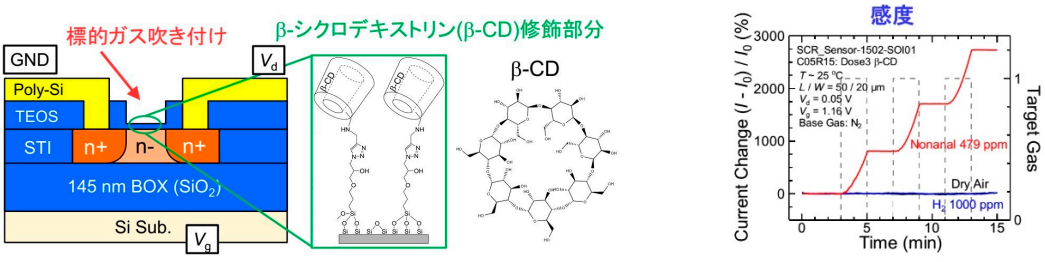
11　分子認識能を利用した非侵襲型疾病診断デバイスの作製	寺尾　潤

【目的】データの高速処理技術が発達した現代において、その分析対象である一次情報をより大量に、詳細に、リアルタイムに収集するセンシング技術の需要が急増している。実際、人間の視覚・聴覚・触覚にあたる光・振動・温度といった物理量センサの高性能化は著しく、既にスマートフォン等のモバイル機器に実装されつつある。一方で、 嗅覚・味覚に相当する化学量センサの技術は大きく遅れており、感度・応答速度・サイズ・消費電力のいずれの面でも未だに課題を残している。これは、物質には種類があるために、標的物質の識別あるいは選択という、無機材料を用いた従来のセンサでは困難な技術が必要となるためである。この現状を踏まえ、本研究では、有機化学の知見を駆使することで特定の物質を、高速・高感度・高選択的に、超小型かつ低消費電力なデバイスによってセンシングする技術開発を目指す。

【方法】ガス中の有機化合物（VOC）は各種作業環境における重要な指標であるだけでなく、人体の疾病状態をあらわすマーカーとしてきわめて有用であることが知られている。実際に、呼気や汗などに含まれる様々なマーカー分子をGC-MS 等で分析することにより、高い信頼性で病理診断可能な技術が開発されている。しかし、これらの分析手法は時間・サイズ・コスト等の面から実用面での応用範囲は極めて限定的である。一方、電界効果トランジスタ（FET）のような超小型電子素子によってセンシングできれば、誰でもどこでも早期に非侵襲型の疾病診断が可能となり、病理診断の現場に大きなブレイクスルーをもたらすことができる。そこで本研究では、包接能を有するシクロデキストリン等の超分子化合物と、配位能を有するポルフィリン等の遷移金属錯体を組み合わせ、高次の分子認識を発現する超分子・錯体センサを nm スケールの FET 構造を有する極細電荷チャネル界面（シリコン・導電性共役分子等）に導入し、ガス、代謝物、環境ホルモン等の多種多様な標的物質を極小エネルギーで高感度・高選択的に検出可能な多機能センサの構築を目指す。創製した疫病診断センサは、スマートフォンや車に搭載することにより、呼気や発汗などの生体出力を非侵襲で収集することで重大疾患の予防やテーラーメイド医療の実現を可能とし、環境や人体への負荷が高い VOC を常時モニタリングし安全・安心社会を実現する技術になると期待される。

【結果】β-CD を基板表面に導入した FET に対してガスを吹き付けながら電極間に流れる電流モニタリングすることでガスセンシング能を調べた。ゲート電位を一定に保ち、各種ガスを流通させ、その電流値変化を観測した結果を図 2 に示す。VOC としては、炭素数 9 のアルデヒドであるノナナールを採用した。肺がんに罹患した患者の呼気からはいくつかの特徴的な有機化合物が微量検出されることが知られているが、ノナナールはその代表例であり、センシング対象としての社会的意義が大きい。乾燥空気、あるいは水素（1000 ppm in N_2）を流通させたところ、ほとんど電流値変化が観測されなかったのに対し、ノナナール（479 ppm in N_2）については大きな変化が見られた。本実験ではノナナールを含むガスと N_2 ガスとを交互に吹き付けながら電流値変化をモニタリングしているが、ノナナールを流通させた時のみ電流値変化が観測されており、リアルタイムでノナナールに感応していると分かる。ノナナールを 6 min 程度流通させることで、最終的に電流値は元の値の約 30 倍に達した。CD の修飾を行っていないデバイスでコントロール実験を試みたところ、CD を修飾したものと異なり、何れも変化量は元の電流値の 1.4 倍程度であり、FET のチャネル界面の CD 修飾によって、作製した有機-無機ハイブリッドセンサが特異的にノナナールに対するセンシング能を獲得した。

