

アトモラー分析を可能にする LI-SERS

所属 理化学研究所
光量子工学研究センター
先端レーザー加工研究チーム
氏名 杉岡 幸次

2022年6月7日

LI-SERS

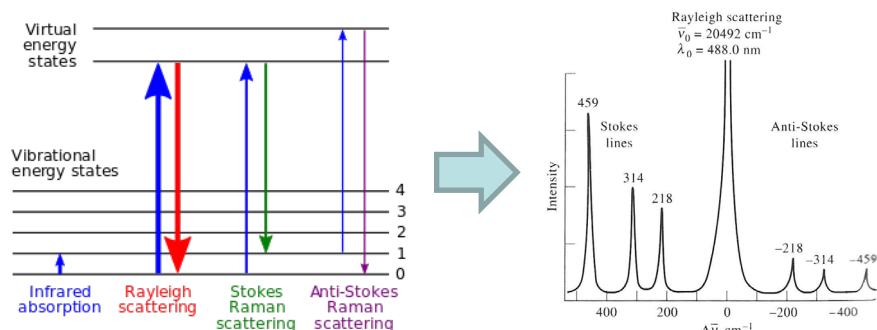
Liquid-interface assisted surface enhanced Raman spectroscopy

液界面支援表面増強ラマン分光

表面増強ラマン分光

SERS (surface enhanced Raman spectroscopy)

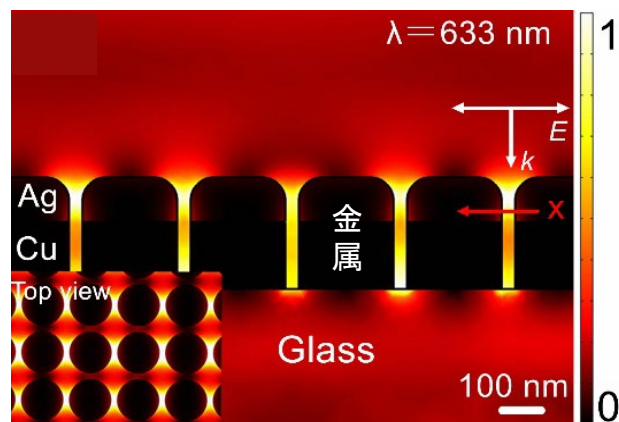
ラマン散乱(1928)



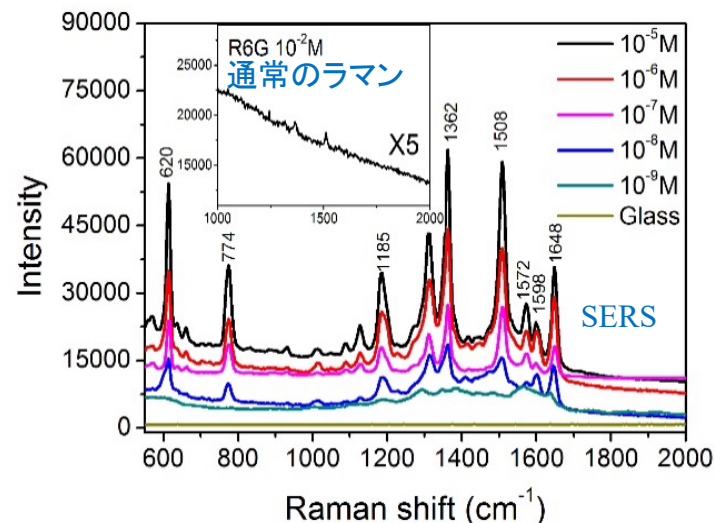
光を物質に照射すると、光が物質と相互作用することで入射光と異なる波長を持つ光(ラマン散乱光)が放射される。その波長差は、物質が持つ分子振動のエネルギー分に相当するため、分子構造の異なる物質間で、異なる波長を持ったラマン散乱光が得られる。それを分光することにより、物質の同定や相対的濃度の計算が可能である。

(欠点): 感度が低い

SERS (1974)



金属ナノ構造周辺では、局在表面プラズモン共鳴により電解強度が増強



金属ナノ構造周辺では電解増強により、ラマン信号が $10^6 \sim 10^8$ 倍程度増強。

従来技術とその問題点

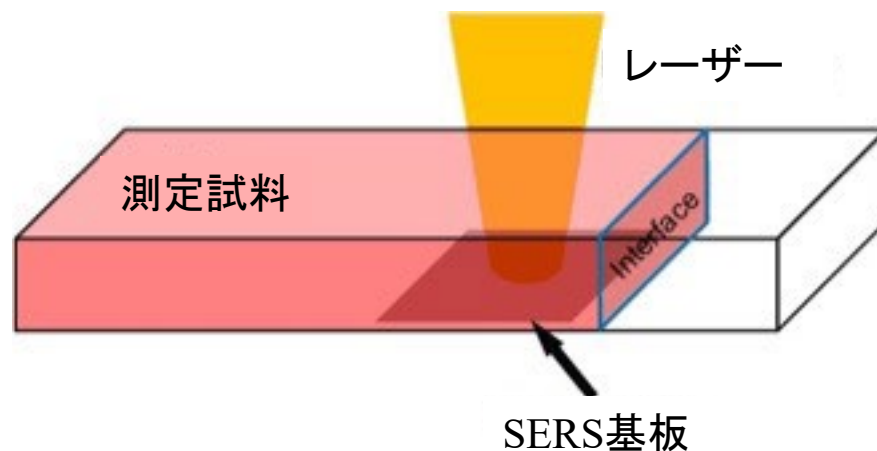
実際のSERS分析においてはほとんどの場合、増強度は100万～1億 ($10^6 \sim 10^8$) 倍程度であり、検出限界濃度はナノモラー (nM, 10^{-9} モラー) レベル。

フェムトモラー (fM, 10^{-15} モラー) 以下の検出を行うために、いくつかの新しい手法が提案されているが、装置や測定方法が複雑であったり、瞬間的にしか高い検出感度変えられないといった問題がある。

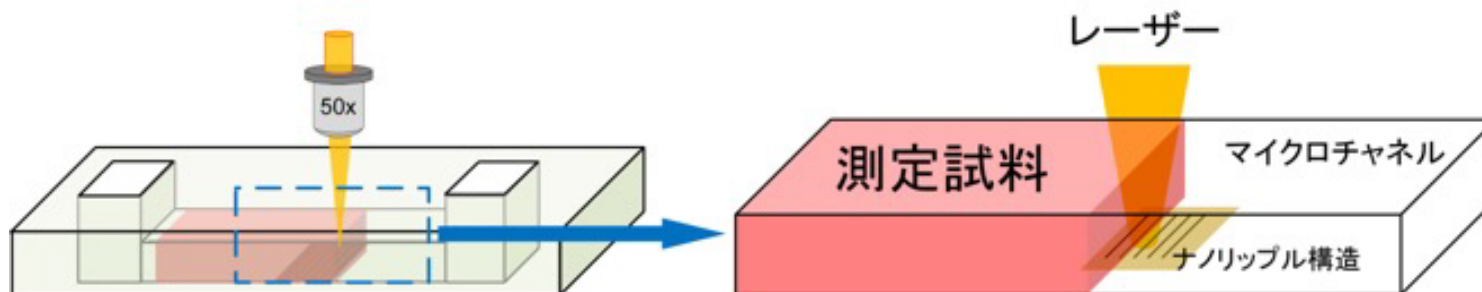
LI-SERS: 勘弁な装置、測定方法でこれまでにない検出感度を実現

液界面支援SERS

LI-SERS (Liquid-Interface assisted SERS)



従来のSERSの測定形態

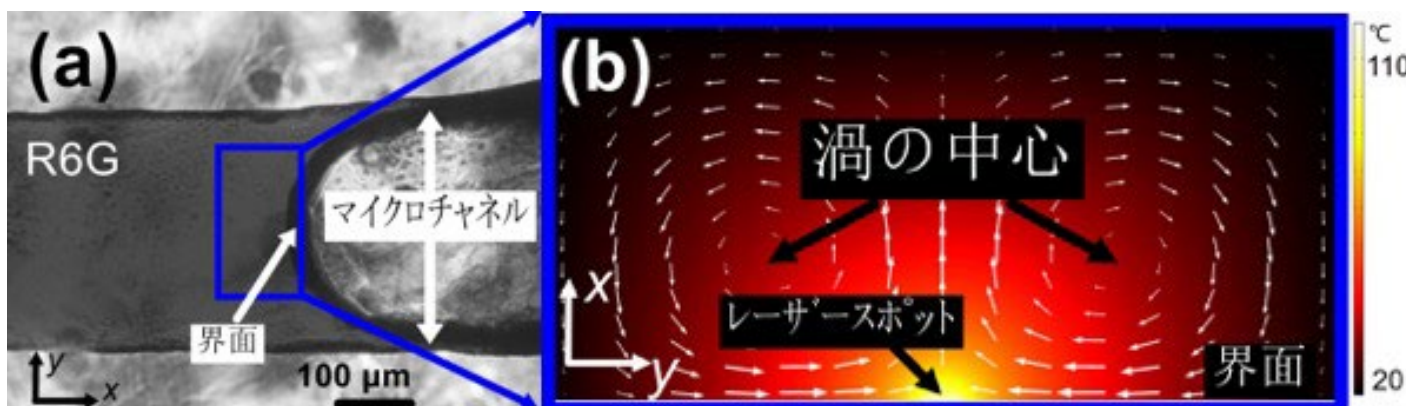


マイクロ流体SERSチップ

LI-SERSの測定形態

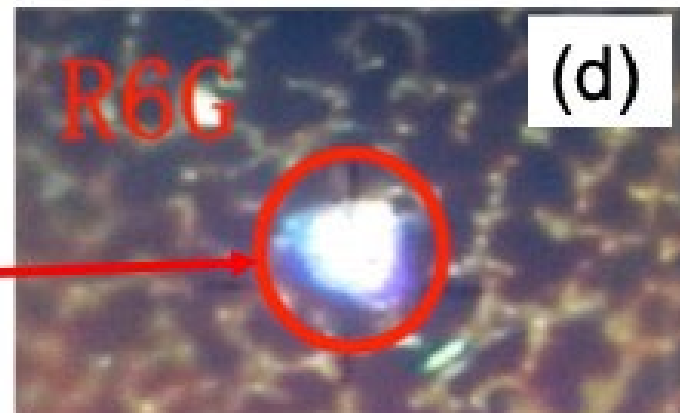
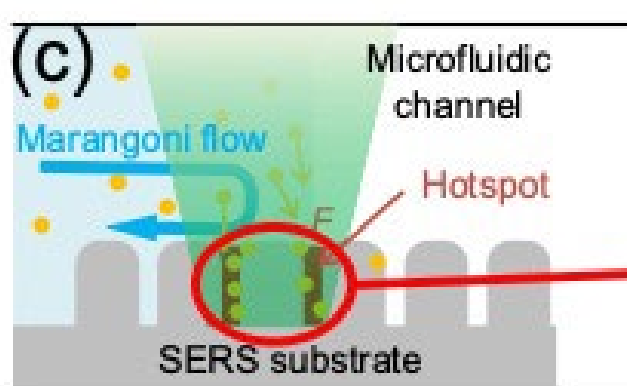
LI-SERS

