

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：12612

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20404

研究課題名（和文）脳内に埋め込み可能な表面プラズモン共鳴型化学量センサの研究

研究課題名（英文）Surface plasmon resonance-based chemical sensor mountable on a neural probe

研究代表者

大下 雅昭（Oshita, Masaaki）

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・助教

研究者番号：10964025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、神経伝達物質の無線装置上での計測を目指した脳内に埋め込み可能な表面プラズモン共鳴（SPR）型化学量センサの実現を目指した。従来の電気化学測定法はオキソトシンなどの神経ペプチドを低濃度で計測できない問題があったが、SPR型センサはその検出限界を克服する。一方、従来のSPRセンサはプリズムなどの高張る要素のため脳への埋込が困難だった。本研究では、回折格子を用いてセンサを平面し、半導体接合でSPRを電気的に検出する構造を試作し、実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、神経伝達物質の無線装置上での計測を目指した脳内に埋め込み可能な表面プラズモン共鳴（SPR）型化学量センサの基礎原理を実証した。従来の電気化学測定法では低濃度の神経ペプチド計測が困難だったが、本方式のSPR型センサは高感度かつ埋め込み可能であり、動物の自由な行動を妨げずに脳神経活動を計測できると見込まれている。この技術により、複数の動物が関与する社会的相互作用と脳機能の関係解明が進展し、脳科学研究に大きな貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have developed a surface plasmon resonance (SPR) chemical sensor that can be implanted in the brain, with the aim of wirelessly measuring neurotransmitters. Conventional electrochemical measurement methods have the problem that they cannot measure neuropeptides such as oxytocin at low concentrations, but SPR sensors overcome this detection limit. On the other hand, conventional SPR sensors are difficult to implant in the brain due to bulky elements such as prisms. In this study, we have developed a prototype of a sensor that uses a diffraction grating to flatten the sensor and electrically detects SPR using a semiconductor junction.

研究分野：ナノマイクロ工学

キーワード：表面プラズモン共鳴 ショットキー障壁 神経プローブ

1. 研究開始当初の背景

本研究では神経伝達物質の計測を目的とした、直接脳内に埋め込み可能な表面プラズモン共鳴 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 型化学量センサ (図 1(c)) を実現する。生物の神経活動を無線で記録する技術 (図 1(a)(b)) は自由行動下での神経活動の記録を可能にするため、盛んに研究が行われている。特に複数の動物が参加する実験では、ワイヤを使用した場合互いに絡み合い、行動を阻害するため、無線化は必須である (S. M. Won *et al.*, *Nat Biomed Eng*, 2021)。複数の動物が参加する実験では雌雄行動や攻撃行動などの社会活動とそれに関連した神経活動の同定が行われている。しかし、社会性に深く関連するオキシトシンなどの神経ペプチドを無線で計測する手法が確立されていないため、リアルタイムな社会的相互作用と神経ペプチドの動態を結びつける脳機能の解明には至っていない。脳内物質濃度を無線計測する場合、計測装置を実験動物に搭載する必要があるため、適用可能な計測技術は電氣的にインピーダンスを計測し、目的とした化学物質の濃度に換算する電気化学測定法のみになる。しかし、電気化学測定法によって 5 ~ 15 pg/ml 程度の低濃度で生理活性をもつ神経ペプチドを生体内で計測できた例は存在しない (Y. Su *et al.*, *Analyst*, 2020)。一方、SPR 法はセンサ表面の極近傍に検出領域を限定できるため、検出限界が 3 pg/ml の高感度で計測が可能である (M. L. Yola *et al.*, *Sens. Actuators B Chem.*, 2015)。しかし、既存の技術では装置内部に高張るプリズムと外部に光検出器が必要であり脳内へのセンサの埋込が困難であった。そこで本研究では金回折格子を用いることで平面上での伝搬型 SPR カップリングを行い、金属 - 半導体接合で SPR を電流に変換し検出を行う構造で脳内埋込の実現を目指す。

2. 研究の目的

本研究は神経ペプチドの動態解明を目指した、脳内に埋め込み可能な SPR 型化学量センサ (図 1(c)) の実現を目的とする。本研究のセンサは金属と誘電体の界面を伝搬する電磁場である SPR (図 1(e)) が金表面の極近傍における屈折率の変化に対して鋭敏に反応する特性を利用して金表面に捕捉された神経ペプチドの濃度を計測する。金表面には対象となる神経ペプチドを選択的に捕捉する膜を形成することで、対象の濃度変化を特異的に検出する。本研究で提案するセンサの断面構造を図 1(e) に示す。図 1(e) の導波路は SPR の発生する入射角に傾いており、 μ LED からの励起光が金表面を伝搬するモードの SPR (図 1(e)) と結合する。SPR は金と n 型 Si との界面 (ショットキー障壁) 部分まで伝搬し、その SPR の強度は界面部の半導体接合で電流値として計測できる。SPR は金表面の屈折率変化で発生する入射角を変えるため、対象の濃度が上昇すると屈折率に変化が生じ、出力電流値が低下する (図 1(d))。本研究ではこの電流値の低下を計測することで、センサ表面の物質の濃度を計測する。