分子認識能を有する超分子化合物により有機修飾した FET 型センサ



11. 分子認識能を利用した非侵襲型疾病診断デバイスの作製

寺尾　潤

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 相関基礎科学系

Key words：シクロデキストリン, 超分子センサ, 分子認識, 発光センサ, 有機無機ハイブリッド材料

緒　言

データの高速処理技術が発達した現代において、その分析対象である一次情報をより大量に、詳細に、リアルタイムに収集するセンシング技術の需要が急増している。実際、人間の視覚・聴覚・触覚にあたる光・振動・温度といった物理量センサの高性能化は著しく、既にスマートフォン等のモバイル機器に実装されつつある（図 1）。一方で、嗅覚・味覚に相当する化学量センサの技術は大きく遅れており、感度・応答速度・サイズ・消費電力のいずれの面でも未だに課題を残している。これは、物質には種類があるために、標的物質の識別あるいは選択という、無機材料を用いた従来のセンサでは困難な技術が必要となるためである。一方、物質（イオン、代謝物、環境ホルモン等）の認識とその時系列で取得されたビッグデータは、我々がこれまで気付かなかった新たな知見を導き出す無限の可能性を秘めている。人体からの代謝物（汗、グルコース、金属イオン等）を継続的・時系列にモニタリングすることで、その人の生活習慣や、特徴的な体質が分かり、病気の予防や、テーラーメイド医療が可能となる。また、環境や人体への負荷が高い物質（環境ホルモン、CO、NOx 等）を常時測定することにより、生活環境の改善や環境保護に有用な情報が得られると期待される。この様なモニタリングを実現するためには、多様な物質を選択的に高感度に認識するデバイスの作製が必要である。したがって近年、標的物質の受容体として有機分子を利用しようとする試みが活発になっている。例えば、ガス中の有機化合物（VOC）は各種作業環境における重要な指標であるだけでなく、人体の疾病状態を表すマーカーとしてきわめて有用であることが知られている。実際に、呼気や汗などに含まれる様々なマーカーを質量分析装置等で分析することで、高い信頼性で病理診断可能な技術が開発されている。しかし、これらの分析手法は時間・サイズ・コスト等の観点から実用範囲は極めて限定的である。一方、ガスについては、酸化物半導体を用いたセンサが広く開発されているが、現在市場に出ている小型ガスセンサ（容積～数 cm^3、検出下限 50ppm）の消費電力は 50～100mW 程度と高く、応答速度も遅いためモバイル用途には適さない。また、タンパク質の液相中での認識は、ナノワイヤと抗原・抗体反応を利用した電気的な検出が広く研究されているが、タンパク質以外の多様な物質は認識できないという問題があった。また、半導体ナノワイヤによる液相での抗原・抗体反応を利用したタンパク質の認識は広く試みられているが、タンパク質や単純なイオン（H^+）以外の認識はほとんど報告されていない。

