

ポリマーを基材とした ナノフォトニクスデバイス作製と センサ応用

大阪公立大学大学院 工学研究科
准教授 遠藤 達郎

2023年12月8日

発表内容

1. 従来技術とその問題点
2. 新技術と従来技術との比較・新技術の特徴・
3. 新技術の原理・作製方法・応用例
 - ①生化学（バイオ）分析
→抗原抗体反応検出・メチル化DNA検出
 - ②化学分析
→イオン検出
4. 想定される用途
5. 実用化に向けた課題
6. 企業への期待
7. 本技術に関する知的財産

新技術と従来技術との比較

従来の生化学・化学分析手法と本技術との比較

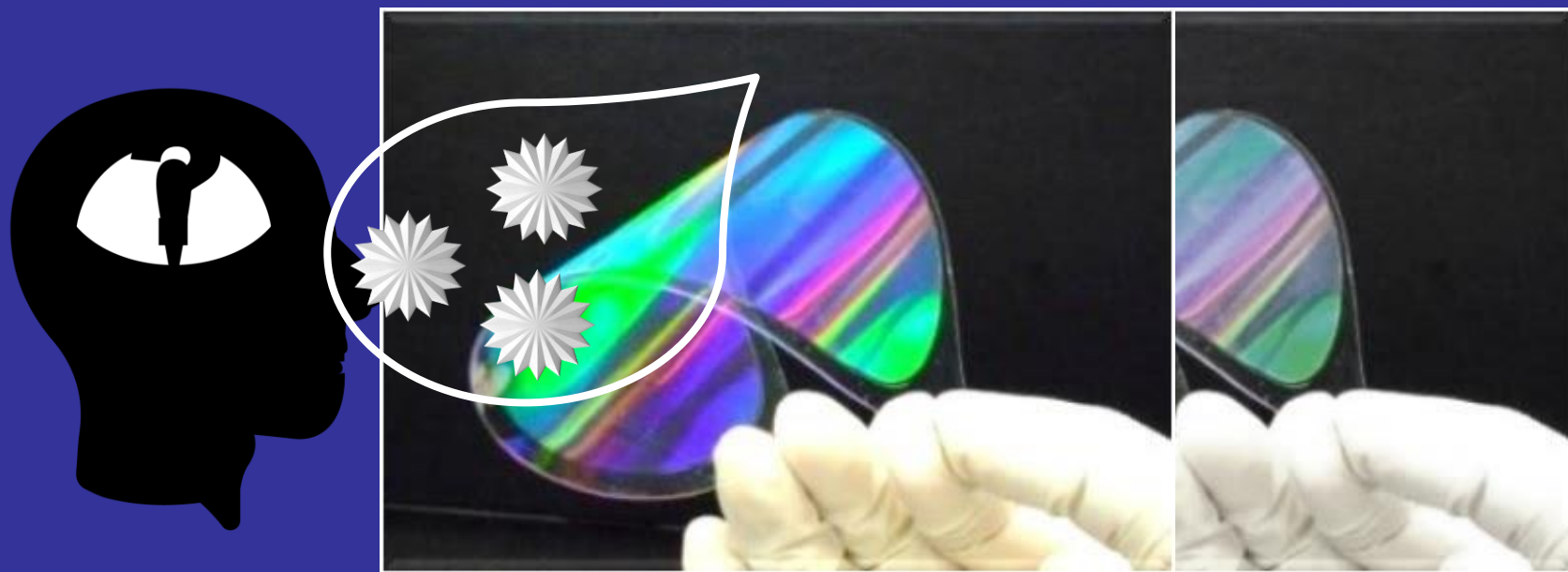
	本技術	生化学分析			化学分析		
	ナノ フォトリクス デバイス	酵素免疫 測定法	イムノ クロマト グラフィー	PCR法	電気化学 測定法	質量分析法	HPLC
感度	◎	○	×	○	△	△	△
情報量	○	◎	◎	◎	○	◎	○
前処理	○	△	○	△	◎	△	×
操作	◎	×	◎	△	○	△	△
汎用性	◎	○	◎	△	○	△	△
価格	◎	○	◎	△	△	×	×

すでに実用化されている生化学・化学分析手法・装置には感度・情報量・価格等で長所・短所がある。

新技術の特徴

- 従来技術の課題であった、汎用性・感度・価格に優れる分析デバイスを開発することに成功した。
- 従来の分析手法では、高感度分析を実現するのに専用の大型・高額な分析装置が必要であった。一方で本技術は、汎用性に優れる分析装置を提供可能である。
- 本技術の適用により、タンパク質・DNA・イオン等多種の測定対象物質を検出・定量可能であり50万円～100万円程度の装置が提供可能となる。
- 従来技術よりも低濃度（pg/mlオーダー）の測定対象物質の検出・定量が可能となる。

新技術のセンシング概念図

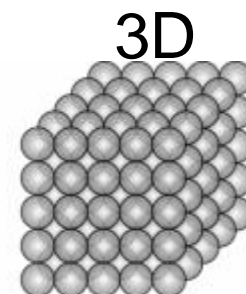
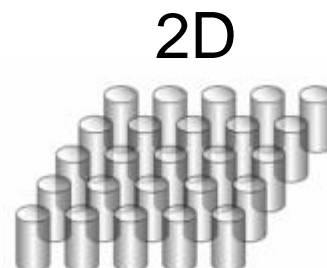
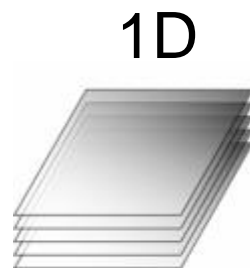
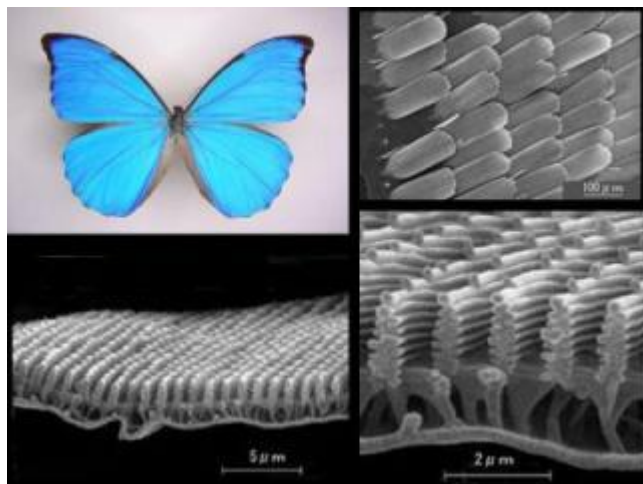


ナノメートルの構造より観察される色彩を利用したセンシングを行う

新技術のセンシング原理

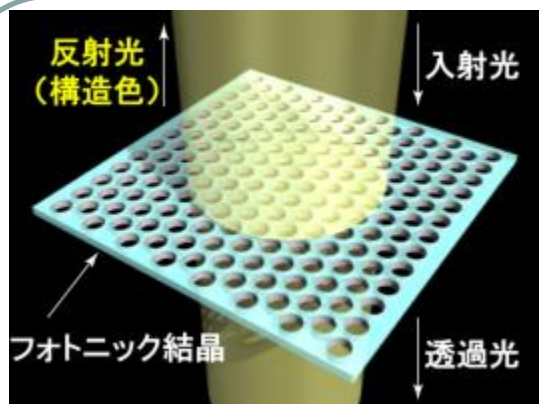
フォトニック結晶(Photonic crystal: PhC)

