

SH-SAWバイオセンサの開発

SH-SAW Biosensor

谷津田 博美 小貝 崇
Hiromi Yatsuda Takashi Kogai

要 旨

小形でリアルタイム測定が可能な横波型SAW (Shear Horizontal Surface Acoustic Wave: SH-SAW)バイオセンサについて述べた。本センサは水晶基板上に構成されたSH-SAWを用いた遅延線であり、SH-SAWを送受信するための電極と、送受信電極間に配置されたバイオ反応を検出するための伝搬領域から構成される。このバイオ反応を検出する領域はエポキシの壁によって囲われ、溶液と送受信電極が分離されている。SH-SAWの抗体に対する感度を検討するために、濃度の異なるCRP (C-reactive protein) 抗体を、250MHz帯のSH-SAW遅延線の検出領域に滴下して、SH-SAWの音速変化を測定した。その結果、0.106 $\mu\text{g/ml}$ のCRP濃度でも音速変化を捉えることができた。さらに、今後の応用を考慮して、同一基板上的SH-SAWとSAWを利用することにより、センシングだけでなく溶液の搬送や攪拌の機能を持った1チップセンサに対する基礎検討を行った。

Abstract

In order to realize miniature biosensors for real-time, rapid and direct detection, a liquid-phase sensor using shear horizontal surface acoustic waves (SH-SAWs) on quartz is presented. On the sensor chip, there is an SH-SAW delay line that is composed of a transmitting interdigital transducer (IDT), receiving IDT and a biochemical reaction area in between them. The biochemical reaction area is surrounded with epoxy wall to protect the IDTs from liquid. In order to evaluate the performance of an SH-SAW delay-line sensor, C-reactive protein antibodies with different concentrations are provided to the biochemical reaction area. The phase changes in the S21 response of a 250 MHz SH-SAW delay-line at a fixed frequency are measured on real-time and it is confirmed that different phase changes are obtained for different antibody concentrations. Furthermore, a concept of one-chip biosensor system that is composed of SH-SAW delay lines for sensing and additional IDTs to excite Rayleigh type SAWs for SAW streaming on a chip. In this paper, one-chip quartz-based liquid-phase SH-SAW delay-line sensor systems with pumping and agitating functions using Rayleigh type SAWs are demonstrated.

1. まえがき

圧電基板上を伝搬するSAW (Surface Acoustic Wave) を用いたデバイスは、携帯電話等の通信装置にて数多く使用されている。これらSAWデバイスは、チップ表面上にエネルギーを集中して伝搬する機械的な振動である表面波を利用することから、チップの表面状態に敏感である。例えば、SAWデバイス上の表面波を送受信するための電極としてアルミニウムが使用されるが、このアルミニウムの膜厚により伝搬する表面波の音速が変化することから、SAWフィルタの中心周波数が増減する。よって、製造工程上、電極膜厚の均一性が要求される。例えば、中心周波数が2GHzの狭帯域フィルタでは、電極膜厚が数オングストローム異なることで、フィルタとしての仕様が満足できなくなるほど、表面波の音速はチップの表面状態に敏感であることがわかっている。これは、SAWデバイスの量産行程では大きな問題であり、電極膜厚の均一性のみならず、チップ表面の洗浄工程等には細心の注意が払われている。

一方、この感度を利用すると、センサ応用が考えられる。ガスセンサ⁽¹⁾や、さらに溶液系でもセンシングが可能であることから、様々な研究がなされてきた⁽²⁾。中でも、SAW

センサとして、小形・安価、大量生産に適することからディスプレイ可能という性質が注目され、抗原抗体反応を利用したバイオセンサとして期待されている。

本稿では、SAWバイオセンサの基礎的なセンシング実験を目的として、濃度の異なる抗体溶液を金電極上に滴下した場合の非特異的結合による音速変化を測定した結果を示した。また、SAWデバイスの特長を利用したバイオセンサとして、1チップ上でセンシングの他、溶液攪拌や溶液の搬

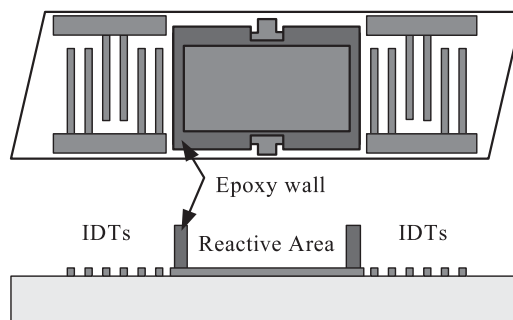


図1 SH-SAW溶液系センサ

Fig.1 Configuration of SH-SAW liquid-phase sensor.

