

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：12101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K06369

研究課題名（和文）磁気ビーズと集積化磁気センサを利用した細胞観測システムの観測速度と精度の向上

研究課題名（英文）Improvement of Observation Speed and Accuracy on Cell Observation System using Magnet Beads and Integrated Magnetic Sensor

研究代表者

木村 孝之（Kimura, Takayuki）

茨城大学・理工学研究科（工学野）・准教授

研究者番号：50302328

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：磁気ビーズと集積化磁気センサを用いることで、創薬やスクリーニングに適用可能な細胞観測・順送り運搬システムに関する研究を行った。磁気ビーズを駆動するための微細なコイルや、そのビーズを観測するための磁気センサを、集積回路技術により作製した。作製した磁気センサでのノイズが入力磁場換算で0.21mTp-pまで低減することができた。また、作製したコイルにより、磁気ビーズを30 μ m/sの速度で運搬することができた。さらに磁気ビーズの位置検出処理を8000回/秒で行うための改良を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

磁気ビーズを操作するための微細コイルや、磁気ビーズを観測するための集積化センサに関する研究はこれまで行われてきているが、本研究の様に操作と観測を同時に行うシステムに関する研究はほとんど行われていない。本研究では研究代表者が実現してきた磁気ビーズの操作・観測システムにおいてボトルネックとなっていた磁気ビーズの操作速度と観測のスループットを向上することを目的とし、向上を実現できた。そのため、本システムを創薬やスクリーニングに応用することでより当該分野での研究効率を上げることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Using magnet beads and integrated magnetic sensor, cell observation and manipulation system, which could be used for drug development and screening, were studied. Fine coils driving magnet beads and a magnetic sensor observing those were fabricated by integrated circuit technique. Input referred noise of fabricated magnetic sensor was suppressed up to 0.21mTp-p. Magnet beads could be transferred by fabricated coil with 30 μ m/s. Moreover, processing method for position detection of magnetic beads was improved

研究分野：集積回路工学

キーワード：磁気センサ 集積化センサ 微細コイル 位相限定相関 ホール素子 CMOS

1. 研究開始当初の背景

近年、射出成型したプラスチックにより作製した小型の反応チップを用いて DNA や細胞などのバイオ材料のセンシングや反応、抽出、検出を行うマイクロチップ解析システムに関する研究が行われている。このようなシステムでは数ミリ程度の領域で反応が起きるため、従来の手法に比べて試料や試薬の使用を抑え低コストで解析が行える。さらに、バイオ材料を単体で移動し接触させる事で反応をコントロールできれば、反応や抽出をより少ない試料や試薬で実現でき、システムの小型化や創薬のスクリーニングの高効率化が期待される。

これまで、磁気ビーズ観測用の磁気センサに関する研究や直径 $20\mu\text{m}$ 程度の細胞の運搬(マニピュレーション)を実現する研究などがあった。しかし、バイオ材料の観測と運搬を同時に行い、バイオ材料の反応を小面積で制御できるシステムに関する研究はほとんど行われていない。この様なシステムを実現するために研究代表者は科学研究費補助金(基盤研究(C) 課題番号 25420317、課題名「磁気ビーズと集積化磁気センサを利用した細胞観測・順送り運搬システムに関する研究」、研究期間：平成25年～27年)の助成を受けて研究を行った。この研究の中で $7\mu\text{m}$ ピッチの磁気センサや運搬用コイルを製作し、実際に動作する事が確認出来ている。しかし、その測定結果から磁気センサの出力に低周波ノイズが多く、ビーズによる微小磁場を精度良く測定するためにはさらなるセンサの改良が必要である。また、運搬用コイルに関しても製造プロセスの制限から発生できる磁束がセンサ表面で 5mT 程度と小さく、そのため運搬速度が 10m/s に留まっていた。

上記の通り、センサの低ノイズ化とコイルの運搬性能の向上が急務であった。

2. 研究の目的

本研究では磁気センサの製造に初めて SOTB(Silicon-on-Thin-Buried Oxide) プロセスを採用し、相関二重サンプリングの採用など回路的な工夫により磁気センサと磁気ビーズの順送り運搬機構の総合的な特性向上を目指す。具体的には研究期間中に「磁気ビーズのセンシング特性の向上」、「磁気ビーズの順送り運搬速度の向上」、「細胞の観測、順送り運搬システムの処理速度向上」を行い、低ノイズ化による $10\mu\text{m}$ 以下の細胞の観測精度の向上と順送り運搬速度の向上 ($10\mu\text{m/s}$ 以上) を実現することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では細胞操作とその場観察を LSI 単体で実現するために、3つの項目について研究を行った。

(1) 磁気ビーズ観測用の新しいセンサの開発

相関二重サンプリングに必要な機能を実デバイス上で実現するための回路設計を行う。また実際に集積回路として試作を行い、磁気ビーズの測定が行えるかを、微小磁場を測定することで確認を行う。

