

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：12101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25420317

研究課題名(和文) 磁気ビーズと集積化磁気センサを利用した細胞観測・順送り運搬システムに関する研究

研究課題名(英文) Studies on Cell Observation and Manipulation System using Magnet Beads and Integrated Magnetic Sensor

研究代表者

木村 孝之(Kimura, Takayuki)

茨城大学・工学部・准教授

研究者番号：50302328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：磁気ビーズと集積化磁気センサを用いることで、創薬やスクリーニングに適用可能な細胞観測・順送り運搬システムに関する研究を行った。磁気ビーズを駆動するための微細なコイルや、そのビーズを観測するための磁気センサを、集積回路技術により作製した。作製した磁気センサにより、磁気ビーズからの磁束を観測することができた。また、作製したコイルにより、磁気ビーズを運搬することができた。さらにコイルと磁気センサを2.4mm角の半導体チップ上に集積化し、細胞観測・順送り運搬システムを作製した。

研究成果の概要(英文)：Using magnet beads and integrated magnetic sensor, cell observation and manipulation system, which could be used for drug development and screening, were studied. Fine coils driving magnet beads and a magnetic sensor observing those were fabricated by integrated circuit technique. Magnet flux density from a magnet bead could be observed by the fabricated magnetic sensor, and magnet beads could be transferred by fabricated coil. Moreover, fine coils and the magnetic sensor were fabricated on one chip, and cell observation and manipulation system were realized.

研究分野：集積回路工学

キーワード：磁気センサ 集積化センサ 微細コイル 位相限定相関 CMOS ホール素子

1. 研究開始当初の背景

近年、射出成型したプラスチックにより作製した小型の反応チップを用いて DNA や細胞などのバイオ材料のセンシングや反応、抽出、検出を行うマイクロチップ解析システムに関する研究が行われている。この様なシステムでは数ミリ程度の領域で反応を起こすため、従来の手法に比べて試料や試薬の使用を抑え低コストで解析が行える。特に近年では CMOS 技術をバイオ領域に応用し、LSI チップ上でこのマイクロチップ解析を行う事が検討されている。このシステムでは図 1 に示すように、大きさが $1\sim 20\mu\text{m}$ 程度の磁性体をポリマーでコーティングした磁気ビーズをタンパク質分子や細胞等のターゲットのバイオ材料に結合することで、バイオ材料の位置を LSI チップ上に作製した 2 次元磁気センサにより確認する事を可能とする。さらに運搬用コイルも LSI チップ上に作製することで、コイルと磁気ビーズとの吸引、反発力を使い磁気ビーズの移動と共にバイオ材料を運搬する事ができる。バイオ材料を単体で移動し接触させる事で反応をコントロールできれば、反応や抽出をより少ない試料や試薬で実現でき、システムの小型化や創薬のスクリーニングの高効率化が期待される。

これまで、磁気ビーズの観測用の磁気センサに関する研究[1]や直径 $20\mu\text{m}$ 程度の細胞の運搬（マニピュレーション）を実現する研究[2]などがあった。しかし、図 1 に示す様なバイオ材料の観測と運搬を同時に行い、バイオ材料の反応を小面積で制御できるシステムに関する研究はほとんど行われていない。

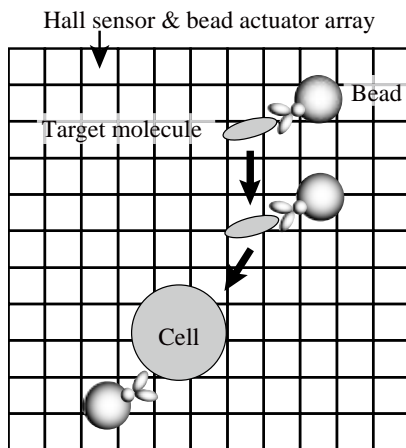


図 1 磁気センサとアクチュエータを用いたバイオ材料の観測と運搬

[1] T. S. Aytur, et al. : “A novel magnetic bead bioassay platform using a microchip-based sensor for infectious disease diagnosis”, *J. Immunological Methods*, **314**, pp. 21-29, (2006).

[2] Hakho Lee, et al. : “IC/Microfluidic Hybrid System for Magnetic Manipulation of Biological Cells”, *IEEE J. Solid-state Circuits*, **41**, pp. 1471-1480, (2006).

