マイクロ・ナノテクノロジーと検査技術

庄子 習一*

ナノテクノロジーは 21 世紀の技術として注目されているが、バイオへの応用という観点からもその捉えかたは研究者によって様々であり、その研究動向を系統的に解説するのは不可能である。そこで、本稿では半導体微細加工技術を利用した、化学/生化学分析あるいは合成システムのダウンサイジング化に限ってその研究動向を述べる。1980 年代の半ば頃より、半導体微細加工技術や精密加工技術を応用し、微小機械素子や回路素子からなる機能的な小型システムを実現する Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) の研究が盛んに行われている。近年、米国を中心にこの技術により作られるマイクロチップをゲノム解析に代表されるようなバイオテクノロジー分野へ応用する動きが盛んで世界的に注目されている。それに対して、日本や欧州では化学産業への応用より高度な MEMS 技術による化学/生化学システムのダウンサイジング化の動きが始まっている。

MEMS 技術の化学分析システムへ応用した例は以下の 2 つに大別される。1 つはマイクロバルブやマイクロポンプなどのマイクロ流体素子とマイクロセンサを集積化した MEMS 型マイクロ化学分析システムである。もう 1 つは MEMS 技術を利用して作るマイクロ電気泳動チップである。後者はゲノム解析のプロジェクトと結びついて、米国を中心に研究が盛んになり今日に至っている。これは分析化学分野の研究者のニーズから出発したのアプローチで、構造や原理が単純なところから最初に実用化するに至っている。現在、アジレントテクノロジー、日立製作所、島津製作所などにより分析システムとして市販されている。また、Affimetrix 社による DNA チップの集積回路製造に用いられるフォトリソグラフィ技術の生化学分析への応用が見られるように MEMS 技術のバイオテクノロジーへの応用が加速されている。

現在、米国を中心に最も盛んに研究が行われているのは DNA 分析を対象とした μ TAS である。この背景には DNA の増幅方法である Polymerase Chain Reaction: PCR 法の確立がある。この方法は 2 本鎖 DNA の単鎖への分離、DNA 合成酵素による 2 本鎖の DNA の合成を繰り返し、DNA 増幅を行うものである。この

反応過程はそれぞれ違う温度で起こり、熱サイクルを高速に切り替えれば DNA 増幅が短時間で行える。このため、マイクロマシーニングを用いて熱容量の小さいマイクロ反応容器を作ると効率の良い DNA 増幅が可能となる。DNA 生成の検出に蛍光酵素を用いて PCR により増幅された特定の DNA を光学的に検出する装置が製作されている。多数のマイクロ反応セルが形成されたシリコンチップを CCD カメラで一括して観察することにより、効率の良い DNA 分析が実現されている。

DNA チップとは組み合わせの異なる比較的短い塩基列の単鎖の DNA プローブを基板上にマトリックス状に形成したものである。DNA 鎖の形成にはフォトリソグラフィ技術を応用している。チップに蛍光酵素をラベルしたサンプル DNA を導入すると、DNA 配列の一致したものだけが DNA プローブと強く結合し基板上に固定される。その後、未結合のサンプル DNA を洗浄したあと励起光を照射すると固定された DNA のある部分だけが蛍光を発する。この蛍光パターンをコンピュータ解析することにより、極めて短時間に DNA の配列を決定することが可能である。その有効性はまだ評価の段階にあるが、新しい DNA 分析方法として注目されている。この DNA チップと PCR を行う流体システムを集積化する研究も行われている。

化学/生化学分析の現場の要求に答えるものとして、マイクロ流体システムという概念がある。マイクロポンプ、マイクロバルブ、サンプルインジェクタ、混合・反応器 (リアクタ)、分離器、検出器などの要素を並べた相互を基板の中の流路やチューブにて繋ぎシステムを構成するものである。それぞれの要素を用途により最適設計したうえで基板上に並べる方式は、ちょうど電子回路をプリント基板上に作るのと同じ発想である。この発想は MEMS 研究者のシーズ側の発想であり、本当の意味での化学プロセス、化学分析を実現するためには設計思想の中には流体力学的な発想と化学反応を融合させた理論的裏付けが必要である。ところで、システム中の MEMS 的要素としてのマイクロ流体素子の性能はシステムの機能を定めるもので最も重要である。これまで、様々なマイクロシステムの提案が行われてきているが、実用に供するものはまだ少ないのが現状である。しかし、今後サンプルの前処理を含めた自動化マイクロシステム

* 早稲田大学

には欠かせないもので、今後の研究開発が待望される。

Summary

Nanotechnology and Micro System Technology for Laboratory Test

Shuichi SHOJI

Micromachine technologies have been applied to miniaturize chemical and bio-chemical total analysis systems. Micro/miniaturized total analysis systems (μ TAS), developed so far, classified into two groups. One is a MEMS (Micro Electro Mechanical System) type system using pressurized flow by mechanical flow control devices, for example, microvalves and micropumps. The other uses electrically driven liquid handling without mechanical elements. Typically electroosmotic flow has been used so far. Planer capillary electrophoresis (chip CE) type systems are the common application of this method. Micromachine technologies of etching, bonding, plastic molding and sophisticated combined processes used for fabricating these μ TAS are reviewed. Micro flow control devices of micropumps and microvalves applied for μ TAS are also introduced.