

浦岡行治

奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 教授

生体超分子援用フロンティアプロセスによる高機能化ナノシステム

## §1. 研究実施体制

### (1)「浦岡」グループ

①研究代表者: 浦岡 行治 (奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科、教授)

#### ②研究項目

- ・ 三次元フローティングゲートメモリの研究
- ・ ナノドットを用いたシリコン薄膜の低温結晶化
- ・ ナノドットを用いた抵抗変化型メモリ
- ・ プラズモン効果を目指したナノ構造制御

### (2)「富田」グループ

①主たる共同研究者: 富田知志 (奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科、助教)

#### ②研究項目

生体超分子の光学メタマテリアルへの応用

- ・ 変異型 TRAP タンパク質を用いたナノ構造の作製
- ・ ペプチド融合タバコモザイクウイルスを用いた金属ナノ構造の作製と構造制御
- ・ 変異型タバコモザイクウイルスコートタンパク質を用いた金属ナノ構造の作製

### (3)「渡部」グループ

①主たる共同研究者: 渡部平司 (大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻、教授)

#### ②研究項目

機能性基板/生体超分子界面反応メカニズムの解明とその制御技術の研究

- ・ チタン認識ペプチド修飾フェリチンの選択吸着機構解明
- ・ バイオナノプロセスによる表面プラズモン共鳴応用電子デバイスの開発

(4)「芝」グループ

①主たる共同研究者:芝清隆(公益財団法人がん研究会がん研究所蛋白創製研究部、部長)

②研究項目

生体超分子のバイオセンサーへの応用

- ・ フェリチンをベースとした新しいバイオセンサーの開発

(5)「磯野グループ」

①主たる共同研究者:磯野吉正(神戸大学大学院工学研究科、教授)

②研究項目

バイオ・MEMS 融合プロセスによる RF-MEMS 型水素ガスセンサの開発

- ・ フェリチン分子を触媒とした CVD 法による MWCNT の密度制御
- ・ CNT 実装 MEMS 共振器デバイスの開発とガスセンサ応用

(6)「熊谷グループ」

①主たる共同研究者:熊谷慎也(豊田工業大学大学院工学研究科、准教授)

②研究項目

生体超分子を利用した膜応力制御 MEMS デバイスの研究

- ・ フェリチンを利用した結晶化による MEMS 用シリコン薄膜中の残留応力の制御
- ・ フェリチンを利用した MEMS 用シリコン薄膜中の結晶化領域の位置制御
- ・ フェリチンを利用した結晶化 Si 薄膜を用いた MEMS デバイスの試作および動作特性評価

## § 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

研究のねらい:本研究は、生体超分子のみが持つ優れた機能である、自己組織化能、特異的無機材料認識能力を活用し、それによって初めて可能となるナノシステムを提案するものである。ここでは、主にタンパクやペプチドなどを用いて、電子デバイスだけでなく、MEMS、フォトニクス、バイオ、医療など様々な方面において応用し、その機能の本質を見極めることを目的とする。

これまでの研究の概要:本研究グループが最も力点を置く電子デバイスにおいては、不揮発性メモリやシリコンを中心とした半導体薄膜の低温結晶化など、情報化社会を支える半導体素子の中核となる材料の開発を展開してきた。微細化に限界の見える半導体プロセス・デバイス技術において、本材料の持つ自己組織化機能や選択配置技術など優れた能力によって、新たな機能を付加することができ、将来の活路を模索してきた。

研究進捗状況と成果:本年は、その研究活動の中で最も重要な節目の年であり、大きなインパクトのある成果を多く発信することができた。なお、寒川チームとの共同研究においても、新型高効率太陽電池の実現を目指してデバイスプロセスの構築中である。作製条件(薄膜の形成条件、熱処理条件)について最適化を進めている。

### A. 電子デバイスへの応用(浦岡)

Bio-LBL法と呼ばれるナノドットの積層化の手法を確立し、多層ナノドットを持つフローティングゲートメモリの実証に成功し、すぐれたメモリ特性を確認した。Coナノドット層の層数に比例して、ヒステリシス幅が拡大する傾向が観測された。これは、ナノドット層数を増加させることで、ナノドットの吸着密度が増大し、ナノドット層に注入される電荷量が増大したためであると考えられる<sup>A-1)</sup>。

また、ナノドットを金属電極とした微細な抵抗変化型メモリのスイッチングに成功し、ナノドット1個に対応する超微細メモリへの道を拓いた<sup>A-7)</sup>。特異的認識能力を持つ金ナノ粒子により、抵抗変化メモリセル内にランダムに形成されるフィラメントの位置制御が可能となった。フィラメントの形成には、NiO成膜時に生成される局所欠陥が深く関係することを明らかにした。また、メモリセル内に金属ナノドットを配置することで、フィラメント形成電圧の低減など性能向上が期待できることが明らかとなった。

