

1. 評価対象研究課題

(1) 研究課題名：飛沫中のウイルスを検出するグラフェン共振質量センサの研究

(2) 研究代表者：国立大学法人豊橋技術科学大学 高橋 一浩

(3) 研究期間：令和4年度～令和8年度（予定）

2. 中間評価の実施概要

実施日：令和6年11月15日

場所：TKP秋葉原カンファレンスセンター

評価委員：未来工学研究所 理事長、上席研究員／東京大学 名誉教授

平澤 洽（委員長）

長岡技術科学大学 副学長・教授

井原 郁夫

産業技術総合研究所 上級執行役員

兼 エネルギー・環境領域 領域長

小原 春彦

東京科学大学 工学院 電気電子系 教授

梶川 浩太郎

東京農工大学 名誉教授

佐藤 勝昭

国立感染研究所 客員研究員

四ノ宮 成祥

科学技術振興機構 研究開発センター 企画運営室長、フェロー

中山 智弘

情報通信研究機構 電磁波研究所 総括研究員

山本 真之

（委員長以外は五十音順・敬称略）

3. 研究の進捗状況

研究の概要

本研究では、架橋グラフェン上に特異吸着させた分子の質量を計測する分子認識センサを用いて空気中のバイオエアロゾルを直接検出する環境測定型ウイルスセンサの基礎研究を行う。空気中に存在する微量のウイルスを検出するためには、溶液処理を介さずに空気中でウイルスの吸着および信号出力が可能な超高感度質量センサの創出が求められる。そのため、本研究課題の最終目標は以下(a)～(e)の性能を有するウイルスセンサの実現とし、中間目標を(A)～(C)のように設定した。

【最終目標】

- (a) グラフェン共振質量センサの質量感度 100 yg/Hz を目指す
- (b) 超高感度グラフェン共振質量センサによる単一ウイルス検出を目指す
- (c) 可搬性を備えたセンサモジュールの開発、及びモジュールによる 10^5 コピーのエアロゾルウイルス検出を目指す（液中反応ではなく、環境中に拡散するエアロゾルを検出する使用環境を想定）
- (d) 大気圧中でのグラフェン共振センサのウイルス検出・質量測定を目指す
- (e) 特異性をもつ 2 種類（COVID-19, インフルエンザウイルス）のウイルスの同時測定を目指す

【中間目標】

- (A) 検出回路を一体化したセンサシステムによる、センサ共振周波数の検出
- (B) オフチップ光計測による実環境中（＝大気中）での特異的ウイルス検知
- (C) 電流計測によるエアロゾル状ウイルスの検出

進捗状況

本研究では、実施項目(1)～(7)を設定しており、以下に実施項目ごとの進捗状況を示す。

(1) センサの質量感度向上・ヨクトグラム感度の実現

共振質量センサを用いた質量計測では、共振センサの質量感度は振動膜の質量を軽量化することにより感度が向上するため、センサの小型化による可動部の軽量化を行った。実験的質量感度評価の結果、従来の化学結合型 MEMS 共振センサの質量感度の 1.1×10^7 倍にあたる質量感度が示せた。

(2) ひずみ印加による共振特性向上

既存のグラフェン共振センサでは、グラフェン膜の質量が軽すぎることから、振動の Q 値が劣化し、粘性の大きい大気中で振幅の低下が発生する。この問題を解決するため、グラフェンにひずみを印加することにより共振特性の向上を検討した。

(3) 共振のインピーダンス計測

シリコンチップ上での周波数検出を目的に、グラフェン共振センサの下部に光検出素子を集積したデバイスを作製し、グラフェン共振センサによるオンチップ振動計測を実現し、課題(4)で試作を行う ASIC との一体化システムの実現可能性が示せた。

(4) 共振検出回路の設計

グラフェン共振検出するための専用 LSI チップ（ASIC）およびグラフェン共振器ならびにフォトディテクタ（PD）デバイスを用いて、当該共振動作の電氣的計測に成功した（中間目標）。共振周波数（＝質量測定）の特定に際しては、通常はレーザーの変調周波数掃引によって行われるが、これを自動で探索するための新規アルゴリズムおよび回路実装手法を考案した。

(5) センサモジュール開発

ASIC 開発と並行して、2025 年度より具体的に設計・試作を開始するモジュールの構成案作成に着手した。

(6) 特異的検出能を持つバイオインターフェースの構築

架橋グラフェン上に固定可能なピレン分子を修飾した双性イオン分子 (AmMPC) の合成を行った。末端スクシンイミド基を有するピレン化合物 (PBSE) をグラフェン上に修飾し、アミン末端修飾 DNA アプタマーおよび AmMPC をアミンカップリング反応にて化学修飾した。双性イオン分子 AmMPC を修飾したグラフェン表面に対する非特異的 BSA 吸着量を水晶発振振動子マイクロバランス (QCM-D) 法により定量した。ヒト唾液を模倣した BSA 溶液中において非特異的な吸着量を抑制できた。

特異検出能を有する DNA アプタマーと耐汚染性を有する双性イオン分子 AmMPC を修飾したグラフェン表面を用い、ヒト唾液中環境を模倣した BSA 条件において、スパイクタンパク質の比率の上昇とともにセンサ出力 (吸着量) が増加することを確認した。したがって、中間評価までの目標課題であった標的分子：夾雑物の「選択比 1000:1」を凌駕する特異的検出界面の構築に成功した。

(7) エアロゾル状態ウイルスの検出

【エアロゾルウイルスのリアルタイム計測】

課題 (6) で検討を行っているレセプター修飾条件を適用し、ウイルス吸着能の評価を行った。グラフェンの疎水表面が露出した状態で実験を行った結果、水滴の付着は確認されず、ウイルスと同じサイズの 100 nm 前後の直径の粒子の付着が確認された。粒子の元素を EDX により分析した結果、炭素を含む有機物と確認されたため、付着物はウイルスである可能性が示唆された。

【質量・粒子数マルチモーダル計測による特異的ウイルス検出】

夾雑物とウイルスが同時に吸着した場合においてもウイルス吸着由来の信号のみを検出する手法として、吸着粒子の数量に依存してグラフェンのインピーダンスが変化することに着眼し、マルチモーダルセンシングを提案し、動作原理の検証を行い、マルチモーダル計測の実証に成功した。

4. 中間評価の評点

AA 研究計画を超えた成果を挙げており、さらなる発展を期待する。

5. 総合コメント

現時点で所期の中間目標は十分達成されている。単一のウイルス検出に成功したことは大きな成果で最終目標達成の可能性は高い。また、様々なアイデアを組み込む余地があり、実施者の能力からも、大きな発展と新領域の開拓が期待できる。

一方、グラフェンの共振のみでのウイルスの検出や、水に影響されない精密測定などの課題の解決が望まれる。

課題解決の見通しがあり、希望が持てる段階にまで研究が進捗している。目標に到達できれば有効な応用が期待できるので、さらに研究を進めていただきたい。

6. 主な個別コメント

- ・ 現時点では所期の目標は概ね達成されている。残された課題の克服に取り組み、これまでに得られた要素技術をインテグレートし、モジュール化することで最終目標の達成が見込まれる。
- ・ 測定系については目標が達成できる見込みがある。一方で、実際のウイルス等を結合する表面修飾や非特異吸着の抑制などの点で一層の研究が求められる。
- ・ ウイルス粒子を検出する技術開発はある程度実現できている。さらに精緻な技術になるよう進めていただきたい。
- ・ 既に達成している wet phase だけでなく、air phase で確実に検出できるかどうかの検討を進めていただきたい。
- ・ 異なる条件下での検出感度や特異度について、細部のデータを取りつつ、適正条件を探していただきたい。
- ・ 表面に吸着する水の介在や夾雑物との切り分けについて、一層の研究が望まれる。
- ・ ドアノブや手すりなどに付着したウイルスの検知にも応用できるとよいと考える。
- ・ 擬陽性の排除など、より困難な取り組みに期待する。