



高感度バイオセンサ

微量な生体物質の高感度・迅速検出システムの開発



張 慧
ちようえ
大学院理工学府 電子情報部門 助教

新型コロナウイルスの感染抑制が世界的課題となる中、PCR検査より短時間、抗原抗体検査より精度の高い検査法が渴望されている。大学院理工学府電子情報部門の張 慧助教は、検体に含まれる極微量の生体物質を迅速、高感度で検出するバイオセンサの研究開発に取り組んでいる。ナノ微細加工技術を用いてシリコンの「ナノワイヤ」を作製し、計算科学との連携でセンサの構造、電気特性、表面状態を最適化し、特定の物質を迅速・高感度に検出できるようにチャレンジしている。

将来は、医療現場で1回の検体溶液の採取で複数の生体物質を同時に検出できる計測システムの開発を目指している。

— 新型インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群(SARS)、新型コロナウイルス感染症など新しい感染症が相次いで出現しています。先生の研究は、社会から求められているものですね。

感染症の広がりを抑えるためには、感染の初期段階で判定できるようにすることが必要です。それができれば早期に治療を始められますし、人との接触を避けてもらうなど流行防止が可能になります。

● 将来、医療現場での応用を期待

— 新型コロナウイルス感染症でも、感染しても2日くらいたたないとウイルスを検出できないとされています。ヒトに感染したウイルスが体内で増殖し、一定の量にならないと、従来の検査法では検出できないということですか。

ウイルス感染初期のバイオマーカーの血中濃度は10～

100 aM¹ (1 aM=10⁻¹⁸ M)に相当します。「モル濃度」とは、溶液中の溶質(化学物質)の濃度を表すための単位です。1 aM濃度は、10⁻¹⁸ モル/リットルを意味して、非常に希薄で微量の溶質しか含まれていないことを示しています。

現在、既存の検査システムでは、このような低濃度の生体物質を検出するには、通常、PCR(Polymerase Chain Reaction)検査などの大型な装置が必要です。PCR検査は微量な遺伝子や核酸を増幅して検出するため、感度が非常に高いですが、それらの装置は高価で、専門的なスキルを持つ医療従事者が必要であり、現場での迅速な検査には適していません。そのため、我々は小型かつ高感度のバイオセンサの開発に取り組んでおり、将来的には医療現場での応用を期待しています。

「参考文献:1. 飯野亮太, 1分子デジタルELISAによる感染・疾病バイオマーカーの超高感度検出, 超精密, 19, 34-37, (2013).」



● 電極の間にシリコンナノワイヤ

— 「シリコンナノワイヤ(SiNW)」は先生の研究対象です。

そうです。1メートルの10億分の1が1ナノメートル(nm)ですが、そうした微細な計測、加工が基本の技術です。ナノワイヤというのは、直径が数nmから数百nmの線状物質、簡単にいうとワイヤです。それをシリコンでつくったものが「シリコンナノワイヤ(SiNW)」です。

