

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25289103

研究課題名(和文) Si単一電子トランジスタを利用したバイオセンサー

研究課題名(英文) Biosensors based on a Si single-electron transistor for practical use

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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：生体分子やイオンを検出する手法として、電界効果トランジスタ(FET)を利用したセンサーの研究が注目されている。センサーにSi単一電子トランジスタ(SET)を利用した場合、クーロン振動のために通常のFETを用いた場合よりも高感度な検出が期待できる。本研究では、SETを利用した高感度バイオ検出のメカニズムについて、実験及びシミュレーションを用いて明らかにした。また、SETを用いたバイオセンサーの実用化への展開を図る目的で、前立腺特異抗原(PSA)の検出を行った。

研究成果の概要(英文)：Sensors utilizing field effect transistors (FETs) have attracted attention as bio and ion sensors. Single-electron transistors (SETs) are a promising candidate for achieving high detection sensitivity due to their Coulomb oscillation. In this study, the mechanism of ultra-sensitive biomolecule detection utilizing a SET sensor has been clarified by experimental and theoretical analyses. In addition, immunodetection of prostate-specific antigen(PSA) has been performed utilizing a SET sensor, demonstrating the suitability for practical use.

研究分野：半導体デバイス・プロセス

キーワード：バイオセンサー

1. 研究開始当初の背景

最近ラベルフリー（蛍光色素等のラベルを用いない）という観点から、ナノワイヤチャネルを有する電界効果トランジスタ（FET）を用いた高感度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、独自に開発した Si ナノワイヤの自然形成法を用いて 25pM のストレプトアビジン（蛋白質の一種）の検出を行った[Science 293, 1289 (2001)]。2007 年には米国のエール大学の Reed 等のグループは、リソグラフィーにより 100nm 程度の幅の Si ナノワイヤを作製しバイオセンサーを作製し 100fM の IgA（蛋白質の一種）の検出に成功している[Nature 445, 19 (2007)]。また 2007 年、韓国のグループが Si ナノワイヤ FET を用いて前立腺癌マーカーとなる前立腺特異抗原 (PSA) を実用化に必要な 4ng/ml 以下のレベルで検出した[Appl. Phys. Lett. 91, 103901 (2007)]。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)]。希薄濃度での信頼性の高いバイオ物質検出は拡大する医療費の抑制に必要な疾患の早期治療や広範囲の感染拡大阻止につながるため、このような背景の中で更に高感度なバイオセンサーの開発が重要な研究課題となっている。一方、関連する半導体技術として微小電荷観測技術としての単一電子デバイス技術がある。単一電子デバイスの室温動作のためには 10nm 程度のスケールの構造を作製しなければならないので、その実現は現在でも非常に難しい。

研究代表者は、電子線リソグラフィー技術を駆使して世界に先駆けてナノサイズの Si フローティングドットを Si ナノワイヤチャネルに自己整合的に形成する方法を開発し、室温での単一電子メモリ効果の観測に成功した[1996 IEEE International Electron Devices Meeting (IEDM), pp. 952-954]。また複数のクーロン島を直列に接続したチャネル構造を作製し個々のクーロン島の実効容量を減らす事により、単一電子トランジスタ (SET) 及び SET を利用した EXOR 回路の室温動作を実現した[Appl. Phys. Lett. 86, 123118 (2005)]。

研究代表者は SET が低温で高感度な固体中の電荷センサーとして働く事を考慮して、これを高感度バイオ・イオン検出に利用する着想に至った。まず 2011 年には、溶液を流すためのマイクロ流路を SET に接合して、pH センサーによる水素イオンの検出に成功した[Appl. Phys. Lett. 98, 123705 (2011)]。その後 2012 年には、蛋白質の一種であるストレプトアビジンの SET バイオセンサーによる検出にも成功した[Appl. Phys. Lett. 100, 023704 (2012)]。溶液中のイオンやバイオ物質を検出するためには、溶液の融点を考慮するとセンサーの室温動作が必須である。また、

