

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25286036

研究課題名(和文)超高速マイクロラジカルセンサの研究開発

研究課題名(英文)Ultra-high-speed microelectronic sensor for quantitative analysis of free radicals

研究代表者

北川 章夫 (Kitagawa, Akio)

金沢大学・電子情報学系・教授

研究者番号：10214785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：化学反応の高速解析、生物質中の活性酸素の定量分析、機能性物質の劣化や経時変化の解析などへの応用を目的とした超微量フリーラジカルセンサの試作および評価を実施した。本研究では、電子スピン共鳴に基づく新しい測定法を提案した。従来の電子スピン共鳴測定装置とは異なり、直流電圧掃引のみによって、フリーラジカルの電子スピン共鳴スペクトラムが得られることを理論的に示した。さらに、標準的なLSI製造技術(CMOS 180nm)を用いて、1GHzの周波数帯を用いたフリーラジカルセンサを試作し、DPPH、TEMPOLなどの市販フリーラジカルに対して電圧掃引による電子スピン共鳴スペクトラムを得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：The ultra-high-speed sensor for a quantitative analysis of free radicals has been proposed for micro-chemical analysis, quantitative analysis of active oxygen species and monitoring the deterioration of functional materials. In this work, the parametric method of electron spin resonance has been proposed. The electron spin resonance spectrum by proposed method is obtained with the voltage sweep. The sensor is implemented by employing the standard LSI technology (CMOS 180nm) and evaluated. The spectra of commercially available radicals such as DPPH and TEMPOL are successfully obtained by the prototyped free-radical sensors.

研究分野：ナノマイクロシステム

キーワード：マイクロ計測システム 電子スピン共鳴 フリーラジカル 化学センサ

1. 研究開始当初の背景

これまで、化学反応のリアルタイム解析、生物質中の特定物質の定量分析、機能性物質の経時変化の解析などを目的として、フリーラジカルの微量定量分析が可能なセンサの開発に取り組んできた。高感度化学センサおよびガスセンサの分野では、化学物質選択性のある ISFET(ion-sensitive field-effect transistor)の開発が盛んに行われ、高感度な製品も販売されているが、特に生体の中で重要な役割を持つ活性酸素等のフリーラジカルを選択的・定量的に捉えることは現状では困難である。そこで、現在まで、フリーラジカルを定量測定するほぼ唯一の方法として知られている ESR 法(電子スピン共鳴法)に注目し、半導体チップの上に集積化する方法を提案した。この研究成果により、従来は巨大な装置であった ESR 測定系全体を半導体チップ上で1ミリメートル以下の寸法に縮小し、超微量測定に対応させるだけでなく、主に UHF(Ultra High Frequency)帯からミリ波帯で行われる測定周波数を自由に設定または掃引することができる可能性が示された。集積回路内では、配線の長さが電磁波の波長に比べて十分に短く、電磁波を「波」として扱う必要がないため、非常に簡単な電子回路で高精度な高周波信号処理およびデジタル信号処理が可能となるためである。

ESR 現象(E. K. Zavoisky, 1945)が発見されて以来、ESR 測定装置は、常磁性物質や結晶欠陥の物性研究法として長年にわたって改良が行われ、洗練された高感度な測定方として確立されている。一方、空洞共振器を利用する従来の ESR 測定装置に対して、半導体チップ上で、ESR 測定が可能であることは理論的に確認したが、実際に十分な感度でフリーラジカルを検出できるのか不明であった。その後、半導体チップによる定量分析手法の確立と、計測回路全体の1チップ化を目指して研究を進めたが、ESR 測定で必要となる直流磁場の掃引制御の難しさおよび高精度なインピーダンス測定の難しさから、実用化のためには、(1)直流磁場を掃引しない新しい測定方法の開発、(2)インピーダンスの精密測定に頼らない ESR 信号の計測方法の開発の2点について解決する必要がある。

2. 研究の目的

高性能なフリーラジカルセンサの実現のために、次の3つの課題を解決することを目指す。

- (1) 直流磁場を掃引しない新しい測定方法の提案を行う。
- (2) インピーダンスまたは電圧、電流波形などのアナログ測定に頼らない精密な ESR 信号測定方法を開発する。
- (3) センサとしての実用化とマイクロ TAS への組み込み計測システムとしての応用を目指して、測定感度および精度の理論的解析と ESR 測定回路を集積化したセンサおよび測

