

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22360125

研究課題名(和文) 金属/微小空隙/半導体構造アレイによる生体の電荷・準位分布分析デバイスの研究

研究課題名(英文) A STUDY ON ELECTRIC CHARGE/LEVEL CHARACTERIZATION DEVICES FOR BIOLOGICAL MATERIALS WITH METAL/MICRO-GAP/SEMICONDUCTOR ARRAYS

研究代表者

森田 瑞穂 (MORITA, Mizuho)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：50157905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円、(間接経費) 4,260,000円

研究成果の概要(和文)：金属/微小空隙/絶縁体/半導体構造デバイスの容量-電圧測定によるデオキシリボ核酸ハイブリダイゼーションの電気センシングを実証した。デオキシリボ核酸のハイブリダイゼーションは、センシングデバイスの容量-電圧曲線のシフトから解析した。金属/微小空隙/絶縁体/半導体構造デバイスは、デオキシリボ核酸ハイブリダイゼーションと非ハイブリダイゼーションを識別できることを実証した。金属/微小空隙/絶縁体/半導体構造アレイの容量-電圧測定による純水の電気センシング動作を実証した。

研究成果の概要(英文)：The electrical sensing of deoxyribonucleic acid hybridization by capacitance-voltage measurements of metal/micro-gap/insulator/semiconductor structure devices has been demonstrated. The hybridization of deoxyribonucleic acid has been characterized from the shift of the capacitance-voltage curve for the sensing device. It has been demonstrated that a metal/micro-gap/insulator/semiconductor structure device can distinguish between deoxyribonucleic acid hybridization and un-hybridization. The electrical sensing operation of pure water by capacitance-voltage measurements of a metal/micro-gap/insulator/semiconductor array has been demonstrated.

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学 電子・電気材料工学

キーワード：シリコン シリコン酸化膜 微小空隙 電荷分析 センシングデバイス

### 1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、シリコン酸化膜をスペーサとしたシリコン/微小空隙/シリコンダイオード構造のナノ空隙中に超純水を導入し、容量-電圧特性およびコンダクタンス-電圧特性を測定したところ、水のエネルギー準位とシリコンのエネルギー帯との間で電子が行き来することに起因する電子応答容量ピークおよびコンダクタンスピークを初めて観測した。さらに、エタノールのピークも観測した。

また、金/空隙/n型シリコン構造の空隙中にデオキシリボ核酸溶液を導入し、容量-電圧特性を測定することにより、電子トラップに起因するヒステリシス(右回り)とデオキシリボ核酸の負電荷に起因するフラットバンド電圧シフトを初めて観測した。

さらに、アルミニウム/シリコン酸化膜/空隙/シリコン酸化膜/n型シリコン構造の空隙中に酢酸あるいはデオキシリボ核酸溶液を導入し、容量-電圧特性を測定したところ、可動イオン電荷に起因するヒステリシス(左回り)とイオン濃度を反映したフラットバンド電圧シフトを観測した。さらに、pH感度で従来より1桁以上の高感度センシングを実証した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、金属/微小空隙/半導体構造の交流電子応答を測定することにより、空隙中の生体の電荷、エネルギー準位などの物性を高感度で分析する方法を開発することである。さらに、金属/微小空隙/半導体構造の二次元アレイデバイスにより、生体の電荷、エネルギー準位などの二次元分布を分析する方法を開拓することである。

具体的には、次のことを明らかにする。(1)空隙中の生体を高感度でセンシングするメカニズムを明らかにし、高感度分析デバイスを開発する。(2)生体溶液とセンシング表面との反応を明らかにし、生体適合センシング表面を開発する。(3)生体の電荷、エネルギー準位分布を解明し、生体の二次元イメージング分析が可能であることを実証する。

### 3. 研究の方法

本研究の方法において、デバイス構造製作では、半導体微細加工技術を用いてシリコン酸化膜などの絶縁膜をスペーサとした金属/微小空隙/シリコン構造を製作する。デバイス構造解析では、走査型電子顕微鏡を用いて微小空隙を測定し、X線光電子分光装置を用いてセンシング表面を分析し、赤外線顕微鏡を用いてアレイデバイスの金属・シリコン配列を観察して、その結果をデバイス製作プロセスの最適化に反映させる。生体測定では、

