

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム  
戦略テーマ重点タイプ 完了報告書(公開版)概要**

<b>研究開発テーマ</b>	: 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
<b>研究課題名</b>	: 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
<b>プロジェクトリーダー</b>	
<b>機関名</b>	: 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学
<b>氏名</b>	: 中里 和郎

**1. 研究の目的**

**1. ASSP スマート・イオンセンサアレイ集積回路**

イオンセンサに特化した ASSP-LSI(Application Specific Standard Product - Large Scale Integration Circuit)を開発する。特定用途にカスタマイズされていないため、用途を限定せず、複数の用途に汎用部品として提供することができる。64×64 (4,096 セル)の光・電位・電流・インピーダンスを統合したセンサセルアレイを標準 CMOS 集積回路で作製し、カスタマイズをメムスプロセスにより行う。また、溶液供給・制御を行うマイクロ流路・バルブ等をメムスプロセスで形成し、CMOS 集積回路のウエハと一体化させる。これらにより、チップ単価を\$10 以下にする。併せて汎用基盤技術として、ナノレベルのメムスプロセス技術、分子修飾ビーズの位置制御技術、ダイレクト核酸増幅検出技術を開発する。

**2. インピーダンス・デジタルカウント技術による病原性微生物検出装置**

イオンセンサは pL 以下の空間分解能と識別感度があれば病原性微生物(ウイルス、細菌、原虫など)を1個単位で検出することが可能である。しかしながら検体の採取量は 10 $\mu$ L 以上あり、本研究では 10 $\mu$ L 以上の採取量すべてを pL 以下の領域で分割計測する技術を開発し、スタンド・アローン、ハンドヘルド、一貫プロセスが行える装置を完成させることを第 1 目標とする。プロトタイプ機を完成させ技術の全体像を明らかにした後に、fL 検出およびセンサ密度向上に向けて研究開発を進め次世代装置を完成させることを第 2 目標とする。

検出法として 3 次元検出が可能なインピーダンス・デジタルカウント技術を開発する。取り扱いが容易で顕微鏡観察や既存手法との比較検証が可能な大腸菌を最初のターゲットとする。種類を問わずに生菌を検出する場合と特定の生菌のみを検出する場合を開発する。

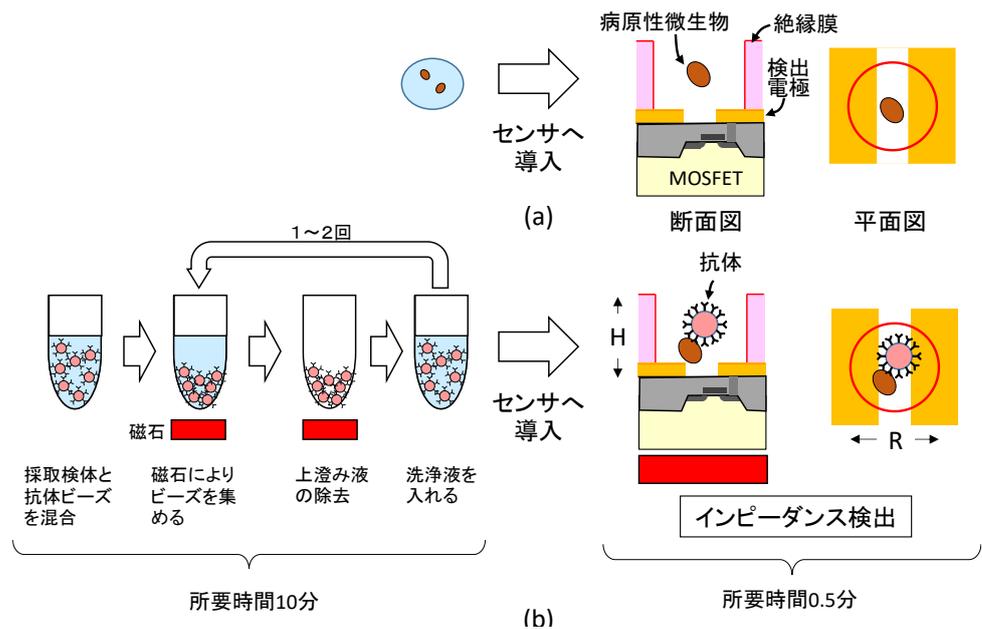
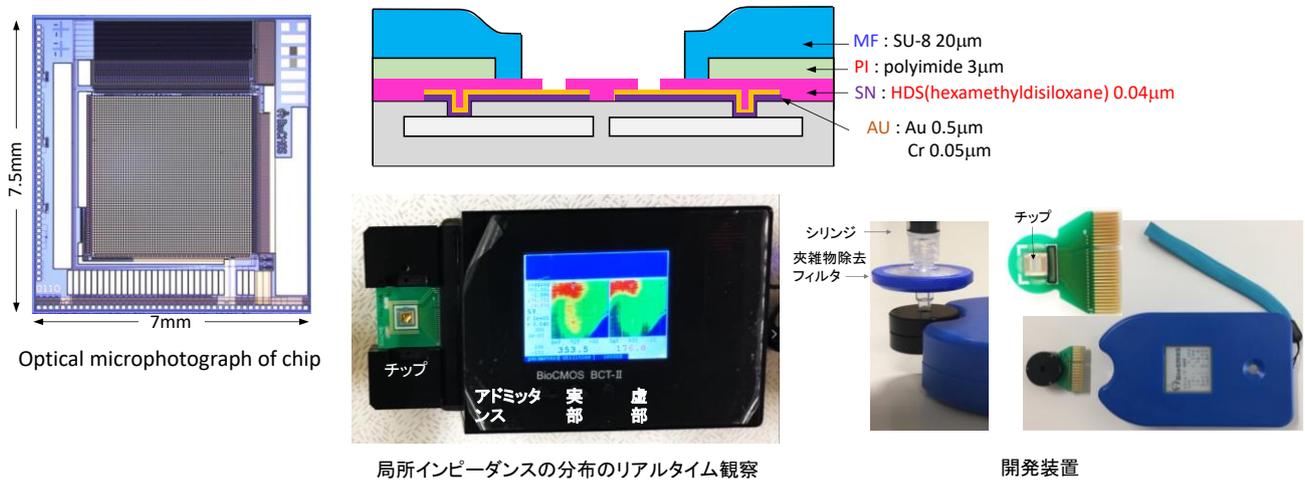