(2) 順送り運搬機構用コイルの SOTB プロセスへの最適化

これまでの研究で実現した磁気ビーズの順送り速度 (10m/s) を向上するため、本研究ではより大きな磁束密度を発生するコイルを実現することを目指す。これまでよりも大きな磁束密度を発生できるコイルの設計を、有限要素法シミュレーションを使用して行う。さらに LSI 製造プロセスにて設計したコイルを試作し、ビーズの運搬特性を調べ新しく設計したコイルの性能を明らかにする。

(3) 細胞の観測、順送り運搬システムの処理速度の向上

これまで実現されているシステムでの1秒あたりの位置の観測回数は2100回以下であった。本研究ではより高速の8000回/秒以上の観測を目指して信号処理方法や、データ入力回路の見直しを行う。信号処理はFPGA(Field Programmable Gate Array)を用いて実現する。本研究では、DSP(Digital Signal Processing) ユニットをこれまでよりも多く持つFPGAを用いて信号処理速度向上を目指す。

4. 研究成果

(1) 磁気ビーズ観測用の新しいセンサの開発

微小磁場を観測するために、集積化磁気センサにロックイン検出を導入した。本研究で設計・試作した磁気センサのチップ写真を図1に示す。図1の左の白枠が磁気センサアレイであり、右の白枠が出力アンプとなる。

まずこのセンサの性能を確認するために交流磁場を入力し、ノイズ特性を測定した。その結果、入力磁束換算のノイズは $0.21\text{mT}_{\text{p-p}}$ であった。この値は磁気ビーズを観測可能なオーダのノイズレベルであり、ノイズは十分低いことが確認できた。

続いて磁気ビーズを観測するために直流磁場でのロックイン検出を行った。この方法では磁気センサの電流を変調することで、直流磁場でもロックイン検出を実現する方法である。その結果、入力磁束換算で $40\text{mT}_{\text{p-p}}$ 程度のノイズが存在した。このように集積化磁気センサで直流磁場に対するロックイン検出を実現することができたが、ノイズは大きくなってしまった。考察の結果、これはセンサで生じるオフセットが原因である事が予想されたため、相関二重サンプリングにより除去可能であると考えた。

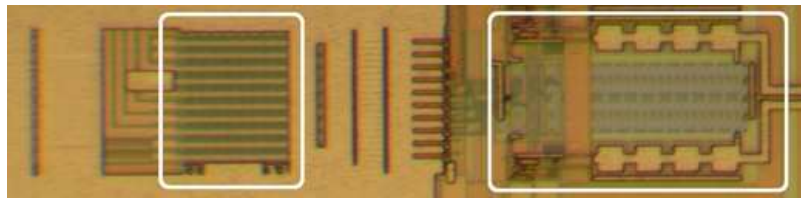


図1 集積化磁気センサチップ

さらに集積化磁気センサにおいてロックイン検出と相関二重サンプリングを同時に実現するための電流駆動方法を検討した。その駆動用の波形を図2に示す。磁気センサを構成するMOSFETのドレイン電圧を図2の様にすることで、ロックイン検出用の変調とオフセット除去のための相関二重サンプリングが実現可能となった。

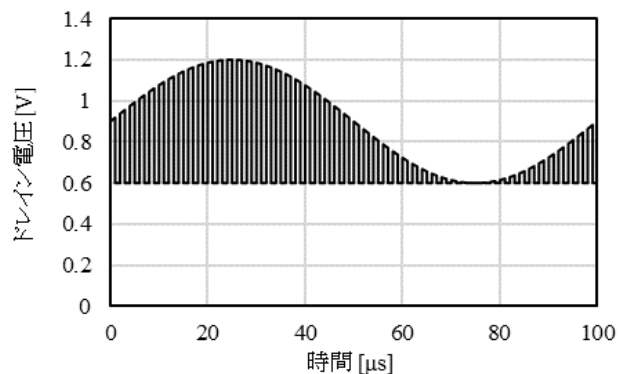


図2 駆動信号

この駆動信号を入力した磁気センサを使用して磁束を測定したところ、先行研究と同程度の $71\mu\text{m}/\text{mT}$ の感度を実現でき、ノイズも低減できた。その結果、 10mT までの観測が可能になった。新しい駆動方式によるサブ mT までの測定は時間が足りなかったためまだ実現できていないが、センサ出力の直線性の良い領域で測定を行うことで微小磁場の測定ができると思われる。

以上の様にロックイン検出と相関二重サンプリングを用いて直流磁場の測定が実現できたことで、磁気ビーズに限らず磁場検出による非接触の位置検出など工業的な分野への応用が期待できる。

(2) 順送り運搬機構用コイルの最適化

本研究では渦巻き状のコイルに加えて帯状の配線を追加することでコイルの最適化を行った。最適化には電磁界解析用のソフトウェアである FEMTET を使用した。その結果を図3に示す、渦巻き状コイルの下層に帯状の配線を追加し渦巻き状コイル間の移動をアシストするコイル構造を実現した。