定系全体の試作評価を行う。これにより、提案する各方式について、最小検出分子数(スピン数)、検出感度、化学種の同定精度、対象物質の濃度の測定精度を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 直流磁場掃引を必要としない方式

フリーラジカルの直接検出法として、唯一知られている電子スピン共鳴(ESR)を利用する。フリーラジカルなどの常磁性物質(不対電子を持つ物質)に、直流磁場を印加した時に、磁場強度に比例した電磁界周波数で、電磁界のエネルギーを共鳴吸収する ESR 現象が起こる。この結果、磁場強度を掃引すると、特定の磁場強度において常磁性物質の複素透磁率が急激に変化する現象が観測される。従来の ESR 法では、一定の電磁界周波数のもとで、磁場強度を掃引したときに、物質固有の磁場強度で、物質の濃度に比例した複素透磁率の変化が観測されることを利用して、特定の物質の濃度を測定していた。しかし、均一な磁場を発生させ、精密に磁場強度の掃引を行うためには、大型の電磁石が必要となり、センサとして利用することが困難である。また、高周波電磁界を電磁石の中に導入する必要があり、構造も複雑になり、微量サンプルの分析やその場観察は困難であった。

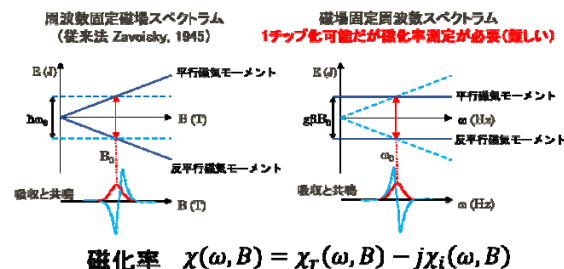


図1 磁場掃引方式と周波数方式の比較。赤：透磁率の虚部、青：透磁率の実部

本研究課題では、図1右に示すように固定磁場下で ESR 信号スペクトルを取得するため、下記の2つの方法について検討を行った。

a) フーリエ変換方式(磁場強度固定、電磁界周波数変数、透磁率測定)

ESR 信号が観測される電磁場の周波数と直流磁場は比例関係を持つため、永久磁石等により直流磁場を固定とし、周波数を掃引することにより、ESR 信号(複素透磁率の実部または虚部の変化)を検出する。本方法は、一定周波数での測定に比べ、精密な周波数制御と複素透磁率の測定が必要となるため、ベクトルネットワークアナライザを使用した数10分程度の測定が必要となる。そこで、本課題では、寿命の短いフリーラジカルを検出するため、周波数掃引の代わりに、インパルス応答を調べる回路をセンサチップに組み込むことにより、周波数掃引と等価な信号を得る。これにより、数ミリ秒程度の高速な現象

でも捕捉できるようにする。

b) 電圧制御発振方式 (磁場強度固定, 共振周波数変数, 発振周波数測定)

ESR 現象に伴う複素透磁率の変化は、インダクタンスに加わる高周波電圧および高周波電流の振幅と位相を測定することにより得られるが、ESR 法で使用する UHF 帯～ミリ波帯の高周波電圧と電流を正確に測定することは回路技術的に難しい。このため、空洞共振器を使用する従来法に比べて、半導体チップ上での測定は、検出感度が低くなる。この問題を解決する方法として、サンプルの複素透磁率に応じて周波数が変化する発振回路を構成し、透磁率変化に伴う発振周波数の変化により ESR 信号を捉える。周波数の測定においては、簡単な回路で容易に高い SNR (信号対雑音比) を達成できるため、高い検出感度を達成しやすい。この方法で得られる ESR 信号の形状と g 値 (物質を同定するパラメータ) および対象物質の濃度の関係を明らかにする。ただし、本方法は、定常的な発振現象を利用し、周波数を測定値としているため、インパルス応答解析や周波数掃引は適用できない。このため、新しいパラメータとして可変容量を導入し、フリーラジカルと LC 共振回路の相互作用により決定される共振周波数を可変容量によって変化させることにより、等価的に周波数掃引を実現する。

以上の 2 つの提案方式 (1), (2) において、理論的な最小検出分子数 (スピンの数)、検出感度、化学種の同定精度、対象物質の濃度の測定精度を求め、後に実測結果との比較を行った。

