

半導体化学イメージセンサの開発 ～画像校正法の開発と流路システムへの応用～

吉信 達夫

医工学研究科 計測・診断医工学講座
バイオセンシング医工学分野 教授
E-mail: nov@ecei.tohoku.ac.jp



1. はじめに

本研究室では、試料中におけるイオン濃度の空間分布を可視化することができる化学イメージセンサ[1-6]の開発を行っている。化学イメージセンサは、LAPS (Light-Addressable Potentiometric Sensor) [7]と呼ばれる半導体化学センサの原理に基づいており、センサ面と接する試料溶液中のイオン濃度に依存して半導体層中の電荷分布が変化することを利用して、センサ面上の各点におけるイオン濃度を電流信号の形で読み出すデバイスである。

半導体デバイスを用いた化学センサは、小型化や集積化に有利であり、また微細加工技術を用いてさまざまな表面構造を作製することができるという利点がある。半導体化学センサとしては、電界効果構造 (Electrolyte-Insulator-Semiconductor; EIS 構造とも呼ばれる) を用いたイオン感応性電界効果トランジスタ (Ion-Sensitive Field Effect Transistor; ISFET) [8,9]が最もよく知られており、携帯型の pH メータなどとして実用化されている。EIS 構造を有する半導体化学センサにはこのほか、EIS 容量センサや LAPS などがある[10,11]。これらのセンサの模式図を図 1 に示す。

EIS 構造を有する半導体化学センサにおいては、センサ面と接する溶液中のイオン濃度に応じて半導体中に生じる電荷分布の変化を検出する。すな

わち ISFET においてはチャネルのコンダクタンスの変化、EIS 容量センサや LAPS においては半導体-絶縁層界面の空乏層容量の変化を検出する。半導体層が p 型の場合、センサ表面の電荷が正であるほど空乏層幅が大きくなり、空乏層容量は小さくなる。

LAPS においては、この空乏層容量の変化を検出するために光電流を利用する。センサ基板の裏面から数 kHz 程度の周波数で変調された光を照射し、外部回路を流れる交流光電流の振幅を測定すると、EIS 系に印加されるバイアス電圧に対して図 2 のように変化する。図 2 において右側 (半導体基板に対して溶液を正にバイアスした場合) が空乏・反転状態、左側が蓄積状態である。この例では pH に対して感度を有する Ta_2O_5 膜を絶縁層に用いているので、 I - V 曲線は pH 値に依存して電圧軸方向にシフトし、pH 感度は Nernst 値に近い 57.9 mV/pH であった。

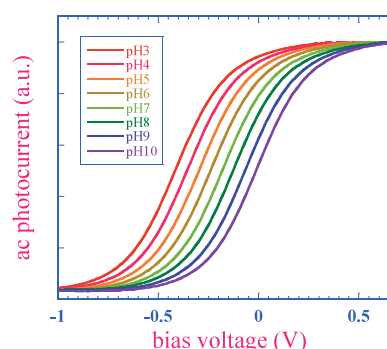


図 2. Current-voltage characteristics of LAPS.

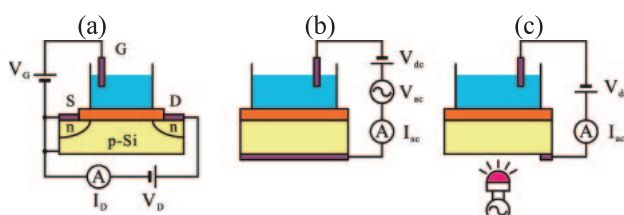


図 1. Structures of (a) ISFET, (b) EIS capacitive sensor and (c) LAPS.

この測定方法の最大の特長は、測定領域がセンサ面全体ではなく、光照射領域によって定義されることである。そのため、光照射位置を変えることによって 1 枚のセンサ基板上に多数の測定点を設けることが可能である。この特長を利用した応用の 1 つはマルチセンサ[12,13]である。それぞれ異なるイオンに対して感度を有する複数のイオン選

沢膜をセンサ面上に固定化し、各位置を光照射して光電流値を測定することによって、1枚のセンサ基板で多くの種類のイオンの濃度測定を行うことができる。

もう一つの応用は化学イメージングである。図3のように、センサ面と接する試料中にイオン濃度の空間分布が存在すると、それに対応して半導体層中の空乏層の厚さも分布するため、局所的な静電容量も場所によって異なった値となる。この状態で半導体基板を集光レーザー光で走査し、各位置において発生する光電流値を記録することによって、イオン濃度分布をマッピングすることができる。

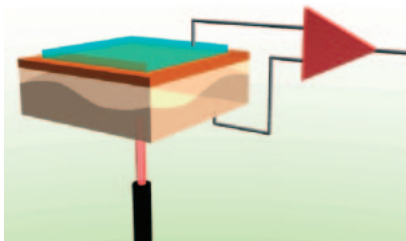


図3. Principle of the chemical imaging sensor. The photocurrent is dependent on the width of the depletion layer, which is distributed in response to the spatial distribution of the ion concentration on the sensing surface.