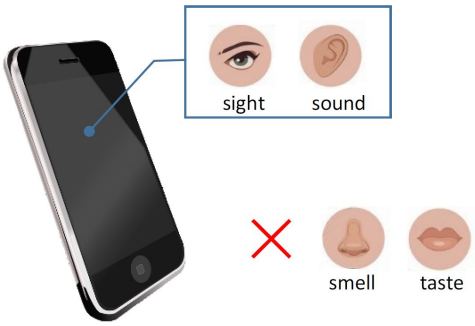


図 1.　リアルタイム物理量センサ
視覚・聴覚・触覚に相当するウエアラブル光・振動・温度センサデバイス

この様な現況を踏まえ、我々は、導電性高分子の様な微小有機電子素子によってセンシングできれば、誰でもどこでも早期に非侵襲型の疾病診断が可能となり、病理診断の現場に大きなブレイクスルーをもたらすことが可能と考えた。既存無機半導体センサの多くは、半導体表面に有機センシング分子を修飾させた構造を用い、センシング分子が標的物質を捕獲した際に生じる半導体表面の電子状態変化を、半導体を流れる電流値変化として検出する動作原理である。しかしこの手法では、センシング分子上で生じた変化が導電経路本体に与える影響が小さく、高感度化に問題がある。その解決策として、本研究ではセンシング部位自体を導電経路とすることを着想した。即ち、高い導電性を持つ被覆型高分子鎖上にセンシング部位を設け、それをナノサイズの電極に配線するという素子構造である。センシング分子の電子的・構造的変化がそのまま電流値変化に直結するため、感度の飛躍的な向上が期待できる。本研究の特色は、被覆というコンセプトを用いた単分子性と高密度集積性の両立である。これによって分子ワイヤの並列配線において従来問題となっていた不規則な分子間相互作用や分子内熱運動を抑制し、ナノサイズのデバイスでも高い S/N 比を実現できる指針を示す。本研究で提示したセンサデバイスは、標的物質を選択的に認識して分子内導電性変化として出力する過去に例の無い素子構成であり、高選択性・高感度・低消費電力・超小型・高速応答性のすべてを兼ね備えた分子センサとなるポテンシャルを有している（図 2）。また、従来のセンサの問題点は、酸化物センサにおいては、高温（200℃以上）が動作に必要であり、センサ温度を上昇するために比較的大きな電力（50 mW 以上）が必要であったこと、半導体ナノワイヤセンサでは、長期間にわたる高精度での安定動作が困難である。さらに、配線したセンサ分子では局所高温加熱を極低電力で行えることを利用し、これらの問題点を克服する。低電力で高温を実現することにより、センサシステムの消費電力を従来比 2 桁以上低減可能である。また、温度上昇を利用して、超分子を利用したナノワイヤセンサにリフレッシュ機能を付与することも可能である。作製した極微センサは、スマートフォンに搭載することで会話中の呼気から健康状態を診断する技術や、車に搭載することで運転手の状態をリアルタイムでモニタリングする技術に応用でき、ビッグデータ研究とも相まって、安全・安心・豊かな社会の創出に大きく貢献すると期待される。

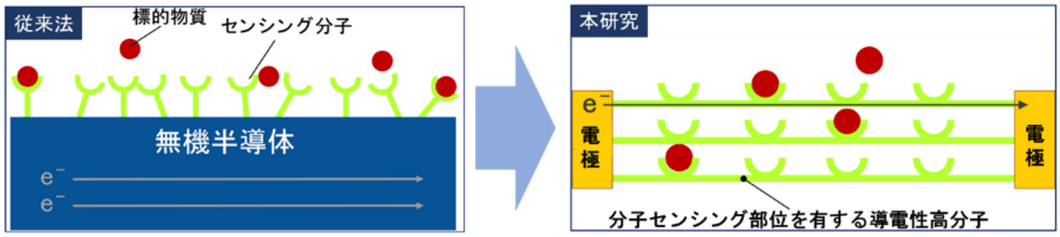


図 2. センシング部位自体を導電経路に含む高感度高分子センサの開発
高選択性・高感度・低消費電力・超小型・高速応答性のすべてを兼ね備えた高分子センサの創製

方法および結果

1. 分子認識能を有するシクロデキストリン（CD）環を修飾した有機-無機ハイブリッド型 FET センサ

前項で述べたような動作を可能とするデバイス作製の鍵となるのは、FET チャネル上の酸化膜に分子認識能を有するシクロデキストリン（CD）環を修飾した有機-無機ハイブリッド構造の導入であり、その動作原理は、VOC の吸着が生み出すチャネル表面の局所電場変化を検出する。用いた FET 構造は、チャネル上にセンシング部位を導入できるように、通常と異なり、ゲート電極（Si Sub.）が半導体チャネルと反対側にあることが特徴である（バックゲート型 FET）。また、電極としては金属でなく多結晶シリコン（Poly-Si）を用い、耐薬品性を向上させた（図 3）。

