

# 生体分子を高感度に検出する 光バイオセンサー






国立研究開発法人物質・材料研究機構  
機能性材料研究拠点

光機能分野/プラズモニクスグループ

主幹研究員 岩長 祐伸 2019年6月25日

# いろいろなバイオセンシング法

生体分子のセンシングは、医療診断から、  
環境測定にわたる多様なニーズに応えるため、  
様々なアプローチから研究されている。

 熱量測定  電気化学測定  ナノワイヤー  
 化学蛍光測定  ラマン散乱・蛍光測定  
等の方法が知られている。

# 光バイオセンシング法の特長

検出限界 (小さいほど良い)

医療診断のスタンダード

熱量測定 > 化学蛍光 > エライザ ELISA >



電気化学測定 > 光(ラマン・蛍光)測定

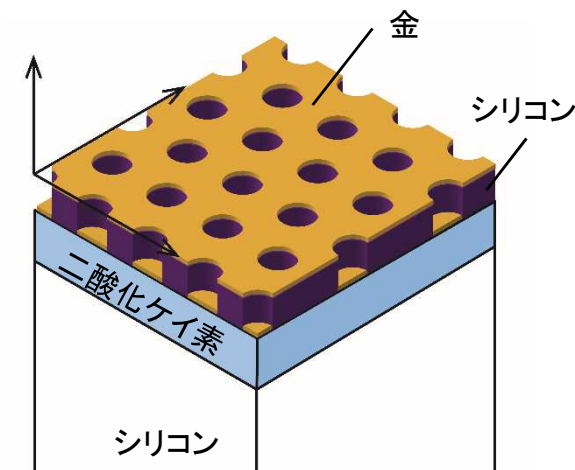


最も小さな検出限界に到達できるのは、  
光センシング法！ (最も高感度)

# メタ表面センサー

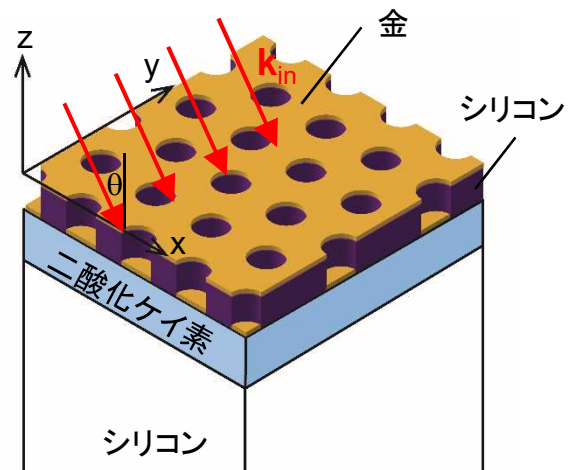
超高感度と高い再現性を両立すべく、  
光放射率の大きなメタ表面を考案・実証した。

金に生じるプラズモン共鳴と  
シリコンに生じる光導波路モードの融合  
によって、このメタ表面を実現した。

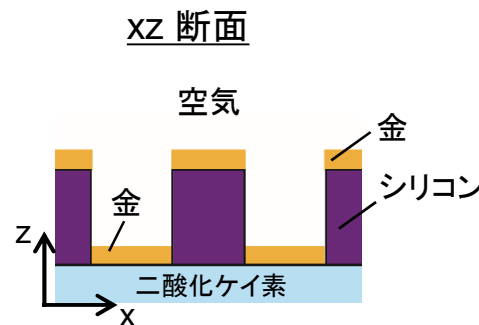


# 高い光放射率

相補性をもつ3層積層構造

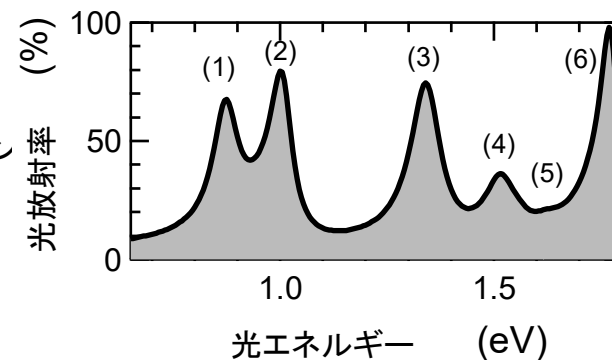


(a)



(b)

100%に近い大きな光放射率を実現  
(波長可変)



(c)

