

LSIとセンサ・MEMSデバイスの 集積化による新技術開発

澤田和明, 高橋一浩
豊橋技術科学大学 電気・電子情報工学系
JST-CREST

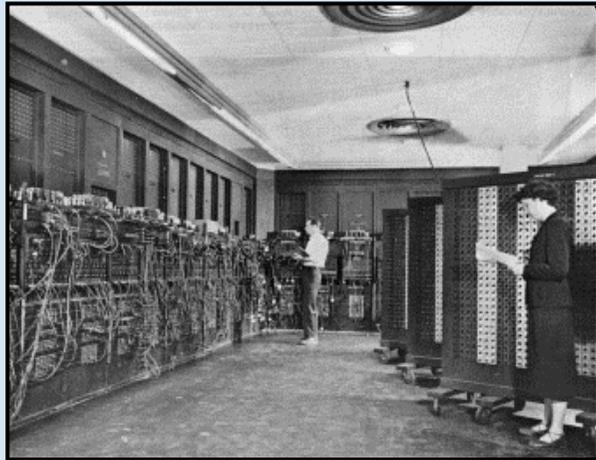
LSI / MEMSとバイオセンサ集積化の効果

- 検出の迅速化, 装置の小型化
- センサの高性能化
- 新しい機能の発現(これまで検出できなかった知見が得られる)

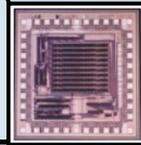
**集積化することで, 飛躍的に性能が向上する
必要がある. 低消費電力化
(代替の手法が存在しない)**

**別な見方: 投資の回収が終わったプロセス
ライン活用**

イノベーションによるライフスタイルの変化



世界最初の汎用コンピュータ
(ペンシルベニア大学)



半導体



スマートフォン
(ソニーモバイルコミュニケーションズ)



カーナビゲーション
(パイオニア株式会社)



パーソナルコンピュータ
(パナソニック株式会社)

	ENIAC (1946)	ENIAC-on-a-Chip (1995)
Vacuum tubes	18,000	none
Transistors	none	250,000
Resistors	170,000	none
Capacitors	10,000	none
Footprint	9×1 m	8×8 mm
Clock speed	100 kHz	20 MHz*
Power	174 kW	0.5 W*

*estimated

Jan Van Der Spiegel, ENIAC-on-a-Chip, PENNPRINTOUT, Vol.

非標識バイオイメージセンサとは

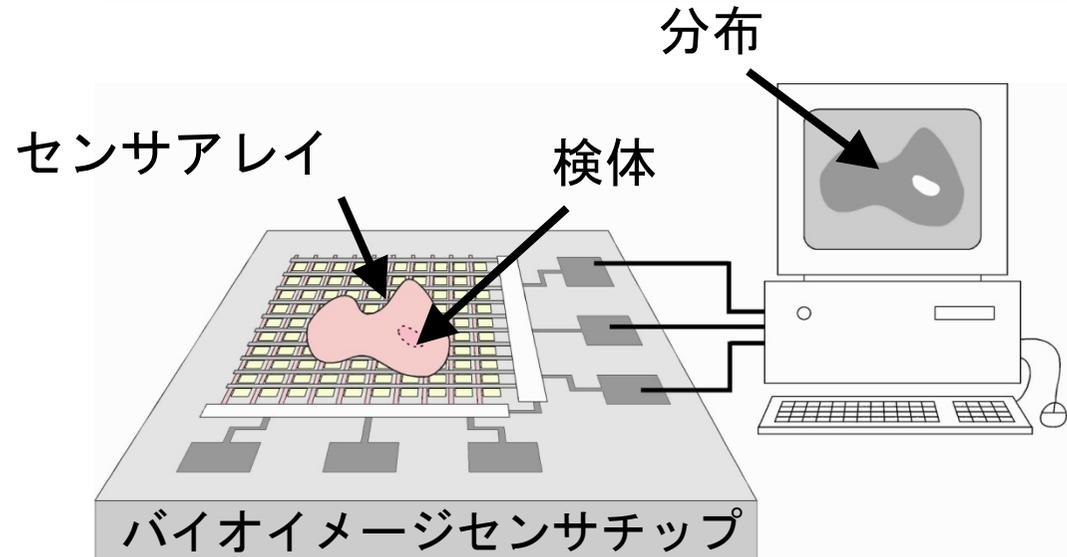
従来のバイオセンサ
検体の平均的なpHを計測
ex) pH meter, ISFET

リアルタイムバイオイメージセンサ
検体のバイオ分子の化学的・
力学的現象をリアルタイムで
計測し、現象を直感的に理解可能

pH meter
(KS701)

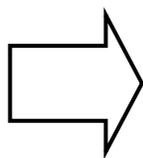


SHINDENGEN ELECTRIC
MANUFACTURING CO.,LTD



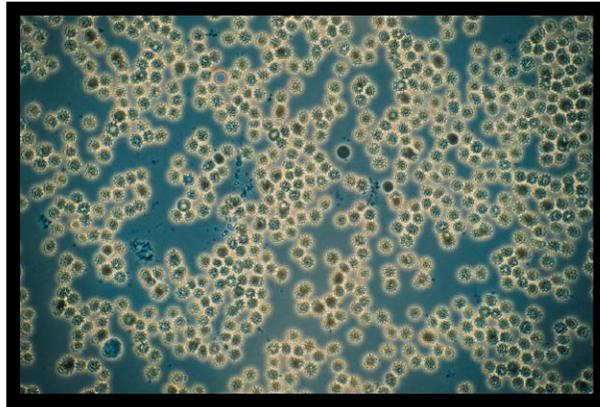
※ 概念図

人間の五感のうち、視覚からの情報量は80%を占める



画像化によるバイオセンサの価値の変化
測る から 判るへ

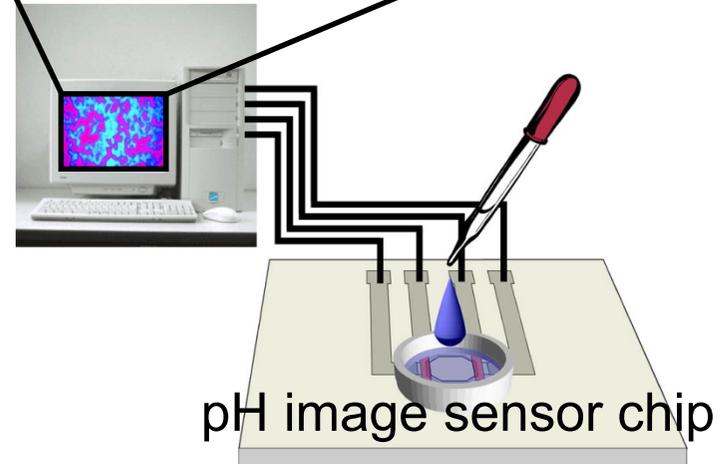
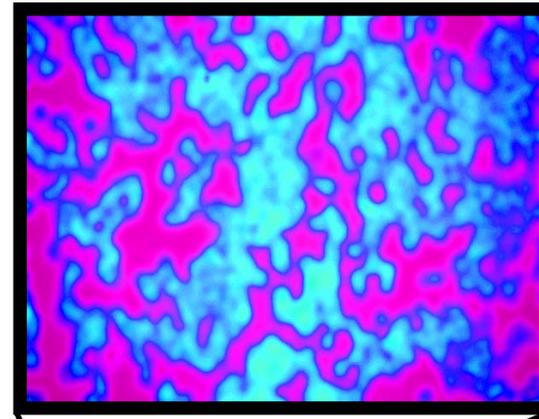
Smart micro chip for pH imaging



Microorganism with microscope

- Based on CMOS Technology
- Using Charge Transfer Technique

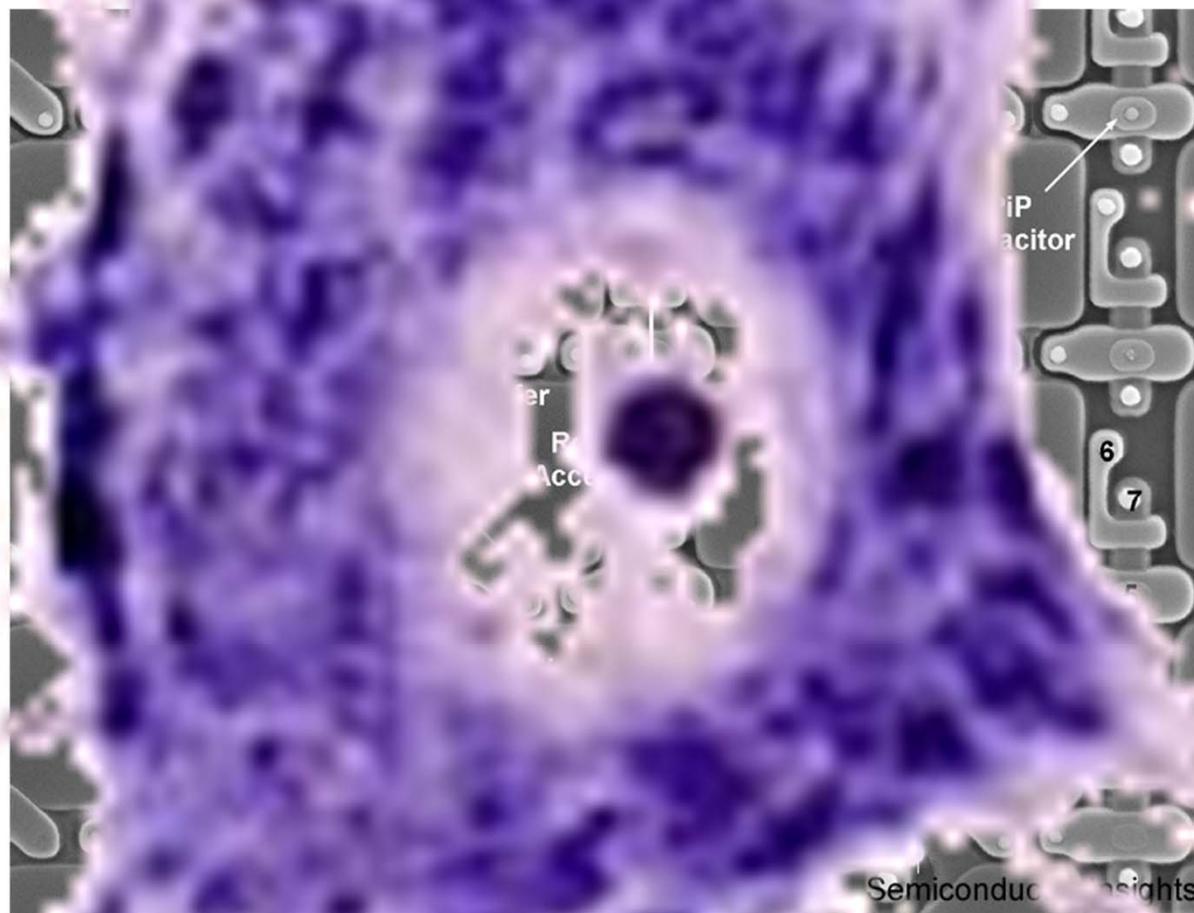
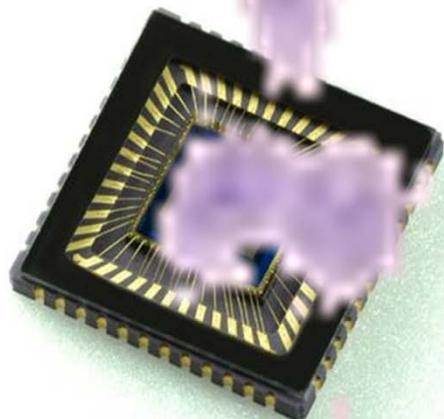
**Novel pH Sensor
(pH Imaging Sensor)**



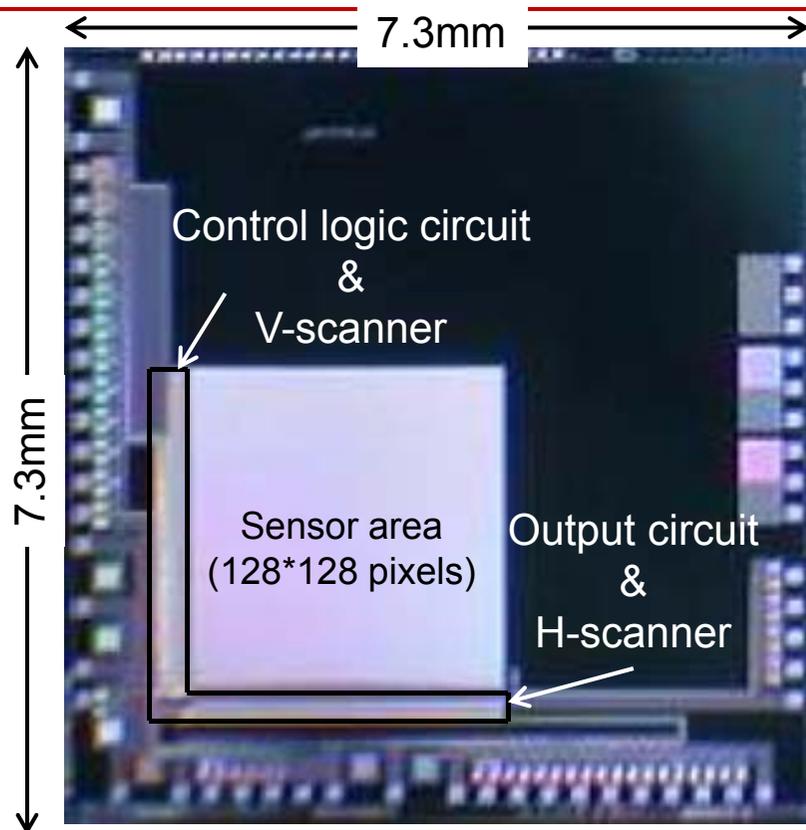
pH Imaging Model

イメージセンサ

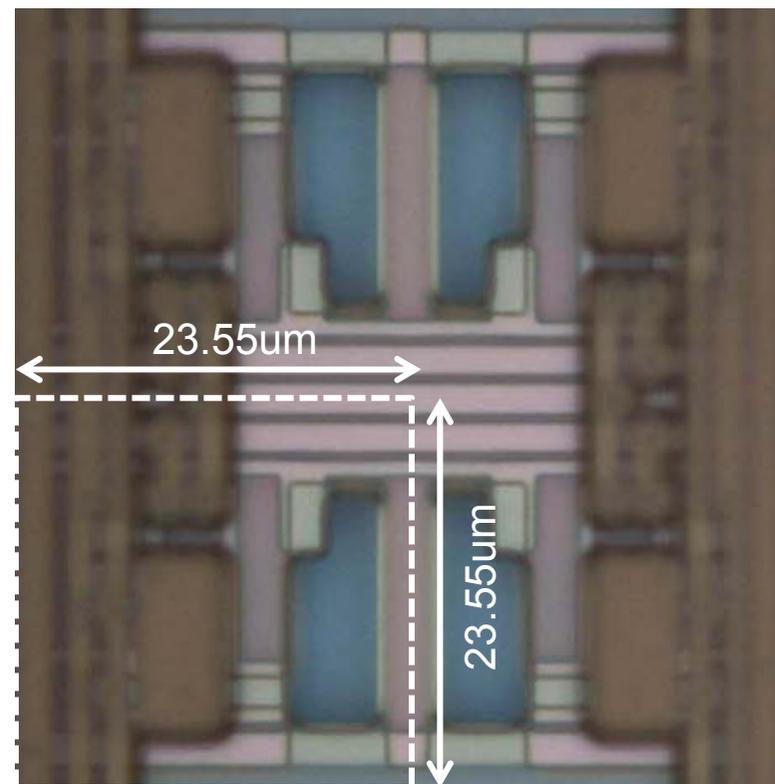
- もっとも高集積，洗練化されたセンサ



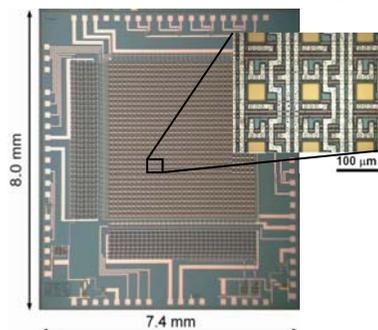
イオンの動きが見えるイメージセンサ(1.6万画素)



