

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24310098

研究課題名(和文) 毎秒1000コマ撮影可能な化学イメージセンサの開発と反応ダイナミクス解析への応用

研究課題名(英文) Development of a chemical imaging sensor for high-speed recording at 1000 fps and its application to analysis of reaction dynamics

研究代表者

吉信 達夫 (YOSHINOBU, TATSUO)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：30243265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、半導体センサ上に載せた試料内のpHやイオン濃度の面内分布を可視化することができる化学イメージセンサを高速化し、従来のような静止画記録だけでなく、毎秒最高1000コマで動画記録できるシステムを実現した。また、センサ面上に構築された微小流体デバイスにおける流路内の反応の動的解析や、腐食に伴う金属表面近傍のpH分布測定など、本センサシステムによる動画記録のさまざまな応用について検討を行った。

研究成果の概要(英文)： In this study, the data acquisition rate of the chemical imaging sensor, which can visualize the two-dimensional distribution of pH or ion concentration in the sample placed on a semiconductor sensor plate, was enhanced to realize a movie recording of chemical species at a maximum frame rate of 1000 fps. The developed system was applied, for example, to dynamic analysis of reaction in a microfluidic channel constructed on the sensing surface and visualization of pH distribution in the vicinity of a corroding metal surface.

研究分野：センサ工学

キーワード：化学センサ 化学イメージセンサ

1. 研究開始当初の背景

化学イメージセンサシステムは、LAPS と呼ばれる半導体化学センサ [D. G. Hafeman et al., Science, **240**, pp.1182- 1185, 1988] を応用した測定システムであり、溶液・ゲル・細胞・生体組織などの試料をセンサ面上に直接載せるだけで、試料内の pH 値やイオン分布を画像化することができる装置である [M. Nakao et al., Sensors and Actuators B, **20**, pp.119-123, 1994]。この装置は、試料内の物質分布に対応して半導体センサ内に生じた空乏層容量の面内分布を、走査光ビームの照射によって生じる光電流の形で読み出す。これまでに、空間分解能、測定精度、測定速度などセンサの諸性能を向上させるための研究が行われてきた。このうち空間分解能についてはサブミクロンの分解能を実現できることが実証されており、測定精度については pH 換算で 10 ミリ pH 以下のノイズレベルが達成されている。しかし、この装置は走査型のイメージングシステムであるため、画素数の増加に比例して測定時間が長くなり、測定対象によっては必要な時間分解能が得られないという課題があった。

2. 研究の目的

本研究は、化学イメージセンサの測定速度を飛躍的に向上し、従来のような静止画だけではなく、動画の形で試料内の pH やイオン濃度の分布を測定・記録できるシステムを開発することを目的として実施した。また、このシステムを利用した解析方法や、微小流体デバイス等への応用についても検討を行った。

3. 研究の方法

本研究では、従来の装置で用いられていた単一光源のかわりに、複数の光源で同時に多数の画素位置からデータを読み出す手法により測定時間の大幅な短縮を図った。複数の光源を用いるためには、従来より広い周波数帯域が必要となり、周波数の違いによるセンサ応答の違いを評価する必要があるため、デバイスシミュレーションを行って各種パラメータが電流信号波形に与える影響を調べた。次に、64 個の光源を用いて測定領域内の 64 画素を同時に照射・測定できるシステムを開発した。これにより、画像 1 フレームあたりの測定時間を大幅に短縮し、高いフレームレートでの動画記録を実現した。さらに、FPGA を用いて各チャンネルのデータ処理を並列に行うことにより、測定された動画をリアルタイムで表示できるシステムを開発した。最後に、微小流体デバイス内における反応や拡散を定量的に解析したり、溶液中における金属表面の腐食に伴う変化を解析するなど、開発したシステムによる動画記録を用いた各種解析の方法について検討を行った。

4. 研究成果

(1) デバイスシミュレーション

従来より高い周波数でセンサを使用するためには、まず半導体層内におけるキャリアの挙動を調べる必要がある。LAPS の半導体層においては、励起光照射によるキャリアの発生、半導体層中におけるキャリアの拡散、空乏層内の電界によるキャリアのドリフト等が起こっており、従来用いられていた等価回路モデルによる解析では、各種パラメータによる信号電流の変化を予測することは困難であった。そこで、これらの物理現象を取り入れたデバイスシミュレーションによる解析を行い、電流信号の振幅だけでなく、波形や位相も求めることができるようになった。シミュレーションで求められた電流信号波形の一例を図 1 に示す。