半導体エレクトロニクスではそもそも Na<sup>+</sup> や K<sup>+</sup> 等のアルカリ金属イオンによる汚染で信頼性が劣化するため、アルカリ金属イオンを緩衝液中に含む溶液プロセスとの融合を指向する研究は SET の研究者の間では皆無であった。この 2 つの理由から SET を用いてイオンセンサーやバイオセンサーを実現した報告は、研究代表者による上記の 2 つの発表までは無かった。

以上から判る様に、研究開始当初の段階では SET バイオセンサーはバイオ分子の高感度検出には有望であるが、未だ開発のスタート地点に立ったばかりの技術であった。実際、研究代表者による SET によるバイオ検出は、ストレプトアビジンについて行われているのみで医療応用の観点からは実用性には乏しかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は SET によるバイオ分子検出技術を、実際の医療現場で使用される分子に適用し実用化への展開を図る事である。また、Si ナノワイヤチャネル FET を用いた場合と比較して、SET を用いた場合のバイオ検出技術の優位性を明らかにする事である。

3. 研究の方法

本研究では、SET を利用した高感度バイオ検出のメカニズムについては、実験結果に加えてシミュレーションを用いて明らかにした。シミュレーションにおける等価回路を図 1 に示す。シミュレーションにおいて、SET のドレイン電流 ( $I_d$ )-ゲート電圧 ( $V_g$ ) 特性は、バリア領域を含むナノワイヤ領域の  $I_d$ - $V_g$  特性に対してクーロン振動特性を畳み込んだ。ゲート容量 ( $C_g$ )、接合容量 ( $C_d, C_s$ ) 等のパラメータは作製した SET の  $I_d$ - $V_g$  特性の測定結果を再現するように選んだ。

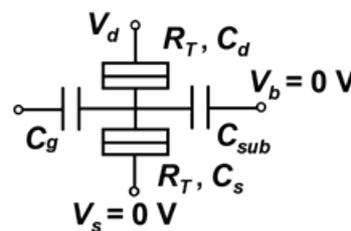


図 1. SET バイオセンサーの等価回路

また、SET によるバイオ分子検出技術を実際の医療現場で使用される分子に適用し実用化への展開を図る目的に対しては、PSA の検出を行った。この場合のデバイス作製においては、室温動作に対して有利にするために SOI 基板の top Si 層に複数のクーロン島がトンネル障壁を介して直列に配置したチャネル構造を作製し(図 2)、クーロン島の実効的な総容量を減らした。ゲート絶縁膜には Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>(90nm)/SiO<sub>2</sub>(10nm) のスタック構造を作

製し、Al 電極の形成を行った(図 3)。最後に、ゲート絶縁膜上に溶液を満たすためのチャンネルを形成した(図 3)