Chip overview of new sensor



Pixel cell view of new sensor

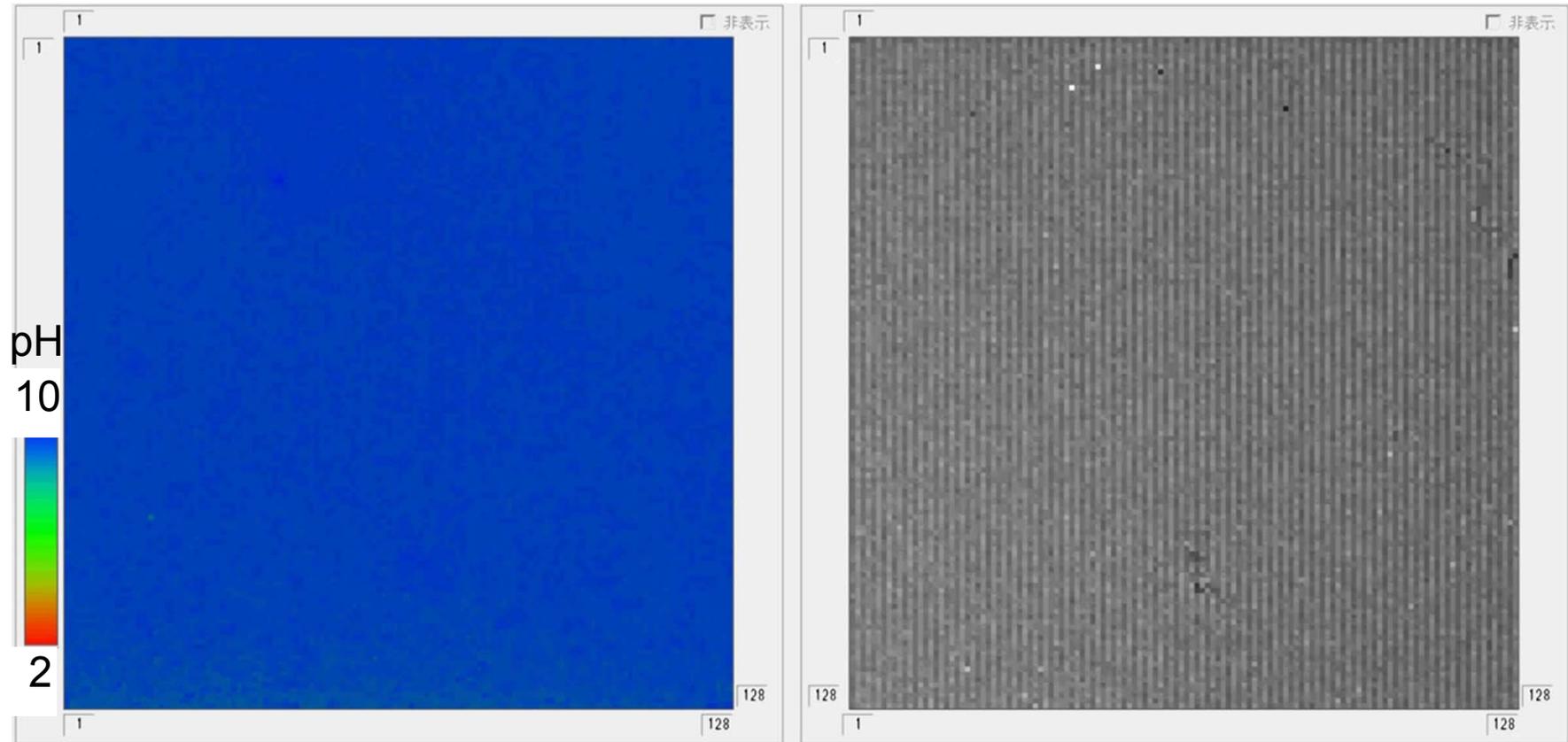


32×32画素 H⁺イオンイメージセンサ
製作:豊橋技術科学大学LSI工場 (2007)
世界的に希有な LSI/MEMS・センサ研究施設
(21世紀COE中間評価)



Image of a pH change

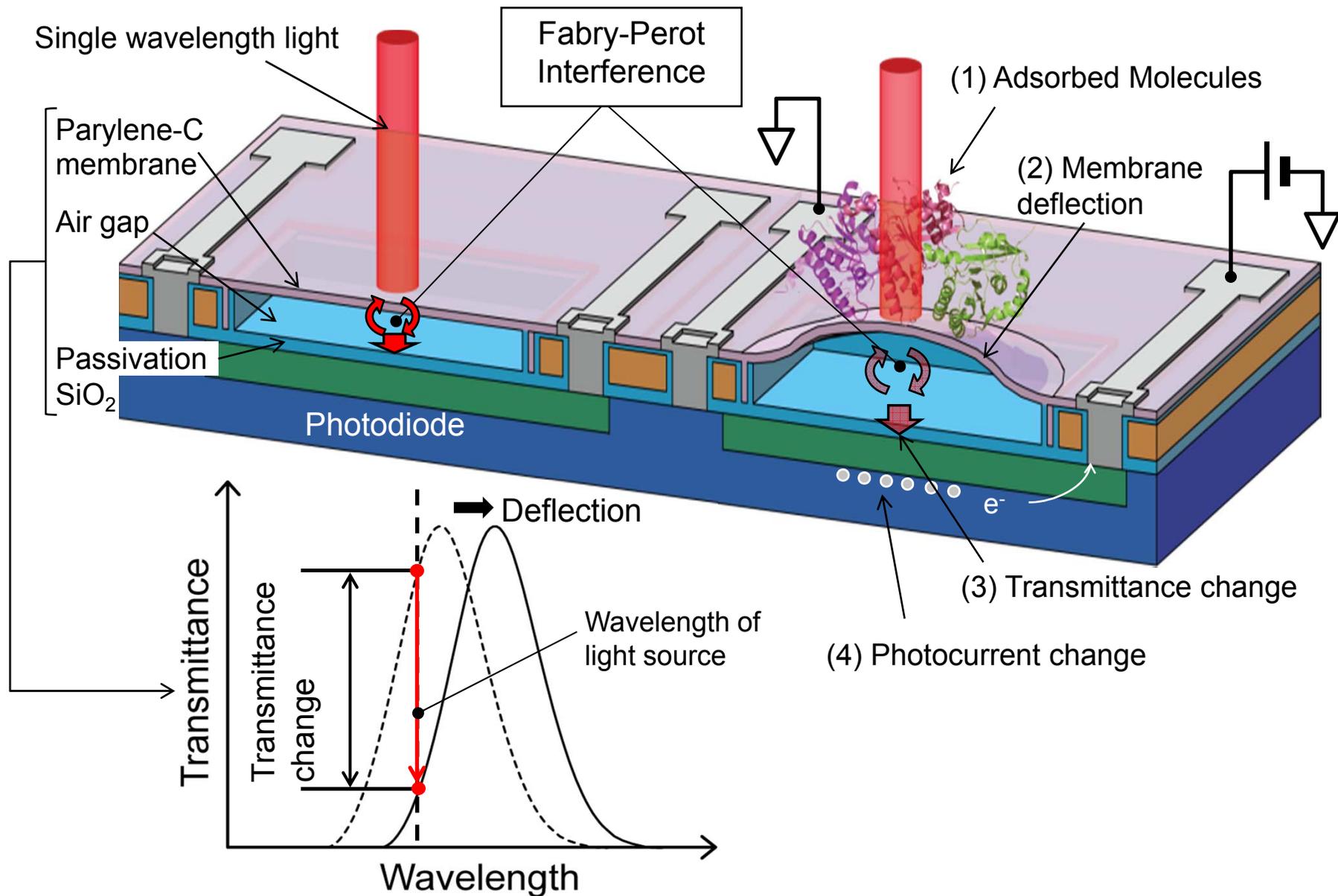
Dropping of pH 6.89 solution onto sensing area (covered pH 9.18 solution)