さらに、Si薄膜の低温結晶化においては、Niナノドットを内包するタンパクを利用することで、低温で高品質な薄膜が得られることを薄膜トランジスタの性能評価から明らかになった<sup>A-2)</sup>。ナノドットを利用することで、金属不純物が劇的に低減することができ、また、ドットを選択配置することで、結晶粒界の位置を制御できた。さらにGe薄膜の結晶化にCuを内包するタンパクを利用することで、300°C以下の超低温結晶化を確認した。

### B. 機能性基板/生体超分子界面反応メカニズムの解明とその制御技術の研究(渡部)

生体超分子の無機材料表面への選択吸着メカニズム解明に向け、原子層Ti被覆SiO<sub>2</sub>表面

におけるTi認識ペプチド修飾フェリチンの吸着特性を評価し、ナノスケールで分散した局所電荷により選択吸着が発現することを明らかにした<sup>B-1)</sup>。また本実験結果に基づき、Ti認識ペプチドの吸着力をペプチドの荷電部位をアラニン置換することで制御可能であることを示し、界面活性剤非存在下においてもTiパターン上への選択吸着を実現した。一方、プラズモニックデバイス創成のためのポータープロテイン援用ナノ粒子高密度配置技術を開発中であり、可視域にプラズモン吸収を有した金ナノ粒子を生体超分子で覆い、これをTiパターン上に高密度で選択配置する技術を確立した。またナノ粒子配置後の生体分子剥離技術として、大気圧Heプラズマ処理を提案し、その優位性実証に成功した。加えて、透明導電膜上にポータープロテイン援用技術で金ナノ粒子を高密度配置したデバイス構造において、プラズモン共鳴を反映した電流増幅効果を確認した。

### C. バイオ・MEMS融合プロセスによるRF-MEMS型水素ガスセンサの開発（磯野）

フェリチンを用いて各分子内に含まれる鉄ナノ粒子を触媒とした熱 CVD プロセスにより、合成するCNTの密度を制御することを可能にした。基板へ吸着させるフェリチンの密度を制御する手法を確立したことにより、その吸着密度に依存して作製するCNTの密度を制御できるようになった<sup>c-1)</sup>。従来の触媒の扱い方と比較すると、基板上へ蒸着した鉄薄膜では触媒の密度というよりその薄膜の厚さを制御するのに対し、フェリチンの吸着では鉄ナノ粒子の粒径を維持しつつ吸着密度自体を制御することになる。このような違いが熱CVD時におけるCNTの成長形態に影響を及ぼすと考えられる。

Si酸化膜表面に高密度で局所選択的なCNT作製を行うことが可能となったため、CNTを振動子部分に実装したMEMS共振器型ガスセンサへの応用展開が可能となった<sup>c-2)</sup>。開発を進めているガスセンサでは、燃料電池に使われることが想定される典型的な水素貯蔵用圧力容器に適合する機構設計をおこなった。CNTとガスの相互作用を検出することによって二種類の雰囲気を識別する機構を持つセンサを、断熱のため二重構造となっている容器壁面の間の真空層に設置することを想定する。これによって、内壁の損傷による水素の漏出と外壁の損傷による空気の流入とを識別するという原理である。共振器の性能は当然その具体的な形状寸法に大きく依存するため、駆動力やQ値や共振周波数のトレードオフに留意しながら振動子の寸法形状設計を行った。

### D. 膜応力制御型MEMSデバイスへの応用（熊谷）

MILCを応用して、結晶化構造を制御したポリシリコン薄膜を用いて静電駆動型のMEMS振動子を試作した。デバイスの静電駆動には導電性が必要であるため、PおよびBをイオン注入した薄膜に対して、MILCを試みた。P注入Si薄膜では比較的大きな結晶粒が確認されたが( $\phi 100\mu\text{m}$ )、Si薄膜中に結晶粒が分散していた。結晶粒の間は微結晶状態になっていると考えられる。一方、B注入薄膜では $\phi 50\mu\text{m}$ の結晶粒が確認された。結晶粒は隣接する結晶粒と接しており、微結晶領域も少なく、デバイス応用に適していると考えられる。B注入Si薄膜について結晶化誘起応力を評価したところ、1000MPa以上の応力値が

確認された。論文報告値[800MPa, Miura et al., Appl. Phys. Lett. **60**, 2746 (1992)]を上回る応力値を達成した。Niフェリチンのパターン配置を利用して、結晶化領域の位置決めをデバイス試作に取り入れた。振動子を支持するトーションバー全体を結晶化することができ、作製の歩留まりが50%から92%に向上した。