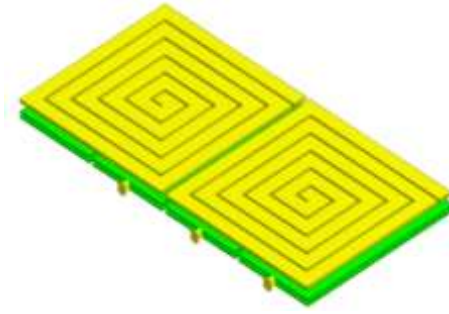


図3 最適化したコイル構造（黄色：丈夫渦巻き状コイル、緑色：下部帯状配線）

このコイルを集積回路製造プロセスで試作して磁気ビーズの駆動試験を行った。使用した磁気ビーズの直径は $4.5\mu\text{m}$ であった。図4に移動前後の磁気ビーズの写真を示す。チップ上の水滴表面の曲率のためピントが合わず見づらいが、磁気ビーズが図4(a)の矢印の位置から、図4(b)の矢印の位置まで約 $20\mu\text{m}$ を2秒かけて移動したことが確認できた。コイルからの磁束の強さは距離の2乗に反比例するため、ビーズの移動速度は非線形となるが、コイルに近いところで最大 $30\mu\text{m/s}$ の速度で移動していることが確認できた。

このような渦巻き状のコイルに帯状の配線を組み合わせた構造は本研究で初めて提案されており、さらに本研究の目標である $10\mu\text{m/s}$ 以上の移動速度も実現できた。このコイルを利用することで、タンパク質や細胞等を結合した磁気ビーズの移動をより高速に実現でき、創薬などの処理の高速化への貢献が期待される。

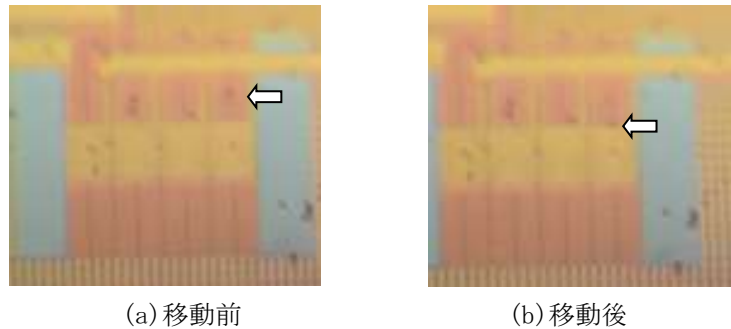


図4 コイルによる磁気ビーズの移動の様子

(3) 細胞の観測、順送り運搬システムの処理速度の向上

これまで処理システムはFPGA上で高位合成を使って開発を行ってきた。C言語ベースで開発ができるためプログラムの視認性が高いのが利点であるが、FPGAへ実装するためのコンパイルを行う際に無駄が多く処理回数が1秒間に2000回程度と遅かった。そこで高位合成を介さず、直接プログラムを作成することにより、処理速度の向上を行った。プログラムの改良時間がとれなかったため、処理の並列化は実現できなかったが、その状態でも 1.02ms で処理を終える事ができた。これをこれまでの研究と同程度の8並列に変更する事で目標である8000回/秒の処理が実現できると考えられる。

以上の様に処理時間を十分に速くできることが期待できることから、動く磁気ビーズの位置をブレが無い状態（つまり高速なシャッタを切るのと同様）で観測できるようになる。よって磁気ビーズを取り付けた細胞やタンパク質等のサンプルをより正確に位置制御することが可能になると期待できる。

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 0件）

1. 著者名 木村孝之、山根康平、増澤徹	4. 巻 139
2. 論文標題 2次元集積化磁気センサへの相関二重サンプリングの導入とノイズ低減に関する検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 電気学会論文誌E（センサ・マイクロマシン部門誌）	6. 最初と最後の頁 61,62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1541/ieejsmas.139.61	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山根康平・木村孝之・増澤徹
2. 発表標題 周波数分割多重によるロックイン検出の集積化磁気センサアレイへの導入
3. 学会等名 第36回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤村周平・山根康平・木村孝之・増澤徹
2. 発表標題 2次元集積化磁気センサとロックイン検出を用いた微小磁場の測定に関する検討
3. 学会等名 令和元年度電気学会東京支部茨城支所研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村 孝之, 山根 康平, 増澤 徹
2. 発表標題 2次元集積化磁気センサにおけるCDSIによる固定パターンノイズ低減に関する検討
3. 学会等名 第35回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井達彬, 木村孝之, 増澤 徹
2. 発表標題 FPGA実装を目的とした位相限定相関法によるサブピクセルレベルの高速位置検出に関する研究
3. 学会等名 平成30年度 電気学会東京支部茨城支所研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山根康平, 木村孝之, 増澤 徹
2. 発表標題 2次元集積化磁気センサ出力のロックイン検出に関する基礎的検討
3. 学会等名 平成30年度 電気学会東京支部茨城支所研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井達彬, 宇野一弥, 木村孝之, 増澤徹
2. 発表標題 集積化磁気センサの感度不均一性が位相限定相関法による位置検出に与える影響
3. 学会等名 電気学会 東京支部 茨城支所 研究発表会
4. 発表年 2017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 分担者	増澤 徹 (Masuzawa Toru) (40199691)	茨城大学・理工学研究科(工学野)・教授 (12101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------