MEMS 研究と応用の最新動向

平井 義和^a

^a 京都大学 大学院工学研究科 (〒 615-8540 京都府京都市西京区京都大学桂)

Cutting Edge of MEMS Research and Development in 2017

Yoshikazu HIRAI^a

^a Department of Micro Engineering, Kyoto University (Kyoto daigaku-Katsura, Nishikyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 615-8540)

Keywords : Internet of Things, MEMS, Sensor, Microfabrication, Body-on-a-Chip

1. はじめに

MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) は、半導体微細加工などの各種ナノ・マイクロ加工技術を応用して、微小な機械要素と電気要素を 1 つの基板上に組み込んだセンサ、アクチュエータ、さらにはマイクロ流体デバイスなどの微細デバイス全般のことを示す¹⁾。MEMS 技術によってデバイスの小型化だけでなく、低消費電力、高性能化、またウェハレベルの一括加工による低コスト化が可能になる。今日、MEMS は安全、便利、健康など我々の快適な日常生活を支える重要なデバイスとなった。その応用先は自動車やロボット、民生 (家電・情報機器) 分野における加速度・ジャイロセンサ、圧力センサなどから、発展著しいバイオ・医療分野での DNA やタンパク質、細胞を対象とした化学・生体計測に広がり、さらにナノ領域特有の現象や量子力学をベースとした新しい分析・計測技術へも展開されている²⁾。

右肩上がりの MEMS 市場の成長を牽引しているのがスマートフォン、自動車向けの需要である³⁾。スマートフォンだけを見ても、加速度・ジャイロセンサ、磁気センサ、マイクロフォン、圧力センサなど多くの種類の MEMS デバイスが使われている。さらにあらゆる「モノ」がインターネットにつながる IoT (Internet of Things) が提唱され、モノと現実世界とのやり取りを可能にする MEMS デバイスがこれまで以上に重要な役割を果たし、産業の成長を左右する状況にある。ドイツの「Industry 4.0」、アメリカでは「Industrial Internet」と呼ばれる IoT を前提とした取り組みが活発化し、日本では“超スマート社会”を目指した「Society 5.0」の取り組みが第 5 期科学技術基本計画で提唱されている⁴⁾。5 期基本計画に定められている新たな価値創出のコアとなる基盤技術として、①ヒトやあらゆる「モノ」から情報を収集する「センサ技術」、②サイバー空間における情報処理・分析の結果を現実世界に作用させるための機構・駆動・制御に関する「アクチュエータ技術」、③センサ技術やアクチュエータ技術に変革をもたらす「バイオテクノロジー」の 3 つの技術領域は、MEMS とその周辺分野の研究開発領域である。

MEMS 分野における最新の研究開発動向は、国際会議やシンポジウムを定点観測することでおおむね把握・分析することができる。また学術論文誌としては、Journal of Microelectromechanical Systems (IEEE), Journal of Micromechanics and Microengineering (IoP), Sensors and Actuators (Elsevier), Microsystem Technologies (Springer), Lab on a Chip (RSC), 電気学会論文誌 E 部門誌などの専門誌が数多く刊行されており、さらに最近では無料閲覧が可能なオープンアクセスの Microsystems & Nanoengineering (Nature), Micromachines (MDPI) などもある。本稿では最近の MEMS 分野の研究開発動向を、国際会議や学術論文誌で報告された内容を中心に紹介する。また MEMS 技術を応用した新しい研究開発動向として、世界経済フォーラム (ダボス会議) の Annual Meeting of the New World Champions 2016 でも取り上げられた「Organ/Body on a Chip」について、著者らの研究成果を交えながら紹介する。