2. 研究の目的

本研究では、磁気センサと順送り運搬用コイルを LSI チップに集積化する事により、直径 $10\mu\text{m}$ 以下の磁気ビーズが取り付けられた細胞の観測と $10\mu\text{m}$ ピッチでの運搬を行えるデバイスの実現に関する研究を行う。さらに、運搬用コイルから発生する磁束を磁気センサで観測する事で、細胞の順送り運搬のフィードバック制御を実現する。そして、このデバイスを用いて細胞の観測と確実な細胞の順送り運搬を同時に行えるシステムの構築を行う。

3. 研究の方法

本研究では細胞操作とその場観察を LSI 単体で実現するために、3つの項目について研究を行った。

(1) 磁気ビーズのセンシング用センサの開発
本研究項目では主に磁気ビーズをセンシングするための研究を行う。

① 磁気センサの小型化により単位面積当たりの磁気センサの個数を増やし、高解像度化を実現する。大きさが $10\mu\text{m}$ 以下の磁気ビーズを観測するため、磁気センサは $10\mu\text{m}$ 角以下の大きさにする必要がある。

これまでの研究により $50\mu\text{m}$ 角の磁気センサが実用的な感度レベルで実現された。その研究を元に、それまで使用していた製造プロセスよりも微細な $0.18\mu\text{m}$ CMOS 製造プロセスを使用し、さらに磁気センサの余分なスペースの削減や読み出し回路の共用化により磁気センサを微細化する。また、磁気センサに対するサイズや増幅回路を検討し、さらに試作を行う。また、磁気ビーズからの微小な磁束を測定する際に問題になりうるノイズに関する検討も行う。

② 磁気センサの観測実験に使用する磁気ビーズの仕様検討を行う。現在、数社から $1\sim 20\mu\text{m}$ の大きさの磁気ビーズが市販されている。これらの中から発生する磁場が強く、サイズの異なる物を選び観測実験の条件を決定する。

(2) 磁気ビーズの順送り運搬機構の実現

① 有限要素法を用いた電磁場解析により、磁気ビーズの順送り運搬に適したコイルの実現を目指す。コイルは CMOS 標準製造プロセスの中で製造されるため、材質は

アルミニウム、厚さは約 $1\mu\text{m}$ で幅は最少 $0.6\mu\text{m}$ である。磁気ビーズの順送り運搬に関する過去の研究から、 $45\mu\text{m}$ 角のコイルに 10mA を流せば磁気ビーズを正しく移動できる事がわかっている。本研究ではこのサイズを皮切りに、より効率的に磁束を発生できるコイル構造を見つけ、小さく高効率なコイルの実現を目指す。

- ② 有限要素法により設計した順送り運搬用のコイルを $0.18\mu\text{m}$ CMOS 製造プロセスを用いて作製する。作製した LSI チップには防水加工を行い、磁気ビーズを正しく操作できるかを確認する。コイルは数種類の大きさで作製し、細胞の順送り運搬に必要な十分なコイルの大きさを確認できる様にする。

(3) 細胞の観測、順送り運搬システムの構築

- ① 細胞の観測、順送り運搬システムの構築を行うために必要な磁気センサのチップサイズや画素数の調査を行う。その上で、細胞の観測や順送り運搬に必要な信号処理方法やフィードバック制御方法に関する検討を行う。フィードバック制御には磁気ビーズの位置をセンサから取得した 2次元情報より検出する必要がある。これまでの研究で FPGA(Field Programmable Gate Array)を用いて磁気ビーズの位置を検出する方法については予備的実験を行っている。本研究ではこの FPGA を用いて磁気ビーズの動きの検出を行うためのプログラムの最適化と運搬機構のコイルの制御方法について検討する。
- ② 開発された、磁気ビーズの観測用センサと磁気ビーズの順送り用のコイルを一つのチップに実装する。また、LSI の上で磁気ビーズの観測と順送りができることを確認する。

