

一般セッション(口頭講演) | 12 有機分子・バイオエレクトロニクス: 12.7 医用工学・バイオチップ

2025年3月17日(月) 9:00 ~ 11:30 皿 K403 (講義棟)

[17a-K403-1~9] 12.7 医用工学・バイオチップ

木野 久志(九大)、郭 媛元(東北大)

◆ 奨励賞エントリー

9:00 ~ 9:15

[17a-K403-1]

溶存酸素分布と水素イオン分布を同時可視化可能なCMOSマルチモーダルセンサの製作

○(M1)石井 悠翔¹、土井 英生¹、Kenny Gelianto¹、堀尾 智子¹、野田 佳子¹、赤井 大輔¹、飛沢 健¹、崔 容俊¹、高橋 一浩¹、野田 俊彦¹、澤田 和明¹ (1.豊技大)

◆ 奨励賞エントリー

9:15 ~ 9:30

[17a-K403-2]

光合成産物可視化に向けた刺入型スクロースイメージセンサの機能検証

○岡本 凜太郎¹、松下 優介¹、土井 英生¹、高山 弘太郎¹、澤田 和明¹、高橋 一浩¹、崔 容俊¹、野田 俊彦¹ (1.豊橋技術科学大学)

9:30 ~ 9:45

[17a-K403-3]

果実表皮エタノール香気のバイオ蛍光時空間イメージング

○町 依落¹、市川 健太¹、飯谷 健太¹、三林 浩二¹ (1.科学大)

9:45 ~ 10:00

[17a-K403-4]

酵素触媒反応によるノネナール用バイオ蛍光式ガスセンサ

○稲葉 璃人¹、森 英久¹、市川 健太¹、飯谷 健太¹、三林 浩二¹ (1.科学大)

◆ 奨励賞エントリー

10:15 ~ 10:30

[17a-K403-5]

複数におい感応膜の応答を同時計測可能な電位検出型CMOSにおいセンサの作製と機能実証

○西川 直希¹、上條 友暉¹、木村 安行¹、野田 佳子¹、赤井 大輔¹、飛沢 健¹、崔 容俊¹、高橋 一浩¹、澤田 和明¹、野田 俊彦¹ (1.豊橋技術科学大学)

◆ 奨励賞エントリー

10:30 ~ 10:45

[17a-K403-6]

3次元応力とpHの同時計測に向けたマルチモーダルイメージセンサの製作

○鈴木 まみ¹、土井 英生¹、伊藤 大真¹、堀尾 智子¹、小笠原 健²、清水 聡²、赤井 大輔¹、飛沢 健¹、崔 容俊¹、高橋 一浩¹、野田 俊彦¹、澤田 和明¹ (1.豊橋技科大、2.ダイキンファインテック(株))

◆ 奨励賞エントリー

10:45 ~ 11:00

[17a-K403-7]

計測対象の状態変化に対応可能なイオンイメージセンサの作製と特性評価

○佐藤 諒芽¹、本庄 瑠奈¹、野田 佳子¹、赤井 大輔¹、飛沢 健¹、木村 安行¹、崔 容俊¹、高橋 一浩¹、澤田 和明¹、野田 俊彦¹ (1.豊橋技科大)

◆ 奨励賞エントリー

11:00 ~ 11:15

[17a-K403-8]

アルデヒド機能化ポリピロールを利用した光干渉型MEMSセンサアレイ上への局所的レセプター固定化技術

○(M1)押野 雅樹¹、平野 純基¹、黒須 千紘¹、崔 容俊¹、野田 俊彦¹、澤田 和明¹、高橋 一浩¹ (1.豊技大)

◆ 奨励賞エントリー

11:15 ~ 11:30

[17a-K403-9]

バイオマーカーの多項目・高感度検出に向けた グラフェン電極一体型光干渉センサによる非標識バイオセンシング

○(B)平野 純基¹、押野 雅樹¹、黒須 千紘¹、崔 容俊¹、野田 俊彦¹、澤田 和明¹、高橋 一浩¹ (1.豊技大工)

溶存酸素分布と水素イオン分布を同時可視化可能な CMOS マルチモーダルセンサの製作

Fabrication of CMOS multimodal sensor enabling simultaneous visualization of dissolved oxygen and hydrogen ion distributions

豊橋技術科学大学 °石井 悠翔, 土井 英生, KENNY GELIANTO, 堀尾 智子,
野田 佳子, 赤井 大輔, 飛沢 健, 崔 容俊, 高橋 一浩, 野田 俊彦, 澤田 和明
°Toyohashi University of Technology °Y. Ishii, H. Doi, K. Gelianto, T. Horio,
Y. Noda, D. Akai, K. Hizawa, Y.-J. Choi, K. Takahashi, T. Noda, K. Sawada
E-mail: ishii.yuto.xr@tut.jp