- (a) メタ表面の3次元模式図。
- (b) メタ表面の断面模式図。
- (c) 光放射率スペクトル。

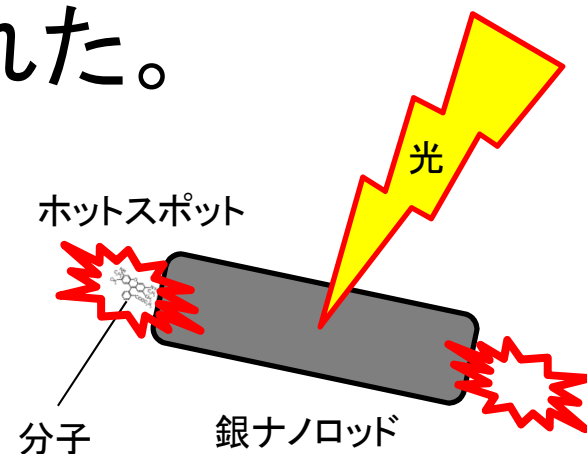
# 従来技術とその問題点(1)

*SERS*

表面増強ラマン散乱は、1997年頃に単一分子測定可能な方法として、大いに喧伝された。

しかし、他の研究者によって、  
結果が再現されない

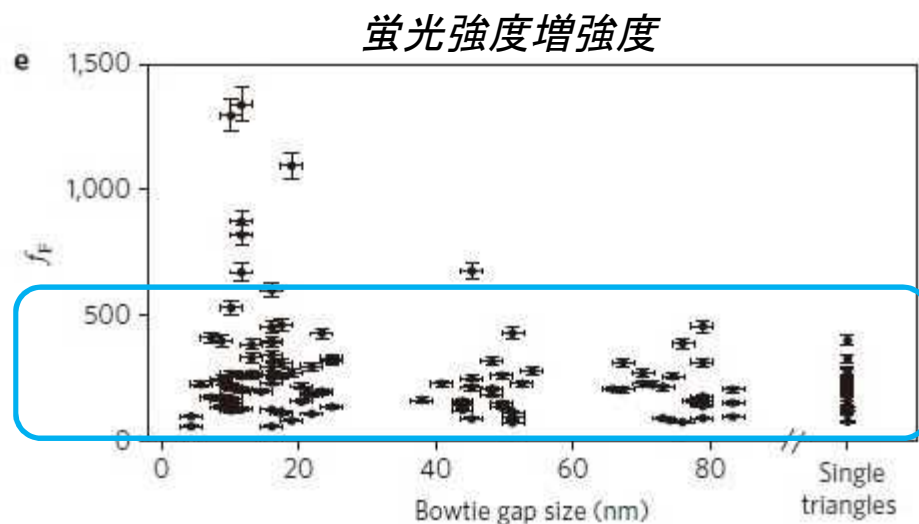
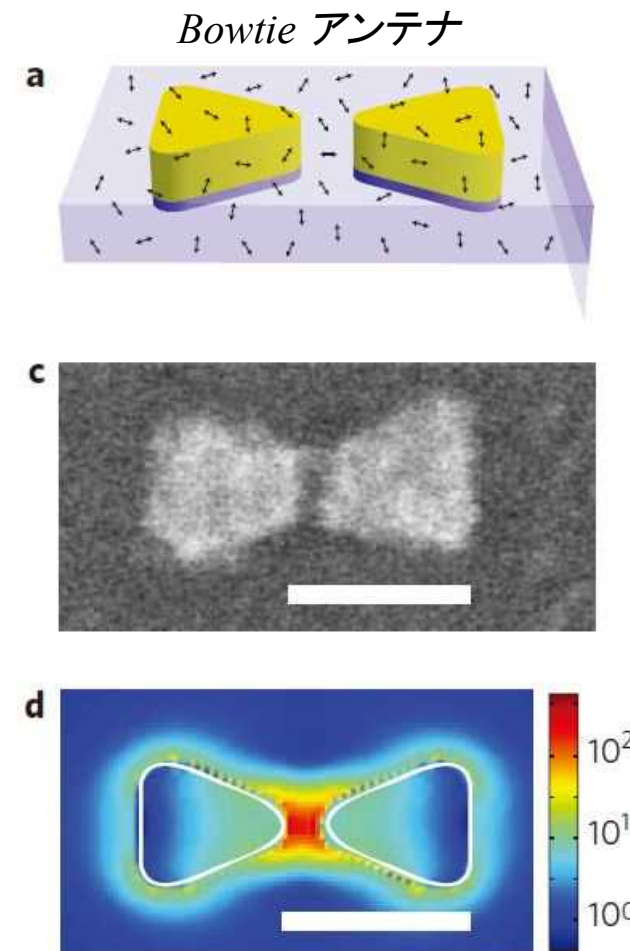
という再現性の問題があり、  
単一分子測定技術として確立されていない。



