

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04261

研究課題名(和文) SPアンテナ付SOIフォトダイオードを利用した集積化光学バイオセンサーの開発

研究課題名(英文) Development of integrated optical biosensor using SOI photodiode with SP antenna

研究代表者

佐藤 弘明 (Sato, Hiroaki)

静岡大学・電子工学研究所・助教

研究者番号：00380113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：光学バイオセンサーの最も重要な性能指数は、検体に対する屈折率変化の測定限界(雑音等価屈折率変化)であり、本研究では 1×10^{-5} RIU (RIUは屈折率単位)を少し上回るまで到達した。これは同種の光学バイオセンサーの性能と比肩する値である。また、測定の効率化のため、バイオセンサーアレイを構成したチップを実際に試作した。その近傍に温度センサーを配置し、検体温度を高精度に補償することによって、不要な信号変化を除去しながら分析できることを実証した。分子結合の検出従来は大型で複雑な測定系を要していた光学バイオセンサーにおいて、集積回路技術の特徴を活用して大幅に小型化できることを示せた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光学バイオセンサーは、蛍光標識不要で広範囲な分子種を検出できる汎用性を有し、かつ高精度な測定を可能とするが、一方で装置が大型で測定系が複雑であることから、利用可能な現場は特定の研究組織や医療現場に限定されている。本研究では集積回路で構成可能な光学バイオセンサーを開発し、光を照射するだけの簡素な測定系で測定が可能となる。多種検体の同時測定によって測定的大幅な高スループット化も見込まれる。本研究の成果によってその兆しが見え始めた。本研究において残った課題が解決されれば、疾病の早期発見や創薬研究の効率化等、ライフサイエンス分野の研究現場に寄与しうる革新的な計測技術を提供できるはずである。

研究成果の概要(英文)：The one of the most important figure of merits in optical biosensor is the detection limit of refractive index change (noise equivalent refractive index change). This detection limit near ten to the minus fifth RIU (refractive index unit) could be obtained in this project, and this value is comparable with the ones of the other optical biosensors. Furthermore, test chips with biosensor array have been fabricated for efficient measurement. It was successfully demonstrated that the signal change due to the analyte temperature change could be eliminated by the temperature sensors arranged near the biosensor array. According to the results in this project, it can be shown that the size reductions of an optical biosensor can be realized by utilizing the strong point of integrated circuit technology, although the conventional optical biosensor needs large-scale and complex measurement system.

研究分野：電磁波工学、電子デバイス

キーワード：集積化バイオセンサー ラベルフリー 表面プラズモンアンテナ SOIフォトダイオード

1. 研究開始当初の背景

検体附着に伴う光共振器近傍の屈折率変化を計測する光学バイオセンサーは、ラベルフリー（蛍光標識なし）で生体分子間の相互作用を検出できる。代表例として、SPR（表面プラズモン共鳴）センサーが広く用いられ、標準的な市販品も存在する（GEヘルスケア社製 Biacore 等）。一方、ライフサイエンス分野では疾病の早期発見や創薬研究の更なる効率化が求められており、測定に対する高スループット化の要求が高まっていた。高スループット化は、複数の検体に対する一括測定が有効であるが、SPR センサーは単体の寸法が大きく、光入射と検出の光学系を外部に構成する必要があるため、センサー数の増加は原理的に困難であった。

一方で研究代表者らは、SP（表面プラズモン）アンテナ付 SOI（silicon-on-insulator）フォトダイオードを提案していた。SP アンテナ表面の電場増強効果と、SOI 導波路モードの光閉じ込め効果によって、特定波長の光を選択的に受光できる鋭い分光感度特性を実測し、さらに 50 μm 角の小型なフォトダイオードで、SP アンテナ周辺の検体屈折率変化を計測できることも示していた。シリコン系集積回路技術を利用することにより、SOI 基板上にフォトダイオードを多数集積できるため、測定スループットの向上が期待されるとともに、トランジスタをも含むアナログ信号処理回路の併設も可能であることから、従来手法の計測を大きく効率化できる光学バイオセンサーの可能性が見込まれていた。

