

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03254

研究課題名(和文) Si微細トランジスタによる単一分子計測

研究課題名(英文) Measurements of a single molecule based on a Si fine structure transistor

研究代表者

中島 安理 (NAKAJIMA, ANRI)

広島大学・ナノデバイス・バイオ融合科学研究所・准教授

研究者番号：70304459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：最近、タンパク質を中心とした生体分子にかかわる現象を解明する強力な手段として単一分子計測が注目されている。本研究の目的は、ナノ構造を有する微細トランジスタバイオセンサーを用いて空間及び時間分解能に優れた単一分子計測を実現し、タンパク質とDNAの相互作用におけるダイナミクスを詳細に解明する事である。

ナノワイヤ電界効果トランジスタバイオセンサーのSiナノワイヤ部分及びSi単一電子トランジスタバイオセンサーのクーロン島部分の作製を試みた。更に研究が計画通り進まない場合に備えて、有機系材料やカーボン系材料を用いたナノ構造を有するバイオセンサーの作製に関する探索的研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は生命現象を深く理解する意義を持つだけでなく、健康で快適な社会の形成にも大きく貢献する意義を持つ。特に有機系材料やカーボン系材料を用いたナノ構造を有するバイオセンサーの作製に関する探索的研究においては、有機電子線レジストにフラレンを混合させて電気伝導性を持たせる検討を行った。この方法を用いると、電子線露光と現像のみの非常に簡単なプロセスで電気伝導性ナノ構造が形成できるので、高感度なバイオセンサーが非常に簡単に作製できる可能性が有り、学術的にも社会的にも意義がある。

研究成果の概要(英文)：Recently, measurements of single molecule have been attracted attention as a powerful means to clear the mechanism of phenomena related to biomolecules such as many kinds of proteins. The purpose of this study is to realize measurements of single molecule having high space and time resolutions by using the transistor biosensor with nanostructures and to clear the dynamics of interactions between proteins and DNAs through the measurements.

Fabrications of nanowire in a nanowire-transistor and of Coulomb island in single electron transistor have been tried. Exploratory study has also been carried out to use the organic and/or carbon materials for fabricating biosensors having nanostructures.

研究分野：ナノ材料・ナノデバイスの開発

キーワード：バイオセンサー ナノ構造

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

最近、タンパク質を中心とした生体分子に関わる現象を解明する強力な手段として単一分子計測が注目されている。単一分子計測の最大の長所は、一つの分子について時間とともに変化するパラメーターとその分布に関する知見が得られる点である。単一分子計測の威力が最大限発揮される系の一つに、DNA とタンパク質の相互作用に関する研究が挙げられる。この内、タンパク質が 2 本鎖 DNA 上の特定のサイトに達するダイナミクスは、生物学の根本的な問題として重要である。

一方、ラベルフリー（蛍光色素等のラベルを用いない）及び高空間・高時間分解能その場観察という観点から、ナノワイヤチャンネルを有する電界効果トランジスタ（FET）を用いたバイオセンサーが注目されている。米国のハーバード大学の Lieber 等のグループは 2001 年に、Si ナノワイヤの自然形成法を用いて 25pM のスレプトアビジン（蛋白質の一種）の検出を行った [Science 293, 1289(2001)]。2004 年には、ヒューレットパッカード社のグループが Si ナノワイヤ FET を用いて、12 塩基配列の標的 DNA を 25pM の溶液中で検出した [Nano Letters 4, 245 (2004)]。

また、ナノサイズの荷電標的分子に対して非常に高感度な検出が可能なデバイスとして、単一電子トランジスタ（SET）バイオセンサーが報告されている [Appl. Sci. Vol. 6, 94 (2016)]。Nakajima 等は、2011 年に SET を用いた pH センサーによる水素イオンの検出を行い [Appl. Phys. Lett. 98, Art. No. 123705 (2011)]、2012 年には蛋白質の一種であるスレプトアビジンの SET バイオセンサーによる検出も行った [Appl. Phys. Lett. 100, Art. No. 023704 (2012)]。2013 年には Si SET を用いたバイオセンサーによって、前立腺特異抗原 (PSA) を検出した [Appl. Phys. Lett. 103, Art. No. 043702 (2013)]。この検出は PSA のカットオフ濃度 4ng/ml においてであり、SET バイオセンサーの実用化の可能性を開いた。SET ではクーロン振動を利用でき、原理的にバイオ物質やイオンの検出感度を大きくできる。