細胞外溶存酸素(DO)および pH の局所的な分布の変化は、細胞代謝や病理学的プロセスを把握する上で重要であり、これらを同時測定するイメージング技術の開発が求められている。酸化イリジウム (IrOx) は、DO 応答を示す感応膜材料[1]として知られているが pH にも応答するため、DO の選択的計測に向けたセンシング技術の開発が必要である。また、標準 CMOS プロセスで利用されている窒化チタン (TiN) は、優れた pH センサ特性を示す[2]ことから、我々は TiN 電極ベースの CMOS センサを用いた生体指標の同時計測技術の検討を進めている[3]。DO と pH を独立して測定するためには、ワンチップに複数種類のセンサを集積化し、計測の選択性を補う手法が有効である。本研究では、TiN を基盤とした電位検出アレイセンサ上に IrOx をパターン形成したマルチモーダルセンサを製作し、DO と pH に対する計測特性を検討した。

本研究では、電位検出型アレイセンサ上に IrOx をパターン形成することで DO と pH を同時測定するマルチモーダルセンサを提案した。IrOx 表面で生じる酸化還元反応を応用して DO を計測する。TiN 電極は H⁺吸脱着による表面電位変化を利用して pH を測定する。フォトリソグラフィで TiN 画素アレイ上に IrOx のパターンを形成した。まず、センサ上にフォトレジストをスピコートし、パターンを形成した。次に、スパッタリング法で Ir/Ti 積層膜 (30/10 nm) を堆積し、リフトオフにより Ir パターンを形成した (Fig.1)。最後に、Ir 表面を過酸化水素水で酸化処理して IrOx 膜とした。センサの DO 応答は、溶液中に供給する O₂/N₂ ガスの流量比を制御することで DO 濃度を調整し、市販の光学式酸素計で DO 濃度をモニタリングした。pH 応答は、標準 pH 溶液 (pH4.01, 6.86, 9.18) を用いて測定した。その結果、IrOx で 40.1 mV/log[O₂]ppm を示し、TiN で 59.3 mV/pH を示した。一方、IrOx は 53.8 mV/pH の感度を示したが、DO 測定時の補正により、DO と pH の分離測定が期待できる。さらに、pH6.86 溶液中で DO 濃度を变化させた後に pH4.01 溶液を滴下した計測実験では、DO 濃度増加後から IrOx 電極画素の電位は著しく上昇したが、TiN 電極画素では DO 反応を示さなかった (Fig.2)。続けて pH4.01 溶液を滴下すると pH 低下に起因する電位上昇が TiN 電極と IrOx 電極画素で観察され、液中 DO と pH のマルチモーダル計測に成功した。

謝辞：本研究は、MEXT X-NICS JPJ011438, JSPS 科研費 JP23H00182 の支援を受けたものです。

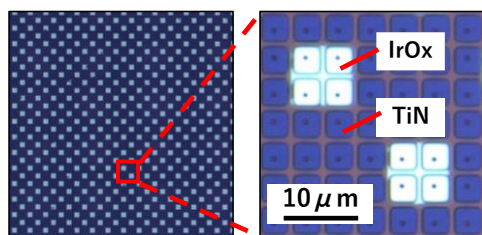


Fig.1 Microphotograph of the IrOx pattern formed on the TiN pixel array.

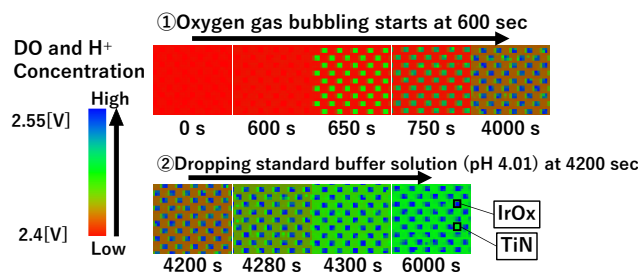


Fig.2 Time-lapse images for DO and pH response.

[1] S. Soumendu *et al.*, *Materials Letters*, vol. 304, 130556, 2021.

[2] J. Hendrikse *et al.*, *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol.47, no.1-3, pp.1-8, 1998.

[3] H. Doi *et al.*, *SSDM conference2024*, G-4-02, pp.321-322, 2024.

光合成産物可視化に向けた 刺入型スクロースイメージセンサの機能検証

Functional verification of an insertion-type sucrose image sensor for visualization of photosynthetic products

豊橋技術科学大学 ○岡本 凜太郎, 松下 優介, 土井 英生,
高山 弘太郎, 崔 容俊, 高橋 一浩, 澤田 和明, 野田 俊彦
Toyohashi Univ. of Tech., °R. Okamoto, Y. Matsushita, H. Doi,
K. Takayama, Y.-J. Choi, K. Takahashi, K. Sawada, T. Noda

E-mail: okamoto.rintaro.ha@tut.jp

我々の研究グループでは、これまでに植物刺入型 pH イメージセンサを用いて、植物茎内での pH 変化[1]や光合成産物としてのスクロースの可視化計測[2]に成功し、イメージングデバイスとしての機能を実証してきた。一方、現行のスクロース測定系では、分子認識素子として機能するスクロース検出酵素が測定溶液中に浮遊しているため、植物体内への応用計測が不可能であった。

そこで、本研究では感光性樹脂を用いて酵素を電位検出型アレイ上に固定化し、刺入型センサとして利用可能な形態を実現した。センサの製作過程では、刺入型イメージセンサ (32×128 画素) に Au/Ti を積層した後、感光性樹脂により酵素包括膜を形成し、センシングエリア表面と断面を観察した (図 1)。作製したセンサは、茎内スクロース濃度を計測可能な 0.5 mM~1 M の範囲で線形性のある電位応答を示した (38.3 mV/dec)。トマトの脇芽を用いた実証実験では、水を吸水させた状態でセンサを刺入し、1 日間電位の安定を確認した。2 日目に、フェロセンとスクロース溶液 10 mM を追加し (吸水液濃度: 1 mM)、センサの出力応答を検討した (図 2)。フェロセン含有スクロース溶液を追加した約 1.4 時間後から酵素膜を形成したセンサの出力電位が上昇し、植物体内を流動するスクロースの可視化に成功した。観測した電位応答は 52.3 mV であり、センサの感度から濃度換算すると 1.1 mM となり、本センサの植物測定の正確性を実証した。

謝辞: 本研究は、文部科学省次世代 X-nics 半導体創生拠点形成事業 JPJ0011438 および JSPS 科研費 24K00944 の支援を受けたものです。

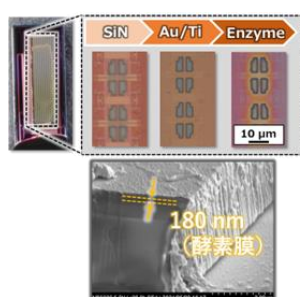


Fig.1 Sensor Surface image.

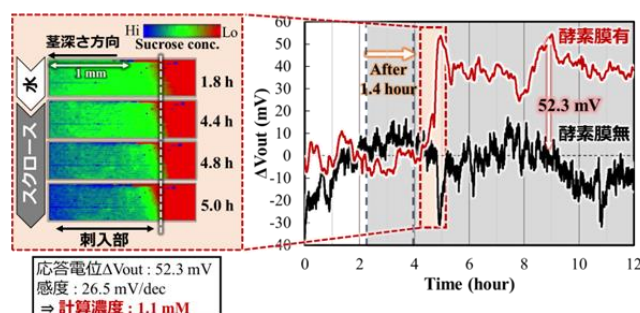


Fig.2 Sensor output change for sucrose response.

[1] K. Sembo *et al.*, *Proc. TRANSDUCERS'21*, pp. 259–262, Jun. 2021.

[2] Y. Matsushita *et al.*, *2023 IEEE SENSORS*, Vienna, Austria, 2023, pp. 1-2, A2P-12.

果実表皮エタノール香気のバイオ蛍光時空間イメージング

Spatiotemporal biofluorometric imaging of ethanol scent via the epicarp

東京科学大学¹ ○(M1)町 依路¹, 市川 健太¹, 飯谷 健太¹, 三林 浩二¹,

Institute of Science Tokyo.¹, °Ibuki Machi¹, Kenta Ichikawa¹, Kenta Iitani¹, Kohji Mitsubayashi¹,

E-mail: m.bdi@tmd.ac.jp

1. はじめに

農業・水産業での生産管理及び高付加価値化においてセンサ技術の利用が期待されており、高感度なガスセンサは生鮮食品の鮮度や熟成度の評価に活用可能と考えられる。ラ・フランス梨のように一部の果実は成熟過程にて香気成分としてエタノール (EtOH) を生成することが報告されており、糖度評価や保存性の向上、バイオ燃料生成に至るまで、EtOH ガス計測は果実の評価・管理において重要な指標となる。本研究では、果実熟成度の非破壊的な評価の可能性を調べるため、EtOH ガスのイメージング装置を開発し、ラ・フランス梨果皮 EtOH 香気ガスの放散分布を動画像計測した。

2. 実験方法

アルコール脱水素酵素 (ADH) は EtOH の酸化反応を触媒し、その際に補酵素 NAD⁺が還元され、自家蛍光を有する NADH (ex:340 nm, fl:490 nm) を生成する。本装置では担体メッシュ面 (90 mm×90 mm) に ADH を均一固定化後に NAD⁺溶液を浸潤し、香気ガスを負荷した際に酵素メッシュ上で生じる蛍光分布にて EtOH ガス濃度を可視化計測した。EtOH ガスイメージング装置は「ADH 固定化メッシュ」「CMOS カメラ」「励起用および蛍光用バンドパスフィルタを一体化したリング型 UV-LED」「フィッティング装置 (2D 真弧)」を、光学同軸上にそれぞれ配置して構築した。ADH 固定化メッシュは、ADH、ウシ血清アルブミン、リン酸緩衝液 (PB, pH 8.0, 0.1 M) の混合液をコットンメッシュ上に塗布し、冷暗所にて乾燥させた後、PB にて調整したグルタルアルデヒド溶液を塗布し、再度冷暗所にて架橋し作製した。その後、ADH 固定化メッシュを NAD⁺溶液 (10 mM) にて浸潤し、2D 真弧に貼り付けた。果皮香気への応用では、密閉冷蔵保存した市販のラ・フランス梨を用い、果皮の EtOH ガスをイメージングし、ガス濃度の分布・強度を調べた。