デオキシリボ核酸などの生体溶液を分析デバイスの微小空隙中に導入して交流容量-電圧特性、コンダクタンス-電圧特性を測定する。ここで、生体濃度に対する容量、コンダクタンス、あるいはフラットバンド電圧の変化量からセンシング感度を算出して、デバイス構造の高感度化に反映させる。この系統的な方法により、高感度分析デバイスを開発する。また、アレイデバイスによる生体測定では、生体溶液などの測定を行い、生体の電荷などの分布を解明する。さらに、生体の電荷などの分布の画像化を行い、イメージング技術を開発する。分析生体選定では、種々の生体のセンシング感度解析結果を基に、デバイスの分析性能が偉力を発揮する可能性がある生体を選定する。選定した生体の測定を行い、その結果をデバイス構造の生体適合化に反映させる。この連携した方法により、特定生体の高感度分析が可能な特定用途分析デバイスを開発する。

### 4. 研究成果

(1)シリコン/シリコン酸化膜/微小空隙/シリコン酸化膜/シリコン構造センシングデバイスの微小空隙にデオキシリボ核酸溶液を導入し、静電容量 電圧特性を測定することにより、デオキシリボ核酸の負電荷に起因する容量 電圧特性の変化を観測した。さらに、デオキシリボ核酸の濃度が高くなると、電圧が零ボルトのときの容量が減少することを見だし、デオキシリボ核酸の濃度を測定できることを明らかにした。また、半導体/絶縁体/半導体構造の容量 電圧特性の計算プログラムを作成し、計算結果と実験結果を比較することにより、容量 電圧特性の変化は負電荷によることを明らかにした。シリコン/酸化膜/微小空隙/酸化膜/シリコン構造は、シリコン・オン・インシュレータウェハの微細加工と熱酸化により製作した。シリコン/酸化膜/微小空隙/酸化膜/シリコン構造センシングデバイスは、構造が単純であり、チップに組み込むことが容易にできる意義がある。次に、金/空隙/金構造の空隙に超純水を導入し、交流コンダクタンスを測定することにより、空隙中の超純水の抵抗率の時間変化を測定した。さらに、空隙中超純水のデバイ長を抵抗率から計算し、デバイ長の時間変化を明らかにした。金/空隙/金構造は、金薄膜を形成した石英基板二枚を絶縁膜スペーサを介して向かい合わせで貼り合わせるにより製作した。溶液のデバイ長が長くなると、電荷の検出感度が高くなるため、金/空隙/金構造を用いて、感度を監視できる意義がある。

(2)金/微小空隙/シリコン酸化膜/シリコン構造センシングデバイスの静電容量

電圧特性を測定することにより、デオキシリボ核酸のハイブリダイゼーションを電気的に検出した。センシング表面は、シリコンウェハを微細加工後、微小空隙に面するシリコン酸化膜表面にアミノシラン自己組織化単分子膜を付着させ、プローブとなるデオキシリボ核酸を固定化することにより形成した。デバイスは、プローブとなるデオキシリボ核酸を固定化したシリコンウェハと金薄膜を形成した石英基板をシリコン酸化膜スペーサを介して貼り合わせるることにより製作した。微小空隙にターゲットとなるデオキシリボ核酸水溶液を導入後洗浄し、純水を導入してデオキシリボ核酸の負電荷に起因する容量電圧特性の変化を観測した。プローブと相補的なターゲットデオキシリボ核酸を導入したときは、洗浄後でもセンシング表面の負電荷量が増加し(図1)、非相補的なターゲットを導入したときは、洗浄後では負電荷量がほとんど変化しない(図2)ことを実証した。センシング表面での負電荷増加量から、ハイブリダイゼーションしたデオキシリボ核酸数を明らかにした。次に、微小空隙にターゲットとなるデオキシリボ核酸緩衝溶液を導入してハイブリダイゼーション後、微小空隙を純水で洗浄して純水中のデオキシリボ核酸の負電荷に起因する容量電圧特性の変化を観測した。ハイブリダイゼーションは、シリコン酸化膜の不安定性の原因となるナトリウムイオンやカリウムイオンを含まない緩衝液を用いて行った。プローブと相補的なターゲットデオキシリボ核酸を導入すると、洗浄後でもセンシング表面の負電荷量が増加することを実証した。センシング表面での負電荷増加量から、ハイブリダイゼーションしたデオキシリボ核酸数を明らかにした。金/微小空隙/シリコン酸化膜/シリコン構造センシングデバイスは、構造が単純であり、製作工程数を少なくできる意義がある。緩衝溶液中でのハイブリダイゼーションは、緩衝液のデバイ長が短いためハイブリダイゼーション効率を向上でき、純水中でのハイブリダイゼーションの電気的検出は、純水のデバイ長が長いこと塩基数の多いデオキシリボ核酸のハイブリダイゼーションを検出できる意義がある。

