

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19018

研究課題名（和文）ガラスナノピペットを用いた単分子検出センサーの創成

研究課題名（英文）Single-molecule sensor based on a glass nanopipette

研究代表者

渡邊 信嗣（Watanabe, Shinji）

金沢大学・ナノ生命科学研究所・助教

研究者番号：70455864

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：超高感度分子分析法として実用化が期待される増強ラマン散乱現象を利用した単分子センシング技術は、分子センシングに必須な金属ナノギャップ構造体の間隙制御性の低さゆえに、得られる信号が非常に不安定である課題がある。本研究では、ガラスナノピペットを用いたナノポア形成技術によって、上述の分子センシング技術の課題の克服を試みた。10nm程度の開口直径に形状制御したガラスナノピペットに対して、原子層堆積技術を用いることで、金属ナノギャップ構造をガラスピペット先端に再現性よく形成でき、さらに金属ナノギャップ間隔を数ナノメートルオーダーでよく制御できることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

単分子センシングをナノピペットで実現するための基礎となる金属ナノギャップ構造を作製できることが実証できた。ナノギャップ構造を直接観察する技術も開発し、また、金属ナノギャップの間隙の制御もナノメートルスケールで実現し、研究計画において狙った構造が概ね作製できた。本研究の成果は、単分子センシング技術の発展に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：Single molecule sensing techniques exploited by enhanced Raman scattering are promising methods for ultra-sensitive molecular analysis. However, obtained enhanced Raman signal is very unstable in existing sensing platforms. In this study, we attempted to overcome this problem by using a glass nanopipette. Our idea is to form metal nanogap structures around the nanopipette tip that enhances Raman signal. As a result, we succeeded in the fabrication of the nanopipette with the metal gap structure on its end using atomic-layer-deposition technique. In addition, the size of the metal gap was found to be easily controlled by tuning the pipette fabrication.

研究分野：物理計測

キーワード：ナノピペット ナノポア 増強ラマン散乱

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

増強ラマン散乱現象を利用する超高感度分子センシング技術は、究極の分子分析法として実用化が期待されている技術である。このような技術の内、鋭く尖った針の先端付近にのみ存在する分子を増強ラマン散乱現象を利用して分析する手法を、探針増強ラマン分光鏡 (TERS) と呼ぶ。TERS を利用して非常に高い分子検出感度が実現されており、TERS は単分子の増強ラマン散乱現象を理解し、単分子センシング技術として応用するための重要な系であると位置づけられる。この重要性から、これまでに多くの研究がなされ、TERS における分子検出感度を向上するには、探針先端形状が非常に重要であることが明らかになってきた。すなわち、尖った金属探針の先端同士をナノメートルスケールの間隙において近づけると、金属探針の間隙において、非常に大きな増強ラマン散乱信号が得られる。従って、このような間隙に分子を置くことが、TERS により高い分子検出感度を得るための条件になっている。しかし、このような配置を実現することが非常に困難であり、それゆえ TERS によって得られる増強ラマン散乱信号は非常に不安定であることが認識されている。この技術的な問題は、単分子検出技術を発展していくための大きな障害である。

## 2. 研究の目的

本研究では、TERS において増強ラマン信号が不安定であるという課題を、10 ナノメートルの開口直径する先端形状がよく制御されたガラスナノピペットを利用することで解決することを試みる。TERS を利用したナノピペットの報告はこれまでもいくつかある。しかし、そのような研究の大部分は、静電的引力を介してピペット外表面に、位置を決められずに、ランダムに金属ナノ粒子を堆積させるというアプローチをとっている。このために、ピペット外表面に堆積する適度な間隙を有する金属ナノ粒子付近から強い増強ラマン信号が得られる。金属ナノ粒子同士の間隙は制御することができないため、TERS の信号は不安定である。本研究では、この問題を以下のように解決する。