# 従来技術とその問題点(2)

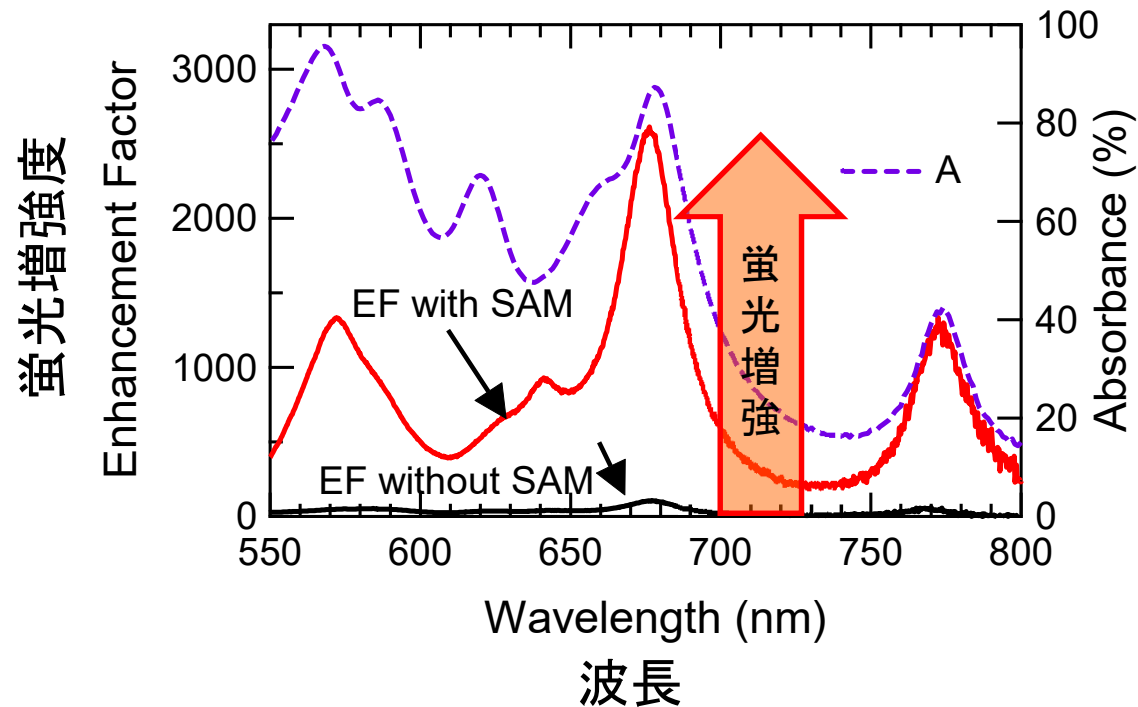
応答の不均一性。低い再現性  
(低い信頼性)。

ホットスポットに依存する方式の限界。



大半の場合は、  
増強度が低い。

# 新技術の特徴：超高感度

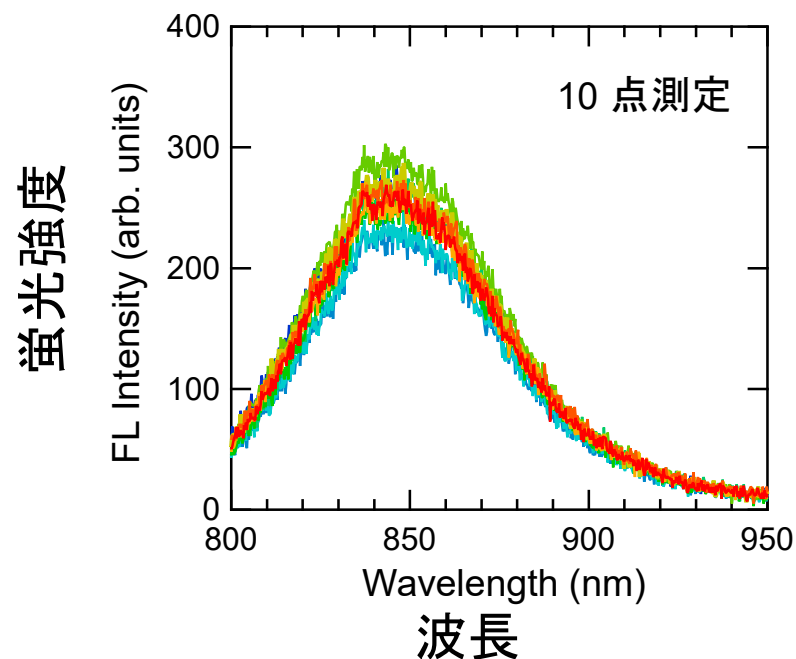


- 2600倍を超える大きな蛍光増強性能を実証した(赤線)。参照基板として、平坦シリコン基板を用いた(増強性能なし)。



# 新技術の特徴：高い再現性

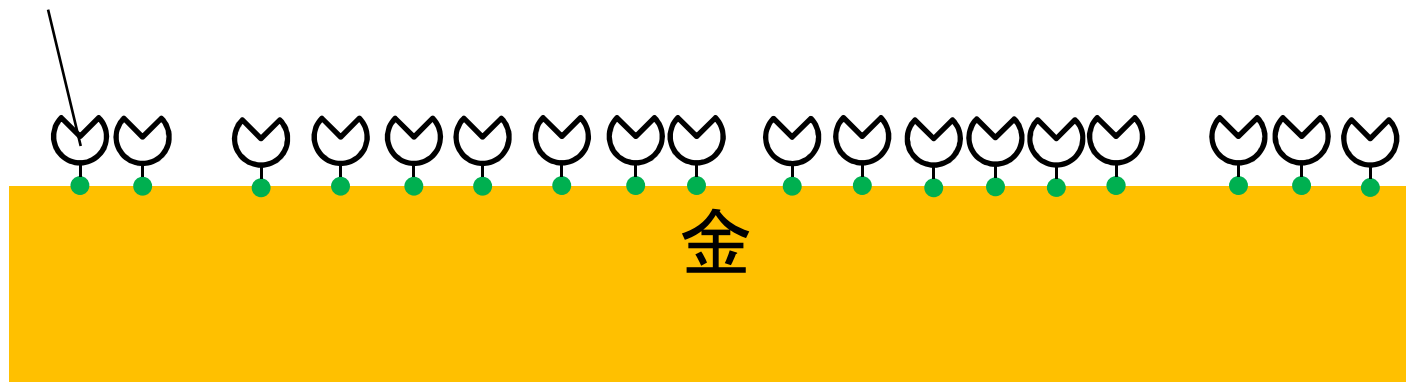
