

研究終了報告書

「大規模集積化ガスセンサ創出による多成分ガスの時系列分析」

研究期間:2020 年 12 月～2024 年 3 月

研究者:田中 貴久

1. 研究のねらい

Society5.0 において、センサは Physical 空間の情報を Cyber 空間の情報に変換するために重要なデバイスである。私たちの呼吸には健康状態や疾病の情報を濃度として担っている 200 種類以上のガス分子の濃度が情報担体として存在する。既にアセトン、アンモニアやノナナールの濃度から、疾病の有無の判別が報告されている。しかし、既報の実験では、ある時点での呼吸中のガス濃度による病気の診断にとどまっており、200 種以上ものガス濃度の日常的な変動がもつ情報は十分に解析されていない。日常的な行動から得られる化学的な情報には病気の兆候を含んでいると考えられる。もし、呼吸中のガス濃度の変動を日常的に測定し、多種類の時系列データを Cyber 空間で用いることができれば、健康管理に加えてこれからどのような病気にかかる可能性があるかといった高度な診断が実現できると期待される。

ただし従来の課題として、小型ガスセンサでは多成分ガスの濃度を判別することができなかった。有機物修飾を施した特定のガス種に選択的に応答するセンサは微細化・集積化が困難であり、Si トランジスタや金属酸化物半導体を使用したセンサは微細化・集積化が容易だが選択的検知が困難であった。呼吸のような多成分ガスについては、選択性を高めて特定のガスのみをターゲットにした計測は可能であったが、判別できる病気の種類は限られており現在まで広く普及していない。この課題の解決策として、多成分の呼吸ガスの情報を日常的に Cyber 空間に取り込むためにはセンサの高集積化とセンシングプラットフォームの小型化の両立が必要である。

そこで本さがけ研究では、イオンゲルによる大規模集積センサにより、呼吸中のガス濃度の変動を効率的にトランジスタ内の電荷情報に変換して Cyber 空間でのデータ処理を可能とする小型・大規模集積センサの創出を目指した。具体的には(a)集積化センサの構築、(b)呼吸中の疾病の兆候の理解、(c)原子スケール解析による金属表面化学反応の理解に取り組んだ。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究の目的を達成するため、(a)集積化センサの構築、(b)呼気中の疾病の兆候の理解、(c)原子スケール解析による金属表面化学反応の理解に取り組んだ。

(a)ではイオンゲルと接触する複数の異種金属電極からなる構造を用いて、集積化ガスセンサとしての動作を検討した。イオンゲルと電極界面の巨大な電気二重層容量を利用し、電気二重層内に生じるガスへの応答由来の電圧変化でトランジスタのゲート電圧を変調した。異種電極の組み合わせを変化させながらトランジスタのドレイン電流を計測し、電極の組み合わせ数と同じ種類の時系列データを得ることに成功した。作製したセンサでヒトの呼気相当濃度の水素・アンモニア・エタノールを含む空気のセンシングを行った。得られたセンサ応答の時系列データを深層学習による回帰で分析することで、ppm オーダーの3成分を独立に識別することに成功した。エッジノード上での動作についても読み出し回路の設計と並行して実施し、2cm 角上のノード上のセンサ動作とガス識別に成功した。

(b)では、腸炎誘導マウスの呼気ガス・体重・炎症マーカー・腸内細菌叢を並行して計測することで、疾病の進行・寛解と呼気ガスの関連を詳細に解析した。複数種類のガスを同時にモニタリングした結果、腸炎由来の炎症マーカーに相関して水素濃度の日内変動・体重変化が現れていることが明らかになった。また、それらと相関する菌類も明らかにした。これは、小型ガスセンサで継続的に呼気ガスをモニタリングすることの意義を示した重要な成果である。

(c)については、分子動力学法による金属表面でのガスとの相互作用の解析を行った。イオン液体/ガス分子/金属表面を考慮した系では、触媒作用による化学吸着が重要であることを示した。また、反応力場とグランドカノニカルモンテカルロ法を組み合わせることで、センシング時の触媒金属表面を原子スケールで再現することに成功した。実際のセンサ応答を分子動力学法で再現した原子スケール表面と対応させることで、センサメカニズムの理解深耕につながった。

(2) 詳細

(a)集積化センサの構築

本研究でイオン液体をゲル化したイオンゲルを用いて集積化ガスセンサの構築を行った。イオン液体中では可動なイオンにより電極との界面に陽イオンと陰イオンが交互に配列した電気二重層が形成される。電気二重層は数 nm 程度の厚さであることから非常に大きな電気容量を持つ。そこで、イオンゲル中で離れた電極を容量的に結合することが可能になる。

本性質を活かすため、イオンゲルと接する Cr・Au・Pt・Rh からなる4電極を配置した(図1)。4種類の電極/イオンゲルの界面では、ガス曝露時にガス分子が界面に到達して触媒反応や電気二重層の変化を引き起こす。その結果として生じる界面で

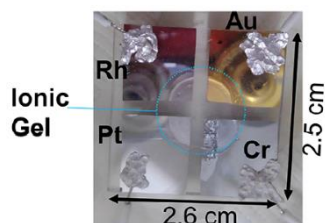


図1 イオンゲルガスセンサの写真

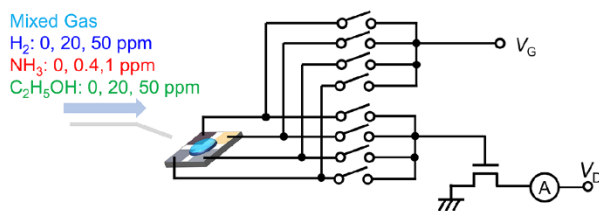


図2 イオンゲルガスセンサ測定時の模式図

の電位差を外部のトランジスタのゲート端子に印加した(図2)。トランジスタのゲート容量より電気二重層由来の容量が十分に大きければ、ほぼすべての電圧がゲート電極に印加される。そこで、ゲート電極に印加されたガス由来の電位差でドレイン電流を変調することでセンサ応答を取得した。4種類の電極を用いることで電極上のガス分子の挙動を変化させ、センシングデータの多様性を増し

た。4電極から得られる6通りの時系列データを用いて、深層学習による回帰を用いた解析を行った(図3)。

その結果、水素・アンモニア・エタノールを乾燥空気中で希釈した多成分ガスに対する分析で、ヒトの呼気相当の濃度を識別することに成功した(代表的な論文発表3)。この成果は本研究で構築したセンサのヘルスケアへの応用可能性を示しており、今後実環境動作での繰り返し使用性能や湿度への耐性を向上することで社会実装が実現できることを示している。

作製したセンサは2cm角のエッジノード上での動作も検証した。エッジノード上で得られたセンサ応答を解析することで水素・アンモニア・エタノール混合ガス中で正確に水素濃度を識別することに成功している(図4)。慶應義塾大学石黒研究室との共同研究により回路の改良も進めている。

また、エッジノード上への搭載はできなかったが、イオン液体の電気二重層の解析から複素キャパシタンスの周波数依存性を活用した選択的ガスセンシングが可能であることを発見し、新たなセンシング方法を提案することにも成功した(その他の成果:国際学会発表1)。

(b) 呼気中の疾病の兆候の理解

本研究では、慶應義塾大学薬学部金研究室と共同研究を実施し、マウスの呼気ガスを連続して取得できる測定系を構築した。マウスが飼育されたケージ内空気をポンプ

で循環させ、経路内に複数のガスセンサを設置した(図5)。

呼気ガスとしては、水素・アンモニア・硫化水素・メチルメルカプタン・エチルメルカプタンをそ

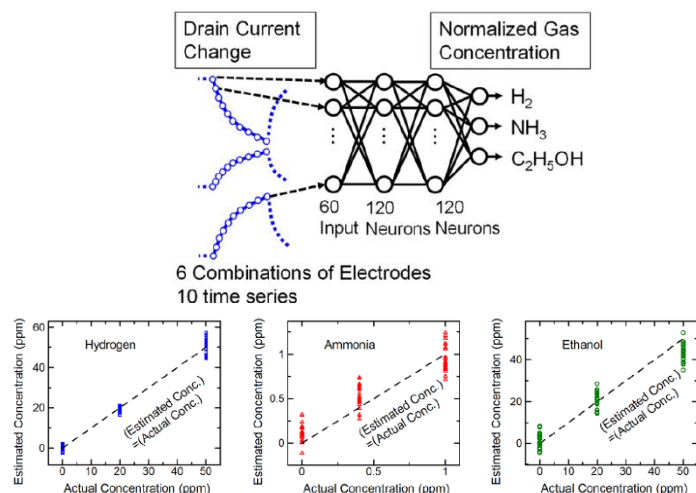


図3 深層学習のフレームワーク(上図)と実際のガス濃度と推定されたガス濃度の比較(下図)