超高感度分析のメカニズム



液界面へのレーザー照射による温度上昇

マランゴニ対流の生成

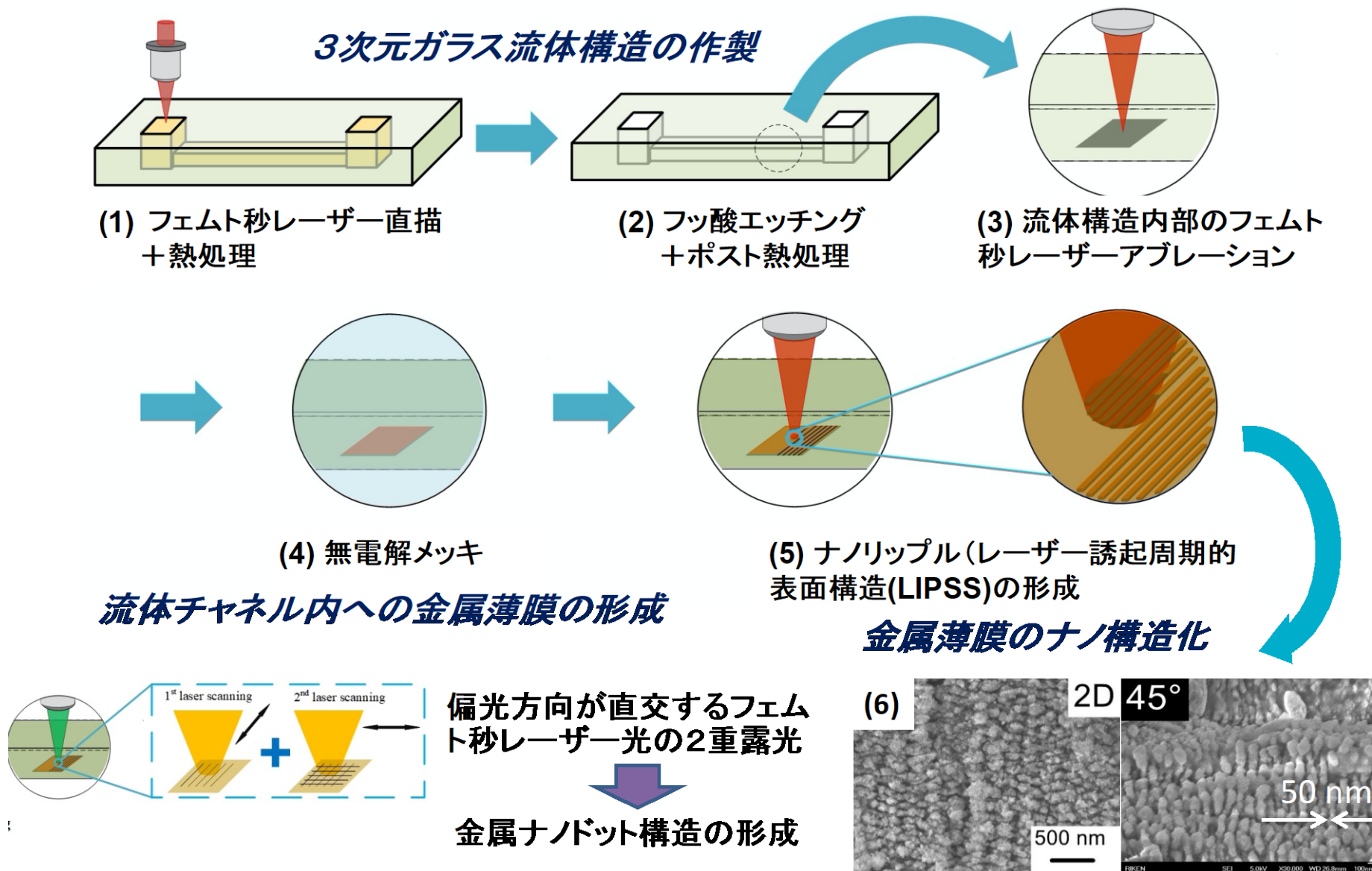


マランゴニ対流による測定分子のレーザースポットへの収集

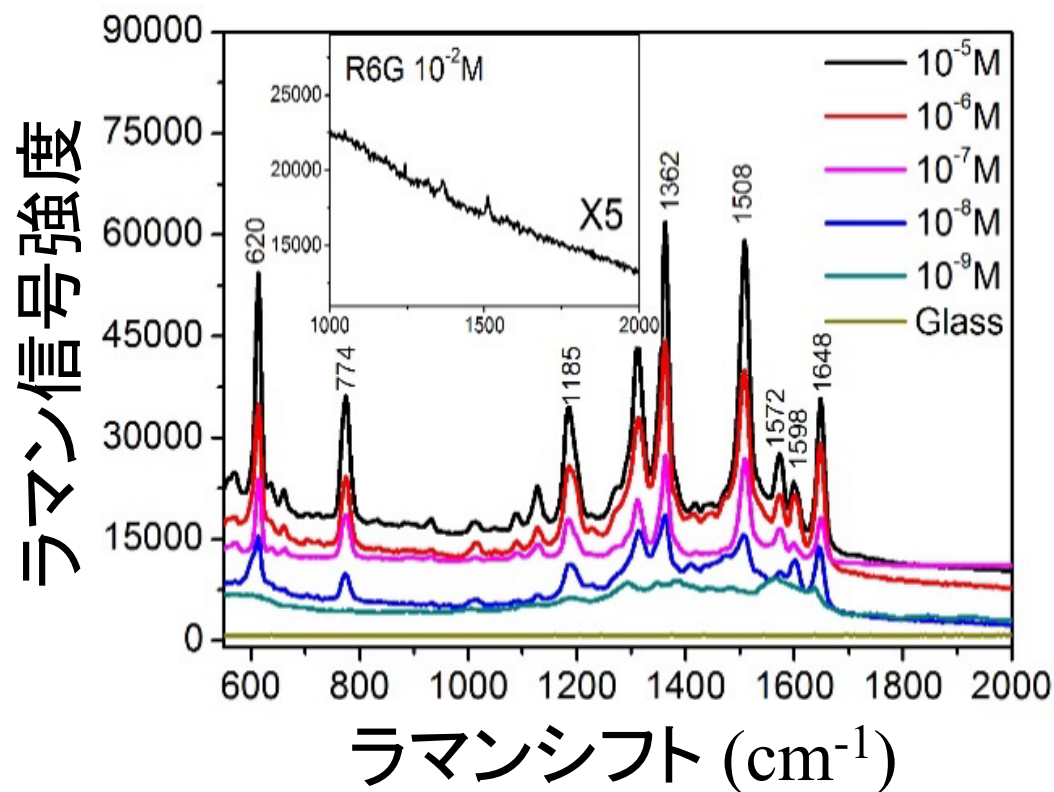
金属ナノ構造の電解増強による収集分子の捕捉

LI-SERS

マイクロ流体SERSチップの作製方法



従来のSERS マイクロ流体SERSチップの性能



増強度

$$AEF = (I_{SERS}/I_{OR}) / (C_{SERS}/C_{OR})$$

I_{SERS} : SERS基板上のラマン信号強度

I_{OR} : ガラス基板上のラマン信号強度

C_{SERS} : SERS基板上のモラー濃度 (10^{-9} M)