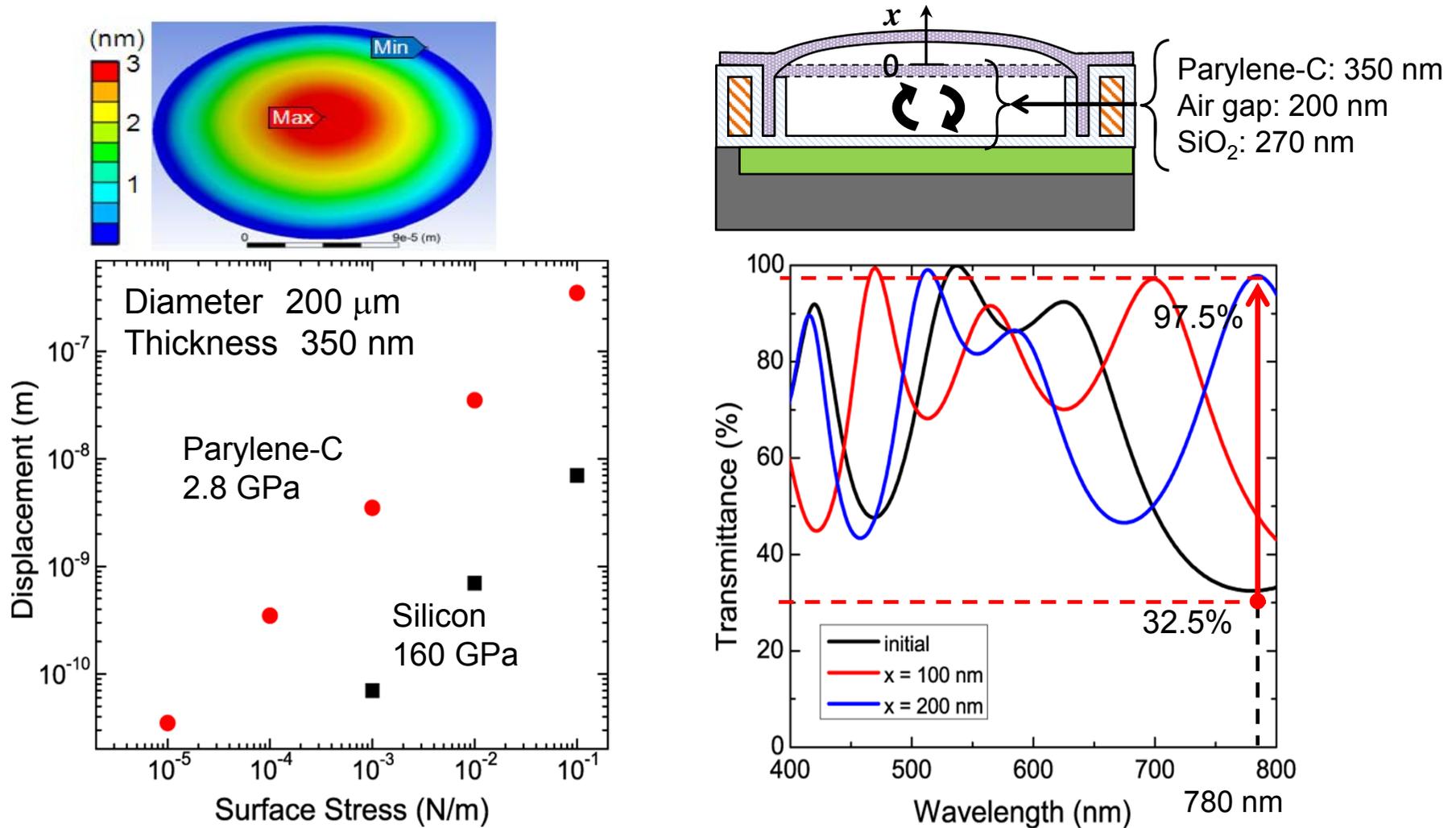
pH image

Photo image

Fabry-Perot 干渉計を用いた非標識バイオセンサの提案

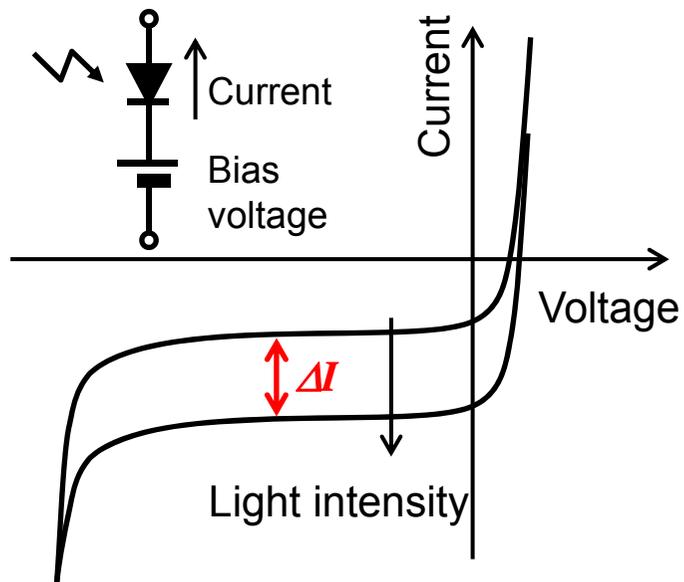


薄膜の変位解析と透過率変化

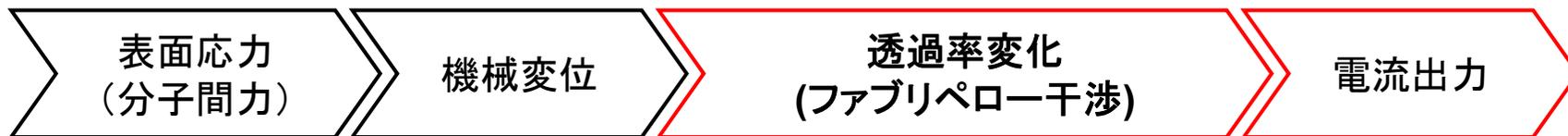
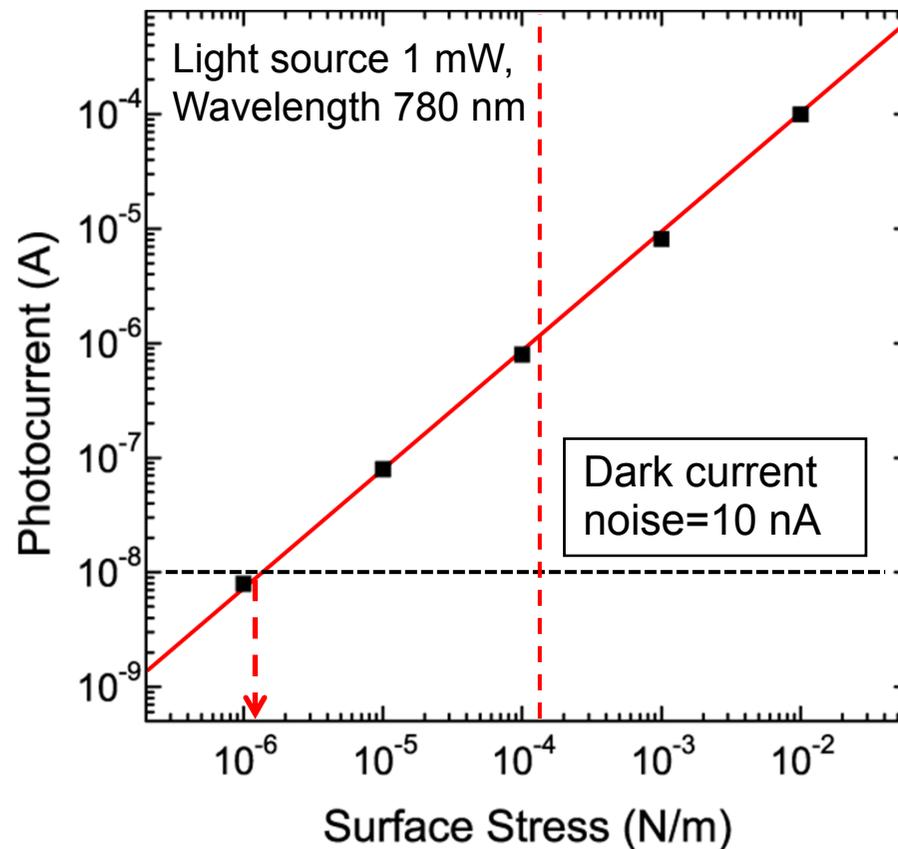


