

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月14日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21510126

研究課題名（和文） 生化学試験用投げ込み型1チップ温度計開発とその応用

研究課題名（英文） Development of a single-die type CMOS thermometer for general purpose in biochemical research

研究代表者

村上 裕二 (MURAKAMI YUJI)

広島大学・ナノデバイス・バイオ融合科学研究所・特任准教授

研究者番号：70272995

研究成果の概要（和文）：

生化学試験向けに市販されている試験管や、近年開発が進んでいるはマイクロバイオデバイスで、制約なく容易に温度計測できるように温度計機能に限定した簡素な小型LSIチップ開発を行うための技術構築を試みている。温度計、10ビットA/D変換器、送信機、メモリなどを含む1チップシステム化LSIを180nmプロセスにて2.5x2.5mmサイズで設計し、製作した。また、ポストプロセスでのアンテナ製作や微小生化学リアクタ製作技術としてマスクレス露光機による直接描画法を確立した。

研究成果の概要（英文）：

This research aimed to enhance the technologies to develop a sensor LSI as a very small thermometer for general purpose in biochemical research. No thermometers are applicable to direct measurement of the temperature of normal biochemical samples, because they are larger than typical aliquot of the samples, and are wired to outer recorder or some other devices. Controller, amps, 10 bit A/D converter, and transmitter of low electric power consumption were integrated in 2.5 x 2.5 mm chip and fabricated in 180 nm process. Direct patterning of thick-film photoresist for antenna formation in a post-process or biochemical reactor formation was also investigated.

Optimization experiments revealed that the characteristics of SU-8 after treatment with a 405 nm laser diode can be divided into four categories, including the category of the formation of a slightly condensed structure, which is difficult to distinguish to the category of the formation of a fully solidified structure, by normal optimization process.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学 マイクロ・ナノデバイス

キーワード：マイクロセンサー

1. 研究開始当初の背景

生化学反応は温度に対して敏感であり、反応制御のために温度制御を行うことは重要である。酵素反応や細胞培養などはもちろんのこと、PCRや温度感応性樹脂の利用のような積極的な温度変化を利用するものも多い。近年微細加工技術の進展に伴いマイクロバイオデバイス開発が盛んになってきた。とくに PDMS というシリコンゴムの微細加工技術が 1990 年代後半に導入されると、微細加工を専門としない生化学者がマイクロバイオデバイス活用研究に取り組めるようになってきた。これらのマイクロバイオデバイスにおいても温度制御は重要である。とくにマイクロデバイスでは熱容量が小さいため局所的な温度勾配が発生することが多く、反応場周辺は反応場と異なる温度であることを懸念すべきである。しかし、マイクロバイオデバイスはおろか、一般の生化学実験で多用されている 1.5mL サンプルチューブ(いわゆるエッペン)や、96 穴マイクロプレート中の試薬温度すら直接知る方法はない。ウォーターバスやホットプレート温度を持って、間接的に内部温度を類推するに留まっている。マイクロバイオデバイスの温度計測では、同様に外部の大量な熱媒体温度を測定する方法、微細加工技術で専用の温度計を開発してしまう手法、近接する位置まで穴を掘るなどして熱電対を配置する方法、蛍光色素などの温度感受性試薬を系中に導入して光学的に計測するもの、がある。

外部熱媒体でも近接する熱電対でも内部に温度勾配が形成されるような状況では参考値にしかなり得ない。その都度微細加工が必要な専用温度計は一般生化学者向けでない。温度感受性試薬はそれ自体が酵素反応や細胞培養を阻害する恐れが懸念される。

近年センサー開発のトレンドの一つにワイヤレス化がある。無線(RF)機能をもった ID(自己認識)タグが急速に広まっていることからこの技術にセンサー技術を載せてしまうものである。温度計について言えばすでに飲み込めるカプセル型のものが開発されている。RFID の中には日立製作所のムーチップのように、ダイサイズ(チップの大きさ)がサブミリで、電源を持たないものもある。その大きさまで小さくできるなら利用価値は高い。しかし実のところムーチップは数十 mm の外部アンテナが必要であり、組み立て工程のコストやアンテナを含めた大きさも考慮すると、1.5mL サンプルチューブ内やそれ以下の大きさの空間で利用する方式には適当でない。

2. 研究の目的

そこで本申請の研究開発では内部に温度計を有するシステム集積回路チップ開発に向けた技術構築を行う。

具体的には Rohm0.18um プロセスにて温度計を有するシステムチップ製作のためのテストチップ製作を行う。またポストプロセスでのアンテナ製

作や、マイクロ生化学試験デバイス製作に向けたフォトリソ工程についてマスクレス露光装置による直接描画方式を確立することで利用度を向上させる。

3. 研究の方法

集積回路については以下のように進めた。

生化学実験に用いる投げ込み型温度計として、対象とする温度範囲を 0°C~100°Cと設定した。この要求を満たすため、温度センサとして半導体の PN 接合の順方向電圧降下の温度変化を計測するものとし、二組のダイオードアレイから得られる信号を差動増幅する構造とした。ダイオードの p-n 接合の順方向電圧降下と差動増幅による温度計測する設計である。また、この範囲での要求分解能を 0.1 度とした。これに対応するため分解の 10bit の逐次比較型アナログ-デジタルコンバータ(ADC)を用いることとした。この 10bit の逐次比較型 AD コンバータの出力をシリアルデータとして無線送信を行う。今回は先行試作で不要と判断した Phase-Shift Keying (PSK)、送信出力変更のための回路を削除し、固定された出力により On-Off Keying による送信を行うこととした。上記の回路に加え、ロジック回路のクロックと無線のキャリアを兼ねるリングオシレータ、シーケンサを有する。また、無線給電による電源供給の可能性を探るため、ダイオード接続した FET により電圧降下の抑制を図った整流回路の TEG を備えている。さらに、測定データを記録、保持しワイヤレスで回収を行うために、120kbit の SRAM と無線送信部を設計した。アプリケーションとして広帯域が要求されず、電力供給に制限があることが予想されるため、低消費電力化を優先した設計となっている。

上記一連の回路とともに集積化、東京大学大規模 LSI 設計教育センターを通じた 180nm の CMOS プロセスを用いて 2.5mm 角のチップを試作した。温度センサ、AD コンバータ、無線部の動作確認を行った。

フォトリソグラフィ工程については以下のように進めた。

鏡面研磨したシリコンウエハ基板をホットプレートで 50 度に加熱し、50 μ m 厚のドライフィルムをハンドローラにより 1 層貼った。マスクレス露光装置を用いて半導体レーザ光源(波長 405nm)でテストパターンを露光した。本露光装置はデジタルマイクロミラーデバイス(DMD)を用いたデジタル画像(976×768pixel)をピクセルピッチ 1 μ m で縮小投影することを一つのショットとし、複数ショットをステージ移動によりつないで大面積露光を行う方式である。投影光学系焦点はウエハとレジストの界面をオフセット 0 とした。目的に応じてテストパターンを 1 ショット露光、通常ステージ移動による 2 ショット露光、そして 1 ショット内に多重露光した。露光後 90°C、10min のベークを行い、専用

現像液に浸漬して現像し、さらに現像液でリンスして、乾燥後に電子顕微鏡観察および段差測定を行った。

4. 研究成果

LSI製作:

生化学試験用の温度の有効桁数は最高精度でも3桁で十分だと考えられる、そこで、AD Convertorは10bit型の逐次比較型とした。逐次比較型とした理由は低電力で中程度の分解能を実現できるためである。容量アレイ型 DA Convertor と逐次比較型レジスタ(SAR: Successive Approximation Register)とラッチコンパレータで構成される。DA Convertorを構成するすべてのスイッチは電源電圧 VDD または GND に接続されており、SARによって逐次比較動作を行うように制御される。サンプルホールド回路はサンプリングスイッチと DA 変換器によって構成され、GND から VDD までのレイルトゥレイルの入力電圧範囲を実現した。また回路面積のほとんどを占める DA Convertor は、6bit 以降に直列の容量を追加することで一般的な構成に比べて面積を1/8以下にした。