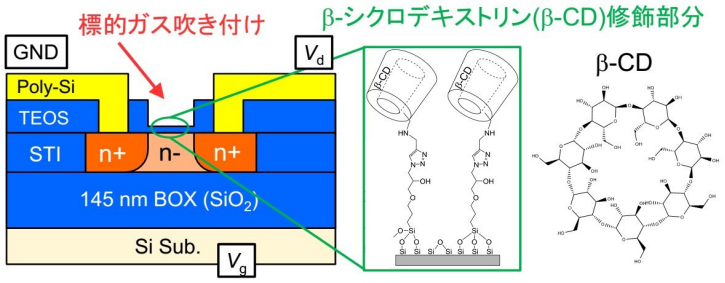


図 3. 超分子修飾型 FET センサの構造

チャネル上の酸化膜に分子認識能を有するシクロデキストリン（CD）環を修飾した有機-無機ハイブリッド構造型 FET

この基板に対して、ピラニアウォーター処理を施すことによって、シリコン酸化膜表面にヒドロキシル基を露出させ、3-グリシジロキシプロピルトリメトキシシラン溶液に浸漬させることで表面に分子膜を形成させた。次に修飾基板に対して NaN_3 を作用させることでエポキシドの開環を伴う末端のアジド化を行い、銅触媒存在下、末端アルキンを有するβ-シクロデキストリン（β-CD）誘導体との Click 反応により、β-CD を基板表面に導入した。この超分子修飾を行った FET に対してガスを吹き付けながら電極間に流れる電流モニタリングすることでガスセンシング能を調べた。ゲート電位を一定に保ち、各種ガスを流通させ、その電流値変化を観測した結果を図 4 に示す。VOC としては、炭素数 9 のアルデヒドであるノナナールを採用した。肺がんに罹患した患者の呼気からはいくつかの特徴的な有機化合物が微量検出されることが知られているが、ノナナールはその代表例であり、センシング対象としての社会的意義が大きい。乾燥空気、あるいは水素（1000 ppm in N_2）を流通させたところ、ほとんど電流値変化が観測されなかったのに対し、ノナナール（479 ppm in N_2）については大きな変化が見られた。本実験ではノナナールを含むガスと N2 ガスとを交互に吹き付けながら電流値変化をモニタリングしているが、ノナナールを流通させた時のみ電流値変化が観測されており、リアルタイムでノナナールに感応していることが分かる。ノナナールを 6 min 程度流通させることで、最終的に電流値は元の値の約 30 倍に達した。CD の修飾を行っていないデバイスでコントロール実験を試みたところ、CD を修飾したものとは異なり、いずれも変化量は元の電流値の 1.4 倍程度であり、FET のチャネル界面の CD 修飾によって、作製した有機-無機ハイブリッドセンサが特異的にノナナールに対するセンシング能を獲得したと考えている。

