

## 【基盤研究(S)】

### 理工系 (工学 I)



## 研究課題名 ナノスロットレーザの極限的な光局在を利用する 超高感度バイオマーカーセンサ

横浜国立大学・大学院工学研究院・教授 **ばば としひこ**  
**馬場 俊彦**

研究分野：バイオフォトニクス

キーワード：バイオセンシング、バイオマーカー、フォトニック結晶、ナノレーザ、ナノスロット

### 【研究の背景・目的】

医療において癌、アルツハイマー病などの重度疾病は早期診断が重要とされ、これを可能にする血中バイオマーカー（疾病を特徴付ける特定のタンパク質）が活発に研究されている。しかし多量の夾雑物中で微量のマーカータンパク質を高感度、高確度、かつ煩雑な蛍光ラベル修飾なしに検出するのは依然として困難である。

本研究では、私たちが自ら開発したフォトニック結晶ナノレーザを蛍光ラベルフリーのセンサチップとして用い、同センサに極めて細い溝（ナノスロット）を導入したときに発現する超高感度の光物理を解明し、それを極限まで高める。さらに高選択性を与える表面処理を開発し、従来の最高性能を超えるバイオマーカー検出を目指す。これはナノフォトニクス物理や表面・流体化学の探求、実用的な医療技術の開発という分野融合的な意義をもつと考えている。

### 【研究の方法】

以下の3つの研究を通じて光物理、表面・流体化学、医療応用の融合分野に挑戦する。

(1) 光局在を指数関数的に増強するナノスロット幅30nm以下を実現し、ナノレーザの感度とタンパク質の吸着を分析する。光勾配力が高感度の主要機構であれば、これにより感度がさらに向上し、単一分子検出が可能になる。さらに分子ふるい的な形状効果が起こり、特定分子の選択検出に貢献すると考えられる。また同型のナノスロットをパッシブ共振器と共に製作し、タンパク質のラマン蛍光を観測する。同様の光局在による増強効果を検証すると共に、ナノレーザによるセンシング結果と比較、検証する。

(2) タンパク質がスロット近傍に至る遠隔距離での分子操作機構を解明し、微小流体デバイスによる効率向上をはかる。表面安定用ポリマーを形成し、血中の状況に近い緩衝液中で不要な静電効果を抑制する。もしくは静電効果を利用したセンサ信号の増強を検討する。現行よりも高確度の医療診断が期待される低濃度バイオマーカーを選定し、その抗体の整列固定と夾雑物のブロック層の形成を探求する。これにより血中のように10億倍以上の夾雑物を伴う環境でもマーカーセンシングを可能にする。

(3) 低コストなデバイス製作、多数のデバイスのアレイ集積による統計判定や定量評価の高度化、スポットによる複数抗体の固定と並列検出、光勾配力によ

る抗体の濃縮・選択固定などに取り組む。これと並行して可搬型簡易測定システムを構築し、医学系の意見をフィードバックする。実際に血液に目的タンパク質を混入させた試料を用いてセンシングを行い、実用的なセンシングを実証する。

### 【期待される成果と意義】

タンパク質分析には HPLC、ELISA などの方法が用いられるが、重度疾病の高確度判定が期待される pM レベルの低濃度バイオマーカーを大量の夾雑物試料から検出するのは容易ではない。従来は多くの前処理と蛍光ラベル修飾を用いてようやく可能となる場合があるが、そのプロセスは一般に煩雑・高コストであり、また蛍光ラベル自体がタンパク質を変質させる懸念もある。そのため、簡易・低コスト、かつ高感度・高選択性のラベルフリーセンサが待望されている。本ナノレーザセンサはこれら全ての要求を満たす可能性があり、医療応用に至る初めての光デバイスとなることを期待している。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- S. Kita, K. Nozaki, S. Hachuda, H. Watanabe, Y. Saito, S. Otsuka, T. Nakada, Y. Arita and T. Baba, "Photonic crystal point-shift nanolaser with and without nanoslots --- design, fabrication, lasing and sensing characteristics", IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron., vol. 17, no. 6, pp. 1632-1647, 2011 (Invited Paper)
- S. Kita, S. Otsuka, S. Hachuda, T. Endo, Y. Imai, Y. Nishijima, H. Misawa and T. Baba, "Super-sensitivity in label-free protein sensing using nanoslot nanolaser", Opt. Express, vol. 19, no. 18, pp. 17683 - 17690, 2011.
- S. Kita, S. Otsuka, S. Hachuda, T. Endo, Y. Imai, Y. Nishijima, H. Misawa and T. Baba, "Photonic crystal nanolaser bio-sensors", IEICE Trans. Electronics, vol. E95-C, no. 2, pp. 188-198, 2012 (Invited Paper).

### 【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度  
152,800 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.baba-lab.ynu.ac.jp/index.html>