この様にナノ構造を有するトランジスタを用いると高感度なバイオセンシングが可能となる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、これらのナノ構造を有する微細トランジスタバイオセンサーを用いて空間及び時間分解能に優れた単一分子計測を実現し、タンパク質と DNA の相互作用のダイナミクスを詳細に解明する事である。本研究は生命現象を深く理解する意義を持つだけでなく、健康で快適な社会の形成にも大きく貢献する意義も持つ。

### 3. 研究の方法

まず、Si ナノワイヤ FET 及び Si 単一電子トランジスタを有するバイオセンサーの作製を行う。これらのデバイスを有するバイオセンサーの作製プロセスを図 1 に示す。まず、SOI 基板の top-Si 層を薄膜化して 20nm 程度にする。次に、この層をリン拡散により高濃度ドーピングする。この後電子線リソグラフィを用い、1 次元多重ドットやナノワイヤ等のチャンネルのレジストパターンをソース/ドレイン領域のパターンとともに形成する。ドライエッチング後に等方的ウェットエッチングを行い、Si 多重ドットや Si ナノワイヤチャンネルのサイズ縮小と欠陥除去を行う。SET バイオセンサーにおいてはこのドットがクーロン島となる。続いて、Si 多重ドットや Si ナノワイヤの表面を熱酸化し、その上に減圧化学気相法で Si 窒化膜を堆積し、スタックゲート絶縁膜構造を形成する。ソース/ドレイン領域から Al 電極を引き出して形成した後に、溶液をゲート絶縁膜上に導入するためのマイクロ流路を形成する。最終的なデバイス構造を図 2 に示す。ゲート電圧は溶液を介して参照電極から印加する。SOI 基板の基板 Si とソースは接地する。

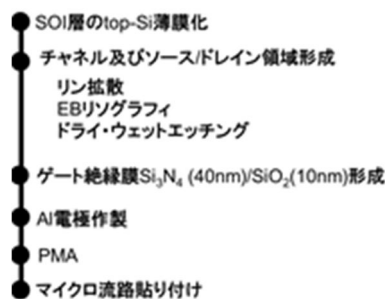


図1 Si ナノワイヤ FET 及び Si 単一電子トランジスタを有するバイオセンサーの作製プロセス。

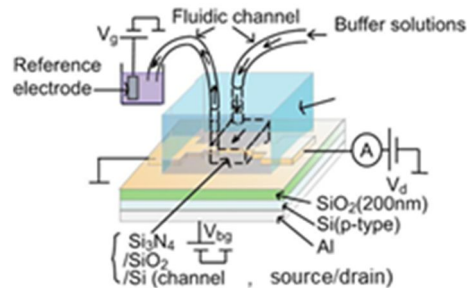


図2 Si ナノワイヤ FET 及び Si 単一電子トランジスタを有するバイオセンサーのデバイス構造。

上記の Si 系バイオセンサーの作製が計画通り進まない場合に備えて、有機材料系やカーボン材料系も含めて簡便に再現性良くナノワイヤ FET や単一電子トランジスタを有するバイオセンサーを作製する技術の探索も行う。

#### 4. 研究成果

最初に、Si ナノワイヤ FET 及び Si 単一電子トランジスタを有するバイオセンサーの作製について述べる。

Si 基板にネガ型電子線レジスト SAL601-2 をスピンコートし、その後エリオニクス製電子線露光装置を用いて、Si ナノワイヤ FET のためのナノワイヤ及び Si 単一電子トランジスタのためのクーロン島のレジストパターンについて最適露光条件の探索を行った。加速電圧 75[kV]、電流値 200[pA] でドーズ量を  $16[\mu\text{C}/\text{cm}^2]$  から  $112[\mu\text{C}/\text{cm}^2]$  の範囲で変化させた所、どちらのパターンについてもドーズ量  $32[\mu\text{C}/\text{cm}^2]$  付近で最も良い結果が得られた。しかしナノワイヤパターンについては、設計におけるナノワイヤ幅 50nm に対して、露光・現像後ではナノワイヤ幅は 80nm となり、設計よりもかなり大きくなった (図 3)。

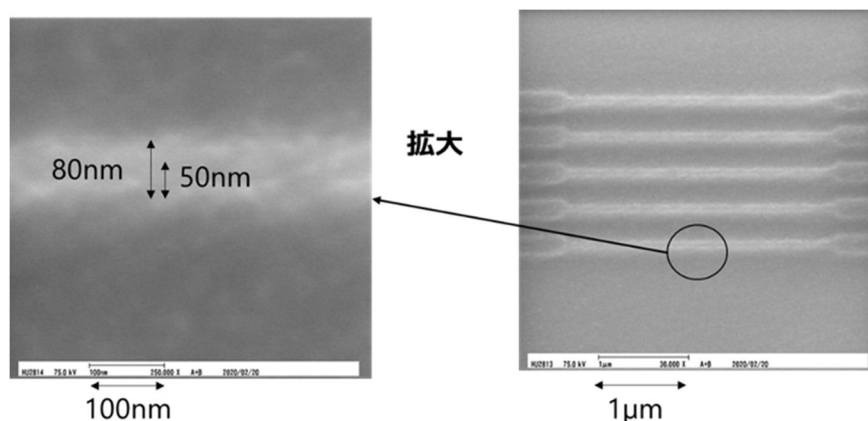


図 3 ドーズ量  $32[\mu\text{C}/\text{cm}^2]$  で電子線露光・現像後のナノワイヤレジストパターンの SEM 写真。拡大前 (右) と拡大後 (左)。

クーロン島のレジストパターンについても、設計におけるナノワイヤ幅 70nm、ナノドット幅 90nm に対して、露光後ではナノワイヤ幅は 100nm、ナノドット幅 135nm となり、設計よりもかなり大きくなった (図 4)。

今後は、加速電圧を増大させる等を行い、ナノワイヤとクーロン島のレジストパターンについて最適な電子線露光条件を決定する。

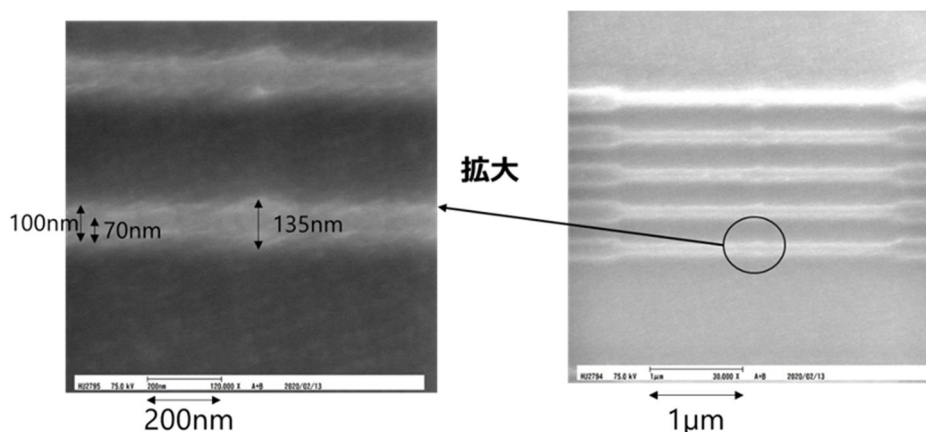


図 4 ドーズ量  $32[\mu\text{C}/\text{cm}^2]$  で電子線露光・現像後のクーロン島レジストパターンの SEM 写真。拡大前 (右) と拡大後 (左)。

