

称号及び氏名 博士（工学） 川崎 大輝

学位授与の日付 令和4年9月23日

論文名 Development of Nanophotonic Bio/Chemical Sensors Based on Light-Matter Interactions（光-物質間相互作用に基づくナノフォトニックバイオ/化学センサの開発）

論文審査委員 主査 久本 秀明
副査 椎木 弘
副査 松岡 雅也

論文要旨

光技術は通信・解析技術に高い時空間分解能と信号多重性・操作性を提供する。特に生命・医科学分野において、光の特性を利用した生体解析技術が広く利用され、なかでも、表面プラズモン共鳴非標識センサや蛍光カルシウムインジケータなど、光素子に基づくバイオ/化学センサは高感度・高精度な非標識分子検出や生体イメージング技術に応用されてきた。光バイオ/化学センサは、物質/周辺環境応答部・光信号変換素子・信号入出力系で構成される。現在研究開発が盛んな光センサ素子は、励起子/双極子、フォトニック構造、プラズモニック構造に大別される。励起子/双極子系は吸収・蛍光分子や量子ドットに代表され、分子・材料設計に基づく特異な機能性付与で自在に応答機構の設計ができるため高い応答性をもつが、光学断面積が小さい（分子双極子: $\sim 10^{-2} \text{ nm}^2$, 励起子: $\sim 10^2 \text{ nm}^2$ ）ゆえに感度・信号対ノイズ（Signal to noise: S/N）比には制限があるという原理的課題がある。フォトニック構造は光バンド構造に基づく光共振器で、共振器内部での光-双極子相互作用の増強や共振光波長の周辺屈折率への応答性に基づく非標識センサに利用できる。これは共振器由来の光損失の低さゆえに高い共振器性能（Quality factor Q 値: $10^2 \sim 10^6 \cdot \text{S/N}$ 比）をもつが、実効光学体積（モード体積）は波長程度であり低感度という原理的課題がある。プラズモニック構造は局在表面プラズモン（Localized surface plasmon: LSP）に基づく光共振器で、LSP 波長の周辺誘電率への応答性に基づく非標識センサに利用できる。回折限界以下のモード体積で高強度近接場を形成し、高い光学断面積（ $\sim 10^4 \text{ nm}^2$ ）と感度をもつが、光損失の高さゆえに Q 値（ $\sim 10^2$ ） $\cdot \text{S/N}$ 比が低いという原理的課題がある。従来、これらの光センサは異なる研究分野で開発が進められてきたが、それぞれが抱える課題の克服は困難であった。また、光素子・検出対象物質の物理的/化学的性質を統合的に捉えたセンサ設計指針は確立していない。そこで本論文では、光-物質間相互作用に

着目して、ナノフォトニクス構造を中心に添えた統合的視点からのセンサ設計で、従来の光センサが抱える欠点の克服および利点の掛け合わせと光センサ設計指針を明示した。

第1章は緒言であり、本論文に関連する知識系統や先行研究を参照し本研究の背景と目的について述べた。

第2章では、プラズモニック構造のLSPと物質間の相互作用に着目したセンサ高感度化について述べた。従来のプラズモニック構造のセンサ高感度化指針であるLSP局所集中に基づくモード体積低減のための構造では、作製技術が複雑・困難になり、光学測定系は高度になる。さらに、局所化された増強場での分子存在確率低下を伴うために正味の感度向上は望めない。ここでは基板表面全域にLSP分布を持つナノコーン構造を着想し、LSP-分子間相互作用の空間積算向上に基づくセンサ高感度化を目的とした。本章で提案したポリマーコアと金(Au)シェルで構成されるコアシェル型金ナノコーンアレイ(Au nanocone array: AuNCA)構造は、ナノ構造転写(ナノインプリント)技術で大面積・ハイスループットで作製でき、金膜厚調節によるLSP特性制御で簡単なセンサ感度最適化に成功し、最適金膜厚80 nmで高い屈折率感度417.5 [nm/RIU]を達成した。さらに、安価・簡易な光学測定系を利用したDNA定量性評価では、非常に良好な定量性と低い検出限界(161 fM)を実現した。また、一塩基多型(1塩基ミスマッチ)DNAの同定能評価では、相補鎖と明確に識別できた。加えて、従来の典型的なプラズモニック構造(ナノピラーアレイ)と比較して、NCA構造は、応答量で2倍、DNA濃度換算で1800倍の感度を示すことを明らかにした。これより、NCA構造の広域応答場形成に基づく正味の分子検出感度向上を実証した。