2. 国際会議からみる MEMS の研究開発動向

2.1 IEEE MEMS

MEMS 分野のフラッグシップ国際会議と位置づけられる「IEEE MEMS (International Conference on Micro Electro Mechanical Systems)」は、MEMS デバイスの作製技術からパッケージング、センサやアクチュエータ、新規材料やアセンブリ、RF (Radio Frequency) デバイス、光学デバイス、マイクロエネルギー、マイクロ流体システム、バイオ・医療デバイスなど非常に幅広い応用技術を取扱う。本会議は 1987 年に第 1 回目がアメリカで開催されて以降、毎年 1 月後半に北米、欧州、アジアの順に開催されている。第 30 回となる IEEE MEMS 2017 は、2017 年 1 月 22 日～26 日にアメリカ・ラスベガスで開催された。

ここからは IEEE MEMS 2017 の動向をまとめる (図 1 参照)。まずアブストラクト投稿件数は 874 件で発表件数は 347 件 (採択率: 40%, 口頭発表: 86 件, ポスター発表: 261 件) であった。近年の投稿件数は若干の増減はあるものの、2010 年以降は 900 件程度で横ばいを保っている。次に投稿

件数を分野別にみると、物理量センサとバイオ・医療 MEMS の 2 分野が多い(表 1 参照)。バイオ・医療 MEMS に関する研究内容が占める割合は、IEEE MEMS に限らず MEMS 分野の会議ではこの 10 年間で大きくなった。この動向は MEMS 技術がバイオや医療・ヘルスケア関連のデバイスの進歩や実用化に大きな役割を果たし、今後、健康寿命を重視した「疾病予防」や「予後ケア」を中心に発展することを示唆している。最後に過去 5 年間の国別論文発表件数(トップ 5)の推移を図 2 に示す。最も発表が多く研究開発が盛んなのは米国で、次いで日本である。3 位以下の順位は会議の開催国に依存するが、最近では中国や韓国の発表件数が急増していることは注目に値する。なお本稿での紹介は省略するが、マイクロシステム・センサ・アクチュエータ分野で世界最大の国際会議である「Transducers (International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems)」も、1981 年にアメリカで第 1 回が開催されて以降、隔年で北米、アジア、

欧州の順に開催されている。

2. 2 応用分野に特化した国際会議

IEEE MEMS や Transducers のように幅広い分野をカバーする国際会議とは別に、地域別や各応用分野に特化した国際会議も多く開催されている。地域別の会議として、ヨーロッパで毎年開催される「EuroSensors」、隔年で開催されるアジアの「APCOT (Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology)」やアメリカの「Hilton Head (A Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Workshop)」などがある。これらの会議では各地域が力を入れている分野の研究開発動向を概観できる。EuroSensors を例にとると、自動車を対象とした排気制御や IoT による環境モニタリングを実現する「ガスセンサ」⁵⁾、健康や医療を対象とした非侵襲的に情報をセンシングするための「化学センサ・バイオセンサ」⁶⁾が突出して多い。

次に各分野への応用を重視した国際会議としては、マイクロ流体システムやバイオ MEMS 分野に特化した「MicroTAS (International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences)」, IoT でマイクロ自立電源として注目が高まっている環境発電(Energy Harvesting)が中心のマイクロエネルギー分野に特化した「PowerMEMS (International Conference on Micro and Nanotechnology for Power Generation and Energy Conversion Applications)」, センサ分野の材料からネットワークやシステムまでの全般をカバーする「IEEE SENSORS」、さらに光学デバイス分野に特化した「OMN (International Conference on Optical MEMS and Nanophotonics)」などがある。これらの国際会議での研究発表は、いずれも産業界を意識したもの、あるいは実用化への可能性が高い成果を含み、その応用ごとに内容が深化しつつある。

