

半導体センサ技術による化学物質イメージングシステム開発

豊橋技術科学大学 電気・電子情報工学系 教授

澤田 和明

1. テーマ設定の背景

見ることができなかった事象を、我々の目で観察できる装置を提供することは新たな科学技術の発展につながる。半導体集積回路技術を活用し、化学センサを微細化しアレイ上に並べて、その信号を2次元でディスプレイ上に再現することで化学現象の反応過程や化学物質の拡散過程をリアルタイムに可視化できる。これまでは、対象となる物質に光のラベルをつけて、光学顕微鏡などで観察することが行われていたが、非標識で観察できる装置が望まれていた。数ミクロンの空間解像度、数ミリ秒の時間解像度でそれらを観察できれば新しい産業を生み出すことにつながる。

2. 素形材分野との関連性

化学反応や各種イオンなどの動きをミクロン領域で可視化することで、これまで誰も捕らえることができなかった知見を得ることが可能となり、新素材、加工技術の開発並びに表面改質メカニズムの解明が可能となる。

3. 研究開発の成果

従来の化学センサは“点”の計測しかできないため、溶液内の分布を計測するためには、センサを動かして計測しなくてはならず、リアルタイムで化学物質の分布を測定することはできなかった。また、ミクロン単位の化学物質分布およびリアルタイムで動きをとらえることが求められる。蛍光色素はイオンや神経伝達物質に比べて、大きさも大きく本来の化学物質の性質を変化させてしまう可能性がある。さらにいったん蛍光染色してしまうと、それを医学的に用いることができない。

たとえば人工授精における受精卵の選別、iPS細胞の良品の選別などに用いてしまうと、体内に

戻したり、iPS細胞の主たる目的である再生医療などに利用することができない。そのため、世の中では蛍光などを利用しない非標識の検査方法が求められている。さらに、神経伝達物質の中でもっとも重要なものの一つであるアセチルコリン（アルツハイマー病などに深く関係している）など、適当な蛍光ラベルが存在しないものも存在しており、蛍光色素を利用しない方法が今後の医学・バイオ化学分野では重要である。

本研究では、化学センサ技術と半導体回路技術を融合させることで、この世に存在していなかった化学物質の動きを直接画像としてとらえることができる化学物質イメージセンシングシステムを開発した。高感度な高画素密度の2次元イメージとして評価のできる従来にない特徴を持つセンサシステムを提供できた。具体的には従来のイオンセンサに比べて10倍の感度（水素イオンセンサ分野応用においては0.01pHの識別）、画素ピッチ2 μm 、総画素数6万画素のイオンイメージ像を時間解像度0.5msecでリアルタイムに可視化する装置開発に成功した。さらに本センサシステムを用いて、私たちのグループでは、イオンイメージセンサ上で酵素を固定化することで、非標識で大脳皮質から放出されたアセチルコリンの様子を下図のようにリアルタイムで観察することに成功している。

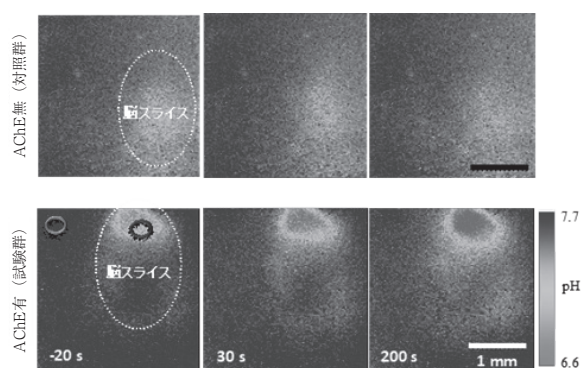


図1 開発を行った半導体技術をもとに作製した化学物質イメージセンシングシステムにより撮影した、脳スライスからのアセチルコリン放出の様子。

4. 訴求点

① 独創性

- ・化学物質の2次元の動きを動画（ビデオ）としてとらえることができるイメージセンサを発明した。
- ・1種類の化学物質の動きだけではなく、同時に複数種類の化学物質を同時にとらえる、マルチモーダルイメージセンサを開発した。
- ・超高感度にイオンや生体分子量を検出できる、電荷蓄積動作を開発した。

② 学術分野での先進性・優位性

- ・化学センサ技術とイメージセンサ技術を融合させることで、蛍光色素等を用いずにイオンや神経伝達の動きをリアルタイムで動画としてとることができるようになった。
- ・電荷転送（CCD）技術により、化学物質の大きさを電子量に変換し、信号を積分する機構を利用することで従来技術の100分の1以下の濃度まで検出できるようになった。
- ・従来の化学計測装置の“点”の概念を、イメージセンサ技術を採用することで“面”の概念に発展させた。
- ・画素ピッチ2 μ m、総画素数6万画素（256×256画素）の化学物質イメージ像を時間解像度0.5msecでリアルタイムに可視化する装置を開発した。

③ 社会への貢献度・実用性、波及効果など

- ・蛍光などのラベルを用いずに細胞の活動を画像でとらえることができるようになり、これまで不明であった微視的な細胞内外のイオンの動きを可視化できるようになり、これまで不明な生体機能をイオンレベルで解明可能となる。
- ・ラベルを用いないために、iPS細胞などの良・不良の選別を行った後、機能を損なわず、生体に戻すことが可能となり、医療分野に貢献できる。
- ・100万個以上の低濃度のDNAや抗体を同時に、短時間にスクリーニングできるようになり、医療・環境分野分析に貢献できる。

参考文献

- 1) Horiuchi H, Agetsuma M, Ishida J, Nakamura Y, Cheung DL, Nanasaki S, Kimura Y, Iwata T, Takahashi K, Sawada K, Nabekura J. A novel CMOS-based bio-image sensor to spatially resolve neural activity dependent proton dynamics in the awake brain. *Nature Commun* 11 (1): 712, 2020
- 2) You-Na Lee, Takeshi Araki, Yasuyuki Kimura, Fumihito Dasai, Tatsuya Iwata, Kazuhiro Takahashi and Kazuaki Sawada, High-Density 2- μ m-Pitch pH Image Sensor With High-Speed Operation up to 1933 fps, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Vol.13, Issue2, pp. 352-363, 2019.
- 3) Kazuaki Sawada and Toshiaki Hattori, Ion image sensors and their application for visualization of neural activity, *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol.57, No.10, 1002A2-1-11, 2018.