C_{OR} : ガラス基板上のモラー濃度 (10^{-1} M)

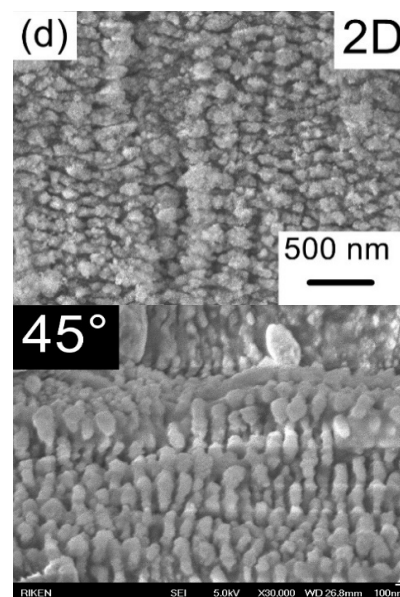
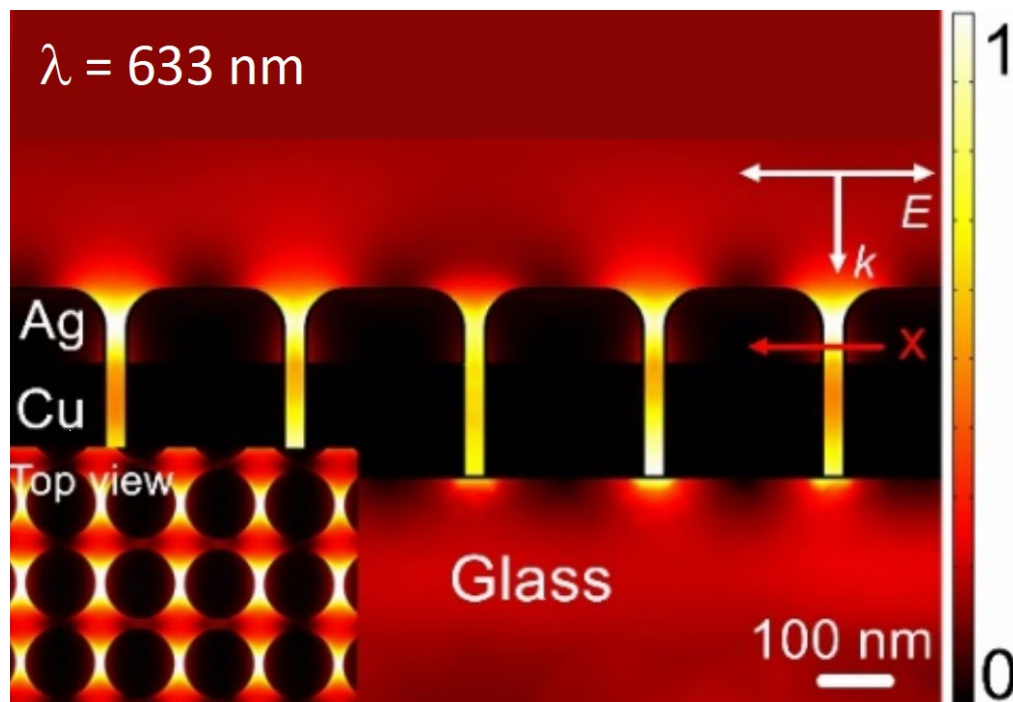
テスト試料: ローダミン 6G (R6G)

