



## プロフィール

1967年生まれ

学歴 1991年 大阪大学 基礎工学部  
機械工学科 卒業  
1993年 大阪大学 大学院基礎工学研究科  
物理系専攻 修士課程 修了  
1997年 工学博士(大阪大学)

受賞歴 2012年 第9回日本学術振興会賞  
2013年 大阪大学総長顕彰(研究部門)  
など

## 職歴

1993年 大阪大学 大学院基礎工学研究科 助手  
1998年 米国国立標準技術研究所 招聘研究員  
2000年 大阪大学 大学院基礎工学研究科 助教授  
2003年 大阪大学 大学院基礎工学研究科  
機能創成専攻 助教授  
2007年 大阪大学 大学院基礎工学研究科  
機能創成専攻 准教授  
2007年 科学技術振興機構さきがけ  
研究員(兼務) 2011年まで  
2017年 大阪大学 大学院工学研究科  
精密科学・応用物理学専攻 教授・荣誉教授

おぎ ひろつぐ  
**荻 博次 先生**

**大阪大学 大学院工学研究科  
精密科学・応用物理学専攻 栄誉教授**

今回のSamco-Interviewは、大阪大学を訪ね、工学研究科 精密科学・応用物理学専攻の荻博次教授に音を使ったMEMSバイオセンサーのご研究についてお話を伺いました。

▶ 荻先生のご研究についてご紹介ください。

私は音を使った計測技術の研究をずっと続けております。今お話ししている声のような音の波長は数十cmから数mになりますが、光の波長は、例えば緑では500nm程度と短いため、何を計測するにも音よりも光の方が精密であるといわれてきました。我々は光と同じあるいはそれを大きく下回るような波長の音を扱っており、このような短波長域では、光では見ることができなかった観察が可能になります。音には原子を直接振動させることができるといった光にはない多くの特徴があり、これらを利用した医療への応用や物性研究を続けております。可視光の波長は380nmから760nmですので、ナノというよりむしろサブミクロンになります。これに対して我々が扱っている音の波長は、短い場合では10nm程度であり、しかも音であるため物質の中に入り込むことができます。光は不透明な物質の奥深くに入ることができません。人体に入ることができるといった音の利点を活かして物性研究や医療計測、バイオセンサーなどに応用する研究に取り組んでおります。

▶ ご研究を始めたきっかけと現在に至る経緯についてご説明ください。

私は学部の4年生の頃、プラズマ流体を研究しておりました。その数年前に利根川進先生がノーベル生理学・医学賞を受賞されました。その際、「4年生から大学院に進む際に同じ研究室にいる必要は全くない。1年間必死で勉強すれば、その先生から習うことはもうない。」というようなことをおっしゃっていました。「そうなんだ」と思って1年間真剣に勉強し、プラズマ流体の研究室で卒業論文を出し、次は少し違った研究をすることになりました。固体力学に興味がありましたので、超音波の研究室に移り、超音波を使った物性計測

を研究することにしました。

超音波で物質を計測する場合、波長が物差しの目盛の役割を果たします。波長が短ければ短いほど正確な計測が可能となりますので、これをどんどん短くしていかなければなりません。また、一般的に音による計測は、光とは異なって接触測定になります。真空中で鳴らした鐘の音は聞こえないため、普通は触って計測しますが、触ると鳴り響いている音が大きくなり乱れます。波長を短くするということと非接触で計測するという二点が課題となっていましたので、我々は物質に電磁波を当て、非接触で音場を計測するという研究を始めました。電磁波で周波数を上げていくと光になり、レーザー超音波になります。非接触でレーザー光を照射し、それを音に変えていく研究を進めてきました。

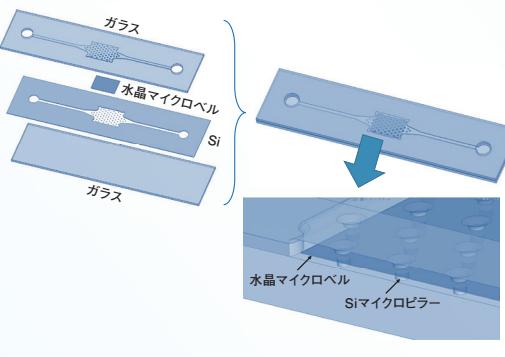
音を使ったバイオセンサーは既に存在し、便利ではありました。計測が接触方式であるため感度に問題がありました。非接触での計測で精度が大きく改善することは分かっておりましたので、完全に非接触にして電磁波でマイクロベルを鳴り響かせるという技術を開発しました。光では見えないものをnmオーダーの波長の音を出して「見て聞く」ことができ、これまで検出できなかった薄い濃度の物質を検出できるようになりました。超音波、非接触、波長を短くするということを突き詰め、現在のレーザー超音波や電磁波発振のバイオセンサーなどの研究に至っております。

バイオセンサーは診断や創薬に利用されています。診断の場合では、人間ドックのオプションにあるバイオマーカーなどで使われております。我々が病気に罹ると、ごく初期の頃から特殊なタンパク質や核酸(RNA)などが体内に分泌されます。これらを早い段階で見つけることができれば早期発見につながるため非常に重要です。バイオマーカーの検診で特定の数値が高い場合に精密検査を勧め

られることがあります。そういうものがバイオセンサーによる診断です。創薬では、疾患の原因タンパク質と高い親和性を示す物質を薬剤候補として探索する際に使われます。原因タンパク質に強く結合してその機能を低下させる薬剤の候補はおびただしい数があります。これらを絨毯爆撃式に作用させて結合するかどうかをスクリーニングしています。結合したからといって治療効果があるかどうかはまた別ですが、まず結合しなければ治療効果は望めません。そういうスクリーニングにもバイオセンサーは使われます。この場合、標的である原因タンパク質をセンサー内に固定化し、さまざまな候補薬剤を流して結合するか判定します。診断の場合も同じで、前立線ガンなどの原因タンパク質の抗体を固定化して血液や尿といった検体を流すと、病気の物質があれば結合します。結合していれば標的があると判断できます。

世の中には、物理・化学原理を利用してさまざまなバイオセンサーがあり、音響バイオセンサーもそれらの中の一つになります。音響バイオセンサーには、『すぐに結果が出る』、『他の多くの検査で必要な標的への目印の付加が不要』といった特徴があります。人間ドックなどの血液検査の場合、結果が出てくるのは数日後か早くても数時間になりますが、音響バイオセンサーはその場において10分程度で結果を出せる可能性を秘めています。原理はいたって簡単であり、水晶のマイクロベルの表面に原因タンパク質と結合する抗体を固定化します。そこに検体を流し、原因タンパク質があればベルの表面で捕捉されますので、ベルは少し重くなります。ベルは重くなると鳴り響く周波数が低くなります。例えば、寺院の鐘は非常に大きくて重いためゴーンと低い音が鳴りますが、小さなベルはチリンチリンと高い音で鳴ります。これほど大きな違いは出ませんが、音色が変わ

ば原因タンパク質が含まれていて陽性であることがわかります。検体を流して音色が変わるか判定するだけですので、10分か15分程度で結果が出ますが、従来の音響バイオセンサーには感度が悪いという欠点がありました。タンパク質やRNAは非常に軽いため、付着して音色が数学的には変わっても、実際の計測は非常に難しいレベルです。寺院の鐘が鳴っているときに蚊が止まったとしても、音色は変わっていないように感じるというようなことです。感度を上げるためにには、マイクロベル自体を軽くしなければなりません。軽ければ軽いほど、付着物が相対的に重くなりますので、感度は上がります。食品用ラップフィルムのような軽いベルがリンリン鳴り響いているところに蚊が止ると、それなりに影響を受けるということです。しかし、ベルを軽くするためにその面積を半分にすれば、質量が半分になって軽くなりますが、上に付着する標的の量も減りますので全く意味がありません。反応面積を維持したまま軽くするためにマイクロベルを薄くするしかありません。薄くすれば薄くするほど音響バイオセンサーは感度が飛躍的に上がりますが、今までではそれができませんでした。水晶の圧電効果を利用してマイクロベルを鳴り響かせるため、マイクロベルの上下に貴金属の電極を成膜し、そこに物理的に配線を接続して振動電場を与えて共振させていたからです。通常、マイクロベルには安くて軽いという理由で水晶が使われますが、その電極には非常に重い貴金属が使われていました。そのため、非常に軽いタンパク質を量るセンサーの感度を上げることができませんでした。そこで我々は、貴金属の電極や配線を全部取り払った裸の状態の水晶をマイクロ流路に閉じ込め、私が以前から研究していた電磁波を使って発振させるという技術を使い、非接触で鳴り響かせるということを始めました。バイオセンサーのマイクロ流路の中に閉じ込められたマイクロベルを配線もなく完全に孤立させ、外側からアンテナで鳴り響かせてその共振周波数を測る無線無電極圧電振動子センサーを発明しました。バイオセンサー やガスセンサーなどに応用して非常に高感度であることを確認し、発展させているのが現状です。



MEMS水晶振動子センサー

無線無電極圧電振動子センサーの原理を基盤とした『超高感度無線無電極MEMS水晶振動子センサーの開発』は、科学技術振興機構(JST)の平成28年度からの最先端研究基盤領域に採択されております。この研究ではドライエッチング技術が非常に重要であり、サムコさんとも共同研究を行っております。ガラスとシリコンの流路の中に閉じ込められたマイクロベルをマイクロピラーという非常に細い支持体で支えますが、マイクロベルを掴むとベルは鳴りやみますので、強固に掴まずに絶妙なギャップを作つて封じ込めます。また、マイクロベルも薄いものでは $1\text{ }\mu\text{m}$ や $2\text{ }\mu\text{m}$ になり、これらの加工ではドライエッチングを必要とします。シリコンの溝の加工でも、精密にしようするとドライエッチングが必要になります。

#### ▶ MEMSバイオセンサーのご研究の展望についてお聞かせください。

MEMS技術を使うことで原理的にはマイクロベルをさらに薄型化でき、感度を上げることが可能です。これが実現すると、その場での病気の診断、呼気センサーに応用した呼気診断、ガスセンサーに応用した臭いのデジタル化、多チャンネル化による臭い成分の検出などでの革新的なセンシング要素技術となります。また、MEMS技術により大量に安価で作ることも可能です。このようなセンサーが健康・安心・安全な社会に多大に貢献していくことを期待しております。

#### ▶ 日頃のご研究において心がけておられることはどのようなことでしょうか。

『独創性』、『新規性』、『意義』の三点です。一生懸命研究してよくできたと思っていても、すでに誰かに発表されていたら残念です。大学ですから特に役に立たなくても私はいいかとは思いますが、それなりに意義があればモチベーションも湧きますので、これも重要なと思います。これらの三点を意識しております。

#### ▶ 座右の銘をお教えください。

『一日一生』です。数年前は非常に忙しい日々が続きました。しかし、充実感を持って毎日過ごしておりましたので、一日一生とはこういうことなのかなと思っていました。そういう心掛けでいようと思っております。

#### ▶ 最後にサムコに対して一言お願いします。

私が知る範囲では、サムコさんのエッチング技術は飛び抜けているように思います。社員の方が自由に考えながら技術開発に取り組まれる社風のように感じており、そういう素晴らしい社風を維持していただければと思います。

お忙しいところ貴重なお時間を頂き、誠にありがとうございました。