



半導体表面とバイオセンサー

吉 信 達 夫*, 岩 崎 裕**

Semiconductor Surface and Biosensor

Key words : biosensor, semiconductor, imaging, laser-scanning

1. はじめに

バイオセンサーにはその原理や材質, 検出対象によって様々な種類がある。酵素センサーや免疫センサーにおいては, 酵素反応や抗原・抗体反応といった生体中に見られる反応を利用することにより, 主として生体関連物質に対して高い選択性を持つセンサーを実現している。この場合, 検出した情報を電気信号に変換するトランスデューサーとしては電気化学電極が用いられることが多い。

一方, 半導体エレクトロニクスとバイオ技術の接点であるバイオエレクトロニクスの立場から, 半導体を使ったバイオセンサーの研究が盛んになるものと考えられる。半導体(シリコン)を利用するメリットは, 安価で品質の揃ったウェーハーが入手しやすいことや, リソグラフィなどの加工技術, 薄膜形成技術などの各種プロセス技術が確立されていることである。

半導体を用いたセンサーの基本となるのは ISFET (Ion-Sensitive Field Effect Transistor) である¹⁾。ISFET の構成は通常の MOSFET (Metal-Oxide-Semiconductor FET) における MOS 構造を EIS (Electrolyte-Insulator-Semiconductor) 構造に置き換えたものと考えればよい。すなわち SiN などのゲート絶縁膜が溶液と接しており, 溶液の pH に応じて絶縁膜表面の電荷が変わることからゲートバイアスが変化する。理想的な場合の感度は Nernst 則により約 59mV/pH である。ISFET の絶縁膜上に高分子膜や酵素固定膜などを形成することにより, 特定のイオンや分子に選択性を持つセンサーが作られている。

2. LAPS の原理と応用

ISFET と異なる新しい原理のセンサーも作られている。そのうち, LAPS (Light-Ad-

*Tatsuo YOSHINOBU

1964年11月4日生
平成4年京都大学大学院工学研究科博士後期課程電気工学第二専攻単位取得
現在, 大阪大学産業科学研究所, 表面電子物性部門, 助手, 工学博士, 表面電子物性, 電子材料
TEL 06-877-5111(内線 3572)



**Hiroshi IWASAKI

1945年2月1日生
昭和47年大阪大学工学研究科電子工学専攻単位取得
現在, 大阪大学産業科学研究所, 表面電子物性部門, 教授, 工学博士, 表面電子物性, 量子分子デバイス
TEL 06-877-5111(内線 3570)

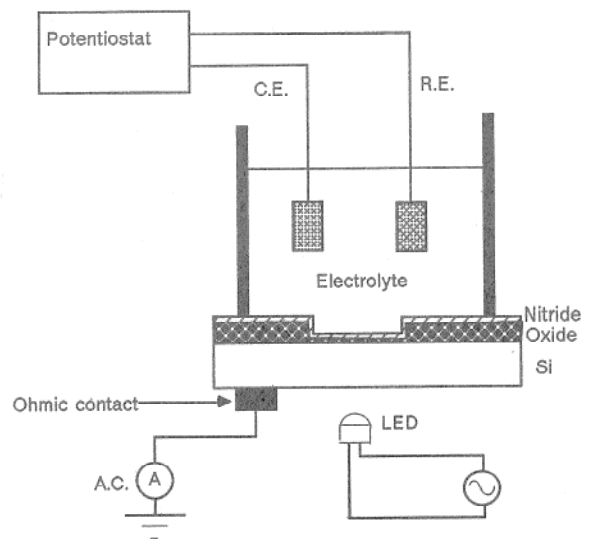


図1 LAPS 構成図

dressable Potentiometric Sensor)²⁾と呼ばれるセンサーの基本構成を図1に示す。LAPSではEIS構造の半導体側に変調光を照射し、系を流れる交流光電流が形成される空乏層幅に依存して変化することを利用して、すなわち、EIS系に外部から加えるバイアスを走査し、バイアス-電流曲線を測定する。このとき、絶縁膜と接している溶液のpHによって図2のように曲線がシフトすることから、溶液のpHを求めることができる。ここではn型基板を用いているので、光電流が大きいのはバイアスが負の側(反転側)になっている。

