

研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 戦略テーマ重点タイプ

平成 30 年度中間評価結果

1. 研究課題名：

標準 CMOS 集積回路とメムスプロセスによるスマート・イオンセンサ技術の開発

2. プロジェクトリーダー：中里 和郎（名古屋大学 名誉教授・研究員）

3. 研究概要

イオン信号に適した新しい集積回路技術を開発します。標準 CMOS 集積回路上にセンサ特有の構造をメムスプロセスで形成する際、両プロセスの間に存在するリソグラフィのギャップを自己整合プロセスにより解決する。分子認識部としてプローブを固定したビーズの 3 次元空間位置制御技術を開発する。スマート・イオンセンサに特化した汎用集積回路およびウイルスをフィールドで 10 分以内に検出する小型可搬型装置を開発する。

4. 中間評価結果

4-1 研究の進捗状況及び研究成果の現状

最終的な検出ターゲットをウイルスとしつつ、高密度アレイデバイスの製作コストを抑えるため、第一の検出目標を大腸菌として定め、ウイルス検出に拡張可能で整合性のあるデバイス、検出プロセス、システムの開発を進めている。

ナノレベルの空間分解能を有するスマートセンサの開発を目指し、CMOS 集積回路の低雑音・低消費電力化技術を開発した。電位、電流、インピーダンス、光の各センサの出力信号を電流に統一し、AD 変換器において信号を平均化することにより、0.1pA 以下の低雑音化、1pA-1 μ A の 6 桁のダイナミックレンジを確認した。また、600nm 標準 CMOS プロセスと MEMS プロセスにより、チップサイズ 7.5mm 角、アレイサイズ 64 \times 64 のチップを製作し、5V 単一電源動作で 6mA の消費電力を実証した。さらに、512 \times 512 サイズの高密度型アレイを設計・試作し、その動作を確認した。また、MEMS プロセスにより、Au 電極膜の成膜方法の最適化、Fe 膜を用いた微粒子の磁場配列制御の検討を行った。

第一の目標として大腸菌の検出方法をインピーダンス法に絞り込み、生菌、死菌による誘電率の周波数特性を評価した。10 μ m \times 10 μ m の対電極を用いて大腸菌懸濁液のインピーダンス測定により、生菌・死菌で誘電率の周波数特性が異なることが分かった。これは、大腸菌特有の脂質膜の分極 (β -分散) の違いに基づく特性であることが考察された。一方、第二の検出方法として、大腸菌の同定を行うため NASBA 法による RNA 増幅を検討した。大腸菌から RNA を抽出した後増幅する方法、及び大腸菌を直接増幅する方法をゲル電気泳動で評価した結果、両者において増幅産物が確認され、大腸菌を検出できた。並列的に核酸

増幅産物を検出するために、電気化学センサを半導体チップ上に集積化し、核酸増幅産物中のピロリン酸 (PPi) に着目して、これを (1) PPi の解離から生じる水素イオンを検出する方法、(2) NADH 変換して測定する方法、あるいは (3) 過酸化水素変換で検出する方法について実験を行った。その結果、NADH 変換及び過酸化水素変換による検出で有効性が示されたが、解決すべき課題も明らかになり引き続き研究を進めることとした。

4-2 今後の研究に向けて

第一の優先的課題であるインピーダンス法による細菌の検出について、データの再現性、生菌/死菌の識別精度、電極上での捕捉位置依存性、生菌 1 個の検出実証、など詳細に評価し、本方式が細菌のデジタルカウンティングに有効であり、実用的であることを示していただきたい。また、生菌/死菌検出の応用分野を明確にし、それに適したデバイス、システムの構造をご提示いただき、上記を効率的に進めるための開発計画の作成をお願いしたい。

4-3 総合評価および研究継続の可否

総合評価 B、研究継続 条件付き可

インピーダンス法による細菌の生死判別方法のデータの信頼性、判別精度、などが不明確であり、生菌のデジタルカウンティングの見通しが得られていない。このため、約半年後にチェックポイントを設け、下記の項目についてその進捗を報告していただき、その進展を評価して再度継続を判断することを条件に研究を継続していただくこととする。

- (1) インピーダンス法による細菌の検出に関するデータの再現性、信頼性確認
- (2) 生菌/死菌の識別精度確認
- (3) 600nm 標準 CMOS 集積回路チップによる検出結果の提示
- (4) 本技術の応用分野開拓の方策提示

以上