

研究成果展開事業
—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

研究開発テーマ
「ナノレベルの分解能と識別感度をもつ
イオンセンサの実現に向けた技術開発」

テーマ事後評価用資料

令和3年7月1日

目次

1. 研究開発テーマ	1
(1) 研究開発テーマの概要	1
(2) プログラムオフィサー（PO）による公募・選考・研究開発テーマ運営にあたっての方針	1
2. プログラムオフィサー（PO）	2
3. 採択課題	3
4. 研究開発テーマのねらい（目標）	4
5. 研究課題の選考について【参考】	6
6. アドバイザーの構成について	8
7. 研究開発テーマのマネジメントについて	10
(1) POの運営方針	10
(2) 研究開発テーマの進捗状況の把握	10
(3) 研究開発テーマの研究開発計画の見直し	10
(4) 中間評価基準と研究開発を継続させた／継続させなかった根拠	11
(5) 課題内・課題間の連携の推進	12
(6) 研究開発課題の評価と評価結果に基づく指導	12
(7) 研究費の配分	13
(8) テーマ中間評価結果を踏まえた対応	13
8. 研究開発テーマとしての産業創出の核となる技術の確立状況	15
8. 1 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	15
(1) 産業創出の核となる技術の確立に資する成果	15
(2) 最終目標の達成度	15
8. 2 CMOSセンサ技術とMEMS技術を融合した高精細イオンイメージセンサ開発	17
(1) 産業創出の核となる技術の確立に資する成果	17
(2) 最終目標の達成度	17
8. 3 電子線検出によるイオン分布のナノイメージセンシングシステム	18
(1) 産業創出の核となる技術の確立に資する成果	18
(2) 最終目標の達成度	19
9. 総合所見	21

1. 研究開発テーマ

「ナノレベルの分解能と識別感度をもつイオンセンサの実現に向けた技術開発」
(平成 27 年度発足)

(1) 研究開発テーマの概要

半導体産業の分野では、ムーアの経験則によるトランジスタ微細化の限界が指摘され、微細化の極限追求と並行して多様化を指向した研究が行われています。その多様化の一つの方向として半導体デバイスとバイオ・化学との融合分野の研究領域が広がりつつあり、世界的に活発な研究が展開されています。半導体を用いたイオンセンサ (ISFET) の最初の研究は 1970 年にさかのぼり、その後実用化されて長らく汎用 pH センサとして使用されていましたが、2010 年、ISFET 型 pH センサを高密度にアレイ化した DNA シーケンサが製品化され、半導体と DNA を融合したシステムとして注目を集めました。半導体技術を用いることにより、小型、高密度集積化などの特長を持ったイオンセンサが実現され、この特長を最大に活かすことで新たな応用が拓けることが期待されます。

本研究開発テーマでは上記の背景、方向性に沿った研究領域において「ナノレベルの空間分解能と識別の感度を持つイオンセンサ」に関する研究を推進します。測定対象として試料中に均一に存在するイオンのほか、生体分子の反応や細胞の応答により増減するイオン、あるいは局所的に生成、消費されるイオンなども対象に含め、測定対象に適したデバイスの構造・材料、反応スキームに関する研究開発を推進します。

わが国の産業の強みであるエレクトロニクス、分析機器、化学、素材などの企業が特徴技術を持ち寄り、アカデミアと産業界の研究者が力を合わせて研究開発を行うことにより、医療・健康、生命科学、環境、食品、情報通信などの分野で革新的な機器・システムを創出し、この融合分野で学術、製品ともに国際競争力向上に繋がることが期待されます。

(2) プログラムオフィサー (PO) による公募・選考・研究開発テーマ運営にあたっての方針

本タイプは A-STEP (研究成果最適展開支援プログラム) のステージ I の比較的アーリーフェーズの研究開発ですが、本研究開発テーマでは新規なデバイス構造や動作原理の確認にとどまらず、市場性、提案技術の競争力などを含めて将来の製品化を見据えた応用研究を推進します。イオンセンサそのものは様々のタイプの製品が既に医療や環境計測分野で使用されています。半導体技術を用いる主な特長は小型、高密度集積化ですので、この特長を活かすことにより従来のイオンセンサでは実現できない、あるいは実現が難しい分野で使用可能なデバイス・システムの開発が求められます。既に述べた ISFET を利用した DNA シーケンサは 100-1000 万個のトランジスタを集積化したチップが用いられ、高スループット、低価格化を実現しています。このように半導体技術ならではの特長を活かした応用分野を見出すことが求められます。また、既にナノチューブ、ナノワイヤーを用いたイオンセンサ、化学センサが多数報告され、ナノレベルの空間分解能が実現されていますが、本研究開発テーマでは、社会的要請のある測定対象、将来の市場性のある測定対象、従来の方法では得られない情報など、測定対象の意義、実使用環境下での測定の信頼性なども考慮いたします。また、デバイス構造、チップレイアウトだけでなく、そのデバイスを用いて測定対象をどのように測定するのかなど、測定方法、プロトコルを含めた提案を期待します。

通常、半導体イオンセンサは半導体デバイス上に機能性分子あるいは機能性膜を形成して製作されます。pH 感応膜は半導体プロセスと整合性の良い方法で形成されますが、他のイオンに対する感応膜の材料・形成方法は半導体プロセスと異なります。特にナノメートルレベルの領域に形成する場合には、感応膜材料・形成方法の見直しと最適化が必要になることが予想されます。また、イオン感応膜を形成した ISFET の電位ドリフト、及びそれに基づくイオン濃度測定精度劣化の問題は過去学会などで議論されてきました。イオン感応膜の課題とともに、測定対象、測定方法にも関係する課題です。この分野の研究はデバイス開発に力点が置かれる場合がほとんどですが、信頼性が高く実際に使えるデバイス・システムを実現するためには、上記課題に対して取り組むことが求められます。