電流変化と最少検出限界

$$\Delta I = - \frac{q \eta \lambda}{h c} \Delta \phi$$

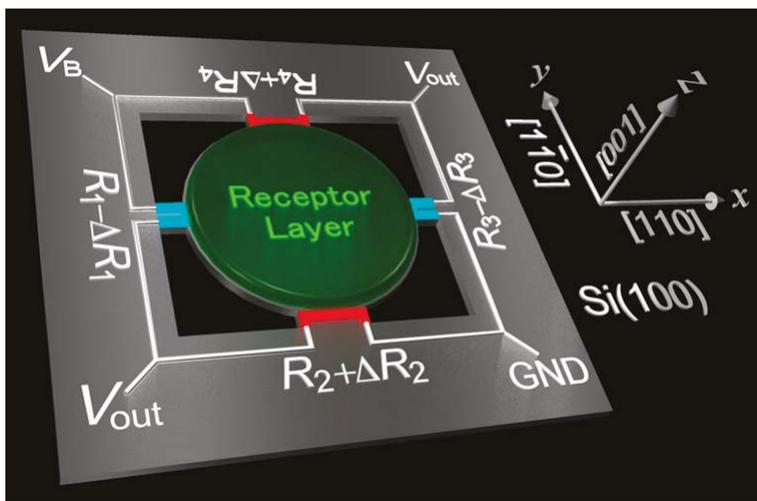


従来の表面応力センサの検出限界0.15 mN/m



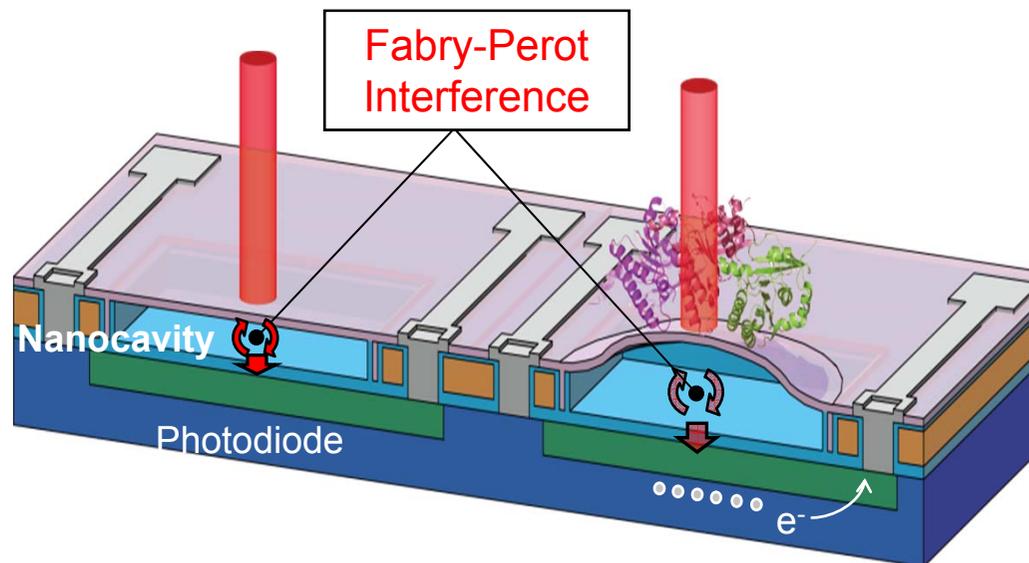
先行研究技術との比較

ピエゾ抵抗型



G. Yoshikawa et al., *Nano Lett.*11(3), p. 1044 (2011)

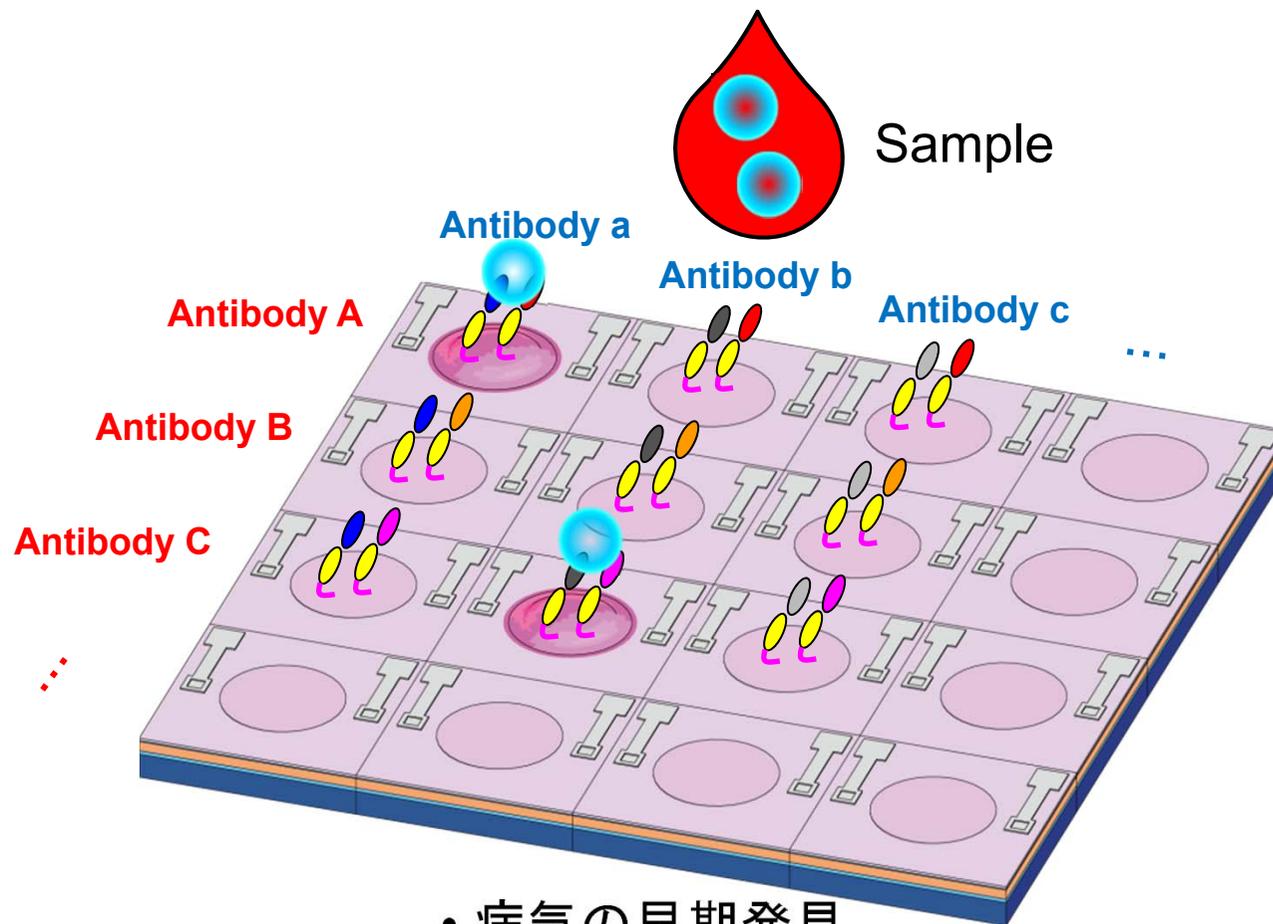
ファブリペロー型



	Piezoresistor	Fabry-Perot
Dimension ($\mu\text{m} \times \mu\text{m} \times \mu\text{m}$)	($\Phi 1000$) x 1	($\Phi 200$) x 0.3
Minimum detectable surface stress ($\mu\text{N}/\text{m}$)	63	1