温度計の利用法にはリアルタイム読み出しと、経時変化を記憶し、その履歴を無線通信確立後に読み出す方式とが考えられる。後者の場合、サンプリングレートは集積回路自身の熱容量によって微小な系中での追従遅延も予想できることから、現実的に1秒未満の時間精度に意味を持たせることは困難である。サンプリングレート1Hzで1時間分の10bitデータとして36kbit以上あれば十分な仕様と考えられる。他用途との設計共有を考慮し、今回は120kbitのSRAMを搭載することとした。この120kbit SRAMのために、2.5x2.5mmチップの半分を使用することになったが、用途に応じて適宜縮小できるよう、バンクメモリ方式とした。

設計した温度センサを有するシステムチップのレイアウト図を図1に示す。

以上をRohm社0.18 μ mプロセスルールで設計した(図1-5)。東京大学大規模集積システム設計教育研究センター(VDEC)の試作サービスによって試作した。

フォトリソグラフィ工程:

マスクレス露光機による単純な露光条件最適化値を用いた条件では大面積露光時にレジスト剥がれやショット間つなぎ部の縞形状発生など多くの問題が起こる。これはレジストの収縮が発生しているのではないかと考え、収縮について検討することにした。

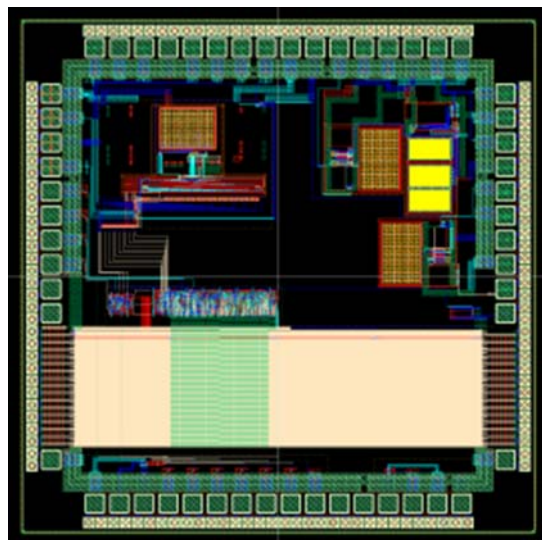


図1 設計したLSIのレイアウト

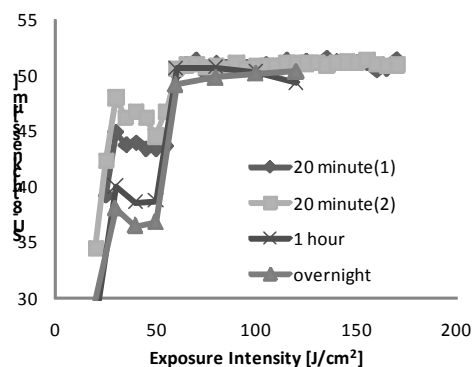


図2 膜厚の現像時間依存性

図2に示すグラフは、1ショット全面(976 \times 768 μ m)を50 μ m厚SU-8に露光量20~170 J/cm², 10 J/cm²ごと焦点オフセット0 μ mに設定して露光し、触針式表面形状測定器(DEKTAK 3, ULVAC)を用いて厚さを測定した結果である。グラフより60 J/cm²以下の露光量ではSU-8が収縮していることが確認でき、この原因は露光量不足であるとSU-8がすべて重合せず、現像工程時に溶出しているからだと考えられる。溶出現象は1時間現像液に浸漬すればほぼ完了することも確かめられた。図2のグラフから60 J/cm²以上の露光量であれば十分に見えるが、DEKTAK3により矩形の厚さ方向の形状を測定したところ、60~110 J/cm²の領域では、矩形の中心部が約2 μ mお椀型に窪み、矩形周辺部分では中央に向かって倒れこむようにテーパ形状になっていた。溶出現象が起こっていたとすると、矩形周辺部の収縮は側面が倒れることにより補われ、矩形中心部は厚さ方向にしか収縮出来