メタ表面上における光測定位置依存性



- 光測定位置における**信号強度の揺らぎが、報告例よりも大幅に小さく抑えられている。**つまり、**再現性が高い。**

# 新技術の特徴：バイオ技術との好相性

金表面に固定された受容体(レセプター)。高密度に固定可能。

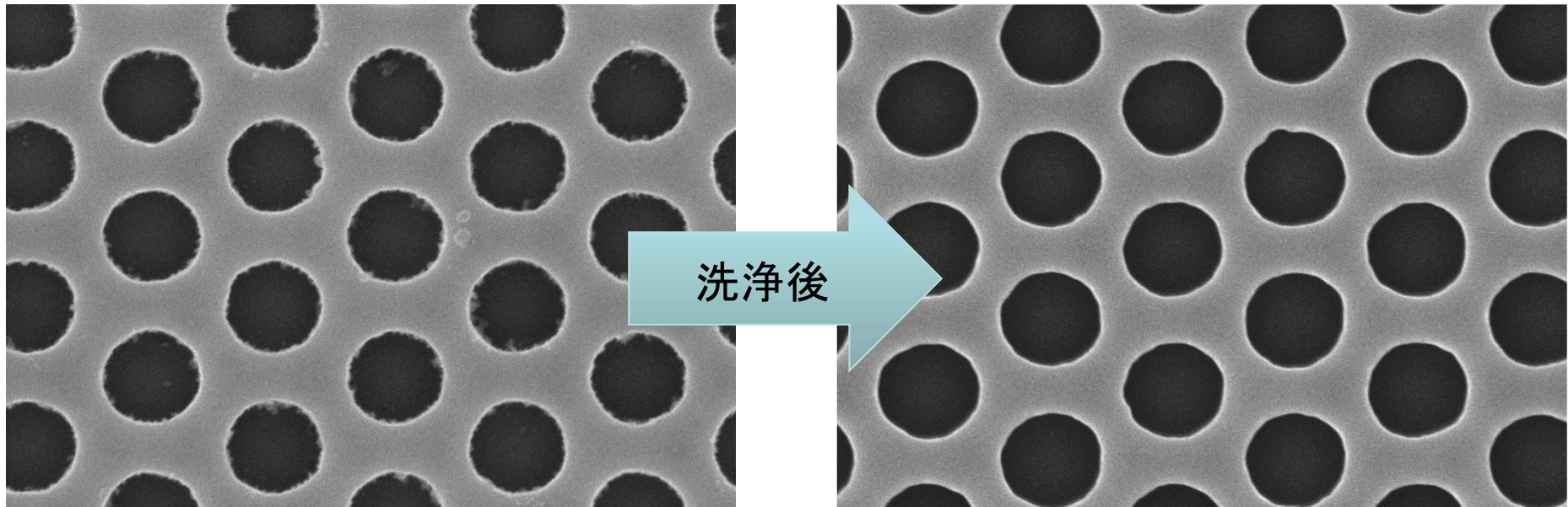


- 金を最表面に配置することで、化学的な安定性を担保。
- シス테인末端により、分子を確実に固定できる。

# 新技術の特徴：再利用性

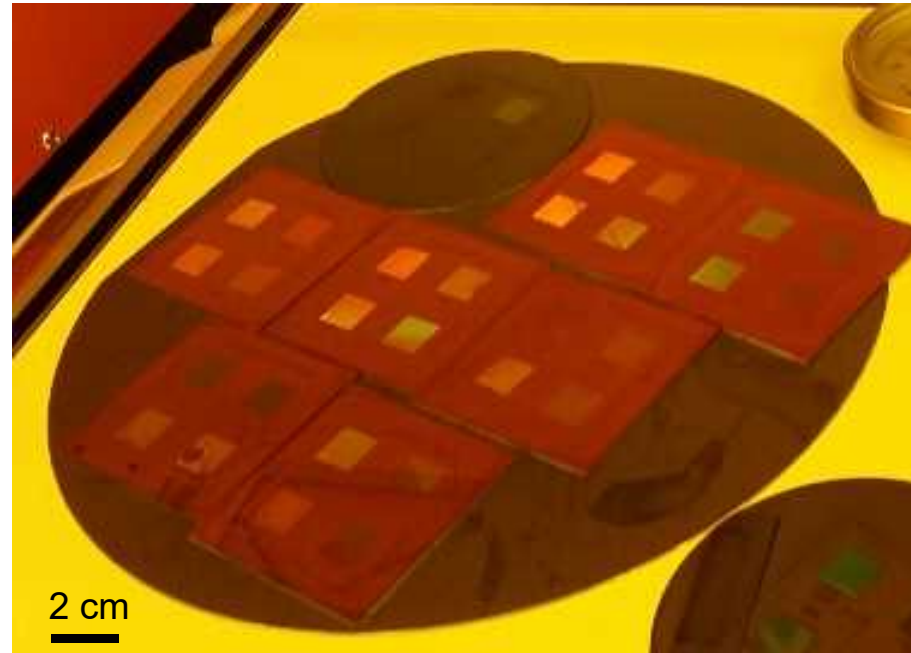
