高密度プラズマのバイオデバイス テクノロジーへの応用*

Application of High-density Plasmas in Biodevice Technology

一木隆範**
Takanori ICHIKI

Key words plasma etching, microfabrication, biodevice, μ TAS, microfluidic device

1. はじめに

リソグラフィー技術と並んで半導体微細加工の二大基盤技術として高度に発達してきたドライエッチング技術は今や半導体産業のみならず、MEMS (microelectromechanical system) をはじめ様々な技術分野に展開されつつある。数 cm 角のチップ上に微小なリアクターや流体制御素子を集積化し、微量な生体試料の操作、分析を可能にするバイオデバイス (ここでは μ TAS (マイクロ化学分析システム)、Lab-on-a-chip、バイオ MEMS などを目指す) も、半導体微細加工技術の異分野展開の代表的な例である^{1)~3)}。

1990 年代末に多くの研究者の注目を集めた核酸塩基配列解析用のマイクロキャピラリー電気泳動チップは数 10~100 μ m 幅の微小流路を形成したガラスチップであり、フォトリソグラフィーやウエットエッチングを用いて製造が可能であった⁴⁾⁵⁾。その後、バイオデバイスはゲノム解析に加えて、プロテオーム解析、さらには細胞操作・計測などその適用対象を拡張しつつ、発展を続けている。また、分析作業の自動化や高スループット化のために、試料の前処理も含めた複数の分析作業モジュールを同一のチップ上に集積化する方向に進みつつある。デバイスに高度なシステム機能が要求されるに伴い、チップ上の要素デバイスであるマイクロ流体デバイスやセンサーの設計も次第に複雑化、多様化する。したがって、高精度で自由度の高い微細加工技術の重要性がますます大きくなっている。このような背景のもとバイオデバイス製造における高密度プラズマ応用について、ガラス基板のディープエッチング技術を中心に紹介する。

2. バイオデバイスの基板材料

バイオ分析においては蛍光検出や顕微イメージングなど光学的手法によりチップ内部を計測することが多いため、ガラス、プラスチックなどの透明基板材料が多く用いられる。ガラス材料は化学的安定性や耐熱性、機械的強度、光学的特性に優れており、 μ TAS 研究ではその初期から広く用いられてきた。一方、医療診断チップなど使い捨てが好ましい用途では、射出成形 (あるいはホットエンボス加工) による量産と焼却廃棄の可能なプラスチックが望ましいとされるが、数 10 μ m 以下の微細形状を形成しようとすると通常の射出成形技術では困難である。また、光学的ひずみの問題を克服しようとすると高価な材料を用いざるをえないなど技術的な課題が残る。また、最近では精密鋳型に流し込むだけで微細流路を転写でき、接着性にも優れたポリジメチルシロキサンと呼ばれる透明エラストマー材料がバイオデバイスの試作によく用いられている⁶⁾。それぞれの基板材料に一長一短があるが、ガラスは、熱的、化学的に安定なため半導体製造プロセスの応用が容易であり、プラズマ微細加工技術や配線技術を利用して機能性に優れたデバイスを実現できることが最大の特徴である。バイオ分析デバイスが対象とするモノの寸法は、DNA (螺旋径 2 nm) からタンパク質やウイルス (数 10~数 100 nm)、細胞 (数 μ m) まで 4 桁程度にわたる。ドライエッチング技術を用いると、ガラス基板上に nm から 100 μ m レベルまでの広いサイズ領域にわたる精密加工が可能であり、例えば 100 nm 級の微細構造をもつ流路内に DNA を流して DNA のサイズ分離を可能にしたデバイスの開発事例がある⁷⁾。

3. マイクロ流体デバイス作製プロセス

ガラス基板上へのマイクロ流体デバイス作製の例として、石英ガラス製マイクロキャピラリー電気泳動チップの作製プロセスとチップ写真を図 1 に示す。ガラスウエファ上に Cr メタルマスクと高密度プラズマを用いたディープドライエッチング技術によりキャピラリー溝を形成した後、残留マスクをウエットエッチングにより除去する。最後に、超音波

*原稿受付 平成 19 年 7 月 30 日

**東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 (東京都文京区弥生 2-11-16)

一木隆範

1995 年東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。博士 (工学)。東洋大学工学部電気電子工学科助教授等を経て、2004 年に東京大学大学院工学系研究科総合研究機構助教授。2006 年より同研究科バイオエンジニアリング専攻准教授。専門はバイオデバイス、プラズマ応用。

1. Cr薄膜堆積

石英ガラス基板

2. コンタクト露光

Crウエットエッチング

3. ICPエッチング

4. 1%HF介在下常温接合

1.3 MPa

5. 白金電極形成

図1 石英ガラス製マイクロ流体デバイスとその作製プロセス

加工によって緩衝液や試料の注入、排出孔となる貫通孔を設けた同じ大きさのガラスウエファを別に用意し、キャピラリー溝を形成したガラスウエファと重ね合わせて接合し、流路を密閉する。接合はマイクロ流体デバイス作製において流路の微細加工と並んで重要な要素技術であり、高温炉中で融着させる方法や、石英ガラスの場合にはフッ酸を利用した室温接合が用いられている⁸⁾。後者は2枚の石英ウエファ間に1%のフッ酸を介在させて室温で1.3 MPaの荷重下で24時間密着させると石英ウエファ表面で酸化ケイ素の溶解、析出が起こる結果、接合が起こると考えられている。石英ガラス以外にもホウ珪酸ガラス(Corning#7740)加工用のディープドライエッチングプロセスも開発されており、ドライ加工による流路加工と陽極接合技術を用いることで図2に示すように多層マイクロ流体デバイスの短時間作製も可能になった⁹⁾。また、LSI配線技術を応用してマイクロ流体デバイスに微小電極を組み込むことで、電気(化学)計測や誘電泳動、電気泳動などの非接触外力による細胞操作の機能を付与することも可能になっている¹⁰⁾¹¹⁾。

4. 低圧高密度プラズマを用いたガラスのディープエッチング

4.1 石英ガラスのディープエッチング

高純度石英ガラスはガラス材料の中でも特に化学的安定性に優れる。また、紫外域まで光透過性が高く、自家蛍光も極めて低いことから、微量物質を光学的に高感度検出することが必要な場合には最も優れた基板材料である⁸⁾。SiO₂エッチングはULSI多層配線における絶縁層の微細溝/孔加工に必要であるため長年に渡る膨大な量の研究成果の蓄積があるが、この場合のエッチ深さは高々2 μm程度である。光導波路などのマイクロ光学デバイスの作製では10 μm程度の深さが要求され、プラズマエッチングも適用されているが¹²⁾¹³⁾、マイクロ流体デバイスの作製ではさらに深い10~100 μmの加工も必要である。したがって、より速いエッチング速度とより高い対マスク選択比の実現が要求されるため、メタルマスクと高密度プラズマを用いた石英の深堀加工技術が検討されている¹⁴⁾。

第1層

第2層

第3層

図2 ホウ珪酸ガラス製積層マイクロ流体デバイスとその作製プロセス

ここでは、フッ素を多く解離できるSF₆にC₄F₈を混合した高密度プラズマを用い、さらにCr膜をメタルマスクとして採用したプロセスについて記す。内径100 mmの石英ベルジャー内に一巻のアンテナを介し、13.56 MHzの高周波電力を印加して誘導結合プラズマを発生させ、ガラス基板にもその表面に有効な自己バイアス電圧を生じさせるために13.56 MHzの高周波を印加した。C₄F₈は側壁保護膜の形成によって垂直加工形状を得るために加えるが、フルオロカーボン重合膜の形成は、プラズマ反応器内部の温度変化により変動しやすいため、ヒーターや水冷機構を装置に付与して温度を管理する必要がある。フルオロカーボンプラズマによるシリコン酸化膜のエッチングではSiF₄とCO₂が生成することがよく知られており、ともすれば炭素による還元反応が酸化膜エッチングでは不可欠と勘違いしがちであるが、C₄F₈の添加による還元反応がなくても、高速エッチングは可能である。SF₆のみを用いる条件では基板上に斜めに入射するイオンの存在により、逆テーパ形状になってしまうため垂直性エッチングが達成できず、C₄F₈の添加による側壁保護が必要であった。ICP電力500 W、基板電力密度4 W/cm²、圧力10 mTorrで行ったエッチング実験では、C₄F₈/SF₆の混合比が85/15の条件で選択比80(マスク肩口での選択比は25)で石英のエッチング速度530 nm/minが得られた。この条件で約1.6 μmの厚さのCrマスクを用いて図3の断面SEM写真に示すように深さ50 μm、幅20 μm、アスペクト比2.5の垂直ディープエッチングが達成された。

4.2 ホウ珪酸ガラスのディープエッチング

ホウ珪酸ガラスのなかでもコーニング7740はシリコンと熱膨張係数が等しく、陽極接合¹⁵⁾が可能のためマイクロマシン材料としてしばしば用いられる。ホウ珪酸ガラスは、成分中に含まれるAlやNaなどの金属元素のフッ化物が不揮発性であるためにエッチング表面にマイクロマスクを生じ、芝生(grass)のように細く尖った無数の突起形状が形成されやすい^{16)~18)}。この残留フッ化物は高エネルギーイオン衝撃により物理的に除去できるが、高エネルギー

図3 石英ガラスの垂直ディープトレンチ加工の例

図4 ホウ珪酸ガラスのディープトレンチ加工の例

ギーイオン衝撃下のエッチングではマスク選択比の低下が問題になる。そこで、 SF_6 にArを添加してエッチングを行ったところ、Arイオンによるフッ化物のスパッタ除去が効果的におこるため、比較的低エネルギーのイオン衝撃下でもエッチング表面が平坦になり、高マスク選択比を得ることができた。Ar 50%の条件下で、40に近いマスク選択比が得られ、図4に示すような幅 $17\mu\text{m}$ 、深さ $30\mu\text{m}$ のディープロドライエッチングが達成されている¹⁷⁾。

5. プラズマ微細加工によるデバイス試作例

ドライエッチングによる高アスペクト比加工の利点を用いたマイクロ流体デバイスの試作例を幾つか挙げる。図5は石英ガラスの高アスペクト比加工技術を利用して試作したマイクロミキサーデバイスである¹⁹⁾。溶液の混合は、攪拌による異なる液相間の境界面の増大と異相間での溶質の拡散の2段階の過程で進行する。ところが、数 $10\sim 100\mu\text{m}$ スケールのマイクロ流路内では溶液のレイノルズ数が小さいため乱流による攪拌が事実上困難になる。このため、強制的に異なる液相間の境界面の増大を促す要素デバイス、すなわちマイクロミキサーが必要になる。図5右上図は顕微鏡明視野像、右下図は蛍光像であり、蛍光試薬が迅速に混合されている様子が分かる。2枚のガラス上に $150\mu\text{m}$ 幅の流路の一部を15本に分枝した箇所を形成しておき、位置合わせして貼り合わせると交差部に225個の $10\mu\text{m}$ 角のマイクロノズルアレイが形成される。分枝流路

図5 石英ガラス製マイクロミキサー

を高アスペクト比形状で形成することでこのマイクロノズルアレイからの試液の噴出が均一化され、優れた混合効率が得られている。

図6は任意細胞の個別分取を可能にするセルソーターデバイスである¹¹⁾。同図の左上に示すようにデバイスは細胞導入用流路とシースフロー形成用流路、その下流に位置する一対の埋め込み電極で挟まれた細胞収集用流路とその両側に位置する廃棄用流路からなる。シースフローを形成することにより細胞を効率よく収集用流路口に送り込み、電極に交番電界を印加して生じる反発性誘電泳動力により、不必要な細胞のみを廃棄することができる(同図下)。

微細構造体による細胞の直接的計測、操作(細胞内外への物質抽出、注入、細胞内あるいは細胞膜の電位計測など)の概念を実装化するために、図7に示す自己支持型シリカ製マイクロニードルのマイクロ流体デバイスへの集積化²⁰⁾や、図8に示すシリカ製プレーナー型マイクロピペットデバイス²¹⁾が試作されている。前者を作製するために開発された製造プロセスは、ピペットを自立構造にするための犠牲層となるアモルファスシリコン層を用い、さらにホウ珪酸ガラス基板との陽極接合に利用する点に特徴がある。流路、マイクロニードルはいずれも可視光域で透明で、顕微鏡下での細胞観察、レーザーピンセットとの併用に適している。マイクロ流路により細胞を自動的にマイクロピペット先端位置に輸送できること、約 $1\sim 2\mu\text{m}$ 径のシリカガラス製マイクロニードルが細胞膜を容易に貫通することが確認された(図7右下図)。後者については、厚さ $150\mu\text{m}$ の溶融石英ガラスに両面からそれぞれ径が $100\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ の孔をアライメントしてプラズマエッチング加工を施し、細胞膜の一部をクランプして電流を流すための貫通孔を形成し、ポリマー製マイクロ流体デバイスに組み込んで用いた。マイクロピペットデバイスの電気的等価回路を評価した結果、試作チップは従来より用いられているガラス管を引き伸ばして作製するマイクロ電極と同程度の