図 1. 大腸菌検出のプロセス (a)生菌の検出、(b)選択的な生菌の検出

## 2. 研究成果の創出状況

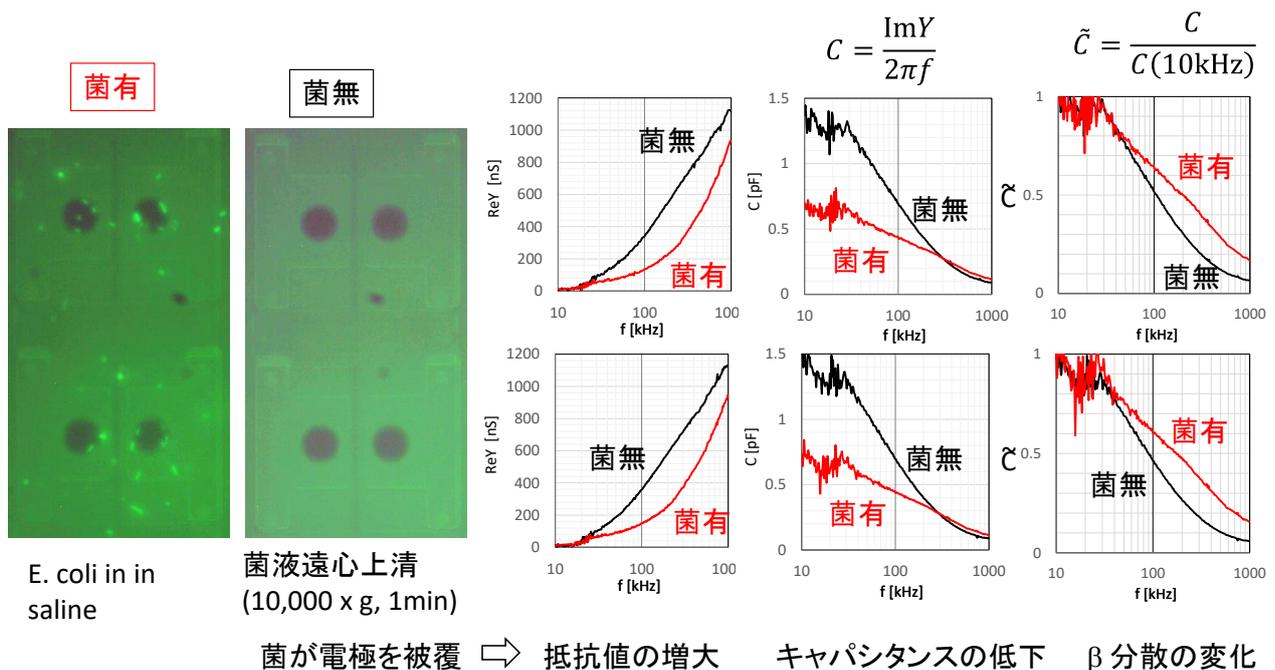
微小なインピーダンスを計測するには、測定対象の間近で配線等に伴う寄生インピーダンスを排除して計測することが必要で、医療・環境応用のためのオンチップ・インピーダンスセンサを基盤技術として確立した。3Dイメージングの特徴を持つ本技術のユニークさから、「ピコリットル以下の空間分解能」という世界初の戦略的研究開発を達成した。