3. 研究の方法

本研究では神経プローブの先端に搭載可能な SPR センサを実現するために、まず本研究の計測原理で、SPR が計測可能か検証した。提案構造は導波路から伝搬型 SPR に入射光をカップリングする複合的な構造を持っており、一気通貫に試作する場合は研究が難航すると予測できたため、本研究ではまず SPR を励起し検出する金回折格子部に焦点を絞り、原理検証を行った。

4. 研究成果

本研究の提案する化学量センサの金回折格子部について原理検証を行うために、図 2(a) の構造の試作と評価を行った。図 2(a) の構造は金回折格子が形成されたガラスウエハとその上に接合された n 型 Si 片から構成されている。ガラスウエハ上の SPR の発生する部分の近傍にショットキー障壁を配置することにより、金膜上で発生し

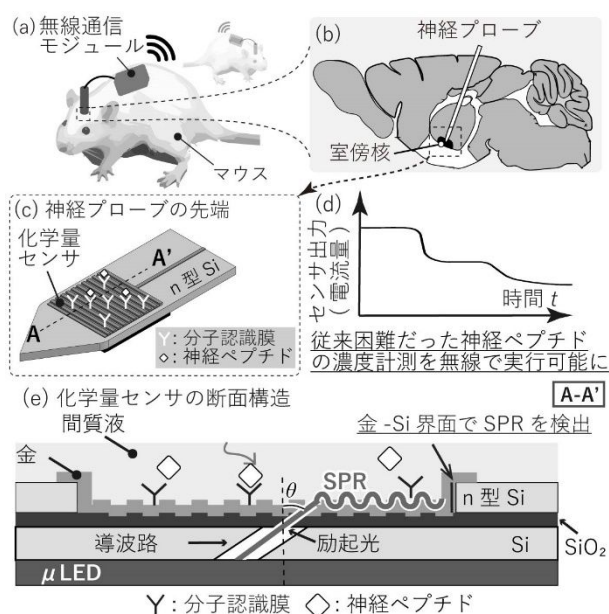


図 1. 本研究の化学量センサの適用例. (a) マウスの脳活動を無線計測する様子 (b) 神経ペプチドを産出する室傍核への神経プローブ設置図 (c) 化学量センサ設置図 (d) センサ出力例 (e) 断面構造

た伝搬型 SPR がショットキー障壁に到達し(図 2(b))、光電流に変換される原理(図 2(c))を検証できる。

原理検証用の構造はまず 3 cm 四方のガラスウエハ上に、ピッチ 3.20 μm の一次元回折格子 w をフォトレジスト (OFPR800-23cp, 東京応化工業) で形成し、フッ化水素酸 (HF) の蒸気でガラスをエッチングしてパターンをガラスウエハに転写した。フォトレジストを除去した後、原子間力顕微鏡 (AFM5500M, 日立製作所) を用いて回折格子表面を測定した。得られた像を用いて、作製した回折格子の高さとフィルファクタ(回折格子の線幅/回折格子ピッチ)を算出した。回折格子の高さは $61 \pm 2\text{nm}$ であった。回折格子のピッチは 3.20 μm で均一に形成され、回折格子の線幅は 0.90 μm であり、フィルファクタは 0.28 と計算できる。次に、Si 片 ($\rho = 1 \sim 10 \cdot \text{cm}$, $1 \times 0.5 \text{ inch}^2$) を超音波洗浄及び HF 洗浄を行い、接着剤を用いてガラス表面に固定した。Si 側壁に Au 回折格子とショットキー障壁を形成するため、厚さ 100 nm の金薄膜を、回折格子表面全体と Si 片側壁が金薄膜で覆われるように、回転させながら斜め 20° の角度から蒸着した。最後に、カソード電極として、アルミニウムを Si 表面に蒸着した後、デバイスを PCB 基板に実装した。PCB 基板には正方形の穴が開いており、励起光をデバイスの裏面から入射できるようにした。次に製作したデバイスの光検出能力を確認するため、Si 片の電流-電圧特性をソースメータ (B1500A, Keysight) を用い、測定した。Au 膜を陽極、Al 膜を陰極として測定した。その結果、ショットキー障壁の高さは $B = 0.7\text{eV}$ であり、対応する検出可能な波長は 1750nm 以下と見積もることができた。

