

半導体・バイオ融合集積化技術の構築プロジェクト概要

Interdisciplinary Research on Integration of Semiconductor and Biotechnology

岩田 穆, Atsushi Iwata

広島大学先端物質科学研究科, ナノデバイス・バイオ融合科学研究所

東広島市鏡山 1-3-1, iwa@dsl.hiroshima-u.ac.jp

緒言

・半導体メモリの動向：IT の進歩に伴って現状の 1000 倍の記憶容量のテラビットメモリが要求されるが、既存技術の延長上では限界が明らかであり、新材料・新原理の開発が必要になっている。
・バイオセンシングデバイスの動向：欧米では、病原菌、アレルゲン、有毒物質をどこでも検査できるバイオセンシングに関する基礎的知見と情報処理を含めたシステムの要求が出始めている。
・ブレインコンピューティングの動向：現在、情報検出・処理機能を持つバイオチップの開発が活発化している。将来、大容量メモリとバイオセンサの集積がブレークスルーになると期待される。

半導体とバイオの融合の視点

現在、医療、環境、安全、健康を進める技術・システムの開発が重要となっている。このためには電子工学・物理学・化学的視点に、生物学、医学を取り込んだ融合研究が必須である。図 1 に半導体とバイオ技術の特徴と拠点がある技術、融合の視点を示す。バイオの持つ多様性、特異性に、半導体の大規模、高信頼性を融合させることにより、新規のバイオセンシング技術を実現することにした。図 2 に独自技術のシリコン結合タンパク質を用いたバイオセンサの概念を示す。

拠点のミッションと研究体制

10 年後のミッション

(1) 新発見のシリコン結合ペプチドを用いてナノデバイスに抗体などの有機分子を選択的に結合する**シリコン・バイオ法**を開発し、多項目・高速バイオセンサーを実現する。これを用いて医療を革新するユビキタス診断システムを開発する。
(2) 超大容量メモリのための新材料探索、新記憶原理と記憶セル構造の考案し、テラビットメモリのプロトタイプを開発する。

(3) ポストメモリとして、バイオセンサとメモリを集積したブレインチップの基盤技術を開発する。

3 年目のミッション

(1) シリコンと有機分子との界面制御技術を確立し、超高感度バイオセンサの基盤技術を開発する。
(2) テラビットメモリのための新材料と記憶原理を探索し、候補を選択する。

先端融合領域として見込まれる将来性

新産業分野として、ナノバイオセンサを用いた病原菌、アレルゲン、有毒物質などの多項目センシング技術による医療診断システム、次世代超大容量メモリとセンサとメモリを集積したブレインチップなどヒューマンインタフェースの情報処理システムなどに膨大な市場開拓が期待される。

研究テーマと研究グループ構成

飲むバイオセンサの概念を図 3 に示すように、カプセルにバイオセンサ、メモリ、無線回路を搭載し、体内で腸内細菌やコレステロールなど多項目を高速に検出し、結果を無線で送信するとともに、経時データをメモリに格納する。

飲むバイオセンサの検査・診断システムにおける技術革新の位置づけを図 4 に示す。また、拠点で研究する階層的な要素技術とセンサーシステム化構造を図 5 に示す。これらの研究を専門分野別の 5 グループ（①テラビットメモリ材料・デバイス技術 G, ②バイオセンサ/診断システム G, ③ナノバイオ融合デバイスとモデリング G, ④三次元集積ワイヤレス信号処理技 G, ⑤センサーメモリ集積ブレイン G）で実施し、また、分野融合テーマの実施は①飲むバイオセンサープロトタイプ開発 G, ②ナノワイヤバイオセンサ研究 G, ③フォトセンサ応用バイオセンサー G で進めている。

拠点の研究成果

(1) シリコンと有機分子との界面制御技術

発見したSi結合タンパク質を用いてSi上へ配向性と活性を持って抗体を固定化することに成功した。この**シリコンバイオ法**の確立により超高感度バイオセンサの基盤技術を実現した。