ピラニア洗浄で激しく(120℃で)洗っても落ちなかった。

洗浄完了！



- 使用したメタ表面は、洗浄により再生、再使用できる。コストの低減において、重要。

# 新技術の特徴：量産性

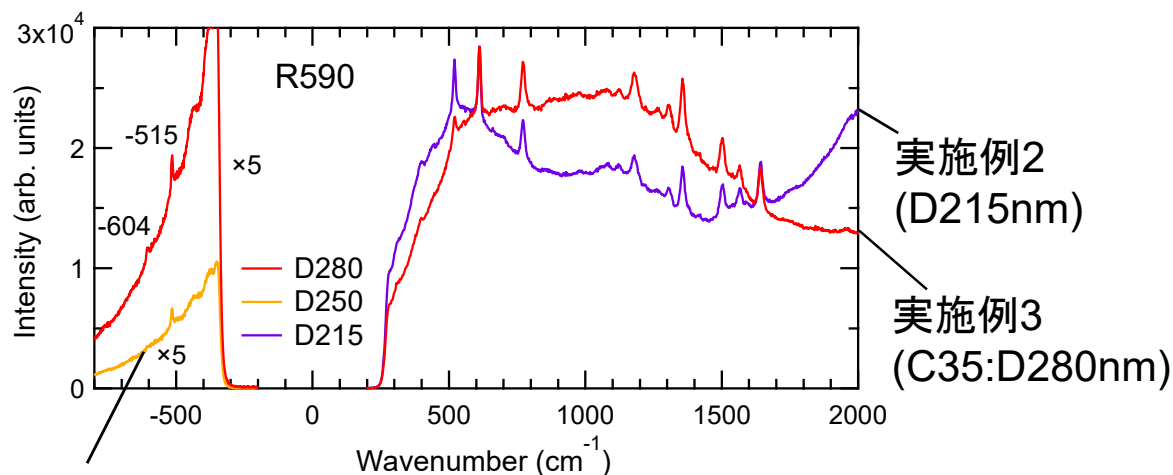


- 精密なナノ構造作製は、低いスループットが問題であったが、ナノインプリント法を用いることで量産性に目途を立てた。

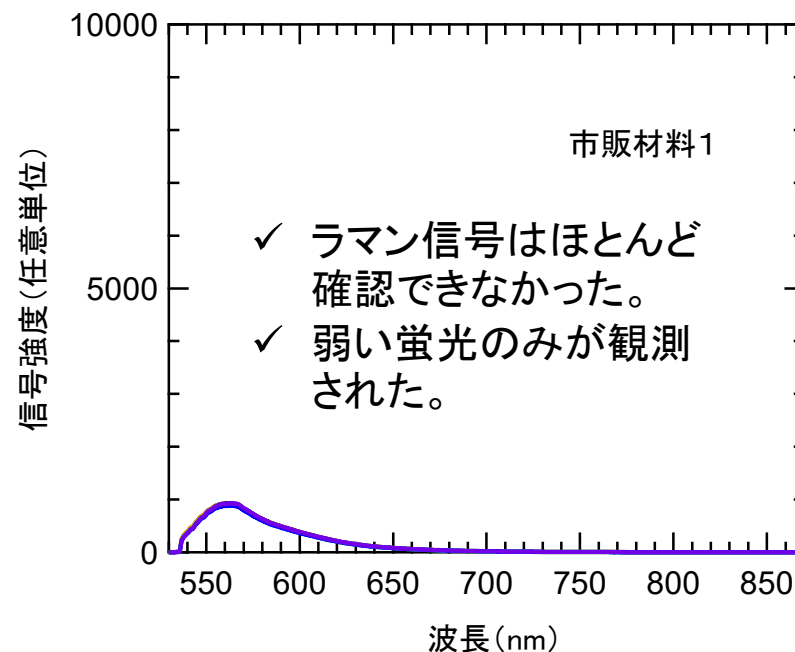
# 従来技術との比較(1)