2. 研究の目的

SP アンテナ付 SOI フォトダイオードを利用した集積化光学バイオセンサーは、小型受光素子を単位センサーとして利用できる点、全シリコンのオンチップ型集積回路で構成できる点で、従来には例のない特徴を有する。本研究の目標が達成できれば、感度とスループットの両面で SPR センサーを凌駕することができ、光学バイオセンサーの新しい標準となりうる。疾病の早期発見や創薬研究の効率化等、ライフサイエンス分野の研究現場に寄与する、革新的な計測技術の提供を目指した。

3. 研究の方法

(1) SP アンテナ付き SOI フォトダイオードのバイオセンサーアレイの試作

図 1 に示す SP アンテナ付 SOI フォトダイオードのバイオセンサーを試作した。SOI 層に pn 接合ダイオードを形成し、その上部に酸化膜を介して金の SP アンテナを形成した。SOI フォトダイオードは寸法が $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ で比較的大きいことから、フォトリソグラフィー技術を利用して作製できる。一方、SP アンテナにおいては回折格子の周期が 300 nm 程度と小さいため、電子線リソグラフィー技術を利用した。アレイ型バイオセンサーを構成するため、図 2 のように SP アンテナ付フォトダイオードを多数配置したものを試作した。バイオセンサーの数は $7 \times 4 = 28$ 個とした。なお、同図の左から 3 列目は金で遮光された SOI フォトダイオードであり、検体の温度センサーとして利用される。これにより、観測信号の検体温度を補償した。デバイス構造は電磁界シミュレーションによって SP アンテナ付 SOI フォトダイオードのデバイス構造や光入射条件等、光学的な条件について最適化されている。その上で、デバイスを作製し、検体の有無に対する分光感度特性の結果を分析する。実測された分光感度特性のピーク形状を適当な関数によってフィッティングし、検体有無によるピーク波長のシフト量、すなわち検体屈折率の変化量を推定できるようにした。

(2) ショ糖水溶液を利用した屈折率感度の評価とその向上方法

SP アンテナ近傍に水溶液を導入するため、作製基板のパッケージングを実施し、水溶液を封止するカバーを作製した。水溶液による電極間の短絡を防ぐため、樹脂による保護膜を形成した。図 3 に本研究における測定系を示す。緩衝液を流しながら検体を導入できるような流路系を構成した。単一波長のレーザー光源を SP アンテナ付 SOI フォトダイオードの表面に対して斜めに照射した。信号の雑音を抑制する目的で、

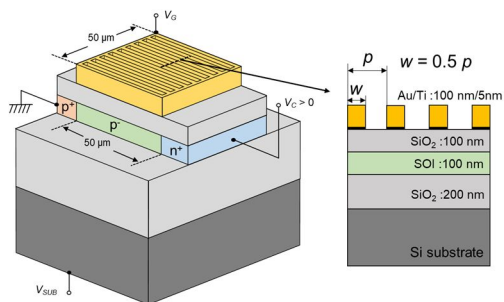


図 1. SP アンテナ付 SOI フォトダイオードのデバイス構造

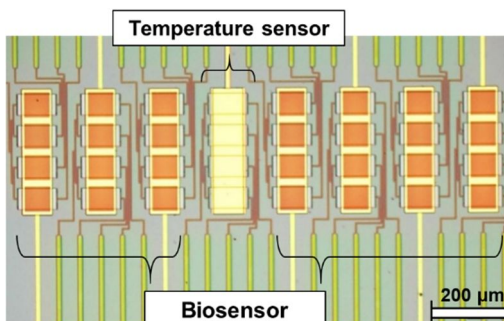


図 2. ワンチップ上に集積されたバイオセンサーと温度センサー

ロックイン検出を行い、その回路は外部に設けた。検体屈折率変化に対する感度を向上させるため、異なる周期の SP アンテナを有する 2 つの SOI フォトダイオードの電流の差を取ることで、屈折率変化に対する感度を約 2 倍に向上させた (図 4)。