ないと考えれば計測された形状は妥当である。したがって 60~110 J/cm² の領域は露光量不足であるといえる。一方で 120 J/cm² 以上では上面の窪みは無く、エッジの角度も垂直であり、さらに 120 J/cm² よりも 1~2 割増しの場合の形状を測定したが、影響は見られなかったため露光多過による影響を受けにくいことも分かった。

次に図 3 のように 10 J/cm² 露光した領域を重ねて 60 J/cm² 露光したところ、10 J/cm² 露光した部分の影響が段差となって表れたが、10 J/cm² 以下の露光の部分では現像後にはすべて溶出してしまった。露光順を逆にしても同様の結果が得られた。

以上の結果より露光量に余裕を持たせ 140 J/cm² として流路鋳型を製作したところ、以前発生していた周期的な段差は無くなった。またエッジ形状制御や多重露光時の形状ブレについても露光量不足による収縮現象が原因で発生していたと結論付けられる。

見いだした焦点オフセット 0 μm, 露光時間 140 J/cm² で 50 μm 厚 SU-8 を用いた流路チップ鋳型を安定して進められるようになった。典型的なスライドガラスサイズの流路チップの露光時間は 2 時間程度である。

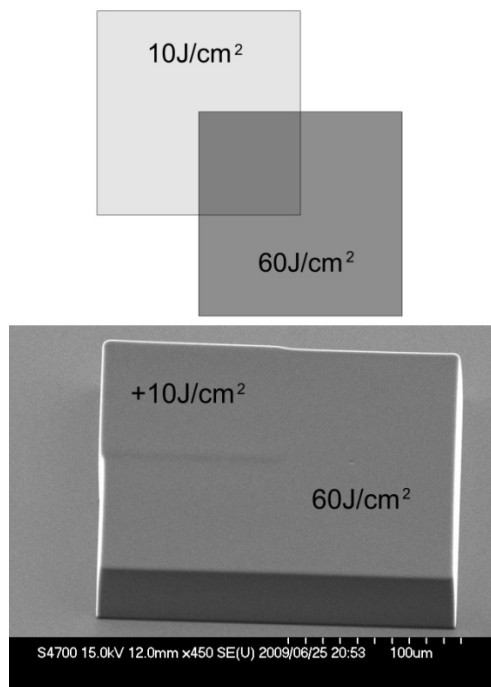


図3 単一ショットの部分重ね合わせ露光による最適露光条件探索法

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 3 件)

1. Yuji Murakami, Yusuke Taira, Nana Hattori, Tomohiro Ishikawa, Seiichiro Azuma, Ryo Miyake: “A sensor LSI for wireless sensing of temperature and glucose level to develop a health navigation system”, Biosensors2012, Cancun(Mexico), May, 2012.

2. 村上裕二「微細加工技術と生体材料の組合せによるマイクロバイオ分析の先駆的な取り組み」、化学とマイクロ・ナノシステム研究会、千葉大学 2011 年 6 月(招待講演)

3. 有留克洋, 坂本憲児, 石川智弘, 三宅亮, 村上裕二「レーザ直描装置を用いた SU-8 露光条件の最適化」、平成 22 年電気学会全国大会、明治大学、2010 年 3 月

[その他]

特記事項なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

村上 裕二(MURAKAMI YUJI)

広島大学・ナノデバイス・バイオ融合科学研究所・特任准教授

研究者番号:70272995

(2)研究分担者

石川 智弘 (ISHIKAWA TOMOHIRO)

広島大学・ナノデバイス・バイオ融合科学研究所・特任准教授

研究者番号:20457295

(3)連携研究者

()

研究者番号: