

平成 30 年 6 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25220906

研究課題名(和文)化学集積回路の創成と医療機器への展開

研究課題名(英文)Chemistry integrated circuit and its application to portable biomedical equipment

研究代表者

中里 和郎 (Nakazato, Kazuo)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：90377804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 135,100,000円

研究成果の概要(和文)：化学反応の検出・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研究を推進した．化学反応の検出に適したCMOS集積回路方式として，電流モードの新しい低消費電力・高精度のアナログ集積回路を提案した．これにより電位・電流・インピーダンス・光計測を統合したマルチモーダル型64x64センサアレイを設計し試作によりその機能を実証した．また，化学反応の制御，物質の効率的な輸送を行うためMEMS・プロセスとの統合を行った．スタンドアロンの小型可搬型装置を作製し，誘電泳動とインピーダンス計測を用いて1個の細菌検出に成功した．

研究成果の概要(英文)：Chemistry integrated circuits, where several chemical reactions are controlled and detected, have been developed. New analog CMOS (complementary metal-oxide semiconductor) circuits based on current-mode operation were proposed to realize low-power and high-accuracy sensors. Multimodal sensor arrays with potentiometric, amperometric, impedimetric, and photometric 64x64 sensors have been designed and fabricated. MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) were integrated on CMOS circuits to control the chemical reactions and the transport of chemical reagents. Stand-alone and hand-held equipment has been developed, and single bacterium was successfully detected using dielectrophoresis and impedance measurement.

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気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ェル構造、生体分子増幅の電気的制御を探索する。
2. 生体 1 分子分布の電気的計測：生体 1 分子を同時並行で電気的に検出し、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共に、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fluid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fluid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共に、医療機器への展開を図る。

4. 研究成果

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・フェロシアンの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 分子分布の電気的計測：生体 1 分子を同時並行で電気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(1μm)のビーズ及びヒラ細胞の電流による検出に成功した。

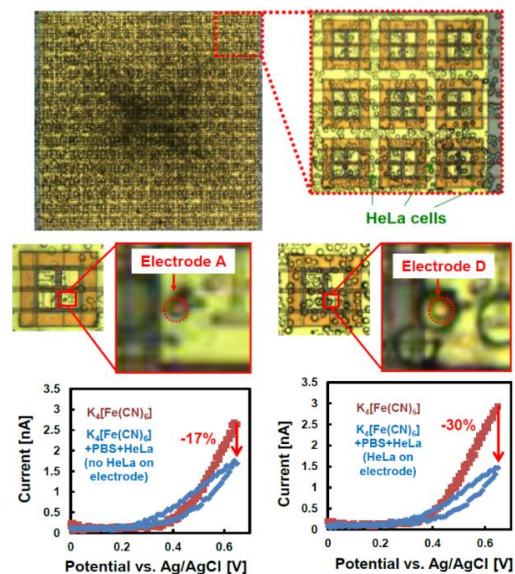


Fig. 1. ヒーラ細胞 1 分子検出

- 更にハンドヘルド・スタンドアローンの装置を作製し、1 個の細菌(大腸菌)を 5μm のウェルに誘電泳動により捕獲し、インピーダンス・センサで検出することに成功した。
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 ADT (Analog-to-Digital Converter) を考案した。

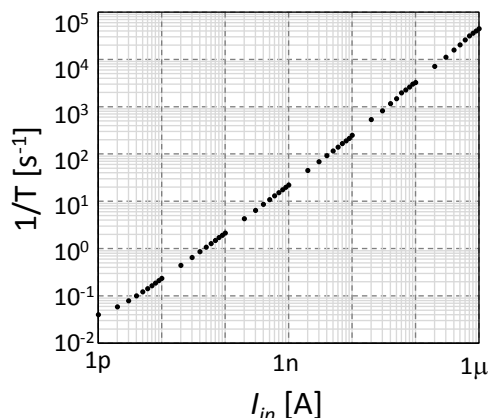
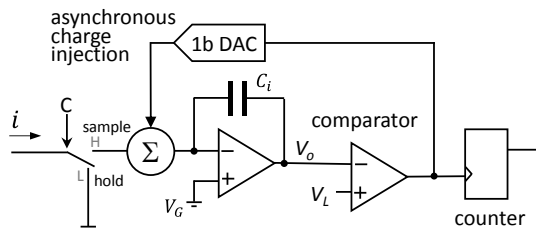


Fig. 2. 電流モード Δ - Σ ADT の回路および評価結果

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：メムス・プロセスにより、半導体集積回路上に金電極、マイクロフルイドを一体形成する技術を開発した。

