

Study on NanoBiosensing based on Controlling Photons/Ions in Nanospace

篠原, 修平

<https://doi.org/10.15017/1931713>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	篠原 修平			
論 文 名	Study on NanoBiosensing based on Controlling Photons/Ions in Nanospace (ナノ空間における光/イオン制御に基づくナノバイオセンシングに関する研究)			
論文調査委員	主 査	九州大学先導物質化学研究所	教 授	玉田 薫
	副 査	九州大学基幹教育院	教 授	瀧上隆智
	副 査	九州大学	准教授	松島綾美
	副 査	九州大学先導物質化学研究所	助 教	龍崎 奏

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、病院内・家庭内での医療診断・研究・食品安全などの領域においてバイオセンサーの需要が高まっており、簡便で高感度かつ定量的なバイオセンサーが求められている。例えば、カラリメトリックバイオセンサーである妊娠検査薬などは、尿に含まれる抗原を簡便なその場測定で検出することができる。しかしながら、このカラリメトリックバイオセンサーでは十分な量の抗原を必要とするため、濃度の高い検体しか検出できず、また、呈色反応であるため定量的な検出ができないなどの課題も残されている。そのため、センシングの高感度化（検出限界、検出感度）および定量性が求められている。一般的に、バイオセンサーでは検体の濃度に対して検出シグナルが線形応答する。そのため、シグナル応答を濃度に対して非線形応答させることで、検出限界を下げられることが期待されている。一方で、一分子/一粒子検出技術は究極の高感度センシング技術として注目を集めており、主にナノポアデバイスがそのコア技術として注目されている。しかしながら、ナノポアデバイスでは S/N 比が不十分であるため、一分子や一粒子を検出できる条件は限られており、S/N 比の改良が求められている。

これらの問題に対して本研究では、金属微粒子膜による電磁誘起透明化現象を利用したカラリメトリックバイオセンシングとナノポアデバイスに着目している。金属微粒子膜上に金属微粒子が吸着することで、電磁誘起透明化現象によって微粒子膜の吸収スペクトルが非線形的に変化する。そのため、生体分子認識反応を用いて金属微粒子を金属微粒子膜上に吸着させることで、非線形応答するカラリメトリックバイオセンサーの実現が期待される。一方、ナノポアデバイスでは、ナノポア構造に検体を通過させ、その際のナノポアを流れるイオン電流の変化から検体を検出しているため、生体分子反応を必要としない。ナノポアデバイスにおけるノイズは、主にナノポアの材質が有する静電容量に起因している。そのため、静電容量の小さい材料のみでナノポアデバイスを作製することで、イオン電流の変化の S/N 比を向上させることが可能となり、これまでのナノポアデバイスでは検出の難しかった検体を、一分子/一粒子レベルで検出できることが期待される。本学位論文では、以上の問題と解決策に着目し、「電磁誘起透明化現象を基盤としたカラリメトリックバイオセンシング」および「低静電容量材料を用いたナノポアデバイス」の研究について纏められている。

・電磁誘起透明化現象を基盤としたカラリメトリックバイオセンシング

本研究では、ビオチンを被覆した銀微粒子膜上に、ビオチンを被覆した金微粒子を、アビジンを介して吸着（ビオチン-アビジン分子認識反応）させ、その際の電磁誘起透明化現象に基づく呈色変化を評価している。コントロール実験として行ったビオチン被覆金基板上への金微粒子吸着では、金微粒子由来の吸収がわずかに見られるだけで、目視で検出できるような色調変化はみられなかった。それに対して、銀微粒子膜基板上に金微粒子を固定化した場合は、金微粒子由来の吸収に加えて、電磁誘起透明化現象によって銀微粒子膜由来の吸収スペクトルの変化がみられた。特に金微粒子の表面被覆率が 20%を超えたところでこの効果は顕著であり、被覆率が 31.5%では 10 倍程度の感度の上昇が確認され、金微粒子の被覆率に対して非線形応答することを確認している。これらの結果から、電磁誘起透明化現象を利用することで、非線形応答するカラリメトリックバイオセンシングが可能であることが明らかとなり、被覆率を評価することで半定量的な測定が可能であることも明らかにしている。

・低静電容量材料を用いたナノポアデバイス

本研究では、低静電容量の PDMS 材料を用いて、軸対称構造を有する縦型のポアデバイスを作製し、デバイスの評価を行っている。FIB によって PDMS 薄膜上にポア構造（厚さ $10\ \mu\text{m}$ 、直径 $3.5\ \mu\text{m}$ ）を作製することで、縦型の軸対称構造ポアデバイスの作製に成功している。縦型 PDMS ナノポアデバイスのノイズは、ベース電流において $1.86\ \text{pA}$ という非常に低いノイズレベルを達成し、この結果はこれまで報告されている窒化シリコンナノポアと比べ、約 $1/70$ まで減少することに成功。また、このナノポアデバイスによって直径 $1\ \mu\text{m}$ のポリスチレン粒子を検出したところ、イオン電流強度のヒストグラムは $55\ \text{pA}$ 付近に分布中心を示した。これまでの先行研究では、 $100\ \text{pA}$ 以下のブロッキング電流計測に成功した例はなく、本研究が世界で初めてである。また、これらの結果は series resistance モデルによる計算とも良い一致を示している。これらの結果から、軸対称構造 PDMS ポアデバイスを用いることで、これまで S/N 比の観点から検出が難しかった、一分子や一粒子の計測が可能になることが示唆された。

以上の結果、カラリメトリックバイオセンサーおよびナノポアデバイスにおいて、これまでに無い新しい原理の基づくセンシングを実現し、さらにそれらデバイスにおける原理構築を達成している。これらの知見は、バイオセンシング領域において極めて重要な研究指針を与えるものであり、卓越した研究業績と認められる。よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。