

# 微量の液体を制御するマイクロフレイクス技術

Microfluidic Techniques for Handling Micro- and Nanoscale Fluids

川野 浩一郎  
KAWANO Koichiro

関村 雅之  
SEKIMURA Masayuki

須藤 肇  
SUDO Hajime

近年のMEMS( Micro Electro Mechanical System )技術の発達により,シリコンやガラスなどのチップ内に流路,ポンプ,バルブなどのマイクロスケールの微小流体要素を作り込むことができるようになってきた。これらを取り扱うマイクロフレイクス技術は,ナノテクノロジーを支える技術として注目を浴びてきている。

当社では,このマイクロフレイクスを応用して,電子機器用熱交換器の大幅な伝熱性能の向上や,これまで不可能と思われていた脂質二分子膜を用いた,ppbオーダーの有機塩素化合物をリアルタイムでとらえることのできるバイオセンサなどの開発を行ってきた。また,更に微細化された流体要素を用いることにより,分子数個を流体内で取り扱うことのできるナノフレイクスという分野の構築が始まっている。

The development of microelectromechanical system( MEMS )technology has made it possible to fabricate microscale fluid components( channels, pumps, valves, etc. )in silicon or glass chips. Microfluidics, which deals with microscale fluid components, is a field whose techniques promise to contribute to the development of nanotechnology.

This paper presents a high-performance microchannel heat exchanger and biosensor, which have been developed by Toshiba utilizing microfluidic techniques, to demonstrate the advantages of these techniques. Furthermore, nanofluidic techniques are beginning to be developed as the next stage of microfluidics to handle a few molecules in fluids.

## 1 まえがき

マイクロフレイクスと呼ばれる微小流体を取り扱う技術が注目を集めている。これは,半導体作成技術から発展したMEMS技術を用いてシリコンやガラスにミクロン(  $\mu\text{m}$  )オーダー寸法の微小な流路( マイクロチャネル )をエッチングなどにより作成し,その流路内での流体の取扱いを行うものである。このマイクロフレイクスの応用例として, $\mu$ -TAS( Total Analysis System )と呼ばれるガラスなどのチップ上に作り込まれる化学・生化学分析統合システムが最近提案されている。 $\mu$ -TASの一例を図1に示す。ガラス基板の上にMEMS技術で作られた複数のマイクロチャネルを形成し,

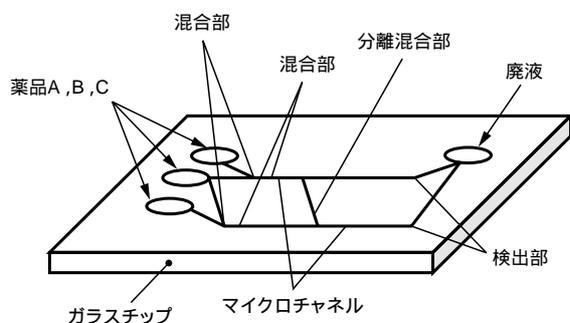


図1.  $\mu$ -TAS ガラスチップ上に作り込まれたマイクロチャネル内で,薬液の化学反応,混合,分離,生成物検出などを行う。  
 $\mu$ -TAS ( total analysis system )

様々な薬液の混合分離や化学反応などをマイクロチャネル内で行い,その結果から医療診断,薬品製造,化学分析などを行う。図1の例では,数種類の試薬( A,B,C )を混合,分離,反応などを起こさせて,最後に生成物の評価( 検出 ),廃棄ができる。 $\mu$ -TASはこれまでの化学分析システム,化学プラントなどに比べてサンプルや薬液の量を大幅に減らすことができるので,スループットの時間短縮や廃液の減少,ディスポーザブル可能による使い勝手の良さが期待される。

更に,より複雑な複数のサンプル供給,化学反応,送液などを一度に行うことのできるマイクロリアクタは,これまでの検体装置を使い捨てのチップにできる可能性を持っている。しかし,これは $\mu$ -TASに比べ更に複雑な機能( マイクロポンプ,マイクロバルブ,など )をチップ内に盛り込むことになるため,ナノメートル( nm )オーダー幅・深さのチャネルを形成する加工技術とそのnmオーダーの流体ハンドリング技術であるナノフレイクスが必要となってくる。これにより分子数個の取扱いが可能となってくるため,例えば,1分子のDNA( デオキシリボ核酸 )やタンパク質の抽出や検出・合成などが可能となり,まさにナノテクノロジーの中核をなす重要な技術の一つになってくると考えられる。

