

そんなアンプは、作れません!



技術解説

谷口正輝*

Development of High Speed Pico-ammeter

Key Words : Transimpedance amplifier, Biodevices, Nanodevices

はじめに

「そんなアンプは、作れません!」

国内はもとより、海外の電気メーカー、計測器メーカー、半導体メーカーに相談して何十回も言われた言葉である。

時おりしもナノテクノロジーが活気を帯び始めた2002年、1分子のダイオードやトランジスタを作る研究を開始したばかりの頃であった。微細加工の技術的・経済的な限界を突破する新たなデバイスとして、1分子を電極に接合させた素子の開発が世界中で行われていた。当時、数nm以下の大きさを持つ1分子を電気素子として使うためには、3つの大きな技術的な壁があった。1つは数nmの電極間距離を持つナノギャップ電極の作製、もう1つは1分子をナノギャップ電極に配線する方法であった。残りの1つは、電極に配線された1分子の電気特性、特にスイッチ特性を計測できる計測システムであった。これら3つは、どれが欠けても1分子素子を作って評価することができないため、相当リスクの高い研究と思われており、周りから「不可能」とか「止めたら」と言われていた。結果的に運良くこれら3つの壁を突破することが出来たが、地を這うような研究を6年間続けることになった。最初の2つは、まさにプロセス技術の開発であり、数え切れないトライ&エラーを積み重ねることで、複数のプロセスと

ナノ構造の最適化を行う地道な研究であった。この研究ストーリーも紹介させて頂きたいが、本稿は技術解説なので、3つ目の計測システムの開発についてのみ紹介する。

バイオデバイス

ナノギャップ電極に接合された1分子素子とともに、ナノ構造を用いた1分子センサーの開発も研究していた。開発目標としたのは、ナノギャップ電極と直径数百nm以下の貫通孔(ナノポア)を用いた1分子センサーである。

ナノギャップ電極を用いた1分子センサーのターゲットは、1分子単位でDNAの塩基配列を調べることが出来る1分子DNAシークエンサーである¹⁾。このシークエンサーは、遺伝子に基づく個別化医療を実現する究極の方法と考えられており、2001年にヒトゲノム計画が終了した翌年から、大学と大企業を含め全米体制で研究開発されてきた。しかし、DNAと同じ大きさである1nm程度のナノギャップ電極を安定かつ高い再現性で作製することの困難さのため、我々がこのシークエンサーの原理実証を行うまで夢の方法と考えられていた。このシークエンサーの原理は非常に簡単で、1つの塩基分子の電気抵抗の違いを読み取ることで塩基配列を決定する(図1a)。1分子を流れる電流は、量子力学で説明されるトンネル電流と呼ばれる数pA~数百pAの極微電流である。トンネル電流は、電極-分子間距離と電極に対する分子の配向に大きく依存する性質を持つ。1塩基分子がナノギャップ電極間を1ms程度で通過する間、1塩基分子が熱運動するため、正確に電流値を計測しようとする100kHz以上のスピードで極微電流を計測しなければならない。

もう1つのバイオデバイスは、ナノポアを通過する細菌やウイルスを1個単位で検出・識別するデバ



* Masateru TANIGUCHI

1972年7月生まれ
京都大学大学院 工学研究科 分子工学
専攻博士後期課程修了(2001年)
現在、大阪大学 産業科学研究所 バイ
オナノテクノロジー研究分野 教授
博士(工学) 1分子科学、ナノテクノロジー
TEL: 06-6879-8445
FAX: 06-6875-2440
E-mail: taniguti@sanken.osaka-u.ac.jp

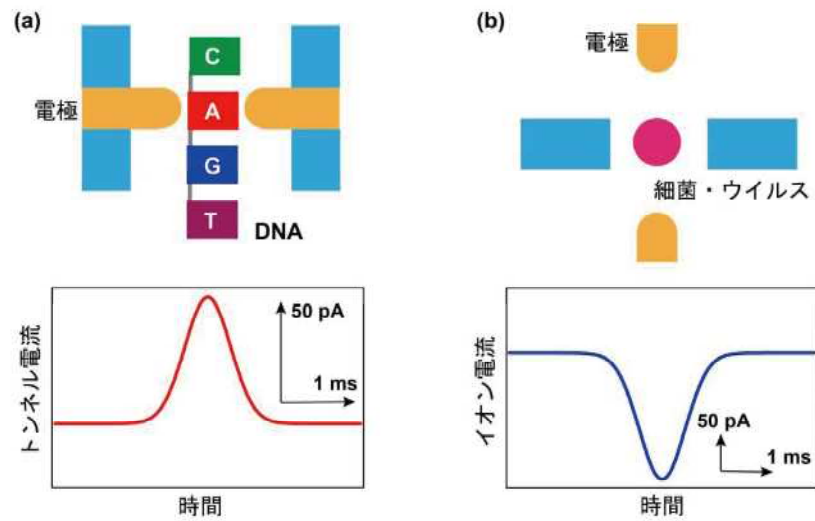


図1 極微電流を用いるバイオデバイス。(a) ナノギャップデバイスは、1分子を流れるトンネル電流を計測する。(b) ナノポアデバイスは、ナノポアを流れるイオン電流変化で、1個の細菌やウイルスを検出・識別する。

イスである²⁾。世界の交通網の発達と輸送費用の低コスト化により、人とモノの輸送が容易になった。一方で、人とモノと一緒に細菌・ウイルスも輸送され、絶滅したはずの細菌・ウイルスの発生や、ジカ熱やインフルエンザなどのように感染症の世界的な流行が生じるようになった。この状況を重く見た国際連合は、感染症の予防・診断と、安全・安心な住居空間の実現を持続可能な開発目標 (Sustainable Development Goals: SDGs) に掲げ、世界の研究開発を促進している。その有力技術候補が、ナノポアデバイスである (図1b)。このデバイスは通常、シリコン基板上に作製され、基板の両面に1対の電極が配置される。シリコン基板の両面は、塩化カリウムのようなイオンが溶解した水溶液で満たされる。電圧をかけると、ナノポア内をイオンが流れるため、数十 pA ~ 数 nA 程度のイオン電流が流れる。下部電極を正電極とする場合、負に帯電した細菌・ウイルスは、電気泳動により上から下に流れる。細菌・ウイルスが、ナノポアに入ると、イオンの流れが妨げられるのでイオン電流の減少が観察され、細菌・ウイルスの種類に特有な電流-時間波形が得られる。ナノギャップデバイスと同様、1個の細菌・ウイルスがナノポアを通過する時間が数 ms であり、電流-時間波形を機械学習で解析するため、100 KHz 以上で数十 pA 程度の電流を計測する必要がある。

高速極微電流アンプの開発

ナノギャップデバイスとナノポアデバイスを実現

するための共通課題は、数十 pA の入力電流を 100 KHz 以上の速度で計測し、電圧で出力する技術開発である。この極微電流を計測可能な電圧で出力する増幅器をトランスインピーダンスアンプと言う。

トランスインピーダンスアンプの基本回路は、オペアンプ、帰還抵抗 (R_f)、および静電容量 (C_f) の3つで構成される (図2)。入力電流を I_0 、出力電圧を V_{out} とすると、

$$R_f = \frac{V_{out}}{I_0}$$

となり、入力電流を 10 pA、出力電圧を 1 mV のとき、 $R_f = 10^8 \Omega$ となる。この時、増幅率は 10^8 である。ナノギャップデバイスとナノポアデバイスの電気抵抗を R_s 、静電容量を C_s とすると、このトランスインピーダンスアンプの周波数帯域を高い周波数まで確保し、ノイズを下げるためには、 C_s を可能な限り小さくして、

$$\frac{C_s}{C_f} < 1$$

を満たしながら、 C_f を可能な限り小さくすることである。しかし、この条件を満たせば、どこまでも高い周波数帯域と低いノイズが得られる訳ではなく、物理現象により制限される。 $R_s = 100 M\Omega$ のとき、10 pA 程度のノイズを得ようとすると、周波数 ~ 1 MHz が限界である。

1分子、1細菌、1ウイルスが、1 ms 程度でナノ

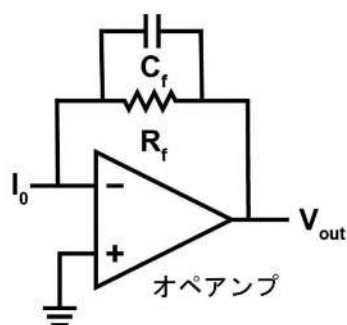


図2 基本的なトランスインピーダンスアンプ回路

ギャップ電極とナノポアを通過するため、その1000倍の速さである1 MHzで電流を計測できると、1個の分子・細菌・ウイルスの流動ダイナミクスが得られるかも知れない。ナノギャップデバイスは、水溶液中で数 nm の空間を通る1分子を計測対象としており、電極間に存在する水分子は10個未満である。もはやサラサラ流れる水のイメージはなく、硬い水分子に衝突しながら進む1分子のイメージに近い。これはどんな世界なんだろう？、と、1分子や1細胞・ウイルスを識別する当初の目標を忘れてしまい、増幅率 $10^8 \sim 10^9$ 、ノイズ $10 \text{ pA} \sim 20 \text{ pA}$ 、周波数帯域 $\sim 1 \text{ MHz}$ を満たすトランスインピーダンスアンプを作ろうと決めた。

「そんなアンプは作れません！」を何度も聞くことになった。もちろん、様々なオペアンプや抵抗等を買ってきて半田付けで回路を作っては、アンプの特性を評価していたが、得られる特性は目標とはほど遠かった。何より、ナノギャップデバイスとナノポアデバイスを大学で、手作りで作製していたため、デバイスとトランスインピーダンスアンプは別物であり、その距離が1 cm 以上あった。ノイズを下げる原則は、計測対象の直下にアンプを置く。この原則を忠実に守るため、ナノギャップ電極とナノポアの直下にアンプを半導体技術で作りたいと世界の半導体メーカーに相談した。そしてまた、同じ言葉を何回も聞くことになった。

研究室の中に試作回路のスクラップが増えていく中で、ものすごく稀に高い周波数帯域と低いノイズが得られるトランスインピーダンスアンプができた。ところが、いざナノギャップデバイスに接続すると全く性能が得られないよくある経験をしていた。丁度、この頃、トランスインピーダンスアンプやナノギャップデバイスを評価する計測機器を購入してい

たある会社のサービスエンジニアの方が、会社を移籍したという挨拶に来られた。聞くと、アナログ回路の会社で、アナログ回路の職人の集まりだという。早速、現状を説明し、目標値と目的を説明すると、またまた同じ言葉を聞いた。そこから約1年間は、大きな進展はなく、試作回路のスクラップだけが増えていった。

「出来たかもしれない。」という連絡を突然、先の職人の一人から頂いた。実際に試作したトランスインピーダンスアンプを評価すると、増幅率が $10^8 \sim 10^9$ 、ノイズは数十 pA で、200 KHz 程度の周波数帯域が出ていた。しかも、ナノギャップデバイスに接続しても同様な性能が得られた。感動と同時になぜ性能が得られるかが気になり、アナログ回路を見た。あの瞬間は今でも覚えているくらい衝撃的だった。まさに、電気回路の教科書のはじめの方に書いてあるような回路であったが、プリント基板の上に半田付けされている抵抗や静電容量の素子の向きが互いに直行するように配置されていた。しかも、帰還抵抗が、中空構造になっていた。回路を形成する各素子間の静電容量を小さくするのは、ノイズを下げる鉄則である。素子間を直角に配置すると、平行平板モデルでは静電容量の面積を最小化することができるため、各素子間の静電容量を最小化できる。また、プリント基板と素子間の距離を大きくすると、平行平板モデルでは静電容量が距離に反比例し、しかも誘電体が誘電率の小さな空気に見える。一度、からくりを知ると、とても簡単で、使っている知識は電気回路の基本である。しかし、この回路を実際に作るのは相当に難しく、まさに職人技であった。

高速極微電流アンプの改良

開発したいトランスインピーダンスアンプの性能を聞いた職人の方々も、「さすがに開発できないだろう」という意見だった。唯一、開発に成功した職人だけが、「理論的には出来るので、そのうちできるでしょう。」という意見だったと後で聞いた。そこから1年間は、周囲から不可能と言われながらも個人的な研究として試行錯誤を繰り返し、出来たときには、職人の間でも大きな驚きだったとのことである。

基本回路が、不要なものが全て取り除かれて研ぎ澄まされていたので、手を加える余地がほとんどな

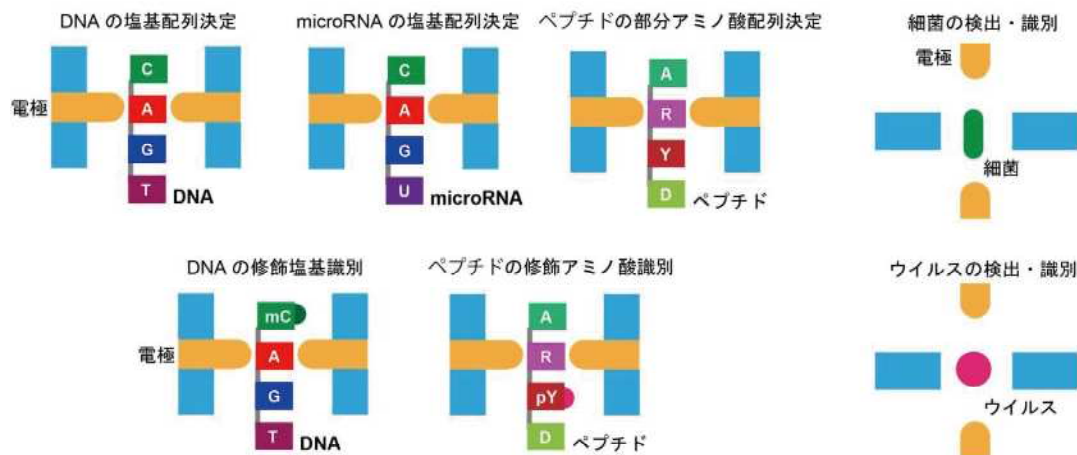


図3 ナノギャップデバイスとナノポアデバイスで出来る1分子解析

く、素子1つ1つを検証することになった。研究を進めるにつれて、帰還抵抗の静電容量にトランスインピーダンスアンプの性能が依存していることが見えてきた。当初、100 M Ω の絶縁体で構成される高抵抗素子を用いていたが、素子間に静電容量のばらつきがあり、何よりも静電容量が大きかった。抵抗値を100 M Ω に保ちながら静電容量のみを小さくする方法を探していたが、ここでも職人技が発揮された。原理は、非常に簡単である。例えば、静電容量Cの10 M Ω の抵抗を直列に10個つなげると、全体の静電容量と抵抗は、それぞれ、C/10、100 M Ω になる。原理的には、1 M Ω の抵抗を使うと、静電容量は1個の抵抗の100分の1になる。ここで、空中に配置された10個の抵抗、100個の抵抗の大きさを考えると、10個の抵抗が現実的な大きさになる。10個の抵抗を直列に並べるのは抵抗間を半田付けすれば良い。数ミリ四方の抵抗チップを半田付けして中空構造を作ろうとすると、最小量の半田を均等に半田付けしないと、抵抗素子間に大きく不均一な静電容量が生じてしまう。職人技により、この難しい中空抵抗を作ることができ、低ノイズ化に成功した。

この結果、ナノギャップ電極を用いた1分子DNAシーケンシング法の開発が飛躍的に進展し、現在のDNAシーケンサーでは直接解読不可能であるが、がんなどの疾病マーカーになる修飾塩基分子の1分子識別に成功した(図3)³⁾。さらに、DNAの塩基配列決定のみならず、ペプチドの部分アミノ酸配列決定にも成功した⁴⁾。ペプチドのアミノ酸配列を直接決定できるペプチドシーケンサー

は、基礎研究と創薬研究の両面から、強く開発が求められてきたが、これまで開発されてきたことはなかった。また、既存のDNAシーケンサーが直接解読できなかったマイクロRNAの直接塩基配列決定にも成功し、1分子DNAシーケンシング法はDNA→RNA→ペプチド・タンパク質で表される遺伝子伝達に関わる全ての生体分子を解析できる手法として期待されている。

一方、ナノポアデバイスでは、1個の細菌やウイルスの電流-時間波形データを低ノイズかつ高い再現性で得られるようになった(図3)⁵⁾。この結果、得られた大量の波形データを機械学習で解析することで、同じ大きさを持つ大腸菌と枯草菌の識別が可能となり、1個単位で細菌やウイルスを検出・識別し、診断や検疫に応用可能なデバイスの開発が期待されている。

高速極微電流アンプの実用化に向けた改良

職人技術の詰まったトランスインピーダンスアンプの開発により、新たな科学を創出することはできた。しかし、職人技術で作製されたものはF1カーと同じであり、1分子DNAシーケンシング法と1細菌・1ウイルス識別法を実用化レベルまで引き上げるには、乗用車レベルの技術にしなければならない。

再現性の観点から最も大きな課題は、低静電容量を持つ高抵抗の中空構造の作製である。数台の装置であれば、職人技で対応できるが、数十台を超えると、さすがに職人技では対応できない。欲しいのは低静電容量かつ高抵抗素子であるが、世の中で売ら

れている抵抗を検索している間に、電気回路の基本中の基本である抵抗素子の新たな開発はほとんど行われていないことに気が付いた。まさか抵抗の研究開発をすることになるうとは予測すらしていなかった。