$$AEF \sim 7.3 \times 10^8$$

cf. SERS分析の一般的なAEF: $10^5 \sim 10^8$

検出限界: ~ 1 nM

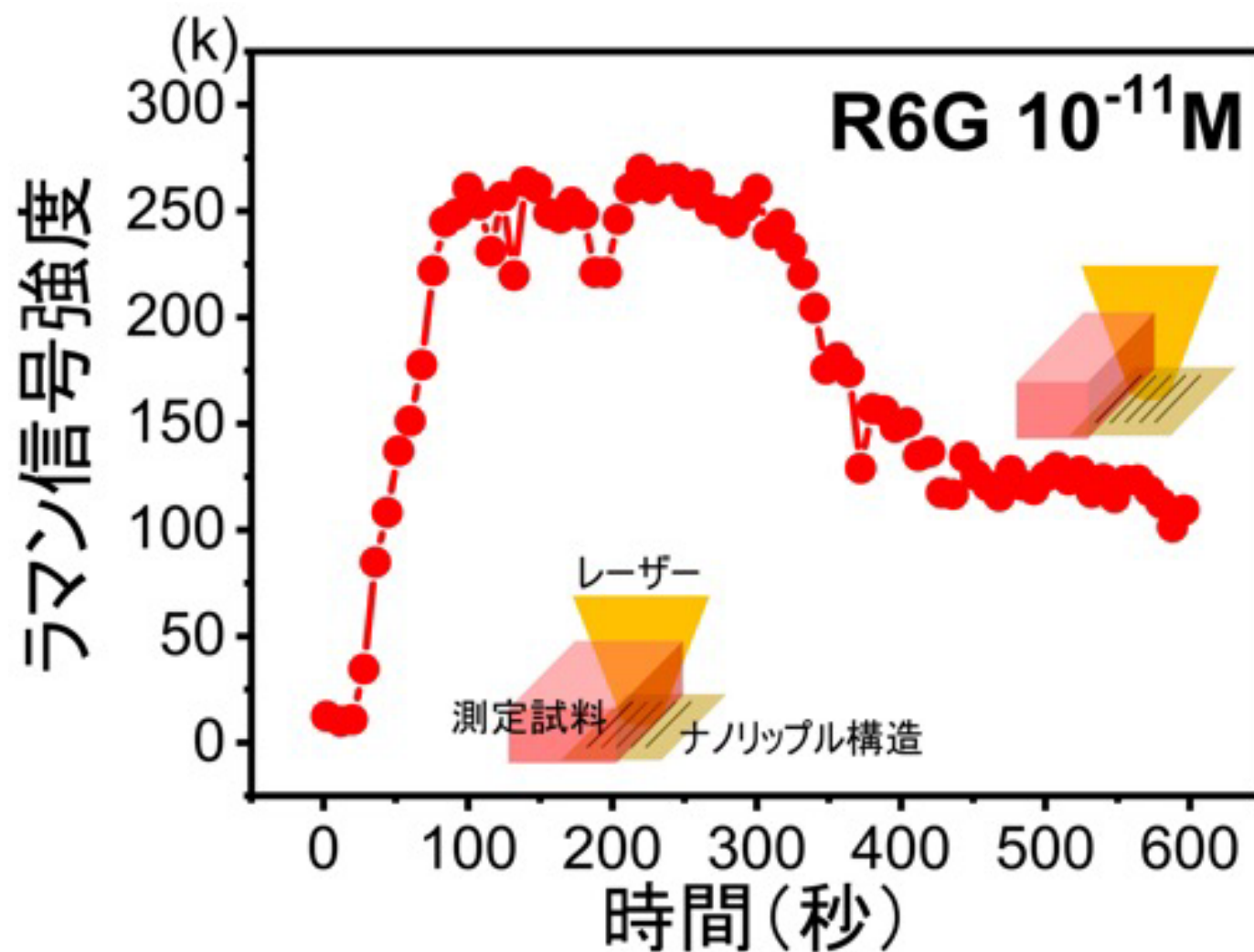
電解増強 マイクロ流体SERSチップの性能



周期的金属ナノドット構造による電界増強のシミュレーション結果

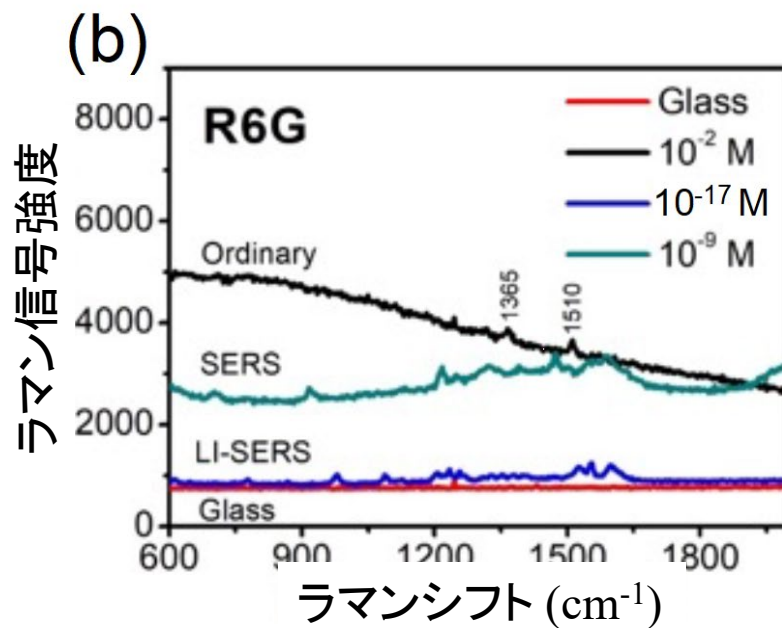
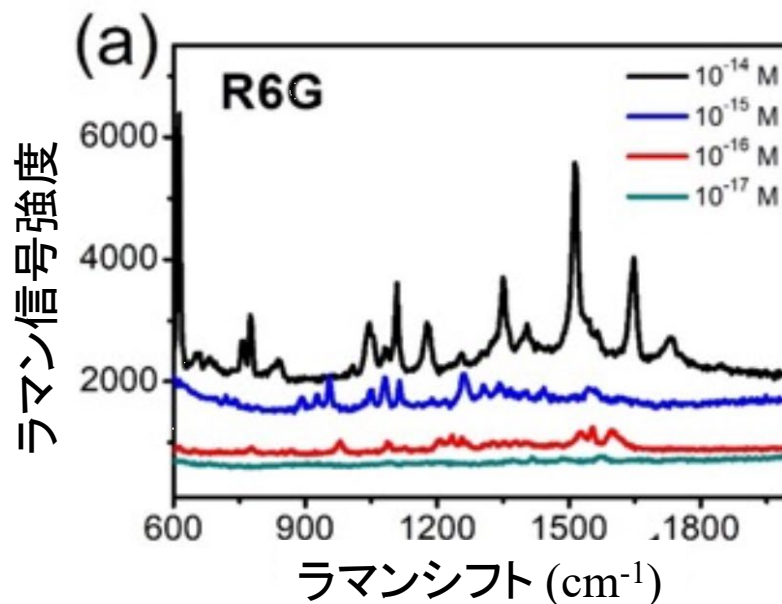
LI-SERS

LI-SERSによる超微量分析



LI-SERS

LI-SERSによる超微量分析



増強度

$$AEF = (I_{SERS}/I_{OR}) / (C_{SERS}/C_{OR})$$

I_{SERS} : SERS基板上的ラマン信号強度

I_{OR} : ガラス基板上的ラマン信号強度

C_{SERS} : SERS基板上的モラー濃度 (10⁻⁹ M)

C_{OR} : ガラス基板上的モラー濃度 (10⁻¹ M)