PhCの構造



特徴: サイズ・構造に応じて特定波長の光を反射する

ブラッグ反射式



$$\lambda = 2(2/3)^{1/2} d(n_a^2 - \sin^2 \theta)^{1/2}$$

$$n_a = \sqrt{n_{hole}^2 f + n_{void}^2 (1 - f)}$$

d : 間隔

θ : 入射角度

n_a : 平均屈折率

f : 体積比

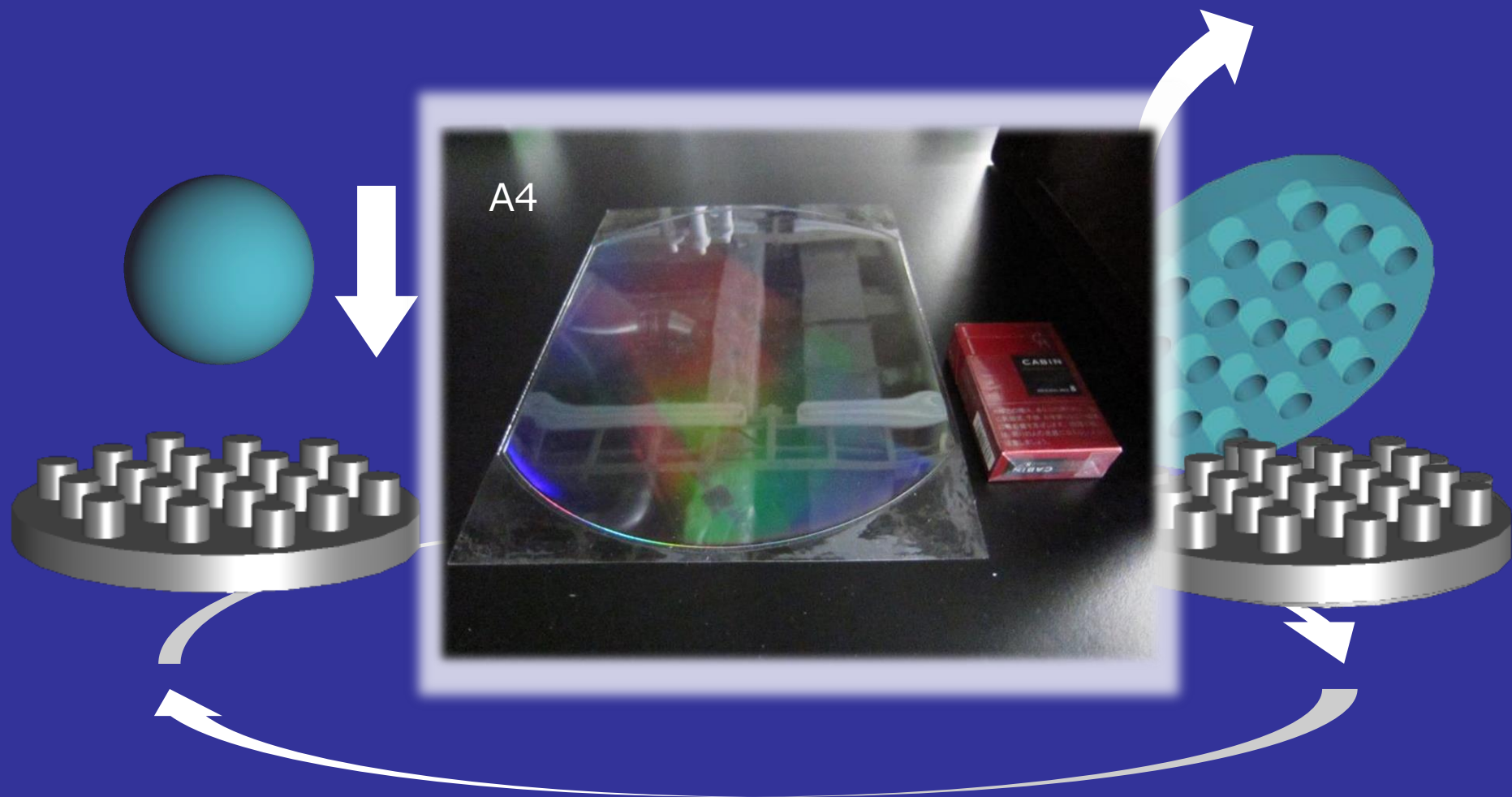
抗原抗体反応・DNAハイブリダイゼーションに起因する平均屈折率 n_a 変化



反射ピーク波長シフト・強度減少が観察される

作製方法(1)

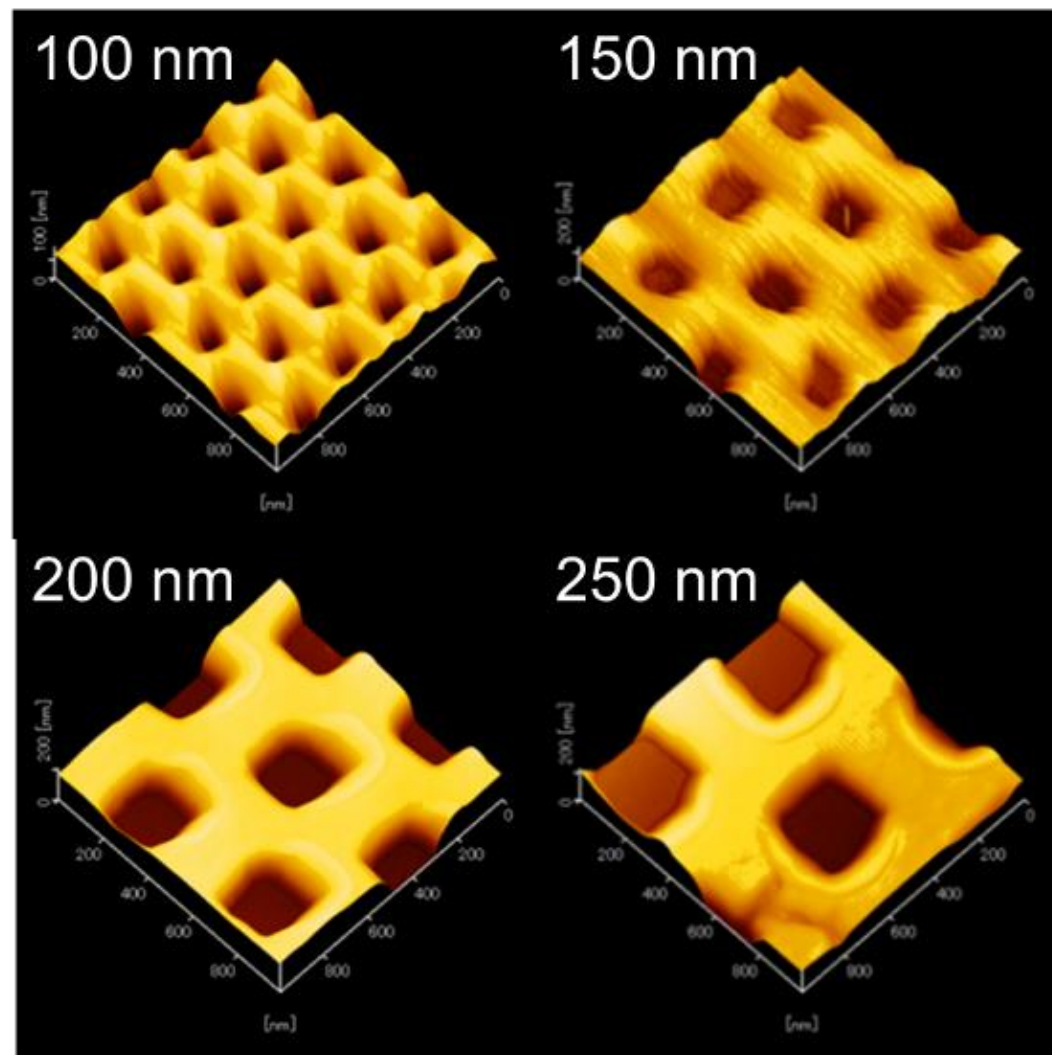
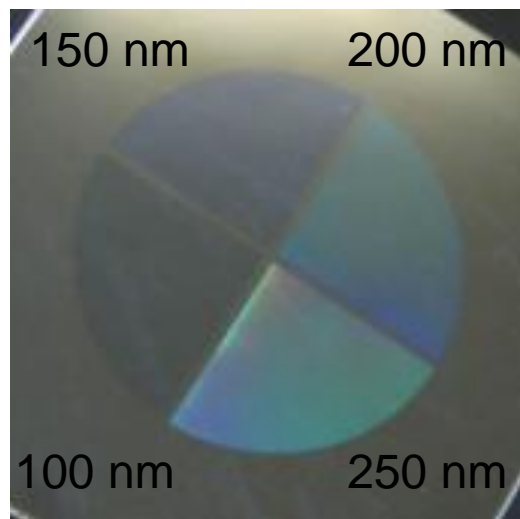
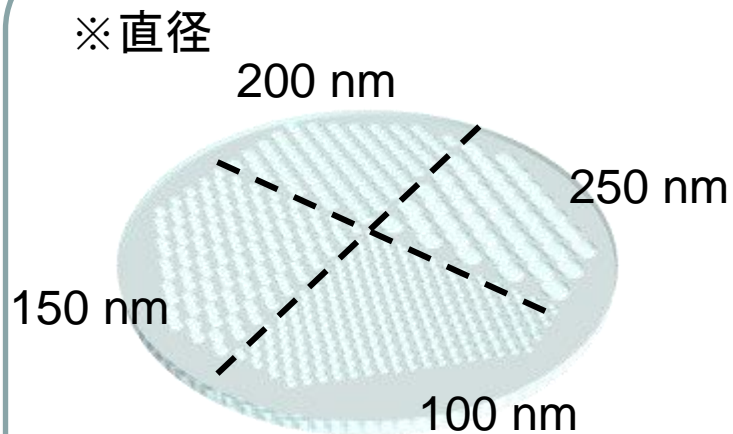
量産に向けた作製方法の開発