メタ表面基板の結果

比較例:A社SERS基板(金ナノロッド型)



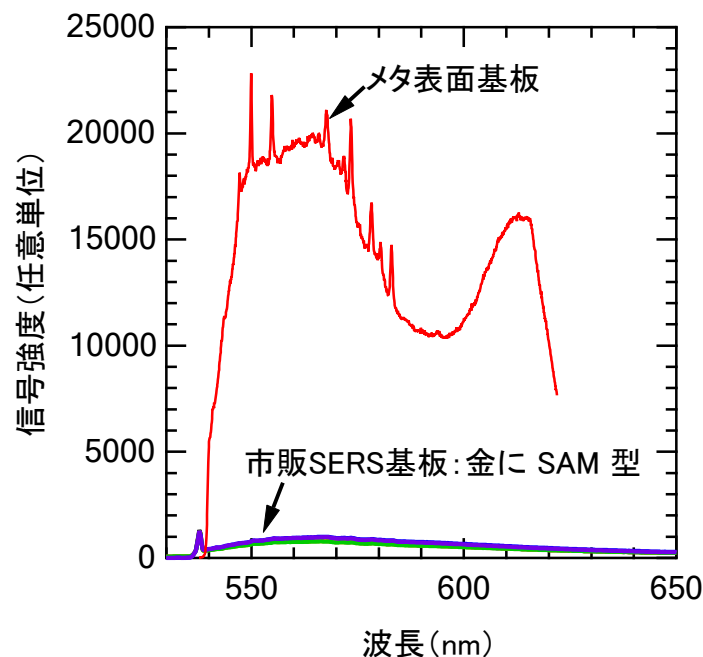
実施例1  
(直径D250nm)



- 市販基板との比較。同等の実験条件下で、  
メタ表面では、大きな蛍光信号と明瞭なラマン  
線が観測された。

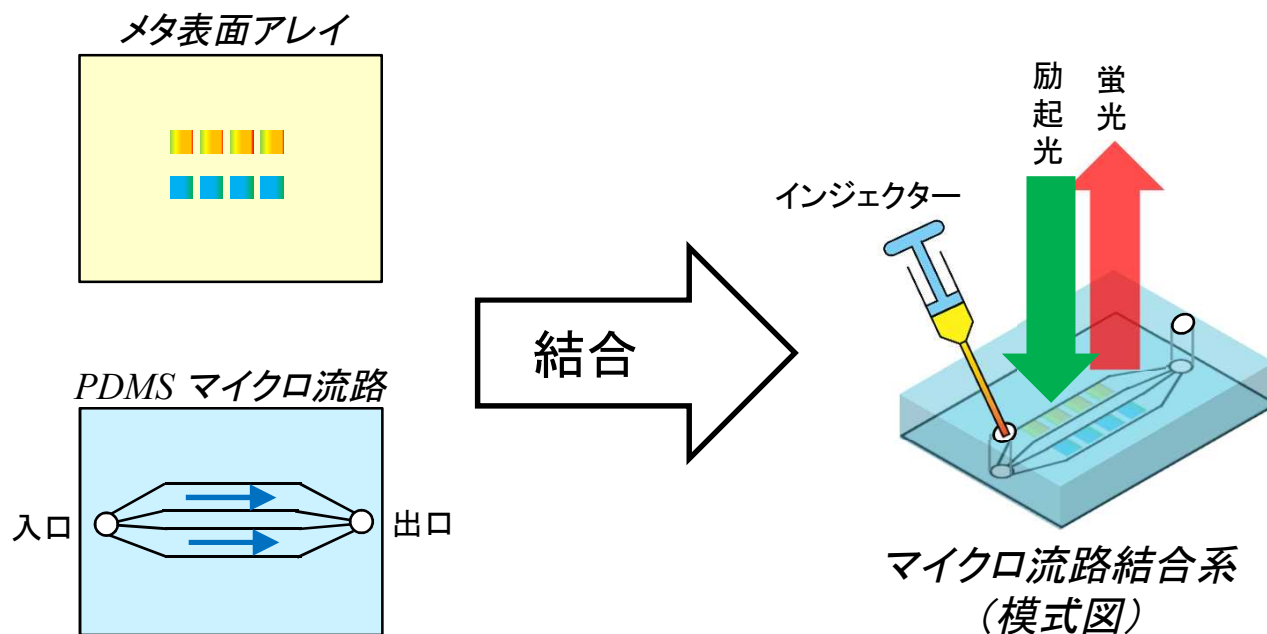
# 従来技術との比較(2)

