

プログラム名：進化を超える極微量物質の超迅速多項目センシングシステム

PM名：宮田令子

プロジェクト名：

委 託 研 究 開 発

実 施 状 況 報 告 書 (成 果)

平 成 2 9 年 度

研究開発課題名：

機能性界面の創製と有害物質センシング技術の開発

研究開発機関名：

国立大学法人東京医科歯科大学

研究開発責任者

宮原 裕二

## I 当該年度における計画と成果

### 1. 当該年度の担当研究開発課題の目標と計画

<PJ1>平成29年度はより現実的なインフルエンザ検出に向け、不活化処理を行っていないウイルスでの検出を目標とする。現状、デバイスの最終形態案が複数あり、東京医科歯科大学が関わっていくことが予測されるプラン-B1、プラン B-2、プラン Cについて実施計画を以下に示す。

#### 【プラン-B1】濃縮チップ+分子認識ポア

本プランでは、分子認識に必要な糖鎖をポア内面に形成された金表面にチオール結合を介して固定化し、ウイルスを計測することにより、その相互作用を確認する。

#### 【プラン-B2】プローブ固定化熱処理チップ+ポア

本プランでは、東芝のプローブ固定化熱処理チップで粒子を捕捉し、解離後にナノポアにて粒子計測を行うデバイスを開発し、捕捉する表面に分子認識に必要な糖鎖を固定化して選択的検出を目指す。

#### 【プランC】プローブなし半導体パッケージング（機械学習）

本プランでは、デバイス側に分子修飾を行わずにウイルスの計測を行い、機械学習アルゴリズムに則ってウイルスの識別を行う。可能性は未知数であるが、ウイルスに分子認識を施すことで機械学習による精度を上げられる可能性があるため、それを検証する。

<PJ2>昨年度に引き続き、バイオエアゾルの水溶性成分のうちの硫酸イオン、硝酸イオン、亜硝酸イオン、塩化物イオンについて、小型化が可能なイオンセンサ技術を用いて検出する方式を検討する。

平成29年度は、各種イオン電極を作製し、小型化、複数種計測、集積化を検討する。

そして、名古屋大学馬場グループと協力して流路デバイスのプロトタイプを開発し、イオン計測を検討する。

<PJ3>ISFET ベースの多孔性ゲート型 FET センサーアレイおよびパナソニックと進めている FET 集積チップのゲート絶縁膜上に PEG, THEED, DEGS など各 GC 固定相材料を塗り分けたセンサーの揮発性有機化合物ガスへの応答特性がそれぞれ異なるか評価を進める。

### 2. 当該年度の担当研究開発課題の進捗状況と成果

#### 2-1 進捗状況

<PJ1>東芝が開発を行っているウイルス脱離・計測型の装置について共同で研究を行った。ウイルスを捕捉・脱離させる糖リガンドを固定化された界面を金電極上に展開し、ウイルス液を滴下することで捕捉を行った。その後デバイス上でウイルス捕捉の足場となる SAM 膜を還元脱離によって崩壊させることで、ウイルスが解離し、ナノポアで計測させることに成功した。また、ナノポアへの汎用性の高い表面修飾を確立するため、ポリドーパミンを基材とした表面修飾についての検証を行った。

<PJ2>①イオン電極の作製と計測:硫酸イオン・シュウ酸イオン感応膜組成の最適化に取り組み、良好な感度は得られたが、低選択性の課題は残されたままである。文献調査などからも、本系に関してはこれ以上の改善の見込みは低いものとして、検討を修了する。

②流路デバイスでの測定:硝酸イオン電極・亜硝酸イオンは、バイオエアロゾル計測用の高塩強度でも高感度・選択的な検出を実現しているため、流路デバイス中での複数イオン計測に取り組んでいる。流路デバイス中でのイオン電極の作成に係る諸課題に対して、名古屋大学の馬場グループと協力して取り組んでいる。

<PJ3>パナソニック G と共に進めている FET 集積チップのゲート絶縁膜上にインクジェット装置により GC 固定相材料を塗り分けおよびそのガス応答特性の評価を進めた。ガス応答特性が得られているが、センサーをアレイ化したサンプルにてさらなる実験が必要と考えられる。また、平行して ISFET ベースの多孔性ゲート FET 型ガスセンサーにおいても複数種の GC 固定相材料を塗り分けガス応答特性に差をつけた多孔性ゲート型 FET のアレイ化を行い、評価を進めており、ガス応答特性の差が得られている。

## 2-2 成果

<PJ1>東芝との共同研究については 40th International Engineering in Medicine and Biology Conference (EMBC2018) にアクセプトされ、ホノルルにて 2018 年 7 月に発表される。また、汎用性の高いポア修飾の研究は Applied Physics Express に受理され、オンライン公開された (Yukichi Horiguchi, Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Simple functionalization method for single conical pores with a polydopamine layer, Applied Physics Express, Vol. 11 (4), 047001 (2018) (doi: 10.7567/APEX.11.047001))。

<PJ2>①イオン電極の作製と計測：イオン感応膜組成の最適化により、本年度は、硝酸イオンに加えて亜硝酸イオンも高感度・選択的な測定を実現した。

②流路デバイスでの測定：感度・選択性が得られている硝酸イオン・亜硝酸イオン電極を流路デバイスに作成することに成功した。また、頻発する液漏れに対しては、流路デバイスを改良することによって課題を克服した。

<PJ3>ISFET ベースで進めている FET 型センサーアレイにて、各センサーから得られるセンサグラムより、ピーク高さ、幅、応答速度、ベースライン回復速度などを含むガス応答特性が異なることが確認できている。今後は、センサー応答のガス濃度依存性も含め評価を進めていく。

## 2-3 新たな課題など

<PJ1>インフルエンザウイルス粒子を特異的に捕捉する点の原理検証を行っていくにあたり、表面修飾条件を変えながら大量の粒子計測データを収集する必要があるという課題が生じた。そこで、大量生産可能なナノポア計測装置を用いた分子認識実験を H30 年度に取り組んでいく。現在開発中のポータブルなナノポア計測装置の調整を行い、研究に使用可能な状態としたのち、ウイルス粒子をの計測データの収集を実施する。さらに、表面修飾を行いながら、ウイルス粒子の計測データに及ぼす変化を確認していく。また、実際のインフルエンザ罹患者の臨床サンプルでの実験も検討していく

<PJ2>イオン電極を流路デバイス上に作成する際に用いる有機溶媒によって、流路基板プラスチック材料とイオン電極材料が混合し、亜硝酸イオンに関して選択性が失われてしまった。現在、基板に保護層を設ける、または、基板材料の再検討をおこなうことによって課題解決を目指している。

<PJ3>パナソニックと進めている集積チップにおいては、インクジェット装置にて固定相材料を塗布しているものの、膜厚の最適化が必要であると考えられる。

## 3. アウトリーチ活動報告

なし