第3章では、LSPと励起子間の相互作用に着目したセンサ高感度化について述べた。第2章で検討したように、LSP分布広範化に基づく「ナノ構造表面全域に増強場形成」するコアシェル型NCAは非常に高い分子(DNA)検出感度をもつが、同時にLSP局所密度低下に伴い近接場増強度は低下するため、単位面積(分子)あたりの感度には改善の余地がある。NCA構造の更なる感度向上には、NCA構造を保持したままLSP強度を向上させる必要があった。そこで、NCA構造のコアシェル材料設計でLSP特性を制御するセンサ高感度化法を着想した。ここで着目した窒化チタンナノ粒子(Titanium nitride nanoparticles: TiN NPs)は可視領域での強い光吸収と励起子生成が知られている。そこで、本章ではポリマーコアにTiN NPsを含有させたTiN-Metal(Au/Ag)NCA構造を開発し、コアで生成する高周波励起子と金属シェルで励起されるLSPとのエネルギー変換に基づくLSP特性制御とセンサ高感度化の実証を目的とした。ここでは、ポリマー中TiN NPs濃度の調節による金属膜導電率とNCA構造のLSP周波数特性の制御に成功した。さらに、光照射に伴う導電率変化とNCA構造の屈折率感度変化に正の相関が見られ、光照射でTiN NPs内に生成される励起子がLSPを増強して感度を向上させることが示唆された。また、最適TiN NPs濃度(10wt%)で屈折率感度1.5倍を達成し、DNA検出限界の改善(117.5 fM)を実現した。以上の結果から、LSP-励起子間の相互作用を利用したコアシェル構造の材料設計に基づくセンサ高感度化を実証した。

第4章では、フォトニック構造の共振光と双極子間の相互作用に着目したセンサ高感度化について述べた。分子双極子基材化学センサの一つにイオン応答膜型光センサ(オプトード)がある。これは周辺イオン濃度変化を膜材へのイオン抽出に伴う膜中吸光色素の双極子変化として光信号に変換する。近年、液状の色素(色素液体)を用いた膜中色素極限濃度化=実効光学距離増加に基づく光-色素分子間相互作用の空間積算向上によるオプトードの高感度化が報告された。しかし、吸収色素分子双極子の吸収断面積は非常に小さいため、 μm 程度の高空間分解能でのイオン検出は困難であ

る。一方、フォトニック構造は光共振器としてマイクロ空間の局所状態密度を増強する。そこで、本章では、フォトニック構造と複合化した色素液体オプトード内の局所状態密度向上に基づく実効吸収断面積増強を着想し、マイクロ空間でのイオン顕微分光分析の実現を目的とした。TiO₂ 製フォトニック結晶スラブ (Photonic crystal slab: PCS) 上にスピコート法でカルシウムイオン応答型色素液体オプトードを複合化した。膜材溶媒組成調節により簡単にオプトード膜厚とオプトード中色素の吸収断面積増強度を制御できた。実験値では最大で 78 倍の吸収断面積増強を達成した。また、光学顕微分光系を用いたカルシウムイオン応答性評価では、オプトードのみの場合、S/N 比が低く検出困難であったが、PCS と複合化した場合、明瞭な応答曲線が得られ、マイクロ空間でのイオン分析を実現した。

第 5 章では、フォトニック構造の共振光とプラズモニック構造の LSP 間の相互作用に着目したセンサ高感度化について述べた。フォトニック構造共振器は Q 値が高く S/N 比が高いがモード体積は波長程度と大きく光学密度が小さいゆえに光-物質間相互作用の実効積算量が低くセンサ感度も低い。プラズモニック構造共振器はモード体積がサブ波長と極めて小さく光学密度が高いために光-物質間相互作用の実効積算量が高く感度も高いが Q 値が低いゆえに S/N 比が低く、センサ感度に制限がある。そこで本章では、プラズモニック構造とフォトニック構造の複合化に基づく高 Q 値・微小モード体積を併せ持つプラズモニック/フォトニック結合共振器を開発し、センサ高感度化の実証を目的とした。第 4 章で作製した PCS と金ナノロッド (Au nanorod: AuNR) の複合構造体は、PCS 面内共振光と AuNR の LSP の結合で、著しい近接場増強 (AuNR 単独の場合と比較して約 1000 倍) と PCS 由来の高い Q 値 (Q 値低下率 10%未満) を兼ね備えることを明らかにした。DNA 定量性評価では、検出限界 5.9 aM を達成し、1 pM の一塩基多型 (1 塩基ミスマッチ) DNA と相補鎖 DNA を高い精度で識別できた。また、センサ応答を理論的に記述し、モデル化した。理論モデルより、センサ応答は結合共振器と DNA 分子間の相互作用による結合モードの吸収損失増加に起因することを明らかにした。

第 6 章では、フォトニック構造の回折光-分子間相互作用に着目したセンサ測定系の簡便化について述べた。フォトニック構造の回折光は極めて簡便に取り扱え、ナノインプリントで作製できるポリマー製フォトニック結晶フィルムで実現できるため、簡易・安価なセンサ応用が期待できる。回折モードはフォトニック結晶表面に依存し、光-分子間相互作用は小さいが、測定対象分子がタンパク質のように大きければ、空間積算量は十分に大きくなる。そこで本章では、簡易・安価・利便性に重点を置き、インプリント製フォトニック結晶フィルム (Imprinted photonic crystal film: IPCF) を用いたスマートフォン分光系による Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) スパイクタンパク質検出を目的とした。まず、IPCF センサは、市販分光器を用いた分光系において、擬似唾液中スパイクタンパク質への高い特異性と応答性を示し、低い検出限界 (429 [fg ml⁻¹]) を達成した。さらに、スマートフォン分光系でも、市販分光計と同等の応答性を示すことを明らかにした。

第 7 章では、本研究で得られた結果や知見を総括した。光-物質間相互作用に着目した統合的視点からナノフォトニクスバイオ/化学センサの高感度化のための設計指針を示した。本研究で示した設計指針は光センサに一般化でき、励起子/双極子・フォトニック構造・プラズモニック構造の各センサ素子の原理的課題の解決と応用性の拡張に直結する。本研究成果は、今後の光センサを用いた生体解析技術開発の下支えとなり、生命現象解明や疾病診断技術への寄与から、生命・医科学分野への貢献が期待される。

審査結果の要旨

本論文は、光-物質間相互作用に着目し、励起子/双極子、フォトニック構造、プラズモニック構造を中心に添えた統合的視点からのセンサ設計で、従来の光センサが抱える欠点の克服および利点の掛け合わせに基づく高感度光センサ設計指針を明示した研究であり、以下の成果を得ている。

プラズモニック構造の局在表面プラズモン (LSP) と物質間の相互作用に着目したセンサ高感度化実現のため、基板表面全域に LSP 分布を持つナノコーンアレイ (NCA) 構造を着想した。ポリマーコア・金シェル構造を検討した結果、高い屈折率感度 417.5 [nm/RIU] を達成した。さらに DNA 定量性評価では、非常に良好な定量性と低い検出限界 (161 fM)、一塩基多型識別を実現した。これより、NCA 構造の広域応答場形成に基づく正味の分子検出感度向上を実証した。

さらに、可視領域での強い光吸収と励起子生成が知られる窒化チタンナノ粒子 (TiN NPs) をポリマーコアへ添加し、コアで生成する高周波励起子と金属シェルで励起される LSP とのエネルギー変換に基づく LSP 特性制御とセンサ高感度化を試みた。その結果、屈折率感度はさらに 1.5 倍、かつ DNA 検出限界も改善 (117.5 fM) され、コア-シェル間の LSP-励起子間相互作用を利用したセンサ高感度化を実証した。

フォトニック構造の共振光と双極子間の相互作用に着目したイオンセンサ高感度化では、イオン応答膜型光センサ (オプトード) をフォトニック構造と複合化し、オプトード内の局所状態密度向上に基づく実効吸収断面積増強を着想した。ここでは TiO_2 製フォトニック結晶スラブ (PCS) 上へのスピコートで Ca^{2+} 応答型色素液体オプトードを複合化した結果、最大で 78 倍の吸収断面積増強を達成した。

フォトニック構造の共振光とプラズモニック構造の LSP 間の相互作用に着目したセンサ高感度化では、PCS と金ナノロッド (AuNR) の複合構造体を検討し、PCS 面内共振光と AuNR の LSP の結合で、著しい近接場増強と PCS 由来の高い Q 値を兼ね備えることを明らかにした。DNA 定量性評価では検出限界 5.9 aM を達成し、 1 pM の一塩基多型 DNA と相補鎖 DNA を高い精度で識別できた。また、センサ応答を理論モデル化し、応答は結合共振器と DNA 分子間の相互作用による結合モードの吸収損失増加に起因することを明らかにした。

フォトニック構造の回折光-分子間相互作用に着目したセンサ測定系の簡便化では、インプリント製フォトニック結晶フィルムとスマートフォン分光系を用いた SARS-CoV-2 スパイクタンパク質検出を検討した。本センサは、擬似唾液中スパイクタンパク質への高い特異応答性を示し、低い検出限界 ($429 \text{ [fg ml}^{-1}\text{]}$) を達成した。また、スマートフォン分光系でも、市販分光計と同等の応答性を示すことを明らかにした。

以上の諸成果は、金属ナノ構造の設計による広域電場形成と集約増強電場の有効活用の観点からセンサ性能向上のための設計指針を示したものである。今後、タンパク・DNA など種々の計測の高感度化への寄与が期待されるものであり、本分野の学術的・産業的な発展に貢献するところ大である。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。学位論文審査委員会は、本論文の審査および最終試験の結果から、博士(工学)の学位を授与することを適当と認める。