比較例2: 市販 SERS 基板(B社)との比較



- 同等条件下で、メタ表面基板は、市販品より、光検出性能が大きく優れていることが分かった。

# 最近の進展(1)



- マイクロ流路との結合系を構築し、微量試薬にも対応可能になった。
- 流量、流速の定量的な制御も可能になった。

## 最近の進展(2)

- バイオマーカー分子の光検出が進展し、診断の標準であるELISA法以上の性能を確認した。
- バイオマーカー分子の効率的、かつ特異的な固定のために、ビオチン・アビジンの導入にも成功した。
- 検出に要する時間も短縮化も進み、この点でもELISA法に対する優位性がある。

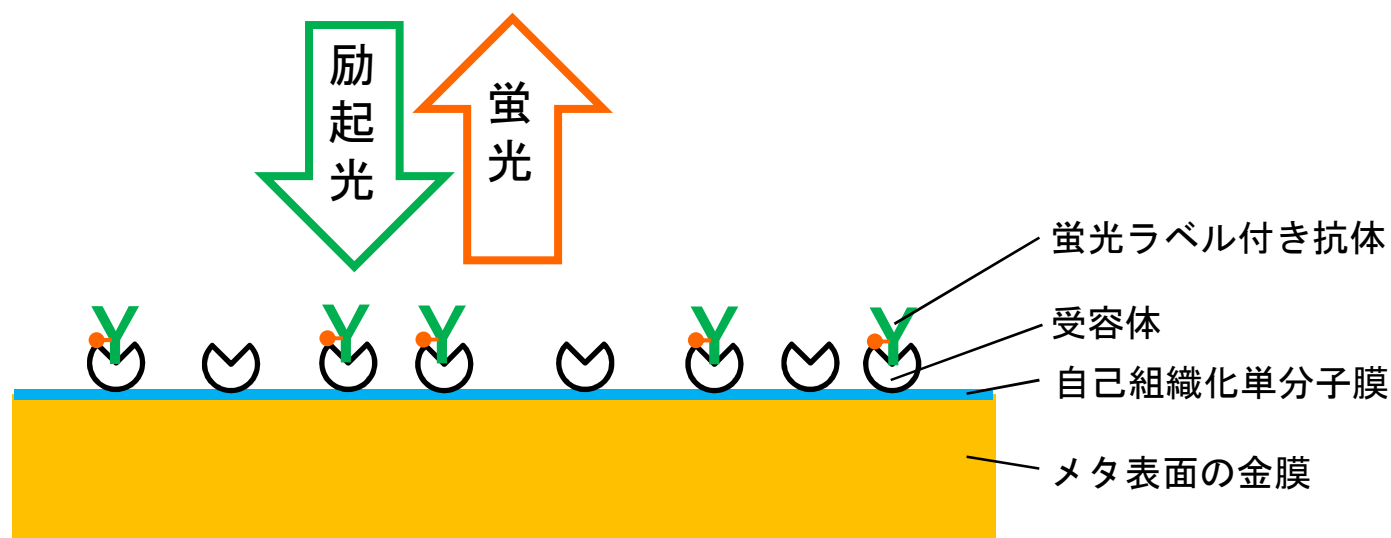


## 想定される用途(1)

- 蛍光を発する分子の検出。
- 蛍光ラベルを付けた分子も同じく検出できる。
- したがって、汎用的に使用できる。
  
- 適する用途：低濃度に存在する分子の検査。
- 適する用途：高精度が要求される環境測定。

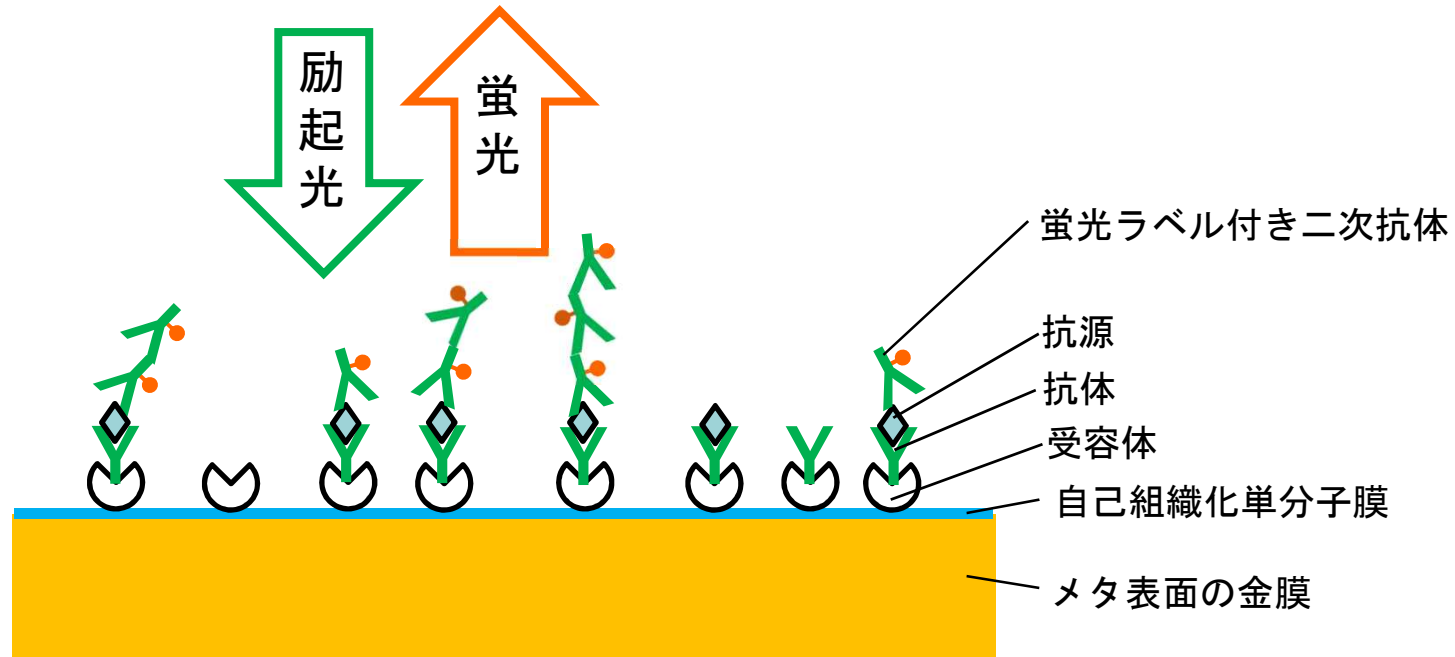
## 想定される用途(2)

- 光バイオセンシング。
- 直接法によるターゲット分子の検出。
- 血液、唾液などからの試験体採取。



## 想定される用途(3)

- 間接法(抗原・抗体サンドウィッチ法)によるターゲット分子の検出。
- 血液、唾液などからの試験体採取。



# 実用化に向けた課題

- 現在までに、バイオマーカー分子の光検出法の基本形は構築できた。
- 今後、癌マーカー分子などの具体的なターゲット分子に対して、実証データの取得を進める。
- 実用化に向けて、コンパクトな蛍光測定系を構築し、装置化の原型を具現化する。

## 企業への期待：共同研究

- 特定の疾患診断・予防的検査などの用途に照準を絞った企業と目的に合わせた蛍光検出法の最適化について共同研究を希望。