ナノインプリントリソグラフィーを用いたデバイス量産が可能

作製方法(2)

ナノインプリントリソグラフィを用いたデバイス量産 PhCの構造

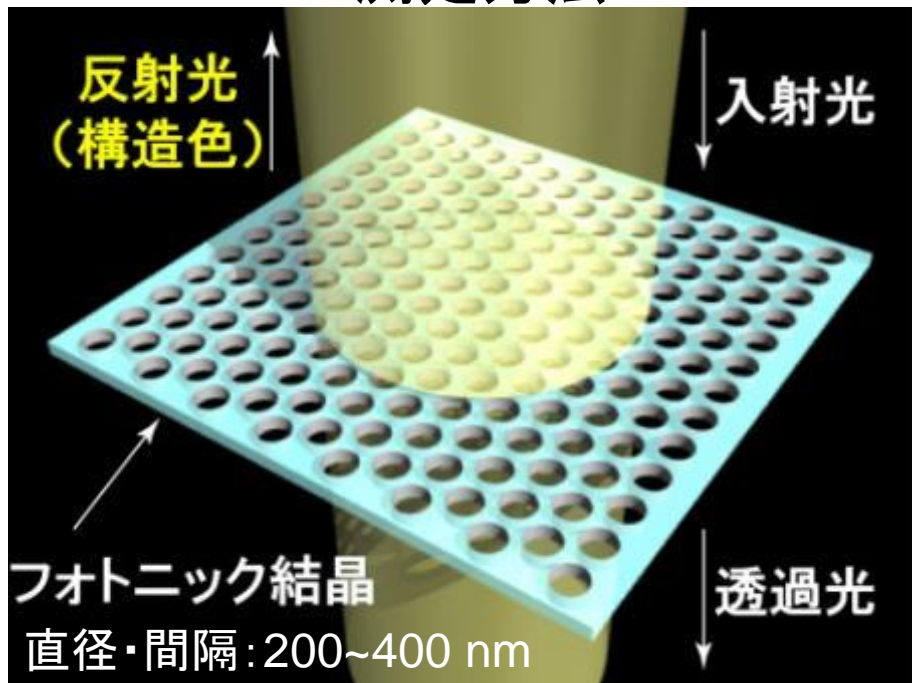


ナノインプリントリソグラフィを用いた
量産性に優れるフォトリソグラフィによるフォトニック結晶作製に成功

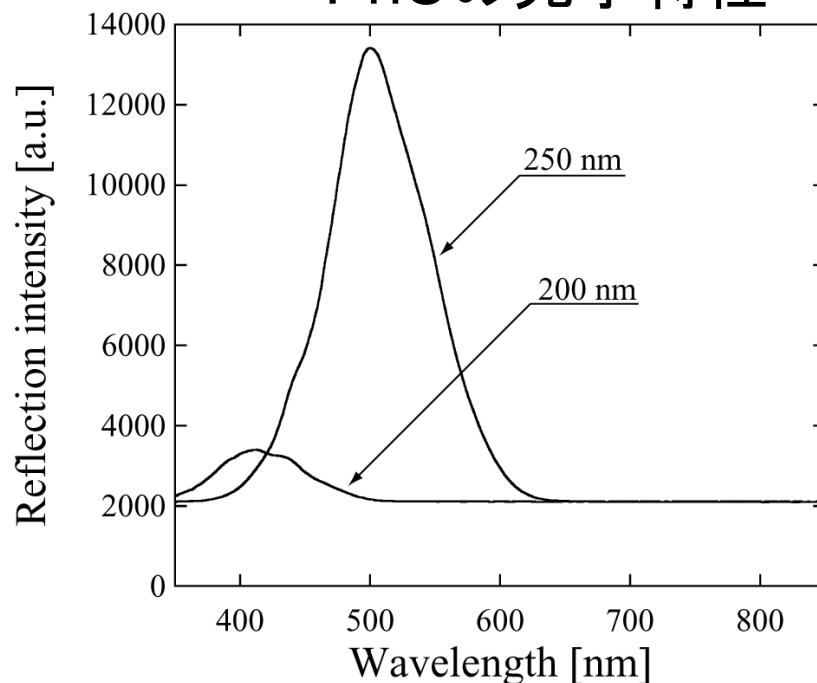
測定方法

簡易光学系を用いた測定

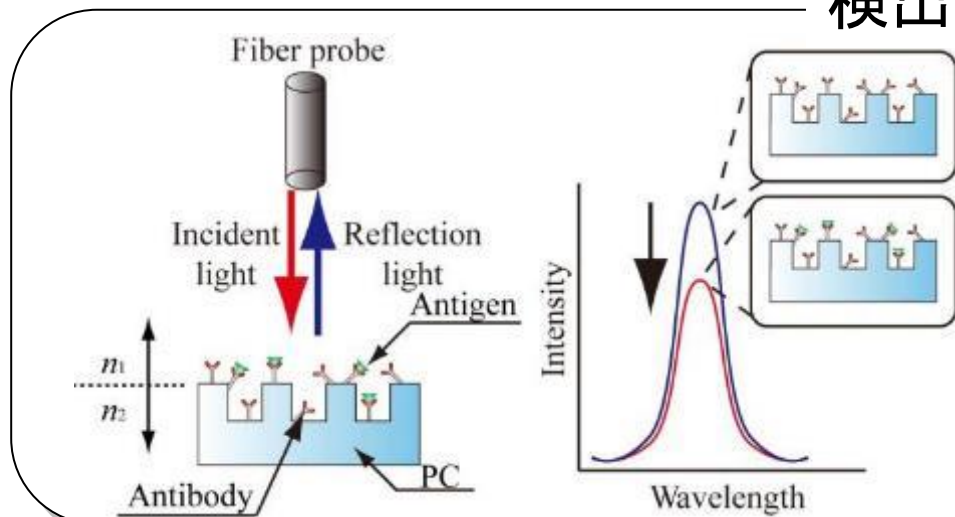
測定方法



PhCの光学特性



検出原理



フレネル反射式

$$R = (n_1 - n_2)^2 / (n_1 + n_2)^2$$

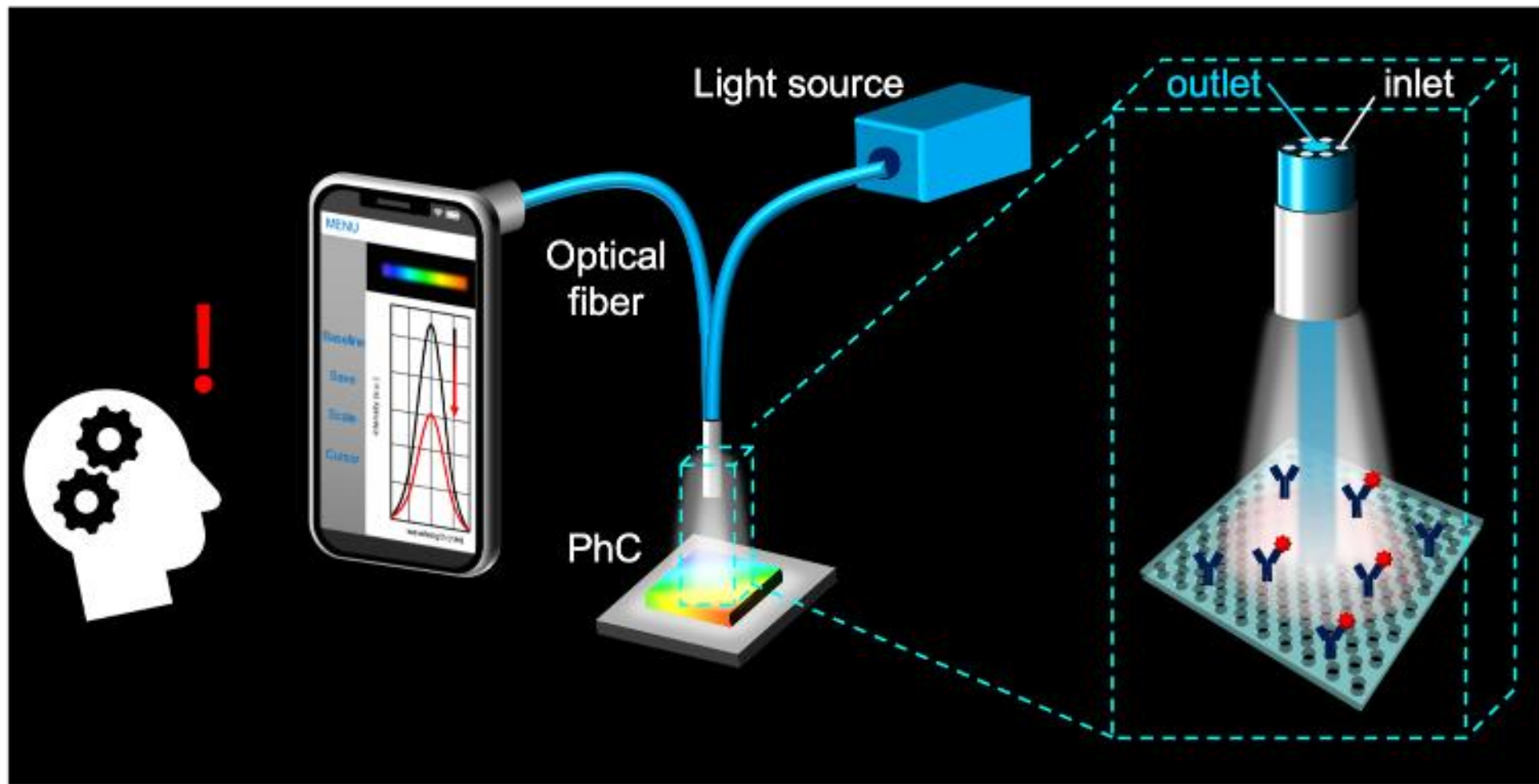
R : 反射強度

n : 平均屈折率

- ・抗原抗体反応による平均屈折率変化
→ピークシフト・反射強度変化

応用例1(生化学分析)

スマートフォンを用いた新型コロナウイルススパイクタンパク質の検出

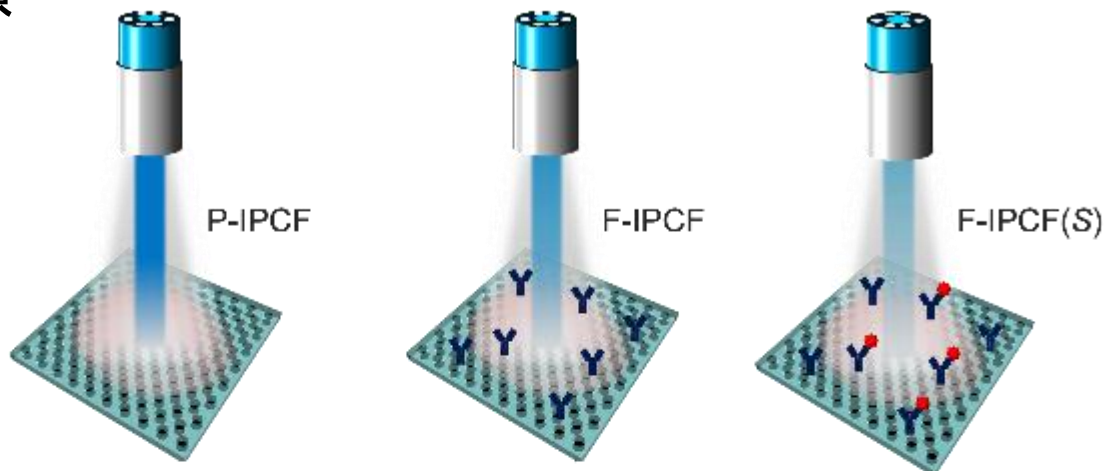