テスト試料: ローダミン 6G (R6G)

$$AEF_{LI-SERS} \sim 1.52 \times 10^{14}$$

cf. 通常SERS分析のAEF: 7.3×10^8

検出限界: < 10 aM

cf. 通常SERS分析の検出限界: ~ 1 nM

目薬1滴

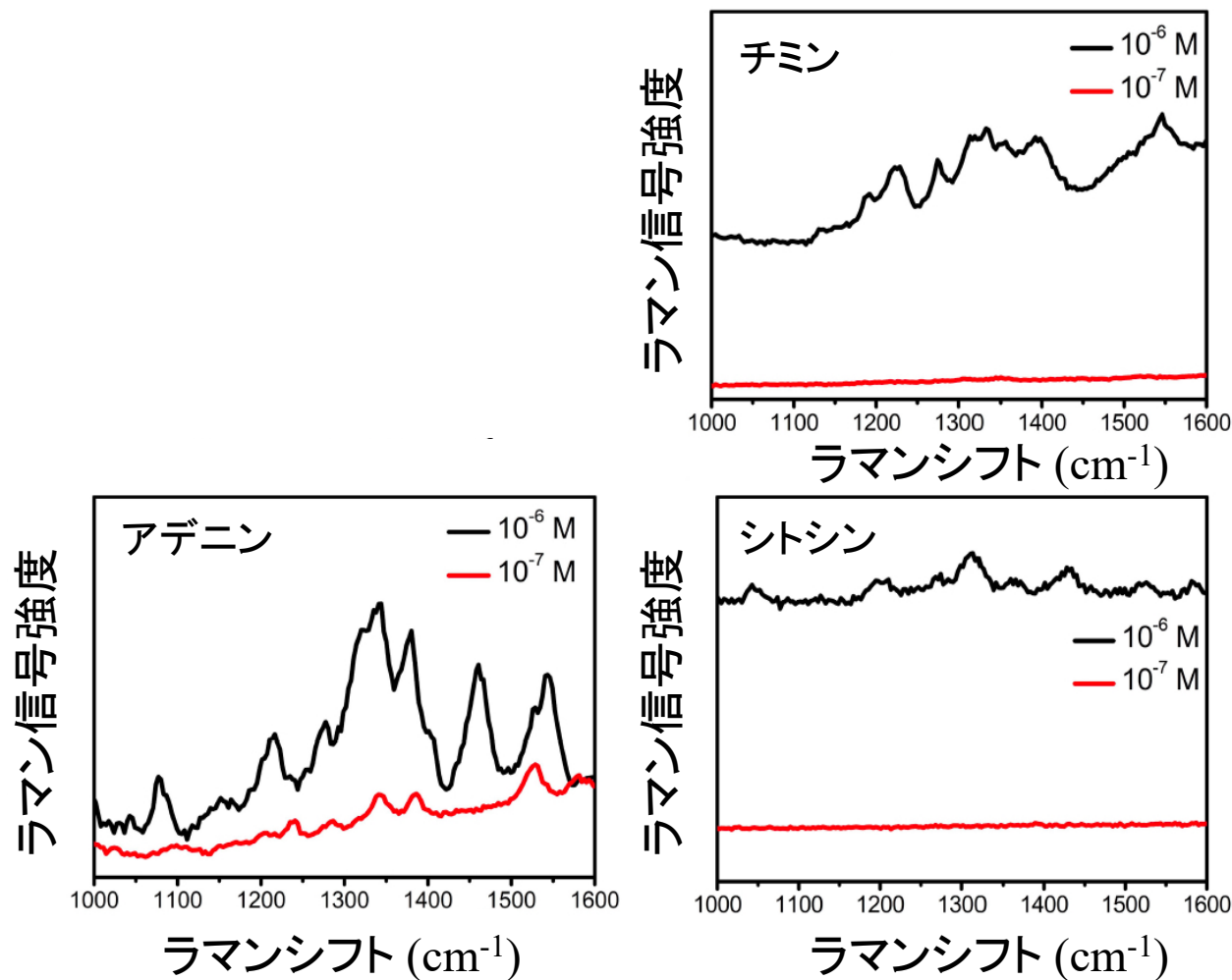


東京ドーム x 10



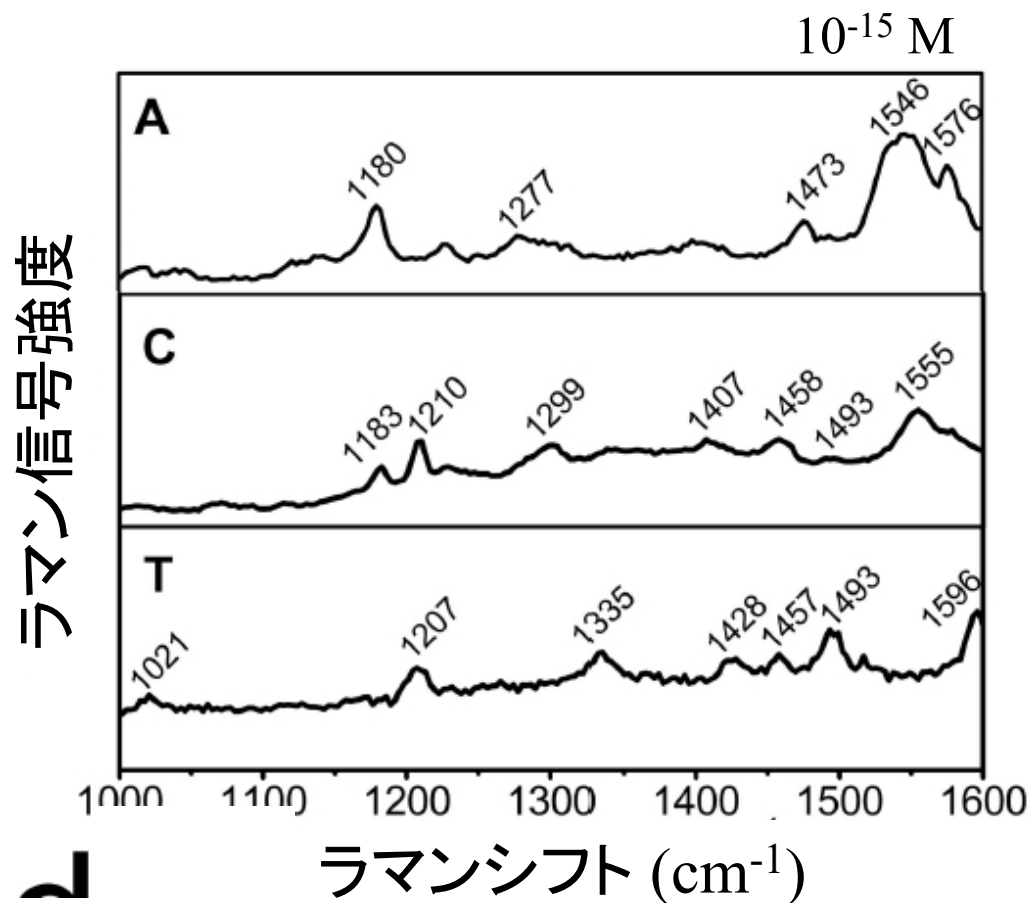
通常SERS

LI-SERSの生体分子検出への応用(1)