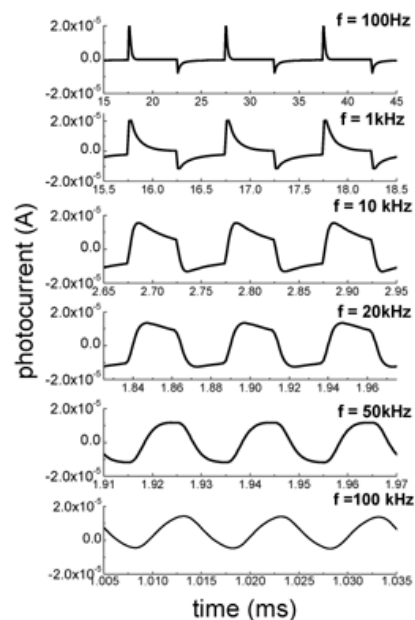


図 1 シミュレーションで得られた信号波形

デバイスシミュレーションによって、動作中の LAPS 内部のキャリア分布について新たな知見も得られた。特に光強度が強い場合においては、発生したキャリアによる空乏層幅の局所的な変化が測定に与える影響も考慮しなければならないことが明らかになった。さらに、デバイスシミュレーションを用いて空間分解能を予測することが可能になった。励起光の周囲に定常光をリング状に照射することによって、この領域におけるキャリアの再結合確率を高め、励起光で発生したキャリアの横方向への拡散を抑制することで空間分解能を向上できることを予測し、実験によってこの効果を確認することができた。

(2) 高速動画記録の実現

従来測定システムにおいては、単一の光源を用いて測定領域を走査し、1 画素ごとにデータを読み出していた。本研究では、それぞれ異なる周波数で変調された複数の光源

で多点を同時に照射し、各周波数成分を重ね合わせた形で得られる光電流信号をフーリエ解析によって周波数分離することにより、各画素位置におけるイオン濃度を同時に求める手法を採用した [Q. Zhang et al., Sensors and Actuators B, 73, pp.152-156, 2001]。

最初に、64チャンネル分の位相同期回路を用いたドライバを作製し、それぞれ異なる周波数で点滅するLEDの光をファイバでガイドすることにより、センサ上の64画素を同時に照射・測定できるシステムを開発した。図2に測定システムの構成を示す。

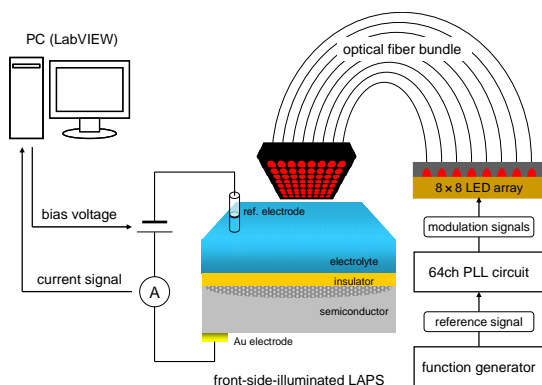


図2 64チャンネル同時測定回路

各チャンネルの周波数を12.8 kHz から 25.4 kHz まで 200 Hz 刻みに設定した場合、最高フレーム速度 200 fps で動画記録を行うことができた。さらに同様のシステムで周波数刻みを 1 kHz に設定し、1000 fps での動画記録を実現した。

NaCl 溶液に 100 mM の HCl 溶液を注入したときの pH 分布の変化を 100 fps で測定し、10 フレームごとに表示した例を図3に示す。HCl 溶液の注入によって酸性の領域が広がる過程がイメージングされている。

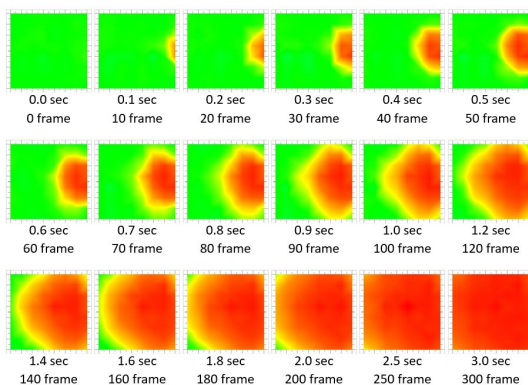


図3 HCl 溶液注入時の pH 測定例

上記の測定システムにおいては、光電流信号を記録した後、各フレームの時刻に対応したデータに切り分けてフーリエ解析を行い、動画データを作成するため、リアルタイム表示は不可能であった。そこで、測定中にイオ

ン分布をリアルタイム表示する機能を追加するため、FPGA を用いたドライバを開発した。各周波数に対応した電流振幅を FPGA 内で並列に計算することにより、サンプリングの終了から 10 μ s 後に 1 フレーム分の画像を生成することができ、30 fps のビデオフレームレートでリアルタイム表示することが可能になった。

さらに、電流の振幅に比べて、半導体層における少数キャリア寿命の面内不均一性や励起光強度の変動などの影響を受けにくい、電流の位相を用いて画像を生成する位相モード測定の演算も FPGA に組み込み、振幅モード・位相モード両方のイメージングが可能になった。

(3) 微小流体デバイス等への応用

化学イメージセンサのセンサ面上に微小流体デバイスを構築することにより、流路内の pH やイオン濃度の分布を測定することが可能であり、反応や拡散の動的解析を利用した新しい分析チップへの応用が期待される。

図4はセンサ面上に flow injection analysis への応用を想定した T 字型流路を形成し、側路から注入された HCl 溶液のプラグが左向きの流れによって移動する様子をイメージングした例である。縦方向に 60 フレーム分の pH 画像 (縦 2 ピクセル \times 横 32 ピクセル) を並べて表示している。プラグの移動に伴って、両端部の境界の急峻性が失われていく過程がイメージングされている。

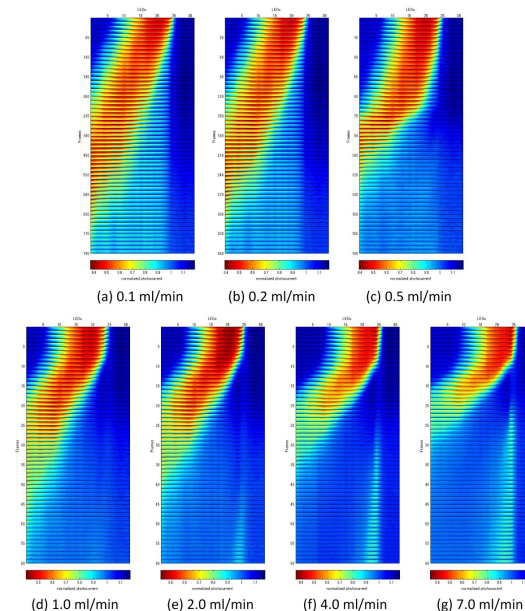


図4 流路内の溶液プラグのイメージング

このほか、層流境界におけるイオンの拡散の動画記録から拡散係数を求めることができた。また、微小流体デバイス以外への応用では、腐食に伴う金属表面近傍の pH 分布の変化を動画記録することができた。

(4) 今後の展望

本研究によって、pH 値やイオン濃度分布の時間変化を最高 1000 fps の高フレームレートで測定・記録できるシステムが実現された。今後、本センサシステムの応用範囲をさらに広げていくためには、高フレームレート測定に加えて高画素数化が必要である。また、個別のアプリケーションに対応した測定システム、解析方法を開発していく必要がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

1. K. Miyamoto, B. Yu, H. Isoda, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "Visualization of the Recovery Process of Defects in a Cultured Cell Layer by Chemical Imaging Sensor", *Sensors and Actuators B*, in press (2016), 査読有.
DOI:10.1016/j.snb.2016.04.018
2. X. Li, S. Liu, J. Liang, K. Miyamoto and T. Yoshinobu, "Application of Electroosmotic Micropumps to a Microfluidic System Combined with a Light-addressable Potentiometric Sensor", *physica status solidi A*, in press (2016), 査読有.
DOI:10.1002/pssa.201532879
3. K. Miyamoto, S. Sakakita and T. Yoshinobu, "A Novel Data Acquisition Method for Visualization of Large pH Changes by Chemical Imaging Sensor", *ISIJ International*, **56** (2016) pp.492-494, 査読有.
DOI:10.2355/isijinternational.ISIJINT-2015-330
4. K. Miyamoto, S. Sakakita, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "Application of Chemical Imaging Sensor to in-situ pH Imaging in the Vicinity of a Corroding Metal Surface", *Electrochimica Acta*, **183** (2015) 137-142, 査読有.
DOI:10.1016/j.electacta.2015.07.184
5. T. Yoshinobu, K. Miyamoto, T. Wagner and M. J. Schöning, "Recent Developments of Chemical Imaging Sensor Systems Based on the Principle of the Light-Addressable Potentiometric Sensor", *Sensors and Actuators B*, **207** (2015) pp.926-932, 査読有.
DOI:10.1016/j.snb.2014.09.002
6. K. Miyamoto, B. Yu, T. Yoshinobu, T. Wagner and M. J. Schöning, "Visualization of Defects on a Cultured Cell Layer by Utilizing Chemical Imaging Sensor", *Procedia Engineering*, **120** (2015) pp.936-939, 査読無.
DOI:10.1016/j.proeng.2015.08.806
7. Y. Guo, K. Miyamoto, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "Device Simulation of the Light-Addressable Potentiometric Sensor for the Investigation of the Spatial Resolution", *Sensors and Actuators B*, **204** (2014) pp.659-665, 査読有.
DOI:10.1016/j.snb.2014.08.016
8. Y. Guo, K. Seki, K. Miyamoto, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "Novel Photoexcitation Method for Light-Addressable Potentiometric Sensor with Higher Spatial Resolution", *Applied Physics Express*, **7** (2014) 067301, 査読有.
DOI:10.7567/APEX.7.067301
9. Y. Guo, K. Miyamoto, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "Theoretical Study and Simulation of Light-Addressable Potentiometric Sensors", *physica status solidi A*, **211** (2014) pp.1467-1472, 査読有.
DOI:10.1002/pssa.201330354
10. K. Miyamoto, A. Itabashi, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "High-Speed Chemical Imaging Inside a Microfluidic Channel", *Sensors and Actuators B*, **194** (2014) pp.521-527, 査読有.
DOI:10.1016/j.snb.2013.12.090
11. K. Miyamoto, K. Seki, Y. Guo, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "Enhancement of the Spatial Resolution of the Chemical Imaging Sensor by a Hybrid Fiber-Optic Illumination", *Procedia Engineering*, **87** (2014) pp.612-615, 査読無.
DOI:10.1016/j.proeng.2014.11.563
12. Y. Guo, K. Seki, K. Miyamoto, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "Device Simulation of the Light-addressable Potentiometric Sensor with a Novel Photoexcitation Method for a Higher Spatial Resolution", *Procedia Engineering*, **87** (2014) pp.456-459, 査読無.
DOI:10.1016/j.proeng.2014.11.369
13. K. Miyamoto, H. Ichimura, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "Chemical Imaging of the Concentration Profile of Ion Diffusion in a Microfluidic Channel", *Sensors and Actuators B*, **189** (2013) pp.240-245, 査読有.
DOI:10.1016/j.snb.2013.04.057
14. K. Miyamoto, Y. Hirayama, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu,

"Visualization of Enzymatic Reaction in a Microfluidic Channel Using Chemical Imaging Sensor", *Electrochimica Acta*, **113** (2013) pp.768-772, 査読有.

DOI:10.1016/j.electacta.2013.08.089

15. A. Itabashi, N. Kosaka, K. Miyamoto, T. Wagner, M. J. Schöning and T. Yoshinobu, "High-Speed Chemical Imaging System Based on Front-Side-Illuminated LAPS", *Sensors and Actuators B*, **182** (2013) pp.315-321, 査読有.
DOI:10.1016/j.snb.2013.03.016

〔学会発表〕(計 14 件)

1. 宮本浩一郎, 榊田さくら, 吉信達夫, 加速腐食試験における金属表面近傍 pH 分布の化学イメージ測定, 電気化学会第 83 回大会, 平成 28 年 3 月 29 日, 大阪大学(大阪府・吹田市)
2. 宮本浩一郎, 于冰, 吉信達夫, 化学イメージセンサを用いた新規細胞遊走アッセイ, 第 60 回化学センサ研究発表会(電気化学会第 83 回大会シンポジウム), 平成 28 年 3 月 29 日, 大阪大学(大阪府・吹田市)
3. 宮本浩一郎, 吉信達夫, 3D プリンタを利用した流路デバイス作製の検討と応用, 第 32 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 平成 27 年 10 月 30 日, 朱鷺メッセ(新潟県・新潟市)
4. 榊田さくら, 宮本浩一郎, 吉信達夫, 半導体化学イメージセンサを利用したアノード近傍のその場測定, 第 32 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 平成 27 年 10 月 28 日, 朱鷺メッセ(新潟県・新潟市)
5. 吉信達夫, Light-addressable Potentiometric Sensor を応用した化学イメージングシステムの開発, 第 57 回化学センサ研究発表会(2014 年電気化学秋季大会), 平成 26 年 9 月 28 日, 北海道大学(北海道・札幌市)
6. 于冰, 宮本浩一郎, 吉信達夫, 化学イメージセンサを用いた細胞層の創傷イメージング, 第 75 回応用物理学会秋季学術講演会, 平成 26 年 9 月 19 日, 北海道大学(北海道・札幌市)
7. 佐藤舞子, 宮本浩一郎, 吉信達夫, 小型化学イメージセンサヘッドの開発と大腸菌コロニー検出への応用, 第 56 回化学センサ研究発表会(電気化学会第 81 回大会シンポジウム), 平成 26 年 3 月 29 日, 関西大学(大阪府・吹田市)
8. 宮本浩一郎, 榊田さくら, 吉信達夫, 化学イメージセンサを用いた隙間腐食等のその場観察への取り組み, 日本鉄鋼協会第 167 回春季講演大会 シンポジウム「革新的水素不動態表面の構築に向けて II」, 平成 26 年 3 月 23 日, 東京工業大学(東京都・目黒区)
9. 郭媛元, 関耕介, 宮本浩一郎, Torsten Wagner, Michael Schöning, 吉信達夫, Novel Photoexcitation Method of the Light-Addressable Potentiometric Sensor for Higher Spatial Resolution, 第 61 回応用物理学会春季学術講演会, 平成 26 年 3 月 17 ~ 20 日, 青山学院大学(神奈川県・相模原市)
10. 郭媛元, 宮本浩一郎, 吉信達夫, Device Simulation of the Light-addressable Potentiometric Sensor for High Spatial Resolution, 2013 年電気化学秋季大会・第 55 回化学センサ研究発表会, 2013 年 9 月 27 日, 東京工業大学(東京都・目黒区)
11. 郭媛元, 宮本浩一郎, Torsten Wagner, Michael Schöning, 吉信達夫, TCAD Simulation of Light-addressable Potentiometric Sensor, 第 74 回応用物理学会秋季学術講演会, 2013 年 9 月 17 日, 同志社大学(京都府・京田辺市)
12. 板橋彰徳, 宮本浩一郎, Torsten Wagner, 吉信達夫, バンドルファイバ光源と 64 点同時測定による高速化学イメージセンサの開発, 第 54 回化学センサ研究発表会(電気化学会創立第 80 周年記念大会シンポジウム), 2013 年 3 月 30 日, 東北大学(宮城県・仙台市)
13. K. Miyamoto, N. Kosaka, T. Wagner and T. Yoshinobu, "High-Resolution and High-Speed Chemical Imaging Sensor Based on Optical Fiber Array", 2012 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM 2012), 2012 年 9 月 26 日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)
14. K. Miyamoto, H. Ichimura, T. Wagner, T. Yoshinobu and M. J. Schöning, "Chemical Imaging of Ion Diffusion in a Microfluidic Channel", Eurosensors XXVI, 2012 年 9 月 10 日, Krakow (Poland).

〔その他〕

ホームページ

<http://www.bme.ecei.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉信 達夫 (YOSHINOBU, Tatsuo)
東北大学・大学院医工学研究科・教授
研究者番号: 30243265

(2) 研究分担者

宮本 浩一郎 (MIYAMOTO, Koichiro)
東北大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号: 70447142