スマートフォンに搭載されているCMOSカメラへ小型分光器を接続した計測システムを構築し新型コロナウイルススパイクタンパク質の検出を行った

応用例1(生化学分析)

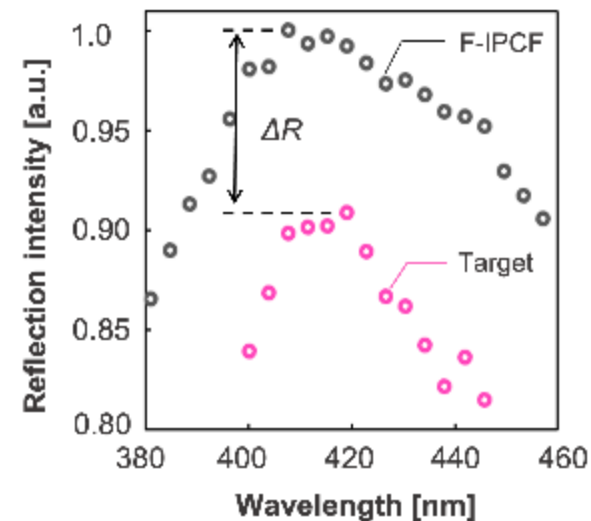
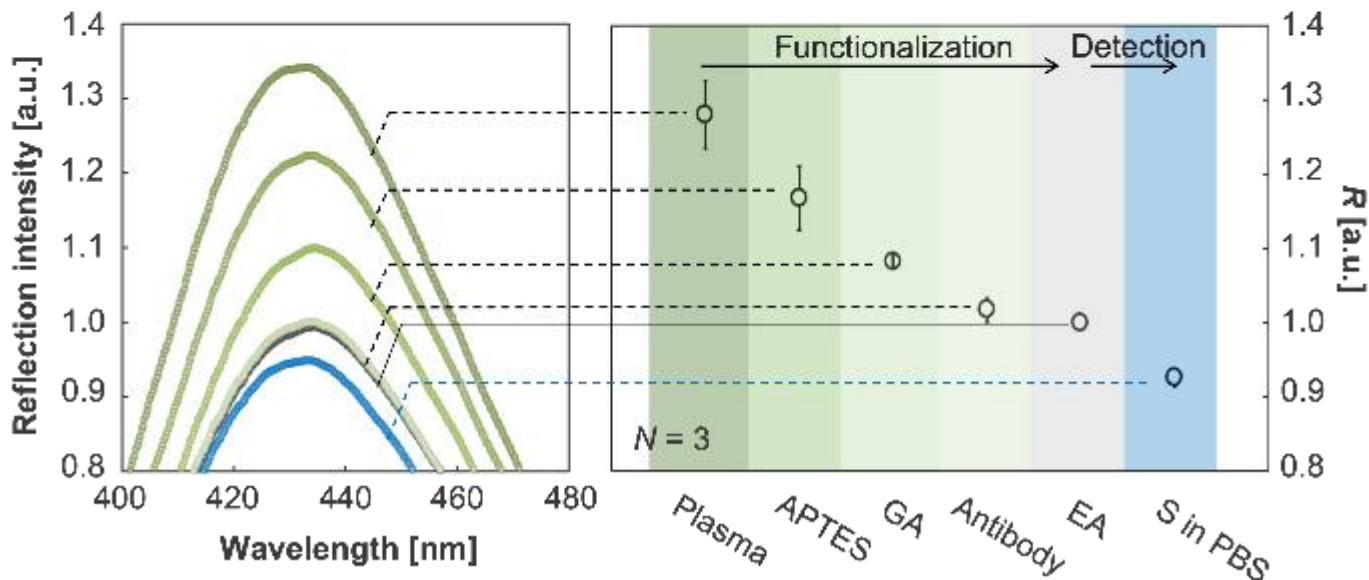
抗原抗体反応を用いたコロナウイルススパイクタンパク質の検出

操作手順



スマートフォンを用いた
測定結果

各操作手順毎のスペクトル変化

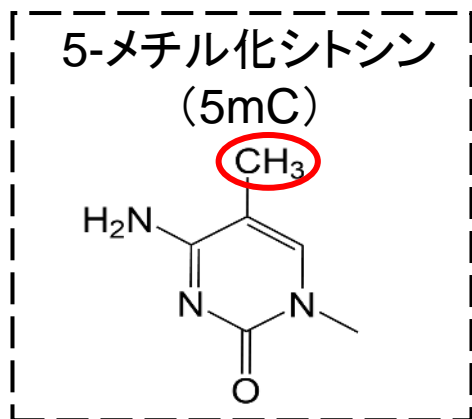


スマートフォンを用いたスパイクタンパク質検出に成功

応用例2(生化学分析)

フォトニック結晶を用いたメチル化DNA (エピゲノム) 解析

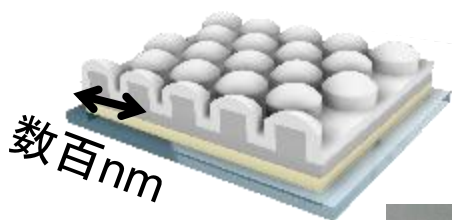
・メチル化DNA: 後天的に変化したゲノム的一种



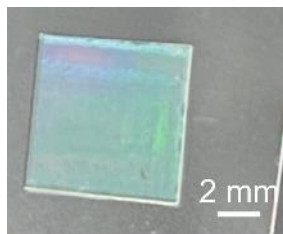
- 癌等、疾患との関連
現行解析法(バイサルファイト法)の課題
- ・煩雑な前処理
 - ・高額な装置
 - ・長い解析時間