次に有機材料系やカーボン材料系についても、ナノワイヤ FET や単一電子トランジスタを有するバイオセンサーを作製する技術の探索を行った。

簡便にこれらのデバイスを作製するために、有機電子線レジストにフラーレンを混合させて電気伝導性を持たせる事を検討した (図 5)。キャパシタのメモリ特性から、本材料中ではフラーレンを介してキャリアが伝導する事が判った (図 6)。また、本材料を用いて電気伝導性の有機ナノワイヤ構造を電子線露光と現像のみのプロセスで作製できる事が判った (図 7)。フラーレンはこの構造中で凝集し底面の直径が約 60nm の半球状構造をとっている事が判った (図 8 と図 9)。以上から、この材料を用いたナノ構造を有する高感度な有機バイオセンサーの実現可能性がある事が判った。



図5 (a) 用いた有機電子線レジスト ZEP520a 及び (b) 混合したフラーレン PCBM。

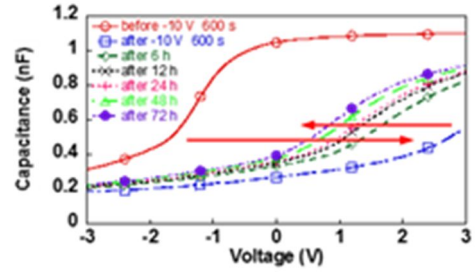


図6 フラーレン混合電子線レジストキャパシタの容量 - 電圧特性におけるメモリ保持特性。

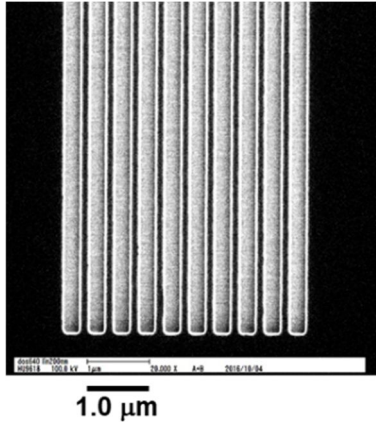


図7 電子線露光・現像により作製したフラーレン混合電子線レジストのナノワイヤ構造の走査型電子顕微鏡像。

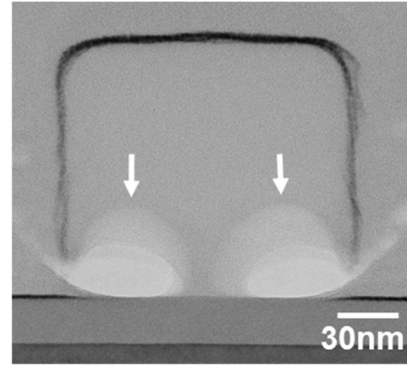


図8 電子線露光・現像により作製したフラーレン混合電子線レジストのナノワイヤ構造の断面透過型電子顕微鏡像。

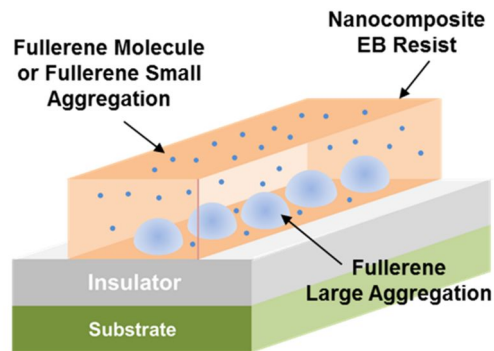


図9 電子線露光・現像により作製したフラーレン混合電子線レジストのナノワイヤ構造の模式図。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Anri Nakajima	4. 巻 6
2. 論文標題 Short Review on Fullerene-Containing Electrically Conducting Electron Beam Resist for Organic Biosensors with Nanostructures	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Techniques in Biology & Medicine	6. 最初と最後の頁 1000257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4172/2379-1764.1000257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Anri Nakajima
2. 発表標題 High Sensitive Biomolecule Detection Based on a Single-Electron Transistor
3. 学会等名 International Biotechnology Congress-2018 (IBC-2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Anri Nakajima
2. 発表標題 Highly Sensitive Biomolecule Detection with a Single-electron Transistor
3. 学会等名 Biomedical Engineering-2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Anri Nakajima
2. 発表標題 Fullerene-Containing Electrically Conductive Electron Beam Resist for Nanometer Lateral-Scale Organic Electronic Devices
3. 学会等名 The 26th Assembly of Advanced Materials Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	田部井 哲夫  (tabei tetsuo)		