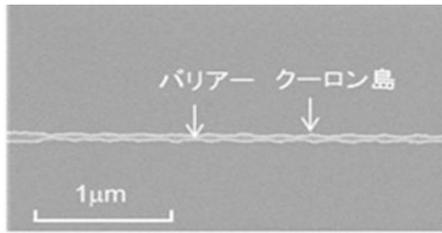


図 2. SET バイオセンサーのチャンネル領域の上面 SEM 像

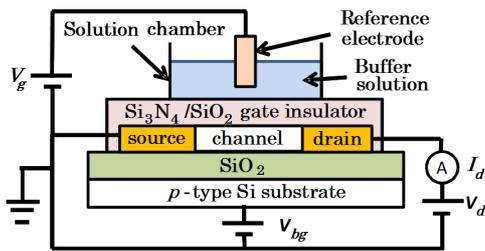


図 3. SET バイオセンサーの構造

#### 4. 研究成果

(1) Si ナノワイヤチャンネル FET を用いた場合と比較して SET を用いた場合のバイオ検出技術の優位性

図 4 にバッファ溶液中の参照電極にゲート電圧を印加した場合の室温における SET の  $I_d$ - $V_g$  特性のドレイン電圧( $V_d$ )依存性の測定結果を示した。また図 5 に図 4 で  $V_d=100\text{mV}$  の場合の  $I_d$ - $V_g$  特性とそのトランスコンダクタンス( $g_m$ )- $V_g$  特性を示した。図 4 から  $I_d$  のピーク値はゲート電圧が大きくなると増大している事が判る。また、図 5 から SET の  $g_m$  はクーロン振動における頂点と谷の中間付近のゲート電圧で極大になっている事が判る。更に、ゲート電圧が大きくなると  $g_m$  の極大値も単調に増加している事が判る。

図 6 にシミュレーションにより求めた室温における SET の  $I_d$ - $V_g$  特性(実線)とバリア領域であるナノワイヤ領域の  $I_d$ - $V_d$  特性(破線)を示した。また図 7 に図 6 の  $I_d$ - $V_g$  特性についての  $g_m$ - $V_g$  特性を示した(SET: 実線、バリア領域: 破線)。シミュレーションにおいても、クーロン振動のピーク値はゲート電圧が大きくなると増大している事が再現できている(図 6)。また、SET の  $g_m$  はクーロン振動の頂点と谷の中間付近のゲート電圧で極大になっている(図 7)。ゲート電圧が大きくなると  $g_m$  の極大値も単調に増加している事も判る(図 7)。特にゲート電圧が  $0.5\text{V}$  以上の場合には SET の  $g_m$  の極大値(実線)はバリア領域の  $g_m$  より大きくなっていることが判る。この事は、SET を利用した場合に  $V_g$  を大きくする事により、ナノワイヤを用いたバイオセンサーより高感度のバイオ検

出が可能なことを示している。

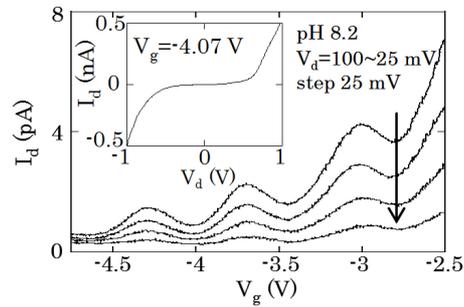


図 4. バッファ溶液中のゲート電極に電圧を印加した場合の室温における SET の  $I_d$ - $V_g$  特性の  $V_d$  依存性

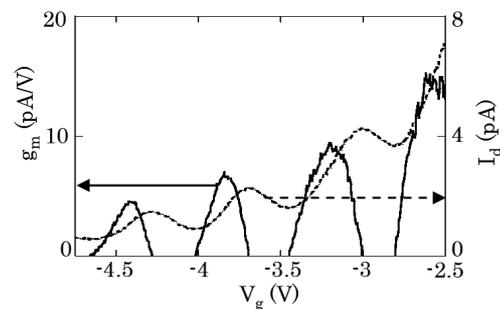


図 5. 図 4 における  $V_d=100\text{mV}$  の場合の  $I_d$ - $V_g$  特性とその  $g_m$ - $V_g$  特性

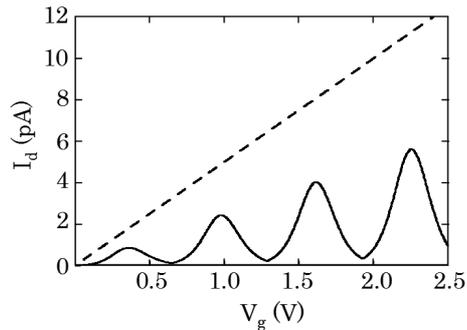


図 6. シミュレーションによる室温での SET の  $I_d$ - $V_g$  特性(実線)とバリア領域を含むナノワイヤ領域の  $I_d$ - $V_d$  特性(破線)