(2) バイオ信号を光に変換する基盤技術

世界最高の輝度を示す発光酵素（ルシフェラーゼ）を開発した。また、これを利用した細菌の高感度発光検出技術を開発した。また、細菌内毒素（エンドトキシン）の迅速高感度検出技術を開発した。また、マイクロ流路による生物触媒反応の効率化、ATP増幅のフロー型制御とその小型化を実現した。

(3) Siとタンパク質の界面の評価技術

Si結合タンパク質がSi熱酸化膜およびSi基板上に物理吸着することによって生じる表面電位変化が、タンパク質の種類によることを原子間力顕微鏡による非接触Kelvin Force 観察で明らかにした。今後、バイオセンサ用FETの高感度化に役立てる。

(4) 高密度・大容量 DRAM セル開発

新構造セル(4F²)を提案し、現行 DRAM の 1/4 の面積で実現できることを実証した。(図6)

(5) DRAM のキャパシタ用高誘電率絶縁膜

材料開発の基準パラメータとして、酸化膜換算膜厚 (EOT<0.6nm) とキャパシタリーク電流 (J<10⁻⁸A/cm²)を設定し、これらを満足する高誘電率の多元膜構造組成を探索・評価して、有望な候補を選択した。また、メタルナノドットを活用した高誘電率膜も開発した。

(6) ナノバイオ融合バイオセンサデバイス

光リング共振器をバイオセンサとして応用するという発想を提案した。リング共振器に Si 結合ペプチド(SBP)を用いて検出対象のタンパク質を固定し、その際の共振周波数変化により、高感度なセンサが実現できることを実証した。

(7) バイオセンサ向け無線インタコネクタ

バイオセンサの小面積化、センサ部の交換容易性と耐雑音性の達成のために、三次元集積チップ間の電磁結合無線送受信回路を設計、試作した。差動回路方式で電源雑音に対するロバストネスと、Mbpsあたり 1uW/Mb の低消費電力化を達成した。

(8) 微小信号検出低雑音増幅回路の試作・評価
バイオセンサのインタフェース回路として、低雑音増幅回路を考案し、0.18umCMOSプロセスに

より試作・評価を行い、雑音の存在する実環境における10uVの神経信号検出を達成した。

(9) 低電力 SRAM の設計技術の開発

飲むバイオセンサでは、電力無線給電のために内蔵する SRAM の低消費電力化が必要である。このために低電圧動作が不可欠であるが、素子ばらつきに対する動作マージンを確保するために、8 トランジスタ SRAM セルを開発し、90nm CMOS 試作により、1/2 の消費電力化を可能とした。

(10) HiSIM モデルによる耐ばらつき回路設計

低電源電圧設計のために、広島大学で発明された世界標準の MOS モデル HiSIM により、4 パラメータのみの変更でばらつき記述ができ、LSI の歩留り向上と製造コスト低下ができることを示した。

半導体・バイオ融合の取り組み

(1) 飲むバイオセンサプロトタイプ

(バイオセンサ G と半導体側 G と協働)

・飲むバイオセンサのチップ試作: 飲むバイオセンサの要素技術として、0.18umCMOS技術により、温度センサ、血糖値センサの回路部、無線送受信回路を搭載したチップを試作した。生化学を対象とした超低速動作、キャパシタを電源とする超低消費電力動作のため最適化を施し、VDECの試作サービスを利用して2回の試作を行い、所期の特性を確認した。さらに、長時間のデータ取得のために低消費電力SRAMも搭載したCMOSチップを設計し、試作中である。

・血糖値センサ電極試作評価: 血糖値センサの電極を別途試作、酸素濃度の低い消化管内でも動作を保証するため、電極表面に担持する薬品を最適化して電気的特性を検証し、胃で損傷を受けず腸で機能を開始する腸溶性コートを施すなど実装技術を検証した。

・センサ付き義歯の作成: 歯学部にてヒアリングを行った結果、バイオセンサの応用として、消化管内の前に口腔内を試みることにした。歯学部と協働で実用義歯と同様の樹脂材料を用いて、口腔内の温度を測定できる義歯を試作し、有線通信で動作を確認した。さらに無線通信を指向し、試作チップと周辺回路の実装検証を行った。

(2) Si ナノワイヤセンサの開発

半導体とバイオの研究者が協働して、溶液中のタンパク質を検出するバイオセンサを実現するための基盤技術として Si ナノワイヤを有する ISFET (Ion Sensitive Field Effect Transistor)

を試作した。水素イオン感応膜及びタンパク質の結合膜としてゲート絶縁膜に $\text{Si}_3\text{N}_4/\text{SiO}_2$ を採用し、電荷検出感度の向上、安定化を追求した。マイクロ流路を形成し、Si 結合タンパク質 (SBP) を固定化してその電荷を検出した結果、ナノワイヤ FET の電流の変化を確認した。

(3) フォトセンサによるバイオセンシング

(バイオセンサーG と集積ブレインG 共同)

・高感度フォトセンサ：ルシフェリンを利用した体内微生物の発光検出素子を開発した。高感度フォトセンサを CMOS で設計した。270um 角のフォトダイオードと長時間露光と雑音抑圧技術、PWM 型 20bit の AD 変換器を用いて、 10^{-6}lux 程度の微弱光検出が実現できる見通しを得た。

拠点形成 (組織・システムの改革)

(1) ナノデバイス・バイオ融合科学研究所の設立

平成 20 年 5 月 1 日に本プロジェクトのコミットメントである半導体とバイオの融合をめざした教育研究の拠点として、ナノデバイス・バイオ融合科学研究所を設立した。新研究所は大学院先端物質科学研究科、医歯薬学総合研究科と協力して、専任教員 7 名、特任、併任教員含めて 32 名で構成され、ナノ集積科学、集積システム科学、分子生命情報科学、集積医学の 4 研究領域において、イノベーション創出と同時に人材育成を行う。

さらに、協働企業からの技術者・研究者を新融合科学研究所の客員教授として招聘し、産学連携を加速している。また、客員研究員は幅広く、関連企業から招聘して研究を遂行している。

この拠点でバイオ、有機・無機複合デバイス・プロセス、集積アーキテクチャ、生命体情報処理などの基盤技術から、バイオ、医療、IT、ロボット、環境をも包含した融合研究を展開する。

(2) 企業との協働研究

エルピーダ (株)

大容量 DRAM の世界トップの企業として、先端製品を開発しており、広島大学と材料・微細加工から、メモリセル構造、回路システムに渡って全面的に協力して、テラビット DRAM に必要となる新しい高密度のメモリセル構造と低リーク電流、高誘電率を両立する絶縁膜の開発を進めている。

・同社の主力製品である DRAM の次世代製品として超高速演算機能搭載メモリのための基盤技術として、貫通電極 3 次元集積を利用したクロック生成やデータ転送回路を研究している。

(株) 生体分子計測研究所

バイオ技術のベンチャー企業として、独自性のある技術を有しており、大学のアイデアと相乗させることにより、画期的な研究成果が期待できる。同社のもつ DNA ベースの新規固定化技術を半導体に応用するための基盤技術を研究している。

(株) サタケ

穀物を中心とする食料品の検査、選別のために装置を開発販売する日本トップ企業である。世界レベルで食の安全性確保が重要になっている状況で、半導体・バイオ融合技術による高感度残留農薬検出システムの開発を協働で進めている。