3. 結果と考察

開発したイメージング装置は 0.01~100 ppm の濃度範囲で EtOH ガスをイメージング可能であった。本装置にてラ・フランス梨果皮の EtOH ガスの放出分布を観察したところ、萼窪周辺から活発な EtOH 放出が確認された。これは、ガス交換が活発な多孔構造を有するレンチセルが萼窪周辺に多く存在することが要因と考察される。また EtOH ガス濃度を計測した結果、10 日間で濃度が 0.4 ppm から 5.3 ppm へと上昇しており、梨の熟成度が増すことで EtOH 濃度が増加したものと考えられる。なお、本装置では果実の表皮情報と共に、果実から放出されるガス濃度の分布情報を重畳イメージングすることも可能である。今後は他のガス成分にも展開し、果実のみならず、人の皮膚からの生化学情報の非侵襲評価などへと展開する。

酵素触媒反応によるノネナル用バイオ蛍光式ガスセンサ

Enzyme-fluorometric gas sensor for 2-nonenal vapor

東京科学大学¹ ○(M1C)稲葉 璃人¹, 森英久¹, 市川健太¹, 飯谷健太¹, 三林浩二¹

Institute of Science Tokyo¹, (M1C)Rihito Inaba¹, Hidehisa Mori¹,

Kenta Ichikawa¹, Kenta Iitani¹, Kohji Mitsubayashi¹

E-mail: m.bdi@tmd.ac.jp

1. はじめに

呼気・皮膚ガスからは、有臭・無臭な多様な生体由来の揮発性成分が蒸泄されている。加齢臭の原因成分であるノネナル (2-nonenal) は青臭さと油臭さを有し、加齢に伴い分泌が増加する9-ヘキサデセン酸が酸化分解されることで発生する。ノネナルの選択的測定は、加齢による代謝機能の評価等に有効と考えられる。本研究では、酵素によるノネナルの酸化反応に基づく、光ファイバ型ガスセンサ (バイオスニファ) の開発を行った。

2. 実験方法

ノネナルは α,β -不飽和アルデヒドであることから、検出用酵素にはアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) を用いて酸化触媒することとした。ALDH は補酵素 NAD^+ の存在下でアルデヒドを酸化する際に、自家蛍光 (λ_{ex} : 340 nm、 λ_{fl} : 490 nm) を有する NADH を生成する。この NADH の蛍光を検出することによりノネナルの定量が可能となる。光学系は、高輝度 UV-LED を用いた励起光源ユニットと、光電子増倍管による蛍光検出ユニットを、二分岐光ファイバを介して光ファイバプローブに接続することで構築した。本プローブの先端に、生体適合性を有する MPC ポリマーにて ALDH を固定した酵素膜を隔膜として気液フローセルを取り付け、ノネナルガス用の生化学式ガスセンサとした。測定では、各濃度に調整した標準ノネナルガス (0.4 ~ 7.5 ppm) をセンサ感応部に負荷し、蛍光強度の変化から応答性と定量性の評価を行った。また、生体から放出される種々のアルデヒドガスについて出力値を測定・比較し、ガス選択性の評価を行った。

3. 結果と考察

作製したセンサに濃度調整した標準ノネナルガスを負荷した結果、ガス負荷に伴う蛍光強度の増加、濃度に応じた定常値、そして清浄ガス送気による初期値への回復が観察された。気液フローセルには補酵素 NAD^+ を含む緩衝液が送液され、酵素反応での反応生成物である NADH 等が速やかに除去されることで、ノネナルガスの連続計測を行うことができた。本センサの定量性を定常値にて調べたところ、40 歳以上の皮膚由来濃度 (0.85 ~ 4.35 ppm) を含む、0.4 ~ 7.5 ppm の範囲にてノネナルの定量が可能であった。また、異なる標準ガスを用いて出力を比較した結果、ヘキサナルを最大として他のアルデヒド類にも出力を示したが、加齢によりその濃度が大きく変化するアルデヒド物質はノネナルと考えられることから、加齢の度合いを評価できるものと考えられる。

複数におい感応膜の応答を同時計測可能な 電位検出型 CMOS においセンサの作製と機能実証

Fabrication and Functional Validation of CMOS Potential Sensor Array for Odor Sensing Enabling

Simultaneously Measuring Responses of Multiple Odor Sensitive Membranes

豊橋技術科学大学 °西川 直希, 上條 友暉, 木村 安行, 野田 佳子, 赤井 大輔,

飛沢 健, 崔 容俊, 高橋 一浩, 澤田 和明, 野田 俊彦

Toyohashi Univ. of Tech., °N. Nishikawa, T. Kamijo, Y. Kimura, Y. Noda, D. Akai,

T. Hizawa, Y.-J. Choi, K. Takahashi, K. Sawada, T. Noda

E-mail: nishikawa.naoki.pa@tut.jp

ヒトの嗅覚のメカニズムを模擬したセンサシステムが研究されている。我々の研究グループでは CMOS 電位センサアレイと複数の におい感応膜を一体化した においセンサを提案, 実証してきた⁽¹⁾。しかし, 感応膜それぞれが異なる特性を持つため, 同時に計測できない感応膜の組み合わせが存在していた(図 1)。本研究では新たに提案した画素で構成したセンサアレイを用いて, 複数感応膜を同時計測可能であることを実証し, におい計測を想定した機能検証を行った。