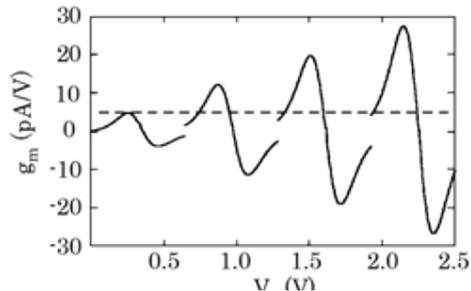


図 7 シミュレーションによる室温での SET の  $g_m$ - $V_g$  特性(実線)とバリア領域を含むナノワイヤ領域の  $g_m$ - $V_d$  特性(破線)

## (2) SET センサーを利用した PSA の高感度検出

PSA の検出は、まずゲート絶縁膜表面を 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES) とグルタルアルデヒド溶液で表面修飾することにより、PSA 抗体を固定化させた後、4ng/ml の PSA を投入して行った。抗原抗体反応前後の  $I_d$ - $V_g$  特性において PSA 投入後では、閾値電圧が正電圧方向に 30mV シフトした(図 8)。PSA の等電点が 6.9 近傍にあるため、用意した pH7.5 の緩衝液中では PSA が負に帯電していること考慮すると、この閾値電圧の変化の方向は正しい。また 4ng/ml の濃度は実用化に必要な検出レベルである。以上の結果は SET を利用して、実用的な検出レベルで PSA の検出に成功した事を示している。

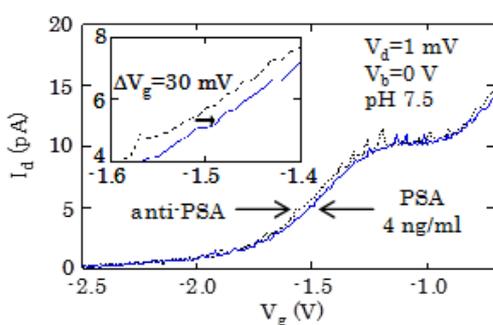


図 8. SET センサーを用いた PSA の検出

## 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 2 件)

1. Anri Nakajima, "Application of Single-Electron Transistor to Biomolecule and Ion Sensors," Appl. Sci. Vol. 6, No.4, 94(14 pages), April (2016) (**Review paper**). DOI: 10.3390/app6040094, 査読有.

2. Anri Nakajima, "Biomolecule detection based on Si single-electron transistors for practical use," Appl. Phys. Lett. Vol. 103, No.4, Art. No. 043702(4 pages), July (2013). DOI:10.1063/1.4816267, 査読有.

[学会発表](計 5 件)

1. Anri Nakajima, "Applications of Si nanoscale dot to memory and sensor devices," EMN Meeting ON Vacuum Electronics (Las Vegas, NV, USA, November 21-24, 2015) (**Invited presentation : 招待講演**) pp. 19-20.

2. Anri Nakajima, "Biomolecule Sensing Based on a Single-electron Transistor,"

EMN Phuket Meeting 2015 Energy Materials Nanotechnology (Phuket, Thailand, May 4-7, 2015) (**Invited presentation : 招待講演**) pp. 87-88.

3. Anri Nakajima, "Si Single-Electron Transistor based on Multiple Islands and Its Applications," 2013 Energy Materials & Nanotechnology Meeting (Orlando, Florida, USA, December 7-10, 2013) (**Invited presentation : 招待講演**) pp. 214-215.

4. 中島安理、工藤貴史、古瀬貞治、"Si 単電子トランジスタを用いた高感度バイオセンサー," 第 61 回応用物理学会春季学術講演会, 19a-E15-6, p.12-459 (予稿頁 DVD), 2014 年 3 月 19 日, 青山学院大学, 相模原キャンパス(相模原市)。

5. 中島安理、工藤貴史、古瀬貞治、"Si 単電子トランジスタを用いた前立腺特異抗原(PSA)の検出," 第 61 回応用物理学会春季学術講演会, 19a-E15-7, p.12-460(予稿頁 DVD), 2014 年 3 月 19 日, 青山学院大学, 相模原キャンパス(相模原市)。

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：