(3) 人材育成の仕組み、人材の活用方策

多様なキャリアパスの一例として、素粒子理論物理の博士課程修了者を研究員として雇用し、数年間の研究を経て大学電子工学科助手や電機メーカー研究員として就職させる道を拓いている。これを展開し、融合研究所においてバイオから半導体へ、半導体からバイオへの分野移動や分野融合研究により、物理学から電子工学という縦のパスに加えて、バイオから物理・電子工学という横の多様なキャリアパスを提供する。

結論

半導体・バイオ融合集積化技術の構築拠点のねらいと計概要、融合研究に進捗状況、拠点の構築状況の概要を述べた。半導体とバイオの融合の研究テーマの具体化、協働企業と連携した研究組織の構築を進め、3 年目のミッション達成の見通しを得た。飲むバイオセンサは長期達成目標であるが、技術革新をもたらす要素技術の構築とセンサーシステム技術、診断応用技術を開拓するためのプロトタイプの試作・評価が進んでいる。

謝辞

本事業を運営・指導いただく文部科学省、JST の関係各位、プロジェクト諮問委員各位、協働企業の各位、プロジェクトメンバーに深謝する。

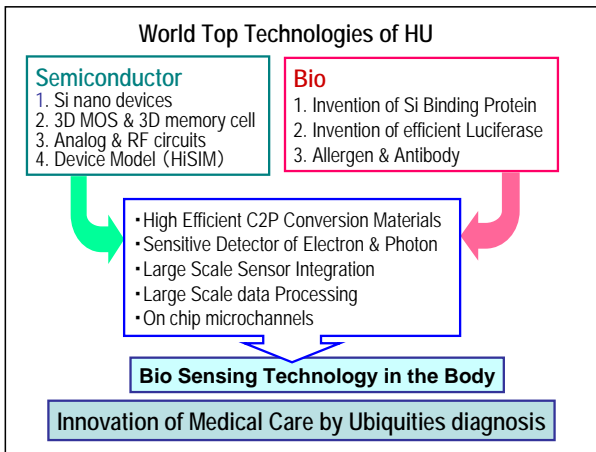


Fig. 1 A view point of semiconductor and bio integration.

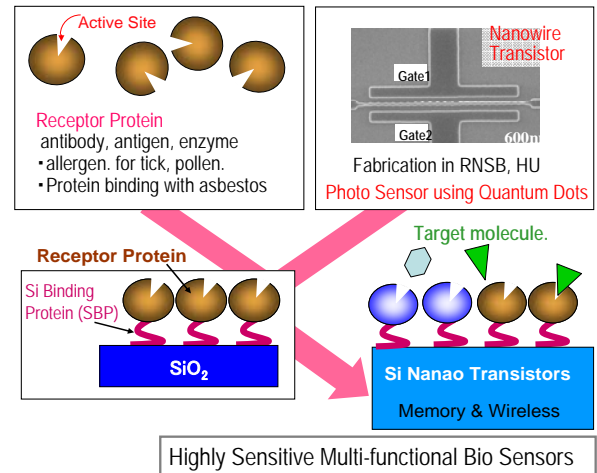


Fig. 2 Principle of Bio-sensing using Si binding protein.

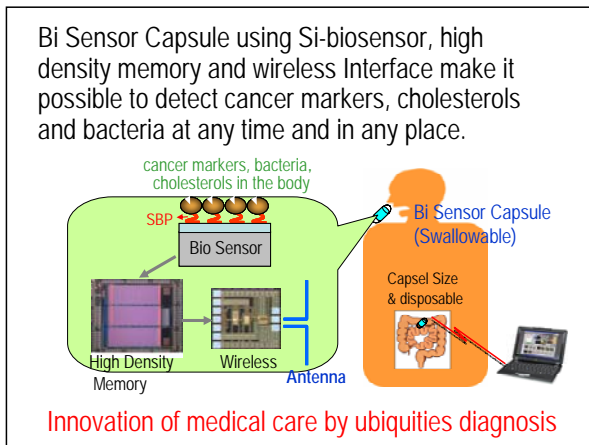


Fig. 3 Innovation provided by biosensor capsule.