感応膜応答を計測する画素の動作電圧範囲は, 画素内のセンシングトランジスタ (ST) の閾値調整によりシフト可能であり, 動作電圧範囲を重複させる事で複数膜応答を単一バイアス電圧で同時計測することが可能となる。そこで ST の閾値調整を, センサ作製時にチャネル不純物濃度調整で行う画素 A, センサ動作時に基板バイアス効果によって調整する画素 B, さらに 2つの方式を組み合わせた画素 C を設計し, 閾値未調整の画素 D の計 4 種類の電位検出型画素を 1 unit として, 32×32 画素のアレイセンサを作製した (図 2)。

動作電圧範囲が異なる感応膜 7 と 9 を試作センサ上に成膜し, におい計測を想定した機能検証として, アンモニア計測時の応答を評価した。窒素-アンモニア-窒素の順でガス暴露したところ (図 3), 従来は画素 A のように 7, 9 膜の同時計測不可能であったが, 画素 C を用いることで 7, 9 膜の動作電圧範囲を重複させ, 同時計測が可能となることを実証した。多数種の感応膜で生じる様々な応答を同時計測することで多角的な情報の取得につながり, におい計測の性能向上が期待できる。

謝辞: 本研究の一部は, 文科省 X-NICS JPJ011438, 及び JSPS 科研費 24K21610 の支援により遂行された。

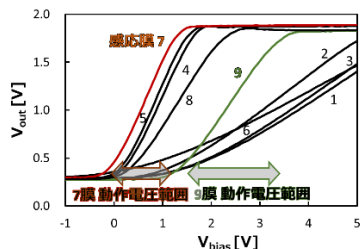


図 1 各感応膜の動作電圧範囲

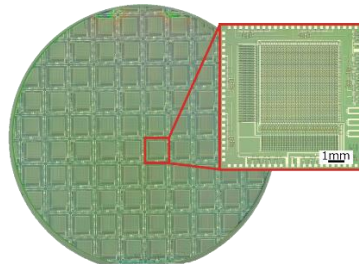


図 2 作製したウェハとチップ

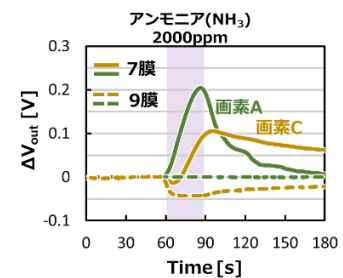


図 3 アンモニアガスセンシング

(1) 上條他, 第 85 回応用物理学会秋季学術講演会, 18p-C31-14(2024).

3次元応力と pH の同時計測に向けたマルチモーダルイメージセンサの製作

Fabrication of multimodal image sensor for simultaneous measurement of three-dimensional force and pH

豊橋技術科学大学¹, ダイキンファインテック株式会社²

◦鈴木 まみ¹, 土井 英生¹, 伊藤 大真¹, 堀尾 智子¹, 小笠原 健², 清水 聡²,

赤井 大輔¹, 飛沢 健¹, 崔 容俊¹, 高橋 一浩¹, 野田 俊彦¹, 澤田 和明¹

◦Toyohashi University of Technology¹, DAIKIN FINETECH, Ltd.²,

◦M. Suzuki¹, H. Doi¹, H. Ito¹, T. Horio¹, K. Ogasahara², S. Shimizu²,

D. Akai¹, T. Hizawa¹, Y.-J. Choi¹, K. Takahashi¹, T. Noda¹, K. Sawada¹

E-mail: suzuki.mami.xa@tut.jp

我々の研究グループでは, CMOS アレイセンサ上に圧電膜 (PICLIA, ダイキンファインテック株式会社) を転写し, フォトレジスト (SU-8) を用いた構造体アレイを形成することで, メカノバイオロジーへの応用に向けた 3次元応力イメージセンサ[1]を開発してきた. 一方, 心筋細胞のような収縮・拡張機能を詳細に評価するためには, 力学的挙動と関わるイオン濃度変化を同時計測する技術の開発が必要である. 本研究では, 応力と pH を同時計測するマルチモーダルセンサを製作し, 力と pH 応答に対する機能を検証した.