また、生体分子や細胞と組み合わせて、生体分子認識反応や細胞応答によるイオン濃度変化を検出する場合、反応場、センシング場の設計製作が重要となります。この分野もナノメートルレベルのイオンセンサの可能性を追求し、応用範囲を拡張する上で重要な研究開発要素であると考えます。一細胞計測、細胞間相互作用解析、核酸解析などは、ナノメートルレベルのイオンセンサの特長を活かせる分野であり、学術的な貢献も期待されます。非標識、リアルタイム、カイネティックス、局所解析など従来の方法では得られない情報が取得できる可能性があり、本融合分野の国際競争力向上に繋がることを期待されます。生体分子、細胞と組み合わせた応用で信頼性の高い結果を得るためには、信頼性の高いイオンセンサを開発する必要があることはいうまでもありません。

以上のようにナノレベルの空間分解能と識別の感度を持つイオンセンサを実現するためには、半導体分野の研究者のほかに、材料科学、電気化学、生物学などの分野の研究者が協力して、デバイス、システム、アプリケーション開発を進める必要があります。また、将来の製品のコンセプトや測定対象のターゲット、システム開発などに関して、アカデミアの研究者と産業界の研究者と十分に議論できる環境を作ることが求められます。バランスの良い研究体制の構築と実効性のある研究計画の作成が求められます。

なお、課題の実施にあたっては、研究開発チーム間の連携、情報共有を推進します。機密保持には配慮しつつ、課題間で成果などを可能な限り共有し、テーマとしての成果最大化を図ります。必要に応じて採択課題間の協力を要請しますので、対応していただきます。

2. プログラムオフィサー（PO）

宮原 裕二（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授）

3. 採択課題

※「企業責任者」および「研究責任者」の氏名、所属機関（括弧内記載）は令和3年3月31日時点。

※下線はプロジェクトリーダー（課題の取りまとめ役）を指す。

課題名	課題概要	企業責任者*
		研究責任者*
標準CMOS集積回路とMEMSプロセスによるスマート・イオンセンサ技術の開発	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MEMS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します。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します。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ィルスフィールドで10分以内に検出する小型可搬型装置を開発します。	小切間 正彦 ((株)メムス・コア)
		<u>中里 和郎</u> (名古屋大学)
CMOSセンサ技術とMEMS技術を融合した高精細イオンイメージセンサ開発	微小領域のイオンの挙動を可視化するため、CMOS技術とMEMS技術によりナノレベルの空間解像度とナノモラレベルの検出感度を持つイオンイメージセンサ製作技術を確立します。ナノ材料や生体から放出されるイオンが、センサ表面に達するまでに横方向に拡散するのを防ぐためのインターフェースの開発を進めます。さらにイオンイメージセンサの信頼性の保証、およびそのための出荷検査の基準を検討し事業化への検討課題を明確にします。	山本 洋夫 (浜松ホトニクス(株))
		<u>澤田 和明</u> (豊橋技術科学大学)
電子線検出によるイオン分布のナノイメージセンシングシステム	イオン感応膜の電荷検出に集束電子線を用いることにより、ナノスケールの分解能を実現するとともに、細胞の単一イオンチャンネルをイメージング可能なイオンセンサシステムを実現することを目指します。本システムでは、集束電子線を用いるためナノメートルスケールの空間分解能を実現することが可能であり、センサーの加工限界などの制限を受けないため、飛躍的な空間分解能の向上が期待できます。	木村(小粥) 啓子 ((株)アプコ)
		<u>川田 善正</u> (静岡大学)

4. 研究開発テーマのねらい（目標）

半導体技術の多様化の方向の一つとして半導体デバイスとバイオ・化学の融合領域が広がりつつあり、2010年にISFET型pHセンサを用いたDNAシーケンサが製品化されたことはすでに研究開発テーマの概要で述べました。以来、pH-ISFETの高密度アレイデバイスの研究、CCDやCMOSセンサを用いた簡易・小型イメージングシステムの開発などが活発に報告されています。特に最近のこれらの研究開発は大学における基礎研究だけでなく、台湾のTSMC、ベルギーのIMEC、フランスのCEA/LETIなど半導体技術関連の企業や公的（半官半民）研究機関が実用化を目指した開発を行っており、プロトタイプを試作などを行っています。

一方わが国でもこの分野の研究は大学を中心に先進的な研究が行われています。大学において進められている基礎研究の成果を早期に製品化につなげ、我が国の科学技術の高さを世界にアピールするとともに、技術および製品の国際競争力の強化を図る必要があります。半導体技術を用いる特徴は微細化及び高密度集積化であり、その特徴を活かしたデバイス及びアプリケーションを開発することが重要です。しかしながら大学における半導体製造設備は教育を目的としているため、必ずしも先端デバイスを一貫して製作可能な設備が整っておらず、企業との協力が不可欠であります。また、本プログラムが扱う研究領域はナノ・マイクロ技術と化学・生命科学・医学などの融合領域であるため、ナノ・マイクロ技術分野の研究者だけでなく化学・生命科学・医学分野の研究者がチームを組んで、協力して研究開発を推進する必要があります。

本プログラムでは上記の異分野融合領域の研究者、およびアカデミアと産業界の研究者が協力する体制を構築してナノレベルの空間分解能を有するイオンセンサの研究開発を推進し、ナノ・マイクロ技術の新たな展開を図り、その技術基盤を確立して製品化の見通しを得ることを目標としています。

ナノレベルの微細加工を行うことは現在の半導体技術では難しくありませんが、本プログラムで開発するデバイスは溶液に接触させて動作させ、イオンや生体分子、ウイルス、細胞を測定対象とするため、機能性分子や細胞の配列・分離形成、イオンの拡散、パッケージング法、材料の耐水性などを考慮してデバイス・システムの研究開発を進める必要があります。本プログラムでは単に開発したデバイスの動作原理の確認にとどまらず、製品化を見据えて上記課題に対する解決法の技術開発も推進するよう努めています。また、ナノレベルの空間分解能、微細化、高密度集積化などの特徴を活かした用途開発、応用研究も並行して推進し、開発技術の社会受容の促進、市場の開拓を進めています。世界的に様々な研究が進展している中で、イオンイメージングシステムの開発が本プログラム独自の取り組みとなっており、世界に先駆けて高精細な（ナノレベルの）イオンイメージングシステムの開発を目指しています。上記イオンイメージングシステムの実現により、材料科学、生命科学などの分野で新たな知見が得られることが期待されるとともに、ナノ・マイクロ技術と化学・生命科学・医学との融合分野が進展し、そ

