

令和3年11月8日

報道機関 各位

東北大学産学連携機構イノベーション戦略推進センター

分子の動きを捉える顕微鏡素子を熱延伸法で開発 —量産化による生体内分子イメージングの実用化に期待—

【発表のポイント】

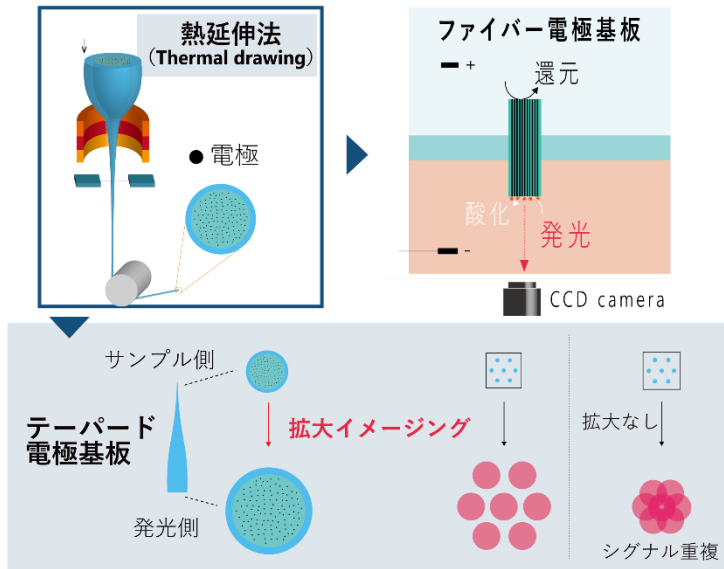
- ・新原理の分子イメージング技術「バイポーラ電気化学顕微鏡」のイメージング素子を熱延伸法によって形成することに成功した。量産化につながる成果であり、本顕微鏡の普及に期待。
- ・熱延伸法で素子の先端をすぼめることに成功し、光学限界を超え得る「拡大イメージング」の原理実証に成功。
- ・素子の量産化によって生命科学研究への実装の可能性が広がった上、超高解像度分子イメージングの可能性を示した。生命科学研究の新たなツールとして普及することが期待できる。

【概要】

生体分子を可視化する顕微鏡技術は生命現象の理解を可能にし、疾患メカニズムの解明や治療法の開発に貢献します。近年開発されている「バイポーラ電気化学顕微鏡(BEM)」は、高密度な電極基板と光シグナルによって分子濃度分布を高解像度で可視化することが可能です。しかし歴史の浅いこの顕微鏡の電極基板を安定して量産する方法は確立されておらず、基礎研究や実用化のボトルネックとなっていました。さらに原理上の解像度は「光の回折限界」(光を区別して観察することのできる限界)が上限となる課題がありました。

東北大学 COI 東北拠点の岩間智紀(東北大学大学院環境科学研究科)・郭媛元(東北大学学際科学フロンティア研究所)・井上久美(東北大学大学院環境科学研究科)・山梨大学工学部)らは、熱可塑性材料に熱と張力を加えて任意の断面デザインのファイバーを量産する「熱延伸法」により、BEM 電極素子の量産化に世界で初めて成功しました。さらに同手法により先端がすぼまった形状のテーパード BEM 電極素子の作製に成功し、小さな領域を大きく拡大された光イメージとして可視化する「拡大イメージング」の原理実証に世界で初めて成功しました。

BEM の実用化や超光学限界分子イメージングに繋がる本研究成果は 2021 年 11 月 4 日に「Advanced Materials Technologies」誌に掲載されました。



本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム」COI 若手連携研究ファンド（R02W02）の成果の一部であり、COI プログラム（JPMJCE1303）の支援を受けて行われました。また、本研究の一部は独立行政法人日本学術振興会（JSPS）の特別研究員奨励費（No.19J20709）および基盤研究（C）の支援を受けて行われました。

【詳細】

【研究背景と経緯】

生体分子の濃度分布やその動態を可視化する技術は、生命科学をはじめ医学・薬学など広い分野で求められています。特に神経細胞間のコミュニケーションを担う神経伝達物質の濃度分布をリアルタイムに追跡する技術は脳科学・神経科学分野で必要であり、種々の神経変性疾患をはじめとした疾患メカニズムの解明、脳機能の理解のために求められていました。

電極アレイ法と呼ばれるイメージング技術は、複数の電極の表面における分子の酸化・還元反応（電気化学反応）に伴い生じる電流を基にして、細胞などの生体サンプルにダメージを与えることなく分子濃度のリアルタイムな二次元イメージングが可能です。近年ではこれに替わり、配線不要な電極（バイポーラ電極）を密に配列した電極基板を用いて、光シグナルにより従来法を超える高解像度二次元イメージングを実現する「バイポーラ電気化学顕微鏡（BEM）」が盛んに研究されています。しかし萌芽的な技術である BEM の電極基板の作製方法は確立されておらず、さらなる基礎研究や実用化のためには、安定して大量の電極アレイを作製する手法が求められていました。

【研究内容と展開】

本研究では新原理の顕微鏡システム「バイポーラ電気化学顕微鏡（BEM）」の研究開発の加速および実用化に繋がる BEM 電極素子の量産法の確立を目指しました。BEM 電極素子には、絶縁体材料を複数のマイクロナノサイズの導体材料が垂直に貫通した構造が求められます。これまでの報告されてきた BEM の電極素子は、多孔膜に金属を析出させる方法やリソグラフィ技術を用いることで作製されてきましたが、いずれも作製再現性が低いことや工程の複雑さといった課題がありました。

そこで、熱可塑性材料に熱と張力を加え、任意の断面デザインの電極ファイバーを引き伸ばして作製することができる「熱延伸法（Thermal drawing）」に着目しました（図 1）。内部に 104 点のカーボン電極材料を含んだ「型」を引き伸ばすことで、ファイバー状の BEM 電極素子の作製に成功しました（図 2）。よく知られる「金太郎飴」と同様の原理の本手法で一度に作製可能なファイバーは数 100 m におよび、任意の点で切断することで 20,000 個以上の BEM 電極素子の回収が可能です。

さらに、作製した電極素子を再び熱延伸することで、世界的に前例のない、先端がすぼまった形状のテーパード BEM 電極素子の作製に成功しました（図 3）。これによって、すぼまった先端で小さな領域の分子濃度を大きく拡大した発光イメージとして観察する「拡大イメージング」の原理実証に成功しました

(拡大率 4.7 倍) (図 4)。この拡大イメージングは、光をシグナルとして用いるイメージングシステムの原理上の解像度の限界となっていた「光の回折限界」を克服し得る手法として期待できます (図 5)。

今後はこの熱延伸法を用いた量産技術により、生体分子イメージングのためのさらなる基礎検討が加速することが期待できます。また電極材料の最適化を通して、光学限界を超えた超高解像度イメージングを実現することで、生命科学を加速させる強力な顕微鏡システムとなることが期待できます。

【参考図】

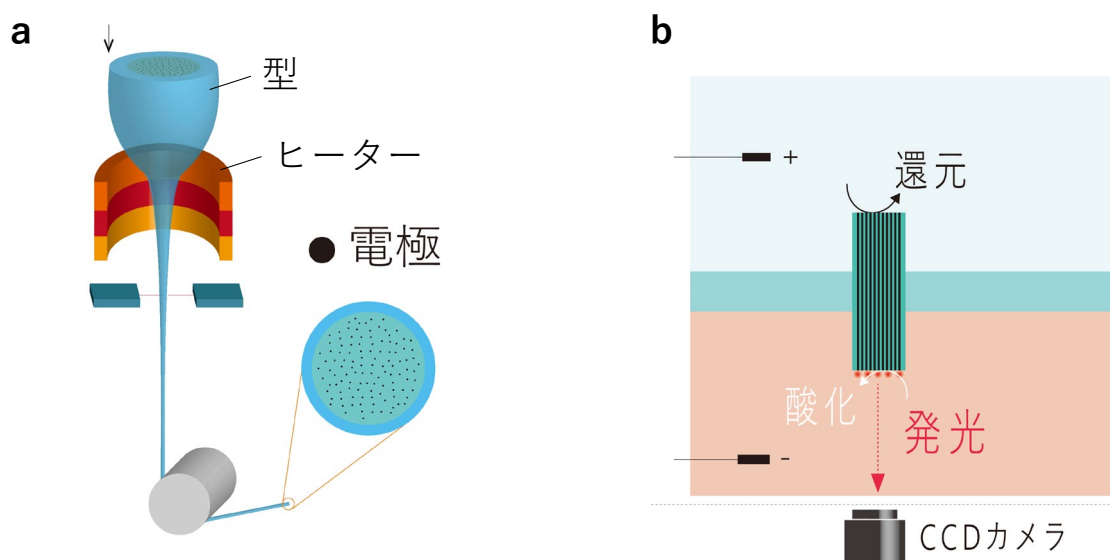


図 1 熱延伸法の概略図(a)、測定系概略図(b)

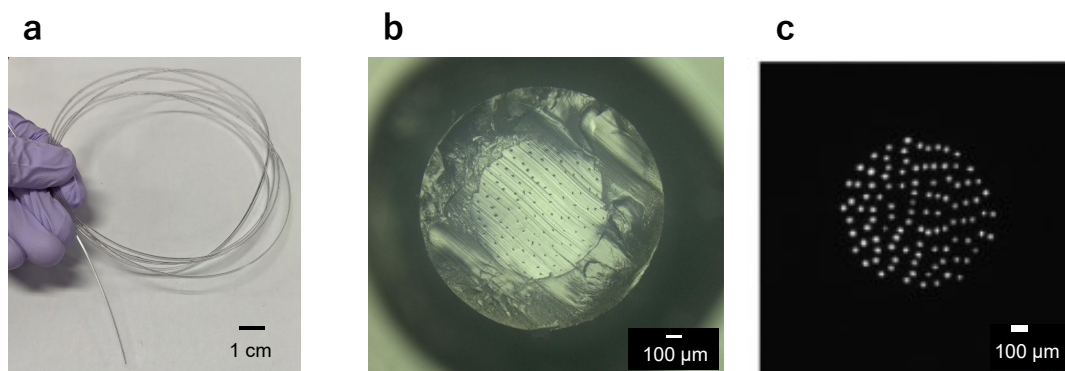


図 2 熱延伸法により作製された電極ファイバー(a 写真は同じ形状のファイバー)と作製した BEM 電極素子ファイバーの断面(b)、BEM 電極素子として用いたときに観察された光シグナル(c)

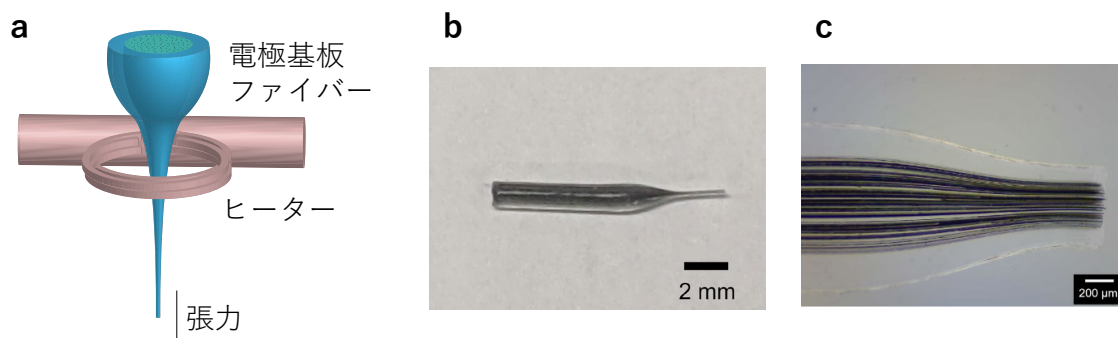


図 3 熱延伸法の原理を応用したテーパード電極素子の作製(a)、作製されたテーパード電極素子(b)およびそのファイバー方向の切断面(c)

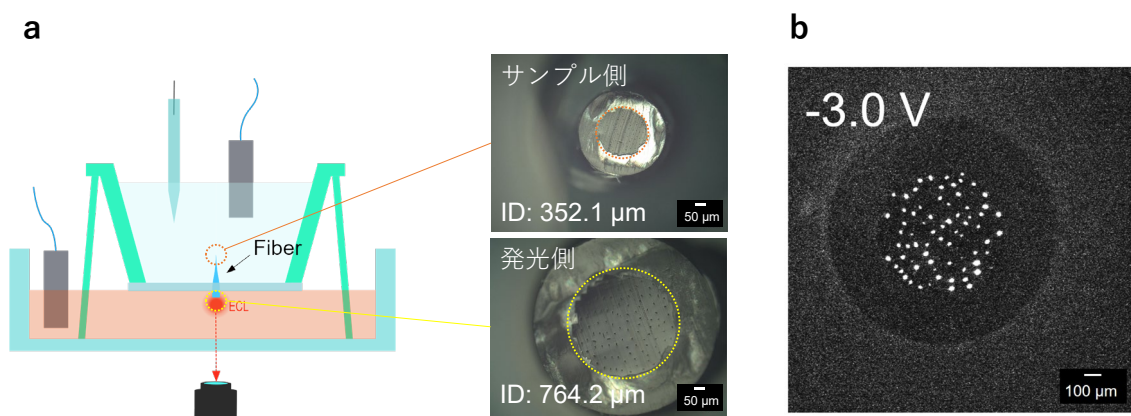


図 4 テーパード電極素子の測定系概略図(a)および 4.7 倍拡大イメージング時の発光イメージ(b)

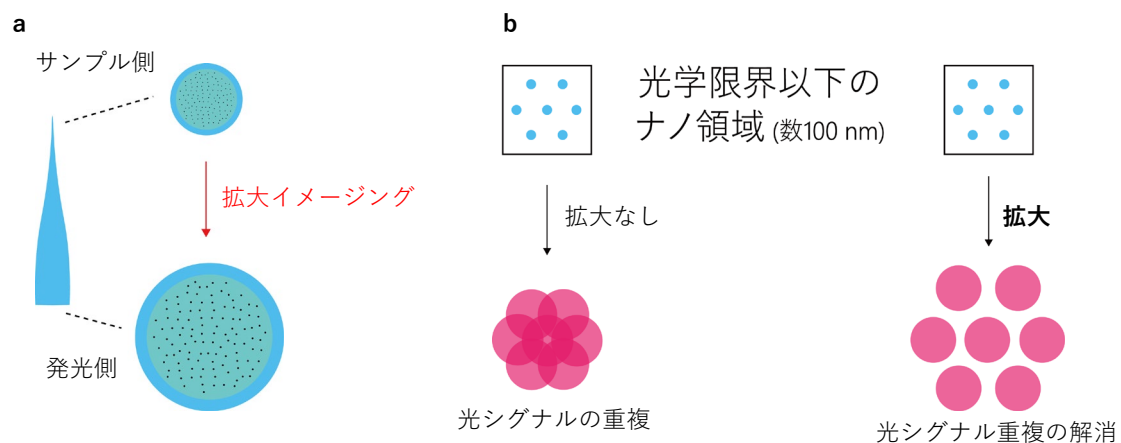


図 5 テーパード電極素子を用いた拡大イメージの概念図(a)および拡大イメージングによる光シグナル重複の克服のコンセプト(b)

【論文題目】

Title: Thermally-drawn multi-electrode fibers for bipolar electrochemistry and magnified electrochemical imaging

Authors: Tomoki Iwama, Yuanyuan Guo, Shoma Handa, Kumi Y. Inoue*, Tatsuo Yoshinobu, Fabien Sorin, Hitoshi Shiku*

Journal: Advanced Materials Technologies

DOI: 10.1002/admt.202101066

【問い合わせ先】

(本研究に関すること)

東北大学大学院環境科学研究科・山梨大学工学部

准教授 井上 久美

電話 055-220-8147

E-mail kumi.inoue.b3@tohoku.ac.jp

東北大学学際科学フロンティア研究所

助教 郭 媛元

電話 022-795-5768

E-mail yyuanguo@fris.tohoku.ac.jp

(報道担当)

産学連携機構 イノベーション戦略推進センター 事務支援室

電話 022-752-2187

E-mail promo-innov-koho@grp.tohoku.ac.jp