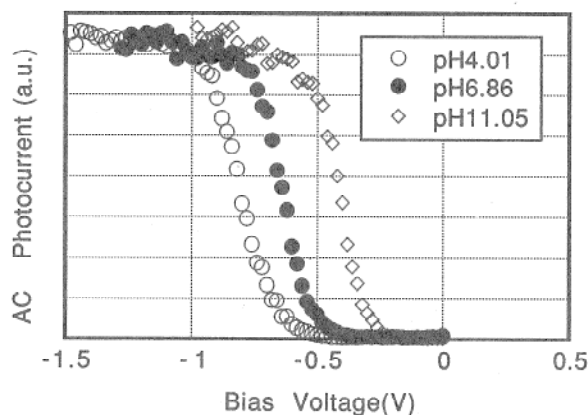


図2 LAPSの基本動作特性

LAPSの特長はその名の通り、光照射位置によって異なる測定箇所のpHを測定できる点にあり、複数試料の同時測定が可能である。また、前節で述べたようなイオン(または分子)選択性の膜を形成することにより、特定のイオンや分子に対するセンサーとして用いることができる。さらに、1枚のSi基板上に異なるイオン選択性を持つ複数の高分子膜をスポット状に形成することで多機能センサーを実現する試みもある⁴⁾。

LAPSの応用例としては、リングラフィーによってセンサー面に多数の微小な井戸構造を作製し、井戸内に閉じ込めた微生物の代謝速度などを比較的高速に測定した例がある⁵⁾。

3. レーザー走査型二次元pHセンサー

著者らの研究室ではLAPSの原理を応用して、pHの分布を二次元的に測定することができるセンサーの開発を行っている³⁾。これにより、代謝などの生体の活動を視覚的にその場観

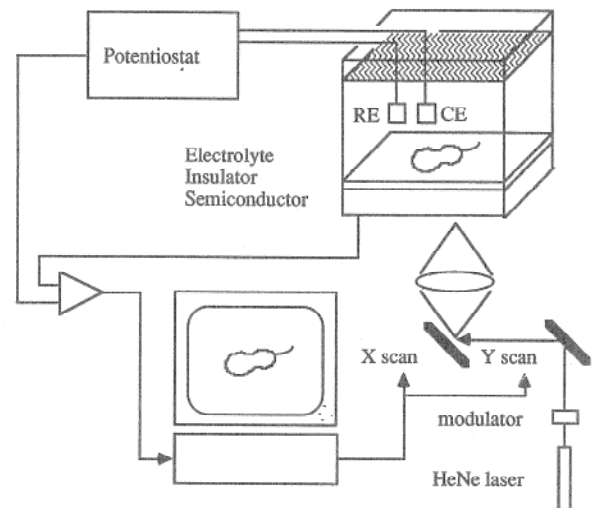


図3 レーザー走査型二次元pHセンサー構成図

察できる装置への応用が可能であると期待している。

図3に開発中のレーザー走査型二次元pHセンサーの構成を示す。光源にはHeNeレーザーを用い、音響光学変調器を用いて変調(周波数1~10kHz)した後、XYガルバノミラースキャナで走査できるようになっている。Si基板は倒立型金属顕微鏡のステージにマウントされ、集光されたレーザービームのスポットが裏面を走査する。基板上部のSiN層表面がセンサー面で、溶液と接している。なお本装置では高速化のため、LAPSのようにバイアス-光電流曲線のシフト量を測定するのではなく、一定バイアス下でレーザービームを走査したときの光電

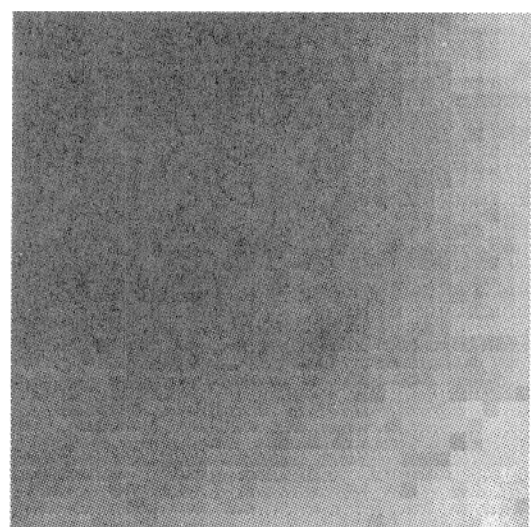


図4 pH二次元像(図中左上が酸性、右下がアルカリ性、図の一辺は約2.5mm)

