

2018/11/05 05:00

鵜飼育弘のテクテク見聞録

ウェアラブル・バイオ・センサーへ前進、印刷有機回路で乳酸検出

2018年第79回応用物理学会秋季学術講演会報告

鵜飼 育弘 = Ukai Display Device Institute 代表

日経 **XTECH**

山形大学と東ソーのグループが、フレキシブル基板に有機半導体を印刷して作成した電子回路を用いて、乳酸を定量測定することに成功した。この技術に関する「フレキシブル印刷有機回路の乳酸センサ応用」と題した講演が、「2018年第79回応用物理学会秋季学術講演会」（9月17～21日、名古屋国際会議場）であった。同学術講演会から筆者が興味を持った講演を報告するシリーズの第6回は、この発表について報告する。

プリンテッド（印刷）エレクトロニクス技術は、真空フリー、大面積、アディティブ、高スループットの電子デバイス製造を可能にする次世代技術である。山形大学と東ソーのグループはこれまで、半導体材料に有機半導体インク、電極材料に銀ナノ粒子インクを使用し、インクジェットなどの印刷法に基づいて、均一性が高く、0.5V駆動が可能な有機インバーター回路を作製してきた。

現在市販されているウェアラブルデバイスは、例えば「体から流れ出る汗の成分をその場で分析して、熱中症や筋肉疲労や免疫を診断する」といったバイオセンシングまでは実現できない。これを可能にするのがバイオセンサー技術である。

そこで同グループは、有機インバーター回路を乳酸センシングに必要なアナログ回路へ応用した。

次ページ

バイオセンサーに用いる電気化学測定手法

バイオセンサーに用いる電気化学測定手法

バイオセンシングにはポテンショスタットを用いる（図1）。バイオセンシングは、緩衝液に含まれる何かの濃度が変わったときに、電圧の変化を見て検出するポテンシオメトリー（電圧変化検出型）と、電流の変化を見て検出するアンペロメトリー（電流変化検出型）の2つに大きく分けられる。

ポテンシオメトリーは、2つの電極を用いて参照極（Reference Electrode : RE）と作用極（Working Electrode : WE）の電位を測定する。アンペロメトリーは、3電極法と呼ばれる手法に基づいて行われ、作用極と対極（Counter Electrode : CE）の間の化学反応によって生じる電流を測定する。作用極の基準電位を設定するために参照極を用いるところはポテンシオメトリーと変わらない。

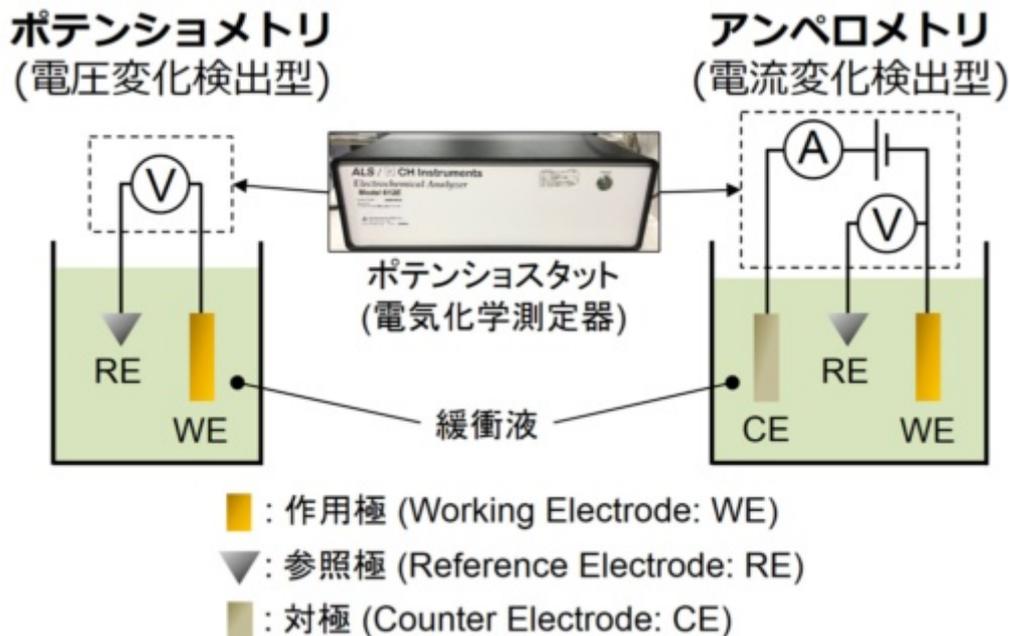


図1 バイオセンサーに用いる電気化学測定手法

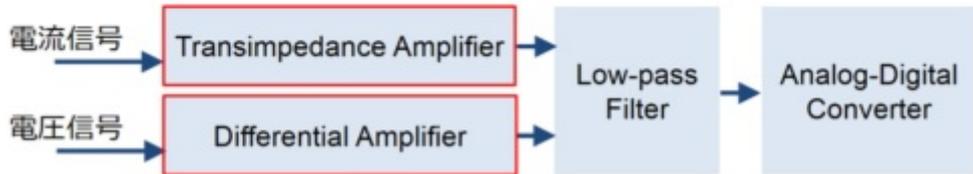
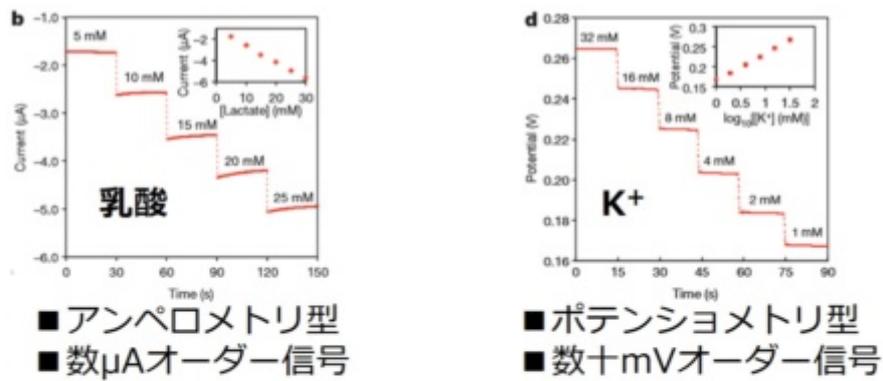
(出所：山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]

バイオセンサーの種類とその信号処理

バイオセンサーの具体例と合わせて、その信号処理の例を図2に示す。例えば、乳酸という代謝物質の測定の場合は、アンペロメトリーが適している。乳酸濃度の変化に応じて数 μA 程度の電流が出力される。一方、 K^+ などの測定の場合は、ポテンシオメトリーが適している。数十mVオーダーの電圧信号が出力される。

電流信号であれば電流電圧変換器、電圧信号であれば電圧増幅器によって一度大きな電圧信号に変えてから、高周波成分を取り除いてA-D変換を行うのが一般的である。そこで、微小信号を大きな電圧信号へ変えるための増幅回路部分が重要になる。



大きな電圧信号へ変換するためには増幅回路部分は重要

W. Gao, *Nature*, **529**, 509 (2016).

図2 バイオセンサーの種類・その信号処理

(出所：山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]

「有機増幅回路×バイオセンサー」の報告例

印刷有機トランジスタは、「駆動電圧が高い」「特性ばらつき」が大きいという課題があるため、これまで報告例はほとんどない。その中で、山形大学と東ソーのグループは、特性の均一性が高く、電源電圧を0.5Vまでスケールリングできる有機インバーター回路を印刷法で作製することに成功している。また、この均一性を活かすことで、ポテンシヨ型センサー用の増幅器の作製にも成功している。

一方、アンペロメトリーの報告はない。そこで同グループは、印刷有機増幅回路のアンペロメトリーセンサー応用への可能性を実証することを目指した。

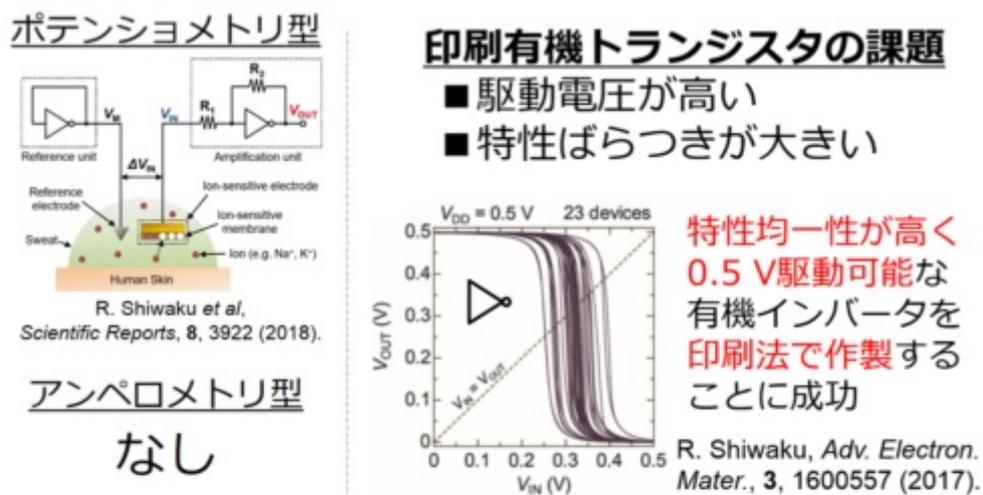
次ページ

新考案のアンペロメトリー・センシング・システム

新考案のアンペロメトリー・センシング・システム

研究で用いた乳酸センサーは、作用極表面の酵素反応によって生じる電流を検出するものである。作用極/参照極/対極を用いた3電極法に基づいて動作する。そこで、2つの有機インバーター回路をそれぞれ作用極における電流－電圧変換および参照極/対極のフィードバック制御に用いて、図3のようなセンシングシステムを作製した。検出部の電流－電圧変換比は抵抗値Rによって任意に設定可能であり、本実験では $R = 1\text{M}\Omega$ とした。フィードバック制御部は、参照極（銀/塩化銀）と作用極を常に同電位に保つために使用した。

入力電流と出力電圧の関係は図4の式（1）で与えられる。抵抗値Rを変えることで、増幅率を自由に設定できる。



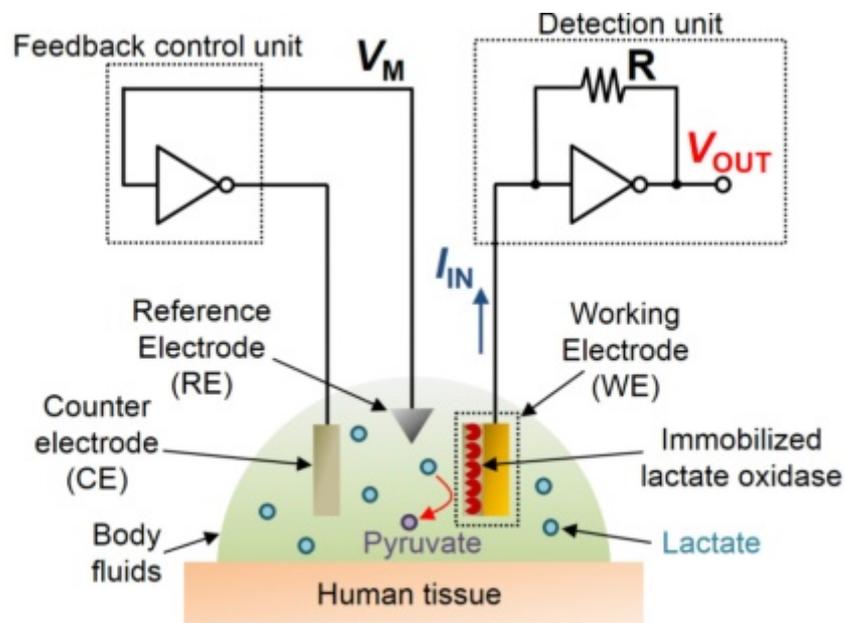
本研究の目的

印刷有機増幅回路のアンペロメトリセンサ応用への可能性を実証する

図3 「有機増幅回路×バイオセンサー」の報告例

(出所：山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]



* V_M : インバータのスイッチング電圧 $V_{OUT} = V_M - RI_{IN} \quad (1)$

図4 新考案 アンペロメトリー・センシング・システム

(出所：山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]

次ページ

印刷乳酸センサー電極の構造と応答特性

印刷乳酸センサー電極の構造と応答特性

印刷で作製した乳酸センサーを図5に示す。PENフィルムの上に銀電極をインクジェット印刷し、その上にメディエーター層としてプルシアンブルーとカーボングラファイトの混合インクを塗布。次に、テフロンを塗布形成し、そのテフロンの囲いの中に乳酸酸化酵素とキトサンの混合インクを塗布する。なお、キトサンは酸化酵素を固定化するための添加剤である。

電流の発生原理は、以下の通り。乳酸が酵素によって酸化されピルビン酸に変わるとき、過酸化水素が発生するが、この過酸化水素とプルシアンブルーの還元体が反応してプルシアンブルーの酸化体になる。このプルシアンブルーの酸化体がカーボングラファイトから電子を受容して還元体に戻る。これら一連の反応が連続的に起こることで電流が発生する。この電流に関するデータを同図右に示す。乳酸濃度を段階的に変えると、それに応じて電流もステップ状に変化する。濃度について電流値のキャリブレーションを取ると、0～1mMまでの範囲で線形に比例することを確認している。

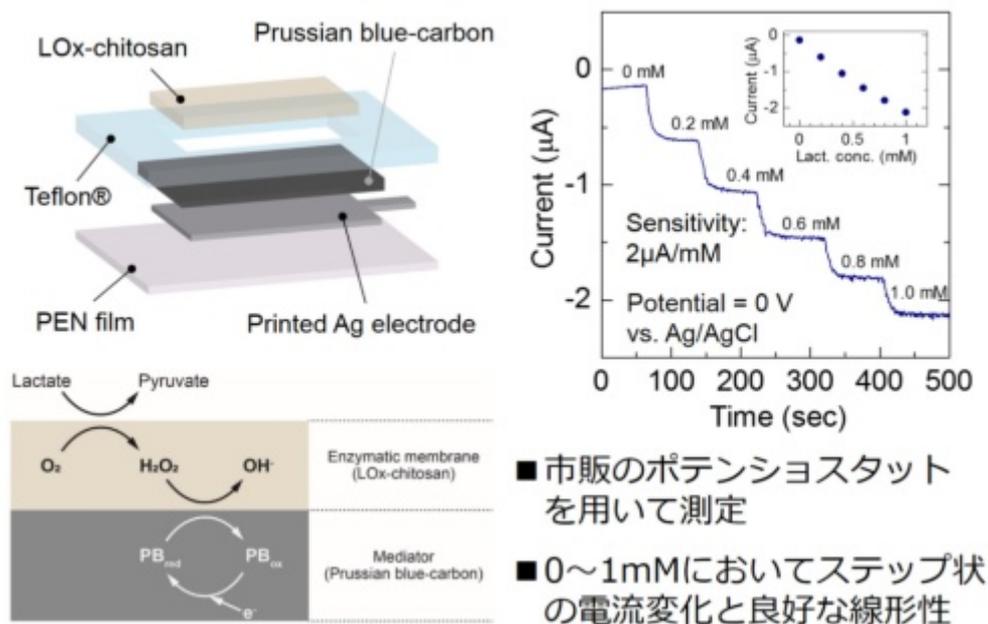


図5 印刷乳酸センサー電極の構造・応答特性

(出所：山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]

次ページ

乳酸の定量測定に成功

乳酸の定量測定に成功

乳酸濃度を0~0.5mMまで0.1mMステップで変化させると、それに応じて出力電圧 V_{OUT} はステップ状に変化し、感度は1V/mMだった(図5右上)。その際、参照極電位 V_{RE} と作用極電位 V_{WE} はほぼ等しく一定に保たれており、2000秒間の測定時間における変化は10mV以下だった。これらから、有機インバーター回路によるフィードバック制御が安定に機能していることが分かる。

図6に、試作した印刷有機TFT構造と伝達特性を示す。トランジスタはボトムゲート・ボトムコンタクト(BGBC)構造であり、活性層は東ソー製のDTBDTと分子量30万のポリスチレン(PS)を混合したものである。同図右は伝達特性である。移動度は $1.3\text{cm}^2/\text{Vs}$ 、閾値電圧は約0.25V、サブスレッシュホールド・スイング(SS)は100mV/dec.である。

同図左下は、チャンネル部の偏光顕微鏡写真である。結晶成長方向の制御、低分子と高分子の相分離、さらに塗布後の熱処理条件を最適化によって、界面科学・物理学的な観点から高性能化および特性バラツキの低減に成功した。詳細は図中の論文に記載されている。

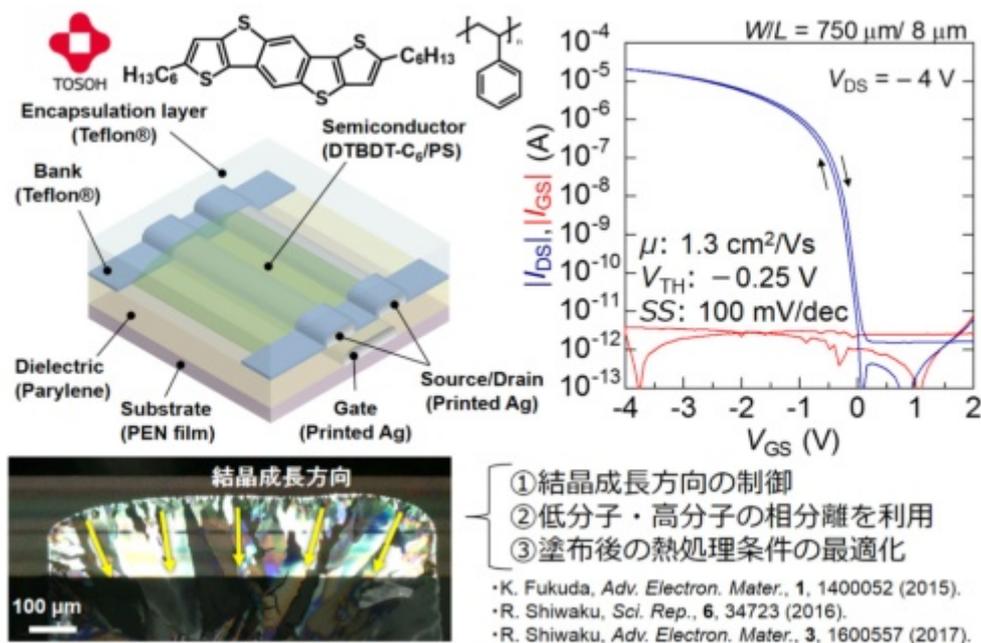


図6 印刷有機TFT構造・伝達特性

(出所: 山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]

この研究では、インバーターには、図7に示すP型TFTのみで構成できる擬CMOSデザインを採用した。同図右上がその回路図。デプレッションロードのPMOSインバーターに出力段を追加したものである。通常のPMOSインバーターに対して素子数は2倍に増えるが、高い利得とレイル・ツー・レイル動作を得ることができる。さらに、出カインピーダンスを比較的下げられるという利点がある。また、1段目の電源電圧 V_c を変えることでスイッチング電圧をある程度調整できる。

同図左下は、入力電圧を掃引したときの出力電圧の特性である。利得50以上で出カインピーダンス300kΩである。

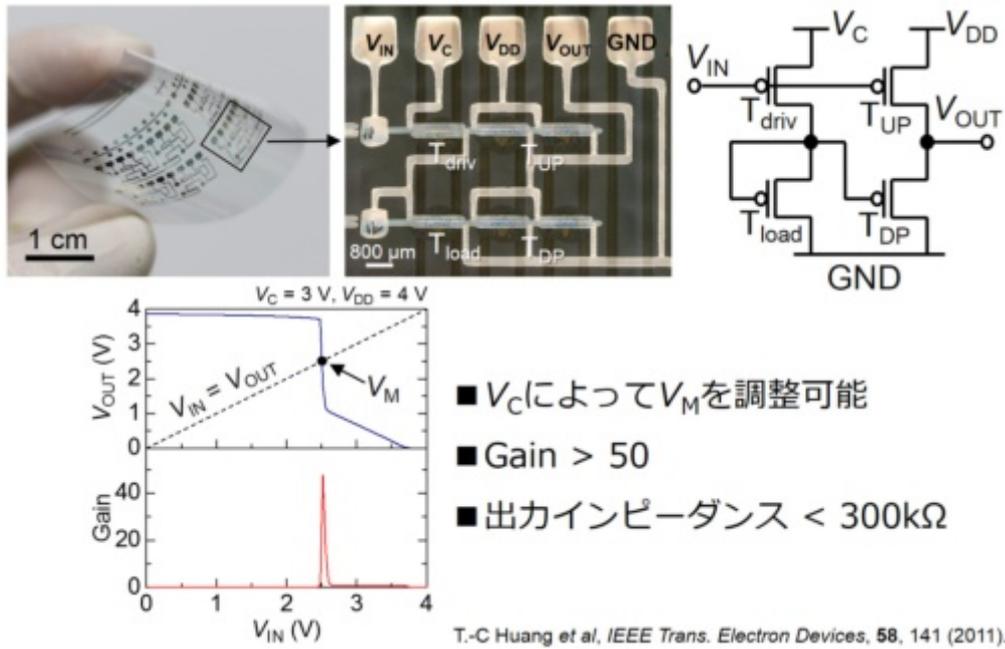


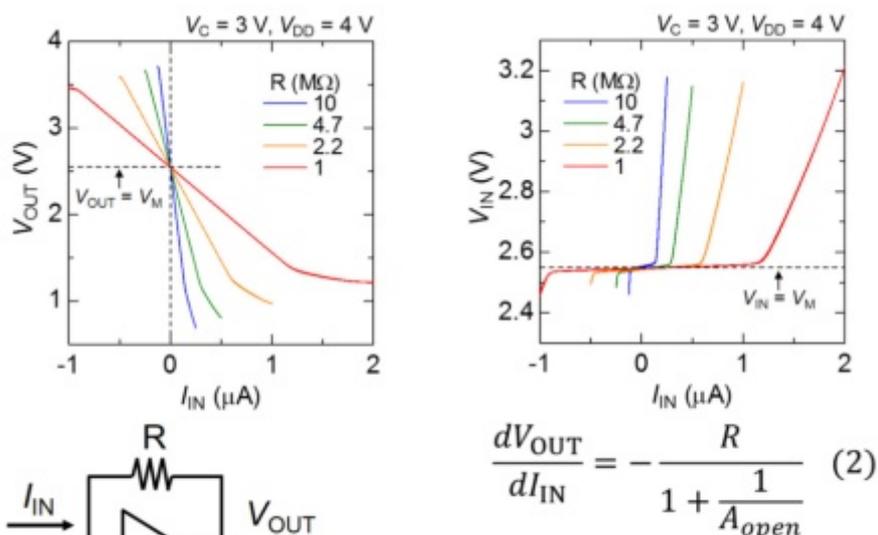
図7 擬CMOSインバーターの入出力特性

(出所：山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]

図8に示すように、インバーターに抵抗を接続して電流電圧変換器を構成した。同図左は入力電流 I_{in} に対する V_{out} を示すグラフである。線形に比例しており、抵抗値を変えることで、この傾きの制御が可能である。この傾きは図中の式(2)で与えられる。理想的なインバーターでは開放利得 A_{open} が無限大なので、式(2)は $-R$ に収束する。これが理想の傾きである。

インバーターの利得は50以上であったため、理想の傾きとの差は2%以下である。同図右は I_{in} に対する V_{in} である。 V_{out} と I_{in} が線形に比例する範囲において少なくとも V_{in} は一定に保たれていることを確認した。



* V_M : インバータのスイッチング電圧

- 良好な傾きの線形性・制御性
- 理想傾きとの差は2%以下 ($A_{open} > 50$)

図8 電流電圧変換器の入出力特性

(出所：山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]

図9に印刷有機回路を用いた乳酸の定量測定の結果を示す。同図左はシステムの全体像である。2つのインバーター回路を同一基板上に集積化した。同図右は測定結果である。横軸が時間、縦軸が V_{out} 、参照極電位、作用極電位、増幅率から見積もった電流値である。

乳酸濃度に応じたステップ状の電圧変化を観測した。さらに、作用極と参照極の電位はそれぞれのインバーターのスイッチング電圧におよそ安定しており、2000秒の測定時間における変化は10mV以下に収まっている。これは、この有機回路に基づくフィードバック制御が安定に機能していることを示唆した結果である。以上のように、印刷有機回路を用いて乳酸の定量測定に初めて成功した。

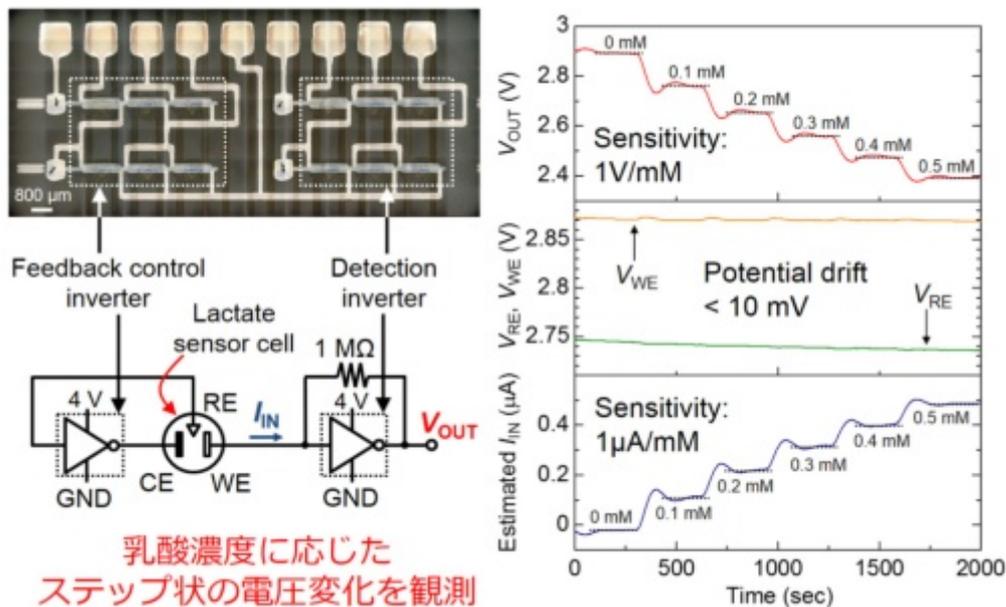


図9 乳酸の定量測定

(出所：山形大学)

[画像のクリックで拡大表示]

おわりに

本システムは酵素反応を利用するあらゆる電気化学センサー（グルコースセンサーなど）にも適用可能である。印刷有機回路に基づくウェアラブル・センシング・デバイスへの応用が期待される。

[この記事の目次へ戻る](#)