B. E. Bernstein *et al.*, *Cell*, 2007, 128, 669-681

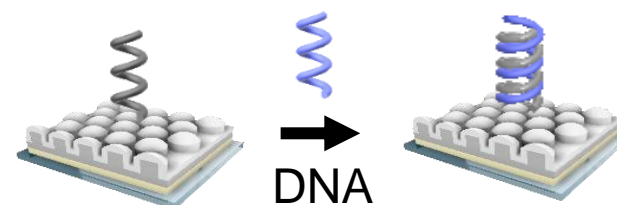
・TiO₂フォトニック結晶(PhC): ナノサイズの周期的屈折率分布をもつ材料



TiO₂-PhC



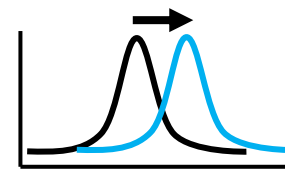
- 特定波長光の反射
バイオセンサー応用の利点
- ・前処理なし(=簡便)
 - ・安価な測定装置
 - ・迅速な応答



ハイブリダイゼーション

周辺屈折率変化

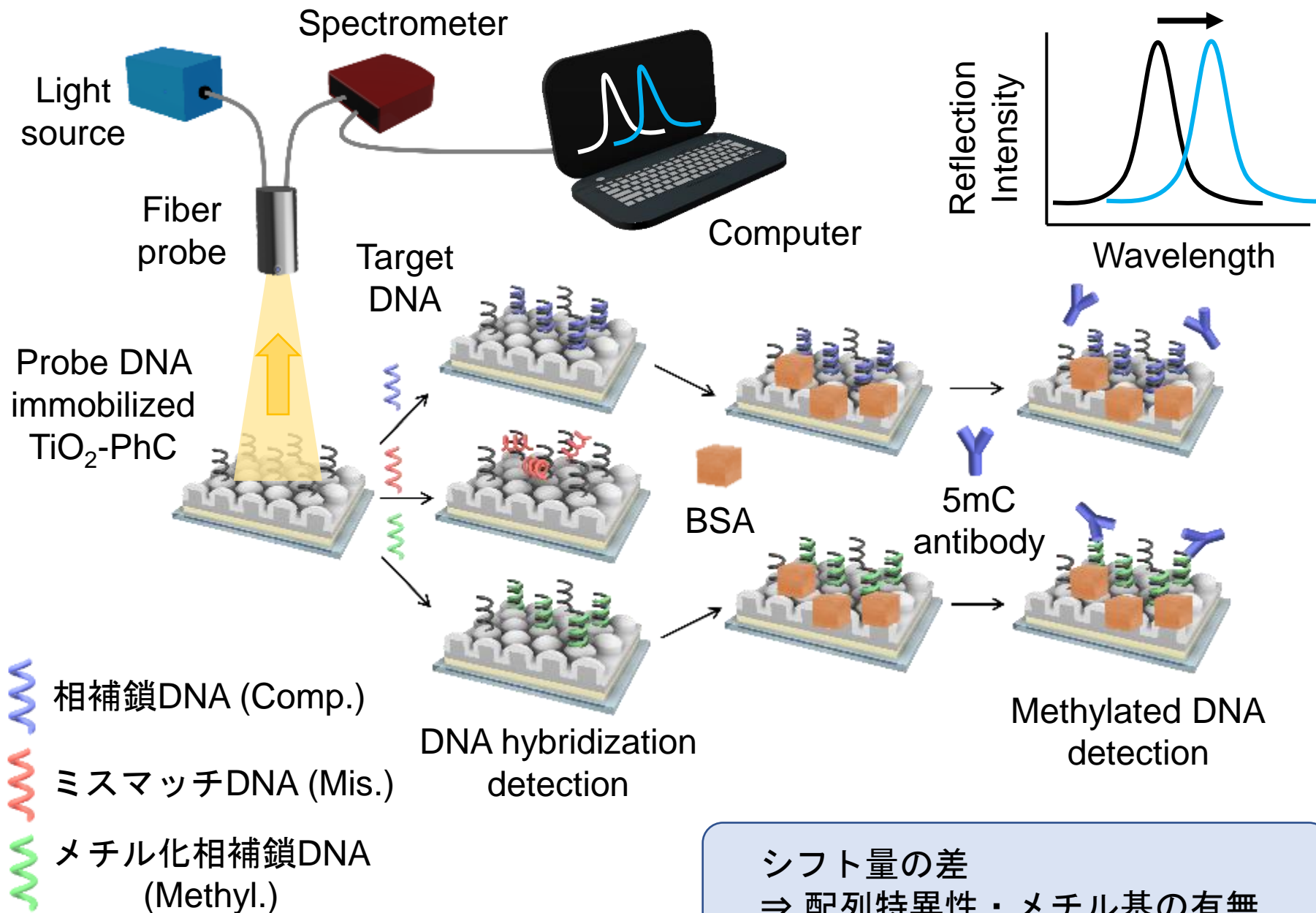
反射ピークシフト



フォトニック結晶を用いたメチル化DNA検出を行った

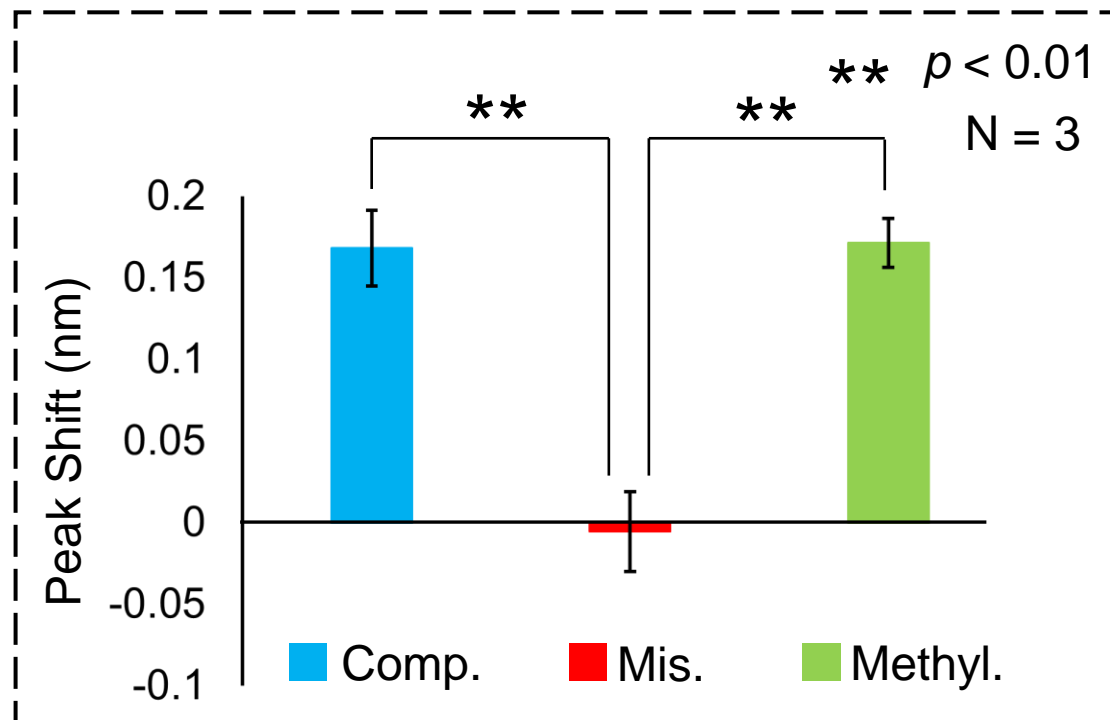
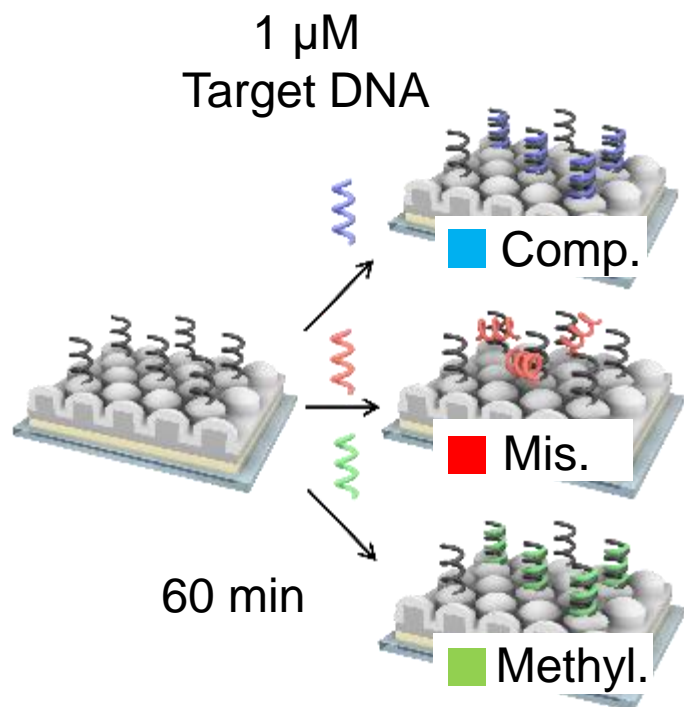
応用例2(生化学分析)

