

脳へ埋込可能なプラズモン型化学センサによる神経ペプチド計測

産業技術総合研究所エレクトロニクス・製造領域 研究員 大下 雅昭 *

1. はじめに

社会的相互作用（例：闘争、繁殖）に関する脳機能の解明には、複数の実験動物の参加が必須であり、それらの動物の活動を制限しない脳神経活動のワイヤレス計測（Fig. 1(a)(b)）が不可欠である。特に複数の動物が参加する実験では、ワイヤを使用した場合互いに絡み合い、行動を阻害するため、ワイヤレス化は必須である^[1]。複数の動物が参加する実験では雌雄行動や攻撃行動などの社会活動とそれに関連した神経活動の同定が行われている。しかし、社会性に深く関連するオキシトシンなどの神経ペプチドをワイヤレスで計測する手法が確立されていないため、リアルタイムな社会的相互作用と神経ペプチドの動態を結びつける脳機能の解明には至っていない。

神経ペプチドを計測する方法として一般に微小透析法が知られているが、脳脊髄液を回収するための管を脳内に固定する必要があるため、ワイヤレス化できない。また、Magnetic resonance spectrometry や陽電子放出断層撮影 (Positron Emission Tomography, PET) でも神経ペプチドの計測は報告されているが、計測対象の位置を固定する必要があるため、自由行動下における神経活動の計測には適さない。したがって、脳内物質濃度をワイヤレス計測する場合、計測装置を実験動物に搭載する必要があるため、適用可能な計測技術は電氣的にインピーダンスを計測し、目的とした化学物質の濃度に換算する電気化学測定法のみになる。しかし、電気化学測定法によって 5 ~ 15 pg/ml 程度の低濃度で生理活性をもつ神経ペプチドを生体内で計測できた例は存在しない。一方、

表面プラズモン共鳴 (Surface Plasmon Resonance, SPR) を利用したセンシング^[2]はセンサ表面近傍に検出領域を限定できるため、検出限界が 3 pg/ml の高感度計測が可能である。しかし、既存の技術では装置内部に嵩張るプリズムと外部に光検出器が必要であり脳内へのセンサの埋込が困難であった。

そこで金回折格子と半導体接合を用いてこれらの機能を神経プローブとして一体化する構造が考えられる (Fig. 1(c))。具体的には、金表面に対象となる神経ペプチドを選択的に捕捉する膜を形成することで、対象の濃度変化を特異的に検出する。想定するセンサの断面構造を Fig. 1(e)に示す。

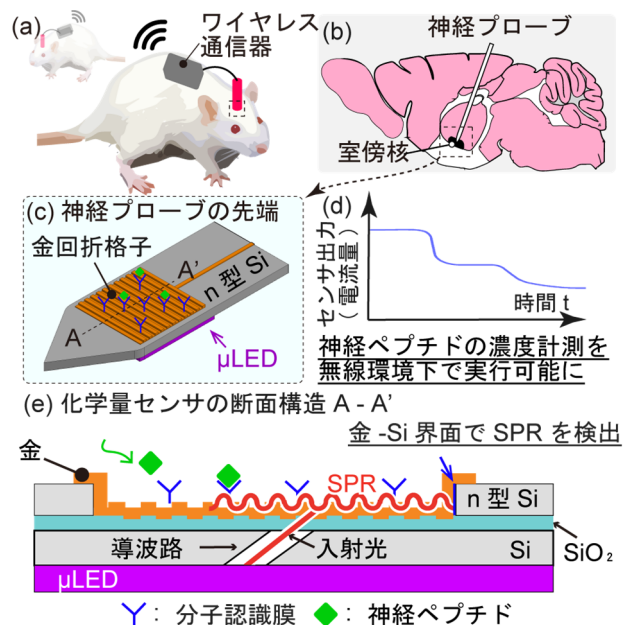


Fig. 1 本研究で提案する神経ペプチド計測システムの概念図

Fig. 1(e)の導波路はSPRの発生する入射角に傾いており、 μ LEDからの励起光が金表面を伝搬す

* (助成採択時) 電気通信大学大学院情報理工学研究所 助教

るモードの SPR と結合する。SPR は金と n 型 Si との界面部分まで伝搬し、その SPR の強度は界面部の半導体接合で電流値として計測できる。SPR は金表面の屈折率変化で発生する入射角を変えるため、対象の濃度が上昇すると屈折率に変化が生じ、出力電流値が低下する (Fig. 1(d))。この電流値の低下を計測することで、センサ表面の物質濃度を計測できる。