検出ターゲットを当初ウイルス検出に置いたが、病原性微生物(ウイルス、細菌、原虫など)の検出とし、顕微鏡で観察可能な大腸菌を最初のターゲットとして基盤技術を創出し、その経験を基にウイルス等への適用を検討することとした。これは種々な条件を検討するには、顕微鏡下での観察を行いながら進めることが必須で、安全性の確保が比較的容易で設備の負担が少ないこと等が最初の試行錯誤的な研究開発を進めやすいと判断したためである。なお、培養や試薬を用いない本研究による細菌検出法は、多くの企業から問い合わせをいただいている。



局所インピーダンスの分布のリアルタイム観察

開発装置



マイルストーン	達成状況
<p>(1)イオンセンサに適した集積回路を設計し、それぞれの部分回路の特性を評価し、動作を確認する。</p> <p>(2) それぞれの部分回路が所定の性能をマージンを持って達成され、それらを統合した全体回路の動作を確認する</p> <p>(3)ナノレベル空間分解能プロセスの集積回路を設計し、それぞれの部分回路が所定の性能をマージンを持って達成されていること。</p>	<p>弱反転領域動作による低消費電力化、電圧モードから電流モードへの転換による低雑音化、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の基にスケーラビリティのある低雑音・低消費電力 CMOS 集積回路技術を開発した。センサセルの出力を電流信号に統一することにより、データ線配線容量の充放電に伴う消費電力・配線間クロストークを削減した。アレイ周辺回路としてチャージポンプを用いた電流モード <math>\Delta</math>-<math>\Sigma</math>方式 ADC により、1pA-1<math>\mu</math>A の 6 桁のダイナミックレンジを確保した。開発したインピーダンス・センサにより溶液の pL 空間でのインピーダンスが測定できることを確認した。</p>
<p>(4) イオンセンサに必要な構造が形成できること。集積回路と流路の一体化が可能なこと。</p> <p>(5) 600nm プロセスで試作したイオンセンサ集積回路に適用できること。</p> <p>(6)ナノレベル空間分解能プロセスで試作したイオンセンサ集積回路に適用できること。</p>	<p>電位センサでは、アンテナ効果やプラズマダメージによるトランジスタ特性の劣化、Al 電極破損の問題があった。対策検討により不具合を改善し、フローティング電極型イオンセンサの MEMS プロセスを確立した。CMOS 集積回路プロセスの微細加工レベルに対応した Au 電極形成として無電解めっきにより自己整合的に形成するプロセスを開発し、CMOS 集積回路(電極サイズ:1<math>\mu</math>m)に適用してその有効性を確認した。SU-8 による流路形成において特定の Al パッド上に SU-8 膜が残る課題をパリレン N 40nmの犠牲膜を導入することにより解決した。Au 電極形成、Au 電極を覆うヘキサメチルジシロキサン膜 40nm 形成、ポリイミド膜形成、SU-8 形成により CMOS 集積回路上に流路を形成する新しいメムスプロセスを構築した。</p>
<p>(7) シリコン基板電極上への Fe 成膜・パターニングの形成:基礎データが得られ、イオンセンサ集積回路への適用条件が定まっていること。</p> <p>(8) イオンセンサ集積回路に適用できること。</p> <p>(9)イオンセンサ集積回路での効果を実証する。</p>	<p>磁気モジュレータをイオンセンサ集積回路へ組み込み、センサの検出精度、再現性に問題が無いこと、ビーズがセンサアレイ上に配列することを確認し、余剰ビーズがなく配列精度が高いビーズ配列方法を見出し、イオンセンサ集積回路へ磁気モジュレータを実装することに成功した。ELISA とビーズ磁場配列技術を組み入れた生化学反応実験を行い、ビーズ表面で行われる酵素反応の検出ができていることを示し、CMOS センサアレイへ ELISA 検出方式の導入が可能であることを確認した。</p>
<p>(10)光・電位・電流・インピーダンスを統合した ASSP を試作し、流路等のメムス構造と一体化した形での動作を確認する。</p>	<p>アレイサイズ 64<math>\times</math>64 の汎用のチップを設計・試作し、5V 単一電源で消費電力 6mW、3fps の設計通りの動作を得た。これにより、10\$ 以下のチップ価格の見通しを得た。</p>
<p>(11)チップ上で、病原性微生物(ウイルス、細菌、原虫など)の核酸を抽出することなくリアルタイムで増幅し</p>	<p>大腸菌の死菌後に、核酸を抽出することなく菌内で NASBA 法による RNA 増幅を可能にした。増幅副産物であるピロリン酸を PPase/Pyruvate oxidase 法により過酸化水素に変換する方法を開発</p>