メチル化DNA検出原理



応用例2(生化学分析)

DNAハイブリダイゼーション検出



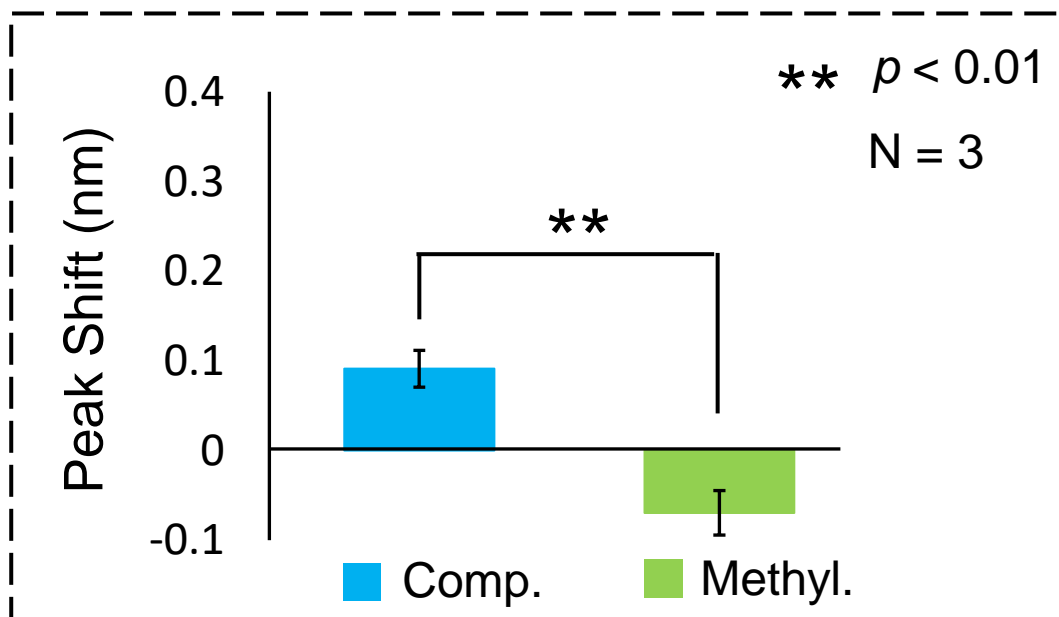
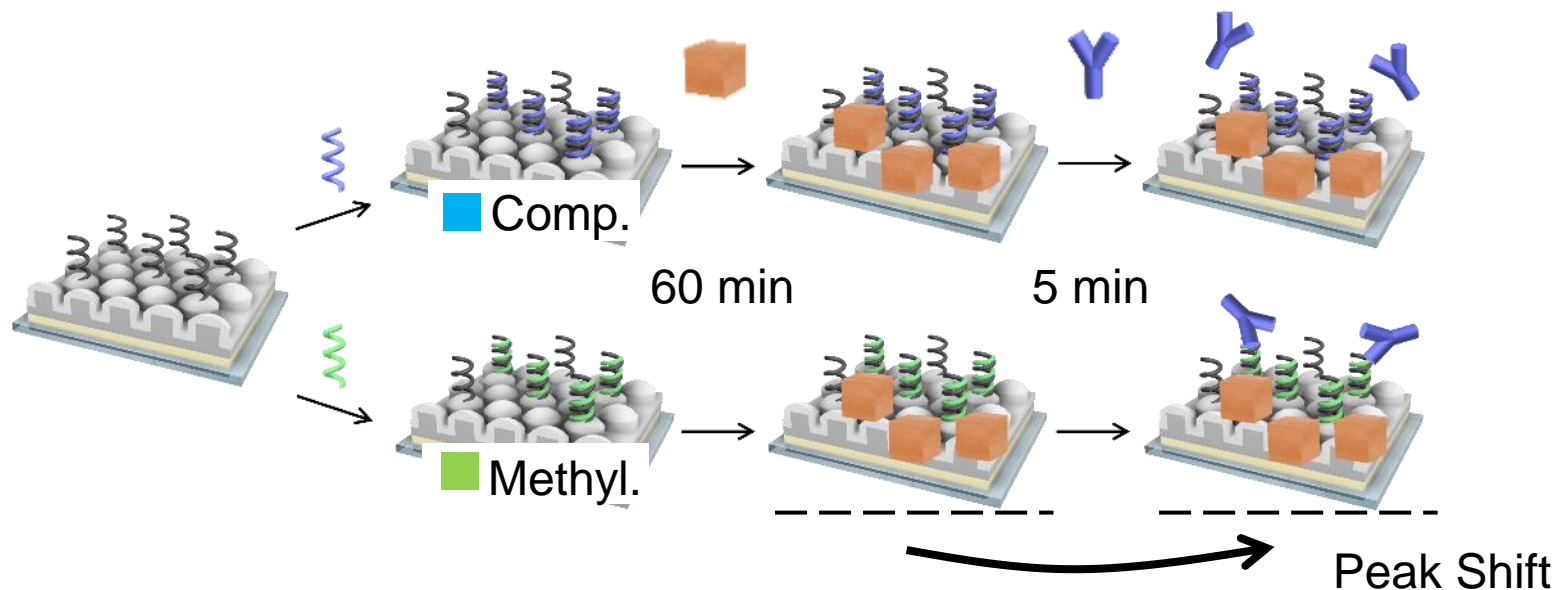
Probe	A	G	G	T	A	T	T	G	A	T	C	C	G	C	C	C	G	G	C	T	A	G	C	A	T
Comp.	T	C	C	A	T	A	A	C	T	A	G	G	C	G	G	G	C	C	C	A	T	C	G	T	A
Mis.	T	A	C	G	A	T	C	G	G	C	C	C	G	C	C	T	A	G	T	T	A	T	G	G	A
Methyl.	T	C	C	A	T	A	A	C	T	A	G	G	mC	G	G	G	mC	C	C	A	T	C	G	T	A

有意な長波長シフト観測 ($p < 0.01$)

- ハイブリダイゼーション検出 : ○
- メチル化DNA検出 : ×

応用例2(生化学分析)

抗体を用いたメチル化DNA検出



Comp. : 長波長シフト
→ 屈折率増加
→ 非特異吸着
→ ブロッキング効果 : 低

Methyl. : 短波長シフト
→ 屈折率減少
→ 分子の脱離 : 示唆

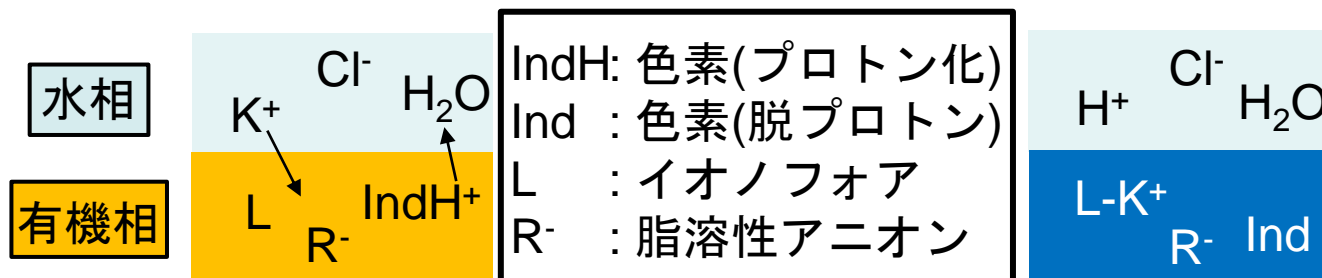
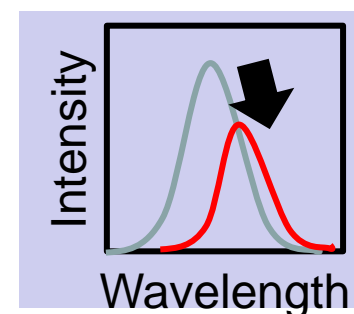
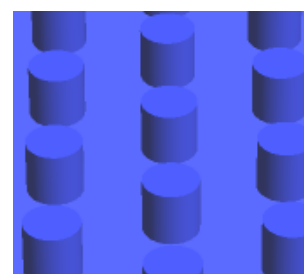
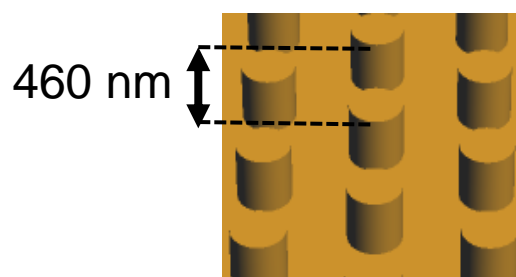
抗体を用いることで従来法より簡便・迅速なメチル化DNAの検出に成功