(3) 金属/微小空隙/絶縁体/半導体構造の二次元アレイセンシングデバイスを製作し、センシングデバイス動作を明らかにした。半導体部としては、シリコン・オン・インシュレータウェハのシリコン層の微細加工により絶縁分離されたライン状シリコン領域を形成した。絶縁体部としては、検出部として用いるシリコン領域表面に極薄シリコン酸化膜を形成した。微小空隙を形成するため

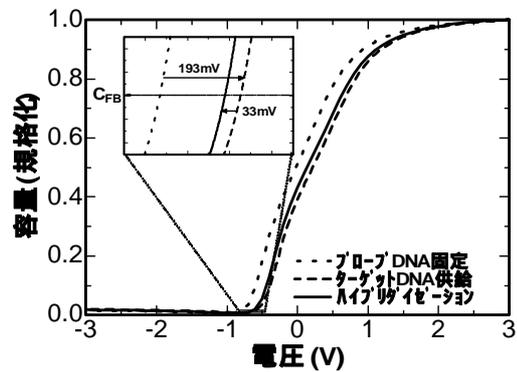


図1 センシングデバイスの容量-電圧特性：  
ハイブリダイゼーション  
DNA：デオキシリボ核酸  
 $C_{FB}$ ：フラットバンド容量

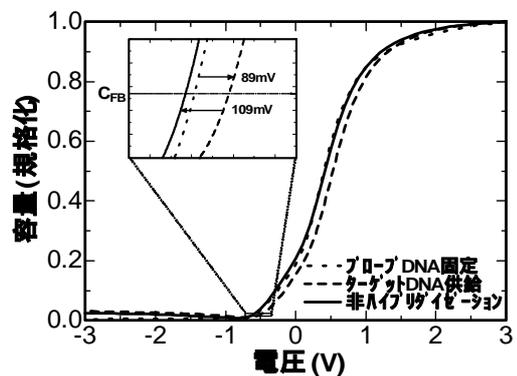


図2 センシングデバイスの容量-電圧特性：  
非ハイブリダイゼーション  
DNA：デオキシリボ核酸  
 $C_{FB}$ ：フラットバンド容量

に、石英基板の微細加工によりスペーサ絶縁部を形成した。金属部としては、微小空隙に面する石英基板表面にライン状の金薄膜を形成した。ライン状金薄膜を形成した石英基板とライン状シリコン領域を形成したシリコン・オン・インシュレータウェハの表面を向かい合わせてスペーサ絶縁部を介して貼り合わせ、微小空隙が形成されたデバイスを製作した。アレイデバイスとしては、金ライン8本とシリコンライン12本との交点が96点の金/微小空隙/シリコン酸化膜/シリコン構造を二次元配列したセンシングデバイスを製作した。センシングデバイスの微小空隙に純水を導入し、交点の金/微小空隙/シリコン酸化膜/シリコン構造の静電容量電圧特性を測定することにより、純水を電気的に検出した。理想静電容量電圧特性の計算結果と測定結果を比較することにより、交点の金/微小空隙/シリコン酸化膜/シリコン構造がセンシングデバイス動作していることを明らかにした。金/微小空隙

ノシリコン酸化膜ノシリコン構造二次元アレイセンシングデバイスは、構造が単純であり、製作工程数を少なくできる意義がある。また、多くの検体データの一括取得解析による検出の高精度化を実現できる意義がある。

## 5 . 主な発表論文等

[学会発表](計 14 件)

Kentaro Kawai, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima, and Mizuho Morita, Efficient and Scalable Liquid Handling in Micro/Nano-fluidic System for biomedical applications, PROGRAM AND ABSTRACT, Collaborative Conference on 3D & Materials Research, Jeju, South Korea, June 24, 2013, 192-193.

Kentaro Kawai, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima, and Mizuho Morita, NOMALLY-CLOSED VALVE INTEGRATION FOR PNEUMATIC ACTUATORS, TRANSDUCERS 2013 & EUROSensors XXVII, Barcelona, Spain, June 17, 2013, 554-557.

Takuya Juro, Kentaro Kawai, Yuichi Doi, Takashi Furukawa, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima, and Mizuho Morita, Nanogap electrochemical DNA sensor using flat band voltage shift, PROGRAM AND ABSTRACTS, 8th Handai Nanoscience and Nanotechnology International Symposium, Osaka, December 11, 2012, 195-196.

Takashi Furukawa, Yasunori Nakamukai, Yuichi Doi, Kentaro Kawai, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima and Mizuho Morita, Label-Free Detection of DNA Using Metal-Gap-Metal-Insulator-Semiconductor Devices, Extended Abstracts of Fifth International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, October 23, 2012, 246-247.

Yuichi Doi, Sonoko Nishiue, Takashi Furukawa, Kentaro Kawai, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima and Mizuho Morita, Label-Free Detection of DNA Hybridization Using Metal-Gap-Oxide-Silicon Structures, Extended Abstracts of Fifth International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, October 23, 2012, 164-165.

Kentaro Kawai, Yuichi Doi, Takashi Furukawa, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima, and Mizuho Morita, Non-FET electrochemical DNA detection using metal-gap-oxide-silicon structures, Abstract, PACIFIC RIM MEETING ON ELECTROCHEMICAL AND SOLID-STATE SCIENCE, Honolulu, USA, October 9, 2012, 2065 1-1.

Kentaro Kawai, Takuya Juro, Yuichi Doi, Takashi Furukawa, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima, and Mizuho Morita, Metal-gap-oxide-silicon sensor for electrochemical DNA detection by flat band voltage shift, Abstracts, 38th International Conference on Micro and Nano Engineering, Toulouse, France, September 17, 2012, 534-spc0534 1-1.

Kentaro Kawai, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima, Shuichi Shoji and Mizuho Morita, Continuous Generation of Femtoliter Droplets Using Multistage Dividing Microfluidic Channel, Extended Abstracts of Fourth International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, November 1, 2011, 266-267.

Taiji Kamiya, Takashi Furukawa, Yuichi Doi, Ryuta Yamada, Kentarou Kawai, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima and Mizuho Morita, Electrical Sensing of DNA Solutions by Lateral Silicon-Oxide-Gap-Oxide-Silicon Structure on Silicon-on-Insulator Substrate, Extended Abstracts of Fourth International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, November 1, 2011, 256-257.

Yuichi Doi, Takashi Furukawa, Kentaro Kawai, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima and Mizuho Morita, Electrical Characteristics of Metal-Gap-Oxide-Silicon Structures, Extended Abstracts of Fourth International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, November 1, 2011, 244-245.

Takashi Furukawa, Yuichi Doi, Kentaro Kawai, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima and Mizuho Morita, Electrical Characteristics of Metal-Gap-Silicon and Metal-Gap-Oxide-Silicon Structures, Extended Abstracts of Fourth International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, November 1, 2011, 242-243.

Takaaki Hirokane, Yuichi Doi, Takashi Furukawa, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima and Mizuho Morita, Electrical Characterization of DNA Solutions Using Metal-Gap-Insulator-Semiconductor Devices, Extended Abstracts of Third International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, November 24, 2010, 90-91.

Taiji Kamiya, Ryuta Yamada, Junichi Uchikoshi, Kenta Arima and Mizuho Morita,

Sensing of DNA Solution by Silicon-Oxide-Gap-Oxide-Silicon Structure, Extended Abstracts of Third International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, November 24, 2010, 88-89.

Mizuho Morita, Junichi Uchikoshi and Kenta Arima, Photonic and Biosensing Devices Using Silicon Technologies, Extended Abstracts of Third International Symposium on Atomically Controlled Fabrication Technology, Osaka, November 26, 2010, 40-41.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-pm.prec.eng.osaka-u.ac.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

森田 瑞穂 (MORITA, Mizuho)  
大阪大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号 : 50157905

### (2)連携研究者

三林 浩二 (MITSUBAYASHI, Kohji)  
東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授  
研究者番号 : 40307236