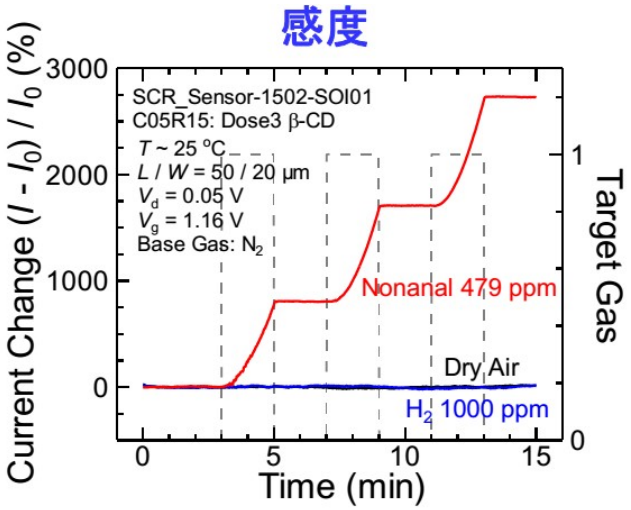


図 4. 肺がんマーカーであるノナナールに対するセンシング能

超分子修飾を行った FET に対してガスを吹き付けながら電極間に流れる電流をモニタリング

2.　被覆型共役メタロポリマーを用いた燐光ガスセンサ材料の開発

2. 1 補色間の発光色化を示す固体 HCl ガスセンサ

光化学センサ材料は特定の化学物質に感応して光学特性が鋭敏に変化し、ヒトが感知できない外部環境変化をリアルタイムで視覚的に知らせてくれる有能な材料として大きな注目を浴びている。そのなかでも金属錯体の化学反応を利用した光化学ガスセンサは、その分子固有の反応性に基づいたターゲットガスへの高選択的かつ、高感度なセンシング材料として期待できる。ここで、光学特性変化として、補色関係にある２つの発光色間の変換は白色発光を介した著しい発光色変化を引き起こすため応答初期であっても視認しやすく、高感度な光化学センサ材料が期待できる。また発光の Turn-ON 型の光化学センサ材料も、応答初期における視認性の良さが期待できる。本研究においては、メタロポリマーの燐光発光を基軸として、1. 補色間の発光色変化を示す固体 HCl ガスセンサと、2. Turn-ON 型 CO ガスセンサを開発した。燐光発光は蛍光発光に比べて、三重項状態へのエネルギー緩和による大幅なストークスシフトを有する。このため、燐光／蛍光の２つの発光色変換は補色関係を実現するための有力な手法と考えられる。本研究では、白色を介した補色間での発光色変換を実現するために、燐光／蛍光の変換を示す光化学センサ材料の開発を目指した。そのような燐光発光を利用した光化学センサ材料として、π共役骨格に白金錯体を導入した共役メタロポリマー1 を得た[1, 2]。はじめに、1 の溶液中における塩化水素への応答性を調べた。1 は溶液中において塩化水素に応答して白金アセチリド結合が開裂して解重合を起こし（図 5）、発光色は白金錯体を有するポリマー1 の橙色燐光発光から炭素共役モノマー2 の青色蛍光発光へと変化した。この時、反応途中では白色発光が観測された。このように発光が橙色から補色である青色へと推移する過程で白色を介することで、センシング初期段階であっても容易に視認できるセンサ材料が実現した。