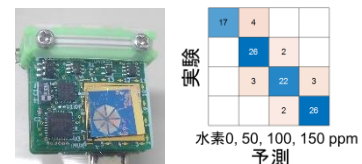
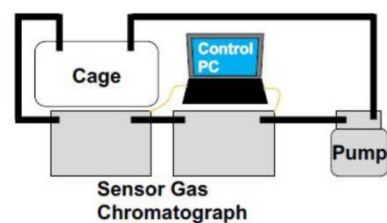


図4 IoT エッジノード上のセンサ(左図)と夾雑ガス下の水素識別(右図)



図5 マウスの呼気ガスモニタリングシステムの写真(左図)と対応する模式図(右図)



れぞれ分単位で計測した。さらに、マウスの毎日の体重測定、数日単位で回収した糞便に基づく炎症マーカー(リポカリ

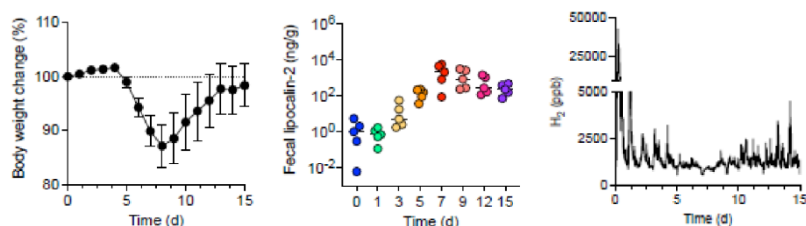


図 6 腸炎誘導時の体重(左図)リポカリン 2 (中央図)と水素濃度(右図)

ン2)および腸内細菌叢の解析を行った。ケージ内のマウス数については、当初 1 匹での実験を行っていたが、腸炎誘導後に緩解せずに死亡することが多かったため、5 匹での飼育とした。実験に用いるマウスには腸炎を誘導するデキストラン硫酸ナトリウム塩もしくは比較用に腸炎を誘導しないデキストランを飲水投与し、15 日間の観察を行った。

その結果、デキストラン硫酸ナトリウム塩を投与したマウスでのみ腸炎由来の炎症マーカーの増大と体重減少が観測され、寛解とともに健常時の値に戻ることが確認された。水素濃度については日内変動が存在するが、体重・炎症マーカーの変化と相関する結果が得られた(図 6)。また、菌叢解析の結果との比較から、水素濃度が *Tannerellaceae*、*Akkermansiaceae* や *Rikenellaceae* といった菌類との相関を持っていることが明らかになった(代表的な論文発表 2)。これは腸炎発症時に上記の菌類が腸内での水素産生を変化させていることを示しており、病気と呼気ガスの変化のメカニズムを明らかにした点で重要である。さらに、呼気ガスには時系列での変動があるため、単一のタイミングでの測定だけでは不十分であり、継続的にガスをモニタリングする必要性を明らかにした点で本研究の重要性を示す成果である。

腸炎については水素以外のガスでは明確な変化が観測されなかったが、異なる疾病を誘導することにより他のガスに変化が現れるかについても今後検討予定である。

(c)原子スケール解析による金属表面化学反応の理解

本研究では、主に金属表面のガス分子の挙動を分子動力学計算によって解析した。イオン液体を含む系では、イオン液体/ガス分子の相互作用のみではセンサ応答を説明できないことを明らかにして、金属上で発現する触媒作用が重要な役割を持っていることを明らかにした(図 7)。

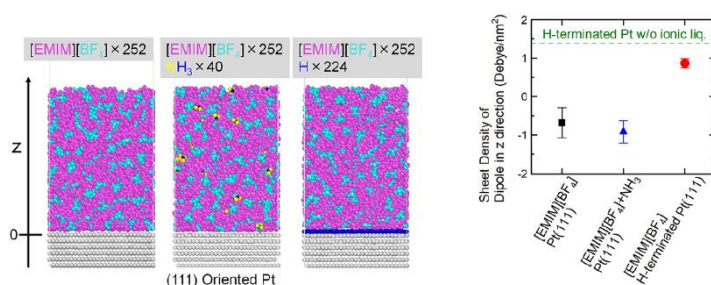


図 7 分子動力学計算による Pt 表面のイオン液体とガス分子の解析に関するスナップショット(右)と考慮した系の電気双極子(右)

また、反応力場分子動力学計算では、グランドカノニカルモンテカルロ法を用いることで実際の触媒金属表面を原子スケールで再現した(図 8)。再現した表面に基づき輸送計算を行った研究では、電気抵抗率の変化に関連する鏡面性パラメータ抽出に成功し、分子動力学法によるセンサ応答解析の

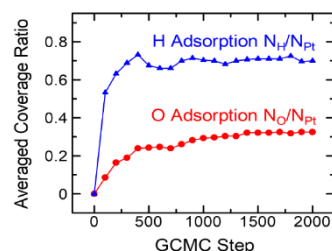


図 8 Pt 表面のガス吸着の再現。

新たな方法論を提案した(代表的な論文発表 1)。

ただし、現在の反応力場は適用できる元素の組み合わせが限られている。そのため、独自に反応力場の構築を試みており、第一原理計算との比較から力場パラメータのフィッティングを行っている。

3. 今後の展開

本さがけ研究では、独自のイオンゲル/多電極構造を用いた集積化ガスセンサの構築に成功し、エッジノード上での動作にも成功している。そのため、今後の展開としては、長期間のセンサ動作時にも正確なガス評価を可能とするため、イオンゲル内に吸蔵されたガスや電極上の吸着原子を脱離するためのセンサの初期化方法を検討する必要がある。一般的なガスセンサでは熱による脱離の促進が一般的である。しかし、現状のセンサではサイズによる消費電力が問題となる。センサを長期動作させるためには、ミリワット以下の低消費電力であることが望ましく、センサの小型化により達成できる。ただし、本センサでは読み出し回路側の容量がイオンゲル由来の容量よりも小さい必要がある。本研究で用いている読み出し回路側のトランジスタはディスクリット素子の中では小さいゲート容量を持つものを選定してあるため、さらなる低容量化には、シャトルサービスなどを利用して読み出し回路を集積回路チップにまとめ、その上にセンサを作製することが数年単位の研究で必要になると考えられる。

疾病と呼気ガスの関連性については糖尿病や腎疾患など、バイオマーカーとなるガスが特定されていても病気の末期でないと判別できない疾病について本研究の知見を活かせると考えられる。本研究では水素濃度の日内変動の変化が腸炎に関連していることが明らかになったため、その他の疾病についても一度限りの測定でなく、短時間の測定を数か月間繰り返してその傾向から疾病の早期検出が可能になると考えられる。この展開については疾病 1 種類に対して 1 年程度で進めてゆきたいと考えている。

数値計算については、反応力場分子動力学計算を適用できる元素の組み合わせをさらに増大させることで、第一原理計算より高速に様々な表面での化学反応を再現することが可能になる。本研究で用いた反応力場は現在の機械学習ポテンシャルよりも高速かつ少ない参照データでのフィッティングが可能であるため、センサ用の表面に特化した力場の構築などで差別化ができると考えられる。力場の種類にもよるが 1 年～2 年程度で一つの力場構築につなげて行けると予想される。

4. 自己評価

本研究では、集積化ガスセンサの創出による多成分ガスの時系列データ分析を目指した。当初考案していたセンサ構造により多成分ガスの識別が可能であることを示し、マウスを用いた実験から多成分ガスである呼気をエッジノードでモニタリングする意義を明らかにした。当初提案していた集積数には満たなかったが、新たなセンサ構造を提案・実証した点でセンサ分野にとって大きな成果となる。関連するプレスリリース1件と日本語と英語の解説記事(応用物理、JSAP Review)により広く成果を公開し、高い評価を得たことはさがけ研究者としての飛躍につながった。さらに、呼気ガスの日内変動が疾病の進行・寛解と関連していることは、呼気ベースのヘルスケアの可能性や方法論を示した点で医学にも波及しうる大きな意義を持つ。関連するプレスリリース 1 件から広く公開することができた点で、社会実装につながる成果を残せたと

考えている。

呼吸を想定した実用環境におけるガスセンサの初期化に関してはまだ課題が存在しているが、回路設計を得意とする研究者との共同研究からセンサと集積回路の融合をより一層進めることで、さらなる集積化や低消費電力な加熱による初期化を目指すなど、解決の方向性は見えている。

また、数値計算については目的としていたセンサ表面の反応を定量的に理解することに成功した。さらなる発展として数値計算可能な元素の組み合わせが限られているという課題を克服する新たな反応力場の構築も進んでいる。そのため、計算主導でのセンサ材料探索に関して大きな貢献が期待できる。

当初意図していなかった成果としては、イオン液体の電気二重層のインピーダンスによる選択的ガス検知が挙げられる。エッジノード上への実装は未達であったが、新たなセンシング方式も発見できたため、今後の新たな研究の方向性を開拓できた。

また、さがけ期間中のコロナ禍では計算系の研究の比重を大きくするなど工夫して研究を遂行した。最終年度には東京大学の助教から慶應義塾大学の専任講師となり研究主宰者となったことは本さがけ研究のご支援によるところが大きい。さがけ最終年度となる 2023 年度は、自身の研究室にはまだ学生が配属されなかったが、次年度以降から研究室の規模を拡大できるため、本さがけで得られた成果をさらに発展させられると考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 3件

1. T. Tanaka, T. Kato, T. Yajima, K. Uchida, “Atomistic simulation study of impacts of surface carrier scatterings on carrier transport in Pt nanosheets,” IEEE Electron Device Letters, vol. 42, pp. 1057-1060, (2021).

ガスセンサの電氣的応答については、定性的にモデリングされることが多く、数値計算から定量的に基も得ることが困難であった。本研究では反応力場分子動力学法とグランドカノニカルモンテカルロ法を用いることで、原子スケールでセンサ表面構造を再現し、電気特性に与える影響を解析した。

2. T. Tanaka, Y. Hamanaka, K. Uchida, “Simultaneous detection of mixed-gas components by ionic-gel sensors with multiple electrodes,” ACS Sensors, vol. 7, pp. 716-721, (2022).

イオンゲルに接する多種類の電極を用いることで、電極の組み合わせから多次元のセンサデータを取得し、機械学習と組み合わせで多成分ガスの成分分析を実施した。ヒトの呼吸相当の濃度の水素・アンモニア・エタノールが空気中で希釈された混合ガスを評価した結果、各ガス成分濃度を正確に識別することに成功した。

3. Y. Fujiki, T. Tanaka, K. Yakabe, N. Seki, M. Akiyama, K. Uchida, Y.-G. Kim, “Hydrogen gas and the gut microbiota are potential biomarkers for the development of experimental colitis in mice,” Gut Microbiome, Accepted (2023).

呼吸ガスセンシングに基づくヘルスケアの実現には疾病前後での呼吸ガス変化に関する知見が必要となる。本研究では、腸炎誘導マウスの呼吸ガスをセンシングし、発症前後でのガス濃

度変化から、水素濃度が腸炎の兆候と関連することを発見した。さらに、菌叢解析との組み合わせから、水素ガスと腸内細菌との関連を明らかにした。

(2) 特許出願

研究期間全出願件数： 0 件(特許公開前のものも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

【学会発表(招待講演)】

- 1) 田中 貴久、内田 建、“ナノスケール化学センサ集積に向けた局所熱制御と表面/界面設計”、第 82 回応用物理学会秋季学術講演会、2021 年 9 月 13 日

【国際学会発表】

- 1) Y. Hamanaka, T. Tanaka, K. Uchida, “Selective recognition of acetone in air against hydrogen by impedance measurement of two-terminal electrochemical sensors based on ionic liquids,” 240th ECS Meeting, 2021/10/10

【プレスリリース】

- 1) 多電極イオンゲル分子センサで呼気によるヘルスケアの実現へ ～環境中の多成分の微量ガス分子を機械学習で同時検出～、2022 年 3 月 17 日
- 2) 生体の水素ガス濃度と特定の腸内細菌が腸炎病態と関連することを発見 – 炎症性腸疾患の発症や治療を予測するセンサー開発に期待 –、2023 年 11 月 8 日

【解説記事】

- 1) 田中 貴久、内田 建、“イオン液体と多電極構造から成る集積化ガスセンサを用いた多成分の微量ガス検出”、応用物理、92 巻、pp.415-419、(2023)。
- 2) Takahisa Tanaka, Ken Uchida, “Sensing of multiple gas molecules by integrated gas sensor consisting of ionic gel and multiple electrodes,” JSAP Review, **2023**, 230429, (2023).

【アウトリーチ】

- 1) 田中 貴久、“ナノスケールデバイスによるセンシング”、KEIO TECHNO-MALL 2023、2023 年 12 月 15 日