通常SERS分析によるDNA塩基の検出
検出感度: $\sim 1\mu\text{M}$

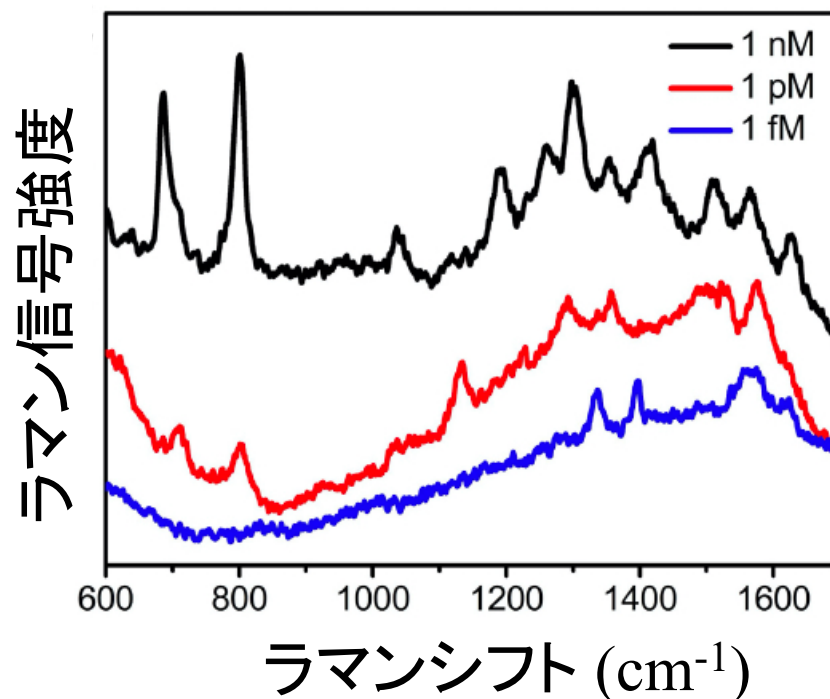
LI-SERSの生体分子検出への応用(1)



LI-SERS分析によるDNA塩基の検出

検出感度: < 1 fM

LI-SERSの生体分子検出への応用(1)

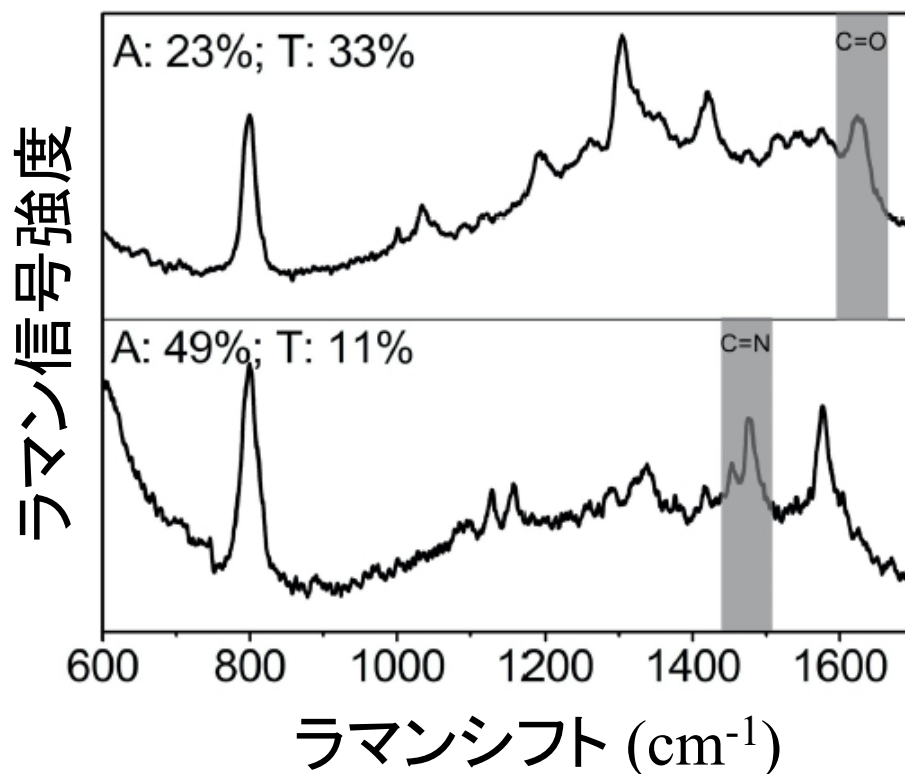


Sequence	A	T	C	G
TATAAATACAAGTACCATCAGGCGAAACACAAAC AGCATAAG (42 mer)	50% (21 mer)	14.29% (6 mer)	21.43% (9 mer)	14.29% (6 mer)

LI-SERS分析によるDNA塩基配列の検出

検出感度: $< 1 \text{ fM}$

LI-SERSの生体分子検出への応用(1)