送を可能にする μ TASの基礎実験を示した。

2. 抗体の非特異吸着による感度実験

抗原抗体反応を利用したバイオセンサでは、特異的吸着による選択的なセンシングが可能である。しかし、今回は、基礎的な評価を目的として、非特異的な吸着によるSH-SAWの音速変化を評価した。図1に、実験に用いたSH-SAW素子の概略図を示す。37度回転yカット水晶基板上の垂直X軸方向に伝搬するSH-SAWを利用した遅延線である。中心周波数は約250MHz、送信電極と受信電極、及びその間に配置されたSH-SAWが伝搬する金薄膜で覆われた領域、さらにその領域を取り囲むように厚み40 μ m、高さ60 μ mのエポキシの壁が形成されている。エポキシ壁により、SH-SAW伝搬領域上にプールが形成され、溶液を滴下した場合に溶液が入出力電極に接触することを防いでいる。エポキシで囲われた反応領域の長さは約3mmである。

図2に、このSH-SAW遅延線の周波数特性（通過振幅特性）を示す。溶液を付加しない場合の周波数特性は点線で示され、挿入損失は27dBで、エポキシ壁による伝搬損失3dBを含んだ値である。一方、プールに純水を付加した場合の周波数特性を図2に実線で示す。純水付加により、挿入損失が12dB程度増大している。

図1で示す素子のプールに、濃度の異なる抗体溶液を滴下して、ネットワークアナライザにより遅延線の通過特性の位相特性と振幅特性をリアルタイムで測定し、SH-SAWの音速変化と減衰変化を測定した⁽³⁾。図3に、測定系を示す。SH-SAWセンサ素子は、恒温槽内で温度25°Cに保たれている。実験に用いた抗体はCRP (C-reactive protein) で、バッファ溶液としてPBSを用い、0.106 μ g/mlから1060 μ g/mlまでの異なる濃度の溶液を用いて測定した。図4に測定結果を示す。横軸が時間、縦軸がネットワークアナライザで測定した位相変化量から計算したSH-SAWの音速変化量を示す。測定開始5分後に溶液をプールに滴下した。このため、測定開始後5分後に気相から液相に変化することから、SH-SAWの急激な音速変化が観測されている。低濃度溶液の場合、滴下後数分以内に音速が安定するが、高濃度の場合には、時間とともに音速がなだらかに変化していることが特徴的である。この実験結果より、0.106 μ g/mlでもCRP抗体の非特異吸着によりSH-SAWの音速が変化することがわかる。

3. SAWとSH-SAWを利用したセンサ

変位が基板表面に平行で伝搬方向に直交する横波型SH-SAWは、溶液中でも伝搬損失が少ないモードとして、溶液系センシングに用いられている⁽⁴⁾。一方、縦波と、変位が基板表面に垂直である横波の合成として伝搬するレーリー波は、溶液中では減衰することから溶液系のセンシングには適さない。ところが、このレーリー波を用いることで、水滴の移動、霧化、攪拌などにおける興味深い現象が発見されSAWストリーミングとして研究が行われている⁽⁵⁾。この興味あるふたつのモードは、同一基板上で効率良く伝搬させることができ、これを同時に利用することで、 μ TASや

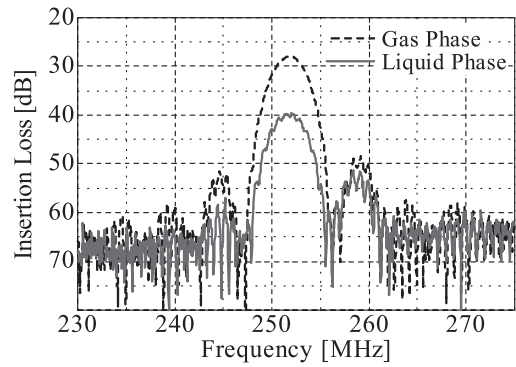


図2 SH-SAWセンサ（遅延線）周波数特性
Fig.2 Frequency responses of SH-SAW liquid-phase sensor.

