

機関番号：82108

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21750083

研究課題名(和文) 直接点力測定型ピエゾ抵抗カンチレバーアレイバイオセンサーの開発

研究課題名(英文) Development of direct point-force detection type piezoresistive cantilever array biosensor

研究代表者

吉川 元起 (YOSHIKAWA GENKI)

独立行政法人物質・材料研究機構・国際ナノエレクトロニクス研究拠点・ICYS-MANA 研究員

研究者番号：70401172

研究成果の概要(和文)：微小なカンチレバー(片持ちの梁)を利用したセンサーは、様々な分野での応用が期待されている。従来のレーザーを用いた読み取り方式における問題点(大型・高価・多チャンネル化が困難など)を克服可能なピエゾ抵抗型のカンチレバーの一番の問題点は、その感度の低さにあった。本研究では、網羅的な構造最適化を行うことで、ピエゾ抵抗カンチレバーセンサーの感度を飛躍的に高め、計算と実験の両面から実証することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Micro cantilever array sensors have been emerging as a promising platform for various applications. Piezoresistive cantilevers, which can overcome practical problems in the conventional optical (laser) read-out method, had not been widely in use for sensing applications because of their critically low sensitivity. In this study, I made a comprehensive optimization, breaking the bounds of common practice of "cantilever", and finally developed a Membrane-type Surface stress Sensor (MSS). I experimentally demonstrated more than 20 times higher sensitivity than that of conventional piezoresistive cantilevers even with the first prototype chip, already reaching the similar sensitivity with that of optically read-out cantilevers. Furthermore, the finite element analyses indicate its high potential for further enhancement in sensitivity up to several orders of magnitude just by changing the dimensions of the adsorbate membrane and sensing beams.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・分析化学

キーワード：カンチレバーセンサー、ピエゾ抵抗、構造最適化、膜型表面応力センサー(Membrane-type Surface stress Sensor, MSS)、ナノメカニカルセンサー、有限要素解析(Finite Element Analysis, FEA)、高感度、MEMS/NEMS

1. 研究開始当初の背景

(1) 遺伝子発現研究や遺伝子治療現場では、現在 DNA マイクロアレイを用いた手法が広

く普及しているが、これは各検体を蛍光や放射性物質などで修飾し、それらを検出するという手順を踏む必要がある。この手法は多大

な時間やコストを要するだけでなく、修飾の過程で検体そのものの特性が変化してしまうことがあり、理想的な手法とは言い難い。

(2) これに対し、近年開発されたカンチレバーアレイ法(図1)では、検体修飾の必要がなく、また各検体を定量的にリアルタイムモニターすることが可能であるため、医療や生化学研究などの各方面から多大な注目を集めている。しかしながらこのカンチレバーアレイ法は、一端のみが固定されている極めてフレキシブルなカンチレバーの特性上、安定性や再現性に問題がある。また、これまで報告されているほとんどの研究で、カンチレバー表面で反射されたレーザー光による読み取り方式を採用しており、小型化が困難であるだけでなく、溶液濃度によってレーザー光の屈折率や反射率が大きく変化してしまうため、血清や血液などの高濃度・不透明溶媒での測定が事実上不可能である。

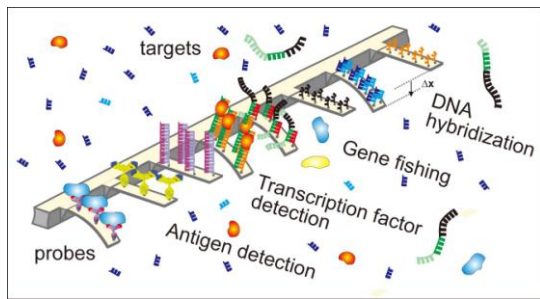


図1 カンチレバーアレイセンサーによる生体分子測定の場合

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、これまでに報告例のない「直接点力測定方式」を採用し、レーザーを必要としないピエゾ抵抗カンチレバーセンサー(カンチレバーのたわみを、固定端付近に埋め込まれたピエゾ抵抗部分の微小抵抗変化によって読み取る)に統合して、その性能評価、および実用化に向けての指針を得ることを目的とした。