(2) インピーダンス測定に頼らない精密な ESR 信号測定方法

ESR による複素透磁率の変化を観測するとき、実部と虚部の周波数依存性 (ESR スペクトル) は異なっているが、両者は等価な情報を含んでいるため、実部または虚部の一方だけを測定すればよい。ESR による微小な透磁率の変化を検出する方法として、以下の 3 つの回路方式を提案した。

- a) ESR による複素透磁率の虚部変化を低雑音アンプの利得変化として検出
- b) ESR による複素透磁率の実部変化を位相比較器により検出、
- c) ESR による複素透磁率の実部変化を LC 発振回路の発振周波数変化として検出

以上の 3 方式の回路を設計し、標準的な LSI 製造技術を用いて試作を行った。目標仕様は、表 1 とした。

(3) 試作評価と測定感度および精度の解析

最小検出分子数 (スピンの数)、検出感度、化学種の同定精度、対象物質の濃度測定精度に対して、実測により評価を行う。測定系の評価には、固体および水溶液中で安定なフリーラジカルである DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) および TEMPOL (2,2,6,6-

tetramethyl-4-piperidinol-1-oxyl) をサンプルとして使用する。予想される性能が達成されない場合は、その原因についても検討する。

表 1 目標仕様 (spin は分子数*分子中の不対電子数)

| 性能指標 | 目標値 |
|----------------------|---------------|
| 周波数掃引範囲 | 100MHz~1.0GHz |
| 直流磁場強度 | 10mT~100mT |
| セットリング時間 | 0.1ms |
| 最小検出分子数 (最小検出スピン数) | 10-11spin |
| g 値誤差 (化学種同定パラメータ誤差) | 10-3% |
| スピンの数測定誤差 | 1.0% |

4. 研究成果

(1) 新しい測定法の提案

直流磁場掃引を必要としない方式として、下記 2 方式について、回路設計および LSI 試作を行った。

- a) フーリエ変換方式 (磁場強度固定, 電磁界周波数変数, 透磁率測定)
- b) 電圧制御発振方式 (磁場強度固定, 共振周波数変数, 発振周波数測定)

b) 方式によって安定して ESR 信号が観測できることが分かった。図 1 に示すように、周波数を掃引変数とした ESR スペクトルを得るために、以下の測定手法を考案した。

図 2 に示すように、LC-VCO (LC 共振型電圧制御発振回路) のインダクタンス上にフリーラジカルを導入し、ESR による透磁率変化を、発振周波数の変化として捉えた。電圧制御可変容量により、LC 回路の共振周波数を変化させることにより、等価的に周波数掃引を行っている。また、透磁率を測定するために、補助インダクタにより磁場変調を行い、ESR による透磁率変化を周波数変調として検出している。以上の処理を行う回路を LSI 上に集積化することは容易である。また、発振周波数と磁場変調による発振周波数変調を周波数カウンタで計測することにより、デジタル値として ESR 信号スペクトルを出力させることができる。

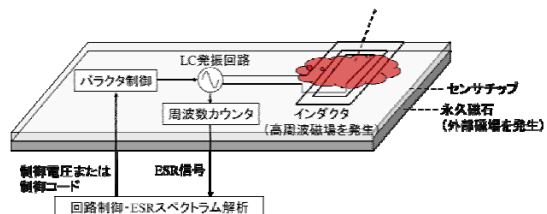


図 2 フリーラジカルセンサの回路構成

(2) センサの試作と評価

標準的な LSI 製造プロセス (CMOS 180nm) を利用し、図 2 の方式のフリーラジカルセンサの試作を行った。回路面積は、約 200 マイクロメートル X 500 マイクロメートル、測定周波数レンジは、900MHz~1.2GHz である。この

試作センサを用いて、固定磁場による DPPH と TEMPOL の ESR スペクトルを得ることに成功した。図 3 に DPPH の測定例を示す。横軸は、LC-VCO の発振周波数、縦軸は、磁場変調による周波数偏移から算出した磁化率としている。どちらも周波数の測定であるため、

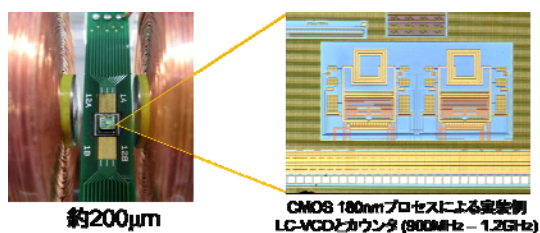


図 2 試作したセンサチップ (左) とセンサ回路の顕微鏡写真 (右)