ながら検出する。	した。過酸化水素をより特異的に検出するHRP/TMB(テトラメチルベンチジン)反応を組合せた測定系を確立し、NASBA 遺伝子増幅が電気化学的にモニター可能となり、電気化学的センサによる大腸菌の検出を可能にし、菌数 200 個までの検出を可能とした。
(12)インピーダンス・デジタルカウント技術を用いたイオンセンサ集積回路を試作し、病原性微生物を1個単位で検出できることを実証する。	CMOS インピーダンス・センサ計測システムにより、生菌の特徴的な誘電緩和である $\beta$ 分散が測定できることを確認し、非侵襲で生菌の計測を可能にした。さらに、ポリスチレンビーズでは $\beta$ 分散は見られず、抗体ビーズを使用した系に適用することが可能であることを示した。これに基づき大腸菌などの検出プロトコル案を提案し、抗体ビーズへの大腸菌の捕獲率向上のためのプロトコルを検討し、64x64 インピーダンス・センサアレイにより数個の大腸菌の検出に成功した。
(13) 本研究開発を統合した手の平サイズの機器を作製し、病原性微生物(ウイルス、細菌、原虫など)を検出する。	チップとのインターフェース・ボードを設計し、手の平サイズのスタンド・アローン プロトタイプ機を作製した。これにより、チップの開発に従って、プロトタイプ機で試験する環境が整った。
(14) 菌類検出と統合した菌類技術を開発し、本技術の応用開拓の方策を提示する。	随時大腸菌を用いた実験に取りかけられる細菌培養体制を作り提供するとともに、事業の開拓と事業計画の策定を行った。

### 3. 今後の展開

製品群、サービス群の名称:半導体集積回路を用いた在宅医療・遠隔医療支援小型診断装置

目指す製品群、サービス群について

- ① 特長:インターネットによる医者への指示に従い、看護師もしくは患者自身が医療データを取得し医者へ送るシステム、及びこのための小型診断装置を開発する。本プロジェクトで開発したスマート・イオンセンサアレイ集積回路を用いた在宅医療・遠隔医療支援システムを構築する。
- ② 研究開発の進捗状況  
A-STEP 開始時の TRL レベル:3                      A-STEP 終了時の TRL レベル:5
- ③ 上市目標時期(製品、サービス毎):2021 年試験運用、2022-2026 年診断項目の拡大
- ③ 市場規模:世界のバイオセンサ分野 10,000 億円
- ④ 目標の市場獲得シェア: 10%
- ⑤ 今後必要な研究開発資金:年 1 億円
- ⑥ 今後の研究開発資金源:JST 資金の可能性、企業の自己資金・他社からの投融資を検討
- ⑦ 上市のために達成すべき目標/解決すべき課題とその達成/解決方法  
動作マージンの拡大、チップの歩留り向上、チップ表面の状態制御、洗浄法の確立、検体の前処理法の確立、在宅医療・遠隔医療システムの開発、在宅医療・遠隔医療支援小型診断装置の製品化

以上