応用例3(化学分析)

フォトニック結晶を用いたイオンの定量
可塑化PVC製2次元フォトニック結晶：イオンの選択的抽出能の利用
(特願2013-078232, S. Aki *et al.*, *Anal. Sci.*, 2017)

プロトン化状態

脱プロトン化状態



色素の吸収波長シフトとフォトニック結晶の回折波長のマッチングによる
イオンセンシングを実現

課題

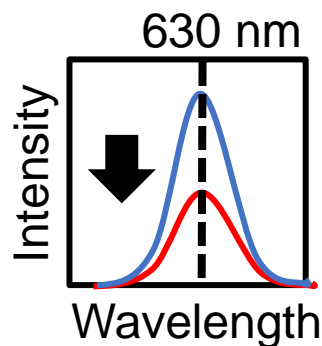
- PhC作製 ⇒ ☹️ 困難
- PhC機械的強度 ⇒ ☹️ 弱
- PhC性能 ⇒ ☹️ 低

応用例3(化学分析)

可塑化PVC膜を被覆させたフォトニック結晶を用いたイオン検出

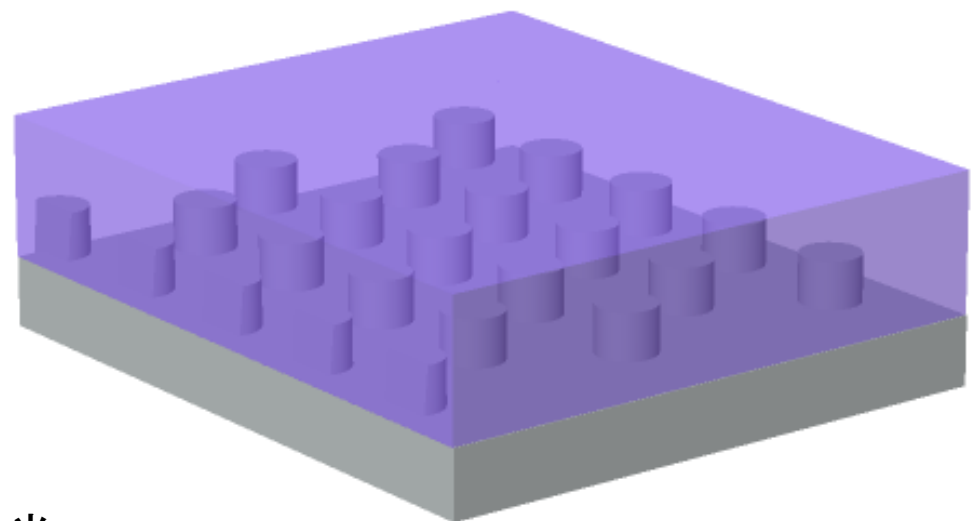
モル吸光係数
プロトン化状態 = $\frac{1}{2}$ 脱プロトン化状態

プロトン化状態
極大吸収波長：430 nm



脱プロトン化状態
極大吸収波長：630 nm

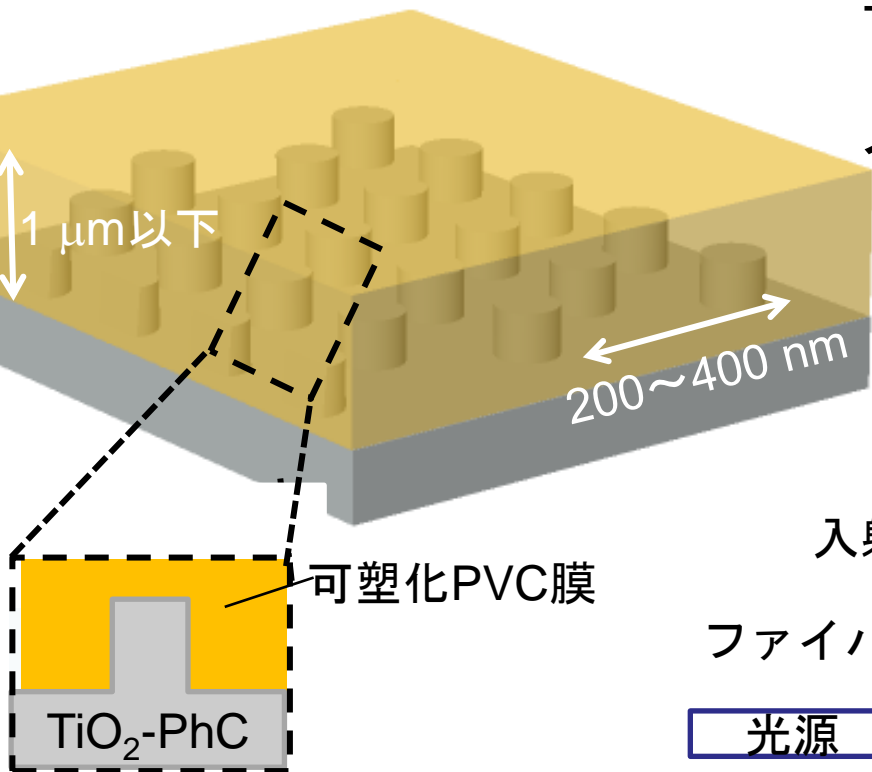
イオン抽出



入射光 ↑ ↓ 反射光

光源
ファイバー

分光器
PC

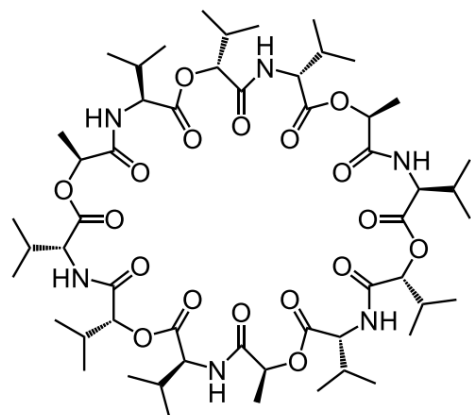


フォトニック結晶上へイオン認識層（可塑化PVC膜）を被覆させた構造を作製

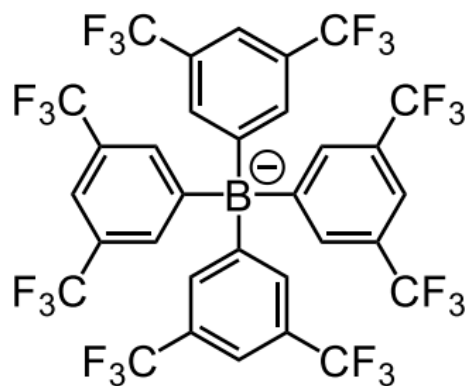
応用例3(化学分析)

イオン認識層内に包含させた試薬と光学応答

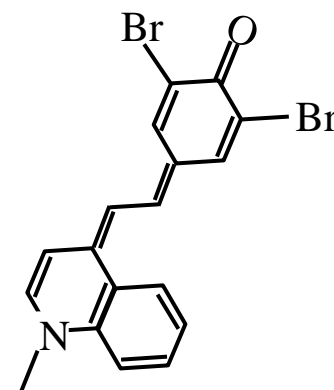
K⁺イオノフォア I (Valinomycin)



対アニオン(TFPB⁻)