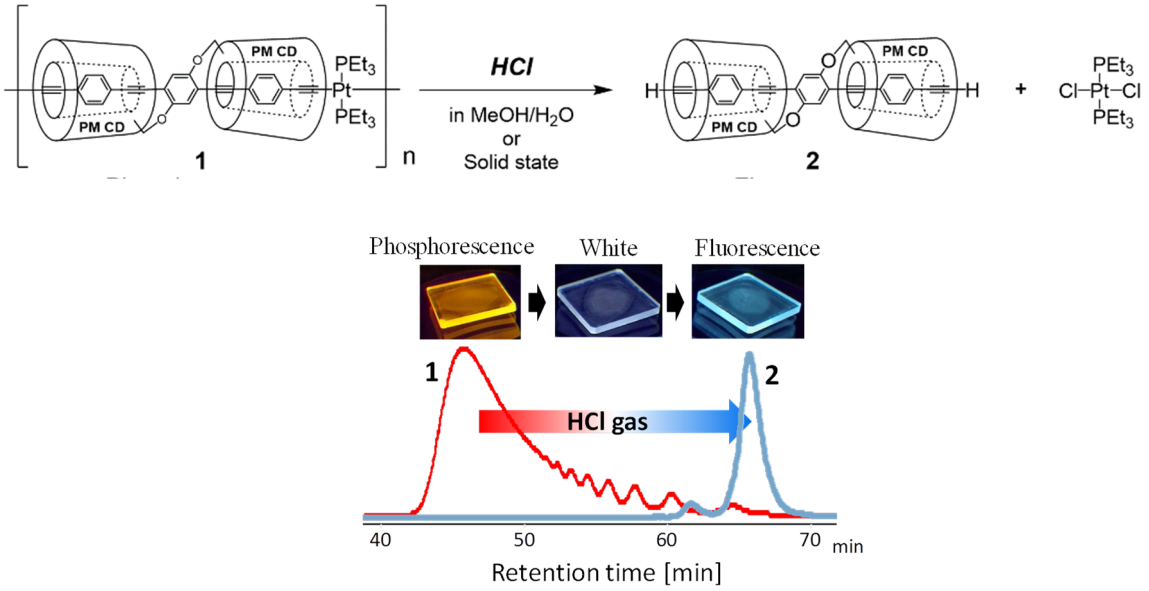


図 5. 酸による固体燐光発光特性を有する含白金共役メタロポリマーの発光色変化

酸によりメタロポリマーの共役鎖が開裂し、燐光発光が蛍光発光に変化

1 は完全メチル化シクロデキストリン（PM CD）によってπ共役鎖を被覆していることで、固体フィルム状態でも燐光発光を示すため、固体－気体界面でも HCl ガスに対する燐光センサとして働いた（図 8）。このフィルムに対して HCl ガスを曝露すると、溶液状態と同様にポリマーからモノマーへの解重合を確認した。それに伴って、橙色燐光発光から白色を介して青色蛍光発光へと変化し、固体センサ材料として作用することが明らかとなった。また、白金－アセチリド結合が HCl ガスに対して高い反応性を示すのに対して、他のガス（N_2、CO_2、CH_4、Air、CO、O_2、H_2、NH_3、H_2S）に対しては応答を示さなかったことから、HCl ガスに対して高い選択性を有することも明らかとなった（図 6）。

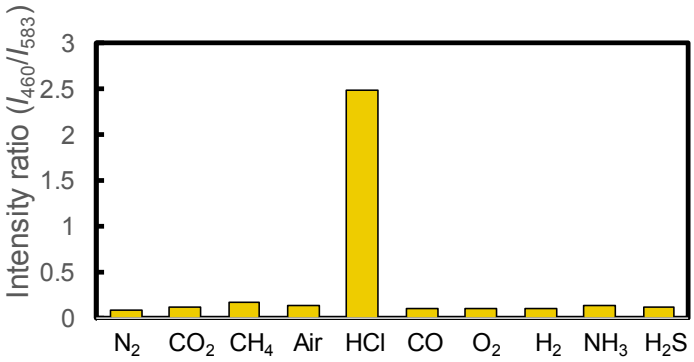


図 6. メタロポリマー材料のガス選択性について
HCl ガスに対して高い選択性を有することが明らかとなった

さらに、高感度な HCl のセンシングを目指して、より低濃度、短時間の HCl ガスのセンシングを試みた。5% HCl ガスに対して 5 分間曝露したところ、ポリマーの解重合はほとんど見られなかったが、同様の実験を光照射条件下（350～400 nm）で行ったところモノマーへの解重合が進行し、光照射によって劇的にセンシング感度と速度が向上することが明らかとなった。この現象に関して、いくつかコントロール実験を行った。加熱条件においては解重合の加速は見られず、また、白金ポリマーが吸収帯を持たない 450～500 nm の波長帯の光を照射した場合も解重合の加速は見られなかった。このことから、光照射によるセンシングの感度向上は、白金ポリマーの光吸収によるものであり、白金アセチリド結合の開裂が加速された結果、センシングの感度が向上しているということが示唆された。本センサ材料は、光照射によってセンシング感度を向上させることで 500 ppm という極低濃度の HCl ガスのセンシングも可能である（図 7）。