4. 研究成果

(1) 磁気ビーズのセンシング用センサの開発

① 集積化磁気センサの微細化による高解像度化

本研究で使用している磁気センサは n チャネル MOSFET の反転層にホール効果を起こすことにより、磁束の検出を行っている。n チャネル MOSFET からの信号レベルの都合で、p チャネル MOSFET によるソースフォロア回路で信号を受ける必要がある。そのため、1つの画素の中に n チャネル MOSFET からなるホールセンサと p チャネル MOSFET からなる増幅回路を配置しなければならず、ウェル分離が必要となる。そのため、画素の微細化が難しくかった。そこで、隣り合う画素の p チャ

ネル MOSFET の領域を近づけて配置することにより $7\mu\text{m}$ 角の画素サイズを実現できた。

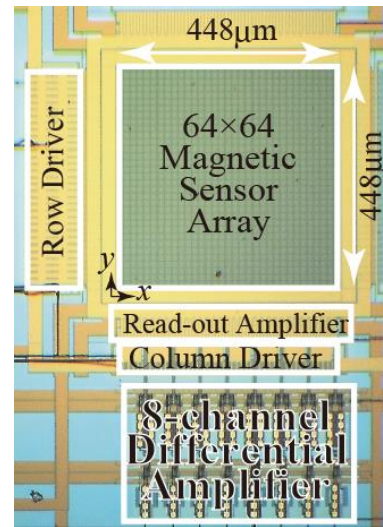


図2 実現したチップ写真

さらに、ホールセンサの微細化により $6\mu\text{m}$ 角の画素サイズを持つ磁気センサを実現した。図2に示した磁気センサで使用されているホールセンサは $2.7\mu\text{m}$ 角であるが、改良した磁気センサでは $0.18\mu\text{m}$ CMOS 製造プロセスで実現可能なサイズで最小の $1.0\mu\text{m}$ 角の物が使われている。感度は $1.0\mu\text{m}$ 角のセンサでは 0.109mV/mT であり、 $2.7\mu\text{m}$ 角のセンサでは 0.116mV/mT であった。6%ほど低下しているが、影響のないレベルに抑えられている。

以上の様に、 $6\mu\text{m}$ 角の画素サイズを持つセンサは、磁気ビーズを観測するためのデバイスとして世界的に見ても小さい部類に入る。さらに、本研究で実現された様な、画素内にアンプを持つ磁気センサは他では使用されていない。そのため、応答性や感度において、インパクトがある結果が得られたと考えられる。

② 磁気ビーズの選択と観測実験

実現した磁気センサの画素サイズは $6\sim 7\mu\text{m}$ で、ホールセンサのサイズは $1\sim 2.7\mu\text{m}$ であった。そのため、磁気ビーズのサイズも同じオーダーとした。本研究では直径 $4.5\mu\text{m}$ の物を使用した。

実験では防水処理を施した磁気センサ上に、 $5\mu\text{L}$ あたり 50 個程度の密度になる様に希釈した磁気ビーズを塗布し、乾燥させることにより磁気ビーズを磁気センサ上に固定した。さらに、 450mT の磁束密度を発生することができる永久磁石による磁気回路で磁気ビーズを磁化し、その緩和により磁気ビーズがセンシングで

きるかを確認した。図3にその結果を示す。図3より、1秒で2mV程度出力が上昇していることがわかる。この結果から、開発した磁気センサにより、磁気ビーズの存在を確認できることが明らかとなった。ただし、数十～1秒程度の周期を持つノイズが存在した。これは測定誤差につながるということが明らかであり、低減する必要があった。

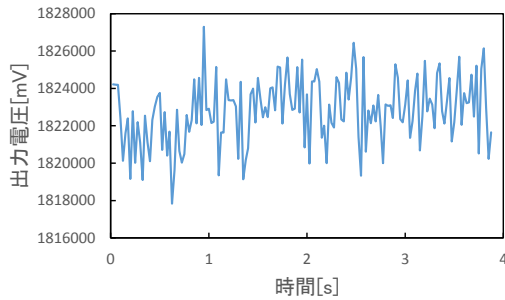


図3 磁気ビーズの緩和の測定結果

③ 磁気センサで発生する低周波ノイズの低減（当初の予定にはない研究課題）

図3に示す通り、集積化磁気センサの出力には低周波のノイズが含まれており、磁気ビーズからの磁束を測定した際に現れる数 mV 程度の出力電圧を測定することが困難になっている。そのため、このノイズの発生場所と原因を突き止めるための実験を行った。まず出力信号に含まれるノイズ成分の周波数スペクトルを算出した。その結果を図4に示す。この傾きは $1/f$ であり、いわゆる $1/f$ ノイズが本センサで問題であることが明らかとなった。

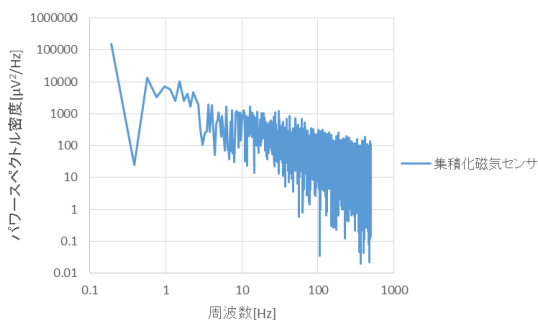


図4 出力信号に含まれるノイズの周波数スペクトル

このノイズは周波数が低くなるとその成分が大きくなる。そのため、その帯域よりも十分に高いサンプリングレートでサンプリングができれば、このノイズの影響は受けなくなる。通常のホールセンサであれば、磁束がかかって居ない状態

の信号をオフセットとして記憶し、磁束がかかっている信号からオフセット成分を引くことで信号を得る。集積化磁気センサでオフセット成分を除去するためには、これまで、磁束をかけない場合の信号をあらかじめ測定し、その後、磁束をかけてオフセット信号を含む出力信号を測定する必要がある。この過程で $1/f$ ノイズが問題となる。そこで本研究では以下の様に2回のサンプリングをすることを考える。まず、ホールセンサにバイアスをかけない、つまりホールセンサのゲートをオフ状態でオフセット信号を測定する。その後、ゲートをオン状態にして、オフセット信号と出力信号が加算された信号を取り出す。この2回の測定を $1/f$ の帯域より十分に高い周波数で行えば $1/f$ ノイズの混入は最小限に抑えることが可能となる。その検討をしたところ、2mV程度まで低下できる事が確認できた。この様な手法は相関二重サンプリングと呼ばれるが、これは本研究でイメージセンサに準じる走査方法を採用しているため実現できた。他の磁気センサにはない特徴である。

(2) 磁気ビーズの順送り運搬機構

有限要素法によるシミュレーションから、 $40\mu\text{m}$ 角のコイルに13mAの電流を流すことにより、磁気センサ表面で6mTの磁束密度を発生できる事がわかった。そこでこのコイルを $0.18\mu\text{m}$ CMOS 標準製造プロセスで試作した。そのコイル部分の写真を図5に示す。上側は $30\mu\text{m}$ ピッチのコイルで、下側は $40\mu\text{m}$ 角のコイルを $45\mu\text{m}$ ピッチで、それぞれ配置している。

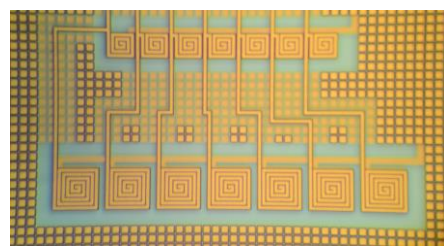


図5 LSI 上に実現した磁気ビーズ駆動用のコイル（上側が $30\mu\text{m}$ ピッチ、下側が $45\mu\text{m}$ ピッチ）

このコイル上に直径 $4.5\mu\text{m}$ の磁気ビーズを水に希釈した上で滴下し、さらにコイルへ電流を流した際の磁気ビーズの動きについて観察した。ビーズが移動した後の写真を図6に示す。10mAをコイルに印加した際の磁気ビーズの移動速度は $10\mu\text{m}/\text{sec}$ であった。これはこれまで報告があった値と同じオーダーであり、十分な

