

研究代表者

東京工業大学 量子ナノエレクトロニクスセンター・准教授

サンドウー アダルシュ

1) 研究目的

現在、がんや糖尿病などの疾患にかかる前に予防をする予防医療や、患者一人ひとりに適切な治療を施すオーダーメイド医療などが注目されており、近い将来、医療分野に大きなパラダイムシフトが訪れると予測されている。その際、生体分子間相互作用を検出するシステム（バイオセンサー）が医療現場における疾患診断において極めて重要な役割を果たすと考えられる。患者の尿や血液などの検体試料から特定の生体分子（DNA、酵素、タンパク質など）を検出することで疾患の原因を特定することができれば、予防治療による発症の未然防止や患者に対する適切な治療が可能となり、患者の生活の質（QOL）の向上が期待される。現在、生体分子間相互作用の検出には、主に蛍光マーカーや表面プラズモン共鳴（SPR）などの光学的手法、水晶発振子、電気的シグナルなどが利用されている。これらの手法は感度や精度の上で医療現場における疾患診断に十分な性能を有しているものの、装置価格が非常に高く、一般の医療施設に設置することは困難であり、一部の研究機関の利用に留まっている。それ故、一般の医療施設や民間レベルで購入できるような低コストで、従来装置より高感度・高精度で新しいタイプの生体分子間相互作用が解析できる装置が求められている。

様々な生体分子間相互作用を検出するシステムが存在する中、外部磁界を検出する磁気センサーがバイオセンシングにおいて有効であると注目されている。磁気シグナルは蛍光や電気的なシグナルより経時的に安定であるので、従来のセンサーに比べ、定量性や再現性の面で高いセンシングが期待できる。一般的な磁気センサーとして磁気抵抗効果を利用する巨大磁気抵抗（giant magneto resistance: GMR）素子や SQUID 磁束計などがある。GMR は微弱磁界を検出できるものの、磁界の大きさに比例して出力を変化させることができないため、定量性の面でバイオセンサーへの応用に難点がある。また、磁界検出の感度が最も良い SQUID 磁束計は超伝導状態と必要するため、液体ヘリウムや液体窒素などで極低温に冷却する装置が必須であり、装置の大きさやコストの面で制限がある。一方、古くから電子メモリなど微弱磁界の検出から電子機器、特にフロッピーディスクや CD-ROM などの回転駆動の精密制御に、広範囲の磁界検出を特徴とするホール磁気センサーが利用されている。ホール磁気センサーは半導体加工技術によって作製

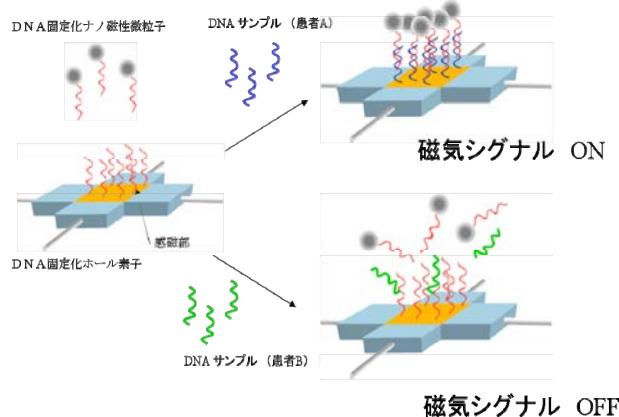


図 1 ホール磁気センサーによる生体分子相互作用検出システムの概要

できることから、小型・集積化が容易であり、生産コストを抑えることができる。

本プロジェクトでは半導体加工技術によって作製される小型・集積型ホール磁気センサーと磁性ナノビーズを組み合わせることで、高速で高感度の、集積化されたバイオセンサーの開発を検討した。具体的には、ホール磁気センサー上に固定化された生体分子と、磁性ナノビーズ表面に固定化された生体分子により、検出対象の生体分子をサンドイッチ型で挟み込み、ナノ磁性粒子から生じる磁場をホール磁気センサーにより検出するシステムの開発を検討した(図1)。最終目的として、ホール素子の小型化・集積化、フローシステムによる検出系のハイスループット化を目指した。高速で高感度の、集積化されたバイオセンサーは、理論上、物質間相互作用を高精度かつリアルタイムで検出できるので、結合速度定数や解離定数の決定など基礎科学分野において有力な研究手段を提供でき、テーラード医療や創薬、有害物質の高感度検出などの応用技術分野の飛躍的発展をもたらすと期待できる。

2) 研究成果の概要

本プロジェクトでは、当初掲げた各々の目標を達成し、さらに目標を上回る成果を得ることができた。具体的には、センサープローブとして未だ改良すべき問題点があるものの、磁界検出ができる磁性ナノビーズを作製し、核酸や抗体、抗原などの生体分子を磁性ナノビーズ表面に固定化させる基本的な技術を開発した。また、低コストで作製できる高速、かつ高感度・高精度のホールセンサーによる生体分子検出装置のプロトタイプ(図2)を作製することができた。

本項目では、ホール磁気センサーによる磁性ナノビーズの検出原理を示し、本プロジェクト期間中に行った、(1)ホール素子、(2)磁性ナノビーズ、(3)ホールセンサー用半導体ヘテロ接合構造基板、(4)磁性ナノビーズの磁気誘導、(5)磁気検出装置、に関する研究成果を以下に記述する。

ホールセンサーによる磁性ナノビーズの検出原理の概略を図3に示す。ホールセンサー上に磁性ナノビーズが存在するとき、外部から磁界を印可すると、ロックインアンプなどによって磁性ナノビーズの磁化が変調され、ホールセンサーによって磁性ナノビーズが検出できる(図3)。よって、主に、検出するホールセンサー、検出対象の磁性ナノビーズ、そして磁性ナノビーズをホールセンサーで効率的に検出する技術、の3つについて重点的に研究開発を行い、これらを改良し、最適化を図ることで、ホールセンサーと磁性ナノビーズとを組み合わせた超高感度バイオセンサーの開発を目指した。

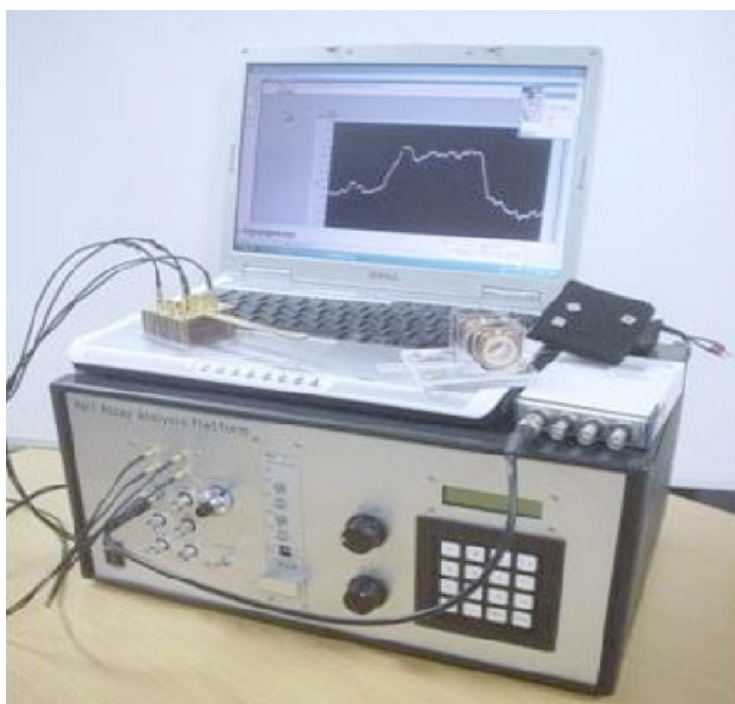


図2 本プロジェクトにおいて開発したホールセンサーによる生体分子検出装置のプロトタイプ装置

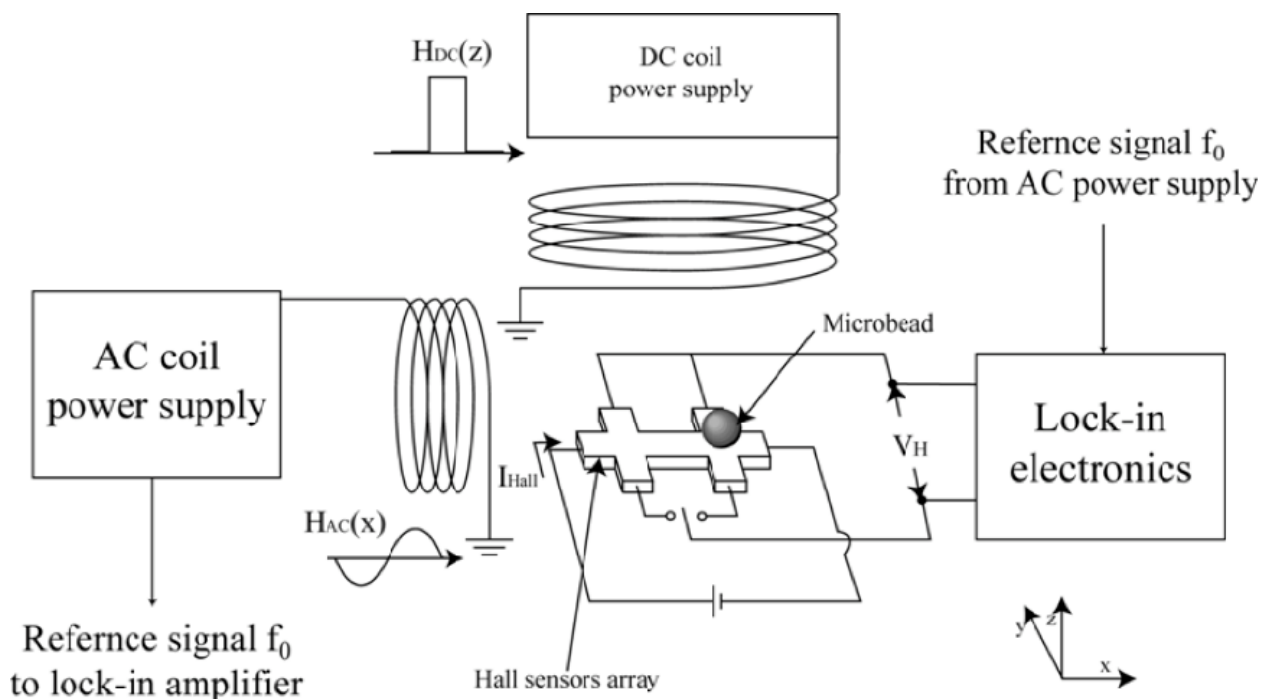


図3 ホール磁気センサーによる磁性ナノビーズの検出原理

(1)ホール素子：これまで、感磁部が $5\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m}$ のホール素子を用いていたが、期待した感度が得られなかった。そこで、 $5\ \mu\text{m} \times 5\ \mu\text{m}$ のホール素子を収束イオンビーム (Focused Ion Beam; FIB) で加工して、 $500\ \text{nm} \times 500\ \text{nm}$ に微細化した (図4)。図5に $500\ \text{nm} \times 500\ \text{nm}$ のInSbホール素子のSEM図を示す。

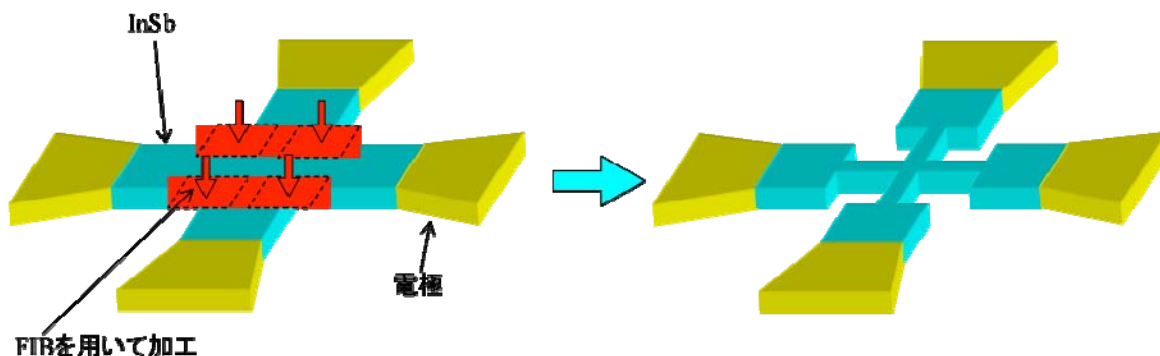


図4 収束イオンビーム (Focused Ion Beam; FIB) によるホール素子の微細化

これらホール素子を用い、素子表面の被覆および被覆膜上への核酸や抗体などの生体分子を合目的的に固定化する技術を確認した。FIBによるホール素子の微細化により、磁性ナノビーズを高感度に検出できることを確かめた。現在、この微細化した素子をアレイ化した試作品を製作している。

また、感磁部の下の半絶縁性基板をエッチングによって取り除き、薄膜がブリッジ状になったFS (Free Standing) ホール素子を作製した。InSb FSホール素

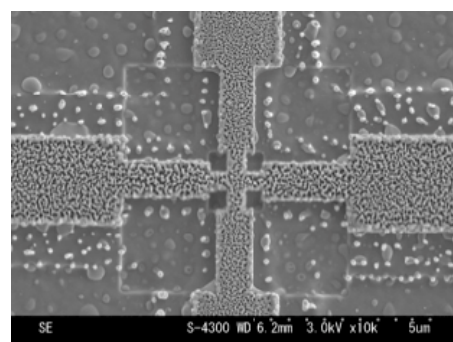


図5 FIBにより微細化されたホール素子($500\ \text{nm} \times 500\ \text{nm}$)

子 (10 μm x 10 μm) を、FIB を用いて 500 nm x 500 nm に微細化した (図 6)。しかしながら、この素子では、ホール測定をすることができなかった。また、 Si_3N_4 を 50 nm 堆積させた後、FIB を用いて 500 nm x 500 nm に微細化した InSb FS ホール素子も作製した (図 7)。しかしながら、ホール素子上に Si_3N_4 を堆積させる装置を用いたため、電極上にも Si_3N_4 を堆積させたため、ボンディングをすることができず、ホール素子の動作を確認することができなかった。

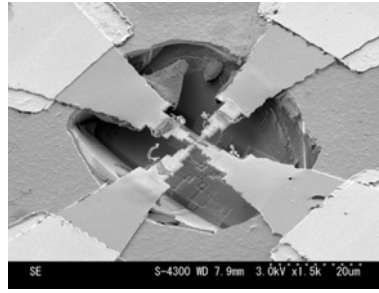


図 6 FIB により微細化された InSb-FS ホール素子 (500 nm x 500 nm)

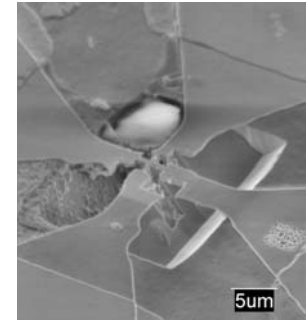


図 7 Si_3N_4 を堆積して FIB により微細化された InSb-FS ホール素子 (500 nm x 500 nm)

(2) 磁性ナノビーズ：本プロジェクトでは、平成 15 年度から 17 年度までの 3 年間に行われた NEDO の「ナノ微粒子利用スクリーニングプロジェクト」において開発された、粒径 35~40 nm の複数個のフェライトをポリマーで包含し、最表面がポリ GMA (グリシジルメタクリレート) で被覆されたスクリーニング用の磁性ナノビーズが、ホール磁気センサー用プローブとして利用できることを見出した (図 7)。しかしながら、この磁性ナノビーズは、包含されているフェライトの数が一定でないために各粒子の磁力が均一でなく、磁性ナノビーズを基準とした定量的な磁気測定ができなかった。そこで、ホール磁気センサーに有用な磁性ナノビーズとして、なるべく均一で大きな磁力を有し、粒径ができるだけ小さい、新規の高分散性磁性ビーズが必要であることがわかってきた。これに関し、ごく最近、粒径 35 nm および 40 nm のフェライト 1 個だけをポリマーで包含し、最表面がポリ GMA で被覆された新規磁性ビーズを作製する新たな技術を開発することに成功した (図 8)。これにより、均一な磁力を有する磁性ビーズを高感度に検出できる磁気センサーの高感度化の重要性が増し、磁性ビーズの磁力向上とセンサーの感度向上との両方を並行させながら研究を推進する体制が必要となった。

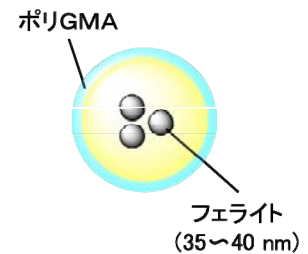


図 7 複数個のフェライトが包含された磁性ナノビーズ

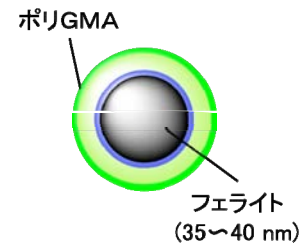


図 8 フェライト 1 個が包含された新規磁性ビーズ

(3) ホールセンサー用半導体ヘテロ接合構造基板：磁性ナノビーズの検出感度を向上させるための別の手段として、現在広く用いられている半導体よりも、はるかに電子移動度の高い InAs/InSb 系超薄膜による高感度磁気センサーの作製およびそれを用いた場合の磁界検出感度の向上を検討した。その結果、予想した通りに InAs/InSb 系超薄膜の基板によって磁界検出の高感度化の可能性が明確になった。その際、InAs/InSb 系半導体超薄膜の作製とその最適化に加えて、基礎的な電子物性評価や電子輸送現象の解明等に関する基礎科学的な解析の重要性を大いに認識した。

(4) 磁性ナノビーズの磁気誘導：ホール素子基板の上にフォトリソグラフィ (Ti (100 nm)/Au (100 nm) 蒸着) リフトオフ工程を用い、磁性ナノビーズを磁気誘導により基板の上に集積するためのマイクロ配線を作製した。そのマイクロ配線に電流を流すことによって、磁性ナノビーズの集積状況を顕微鏡下で観察し、実際に効率よく磁性ナノビーズが集積されることを確認した (図9)。

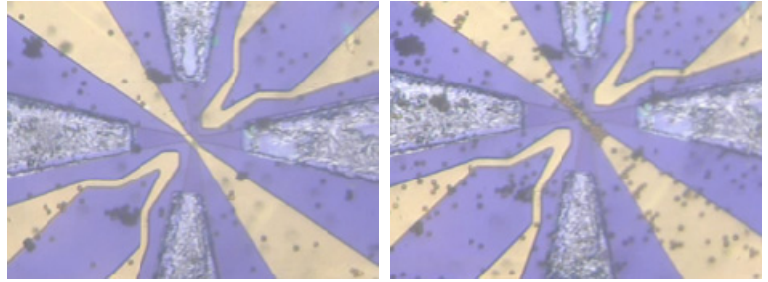


図9 センサー上における磁性ナノビーズの磁気誘導：電流を流す前 (左)；電流を流した後 (右)

また、この磁気集積化によって、核酸ハイブリッドや抗原抗体反応に要する時間を顕著に短縮できることや、これら特異的結合の効率が著しく向上することが示唆されている。実際、磁石を使った磁気誘導による磁性ナノビーズを基板の上に集積させる方法を基に、短鎖 DNA が固定化された磁性ナノビーズと相補的 DNA が固定化された基板との間で形成される核酸ハイブリッドを調べた。通常、核酸ハイブリッド形成には数時間要するが、磁石による磁気誘導を利用して基板の上に磁性ナノビーズを集積させると、わずか 2、3 分で核酸ハイブリッド形成が飽和に達するという実験結果を得ている。従って、外部磁界を利用した磁気誘導による磁性ナノビーズのホール素子上への磁気集積化によってセンシングの高感度化ができることが期待される。

