

# 生体 - 半導体ハイブリッドセンサ技術の研究開発 (121806006)

## Biomolecule-Semiconductor Hybrid Sensor Technology

### 研究代表者

中里和郎 名古屋大学大学院工学研究科電子情報システム専攻

Kazuo Nakazato, Department of Electrical Engineering and Computer Science,  
Graduate School of Engineering, Nagoya University

### 研究分担者

新津 葵一†

Kiichi Niitsu†

†名古屋大学大学院工学研究科電子情報システム専攻

†Department of Electrical Engineering and Computer Science,  
Graduate School of Engineering, Nagoya University

研究期間 平成 24 年度～平成 26 年度

## 概要

検体に特別な処理を施さないラベルフリーで、ユビキタス情報社会と整合性の高い電氣的検出法を用いた生体 - 半導体ハイブリッドセンサの実現に向けて、生体分子の新しい電氣的検出法、生体分子の高精度検出のための新しいアナログ CMOS 回路技術、溶液搬送を含む実装技術を開発した。従来に比べ 10-100 倍の安定性・精度向上を図ることにより実用化のレベルまで引き上げ、半導体集積回路チップの汎用化・標準化を図った。

## 1. まえがき

半導体集積回路を用いて生体分子を検出する生体 - 半導体ハイブリッドセンサは、高精度でハンディな新しい医療検査診断システムを実現するとともに、半導体集積回路の応用を従来の情報通信分野から医療分野へと拡げ、情報通信・医療の統合が可能となる。この分野は医学・生物・薬学・化学と電子工学との共同研究が不可欠であり、その応用も血液検査、ウィルス検出、遺伝子解析、タンパク質分析等と多彩にわたり、標準・汎用なチップの提供が重要課題である。

## 2. 研究開発内容及び成果

### 2.1. 電位検出型センサセル

これまで FET を用いて生体分子を検出する試みがなされてきたが、電位の安定性が得られず、FET センサに悲観的な見解が定着する結果となった。これを打開すべく、従来に比べ 100 倍の安定性が得られる酸化還元電位センサを開発した。

電位センサの原理は 2 つに分類できる。1 つは電極と溶液との間で電子のやりとりがない場合、電極周辺の電荷を検出する。もう 1 つの原理は、電極と溶液との間で電子のやりとりが行われる場合、電位は酸化還元電位と呼ばれる化学平衡電位で与えられる。これまでの研究は前者の電荷を検出する方法であり、電位のドリフトが 30mV/h と激しくその制御が困難であったが、後者の酸化還元電位は化学平衡で決まるため自己回復力があり、0.5mV/h 以下と非常に安定である。本研究では酸化還元電位検出法を用いた図 1 の電位センサを開発した。標準 CMOS プロセスによりセンサ回路を作製した後、ポスト CMOS プロセスにより金電極、ポリイミド保護膜および SU-8 によるトレンチを形成する。金電極には電極を保護する自己組織化単分子膜を形成し、トレンチに大きさ 30 $\mu$ m 程度のビーズを入れる。ビーズには特定の分子と化学反応を起こす酵素等のプローブ分子を固定する。プローブ分子の固定に必要な界面処理をビーズ上で最適化することができ、プローブ分子の使用量を減らすことができ、更にチップの汎用性を

確保することができる。異なるプローブ分子を異なる場所に入れることにより、様々な生体分子を同時に検出することが可能である。

特定の生体分子を検出するには酵素反応を用いて測定対象物質を酸化物質の濃度[Ox]と還元物質の濃度[Red]の比に転写する。グルコース検出として、ヘキソキナーゼ、Glucose-6-phosphate dehydrogenase、Diaphorase の 3 酵素を 1 つのビーズにアビジン-ビオチン結合を用いて固定し、実用に耐える検出結果を得た。

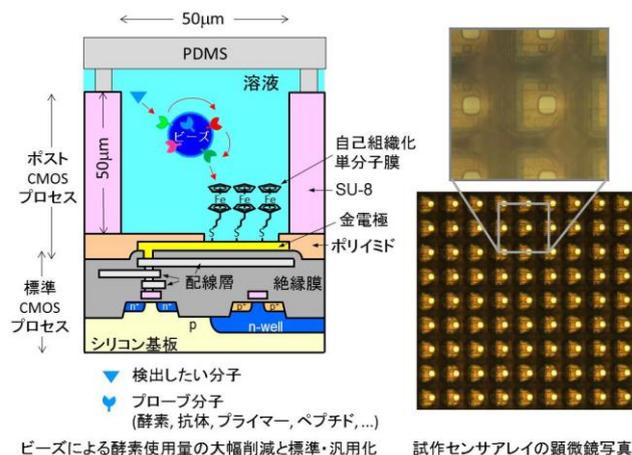


図 1. 酸化還元電位検出型センサセル

### 2.2. 電位・電流・インピーダンス統合型センサ

電位、電流、インピーダンスは異なる側面を検出でき、これらを統合することにより信頼性の高い検出が可能となる。更に、電位、電流、インピーダンスのセンサ統合は標準・汎用化に必須である。

センサの最も重要な性能指標は S/N 比である。S/N 比を向上するには、単発の信号を用いるのではなく、平均化した信号を用いることが有効である。平均化は最も優れたローパス・フィルタと言える。従来の集積回路は情報通信をアプリケーションとし、大量の情報を扱うため、高速化が

求められてきた。しかし、生体分子の検出においては、化学反応時間が数 m 秒で集積回路からみたら 6 桁以上遅い信号を扱う。従って、検出も数 m 秒でできれば良く、この時間を平均化に用いることができる。

電流はキャパシタに電荷として蓄えていくことにより、積算することができる。インピーダンスは交流の電流であり、ミキサにより平滑化した後に積算すればよい。従って、電位を電流に変換できれば、アレイ周辺回路を一本化でき、電位・電流・インピーダンス計測を統合することができる。電位を電流に変換するにはトランジスタのゲート電圧とドレイン電流との間の関係を用いることが考えられるが、1つの大きな問題は、何らかの原因で大きなゲート電圧がかかるとドレイン電流が大きくなり、消費電力が増大し、発熱してしまう危険である。これを避けるため、電流にリミットがかかる電圧-電流変換センサセル回路を新たに設計した。

図2に試作したチップの写真を示す。1行のセンサの左右に電流モードミキサ回路と電流モード $\Delta-\Sigma$  ADC を設けている。

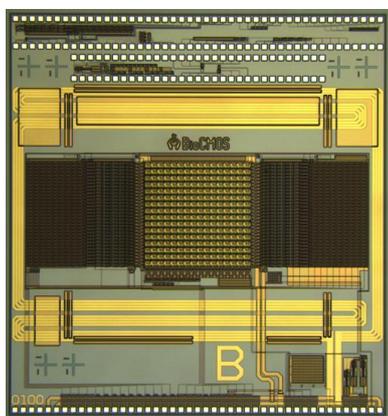


図2. 電位・電流・インピーダンス統合型センサアレイ

電流センサの応用として、細胞カウントの実証を行った。電極に細胞、細菌、ウィルス等が捉えられると、電極の有効面積が減少し、これを電流の変化ないしインピーダンスの変化として検出する。無電解メッキ法を用い  $1\mu\text{m}$  以下の金電極形成に成功するとともに、ヒラ細胞のカウントに成功した。

### 2.3. 電気系と溶液系とを統合した実装技術

生体-半導体ハイブリッドセンサにおいて電気系と溶液系の統合が大きな課題である。一般に電位は基準電位からの相対値が意味を持つ。電気系ではグラウンドと接地し、これを  $0\text{V}$  の基準電位とする。溶液系においても基準電位を決める必要があり、通常、ガラス管に封入した  $\text{KCl}$  や  $\text{NaCl}$  飽和液中の  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  電極が用いられ、通常、絶えず溶液を流し川下に参照電極を設けるフロー系を用いる。この構成ではノイズを拾いやすいため、参照電極用のフローを設けた双フロー系を開発した。



図3. バイオ CMOS 分析装置

図3に試作した小型分析装置を示す。バッテリー駆動により電源ノイズを削減している。アルカリ電池2本でおおよそ1日の連続稼働が可能である。参照電極を装置内に組み込むことにより、装置の小型化に成功した。この装置は世界最大の分析機器展 PITTCON2015 に名古屋大学として出展し、高い評価を得た。

### 3. 今後の研究開発成果の展開及び波及効果創出への取り組み

本研究は半導体工学と化学・医学との融合分野を拓くものであり、半導体集積回路の応用を創薬、医療・看護、食品、農業、環境の分野に広げるものである。「健康に対する不安解消に関する需要【技術革新による新しい医療等の実現】」で 10.7 兆円の国内市場（産業構造審議会新成長政策部会報告「イノベーションと需要の好循環の形成に向けて」）が予測されている。第4期科学技術基本計画「II. 将来にわたる持続的な成長と社会の実現」における今後重点的に推進すべき取組では、ライフイノベーションの推進 i) 革新的な予防法の開発、ii) 新しい早期診断法の開発、iii) 安全で有効性の高い治療の実現、iv) 高齢者、障害者、患者の生活の質(QOL)の向上があげられているが、電子デバイス・集積回路の分野がこの目的の実現においてキー・テクノロジーになると考え、生体-半導体ハイブリッドセンサ・チップの安定・安価な提供を開始した。

### 4. むすび

生体-半導体ハイブリッドセンサは半導体集積回路を医療・環境分野に拡張するもので、大きな発展が見込まれる。

#### 【誌上发表リスト】

- [1] K. Nakazato, "Chemistry integrated circuit - integration of chemical system on CMOS integrated circuit," Phil. Trans. R. Soc. A, Vol. 372, No. 2012 (2014年3月28日)
- [2] H. Ishihara, K. Niitsu, and K. Nakazato, "Analysis and Experimental Verification of DNA Single Base Polymerization Detection Using CMOS FET-Based Redox Potential Sensor Array," Jpn. J. Appl. Phys. 54, 04DL05 (2015年4月)
- [3] T. Kuno, K. Niitsu, and K. Nakazato, "Amperometric Electrochemical Sensor Array for On-Chip Simultaneous Imaging," Jpn. J. Appl. Phys. Vol. 53, No. 4, p.04EL01 (2014年4月)

#### 【申請特許リスト】

- [1] 中里和郎、物質検出装置、日本国、特願2015-045373、平成27年3月7日
- [2] 中里和郎、新津葵一、瀧日慎志、超並列的生体分子検出方法および装置、日本国、特願2014-093755、平成26年4月30日

#### 【受賞リスト】

- [1] 新津 葵一、平成25年度赤崎賞、「低消費エネルギーヘルスケアエレクトロニクスの実現に向けた超高分解能時間分解型回路システムの先駆的開発」、2014年2月4日
- [2] 新津 葵一、IEEE 名古屋支部若手奨励賞、2014年12月20日

#### 【報道掲載リスト】

- [1] 解説：エレクトロニクスでウィルスを追え DNA 解析技術が進む「化学や光から電気へ」の移行、日経エレクトロニクス no.1123, pp. 55-65, 日経 BP 社, 2013年12月9日

#### 【本研究開発課題を掲載したホームページ】

<http://www.nuee.nagoya-u.ac.jp/labs/nakazatolab/>