Fig. 1 に, マルチモーダルセンサの概略図を示す. pH 感応領域には, 電位検出型 CMOS アレイ上に pH 感応膜の Ta₂O₅ が成膜されており, 感応膜表面に水素イオン(H⁺)が吸着脱することで表面電位が変化し, pH を計測できる. 応力感応領域には, 圧電膜上に 8×8 μm の構造体が形成されており, 構造体に剪断力が加わると, 圧電膜に引張と圧縮が生じる. 引張・圧縮箇所では正負が逆の出力応答が得られるため, 垂直力と剪断力を計測できる. 本研究では, 画素ピッチ 2 μm の電位検出型アレイセンサを用いた. まず, pH センサ上に圧電膜を転写し, フォトリソグラフィによってマスクパターンを形成後, 応力感応領域以外の圧電膜を O₂ と CF₄ ガスでエッチングする. 次に, 圧電膜の防水膜として Au を一面に成膜し, リフトオフ法で pH 感応領域を開口した. 最後に, 構造体アレイを Au 上に形成した. Fig. 2 に, 製作したセンサの断面 SEM 像を示す. 圧電膜上に構造体が形成され, pH 感応領域が開口されていることを確認し, マルチ計測のためのセンサ構造の製作に成功した. 開口エリアが pH に応答するか確認するため, 各領域の pH 応答を計測した. その結果, pH 感応領域では約 50 mV/pH の良好な出力感度が得られたのに対し, 応力感応領域の電位はほとんど変化しなかった. 続いて, センサ上に pH7 溶液を乗せ, 先端径約 1 μm のナイロン繊維で構造体に剪断力を印加後, pH8 溶液を滴下することで応力と pH の同時計測を行った. 構造体に力を加えた 18.5 秒辺りで, 1 構造体直下の画素で引張および圧縮応答を示す電位変化が観察された. また, pH8 溶液を追加した 25 秒辺りで, センサ画像の左側から順に pH 感応領域の電位が下がり, 力応答と pH 変化の同時可視化に成功した. これらの実験結果から, 応力と pH の液中マルチモーダルセンシングを実証した.

謝辞: 本研究は, MEXT X-NICS JPJ011438, および JSPS 科研費 JP23H00182 の支援を受けたものです.

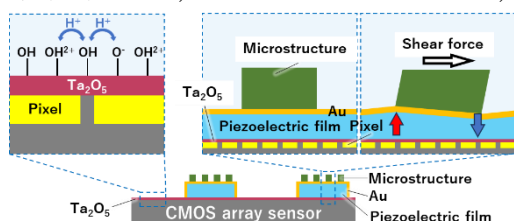


Fig.1 Schematic illustration depicting the 3D force and pH sensing on a CMOS potentiometric sensor array.

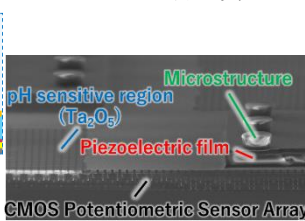


Fig.2 SEM image of the fabricated sensor.

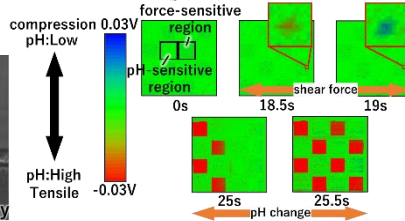


Fig.3 Two dimensional images of the sensor for shear force and pH change.

[1] H. Ito et al., Proc. SSDM conference 2024, D-5-03, 2024.

計測対象の状態変化に対応可能なイオンイメージセンサの作製と特性評価 Fabrication and characterization of ion image sensor that enables adapting to state change of measurement target

豊橋技術科学大学, °佐藤 諒芽, 本庄 瑠奈, 野田 佳子, 赤井 大輔, 飛沢 健, 木村 安行,
崔 容俊, 高橋 一浩, 澤田 和明, 野田 俊彦

Toyohashi Univ. of Tech., °R. Sato, R. Honjo, Y. Noda, D. Akai, T. Hizawa, Y. Kimura,

Y.-J. Choi, K. Takahashi, K. Sawada, T. Noda

E-mail: sato.ryoga.mb@tut.jp

これまでに我々の研究グループでは、植物の体内情報を直接測定するための刺入型センサが開発されてきた^[1]。しかし、本センサは長期測定時にはセンサ表面に植物由来の結合組織が形成されるなど、計測対象の状態変化により pH 検出誤差が生じる課題があった。そこで本研究では、計測対象の状態変化に対応可能な計測手法の提案、およびセンサ試作を行った。

イオンイメージセンサの出力電圧と計測対象の参照電極電圧(V_{ref})は図 1 の黒実線のような特性曲線となる。溶液がアルカリ性に変化した場合、この特性曲線は赤実線のように右側にシフトするが、 V_{ref} を一定として計測すると、出力は V_0 から V_1 に減少する。しかし、長期測定時では計測対象の状態変化により特性曲線の傾き減少が確認されており(図 1 青実線)、これがアルカリ化への変化として誤検出されてしまう。そこで、特性曲線の傾き変化と溶液の pH 変化を判別するため、図 1 の特性曲線を水平シフトさせて異なる特性にした 2 つのセンサ画素を組み合わせる。センサ特性のシフト量をセンサ制御電圧で調整し、事前に 2 つのセンサ画素の特性差を測定し取得する。2 つのセンサ画素の出力差から傾き変化と pH 変化の切り分けが可能となる。

2 種類のセンサ画素の特性を独立して制御するため、制御電圧を 2 系統にしたセンサ画素を設計し、 32×32 画素配置することでアレイセンサとした。設計したセンサは豊橋技術科学大学半導体工場で標準 CMOS プロセスにより作製した(図 2)。作製したセンサの特性を計測したところ、実測値の特性曲線と提案手法により算出した特性曲線は傾きの誤差率 1.1%であり、pH に換算すると 0.14pH の誤差であった(図 3)。本結果より、提案手法に対応したセンサが作製できたことから、計測対象の状態変化への対応に期待が持て、長期測定時での高精度な pH 計測が示唆される。

謝辞：本研究は、文部科学省次世代 X-nics 半導体創生拠点形成事業 JP011438、および JSPS 科研費 JP24K00944 の助成を受けたものです。

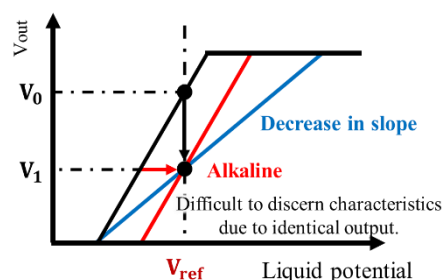


Fig.1 Output property of sensor.