2. 3 研究開発動向の変化

最近の MEMS 分野の研究報告の特徴は、基本技術やコンセプトを実証する研究フェーズから、実用化・実用性を意識したフェーズへと移行している点である。つまり MEMS 技術は成熟し、実用化段階に入ったと言える。MicroTAS を例にすると、以前はガラスやシリコン(Si)などの基板上に作製されたマイクロスケールの流路(マイクロチャネル)⁷⁾を利用した基礎的な現象解明や電気泳動などの分析技術に関する工学的な研究が多かった⁸⁾。しかし最近では細胞・生体関連、診断医療、創薬・再生医療など生化学や分子生物学、医学分野の共同研究者と連携して社会ニーズに根差した課題に取り組む応用研究が目立っている。新しい研究開発動向として、マイクロ流体技術を活用してヒトの臓器機能を模倣する *in vitro* (生体外)実験系デバイス「Organ-on-a-Chip」⁹⁾、またリキッドバイオプシー(liquid biopsy)という概念の血液などの体液サンプルを使って診断や治療効果予測を行う技術¹⁰⁾に関する報告などが増加している。リキッドバイオプシーの解析対象として、血液中に僅かに存在する循環腫瘍細胞(CTC: Circulating Tumor Cell)を分離してがんを診断するデバイス¹¹⁾やがん細胞に由来する DNA (ctDNA: Circulating Tumor DNA)やウイルスに関するたんぱく質を高感度に検出する ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) デバイス¹²⁾があげら

図 1 2001 年以降の論文投稿件数の推移と採択されたポスター・オーラル発表件数

表 1 IEEE MEMS 2017 の分野別投稿件数

分野	投稿件数	%
Generic MEMS / NEMS	118	14
Micro- & Nano-fluidics	121	14
Bio & Medical MEMS	204	23
MEMS Physical Sensors	231	26
MEMS for Electromagnetics	88	10
MEMS Actuators and Power MEMS	104	12
Technical Topics on MEMS Products	8	1

図 2 過去 5 年間の国別論文発表件数の推移

れる。

また MicroTAS を材料技術¹³⁾の観点から概観すると、主要なデバイス構造材料がガラスや Si の無機材料から高分子材料¹⁴⁾へとシフトした。マイクロ流体デバイスで使われる高分子材料の代表例は PDMS (Polydimethylsiloxane)¹⁵⁾であり、ソフトリソグラフィ技術¹⁶⁾による加工の容易さ、透明かつ生体適合性を有する特長と柔軟な材料であることを利用して様々なデバイスの研究開発が報告されている。しかし実際の分子生物学や細胞生物学の実験で PDMS 製のデバイスを使用する際には、PDMS がターゲットの分子を吸着・吸収する性質¹⁷⁾によって実験結果に影響を及ぼすことも注意する必要がある。この視点から表面処理材料・技術に関する研究は MEMS デバイスの実用化に向けてますます重要となり、新しい生体適合性材料の開発、およびその加工技術に対する期待は大きい。

今後これらの開発された技術やデバイスを実験室レベルから実用化するためには、工学系研究者と実証評価を行う研究者がデバイスの技術要件を表す「言葉」の定義を統一した上で相互に意思疎通し、フィードバックサイクルを効率的に回すことが重要となってくる。

3. MEMS デバイスを創製する新しい要素技術

3.1 ナノ・マイクロ加工技術：3D プリンティング

MEMS デバイスの作製・加工技術¹⁸⁾は、トップダウンの 2 次元半導体微細加工から紫外線リソグラフィを用いた 3 次元加工¹⁹⁾、EB (Electron Beam) リソグラフィや AFM (Atomic Force Microscope) などの従来技術を応用したナノスケール加工²⁰⁾へ、さらには自己組織化による 3 次元組立加工²¹⁾や DNA や単分子膜などのナノ機能材料を融合したボトムアップ加工²²⁾へも展開している。