流値の変化を測定するようになっている。

本装置で得られた pH 二次元像の例を図 4 に示す。ここでは、センサー面上の約 5mm 離れた 2 箇所それぞれ HCl と KOH をしみ込ませたろ紙を置き、中央にできた pH 勾配を測定した。測定範囲は約 $2.5 \times 2.5 \text{mm}^2$ 、測定点は 64×64 点である。図の濃淡は一定バイアス下で系を流れる電流の大きさを示しており、図中左上方から右下方に向かって pH が大きくなっていく様子が分かる。

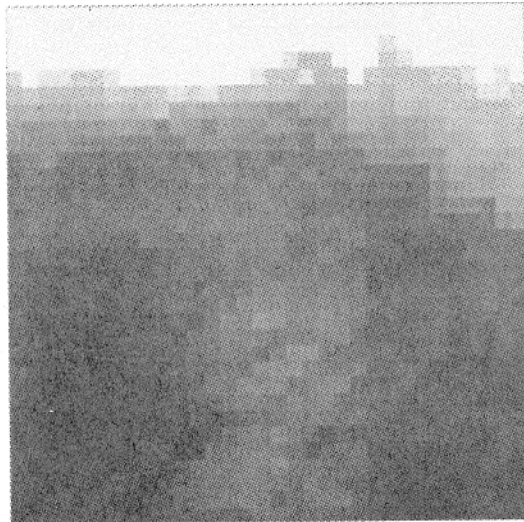


図 5 二次元 pH センサーによるコロニーの観察例 (イースト菌, 図の一边は約 2.5mm)

さらに本装置を用いてイースト菌のコロニーを観察した例を図 5 に示す。ここでは、寒天培地上で培養したコロニー周辺の pH を観察しており、図中下方の pH の低い部分がコロニーである。寒天培地は電解質を含むため、図 3 の溶液のかわりにそのままセンサー面に接触させて測定を行うことができる。したがって大面積のセンサーを作製すればセンサー面上の寒天培地で培養を行うことができ、コロニー数のカウントと同時に各コロニーの活性をその場で測定することができると考えられる。またセンサー面にイオン(分子)選択性を持たせることにより、

コロニーの種類を識別する機能を持たせるなどの応用も考えられる。

本二次元 pH センサーは開発をスタートさせたばかりであるが、現段階で pH の二次元イメージングを実証することができた。今後、解像度に関しては半導体層の薄膜化などで、測定速度に関してはアナログフィードバック回路の付加などによって特性の向上を図っていく予定である。

4. おわりに

以上、半導体のバイオセンサーへの応用例として ISFET, LAPS と、著者らの研究室で開発中のレーザー走査型二次元 pH センサーについて述べた。開発中の装置はまだ基本動作を確認した段階であるが、今後の改良とともにユニークな応用を考えていきたい。

菌培養に関して御指導頂きました産研・二井研究室の前田正知先生に感謝致します。またプレート試料の作製にあたり、便宜を図って頂きました応用生物工学科・高野研究室の皆様にも感謝致します。

参考文献

- 1) P. Bergveld, IEEE Trans. Bio-Med. Eng. BME17, 70 (1970).
- 2) D. G. Hafemen, J. Wallace Parce and H. M. McConnell, Science 240, 1182 (1988).
- 3) 中尾基, 吉信達夫, 岩崎裕, '93 春応物予稿, 292-SZG-9.
- 4) 勝部昭明, 金井康通, 内田秀和, '92 秋応物予稿, 17p-K-6.
- 5) L. J. Bousse, J. Wallace Parce, J. C. Owicki and K. M. Kercso, Technical Digest IEEE Solid State Sensor and Actuator Workshop (1990), p.173.