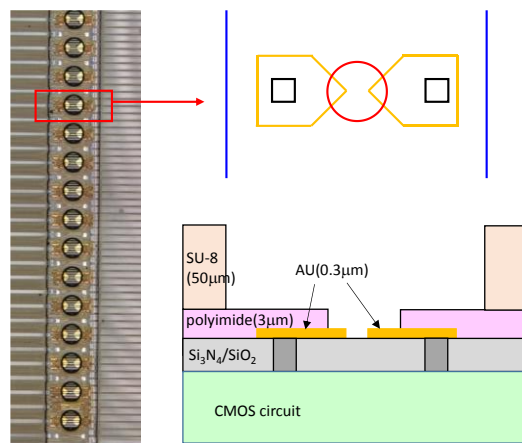


Fig. 3. 半導体集積回路上に形成したマイクロフルイド

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。

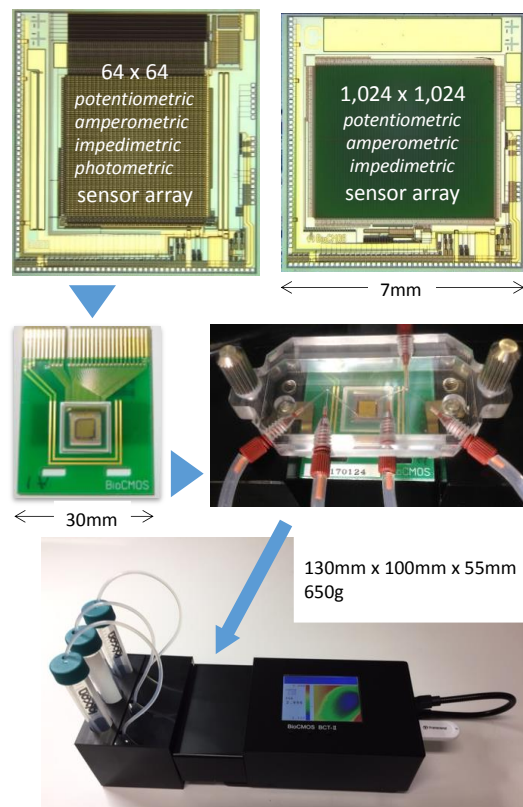


Fig. 4. 試作した検査・診断総合システム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 28 件)

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, 査読有,

Vol. 9, 2015, pp. 607-619

DOI:10.1109/TBCAS.2015.2479656

② H. Anan, M. Kamahori, Y. Ishige, and K. Nakazato, "Redox-potential sensor array based on extended-gate field-effect transistors with ω -ferrocenylalkanethiol-modified gold electrodes," Sensors and Actuators B, 査読有, Vol. 187, 2013, pp. 254-261

DOI:10.1016/j.snb.2012.11.016

③ K. Nakazato, "Chemistry integrated circuit - integration of chemical system on CMOS integrated circuit," Phil. Trans. R. Soc. A, 査読有, Vol. 372, 2014, 20130109 (16 pages)

DOI: 10.1098/rsta.2013.0109

[学会発表] (計 71 件)

① Kohei Gamo, Kazuo Nakazato, Kiichi Niitsu, and "Noise-Immune Current-Integration-Based CMOS Amperometric Sensor Platform with $1.2 \mu\text{m} \times 2.05 \mu\text{m}$ Electroless-Plated Microelectrode Array for Robust Bacteria Counting," IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (2016)

② H. Komori, K. Niitsu, J. Tanaka, Y. Ishige, M. Kamahori, and K. Nakazato, "An Extended-Gate CMOS Sensor Array with Enzyme-Immobilized Microbeads for Redox-Potential Glucose Detection," Proc. IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS 2014)

③ H. Ishihara, K. Niitsu, and K. Nakazato, "DNA Single Base Polymerization Detection Using CMOS FET-Based Redox Potential Sensor Array," Int. Conf. on Solid-State Devices and Materials (SSDM 2014)

[図書] (計 1 件)

K. Nakazato, "CMOS multimodal sensor array for biomedical sensing," Ch. 4, pp. 77-100, CMOS circuits for Biological Sensing and Processing, ed. by S. Mitra and D. R. S. Cumming, Springer, 2018.

DOI:10.1007/978-3-319-67723-1

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

名称: 参照電極保持部材及び物質検出装置

発明者: 中里和郎,

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2016/56849

出願年月日: 2016 年 03 月 04 日

国内外の別: 外国

名称: 半導体集積回路

発明者: 中里和郎,

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2016/001212

出願年月日: 2016 年 03 月 04 日

国内外の別: 外国

名称: 物質検出装置

発明者: 中里和郎,

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許

番号: 特願 2015-045373

出願年月日: 2015 年 03 月 07 日

国内外の別: 国内

名称: 超並列的生体分子検出方法および装置

発明者: 中里和郎, 新津葵一, 瀧日慎志

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許

番号: 特願 2014-093755

出願年月日: 2014 年 4 月 30 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 電流検出装置

発明者: 中里和郎, 長谷川淳一, 宇野重康

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許

番号: 特許第 5660533 号

取得年月日: 2014 年 12 月 12 日

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://biocmos.com>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中里 和郎 (NAKAZATO, Kazuo)

名古屋大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 9 0 3 7 7 8 0 4

(2) 研究分担者

新津 葵一 (Niitsu, Kiichi)

名古屋大学・大学院工学研究科・講師

研究者番号: 4 0 5 8 4 7 8 5

宇野 重康 (UNO, Shigeyasu)

立命館大学・理工学部・教授

研究者番号: 4 0 4 2 0 3 6 9

大河内 美奈 (OOKOUCHI, Mina)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号: 7 0 3 1 3 3 0 1

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし