 α -カゼインの濃度増大に伴うトランジスタ特性の変化が観測された。一方で、Zn²⁺配位していない DPA を用いた際には、電流値の変化は見られなかったことから、当該変化は物理的な非特異吸着によるものではなく、化学的相互作用によって捕捉されたものであると推察される (図 7)。選択性を確認したところ、 α -カゼインを除くタンパク質に対する応答はほとんど見られないか、弱いことがわかった。脱リン酸化された α -カゼインに対してはやや応答が見られたが、これは α -カゼインの脱リン酸化が完全になされていないことに起因すると考えられる。

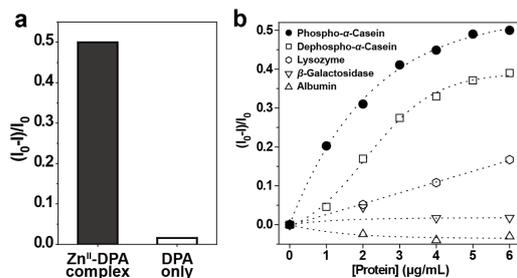


図 7 (a) DPA 修飾電極への Zn²⁺配位有無による α -カゼインに対する応答差 (b) Zn(II)-DPA 修飾 OFET によるタンパク質検出

以上、本研究では分子認識機構を OFET に組み込んだ化学センサデバイスの構築に取り組み、種々の化学種検出を達成した。検出電極表面へのレセプタ分子集積化により、その分子認識能を反映した様々な化学種捕捉と、その識別情報の OFET による読み出しが可能であることが確認された。本研究で得られた知見は、今後の OFET 型化学センサの構築のみならず、分子認識化学や表面化学、デバイス工学の多岐に渡る研究領域の発展に大きく寄与し得るものと期待できる。

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 17 件)

- 1) Tsuyoshi Minami, Yui Sasaki, Tsukuru Minamiki, Shin-ichi Wakida, Ryoji Kurita, Osamu Niwa, and Shizuo Tokito, "Selective nitrate detection by an enzymatic sensor based on an extended-gate type organic field-effect transistor", *Biosensors and Bioelectronics*, **2016**, *81*, 87–91. (査読有)
- 2) Tsuyoshi Minami, Tsukuru Minamiki, and Shizuo Tokito, "Detection of mercury(II) ion in water using an organic field-effect transistor with a cysteine-immobilized gold electrode", *Japanese Journal of Applied Physics*, **2016**, *55*, 04EL02. (査読有)
- 3) Tsuyoshi Minami, Tsukuru Minamiki, and Shizuo Tokito, "Electric Detection of Phosphate Anions in Water by an Extended-Gate Type Organic Field-Effect Transistor Functionalized with a Zinc(II)-Dipicolylamine Derivative", *Chemistry Letters*, **2016**, *45*, 371–373. (査読有)
- 4) 時任静士, 南木 創, 南 豪, "フレキシブル印刷型有機 FET バイオセンサの創成", *日本画像学会誌*, **2016**, *55*, 64–75. (査読無)
- 5) Tsukuru Minamiki, Tsuyoshi Minami, Petr Koutnik, Pavel Anzenbacher, Jr., and Shizuo Tokito, "Antibody- and Label-Free Phosphoprotein Sensor Device Based on an Organic Transistor", *Analytical Chemistry*, **2016**, *88*, 1092–1095. (査読有)
- 6) Tsuyoshi Minami, Yui Sasaki, Tsukuru Minamiki, Petr Koutnik, Pavel Anzenbacher, Jr., and Shizuo Tokito, "A mercury(II) ion sensor device based on an organic field effect transistor with an extended-gate modified by dipicolylamine", *Chemical Communications*, **2015**, *51*, 17666–17668. (査読有)
- 7) Tsuyoshi Minami, Tsubasa Sato, Tsukuru Minamiki, Kenjiro Fukuda, Daisuke Kumaki, and Shizuo Tokito, "A novel OFET-based biosensor for the selective and sensitive detection of lactate levels", *Biosensors and Bioelectronics*, **2015**, *74*, 45–48. (査読有)
- 8) Tsukuru Minamiki, Tsuyoshi Minami, Yui Sasaki, Ryoji Kurita, Osamu Niwa, Shin-ichi Wakida, and Shizuo Tokito, "An Organic Field-effect Transistor with an Extended-gate Electrode Capable of Detecting Human Immunoglobulin A", *Analytical Sciences*, **2015**, *31*, 725–728. (査読有)
- 9) Tsuyoshi Minami, Tsubasa Sato, Tsukuru Minamiki, and Shizuo Tokito, "An Extended-gate Type Organic FET Biosensor for Detecting Biogenic Amines in Aqueous Solution", *Analytical Sciences*, **2015**, *31*, 721–724. (査読有)
- 10) Tsuyoshi Minami, Tsukuru Minamiki, and

