



# 架橋グラフェンを用いた 超高感度光干渉型マルチモーダルバイオセンサ

Toyohashi University of Technology  
Integrated Biosensor & MEMS Group

電気・電子情報工学系 高橋 一浩

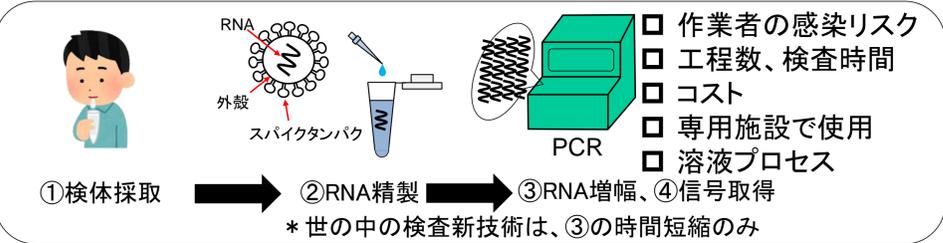
IBMG  
Integrated Biosensor and MEMS Group

## HEIGHLIGHT

- ▶ 表面応力測定により分子の選択的検出を実現 - 濃度検出下限 150 zM
- ▶ 光励振法による架橋グラフェンの共振周波数測定 -  $f=9.42$  MHz,  $Q=1.96 \times 10^4$  ( $10^{-2}$  Pa) -  $fQ$ 積 =  $1.85 \times 10^{11}$
- ▶ 選択的分子吸着(抗原抗体反応)により架橋グラフェン上での共振シフトを実現  
- 1 ng/mLの抗原抗体反応で1.34 MHzの周波数シフト - 質量感度: 13.2 zg/Hz

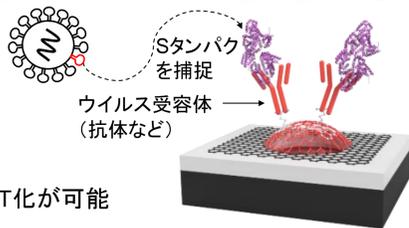
## 1. PCR検査の課題とMEMS共振器の原理

PCR検査: ウイルス内部のRNAを採取し、信号増幅して判定 罹患したかの診断のみ



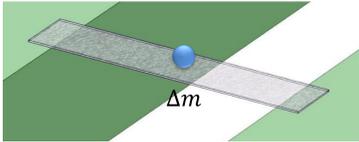
MEMS共振器センサでコロナウイルスを1個から検出(PCRの①~③が不要)

- 作業者の感染リスクなし
- 数分で検出
- 誰もが使用可能
- 空気中のウイルスも検出可能
- スマホへの搭載



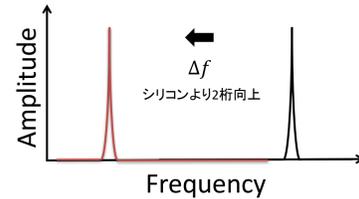
ウイルスの外殻からRNAを取り出す必要がなく、IoT化が可能  
→リアルタイムウイルスハザードマップ作成

MEMS共振器センサ



$$f - \Delta f = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m + \Delta m}}$$

- 膜に微小質量 $\Delta m$ が付着すると、共振周波数が $\Delta f$ シフトし、そのシフト量で質量を検出する原理である。

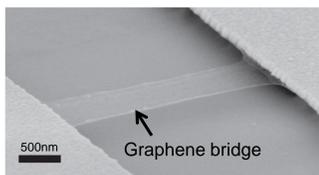


$$S_m = \lim_{\Delta m \rightarrow 0} \frac{-1}{f_0} \frac{\Delta f}{\Delta m/A} = \frac{1}{2\pi t}$$

- グラフェンはシリコンより低密度、薄膜であることから共振器の振動膜として用いることで高い質量感度が期待できる。

## 2. キャビティ封止型グラフェンマルチモーダルセンサ

○ブリッジ構造



A. Eichler, et al., Nature Nanotech 6, 339-342(2011)

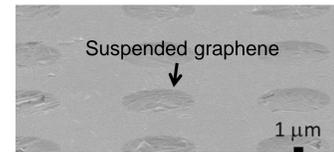
メリット

- 製作プロセスが簡易

デメリット

- 分子選択性がない

○封止構造



C. Chen, et al., Nature Nanotech 8, pp. 923-927 (2013)

メリット

- Q値がブリッジ構造に比べ1桁以上高い

Robert A. Barton, et al., Nano Lett, 11, pp. 1232-1236 (2011)

□ 分子修飾可能

S. Kidane, et al., APCOT2018 69 Hong Kong

デメリット

- 製作プロセスが複雑

研究目的: グラフェンでキャビティを封止した構造を作製し、生体分子の選択的検出を実現する

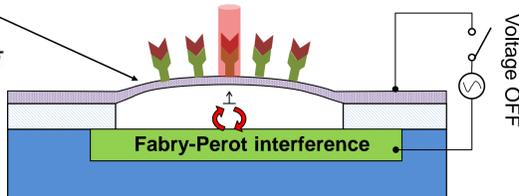
MEMS型センサによるマルチモーダル計測

①静的変形(表面応力測定): 吸着分子同士の相互作用(反発力)を計測

$$\Delta z = \frac{3l^2(1-\nu)}{Et^2} \Delta \sigma$$

G.H. Wu, et al., Nature Biotechnol. 19, 856, (2001)

弾性率よりも薄膜化の効果が大きい



○ 溶液中でのリアルタイム測定

△ 検出下限 ⇒ バイオセンシング

②共振測定: 吸着分子の質量を計測

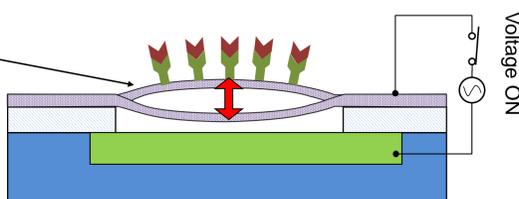
$$S_m = \frac{1}{2\pi t}$$

振動膜質量

K.K. Park, et al., Sens. & Actuators B 160, 1120 (2011)

解析的質量感度 約100 yg/Hz

シリコン共振器の1000倍

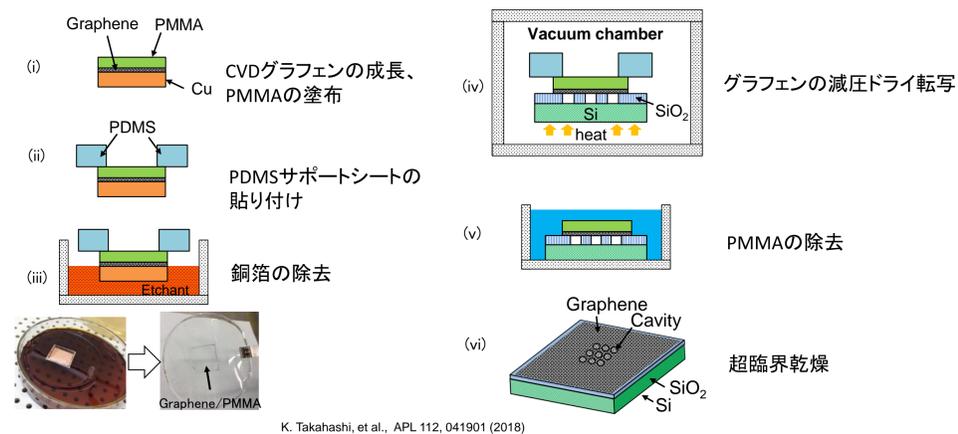


○ 感度、検出下限

△ 環境の粘性により制約

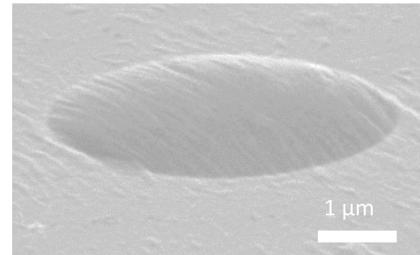
⇒ ガスセンシング

## 3. 提案デバイスと製作プロセス

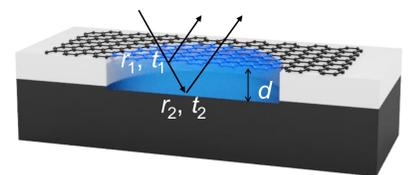


## 4. 製作結果 - 表面応力測定と質量測定 -

製作デバイスのSEM画像と光干渉特性

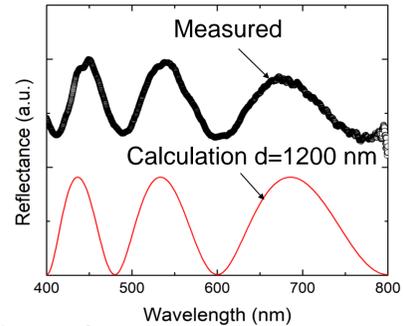
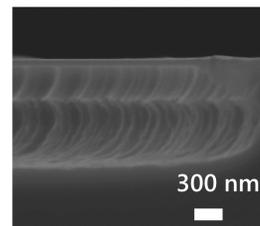
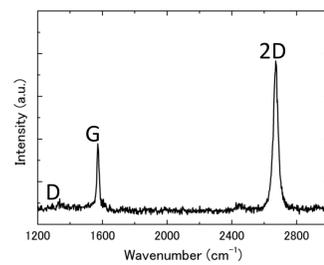


単層の架橋グラフェンをキャビティ上に形成



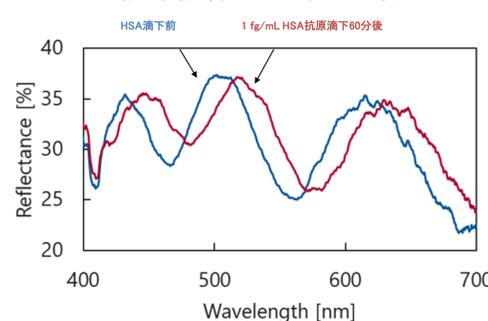
$$R = \frac{\sqrt{r_1 r_2} \{ 1 - 2(\sqrt{t_1 t_2} + \sqrt{t_1 t_2}) \cos \delta + (\sqrt{t_1 t_2} + \sqrt{t_1 t_2})^2 \}}{1 - 2\sqrt{r_1 r_2} \cos \delta + r_1 r_2}$$

$$\delta = 2kd \cos \theta = \frac{4\pi m}{\lambda} d$$

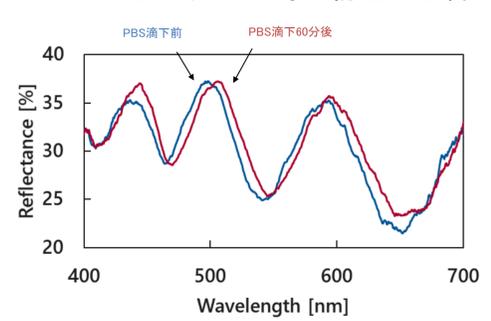


抗原抗体反応時(ヒト血清アルブミン)の表面応力測定

抗原抗体反応時の応答



PBSドロップキャスト時の物理的応答



表面応力測定により、生体分子の特異検出に成功

質量測定

1. 未処理(ひずみ印加前)の状態での共振測定
2. センサチップをPBSE溶液(1 ng/mL)に5分浸漬
3. ヒト血清アルブミン抗体(Anti-HSA)溶液(100 μg/mL)に60分浸漬
4. 共振測定
5. HSA抗原溶液(濃度1ng/mL)に60分漬後、PBS洗浄、乾燥後に共振測定

$$\frac{\Delta f}{f} \approx -\frac{1}{2} \frac{\Delta m}{m}$$

グラフェン単位面積の質量:  
 $7.4 \times 10^{-16}$  g/μm<sup>2</sup>

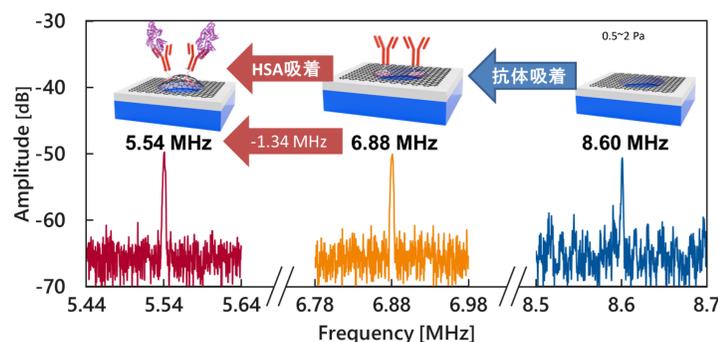
C. Chen, et al., Nat. Nanotech. 4, 861(2009)

吸着質量  $\Delta m$ : 17.7 fg

質量感度: 13.2 zg/Hz

シリコン共振センサの質量感度:  
0.5ag/Hz

I. B. Baek et al., Sci. Rep. 7, 46660 (2017)



封止型グラフェン共振センサ上で生体分子の非標識検出を実現