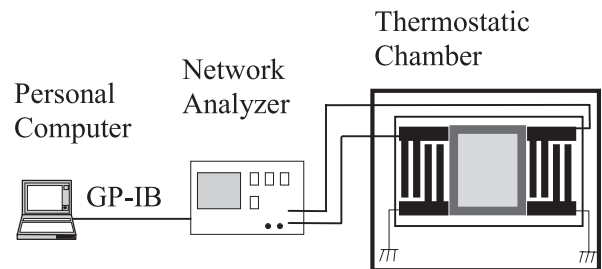


図3 測定系
Fig.3 Measurement system.

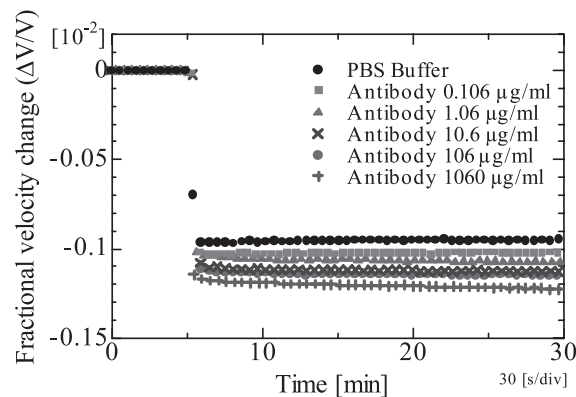


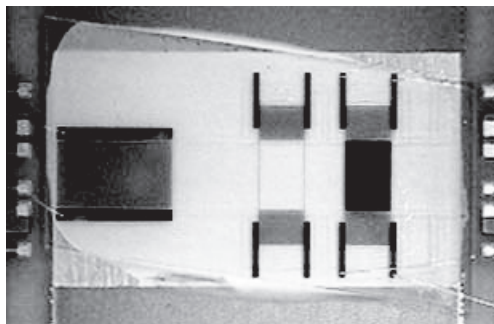
図4 抗体溶液濃度に対するSH-SAW音速変化
Fig.4 Fractional SH-SAW velocity changes with different antibody concentrations.

lab-on-a-chip等の超小型な高機能センサへの応用が期待される。ここでは、図5で示す37度回転Yカット水晶基板上で、直交する方向に効率良く伝搬するSAWとSH-SAWを利用した応用について検討した結果を述べる。

図6に実験で用いたSAWとSH-SAWを利用した1チップセンサのチップ写真及び概略図を示す。センシングのための2対の遅延線と、それと直交する方向にSAWを励振するための電極が配置されている。センシングチャンネルはこのように複数配置することが容易である。

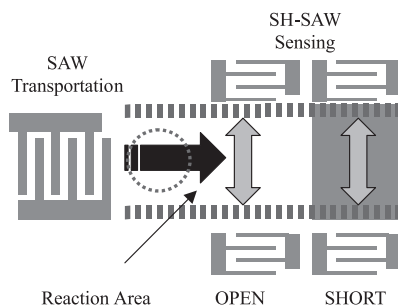
3-1 溶液搬送

実験として、比較的形状の大きなタンパク質を含むバッファ溶液を用いて実験を行った。図6の点線で示された滴下位置にタンパク質を含むバッファ溶液を $20\mu\text{l}$ ディスペンサにより滴下し、SAWによりこの水滴をセンシング領域まで搬送し、SH-SAWにより溶液センシングを行う一連の実験を行った。図7に実験結果を示す。測定8分後にSAWに信号を入力し、SAWを励振、溶液をセンシング領域方向に搬送した。溶液がセンシング領域まで搬送され、SH-SAWの音速が変化している様子が見られる。



(a) チップ写真

(a) Photograph.



(b) 概略図

(b) Schematic.

図6 搬送及び攪拌機能を持った1チップSH-SAWセンサ
Fig.6 One-chip SH-SAW sensor with pumping and agitating system using SAW.

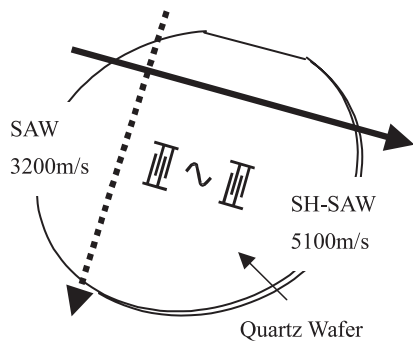


図5 37度回転Yカット水晶基板上のSAWとSH-SAW
Fig.5 SAW and SH-SAW on Quartz substrate.

