

## バイオ CMOS テクノロジーの創成による 小型可搬型・遺伝子ベース検査診断システム

BioCMOS technology and  
its application to portable biosensor instruments

中里 和郎 (NAKAZATO KAZUO)

名古屋大学・大学院工学研究科・教授



### 研究の概要

半導体集積回路とバイオテクノロジーとを融合することにより、半導体集積回路の医療・健康・環境分野への応用の道を拓き、在宅医療や出先での検診、売り場での遺伝子ベース検査が可能な小型・可搬型装置を実現する。本研究では、同時に並行して多数の計測を行うセンサ・アレイ集積チップを実現するためのバイオ CMOS テクノロジーを開発する。

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電子デバイス・電子機器

キーワード：電子デバイス・集積回路

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化・成熟社会への移行に伴い、健康・医療への比重が高まっている。半導体集積回路の発展に伴い、その小型・低消費電力・システム化のメリットを、情報通信分野のみならず医療や健康・環境の分野に応用することが可能となった。

### 2. 研究の目的

半導体集積回路とバイオテクノロジーとを融合したバイオ CMOS テクノロジーの基礎を築く。半導体集積回路の医療・健康分野への応用の道を拓くことにより、在宅医療や出先での検診、売り場での遺伝子ベース検査が可能な小型・可搬型装置を実現する。

### 3. 研究の方法

同時に並行して多数の計測を行うセンサ・アレイ集積チップを実現するために、バイオ CMOS 複合化技術、センサ・インターフェース回路技術、センサ・システム技術、実装技術を研究開発し、バイオ CMOS テクノロジーの基礎を構築する。

センサ・アレイを用いる目的は、①化学反応を2次元像として捉える電気化学顕微鏡、②DNA 検査等、多種の分子配列を同時並行して検出、③統計分布としての検出、④電極汚れ・トランジスタ絶縁破壊対策としての冗長性確保にある。

### 4. これまでの成果

#### 1. バイオ CMOS 複合化技術

半導体・溶液・分子複合系の3次元シミュレーション技術を開発した。溶液中のイオン電荷分布に基づいて半導体界面での電位を計算する方法を開発し、DNA 検出信号に対する支持塩濃度・DNA 密度の最適化が可能になった。また、酸化還元電流を計算する方法を開発し、電極構造の最適化が可能になった。

#### 2. センサ・インターフェース回路技術

半導体集積チップ上で電気化学計測を2次元アレイ・実時間で回路を開発した。電気化学計測法としては、電位（電荷）、電流、インピーダンスの3方式を研究した。

**電位検出** 電位検出回路として CMOS source-drain follower回路を開発し、16x16 センサアレイを作成した。この回路を用いてプローブDNAの固定とハイブリダイゼーションの分布を捉えることに成功した。検出電位は電極と分子の界面状態・溶液のイオン分布に依存し、確率的である。DNAハイブリダイゼーション信号は中央値 12mV、ばらつき(3σ) 10mVの正規分布の他に電極よごとみられる異常分布からなり、統計的な検出の必要性が示された。電位検出センサアレイとして、完成度の高い標準チップが実現できたと考えている。現在の課題は実計測での信号の再現性・安定性にある。

また、多くの生体反応によりプロトンが発生することから、pH 変化の検出は広い応用

が期待できる。本研究では、細菌検査を目的に、乳酸菌の資化反応から生じる酸による pH 変化を観測した。比較実験として、培地（糖類がある溶液）とリン酸緩衝液（糖類がない溶液）の2種類の溶液に乳酸菌を投入し、pH の変化を観測した結果、培地のみ pH 変化を検出した。現在の医療現場における細菌検査は時間を要するので、バイオセンサチップによって短時間で特定できるなら非常に有用なものとなる。

**電流検出** 作用電極の周りを補助電極で囲む微小電極アレイを提案した。補助電極により拡散層は作用電極周辺に閉じ込められるため、局所的な測定が可能になり、各作用電極上で球状の拡散層が形成され、定常電流が得られる。常に定常状態を維持する回路方式と電流バッファ回路を新たに考案した。これにより酸化還元電流の2次元分布をリアルタイムで観測することが可能となった。

**インピーダンス検出** インピーダンスは周波数の新たなパラメータにより、電位・電流とは異なる特性を見ることができ。インピーダンス計測では、2つの異なる周波数領域での測定を研究した。1つは低周波(<100 kHz)における電極-溶液界面の電気2重層容量、他の1つは中間周波数 (~1MHz) で観測できる電気2重層と直列に入る抵抗成分である。どちらも、分子の結合により、大きな変化が期待できる。低周波領域での電気2重層容量に対し、CBCMをベースに2次元アレイの回路を設計・試作し、DNAの検出を行った。また、基礎的な測定から、DNAハイブリダイゼーションによりDNAの抵抗成分が大きく変化することが示され、中間周波数領域での直列抵抗成分の計測が重要であることが判明し、中間周波数領域でのインピーダンスを計測する回路を新たに考案した。

### 3. センサ・システム技術

DNA のハイブリダイゼーションは環境温度の影響を受ける。また、微弱な分子を検出する方法として、分子を増幅しながら検出するリアルタイム PCR 法が有効と考えられる。これらを実現するため、チップにヒーターと温度計を組み込み、溶液を室温から 100°C まで制御することが可能となった。設定温度の 90% に達する時間はおよそ 2 秒であった。

### 4. 実装技術

チップは電氣的配線部と溶液接触部が混在し、従来の実装技術では不十分なため、パッケージ・IC ソケット・溶液セルを新たに設計した。また、スタンドアローンのデモ機を作製した。

### 5. 今後の計画

これまで、電位、電流、インピーダンス検出のためのセンサアレイ回路に重点を置いて研究を進めてきた。安定性・再現性にまだ課題が残るものの、スタンドアローン・デモ機でのバイオ反応の検出実験に成功しており、回路的な面での完成度は高い。

今後は、検出の安定性・再現性の確保に重点を置き、小型可搬型・遺伝子ベース検査診断システムとしての完成度を高め、これにより、半導体産業の医療・健康・環境への応用の分野を拓くことを目的とする。このため、半導体と分子の界面の制御、より安定な信号を得るための分子反応の制御と設計に重点を置く。また、新たなセンシング回路として、正弦波小信号(<10MHz)によるインピーダンス計測回路の設計・試作と、電位・電流・インピーダンス検出の統合化による総合的な検出法の開発を進める。

### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. J. Hasegawa, S. Uno, and K. Nakazato, "Amperometric Electrochemical Sensor Array for On-Chip Simultaneous Imaging Circuit and Microelectrode Design Considerations," *Jpn. J. Appl. Phys.*, to be published.
2. Y. B. Yusof, K. Sugimoto, H. Ozawa, S. Uno, and K. Nakazato, "On-chip Microelectrode Capacitance Measurement for Biosensing Applications," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **49**, 01AG05-1-6, 2010
3. S. Uno, M. Iio, H. Ozawa, and K. Nakazato, "Full Three-Dimensional Simulation of Ion-Sensitive Field-Effect Transistor Flatband Voltage Shifts Due to DNA Immobilization and Hybridization," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **49**, 01AG07-1-8, 2010
4. K. Nakazato, "Integrated ISFET Sensor Array," *Sensors*, **9**, 8831-8851, 2009
5. K. Nakazato, M. Ohura, and S. Uno, "CMOS cascode source-drain follower for monolithically integrated biosensor array," *IEICE Trans. Electron.*, **E91-C (9)**, 1505-1515, 2008

ホームページ等

<http://biocmos.com>