#### E. 生体超分子のバイオセンサへの応用(芝)

すでに組織球性リンパ腫から樹立されたヒト単球様細胞株、U937を用い、この細胞に強く結合し、他の調べた細胞には結合しないU81ペプチドを本研究で取得しているが、このペプチドをフェリチンに実装すると、フェリチンに予期せぬ凝集能が生まれてくる。そこで、U81ペプチドの結合に関与していない残基を同定し、この残基を合理的に返還することで凝集能を消失することに成功した。次に、この分散化U81提示フェリチンを、酸性で二量体に分解するフェリチン系に移植した後、二量体を精製して金粒子にコートする方法で、金粒子とのコンジュゲートを作製したが、本来の特異的細胞結合性を失ってしまった。そこで、インタクトな状態のU81フェリチンの内部空間に金粒子を形成させる条件を探索し、それを探し出すことに成功した。ジルコニアに結合するペプチドを論文発表した<sup>E-1)</sup>。

#### F. 生体超分子の光学メタマテリアルへの応用(富田)

直径8nmのリングを形成するTRAP蛋白質の、リング外周にシステイン残基が配置されるような変異体(K35C)を作製した<sup>F-1)</sup>。K35Cと直径1.4nmの金ナノ粒子を溶液中で混合させると、直径約22nmの蛋白質籠状構造が形成されることを発見した。蛋白質に対する金ナノ粒子の濃度を増加させると、直径約16nmと小さな籠状構造が現れた。籠状構造のこのサイズ分布は、ウイルスの表皮タンパク質によるカプシド構造を連想させる。よって我々は作製した蛋白質籠状構造を、人工カプシドと名付けた。現在、人工カプシドの遺伝子デリバリ、医薬デリバリへの応用を目指して研究を進めている。

また、金属に選択的に結合するペプチドを提示したタバコモザイクウイルス(TMV)変異体を作製し、その表面に金ナノ粒子を析出させた<sup>F-2)</sup>。この複合体の円偏光二色性(CD)を測定した。可視光領域では、金ナノ粒子の局在表面プラズモンによる吸収によって誘起されるCDピークが、確認された。また紫外領域でも、TMVのコート蛋白質由来のCDピークが、増強され、変化することを確認した。これらの成果は複合体が、負の屈折を可能にする光領域でのカイラルメタ分子として機能する可能性を示唆している。

今後の見通し:

電子デバイスに関しては当初の目標はほぼクリアできる見通しがついたが、新たな目標や課題がさらに明らかになった。特に、抵抗変化型メモリの結果は興味深いものがあり、抵抗変化のメカニズム解明をしながら、クロスバー型デバイスへの新たな応用への道を開拓する。また、フローティングゲートメモリ、Si や Ge 薄膜素子などそれぞれの新しい技術において、従来技術とのベン

チマークをクリアにしていく予定である。一方、ペプチド・アプタマでは金ナノ粒子内包フェリチンがどれだけセンサーとして有利であるのか、定量的に明らかにしてゆく。光学メタマテリアルは多くの研究がなされている中で、その特徴を明確にし、応用分野を見極めていく予定である。

### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

- 論文詳細情報

- A-1 Kosuke Ohara, Bin Zheng, Mutsunori Uenuma, Yasuaki Ishikawa, Kiyotaka Shiba, Ichiro Yamashita, and Yukiharu Uraoka, “Three Dimensional Nanodot-type Floating Gate Memory Fabricated by Bio-layer-by-layer”, *Applied Physics Express*, **4** (2011) 085004. **DOI:** 10.1143/APEX.4.085004
- A-2 Yosuke Tojo, Atsushi Miura, Ichiro Yamashita, and Yukiharu Uraoka, “Positional Control of Crystal Grains in Silicon Thin Film Utilizing Cage-Shaped Protein”, *Jpn. J. Appl. Phys.* **50** (2011) 04DL12. (**DOI:** 10.1143/JJAP.50.04DL12)
- A-3 Kosuke Ohara, Yosuke Tojo, Ichiro Yamashita, Toshitake Yaegashi, Masahiro Moniwa, Masaki Yoshimaru, and Yukiharu Uraoka, “Floating Gate Memory With Biomineralized Nanodots Embedded in HfO<sub>2</sub>”, *IEEE Transactions on Nanotechnology*, **10**, 3, p.576, 2011. (**DOI:**10.1109/TNANO.2010.2053852)
- A-4 Bin Zheng, Mutsunori Uenuma, Kenji Iwahori, Naofumi Okamoto, Yasuaki Ishikawa, Yukiharu Uraoka, and Ichiro Yamashita, “Sterically controlled docking of gold nanoparticles on ferritin surface by DNA hybridization”, *Nanotechnology*, **22**, 27, 275312, 2011.
- A-5 Mutsunori Uenuma, Bin Zheng, Takanori Imazawa, Masahiro Horita, Takashi Nishida, Yasuaki Ishikawa, Heiji Watanabe, Ichiro Yamashita, and Yukiharu Uraoka, “Metal-nanoparticle-induced crystallization of amorphous Ge film using ferritin”, *Applied Surface Science*, **258**, 8, p.3410, 2011. (doi:10.1016/j.apsusc.2011.11.076)
- A-6 Ippei Inoue, Bin Zheng, Kiyoshi Watanabe, Yasuaki Ishikawa, Kiyotake Shiba, Hisashi Yasueda, Yukiharu Uraoka, and Ichiro Yamashita, “A novel bifunctional protein supramolecule for construction of carbon nanotube-titanium hybrid material”, *Chemical Communications*, **47**, 47, 12649, 2011. (**DOI:** 10.1039/C1CC15221A)