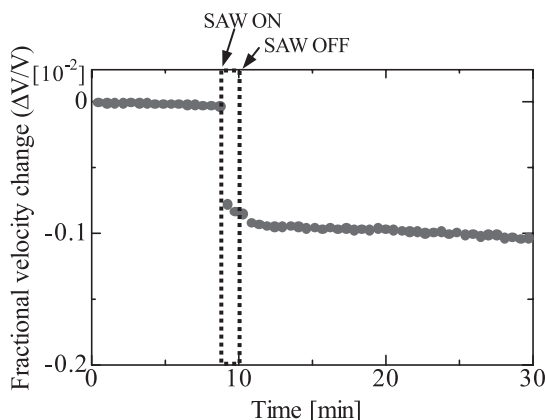


図7 SAWを用いた溶液搬送実験結果
Fig.7 Experimental result of pumping system using SAW.

3-2 攪拌による反応時間短縮

比較的形状の大きなタンパク質を含むバッファ溶液をセンシング領域に滴下すると、SH-SAWの音速変化が時間とともに変化する。これに対して、SAWを利用して攪拌を行い、反応を促進する実験を行った結果を図8に示す。測定開始6分後にタンパク質を含むバッファ溶液をセンシング領域に滴下した。滴下とともに、SH-SAWの音速と減衰が急激に変化するが、タンパク質の形状が大きいため安定せず、時間とともに音速、減衰ともに変化している。測定開始15分後から2分間、SAW励振電極に信号を入力し、SAWのエネルギーにより溶液を攪拌した。SAWへの入力信号を止めた後の音速、減衰変化をみると、SAW入力により何らかの反応を促進することができたことがわかる。

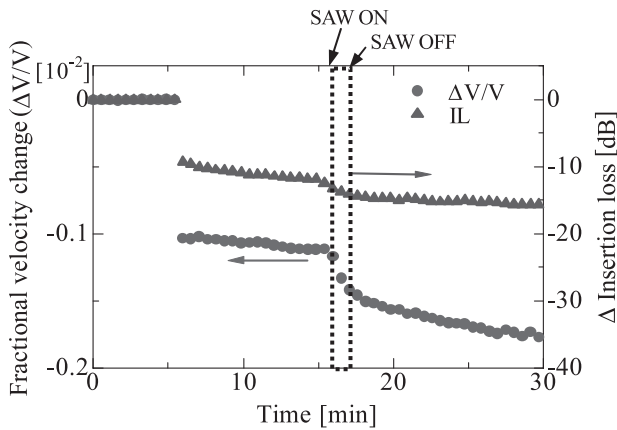


図8 SAWを用いた攪拌実験結果

Fig.8 Experimental result of agitating system using SAW.

参考文献

- (1) 奈良, 他: 信学ソサエティ大会 A-11-4 218, (2005).
- (2) T. Kogai, H. Yatsuda, S. Shiokawa : Jpn. J. Appl. Phys. 47-5 , 4091, (2008).
- (3) T. Kogai and H. Yatsuda: Proc. IEEE Ultrasonics Symp., 552, (2006).
- (4) T. Kogai, H. Yatsuda and S. Shiokawa: Proc. IEEE Ultrasonics Symp., 2091, (2007).
- (5) S.Shiokawa, Y.Matsui, and T. Moriizumi, : Jpn J. Appl. Phys., vol 28, 126-128, (1989).

用語一覧

SAW: Surface Acoustic Wave (弾性表面波)
 SH: Shear Horizontal (横波型)
 CRP: C-reactive protein (C反応性タンパク)
 PBS: phosphate buffer saline (リン酸緩衝生理食塩水)

特集

新分野

4. まとめ

SH-SAWを用いたバイオセンサに関する基礎実験結果を示した。CRP抗体濃度の異なるバッファ溶液滴下による実験で、非特異的吸着による音速変化を測定した。その結果、0.106 μg/mlの低濃度でも、音速変化を確認することができた。また、同一基板上のSAWとSH-SAWを利用することで、μTASやlab on a chip等の高機能センシングが可能であることを示した。今後は、抗原抗体反応を用いたバイオセンサの検討を行い、選択性に優れた小形・ポータブル・安価なSAWセンサの開発に取り組む。