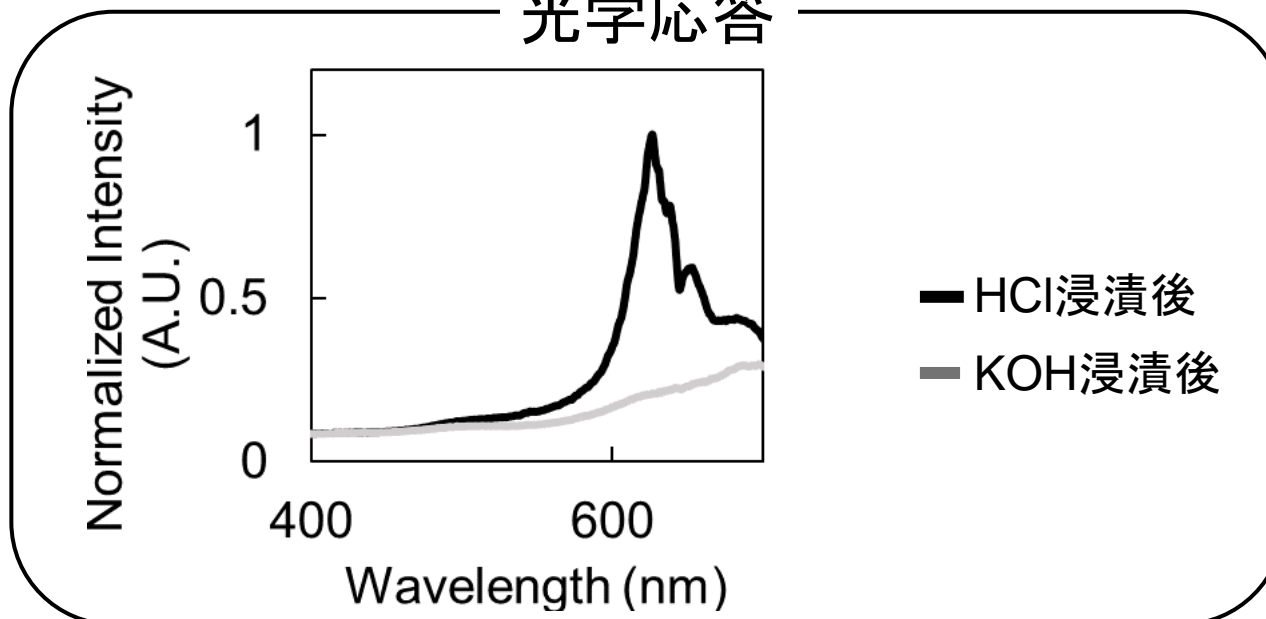
KD-M11[※]



C₁₂H₂₅

[※] H. Hisamoto *et al.*, *Anal. Chim. Acta*, **1998** 373 271-289

光学応答



色素のプロトン化・脱プロトン化による光学応答を確認

応用例3(化学分析)

イオン認識層被覆フォトニック結晶を用いたカリウムイオン検出

イオン認識層組成

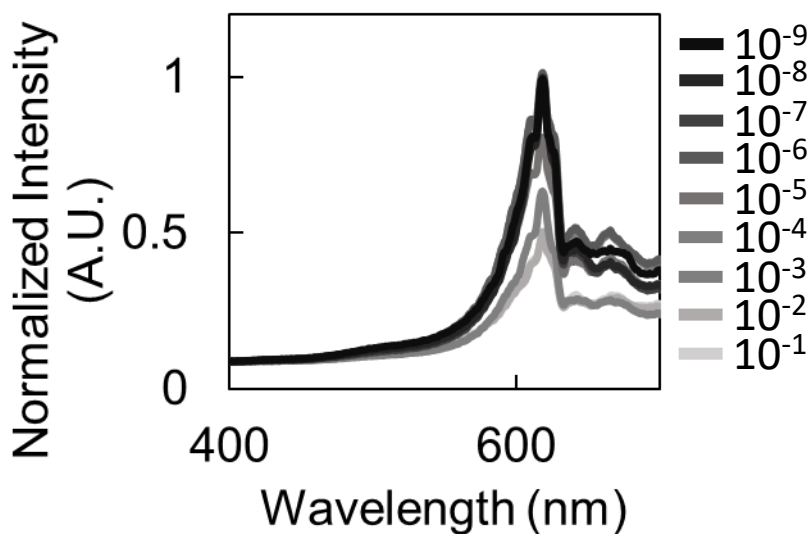
PVC	: 33 wt %
NPOE	: 66 wt %
KD-M11	: 8 wt % (vs. PVC+NPOE)
Na[TFPB]	: 0.8 eq. (vs. KD-M11)
Valinomycin	: 0.2 eq. (vs. KD-M11)

THF : EtOH
4:1

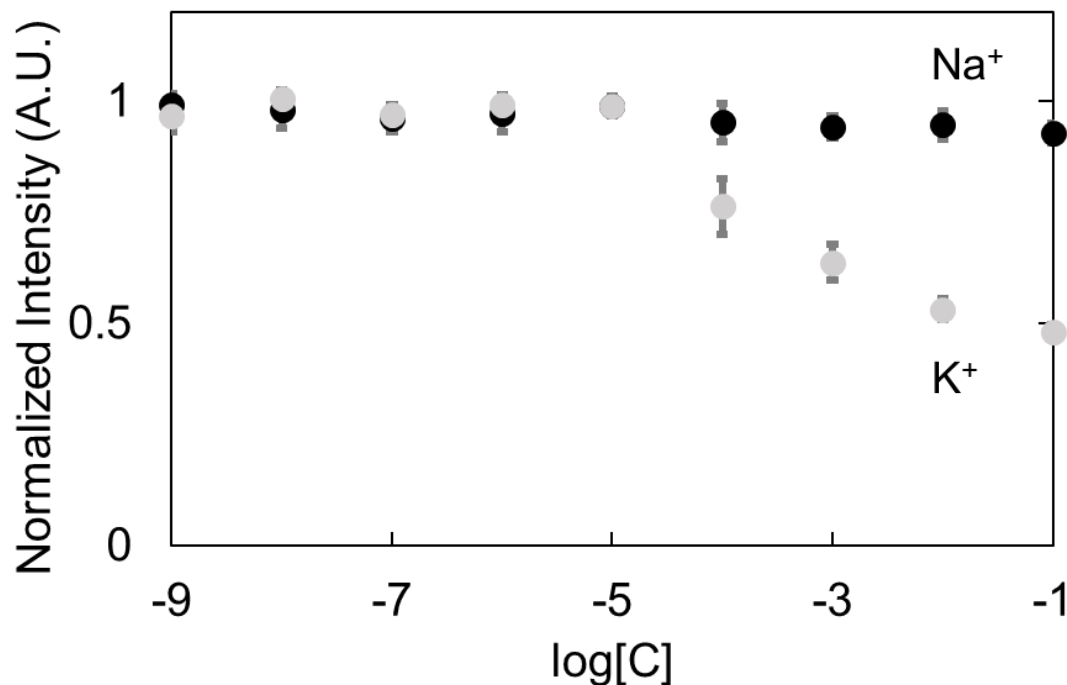


フォトニック結晶上へ
スピンコート

異なるK⁺濃度に対する光学特性変化



K⁺に対する検量特性



従来技術よりも小型・簡易なイオンセンサ開発に成功

想定される用途

- 本技術の特徴は①簡便②迅速③安価④高感度、なセンサを提供できることにあり、迅速に結果を要求される医療・看護・介護現場に適用することで重症化防止のメリットが大きいと考えられる。
- 上記以外に、使い捨ての簡易検査キットとしての役割も期待される。
- また、従来のイオンセンサと比較すると参照電極等が不要であることから環境計測や食品衛生検査といった分野や用途に展開することも可能と思われる。

実用化に向けた課題

- 現在、センサとして動作することの原理検証は確認済み、しかし①センサ感度の更なる向上、②S/N比の向上、③歩留まり向上、の点が現在研究中である。
- 今後は、上記①～③についてフォトリソニック結晶設計・試作を実施し、実験データを取得を行っていく。
- 実用化に向けて、①センサ精度向上、②スマートフォンを用いた光学系・ソフトウェアを開発する必要もあり。
- 市場規模を考慮した具体的な用途開発も行っていく。

企業への期待

- ナノインプリントリソグラフィ用鋳型の安価な製造技術を持つ企業との共同研究を希望
- 簡易検査の技術を持つ、企業との共同研究を希望
- 長期間で共同開発が可能な企業を希望
- CMOSカメラへ搭載可能な小型分光器、ソフトウェアを開発中の企業、計測機器分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる
- 検査機器以外にも理化学機器・教育用キットとしての展開も期待できる

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 光学センサ、被検出物質の検出システムおよび光学センサの製造方法
- 出願番号 : 特願2023-189173
- 出願人 : 大阪公立大学
- 発明者 : 遠藤達郎、山崎友暉

お問い合わせ先

大阪公立大学

URAセンター 井端 雅一

TEL 072-254-9128

FAX 072-254-7475

e-mail gr-knky-uracenter@omu.ac.jp

新技術説明会

New Technology Presentation Meetings!

大阪公立大学

Osaka Metropolitan University

総合知で、超えていく大学。

大阪公立大学

Osaka Metropolitan University

大阪市立大学 × 大阪府立大学



大阪公立大学のHPで**研究シーズ集**を公開しています。QRコードもしくは下記URLよりご覧ください。

<https://www.omu.ac.jp/research/collaboration/seeds/>

大阪公立大学 研究シーズ一覧

検索