試作したセンサの金回折格子上で SPR による光吸収が発生するか検証するためにまず金が蒸着されている面から近赤外光を照射し、その反射光強度を入射角毎に計測した。その結果、光の波長に応じて反射率のディップの角度位置が系統的にシフトし、理論から求めた角度と一致したため、SPR の発生が確かめられた。次に試作したセンサのガラスウエハ側から近赤外光を入射し、センサが出力する電流値を入射角毎に計測することで、伝搬型 SPR をウエハ側面で計測可能か検証を行った。実験は図 2 (d) に示す実験系を用いて行われた。回折格子の溝は回転ステージ上に回転軸と平行になるように設置した。励起光は、金回折格子とは反対側のガラスウエハの裏面から入射した。入射光スポットの中心は、n 型 Si 片のショットキー障壁が形成された側面を中心にするようにアライメントした。またデバイスは、外部からの電磁ノイズを低減するため、光源が導入可能な開口部のあるシールドボックス内に設置した。また、シールドボックス内にトランスインピーダンスアンプ (利得: 10^7 V/A) を設置し、デバイスからの光電流を電圧に変換してから、ソースメータ (6242, ADCMT) で記録した。光電流は入射角 5° から 30° まで 0.2° 刻みで測定した。また、入射励起光強度で正規化した値を応答性 (Responsivity) として定義し、評価した。図 2(f)~2(j) に、測定した応答性を示す。得られた光電流はすべての波長でピークを示し、ピーク位置は波長に対して系統的にシフトしていた。図 2(e) は、理論式を用いて計算したピーク発生角度と、実験によるピーク位置を示している。図 2(e) を見ると回折次数 $m = +2$ の理論値及び実験値はどちらも発生波長が増加するにつれて、発生角度が減少する傾向を示した。しかし、 $m = -3$ および -4 のピークについては実験的に観測されなかった。 $m = -3$ のピークの消失は、原子間力顕微鏡で計測したフィルファクタを反映させた厳密結合波解析 (Rigorous Coupled-Wave Analysis: RCWA) でも再現されたが、 $m = -4$ におけるピークの消失シミュレーションでも再現できなかった。この現象は、SPR の伝搬方向が結合回折次数に依存し、 $m = -4$ の伝搬方向が検出面とは反対方向であるため発生したと考えられる。しかし、本研究の主眼は、提案構造における SPR 電流検出であり、 $m = +2$ において理論に合致した結果が得られたため、基礎的なデバイスの機能は十分に実証されたといえる。

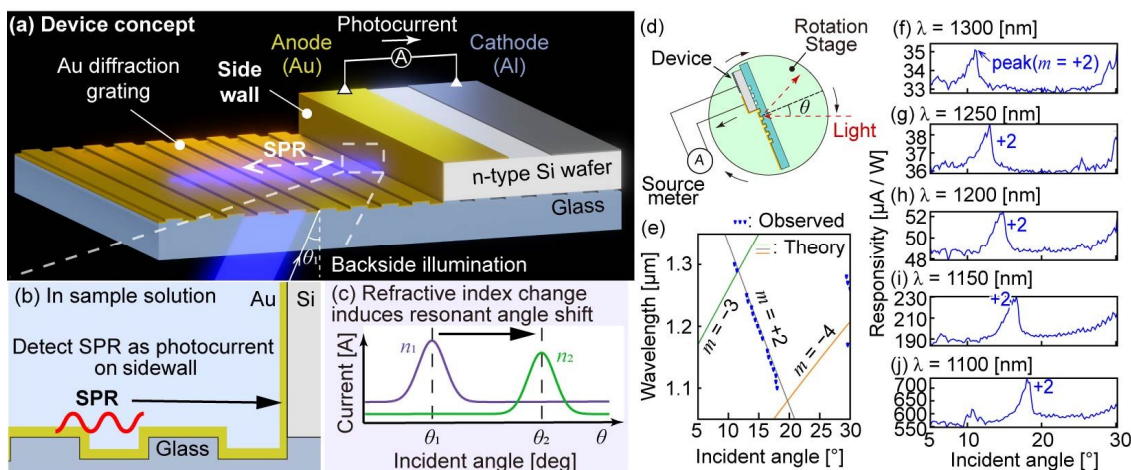


図 2. 本研究の化学量センサの原理検証用デバイス (a)概念図 (b) SPR が伝搬し、金と n 型 Si との界面(ショットキー障壁)に到達する様子 (c)センサ表面の屈折率変化によるピーク角度の変化 (d)各入射角におけるデバイスの特性測定のための実験系 (e) SPR によるピーク発生角度の理論値と実験値の比較 (f)-(j)波長ごとの各入射角における応答性の測定結果

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 1件）

1. 著者名 Kuroki Ryota, Suzuki Shinichi, Yasunaga Shun, Oshita Masaaki, Kan Tetsuo	4. 巻 22
2. 論文標題 Grating-Based Surface Plasmon Resonance Sensor for Visible Light Employing a Metal/Semiconductor Junction for Electrical Readout	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEE Sensors Journal	6. 最初と最後の頁 22557 ~ 22563
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/JSEN.2022.3213760	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 Oshita M., Suzuki S., Masamoto K., Kan T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Detection of backside coupled propagating surface plasmon resonance on the sidewall of a wafer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 115325
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0172613	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2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masaaki Oshita, Shinichi Suzuki, Kazuto Masamoto, and Tetsuo Kan
2. 発表標題 SIDE WALL DETECTION TYPE SPR SENSOR WITH GOLD GRATING ON GLASS
3. 学会等名 The 36th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (IEEE MEMS 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaaki Oshita, Shinichi Suzuki, Kazuto Masamoto, and Tetsuo Kan
2. 発表標題 Noise characteristics of backside coupled propagating surface plasmon resonance with wafer side detection
3. 学会等名 The 11th Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology (国際学会)
4. 発表年 2024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
--	---------------------------	-----------------------	----

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