(2) これは図2に示すように、受容体膜によって被覆した伸縮性のあるバーを、ピエゾ抵抗カンチレバーの先端に取り付けた構造をもつ。受容体膜に検体が吸着することによってバーが伸縮し、その伸縮量を、垂直方向に単原子レベルの解像度を有するカンチレバーによって測定する。この構造は従来のカンチレバーセンサーに比べて次のような利点がある:

① カンチレバーの自由端がバーによって固定されるため、試料溶媒の流れや温度変化などによるノイズがほとんど無くなり、安定で再現性の高い測定が可能となる。

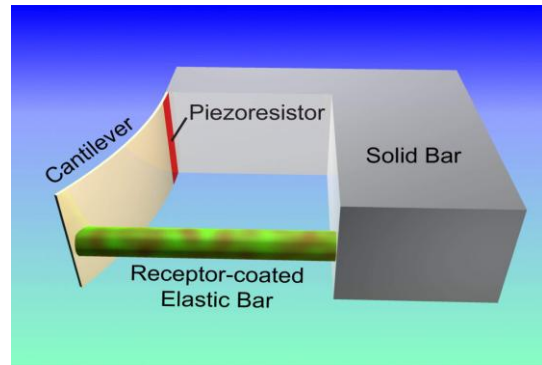


図2 直接点力測定型ピエゾ抵抗カンチレバーセンサー

② 吸着した個々の検体分子の寄与は、伸縮バーを介して、カンチレバーの先端に点力(Point-Force)として集約されるため、受容体膜に吸着した全ての検体からの寄与を効率よくカンチレバーのたわみへと変換することが可能となる。(表面応力測定では、検体による応力はカンチレバー全体に均一に加わるため、特にピエゾ抵抗カンチレバーの場合、ピエゾ抵抗が埋め込まれている部分に吸着した検体分子しか検出することができない。さらにピエゾ抵抗係数の高い(100)面の単結晶シリコンを利用した場合、ピエゾ抵抗の相対的抵抗変化は  $\Delta R/R \approx 1/2 \times \pi_{44}(\sigma_x - \sigma_y)$  で与えられる。従って、従来のカンチレバーセンサーでは、表面応力の等方性によって、ほぼ全領域で  $\sigma_x \approx \sigma_y$  (i.e.  $\Delta R/R \approx 0$ ) となり、ほとんどシグナルが得られなくなってしまう。)

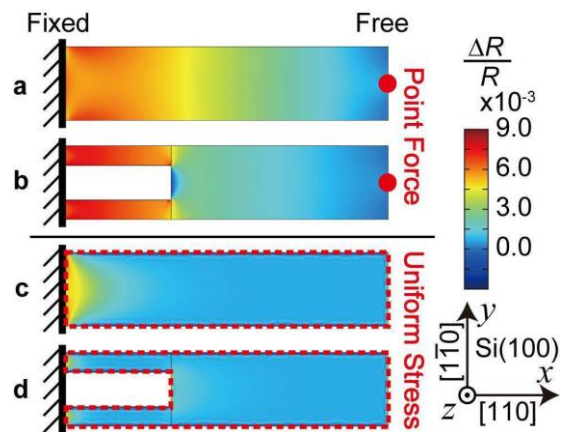


図3 ピエゾ抵抗カンチレバー表面上の相対的抵抗変化の分布。p-type Si(100)では、 $\Delta R/R \propto \sigma_x - \sigma_y$ となる。(a), (b) 自由端に点力が印加された場合(例: AFM)、自由端から固定端に向かって一軸性の応力が増加していき、細幅にすることで増幅が可能。(c), (d) 一様な表面応力が印加された場合(例: センサー) 応力が等方的となり( $\sigma_x \sim \sigma_y$ )相対的抵抗変化は、全表面に渡って、ほとんどゼロとなる。