非標識バイオ・化学センサ

半導体チップ上で抗原抗体反応などによる分子の付着を検出する技術

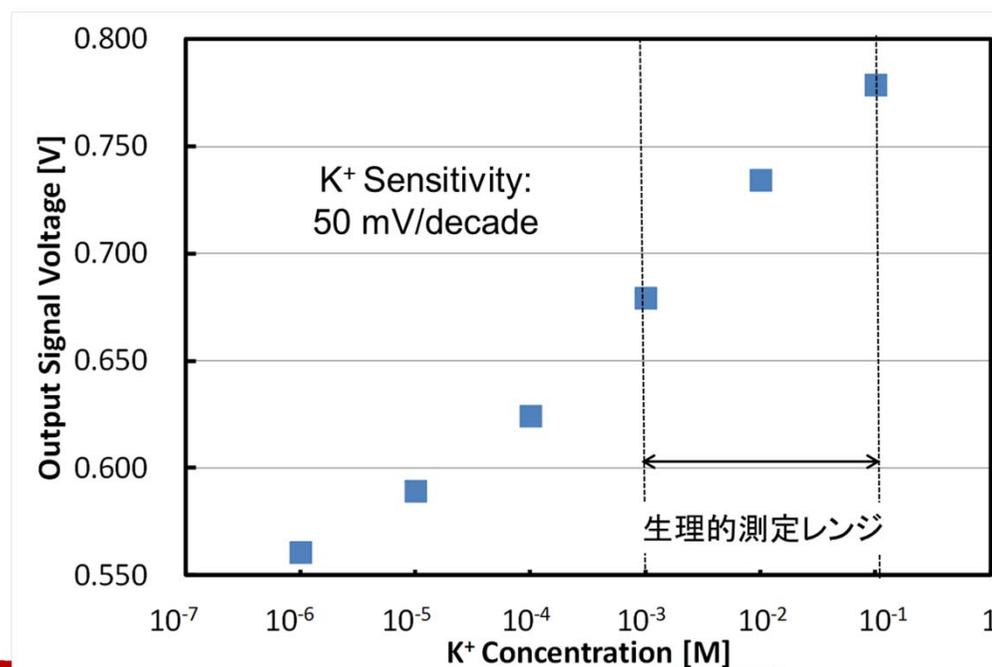
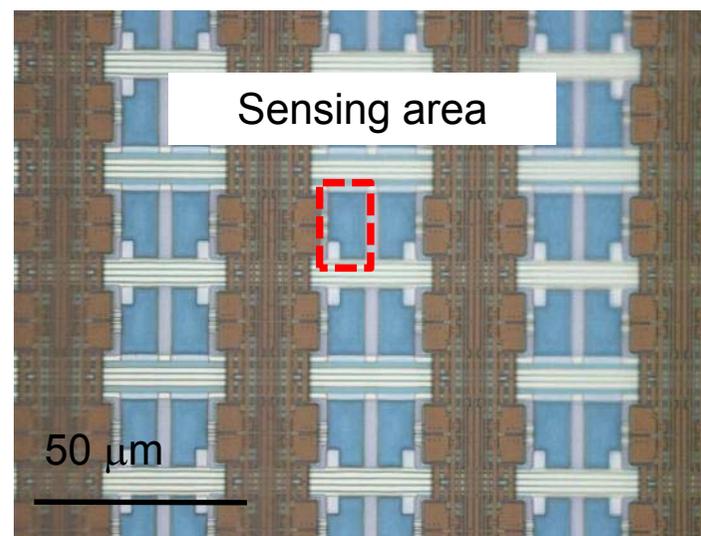


- 病気の早期発見
- テーラーメイド医療
- 分子のスクリーニング

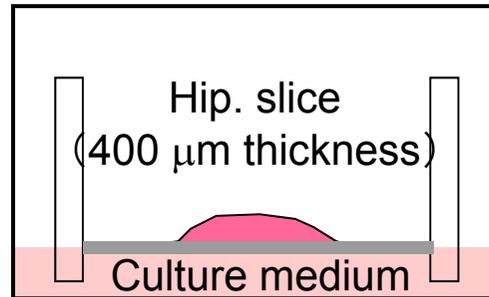
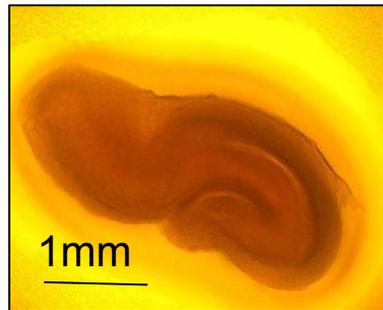
K⁺イオンイメージセンサ

母剤	PVC	41.9mg
可塑剤	DOS	22.9mg
イオノフォア	バリノマイシン	1.0mg
イオン交換体	TFPB	0.4mg
溶媒	THF	0.4mL
密着性増強剤	POSS	30.0mg

128 x 128 電荷転送型pHイメージ
センサ上に20 μ l塗布、乾燥

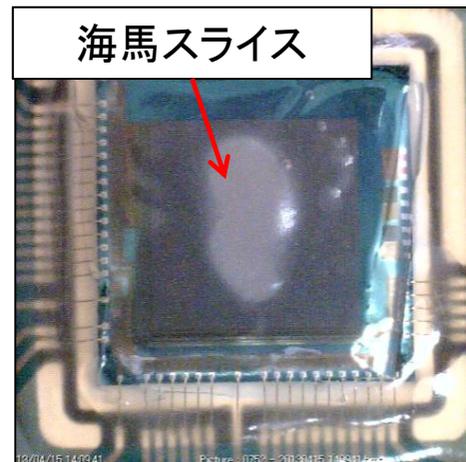


海馬スライスを用いたイオンチャネル動作観測



海馬スライス製作

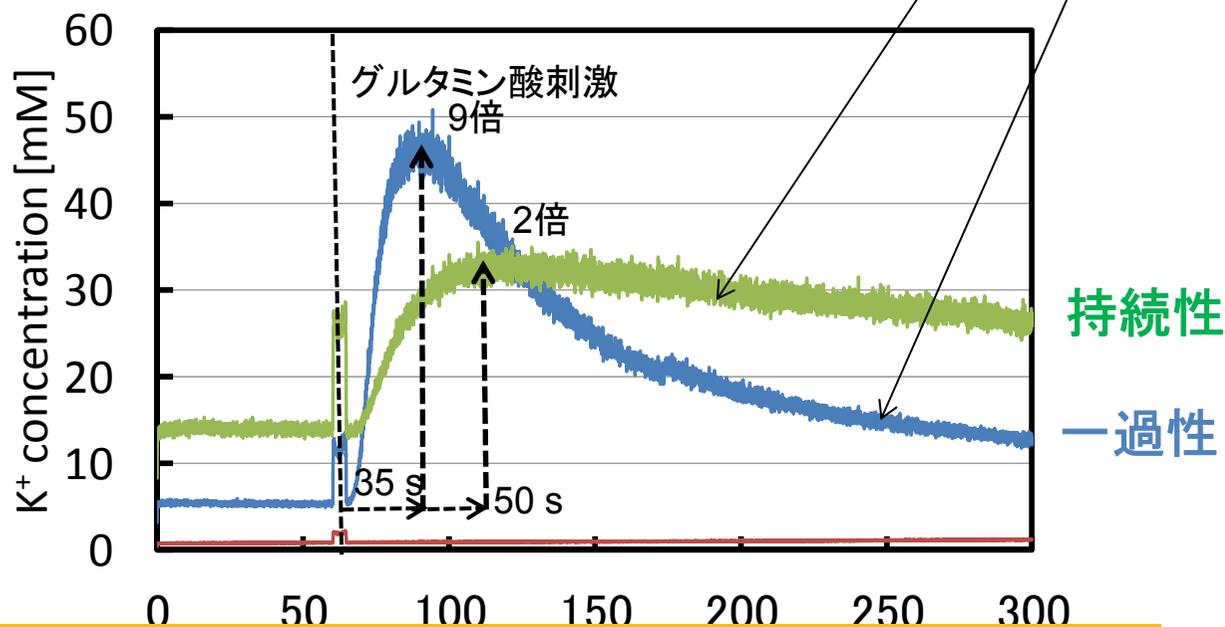
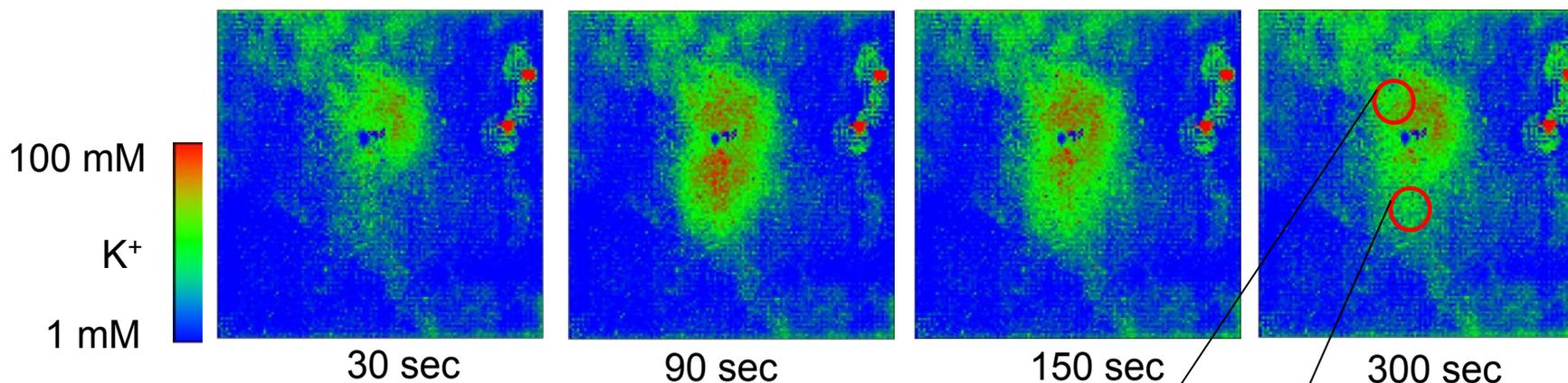
1. ラットから海馬を摘出
2. 海馬を400 μm の厚さに切断
3. 海馬スライスをミリセル上に載せ、ディッシュ内に培養液と共に設置
4. インキュベータ内(CO_2 5%, 温度 37°C)で5日間培養