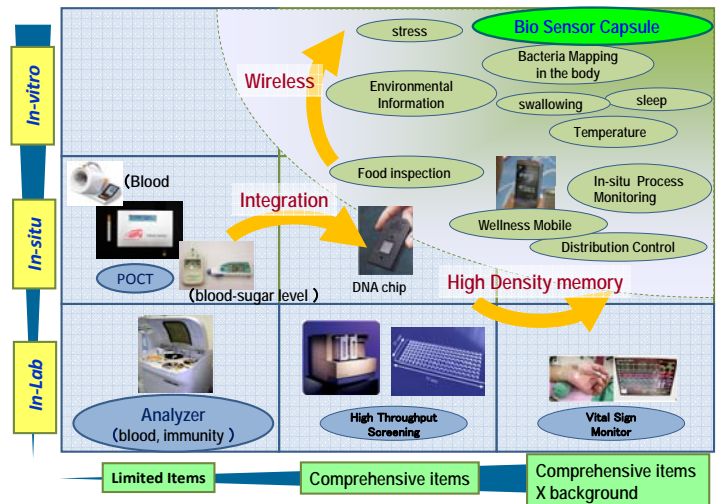
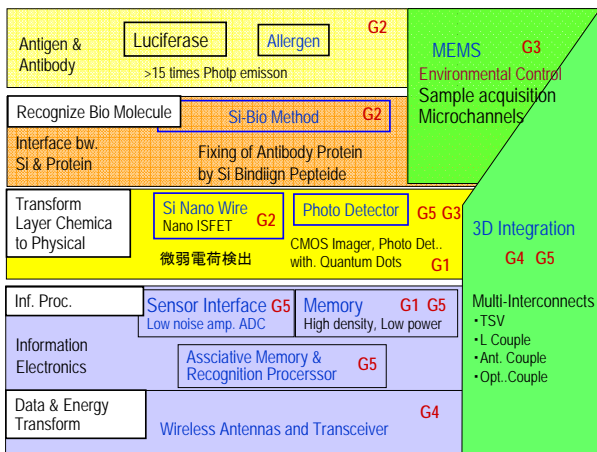


Fig. 4 Application map of swallowable biosensor.



G1:Material Science and Device Technologies for Tera-bit Memories,
 G2:Integrated Sciences for Bio-Sensing and Diagnostic Systems,
 G3:Nano-Bio Integration Devices and their Modeling,
 G4:Wireless Signal Processing for Three-Dimensional Integration,
 G5:Brain Systems for Bio-Sensor and Memory Integration

Fig. 5 Technologies for swallowable biosensor and hierarchical system architecture

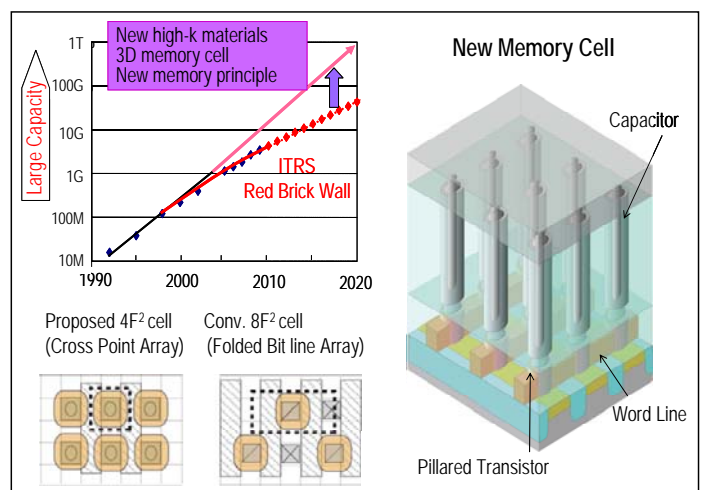


Fig. 6 New memory cell for high density DRAM.