本研究では、神経プローブ先端への搭載が可能な SPR センサの実現に向け、その想定構造に基づく計測原理を検証した。提案構造は、導波路から伝搬型 SPR へ入射光を結合させる複合構造であり、これを一体で試作して評価することは容易ではない。そこで本研究では、まず SPR の励起と検出を担う金回折格子部に対象を限定し、原理検証を行った^[3]。

2. 金回折格子を用いた伝搬型 SPR 検出機構

金回折格子部は励起した伝搬型 SPR を金と Si との界面で電流検出する機能を持つ。この部分の原理検証のために、ガラス基板上に形成した金回折格子と、その近傍に配置された n 型シリコン片から構成されるデバイス (Fig. 2(a)) を試作した。デバイスが動作する詳細な原理について述べる。まず TM (transverse magnetic) 偏光の励起光を、ガラス側から入射角 θ で入射する。ガラス側から導入された励起光は回折格子により回折されるため、その回折格子表面に平行な波数成分は次式で表される：

$$k_0 \sqrt{\epsilon_{\text{air}}} \sin \theta + \frac{2m\pi}{\Lambda} \quad \text{Eq.(1)}$$

ここで、 θ は入射角、 k_0 は真空中における光の波数、 Λ は金回折格子の周期、 m は回折次数、 ϵ_{air} は空気の比誘電率を表す。一方、金回折格子上に比誘電率 ϵ_m を有する媒質が存在する場合の表面プラズモンの波数 k は、次式で与えられる：

$$k = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_{\text{Au}} \epsilon_m}{\epsilon_{\text{Au}} + \epsilon_m}} \quad \text{Eq.(2)}$$

ここで、 ω は入射光の角周波数、 c は真空中の光速、 ϵ_{Au} は金の比誘電率を表す。

回折格子表面に平行な波数成分 Eq.(1) と表面プラズモンの波数 Eq.(2) が一致するとき、伝搬型表面プラズモンが励起され、励起光は金と試料との界面で吸収される。このとき、シリコン片は SPR 結合位置近傍に配置されているため、励起された表面プラズモンは伝搬し、Fig. 2(b) に示すようにシリコン側壁へ到達する。シリコン側壁には Au/n 型シリコン接合が形成されており、ショットキー障壁 (高さ Φ_B) が形成されている。この界面のバンド構造を Fig. 2(c) に示す。伝搬表面プラズモンは減衰過程において、シリコン側壁に形成された金薄膜中の電子を励起する。エネルギーを得た電子の一部はショットキー障壁を越えてシリコンへ注入され、表面プラズモン強度に依存した光電流 I_{ph} として検出される。

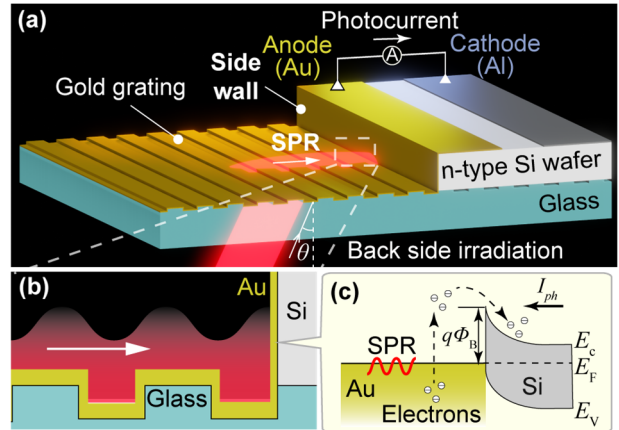


Fig. 2 伝搬型表面プラズモン検出機構の原理検証用デバイス

さらに、金回折格子に存在する試料の比誘電率の変化は、表面プラズモンの結合条件、すなわち共鳴入射角 θ を変化させる。このため、励起光の入射角を一定に保った状態で光電流をモニターすることで、誘電率変化に応じた光電流の変化が得

