

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成28年度研究進捗評価用〕

平成25年度採択分
平成28年3月17日現在

化学集積回路の創成と医療機器への展開

Chemistry Integrated Circuit for Biomedical Equipment

課題番号：25220906

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

化学反応の検出，化学反応の制御，物質の効率的な輸送を半導体集積回路上で行うことにより，様々な化学反応をチップ上に集積した化学集積回路を実現する．特に，極微の生体分子を増幅しながら化学反応の検出を行う．医療・環境・健康への応用を目的に，取扱いに専門性を要せず短時間で分析可能で，ユビキタス情報社会と整合性の高い検査診断システムを構築する．

研究分野：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

半導体集積回路はこの半世紀に素子数で一億倍という驚異的な発展をなしとげた．この発展は今後とも続くと思われるが，その性能向上を単に情報通信分野にのみ用いるのではなく，医療・環境・健康といった新しい分野に展開していくことも **More than Moore** として半導体工学発展の原動力となる．特に，成熟社会においては，物質への欲求は飽和し，健康への関心が比重を増す傾向にあり，個々人の体質にあったケア，食品検査，感染症水際防止，予防医学，在宅医療等で中心的な役割を演ずる小型可搬型の検査診断システムが大きな産業に成長すると期待されている．特に，検体に特別な処理を施さないラベルフリーで，ユビキタス情報社会と整合性の高い電氣的検出法を用いた検査診断 LSI は大きな可能性を潜めている．

2. 研究の目的

本研究は，化学反応の検出，化学反応の制御，物質の効率的な輸送を半導体集積回路上で行うことにより，様々な化学反応をチップ上に集積した化学集積回路の実現を目的とする．この化学集積回路は，医療・環境・健康への応用が最も期待される分野である．検査診断システムにおいては，その取扱いに専門性を要せず短時間で分析可能で，ユビキタス情報社会と整合性の高いことが求められ，その上で極微の生体分子を検出することが最重要課題となる．本研究の主な目的は，生体分子の増幅を行いながら化学反応の検出を行う化学集積回路の実現にある．

3. 研究の方法

1. 生体分子のオンチップ・リアルタイム増幅検出：極微の生体分子を検出するため，オンチップでリアルタイムに生体分子を増幅しながら検出する技術を体系化する．生体分子の検出に最適化した化学反応系の設計，増幅に最適化した多重ウエル構造，生体分子増幅の電氣的制御を探索する．
2. 生体1分子分布の電氣的計測：生体1分子を同時並行で電氣的に検出し，分布として計測する技術を確立する．
3. 化学反応検出制御回路：これまでのスタティック・センサセル回路の最適化を行うと伴に，ダイナミック・センサセル回路の開発と生体分子のフロー検出技術を確立する．
4. 化学集積回路に向けたマイクロフルイド形成：半導体集積回路上の化学反応のアイソレーション・配線技術としてのマイクロフルイド形成技術を確立する．
5. 検査・診断総合システム構築：装置の小型化，検査の完全自動化のため，溶液の供給・排出を行う溶液搬送系，半導体チップの制御・データ取得，診断結果の表示，データ転送を含むシステムを設計し，プロトタイプ機を作製すると伴に，医療機器への展開を図る．

4. これまでの成果

1. 生体分子のオンチップ・リアルタイム増幅検出：酸化還元電位検出法を用いた 64×64 電位センサアレイ集積回路を開発し，DNA塩基配列検出の基礎実験を行った．プライマー伸長反応に伴って放出されるピロリン酸

を PPase, GAPDH, Diaphorase の 3 酵素を用いた酵素反応により, フェリシアン・フェロシアン濃度比に変換して検出する. 酸化還元電位は非常に安定で 20dB 以上の大きな S/N 比を得ることに成功した. この酸化還元電位センサアレイを用いて, 温度により生体分子を増幅しながら検出する実験系を構築した. 具体的には, NASBA(Nucleic Acid Sequence Based Amplification)法を用いマイクロ RNA を 10 万倍まで増幅させながら検出するリアルタイム RNA 検出法により, 初期の癌や極微のウィルスの発現を検出する. 精密な温度制御が必要なため, 専用のパッケージおよび温度制御装置を設計・試作し, 実験に着手した.