(5) 磁気検出装置：(1)～(4)の技術開発を基に、高感度のホール磁気センサー装置の開発を検討し、低コストで作製できる高速、かつ高感度・高精度のホールセンサーによる生体分子検出装置のプロトタイプ (図2) を構築することができた。また、ホール素子上での磁性ナノビーズの検出シミュレーションにより、ホール素子上における磁性ナノビーズの結合位置が、ホールセンサーで磁性ナノビーズの検出する上で重要である知見を得た。今後、微弱磁界を検出できるよう、検出感度さらなる向上に向け、電子移動度の高い InAs/InSb 系超薄膜の利用によるホール素子基板の改良や低ノイズ回路を利用した検出磁界下限の向上、数百 nm 四方のホール素子のアレイ化などを最適化する。

本プロジェクトの研究成果をまとめると、高精度・高感度で磁性ナノビーズを検出できる、ホール素子を使用したセンシングシステムのプロトタイプを開発することに成功した。また、アレイ化したホールセンサーの設計と作製、磁性ナノビーズ検出のシミュレーションと検証から、磁性ナノビーズの半定量的な検出が可能となり、磁性ナノビーズのセンシングにおけるセンサーの最適位置を見出すことができた。このシステムを踏まえ、集積化されたセンサーアレイを設計し、コストの面から最適な集積化センサーアレイを提示することができ、このセンサーアレイを用いて、低コストで高速、かつ高感度・高精度のホールセンサーによる生体分子検出装置を作製できれば実用化・製品化に向けての可能性が大きく期待される。

また、ホールセンサー用磁気プローブとして磁化の大きい磁性ナノビーズが必要であったので、磁性ナノビーズのコアに用いる磁性ナノ粒子について詳細に調べた。その結果、磁化の大きい磁性ナノ粒子を作製することができ、その物性を詳細に評価することでセン

サープローブとしての磁性ナノビーズの最適化に向けた知見を得た。その一方で、糖類の添加により、粒径が制御された球形磁性ナノ粒子を作製することができ、詳細な粒子形成メカニズムを明らかにすることができた。

さらに、センサー上、磁性ナノビーズ表面への生体分子の効率的な固定化方法を詳細に調べ、最適な固定化方法を見出すことができた。磁性プローブとして磁性ナノビーズの大きさ、種類についても詳細に調べ、センサープローブを設計する上で重要な知見を得た。また、本プロジェクトの最後半に、蛍光機能が付与された磁性ナノビーズを作製し、磁性により生体分子の相互作用を促進させ、蛍光によりその相互作用を検出するシステムを開発することができた。以上の結果から、生体分子間の相互作用を利用してセンサー上に結合した磁性ナノビーズを検出できたことから、ホールセンサーによる生体分子の検出に成功したと言える。

本研究で目指してきた高感度磁気センサーは、医療バイオ分野および環境分野を視野に入れて開発してきたが、実は、高感度磁気センサーはこれらの分野だけでなく、エネルギー分野に多大な貢献ができる。というのは、現在、電気エネルギーの50%以上がモーター等の動力に消費されている。高感度磁気センサーが開発されれば、これら動力の省エネに大いに貢献でき、多額の浪費が節約可能になる。新たな動力源の開発も大事だが、現状のエネルギーの省エネも国として大変重要な課題で、この省エネの縁の下の力持ちとして高感度磁気センサーが活躍すると期待される。エネルギー問題は、我が国だけでなく国際的にも大変重要な課題である。

各グループにおいて、以上のような数多くの特筆すべき成果を見出し、様々な新規技術の開発に成功したと言える。しかし、未だ実用化には至っていない。本研究開発で良かった事は、実用化・製品化に向けて高感度化や安定化等に関して改良すべき問題点が絞り込めたことである。そこで、研究段階をもう一段ステップアップして、高感度磁気センサーの速やかな実用化・製品化を図り、我が国のエネルギーから環境、医療バイオといった広い分野にわたって多大に貢献できることを願う。