図6 誘電泳動方式セルソーティングデバイス

図7 流路内に集積化した自立型シリカニードル

図8 石英ガラスのディープエッチングにより加工したプレーナーパッチクランプ電極とこれを集積化した細胞電気生理計測用デバイス

良好な性能を有することが確認された。

6. ま と め

半導体産業で培われた高密度プラズマエッチング技術バ

イオデバイス製造への応用について紹介した。バイオデバイスを研究する多くの者にとっては、装置の導入コストや少なからぬノウハウが必要とされることが主な理由で、高密度プラズマプロセス技術はまだまだ高嶺の花というのが現状であろう。しかし、 $10\sim 100\mu\text{m}$ 級のマイクロ流体デバイス、マイクロリアクターによる生体試料の輸送や操作にとどまらず、 μm ～サブ μm 級の微細構造デバイスを利用することで1細胞を局所的に計測することが可能になり、さらにサブ μm ～nm 級の極微細構造を利用したデバイスにより生体分子の直接的な計測までが可能になる。高密度プラズマエッチングは、高機能バイオデバイスの実現に不可欠な基盤技術であり、今後、ますますの当該分野への普及と貢献が期待される。

参 考 文 献

- 1) 江刺正喜 監修：マイクロマシン，産業技術サービスセンター，東京，(2002)。
- 2) 松永是 監修：バイオチップの最新技術と応用，シーエムシー出版，東京，(2004)。
- 3) 堀池靖浩，宮原祐二：バイオチップとバイオセンサー，共立出版，東京，(2006)。
- 4) A.T. Woolley, G.F. Sensabaugh and R.A. Mathies : Anal. Chem., **69** (1997) 2181.
- 5) Y.N. Shi, P.C. Simpson, J.R. Scherer, D. Wexler, C. Skibola, M.T. Smith and R.A. Mathies : Anal. Chem., **71** (1999) 5354.
- 6) D.C. Duffy, J.C. McDonald, O.J.A. Schueller and G.M. Whitesides : Anal. Chem., **70** (1998) 4974.
- 7) N. Kaji, Y. Tezuka, Y. Takamura, M. Ueda, T. Nishimoto, H. Nakanishi, Y. Horiike and Y. Baba : Anal. Chem., **76**, 1 (2004) 15.
- 8) 中西博昭，阿部浩久，西本尚弘，荒井昭博：分析化学，**47** (1998) 361.
- 9) T. Ichiki, Y. Sugiyama and Y. Horiike : J. Photopolymer, Sci. Technol., **15**, 2 (2002) 311.
- 10) T. Ichiki, S. Shinbashi, T. Ujiie and Y. Horiike : J. Photopolymer, Sci. Technol., **15**, 3 (2002) 487.
- 11) T. Ichiki, T. Ujiie, T. Hara, Y. Horiike and K. Yasuda : Micro Total Analysis Systems 2001, Kluwer Academic Publishers, Netherland, (2001) 119.
- 12) M.V. Bazylenko and M. Gross, J. Vac. Sci. Technol., **A14** (1996) 2994.
- 13) K.J. An, D.H. Lee, J.B. Yoo, J. Lee and G.Y. Yeom : J. Vac. Sci. Technol., **A17** (1999) 1483.
- 14) T. Ujiie, T. Kikuchi, T. Ichiki and Y. Horiike : Jpn. J. Appl. Phys., **39** (2000) 3677.
- 15) G. Wallis : J. Appl. Phys., **40**, 3946 (1969).
- 16) X. Li, T. Abe and M. Esashi : Proceedings of Micro Electro Mechanical Systems 2000, Miyazaki, Japan, (2000) 271.
- 17) T. Ichiki, Y. Sugiyama, T. Ujiie and Y. Horiike : J. Vac. Sci. Technol., **B21** (2003) 2188.
- 18) T. Ichiki, Y. Sugiyama, R. Taura, T. Koidesawa and Y. Horiike : Thin Solid Films, **435** (2003) 62.
- 19) T. Ichiki, M. Watanabe, Y. Sugiyama and Y. Horiike : Abstr. Microprocessess and Nanotechnology 2002, Tokyo, (2002) 292.
- 20) T. Ichiki, Y. Sugiyama, S. Kase and Y. Horiike : Micro Total Analysis Systems 2003, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, (2003) 1025.
- 21) 赤木貴則，南野淳，一木隆範：電気学会論文誌，**126-C** (2006) 730.