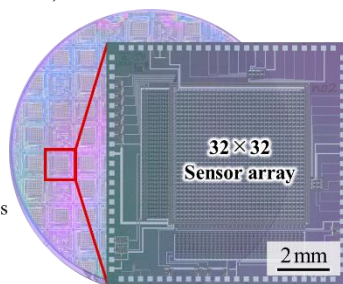


Fig.2 Fabricated Chip.

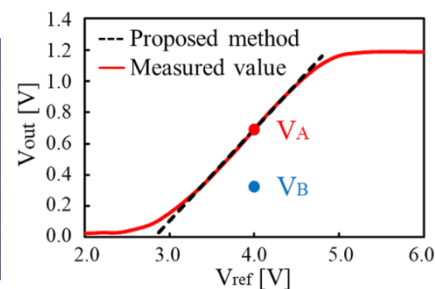


Fig.3 Output voltage from the sensor.

[1] K. Sembo et al., Transducers 2021, 20-24 June 2021, B3-3C3.

アルデヒド機能化ポリピロールを利用した 光干渉型 MEMS センサアレイ上への局所的レセプター固定化技術

Localized immobilization technique for bioreceptors on optical interferometric MEMS

biosensor arrays using aldehyde-functionalized polypyrrole
豊橋技術科学大学, ◯(M1)押野 雅樹, (B4)平野 純基, (M2)黒須 千紘,
崔 容俊, 野田 俊彦, 澤田 和明, 高橋 一浩

Toyohashi Univ. of Tech., ◯Masaki Oshino, Jyunki Hirano, Chihiro Kurosu,
Yong-Joon Choi, Toshihiko Noda, Kazuaki Sawada, Kazuhiro Takahashi

E-mail: oshino.masaki.wu@tut.jp

病気の早期発見および医療負担の軽減のため、血液成分の簡易測定を可能にする小型で高感度かつ多項目検出が可能なセンサの開発が求められている。本研究室では光干渉型 MEMS センサを提案し、前立腺特異抗原 (PSA) を 100 ag/ml という極めて低濃度での検出を実現してきた[1]。一方で、多項目同時検出を実現するため、アレイセンサの素子ごとにレセプター塗分け技術の開発に取り組んでいる[2]。抗体と共有結合可能な NHS ポリピロール (n-succinimidyl ester polypyrrole) 膜を電解重合法により局所成長させ、抗体の局所修飾技術を確認した (Fig.1)。しかしながら、非水溶性の NHS ピロールは有機溶媒であるアセトニトリルを使用する必要があったため、抗体が失活し複数種類の抗体を順次塗り分けることが困難であった。本研究では、この課題を解決するため、抗体と共有結合可能な官能基を有するモノマーを用い、純水中での電解重合による新たな手法を検討し、局所的な抗体修飾の実現可能性を評価した。

MEMS センサ上で電解重合を行うため、膜厚 100 nm の Parylene-C を Si キャビティ上に転写したアレイセンサに、膜厚 20 nm の金電極をパターンニングした。電解重合により電極上に局所的に成長する機能化膜には、アルデヒド官能基を有するピロール (pyrrol-3-carbozaldehyde) を使用した。このアルデヒド機能化ピロールは、NHS ピロールと比較して分子量が 59.9%小さいため水への溶解度が高く、さらに抗体のアミノ基と共有結合可能であるという特性を有することから採用した(Fig.2)。この機能化ピロールを電極上にポリピロールとして局所成長するために、純水 150 ml に支持電解質として 100 mM の KCl を添加し、10 mM のアルデヒドピロールを溶解させて電解重合を行った。この重合反応は酸化還元反応を利用したものであることから、この反応中のアルデヒド基の酸化を防ぐために、電圧の上限値を 1.05 V に設定した。続いて、胃がんなどの腫瘍マーカーとして知られる CEA をモデル分子として選定し、機能化電解重合膜上での抗原抗体反応を評価した。CEA 抗体を修飾したセンサおよび修飾後のセンサに CEA 抗原を滴下した際の応答を比較した結果を Fig.3 に示す。抗原を滴下したタイミングで明確なピークシフトが観察され、CEA 抗体による分子検出が可能であることが示唆された。この結果は、有機溶媒を用いない純水中でのアルデヒド機能化ポリピロールの電解重合を利用した抗体の局所修飾技術が有効であることを示しており、今後の多項目同時検出への応用が期待される。

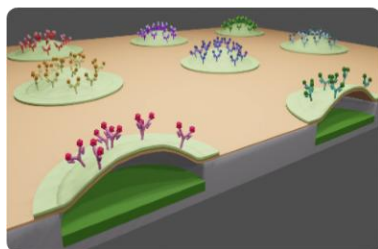


Fig. 1. Schematic of MEMS array sensor modified with multiple types of receptors.