Shizuo Tokito, "An anion sensor based on an organic field-effect transistor", *Chemical Communications*, **2015**, *51*, 9491–9494. (査読有)

- 11) Kenjiro Fukuda, Tsukuru Minamiki, Tsuyoshi Minami, Makoto Watanabe, Takashi Fukuda, Daisuke Kumaki, and Shizuo Tokito, "Printed organic transistors with uniform electrical performance and their application to amplifiers in biosensors", *Advanced Electronic Materials*, **2015**, *1*, 1400052. (査読有)
- 12) Masataka Ikeshima, Masashi Mamada, Hiroshi Katagiri, Tsuyoshi Minami, Shuji Okada, and Shizuo Tokito, "Synthesis and Solid-State Polymerization of Diacetylene Derivatives with an N-Carbazolylphenyl Group", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **2015**, *88*, 843–849. (査読有)
- 13) Tsukuru Minamiki, Tsuyoshi Minami, Daisuke Yokoyama, Kenjiro Fukuda, Daisuke Kumaki, and Shizuo Tokito, "Extended-gate organic field-effect transistor for the detection of histamine in water", *Japanese Journal of Applied Physics*, **2015**, *54*, 04DK02. (査読有)
- 14) Tsuyoshi Minami, Tsukuru Minamiki, Kenjiro Fukuda, Daisuke Kumaki, and Shizuo Tokito, "Cysteine detection in water using an organic field-effect transistor", *Japanese Journal of Applied Physics*, **2015**, *54*, 04DK01. (査読有)
- 15) Tsuyoshi Minami, Tsukuru Minamiki, Yuki Hashima, Daisuke Yokoyama, Tomohito Sekine, Kenjiro Fukuda, Daisuke Kumaki, and Shizuo Tokito, "An extended-gate type organic field effect transistor functionalised by phenylboronic acid for saccharide detection in water", *Chemical Communications*, **2014**, *50*, 15613–15615. (査読有)
- 16) Tsukuru Minamiki, Tsuyoshi Minami, Ryoji Kurita, Osamu Niwa, Shin-ichi Wakida, Kenjiro Fukuda, Daisuke Kumaki, and Shizuo Tokito, "A Label-Free Immunosensor for IgG Based on an Extended-Gate Type Organic Field Effect Transistor", *Materials*, **2014**, *7*, 6843–6852. (査読有)
- 17) 南 豪, 南木 創, 時任 静士, "有機トランジスタ構造を用いたバイオセンサと化学センサの基盤研究", *Chemical Sensors*, **2014**, *30*, 139–148. (査読無)

[学会発表] (計 50 件)

- 1) 南 豪, Development of Chemical Sensors based on Organic Thin Film Transistors Functionalized with Molecular Recognition

Materials, 日本化学会 第 96 春季年会 (招待講演), 2016 年 3 月 25 日, 同志社大学 京田辺キャンパス (京都府)

- 2) Tsuyoshi Minami, Tsukuru Minamiki, Yui Sasaki, and Shizuo Tokito, Detection of heavy metal ions and phosphates using organic field effect transistors functionalized with dipicolylamine derivatives, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, 2015 年 12 月 16 日, The Hawaii Convention Center (米国)

[図書] (計 1 件)

南 豪, 南木 創, 時任 静士, ヘルスケアを支えるバイオ計測 5.4 有機トランジスタ型化学センサの開発動向, シーエムシー出版, **2016**.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: エタノールアミンリン酸センサ及びその製造方法

発明者: 南 豪, 時任 静士

権利者: 国立大学法人 山形大学

種類: 特許

番号: 特願 2015-154470

出願年月日: 2015 年 8 月 4 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

東京大学 生産技術研究所 南研究室

<http://www.tminami.iis.u-tokyo.ac.jp/>

フィルム型バイオセンサー 実証実験に成功

<http://www.kagakukogyonippo.com/headline/2015/03/16-19477.html>

皮膚に貼れるバイオセンサー、ストレス検知や食品の鮮度判定も可能

<http://eetimes.jp/ee/articles/1501/28/news135.html>

肌に溶け込むエレクトロニクス

<http://techon.nikkeibp.co.jp/article/MAG/20141120/390004/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南 豪 (TSUYOSHI, MINAMI)

山形大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号: 70731834