の波及効果も含めて産業に与えるインパクトは大きいと考えられます。

5. 研究課題の選考について【参考】

将来の製品化を見据えた研究開発を行う観点から、研究課題の選考に際しては、基礎研究において実績と国際競争力があり、ナノレベルの空間分解能を有するイオンセンサを実現できる可能性が高く、その特徴を利用した応用研究を提案している課題を選考することとしました。また、ナノ・マイクロ技術分野の研究者と化学・生命科学・医学分野の研究者がバランスよく配置されたチーム構成を提案している課題を重視しました。さらに、ナノレベルの空間分解能を有するイオンセンサを実現できる技術力と実績を有し、理想的にはその応用開発を推進できる企業と協力体制を構築しているかどうかを指標の一つとしました。上記の方針のもと選考した結果、CRESTで基礎的研究を推進してきた課題2件、科学研究費補助金基盤研究Sで基礎的研究を推進してきた課題1件を選考しました。選考した3件の課題はいずれも十分な基盤研究の実績があり、国際的にも高い評価を得ています。

すでに高密度 pH-ISFET アレイを用いた DNA シーケンサが実用化されている中で、本プログラムでは特徴を出すためにイオンイメージングシステムを提案した2課題を採択しました。CCD や CMOS イメージセンサがデジタルカメラ、パソコン、スマートフォンなどに広範囲に使用されている一方、ナノレベルの空間分解能を有するイオン濃度分布のイメージングデバイスはまだ実用化されていません。イオン濃度の2次元分布を画像化するデバイスは1980年代に light-addressable potentiometric sensor (LAPS) として提案され、堀場製作所で製品化されました。このシステムでは LED を用いて絶縁膜/半導体構造中のキャリアを光励起し、イオン濃度に応じたキャリア密度を測定するもので、原理的に集束励起光の径により空間分解能が決まり、ナノレベルの分解能を実現することは困難でした。採択した上記2課題のうちの一つはこの限界を打破するために、集束電子線を用いて集束スポット径を 30nm 以下に絞り（目標：3nm 以下）、高い空間分解能のイオンイメージングの実現を目指すものです。この課題を提案した静岡大学の川田教授のチームはすでに集束電子線を用いて生きた細胞の蛍光イメージングを実現しており、この技術をイオンイメージングに適用する技術基盤を有しています。一方、イオンイメージングシステムで採択した他の課題は、半導体イメージセンサ技術をイオンイメージングに応用する研究で実績のある豊橋技術科学大学の澤田教授のチームの提案です。従来、絶縁ゲート構造のデバイスでイオンイメージングの研究を進めてきましたが、ナノレベルの空間分解能を実現するために、回路を改良して延長ゲート (extended gate) 構造を有する電荷転送型 CMOS イオンイメージセンサを新たに提案しました。金属電極上への pH 感応膜 (Ta₂O₅) をスパッタリングにより形成し、電荷の蓄積動作により高感度なイオンイメージングの実現を目指しています。この研究チームでは大学と企業とが密に連携し、企業におけるデバイスの製造体制が整っており、信頼性の高いデバイスでの用途開発研究の推進も期待されます。

全く異なる検出原理、製品コンセプトのイオンイメージングシステムの研究開発を推進することにより、異なる分野への応用展開や用途開発、さらには周辺技術への波及効果などが期待されます。

一方、採択された他の 1 件の課題は、ISFET 型イオンセンサアレイと CMOS 計測回路を集積化したスマートセンサとそれを用いたウイルスのデジタルカウンティングシステムの開発であり、名古屋大学の中里教授のチームにより提案されました。中里教授らは高密度アレイ化バイオチップ用の様々な集積回路を開発してきた実績があり、高い S/N のウイルスカウンティング技術の開発が期待されます。また、ウイルスの高感度計測は感染症の早期検査、予後モニタリング、感染対策などに活用可能なため社会的ニーズの高いテーマであります。

以上、採択した 3 つの課題に共通の技術として、集積回路を保護する耐水性の優れた材料、パッケージング方法、参照電極の設置方式の開発などがあり、定期的に開催するテーマ推進会議を通して各課題間での情報交換により相乗効果が期待されます。

6. アドバイザーの構成について

氏名	所属・役職※	任期
鈴木 孝治	慶應義塾大学 理工学部応用化学科 教授	平成 27 年 10 月～ 平成 29 年 3 月
柴田 英毅	(株)東芝 研究開発センター 技監	平成 27 年 10 月～ 平成 29 年 9 月
吉川 公麿	広島大学 ナノデバイス・バイオ融合科学研究 所 特任教授	平成 27 年 10 月～ 令和 3 年 3 月
佐藤 縁	産業技術総合研究所 エネルギー・環境領域 省エネルギー研究部門 総括研究主幹	平成 27 年 10 月～ 令和 3 年 3 月
野村 聡	(株)堀場製作所 開発企画センター産学官 連携推進室 室長	平成 27 年 10 月～ 令和 3 年 3 月
益 一哉	東京工業大学 学長	平成 27 年 10 月～ 令和 3 年 3 月
三村 秀典	静岡大学 電子工学研究所 所長・教授	平成 27 年 10 月～ 令和 3 年 3 月
岡 弘章	コニカミノルタ(株) プレシジョンメディ シン事業部 事業統括部 商品企画部 担当 部長	平成 29 年 7 月～ 令和 3 年 3 月
杉崎 吉昭	(株)東芝 研究開発センター バックエンド デバイス技術ラボラトリ シニアエキス パート	平成 29 年 10 月～ 令和 3 年 3 月
秀 道広	広島大学大学院 医系科学研究科皮膚科学 教授	平成 30 年 9 月～ 令和 3 年 3 月
山岡 昇司	東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 教 授	平成 30 年 9 月～ 令和 3 年 3 月