- ・イメージセンサ上に海馬スライスを Recording medium (培養液)と共に設置
- ・対照実験(コントロール)による海馬スライス測定
- ・刺激による海馬スライス測定: グルタミン酸 最終濃度 1 mM

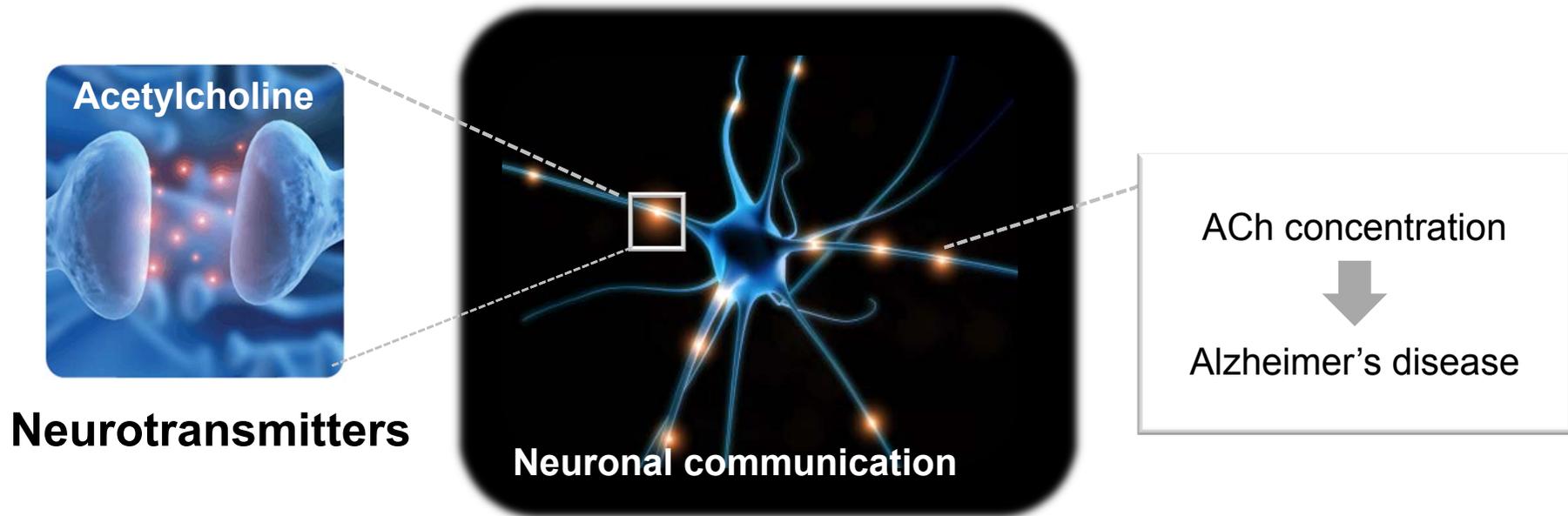
グルタミン酸刺激：K⁺測定イメージング

河野：平成25年秋 応用物理学会奨励賞受賞



海馬スライスの領域における刺激応答の差を示唆

Non Label ACh Dynamic Imaging



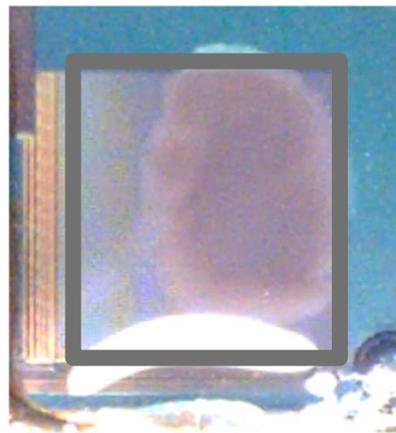
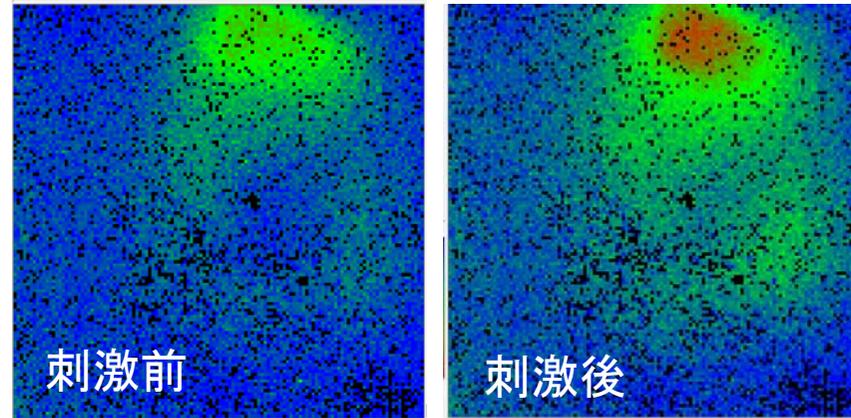
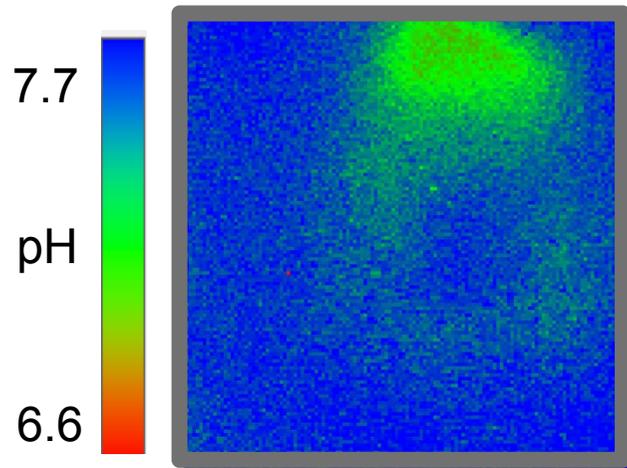
- Real time imaging of Acetylcholine (ACh)
- There is no fluorescence label for ACh Imaging



