

電子・情報工学専攻	学籍番号	013349
申請者氏名	丸山 結城	

指導教員氏名	澤田 和明 教授 石田 誠 教授 高屋 英都 准教授
--------	----------------------------------

## 論文要旨(博士)

論文題目	フィルタレス蛍光検出センサに関する研究
------	---------------------

(要旨 1, 200字程度)

蛍光検出法は分子生物学や生化学研究において、広く用いられている検出方法である。化学分析装置を小型化し、チップ上へ集積化する **Micro Total Analysis Systems ( $\mu$ -TAS)** においても蛍光検出法が多用されている。しかし蛍光検出法を用いた $\mu$ -TAS の多くは、蛍光の検出に蛍光顕微鏡等の大型の装置を使用しており、オンチップ蛍光検出装置の実現が求められている。このような潮流のなか、干渉フィルタや、吸収フィルタをオンチップで集積化した報告や、波長選択デバイスを用いた蛍光検出が既に報告されている。本研究は新しい波長選択デバイスに関する研究であり、光学フィルタを用いずに励起光と蛍光の同時検出が可能な、フィルタレス蛍光検出センサの開発を目的としている。

まず、フィルタレス蛍光検出センサの光検出原理、センサ構造の提案を行った。これまでにフォトゲート **CMOS pixel** を用いた波長選択デバイスの報告は無く、本研究の新規性が高い点である。センサの原理には波長による吸収係数の違いを利用している。デバイスシミュレーションによる波長分別動作波長の分別結果では提案の原理において励起光強度:蛍光強度=500:1まで蛍光検出が可能であることを確認した。

次に、フィルタレス蛍光検出センサの製作、検出システムの構築、及び蛍光検出を行った。フィルタレス蛍光検出センサは、**CMOS 5 $\mu$ m, 1-poly 2-Metal** プロセスを用いて作製した。最も重要な特長は、フォトゲート印加電圧によって電位の鞍を調整可能な点である。線形応答特性の測定では、入射光強度が **0.2 $\mu$ W~2.2mW/cm<sup>2</sup>** の範囲において線形応答を示すことを確認し、蛍光検出に使用可能であることを確認した。また最小波長分解能は **2nm** であることを確認し、励起光及び蛍光を独立して検出可能なことを確認した。実際の蛍光プローブを用いた蛍光検出では、蛍光プローブ **Fluorescein 5-Isothiocyanate (FITC)** の検出限界は **2.4 $\mu$ M**、**SYBR Green1** を用いた **2本鎖 DNA (Deoxyribonucleic acid)** の検出限界は **16.7nM** であることが示された。特に **2本鎖 DNA** の検出結果は他の研究と比較しても同等以上の値が得られており、フィルタレス蛍光検出センサの有用性を示す結果である。また応用として **Loop-Mediated Isothermal Amplification Method (LAMP)** 法を用いた **DNA 増幅過程のリアルタイムモニタリング** を行い、既存の蛍光検出装置を用いた場合と同様な傾向が確認され、**DNA 増幅の検出** が可能であることを実証した。

次に、**CMOS** イメージセンサで使用される **Active Pixel Sensor (APS)** 構造を適用し、電荷蓄積を用いた **2波長の分別** が可能なことを確認した。**APS** 構造による電荷蓄積動作が可能となったことから、**CMOS** イメージセンサと同様な走査読み出しが容易になり、フィルタレス蛍光検出センサアレイや分光イメージセンサとしての応用が期待できる。

最後にセンサ部電位分布の最適化を行った。フィルタレス蛍光検出センサの波長分別性能を低下させる構造的要因は電位の鞍より深い位置からの電子の拡散であると考え、理論計算及びシミュレーションによる解析を行った。新構造のセンサを作製した結果、センサ構造の最適化により、励起光強度の **1/100** においても十分に **2波長の分別** が可能であることを確認した。

本研究で得られた知見により、オンチップ蛍光検出が発展し、溶液準備、試料の分離、混合及び蛍光検出までを備えた $\mu$ -TASの実現が期待される。

電子・情報工学専攻	学籍番号	013349
申請者氏名	丸山 結城	

指導教員氏名	澤田 和明 教授 石田 誠 教授
--------	---------------------

## 論文要旨(博士)

論文題目	A Study of Filterless Fluorescence Detection Sensor.
------	--

(要旨 1,200字程度)

Fluorescence detection method is widely used in the field of molecular biology and biochemistry. In addition, fluorescence spectroscopy is frequently used for detection modality of micro-total-analysis-system ( $\mu$ -TAS). However, despite the large number of micro devices that make use of fluorescence spectroscopy as the detection modality, these micro systems still need use external equipment such as typical fluorescence microscope. Recently, many different type of on-chip fluorescence spectroscopy has already reported these were using interference filter, absorption filter or spectrally selective devices. This thesis is study of a filterless fluorescence detection sensor which belongs to spectrally selective devices.

At first, novel filterless fluorescence detection sensor using photogate CMOS pixel was proposed. The principle of this sensor was based on the variation of optical absorption coefficients with wavelength. It was confirmed that the fluorescent intensity detected was 1/500 of the excitation intensity by device simulator.

Then, fabrication of filterless fluorescence detection sensor, and experimental results were reported. The sensor was fabricated CMOS 5 $\mu$ m, 1-poly 2-Metal process. The most important characteristic of filterless fluorescence detection sensor is that the saddle potential can be freely changed by the photogate voltage. The fluorescent label, Fluorescein 5-Isothiocyanate (FITC) and SYBR Green 1 were used for experiment. It was confirmed that the detection limit of FITC and SYBR Green 1 was 2.4  $\mu$ M and 16.7nM respectively. Additionally, in the experiment of real time monitoring of a DNA amplification using Loop-Mediated Isothermal amplification Method (LAMP), the fluorescence change was successfully observed.

Then, the CMOS image sensor technique (e.g. APS structure, charge accumulation technique) was applied for filterless fluorescence detection sensor. From experimental results, it was confirmed that the sensor can be possible to apply the CMOS image sensor technique.

Finally, the electrical potential distribution of sensing area was optimized. The wavelength differentiation performance was limited by diffusion current from underneath of saddle potential. In consequence, the wavelength differentiation performance has improved from 1/10 to 1/100.

Development of the state-of-the-art  $\mu$ -TAS which contains sample preparation, handling, separation, mixing and fluorescence detection sensor is expected from the obtained knowledge in this thesis.