

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：13801

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2012

課題番号：24656228

研究課題名（和文） マルチタップ光電荷変調素子による蛍光相関分光を用いた糖鎖チップの基礎研究

研究課題名（英文） A Study on a fluorescence correlation spectroscopy based glyco chip using multiple-tap charge modulators.

研究代表者

川人 祥二 (KAWAHITO SHOJI)

静岡大学・電子工学研究所・教授

研究者番号：40204763

研究成果の概要（和文）：

本研究では、感染症の初期診断を簡便に行う糖鎖チップの実現を最終目的とし、糖鎖の状態変化を半導体素子を用いた蛍光相関分光により検出する手法について研究を行った。その基本構造素子であるラテラル電界制御によるマルチタップ電荷変調素子を提案し、これを用いて周波数領域から蛍光相関分光を行えることを実証することを旨とした CMOS 撮像デバイスを、デバイスシミュレーションによって設計を行い、0.11 μm CIS 技術により試作した。

研究成果の概要（英文）：

The final target of this study is the development of a portable low-cost glyco-chip for diagnosing the early stage of infectious disease. Toward this goal, a technique using semiconductor-based fluorescence correlation spectroscopy (FCS) for detecting the binding of glycoprotein and virus is investigated. To demonstrate it, a prototype CMOS image sensor chip using a new 4-tap photo-charge modulator with lateral electric field control has been designed with device simulations and implemented using 0.11 μm CMOS image sensor technology.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2012 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
総額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・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・蛍光相関分光

1. 研究開始当初の背景

ホームヘルスケア、ポイントオブケア検査への応用を目的として、簡便かつ安価にインフルエンザ等の感染症の初期診断を行う手段の確立が望まれている。その1つの手段として、糖鎖チップを用いる方法があ

る。これまで米国の Paulson のグループ等から糖鎖チップと称して報告されているものがいくつかあるが、これらは基板上に微小なパターンを形成して、糖鎖の固定を行う方法を示したもの等であり、集積回路の技術を活用して、インテリジェントな処理

機能まで含めた、いわゆるチップ化を実現したものではない。糖鎖チップの実現には、集積回路技術をベースとするのに適し、糖鎖の固定化を不要とすることで簡便かつ安価に構成できる実現法の確立が不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、インフルエンザ等の感染症の初期診断を簡便かつ安価な装置で行うための糖鎖チップの実現を最終的な目的とし、糖鎖を固定化することなく糖鎖-ウイルス間相互作用を検出する新しい手法を確立することを目的とする。これは、マルチタップ光電荷変調素子の出力から蛍光ゆらぎのパワースペクトルを導出し、蛍光相関分光 (Fluorescence Correlation Spectroscopy; FCS) を行うという新発想の技術を応用するものである。これに成功すれば、糖鎖チップが現実のものとなり、医療、予防医学の分野に多大なインパクトを与えるものと期待される。

3. 研究の方法

マルチタップ光電荷変調素子の出力を用いてパワースペクトルを導出し、蛍光相関分光が行えることを実験的に明らかにすることを目的として、4 タップの電荷変調素子を画素内に含む CMOS 撮像デバイスを試作する。

4. 研究成果

本研究の新しい着眼点は、電荷変調素子内の空乏化したフォトダイオードで発生した 1 電子が、電界制御によってノイズの影響を受けることなく、複数の蓄積部に高速に振り分けることができることである。これによって極微弱蛍光に対しても、広帯域な信号検出が行える点である。この特徴を FCS に利用する