マイクロフレイクスとナノフレイクスの明確な区別はないが,扱う流体のスケール若しくは体積などで分けると表1のようになる。特に,ナノフレイクスはマイクロフレイクスよりも更に極微な現象を扱うという意味で,最近学会で作られてきた言葉であるため,現在初期の研究段階で

表1. マイクロ・ナノフルイデクス  
Characteristics of micro- and nanofluidics

	マイクロフルイデクス	ナノフルイデクス
スケール	数 $\mu\text{m}$ ~ 数100 $\mu\text{m}$	数 nm ~ 数 $\mu\text{m}$
流体体積	pL ~ nL ~ $\mu\text{L}$ ( $10^{-12}$ ~ $10^{-6}$ リットル)	pL ( $10^{-12}$ リットル) 以下
適用事例	マイクロチャンネル熱交換器, DNAチップ, $\mu$ -TAS, 燃料電池, 有機EL製造, インクジェット技術, など ナノテクノロジーを支える技術	マイクロリアクタ, 分子数個分のハンドリング, 脂質二分子膜制御, 希薄気体, など ナノテクノロジーそのもの

あり具体的に応用された例はほとんどない。また, マイクロフルイデクスはナノテクノロジーを支える技術, ナノフルイデクスはナノテクノロジーそのものとする場合もある。

現時点でのマイクロフルイデクスの開発課題は以下のようなものがある。

- (1) 微小部の熱流体測定技術 扱う流体は微小な場における微小な量となるので, 温度, 流量などの測定が難しい。微小センサなどの測定技術を開発していく必要がある。
- (2) 微小場における流体のハンドリング技術 流体を微小流路に流し込む技術や微小液滴のハンドリング技術はマイクロフルイデクスの基本技術となる。

これらの技術開発は, 高度な半導体技術を持つ当社のもっとも得意とするところであり, 高齢化社会への移行に伴うこれらの技術にかかわる今後の市場の拡大もおおいに期待できる。ここでは, これまでに開発してきた機器例(マイクロチャンネル熱交換器, バイオセンサ)を基に, 微小流体の取扱い(連続流体, 液滴)や微小部測定技術などのマイクロフルイデクス技術を紹介し, 更にその後続くナノフルイデクスについての今後を簡単に述べる。

## 2 MEMS技術を用いたマイクロチャンネル熱交換器

半導体製造技術から生まれたMEMS技術は, シリコンやガラスのエッチング, 薄膜形成技術などを中心に研究されている。Tuckermanら<sup>(1)</sup>によって提案されたマイクロチャンネルを用いた冷却法は, 半導体チップの裏面にこのMEMS技術を用いて  $\mu\text{m}$  オーダーの溝を多数形成し, そこへ冷媒を流すため, 半導体冷却で問題となる冷却部の接触熱抵抗を大幅に軽減でき, 冷却性能を向上させることができる。実用的には, 半導体レーザの冷却など, 高発熱機器の冷却に応用されつつある。ここでは, 実際にシリコンチップにマイクロチャンネルを形成し, スパッタリングによりチップ加熱面上に形成した薄膜熱電対を用いた正確な伝熱性能評価や, 微小流体のハンドリングの検討などを行ったマイクロチャンネル熱交換器<sup>(2)</sup>の例について述べる。

マイクロチャンネル熱交換器の概要を図2に示す。深溝を

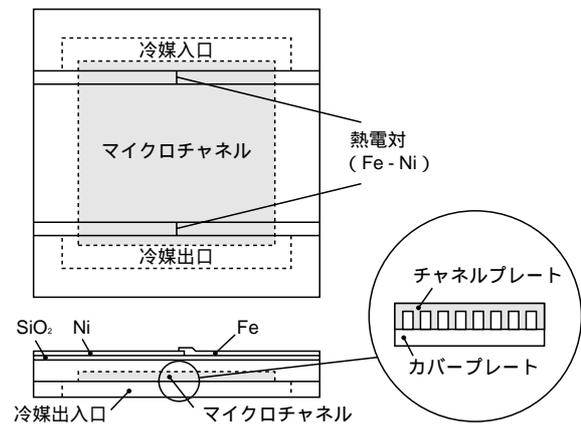


図2. マイクロチャンネルチップ 内部に微小流路(熱交換器)を持つ半導体チップを示す。

Microchannel chip

形成したチャンネルプレートと, 異方性エッチングによって矩形(くけい)に抜かれた冷媒出入口を形成したカバープレートの2枚のシリコン基板が張り合わされ, チャンネルが形成されている。冷媒は一方の冷媒出入口からチャンネルに供給され, もう一方の冷媒出入口から排出される。更に, チャンネルプレート上には温度測定用の熱電対が形成されている。マイクロチャンネル熱交換器の作成プロセス概要を図3に示す。

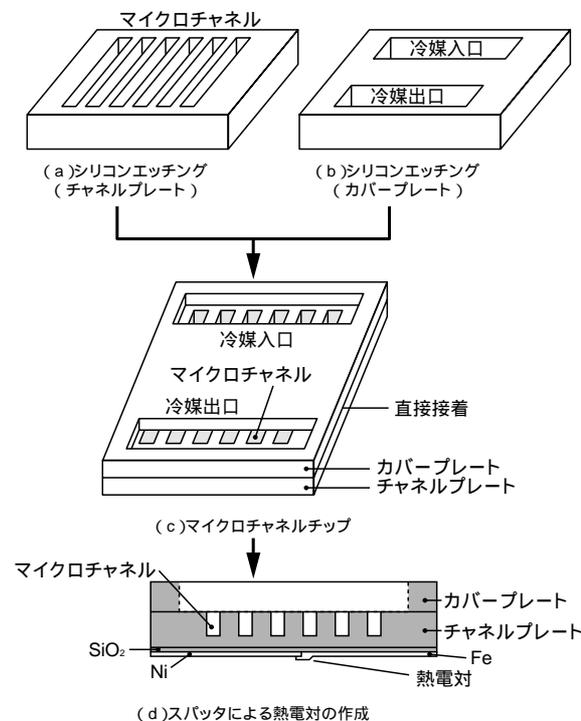


図3. マイクロチャンネル作成プロセス MEMS技術を用いたマイクロチャンネルと薄膜熱電対を形成する。MEMS技術は半導体作成技術を応用したものである。

Microchannel chip fabrication process



図4. マイクロチャンネルチップ断面 異方性エッチングによって形成された縦横比の大きなチャンネル断面(57 μm×350 μm)が複数並んでいる。

Cross-sectional view of microchannel chip

まず、異方性エッチングを行い、チャンネルプレートにチャンネルとなる深溝を形成した(a)。異方性エッチングは原子の結晶の方向にエッチングをすることができるので、縦長の深溝を形成する場合に便利である。基板にはシリコンウェーハを用い、エッチング液には水酸化カリウム(KOH)水溶液を用いた。シリコンチップは15mm角で、長さ13mmの溝を100 μmピッチで110本形成した。溝は幅57 μm×深さ180 μmである(チャンネルプレート)。別のシリコンプレートに異方性エッチングを行い、冷媒出入口を形成してカバープレートとした(b)。このときの冷媒出入口間の距離は11mmである。シリコン直接接着法を用いて両プレートのはり合せを行い、チャンネル(矩形管)を形成した(c)。スパッタリングを用いてチャンネルプレート上に温度測定用の鉄-ニッケル(Fe-Ni)の薄膜熱電対を形成した(d)。熱電対の幅は1mm、厚さは約200nmで、チャンネルの両端2か所に形成した。チャンネルチップ中央断面の顕微鏡写真を図4に示す。縦長のアスペクト比の大きな矩形断面を持つチャンネルが形成されているようすがわかる。

2本の薄膜熱電対によって微小部の温度分布の測定が可能になった。熱交換器に水道水を直結し、チップ表面に熱を均一に加えてその温度分布を測定したところ、冷媒入口部及び出口部の熱抵抗はそれぞれ0.08 Kcm<sup>2</sup>/W及び0.15 Kcm<sup>2</sup>/W程度となった。熱抵抗0.1 Kcm<sup>2</sup>/Wは、例えば100 W/cm<sup>2</sup>の高熱流束が加わったときでも、表面温度が冷媒入口温度より、たかだか0.1×100=10 上昇するということであり、これはこれまでの冷却法に比べ1けた以上伝熱性能が良いことを示している。