※途中退任の方は退任時点の所属・役職

アドバイザーの人選に際して、専門技術、所属（アカデミア/産業界）などを考慮しました。ナノ・マイクロ技術の専門家として、アカデミアから吉川教授、益教授、三村教授、産業界から柴田様に依頼しました。三村教授には電子線に関するご意見をいただけると期待して依頼しました。また、化学・バイオの専門家としてアカデミアから鈴木教授、佐藤様、産業界から野村様に依頼しました。野村様には実際にイオンセンサを販売している企業の立場からのご意見を期待して依頼しました。

平成 29 年度より鈴木教授に代わり岡様、また柴田様に代わり杉崎様にアドバイザーにご参加いただいています。岡様、杉崎様ともに、化学、薬学、バイオ系のご専門領域

でご活躍されています。各チームの応用分野開拓に際し、特に生命科学、医療分野の専門的立場からアドバイスをいただくために、秀教授及び山岡教授にご参加いただきました。秀教授はご自身でもバイオセンサのご研究を行っており、また、山岡教授は感染症がご専門であり、各チームの研究の使われ方や仕様に関して有意義で的確なご意見をいただくことができました。

7. 研究開発テーマのマネジメントについて

(1) POの運営方針

3つの課題のプロジェクトリーダーはそれぞれの分野で独自の先端的な研究を進めてこられた実績をお持ちの先生方ですので、コアとなる技術についてはどんどん進めていただきたいと考えました。本プログラムではナノ・マイクロ技術分野と化学・バイオ分野の融合領域で研究開発を進めていただきますが、3名のプロジェクトリーダーはともに工学系の先生方ですので、化学・バイオ分野については専門分野の先生との共同研究体制を構築していただき、異分野技術の融合研究、統合化技術の開発を進めていただきたいと考えました。また、アドバイザーには各専門分野でご活躍いただいている先生がたに参加していただいていますので、アドバイザーの先生方のご意見をいただきながら、融合研究を進めていただきたいと考えました。融合研究のための共同研究体制が構築されているか、円滑な共同研究が推進されているか、が本プログラムの重要な要素になると考えました。

また、製品化を目指した研究開発を推進していただくため、アカデミアと企業が協力して製品コンセプトやその実現に向けた技術課題、それらの優先順位付け、課題解決方法などを整理していただくよう報告会やサイトビジットにおける議論を通してお願いしました。アドバイザーの中には企業で製品開発の経験のある先生方がおられますので、アドバイザーの先生方のご意見をいただきながら製品化の見通しを明確化していただくよう努めました。

(2) 研究開発テーマの進捗状況の把握

各年度、3つの課題の研究者が一堂に会して議論するテーマ推進会議を開催し、各課題の進捗状況を把握するとともに、課題間の情報交換を行い、課題間の連携を促進する機会としました。また、サイトビジットを実施して、実際に試作品を見学して動作を確認しながら各課題の進捗を個別に議論しました。上記のインタラクティブな議論に加えて、各年度の実施報告書及び研究計画書により進捗状況を把握しました。令和2年度は新型コロナウイルスの影響により、年度初めから緊急事態宣言が発出され、大学における研究活動が大きく影響を受けました。3つのチームともに研究を中断せざるを得ない期間があり、オンラインのサイトビジット及びテーマ推進会議で研究の進捗を確認しました。

(3) 研究開発テーマの研究開発計画の見直し

本プログラムの目標、狙い、方針に照らして、必要と認められる場合には研究開発計画の見直しをお願いしました。例えば研究体制に関して、申請時の中里教授チームの研究体制は、化学・バイオ分野の研究者の参画がなかったため、化学・バイオ分野の研究者を含めて研究体制を見直すよう求めました。その結果、平成29年度から昭和大学薬

学部臨床分析化学部門の荒川秀俊教授に参画いただくことになりました。また、川田教授チームの研究開発において、電子線照射装置の開発は順調に進んでいましたが、この開発のキーとなるイオンセンサデバイスの開発が遅れていました。そこで専門家の参画を求め研究体制の強化を依頼した結果、平成 30 年度から静岡大学の根尾准教授に参画いただくことになりました。また、研究開発ターゲットに関して、中里教授チームの研究開発の最終目標はウイルス検出ですが、テーマ推進会議やサイトビジットにおける議論においてグルコースや ATP などの生体分子を製品化のターゲットとする旨報告がありました。本プログラムの趣旨に沿ったナノレベルの空間分解能を有するセンサの研究開発を推進するよう計画の修正を求めました。また、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、システムを開発することとしました。

(4) 中間評価基準と研究開発を継続させた／継続させなかった根拠

中間評価では、各課題とも当初計画した内容が達成されているか、継続させたときに成果が得られるか、という観点で評価しました。

中里教授チームは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ました。一方、集積回路については概ね計画通りの結果が得られていますが、デバイス上でウイルス・大腸菌検出を行うための反応プロトコル、それを実現するためのデバイス構造、材料などが不明確・未検討であり、各要素機能の実験的検証が未実施の工程がありました。現状のままではデバイス上での大腸菌検出の実現性を判断できない状態でした。このため、中里教授には早急に研究体制の見直し、課題の優先順位付け、研究費の重点化などを図り、研究計画、デバイスコンセプトを明確化していただくこととしました。約半年後にチェックポイントを設け、指定した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しました。その後、2 回目の中間評価においても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、判別精度などについて不明確であり、再度半年後にチェックポイントを設けることとしました。令和元年度に行った 3 回目の中間評価では、大腸菌の検出に関するデータの再現性、生菌／死菌の識別精度確認については不十分であるものの、最終的にインピーダンス計測による大腸菌検出にターゲットを絞ることとし、研究開発を継続可としました。

澤田教授チームはプロジェクトリーダーのリーダーシップのもと、ナノレベルのイオンイメージセンサの実現に向けて課題の整理とその対策がよく練られており、大学と企業が密に連携して研究開発が進められていました。中間評価時点までに、30um ピッチ、256x256 画素のイオンイメージセンサを開発し、用途開拓を目的に共同研究先に評価用システムを提供していました。研究開発のマイルストーンは目標通りに達成されました。

さらに画素ピッチ 1000nm のイオンイメージセンサの実現に向けてセンサデバイスの技術課題が明確化されており、引き続き研究を継続するに足る成果を得ていると判断しました。最終的に、画素ピッチ 1000nm、時間分解能 30msec の当初の目標を達成しました。現時点で世界最高の空間解像度と最も速いフレームレートを兼ね備えたイオンイメージセンサの実証に成功しました。

川田教授チームは集束電子線を用いた新しいイオンイメージセンサの開発を目指し、中間評価時点までに数値解析によるセンサ基板中の電子線散乱の評価、電子線照射システムの開発、センサ構造の設計・製作、pH 応答性の基礎評価などを行いました。電子線照射システムの開発は当初の予定通り進められ、概ね目標を達成しました。一方、イオンイメージセンサデバイスについては初期データが得られた段階であり、専門家との連携などの体制・リソース配分の見直しによりイオンセンサデバイス開発を強化、加速する必要があります。イオンイメージセンサデバイスの重点的開発、専門家との連携などの体制・リソース配分の見直しを条件に研究開発を継続していただくこととしました。その後、開発したイオンイメージセンサデバイスについて、電子線照射実験により pH 変化に応じた信号の検出を確認し、レジストパターンのエッジを用いた評価により 1000nm 以下の空間分解能は実現されたものの、当初目標の空間分解能 (30 nm 以下) の達成には至りませんでした。しかし、独創的な測定原理に基づく技術を追究してきた意義は評価できました。

(5) 課題内・課題間の連携の推進

川田教授チームにおける主な技術課題はイオンセンサデバイスの設計と基礎特性評価ですが、チーム内に半導体の専門家がないため澤田教授チームに相談し、デバイスの製作を豊橋技術科学大学で行いました。その後、さらにイオンセンサデバイス開発を強化するために、平成 30 年度から静岡大学・根尾准教授にチームに参画いただくことになりました。また、SU-8 厚膜の穴開け加工は中里教授のチームと澤田教授のチームの共通のプロセスで、再現性良い加工が困難でしたが、中里教授のチームが新しい加工プロセスを開発し、その情報をテーマ推進会議で発表・説明されましたので、澤田教授のチームにも参考になったことと思います。

すでに述べたとおり、3つの課題に共通の技術として、集積回路を保護する耐水性の優れた材料、パッケージング方法、参照電極の設置方式の開発などがあり、定期的に開催するテーマ推進会議を通して各課題間での情報交換により課題間連携の活性化を促しました。

(6) 研究開発課題の評価と評価結果に基づく指導

テーマ推進会議、サイトビジットなどを通して技術的討論を行い、アドバイザーの先生方を含めて様々な助言、意見を述べて支援を行ってきました。このような技術的な助

言のほか、すでに述べたように中里教授チームへの化学・バイオ研究者の参画、川田教授チームへの半導体研究者の参画の要請など、計画変更を伴う研究体制の見直しも要請してきました。中里教授チームには製品コンセプトの絞り込みとリソースの重点化、川田教授チームにはイオンセンサデバイスがキーになるので、その重点的開発を要請してきました。また、澤田教授チームにはセンシング部分の材料検討、実応用に必要となる実装技術の強化、出荷基準の明確化を要請しました。各課題とも製品化を目指した要素技術の確立に向けて、効率よく研究開発が進むよう助言、要請を行いました。

(7) 研究費の配分

基本的には当初の予算規模の範囲内で資金計画を立てていただき、提案された内容で研究開発を行っていただきました。

ナノレベルのイオンセンサアレイを半導体技術で製作するとマスク代だけでも高額になり、本プログラムの予算規模では製作が困難な状況でした。澤田教授チームは共同研究先の浜松ホトニクスとの協力を得て、ナノレベルのイオンセンサの開発計画を立てました。中里教授チームでは当初ウイルス検出を目的として 65nmCMOS 集積回路の設計・製作を計画していましたが、マスクコストが高額なため当面の検出対象を大腸菌に定め、600nmCMOS プロセスで開発を進めることとしました。

追加予算があったときには、各課題から必要性、効果などの資料を提出していただき、PO が予算配分などを決めました。

(8) テーマ中間評価結果を踏まえた対応

<システムの特長・優位性>

本プロジェクトで開発中の澤田教授チーム及び川田教授チームの技術の特徴は、イオン濃度 2 次元分布をリアルタイムモニタリング可能である点であります。本プロジェクトを通して 1000nm 以下の空間分解能が達成され、川田教授チームの技術はさらに空間分解能の飛躍的低減の可能性があります。また、中里教授チームの技術の特徴は、大腸菌の生死判別をシングルセルレベルで可能である点です。テーマ推進会議、サイトビジットなどの機会に上記の特徴を生かした応用開発を推進するよう各チームに要請しました。

<有用性・実用化イメージ>

各チームともにユーザーニーズを把握するための活動を行いました。澤田教授チームはコンソーシアムを形成して、大学関係者や企業に開発したイオンイメージセンサを使っていただきながら用途開発を進めていました。中里教授チームはピッツバーグコンファレンスなどの分析化学関連製品展示会に出展し、企業などとの情報交換を行うとともに新たに参加した担当企業が製品コンセプトの検討を行っていました。川田教授チームは担当企業が中心となりユーザーへのヒアリングなどを行っていました。事後評価時点

でアドバイザーの先生方含めて納得する応用展開は報告されておらず、研究用途の高精度イオンイメージングシステムとして開発を進めている状況です。

<アドバイザー構成>

中間評価結果を踏まえて、2名の医学研究者にアドバイザーにご就任いただきました。3つのチームともに生命科学、医療応用を目指した研究を推進しており、テーマ推進会議、サイトビジットなどにおいて的確で有意義なご意見をいただきました。