ため、マルチタップの電荷変調素子に繰り返し与える変調信号のパターンとその変調受けて繰り返し電荷が蓄積される動作が、変調信号パターンをフーリエ係数とするフーリエ変換に相当する演算となることに着目する。これにより得られた出力によって求めたパワースペクトルから、フーリエ逆変換によって自己相関関数を計算し、FCS を行う。変調信号のパターンとしては、アダマール変換の直交基底を用いる方法と、正弦(sine)、余弦(cosine)関数を用いる方法を検討した。前者は、変調器に与える基本周波数と、変換周波数が 1 対 1 に対応するため、解析できる周波数を高くすることができる利点があるが、求められる変換値が直接パワースペクトルに対応するものでないため、その逆変換が直接、自己相関関数に対応しないという問題がある。しかし、自己相関関数とは異なっても、FCS の目的である蛍光分子の大きさと数の判定に使える可能性はあり、新しい FCS 法が誕生する可能性がある。正弦(sine)、余弦(cosine)関数を直交基底とする場合は、正弦(sine)、余弦(cosine)関数に対応して変調器に与える制御信号パルスの幅を時間方向に変化させることで、位相が 90 度異なる 2 つの成分から、パワースペクトルを計算する。この方法では、直接パワースペクトルが求められる利点があるが、スプリアス成分の影響を小さくするためには、正弦(sine)、余弦(cosine)関数の周波数と、変調器に与える基本周波数との比を十分に大きくとる必要がある。FCS のためのパワースペクトルとしては、1MHz 程度まで必要とされるため、変調器への基本周波数は、例えば 50MHz 以上とすることが望ましいが、これは電荷変調器の応答速度から考えて十分達成可能である。

以上のようなパワースペクトルのフーリエ逆変換による FCS 法の原理検証のため、4

タップ出力型の電荷変調素子を設計した。その基本構造のパターン図を図1に示す。中央部に光電変換部となるフォトダイオードがあり、これを、8つの制御電極による横電荷制御により、4つの電荷蓄積部に完全電荷転送を行う。この4つのゲートに変換基底に相当するパルスパターンを与えることで、与えた基底関数の周波数に対応するパワースペクトルを求める。電荷変調器のゲーティングは、負極性をもつことができないため、実際に与える制御電圧としては、正弦(sine)、余弦(cosine)関数に直流を重畳する必要があり、4タップの場合(正弦、余弦を直交基底とする場合)、 $1 + \sin \omega t$ 、 $1 - \sin \omega t$ 、 $1 + \cos \omega t$ 及び $1 - \cos \omega t$ の4つを与え、差分値を計算することで、正弦(sine)、余弦(cosine)成分を求めることができる。両者の直流成分が同じであることを仮定すれば、2タップから直流成分を求めることができるため、3タップでも実現可能である。その場合、図1の4タップ目は、信号読み出し時に、信号排出部として利用することができる。

設計された4タップ型変調素子において1電子に対して高速な電荷転送を実現するため、デバイスシミュレーションを用いて候補となる素子形状、サイズ、素子駆動電圧条件を決定した。設計した1つの素子における横電界制御電圧 G_1 (ON:1.3V, OFF:-2V)に対する空乏化電位の変化の様子を図2に示す。これにより、フォトダイオード部(PD)で発生した光電子が、 G_1 をONにすることによって蓄積部 SD_1 に輸送することができることがわかる。

SD部の空乏化ポテンシャルを深くすることで蓄積できる電荷量を大きくすることができるが、SDからの信号を読み出す際には、残像の発生がないよう最適化を図る必要がある。図3は、4通りのSDポテンシャルの深

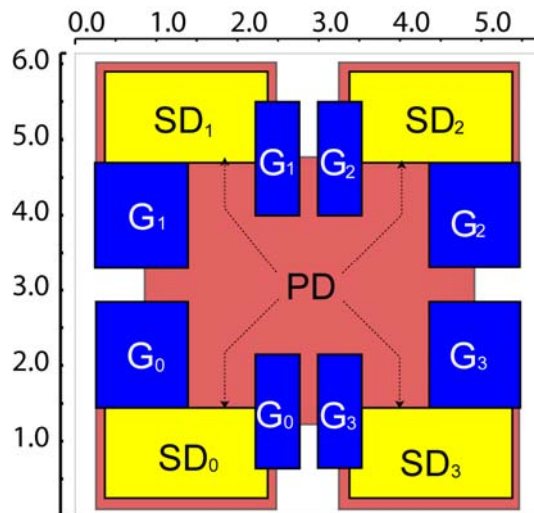


図1 4タップ電荷変調素子の構造

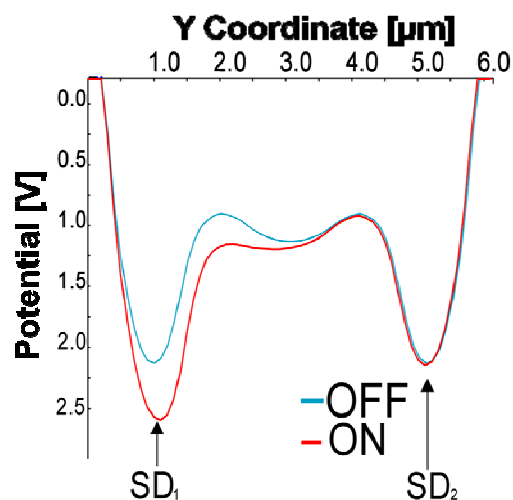


図2 横電荷制御電圧の変化による電荷変調素子の電位分布の変化

さに対して、電荷読み出し時の読み出しゲートパルスの時間幅に対して、SDに残留する電子数の変化を占めたもので、PDに対して十分な深さをもつ2.4Vに対しても30ns以下で、残留電子を1電子未満とすることができる。残像のない読み出しを行うことができることが分かる。

4タップの電荷変調素子を画素内に含むCMOS撮像デバイスを0.11 μ m CMOSセンサプロセスを用いて試作した。1光電子に対して高速な電荷転送を実現するため、デバイスシミュレーションを用いて候補となる素子形状、サイズ、素子駆動電圧条件

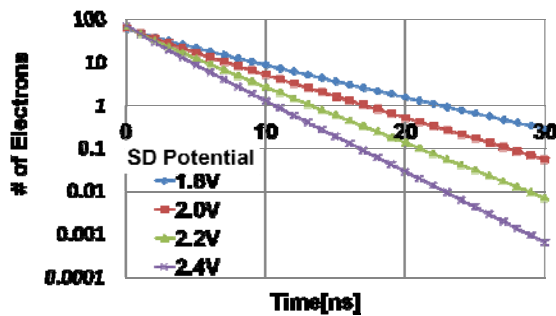


図3 読み出しゲートパルス幅に対するSD内残留電子数の変化

を決定した。その結果、30ns以内に完全転送が可能な構造が実現可能であることが明らかとなった。単位画素を5.6 μm角とし、1×45画素からなるアレイを単位として、フォトダイオードサイズ、蓄積ダイオードサイズを変えた4種類のアレイの試作を完了した。これにより、今後蛍光相関分光撮像デバイスとしての詳細な性能を評価する上での基礎を確立することができた。

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)

[学会発表] (計2件)

1. 川人祥二, 見崎龍, 関宏司, 徐珉雄, 今井快多, 安富啓太, 香川景一郎, “電荷変調画素を用いた蛍光相関CMOS撮像デバイス,” 電気学会 バイオ・マイクロシステム研究会, BMS-13-011, 電気学会研究会資料バイオ・マイクロシステム研究会, pp1-3, 東京 2013. 3. 26. (招待講演)

2. 川人祥二, “超イメージセンサの技術動向,” 日本工業技術振興協会・映像情報メディア学会共催公開講演会「次世代超イメージセンサ技術」, 特別講演, 東京, 2013. 1. 16. (招待講演)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 撮像装置

発明者: 香川景一郎, 川人祥二

権利者: 国立大学法人静岡大学

種類: 特許

番号: 特願 2013-062917

出願年月日: 2013年3月25日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川人 祥二 (KAWAHITO SHOJI)
静岡大学・電子工学研究所・教授
研究者番号: 40204763

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし