

平成16年9月修了
博士(工学)学位論文

(和文題目) **バイオ産業創出における事業
形態に関する考察**

- SOSを用いたDNAチップ事業創出を事例として -

(英文題目) Proposal on a New DNA Chip Business towards
a Significant Growth of Japanese Bio-Industries

平成16年6月18日
高知工科大学大学院 工学研究科 基盤工学専攻(起業家コース)

学籍番号 1058007

松井 正宏

Masahiro Matsui

論文目次

| | |
|------------------------------------|-----------|
| 第 1 章 序論 | 1 |
| 1-1. 研究の背景と目的 | 1 |
| 1-2. 論文のポイントと構成 | 4 |
| 引用文献 | 5 |
| | |
| 第 2 章 バイオ産業におけるこれからの事業機会 | 6 |
| 2-1. はじめに | 6 |
| 2-2. 2020 年に向けての社会環境変化 | 6 |
| 2-3. 診断技術に対するニーズと現状 | 8 |
| 2-4. 診断分野における技術開発ロードマップ | 9 |
| 2-4-1. バイオとエレクトロニクスの技術融合の必要性 | 9 |
| 2-4-2. ゲノムシーケンシングから SNP 解析へ | 9 |
| 2-4-3. DNA チップによる SNP 解析 | 10 |
| 2-5. DNA チップ技術の現状とイノベーションの必要性 | 11 |
| 2-6. まとめ | 13 |
| 引用文献 | 14 |
| | |
| 第 3 章 新しい DNA チップの提案と基盤技術研究 | 15 |
| 3-1. はじめに | 15 |
| 3-2. 新たな DNA チップの提案 | 15 |
| 3-3. 高品質 SOS 材料技術 | 15 |
| 3-3-1. SOS とは | 15 |
| 3-3-2. 従来の SOS 基板作製方法と問題点 | 17 |
| 3-3-3. 高品質 SOS 基板作製方法の提案 | 21 |
| 3-3-4. 高品質 SOS 基板の物性とデバイス特性に対する効果 | 23 |
| 3-3-4-1. 結晶欠陥の低減について | 23 |
| 3-3-4-2. 結晶性の改善について | 25 |
| 3-3-4-3. 表面平坦性の改善について | 28 |

| | |
|---|-----------|
| 3-3-4-4. 高品質 SOS 基板のデバイス特性への効果 | 29 |
| 3-4. SOS-LAPS 法による DNA ハイブリダイゼーション検出 | 32 |
| 3-4-1. LAPS 法とは | 32 |
| 3-4-2. LAPS 法における高品質 SOS 基板使用の効果 | 35 |
| 3-4-2-1. バルク Si と SOS の違いについて | 35 |
| 3-4-2-2. センサ素子と測定系 | 35 |
| 3-4-2-3. 測定結果 | 38 |
| 3-4-3. SOS-LAPS 法による DNA ハイブリダイゼーション検出の可能性実証 | 40 |
| 3-4-3-1. DNA ハイブリダイゼーションの原理 | 40 |
| 3-4-3-2. LAPS 法による DNA ハイブリダイゼーション検出の原理 | 43 |
| 3-4-3-3. DNA ハイブリダイゼーション検出における高品質 SOS 基板 使用のメリット | 43 |
| 3-4-3-4. 実験方法 | 43 |
| 3-4-3-5. 実験結果 | 46 |
| 3-5. 過去に培ってきた技術及び参考になった技術 | 48 |
| 3-5-1. 光 CVD 法による高誘電率絶縁膜の作製 | 48 |
| 3-5-2. 高結晶性硫化物薄膜の形成と無機 EL 素子・薄膜太陽電池素子への応用 | 50 |
| 3-6. まとめ | 50 |
| 引用文献 | 52 |
| | |
| 第 4 章 新規事業創出に向けての考察 | 54 |
| 4-1. はじめに | 54 |
| 4-2. 2020 年に向けてのビジョンと SOS-DNA チップのコンセプト設定 | 54 |
| 4-3. 新たな DNA チップ事業のビジネスモデル | 57 |
| 4-4. ビジネスモデルの設定と事業性検証 | 59 |
| 4-4-1. 製品イメージと仕様設定 | 59 |
| 4-4-2. ビジネスモデルの設定 | 62 |
| 4-4-3. 必要な技術開発と開発費の試算 | 63 |
| 4-4-4. 事業化及び M 社設立の準備 | 64 |
| 4-4-5. マーケティング戦略 | 65 |

| | |
|--------------------------|-----------|
| 4-4-6. 事業性検証 | 66 |
| 4-5. まとめ | 67 |
| 引用文献 | 68 |
| 第5章 本研究の成果による波及効果 | 69 |
| 5-1. はじめに | 69 |
| 5-2. さらなる新規事業展開の可能性 | 69 |
| 5-3. 日本経済への波及効果 | 70 |
| 5-4. まとめ | 71 |
| 引用文献 | 73 |
| 第6章 結論 | 74 |
| 6-1. 本研究の結論 | 74 |
| 6-2. 将来展望 | 76 |
| 謝辞 | 78 |
| 業績リスト | 80 |

内容梗概

本論文は、結晶欠陥の少ない、高品質な SOS (Silicon on Sapphire) 基板の作製技術、及びその基板を用いた新しい DNA ハイブリダイゼーション検出方法の考案・作製・実証と、それらの技術に基づく、新たな DNA チップ事業の創出に関するものである。

本論文には、大きく分けて、 バイオ産業における新規事業創出に関わる調査、 新しい DNA チップの提案と基盤技術研究、 事業創出の実践という 3 つのポイントがあり、第 1 章から第 6 章で構成されている。各章の概要は以下の通りである。

第 1 章では、本研究の背景となるバイオ産業の市場動向と、それに立脚した本研究の目的と意義について述べた。この 20 年近くに亘って、バイオ産業は、IT 産業と共に 2 大成長産業と言われながら、2002 年に約 1.9 兆円と、IT 産業に比べると市場の立ち上がりは著しく遅れている。20 世紀末には、経済産業省主導で、2010 年の市場規模目標 25 兆円 (年 24% 成長) という国家プロジェクトがスタートしたが、現状は、成長率約 6% で目標には遠く及ばず、2010 年の市場予測は 2.9 兆円に留まっている。一般に、バイオ産業では、臨床試験を経ての認可取得が必要であり、実用化や市場創出までに時間を要するという性格を有する。しかしながら、今後の日本経済成長のためには、バイオ産業の飛躍的成長が必須要件であり、そのための取組みが必要と思われる。

本研究の目的・意義は、バイオ産業を、2020 年に、市場規模 25 兆円の一大産業に育てるべく、将来の新たな事業機会と要素技術について考察すると共に、比較的早期に大きな塊となるような新規事業創出の提案を行うことにある。

第 2 章では、第 1 のポイントである「バイオ産業における新規事業創出に関わる調査」について述べた。まず、2020 年に向けての社会環境変化やそれに伴って生じる社会ニーズについて調査した。その結果をもとに、バイオ産業における新たな事業機会に関して考察を行い、医療分野、特に遺伝子技術を利用した診断・治療に注目すると共に、その中での具体的な新規事業創出のアイテムを挙げた。

2020 年に向けての社会環境変化、その中でも特にバイオ産業との関係が深い項目として、少子高齢化傾向の促進、国民 (特に老人) 医療費負担増加等をデータとして確認することができた。そして、このような社会環境においては、中高年者を中心に健康志向が高揚し、病氣予防に対する意識や、安価でかつ完全に治癒する画期的治療方法への要望が強まっている

と思われる。今後の具体的ニーズとして、病気予防に関しては、糖尿病や高脂血症等の生活習慣病や癌への「かかりやすさ」を判定するリスク診断や、神経性疾患・家族性腫瘍等の遅発性遺伝病の発症予測をする発症前診断が、又、画期的治療方法に関しては、「薬の効き方」や「薬の副作用」の予測をして患者毎に最適な治療指針を決定するテーラーメイド医療、遺伝子創薬、そして遺伝子治療のように体質そのものを根本的に変えてしまう治療等が挙げられている。このように、2020年のバイオ産業においては、医療分野、特に遺伝子技術を利用した診断・治療に大きな市場創出の可能性をみることができる。

これからの医療分野においては、エレクトロニクスとバイオの融合がキーワードとなると思われる。前述のトレンドを実現するには、エレクトロニクスとバイオ両分野の科学及び要素技術に関して、2020年に向けて確立すべき多くの課題がある。例えば、エレクトロニクスに関して言えば、遺伝子を検出するための新たなセンシング技術であり、遺伝子技術を利用した診断・治療を行う際に不可欠な技術である。

遺伝子診断のポテンシャルとしては、HCV(C型肝炎ウイルス)、結核菌、クラミジア、HIV等の感染症、ヒト遺伝子を利用した、癌の薬剤感受性や予後のモニタリング、或いは一塩基多型(SNP)解析による生活習慣病診断等がある。これらのうち、感染症に関しては、10年以上前から、各種の遺伝子診断薬試薬キットが臨床現場で使用可能となっており、保険収載も進んでいる。その結果、約100億円の市場になっている。一方、ヒト遺伝子診断に関しては、各遺伝子の機能や、SNPと疾患との相関等の解明が十分に進んでおらず、まだ臨床検査での使用には至っていない。ヒト遺伝子診断においては、疾患や体質毎に特有のSNP検出がキー技術となるが、対象となる疾患のほとんどが複数の遺伝子が影響して発症するため、疾患や体質の判定には、多種類のSNP測定データが必要となり、従来検出方法では、多数回の検査を繰り返し行い、長時間を要することになる。今後の診断技術に対するニーズが、正確、受診者の負担小、簡便・迅速、安価と考えられることから、基板上に多種類のプローブDNAが固定化され、数百乃至数千回の検査でも短時間で行うことができる、DNAチップへの期待が増々高まるものと思われる。以上のことから、DNAチップに、大きなビジネスチャンスが存在することを認識することができた。

現在、DNAチップには、Affimetrix、宝酒造、日立ソフトエンジニアリング等が参入し、2003年で約63億円の国内市場を築いている。検出の手法としては、蛍光法が主流であるが、蛍光法は、測定の際に、各DNAに対して、蛍光標識という修飾やPCR法による増殖が必要であるため、手間と時間がかかる上、定量性に乏しいという問題がある。又、非特異的な反応が起

ることによって、精度が不十分という課題もある。加えて、装置価格が1台数百万円以上、チップ価格も1枚数万円から数十万円と高価であることもあって、使用は研究用に留まっている。上記のように、DNAチップは、遺伝子診断実用化のための武器としての期待が大きいですが、現状はとてこの期待に応えられるものではない。しかし、もし、標識・増殖・洗いが不要で測定時間が従来の半分以下、装置価格10万円以下、チップ単価5,000円以下となれば、前述のような社会ニーズにより、臨床検査に適用され、需要は爆発的に伸びるものと確信する。このようなDNAチップを実現するため、著者は、新しいDNA検出方式として、SOS基板を用いたLAPS (Light Addressable Potentiometric Sensor) 法を提案すると共に、併せて、この方式において必要な、SOSを基材としたDNAチップの製品化及び事業化について提案した。

第3章では、第2のポイントである「新しいDNAチップの提案と基盤技術研究」について述べた。新規事業創出の基盤となる技術として、高品質SOS材料技術、そのSOSを用いたLAPS法によるDNAハイブリダイゼーション検出、及び高品質SOSを作製する上で参考になった各種のヘテロ薄膜成長技術について述べた。

SOSは、通常のシリコンウェハに比べて、デバイスの高速化や低消費電力化が可能、素子間分離特性良好等の特長を有することから、1970年代後半から注目された材料であるが、従来の作製方法によると、シリコンとサファイアの間の格子定数や熱膨張率の違いにより、多数の結晶欠陥が発生するため、ニッチェ市場での使用に留まっていた。本研究においては、2段階エピタキシャル成長 (2-step Epitaxy) 法やダブルイオン注入法というSOS作製技術を提案し、この手法によって、結晶欠陥密度を著しく低減でき、MOSFET等のデバイス特性も改善できることを見出した。

LAPS法とは、半導体の表面電位の変化を、裏面から照射した光により生成する光電流量の変化により検出する手法である。従来、この手法は、pH測定や酵素反応検出等について検討されてきた。通常、光源として発光ダイオード(LED)や半導体レーザー(LD)を用い、電気的なスイッチング或いはミラーを使用して照射位置を走査することにより、半導体基板上の多数のポイントにおけるデータを短時間で取得できる。pHに関しては、約4分半で16,384点を測定したという報告もある。

著者は、従来用いられてきたバルクSi(シリコンウェハ)の代わりにSOSを使用することにより、生成する光電流量が増加して検出感度が向上することを見出した。さらに、このSOSの結晶欠陥低減により、約10倍の感度向上を達成した。又、DNAが元来負の電荷を有していることに着目し、半導体基板上に固定した1本鎖DNA(プローブDNA)に対して、相補的な塩

基配列からなる 1 本鎖 DNA が反応して、再び二本鎖の二重らせん構造を形成するハイブリダイゼーションがおこると、半導体上の電荷量変化によって半導体表面電位が変化するので、LAPS 法による検出が可能ではないかと考えた。実験の結果、結晶欠陥密度を低減した高品質 SOS を用いた LAPS 法において、1 pmol 以下の DNA ハイブリダイゼーションの検出が可能であることを確認し、前述のような新しい DNA チップが可能であることを実証した。

第 4 章では、第 3 のポイントである「事業創出の実践」について述べた。新規事業創出に向けて、ビジネスモデル、マーケティング戦略、技術戦略等について考察・策定を行った。

本研究においては、まず、DNA チップ事業を構築する上でのバリューチェーンモデルについて考察した。本研究における DNA チップや検出装置実現のためには、高品質 SOS 基板の開発・製造や LAPS 用基板への加工、プローブ DNA の合成と SOS 基板上への固定化、機器の開発・組立等、極めて広範囲に亘る要素技術や生産技術が必要である。又、幅広いマーケットチャネル形成の必要性、さらには、初期投資を極力抑え、事業開始当初から利益が出るようにしたい、という事情からも、自社内でバリューチェーン全体を統合することは不可能と判断し、自社は研究開発とマーケティングを担い、バリューチェーン全体のプロデューサとして、社外での各種製造・物流・販売等をコントロールするというモデルを選定した。

次に、そのバリューチェーンモデルに、具体的なプレーヤーを当てはめ、ビジネスモデルについて考察した。仮に、著者が、新しい DNA チップ事業を行うベンチャー企業を設立した場合に、SOS 基板売り、DNA アレイ付 SOS 基板 (DNA チップ) 売り、DNA アレイ付 SOS 基板 (DNA チップ) と機器のセット売り、そして ライセンスビジネスという 4 つの事業形態が考えられたが、DNA 固定化による付加価値アップが大であること、プリンター事業の例にみられるように装置売りは利益率が低い、等の理由から、DNA チップ売りを選択し、病院等への販売チャネルを有している医療・診断機器メーカーを売り先とした。

製品となる DNA チップは、製造コストが、チップサイズや DNA アレイ数に強く依存するため、製品仕様は、第 2 章で述べたチップ価格目標の達成を主眼において設定した。そして、その仕様をもとに、具体的に製造コストの試算を行い、目標達成の可能性について検証した。

マーケティング戦略については、最終顧客の設定、全国の病院数や延べの年間患者数に関する統計データに基づく潜在市場の見積もり、参入手順の策定等について述べた。

技術開発戦略については、開発課題とスケジュール、共同研究他の取組み等について述べているが、開発に当たっては、大学病院・バイオ関連企業・装置メーカー等との共同研究が必須であり、事業化の際の提携先という点も視野に入れて、早期にパートナーを決め、開発

体制を構築することが重要である。加えて、最先端の技術に基づく事業であることから、他社特許抵触の回避、他社とのクロスライセンス、事業防衛、ライセンス収入獲得等のために、特許戦略も極めて重要である。

第5章では、先に提案した新しいDNAチップ事業が、将来のバイオ産業に及ぼすインパクトについて、さらなる新規事業展開の可能性、日本経済への波及効果という2つの側面から解析した結果を述べた。

第6章では、本研究の総括を示した。

第1章 序論

1-1. 研究の背景と目的

バイオ産業は、遺伝子組換え、細胞培養、細胞融合等、バイオテクノロジーに立脚した産業であり、Table 1-1 に示したように、大きく分けて、研究支援分野、医療分野、アグリ分野、食品・化粧品分野からなる¹⁻¹⁾。この20年近くに亘って、バイオ産業は、IT産業と共に2大成長産業と言われてきたが、Table 1-2 のように、近年の成長率は6%前後であり、2002年の市場規模が約1.9兆円と、Fig.1-1 に示したIT産業の市場規模¹⁻²⁾に比べて、市場の立ち上がりは著しく遅れている¹⁻¹⁾。これまで市場規模が最も大きかった食品・化粧品分野は、健康エコナの伸び等はあるが、育毛剤の売上減少等の要因により、伸びが止まっている。又、次に大きな市場規模を有する医療分野も、成長は6%前後に留まっている。20世紀末には、経済産業省主導で、2010年の市場規模目標25兆円(年24%成長)という国家プロジェクトがスタートしたが(Table 1-3)¹⁻³⁾、現状は、成長率約6%で目標には遠く及ばず、2010年の市場予測は2.9兆円に留まっている¹⁻¹⁾。一般に、バイオ産業では、臨床試験を経ての認可取得が必要であり、実用化や市場創出までに時間を要するという性格を有する。しかしながら、今後の日本経済成長のためには、バイオ産業の飛躍的成長が必須要件であり、そのための取組みが必要と思われる。

Table 1-1. バイオ産業の主要分類



Table 1-2. バイオ産業の市場規模

単位：百万円、()内：対前年比%

| 分野 | 2000年 | 2001年 | 2002年 |
|----------|----------------|----------------------|----------------------|
| 研究支援分野 | 138,269 - | 168,035 (121.5) | 190,812 (113.6) |
| 医療分野 | 435,191 - | 461,186 (106.0) | 492,822 (106.9) |
| アグリ分野 | 169,090 - | 214,925 (127.1) | 260,760 (121.3) |
| 食品・化粧品分野 | 971,770 - | 969,350 (99.8) | 983,020 (101.4) |
| 合計 | 1,714,320 - | 1,813,496 (105.8) | 1,927,414 (106.3) |

出典：(株)富士経済調査レポート

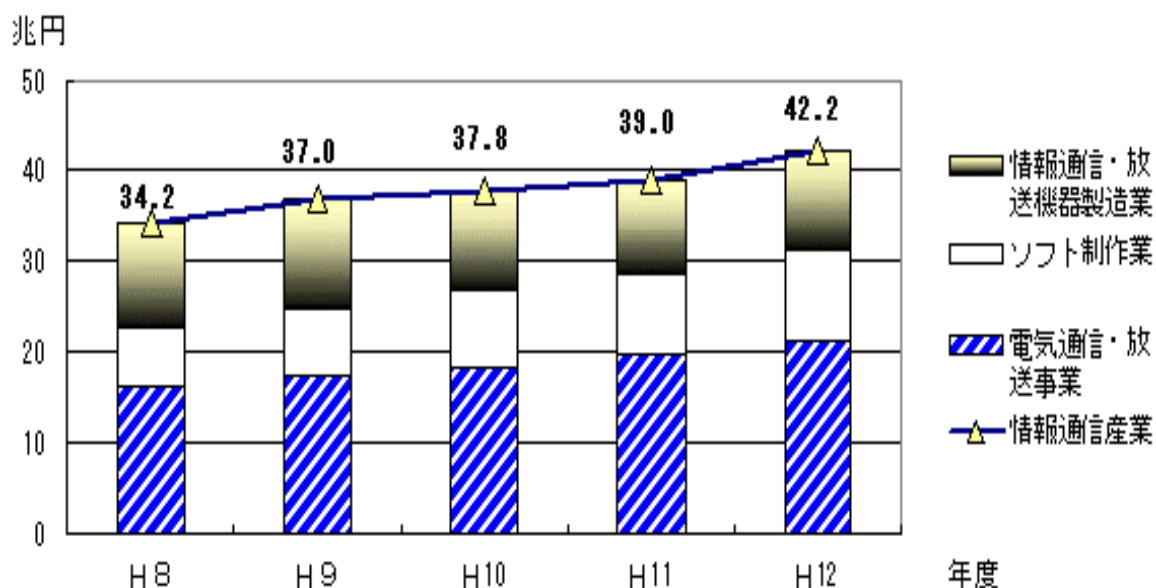


Fig. 1-1. IT産業の市場規模推移¹⁻²⁾

Table 1-3. バイオ産業に関する国家プロジェクトの例

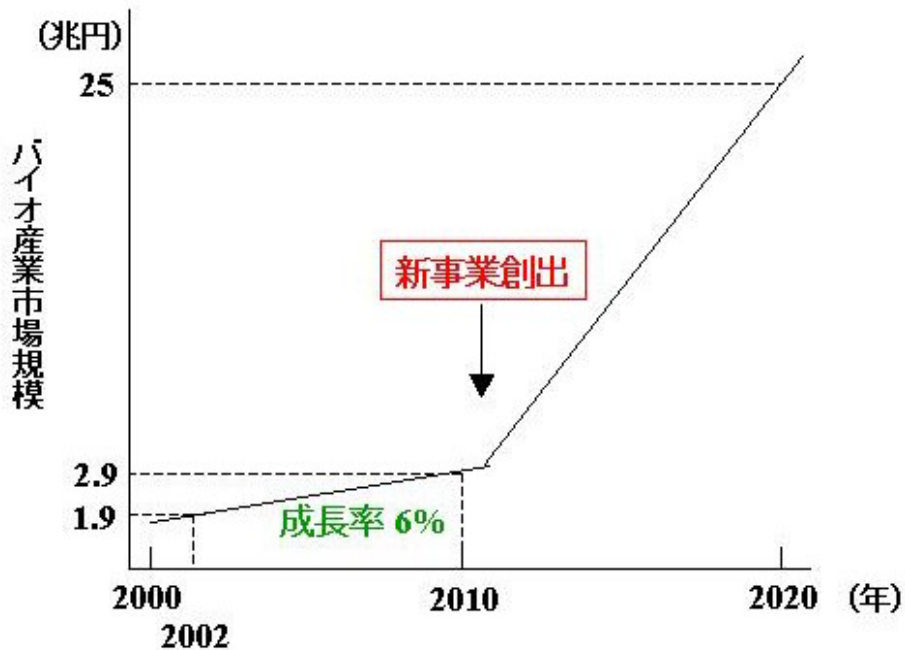
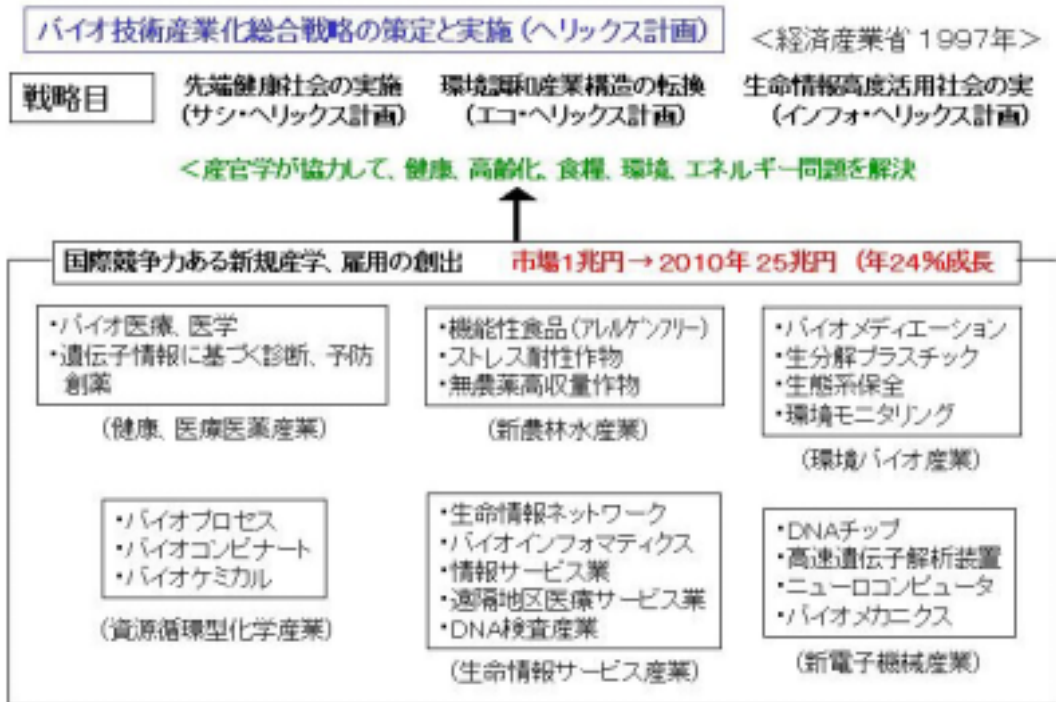


Fig. 1-2. 新事業創出によるバイオ産業市場成長の加速
(本研究の目的と意義)

本研究の目的は、Fig.1-2 に示したように、バイオ産業を、2020 年に、市場規模 25 兆円の一大産業に育てるべく、将来の新たな事業機会と要素技術について考察すると共に、比較的早期に大きな塊となるような新規事業創出の提案を行うことにある。

1-2. 論文のポイントと構成

本論文は、大きく分けて、バイオ産業における新規事業創出に関わる調査、新しい DNA チップの提案と基盤技術研究、事業創出の実践という 3 つのポイントから成り、第 1 章から第 6 章で構成されている。各章の概要は以下の通りである。

第 1 章では、本研究の背景となるバイオ産業の市場動向と、それに立脚した本研究の目的について述べた。

第 2 章では、第 1 のポイントである「バイオ産業における新規事業創出に関わる調査」について述べた。まず、2020 年に向けての社会環境変化やそれに伴って生じる社会ニーズについて調査した。その結果をもとに、バイオ産業における新たな事業機会に関して考察を行い、医療分野、特に遺伝子技術を利用した診断・治療に注目すると共に、その中での具体的な新規事業創出のアイテムを挙げた。

第 3 章では、第 2 のポイントである「新しい DNA チップの提案と基盤技術研究」について述べた。新規事業創出の基盤となる技術として、高品質 SOS 材料技術、その SOS を用いた LAPS 法による DNA ハイブリダイゼーション検出、及び高品質 SOS を作製する上で参考になった各種のヘテロ薄膜成長技術について述べた。

第 4 章では、第 3 のポイントである「事業創出の実践」について述べた。新規事業創出に向けて、ビジネスモデル、マーケティング戦略、技術戦略等について考察・策定を行うと共に、収益目標についても言及した。

第 5 章では、先に提案した新しい DNA チップ事業が、将来のバイオ産業に及ぼす効果について、さらなる新規事業展開の可能性、日本経済への波及効果という 2 つの側面から考察した結果を述べた。

第 6 章では、本研究の成果を総括し、最後に、今後の展望について述べた。

引用文献

- 1-1). バイオビジネス市場 2003、(富士経済、東京、2003)。
- 1-2). 社団法人電波産業会、平成 15 年電波産業調査統計、第 4 章 市場規模。
- 1-3). 日本バイオ産業人会議 (JABEX) 提言、ヘリックス計画「バイオ技術産業化総合戦略の策定と実施」概念図 (1999 年 7 月)。

第2章 バイオ産業におけるこれからの事業機会

2-1. はじめに

本章では、本論文の第1のポイントである「バイオ産業における新規事業創出に関わる調査」の結果と、調査結果に基づいた、バイオ産業における新たな事業機会の考察について述べる。具体的には、医療分野、特に遺伝子技術を利用した診断・治療に注目すると共に、その中での具体的な新規事業創出のアイテムを挙げる。プロセスとしては、まず、2020年に向けての社会環境変化やそれに伴って生じる社会ニーズについて調査を行った。

2-2. 2020年に向けての社会環境の変化

2020年に向けての社会環境変化のうち、特にバイオ産業との関係が深い項目として、少子高齢化傾向の促進、国民医療費負担増加、そして各種の規制緩和等を挙げることができる。Fig.2-1は、厚生労働省が2002年に発表した²⁻¹⁾、1950年から2050年までにおける高齢化の推移と将来推計であるが、65歳以上の人口比率増加及び14歳以下の人口比率減少が明らかであり、今後増々この傾向が顕著になっていくことが予想されている。又、Fig.2-2及び2-3は、国民医療費や老人医療費の推移を示したグラフ²⁻¹⁾⁻²⁾であるが、いずれも経済成長を大きく上回るペースで伸びていることがわかる。1991年からの10年間で国民医療費は約1.5倍に増加しており、中でも、65歳以上の人口比率増加傾向に合わせるように、老人医療費の伸び率が顕著である。

このような社会環境においては、中高年者を中心に健康志向が高揚し、病気予防に対する意識や、安価でかつ完全に治癒する画期的治療方法への要望が強まっていると思われる。そのことを裏付けるように、今後の具体的ニーズとして、病気予防に関しては、糖尿病や高脂血症等の生活習慣病や癌への「かかりやすさ」を判定するリスク診断や、神経性疾患・家族性腫瘍等の遅発性遺伝病の発症予測をする発症前診断が、又、画期的治療方法に関しては、遺伝子配列により「薬の効き方」や「薬の副作用」の予測をして、患者毎に最適な治療指針を決定するテーラーメイド医療、遺伝子創薬、そして遺伝子治療のように体質そのものを根本的に変えてしまう治療等が挙げられている²⁻³⁾。このように、2020年のバイオ産業においては、医療分野、特に遺伝子技術を利用した診断・治療に大きな市場創出の可能性をみることができると考えられる。

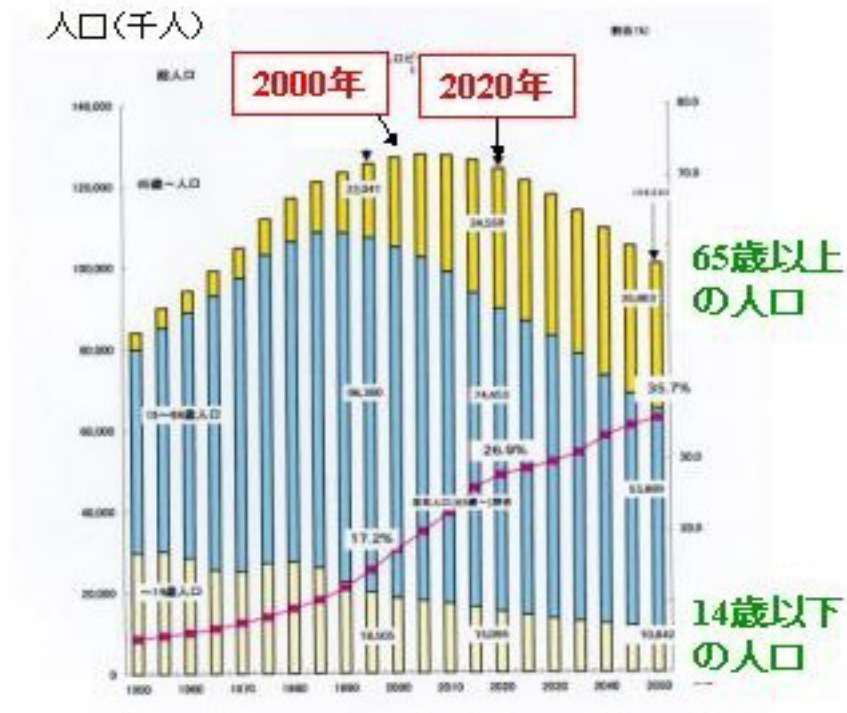


Fig. 2-1. 日本の総人口及び年齢構成の推移と将来推計（1950～2050年）²⁻¹⁾
 （国立社会保障・人口問題研究会「日本将来推計人口」）

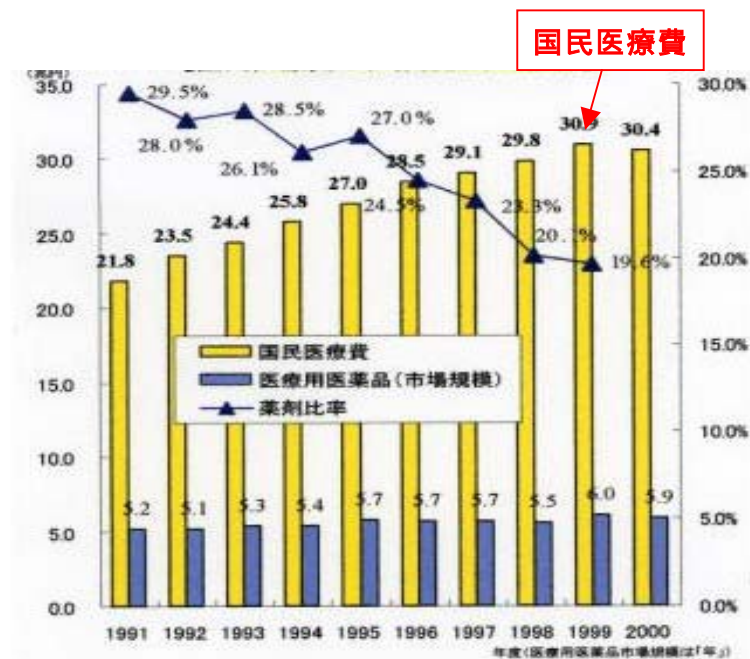


Fig. 2-2. 国民医療費と市場規模等の推移²⁻²⁾
 （厚生労働省「国民医療費」「薬事工業生産動態統計」等）

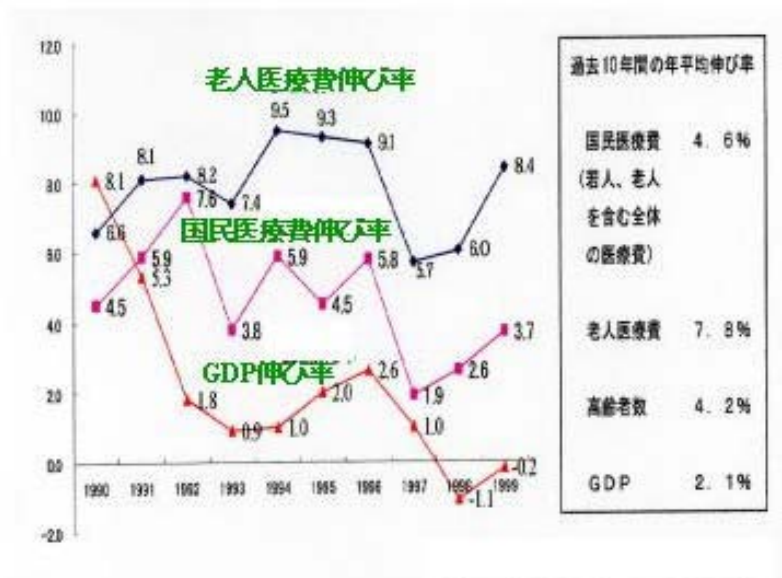


Fig. 2-3. 国民医療費・老人医療費の推移と経済の動向²⁻¹⁾

(内閣府「国民経済計算」、厚生労働省「国民医療費」)

2-3. 診断技術に対するニーズと現状

前項に述べたように、2020年には遺伝子技術を利用した診断の果たす役割が大きいと思われる。遺伝子診断のポテンシャルとしては、HCV(C型肝炎ウイルス)、結核菌、クラミジア、HIV等の感染症診断、ヒト遺伝子を利用した、癌の薬剤感受性や予後のモニタリング、或いは一塩基多型(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)解析による生活習慣病診断等がある²⁻⁴⁾。これらのうち、感染症に関しては、10年以上前から、各種の遺伝子診断薬試薬キットが臨床現場で使用可能となっており、保険収載も進んでいる。その結果、2002年には約100億円の市場になっている²⁻⁴⁾。一方、ヒト遺伝子診断に関しては、各遺伝子の機能や、SNPと疾患との相関等の解明が十分に進んでおらず、まだ臨床検査での使用には至っていない²⁻⁴⁾。

ヒト遺伝子診断においては、疾患や体質毎に特有のSNP検出がキー技術となるが、対象となる疾患のほとんどが複数の遺伝子が影響して発症するため、疾患や体質の判定には、多種類のSNP測定データが必要となり、DNAシーケンサ法、サザンブロット法、ノーザン法、タックマンPCR法等、従来の検出方法では、多数回の検査を繰り返し行い、長時間を要することになる²⁻³⁾。今後の診断技術に対するニーズが、正確、受診者の負担小、簡便・迅速、

安価であり、それらを満足するために、測定技術に対して、正確・高精度、定量性が高い、高感度であり少量のサンプルで測定可能、短時間、非侵襲、測定の工程数が少ない、一度に多項目の測定が可能等のことが求められると推測されることから、基板上に多種類のプローブ DNA が固定化され、数百乃至数千回の検査でも短時間で行うことができる、DNA チップへの期待が増々高まるものと思われる。以上のことから、DNA チップに、大きなビジネスチャンスが存在することを認識することができた。

2-4. 診断分野における技術開発ロードマップ

2-4-1. バイオとエレクトロニクスの技術融合の必要性

これからの医療分野においては、バイオとエレクトロニクスの融合がキーワードになると思われる。予知診断、日常モニタリング、遺伝子治療、テーラーメイド治療等を実現するには、バイオとエレクトロニクス両分野の科学及び要素技術に関して、2020 年に向けて確立すべき多くの課題がある。バイオ技術については、近年、ヒトの遺伝子構造がほぼ解明されたが、今後は、ポスト・ゲノムシーケンシング時代の課題として、それぞれの個人によるゲノム情報の違いであるゲノムの多型解析、ゲノムの多型に基づく個人間の機能発現の違いについて調べるゲノム機能解析、塩基配列のうちの一部だけが異なることによって、病気に対するかかりやすさや薬に対する反応が異なるという SNP の解析等が進められていく²⁻⁵⁾。そして、それらの進展に伴って、ゲノム医学やゲノム創薬、そして、必要な患者に必要な薬剤を必要な量だけ投与するテーラーメイド医療が実現に向かうと言われている²⁻⁵⁾。

ヒトの遺伝子構造の解明を行っていたゲノムシーケンシングの時代には、種々の新しいゲノム解析技術が開発され、シーケンシングが急速に進展してきたが、ポスト・ゲノムシーケンシングの時代においては、ゲノム創薬・テーラーメイド医療の実現に向けて、ゲノム解析技術のさらなるハイスループット化が強く求められる。このような背景のもと、半導体の大規模集積化をもたらした微細加工技術に基づく新たなゲノム解析技術の開発、遺伝子技術を利用した診断・治療にとって不可欠な遺伝子検出のための新たなセンシング技術の開発等、エレクトロニクス技術に対する期待も強い²⁻⁵⁾。

2-4-2. ゲノムシーケンシングから SNP 解析へ²⁻⁵⁾

ゲノム多型性とは、様々な人のゲノムを調べた時に、その塩基の変化が 1%以上の頻度で存在しているもので、いくつかの種類があるが、その中に、1 個の塩基が他の塩基に置き換わ

っている SNP がある。SNP は、数百塩基から 1000 塩基に 1 ヶ所程度の割合で存在していると考えられているので、30 億塩基あるヒトゲノム中には、300 万～1000 万の SNP があると推定されている。SNP は、他の多型と比べて数が大変多いために、ゲノム創薬やゲノム医療の領域では有用性が高いと言われている。SNP を解析することで、生活習慣病や癌等に関連した遺伝子の探索、病気へのかかりやすさ、薬に対する感受性の違い、薬に対する副作用の違いを知ることができる。従って、SNP 解析は、ゲノム医療やゲノム創薬の分野において必要不可欠である。今後のポスト・ゲノムシーケンシング時代には、次世代ゲノム解析技術として、半導体集積化技術に基づいたマイクロチップ・ナノチップテクノロジーが、SNP 解析等に応用され始めている。DNA チップもその 1 つである。

2-4-3. DNA チップによる SNP 解析

SNP 解析においては、オリゴヌクレオチドを固定した DNA チップが用いられる²⁻⁵⁾。DNA チップ上に、ターゲットとなる遺伝子の SNP 部位を認識できる配列のオリゴヌクレオチドを固定する。遺伝子を DNA チップにハイブリダイゼーションし、どのオリゴヌクレオチドにハイブリダイズしたかを検出することにより、SNP を検出できる。DNA チップを用いて SNP を検出する場合には、非特異的なハイブリダイゼーションの有無がその精度に大きく影響する。オリゴヌクレオチドの場合、一部非特異的なハイブリダイゼーションが検出されており、SNP 解析の精度が若干低い。この点を改善するために、マイクロ電極とマイクロアレイを組み合わせ、電圧をコントロールすることにより、非特異的なハイブリダイゼーションを全て取り除いて、SNP 検出の精度を飛躍的に高めるという方法も開発されている²⁻⁵⁾。

SNP 解析が進み、各種 SNP と疾患との相関が明らかになると、ターゲット DNA の塩基配列と完全に相補的な、20 塩基程度からなる短鎖の DNA (オリゴヌクレオチド) を合成する技術が確立し、Fig.2-4 に示したように、合成オリゴヌクレオチドプローブを使って変異を検出できるようになる²⁻⁶⁾。又、お酒に強いが弱いかが、アルデヒド脱水素酵素の 1 ヶ所の SNP で説明できたり、血中コレステロール濃度が、LDL 受容体の遺伝子多型により変わることがわかってきた²⁻⁷⁾、という例のように、臨床に有用な SNP を絞り込むことができれば、疾患や体質の判定のために調べるべき SNP の種類が少なくすむようになる。

以上のようなバイオ技術及びエレクトロニクス技術(センシング技術)の進歩によって、後に述べるような汎用 DNA チップの作製が可能となる。

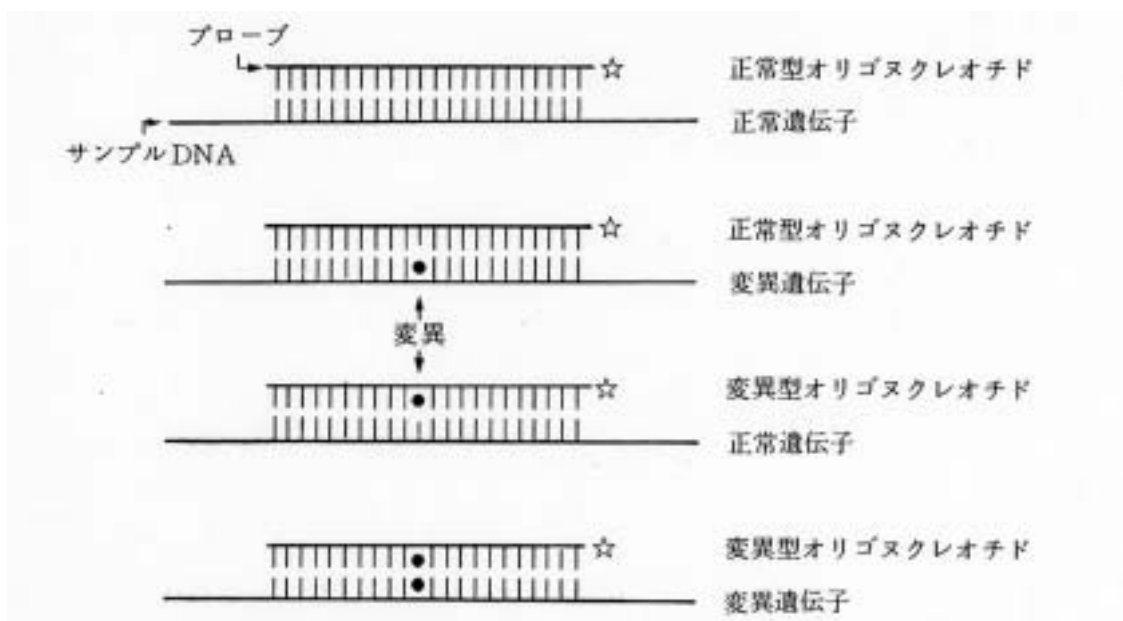


Fig. 2-4. オリゴヌクレオチドプローブによる一塩基変化検出の原理²⁻⁶⁾

2-5. DNA チップ技術の現状とイノベーションの必要性

Table 2-1 に、DNA チップ関連製品について、2002 年の国内市場規模とメーカーシェアを示した²⁻⁴⁾。DNA チップ作製装置、DNA チップ解析装置、DNA チップの市場規模は、各々12.9 億円、39.2 億円、55 億円であり、2003 年には、各々13.5 億円、47 億円、63 億円となっている。メーカーとしては、Affimetrix のチップを扱っているアマシャムバイオサイエンス、タカラバイオ、日立ソフトエンジニアリング等が、いずれの製品についても顔を出しており、特にアマシャムバイオサイエンスは高いシェアを持っている。

従来から、DNA ハイブリダイゼーションの検出方法としては、様々な種類があるが、最終的には、放射線、発色、蛍光、化学発光のいずれかを検出しているものがほとんどである²⁻⁶⁾。Table 2-2 は、参入企業を、検出方法別に分類した表であるが、現状、DNA チップの検出手法としては蛍光法が主流であり、多数の企業が参入している²⁻³⁾。しかしながら、蛍光法は、測定の際、DNA チップに対して蛍光標識という修飾や PCR 法による増殖が必要であるため、手間と時間がかかる上、定量性に乏しいという問題がある。又、非特異的なハイブリダイゼーションの影響で精度が十分でない²⁻⁵⁾、測定は数千種類が限度でさらなるハイスループットが望

Table 2-1. DNAチップ関連製品の国内市場規模と販売シェア（2002年）²⁻⁴⁾

| 品目 | 販社 | 販売実績(百万円) | シェア(%) |
|------------|--------------------|-----------|--------|
| DNAチップ作製装置 | アマシムバイオサイエンス | 270 | 20.9 |
| | 日立ソフトエングニアリング* | 300 | 23.3 |
| | 効ラバイオ | 200 | 15.5 |
| | ニッポンカノクラスタ | 160 | 12.4 |
| | ロシュダイアグノスティックス | 140 | 10.9 |
| | その他 | 220 | 17.0 |
| | 合計 | 1,290 | 100.0 |
| DNAチップ解析装置 | アマシムバイオサイエンス | 1,900 | 48.5 |
| | ハーキング/エルマーライフサイエンス | 450 | 11.5 |
| | 日立ソフトエングニアリング* | 400 | 10.2 |
| | 効ラバイオ | 550 | 14.0 |
| | EMES機器 | 220 | 5.6 |
| | ロシュ | 100 | 2.6 |
| | その他 | 300 | 7.6 |
| | 合計 | 3,920 | 100.0 |
| DNAチップ* | アマシムバイオサイエンス | 3,500 | 63.6 |
| | 日本ヘクトン | 600 | 10.9 |
| | 効ラバイオ | 600 | 10.9 |
| | 特殊免疫研究所 | 400 | 7.4 |
| | 日立ソフトエングニアリング* | 200 | 3.6 |
| | その他 | 200 | 3.6 |
| | 合計 | 5,500 | 100.0 |

Table 2-2. DNAチップの技術動向と参入企業

| 修飾、増殖 | インターレータ | 非修飾 |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;">蛍光法</p> <p style="text-align: center;">Affymetrix社</p> <p>BioMerieux社, Genetics Institute社, Metabolex社, Amersham/Pharmacia社, Molecular Dynamics社, HewlettPackard社, RocheMolecularSystems社, RocheBioscience社, Hoffman-LaRoche社, Oncorimed社, Merck社, Pfizer社, 宝酒造</p> | <p style="text-align: center;">アパロ外リク法</p> <p style="text-align: center;">TUM社 富士フィルム&九大</p> | <p style="text-align: center;">エリア法(オリンパス) 【装置が大掛かり】</p> <p style="text-align: center;">質量センサ(東工大) 【マルチアレイ化が困難】</p> |
| <p>磁気ビーズ法 蛍光マイクロビーズ法</p> | <p style="text-align: center;">蛍光法</p> <p style="text-align: center;">九大 マイクロテック・ニチオン</p> | <p style="text-align: center;">FET法(トロー)</p> |
| <p style="text-align: center;">修飾LAPS法 (Molecular Device社)</p> | | <p style="text-align: center;">非修飾LAPS法</p> |

→ 簡便

注) LAPS : Light Addressable Potentiometric Sensor

まれている²⁻⁸⁾等の問題もある。加えて、装置価格が1台数百万円以上、チップ価格も1枚数万円から数十万円と高価であることもあって、使用は研究用に留まっている²⁻³⁾。上記のように、DNAチップは、遺伝子診断実用化のための武器としての期待が大きいですが、現状はとてこの期待に応えられるものではない。現在、感染症診断用遺伝子診断薬キットは、単価3,000円前後で販売され、臨床用として出回っている²⁻³⁾が、同様にチップ単価5,000円以下で、装置価格10万円以下、かつ標識・増殖・洗いが不要で測定時間が従来のおおひ以下、となれば、前述のような社会ニーズにより、臨床検査に適用され、需要は爆発的に伸びるものと確信する。

2-6. まとめ

本章では、バイオ産業における新規事業創出に関わる調査の結果をもとに、事業機会についての考察を行った。2020年に向けて、少子高齢化傾向の促進や国民医療費負担の増加が予測されている中、診断・治療に対して、今後、生活習慣病や癌へのかかりやすさを判定するリスク診断、薬の効き方や副作用の予測、体質そのものを変えてしまう治療等のニーズが強くなる。これらのニーズを満足するには、診断・治療への遺伝子技術の利用が必須であり、DNAチップが、様々な面で有用であると考えられる。しかしながら、現在のDNAチップは、1枚数万円から数十万円と極めて高価であり、検出用の装置も1台数百万円以上するために研究用に留まっている。従って、診断・治療に使用できるDNAチップを提供することができれば、大きな事業機会に繋がるはずであるという結論に至った。

引用文献

- 2-1). 厚生労働省、「生命の世紀」を支える医薬品産業の国際競争力強化に向けて ～ 医薬品産業ビジョンの概要～（平成 14 年 8 月 30 日） <<参考資料集>> .
- 2-2). 厚生労働省、「生命の世紀」を支える医薬品産業の国際競争力強化に向けて ～ 医薬品産業ビジョンの概要～（平成 14 年 8 月 30 日）.
- 2-3). 遺伝子診断に関する市場動向調査 2002 年版、（矢野経済研究所、東京、2002）.
- 2-4). バイオビジネス市場 2003、（富士経済、東京、2003）.
- 2-5). 松永 是監修、DNA チップ応用技術、（シーエムシー、東京、2000） p.124.
- 2-6). 高橋豊三著、DNA プロブの開発技術、（シーエムシー、東京、2000）.
- 2-7). 松永 是監修、DNA チップ応用技術、（シーエムシー、東京、2001） p.30.
- 2-8). 渡辺慎哉、「DNA チップ,」現代医療 32 (2000) 145.

第3章 新しいDNAチップの提案と基盤技術研究

3-1. はじめに

本章では、本論文の第2のポイントである「新しいDNAチップの提案と基盤技術研究」について述べる。基盤技術研究は、第1にSOS(Silicon on Sapphire)基板の高品質化、具体的には結晶欠陥低減を中心とする結晶性向上、表面粗さの低減等、第2に高品質SOS基板のLAPS法への適用とそれによる高感度化、第3にSOS-LAPS法によるDNA検出可能性の検証であり、これらを達成したことにより、新たなDNAチップの提案に繋がった。

本章では、直接は本研究の新しいDNAチップと関係していないが、SOSを高品質化する上で参考になったヘテロ薄膜成長、即ち異種基板上への各種薄膜成長技術に関する研究についても併せて述べる。

3-2. 新たなDNAチップの提案

2-5項で述べた、チップ単価5,000円以下、装置価格10万円以下、かつ標識・増殖・洗いが不要で測定時間が従来の半分以下という仕様を満足するDNAチップを実現するために、本論文においては、新しいDNA検出方式として、SOS基板を用いたLAPS(Light Addressable Potentiometric Sensor)法を提案する。LAPS法の詳細、及びLAPS法によるDNA検出実験の結果については後述する。Fig.3-1には、従来のDNAチップと本研究において提案する新しいDNAチップとの比較を示した。又、Fig.3-2に、この方式において必要な、SOSを基材としたDNAチップのイメージを示した。5mm角のSOS基板上に、種類が異なる5×5程度のプローブDNAアレイが形成された構造を有している。1点のサイズは、数百 μm である。

3-3. 高品質SOS材料技術

3-3-1. SOSとは

SOSは、Fig.3-3(a)のように、サファイア基板上に薄いSi層が形成された構造をしており、単結晶基板上へのSiヘテロエピタキシャル技術により作製できたため、近年注目されているSOI(Silicon on Insulator)基板の中であって、Fig.3-3(b)のSIMOXや貼り合わせSOI等に先駆けて、最も早く基板やデバイスの開発がスタートし、実用化された基板材料である。

SOS基板は、通常SOI基板が共通に有している、寄生容量低減による高速化・低消費電力化、高耐熱性等のバルクSiに対する特長に加えて、下地であるサファイア基板が絶縁性で、 SiO_2

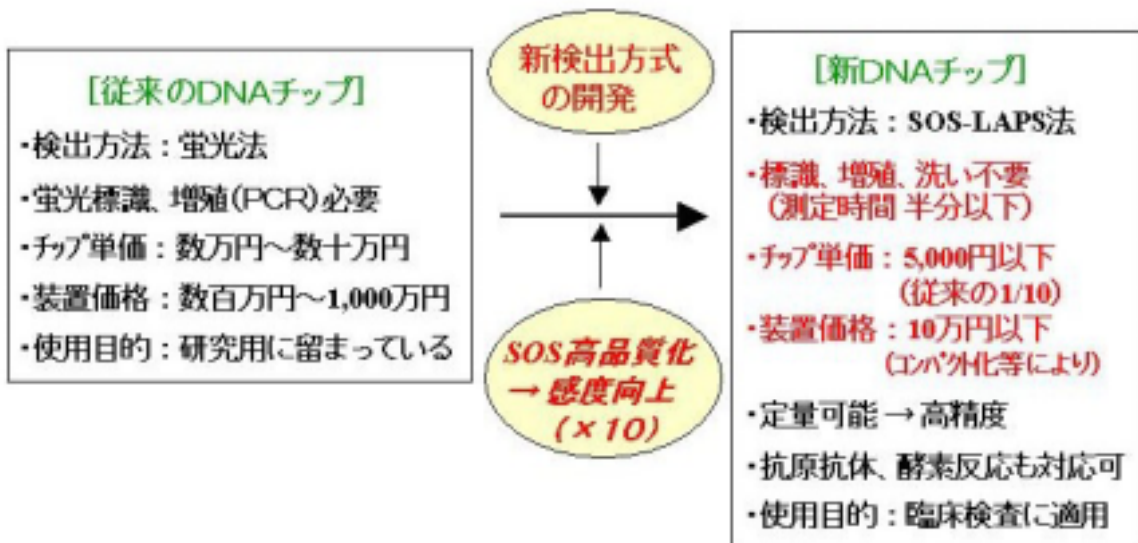


Fig. 3-1. 新しいDNAチップの提案（従来のDNAチップとの比較）

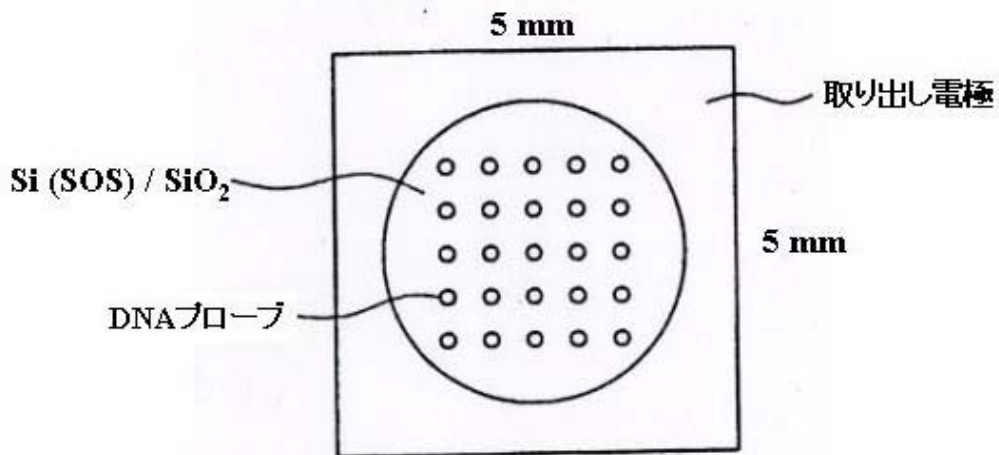


Fig. 3-2. SOSを基材とするDNAチップの模式図

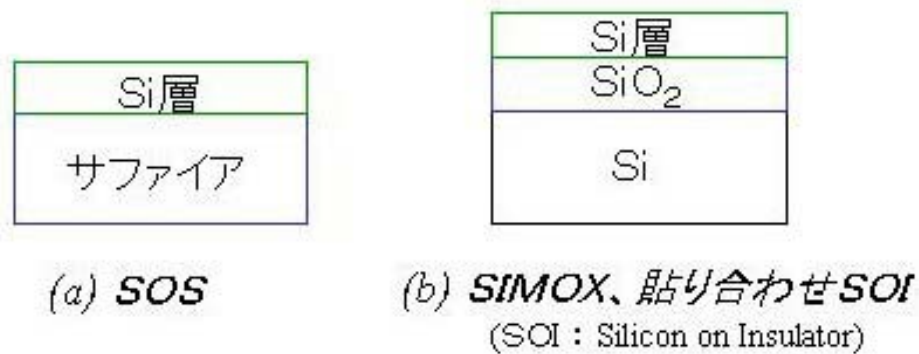


Fig. 3-3. SOSとSOIの断面構造模式図

に比べて熱伝導率が高いことから、他の SOI 基板に対して、次のような優位性を持っている³⁻¹⁾。

- (1) 素子間分離性に優れる。
- (2) 耐放射線性が高い。
- (3) 寄生バイポーラ効果が小さくドレイン耐圧が高い。
- (4) セルフヒーティングの影響がない。
- (5) 寄生高周波カップリングが小さいので、特性が良好な受動素子（コイル、インダクタ等）を形成できる。

しかしながら、SOS は、六方晶の結晶構造を持つサファイア上に、立方晶の結晶構造を持つ Si を成長する難しさがある上に、両者の格子定数や熱膨張率に大きなミスマッチがあるために、Si 膜中には結晶欠陥が導入されやすかったり、大きな弾性圧縮歪みが生じやすい³⁻²⁾。そして、このことが、高品質の基板や高性能のデバイスを作製する上での障害となり、SIMOX や貼り合わせ SOI に主役の座を譲って、人工衛星に搭載するような耐放射線デバイスのようなニッチ市場での使用に留まっていた。

3-3-2. 従来の SOS 基板作製方法と問題点

サファイア(0001)面上に Si(111)単結晶膜が成長することは、1964 年に Manasevit により最初に見出された。その後、Si 単結晶膜の品質を向上させる研究が、基板材料と結晶面、基

板表面処理方法及び Si 成長法に関してなされ、基板面としては、Si(001)が成長するサファイア面が、又、成長方法としては、比較的低温で結晶成長できる SiH₄ ガスの熱分解による化学的気相成長(CVD)法が主として研究されてきた。しかしながら、このようなエピタキシャル成長膜は、積層欠陥・双晶・転位・粒界等、多数の結晶欠陥を含んでいた。これらの結晶欠陥は、特に、サファイアとの界面には多く存在し、膜厚増加に伴って、界面から離れるほど減少する傾向があった。

このように結晶性には問題はあったが、他の SOI 基板がまだできていないという状況下において、同一チップ上の素子間分離が完全にでき、チップ上の寄生容量が小さい SOS は、高速・低消費電力デバイス作製に適した基板として一時注目され、1970 年代後半から 1980 年代前半にかけて、SOS 基板を用いたデバイス開発が盛んに行われた。

例えば、1978 年、東芝の前口らは、ゲート長 4 μm の NMOS プロセスによる 1300 ゲートのレジスタと、それを用いた 16 ビットマイクロプロセッサを発表すると共に、SOS デバイスが同デザインのバルクデバイスに比べて高速であることを示した³⁻³⁾。又、16 ビットマイクロプロセッサは、実際に、東芝のミニコン T-88000 に搭載された。1981 年、東芝の磯部らは、ゲート長 2 μm で 4kSRAM を作製し、電源電圧 5V でアクセス時間 18nsec を報告している³⁻⁴⁾。当時、同デザインのバルク Si 上の SRAM がアクセス時間 22nsec であった。消費電流は、バルク Si の約半分であった。

国内では、半導体メーカーによる高速・低消費電力デバイスの開発の他に、通商産業省主導による耐環境性デバイス開発プロジェクトが実施され、SOS 基板を用いた耐放射線素子の開発が進んだ。一方海外でも、1980 年代には、耐放射線強化デバイスに関する発表が行われた。Harris と Hughes は、SOS 基板上に作製した 64kSRAM の耐放射線特性を評価し、Total Dose 1Mrad、Single Event Upset (SEU) 10⁻¹²errors /bit·day 以下と報告している³⁻⁵⁾。David Sarnoff Research Center は、SOS デバイスでさらに高い耐放射線性を達成した³⁻⁵⁾。

当時発表されたデバイスは、前述の基板品質との関係で、Si 層を 0.5 μm 以上と厚くしていた点、メサエッチング技術を利用して、Si 島を形成することによって素子間分離を行っていた点³⁻⁶⁾等が特徴であるが、それでも、結晶欠陥に起因して、NMOS と PMOS のリーク電流が、バルクに比べて 10~100 倍高いという問題を抱えていた³⁻⁴⁾。そこで、界面の結晶欠陥の低減について検討が行われた。

1979 年、HP の S.Lau らは、シリコンイオン注入により、サファイアとの界面近傍をアモルファス化した後、熱処理を施すことによって、表面に残った結晶層を核にして、界面側に向

かってアモルファス領域を再結晶化するという、固相エピタキシャル成長(SPE:Solid Phase Epitaxy)法を提案した³⁻⁷⁾。Fig.3-4 の断面 TEM 写真からわかるように、SPE 法により、SOS 層、特にサファイアとの界面近傍の結晶欠陥が著しく減少した。

さらに、1980 年に、東芝の吉井らは、SPE 法により界面側の結晶性を改善した後に、さらに表面側にシリコンイオンを注入してアモルファス化し、再度熱処理により界面側から表面側に向けて再結晶化をするという Double SPE(DSPE)法について報告した³⁻⁸⁾。DSPE 法によって、従来の SPE 法よりも、さらに結晶欠陥が低減し、それに伴って実効移動度の向上(Fig.3-5³⁻⁸⁾)、リーク電流の低減(Fig.3-6³⁻⁸⁾)が達成された。

Reedy らは、厚さ $0.5\mu\text{m}$ 前後のエピタキシャル Si 層に SPE プロセスを施した後、Si 層の酸化と、表面に形成された SiO_2 層のエッチング除去の工程を加えて Si 層を薄くするプロセスにより、サファイア上に、厚さ 100nm 程度の Si 層を形成した³⁻⁹⁾。

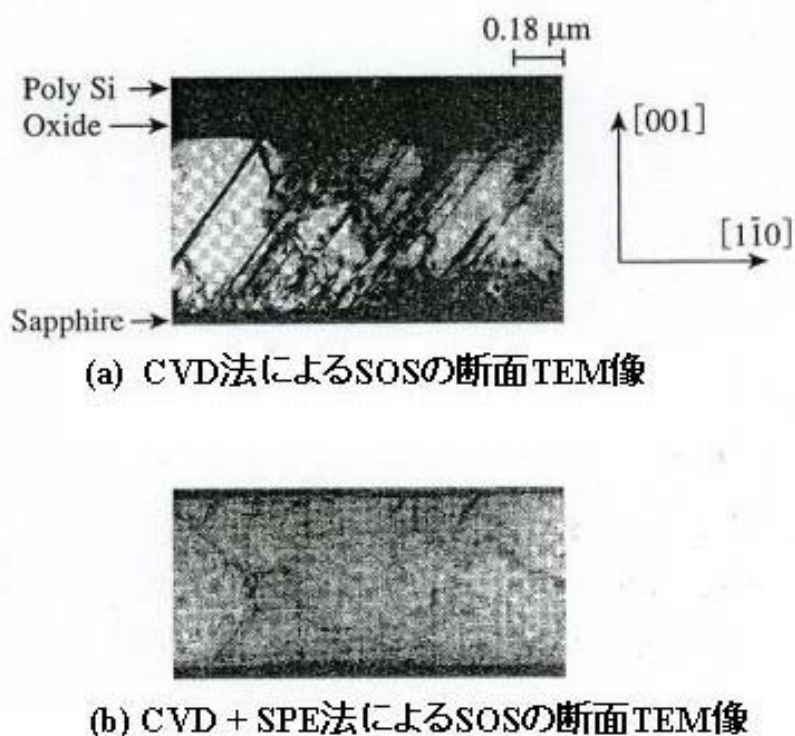


Fig. 3-4. 固相エピタキシャル成長(SPE)法による結晶欠陥低減

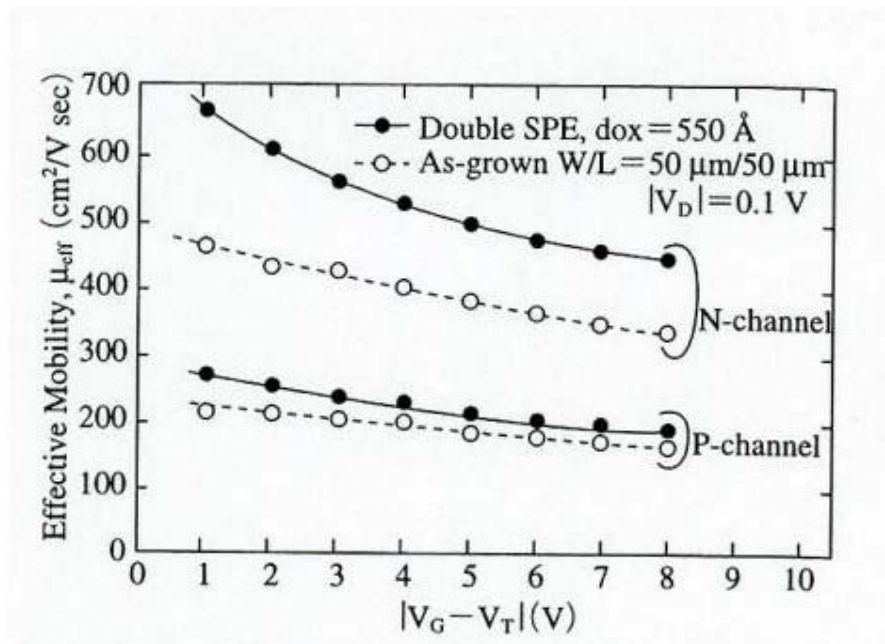


Fig. 3-5. Double SPE 法による実効移動度の向上³⁻⁸⁾

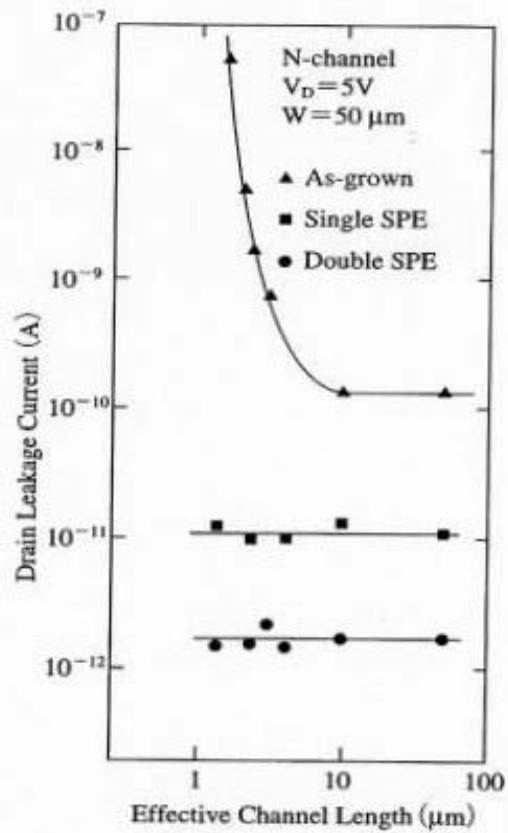


Fig. 3-6. Double SPE 法によるリーク電流の低減³⁻⁸⁾

このようにして、SOS の結晶性は顕著に改善されたが、まだ、かなりの結晶欠陥が残っていた。加えて、従来の SOS は、バルク Si に比べて 1 桁以上表面粗さが大きかった。その結果、SOS 基板上に作製された MOSFET は、 $1/f$ ノイズが高い、ドリフト移動度が低い、ゲート酸化膜の信頼性が低い等、性能面の問題を残すこととなった。

3-3-3. 高品質 SOS 基板作製方法の提案

本項では、前項で述べた、結晶欠陥や表面粗さを低減し、デバイス特性を改善するために、2 段階エピタキシャル成長法、ダブルイオン注入法、水素アニール法という 3 つの手法を提案する。

(a) 2 段階エピタキシャル成長法

2 段階エピタキシャル成長法は、Fig.3-7 のような工程からなる。初めの SOS 基板は、CVD 法等によって Si 層をエピタキシャル成長した直後のもの(as grown)、若しくは as grown SOS にさらに SPE プロセスを施したものである。SPE プロセス条件の一例を以下に示す。(1102) 面サファイア基板上に、CVD 法により、厚さ 280nm のエピタキシャル成長 Si 層を形成する。次に、その Si 層に対して、加速電圧 185keV、ドーズ量 $6.0 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2}$ で、Si イオン注入を行い、Si 層のうちのサファイア界面側をアモルファス化する。アモルファス化を効率的に行うため、イオン注入工程中は基板の温度を 0 に保つ。Si イオン注入の後、窒素雰囲気中での熱処理を施す。熱処理は、まず 550 で、続いて 900 でという 2 段階で行う。

次に、2 段階エピタキシャル成長法の処理条件について述べる。まず、酸素と水素の混合ガスを用いて、Si 層のうち、サファイア界面側 100nm 程度を残して、上部を熱酸化する(図中工程 1)。次に、BHF(buffered HF)で、形成された熱酸化膜を除去する(図中工程 2)。そして、残った 100nm 程度の Si 層をシード層として、その上に、新たな Si 層をエピタキシャル成長する(図中工程 3)。新たな Si 層の成長は、超高真空 CVD(UHV-CVD : ultra high vacuum CVD)法により行った。結晶性の改善された Si シード層の上に、ホモエピタキシャル成長をさせるので、結晶欠陥の低減が期待できる。UHV-CVD 法により成長を行うことで、シード層表面或いは成長中の Si 酸化物形成が少なく、より結晶性の良好な Si 層を形成することができる。

(b) ダブルイオン注入法

ダブルイオン注入法は、Fig.3-8 のような工程からなる。SPE プロセスを施した SOS を出発

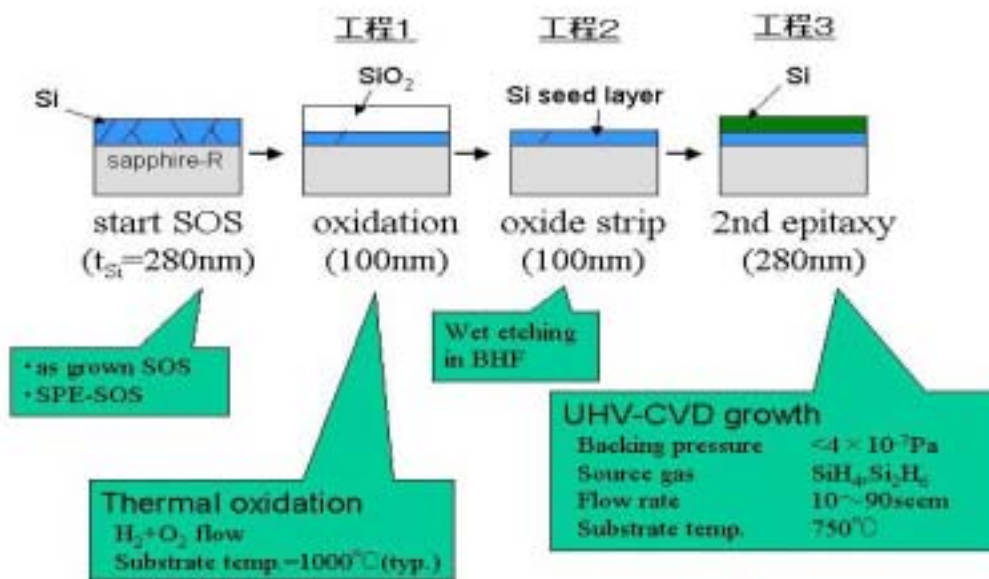


Fig. 3-7. 2段階エピタキシャル成長法によるSOS作製手順と条件

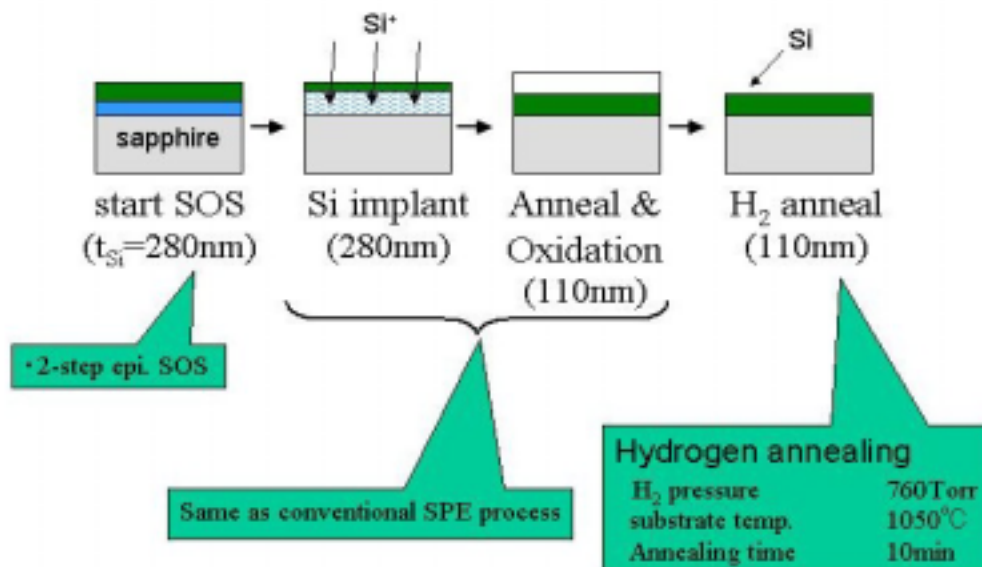


Fig. 3-8. ダブルイオン注入法によるSOS作製手順と条件

材料とする、2段階エピタキシャル成長法によって作製した厚さ 280nm の Si 層に対し、前述の SPE プロセス条件と同様の条件にて、Si イオン注入と熱処理を施す。この場合、固相エピタキシャル成長の核となる表面側の結晶性が、通常の SPE 法の場合に比べて圧倒的に高いため、ダブルイオン注入法により形成される SOS の結晶性は、2段階エピタキシャル成長法による SOS よりもさらに高くなる。

(c) 水素アニール法

表面粗さ低減のために、ダブルイオン注入法により作製した SOS に対し、水素雰囲気下、1050 で 10 分間熱処理を行った。

3-3-4. 高品質 SOS 基板の物性とデバイス特性に対する効果

3-3-4-1. 結晶欠陥の低減について

SOS 中の結晶欠陥密度の評価は、以下の手順で行った。

基板をメタノール中で超音波洗浄する。

2% HF 水溶液を用いて表面の自然酸化膜を除去する。

純水でオーバーフローする。

I_2 (4g) + KI (12g) + メタノール (40 mL) + H_2O (40 mL) + HF (3 mL) の割合で混合したエッチング液に基板を 45 秒間浸す。

純水でオーバーフロー後、先の 、 を繰り返す。

走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて単位面積当たりのエッチピット数を測定する。

Fig.3-9 は、2段階エピタキシャル成長法による処理前後の結晶欠陥密度の変化を示している。スタート材料が、as grown SOS、SPE-SOS のいずれの場合も、結晶欠陥が顕著に低減していることがわかる。特に、サファイアとの界面近傍の結晶性が向上している SPE-SOS をスタート材料にした場合には、2桁以上の結晶欠陥密度低減が達成され、ほとんど欠陥が見えなくなっている。

結晶欠陥の低減は、断面透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察からも確認することができる。Fig.3-10 は、SPE-SOS と、SPE プロセス後に 2段階エピタキシャル成長法の処理を施した SOS の断面 TEM イメージ像である。電子線は、Si<110>面に平行な向きに入射した。Fig.3-10(b) は、SPE-SOS の断面である。Fig.3-10(a)の as grown に比べると大幅に結晶欠陥が減少しているが、Si { 111 } 面に沿って積層欠陥が残留していることがわかる。一方、2段階エピタキシ

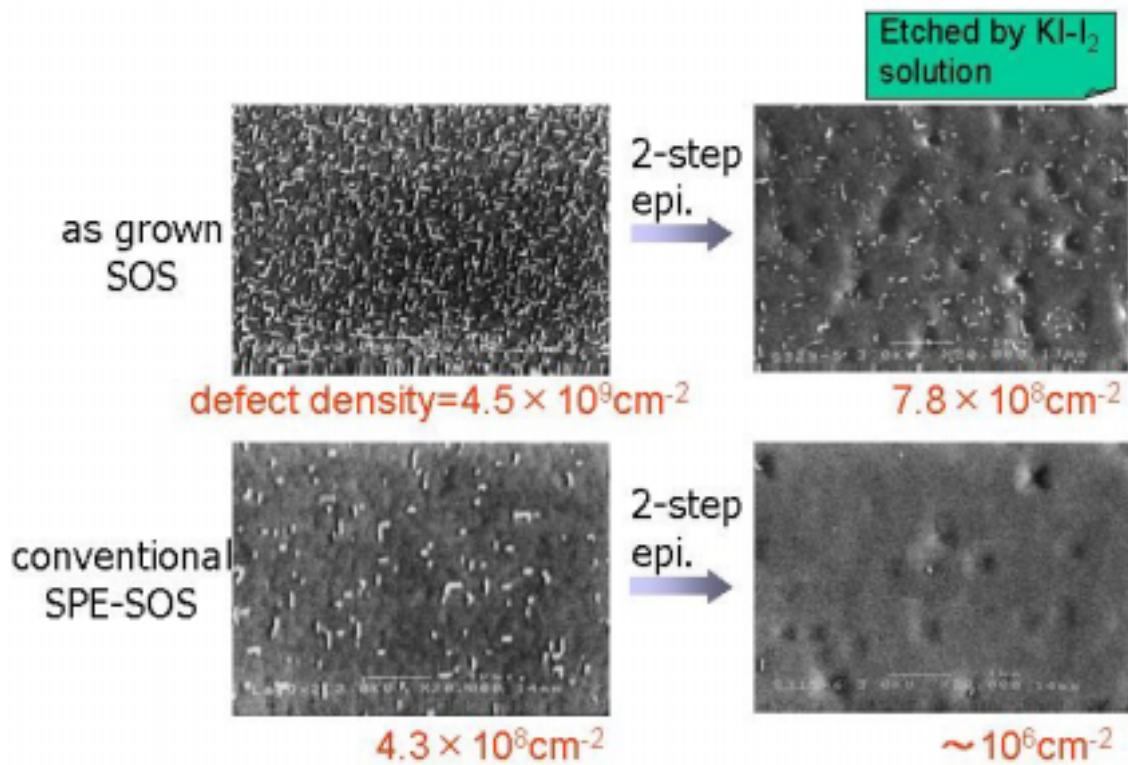


Fig. 3-9. 2段階エピタキシャル成長法処理前後での結晶欠陥密度の変化

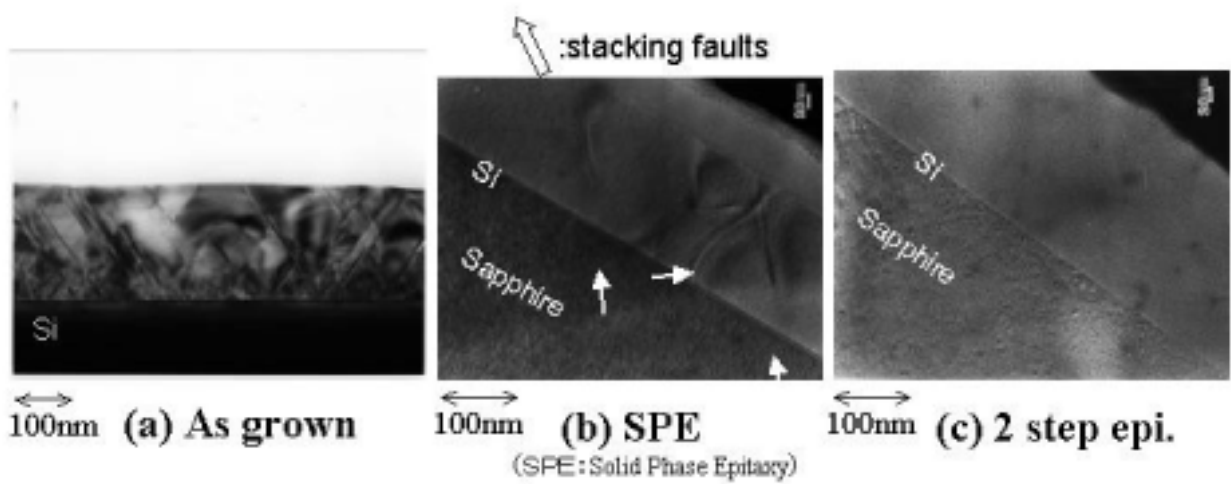


Fig. 3-10. 各種SOSの断面TEM像

シャル成長法による SOS については、積層欠陥他いかなる欠陥も見られない(Fig.3-10(c))。

2 段階エピタキシャル成長法によって結晶欠陥密度が低減するメカニズムについて、Fig.3-11 に模式的に示した。結晶 Si を熱酸化する際に、Interstitial Si 原子が、Si 層中を拡散することが知られているが、この拡散 Si 原子が、積層欠陥等と結合して欠陥低減に繋がる。結果として、熱酸化膜除去後に残るシード層は結晶欠陥が少なく、シード層上にホモエピタキシャル成長によって形成される Si 層は、結晶欠陥のない高品質なものになると考えられる。

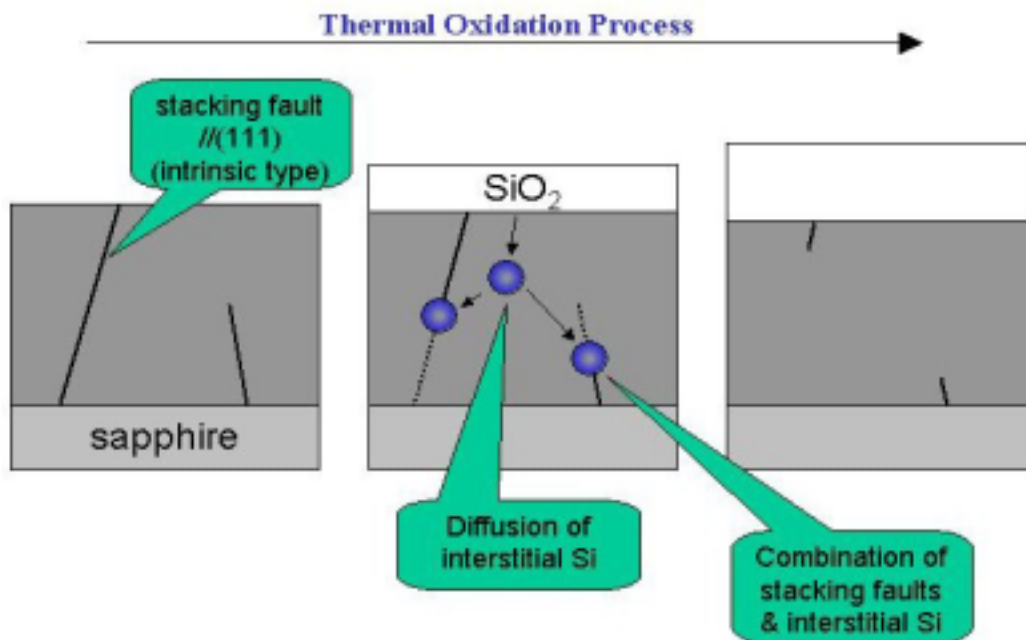


Fig. 3-11. 2 段階エピタキシャル成長法による結晶欠陥低減のメカニズム

3-3-4-2. 結晶性の改善について

SOS の品質評価の手法として、前項で述べた結晶欠陥密度の他に、基板に平行な Si(004)面と垂直な Si(040)面の、X線回折ロッキングカーブ半値幅(FWHM : full-width at half maximum)の測定を行った。又、X線の入射角度を小さくして、侵入深さを小さくすることにより、FWHM の深さ方向分布も併せて測定した。

Fig.3-12 に、基板面に平行な Si(004)面と垂直な Si(040)面の FWHM データをまとめた。従来の SPE プロセスによる SOS に対して、シード層(Seed)、2 段階エピタキシャル成長法(2-step epi.)、ダブルイオン注入法(D.I.)の各処理を施すに伴い、FWHM の値が減少し、結晶性が向上していることがわかる。又、SPE プロセス以降、基板に垂直な面の方が FWHM の値が小さいという点が特徴的である。Fig.3-13 は、FWHM の深さ方向分布を示している。この図より、提案した 3 種類の手法が、Si 層全体に亘って、同様に、結晶性を改善する効果を有することがわかる。

Dr. Cristoloveanu と Dr. Hefyene は、各種 SOS について、擬似 MOS トランジスタのチャンネル移動度を測定することによって、Si 層とサファイア界面の特性評価を行った³⁻¹⁰⁾。Table 3-1 に結果を示した。2 段階エピタキシャル成長法やダブルイオン注入法による SOS において高いチャンネル移動度が得られており、これらの手法によって界面特性が著しく改善されたことが示唆された。

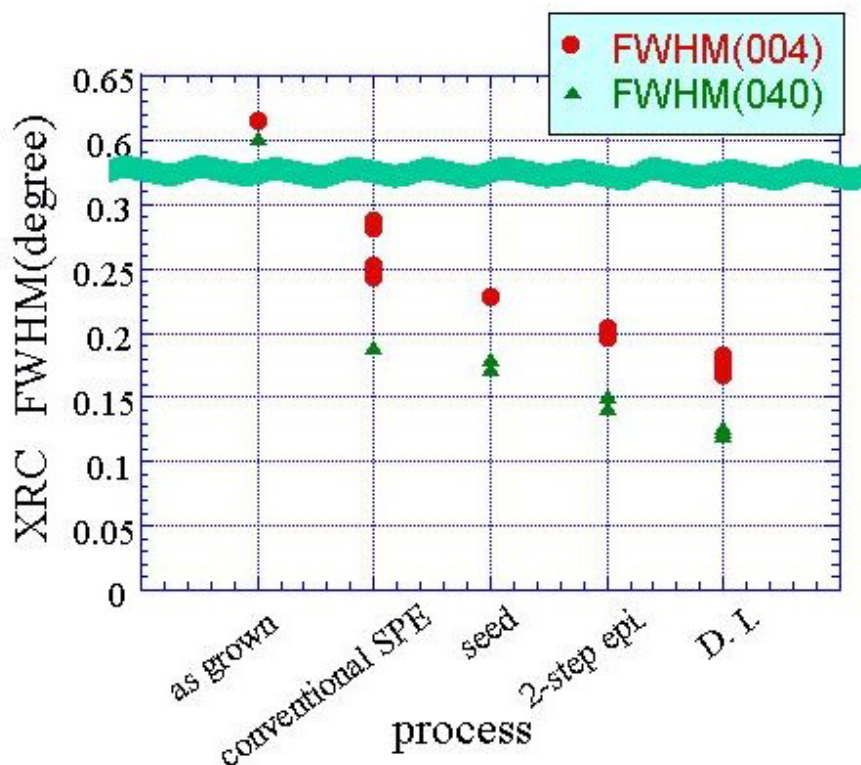


Fig. 3-12. 各種 SOS の X 線回折ロックアップカーブ半値幅

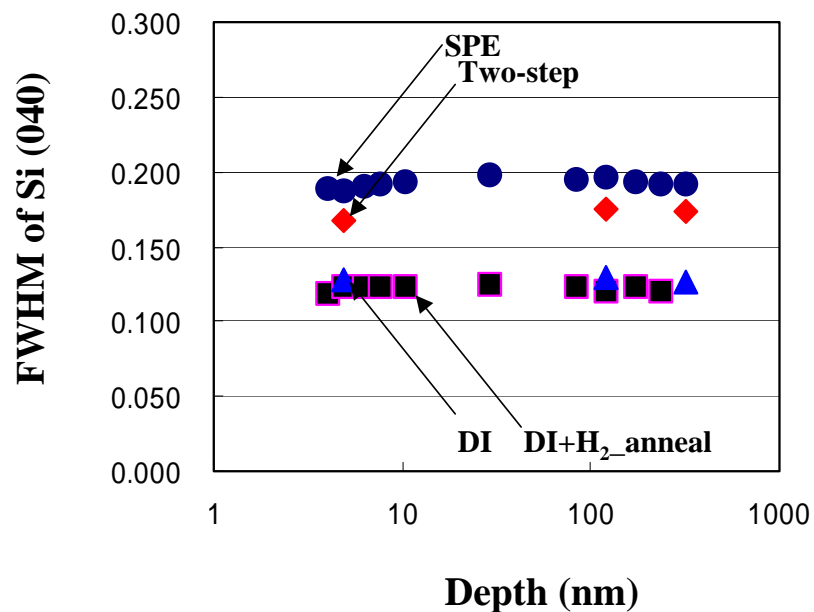


Fig. 3-13. 各種SOSのX線回折ロックアップカーブ半値幅の深さ方向分布

Table 3-1. 擬似MOSトランジスタ法によるSi/サファイア界面チャンネル移動度

| SOS wafer | Electron mobility |
|---------------|--------------------------------|
| As grown | No operation |
| SPE | 0.46 ~ 1.1 cm ² /Vs |
| 2-step epi. | 4.5 ~ 5.4 |
| Double impla. | 9.0 ~ 28 |

3-3-4-3. 表面平坦性の改善について

各種の方法によって作製した SOS の表面粗さを、原子力顕微鏡 (AFM) によって求めた結果を Fig.3-14 にまとめた。走査範囲は $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$ とした。SPE-SOS の表面粗さ R_{rms} (rms : root mean square) は 1.7nm であり、バルク Si の 0.1nm に比べて著しく大きい。それに対して、2 段階エピタキシャル成長や水素アニールを施した後は、表面粗さが 3 分の 1 以下に低減することがわかる。ここで、2 段階エピタキシャル成長法によって Si 層の表面粗さが低減するのは、シード層上への Si 層形成がホモエピタキシャル成長であるためと考えられる。又、水素アニール法によって Si 層の表面平坦性が向上するのは、Si 層表面に形成されている薄い自然酸化膜が、水素雰囲気中での熱処理の間に還元されてなくなり、それによって、Si 原子の表面マイグレーションが促進されたことによると考えられる。

以上の結果から、提案した 2 段階エピタキシャル成長法、ダブルイオン注入法、水素アニール法を用いることによって、従来にない、低結晶欠陥密度、高結晶性、かつ表面平坦性の良好な高品質 SOS を得られることが確認できた。

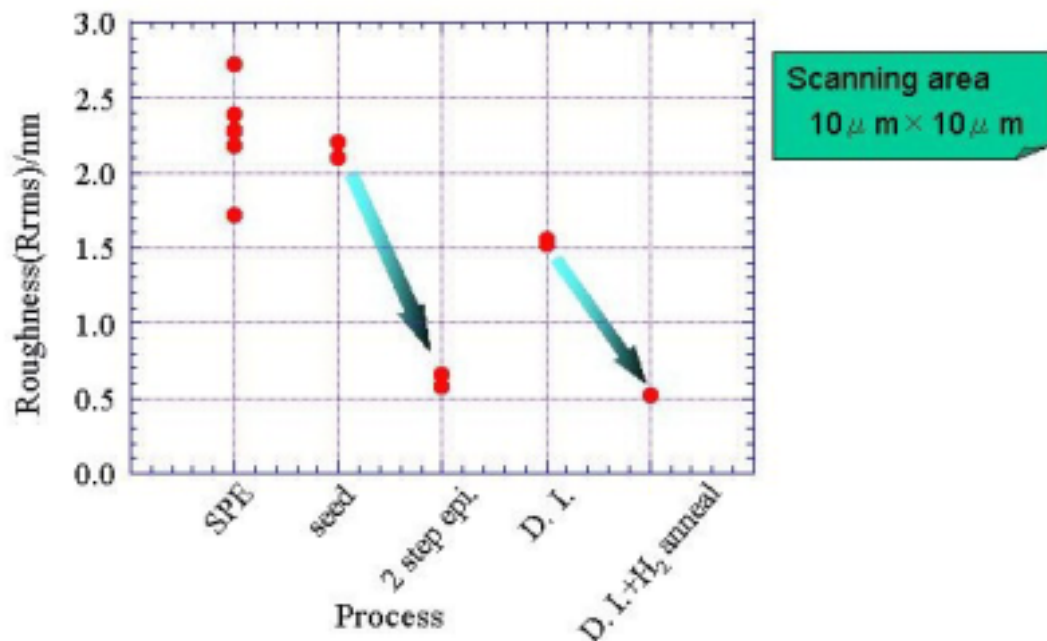


Fig. 3-14. 各種 SOS の表面粗さ (R_{rms})

3-3-4-4. 高品質 SOS 基板のデバイス特性への効果

高品質 SOS のデバイス特性への効果を調べるために、各種 SOS 基板を用いて部分空乏型 NMOSFET を作製し、その特性を評価した。NMOSFET の作製プロセス条件を Table 3-2 に示す。作製には、 $0.8\ \mu\text{m}$ CMOS プロセス技術を用いた。SOS 基板のサイズは、5 インチ或いは 6 インチであり、典型的な Si 層の厚さは 110nm とした。素子間の分離には LOCOS 技術を採用した。ゲート酸化膜の厚さは 8nm 乃至 12nm とした。

各種 SOS 基板を用いて作製した部分空乏型 NMOSFET の特性を比較するために、 $1/f$ ノイズ、ソース - ドレイン間リーク電流、ゲート酸化膜の絶縁耐圧等の測定を行った。

Table 3-2. SOS 基板上への NMOSFET 作製プロセス条件

Conventional CMOS Processes

- Wafer size : 5 inches or 6 inches
- Typical starting silicon thickness : 110 nm
- LOCOS isolation
- Self-aligned edge ion implantation
- Gate : Oxide thickness 8~12 nm
n⁺ poly-silicon
Lg 0.8 μm
- Aluminum metallization (3 layers)
- SOG planarization

Fig.3-15 は、各種 SOS 基板上に作製した NMOSFET のノイズスペクトル(Input gated-noise power spectrum)である。スペクトルの測定は、ドレイン電圧 1V、ゲート電圧をしきい電圧 + 0.3V にして行った。 $1/f$ ノイズが高いということは、従来、SOS デバイスの主要な問題の一つであった。この図からわかるように、前述の高品質 SOS 基板上に作製した NMOSFET の $1/f$ ノイズは、従来の SPE-SOS 基板上の場合に比べて、1 桁近く低くなっている。通常、ノイズは、チャネルを移動するキャリアが、トラップ準位へのランダムな捕獲・発生を繰り返すことに

よって起こる揺らぎによると言われている。即ち、SOS の空乏層中での生成・再結合 (Generation-Recombination) が $1/f$ ノイズの原因と言える。バルク Si では、この GR メカニズムによる $1/f$ ノイズが少ないのに対し、SOS 上の MOSFET では、Si とサファイア界面近傍に存在するトラップに起因する GR メカニズムが、高 $1/f$ ノイズに結びついたものと考えられる。そして、高品質 SOS における $1/f$ ノイズの低減には、結晶欠陥の減少が関与していると思われる。さらに、ダブルイオン注入法と水素アニール処理を組み合わせることによって、水素アニールなしの場合よりも $1/f$ ノイズが低くなるのは、表面粗さの低減が寄与しているものと思われる。

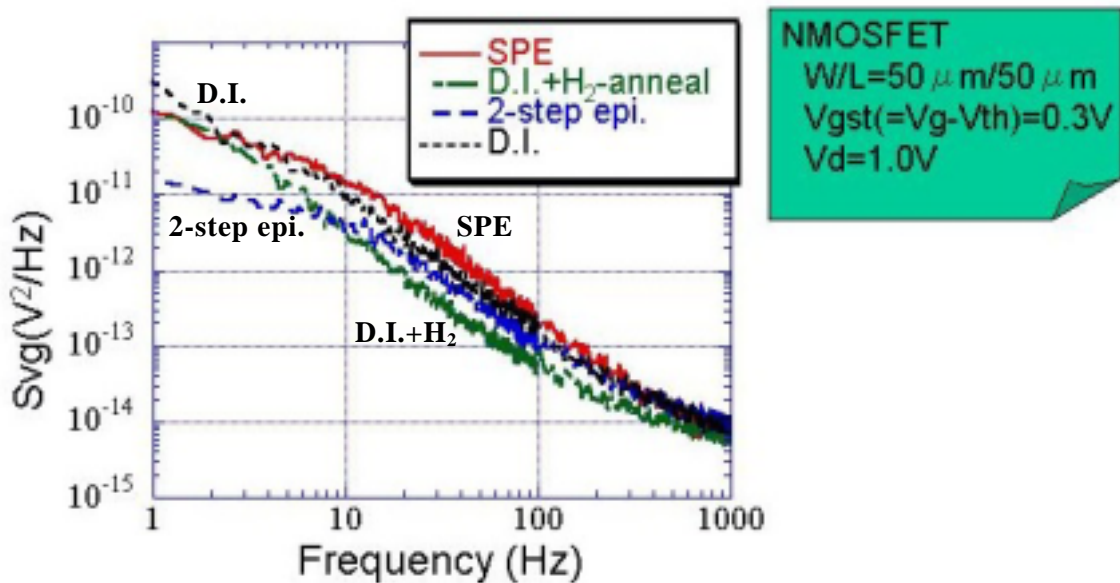


Fig. 3-15. 各種 SOS 基板上に作製した NMOSFET のノイズスペクトル

Fig.3-16 は、25 個の NMOSFET について、ゲート電圧 0V、ドレイン電圧 1V において測定したリーク電流値を示すヒストグラムである。NMOSFET のサイズは、ゲート長 $0.8 \mu\text{m}$ 、ゲート幅 $50 \mu\text{m}$ だった。この図は、提案の SOS 作製法を用いることによって、リーク電流の小さな MOSFET を得られることを示している。そして、この結果も、Si 層中の結晶欠陥低減によると推定される。

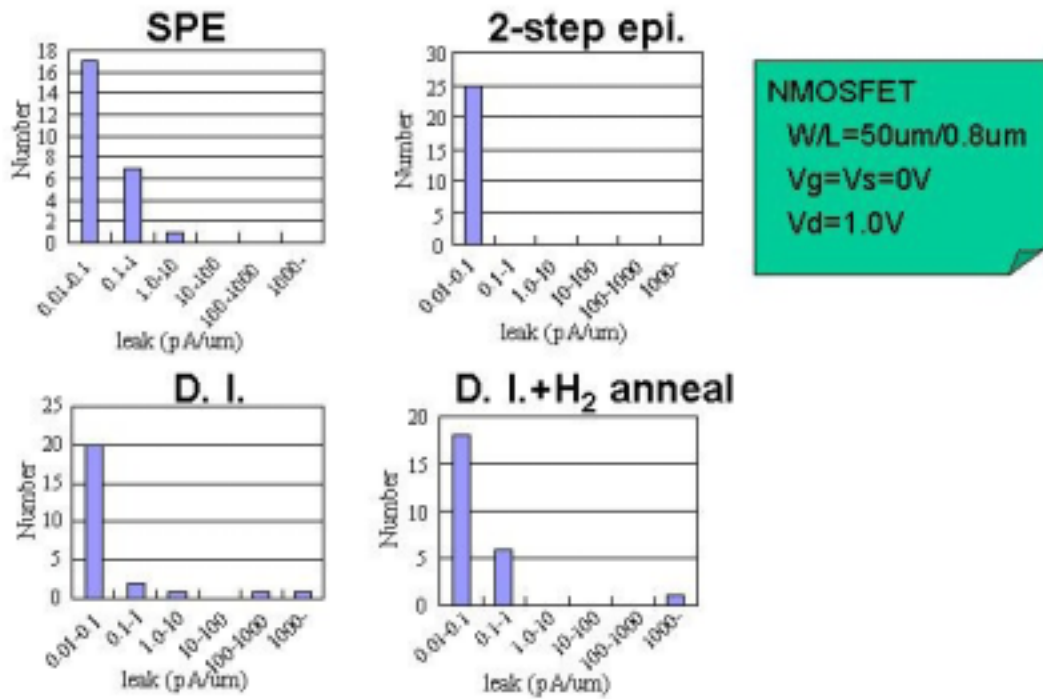


Fig. 3-16. 各種 SOS 基板上に作製した NMOSFET のリーク電流特性

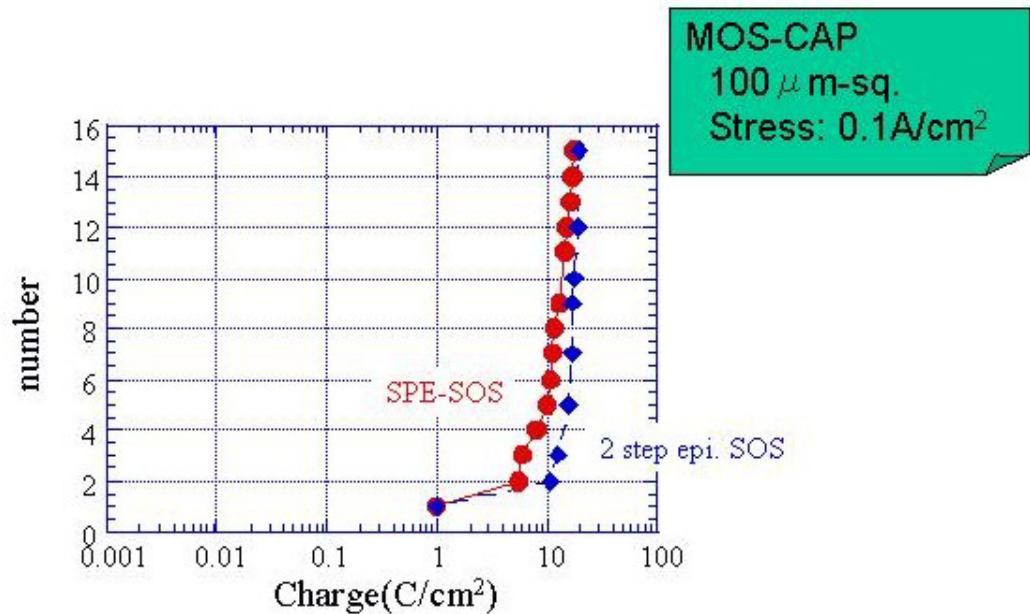


Fig. 3-17. SOS 基板上に作製した MOS キャパシタの絶縁破壊特性

Fig.3-17 は、SPE-SOS と 2 段階エピタキシャル成長法 SOS について、MOS キャパシタの絶縁破壊電荷密度を比較した結果を表している。MOS キャパシタのサイズは $100\ \mu\text{m}$ 角、酸化膜の厚さは各 10nm とした。測定の際は、各点に $0.1\text{A}/\text{cm}^2$ 一定の電流ストレスを与え、絶縁破壊に至るまでの時間から電荷注入量を算出した。2 段階エピタキシャル成長法 SOS では、小さな電荷注入量で絶縁破壊する点が少なく、膜質の向上に伴って、より信頼性の高い MOS キャパシタを作製できることが確認できた。

以上のように、2 段階エピタキシャル成長法、ダブルイオン注入法、水素アニール法による SOS の高品質化は、その上に形成される MOSFET の性能や信頼性の改善という効果を有することを実証できた。

3-4. SOS-LAPS 法による DNA ハイブリダイゼーション検出

3-4-1. LAPS 法とは

LAPS (Light Addressable Potentiometric Sensor) は、Fig.3-18 に示したように、感応膜 / SiO_2 / Si を基本構造とする素子部、Si の裏面から光を照射する光源部、Si へのバイアス電圧印加や発生する光電流の検出を担う電気系統、そして信号処理系統からなる、半導体 2 次元化学イメージセンサである。その検出原理は、SPV (Surface Photovoltage) 法に基づいている。Si に裏面から光照射した時に、光励起キャリア (電子や正孔) が発生するが、そのキャリアは、MOS トランジスタと同様、Si の表面電位、即ち Si 表面に形成される空乏層の幅がしきい値以上となった時に、光電流として取り出される。通常、Si の表面電位 (空乏層幅) の制御は、バイアス電圧を印加することによって行われ、MOS トランジスタのしきい電圧と同様、バイアス電圧がしきい値に達すると光電流が流れる。ここで、感応膜上において、pH 変化等電荷量の変化が起こると、Si の表面電位が変化し、光電流が出現するためのバイアス電圧のしきい値が変化する。その結果、図中のグラフのように、pH によってしきい電圧がシフトした光電流のカーブが得られる。バイアス電圧を一定にして、光電流値の変化を検出すれば、光照射した点の pH を局所的に測定することができるわけである。感応膜の材料は、検出対象に応じて、適当なものを選定する必要がある。例えば、pH を検出する場合には、通常 SiN が用いられる。

LAPS は、光入射を走査することによって、平面上の多数の点について測定できるようにしたものである。光入射の走査方法としては、半導体レーザ (LD) からの光をミラー回転により

振る、発光ダイオード(LED)をアレイ状に並べ、ON/OFFを切り換えていく等がある。このような2次元情報を短時間で得るためには、光照射した各点からの信号処理方法が重要である。内田らは、LAPSにおける信号処理方法として、Fig.3-19のように、高分解能ADコンバーターとCPUユニットからなるシステムにより、各測定点からの信号をデジタル変換し、それを用いて積分処理を並列で行うというNPL(Numerically Processed Parallel Lock-in Amplifier)法を提案した³⁻¹¹⁾。この方法によって、16384点を約4分半で測定することができる³⁻¹²⁾。LAPSには、Fig.3-20に示したように、2通りの測定モードが考えられる。1つは、(a)のように、2次元イメージ像を得ることができるモードであり、化学イメージセンサや光走査型化学顕微鏡等への応用が可能である。もう1つは、(b)のように、各種の感応膜をアレイ状に並べ、多項目を迅速に測定するアレイセンサーである。例えば、DNA、脂質膜、酵素膜、抗体膜、窒化膜、Pt膜の感応膜をアレイ化し、各種バイオ成分、pH、味覚成分、ガス成分等を一緒に測定することができる³⁻¹³⁾⁻¹⁷⁾。

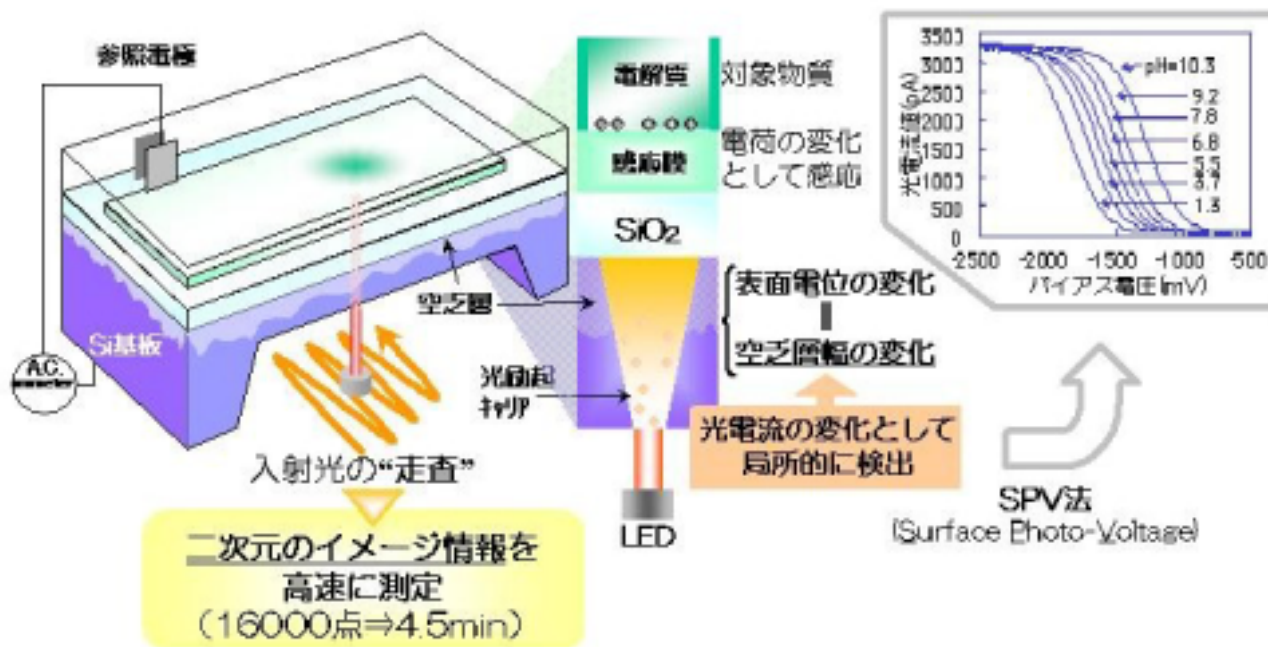


Fig. 3-18. LAPSの構造と検出原理
(LAPS : Light Adressable Potentiometric Sensor)

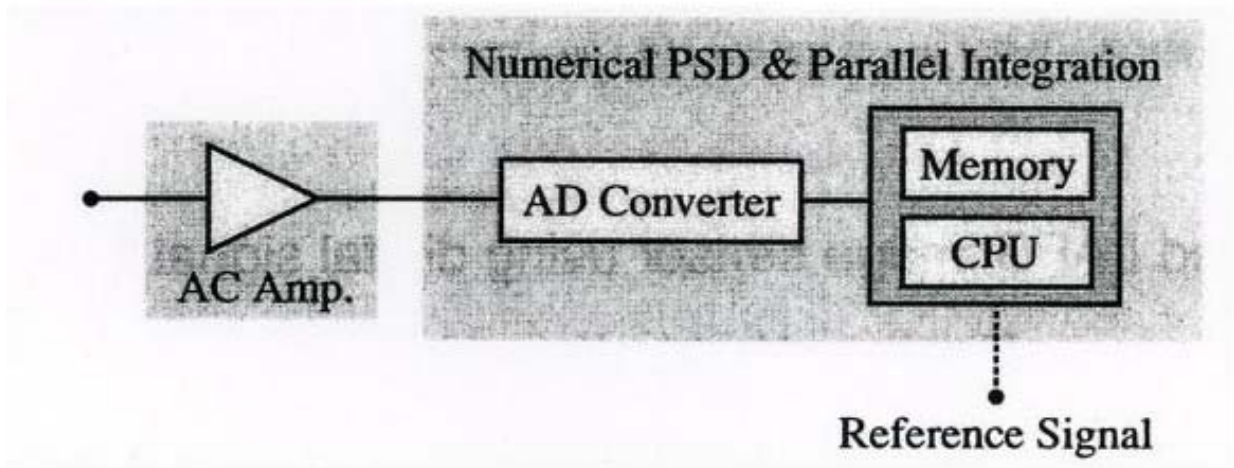


Fig. 3-19. LAPSにおける高速信号処理系の構成 ³⁻¹¹⁾

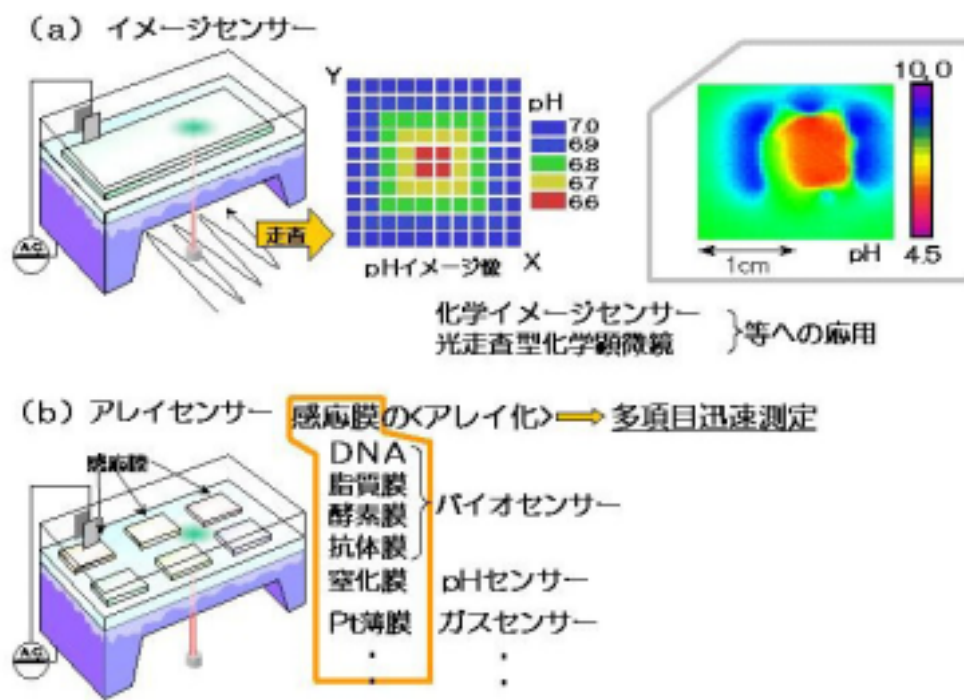


Fig. 3-20. LAPSの測定モード

3-4-2. LAPS 法における高品質 SOS 基板使用の効果

3-4-2-1. バルク Si と SOS の違いについて

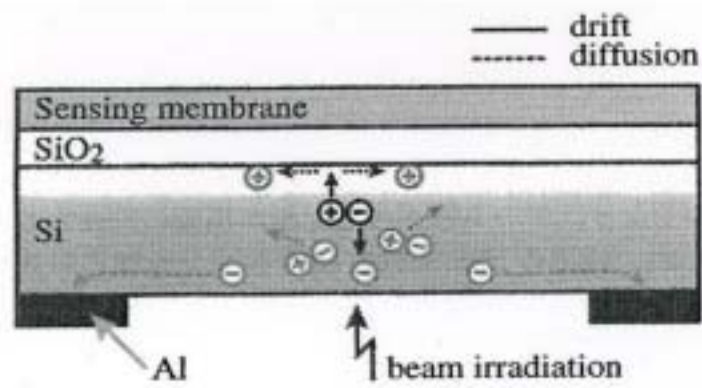
Fig.3-21 に、n 型 Si ウェハを用いた SPV センサにおけるキャリア挙動の様子を模式図で示す³⁻¹⁸⁾。感応膜側電解質と裏面 Al 電極との間にバイアス電圧を印加した状態で、裏面から照射された励起光によりキャリア生成が行われる。生成された電子正孔ペアのうち、空乏層電界に捕えられたものは分離して、正孔は絶縁膜界面へ向かい、電子はバルク内部へ向かってドリフトする。大多数のキャリアはバルク内部で励起されるため、再結合により消滅する前に拡散して空乏層電界に落ち込んだキャリアが光励起電流に寄与する。通常は、空乏層付近でのキャリア生成を増やすため、吸収係数の小さな赤外励起光が使用されるが、バルク内から空乏層へのキャリア拡散過程で同時に起こる水平方向の拡散は、センサの分解能を低下させることとなる。酸化膜界面へ落ち込んだ正孔は、絶縁膜を介する変位電流源として外部回路で観測され、拡散、トラップ、再結合により消失すると考えられる。一方、正孔の電界から解放された電子は、バルク内部で多数キャリアとして振る舞い、余剰電子が裏面のオーミック電極から外部回路へと流れ出る。

Fig.3-22 は、バルク Si と SOS を用いた SPV 素子の断面構造を模式的に表した図である。この図のように、SOS を用いた場合、薄膜 Si 層を空乏層幅前後の厚さで作製することが可能であり、バイアス電界により空乏層が Si 層の大部分を占めた状態となる。裏面付近で生成したキャリアも、短い距離を拡散して空乏層電界に捕えられるため、水平方向の拡散距離が短く分解能が上がる。キャリアの拡散距離は短いですが、Si 層の結晶性が悪いと、結晶欠陥によってトラップされたり、再結合により消滅するために、光励起電流が低下することが考えられる。

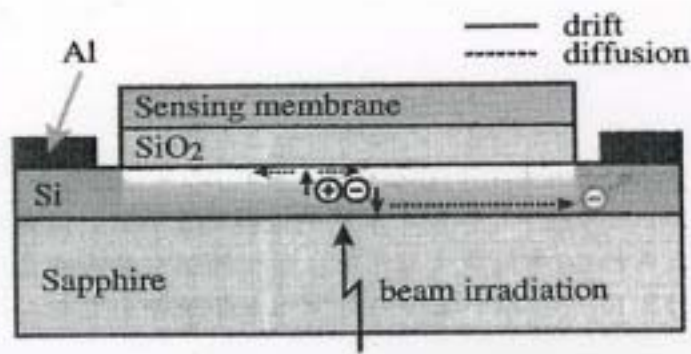
前述のように、SPV 法及びそれを利用した LAPS により検出を行う場合、印加するバイアス電圧を一定にして、光励起電流値の変化を測定するので、得られる光励起電流が多いほど高感度になる。そこで、光励起により生成するキャリアの振る舞いが異なるバルク Si と SOS、及び結晶欠陥密度や結晶性の異なる SOS について、SPV 用の素子を作製し、光励起電流値を比較した。

3-4-2-2. センサ素子と測定系

Fig.3-23 に作製したセンサ素子の構造を示す。図は、SOS 基板の場合を表しているが、バルク Si 基板についても同様である。バルク Si、SOS のいずれについても、基板サイズは 20mm × 20mm であった。中央の 16mm の円形部が、測定試料と接し、感応膜の役割を果たすシリコ



(a) n型バルク Si



(b) SOS

Fig. 3-21. SPV センサにおけるキャリア挙動 ³⁻¹⁸⁾

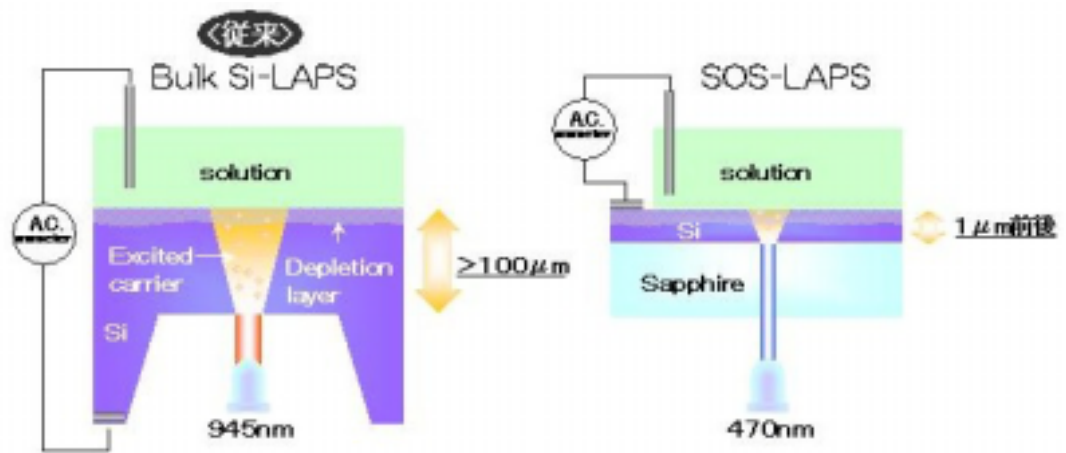


Fig. 3-22. バルク Si と SOS を用いた SPV (LAPS) 素子の断面構造

ン酸化膜が積層された部分であり、その周辺に、光電流を取り出す Al 電極部がある。

このようなセンサ素子の作製手順 (SOS の場合について) を Fig.3-24 に示す。Si 層の表面に、熱酸化によって 50nm の SiO_2 層を形成した後、中央の 16mm 円形部を残して、縁の部分をエッチングによって除去した。次に、真空蒸着法によって厚さ 100nm の Al 層を形成した後、 SiO_2 層のパターニングに用いたのと同様のマスクを使って、中央部の Al 層をウェットエッチングし、 SiO_2 層を露出させた。これによって、Si 層にコンタクトするオーミック電極を形成できる。バルク Si 基板の厚さは $350\ \mu\text{m}$ 、一方、SOS 基板の Si 層の厚さは $0.3\ \mu\text{m} \sim 1\ \mu\text{m}$ の範

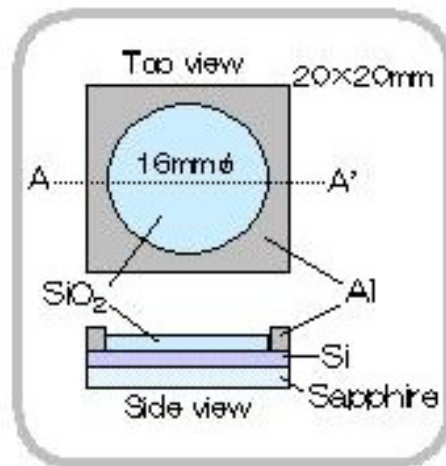


Fig. 3-23. 作製したセンサ素子の構造

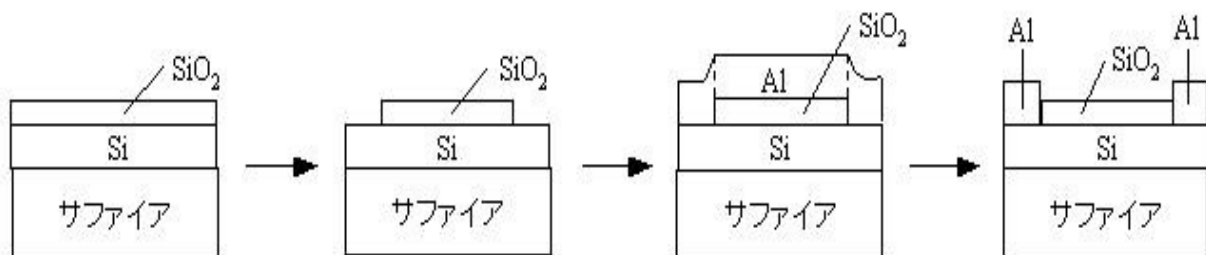


Fig. 3-24. センサ素子の作製手順 (SOS 基板の場合)

困になるようにした。SOS 基板の作製方法としては、SPE 法及び 2 段階エピタキシャル成長法を採用した。又、シリコンは薄膜化すると高抵抗となり、電極から離れるほど電流が流れにくくなるという問題があるので、これを回避するために、Si 層の、サファイア基板との界面付近に、高濃度不純物を注入することが好ましい。本実験では、n 型不純物であるリン、或いは p 型不純物であるボロンを、 $1 \times 10^{19}/\text{cm}^3$ 程度イオン注入した。

特性評価は、Fig.3-25 に示す測定系を用いて室温にて行った。図中、5 は基準電極、6 は取り出し電極、BV はバイアス電圧、7 は光電流信号処理部である。励起光源には、バルク Si の場合には波長 945nm の LED を、SOS の場合には波長 470nm の LED を使い、0.6mm のアパーチャプレートを通して基板の裏面に光照射パルスを与え、この光によって誘発されたキャリアにより生じる交流光電流の変化を光電流信号処理部で取り出す。光電流の検出にはロックインアンプを使用した。電解質水溶液セルには、10mmol/L HEPES バッファ液を満たし、測定試料とした。

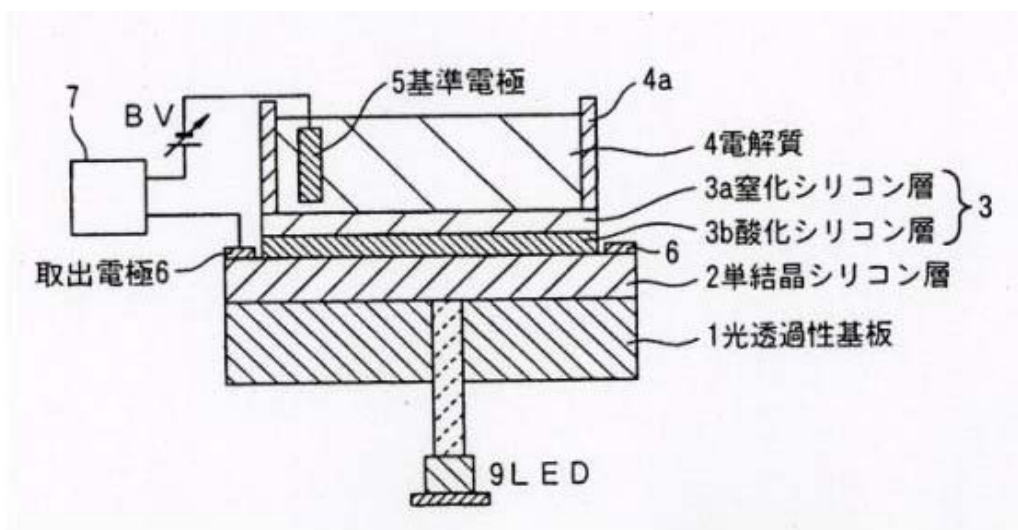


Fig. 3-25. LAPS 測定系

3-4-2-3. 測定結果

Fig.3-26 は、SPE 法による SOS と 2 段階エピタキシャル成長法による SOS について、X 線回折測定結果からの結晶性比較(b)と、光励起電流のバイアス電圧特性の比較(a)を示したも

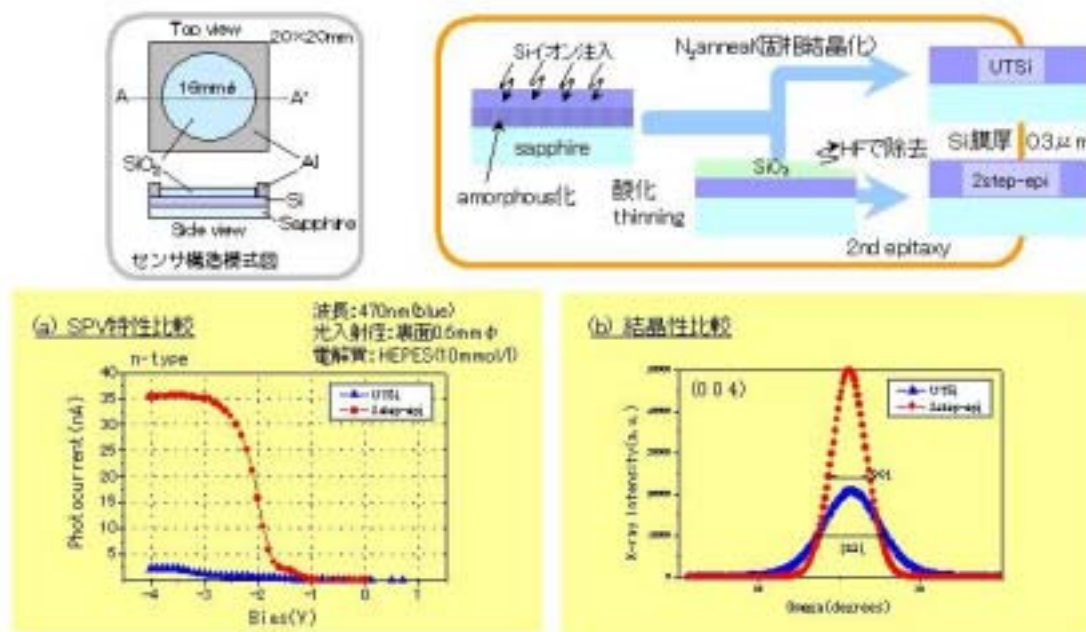


Fig. 3-26. SPV (LAPS) 光電流量に対する SOS 結晶性向上の効果

のである。これらの図から、2段階エピタキシャル成長法による SOS の方が結晶性が高いこと、そして光励起電流値も約 1 桁多い、即ち LAPS に用いた時に約 1 桁感度が高くなることが確認できた。このことから、SOS 基板を用いた LAPS では、Si 層の結晶性が高いことが極めて重要であることがわかった。

光励起電流量と Si 層の結晶性との関係については、次のように解釈することができる。光励起電流 I_L は、

$$I_L = q \cdot N \cdot \tau \cdot \mu \cdot E / l \quad (\text{式 3-1})$$

と書くことができる³⁻¹⁹⁾。ただし、

- N = 光導電体全体で単位時間に発生するキャリア数
- τ = キャリア寿命
- μ = キャリア移動度
- E = 電界強度
- l = 電極間隔

であるが、

$$= 1 / (\sigma_c \cdot \mu \cdot N_t) \quad (\text{式 3-2})$$

σ_c = キャリア捕獲断面積

N_t = トラップ準位密度

であるので、式 3-2 を式 3-1 に代入すると、

$$I_L = (q \cdot N) / (\sigma_c \cdot N_t \cdot l) \quad (\text{式 3-3})$$

となる。光の強度、素子の形状・サイズが一定であれば、式 3-3 より、光励起電流量は、トラップ準位密度に反比例する。従って、SOS の高品質化処理に伴って、Si 層中の結晶欠陥密度が桁違いに低減したことにより、キャリアトラップ準位が低減し、光励起電流量が顕著に増大したものと推定される。

Fig.3-27 は、バルク Si 基板と 2 段階エピタキシャル成長法により作製した SOS 基板について、光励起電流量値を比較したものである。光源には、各基板にマッチした波長の LED を使用したが、図のように、SOS 基板では、厚いバルク Si に比べて、約 3 倍の光励起電流量値となった。光源の最小スポット径は、波長が短いほど小さくなるので、波長 470nm の光源を使用している SOS 基板の方が、光源のスポット径を小さくできる。しかも、SOS 基板の方が、光励起で生成したキャリアの拡散が少ない。従って、SOS 基板を用いた方が、バルク Si に比べて、高感度かつ高分解能の LAPS を作製できることを実証できた。

3-4-3. SOS-LAPS 法による DNA ハイブリダイゼーション検出の可能性実証

3-4-3-1. DNA ハイブリダイゼーションの原理

デオキシリボ核酸、即ち DNA は、2 本のポリヌクレオチド鎖が互いにらせん状に絡み合った、二重らせん構造の分子である。それぞれのポリヌクレオチド鎖は、糖（デオキシリボース）とリン酸から成るバックボーンに、ヌクレオチド塩基（アデニン、グアニン、チミン、シトシン）が結合したものである（Fig.3-28）³⁻²⁰⁾。

2 本のポリヌクレオチド鎖は、それぞれ互いに相手のヌクレオチド塩基を認識することができ、アデニンとチミン、そしてグアニンとシトシンが互いに水素結合で結合できる仕組みになっている。その結果、二重らせん構造を呈することになる。

この二重らせん構造は、加熱したり（熱変性）、pH を上げたり（アルカリ変性）、或いは溶液中のイオン強度を下げたりすることによって、一本鎖に解離させることができる。二本鎖の DNA が、それぞれ相補的な一本鎖のポリヌクレオチドに解離することを、DNA の変性と呼ばれる³⁻²⁰⁾。

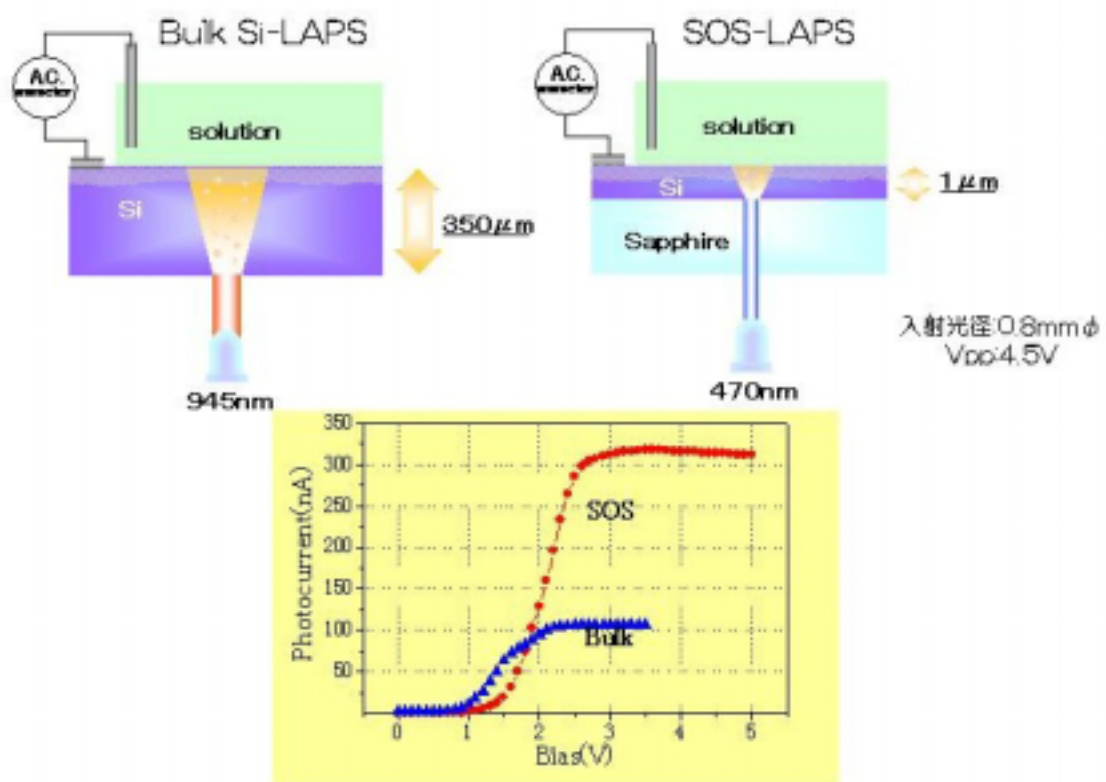


Fig. 3-27. バルク Si と 2 段階エピタキシャル成長 SOS の光電流量の比較

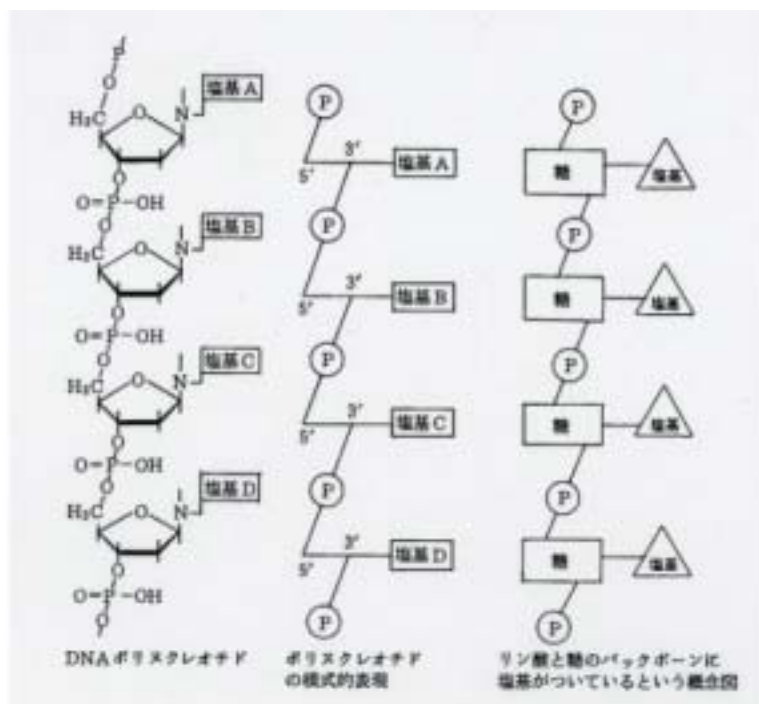


Fig. 3-28. DNA ポリヌクレオチド鎖の構造 ³⁻²⁰⁾

Fig.3-29 は、変性した DNA のハイブリダイゼーションを示した図である³⁻²⁰⁾。DNA は、本来の二本鎖の状態の時が最も安定であることから、この反応は可逆的で、変性させた DNA 溶液を適当な温度、イオン強度、pH の条件下に放置すると、それぞれのポリヌクレオチド鎖は、水素結合により結合して、再び二本鎖の二重らせん構造を形成する。この再結合反応は、かなり特異的で、それぞれのポリヌクレオチド鎖が互いに相補的な塩基配列からなる場合にのみ起こる。ハイブリダイゼーションの基本は、この DNA の相補的な性質にある。即ち、変性させた DNA 溶液に外来性のポリヌクレオチド鎖を導入した場合、これらの変性 DNA 鎖中の相補的な配列部分にのみ、外来性のポリヌクレオチド鎖が結合して、安定な二本鎖 DNA 複合体(ハイブリッド)を形成するわけである。ここで、生じたハイブリッドの安定性の程度は、ハイブリッドを形成した二本鎖内における核酸配列の相補性の程度によって異なる。即ち、低イオン強度のバッファ中で加熱したり、pH を高めたりすると、相互の配列が完全に一致していない場合は、比較的不安定で、容易に解離してしまう。従って、この性質を利用することによって、厳密にマッチしたものと、非厳密的に二本鎖を形成したものとを識別することができる³⁻²⁰⁾。

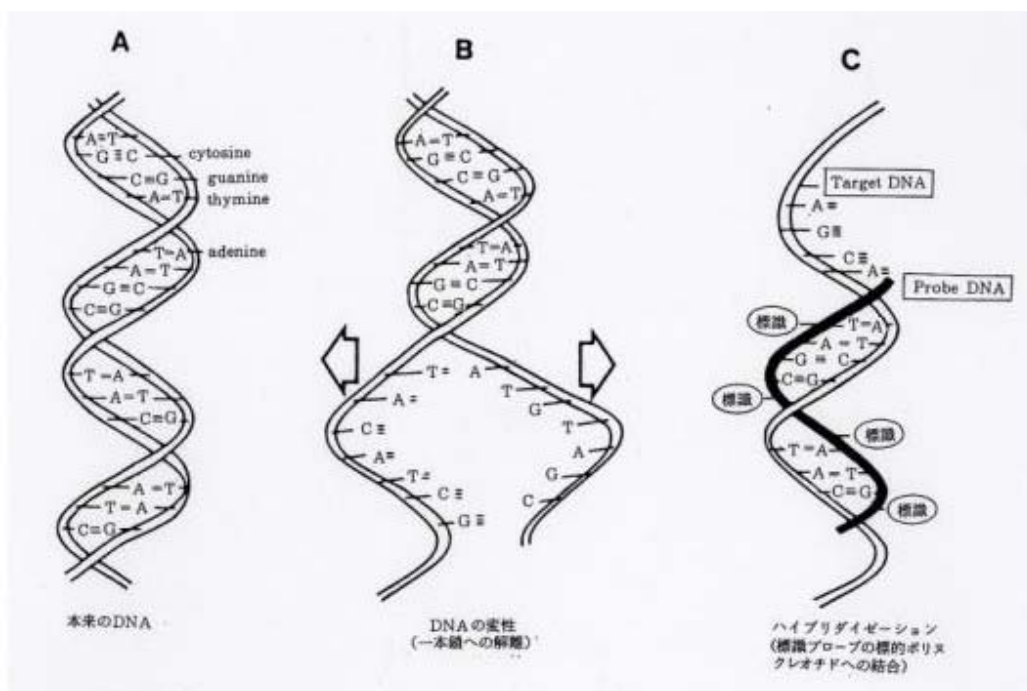


Fig. 3-29. DNA ハイブリダイゼーション³⁻²⁰⁾

3-4-3-2. LAPS 法による DNA ハイブリダイゼーション検出の原理

DNA を構成する 2 本のポリヌクレオチド鎖は、リン酸基を含むため、負の電荷を有する。従って、Si / 絶縁層上に、感応膜として一本鎖ポリヌクレオチドを固定しておき(DNA プローブ)、そこに、変性処理を行った測定試料を添加した場合に、試料中に、DNA プローブと相補的な塩基配列からなる一本鎖ポリヌクレオチド(ターゲット DNA)が含まれていると、ハイブリダイゼーションが起こり、Si / 絶縁層上の負電荷量が増加する。前述のように、この負電荷量の増加を測定することによって、SOS-LAPS 法による非標識でのハイブリダイゼーション検出が可能になるはずである。

その際、ハイブリダイゼーション後の Si / 絶縁層上負電荷量が、試料中に含まれる、相補的塩基配列を有する一本鎖ポリヌクレオチド(ターゲット DNA)の量に比例して増加することを利用して、LAPS 測定によるターゲット DNA の定量が可能になると考えられる。

3-4-3-3. DNA ハイブリダイゼーション検出における高品質 SOS 基板使用のメリット

DNA チップを作製する際には、DNA プローブを高密度にアレイ化する必要がある。LAPS は、光を照射した部分の情報のみを取り出せるが、高密度化のためには、光を小スポット化する必要がある。しかし、試料溶液側から光を照射した場合、液体による光回折、光吸収の影響は免れない。又、従来のバルク Si を使用して、半導体側から光照射する場合、担体としての強度を保持するために、100 μm 以下の薄膜化は難しく、これが光の小スポット化を著しく制限してしまう。一方、SOS 基板を用いた場合には、3-4-2 項で述べたように、バルク Si の場合に比べて、高分解能かつ高感度の LAPS 測定を行うことができる。従って、SOS 基板の使用には、

(1) Si 層が薄く短波長光源が使用できるため、より高密度の DNA チップが作製できる

(2) 高感度であるため、少ない試料量での測定が可能

というメリットがある。

3-4-3-4. 実験方法

Fig.3-30 に、センサ素子の構造及び測定系の構成を示した。基本的には、3-4-2-2 項にて説明した内容と同様である。絶縁層は、酸化シリコン層 / 窒化シリコン層の積層膜にし、感応膜として DNA プローブを形成している。絶縁層を積層構造にしたのは、酸化シリコン層のみの場合、電解質に浸漬した時の電気的特性がやや不安定になるという理由からである。

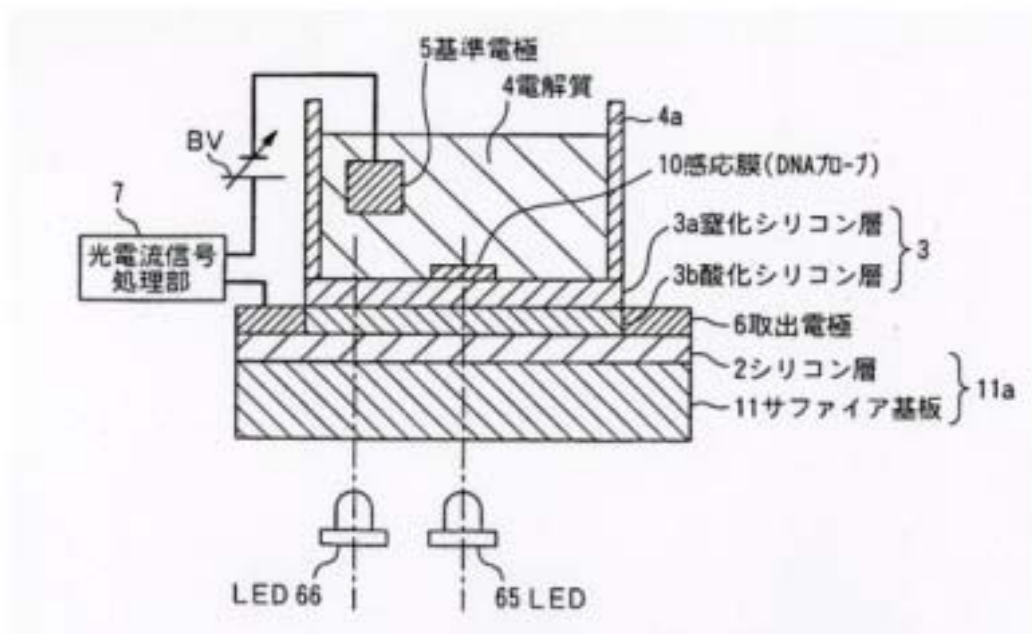


Fig. 3-30. DNA ハイブリダイゼーション検出用のセンサ素子構造と測定系

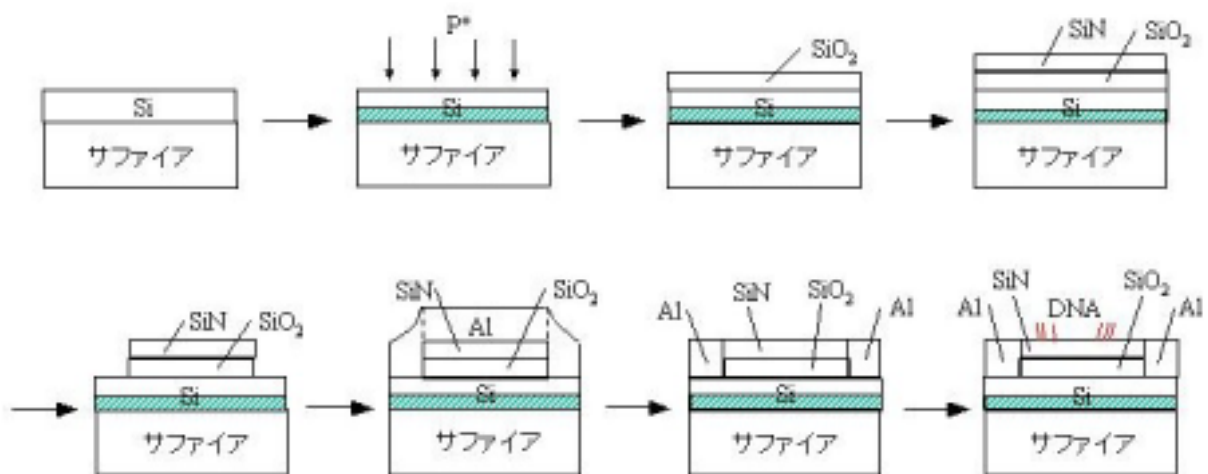


Fig. 3-31. DNA ハイブリダイゼーション検出用センサ素子の作製手順

センサ素子部の作製手順を Fig.3-31 に示す。

- 1) 2 段階エピタキシャル成長法により、厚さ $1\ \mu\text{m}$ の Si 層を有する SOS 基板 (20mm 角) を作製した。
- 2) この Si 層の、サファイア基板との界面付近に、 $1 \times 10^{19}/\text{cm}^3$ 程度の P をイオン注入した。
- 3) Si 層の表面を熱酸化して、厚さ 50nm の SiO_2 層を形成した後、その上に、プラズマ CVD 法によって厚さ 50nm の窒化シリコン層を積層した。
- 4) 中央の 16mm 円形部を残して、周辺部をエッチングによって除去した。
- 5) 真空蒸着法によって厚さ 100nm の Al 層を形成した後、絶縁層のパターニングに用いたのと同様のマスクを使って、中央部の Al 層をウェットエッチングし、窒化シリコン層を露出させた。

続いて、窒化シリコン層上に一本鎖ポリヌクレオチド (一本鎖 DNA) を固定し DNA プローブを形成する手順について説明する。フラスコに 0.2% の 3-アミノプロピルエトキシシランを含むクロロホルム溶液中に、前述の窒化シリコン層を露出させる工程まで行った基板を浸し、フラスコ内をアルゴンガス又は窒素ガスに置換した。このフラスコ内を 48°C に保ち、約 20 時間反応させる。その後、基板を取り出し、窒素ガス中で風乾した。次に、二価性試薬である N-スクシニミジル-6-マレイミドヘキサン酸を 20mg/mL になるように DMSO に溶解し、シランカップリング反応済みの基板をその中に浸して、 35°C で約 4 時間反応させた。反応終了後、純水で洗浄した。一本鎖 DNA は、末端にチオール基を導入しておき、これを $1\ \mu\text{mol}/\text{mL}$ から $1\ \text{pmol}/\text{mL}$ の濃度になるように、TE バッファ (10 mmol/L Tris-HCl、1 mmol/L EDTA、pH 8) で溶解した。適当量の一本鎖 DNA 溶液を上記の基板上に載せ、溶液が乾燥しないようにして 25°C で約 20 時間反応させた。その後、1 mmol/L の 2-メルカプトエタノールを載せて、 25°C で約 4 時間反応させた。そして、TE バッファで洗浄し、これを一本鎖 DNA 固定化基板とした。

別の固定化手法として、基板上の DNA を固定化する部分に、EB 蒸着法により、厚さ 25nm の Ti 膜、厚さ 50nm の Au 膜を形成し、末端にチオール基を導入した一本鎖 DNA を、上記と同様にして、この Au 膜上に固定化することも可能である。

本実験では、30 塩基から成る DNA を用い、窒化シリコン層の中央に、0.4 mm ~ 2 mm 程度の大きさで、DNA プローブを形成した。こうして作製した DNA プローブ付きのセンサ素子に、相補性のある塩基配列を有する一本鎖 DNA を、増幅等をせず、そのまま加えた時に起こるハイブリダイゼーション前後における光電流の変化を調べた。

まず、TE バッファ 5 mL を入れた状態で、一本鎖 DNA を固定化したスポットに、LED 光源を

用いて、波長 470 nm の変調ビーム光を入射した。基準電極と取り出し電極にバイアス電圧を印加し、これによって生じる光電流を光電流信号処理部で検出した。この時、バイアス電圧は正から負方向、又はその逆に電圧を変化させ、光電流 - バイアス電圧特性を測定した。又、リファレンスとして、DNA が固定されていない部分も同様にして測定した。

次に、測定対象となる一本鎖 DNA が入った TE 試料溶液 (DNA 200 pmol / μ L) 10 μ L を添加し、上記と同様の 2 つのスポットについて測定を行った。

3-4-3-5. 実験結果

Fig.3-32 は、ハイブリダイゼーション前後の光電流 - バイアス電圧曲線を、一本鎖 DNA を固定したスポット(a)と、リファレンスである DNA が固定されていないスポット(b)について示したものである。DNA プローブのスポット径は 2 mm である。(b)のリファレンスについては、ハイブリダイゼーション前後で変化がないが、(a) の一本鎖 DNA を固定したスポットでは、ハイブリダイゼーション後に、正方向に約 200 mV、光電流 - バイアス電圧曲線のシフトが見られた。従って、バイアス電圧を、光電流値の立上りから飽和するまでの間で任意に固定すると、DNA のハイブリダイゼーションが形成された場合に、光電流値の変化としてターゲット DNA の存在を検知することができる。Fig.3-32 においては、8 nA の変化が現れている。以上のことから、LAPS 法によって、DNA のハイブリダイゼーション、即ち相補性のある塩基配列を有する一本鎖 DNA の存在の検出並びに定量が可能であることを実証できた。又、本実験では 2 nmol の DNA を添加しているが、通常、pA レベルの電流値は測定できるので、LAPS 法が、 10^{-15} mol ~ 10^{-12} mol の DNA を検出できる感度を有することも確認できた。

Fig.3-32 では、光電流 - バイアス電圧曲線が 2 段で上がるような形になっており、又ハイブリダイゼーション前後での曲線のシフトは、電流値の高い部分でのみ起こっているように見える。光電流 - バイアス電圧曲線が 2 段で上がるのは、2 種のしきい電圧を有する曲線を含んでいるためであり、これは、Si 層のサファイアとの界面近傍にリンをイオン注入したことに起因するものと考えられる。即ち、バイアス印加の少ない低電流域の曲線は、界面近傍で発生した光励起キャリアによるものであり、このキャリアは、ハイブリダイゼーション前後で Si 層の表面電位が変化しても、あまり影響を受けずに取り出されるために、曲線のシフトが起こらないのではないかとと思われる。

DNA プローブのスポット径については、0.4 mm まで小さくしても、ハイブリダイゼーションによる光電流 - バイアス電圧曲線のシフト量に大きな変化は見られなかった。このことは、

DNA プローブの高密度化やセンサ素子小型化に有利に働くはずである。

Fig.3-33 に、バルク Si を用いて同様の手順で作製した試料の測定結果を示す。このように、SOS に比べて感度の劣るバルク Si では、DNA ハイブリダイゼーション前後で、光電流 - バイアス電圧曲線にシフトが見られなかった。高品質 SOS 基板を用いることによって、初めてハイブリダイゼーションの検出が可能になったと言える。

前述のように、ハイブリダイゼーションの反応はかなり特異的で、各ポリヌクレオチド鎖が互いに相補的な塩基配列からなる場合にのみ起こることから、例えば、特定の疾患と関係のある SNP と相補的なオリゴヌクレオチドを固定化しておけば、生体試料中にその SNP が存在すれば、本手法により検出できるわけである。

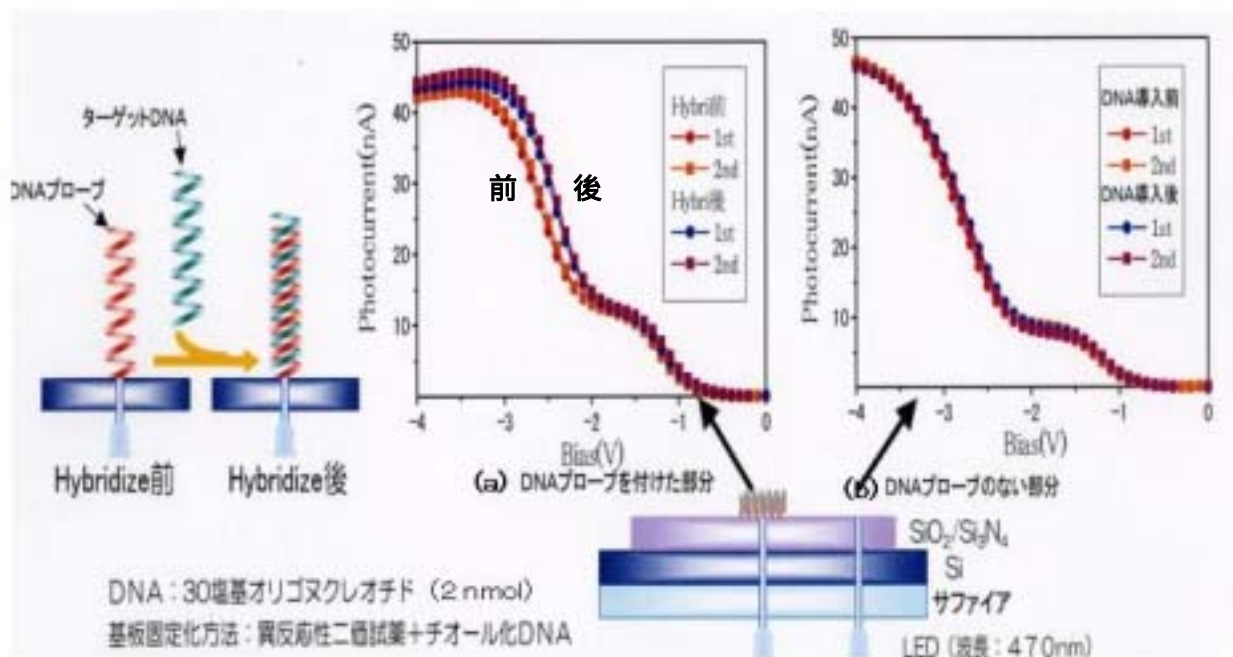


Fig. 3-32. ハイブリダイゼーション前後の光電流 - バイアス電圧特性

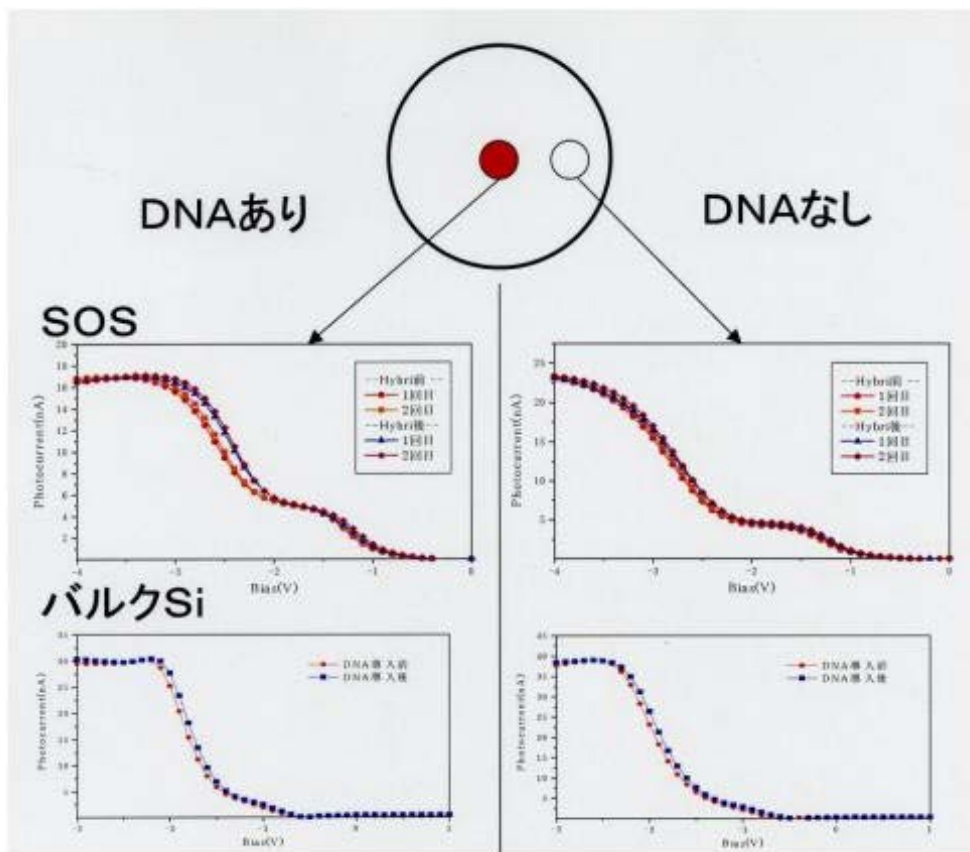


Fig. 3-33. ハイブリダイゼーション前後の光電流 - バイアス電圧特性
 - バルク Si と 2 段階エピタキシャル成長 SOS の比較 -

3-5. 過去に培ってきた技術及び参考になった技術

3-5-1. 光 CVD 法による高誘電率絶縁膜の作製

ここでは、Si 基板上への酸化タンタル(TaO_x)薄膜のヘテロ成長に関する研究成果について述べる。光 CVD 法とその後の光酸素アニールによって、高い比誘電率を有し、極めて低いリーク電流を示す TaO_x 薄膜の作製に成功した。

Fig.3-34 は、実験に用いた光 CVD 装置の概略図である。原料には $TaCl_5$ 粉末を用い、これを 120 に加熱した時の蒸発分をキャリアガスによってチャンバに送った。別のラインでは O_2 ガスを供給した。低圧水銀ランプで原料及び O_2 ガスを励起分解することにより、300 という低温で Si 基板上に TaO_x 薄膜を形成することができた。

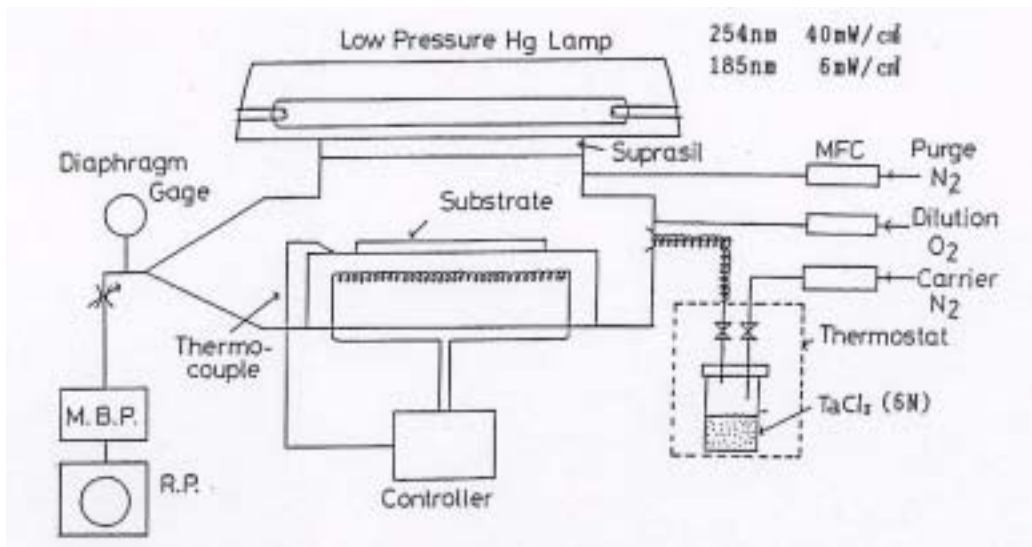


Fig. 3-34. TaOx 薄膜作製用光 CVD 装置の概略図

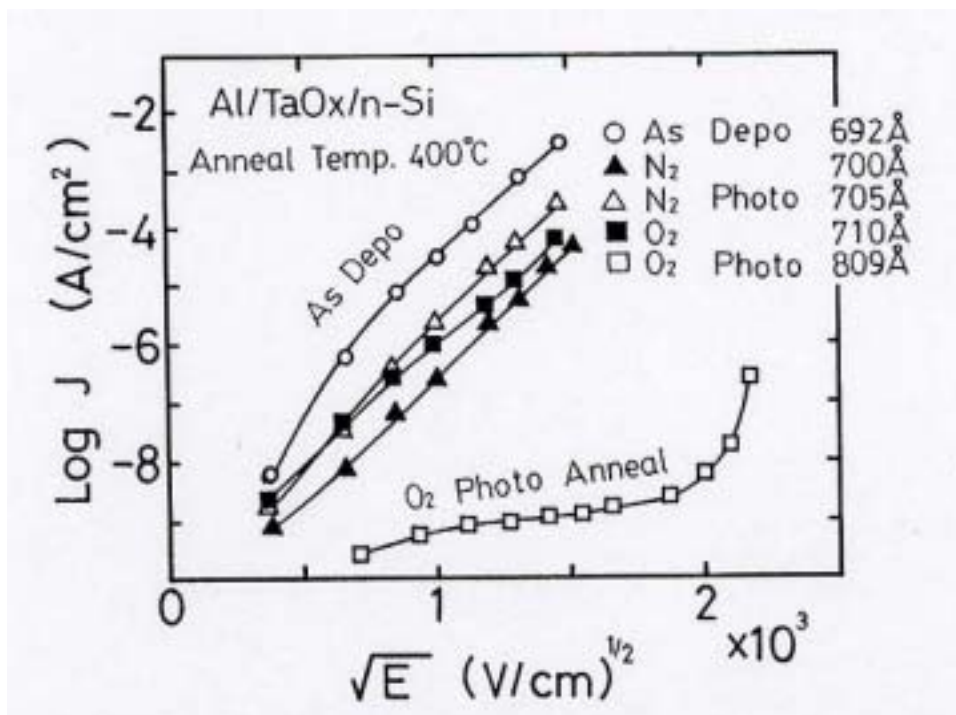


Fig. 3-35. TaOx 薄膜の電流 - 電圧特性

Fig.3-35 に、TaOx 薄膜の電流 - 電圧特性を示す。成膜直後の膜は極めてリーク電流が多かったが、成膜と同じチャンバ内で、光照射下 O₂ ガスのみを流し、400 °C でアニールしたところ（光酸素アニール）、同図のように、リーク電流の劇的な低減が見られた。電界強度 4MV/cm でのリーク電流密度は 10⁻⁸A/cm² であった。同温度でのアニールでも、光照射なしの場合や N₂ ガスの場合には、リーク電流の低減はわずかであった。

光酸素アニール前後における TaOx 薄膜の比誘電率の変化はごくわずかであり、光酸素アニール後においても比誘電率は 20 以上であった。従来、TaOx 薄膜のリーク電流低減のためには、Si との界面に厚い SiO₂ 層を形成していたが、この方法では比誘電率が著しく低下し、TaOx の長所が失われていた^{3-21),22)}。一方、本研究における光酸素アニールの場合には、膜中の weak spot にのみ SiO₂ 層が形成されるために、リーク電流は劇的に減少するが、比誘電率の著しい低下は伴わないということが可能になった。

3-5-2. 高結晶性硫化物薄膜の形成と無機 EL 素子・薄膜太陽電池素子への応用

他のヘテロ薄膜成長に関する研究として、SrS を発光層母体とする無機エレクトロルミネッセンス(EL)素子、CuInS₂ を光吸収層とする薄膜太陽電池について述べる。

検討した無機 EL 素子の典型的な構造は、ガラス/ITO/Ta₂O₅/SiO₂/ZnS/SrS(Ce)/ZnS/SiO₂/Ta₂O₅/Al であり、薄膜太陽電池については、ガラス/Mo/CuInS₂/CdS/ITO(ZnO)であった。両方で共通していたのは、コアとなる SrS(Ce)や CuInS₂ 薄膜を、スパッタリング法とその後の H₂S 雰囲気中熱処理という手法で作製した点である。熱処理温度は、いずれの場合も、600 °C 或いはそれ以上であり、それによって、SrS や CuInS₂ の結晶性が飛躍的に向上した。結果として、小面積ではあるが、無機 EL 素子では、青色発光輝度で、1990 年前後の世界記録の 2 倍以上である 12,000cd/m²(5kHz) を、薄膜太陽電池では、CuInS₂ 系でトップの Hahn Meitner Institute(独)³⁻²³⁾ に次ぐ 11.2% という変換効率を達成した。

3-6. まとめ

本章では、本論文の第 2 のポイントである「新しい DNA チップの提案と基盤技術研究」について述べた。まず、従来の DNA チップの問題点を改善する、劇的に安価でかつ簡易に操作可能な新 DNA チップを提案した。これは、SOS 基板上に作製し、検出手段として LAPS 法を利用するものである。

続いて、提案した DNA チップを実現する上での基盤技術に関する研究成果について述べた。

2段階エピタキシャル成長法、ダブルイオン注入法、水素アニール法という処理手法を提案し、結晶欠陥低減、結晶性向上、表面粗さ低減等、SOS基板の高品質化に成功した。このSOS基板をLAPSに適用したところ、従来のバルクSiやSPE法による結晶性の低いSOSの場合に比べて、大幅な高感度化を達成することができた。

さらに、高品質SOS基板に変性DNAを固定し、LAPS法によって、ハイブリダイゼーションの検出を試みた。ハイブリダイゼーション前後で、光電流 - バイアス電圧曲線のシフトが観測され、SOS-LAPS法によるDNA検出が可能であることを実証できた。

引用文献

- 3-1). UCS 半導体基盤技術研究会編、SOI の科学、(リアライズ、東京、1998)。
- 3-2). 古川静二郎著、SOI 構造形成技術、(産業図書、東京、1987) p.135
- 3-3). K. Maeguchi, M. Ohhashi, J. Iwamura, S. Taguchi, E. Sugino, T. Sato, and H. Tango, "4- μm LSI on SOS Using Coplanar- Process", IEEE Transactions on Electron Devices **ED-25** (1978) 945.
- 3-4). M. Isobe, Y. Uchida, K. Maeguchi, T. Mochizuki, M. Kimura, H. Hatano, Y. Mizutani, and H. Tango, "An 18ns CMOS/SOS 4K Static RAM", 1981 IEEE International Solid-State Circuits Conference (ISSCC) Digest of Technical Papers (1981) 12.
- 3-5). L. R. Rothrock, "Silicon-on-Sapphire: A Practical Material", Proc. 1992 IEEE International SOI Conference, the IEEE Electron Devices Society, Ponte Vedra Beach (1992) 2.
- 3-6). M. R. Splinter, "A 2- μm Silicon-Gate CMOS/SOS Technology", IEEE Transactions on Electron Devices **ED-25** (1978) 996.
- 3-7). S. S. Lau, S. Matteson, J. W. Mayer, P. Revesz, J. Gyulai, J. Roth, T. W. Sigmon, and T. Cass, "Improvement of Crystalline Quality of Epitaxial Si Layers by Ion-Implantation Techniques", Appl. Phys. Lett. **34** (1979) 76.
- 3-8). T. Yoshii, S. Taguchi, T. Inoue, and H. Tango, "Improvement of SOS Device Performance by Solid-Phase Epitaxy", Jpn. J. Appl. Phys. **21** (1982) Suppl. 21-1, 175.
- 3-9). R. Reedy, T. Sigmon, and L. Christel, "Suppressing Al Outdiffusion in Implantation Amorphized and Recrystallized Silicon on Sapphire Films", Appl. Phys. Lett. **42** (1983) 707.
- 3-10). N. Hefyene, S. Cristoloveanu, G. Ghibaudo, M. Matsui, and A. Yasujima, "Evaluation and Comparison of Various Silicon-on-Sapphire Materials Using the Pseudo-MOSFET Technique", Proc. the 10th Int. Symp. on SOI Technology and Devices, The Electrochem. Soc. (2001).
- 3-11). 内田秀和、濱勝広、張文芸、勝部昭明、"デジタル信号処理を用いた LAPS イメージセンサの高速化", 信学技報 **CPM95-19** (1995) 1.
- 3-12). H. Uchida, W. Zhang, H. Maekawa, and T. Katsube, "High Resolution Chemical Image

- Sensor Using a High-Speed Digital SPV Measurement System”, *Sensors and Materials* **9** (1997) 267.
- 3-13). O.V. Fedosseeva, H. Uchida, T. Katsube, Y. Ishimaru, and T. Iida, “Novel Type Cholinesterase Sensor Based on SPV Measurement Technique”, *Sensors and Actuators B* **65** (2000) 55.
- 3-14). O.V. Fedosseeva, H. Uchida, T. Katsube, Y. Ishimaru, and T. Iida, “Cholinesterase-Based Biosensor Using Surface Photovoltage Technique”, *Electrochemistry* **67** (1999) 755.
- 3-15). K. Aoki, H. Uchida, T. Katsube, Y. Ishimaru, and T. Iida, “Characterization of Integrated Surface Photovoltage Sensor for Glucose, Sucrose and Maltose Using Thermostable Enzymes”, *Chemical Sensors* **16** (2000) Suppl. A, 91.
- 3-16). 張文芸、安彦剛志、渡部俊一郎、Elder Alpes de Vasconcelos、内田秀和、勝部昭明、“SPV 法とイオンセンサを用いた高安定なお茶味検出”, *電気学会論文誌 E* **118** (1998) 608.
- 3-17). E. A. Vasconcelos, H. Uchida, W. Zhang, and T. Katsube, “Dynamic Photocurrent Images of a Gas Sensing Surface”, *Jpn. J. Appl. Phys.* **38** (1999) 2893.
- 3-18). 内田秀和、矢作悟郎、勝部昭明、“SOS 基板を用いた表面光電圧法 2 次元化学画像センサの特性改善”, (社)電気学会ケミカルセンサ研究会資料 **CHS-00-66** (2000) 23.
- 3-19). 石田哲朗、清水東共著、標準電気工学講座 20 半導体素子、(コロナ社、東京、1993) p.201.
- 3-20). 高橋豊三著、DNA プローブの開発技術、(シーエムシー、東京、2000) .
- 3-21). S. Seki, T. Unagami, and O. Kogure, “Crystallographic Orientation Dependence of Transition Layer at Magnetron-Sputtered Ta₂O₅/Si Interface”, *J. Electrochem. Soc.* **131** (1984) 2457.
- 3-22). Y. Nishioka, S. Kimura, H. Shinriki, and K. Mukai, “Dielectric Characteristics of Double Layer Structure of Extremely Thin Ta₂O₅/SiO₂ on Si”, *J. Electrochem. Soc.* **134** (1987) 410.
- 3-23). K. Siemer, J. Klaer, I. Luck, J. Bruns, R. Klenk, and D. Braunig, “Efficient CuInS₂ Solar Cells from a Rapid Thermal Process (RTP)”, *Technical Digest of the International PVSEC-11*, Sapporo, Hokkaido, Japan, 1999, pp.623.

第4章 新規事業創出に向けての考察

4-1. はじめに

本章では、本論文の第3のポイントである「事業創出の実践」について述べる。

企業活動にとって「持続的成長」は最大の課題であるが、それを実現するためには、2つの側面からの経営戦略立案が必要であると言われている⁴⁻¹⁾。1つは、既存事業構造の枠内での持続的成長であり、これには、経営者自らが技術を理解し、技術者をマネジメントする経営工学（MOT：Management Of Technology）の視点が必要である。もう1つの側面は、新成長事業の構築であり、これには、技術者自らが経営を担い、リーダーシップを発揮してイノベーションを実践する起業工学（EOT：Entrepreneurship Of Technology）の視点が必要である。企業の持続的成長をもたらすのは、これら2つの戦略をバランスよく統合したトータルマネジメントであると言える。Fig.4-1は、クリステンセン著の「イノベーションへの解」を参考に、2つの側面の違いを示したものである⁴⁻¹⁾。新成長事業を構築するためには、既存市場、即ち既存製品・既存事業構造枠内での持続的成長を目指す場合とは異なる評価尺度に着目して、その新しい評価尺度のもとに、従来とは異なる次元での技術開発を進める必要がある。過去の例で言えば、大型汎用コンピューターや交換機式有線電話が既存市場を形成し、処理速度や機能等を評価尺度として技術開発が行われていた一方で、小型化や携帯性という別次元の評価尺度に着目した技術開発によって、パーソナルコンピュータ（PC）や携帯電話が誕生したようなことである。PCや携帯電話が、現在では、巨大な市場を形成するに至っているように、このような所謂破壊的成長事業導入に成功すれば、関連産業に劇的な成長をもたらすことができる。そこで、本章では、まず、経営戦略という視点から、バイオ産業を2020年に市場規模25兆円の一大産業にするという本研究の目的に沿って、SOS-DNAチップ事業が、破壊的成長事業となるための要件及び最適なビジネスモデルについて考察する。又、併せて、その要件を達成し、R&DにおけるROI最大化に導くために、技術経営という視点からの考察も行う。

4-2. 2020年に向けてのビジョンとSOS-DNAチップのコンセプト設定

（SOS-DNAチップ事業を破壊的成長事業にするために）

クリステンセンらは、新成長事業の創出を試みる企業が取りうる戦略として、持続的イノベーション、ローエンド型破壊、新市場型破壊の3つを挙げている⁴⁻¹⁾が、SOS-DNAチップ事

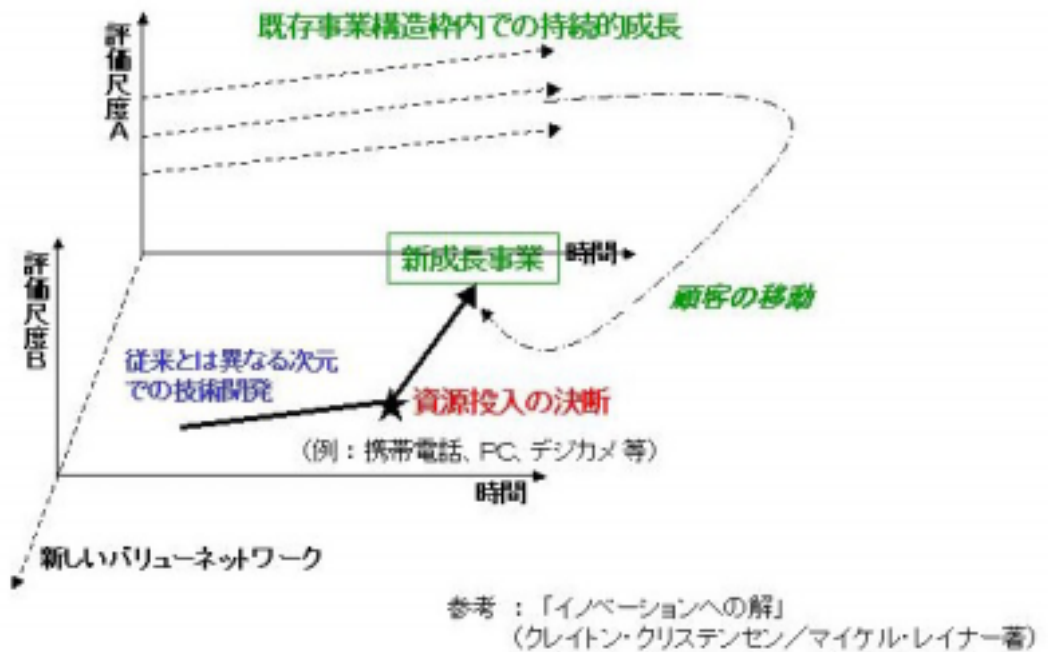


Fig. 4-1. 新成長事業構築における2つのアプローチ⁴⁻¹⁾

業においては、新市場型破壊の戦略を取りたい。クリステンセンらは、新市場型破壊のアプローチを取る場合、「従来型」の属性では性能が劣るが、新しい属性（特に単純で便利なこと）での性能向上を目標とすること、無消費、即ち製品を購入・使用するために必要な金やスキルを持っていなかった顧客をターゲットとすること、そして販売単位当たり価格が低く、当初は単位生産量が少なくても儲けが出るようなビジネスモデルを設定する、ということが必要であるとしている⁴⁻¹⁾。本研究においては、これらも参考にして、SOS-DNAチップのコンセプトやビジネスモデルの設定を行う。

DNAチップの供給形態としては、研究者が自ら作製する自作チップ、研究者のニーズに合わせてサプライヤが作製するカスタムメイドチップ、そして既成チップがある。Table 4-1は、現状における、主な既成DNAチップ及びその解析装置を示したものである⁴⁻²⁾。DNAチップの主なサプライヤとしては、2-5項で述べたように、アマシャムバイオサイエンス、タカラバイオ、日立ソフトエンジニアリング等があるが、現在の既成DNAチップは、数千から数万種類のヒトやマウスの既知・未知遺伝子を網羅的に載せており、1枚数万円から数十万円という高価なものである。解析装置の方も、1台数百万円から高いもので数千万円である。そのた

Table 4-1. 主な既成 DNA チップ及び DNA チップ解析装置 ⁴⁻²⁾

| 品種 | 企業 | 製品名 | 備考 |
|--------------------------|----------------|---|---|
| 既成DNAチップ・ カスタムDNAチップ* | アマナムバイオサイエンス | GeneChipアッセイ用 アローアレイ | ・ Affymetrix社製 ・ P53アローアレイ用試薬キット ・ 価格 16万円 |
| | 宝酒造 | インテリジーン Human Cancer CHIP (Version 3.0) | ・ 癌疾患に関連する遺伝子 約630種のcDNAを固定化 ・ 価格 65,000円 |
| | 日立ソフトエンジニアリング* | ハイパーゾーン Human Chip ver1.0 | ・ ヒト末梢白血球細胞から調製 したcDNA3,000種を固定化 |
| | 東洋紡 | Gene Navigator cDNA Array System | ・ 癌関連のcDNA約180種スポット ・ 価格 20万円 |
| DNAチップ解析 装置・システム | アマナムバイオサイエンス | GeneChip解析基本 システム | ・ GeneArrayスキャナ、GeneChip Fluor Station等で構成 ・ 価格 3,990万円 |
| | * | GenePix 4000B Micro- array Scanner | ・ 2種類の励起波長同時スキャン ・ 1枚あたり5分でスキャン ・ 価格 950万円 |
| | 日本レーザ電子 | GTMAS Scan II | ・ 価格 830万円 |
| | 富士写真フイルム | フルカラーイメージアナライザー FLA-3000G | ・ 蛍光式画像アナライザー ・ 価格 1,400万円 |

め、DNA チップは、研究市場に限定されており、臨床現場で実用化される形跡がないという状況である ⁴⁻²⁾。従って、国内市場規模も、DNA チップがカスタムメイドと既成品合わせて 63 億円（2003 年）、DNA チップ解析装置が 47 億円（2003 年）に留まっている ⁴⁻³⁾。

このような状況を打破して、DNA チップ関連製品の国内市場規模を桁違いに大きくするために、まず大病院や検査センター、そして中小病院・診療所・健診センター等、臨床現場での実用化を図り、さらには、現在の血糖値センサや血圧測定器等のように、各家庭で日々使用するというものにしたい。それを実現するためのシナリオを以下に述べる。

診断薬の普及には保険の適用が不可欠である。感染症遺伝子検査については、今でこそほとんどの項目が保険収載（300～700 点前後）されているが、過去には、HPV の同定検査薬が発売されたが、保険収載されなかったために普及しなかったという事例もある ⁴⁻²⁾。現状の 1 枚数万円から数十万円もする高価な DNA チップであれば、同じことが言えるだろう。

厚生労働省による保険認可の基準はと言えば、診断薬の「普及度合い」と「臨床的意義」、そして「治療法の存在」である ⁴⁻²⁾。しかし、「普及度合い」については、前述のように、保

険がつかなければ診断薬も普及しないという実情があり、「にわとりと卵」的な論争になってしまう。そこで、まず、保険がつかなくても、ある程度は普及するような安価な臨床現場用 DNA チップ及び DNA チップ解析装置を他社に先んじて提供する。これによって、大病院や検査センターだけでなく、中小病院・診療所等での実績を作り、「普及度合い」という問題をクリアし、保険の適用に持ち込む。保険収載によって、ユーザの負担が軽減すれば、さらに、利用する医療機関や利用頻度が増加する。やがて、遺伝子的治療、テーラーメイド治療が進むと予想されているが、その時に、治療に絡めて、患者自身が、家庭で定期的に、DNA チップによって、からだの状況をチェックするという形になるよう仕掛けることが必要であろう。

このように、本研究における SOS-DNA チップの第 1 のコンセプトは、保険がつかなくても、各種医療機関の臨床現場で受け入れられるような価格である。その場合の価格設定については、遺伝子診断の中でも、すでに普及が進み保険収載もされている感染症診断薬キットの単価が 3,000 円前後である⁴⁻²⁾ということから、少なくとも単価数千円とする必要があると思われた。そこで、本研究では、初期単価として、従来品より 1 桁以上安価な、DNA チップ 1 枚 5,000 円以下、解析装置 1 台 10 万円以下という設定をした。又、中小病院や診療所、将来的には家庭でも用いることを考慮して、極めて簡易に、短時間での測定という点を第 2 のコンセプトとして設定した。本 SOS-DNA チップは、従来のような、数千から数万種類もの遺伝子を網羅的に載せ、長時間をかけて測定するという、研究を主目的に作られた DNA チップとは、根本的にコンセプトが異なっており、上記のシナリオ通りになれば、破壊的イノベーションとして位置付けられるものと考えられる。

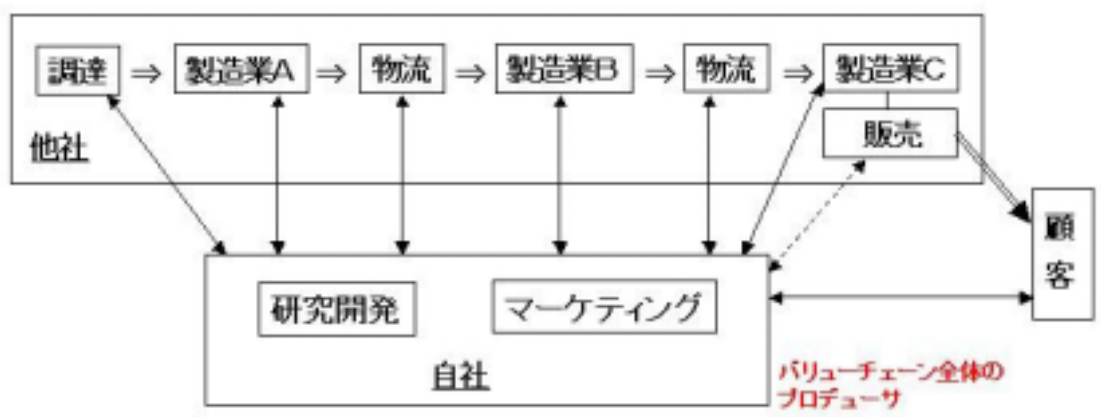
4-3. 新たな DNA チップ事業のビジネスモデル

本項においては、前項で述べた破壊的成長事業を実践するために、著者が、新しい DNA チップの事業を行うベンチャ企業若しくはコーポレートベンチャM社を設立した場合を想定し、その際のビジネスモデルについて考察する。

SOS-DNA チップ及びその解析を行う LAPS 装置の事業化のためには、高品質 SOS 基板の製造や LAPS 用基板への加工、プローブ DNA の合成と SOS 基板上への固定化、機器の設計・組立等、エレクトロニクス技術とバイオ技術の融合に伴う、極めて広範囲に亘る要素技術や生産技術を必要とし、加えて、顧客も種々の医療機関から将来的には患者個人（一般家庭）になることを考えると、M社だけの中でバリューチェーン全体を統合する、伝統的なビジネス

モデルを採ることは不可能である。近年、バリューチェーン再構築のモデルがいくつか提唱されているが⁴⁻⁴⁾、前述のような広範な要素技術や顧客の存在を考えた時、Fig.4-2 に示したように、自社は、研究開発と販売・マーケティングを担い、バリューチェーン全体のプロデューサーとして、製造・物流・販売を担う、他社の独立したプレーヤーが連なる新たなバリューチェーンを構築・運営する、「オーケストレーター」のモデルを採用することが、M社にとって最適の選択であると思われる。このように、製造をアウトソーシング活用により行う、ファブレスカンパニーとしてスタートすることには、初期投資を極力少なくして、当初、単位生産量が少なくても利益を出すという狙いもある。

現在、DNA チップ関連市場への参入企業が採っているビジネスモデルは、アマシャムバイオ・タカラバイオ・日立ソフトエンジニアリングのように、DNA チップだけでなく、解析装置やDNA チップ作製装置の事業まで行う場合や、モノの事業は行わずに、DNA チップでの受託解析サービス事業を行う場合等が代表的である⁴⁻²⁾⁻³⁾。しかし、半導体業界では、自社で回路設計を行い、製造はアウトソーシングを利用するファブレスカンパニーがあり、それに伴って、Si 薄膜成長やイオン注入等半導体プロセスの受託サービス事業を行う専門企業もある。又、最近では、DNA の固定化を受託で請け負う企業も出てきており⁴⁻⁵⁾、Fig.4-2 のようなモデルは十分成立するものと考えられる。



参考：「技術経営入門」（藤末健三著）

Fig. 4-2. バリューチェーンの再構築モデル

次に、Fig.4-2 のバリューチェーンに係わる具体的なプレーヤーとビジネスモデルを Fig.4-3 に示した。M社にとって実施の可能性がある事業形態として、 SOS 基板売り、 DNA アレイ付 SOS 基板 (DNA チップ) 売り、 DNA アレイ付 SOS 基板 (DNA チップ) と機器のセット売り、そして ライセンスビジネスという 4 つの事業形態が考えられる。

次項では、これら 4 つの事業形態のうち、M社にとって最適なビジネスモデルや事業化プロセスがどのようなものであるかについて考察する。

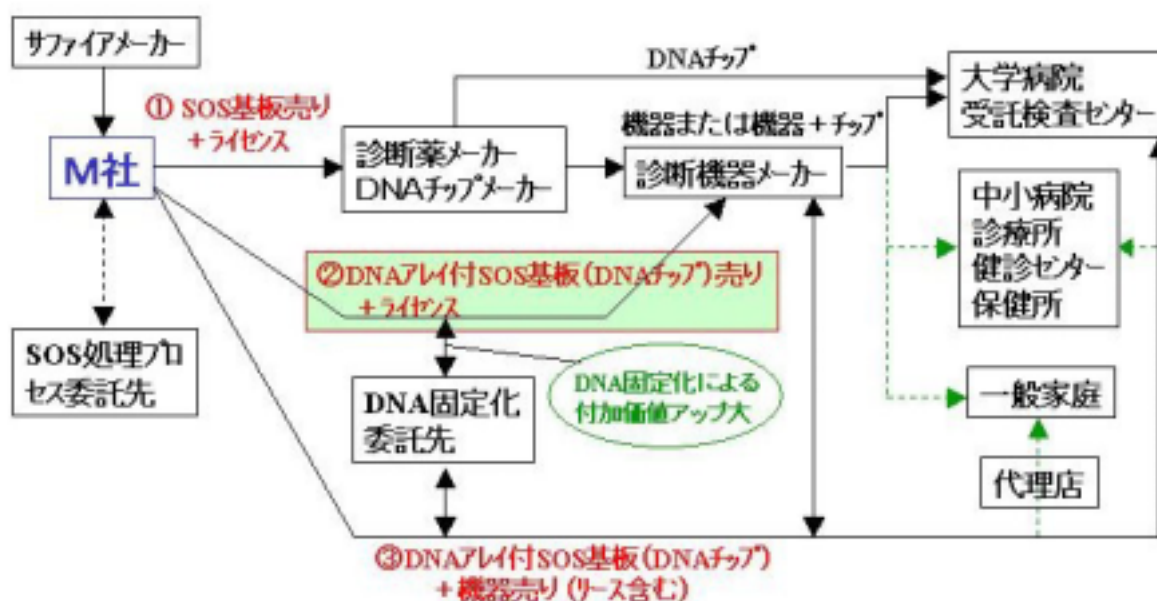


Fig. 4-3. SOS-DNA チップのビジネスモデル

4-4. ビジネスモデルの設定と事業性検証

4-4-1. 製品イメージと仕様設定

4-2.項で述べたように、本研究の中で事業化について考察する DNA チップ関連製品のコンセプトは、第 1 に、保険がつかなくても、各種医療機関の臨床現場で受け入れられるような価格設定であり、第 2 に、中小病院や診療所、将来的には家庭でも用いることを考慮して、極めて簡易に、短時間での測定という点である。そして、それらを実現しうる手法として、

SOS 基板上に作製した DNA チップを用い、LAPS 法により検出することを提案したわけである。従って、まず第一に、SOS-DNA チップ及び LAPS 解析装置の価格が、各々5,000 円 / 枚以下、10 万円 / 台以下となりうることを検証し、そのための製品仕様を設定してみる。

Fig.4-4 に、再度、SOS-DNA チップの作製工程を表した。出発材料であるサファイア基板は、近年、GaN 系青色・白色 LED 作製用の基板として使用され、量産技術の進歩や価格の低下が顕著である。サプライヤとしては、国内だけでも、京セラ、古河機械金属、オルベ・パイオニア等があり、最高 8” サイズまでの供給が可能であるが、安定供給及びその後の薄膜成長や電極形成プロセスを考慮して、6” の基板の使用を前提とする。このサイズの基板価格は、現状 4 万円 / 枚前後が相場とみられ、今後さらに低下していくものと予想される。サファイア基板上に、高結晶性の Si 層を形成して SOS にするわけであるが、本研究では、Si 層の形成に当たっては、受託で、エピタキシャル薄膜成長、イオン注入、熱処理を行うベンダーを活用することを前提とする。エピベンダーとしては米国 Lawrence 社、インプラベンダーとしては米国 Implant Science 社等があり、熱処理はこれらのいずれかで実施する。コーポレートベンチャの形で事業化を目指す場合には、親会社に委託できる可能性もある。米国の場合、受託の費用は、各工程について 1,500 円 ~ 2,000 円 / 枚程度であるので、物流コストを含めても、サファイア基板上に Si 層を形成するプロセスに要するコストは、せいぜい 1 万円 / 枚と見積もることができる。

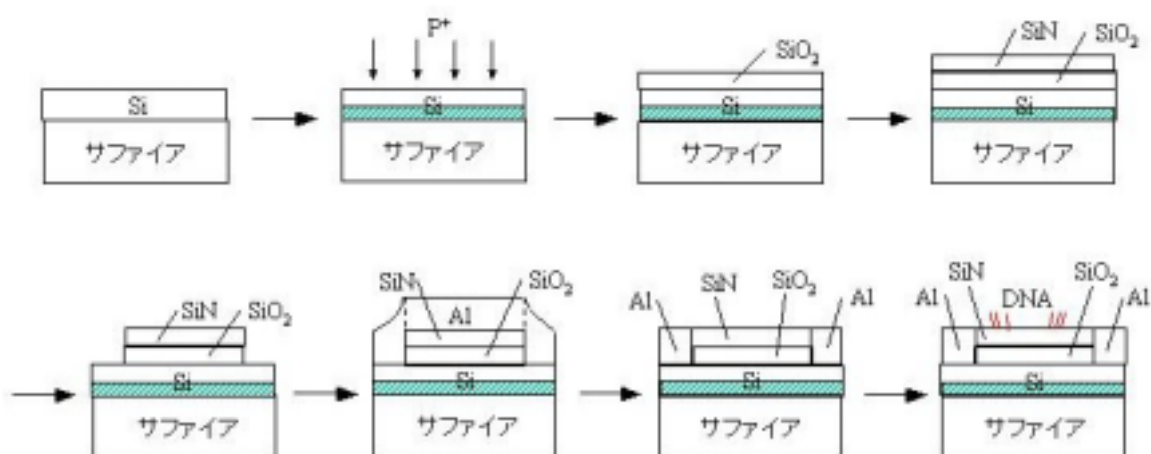


Fig. 4-4. SOS-DNA チップの作製工程

次に、製品となる DNA チップの製造コストに対して強く影響する、チップサイズ及び形成するプローブ DNA アレイの数を設定する。Fig.4-5 は、本 DNA チップのイメージを示した図である。5×5のアレイを形成できるようにした。そのために、SOS 基板のサイズは 5mm 角とし、その上に 4mm の円を残して、周辺部に Al 電極をつけ、円内には、0.3mm のスポットを 0.6mm ピッチで並べることにした。ヒト遺伝子多型から 1 つの疾患の有無を判別するには、多数の DNA を調べる必要があったが、2-4 項で述べたように、SNP 解析が進んで各種 SNP と疾患との相関が明らかになり、臨床に有用な SNP を絞り込むことができれば、ターゲット DNA の塩基配列と完全に相補的な、20 塩基程度からなる短鎖の合成オリゴヌクレオチドを数種類載せれば、疾患や体質の判定ができるようになる。従来の DNA チップは、数千種類の DNA が網羅的に載せられているが、特定の疾患や体質を判定するための機能別専用チップとすれば、5×5 程度の種類が載っていれば十分であると思われる。

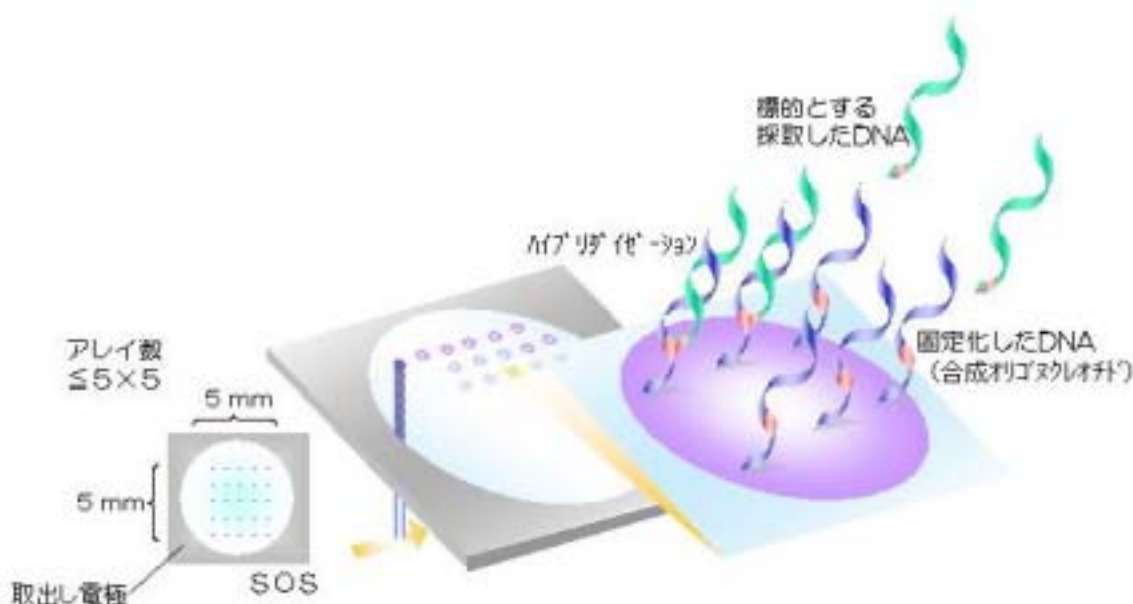


Fig. 4-5. SOS-DNA チップの製品イメージ

以上のような SOS-DNA チップ 1 個当たりの製造原価を算出してみる。前述のように、高品質 SOS 基板は、Al 電極形成も含めて 1 枚 5 万円で作製できる。SOS 基板をダイシングする際の切りしろを両側合わせて 1mm とすると、6" サイズからは約 490 個のチップを取ることが

できるので、AI 電極付 SOS チップの製造原価は 1 個 100 円強となる。

DNA プローブ作製に当たっては、比較的安価な合成オリゴヌクレオチドを使用する。3-4-3-5.項で述べたように、LAPS 法によれば、 10^{-12} mol を下回る量の DNA を検出可能であるので、合成オリゴヌクレオチドプローブは、1 スポット当たり 100 円以下のコストで作製することが可能であると考えられる。ただし、2-3-3.項でも述べたように、合成オリゴヌクレオチドプローブにおける難点として、実際の操作上、プローブの非特異的な結合が起こり、判別がかなり困難であるという問題がある⁴⁻⁶⁾。LAPS の場合、バイアス電圧を任意に変化することができるので、負の電荷を持つ DNA に対し、Si 層側を正の極性とするすることで、Si 層と DNA のクーロン引力により、迅速にハイブリダイゼーションの反応を進めることができる。その後、Si 層を負の極性とするすることで、DNA の相補対が不完全なハイブリダイズを解くことができ、これによって検出の精度を向上させることができる。

以上のように、5mm 角の SOS 基板の上に、25 個のプローブ DNA アレイを形成したチップを、当初、1 個当たり、原価 2,500 円～2,600 円で製造し、売値 5,000 円で販売する計画としたい。

4-4-2. ビジネスモデルの設定

SOS-DNA チップ及びその解析を行う LAPS 装置を最終顧客に販売する際には、同一企業が、LAPS 装置を販売若しくはリースした上で、合わせて消耗材料として SOS-DNA チップを販売するという形態がベストであると思われる。キャノン等のプリンターメーカーが、装置本体とインクその他の消耗材料をセットで販売し、消耗材料で利益をあげている⁴⁻⁷⁾のと同様である。

DNA 固定化による付加価値アップが大であることから、Fig.4-3 の中の SOS 基板売りではなく、その上に DNA を固定化した SOS-DNA チップを販売したいが、日本全国には一般病院だけでも 8,000 以上あり⁴⁻⁸⁾、これらを対象に、M社が単独でマーケティングを行うことは不可能である。そこで、M社が採るべきビジネスモデルとしては、すでにマーケットチャネルや製造インフラを有している医療・診断機器メーカーと提携し、そこに SOS-DNA チップを販売すると共に、特許ライセンス料も付加するという、Fig.4-3 中の のケースであると考えた。

販売代理店を使って、M社がチップと機器をセットで販売するケースもありうるが、プレーヤーが増える分、コストアップに繋がるので好ましくない。又、前述のように、装置本体は儲からないケースが多いので、M社にとっても、収益性低下に繋がる可能性が高い。

M社は、高品質 SOS 基板とその製造方法に関する特許、SOS 上にプローブ DNA を載せ LAPS

法により解析するという DNA ハイブリダイゼーション検出方法に関する基本特許を所有していることから、さらに周辺特許を補強した上で、バリューチェーン全体のプロデューサとして、SOS 基板作製・電極形成・DNA 固定化等の各種製造業、それらの間を繋ぐ物流業、そして販売をコントロールするファブレスカンパニーとしてスタートするのがベストと考える。それによって、クリステンセンらが示している、「低価格で単位生産量が少ない時期でも儲けが出るようなビジネスモデル」という条件を満たすことができるものと思われる。

他に、物を売るのではなく、病院等から検体を受けて、SOS-DNA チップと LAPS 装置を用いて、遺伝子診断サービスを行うというビジネスモデルもありうるが、これを行うには、多数のオペレータを置く必要があり、収益性が低くなることが予想される。

4-4-3. 必要な技術開発と開発費の試算

以下に、SOS-DNA チップを用いた LAPS 法による遺伝子診断を実用化する上での主要要素技術を列挙する。印のついた項目はすでにほぼ開発が終わっている技術であり、印のついた項目は、今後開発を必要とする技術である。

- (a) 高品質 SOS 基板の製造技術
- (b) 高品質 SOS 基板上に感応膜を形成し、対象物質を SPV 法により測定する技術（1 スポットの測定）
- (c) 光ビームの走査により、多数スポットを短時間で測定できる LAPS の光学系、電気系、及び信号処理ソフトウェアの開発
- (d) ヒトの遺伝子多型（SNP）と疾患の因果関係、薬剤感受性との関係の解明
- (e) オリゴヌクレオチド合成技術開発
- (f) DNA 固定化技術（スポット作製技術）開発 既存 DNA チップの技術活用
- (g) LAPS 法による SNP 検出技術の確立
- (h) 臨床試験
- (i) 製品化

これらのうち、(c)については、大学との共同研究を通して達成する。

(d)や(e)については、ミレニアムプロジェクト等の国家主導プロジェクト、大学病院、研究機関、民間企業（特に海外）で、研究が急ピッチで進められており、ここ2~3年で、テー

ラーメイド医療用の医薬品が開発・承認されるものと予想されている⁴⁻²⁾。従って、これらの研究の進展に関する情報を密に入手し、かつ将来 DNA (SNP) 提供や固定化の委託先という点も考慮に入れながら、タイミングを計って、(g)や(h)を、大学病院や民間企業と共同研究という形で進めていく。(d)や(e)に関する研究開発成果を自社で活用できるよう、早期に手を打っておくことが非常に重要であるが、国家プロジェクトについては、日本のバイオ産業育成が主目的の1つであることから、さほど高い障壁なく、成果の使用が可能になるものと予想する。

以上のことから、今後の開発の流れとしては、

2005年～2006年 LAPSの光学系、電気系、信号処理ソフトウェアの開発

・大学、医療機器メーカーとの共同研究

2007年～2010年 SNP検出技術の確立、臨床試験

・大学病院、試薬・医薬品メーカーとの共同研究

・2008年中に厚生労働省への申請（承認取得）

この間、開発に係る要員は延べ50名、総経費20億円と見積もる。開発に当たっては、自前でやるべき項目がすでにある程度進んでおり、今後は、社外技術を活用する部分が多いため、事業化の準備も含めて、比較的少ない要員数と経費で済むものと見込んでいる。

4-4-4. 事業化及びM社設立の準備

4-3.項で述べたように、M社は、「オーケストレーター」のモデルに則ってバリューチェーンを再構築し、バリューチェーン全体のプロデューサとして、他社の独立したプレーヤーが連なる新たなバリューチェーンを構築・運営するという選択をした。又、ビジネスモデルとして、Fig.4-3の中のを選択した。そのため、M社を設立し、SOS-DNAチップを事業化するには、10名以下の人員で準備・立上げを行うことができるが、一方で、原料調達、SOS基板処理プロセス委託先、DNA (SNP) 固定委託先、そしてSOS-DNAチップの売り先、即ちM社の顧客であり、LAPS装置本体とチップをセットで病院等に販売する医療・診断機器メーカーと予め提携をしておく必要がある。これらの提携企業とは、先に述べた技術開発の段階から協業を行っておけば、スムーズに話が進むと考える。チップ製造の委託先については、リスク回避のために、複数確保しておきたい。

現在の計画では、大きな設備投資は必要ない。日本国内、SOS基板処理委託先や顧客企業のある米国でオフィス設立資金、サファイア基板購入や各種プロセス委託費用、そして物流費

用等初年度の運転資金、人件費等を調達しておく。その額は 10 億円程度と見積もられる。

4-4-5. マーケティング戦略

近年の病院数、患者数については、例えば 2000 年の統計データ⁴⁻⁸⁾を見てみると、患者 20 人以上の収容施設を有する一般病院が全国に約 8,200 あり、延べ外来患者が約 6.5 億人、入院患者数に入院日数を掛けた在院患者数が約 4.2 億人であった。他に、患者 19 人以下の収容施設を有する一般診療所が全国に 9 万以上存在する。これら一般診療所への外来患者、さらには健康診断や人間ドック受診者等も含めると、何らかの形で診断を受ける患者の数は、全国で延べ 15 億人以上になる。従って、これらの患者に対して、病院・診療所等において、本研究の DNA チップを用いた診断・検査が行われるようになることを想定すると、本研究の DNA チップの潜在市場は、年 10 億チップ以上と見積もることができる。

臨床現場においてヒト遺伝子診断をで行う場合、主な目的としては、

- ・薬物代謝酵素遺伝子の SNP(一塩基多型)を調べ、「薬の効き方」、「薬の副作用」を予測
遺伝子創薬、治療指針の決定に繋げる(創薬、テーラーメイド医療に有効)
- ・発症前診断：神経性疾患や家族性腫瘍等浸透率の高い遅発性遺伝病の発症予測
- ・リスク診断：糖尿病や高脂血症等の生活習慣病への「かかりやすさ」の判定
- ・保因者診断：家系内に遺伝病の患者がいた場合に、将来遺伝病の子供が生まれる可能性
があるかを調べる

等が挙げられる⁴⁻²⁾。

本研究の SOS-DNA チップの参入に当たっては、当初のチップ単価が 5,000 円がかつ保険がきかない段階においては、まず、大病院においての治療に先立つ検査(特に重病患者)、受託検査センター、健康診断や人間ドックでの検査(オプション項目)での使用を狙う。そして、使用数量増加、価格の低下を通して普及を進め、早期の保険収載を目指したい。それによって、患者自身の負担を軽減し、中小病院・診療所へのマーケティングも展開する。

臨床現場において、膨大な検査数をこなす場合でも、現場の負担が極力増えないようにするためには、測定が簡易でかつ短時間でできるという点が非常に重要である。その意味で、本研究における、SOS-DNA チップを LAPS 法によって検出するという手法と開発コンセプトは、このような事情にマッチした大変魅力的なものであると言える。又、普及に当たっては、顧客のニーズに合わせて、同時多項目測定可能というメリットを活かしていくべきであり、その際、チップ上に載せるものは、DNA に限らず、酵素や抗体等も含めるようにしたい。低価格、

操作の簡便性、ニーズに対するマッチングといった点が揃えば、個人が家庭において使用するということも可能になると思われる。

本研究においては、低価格という点を前面に押し出す形で事業をスタートするが、将来的には、他社も追随してくる可能性が高い。その対策として、他の手法に対する、高感度・高精度（前述のように、非特異反応への対策が可能なため）・定量性等、性能面での優位性を確立しアピールすると共に、臨床における新たなニーズを早期に掴み、それにマッチした有用なオリゴヌクレオチドの載った DNA チップを提供するという新製品戦略を策定していきたい。

4-4-6. 事業性検証

以上より、事業化初年度からの販売数量、売上、営業利益の目標を以下のように設定した。

| | 販売数量目標 | 売上目標 | 営業利益目標 |
|-------|-----------|-------|--------|
| 2011年 | 100万(チップ) | 50億円 | 10億円 |
| 2012年 | 300万 | 150 | 30 |
| 2013年 | 500万 | 220 | 44 |
| 2014年 | 700万 | 280 | 56 |
| 2015年 | 1,000万 | 360 | 72 |
| 2016年 | 2,000万 | 660 | 110 |
| 2017年 | 4,000万 | 1,200 | 220 |
| 2018年 | 6,000万 | 1,600 | 280 |
| 2019年 | 8,000万 | 1,800 | 320 |
| 2020年 | 1億 | 2,000 | 360 |

製造原価が、製造量の増加に伴って下がっていくことを見込んでいる。2015年、2017年の2回に亘って、製造委託先に対して、各100億円規模の投資を行うことを前提としている。又、営業利益率については、キャノン社のプリンター事業におけるインク等消耗材料での数値⁴⁻⁷⁾を参考に設定した。

もし、上記の数値が達成できれば、R&DにおけるROI（営業利益/研究開発投資総額）は、3を超えるような大きな値となり、効率的な研究開発が行われたとすることができる。

4-5. まとめ

本章では、本論文の第3のポイントである「事業創出の実践」について述べた。クリステンセンらが新成長事業創出のための戦略として提唱した、新市場型破壊のアプローチも参考に、高品質 SOS を用いた DNA チップの製品コンセプトやビジネスモデルを設定した上で、技術開発戦略やマーケティング戦略の立案、事業収益目標の作成を行った。

従来の DNA チップが、解析装置共々、極めて高価であるために研究用に留まっていることから、現状より1桁以上安価な1枚5,000円以下のDNAチップと、1台10万円以下の解析装置であり、かつ極めて簡易に、短時間での測定が可能ということを製品の基本コンセプトとした。これによって、用途を臨床検査に広げ、クリステンセンらが言っている「製品を購入・使用するために必要な金やスキルを持っていなかった顧客」、即ち一般病院や診療所、さらには個人を目標顧客とした。

事業化に際しては、DNA チップ製品の生産に半導体材料技術・バイオ技術といった異分野技術の融合が必要であり、幅広いマーケットチャネル構築の必要性もあるという背景から、自社内でバリューチェーン全体を統合することは不可能であるので、自社は、基本特許を保有した上で、バリューチェーン全体のプロデューサとして製造・物流・販売をコントロールする「オーケストレーター」となるバリューチェーンモデルを選定した。病院・診療所等への販売チャネルを有する医療機器メーカーに、DNA チップを販売するというビジネスモデル、及び製造はすべてアウトソーシングを利用するファブレスカンパニーの企業形態を選定した。販売先の医療機器メーカーは、LAPS 装置と SOS-DNA チップをセットにして、最終顧客に販売するというビジネスモデルを採る。

LAPS 法を検出手段とする SOS-DNA チップの製品化までには、情報処理技術、組立て技術、バイオ技術において多くの開発課題がある。効率的な技術開発のためには、大学、病院、民間企業等との共同研究が必須であり、将来の製造委託先、或いは販売先という視点も含めて、相手先を選定する必要がある。

マーケティング戦略としては、本製品のコンセプトをもとに、臨床現場への迅速な普及を図り、早期の保険収載を目指すことを基本とした。

事業収益目標を作成したところ、事業開始初年度からの黒字達成が可能という結果となった。又、R&D における ROI (営業利益/研究開発投資総額) は、3 を超える大きな値となった。

引用文献

- 4-1). クレイトン・クリステンセン、マイケル・レイナー著、玉田俊平太監修、イノベーションへの解、(翔泳社、東京、2003)。
- 4-2). 遺伝子診断に関する市場動向調査 2002年版、(矢野経済研究所、東京、2002)。
- 4-3). バイオビジネス市場 2003、(富士経済、東京、2003)。
- 4-4). 藤末健三著、技術経営入門、(日経BP社、東京、2004)。
- 4-5). 渡辺慎哉、“DNAチップ,” 現代医療 32 (2000) 145.
- 4-6). 松永 是監修、DNAチップ応用技術、(シーエムシー、東京、2000) p.127.
- 4-7). Global Equity Research「事務機器2社のアップデート」、(UBS Warburg、東京、2002)。
- 4-8). 統計データ提供サービス「MC-統計」、(Marketing Center Co., Ltd.、2003)。

第5章 本研究の成果による波及効果

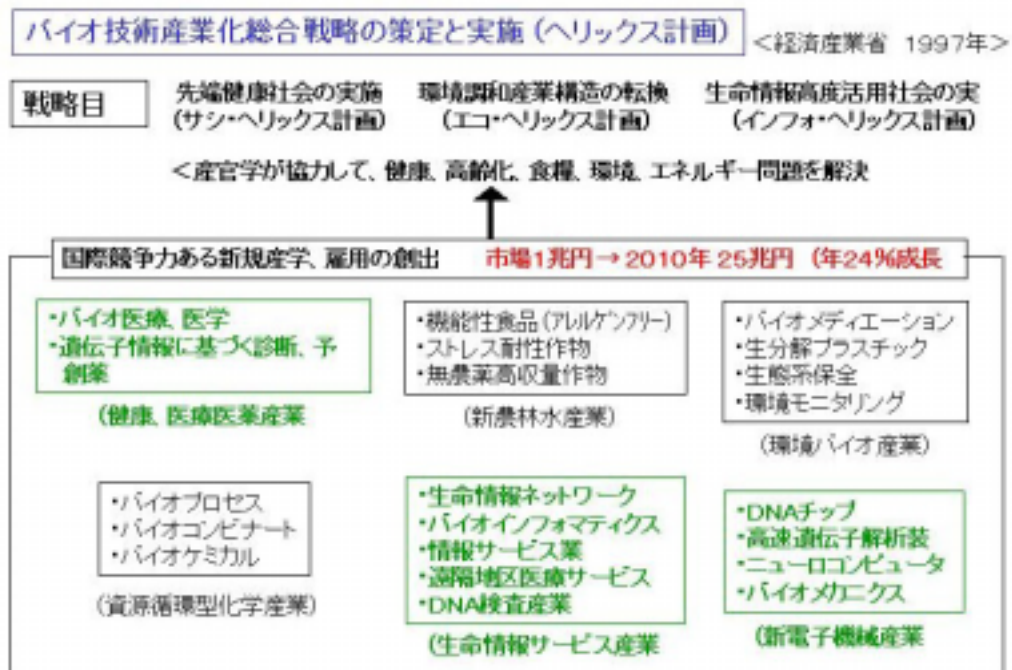
5-1. はじめに

これまでに、新しいコンセプトを持つ SOS-DNA チップと LAPS 装置による DNA 検出方法の確立を通して、新規事業を創出すると共に、ヒト遺伝子診断を一般病院や診療所等での臨床にまで普及させるというシナリオについて述べてきたが、この新規事業創出は、単に新たな DNA チップや診断機器のバリエーションが増えたというだけに留まらず、医学・医療分野やバイオ産業全体、さらにはバイオ以外の産業にまで影響を及ぼすはずである。そこで、本章では、新たな DNA チップ事業創出のもたらす波及効果について述べる。

5-2. さらなる新規事業展開の可能性

Table 5-1 は、第1章でも記載した、バイオ産業の成長を目指した国家プロジェクトの概要である⁵⁻¹⁾。これを参考に、本研究における SOS-DNA チップ事業創出の波及効果について以下に挙げてみる。

Table 5-1. バイオ産業における国家プロジェクトの一例



(1) バイオ産業に及ぼす効果

- ・健康、医薬医療産業
 - 診断薬（DNA チップを含む）市場の拡大
 - 予防創薬市場の創出
 - 遺伝子治療用創薬市場の創出
- ・生命情報サービス産業
 - DNA 検査受託サービス事業の創出
 - IT 技術との融合による遠隔地区医療サービス、セキュリティサービス事業の創出

(2) 医学・医療分野に及ぼす効果

- ・遺伝子情報に基づく診断、治療（テラーメイド医療含む）の普及
 - 特定の疾患治療に有用な蛋白を産生する遺伝子を見つけ、この遺伝子を患者の細胞に組み入れることで、体内で有用蛋白を生産させる方法。
 - 対象疾患：AIDS、血友病、癌、心血管系疾患、リウマチ等
- ・発症前診断・リスク診断と、予防創薬による健康維持方法の普及

SOS-DNA チップ事業の創出は、バイオ産業において、(1)に挙げたような新市場創出に寄与し、それによって新たなビジネスチャンスが開けることになる。加えて、遺伝子技術による診断・治療の確立、普及にとって重要な役割を果たすものと思われる。

5-3. 日本経済への波及効果

現在、病気の予防や治療のために医薬品や健康食品が用いられている。Fig.5-1に見られるように、日本の医薬品市場規模は、約 6.7 兆円（2000 年）であり、内医療用医薬品が 85～90%を占めている⁵⁻²⁾。この 10 年間で、国民医療費が約 1.5 倍になっているのに対して、薬剤費抑制政策等の影響で、医薬品市場の伸びは 10%程度に留まっている。しかし、前述のように、遺伝子情報に基づく治療手法や発症前診断・リスク診断と予防創薬の使用が本格化することによって、新たな医薬品の市場が開けると考えられる。ヒトゲノム情報を元にして新たな薬剤を創出することはゲノム創薬と呼ばれる。現段階ではゲノム創薬を利用した市場はなく、ゲノム創薬を利用した薬剤の上市は早くも 2006 年と予測されている。ただ、ゲノム創薬の場合、従来の医薬品研究開発より期間は大幅に短縮されるとされており、市場形成後には、新薬の登場も相次ぎ、大幅な伸びを示し、市場は 1 兆円規模になるとも言われている⁵⁻³⁾。将来、

本研究の SOS-DNA チップが実用化することによって、このようなゲノム創薬を利用した薬剤の、1兆円或いはそれ以上の規模の市場形成に大きく寄与するものと思われる。

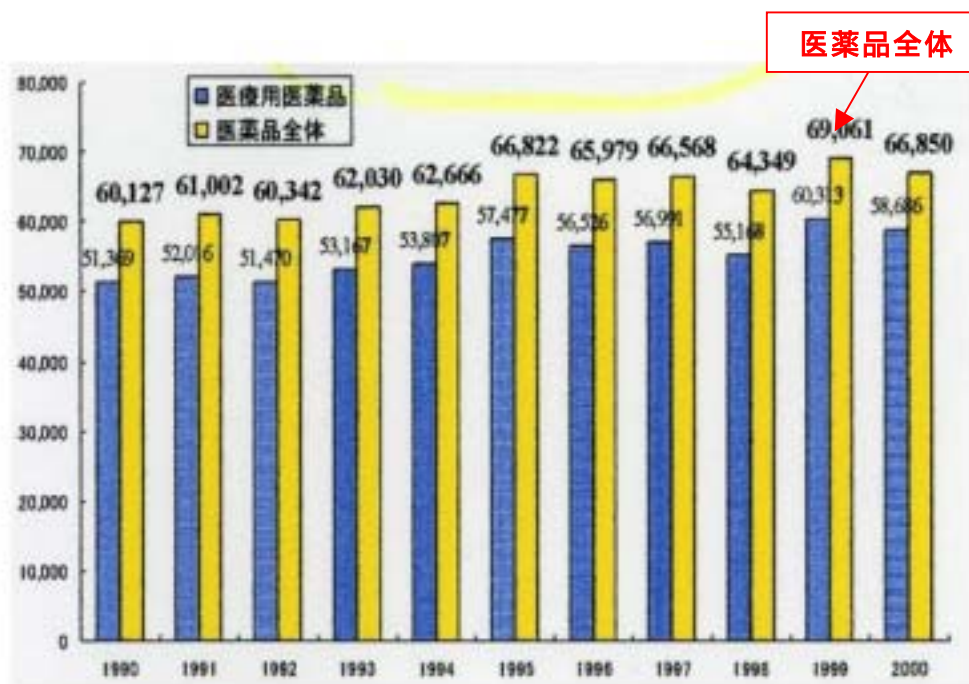


Fig. 5-1. 医薬品市場規模の推移⁵⁻²⁾

5-4. まとめ

本章では、本研究における SOS-DNA チップと LAPS 装置による DNA 検出方法の確立、そして新規事業創出によってもたらされる波及効果について述べた。

バイオ産業に及ぼす効果としては、診断薬市場の拡大、予防創薬市場・遺伝子治療用創薬市場の創出等、医薬医療産業への効果の他、DNA 検査受託サービス事業や IT 技術との融合による各種サービス等、生命情報サービス産業にも及ぶことが考えられる。予防創薬や遺伝子治療用創薬のように、ヒトゲノム情報をもとにして創出される薬剤の市場は、1兆円規模になると言われている。

産業上の波及効果だけでなく、遺伝子情報に基づく診断・治療の普及等、医学・医療分野に及ぼす効果も大きく、将来社会における、病気予防に対する意識高揚や、画期的治療方法

への要望の強まりに応えられるものと思われる。

以上のように、本研究の成果は、日本のバイオ産業、さらには医学・医療分野に様々な波及効果をもたらし、将来の社会を大きく変えるに違いない。

引用文献

- 5-1). 日本バイオ産業人会議 (JABEX) 提言、ヘリックス計画「バイオ技術産業化総合戦略の策定と実施」概念図 (1999年7月)。
- 5-2). 厚生労働省、「生命の世紀」を支える医薬品産業の国際競争力強化に向けて ~ 医薬品産業ビジョンの概要 ~ (平成14年8月30日)。
- 5-3). バイオビジネス市場 2003、(富士経済、東京、2003)。

第6章 結論

6-1. 本研究の結論

本研究は、IT産業と共に2大成長産業と言われながら市場の立上りの遅いバイオ産業を、2020年に一大産業に育てるべく、その一助となるような新規成長事業創出について提案することを目的とした。そのような目的のもと、本論文には、大きく分けて、バイオ産業における新規事業創出に関わる調査、新しいDNAチップの提案と基盤技術研究、事業創出の実践という3つのポイントがあり、第1章から第6章で構成された。

第1のポイントである「バイオ産業における新規事業創出に関わる調査」については、主に第2章で述べた。調査の結果、2020年に向けて、少子高齢化傾向の促進や国民医療費負担の増加が予測されていること、それに伴って、病気予防に対する意識や画期的治療方法への要望が強まり、診断・治療に対しては、今後、生活習慣病や癌へのかかりやすさを判定するリスク診断、薬の効き方や副作用の予測、体質そのものを変えてしまう治療等のニーズが強くなること、そして、これらのニーズを満足するには、診断・治療への遺伝子技術の利用が必須であり、DNAチップが様々な面で有用であることがわかった。しかしながら、現在のDNAチップは、1枚数万円から数十万円と極めて高価であり、検出用の装置も1台数百万円以上するために研究用に留まっている。従って、診断・治療に使用できるDNAチップを提供することができれば、大きな事業機会に繋がるはずであるという結論に至った。

第2のポイントである「新しいDNAチップの提案と基盤技術研究」については、主に第3章で述べた。まず、従来のDNAチップの問題点を改善する、劇的に安価でかつ簡易に操作可能な新DNAチップを提案した。これは、SOS基板上に作製し、検出手段としてLAPS法を利用するものである。提案したDNAチップを実現する上での基盤技術については、2段階エピタキシャル成長法、ダブルイオン注入法、水素アニール法という処理手法を提案し、結晶欠陥低減、結晶性向上、表面粗さ低減等、SOS基板の高品質化に成功したこと、このSOS基板をLAPSに適用して、従来のバルクSiやSPE法による結晶性の低いSOSの場合に比べて、大幅な高感度化を達成できたこと、さらには、高品質SOS基板に変性DNAを固定し、LAPS法によってハイブリダイゼーションの検出を試み、ハイブリダイゼーション前後で、光電流-バイアス電圧曲線のシフトが観測され、SOS-LAPS法によるDNA検出が可能であることを実証したこと等が、本研究における主な成果であった。

第3のポイントである「事業創出の実践」については、主に第4章で述べた。新DNAチッ

ブ事業の創出に向けて、クリステンセンらが新成長事業創出のための戦略として提唱した、新市場型破壊のアプローチも参考に、高品質 SOS を用いた DNA チップの製品コンセプトやビジネスモデルを設定した上で、技術開発戦略やマーケティング戦略の立案、事業収益目標の作成を行った。

従来の DNA チップが、解析装置共々、極めて高価であるために研究用に留まっていることから、現状より 1 桁以上安価な 1 枚 5,000 円以下の DNA チップと、1 台 10 万円以下の解析装置であり、かつ極めて簡易に、短時間での測定が可能ということを経営の基本コンセプトとした。これによって、用途を臨床検査に広げ、クリステンセンらが言っている「製品を購入・使用するために必要な金やスキルを持っていなかった顧客」、即ち一般病院や診療所、さらには個人を目標顧客とした。

事業化に際しては、DNA チップ製品の生産に半導体材料技術・バイオ技術といった異分野技術の融合が必要であり、幅広いマーケットチャネル構築の必要性もあるという背景から、自社内でバリューチェーン全体を統合することは不可能であるので、自社は、基本特許を保有した上で、バリューチェーン全体のプロデューサーとして製造・物流・販売をコントロールする「オーケストレーター」となるバリューチェーンモデルを選定した。病院・診療所等への販売チャネルを有する診断・医療機器メーカーに、DNA チップを販売するというビジネスモデル、及び製造はすべてアウトソーシングを利用するファブレスカンパニーの企業形態を選定した。販売先の医療機器メーカーは、LAPS 装置と SOS-DNA チップをセットにして、最終顧客に販売するというビジネスモデルを採る。

LAPS 法を検出手段とする SOS-DNA チップの製品化までには、情報処理技術、組立て技術、バイオ技術において多くの開発課題がある。効率的な技術開発のためには、大学、病院、民間企業等との共同研究が必須であり、将来の製造委託先、或いは販売先という視点も含めて、相手先を選定する必要がある。又、現在、国家プロジェクトの形で、遺伝子機能解析や、SNP と疾患との間の相関解明が行われており、これらの動向をウォッチして、成果を利用できるよう手を打つことが重要である。

マーケティング戦略としては、本製品のコンセプトをもとに、臨床現場への迅速な普及を図り、早期の保険収載を目指すことを基本とした。国内の年間延べ患者数に関する統計データより、本研究の DNA チップの潜在市場を 10 億チップ / 年以上と見積もった。

事業収益目標を作成したところ、初期投資を抑えたこともあって、事業開始初年度からの黒字達成が可能という結果となった。又、R&D における ROI (営業利益 / 研究開発投資総額)

は、3を超える大きな値となった。

第5章では、本研究における SOS-DNA チップと LAPS 装置による DNA 検出方法の確立、そして新規事業創出によってもたらされる波及効果について述べた。バイオ産業に及ぼす効果として、診断薬市場の拡大、予防創薬市場・遺伝子治療用創薬市場の創出等、医薬医療産業への効果の他、DNA 検査受託サービス事業や IT 技術との融合による各種サービス事業の創出等が考えられた。又、産業上の波及効果だけでなく、遺伝子情報に基づく診断・治療の普及等、医学・医療分野に及ぼす効果も大きく、将来社会における、病気予防に対する意識高揚や、画期的治療方法への要望の強まりに応えられるものと思われた。

以上のように、本研究の成果は、日本のバイオ産業、さらには医学・医療分野に様々な波及効果をもたらし、将来の社会を大きく変えるに違いない。

6-2. 将来展望

将来展望として、以下の3点を考えている。

- 1) 今回提案した新しい DNA チップに関する新規事業成功の可否は、バイオサイエンス及びそれをサポートするエレクトロニクス技術の進展、技術開発や事業化における好適提携先の有無、保険収載の可否等にかかっている。従って、これらの点に十分配慮し、まず、SOS-DNA チップ事業の立上げを目指したい。そして、早期に DNA チップが臨床現場に普及して、病気予防に関する診断や画期的治療方法が確立し、それによって、人々が健康で豊かな生活を送れるようになることを願うものである。
- 2) 本研究では、ここまで、DNA ハイブリダイゼーションを検出するための DNA チップに絞っていたが、LAPS 法は、酵素反応や抗原抗体反応、その他様々な化学反応や物理吸着を検出できる手法であるので、新製品戦略という中で、SOS チップ上に載せるプローブのバリエーションを広げていきたい。それによって、一般病院・診療所等の医療機関において専門家が取扱うという利用方法だけでなく、現在、一般家庭において、血圧や血糖値が測定されているのと同じように、個人が使用できるようにする。こうして、製品群や顧客の展開を図り、事業規模を拡大したい。
- 3) 本研究における新しい DNA チップの実現は、高品質 SOS 作製技術やプロセス技術、LAPS というセンシング技術、高速情報処理技術等のエレクトロニクス技術と、オリゴヌクレオチド合成技術や固定化技術等のバイオ技術との融合がキーとなっている。技術融合は、さらに幅広い技術を生み出す可能性を有しているので、バイオ産業の市場規模を 25 兆円

に近づけるべく、技術融合という切り口で、本研究とは別の新規事業について提案していきたい。

最後に、現代のような、経済が飽和した社会においては、起業の場合はもちろんのこと、企業内での新規事業創出の場合にも、最も大切なのは、夢と情熱を持った「個人」であると思われる。本論文作成に当たって学習をした起業工学は、技術者個人にスポットを当て、専門技術力に経営の知識・センスを加えることで、事業創出の能力・成功確率を高めることが主目的の1つである。従って、起業工学という学問体系がしっかりと構築され、社会或いは個人（特に技術者）に浸透していくことは、日本経済の成長、国民の豊かな暮らしに繋がると信じるものであり、今後、私も起業工学の発展に少しでも貢献できればと考えている。

謝辞

本論文は、1996年から2001年まで、旭化成(株)研究開発本部において行った研究成果をまとめると共に、それをもとにした新規事業創出のための調査や考察を行った結果を加えたものである。

本論文をまとめるに当たり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました高知工科大学大学院起業家コース長加納剛太教授に厚く感謝の意を表します。また、本論文の執筆に当たり、御懇切な御指導と御助言を賜りました同大学大学院起業家コース馬場敬三教授、同大学電子・光システム工学科山本哲也教授に対し深く感謝いたします。さらに、薄膜成長および半導体デバイスに関する研究の礎を築いて下さいました東京農工大学名誉教授垂井康夫博士(元東京農工大学工学部電子工学科教授)及び東京農工大学工学部電子工学科黒岩紘一教授に深く感謝の意を表します。

本研究に対して、多大な御支援を賜ると共に、終始惜しめない御激励を頂きました、当時の研究開発本部の池上正副本部長、当時の中央技術研究所の府川伊三郎所長に深く感謝いたします。

本研究は、当時のSISプロジェクトの安嶋章隆プロジェクト長、先端材料・融合研究所尾崎勝次長からの研究全般に亘る暖かい御支援と御親身な御指導、御助言により成し遂げることができました。心から感謝の意を表します。また、本研究の遂行に当たり、有益な議論をして頂きました森下隆博士、森安嘉貴氏、竹口圭吾氏をはじめとする当時のSISプロジェクト並びに中央技術研究所電子部品開発グループの皆様に深く感謝いたします。さらに、DNAの処理に関して御協力を頂きました当時の中央技術研究所第二研究部佐藤恒夫氏、薄膜の解析に関して御協力を頂きました松野信也博士をはじめとする当時の基盤技術センター解析技術室の皆様にも深く感謝いたします。

また、本研究は、多くの方々の御指導、御支援により成し遂げることができました。本研究の遂行に当たり、終始御親切な御指導と御助言を賜りました豊橋技術科学大学電気・電子工学系石田誠教授、埼玉大学工学部情報システム工学科勝部昭明教授、埼玉大学工学部電気電子システム工学科内田秀和助教授(当時埼玉大学工学部情報システム工学科助手)に深く感謝いたします。

最後に、本論文の執筆に当たり、理解を示し応援をしてくれた私の家族に感謝します。特に、惜しめない協力と激励により私を支え続けてくれた妻の松井尚子には心から感謝します。

私の子供たち、理紗と将哉も協力し励まし続けてくれました。どうもありがとう。そして、私を育て、勉学の機会を与えてくれた私の両親に深く感謝いたします。

松井 正宏

業績リスト

【発表論文】

1. M. Matsui, S. Oka, K. Yamagishi, K. Kuroiwa, and Y. Tarui, "Photo-Process of Tantalum Oxide Films and Their Characteristics", Japanese Journal of Applied Physics **27** (1988) 506.
2. M. Matsui, H. Nagayoshi, G. Muto, S. Tanimoto, K. Kuroiwa, and Y. Tarui, "Amorphous Silicon Thin-Film Transistors Employing Photoprocessed Tantalum Oxide Films as Gate Insulators", Japanese Journal of Applied Physics **29** (1990) 62.
3. S. Tanimoto, M. Matsui, M. Aoyagi, K. Kamisako, K. Kuroiwa, and Y. Tarui, "Tantalum Oxide Films Formed by UV Photo-CVD Using Ozone and TaCl₅", Japanese Journal of Applied Physics **30** (1991) L330.
4. T. Morishita, A. Ichii, M. Matsui, S. Tonomura, and T. Konishi, "Blue Electroluminescence in SrSO₄:Ce-Based Thin-Film", Japanese Journal of Applied Physics **37** (1998) 3992.
5. T. Morishita, H. Matsuyama, M. Matsui, and M. Wakihara, "Effects of Post-Annealing in H₂S on Photo- and Electroluminescence Properties of SrS:Ce Thin Film", Japanese Journal of Applied Physics **38** (1999) 6732.
6. T. Morishita, H. Matsuyama, M. Matsui, and M. Wakihara, "Characteristics of a SrS:Ce Thin-Film Electroluminescent Device Prepared by Post-Annealing in H₂S", Japanese Journal of Applied Physics **39** (2000) 4041.
7. T. Morishita, H. Matsuyama, M. Matsui, S. Tonomura, and M. Wakihara, "Distribution of Luminescent Centers in Electroluminescent SrS:Ce Films Prepared by Post-Annealing in H₂S", Applied Surface Science **157** (2000) 61.
8. T. Morishita, H. Matsuyama, M. Matsui, and M. Wakihara, "Effect of Pb Doping on Blue Emission in SrS:Ce,Pb TFEL Devices", Applied Surface Science Submitted.
9. T. Watanabe, M. Matsui, and K. Mori, "Thin Film Solar Cells Based on CuInS₂ Films through a Two-Stage Process of Sputtering and H₂S Annealing", Solar Energy Materials and Solar Cells **35** (1994) 239.
10. T. Watanabe and M. Matsui, "Solar Cells Based on CuInS₂ Thin Films through

Sulfurization of Precursors Prepared by Reactive Sputtering with H₂S Gas”, Japanese Journal of Applied Physics **35** (1996) 1681.

11. T. Watanabe, H. Nakazawa, M. Matsui, H. Ohbo, and T. Nakada, “The Influence of Sodium on the Properties of CuInS₂ Thin Films and Solar Cells”, Solar Energy Materials and Solar Cells **49** (1997) 357.
12. T. Nakada, H. Ohbo, T. Watanabe, H. Nakazawa, M. Matsui, and A. Kunioka, “Improved Cu(In,Ga)(S,Se)₂ Thin Film Solar Cells by Surface Sulfurization”, Solar Energy Materials and Solar Cells **49** (1997) 285.
13. T. Watanabe, H. Nakazawa, and M. Matsui, “Improvement of the Electrical Properties of Cu-poor CuInS₂ Thin Films by Sodium Incorporation”, Japanese Journal of Applied Physics **37** (1998) L1370.
14. T. Watanabe, H. Nakazawa, and M. Matsui, “Sulfurization in Gas Mixture of H₂S and O₂ for Growth of CuInS₂ Thin Films”, Japanese Journal of Applied Physics **38** (1999) L430.
15. T. Watanabe and M. Matsui, “Improved Efficiency of CuInS₂-based Solar Cells without Potassium Cyanide Process”, Japanese Journal of Applied Physics **38** (1999) L1379.
16. R. Scheer, I. Luck, M. Kains, M. Matsui, T. Watanabe, and T. Yamamoto, “Incorporation of Doping Elements Sn, N and P in CuInS₂ Thin Films Prepared by Co-Evaporation”, Proceedings of 12th International Conference Ternary and Multinary Compound, Accepted for publication in Japanese Journal of Applied Physics Supplement.
17. N. Hefyene, S. Cristoloveanu, G. Ghibaudo, P. Gentil, Y. Moriyasu, T. Morishita, M. Matsui, and A. Yasujima, “Adaptation of the Pseudo-MOS Transistor for the Characterization of Silicon-on-Sapphire Films”, Accepted for publication in Solid-State Electronics.

【学会発表】

[国際会議]

1. The 1992 Electrochemical Society Spring Meeting, St. Louis, Missouri, May 17-22, 1992: “Photo-Enhanced Reaction during Chemically Vapor-Deposition of Tantalum

- Pentoxide with Low Leakage Current”, S. Tanimoto, M. Matsui, N. Shibata, K. Kamisako, K. Kuroiwa, and Y. Tarui.
2. The 7th International Photovoltaic Science and Engineering Conference, Nagoya, Japan, November 22-26, 1993: “Thin Film Solar Cells Based on CuInS₂ Films through a Two-Stage Process of Sputtering and H₂S Annealing”, T. Watanabe, M. Matsui, and K. Mori.
 3. The 9th International Photovoltaic Science and Engineering Conference, Miyazaki, Japan, November 11-15, 1996: “CuInS₂ Thin Film Solar Cells Fabricated by Controlled Sodium Incorporation”, T. Watanabe, H. Nakazawa, M. Matsui, H. Ohbo, and T. Nakada.
 4. The 9th International Photovoltaic Science and Engineering Conference, Miyazaki, Japan, November 11-15, 1996: “Improved Cu(In,Ga)(S,Se)₂ Thin Film Solar Cells by Surface Sulfurization”, T. Nakada, H. Ohbo, T. Watanabe, H. Nakazawa, M. Matsui, and A. Kunioka.
 5. The 12th International Conference on Ternary and Multinary Compounds, Hsin-Chu, Taiwan, March 14-17, 2000: “Incorporation of the Doping Elements Sn, N and P in CuInS₂ Thin Films Prepared by Co-Evaporation”, R. Scheer, I. Luck, M. Kanis, M. Matsui, T. Watanabe, and T. Yamamoto.
 6. 1997 IEEE International SOI Conference, The IEEE Electron Devices Society, Fish Camp, 1997, “Effect of H₂ Annealing on Silicon Quality and 1/f Noise in SOS”, T. Morishita, Y. Moriyasu, Y. Kawakami, M. Matsui, T. Kobayashi, M. Kimura, and R. Reedy.
 7. The Ninth International Symposium on Silicon-on-Insulator Technology and Devices, The Electrochemical Society, Seattle, March, 1999, “Preparation of High Quality Silicon on Sapphire”, Y. Moriyasu, T. Morishita, M. Matsui, A. Yasujima, and M. Ishida.
 8. The Fifth International High Temperature Electronics Conference, Albuquerque, June, 2000, “High Temperature Hybrid Hall Effect Magnetic Sensor ICs”, S. Nagano, M. Matsui, A. Yasujima, K. Ishibashi, and H. L. Fiedler.
 9. 1999 IEEE International Solid-State Circuits Conference (ISSCC), February, 1999, “An SOI 0.6mV Offset Temperature-Compensated Hall Sensor Readout IC for Automotive

Applications up to 200 ”, N. Kordas, S. Derksen, H. L. Fiedler, M. Schmidt, A. Yasujima, M. Matsui, S. Nagano, and K. Ishibashi.

10. The Tenth International Symposium on Silicon-on-Insulator Technology and Devices, The Electrochemical Society, Washington DC, March 25-29, 2001, “Recent Advances in SOS Materials and Devices”, T. Morishita, Y. Moriyasu, M. Matsui, and A. Yasujima. (Invited)
11. The Tenth International Symposium on Silicon-on-Insulator Technology and Devices, The Electrochemical Society, Washington DC, March 25-29, 2001, “Evaluation and comparison of various silicon-on-sapphire materials using the Pseudo-MOSFET technique”, N. Hefyene, S. Cristoloveanu, G. Ghibaudo, M. Matsui, and A. Yasujima.

[国内学会、研究会]

1. 第 3 4 回応用物理学関係連合講演会 (1987) : 29p-C-14 「光 CVD 法による酸化タンタル膜の生成と膜特性 ()」, 岡哲史、松井正宏、馬場克彦、山岸耕二、垂井康夫
2. 第 3 4 回応用物理学関係連合講演会 (1987) : 29p-C-15 「光 CVD 法による酸化タンタル膜の生成と膜特性 ()」, 松井正宏、岡哲史、馬場克彦、山岸耕二、垂井康夫
3. The 19th Conference on Solid State Devices and Materials, Tokyo, August 25-27, 1987, “Photo-CVD of Tantalum Oxide Films and Their Characteristics”, Y. Tarui, S. Oka, M. Matsui, K. Yamagishi, and K. Kuroiwa
4. 第 3 6 回応用物理学関係連合講演会シンポジウム [アモルファスシリコン MIS 構造] (1989) : 3a-ZD-6 「光プロセスによる TaO_x 膜とこれを用いた TFT」, 松井正宏、永吉浩、菊池智昭、武藤悟郎、黒岩紘一、垂井康夫 (依頼講演)
5. 第 5 5 回応用物理学学会学術講演会 (1994) : 20p-X-14 「CuInS₂ 薄膜太陽電池の作製」, 渡辺隆行、大木貴美子、松井正宏
6. 第 5 5 回応用物理学学会学術講演会 (1994) : 20p-X-15 「CuInS₂ 薄膜上の異相の生成」, 大木貴美子、渡辺隆行、松井正宏
7. 第 4 2 回応用物理学関係連合講演会 (1995) : 29p-ZM-16 「CuInS₂ 薄膜太陽電池の作製 ()」, 渡辺隆行、松井正宏
8. 第 4 6 回応用物理学関係連合講演会 (1999) : 30a-ZA-5 「CuInS₂ における Na 添加効果」, 山本哲也、福崎浩一、古曳重美、吉田博、渡辺隆行、中沢秀伸、松井正宏

9. 第46回応用物理学会関係連合講演会 (1999) : 30p-ZA-7 「CuInS₂ 薄膜の電気的特性に対する Na 添加効果」、渡辺隆行、中沢秀伸、松井正宏
10. 第71回日本化学会秋季年会シンポジウム[バッテリー技術の進歩](1996) : 5N10 「CuInS₂ 系薄膜太陽電池 - 材料物性とセル特性の関係 - 」、松井正宏、渡辺隆行、中沢秀伸、山本哲也
11. 第9回高温エレクトロニクス研究会 (1999) : 「SOSの基板品質とデバイス特性」、松井正宏

【著書】

1. UCS半導体基盤技術研究会編「SOIの科学」(リアライズ、東京) : 第3章第12節「SOS技術」、第3章第13節「耐放射線応用」