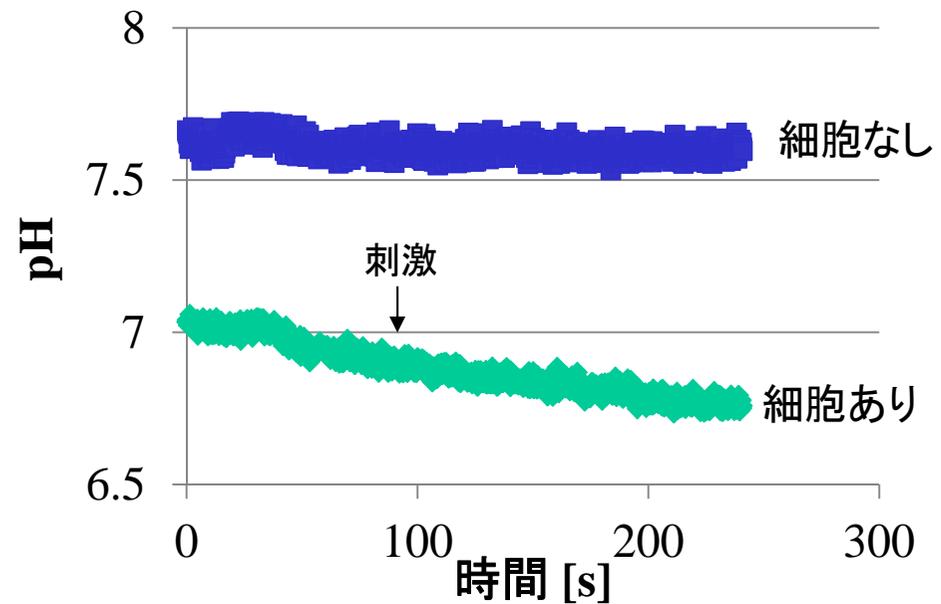
- Acquire the behavior of neuronal communication
- Development medicine of Alzheimer's disease

脳スライスからのアセチルコリン放出計測

pHの低下によりAChの放出を確認



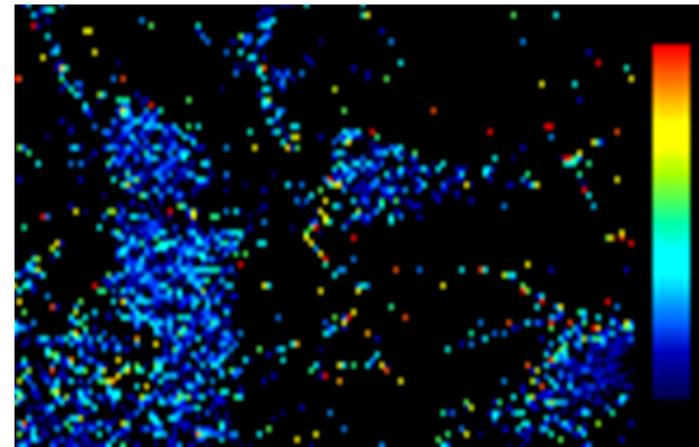
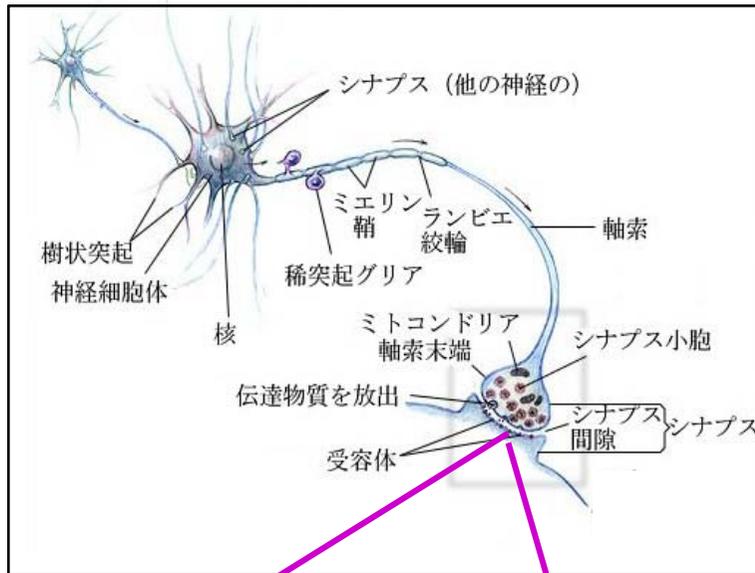
顕微鏡像



T Sakurai, A iwashita, K Okumura, M Ishida, K Sawada, Transducers2013, accepted.

これが見えたら世の中が変わる！

- 細胞のイオンチャネルの動き、働きを観察できる
バイオイメージセンサを実現



神経伝達物質放出の観察
size=1-2um
spacing=0.02-0.04um

シナプス間伝達時間の観察(1ms)

イオンチャネル動作の観察
細胞size ≒ 15um
ion-channel size ≒ 20nm

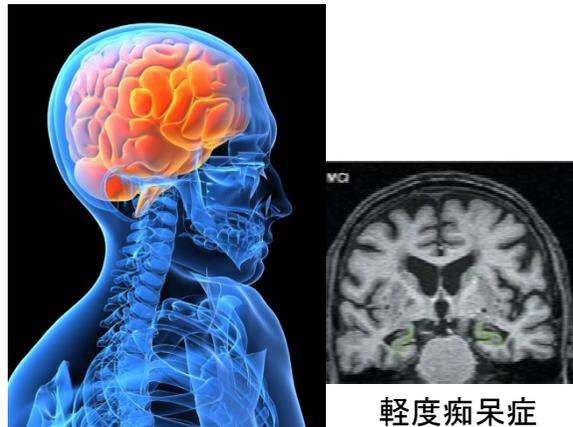
イオン顕微鏡における要求Pixelサイズ = サブミクロン

イノベーションのツールとして

- ノンラベルでそのものが見える(直接) ← 今までは間接(影)
- 再生医療などのために生産した組織をチェックして体に戻すことができる。(非標識)
- 神経ネットワークの全体の動き(脳機能全体)と, 1つ1つのイオンチャネルの動きを同時にとらえることができるツール

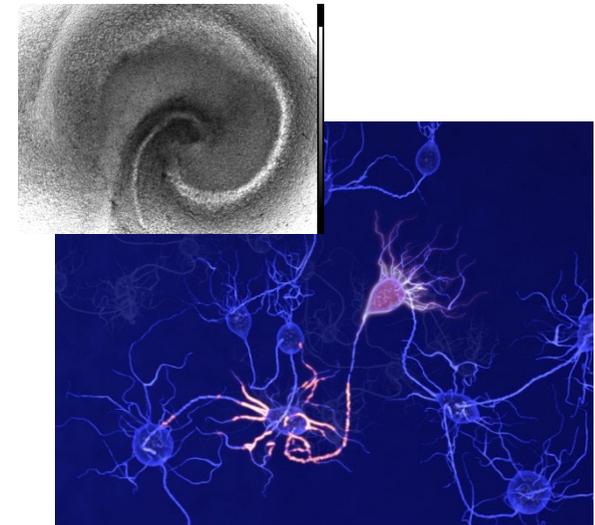


レーザー照射半径 10ミクロン程度
島津製作所HPより



軽度痴呆症
脳萎縮の画像

脳全体の働き
(fMRI)



神経ネットワークとしての働き
(蛍光画像, 光学顕微鏡)

マルチモーダルバイオイメージセンサ研究会

～イメージセンサの普及・発展を願って～

●目的

バイオイメージセンサチップを応用した産業貢献，新事業創出，市場参入



設立： 平成24年6月
18社の企業会員，
21名の 自治体，研究機関

LG Electronics Japan Lab inc.
オリンパス株式会社
日本ケミコン株式会社
浜松ホトニクス株式会社
株式会社半導体理工学研究センター
株式会社不二越
株式会社ユニテック
横河電機株式会社
ラピスセミコンダクタ株式会社
ラピスセミコンダクタ宮城株式会社
株式会社LIXIL
菱電商事株式会社

<http://www.mmbio.jp>

謝辞

本研究の一部は 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(S) (No. 24226010),
によって行われました.

Corroborators

水谷文雄先生 (兵庫大学)

服部敏明先生(豊橋技術科学大学)

櫻井孝司先生

奥村弘一客員教授

太齋文博研究員

石田誠先生

豊橋技術科学大学 集積化センサ
システムシステムグループ
Members