これ以下の公表を差し控える。

## 3. 研究の方法

公開を差し控える。

## 4. 研究成果

公開を差し控える。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Sun Linhao, Shigyou Kazuki, Ando Toshio, Watanabe Shinji	4. 巻 91
2. 論文標題 Thermally Driven Approach To Fill Sub-10-nm Pipettes with Batch Production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 14080 ~ 14084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b03848	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 Shinji Watanabe, Satoko Kitazawa, Linhao Sun, Noriyuki Kodera, and Toshio Ando	4. 巻 90
2. 論文標題 Development of High-Speed Ion Conductance Microscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Review of Scientific Instruments	6. 最初と最後の頁 123704(14pp)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5118360	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 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 渡辺 信嗣, 開発 秀星, 北澤 怜子, 田嶋 将, Sun Linhao, 芳坂 綾子, 執行 航希, 安藤 敏夫
2. 発表標題 高速イオン伝導顕微鏡による脂質膜のナノ計測
3. 学会等名 2019年第66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 Shinji Watanabe
2. 発表標題 Visualization and Characterization of Biological Mebrane Structures using High-Speed Ion Conductance Microscopy
3. 学会等名 The 2nd NanoLSI International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡辺信嗣
2. 発表標題 バイオ物質をリアルタイムで観察する！
3. 学会等名 新潟大学振興会技術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡辺 信嗣
2. 発表標題 高速SICMによる生細胞イメージング
3. 学会等名 学振167委員会 第91回研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺 信嗣
2. 発表標題 高速イオン伝導顕微鏡による生細胞のナノ計測
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第75回学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Watanabe
2. 発表標題 High-speed ion conductance microscopy for probing nanoscale surface properties of live cells
3. 学会等名 M&BE10（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺 信嗣
2. 発表標題 高速イオン伝導顕微鏡で計測する生細胞界面のナノスケールの物理挙動
3. 学会等名 第9回分子モーター討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢島 陸、渡辺 信嗣
2. 発表標題 ガラスナノピペットを用いた非標識単分子検出センサーの開発
3. 学会等名 第9回分子モーター討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 開発 秀星、執行 航希、安藤 敏夫、渡辺 信嗣
2. 発表標題 高速走査型イオン伝導顕微鏡による表面電荷イメージング
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 北澤 怜子、Sun Linhao、芳坂 綾子、中山 隆宏、紺野 宏記、柴田 幹大、渡辺 信嗣
2. 発表標題 走査型イオン伝導顕微鏡による生細胞表面の機械的性質のマッピング
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 開発 秀星, 執行 航希, 安藤 敏夫, 渡辺 信嗣
2. 発表標題 Mapping of surface charge by high speed ion conductance microscopy
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北澤 怜子, Sun Linhao, 芳坂 綾子, 中山 隆宏, 紺野 宏記, 柴田 幹大, 渡辺 信嗣
2. 発表標題 Mapping of mechanical property on live cell surface by scanning ion conductance microscope
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Morphological Dynamics and Mechanics of Drug-Stimulated Living Cell Visualized by High Speed Scanning Ion Conductance Microscope (HS-SICM)
2. 発表標題 L. Sun, S. Kitazawa, and S. Watanabe
3. 学会等名 NMC2019: 32nd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺信嗣
2. 発表標題 高速イオン伝導顕微鏡による生細胞表層のナノスケール物性マッピング, 2019年日本表面真空学会学術講演会
3. 学会等名 2019日本表面真空学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Watanabe
2. 発表標題 Nanoscale visualization of live cell surface by high-speed ion conductance microscopy
3. 学会等名 Joint USBI-NanoLSI workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Kitazawa, L. Sun. A. Housaka, T. Watanabe-Nakayama, H. Konno, and S. Watanabe
2. 発表標題 isualization of nanomechanical responses of living cell surface captured by high-speed ion conductance microscope
3. 学会等名 ICSPM27 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Kaihatsu, K. Shigyou, T. Ando, and S. Watanabe
2. 発表標題 Visualization of surface charge difference of lipid bilayers on mica substrate by scanning ion conductance microscopy
3. 学会等名 ICSPM27 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢島 陸, 執行 航希, 安藤 敏夫, 渡辺 信嗣
2. 発表標題 ガラスナノピペットを用いた探針増強ラマン散乱
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 Linhao Sun, 開発 秀星, 北澤 怜子, 芳坂 綾子, 渡辺信嗣
2. 発表標題 高速イオン伝導顕微鏡による細胞表層物性のナノスケールマッピング
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 Sub-10nmナノピペットのTEM観察とその電気抵抗の理論解析
2. 発表標題 執行 航希, Sun Linhao, 滝ヶ浦 尚平, 矢島 陸, 田嶋 将, 田岡 東, 宮澤 佳甫, 福間 剛士, 渡邊 信嗣, 安藤 敏夫
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	秋葉 圭一郎  (Akiba Keiichirou)		