- バイオ分子の製造、生化学的な扱いを得意とする企業との共同研究を希望。
- また、新規の医療診断法を開発中の企業、バイオセンシング分野での新展開を考えている企業には、本技術の導入が有用。

# 企業への期待：装置開発（商品化）

- 今回の技術を広くユーザーに利用してもらうために、使いやすいセンシング装置の開発を目指している。  
大型装置ではなく、小型化を念頭に置いている。  
例) 多くのクリニックにも導入される規模の装置。
- 装置組み立てを得意とする企業、また、装置の使用感を向上させるソフトウェア開発を得意とする企業とともに装置開発を行うことを希望している。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 表面増強ラマン散乱分析用基板、その製造方法およびその使用方法
- 出願番号 : 特願2016-058326
- 出願人 : 物質・材料研究機構
- 発明者 : 岩長祐伸

# お問い合わせ先

## 国立研究開発法人物質・材料研究機構 外部連携部門 企業連携室

### 企業様向け総合窓口HP（スマホ対応）

<https://technology-transfer.nims.go.jp/>



企業様向けの総合窓口です。各種お問い合わせ・ご相談などお気軽にご連絡ください。



### 基礎研究を社会へつなげる

こちらは、企業様向けの総合窓口です。  
NIMSは技術相談、共同研究、装置利用など、  
企業様の多様なご要望に対応しております。



- 技術相談**  
研究者からアドバイスが欲しい
- 試料貸与**  
NIMSの研究試料（サンプル）を  
評価してみたい
- 装置利用**  
NIMSの持つ最先端設備を使って  
評価・分析を行いたい
- 実施許諾**  
特許やノウハウをライセンスしてほしい
- 共同研究**  
NIMSの研究者と一緒に研究がしたい
- その他**