(3) アビジン - ビオチン結合系を利用した生体分子結合の検出

強い親和性と安定性を有するアビジン - ビオチン結合系を例とし、本研究の試作バイオセンサーが生体分子の結合を検出できるか実際に試した。金の SP アンテナに対してこれらの分子を固定化するため、まずは平坦な金の上にチオール基を有するシステアミン - ビオチン - アビジンの順番で固定化し、エリブソメトリーを利用した薄膜の膜厚計測によって固定化の手順を確立した (図 5)。

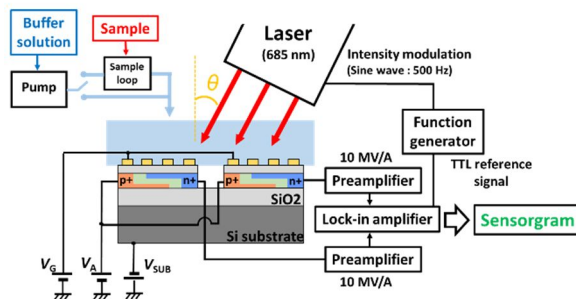


図 3. バイオセンシングを行うための測定系

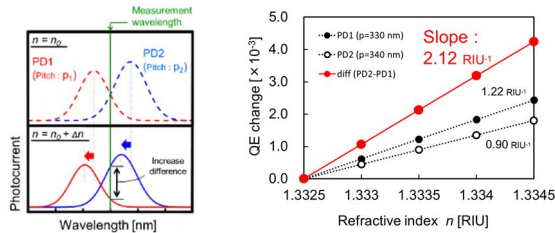


図 4. 2 フォトダイオード方式における屈折率測定原理 (左) と効果 (右)。QE はフォトダイオードの量子効率を示す。

4. 研究成果

(1) ショ糖水溶液を利用した屈折率感度の評価

図 6 に低濃度のショ糖水溶液の屈折率変化に対するセンサグラムの例を示す。この測定は上述の 2 フォトダイオード方式によって測定された。各濃度のサンプルにおける屈折率と、サンプル導入時の出力平均から検量線を引き、その傾きから導かれる屈折率感度は、 3.49 V/RIU (RIU: refractive index unit) であった。出力のベースラインにおける雑音レベルを求めたところ、 $3.87 \times 10^{-5} \text{ V}$ が得られた。この値から屈折率検出限界 (= 雑音レベル / 屈折率感度) を算出すると、 $1.11 \times 10^{-5} \text{ RIU}$ が得られた。この値は市販の SPR センサーと比肩し得る値であり、SP アンテナ付 SOI フォトダイオードが屈折率変化に対して十分に高い感度を有することが示された。一方、当初の目標値であった屈折率検出限界 10^{-6} RIU には到達できなかった。主要な問題は雑音レベルが高いことにあると考えており、デバイスや流路系、光学系、測定条件等、雑音の由来を詳細に調査することが課題として残った。なお、図 6 のセンサグラムは、上述の温度センサーによって検体温度を補償している。温度センサーをバイオセンサーの近傍に配置することができる点は、集積回路を利用した一つの特徴といえる。

(2) アビジン - ビオチン結合系を利用した生体分子結合の検出

生体分子結合に伴う屈折率変化の測定結果を図 7 に示す。システアミンを介して金の SP アンテナ上に固定化させた。BSA (ウシ血清アルブミン) はアビジンの非特異吸着に伴う枯渇を抑制するものであり、導入の前後で出力に影響は与えない。結果から、システアミン - ビオチンと導入するにつれ出力レベルが上昇している。サンプルの導入によって金の SP アンテナ上に分子膜が形成され、局所的に屈折率が上昇したことで出力が変化したと考えられる。一方で、分子間結合とは無関係と考えられる信号変化があることや、アビジンの導入に対しては僅かな出力の変動しか見られないことなど、期待とは異なる信号変化が存在し、詳細な原因を調査することが課題として残っている。

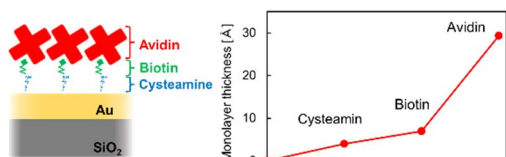


図 5. 平坦な金の上に固定化した生体分子 (左) と膜厚測定結果 (右)