<知財、研究論文>

中間評価結果を踏まえて、テーマ推進会議、サイトビジットなど機会あるごとに、知財、研究論文の執筆を要請しました。

8. 研究開発テーマとしての産業創出の核となる技術の確立状況

8. 1 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

(1) 産業創出の核となる技術の確立に資する成果

本課題では当初ウイルス検出を目的として提案されましたが、中間評価で報告しましたように最終的な検出ターゲットをウイルスとしつつ大腸菌検出に変更しました。本課題では生体分子検出や細胞計測用のバイオチップに最適な半導体集積回路の設計技術で大きな成果を挙げています。従来、半導体集積回路の多くが使用されている情報通信分野では高速化が求められてきましたが、生命科学・医療分野では分子反応時間が数 m 秒で従来の集積回路からみたら 6 桁以上遅い信号を扱う一方、0.1mV 以下の微小な信号を精度良く検出する必要があります。このため、生体分子検出や細胞機能計測信号の特殊性を考慮した新しい回路技術が求められています。本課題では (1) サブスレッショルド領域動作による低消費電力化、(2) 電圧モードから電流モードへの転換による低雑音化、(3) 振幅信号からタイムドメイン信号への転換による低電圧化・高ダイナミックレンジ、の指針を掲げ、様々な新しい回路を提案してきました。例えば、生体分子反応や細胞応答の結果生ずる電位、電流、インピーダンス、光の各センサからの出力信号をすべて電流に統一し、周辺回路として電流ベースの検波回路とアナログ・デジタル変換回路を設計しました。電流モード・アナログ→デジタル変換器において、信号を平均化することにより 0.1pA 以下の低雑音化、1pA–1uA の 6 桁のダイナミックレンジを実現しました。また、チップサイズ 7.5mmx7.5mm アレイサイズ 64x64 のチップを作製し、5V 単一電源動作で 6mA の消費電力を確認し、さらに同プロセスを用い同一チップサイズの 512 x 512 高密度型フル回路を設計・試作し、その動作を確認しました。

これらの成果は汎用性があり、生命科学や医療の分野で使用するバイオチップの設計指針となり、産業創出の基盤となると考えます。特に最近ではヘルスケアのためのウェアラブルセンサの重要性が高まっており、開発された技術の活用が期待されます。一方、開発した技術で数個の大腸菌の検出を確認いたしましたが、デジタルカウンティング、及びインピーダンス計測による生菌／死菌識別などが十分な実証にまで至っておらず、技術課題として残りました。

(2) 最終目標の達成度

(2-1) 競合優位性

中里教授チームは生命科学、医療応用を目的としたバイオチップ用の新しい集積回路技術を先駆的に提案してきており、コンパクト・低消費電力で精度の高い回路を設計・製作するうえで高い技術競争力を有しています。静電誘導や浮遊容量など雑音が多い環境下での測定に効果的と考えられます。本課題のインピーダンス計測による大腸菌のデジタルカウンティング技術では、1 個の大腸菌の有無、さらにその生死の違いによる微

小さなインピーダンスの違いを検出するため、検出電極アレイと信号処理回路をオンチップに集積化することが必須です。開発した計測デバイスで数個の大腸菌の検出を実証し、生菌と死菌とを周波数特性の違いで識別できることを確認しました。しかし、事後評価時点において大腸菌 1 個の検出及び生菌、死菌の混合試料における識別精度などの詳細の検討にまでは至りませんでした。論文では 1 個のバクテリア検出を報告している研究がありますが、本技術では生菌、死菌の識別可能な点に優位性があると考えます。

(2-2) 市場性

HIV、SARS、COVID-19 をはじめとして 1980 年から現在までに 20 種を超える新たな感染症が発生しており、新興感染症の出現はとどまるところを知りません。また、抗生物質が効かない耐性菌の増加や生物テロの問題も生じています。感染症の診断法、治療法、予防法の研究・対策はグローバルな最重要課題のひとつになっています。先進国の設備の整った施設だけでなく、発展途上国の国々でも簡易・低価格・高感度に感染症検査ができれば、早期の治療や感染拡大の防止に有効です。交通機関が発達し人的流動性の高い現在、簡易・低価格・高感度な感染症検査技術は今後ますます重要になり、その市場は大きいと考えられます。また、医療分野だけでなく食品製造プロセスや水質検査などの分野でも簡便、低価格なバクテリア検査のニーズがあります。

本課題では試料溶液を多数の μL レベルの体積に分割し、その中の大腸菌の生菌／死菌を識別する研究を進めてきました。研究実施中に報告された、いくつかの想定される応用分野における試料溶液の必要量は mL から 100mL オーダーであり、開発されたチップを用いた実装には大きな隔たりがあるなど、アドバイザーの先生方からご助言をいただきました。今後、共同研究企業を含めて応用展開の具体化、ユーザー含めた用途開発を図り、デジタルカウンティング、生菌／死菌識別など本成果の特徴を生かした事業化を期待したいと思えます。

(2-3) 企業戦略適合性

ウイルスやバクテリアのデジタルカウンティング技術の開発は半導体技術の微細化、信号処理回路の集積化という特徴をフルに活用した提案であり、上記のように社会的ニーズも高いと考えられます。企業責任者の所属機関であるメムス・コア社は MEMS デバイスの専門企業であり、半導体デバイスの開発においてはその技術力が大きく貢献すると考えられますが、化学、バイオ分野での開発・事業実績がなく、ウイルス・大腸菌検査の研究開発、事業展開においては不安材料がありました。そこでバイオ産業など本技術の事業展開を検討する企業の参加を要請した結果、長瀬産業が参画することになり、水質検査の分野を中心に事業計画を検討することとなりました。