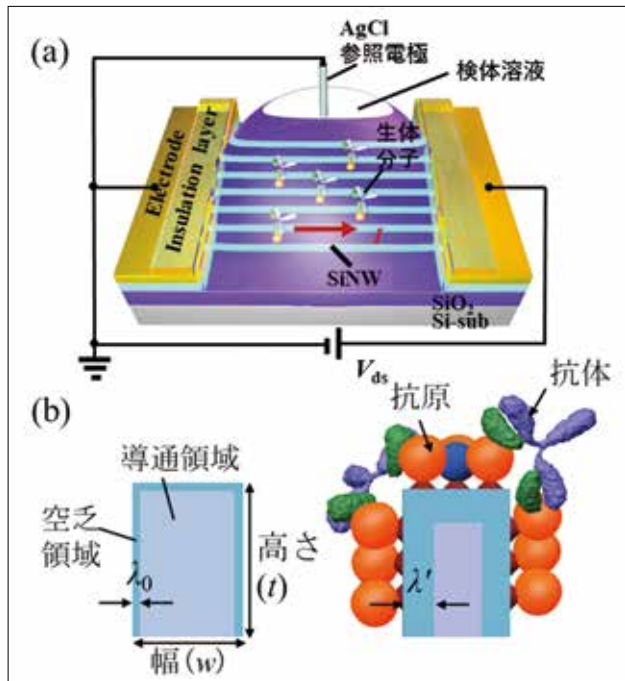


図1 (a)SiNWバイオセンサの構造図;(b)生体分子の付着によるSiNW内部空乏領域変化の断面模式図

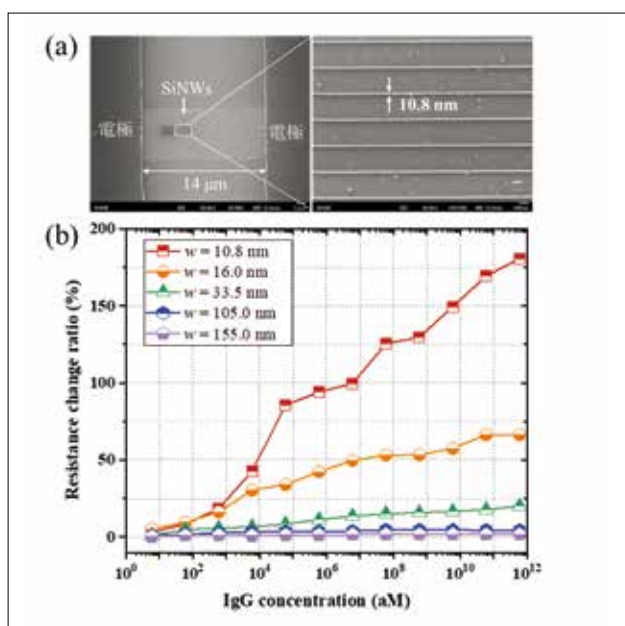


図2 (a)SiNWの走査型電子顕微鏡像;(b)検出感度のSiNW幅依存性

私たちが作製したSiNWバイオセンサの構造図が図1(a)です。Si on insulator (SOI=絶縁膜の上にシリコン単結晶層を形成した構造) 基板の表面Si層をナノ微細加工技術でナノワイヤ化して、電極の間にSiNWをチャンネルとするトランジスタ構造です。図1(b)に示す修飾したSiNW表面に検出対象の生体分子が付着すると、生体分子の微量電荷とSiNW内部のキャリアが薄い絶縁膜と空乏層を挟んで静電的に相互作用し、空乏層(λ)の厚みが変わることによってバイオセンサの電流変化として検出される。

私たちはナノ微細加工技術で作製した幅10.8 nm(図2(a))のSiNWバイオセンサを作製して、濃度6 aMの免疫グロブリンGの特異的検出に成功しました。検出に用いた試料溶液は10 μ Lなので、そこに含まれる僅か36分子が検出できたことに相当し、これまでの報告の中で最も高感度である。そして、幅10.8 nm~155 nmのSiNWセンサを用いて、IgG生体分子の検出結果から SiNW の細線化に伴う検出感度の大幅な向上を確認した(図2(b))。この測定結果から、SiNWの細線化によって、空乏層変化量がチャンネル全体に占める割合が大きくなるため、比表面積が大きい極細線 SiNW 構造で検出感度の著しく向上することが実証できた。

— 2021年度に文部科学省・科学技術振興機構(JST)の「創発的研究支援事業」に、先生の研究課題が採択されました。

「創発」の支援制度のおかげで、研究体制も大幅に強化することができました。これまでの研究実績を進展させて、SiNWバイオセンサ構造の最適化により、aM濃度以下への高感度化を目指します。

● 有限要素解析法で最適な構造を予測

— 計算科学の手法を使うというのはどういうことですか。

私はこれまで、電子のモンテカルロ輸送計算をはじめとする計算物理の手法を用いて、超微細ナノ構造の作製及びナノデバイスの作製に取り組んできました。高感度なSiNWバイオセンサの開発では、有限要素解析法を用いて異なるSiNWの構造における生体分子付着前後の電流・抵抗変化率を計算することで、最適なSiNW構造を予測します。

— 中長期的な研究計画はどういうものですか。

このバイオセンサの表面修飾法(SiNW表面に特定のターゲット分子を認識する生体分子を結合させる方法)および夾雑物のフィルタリング法を確立して、革新的な超高感度バイオセンサシステムを創製します。

将来的に医療現場で1回の検体溶液の採取で複数の生体物質を同時に検出できるマルチバイオセンサ流体チップと多チャンネル計測システムの開発を目指して研究しています。