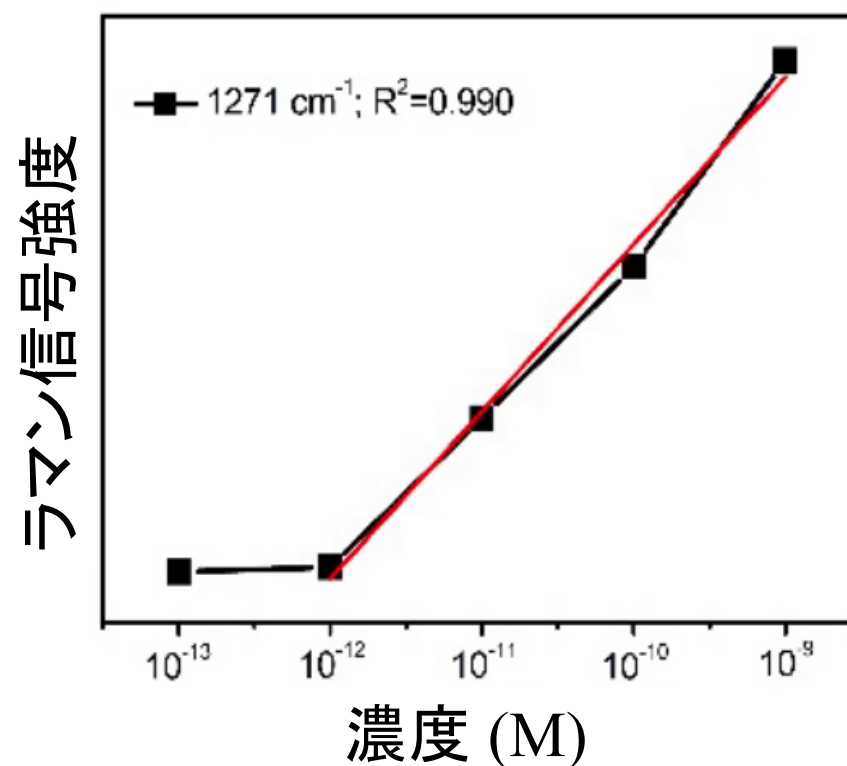
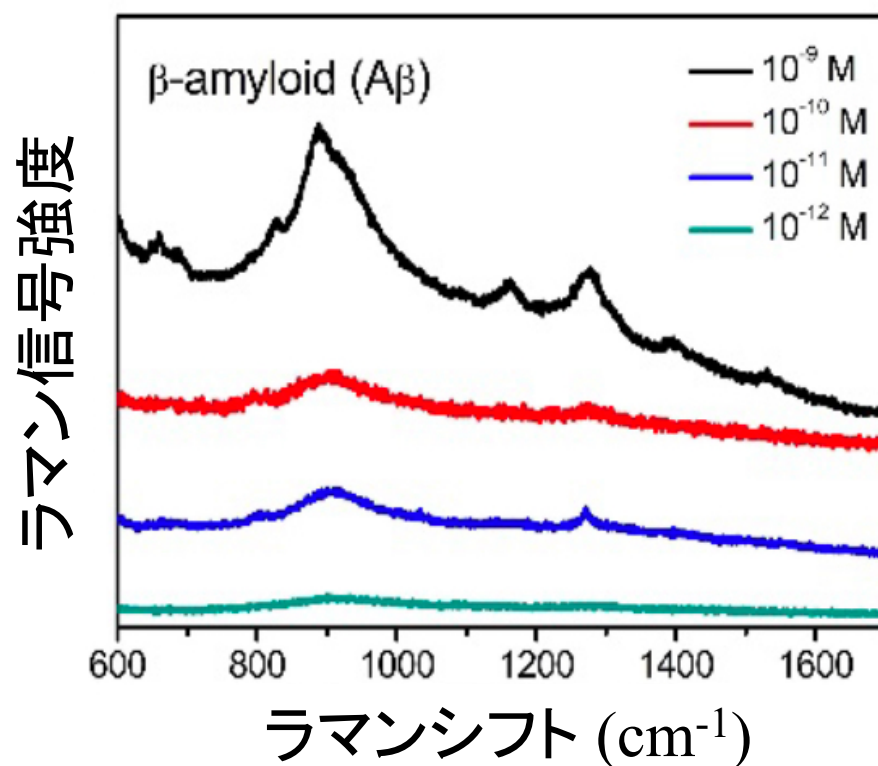


Sequence	A	T	C	G
S1:TAAATACAAGTACCATCAGGCGAAACACAAACAG C (35 mer)	48.57% (21 mer)	11.43% (6 mer)	25.71% (9 mer)	14.29% (6 mer)
S2:TCCACAACCATGTCCTGATAGTTTTTCAGC (30 mer)	23.33% (7 mer)	33.33% (10 mer)	30% (9 mer)	13.33% (4 mer)

LI-SERS分析によるDNA塩基配列の識別

LI-SERSの生体分子検出への応用(2)

アミロイド β : アルツハイマー病のバイオマーカー



-SERS分析によるアミロイド β の検出
検出感度: $\sim 1 \text{ pM}$

新技術の特徴・従来技術との比較

- SERS分析において、従来技術と比較して桁違いの検出感度（アトモラーレベル, aM, 10^{-18} M）を実現することに成功した。
- 検出において特別な装置を必要とせず、従来のラマン分光装置が利用可能（簡便な分析）。
- SERS基板自体の高感度化により、さらに検出感度を向上することが期待される。

想定される用途

- 超微量物質の検出（学術用途、環境測定（汚染物質検出）、食品安全検査、他）。
- 病気（例えばアルツハイマー病）の早期診断。
- ウイルス・細菌の、迅速かつ高感度感染検査。

実用化に向けた課題

- SERS基板上への迅速な液界面形成技術の確立が必要。
- マイクロ流体構造の最適化により、さらなる高感度化が期待。
- 生体分子検出応用に向け、医療分野との連携が必要。
- **実用化に向けて**、簡便・安価なマイクロ流体SERSチップの作製技術を確立が必要。

企業への期待

- ラマン分光装置を開発・製造する企業との**共同研究**を希望。
- SERSチップを開発・製造する企業との**共同研究**を希望。
- 医療検査装置を開発・製造する企業との**共同研究**を希望。
- 超微量物質の検出を考えている企業あるいは超微量物質の検出が必要な顧客を有する企業には、**本技術の導入が有効**と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：ラマン散乱分光測定装置およびラマン散乱分光法
- 国際出願番号：PCT/JP2021/021620
- 出願人：理化学研究所
- 発明者：杉岡幸次, 白石

お問い合わせ先



株式会社理研鼎業

新技術説明会事務局

E-mail: senryaku@innovation-riken.jp