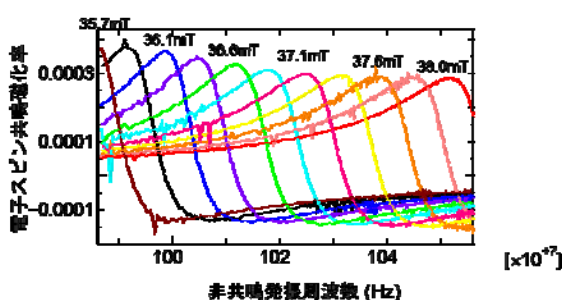


図 3 固定磁場での DPPH の ESR スペクトラム。固定磁場は、35.7mT～38.0mT。

同じチップで磁場掃引スペクトルの測定を実施し、磁場固定スペクトラムと磁場掃引スペクトルの間で、共鳴周波数、信号振幅が、誤差 1%以下の精度で一致することを確認した。

(3) 高感度化手法の検討

電磁界解析の結果、チップ面から 100 マイクロメートル程度の範囲のフリーラジカルを検出していると予想される。この範囲に含まれる分子数から検出可能なスピンの数を見積もったところ、約 $1E-15 \sim 1E14$ スピンであることが分かった。従来法と比べると、2～3桁程度感度が低いと予想される。この差は、従来法の場合、アナログ ESR 信号をロックインアンプで増幅していることによる。周波数計測の場合は、発振回路の位相雑音の低減、周波数カウンタのゲート時間の増加、測定周波数の増加によって高感度化が可能となる。このうち、測定速度などの他の性能を犠牲にせず高感度化を達成する方法として、測定周波数の増加について検討を行った。測定周波数により、感度がどれだけ改善されるか理論的に見積もった結果、周波数の 2.5 乗に比例して感度が増加することが明らかになった。2～3桁の感度増加のためには、6～16倍程度の周波数増加が必要となる。本研究課題で試作したフリーラジカルセンサは、最大 1.2GHz の周波数で測定を行うため、7GHz～19GHz の発振周波数に変更することで、目標が達成さ

れる。現在の先端 LSI 製造技術では、約 100GHz の発振周波数が達成可能であるため、現在の技術でも、約 63,000 倍の高感度化が達成可能であると予想される。

以上の研究成果により、従来は大型の測定装置を用いて行われていたフリーラジカルの定量測定が、1mm 以下の半導体チップで実施可能になった。さらに、最新の LSI 製造技術を適用することにより、高感度化が可能であることが明らかになった。今後は、フリーラジカルの応用分野の研究者や企業と連携して、実用化を目指す。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Jumadi M. Parenreng and Akio Kitagawa, A Model of Security Adaptation for Limited Resources in Wireless Sensor Network. Journal of Computer and Communications, vol.5, pp10-23, March 2017. DOI: 10.4236/jcc.2017.53002. (査読有り)
2. Arief SUDARMAJI and Akio KITAGAWA, Application of Temperature Modulation-SDP on MOS Gas Sensors: Capturing Soil Gaseous Profile for Discrimination of Soil under Different Nutrient Addition, Journal of Sensors, Vol. 2016 (2016), Article ID 1035902, 11 pages, March 2016. DOI: 10.1155/2016/1035902 (査読有り)
3. Arief SUDARMAJI and Akio KITAGAWA, Temperature Modulation with Specified Detection Point on Metal Oxide Semiconductor Gas Sensors for E-Nose Application, Sensors & Transducers, Vol.186, Issue 3, pp.93-103, March 2015. http://www.sensorsportal.com/HTML/DIGEST/march_2015/Vol_186/P_2628.pdf (査読有り)
4. Mitsunori Ozaki, Satoshi Yagitani, Hirotsugu Kojima, Ken Takahashi, and Akio Kitagawa, Current-Sensitive CMOS Preamplifier for Investigating Space Plasma Waves by Magnetic Search Coils, IEEE Sensors Journal, Vol.14, No. 2, pp.421-429, Feb. 2014. DOI: 10.1109/JSEN.2013.2284011 (査読有り)
5. Kazuya Nakayama and Akio Kitagawa, Circuit Implementation, Operation, and Simulation of Multivalued Nonvolatile Static Random Access Memory Using a Resistivity Change Device, Active and Passive Electronic Components, Vol.2013, Article ID 839198, 9 pages, Dec. 2013. DOI: 10.1155/2013/839198