もはや研究されていない抵抗の開発を学生やスタッフにお願いする訳にはいかないの、少なくとも目標とする抵抗開発の目途が立つまでは個人研究で行うことにした。いざ、抵抗の種類、材料、構造等を分類して調べ始めると、多種多様な抵抗が市販されており、用途別に特化された抵抗があることが分かった。高抵抗なので絶縁体を電極で挟んだ構造を想定していたが、断面積の小さい金属薄膜を用いた抵抗に興味を引かれた。言われてみると、オームの法則を適用することで高抵抗を作ることができるのは当然だが、それまでは絶縁体材料しか頭に無かったので新鮮な印象を持った。発想は簡単で、金属薄膜を微細加工技術で折り畳んだ長い細線にして高抵抗素子を作るアイデアである。大学で断面積の小さい長い金属細線を作るのは容易であり、確かに高抵抗を作ることができた。次に、これをトランスインピーダンスアンプに実装できる薄膜抵抗を作製してくれる企業を探すことにした。

金属薄膜抵抗を作る会社は幾つかあるが、少し前に抵抗器メーカーの訪問を受けていたのを思い出した。その企業に頂いたサンプルを調べてみると、まさに金属薄膜素子であり、本社が関西にあったので、本社に飛び込み訪問することにした。本社を訪問すると、電気回路に適した抵抗を開発できる職人がいることが分かった。それまでの研究開発の経緯と目的を説明すると、「100 M Ω 以上の抵抗器の需要がないため開発したことはないが、取りあえず開発してみましょう。」という回答を頂いた。そしてわずか1ヶ月後、試作抵抗器が送られてきた。評価したところ、目標とする低静電容量に近い高抵抗であったので、トランスインピーダンスと一緒に開発してきたアナログ回路職人に抵抗職人との議論に参加頂いた。そこから先は、1 + 1 が2以上になった職人パワーが発揮され、あっという間に実装できる低静電容量の高抵抗素子が完成し、これを実装したトランスインピーダンスアンプも完成した。このアンプは、これまで開発してきたアンプよりも低ノイズであり、広い周波数帯域を持つ。現在、このアンプを

実装したナノポア計測装置は、テスト出荷されている。

おわりに

バイオデバイスを開発するために行ってきた技術開発の中で、トランスインピーダンスアンプの開発のみを紹介してきた。開発を初めてから15年が過ぎ、実用に耐えうるアンプを開発できたが、現在もさらなる研究開発を進めている。研究開始当初、まさか電気回路の最も基本的な素子である抵抗の研究開発まで行うことになるとは夢にも思っていなかったが、この開発で技術開発の奥深さを経験することができた。一方で、現在のトランスインピーダンスアンプを開発するためには、アナログ回路と抵抗の職人技がブレークスルーとなり、職人技の凄さを肌で感じることができた。職人は、何年もかけて基礎技術を繰り返し習得していくが、職人技の原点は教科書に書いてある基礎技術であることを思い知った。

なぜ、世界の大学や企業で開発できなかった1分子シーケンシング法や1細菌・1ウイルス検査法を開発できたのかよく質問されるので、このアンプ開発の話は、いつか紹介したいと思っていた。ここに紹介したように、結局のところ、技術開発は人の出会いと人である。耳慣れて使い古された言葉であるが、技術の飛躍的な進歩は、深い基礎技術に裏打ちされた知識と技術を持った上で、常識的には一見不可能と思えるものに挑戦する人の思いの重なり合いで実現されるものと感じている。

参考文献

- 1) M. Di Ventra and M. Taniguchi, *Nat. Nanotechnol.*, **11** (2016) 117-126.
- 2) M. Taniguchi, *Anal. Chem.*, **87** (2015) 188-199.
- 3) M. Tsutsui, K. Matsubara, T. Ohshiro, M. Furuhashi, M. Taniguchi, and T. Kawai, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 9124-9128.
- 4) T. Ohshiro, M. Tsutsui, K. Yokota, M. Furuhashi, M. Taniguchi, and T. Kawai, *Nat. Nanotechnol.*, **9** (2014) 835-840.
- 5) M. Tsutsui, T. Yoshida, K. Yokota, H. Yasaki, T. Yasui, A. Arima, W. Tonomura, K. Nagashima, T. Yanagida, N. Kaji, M. Taniguchi, T. Washio, Y. Baba, and T. Kawai, *Sci. Rep.* **7** (2017) 17371.