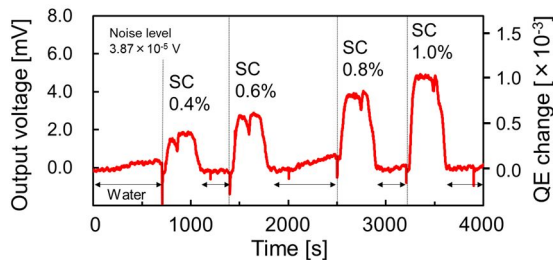


図 6. ショ糖水溶液による屈折率測定センサグラムの例。温度補償後の時間経過を示している。

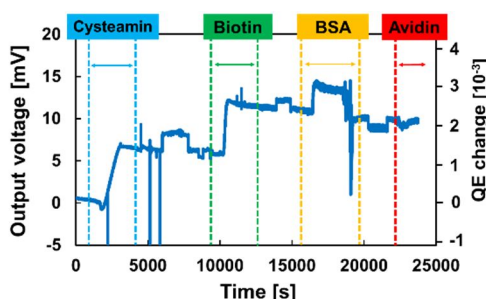


図 7. アビジン - ビオチン結合系を利用した生体分子結合を示すセンサグラムの例

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|----------------------------|
| 1. 著者名 Nagarajan Anitharaj, Hara Shusuke, Satoh Hiroaki, Panchanathan Aruna Priya, Inokawa Hiroshi | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Angle-Sensitive Detector Based on Silicon-On-Insulator Photodiode Stacked with Surface Plasmon Antenna | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Sensors | 6. 最初と最後の頁 5543_1~14 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s20195543 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Elamaran Durgadevi, Suzuki Yuya, Satoh Hiroaki, Banerjee Amit, Hiromoto Norihisa, Inokawa Hiroshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Performance Comparison of SOI-Based Temperature Sensors for Room-Temperature Terahertz Antenna-Coupled Bolometers: MOSFET, PN Junction Diode and Resistor | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Micromachines | 6. 最初と最後の頁 718_1~16 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/mi11080718 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Nagarajan Anitharaj, Hara Shusuke, Satoh Hiroaki, Panchanathan Aruna Priya, Inokawa Hiroshi | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Angular selectivity of SOI photodiode with surface plasmon antenna | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 IEICE Electronics Express | 6. 最初と最後の頁 20200187_1~6 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1587/elex.17.20200187 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Anitharaj Nagarajana, Aruna Priya Panchanathan, Pandian Chelliah, Hiroaki Satoh, and Hiroshi Inokawa | 4. 巻 495 |
| 2. 論文標題 Optimization of electric field enhancement of Ag@SiO ₂ trimer nanospheres by finite difference time domain method | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Applied Surface Science | 6. 最初と最後の頁 143547_1-7 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.apsusc.2019.143547 | 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 該当する |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Amit Banerjee, Hiroaki Satoh, Durgadevi Elamaran, Yash Sharma, Norihisa Hiromoto, and Hiroshi Inokawa | 4. 巻 125 |
| 2. 論文標題 Performance improvement of on-chip integrable terahertz microbolometer arrays using nanoscale meander titanium thermistor | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Applied Physics | 6. 最初と最後の頁 214502_1-12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5083643 | 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 該当する |

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Anitharaj Nagarajan, Shusuke Hara, Aruna Priya Panchanathan, Hiroaki Satoh, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 Azimuth and Elevation Angle Dependence of Light Sensitivity in SOI Photodiode with Gold Grating |
| 3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Alka Singh, Tomoki Nishimura, Hiroaki Satoh, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 High-frequency Response of Si-SET: Experimental Verification |
| 3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Revathi Manivannan, Hiroaki Satoh, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 An FPGA-Based Real-Time Signal Processing for SOI MOSFET Single-Photon Detector |
| 3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroaki Satoh, Koki Isogai, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 Optical Response of SOI Photodiode with Gold Line-and-space Grating to Biomolecular Interactions |
| 3. 学会等名 The 42nd Photonics & Electromagnetics Research Symposium (PIERS) in Xiamen (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Anitharaj Nagarajan, Shusuke Hara, Hiroaki Satoh, Aruna Priya Panchanathan, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 A Study on Directivity of SOI Photodetector with 2D Hole Array Type Gold Grating |
| 3. 学会等名 The 42nd Photonics & Electromagnetics Research Symposium (PIERS) in Xiamen (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Alka Singh, Tomoki Nishimura, Hiroaki Satoh, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 High-Frequency Characterization of Silicon Single-Electron Transistor as a Rectifier |
| 3. 学会等名 The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE 2019) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Koki Isogai, Hiroaki Satoh, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 A Study on Biomolecular Interaction Observation Using Silicon-On-Insulator Photodiode with Surface Plasmon Antenna |
| 3. 学会等名 The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE 2019) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Anitharaj Nagarajan, Shusuke Hara, Hiroaki Satoh, Aruna Priya Panchanathan, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 Azimuth and Elevation Angle Dependence of SOI Photodiode Characteristics with 2D Hole Array Grating |
| 3. 学会等名 The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE 2019) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Revathi Manivannan, Hiroaki Satoh, Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 Design and Implementation of FPGA-Based Real-Time Signal Processing for SOI MOSFET Single-Photon Detector |
| 3. 学会等名 The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (ISBE 2019) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西村智紀, Alka Singh, 杉山皓慎, 佐藤弘明, 猪川 洋 |
| 2. 発表標題 単電子トランジスタ整流器の感度と周波数特性の改善 |
| 3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 磯谷混希, 佐藤弘明, 竹内 州, 猪川 洋 |
| 2. 発表標題 SPアンテナ付SOIフォトダイオードを用いた生体分子間相互作用の測定における理想的性能のFDTD解析 |
| 3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原 秀輔, ナガラジャン アニタラジ, 佐藤弘明, 猪川 洋 |
| 2. 発表標題 金属格子型SPアンテナ付SOI フォトダイオードの光感度における指向性の評価 |
| 3. 学会等名 光・電波ワークショップ(電子情報通信学会・光エレクトロニクス研究会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Anitharaj Nagarajan, Shusuke Hara, Hiroaki Satoh, Aruna Priya Panchanathan, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 Directivity of SOI Photodiode with Gold Surface Plasmon Antenna |
| 3. 学会等名 2019 Silicon Nanoelectronics Workshop (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Durgadevi Elamaran, Takeo Ueta, Hiroaki Satoh, Norihisa Hiromoto, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 Comparative Study on 1-THz Antenna-Coupled Bolometer with Various SOI-CMOS based Temperature Sensors: MOSFET, Diode, Resistor and Thermocouple |
| 3. 学会等名 2019 Silicon Nanoelectronics Workshop (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Anitharaj Nagarajan, Shusuke Hara, Hiroaki Satoh, Aruna Priya Panchanathan, Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 Directivity for SOI Photodiode with Gold 2D Hole Array Grating |
| 3. 学会等名 31st International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hiroshi Inokawa, Hiroaki Satoh, Taiki Aso, Ryosuke Hayashi, Shu Takeuchi |
| 2. 発表標題 Refractive Index Measurement with Surface Plasmon Antenna on Photodiode and its Application to Biosensing |
| 3. 学会等名 The 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 林 凌佑、佐藤弘明、竹内 州、猪川 洋 |
| 2. 発表標題 表面プラズモンアンテナ付SOIフォトダイオードを用いた屈折率測定における温度補償方法の検討 |
| 3. 学会等名 第79回応用物理学会秋季学術講演会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hiroaki Satoh, and Hiroshi Inokawa |
| 2. 発表標題 Analysis of Directivity for SOI Photodiode with Gold Line-and-space Grating |
| 3. 学会等名 PIERS (Progress In Electromagnetics Research Symposium) 2018 in Toyama (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>静岡大学教員データベース https://tdb.shizuoka.ac.jp/ResearcherDB/public/Default2.aspx?id=10821</p> |
|--|

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 | 猪川 洋 (Inokawa Hiroshi) (50393757) | 静岡大学・電子工学研究所・教授 (13801) | |

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 |
|---------|---------|
| | |