(査読有り)

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Jumadi M. Parenreng and Akio Kitagawa, A Model of Security Adaptation for Limited Resources in Wireless Sensor Network, The 4th Conference on Sensors and Networks (CSN 2017), 3-6, 2017. 3. 19(18-20), Xi'an, China.
2. 今村竜, 北川章夫, SRAM 構造を用いた確率的 A/D 変換器, LSI とシステムのワークショップ 2016, 東京大学生産技術研究所 (東京都), 2016. 5. 16-17.
3. Jumadi M. Parenreng, Akio Kitagawa, Adaptability resource and security based workload system on wireless sensor network, LSI とシステムのワークショップ 2016, 東京大学生産技術研究所 (東京都), 2016. 5. 16-17.
4. 北川章夫, パラメトリック ESR による微量フリーラジカルセンサ, LSI とシステムのワークショップ 2016, 東京大学生産技術研究所 (東京都), 2016. 5. 16-17.
5. 電子情報通信学会総合大会, 小松拓夢, 北川章夫, 遺伝的アルゴリズムによるスタンダードセル自動配置手法, C-12-35, 九州大学(福岡県), 2016. 3. 17
6. 北川章夫, 端崎諄, 今村竜, 石黒健太, 社会インフラモニタリングのための高効率環境発電無線センサシステム, SENSOR EXPO JAPAN 2015, 東京ビッグサイト (東京都), 2015. 9. 16-18.
7. 藪見啓輔, 今村竜, 北川章夫, 確率的直並列型 A/D 変換器のアーキテクチャの考案及び設計法の提案, LSI とシステムのワークショップ 2015, 北九州国際会議場 (福岡県), 2015. 5. 11-13.
8. 北川章夫, これからのシステムとアナログ回路 (パネル), 第 19 回 アナログ VLSI シンポジウム, 東京工業大学 (東京都), 2015. 4. 24.
9. 今村竜, 藪見啓輔, 北川章夫, 確率的直並列型 A/D 変換器のアーキテクチャに関する研究, 2015 年電子情報通信学会総合大会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2015. 3. 13.
10. 端崎諄, 北川章夫, モニタリングシステムの電源部の開発, 2015 年電子情報通信学会総合大会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2015. 3. 13.
11. 真田圭, 北川章夫, 触知のための静電容量方式触覚センサの提案と性能評価, 第 30 回センサ・マイクロマシンと応用システムシンポジウム, 2013. 11. 6.
12. 高田敬輔, 北川章夫, 「商品企画書+仮想カタログ」演習による創造性教育, 日本創造学会第 35 回研究大会論文集, 2013. 10. 26.
13. Arief Sudarmaji, Akio Kitagawa and Junichi Akita, Design of Wireless

Measurement of Soil Gases and Soil Environment Based on Programmable-System-On-Chip, The International Symposium on Agricultural and Biosystem Engineering (ISABE) 2013, No. E-5, 2013. 8. 28, Jogjakarta, Indonesia.

〔図書〕(計 3 件)

1. 北川章夫, LTspice 電子回路シミュレータ, 183 ページ (1 - 183), ISBN978-4-7775-1936-1, 工学社, 2016. 2.
2. 廣瀬通孝, 北川章夫他, 感覚デバイス開発, 410 ページ (266 - 276), エヌ・ティー・エス, 2014. 11.
3. 椎尾一郎, 北川章夫他, 次世代ヒューマンインターフェース開発最前線, 609 ページ (473 - 484), エヌ・ティー・エス, 2013. 6.

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.merl.jp>

展示会デモ展示 (計 2 件)

1. e-messe KANAZAWA2017, どこでもセンサ, 石川県産業展示館, 2017. 5/18-5/20.
2. SENSOR EXPO JAPAN 2015, 社会インフラモニタリングのための高効率環境発電無線センサシステム, 東京ビッグサイト, 2015. 9/16-9/18.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北川 章夫 (KITAGAWA, Akio)
金沢大学・理工研究域・教授
研究者番号: 10214785

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし