

2025 年 1 月 7 日

電気・電子情報工学専攻		学籍番号	第 183208 号	指導教員	澤田和明 高橋一浩
氏名	井出智也				

論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	波長情報を検出可能な CMOS イメージセンサの開発
---------	----------------------------

(要旨 1,200 字程度)

現在、生体機能および病気・疾患の病理の解明において、その原因となる罹患部位および病原体の動態を観察し、疾患の発症までのメカニズムに着目した創薬および手術といった治療法に関する新たな研究が盛んに行われている。一般的に生体組織は無色透明であるため、試薬を用いて染色され、蛍光顕微鏡と呼ばれるツールを用いて観測される。しかしながら、特定の蛍光波長のみを観測するためフィルタ、ミラー、レンズといった多くの光学部品が含まれており、装置が大規模かつ複雑で臨床現場への導入が難しく、その取扱いも容易でない。そこで近年、半導体集積化技術を用いた小型チップによる研究が進められている。最も報告されているのは一般的に使用されている CMOS イメージセンサ上に蛍光フィルタを直接形成し、特定の蛍光の波長帯のみを観測可能とした蛍光イメージングデバイスである。最近では、センサを薄型化することで、生体組織の内部に直接刺入可能なイメージセンサも報告されている。しかしながら、センサ上のフィルタは形成時より光学特性が固定であり、蛍光顕微鏡のように一部の光学部品を交換することも困難という課題が残されている。

そこで本研究では、光学フィルタを必要とせずに光の強度と波長情報を時空間的に検出可能な CMOS イメージセンサの実現を目的として研究を行った。最初に、単素子レベルのセンサの原理検証、動作確認、実証実験を行った。CMOS イメージセンサの実現に向けてデバイス構造および回路的な視点から画素アレイと周辺回路を含むチップの構成を提案し、本学で製作した。光強度と波長応答特性からイメージング動作を確認し、アプリケーションの例として実際の蛍光ビーズと病原細菌をターゲットとして時空間的な光強度と波長情報に関する動画を取得することに成功した。

提案した波長識別原理を用いたフィルタフリー波長センサは、シリコン中に照射された光が深さ方向に対して波長ごとに異なる吸収特性を持つことを利用している。シリコン基板中に二重に拡散させたウェルと基板上に形成した光透過型のフォトゲート電極によりセンサの深さ方向に対してポテンシャルピークを形成した。センサ内部で生じた光電子はポテンシャルピーク深さを境に表側と裏側に分離される。このとき各波長の吸収特性を考慮するとポテンシャルピークによって分離された表側と裏側の光電子による光電流の比率から波長の識別、総和から光強度の特定が可能であると考えた。

まず、以上の提案原理の検証のために単素子のセンサについてデバイスシミュレーションを行い、内部に形成されるポテンシャル分布に着目してデバイス構造の設計を行った。本学の半導体製造施設でレイアウト設計、製作および評価を行った。製作したセンサは 440 - 1000 nm の範囲で波長識別が可能で

あり、波長識別能力は最大で 0.1 nm であることを確認した。その後、PDMS を用いたマイクロ流路と製作したセンサを一体化させてオンチップマイクロ流体計測システムを実現した。流路内を 642 $\mu\text{m}/\text{sec}$ で通過する生体内組織を模擬した蛍光波長 517 nm と 588 nm の蛍光ビーズを重心波長の違いによるセンサの表側と裏側の電流比率 (0.395, -0.090) を用いて識別することに成功した。

本センサをアレイ化した CMOS イメージセンサの実現に向けて行と列の制御によって選択可能な画素構造を提案し、評価回路までを含めた読み出しシミュレーションによる検証を行い、450 μm の画素ピッチで 10 \times 10 画素の CMOS イメージセンサチップを設計、製作、評価した。複数の LED 光源を用いて光を照射し、製作した CMOS イメージセンサの光強度と波長に関するイメージング動作を確認し、30 fps で出力波長のばらつきは 5 nm であった。CMOS イメージセンサ上に実際の細胞集団を模擬した蛍光ビーズを分けて配置し、470 nm で励起したときの光強度と波長に関するイメージング結果を取得した。各ビーズ領域では励起光の吸収により光電流が半分程度に減少しており、代わりに蛍光が放出されたことによって緑と赤ビーズ領域の重心波長が 499, 544 nm にシフトしていることを確認した。

実際に生きたデュモフィーとエリスラと呼ばれる 2 種類のレジオネラ菌を用いて応用実験を行った。新たに製作した 24 \times 24 画素の CMOS イメージセンサ上に配置した菌全体に 365 nm の UV 光を照射させ、菌の自家蛍光による重心波長と光強度の時空間的な動態を観測した。30 分の UV 光照射により、どちらの菌の重心波長も長波長側にシフトしており、特にデュモフィーは UV 光照射の前後で最大 20 nm 程度シフトしていた。また、いずれの菌においても時間的な蛍光褪色により指数関数的に蛍光強度が減少していく様子が確認された。デュモフィーはエリスラに比べて初期蛍光強度は強いが、褪色による減衰速度も速いことが確認された。以上の重心波長の長波長シフトと指数関数的な強度減衰から、どちらの菌も短波長成分の蛍光を放出する蛍光物質の分解が支配的であったことが判明した。以上より、製作したフィルタフリー波長イメージセンサを用いて実際に蛍光を放出する菌の時空間的な動態解析を実証し、菌の挙動を解明する有効的なツールになりうることを明らかにした。

Date of Submission (month day, year) : 1/7/2025

Department of Electrical and Electronic Information Engineering	Student ID Number D183208	Supervisors Kazuaki Sawada Kazuhiro Takahashi
Applicant's name Tomoya Ide		

Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Developments of CMOS image sensors detecting wavelength information
-----------------	--

Approx. 800 words

Recently, novel therapeutic research such as drug development and surgery are being conducted to elucidate biological functions and diseases, focusing on the mechanism of disease by observing the dynamics of the affected tissues and pathogens that cause the diseases. Since biological tissues are generally colorless and transparent, they are stained with reagents and observed using a fluorescence microscope. However, this microscope contains many optical components such as filters, mirrors, and lenses to observe only specific fluorescence wavelengths. Therefore, the equipment is large and complex, making it difficult to introduce into clinical sites and to handle easily. In recent years, studies have been conducted using small chips based on semiconductor integration technology. Recent fluorescence imaging devices are fluorescence filters formed directly on CMOS image sensors, which enable observation of only specific fluorescence wavelengths. The thickness of the sensor has also been miniaturized, and image sensors that can be directly inserted into biological tissues have been reported. However, the optical characteristics of the filter formed on the sensor are fixed, and it is difficult to change the filter as in a fluorescence microscope.

In this study, we developed a novel CMOS image sensor to detect light intensity and wavelength information spatio-temporally without optical filters. First, we verified the proposed principle, confirmed the actual operation, and demonstrated the application using a single-element sensor. Next, we proposed a chip configuration including pixel array and peripheral circuits from the viewpoint of device structure and circuitry for the realization of a CMOS image sensor and fabricated the chip at our university. Finally, the imaging operation was confirmed based on the light intensity and wavelength response characteristics. As an example of the application, we succeeded in obtaining movies of the spatio-temporal light intensity and wavelength information using actual fluorescent beads and pathogenic bacteria as targets.

The proposed filter-free wavelength sensor using the wavelength identification principle utilizes the fact that light irradiated into silicon has different absorption characteristics for different wavelengths with respect to the depth direction. A light-transmitting photogate is formed on the substrate to form a potential peak inside the sensor. The light irradiated through the photogate as the sensing area generates photoelectrons inside the sensor, which are separated into the surface side and the back side at the potential peak depth. Considering the absorption characteristics of each wavelength, it is possible to identify the wavelength from the ratio of the current on the surface side and the back side of the sensor caused by each photoelectron separated by the potential peak. We

simulated, designed, fabricated, and evaluated a single-pixel sensor based on the above principle. The proposed principle enabled wavelength identification in the range of 440-1000 nm, and the wavelength identification ability was confirmed to be 0.1 nm at the maximum. Subsequently, an on-chip microfluidic measurement system was fabricated by integrating the sensor with a microfluidic channel using PDMS. Fluorescent beads with wavelengths of 517 nm and 588 nm, which imitate biological tissue passing through the channel at 642 $\mu\text{m}/\text{sec}$, were successfully identified using the current ratio (0.395, -0.090) between the front and back sides of the sensor.

We proposed a pixel structure that can be selected by row and column control for the realization of a CMOS image sensor arrayed with this sensor, and verified it by readout simulation, including the evaluation circuit. A CMOS image sensor chip with a pixel pitch of 450 μm and 10×10 pixels was fabricated and evaluated at the LSI factory. We then demonstrated imaging of light intensity and wavelength using fabricated CMOS image sensor with multiple LED light sources. The wavelength variation of the fabricated CMOS image sensor was 5 nm at 30 fps. Next, we placed separate groups of fluorescent beads imitating actual cells or pathogenic bacteria on the image sensor and obtained imaging results of light intensity and wavelength when excited with 470 nm. In each bead region, the photocurrent was reduced to half due to absorption of the excitation light. The wavelength of the center of gravity of the green and red beads shifted to 499 and 544 nm due to the emission of fluorescence. We succeeded in demonstrating the imaging of spatio-temporal spectral change due to the emission of fluorescence at each bead region.

We conducted application experiments using two types of actual living *Legionella* bacteria called *Dumoffii* and *Erythra*. The whole bacteria were irradiated with 365 nm UV light on a newly fabricated 24×24 pixel CMOS image sensor, and the spatiotemporal dynamics of the centroid wavelength and light intensity due to autofluorescence of the bacteria were observed. After 30 minutes of UV irradiation, the centroid wavelength of both bacteria shifted toward the longer wavelength side, especially *Dumoffii* shifted up to 20 nm after UV irradiation. The fluorescence intensity of both bacteria decreased exponentially due to temporal fading. The initial fluorescence intensity of *Dumoffii* was stronger than that of *Erythra*, but the fading rate of *Dumoffii* was faster than that of *Erythra*. The results indicate that the fluorescent component of both bacteria was decomposed dominantly in the shorter wavelength region. Thus, we demonstrated that the filter-free wavelength image sensor can be used to analyze the spatiotemporal dynamics of bacteria that actually emit fluorescence and can be an effective tool for elucidating bacterial behavior.