2. 生体 1 分子分布の電氣的計測: 生体 1 分子を同時並行で電氣的に検出する方法として, 酸化還元電流とインピーダンスを用いる方法を検討し, 電流により細菌の数をカウントするセンサの基礎実験を行った. 微細な金電極を形成するため, 標準 CMOS の最上層配線である Al を無電解 Au メッキする自己整合プロセスを開発し, バクテリアサイズ (1 μ m) のビーズ及びヒラ細胞の検出に成功した.

3. 化学反応検出制御回路: スタティック・センサセル回路として電位, 電流, インピーダンス, 光を統合した標準・汎用チップを設計・試作した. 電位, 電流, インピーダンス, 光はセンサセルから電流信号としてアレイ周辺回路に伝えられ, キャパシタに積算することにより, S/N 比を向上させる構成とした. 周辺回路では電流ベースに信号処理を行うことを基本方針とし, 新たに電流モードミキサ回路と電流モード Δ - Σ ADC (Analog-to-Digital Converter) を考案した.

ダイナミック・センサセルとして, アナログ検出信号を電流パルスの時間幅で表す CMATC(Current-Mode Analog-to-Time Converter), および, 時間の対数をデジタル信号に変換する TDC(Time-to-Digital Converter)を新たに提案し, 試作により時間分解能・消費電力ともに従来回路に比べ 1/25 の向上と 6 桁の高ダイナミックレンジを実証した.

生体分子のフロー検出技術として, 神経形態システム (Neuromorphic System) によるイベントドリブン型センサ回路のバイオセンサ応用への可能性を検討し, セルレベルでの回路検証, 試作, 評価を行うことによりサブスレッショルド領域で動作する同回路の実現手段を確立した. 更にバイオセンサアレ

イの実現に向けて, AER (Address Event Representation)非同期通信プロトコルと整合性を持たせたロジック回路の回路検証, 試作, 評価を行った.

化学反応の制御技術として, マイクロフルイドによる流れ制御, 電界による電気泳動, 磁場による磁性ビーズの輸送, ヒーターと温度計による温度制御, をチップ上で行う初期実験に成功した.

4. 化学集積回路に向けたマイクロフルイド形成: 半導体集積回路と PDMS のマイクロフルイドを一体化するプロセスを開発した.
5. 検査・診断総合システム構築: バッテリー駆動の小型分析装置を試作した. アルカリ電池 4 本でおおよそ 1 日の連続稼働が可能である. 双フロー系の参照電極を装置内に組み込むことにより, 装置の小型化に成功した. この装置は世界最大の分析機器展 PITTCON に名古屋大学として出展し, 高い評価を得た.

5. 今後の計画

化学集積回路の基礎技術が順調に立ち上がり, 今後は具体的な応用に絞り, その実現法, 高性能化に注力する. また, 試薬の供給法やチップの前処理法を含めて, その場ですべての処理できる可搬型装置の開発を進める. 特に, リアルタイム RNA 検出, 細菌カウントのプロトタイプ機を作製する.

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- 1) K. Niitsu, S. Ota, K. Gamo, H. Kondo, M. Hori, and K. Nakazato, "Development of Microelectrode Arrays Using Electroless Plating for CMOS-Based Direct Counting of Bacteria and HeLa Cells," *IEEE Trans. Biomedical Circuits and Systems*, 9(5), pp.607-619, 2015
 - 2) H. Ishihara, K. Niitsu, and K. Nakazato, "Analysis and Experimental Verification of DNA Single Base Polymerization Detection Using CMOS FET-Based Redox Potential Sensor Array," *Jpn. J. Appl. Phys.* 54, 04DL05, 2015
 - 3) T. Kuno, K. Niitsu, and K. Nakazato, "Amperometric Electrochemical Sensor Array for On-Chip Simultaneous Imaging," *Jpn. J. Appl. Phys.* 53, 04EL01, 2014
 - 4) K. Nakazato, "Chemistry integrated circuit - integration of chemical system on CMOS integrated circuit," *Philosophical Transactions A* 372, 20130109, 2014
- ホームページ等
<http://www.nuee.nagoya-u.ac.jp/labs/nakazatolab/>