られる。したがって、本デバイスでは光電流の変化を観測することにより、試料の誘電率変化を電気信号として読み出すことが可能となる。

3. デバイスの製作と基礎特性計測

本研究の伝搬型 SPR 検出原理を実験的に確認するため、デバイスの試作を行った。まずガラスウエハ上にフォトリソグラフィを行い、フッ酸蒸気によりガラスをエッチングすることで一次元回折格子を形成した。回折格子はピッチ $3.20\ \mu\text{m}$ の周期構造で、原子間力顕微鏡による評価の結果、溝の深さは約 $60\ \text{nm}$ であった。続いて、 n 型シリコン片をガラス基板上に固定し、回折格子表面およびシリコン側壁を覆うように金薄膜を斜め蒸着により成膜した。この工程により、回折格子部と側壁部が電氣的に連続した金薄膜で構成されるとともに、シリコン側壁においては Au/n 型 Si のショットキー接合が形成される構造とした。まず、デバイスの基本的な電氣的特性を確認するため、金薄膜とシリコン電極間の電流-電圧特性を測定した。その結果、整流特性が確認され、ショットキー接合が形成されていることが確認された。

次に試作したデバイス上で SPR が発生しうるか検証するために Fig. 3(a) に示す反射率測定系を構築した。Fig. 3(a) に示す通りデバイスを回転ステージ上に設置し、金回折格子に対して励起光を照射した。デバイス上の回折格子溝はステージの回転軸と平行に配置した。光源には波長可変光源（スーパーコンティニウム光源 SC-450, Fianium 社製）を用いた。回転ステージにより入射角を 5° から 30° の範囲で反射光強度を取得した。表面プラズモンの分散特性を調べるため、 $1100\ \text{nm}$ から $1300\ \text{nm}$ まで $50\ \text{nm}$ 間隔で複数の波長を用いて測定を行った。得られた各角度の反射率を Fig. 3(c)-(g) の青線で示す。すべての波長

において、Fig. 3(c)-(g) に示すようにディップが確認された。Fig. 3(b) には、Fig. 3(c)-(g) から抽出した各波長におけるディップ角（青点）と、Eq.(1) および Eq.(2) に基づいて計算した理論的な表面プラズモン励起角（実線）を示す。

Fig. 3(b) より、回折次数 $m = +2$ に対応するディップ角は、波長の増加に伴い減少する傾向を示し、理論曲線と整合する結果が得られた。また、 $m = -4$ に対応するディップについては、波長の増加に伴いディップ角が増加する傾向が観測された。一方で、理論計算では $m = -3$ に対応する表面プラズモン励起が約 5° から 15° の範囲で存在すると予測されるにもかかわらず、実験結果 (Fig. 3(c)~(g)) には対応するディップは観測されなかった。

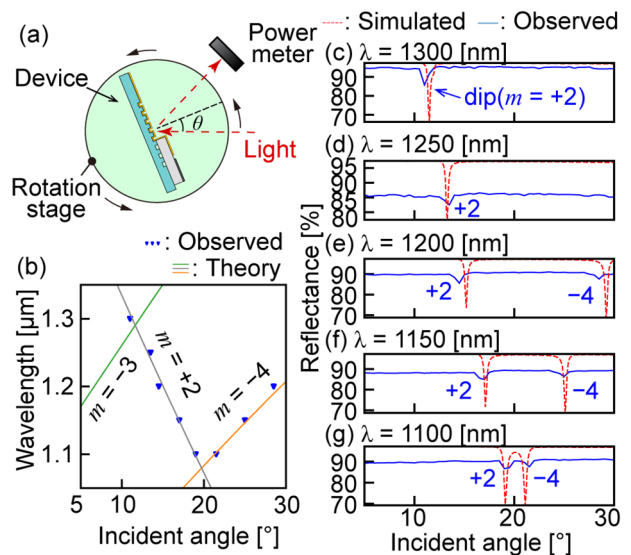


Fig. 3 試作したデバイス上での各角度における反射率測定

このディップが消失した要因を検討するため、AFM から得られた回折格子寸法を用いて厳密結合波解析 (rigorous coupled wave analysis, RCWA) ソフトウェア (DiffractionMOD, RSoft 社) による数値計算を行った。回折格子の実寸よりフィルファクタは 0.28 とした。計算結果を Fig. 3(c)~(g) に

赤破線で示す。RCWA 計算においては、回折次数 $m = +2$ および -4 に対応するディップが確認された一方、 $m = -3$ に対応する表面プラズモン結合は抑制される結果となった。以上より、作製したデバイスにおいて SPR が励起されていることが確認された。

4. 光電流測定および溶液中評価

本デバイスは、ガラス基板側から入射した励起光により励起された伝搬型表面プラズモンを、シリコン片側壁に形成されたショットキー障壁において光電流として検出する構成を有する。この動作は、Fig. 4(a)に示す光電流測定により検証した。励起光は金回折格子と反対側であるガラス基板背面から入射させた。光電流は入射角 5° から 30° までは 0.2° 刻みで測定した。

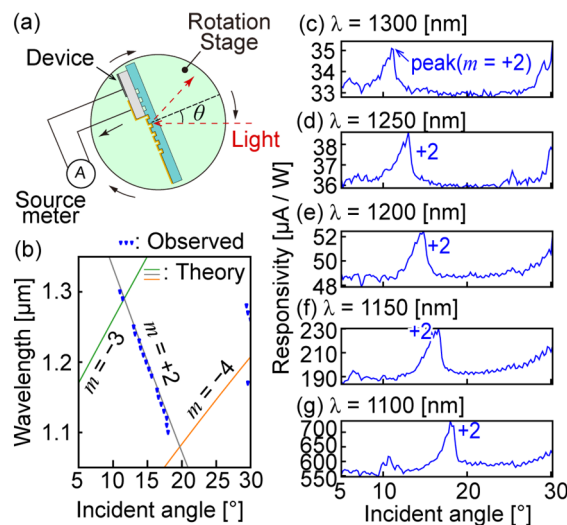


Fig. 4 光電流による表面プラズモン検出

測定結果を Fig. 4(c)～(g)に示す。

すべての波長において明瞭なピークが観測され、そのピーク位置は波長に応じて系統的に変化した。Eq.(1)および Eq.(2)に基づく計算から、これらのピークは回折次数 $m = +2$ に対応することが確認された(Fig. 4(b))。一方で、理論的には存在が予測される回折次数 $m = -3$ および $m = -4$

に対応するピークは、Fig. 4(c)～(g)の実験結果には観測されなかった。 $m = -3$ に対応するピークの消失は、反射特性評価で議論した回折格子のフィルファクタに起因すると考えられる。一方、 $m = -4$ に対応するピークの消失は、表面プラズモンの伝搬方向が回折次数に依存することに起因することが示唆された。

ただし、本研究の主眼は提案構造における表面プラズモン電流検出の実証であり、回折次数 $m = +2$ において理論と一致する結果が得られていることから、本デバイスにより背面照射構造において励起された伝搬型表面プラズモンを、シリコン側壁において電流として検出可能であることが示された。

5. 参考文献

- [1] S. M. Won, L. Cai, P. Gutruf, and J. A. Rogers, Wireless and battery-free technologies for neuroengineering, Nat. Biomed. Eng, Vol. 7 - 4, (2023) 405–423.
- [2] M. L. Yola, N. Atar, and A. Erdem, Oxytocin imprinted polymer based surface plasmon resonance sensor and its application to milk sample, Sensors and Actuators B: Chemical, Vol. 221, (2015), 842–848.
- [3] M. Oshita, S. Suzuki, K. Masamoto, T. Kan; Detection of backside coupled propagating surface plasmon resonance on the sidewall of a wafer, AIP Advances, Vol 13 - 11, (2023), 115325.

6. その他成果発表等

- ・ M. Oshita, S. Suzuki, K. Masamoto, T. Kan, Noise Characteristics of Backside Coupled Propagating Surface Plasmon Resonance with Wafer Side Detection, The 11th Asia-Pacific

Conference of Transducers and Micro-Nano
Technology (APCOT2024), Singapore, 2024 年
6 月 23 日.

7. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成を賜りま
した公益財団法人 島津科学技術振興財団に深
くお礼申し上げます。