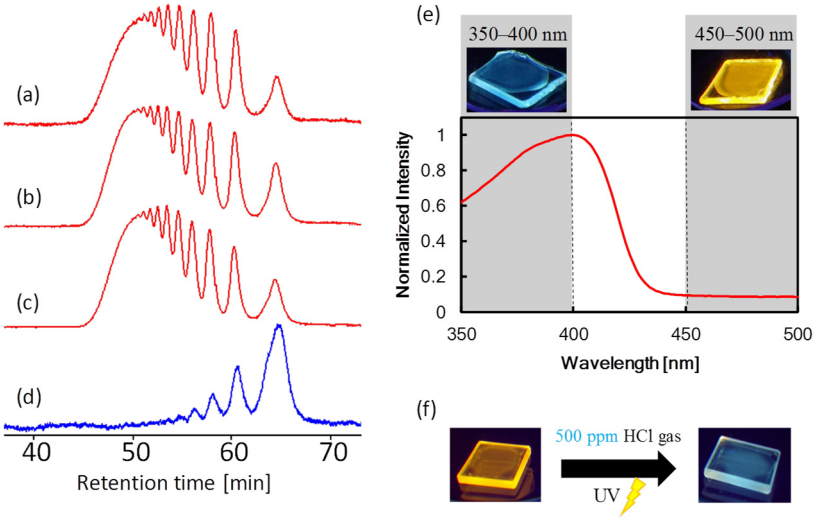


図 7. 光照射による高感度化実験
SEC クロマトグラム（a） 室温で 5% HCl ガスに 5 分間曝露、(b) 100℃で 5% HCl ガスに 5 分間曝露、(c) 室温で光（450～500 nm）照射しながら 5% HCl ガスに 5 分間曝露、(d) 室温で光（350～400 nm）照射しながら 5% HCl ガスに 5 分間曝露。(e) **1** の UV-vis 吸収スペクトルと (c) (d) の発光写真、(f) 室温で光（350～400 nm）照射しながら 500 ppm HCl ガスに 5 分間曝露後の発光写真

2. 2 燐光発光の Turn-ON 型 CO ガスセンサ

1 を利用した白色を介した発光色変化と同様に、発光の OFF から ON への変換はセンシングの初期段階でも容易に視認できるセンサ材料として働く。また、蛍光発光に比べて大きなストークスシフトを有する燐光発光を用いた光化学センサは、励起光の影響を受けにくいため高い S/N 比が期待でき、視認しやすいセンサ材料として有望である。本研究では、燐光発光の Turn-ON 型 CO ガスセンサの開発を目指した。π 共役骨格に燐光発光を示す白金錯体に加えて CO ガスと反応するルテニウム錯体を導入した共役バイメタロポリマー3 を新たに設計した。3 はポリマー状態では白金錯体の三重項励起状態がルテニウムポルフィリン錯体へとエネルギー移動することによって発光を示さない OFF の状態であるが、ルテニウム錯体が一酸化炭素 CO ガスと反応して解離することで白金錯体由来の燐光発光が発現し、燐光発光の Turn-On 型の CO ガスセンサとして働くことを見出した（図 8)。

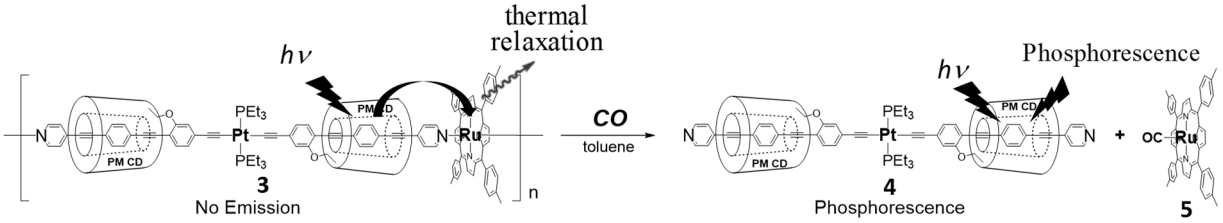


図 8. ポリマー3 の CO ガスに対する応答と発光特性変化のメカニズム
白金錯体の三重項励起状態がルテニウムポルフィリン錯体へとエネルギー移動することによって発光を示さない

文　献

1） Masai H, Terao J, Makuta S, Tachibana Y, Fujihara T, Tsuji Y, Enhancement of phosphorescence and unimolecular behavior in the solid state by perfect insulation of platinum-acetylide polymers. J Am Chem Soc. 2014 Oct 22;136(42):14714-7. doi:10.1021/ja508636z. Epub 2014 Oct 10. PMID:25275240.

2） Masai H, Terao J, Seki S, Nakashima S, Kiguchi M, Okoshi K, Fujihara T, Tsuji Y. Synthesis of one-dimensional metal-containing insulated molecular wire with versatile properties directed toward molecular electronics materials. J Am Chem Soc. 2014 Feb 5;136(5):1742-5. doi: 10.1021/ja411665k. Epub 2014 Jan 22. PMID:24428791.