(3) 本研究では、スイス・バーゼル大学 Geber 教授の研究室で申請者が開発し、高い性能（当時の世界最高感度）を実証することに成功した piezo 抵抗カンチレバーアレイセンサーを出発点として、システムを再構築し、その可能性を追求することとした。

### 3. 研究の方法

(1) まず、カンチレバーセンサーの動作原理にまで遡り、解析的に構造の最適化を行った。Heinrich Rohrer 博士（走査トンネル顕微鏡の発明により 1986 年ノーベル物理学賞受賞）と共同で解析を行い、一様に印加される応力を点力に集約することが可能な Double Lever 構造に着目した。これは、図 2 と本質的に同じ仕組みで感度を増幅する構造である。この Double Lever 構造における感度の増幅率に関する解析解を得ることで、Double Lever 構造において、最適な構造を与える指針が得られた。

(2) 解析解で得られた指針を元に、様々な構造を有限要素解析法によってシミュレーションを行い、図 4 のように両端固定型で、一方をくびれさせた構造で大きなシグナルが得られることが明らかになった。

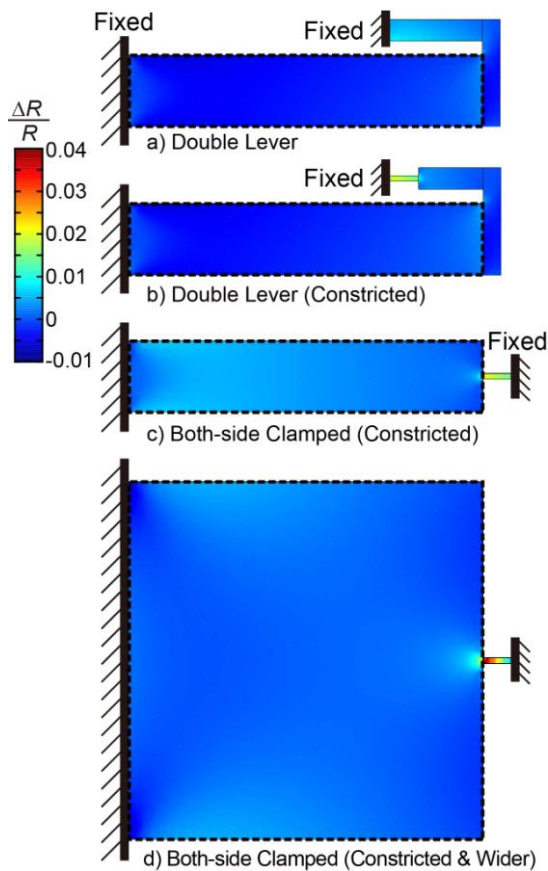


図4 Double Lever から Both-side Clamped までの各構造における、相対的抵抗変化の分布。

### 4. 研究成果

(1) 図 4 に示すような網羅的な構造最適化を行った結果、最終的に図 5 のような、カンチレバーの常識を覆す構造に辿り着いた。この膜型表面応力センサー（Membrane-type Surface stress Sensor, MSS）の動作原理は以下の通りである。中央円形に被覆した受容体層に、標的分子が吸着する事によって表面応力が生じ、中央円形メンブレンが一様にたわむ。このたわみを、メンブレンの端に接続された piezo 抵抗レバーに一軸性応力 ( $\sigma_x \gg \sigma_y$  for  $R_1, R_3$ ;  $\sigma_x \ll \sigma_y$  for  $R_2, R_4$ ) として印加される。これら 4 つの抵抗変化を、ホイートストンプリッジによって検知することにより、飛躍的に高い感度が得られる。

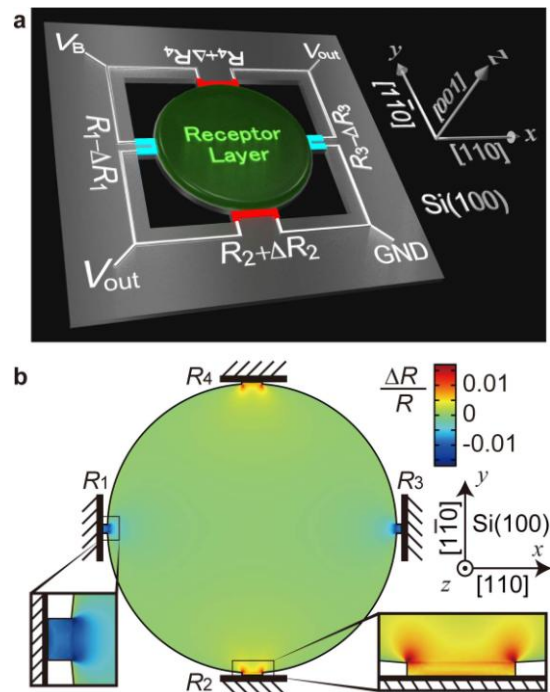


図5 (a) 膜型表面応力センサー (MSS) の模式図。(b) MSS における相対的抵抗変化の分布。

(2) スイス連邦工科大学の MEMS チームと共同で、この MSS を実際に作製し、その高い性能を実験的に実証することに成功した (図 6)。最初のプロトタイプセンサーチップにおいて、既に従来のカンチレバー型のセンサーに比べ、20 倍以上の感度を記録し、その高い性能が実証された。これは S/N で比較した場合、レーザー読み取り型のカンチレバーセンサーと同等の感度であり、さらにメンブレンやビーム部分の大きさを少し変えるだけで、さらに数桁に及ぶ高感度化が可能であることが、有限要素解析によって明らかになっている。

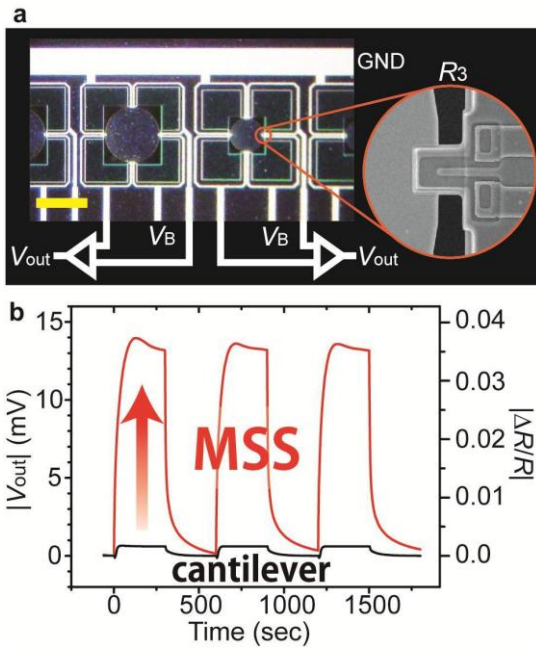


図6 (a) 実際に作製した膜型表面応力センサーチップの写真と操作電子顕微鏡による拡大図。(b) MSS と従来のカンチレバー型センサーとの感度比較実験結果。

(3) これまでに世界各国のグループが、10年以上にわたって piezoresistive cantilever sensor の高感度化を試みてきたが、ほとんどが数10%程度の感度向上しか得られていなかった。これに対し、本研究で開発した MSS は、数10~数1000倍もの感度向上が可能であり、文字通り桁違いの飛躍的高感度化を実現した。

(4) MSS はカンチレバーセンサーと同様に、検体分子が吸着する際の立体反発などに起因する表面応力を測定しているため、ガス分子から生体分子までほとんどの種類の分子の測定が、空気中や溶液中など様々な環境で可能である。また、小型・簡便で、不透明溶媒でも測定可能であり、大量生産による低コスト化も期待できるため、医療・バイオ・環境・セキュリティなど、様々な分野での広範な応用が期待される。

(5) 次に重要な課題は、受容体層の最適化である。これまでカンチレバーセンサー分野では、Stoney の式を利用して、実験で得られるシグナル (カンチレバーのたわみ) を、表面応力に変換し、各種メカニズムなどが議論されてきた。しかしながら、この Stoney の式は、理想的な表面応力を仮定しているため、受容体層の物性 (厚みや硬さなど) と関係づけることができない。そのため、受容体層については、最適な膜厚や硬さ、あるいは材質などについて、解析的な指針が全く存在していなかった。

(6) そこで、カンチレバーセンサーや MSS を始めとするナノメカニカルセンサーの受容体層の最適化のための、解析解を得ることを目指した。受容体層が被覆されたカンチレバーセンサーの状況が、バイメタルの状況に似ていることに着目し、バイメタル分野で標準となっている Timoshenko の式を、カンチレバーセンサーの条件に合うように修正し、下記の結果を得た：

$$\Delta z = \frac{3l^2(t_f + t_c)}{(A+4)t_f^2 + (A^{-1}+4)t_c^2 + 6t_f t_c} \epsilon_f$$

$$A = (E_f w t (1-\nu_d)) / (E_c w t_c (1-\nu_d))$$

$E$	Young's modulus
$\nu$	Poisson's ratio
$l$	Length
$w$	Width
$t$	Thickness

添え字  $c$ : cantilever

添え字  $f$ : coating film

(7) この新たなモデルでは、カンチレバーと受容体層の、全物性値 (ヤング率、ポアソン比、および長さ・幅・厚み) が含まれている。そのため、これらの物性値と、シグナル (この場合カンチレバーのたわみ,  $\Delta z$ ) を関係づけることが可能となった。この新たに得られた解析モデルを、有限要素解析によって検証したところ、シミュレーションの結果と非常に良く一致することが分かり、モデルの妥当性が確認された。(図7)

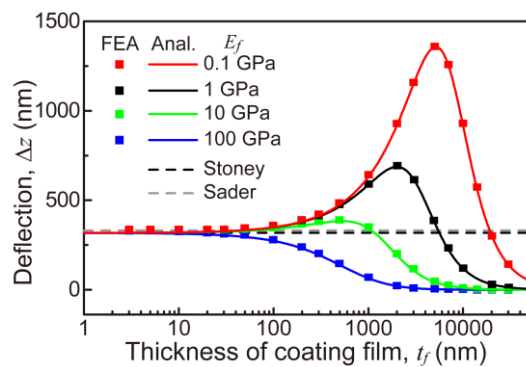


図7 新たに得られた解析モデルの、有限要素解析 (FEA) による検証。新モデルが、有限要素解析の結果と非常に良く一致しているのに対し、Stoney の式やその改良版の Sader のモデルでは、大きく異なる結果となる。

(8) さらに、このモデルに少し変形を加えることで、受容体層の最適膜厚（最も高い感度が得られる膜厚,  $t_{f-op}$ ) を与える式を得ることに成功した:

$$t_{f-op} = \frac{t_c}{2} (X^{1/3} + X^{-1/3} - 1)$$

$$X = \frac{2U_c - U_f - 2\sqrt{U_c(U_c - U_f)}}{U_f}$$

$$U_c = E_c(1-\nu_c); U_f = E_f(1-\nu_f)$$

この最適膜厚は、図8のピーク位置に相当し、受容体層の硬さ（ヤング率）に応じて、異なる値を示すことが明らかになった。この最適膜厚の受容体層をカンチレバーなどのナノメカニカルセンサーに被覆することで、一般的に利用されている厚さ数 nm 程度の自己組織化膜に比べて、数桁に及ぶ感度の向上が得られることが明らかになった。

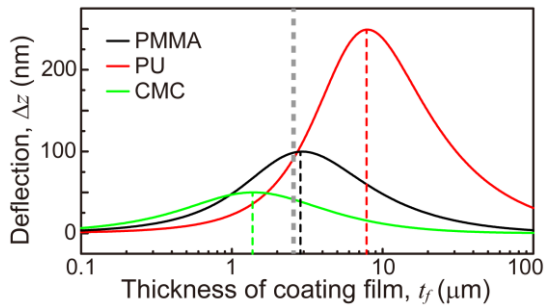


図8 カンチレバーセンサーのシグナル (カンチレバーのたわみ,  $\Delta z$ ) の、受容体層膜厚 ( $t_f$ ) 依存性。

(9) MSS の動作原理は、当初の目的であった図2の構造と似たものではあるが、それを圧倒的に凌駕する高い性能が得られるものであり、期待された成果を大幅に上回る成果が得られた。さらに受容体層の最適化指針も得られたことで、ナノメカニカルセンサーの包括的な最適化が可能となった。これらの成果を総合し、MSS に最適膜厚の受容体層を被覆することで、これまでとは別次元の感度を有する汎用センサーの実現が期待できる。

##### 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] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, and H. Rohrer, "Nanomechanical Membrane-type Surface Stress Sensor" *Nano Letters* **11**, 1044-1048 (2011).  
査読有

- [2] G. Yoshikawa, "Mechanical analysis and optimization of a microcantilever sensor coated with a solid receptor film"

*Applied Physics Letters* **98**, 173502 (2011).

査読有

[学会発表] (計20件)

- [1] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, and H. Rohrer

"Optimization of piezoresistive cantilever sensors towards highly sensitive membrane-type surface stress sensors (MSS)"

(The Japan Society of Applied Physics The 58st Spring Meeting) (Atsugi, Japan, March 25, 2011, Oral).

- [2] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, and H. Rohrer

"Nanomechanical Membrane-type Surface Stress Sensor (MSS)"

MANA International Symposium 2011 (Tsukuba, Japan, March 4, 2011, Oral).

- [3] G. Yoshikawa

"Optimization of Piezoresistive Cantilever Sensors towards Highly Sensitive Membrane-type Surface Stress Sensor (MSS)"

The 197th MANA & The 87th ICYS Joint Seminar (Tsukuba, Japan, February 18, 2011, Oral).

- [4] G. Yoshikawa

"Grand Challenge ~ Beyond capitalism or communism ~"

1st MANA Grand Challenge Meeting (Miura, Japan, January 27, 2011, Oral).

- [5] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, and H. Rohrer

"Piezoresistive cantilever array sensors"

Japan-Taiwan Joint Workshop on Bioelectronics (Tainan, Taiwan, January 22, 2011, Oral) **Invited**.

- [6] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, and H. Rohrer

"Optimization of Piezoresistive Cantilever Array Sensors Towards Highly Sensitive Membrane-type Surface stress Sensors (MSS)"

UCL, LCN meeting (London, United Kingdom, November 16, 2010, Oral) **Invited**.

- [7] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, and H. Rohrer

"Nanomechanical Surface Stress Sensor"

Asia Nanotech Camp 2010 (Singapore, Singapore, October 4, 2010, Poster).

- [8] G. Yoshikawa, and H. Rohrer

"Strain Amplification Schemes for Piezoresistive Cantilevers"

7th International Workshop on Nanomechanical Cantilever Sensors (Banff, Canada, May 26, 2010, Poster).

- [9] G. Yoshikawa

"Finite Element Analyses of Cantilever Array

Sensors"  
*The 136th MANA & The 68th ICYS Joint Seminar* (Tsukuba, Japan, April 2, 2010, Oral).  
 [10] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, H.-P. Lang, C. Gerber, T. Sakurai, and M. Aono  
 "Sub-ppm sensitivity of piezoresistive cantilever array sensors"  
*The Japan Society of Applied Physics The 57st Spring Meeting* (Hiratsuka, Japan, March 18, 2010, Oral).  
 [11] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, T. Nakayama, and M. Aono  
 "Piezoresistive Cantilever Array Sensors"  
*Mini-Workshop on SPM and Bio-Nano in the presence of Dr. Heinrich Rohrer* (Tsukuba, Japan, March 10, 2010, Oral).  
 [12] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, T. Nakayama, and M. Aono  
 "Piezoresistive Cantilever Array Sensors"  
*Hakone Mini Workshop* (Hakone, Japan, March 7, 2010, Oral) **Invited**.  
 [13] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, T. Nakayama, and M. Aono  
 "Piezoresistive Cantilever Array Sensors"  
*MANA International Symposium* (Tsukuba, Japan, March 3, 2010, Poster).  
 [14] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, T. Nakayama, and M. Aono  
 "Piezoresistive Cantilever Array Sensors"  
*ICYS Workshop 2010* (Tone Gun, Japan, January 28, 2010, Oral).  
 [15] G. Yoshikawa  
 "Recent progress on the project"  
*Surface Science Seminar* (Sendai, Japan, December 12, 2009, Oral).  
 [16] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, T. Sakurai, H.-P. Lang, C. Gerber, T. Nakayama, and M. Aono  
 "Piezoresistive Cantilever Array Bio-Sensors"  
*Osaka University-MANA/NIMS Joint Symposium* (Osaka, Japan, December 10, 2009, Poster).  
 [17] G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, T. Sakurai, H.-P. Lang, C. Gerber, T. Nakayama, and M. Aono  
 "Piezoresistive Cantilever Array Bio-Sensors --- for Medical Diagnostics, Genetic and Environmental Researches"  
*Ist MANA-NSC Joint Workshop* (Cambridge, United Kingdom, July 3, 2009, Oral).  
 [18] G. Yoshikawa  
 "Piezoresistive Cantilever Array Bio-Sensors for Medical Diagnostics, Genetic and Environmental Researches"  
*The 84th MANA & The 38th ICYS Joint Seminar* (Tsukuba, Japan, June 12, 2009, Oral).  
 [19] G. Yoshikawa

"Piezoresistive Cantilever Array Bio-Sensors for Medical Diagnostics, Genetic and Environmental Researches"  
*Frontier Sciences Special Seminar* (Kashiwa, Japan, May 29, 2009, Oral) **Invited**.  
 [20] G. Yoshikawa, H.-P. Lang, T. Akiyama, L. Aeschimann, U. Staufer, P. Vettiger, T. Sakurai, M. Aono, and C. Gerber  
 "Piezoresistive cantilever array sensors"  
*WPI-AIMR meeting* (Sendai, Japan, April 3, 2009, Oral) **Invited**.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)  
 名称: 表面応力センサ  
 発明者: 吉川元起、秋山照伸、Peter Vettiger、Heinrich Rohrer  
 権利者: 独立行政法人 物質・材料研究機構  
 番号: 特願 2010-118859  
 出願年月日: 2010 年 5 月 24 日  
 国内外の別: 国内、PCT 共に出願済

〔その他〕

主な報道 (計 約 17 件)  
 ・日刊工業新聞  
 ・科学新聞  
 ・化学工業日報  
 ・子供の科学  
 ・NHK 特集番組 (2011 年夏～秋に放送予定)

研究代表者ホームページ  
<http://y-genki.net>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
 吉川 元起 (GENKI YOSHIKAWA)  
 独立行政法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・ICYS-MANA 研究員  
 研究者番号: 70401172
- (2) 研究分担者  
 なし
- (3) 連携研究者  
 なし