8. 2 CMOSセンサ技術とMEMS技術を融合した高精細イオンイメージセンサ開発

(1) 産業創出の核となる技術の確立に資する成果

日本の半導体産業が一時の勢いがなくなった状況の中で、イメージセンサは高い国際競争力を維持しています。本課題では CCD の技術を活用して電荷転送型 CMOS イオンイメージセンサを開発します。日本の得意とするイメージセンサ技術の強みを生かし、化学、バイオ、医療の分野で新たに市場を開拓し、新たな産業を創出するうえで、本課題で推進している技術開発は重要な位置づけにあると考えます。光検出用のイメージセンサ開発は画素ピッチが光の波長に近づき、 $1.1\mu\text{m}$ 前後の空間分解能で開発が一段落しています。一方、イオンイメージセンサでは光の波長による制限がなく、検出対象の拡散を考慮して空間分解能と時間分解能をさらに向上させる余地があります。また、従来のイメージセンサと異なり、イオンイメージセンサはチップの一部(センシング部)のみを水溶液に接触させ、集積回路や電極部などは水溶液から保護する必要があります。センシング部、保護材料は耐水性・絶縁性・加工性に優れ、さらに細胞などに応用する場合には細胞に影響を及ぼさない材料である必要があります。本課題ではこれらを解決する研究成果が得られ、画素ピッチ 1000nm、時間分解能 30msec のイオンイメージセンサの開発に成功し、当初の目標を達成しました。現時点で世界最高の空間解像度と最も速いフレームレートを兼ね備えたイオンイメージセンサの実証に成功しており、学術的に高い国際競争力を有しています。

(2) 最終目標の達成度

(2-1) 競合優位性

ナノレベルの空間分解能を持つイオンイメージセンサは世界でも実現されていません。本課題では世界最高の空間分解能とフレームレートを兼ね備えたイオンイメージセンサが開発され、生命科学をはじめとした基礎科学の分野での活用が期待されます。競合する Ion Torrent や TSMC などの海外企業が高密度 pH センサアレイ (100 万画素) を開発していますが、現在のところ他社はイオンイメージングが目的ではありません。しかし、技術力は高いと考えられそれらの開発動向を注視する必要があります。また、2019 年ごろからサムスン電子が $0.8\mu\text{m}$ 大きさの小さなピクセルを 1 億 800 万個集積化したイメージセンサを開発し、中国の企業のスマートフォンに採用されるなど高密度化の新たな動きがありました。イオンイメージセンサ特有の技術開発、難しさなどがあり、通常のイメージセンサと単純に比較することはできませんが、上記の企業の技術動向は世界から注目されています。本課題で開発したイオンイメージングデバイスを世界に先駆けて実用化することにより、この分野における我が国の技術力の高さをアピールする必要があります。

(2-2) 市場性

本課題で開発しているイオンイメージセンサは電荷制御方式であり、従来の CMOS イメージセンサ技術をフル活用でき、動画によるイオンの拡散の様子を可視化することができるため、材料科学、生命科学などの分野で新たな知見が得られることが期待されます。基礎研究に有効な汎用的なツールになることが期待される一方、特定の用途に特化した専用機として具体的な製品イメージとその応用を明確化し、この技術の活用分野を開拓して市場の拡張を図り、新たな産業創出へと繋げることが望まれます。このため、現在、共同研究者による用途開発を進めており、その結果を解析、フィードバックするなど、新たな用途の広がり創出が望まれます。

(2-3) 企業戦略適合性

企業責任者の所属機関である浜松ホトニクス社は光デバイス、イメージングデバイスの専門企業であり、その製造ラインを用いて本課題の電荷転送型 CMOS イオンイメージセンサの開発・製造に大きく貢献しています。化学、バイオ、メディカル分野での製品群を有しており、本課題の研究開発、事業展開の推進に適していると考えます。すでに浜松ホトニクス社においてイオンイメージセンサの製造が行われており、信頼性の高いセンサを計測システム含めてユーザーに提供し、用途開発が進められています。イオンイメージングデバイスは製品化の前例がないため、用途開発を目的とした共同研究による事業化戦略は重要なプロセスであると考えます。海馬などの生体組織における刺激応答イメージングなど、今まで得られなかった微小生体環境におけるイオン動態が明らかにされつつあり、今後の展開が期待されます。さらに、海外の創薬、診断機器企業との共同研究も進展しており、新しい事業が創出されることが期待されます。

8. 3 電子線検出によるイオン分布のナノイメージセンシングシステム

(1) 産業創出の核となる技術の確立に資する成果

本課題で開発中の集束電子線を用いた新しいイオンイメージセンサでは、他の2課題とは異なりイオン濃度分布測定の間分解能は、半導体加工、リソグラフィ、回路技術の限界の制限を受けません。集束電子線により励起して生成したキャリアに基づく電流を測定するため、集束電子線のスポット径、基板の厚さなどによって間分解能が決まります。本課題で開発した集束電子線照射システムでは10nm以下のスポット径が実現されています。半導体基板の厚さを最適化することにより、半導体集積回路技術を用いて開発されている従来の pH イメージングデバイスや ISFET アレイなどの間分解能を飛躍的に向上させることができると期待されます。電子線照射システムの開発はセンサ基板破損時の安全機構を含め順調に進められ、概ね目標を達成しました。イオンイメージセンサデバイスについては、電子線照射実験により pH 変化に応じた信号の検出を確認しました。また、レジストパターンのエッジを用いた評価により、開発したシステム

は 1000nm 以下の空間分解能を有することを実証しました。しかし当初目標の空間分解能 (30nm 以下) の達成には至らず、事後評価時点で単一イオンチャネルのイオン動態の可視化には至っていません。しかし、独創的な測定原理に基づく技術を追究してきた意義は評価でき、また本課題は真空／常圧、電子線／バイオなどの境界領域を含む技術であるため、異なる技術分野の融合が進み、新たな融合分野の核になると考えられます。

(2) 最終目標の達成度

(2-1) 競合優位性

本課題で開発した集束電子線を用いたイオンイメージセンサは、従来の pH イメージセンサや ISFET アレイなどより原理的に高い空間分解能を実現できる可能性があることが特徴です。集束電子線を用いたイオンイメージングの研究は世界的にも川田教授チームのみが進めており、新規性の高い技術です。従来技術では得られない高精細なイオンイメージング動画を取得できることは大きな競争力になると考えます。本システムが実現されれば、細胞表面のイオンチャネルのダイナミクスを直接可視化することができ、それらの機能、ネットワークを明らかにすることができます。特に生きた細胞の単一イオンチャネルにおけるイオン動態を直接観察可能な手段は全くなく、生命科学の分野に新しい知見をもたらすことが期待されます。

(2-2) 市場性

高精細なイオンイメージングシステムが実現されれば、材料科学、生命科学などの分野で新たな知見を得ることが可能となり、基礎研究分野で有効なツールになることが期待されます。一方、集束電子線を用いるため、真空、高電圧などの動作環境が必要となります。本技術の特長を生かした応用分野を開拓することが重要です。汎用的な基礎研究ツールとしての活用のほか、特定の用途に特化した専用機として具体的な製品イメージとその応用を明確化し、市場の拡張を図り、新たな産業創出へと繋げることが望まれます。本課題の中では応用分野として生細胞の単一イオンチャネルのイメージングを目標として研究を進めてきましたが、担当企業のアプロ社にはより広い観点から市場調査、応用展開の検討を要請し、関連機関へのヒアリングなどを実施しました。澤田教授チームが行っているようにプロトタイプが完成したら共同研究者に使っていただき、用途開発を進めることが効果的と考えます。

(2-3) 企業戦略適合性

本課題で開発した集束電子線を用いたイオンイメージセンサは、集束電子線照射部とイオンセンサデバイスから構成されています。集束電子線照射部の開発・製造は企業責任者の所属機関であるアプロ社が担当し、本課題の中ですでに開発の実績があります。一方、イオンセンサデバイス部については主にアカデミアで試作するか、あるいは外部

から既製品の基板を購入しているのが現状です。本システムの事業化に際しては、目指すシステムの仕様に合ったイオンセンサデバイスを開発し、信頼性の高いデバイスを供給してくれる企業と連携する必要があります。また、アプコ社は電子線の発生・制御技術の分野で高い技術力を有していますが、本課題で開発中のイオンイメージングシステムの主な応用分野である生命科学の分野では実績が少なく、マーケティング、市場開拓、生命科学分野での販売網の構築などについては専門の企業との連携が望まれます。

9. 総合所見

本研究開発テーマでは提案技術の実用化に向けた基盤確立と並行して用途開発、応用展開もプロジェクトの中で検討しました。どのチームも技術基盤の確立を第一目標としていたため、開発している技術分野に近い企業との共同提案となっていました。本研究開発推進の結果、各チームの技術的な目標あるいは複数掲げた目標の一つを達成しました。中里教授チームは世界トップレベルの集積回路設計技術を用いて、インピーダンス計測チップを設計・製作し、数個レベルのバクテリアの検出及び生菌、死菌の識別技術を開発しました。論文では1個のバクテリアを検出する研究がすでに報告されていますが、中里教授の研究は生菌・死菌死判別できる点が特徴です。本技術をさらに深めることにより、当初の目標であるウイルスのデジタルカウンティングへ展開していただき、COVID-19 などの感染症の予防、検査に貢献していただきたいと思います。澤田教授チームはすでに述べたように世界最高の空間解像度と最も速いフレームレートを兼ね備えたイオンイメージセンサを開発しました。高密度に集積化した半導体デバイスを利用したイオンイメージセンサは英国の Imperial College London、台湾の TSMC など最近においても開発が進められており競合状態にあります。本研究開発の成果を発表することにより我が国の技術のプレゼンスの向上が期待されます。川田教授チームが開発した集束電子線を用いたイオンイメージング技術は独自の方法に基づいており、空間分解能の飛躍的向上が期待されます。残された課題解決により当初の目標 (30nm 以下) を達成していただくとともに、知財の取得に努めていただきたいと思います。

一方、用途開発、応用展開の検討は事業化を進めるうえで最も重要な過程であり、アドバイザーの先生方のご助言をいただきながら本研究開発テーマの中でも議論いたしました。澤田教授チーム、川田教授チームの技術は汎用の基礎研究ツールとしての位置づけで研究開発を進め、並行して用途開発、応用展開を図りましたが、事後評価時点において特定の用途に特化した専用機としての方向性は見出せず、継続して検討することとなりました。既述のように、澤田教授チームは創薬、診断機器としての応用も進展しており、専用機としての応用が期待されます。中里教授チームはターゲットをバクテリア検出に変更し、食品製造プロセス、水質検査など、いくつかの応用展開を検討しました。しかし、事後評価時点において現実的な応用展開の方向性は見出せず、詳細を継続して検討することとなりました。

機器開発において産学連携の共同研究チームを構成すると多くの場合企業の役割はデバイスやシステムの製作になり、ユーザーニーズ、市場規模、事業計画に基づき応用展開、アプリケーション開発を行う専門家は手薄になります。研究開発テーマ運営においてはどのチームにおいても事業化を見据えた応用展開の難しさに直面し、デバイス、計測、応用に精通し、異なる分野の専門家と高度なコミュニケーションができる研究者の参画を要請しました。

本研究開発を通して澤田教授チームはイオンイメージセンサの製作プロセスを浜松

ホトニクスに技術移管し、信頼性の高いイオンイメージセンサを企業の工場で大量生産できるようになりました。これにより計測システムを含めてユーザーに提供し、信頼性の高いイオンイメージングをユーザーが取得できるようになり、用途開発を進めています。これは本研究開発の大きな成果であると考えます。

A-STEP による本研究開発は GREST、さきがけの基礎研究と、NEDO/AMED の応用開発の間を補完する重要な位置づけと考えます。ナノレベルの空間分解能、一分子計測、シングルセル解析、など極限を追求する研究プロジェクトは JST ならではのテーマ設定であり、日本の科学技術の質の維持・向上に重要であると考えます。

一方で初の Lab on a chip（電気泳動チップ）を製品化した Caliper (Agilent) やトランジスタ型 DNA シーケンサを製品化した Ion Torrent (Life Technologies) のようにアカデミアの基礎研究から短期間に製品化までを立ち上げたような力強い製品開発への道筋を作るまでには至りませんでした。リソース（研究費）の違いとともにベンチャー企業などとの取り組む姿勢の違いが感じられました。今後、各チームともに企業主体のプロジェクトに参加し、事業化を加速していただきたいと思います。