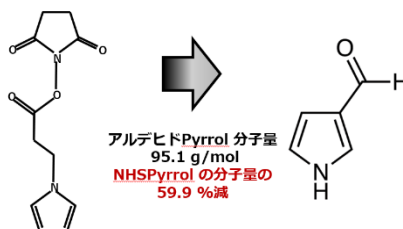


Fig. 2. Molecular structure of n-succinimidyl ester pyrrole and pyrrol-3-carbozaldehyde.

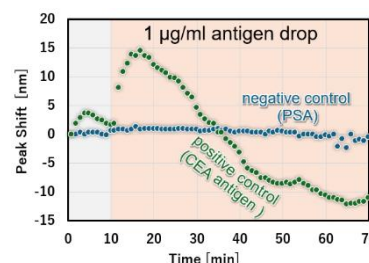


Fig. 3. Response of antibody-immobilized sensors treated with CEA antigen.

<参考文献>

- [1] T. Maeda, et al., Sensors, vol. 22, 1356, 2022
[2] M. Oshino, et al., Proc. APCOT 2024

バイオマーカーの多項目・高感度検出に向けた グラフェン電極一体型光干渉センサによる非標識バイオセンシング

Label-free biosensing using an optical interferometric sensor integrated with a graphene electrode for multiple and highly sensitive detection of biomarkers.

○平野 純基, 押野 雅樹, 黒須 千紘,
崔 容俊, 野田 俊彦, 澤田 和明, 高橋 一浩
豊橋技術科学大学

血液や尿などに含まれるバイオマーカーの簡易測定が可能になることで、医療負荷の軽減や病気の早期発見に繋がるため、小型で安価かつ、取り扱いが容易なセンサの開発が求められている。これらの条件を満たすために本研究室で提案している光干渉型 MEMS センサは、可動膜上に固定化されている抗体へ結合した抗原同士による分子間相互作用により膨張する膜変形を捉えることで、分子検出を行うセンサである。このセンサ上でマーカーのマルチ検出を行うためには、アレイセンサに対し、素子ごとに抗体やアプタマーなどのレセプターを種類別で塗り分ける必要がある。そのため、レセプターを局所的に固定するために電解重合が採用されている。先行研究では、自立膜上に NHS ポリピロール (n-succinimidyl ester polypyrrol) 膜を、電解重合を用いて電極上のみへ局所成長させることに成功している^{[1][2]}。しかしながら、自立膜上に形成した膜厚 20 nm の金電極により応力感度が低下し、マーカーの検出感度の劣化を招いていた。そこで、本研究ではバイオマーカーの多項目・高感度に向けて、剛性の低い電極材料を用いた光干渉型 MEMS バイオセンサの作製を研究目的とした。

表面応力センサの感度は可動膜の膜厚の二乗に反比例するため、金の代わりにグラフェンを電極材料に採用することで高感度な検出が期待できる。そこで、膜厚 0.68 nm の二層グラフェンを自立膜上に転写し電極形成を行った。その後、従来の金電極デバイスと応力感度の比較を行った結果、約 8 倍の力感度向上が示された。そのため、レセプターを固定化するための機能化重合膜を成膜するために電解重合を行った結果、ピロール溶液中のグラフェン電極上のみ茶色がかかった重合膜の形成が確認できた。また、ラマン分光測定より、1590 cm^{-1} と 1335 cm^{-1} 付近に C 二重結合由来のピークが確認できたことから、グラフェン上にポリピロール膜が成長したことが示唆された (Fig. 1)。作製した機能化電解重合チップを使用し、前立腺がんの腫瘍マーカーとして知られる PSA をモデル分子としてマーカー検出能の評価を行った。抗原を滴下した際の応答を評価した結果より、滴下したタイミングで膜の変形応答を示す干渉ピークシフトが得られた (Fig. 2)。したがって、グラフェン電極上への機能化電解重合膜に、レセプターおよび抗原が吸着したことが示唆され、従来デバイスと比較して高感度化に成功した。

<参考文献>

- [1] M. Oshino, et al., Proc. APCOT 2024
[2] W. Khan, et al., Acta Biomaterialia. .
3 pp. 541-549 (2007)

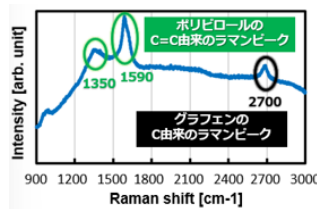


Fig.1 Raman spectrum after Electropolymerization.

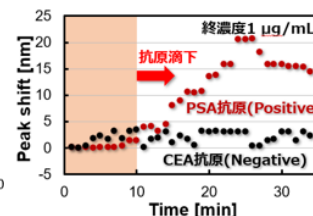


Fig.2 Typical sensor response of PSA antibody-modified sensors treated with PSA antigen.

謝辞

本研究の一部は、文部科学省次世代 X-nics 半導体創生拠点形成事業 JPJ011438, JSPS 科研費 23H01466 の助成を受けたものです。