本研究ではまず、化学イメージセンサによるイオン濃度分布の測定において大きな問題となる、センサ基板の不均一性によるアーティファクトを除去するための画像校正法の開発を行った[14]。

また、微量の試料溶液中の物質濃度測定を可能にするため、センサ表面上に流路構造の作製を行った。酵素反応を利用した測定を行うため、流路途中に酵素反応チャンバを設け、流速による反応時間の制御を行って、酵素反応チャンバ下流で生成物の検出を試みた。

2. センサ基板の不均一性に対する画像校正法

2.1 画像校正の必要性

半導体化学イメージセンサは、センサ面内の各点を変調光で照射した際に、その点におけるイオン濃度に依存した振幅を持つ交流光電流が流れることを利用している。すなわち、一定バイアス条件下においてセンサ基板を光ビームで走査し、各

ピクセル位置で発生する交流光電流の振幅を記録する。これを $I-V$ 曲線の傾きで割ることによって電位の分布に換算することができ、さらにそのセンサ面が持つスロープ感度（イオン濃度変化 1 桁あたりの電位の変化）で割ることによってイオン濃度の分布に換算することができる。

図4は pH7 の均一な緩衝液を測定して得られた電流像の例である。液中にはイオン濃度の分布はないので、本来は均一な画像が得られるはずであるが、実際には縞状の構造や、凹凸が観察されている。これらはセンサ基板の面内不均一性に由来するアーティファクトである。図4の電流分布を $I-V$ 曲線の傾き（この例では $0.69 \mu\text{A}/\text{V}$ ）と、スロープ感度 $57.9 \text{ mV}/\text{pH}$ で割ることによって、pH 分布に換算することができる。この例において $0.1 \mu\text{A}$ の電流変化は pH 変化に換算すると約 2.5 と非常に大きな値となる。イオン濃度の微小な変化を検出しなければならないアプリケーションにおいては、これらのアーティファクトを除去する手法の開発が必要であった。

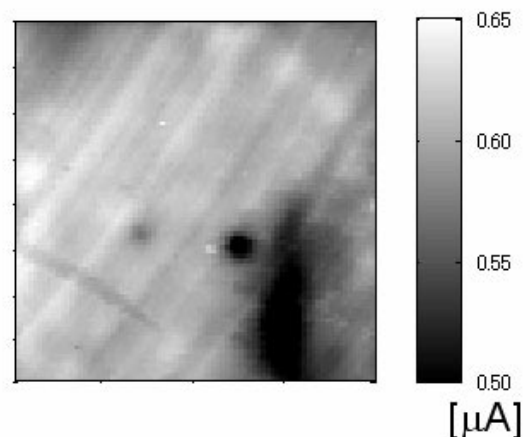


図4. An example of a chemical image with artifacts obtained by the chemical imaging sensor.

2.2 アーティファクトの起源

図4で観察されたアーティファクトのうち、縞状の構造は、センサ基板に用いられるシリコンウェハに存在するストリェーション欠陥に由来するものであることが明らかにされている[15]。

化学イメージセンサにおいて、センサ基板の裏面から光を照射すると、シリコン中における光吸収によってフォトキャリアが発生する。半導体中で発生したフォトキャリアのうち、再結合するこ

となく絶縁膜-半導体界面近傍のバンドの曲がり
に到達したものだけが光電流に寄与する。シリ
コン結晶中に欠陥が分布している場合、少数キャ
リアの再結合確率はその分布を反映したものとなる
ため、光電流に寄与する少数キャリアの数も同様
の面内分布を示す。この場合、図 5 に示すように、
 I - V 曲線の電流軸方向の高さはセンサ面内の位置に
よって異なる値となる。

ストリエーション欠陥はシリコン結晶インゴ
ットの引き上げ時に発生する欠陥であるから、その
面内分布はシリコンウェハからセンサ基板を切り
出した後、センサ基板の使用期間を通じてほとん
ど変わることはないものと考えられる。

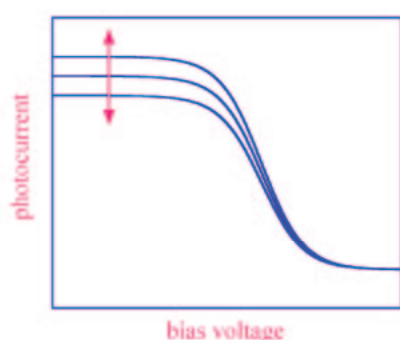


図 5. Variation of photocurrent due to the distribution of the lifetime of minority carriers in the semiconductor substrate.

一方、センサ基板面内には、光電流値の分布以
外に、いわゆるフラットバンド電位の分布が存在
する。フラットバンド電位の違いは、図 6 のよう
に I - V 曲線の電圧軸方向へのシフトとなって現れ
る。化学イメージセンサにおいては、一定バイ
アス条件下における電流値を測定するため、結果的
にフラットバンド電位の違いも電流値の増減とし
て観測される。フラットバンド電位の分布は、セ
ンサ基板の繰り返し使用によるセンサ表面の汚染
や、絶縁膜中へのイオンの取り込みなど、センサ
の使用履歴によって変化するものと考えられる。
図 4 の測定に使われたセンサ基板は、センサ面近
傍に設置された電極で発生するイオンの測定に使
用された履歴があり、右下の暗い部分はこれに由
来するものであると考えられる。

以上のように、半導体化学イメージセンサによ
って得られる化学画像には、センサ基板の不均一
性に起因する 2 種類のアーティファクトが存在す

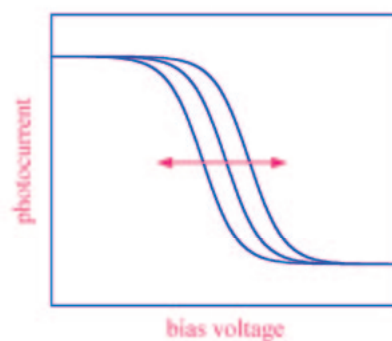


図 6. Shift of the I - V curve along the voltage axis due to the distribution of flat-band potential.

る。これら 2 種類のアーティファクトは、物理的
起源が異なり、一方は I - V 曲線の電流軸方向への
伸縮、他方は I - V 曲線の電圧軸方向へのシフトと
いう形で現れる。

本研究で開発した画像校正手法においては、ま
ずこれらの 2 種類のアーティファクトを分離し、1
枚のセンサ基板に対して 2 種類の校正用データ、
すなわち、電流値の面内分布のマップとフラット
バンド電位の面内分布のマップを作成する。個別
のセンサ基板ごとに、これら 2 種類の校正用デー
タを準備しておけば、センサ面の不均一性が変化
しない限り、以降の測定で得られる化学画像に対
してこれらのマップを用いた画像校正を行うこと
ができる。

2.3 画像校正の手順

2.3.1 電流分布マップの作成

半導体中の欠陥に起因する電流値の変化は、図
5 に示すように I - V 曲線の高さの変化という形で
現れる。バイアス電圧が十分に低い反転領域では、
空乏層の厚さやキャパシタンスがバイアス電圧に
依存せず一定となる（図 7 の saturation region）。
この領域において、均一な溶液をセンサ面に接触
させた状態で電流値の分布を測定することにより、
センサ面内の位置に依存した電流値の不均一性
に対する校正用マップを作成することができる。複
数の電流像を平均することにより、単一の電流像
より正確な電流分布マップを得ることができる。

図 8 は均一な pH7 標準液に対して、バイアス電
圧-1.50 V で測定された 5 枚の電流像を平均して得
られた電流分布マップの例である。ストリエーション

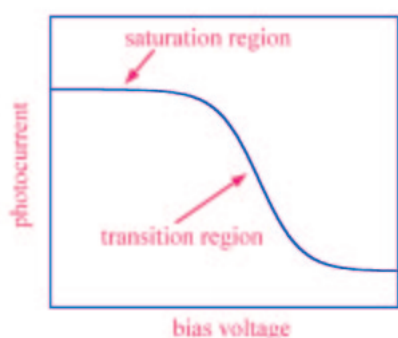


図 7. Explanation of the saturation region and the transition region of the I - V curve.

欠陥に対応した縞状の構造が観察されている．右側のスケールは，電流値を面内平均値で規格化した値を%表示したものである．この値が小さい場所では，シリコン結晶中の欠陥のために少数キャリアの再結合確率が高く，光電流値が小さくなっている．

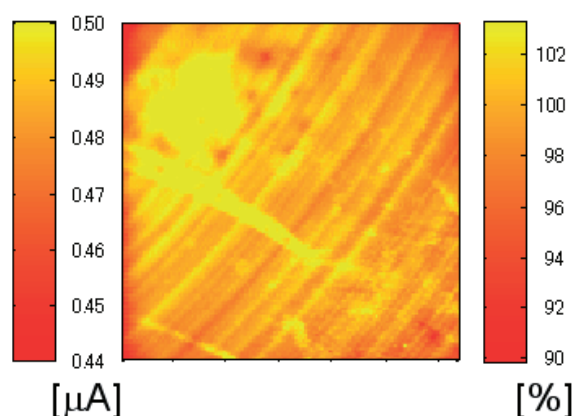


図 8. Current distribution map generated from 5 photocurrent images of a homogeneous pH 7 buffer solution measured at a bias voltage of -1.5 V in the saturation region.

2.3.2 電位分布マップの作成

一方，フラットバンド電位の分布を得るためには， I - V 曲線の遷移領域が電圧軸方向にどれだけシフトしたかを測定する必要がある．そのために，図 7 の遷移領域内の複数のバイアス電圧において，均一な溶液に対する電流値の分布を測定する．これらの電流像は，前節で述べた少数キャリアの再結合による電流分布の影響を受けているため，ま

ず，測定された各電流像を電流分布マップで除算することによりその影響を除去する．

次に，補正された各電流像における各ピクセルの電流値を，電位（ I - V 曲線の電圧軸方向へのシフト）に換算する． i 番目の画像の位置 (x, y) における電流値を $I(i, x, y)$ ，その面内平均値を $I(i)$ とすると， i 番目の画像の位置 (x, y) における電位は，面内平均値を基準として

$$\phi(i, x, y) = \frac{I(i, x, y) - I(i)}{-S_{ave}}$$

で与えられる．ここで S_{ave} (< 0) は遷移領域の傾きの平均値である．このようにして得られる電位のマップは，センサ面内におけるフラットバンド電位の面内分布を表している．複数の電流像から得られる電位分布を平均することにより，さらに正確な電位分布マップが得られる．

図 9 は，均一な pH7 標準液に対して，5 つのバイアス電圧 -1.13, -1.12, -1.11, -1.10, -1.09 V で測定された合計 25 枚の電流像から作成された電位分布マップである．電位の表示は面内平均がゼロとなるようにシフトさせてある．

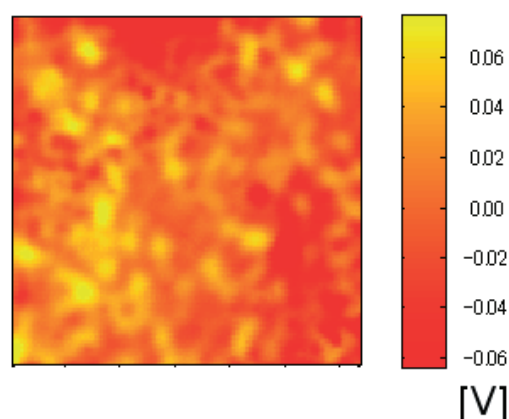


図 9. Potential distribution map generated from 25 photocurrent images of a homogeneous pH 7 buffer solution measured at bias voltages of -1.13, -1.12, ..., and -1.09 V in the transition region.

以上のように， I - V 曲線の飽和領域および遷移領域の複数のバイアス電圧において，均一な溶液に対する電流像のセットを測定することにより，これらをもとに 2 種類の校正用データ，すなわち電流分布マップ（図 8）と電位分布マップ（図 9）を作成することができる．

なお、本校正法においては、1 種類の均一溶液をセットすれば、複数のバイアス電圧で電流像を測定して電流分布マップと電位分布マップを作成する一連の手続きは、プログラムによる自動化が可能である。

2.3.3 測定画像の変換・校正

化学イメージセンサによって試料を測定して得られるデータは、ある一定のバイアス電圧で測定される電流値の面内分布である。これをイオン濃度に変換するには、各ピクセルにおける電流値を電位に換算し、それをスロープ感度で除算する必要がある。

各点における電位は、図 10 のように、電流値が飽和領域における最大電流値の半分となるバイアス電圧を用いて定義することができる。すなわち、位置 (x, y) における電流値 $I(x, y)$ は次式により電位 $V(x, y)$ に変換される。

$$V(x, y) = V_B + \frac{I(x, y) - I_s / 2}{-S}$$

ここで、 V_B は画像を測定したバイアス電圧、 I_s は最大電流値、 S は遷移領域の傾きの平均値である。

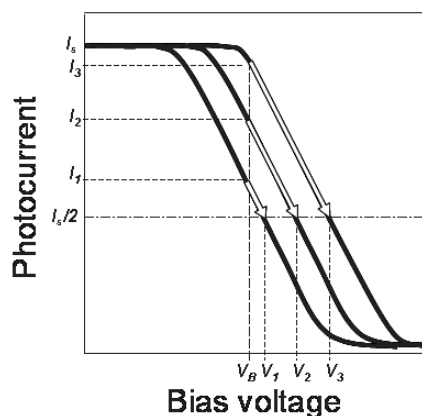


図 10. Conversion of the distribution of photocurrent into the distribution of flat-band potential.

個別のセンサ基板に対して、前節の手順により 2 種類の校正用データを作成しておけば、以降の測定によって得られた化学画像に対して画像校正を行うことができる。校正の手順は以下の通りである。

- (1) 測定画像を校正用の電流分布マップで除算し、電流の面内不均一によるアーティファクトを除去する。

- (2) 前述の変換手順により、各ピクセルの電流値を電位に変換する。
- (3) 変換された電位像から、校正用の電位分布マップを減算し、フラットバンド電位の面内不均一によるアーティファクトを除去する。

2.4 画像校正の効果

図 11 は、化学イメージセンサによる測定画像について、上述の校正によるアーティファクト除去の効果を示したものである。

図 11(a)は、センサ面に均一な KCl 溶液を接触させた状態で測定した画像であり、左側のスケールは電流値、右側のスケールはこれを電位に変換したものである。この画像中には縞状の構造とランダムな凹凸の 2 種類のアーティファクトが観察されており、それぞれストリーション欠陥の分布とフラットバンド電位の分布に起因するものである。図 11(c)中の細い線は、図 11(a)の画像における電位の面内分布のヒストグラムであり、標準偏差は 34.1 mV であった。この値は pH に換算すると 0.58 である。したがって、このセンサ基板を用いて試料中の pH 分布の計測を行う場合、画像校正を行わなければ、これより小さな pH 値の分布を画像から読み取ることは不可能である。

一方、図 11(b)は、同じデータについて本研究で開発した画像校正を行った場合の電位像であり、2 種類のアーティファクトの大部分は除去され、面内均一性の高い画像が得られていることがわかる。図 11(c)の太い線は校正後の画像における電位の面内分布のヒストグラムである。標準偏差は 5.3 mV (pH 換算 0.09) である。画像校正前の標準偏差の値と比較すると、校正により約 85%のアーティファクトが除去されたことになる。本センサを用いた pH 画像測定において、画像校正を行わないとアーティファクトに隠れてしまう構造が、画像校正によって明瞭に観察できるようになることが期待できる。

なお、今回の画像校正を行ってもアーティファクトが完全には除去されていない原因として以下のことが考えられる。

- (1) 飽和領域において電流値は一定と仮定したが、実際には多少のバイアス電圧依存性があるため、単一のバイアス電圧における電流値から作成された電流分布マップは、フラットバンド電位の面内分布の影響を受けている。

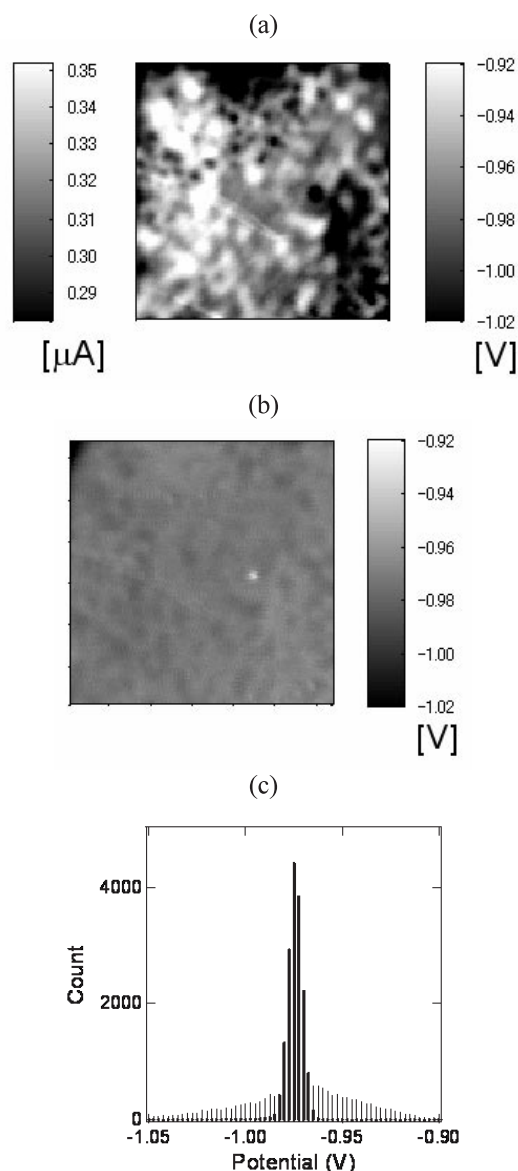


図 11. Chemical images of a homogeneous KCl solution (a) before and (b) after image correction. (c) Histogram of potential distribution in chemical images before (thin lines) and after (thick lines) image correction.

- (2) 遷移領域において I - V 曲線は直線と仮定したが、実際には S 字状になっているため、直線近似による電流→電位変換は誤差を伴う。

これらの問題を解決するためには、電流軸方向の高さと電圧軸方向のシフト量をパラメータとして、複数のバイアス電圧で測定された電流値データを I - V 曲線の形状でフィッティングすることにより、2つのパラメータを同時に求める必要があるものと考えられる。

3. 流路内計測への応用

3.1 流路内計測の利点

Lab-on-a-Chip や μ TAS などの微小流体デバイスにおいては、微細加工技術を駆使して作製された微小流路内を液体が流れる間に、各種の反応や測定を行う。微小流体デバイスを用いることによって、測定システム全体を小型化でき、必要な試薬量を大幅に低減することができるほか、チップのディスプレイ化によって取り扱いを容易にできる。

微小流体デバイスにおける物質のセンシングには、感度の面で有利な蛍光ラベルなどが用いられることが多いが、微小電極や電気化学的センサを流路内に埋め込む試みも行われている。半導体化学イメージセンサは、センサ面上の任意の位置において測定対象物質の濃度測定を行うことができるという利点を持つため、図 12 のように化学イメージセンサをプラットフォームとしてそのセンサ面上に流路を作製すれば、任意形状のレイアウトに対して、流路内の任意の位置で物質濃度の測定を行うことができる。さらに、複数の光源を用いて周波数多重化[16,17]の手法を用いることにより、流路内の複数の位置において同時に測定を行うことも可能であり、反応前後における物質の増減を測定する場合に有用であると考えられる。

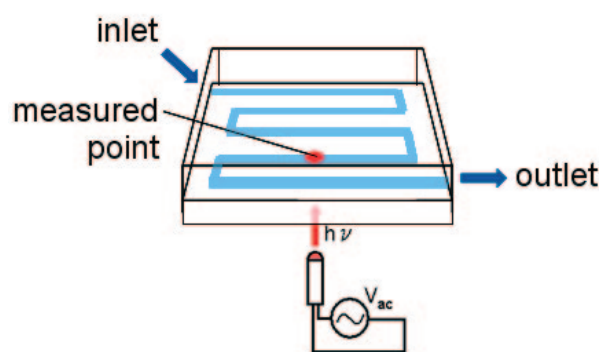


図 12. Application of the chemical imaging sensor to measurement of ions in a microchannel.

3.2 酵素反応チャンバを持つ流路の作製

本研究では、化学イメージセンサと流路を組み合わせたシステムの動作を実証するため、流路途中に酵素反応チャンバを持つ構造を作製した。

図 13(a)は概念図, 図 13(b)は試作した構造の外観である. 試作構造において流路部分はアクリル製のブロックであり, 酵素反応チャンバは内径 1 mm の U 字型シリコンチューブをブロックの外部に接続する形になっている. 酵素反応チャンバの内容積は 33 μL であり, 内部に酵素修飾したガラスビーズを装填できるようになっている. 酵素反応チャンバの上流および下流にそれぞれ直線上の流路 (幅 1 mm, 高さ 1.8 mm, 長さ 9 mm) がセンサ面上に作られており, 各流路の途中を光ファイバでガイドされたレーザ光で照射できるようになっている.

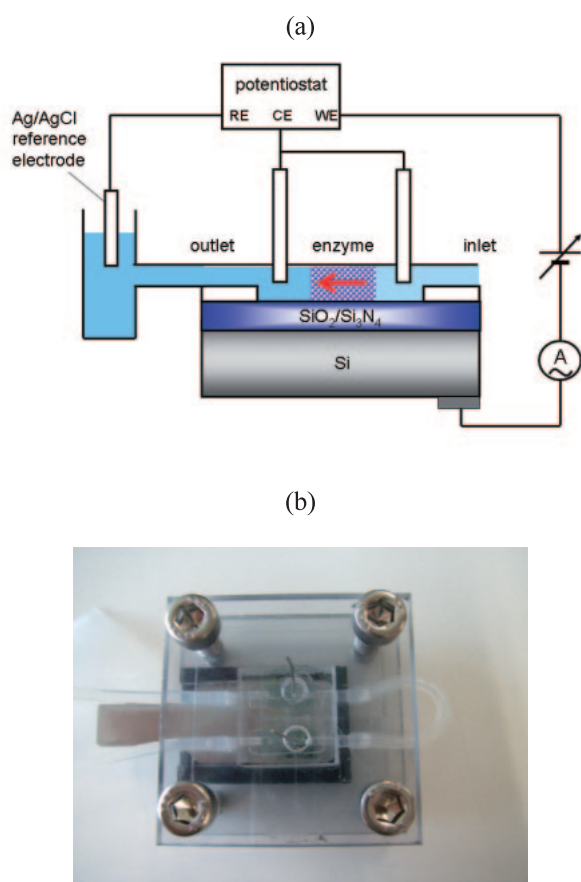
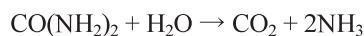


図 13. (a) Configuration of the chemical imaging sensor combined with a flow channel and an enzyme reactor. (b) A prototype system with a U-shaped enzyme reactor attached to two flow channels on the sensing surface.

3.3 酵素固定ビーズの作製と酵素反応速度の測定

試作構造を用いて, ウレアーゼの酵素反応により尿素の検出を行うセンサを試作した. ウレアーゼは以下の反応によりアンモニアを生成するため, pH 値の上昇を測定することによって尿素の定量を行うことができる.



酵素反応チャンバ内には, 以下の手順で表面にウレアーゼを固定化したガラスビーズ (直径 200 μm) を装填した.

- (1) ガラスビーズをエタノール中で超音波洗浄した後, オープン中 100°C で乾燥させる.
- (2) 10% の APTES (aminopropyltriethoxysilane) を含む無水メタノール中に 1 時間浸漬し, 表面をシラン化する.
- (3) 20% グルタルアルデヒドに 1 時間浸漬し, 酵素分子を結合させるためのアルデヒド基を導入する.
- (4) 10 unit/ml のウレアーゼ溶液に一晩浸漬し, 酵素分子を表面に固定化する.

試作構造を用いた尿素測定の前に, ガラスビーズ表面に固定化された酵素の反応速度を見積もるため, 尿素溶液の入ったビーカー中にウレアーゼ固定ガラスビーズ 0.25 g を入れて酵素反応させ, 5 分ごとに溶液を採取して, インドフェノール青吸光光度法により生成アンモニア濃度を測定した.

測定されたアンモニア量の時間依存性を図 14 に示す. 図 14 において, ガラスビーズに固定されたウレアーゼによるアンモニア生成速度 (S3 の傾き) は 0.322 $\mu\text{mol}/\text{min}$ であった. ガラスビーズを浸漬する前のウレアーゼ溶液によるアンモニア生

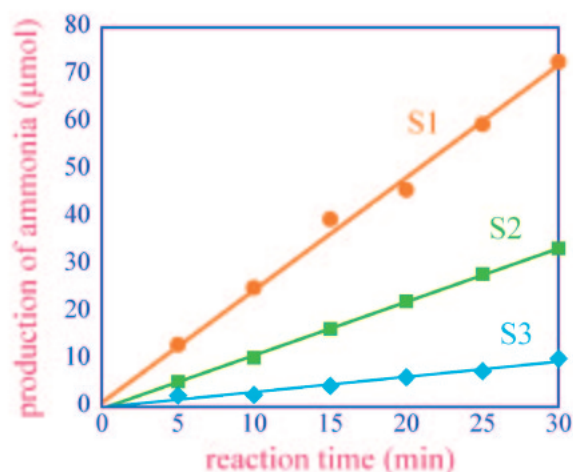


図 14. Production of ammonia by hydrolysis of urea catalyzed by (S1) urease in the solution before immersion of glass beads, (S2) residual urease in the solution after immersion of glass beads and urease in the wash solution after rinsing glass beads, and (S3) urease immobilized on glass beads.

成速度 (S1 の傾き) は $2.37 \mu\text{mol}/\text{min}$, 浸漬後に残った溶液とガラスビーズ洗浄液を合わせた溶液によるアンモニア生成速度 (S2 の傾き) は $1.13 \mu\text{mol}/\text{min}$ であったため, この例においてガラスビーズ表面に固定されたウレアーゼによる酵素反応の効率は, 固定されていない場合と比べて

$$\frac{0.322}{2.37 - 1.13} = 26\%$$

と見積もられる.

なお, ウレアーゼ分子を直径 10 nm の球形と仮定し, 直径 $200 \mu\text{m}$ のガラスビーズ 0.25 g の表面積上に一層分並べた場合, カタログ値通りの酵素活性を仮定して計算されるアンモニア生成速度は $0.422 \mu\text{mol}/\text{min}$ であった.

3.4 酵素反応の流路内計測

酵素反応チャンバーを有する試作構造を用いて, ウレアーゼによる尿素の加水分解に伴う pH 値の変化を検出した. 測定システムの外観を図 15 に示す.

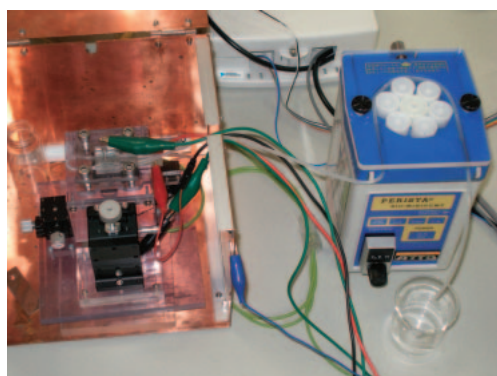


図 15. LAPS measurement setup with a flow system.

図 13(b)の酵素反応チャンバ付き測定セルはシールドボックス内に置かれ, 光ファイバでガイドされたレーザ光によって流路途中の 1 点を照射する. 測定は constant-current モード[18]によって行う. このモードでは, 測定される光電流値が一定となるように, センサのバイアス電圧にフィードバックを行い, バイアス電圧の変化を時間の関数として記録する. これにより, 測定ポイントにおける pH の時間変化が, 電位変化として記録される.

酵素反応チャンバにはウレアーゼを表面に固定したガラスビーズを装填する. 装填するビーズの重量は 0.020 g , 体積は合計 $8 \mu\text{L}$ であり, 酵素反応

チャンバの内容積 $33 \mu\text{L}$ からビーズの体積を差し引いた $25 \mu\text{L}$ が反応容積となる. 試料溶液はペリスタポンプを用いてシールドボックス外から送液する. 酵素反応時間は酵素反応チャンバの反応容積 ($25 \mu\text{L}$) を流速 ($\mu\text{L}/\text{min}$) で割ったものである.

予備実験の結果より, 今回の実験条件では尿素濃度が 10^{-1} mol/L の場合は基質過剰, 概ね 10^{-2} mol/L 以下では酵素過剰であった. 酵素過剰条件下における反応の初期速度は基質濃度に比例するため, 反応初期におけるアンモニア生成量は基質濃度と反応時間の積に比例する.

まず, 基質過剰条件において流速を変えた際の信号の変化を測定した. 図 16 は, 10^{-1} mol/L の尿素溶液 (+1 mM PBS) を流路に注入し, 途中で流速を $250 \mu\text{L}/\text{min}$ (反応時間 6 秒) から $150 \mu\text{L}/\text{min}$ (反応時間 10 秒) に切り替えた際に, 酵素反応チャンバ下流の測定ポイントで観測された電位変化である. 約 5 mV (pH に換算して約 0.1) の変化が記録されている.

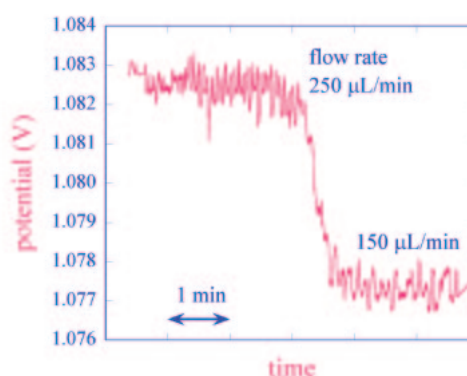


図 16. Transient change of the potential recorded in the downstream of the reaction chamber in response to the change of flow rate of urea solution.

図 17 はさらに流速をさまざまな値に変化させた際に観測された電位変化である. 流速を切り替えた際の電位変化を用いることにより, ドリフトの影響をある程度除去することができる.

次に, 酵素過剰条件において尿素濃度による信号の変化を測定した. 図 18 は濃度 $3 \times 10^{-4} \text{ mol/L} \sim 3 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ の尿素溶液に酵素反応チャンバを通過させ, 流速を $100 \mu\text{L}/\text{min}$ (反応時間 15 秒) から $12.5 \mu\text{L}/\text{min}$ (反応時間 120 秒) に切り替えた時に酵素反応チャンバの下流で観測された電位変化を, 尿素濃度の対数に対してプロットしたものである. 尿素濃度の増加に従って電位変化の増加が認められた.

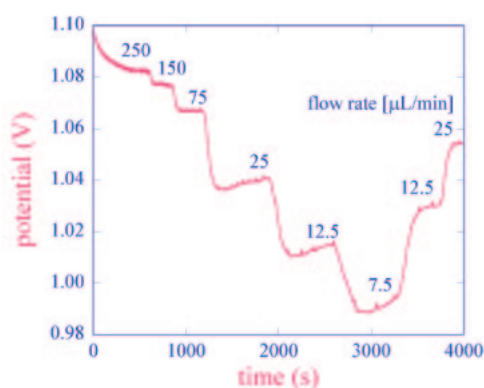


図 17. Change of the potential recorded in the downstream of the reaction chamber for various flow rates of urea solution.

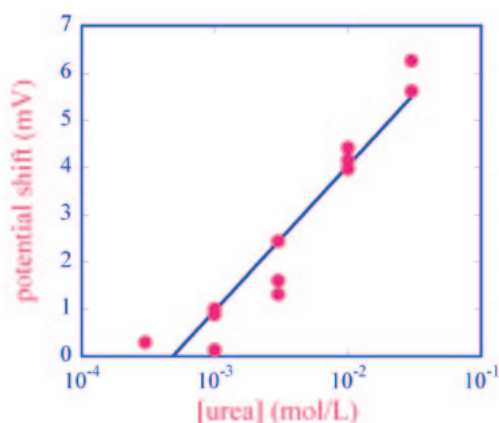


図 18. Potential shift (plotted as a function of the concentration of urea) observed in response to the change of flow rate from 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ to 12.5 $\mu\text{L}/\text{min}$.

本研究では、酵素反応チャンバを有する流路構造をセンサ面上に試作し、流速によって反応時間を制御できること、基質濃度の違いを検出できることを確認した。試作構造の流路は断面が $1\text{ mm} \times 1.8\text{ mm}$ と大きく、測定に必要な試料の低減が十分でない。今後、より少ない試料を用いて、検出下限濃度をさらに下げするためには、反応前後の差分測定を行うことによって S/N 比を向上させる必要がある。

謝 辞

本研究に対する、東北大学グローバル C O E 「新世紀世界の成長焦点に築くナノ医工学拠点」のご支援に感謝いたします。

本研究は Michael J. Schöning 教授との共同研究の一部として実施したものです。本研究室スタッフの加納慎一郎氏、宮本浩一郎氏、日本学術振興会外国人特別研究員の Torsten Wagner 氏、大学院生の菅原有理氏、吉田碧里氏の貢献に感謝します。

文 献

- [1] Lundström I, Erlandsson R, Frykman U, Hedborg E, Spetz A, Sundgren H, Welin S, and Winqvist F. Artificial 'olfactory' images from a chemical sensor using a light-pulse technique. *Nature* **352**, 47-49, 1991.
- [2] Nakao M, Yoshinobu T, and Iwasaki H. Scanning-laser-beam semiconductor pH-imaging sensor. *Sensors and Actuators B* **20**, 119-123, 1994.
- [3] Nakao M, Yoshinobu T, and Iwasaki H. Improvement of spatial resolution of a laser-scanning pH-imaging sensor. *Jap J Appl Phys* **33**, L394-L397, 1994.
- [4] Inoue S, Yoshinobu T, and Iwasaki H. Chemical imaging sensor using enzyme. *Sensors and Actuators B* **32**, 23-26, 1996.
- [5] Uchida H, Zhang WY, and Katsube T. High speed chemical image sensor with digital LAPS system. *Sensors and Actuators B* **34**, 446-449, 1996.
- [6] Yoshinobu T, Iwasaki H, Ui Y, Furuichi K, Ermolenko Yu, Mourzina Yu, Wagner T, Näther N, and Schöning MJ. The light-addressable potentiometric sensor for multi-ion sensing and imaging. *Methods* **37**, 94-102, 2005.
- [7] Hafeman DG, Wallace Parce J, and McConnel HM, Light-addressable potentiometric sensor for biochemical systems. *Science* **240**, 1182-1185, 1988.
- [8] Bergveld P. Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements. *IEEE Trans Biomed Eng* **BME-17**, 70, 1970.
- [9] Matsuo T and Wise KD. An integrated field-effect electrode for biopotential recording. *IEEE Trans Biomed Eng* **BME-21**, 485-487, 1974.
- [10] Schöning MJ, Poghossian A, Yoshinobu T, and Lüth H. Semiconductor-based field-effect structures for chemical sensing. *SPIE Proc* **4205**, 188-198, 2001.
- [11] Schöning MJ, Abouzar MH, Wagner T, Näther N, Rolka D, Yoshinobu T, Kloock JP, Turek M, Ingebrandt S, and Poghossian A. A semiconductor-based field-effect platform for (bio-)chemical and

physical sensors: from capacitive EIS sensors and LAPS over ISFETs to nano-scale devices. In *Mater Res Soc Symp Proc* **952E**, 0952-F08-02, Boston, 2007.

[12] Yoshinobu T, Schöning MJ, Otto R, Furuichi K, Mourzina Y, Ermolenko Y, and Iwasaki H. Portable light-addressable potentiometric sensor (LAPS) for multisensor applications. *Sensors and Actuators B* **95**, 352-356, 2003.

[13] Wagner T, Molina R, Yoshinobu T, Kloock JP, Biselli M, Canzoneri M, Schnitzler T, and Schöning MJ. Handheld multi-channel LAPS device as a transducer platform for possible biological and chemical multi-sensor applications. *Electrochimica Acta* **53**, 305-311, 2007.

[14] Sugawara Y, Miyamoto K, Kanoh S, Yoshinobu T, Wagner T, and Schöning MJ. Image correction method for the chemical imaging sensor. In *Proc Eurosensors XXII 2008*, Dresden, 704-707, 2008.

[15] 中尾基. 光走査型化学顕微鏡による Si ウエハー欠陥の可視化. 応用物理 **69**, 1108-1109, 2000.

[16] Zhang QT, Wang P, Parak WJ, George M, and Zhang GY. A novel design of multi-light LAPS based on digital compensation of frequency domain. *Sensors and Actuators B* **73**, 152-156, 2001.

[17] Kuwabara Y, Miyamoto K, Kanoh S, Yoshinobu T, Wagner T, and Schöning MJ. Chemical image scanner based on FDM-LAPS. In *Extended abstr. 12th Int Meeting on Chemical Sensors*, Columbus, Ohio, 177-178, 2008.

[18] Yoshinobu T, Ecken H, Poghosian A, Simonis A, Iwasaki H, Lüth H, and Schöning MJ. Constant-current-mode LAPS (CLAPS) for the detection of penicillin. *Electroanalysis* **13**, 733-736, 2001.