- A-7 Mutsunori Uenuma, Bin Zhen, Kentaro Kawano, Masohiro Horita, Yasuaki Ishikawa, Ichiro Yamashita and Yukiharu Uraoka, "Guided filament formation in NiO-resistive random access memory by embedding gold nanoparticles, Applied Physics Letters, 100, 083105(2012). (doi.org/10.1063/1.3688053)
- A-8 Takashi Nishida, Kazushi Fuse, Mamoru Furuta, Yasuaki Ishikawa, and Yukiharu Uraoka, "Crystallization Using Biomineralized Nickel Nanodots of Amorphous Silicon Thick Films Deposited by Chemical Vapor Deposition, Sputtering and Electron Beam Evaporation", Japanese Journal of Applied Physics, 51 (2012) 03CA01. (DOI: 10.1143/JJAP.51.03CA01)
- B-1 T. Hashimoto, K. Gamo, M. Fukuta, B. Zheng, N. Zettsu, I. Yamashita, Y. Uraoka, and H. Watanabe, "Control of selective adsorption behavior of Ti-binding ferritin on a SiO<sub>2</sub> substrate by atomic-scale modulation of local surface charges", Applied Physics Letters 99, 263701 (2011). (doi.org/10.1063/1.3672043)
- C-1 Itsuo Hanasaki, Toshihiro Tanaka, Yoshitada Isono, Bin Zheng, Yukiharu Uraoka, Ichiro Yamashita, "Location and Density Control of Carbon Nanotubes Synthesized Using Ferritin Molecules", Japanese Journal of Applied Physics, Vol.50, 075102, 2011. (DOI :10.1143/JJAP.50.075102)
- C-2 Itsuo Hanasaki, Yoshitada Isono, Bin Zheng, Yukiharu Uraoka, Ichiro Yamashita, "Adsorption Density Control of Ferritin Molecules by Multistep Alternate Coating" Japanese Journal of Applied Physics, vol.50, 065201, 2011. (DOI: 10.1143/JJAP.50.065201)
- C-3 Hiroshi Kinoshita, Yoshitada Isono and Nobuo Ohmae, "Bonding of a Carbon Nanotube Film to a Au Film at Low Temperature and Contact Resistance of the Film under Micronewton Loads", Tribology (Online), Vol. 6, No. 4, pp.189-192, 2011. (doi:10.2474/trol.6.189)
- E-1 Kazuhiko Hashimoto, Masao Yoshinari, Kenichi Matsuzaka, Kiyotaka Shiba, Takashi Inoue, "Identification of peptide motif that binds to the surface of zirconia", Dental Materials Journal vol. 30, No. 6, pp. 935-940, 2011 (DOI:10.4012/dmj.2011-161)
- F-1 Ali D. Malay, Jonathan G. Heddle, Satoshi Tomita, Kenji Iwasaki, Naoyuki Miyazaki, Koji Sumitomo, Hisao Yanagi, Ichiro Yamashita, Yukiharu Uraoka, "Gold Nanoparticle-Induced Formation of Artificial Protein Capsids", Nano Letters, ASAP Article, (2012). (DOI: 10.1021/nl3002155)
- F-2 Mime Kobayashi, Ichiro Yamashita, Yukiharu Uraoka, Kiyotaka Shiba, Satoshi Tomita, "Gold nanostructures using tobacco mosaic viruses for optical metamaterials" Proceeding of SPIE, Vol. 8070, 80700C (2011).

(doi:10.1117/12.886652)

**(3-2) 知財出願**

① 平成 23 年度特許出願件数(国内 0 件)

② CREST 研究期間累積件数(国内 7 件)