図5はマルチチップモジュールをイメージしたマイクロチャンネル熱交換器の例である。周りの電子部品に比べて十分コンパクトであることがわかる。

### 3 インクジェット機構を用いた微小液滴制御

インクジェットプリンタに用いられるインクジェット機構はマイクロフルイディクスの要素技術の一つと考えられる。現

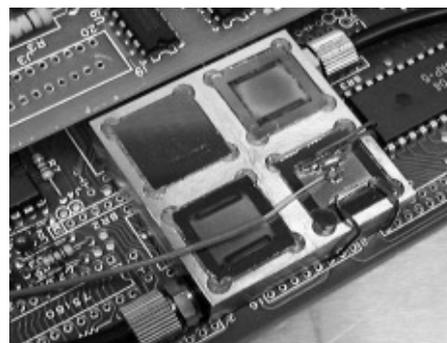


図5. マルチチップモジュールをイメージしたマイクロチャンネル熱交換器 4枚のマイクロチャンネルチップをチップホルダに装着した例で周囲の電子部品に比べても十分コンパクトであることがわかる。

Microchannel heat exchanger

在のインクジェットプリンタでは数ピコリットル(pL)オーダー(ピコ:10<sup>-12</sup>)の液滴を制御することができる。有機EL(ElectroLuminescence)の製造などにも用いられその応用範囲は広い。

インクジェット技術の応用例として脂質二分子膜の形成法について述べる。脂質二分子膜は、細胞膜を模擬する構造を持ち、近年のバイオセンサなどのバイオテクノロジー研究には欠かせない素材となりつつある。脂質二分子膜はその厚さが脂質2分子分であり、nmオーダーの膜厚を持つためその制御はまさにナノテクノロジーの一つと考えることができる。分子構造を図6右に示す。1分子内に親水基と疎水基を持つ脂質分子が、疎水基どうしを向かい合わせ親水基を外側に向けることにより水中では比較的安定に存在することができる。一般的には、水槽の中間に仕切られた薄膜(図6左)に開けられた0.1mmほどの穴に、脂質を含んだ筆などで脂質を塗りつけることにより形成することができる。しかし、この方法では水中での脂質の取扱いが難しく、脂質膜のでき具合に再現性がなく、産業への応用は困難であった。

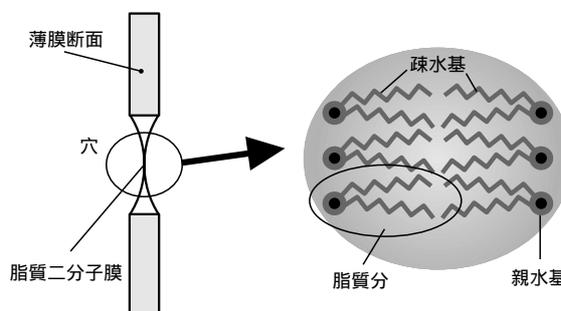


図6. 脂質二分子膜構造 脂質の分子は親水基と疎水基から成る。水中で脂質分子が集まると、ある条件によって親水基は水側(外側)に、疎水基は脂質側(内側)に向く。これにより、二つの脂質分子が膜を構成する2分子脂質膜が形成される。

Structure of bilayer lipid membrane

## 4 あとがき

これを克服するために用いたのがインクジェット技術である。脂質の供給量を正確にコントロールすることができるため脂質膜形成の再現性を確保することができる。図7はインクジェット機構を用いた脂質二分子膜形成を模したものである。0.1mm径程度の穴のあいた厚さ20 $\mu$ m程度のフッ素樹脂膜などにマイクロポンプを用いて水中で脂質液滴を供給する。図8は水中の脂質液滴の挙動を高速ビデオでとらえたものである。ノズルから $\mu$ Lオーダーの脂質液滴が連続的に吐出されているが、吐出直後に浮力で上昇していくようすがわかる。この液滴の挙動や液滴サイズなどを最適化することにより、脂質二分子膜を安定に形成することができる。現在、この方法を、近年地下水汚染で問題となっているppbオーダーの有機塩素化合物を検出することのできるバイオセンサの開発に応用している。“エコセンサ”と名づけられたこのバイオセンサは、国家プロジェクト<sup>(3)</sup>として産官学協同で水中の脂質液滴の挙動解明<sup>(4)</sup>や脂質二分子膜の物理の解明<sup>(5)</sup>などを精力的に行っている。

今後、ナノフライディスクの進展とともに、nmオーダーの膜厚の制御など、ナノフライディスクを活用した開発を行っていくことになると思われる。

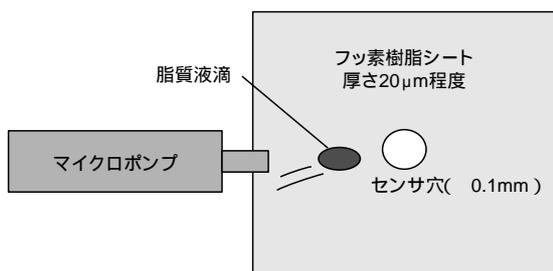


図7. 脂質供給機構の動作原理 脂質と相性の良い厚さ20 $\mu$ m程度のテフロンシートに直径0.1mmの穴をあける。インクジェット機構を用いて、微小な脂質液滴を水中内に飛ばして穴に供給する。供給された脂質は穴内で自然と安定な脂質二分子膜を形成する。

Lipid supplying mechanism

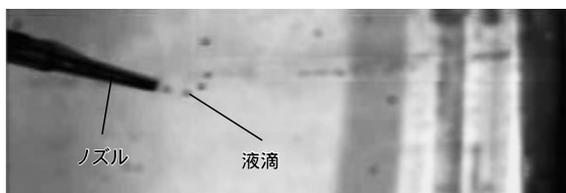


図8. 脂質液滴軌道の画像 高速ビデオで水中内に吐出される脂質液滴を撮影したものの。複数の液滴がノズルから飛び出し浮力によって上昇していくようすがわかる(富山県立大学 石塚 勝助教授、彭國義助手提供)

Lipid droplet orbital in water

マイクロ・ナノフライディスクは、今後大きな進展が予想されるナノテクノロジーを支える基本技術の一つであり、その発展が望まれている。MEMS技術を用いた際の製作精度、流路、ポンプ、バルブなどの微小流体要素の開発、微小流体のハンドリング技術の向上、更に基礎的な物理現象を再考したナノフライディスク技術の構築などが今後の課題となる。この技術は、半導体技術の蓄積の上にあるものであり、当社はこの分野において既に有力な基礎技術を擁している。

当面は、化学・生化学分野などの研究・開発やその産業化に貢献していくと考えられるが、熱流体やMEMS、半導体の研究者だけでなく、物理、材料など様々な分野の研究者の参加がこの分野の発展に必要なため、各部署との連携を通して研究・開発を行っていく。

## 文献

- (1) Tuckerman ,D.B .; Pease ,R.F . " High-Performance Heat Sinking for VLSI ". IEEE Elec . Dev . Let. ,EDL-2 ,1981 ,p.126.
- (2) 川野浩一郎,ほか.“ マイクロチャネル熱交換技術の開発”. 日本機械学会論文集,66-649-B,2000.
- (3) IMSセンター-AEMSプロジェクト( <http://www.ims.mstc.or.jp> )
- (4) Ishimori ,Y., et al. " Advanced Environmental Monitoring System using Eco-sensor based on Bilayer Lipid Membrane ",8th International Symposium of Remote Sensing ,SPIE( 2001 ).
- (5) 村橋瑞穂,ほか.“ 脂質膜を用いたエコセンシングシステムの開発”. 2001年電気化学秋季大会講演論文集 . 2001 ,p.247.



川野 浩一郎 KAWANO Koichiro

研究開発センター 機械・システムラボラトリー研究主務。  
電子・電気機器の熱流体設計に従事。日本機械学会会員。  
Mechanical Systems Lab .



関村 雅之 SEKIMURA Masayuki

研究開発センター 機械・システムラボラトリー主任研究員。  
MEMS ,マイクロマシンの技術開発に従事。電気学会会員。  
Mechanical Systems Lab .



須藤 肇 SUDO Hajime

研究開発センター 機械・システムラボラトリー主任研究員。  
マイクロマシンの技術開発に従事。日本機械学会会員。  
Mechanical Systems Lab .