移動速度が得られていると考えられる。

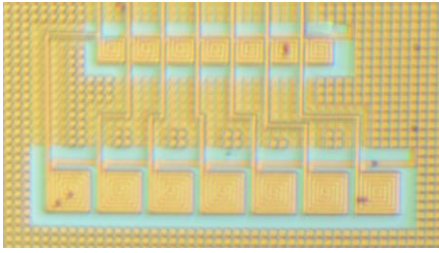


図6 磁気ビーズ駆動用のコイル上に滴下した磁気ビーズ

(3) 細胞の観測、順送り運搬システムの構築

① 順送り運搬システムを実現するために、磁気ビーズの位置を検出することは重要である。そのために、フーリエ変換を用いた Phase Only Correlation (POC) による位置検出方法を使用した。磁気ビーズからの磁束は四方へ均等に拡散することが予想される。そのため、それを集積化磁気センサで測定すると、同心円状の分布を持つ形状で測定されると考えられる。そのため、この磁束分布を模擬するパターンを作成し、位置検出のための信号処理方法について検討した。その結果、磁気センサに含まれるノイズと同程度のノイズを加えた場合、フィルタ処理を組み合わせることで、±1画素の誤差に抑えつつ位置検出ができることが明らかとなった。

② これまでの研究を元に、微細化したセンサとコイルを同一チップ上に集積化を行った。そのチップのセンサ部分の写真を図7に示す。このチップでは6 μ m角の画素を32 \times 32個配置している。また、コイルは45 μ mピッチで3 \times 3個配置した。

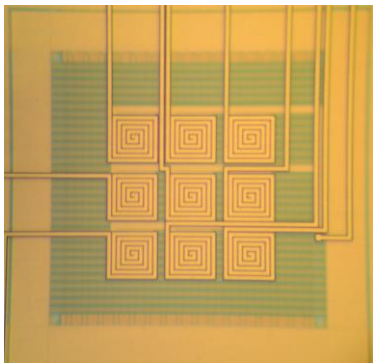


図7 実現したチップ写真

このセンサではこれまでの結果と同様に磁気ビーズの観測と移動までは確認することができた。ただし、磁気ビーズをスムーズに動かすことが困難であった。

これはコイルに流す電流を確保するための配線がコイルの配置の周期性をくずし、そのため、磁束の分布にむらができたためと考えられる。

(4) 本研究の国内外における位置づけとインパクト

国内外において、磁気ビーズの搬送システムや、磁気センサを独立に実現している例が見られる。しかし、本研究の様に、それらを同一のチップ上に実現する例はほとんど見られない。また、磁気センサにイメージセンサと同じ読み取り方式を採用することで、他の研究者により実現されている磁気センサよりも応答速度が速い。そのため、それを用いて磁気ビーズの運搬のセンシングができるなど、バイオ関連の産業応用に対してインパクトがあると考えられる。

(5) 今後の展望

本研究により、細胞の観察や順送り運搬を行うための要素技術を確認することができた。しかし、実装する際にコイルで発生する磁場の不均一性が生じたり、磁気センサで発生する1/fノイズの対策に時間がかかったりしたため、細胞を用いた順送り運搬システム全体の動作確認ができなかった。今後は、コイルの配線の調整を行う事で、細胞を用いた順送り運搬システムの確認を行いたい。また、本システムを使用した創薬、スクリーニングへの応用の提案を行いたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

T. Kimura, K. Uno and T. Masuzawa, "Size Reduced Two-Dimensional Integrated Magnetic Sensor Fabricated in 0.18- μ m CMOS Process.", IEEJ Trans. on Electrical and Electronic Engineering, **10**, 345-349, 2015, 査読有

[学会発表] (計 3 件)

- (1) 木村孝之、森章弘、宇野一弥、増澤徹、
「2次元集積化磁気センサにおけるオフセット除去後のノイズ発生原因に関する検討」、第32回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム、2015. 10. 29、朱鷺メッセ(新潟県、新潟市)
- (2) T. Kimura, K. Uno and T. Masuzawa,
"Studies on Response Speed and Sensitivity of Two-Dimensional Integrated Magnetic Sensor", International Conference on Solid

State Devices and Materials 2014,
2014.9.10, Tsukuba International
Congress Center (Tsukuba, Ibaraki).

- (3) 木村孝之、宇野一弥、増澤徹、「2次元集積化磁気センサにおける画素微細化のための構造最適化に関する検討」、第30回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム、2013.11.5、仙台国際センター（宮城県、仙台市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 孝之 (KIMURA TAKAYUKI)
茨城大学・工学部・准教授
研究者番号：50302328

(2) 研究分担者

増澤 徹 (MASUZAWA TORU)
茨城大学・工学部・教授
研究者番号：40199691

(3) 連携研究者

無し

(4) 研究協力者

無し