最近の国際学会での研究報告をみると、各応用分野に共通して 3D プリンティング(積層造形)技術²³⁾をベースとする MEMS デバイスの研究開発が増加している。これは従来の機械加工やフォトリソグラフィとエッチングを組み合わせた微細加工技術では難しい複雑な 3 次元構造が、種々の 3D プリンティング技術を用いて容易にかつ高精度に作製可能になったことが理由にある。レーザー光を用いて光硬化性樹脂のナノ・マイクロスケールの 3 次元構造を作製する「光造形法」²⁴⁾を例にとると、Karlsruhe Institute of Technology からのスピノフした Nanoscribe 社の 3 次元光造形装置で作製した 3 次元構造がフォトリソ²⁵⁾やバイオ・ライフサイエンス²⁶⁾の研究に幅広く応用されている。この光造形法では非線形 2 光子吸収プロセスの原理をベースに、レーザー光の集光点や 2 光子吸収を正確に制御してネガ型フォトリソ(感光性樹脂)を用いた積層造形だけでなく、ポジ型フォトリソを用いた切削的な加工も可能となっている²⁷⁾。さらには 2 光子吸収とダブルビーム法を使った回折限界を超えた EB リソグラフィに匹敵する解像度の光造形法も開発されている²⁸⁾。一方、従来の光造形法では対象材料が光硬化性樹脂に限定されてきたが、高純度の石英ガラス粉末と感光性液体ポリマーを混合したナノ粒子材料を成形後にレーザー光で光硬化することで、光学品質を有する複雑なガラス構造体を作製する技

術も開発されている²⁹⁾。

今後は 3D プリンティング技術の特長を巧みに使った独創的な MEMS の研究開発と多品種少量生産への活用が進むことに期待し、細胞を 3 次元に配置してヒト組織を作製する「バイオ 3D プリンター技術」³⁰⁾を用いた再生医療の新しい技術開発とその展開にも注目したい。

3.2 材料：圧電 MEMS

IoT への応用を含め、「薄膜」の圧電材料を応用した MEMS (圧電 MEMS) は新しい機能性デバイス技術として注目されている³¹⁾。圧電材料は応力・ひずみによる機械的エネルギーを電気エネルギーに変換でき(圧電効果：センサへの適用)、その逆(逆圧電効果：アクチュエータへの適用)も可能な性質を有する。最近では圧電薄膜の量産での再現性ある成膜技術(膜厚均一性・組成均一性)や微細加工技術が以前よりも格段に向上したことや、ファンドリーサービスを提供する企業も現れた。したがって圧電薄膜の材料開発や微細加工技術とそれを利用した高効率な圧電 MEMS が多く報告され、さらに圧電 MEMS デバイスも市販化されるようになってきた。圧電 MEMS の応用先としては、インクジェットヘッドやマイクロミラー、マイクロポンプ・バルブなどのアクチュエータ、圧力センサ、加速度・ジャイロセンサなどの物理量センサ、さらに新しい応用分野として振動などから電気エネルギーを生み出す環境振動発電素子³²⁾など、非常に幅広いことが特徴である。

圧電 MEMS の材料の種類としては、一般的に実績のあるチタン酸ジルコン酸鉛(PZT: Pb (Zr, Ti) O₃)が使われるが、最近では圧電特性を向上させた新規材料を圧電 MEMS に応用した研究成果が数多く報告されている。例えばニオブ(Nb)を添加した PZT 薄膜³³⁾、非鉛圧電材料として注目されているニオブ酸カリウムナトリウム(KNN: (K, Na) NbO₃)³⁴⁾、さらに薄膜化が容易な窒化アルミニウム(AIN)にスカンジウム(Sc)を添加した ScAlN³⁵⁾などが報告されている。

最後に圧電 MEMS で注目されているスマートフォンなどへの搭載を目的とした超音波式の指紋認証センサを紹介する。多くの民生品に実装される指紋認証センサは、これまで半導体プロセスとの相性から静電容量式が採用されてきたが、指の汚れや湿気に弱く認識不良が多いことが課題となっていた³⁶⁾。これに対して超音波式は、圧電薄膜を用いたメムレン構造で駆動する超音波発信素子(PMUT: Piezoelectric Micromachined Ultrasonic Transducer)技術をベースとしている³⁷⁾。超音波式の特徴は指紋の表面だけでなく表皮の下にある真皮層の指紋パターンや血管パターンまで読み取れるため、セキュリティ向上も期待されている。これまでに半導体プロセスで作製可能な AIN ベースの約 6000 個の PMUT をアレイ状に並べ(591 × 438 dpi)、CMOS にアセンブルした指紋認証センサなどが国際会議で報告されている³⁸⁾。

3.3 実装技術：気密真空パッケージング

MEMS デバイスの信頼性向上と性能安定化には、様々な環境から微細構造を保護するパッケージングが必要となる³⁹⁾。さらにデバイスの機能的な要求から気密または真空状態で封止された構造とする気密真空封止も重要となる。例えば RF デバイスの Si 振動子は、気体の粘性流による振動減衰を軽減

するために真空封止する。また IoT のセンサネットワーク構築・運用への応用が期待されているセンサ端末同期用超小型原子時計(CSAC: Chip Scale Atomic Clock)⁴⁰⁾でも、安定した高精度な周波数を作り出すためにガスセルの気密真空封止には厳しい要求がなされる⁴¹⁾。このようにパッケージングは MEMS デバイスの実用化に向けて重要な技術であるが、製品コスト全体に占めるパッケージングコストの割合は 5~8 割と言われており、デバイスの価格を上昇させる一因となっている。そのため、低コストのパッケージング技術の研究開発も盛んである。

気密真空封止が可能な接合方式には、陽極接合、はんだ接合、共晶接合などがある⁴²⁾。特に陽極接合はウェハを直接接合する手法として MEMS デバイスの作製に幅広く適用されている。この接合技術はガラスと Si の研磨面を約 400℃で 500~1000 V の電圧を印加して接合する。接合時、ガラスと Si の接合界面で電気化学反応に伴う酸素ガスが発生するため、真空封止ではガスを吸着するためのゲッタを利用する場合もある。また陽極接合の低温、低ガス化を実現するハイブリッド接合(酸素プラズマと窒素ラジカルを連続処理する表面活性化処理との組合せ)なども実用化されている⁴³⁾。

さらに最近の国際会議や学術論文誌では、「EpiSeal」⁴⁴⁾(エピタキシャル成長による真空封止)と呼ばれるパッケージングを応用した MEMS デバイスの研究開発が相次いで報告されている。本技術は Robert Bosch 社と Stanford 大学が共同開発を始め、現在では SiTime 社の MEMS 発振器の作製に利用されている。その特徴は Si 振動子をエピタキシャル成長した Polysilicon キャップ層(epi-poly Si 層; 蓋)で高真空中に安定的に封止できる点にあり、高温(約 1100℃)の水素アニールで Si 振動子の汚染除去やドライエッチングした側壁の平坦化も可能となる。また epi-poly Si 層を絶縁膜のトレンチ構造で仕切り、そこに配線用パッドを配置することで貫通配線を作製するプロセスも報告されている⁴⁵⁾。一方、圧力センサや加速度センサなどの物理量センサでは、パッケージに対する要求性能が MEMS 発振器とは異なる。そこで先行開発した EpiSeal のプロセスやデザインを改良しながら汎用性の高いプラットフォームとして適用が進められている⁴⁶⁾。さらに EpiSeal は、Si を MEMS デバイスの構造材料とする機械的信頼性評価⁴⁷⁾の研究へも応用されている。前述した EpiSeal 技術の特徴を活用して単結晶 Si の疲労試験用デバイスを作製し、機械的疲労破壊メカニズムの解明にチャレンジする研究⁴⁸⁾も行われていることは大変興味深い。

4. マイクロ流体技術を利用した *in vitro* 実験技術

4. 1 創薬を加速する Organ/Body on a Chip

新医薬品の開発ではマウスなどの実験動物を用いた「非臨床試験」で薬効・薬理や安全性の調査が行われるが、実験動物はヒトとは異なる薬剤反応を示すことがあるので正確な予測が難しい。そこで動物実験とヒトの試験(臨床試験)結果のギャップを埋めるため、ヒトの生体応答を模倣した *in vitro* (生体外)実験技術の確立が強く求められている。なかでもマイクロ流体技術とヒト由来培養細胞を活用して、生体内の微小環境や臓器間相互作用を再現する Organ on a Chip や Body

on a Chip は世界中で注目されている⁴⁹⁾。そのため MEMS 技術を応用した *in vitro* 実験技術の構築は、基礎研究から創薬に至る幅広い分野へと展開し、今後の医薬品の研究開発の方法を根底から変える可能性がある。

Organ on a Chip は USB メモリ程度の大きさの PDMS 製マイクロ流体デバイスで、ヒト由来培養細胞を用いて臓器機能を正確に再現することを目指している。これまでに心臓、肝臓、腎臓などを模倣した Organ on a Chip が報告されており⁵⁰⁾、その代名詞が 2010 年に Harvard 大学の研究グループが開発した「Lung on a chip」である⁵¹⁾。このデバイスは PDMS の多孔質膜で仕切られた 2 層のマイクロ流路で構成されており、上側の流路(肺胞モデル)に肺胞上皮細胞を、下側の流路(血管モデル)には血管内皮細胞を培養する。そして 2 つの流路の両側に設置されたマイクロ流路から加える圧力を周期的に制御することで、呼吸にともなう肺胞の生理的な伸縮運動を再現したデバイスある。既にこの Lung on a chip を利用して薬剤の治療効果も確認されており⁵²⁾、*in vitro* 実験技術として有用性が示唆されている。

4. 2 Body on a Chip

前述した Organ on a Chip で再現されているのは単一臓器の機能や構造であるため、ヒト体内における薬物代謝と体内動態を模倣した創薬スクリーニングは難しい。そこで複数の臓器モデルを 1 つのチップ上に集積し、薬剤や代謝物を含む培養液を循環灌流することで異種臓器間の相互作用を再現する Body on a Chip の研究が進められている。具体的な Body on a Chip として、ADME (Absorption: 吸収, Distribution: 分布, Metabolism: 代謝, Excretion: 排泄)に代表される連続かつ連鎖的な薬物動態の評価試験を目的としたデバイス⁵³⁾もあれば、少数の臓器モデルを選択してある特定の相互作用モデル(例: 心臓-血管系, 心臓-肺系, 筋肉-血管系)を作って薬物動態試験を目的としたデバイス⁵⁴⁾もある。つまり Body on a Chip は高精度な「ミニチュア人体」を作ることではなく、特定の異種臓器間の相互作用によって初めて達成される個体レベルの未知の薬物動態を、小さなチップ上で再現して発見することに意義がある⁵⁵⁾。

著者らは世界に先駆けて、紫外線リソグラフィベースの 3 次元微細加工でマイクロ流体デバイスを作製し、肝臓代謝物の心毒性が指摘されている抗がん剤(Doxorubicin)を用いた薬物動態試験に成功した⁵⁶⁾。図 3 に示す著者らが開発した PDMS 製のマイクロ流体デバイスは、心臓と肝臓の微小組織を培養する 2 つの細胞培養チャンバとそれらを連結するマイクロ流路、薬剤や代謝物が含まれる培養液を循環灌流する圧縮空気型のペリスタルティックポンプが集積されている。このデバイスはソフトリソグラフィで作製した 2 つの PDMS 構造をアライメントして、酸素プラズマによる接合技術で作製した(図 4)。上層は細胞培養と薬物動態試験を行うための培養層、下層はマイクロポンプを駆動するために PDMS 薄膜に圧力を加える制御層である。マイクロポンプをデバイス内に集積することで培養液のデッドボリュームが少なくなり、微小な組織細胞の代謝による臓器間相互作用がより正確に評価できる。またマイクロポンプを高精度に加工するために、新しい 3D リソグラフィ(グレースケールリソグラフィ)⁵⁷⁾も

開発した。このデバイスに肝臓癌モデルとして細胞株由来の代謝機能を発現したヒト肝臓癌由来細胞株(HepG2)、心臓モデルにはヒト初代心筋細胞(hCM)を導入して Body on a Chip を作製し、抗がん剤の薬物動態試験を行った。青色蛍光の DNA 染色剤である DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) を用いた死細胞染色を行い、蛍光強度で心筋細胞への毒性評価を行った。

図 5 に DAPI 蛍光強度の測定結果を示す。図中のエラー

図 3 開発した Body on a Chip : (a) PDMS 製マイクロ流体デバイスの写真と実証に用いた薬物動態試験のモデル, (b) デバイスの概要図

バーは標準偏差を示す。まず図 5 a の Body on a Chip の結果で「抗がん剤」と「培養液のみ(N.C.: Negative Control)」を比較すると、「抗がん剤」の結果では陽性(細胞死)が確認できる。これはマイクロポンプによる培養液の循環、つまり物理的な心筋細胞への刺激が陽性の原因ではないと判断できる。次に循環灌流の無いウェルプレートの結果(図 5b)と Body on a Chip の結果では、Body on a Chip のみで「抗がん剤」が陽性を示した。この比較対照から、Body on a Chip での「抗がん剤」の心筋細胞に対する毒性は、抗がん剤自体よりも Body on a Chip 内の循環灌流によって HepG2 から放出された肝臓代謝物に強く依存していることを示唆する。以上の考察から、Body on a Chip でヒト体内の薬物動態系を再現できることを確認し、創薬スクリーニングに応用できる可能性を示した。将来的に、個人から採取した組織から iPS (induced Pluripotent Stem) 細胞を作り、目的の細胞に分化して Body on a Chip に導入すれば、個人にあった薬を処方する「究極の個別化医療」への応用も期待できる。

4. 3 実用化に向けた課題と今後の展望

ここまでは Organ/Body on a Chip の研究と創薬スクリーニングへの応用可能性について紹介してきた。しかし現時点でこれらの技術水準は発展途上にあり、すぐに創薬スクリーニングの現場で実用できる訳ではない⁵⁸⁾。まず重要な課題として *in vitro* の Body on a Chip で作ったシンプルな疾病モデルで得られた知見がどこまで *in vivo* (生体内) に適応できるのか、あるいは相関関係の有無について慎重に検証・議論する必要がある。これにはマイクロ流体デバイスで構築する微小環境のスケールや構造の最適化だけでなく、Body on a Chip に導入する細胞の種類も関係する。次に前述した

図 4 ソフトリソグラフィ技術による Body on a Chip の作製プロセス

図 5 DAPI 蛍光強度の比較 : (a) Body on a Chip, (b) ウェルプレート

PDMS の材料特性や再現された生体応答を正確かつリアルタイムに計測するバイオセンサや分析技術の開発, さらに実験室レベルでは問題とならない現場におけるデバイスの使いやすさの課題解決などが求められる。

一方で研究資金に目を向けると, アメリカでは本分野に2012年頃から DARPA (国防高等研究計画局), FDA (食品医薬品局), NIH (国立衛生研究所) などが巨額の研究開発費を投資しており, 欧州でも産学連携のプロジェクトが組まれている。日本ではようやく経済産業省や AMED (日本医療研究開発機構) が積極的に資金を準備する状況になった。今後は国際的にも競争力のある我が国独自の基盤技術確立し, 関連産業も含めた発展及び創業の加速に繋がることを目指して, 基礎研究から実用化までを長期一貫して途切れ無く研究資金の枠組みの実現を期待したい。

いずれにせよ *in vitro* 実験技術の確立は, 工学や生物学, 薬学, さらに医学など総合的なアプローチが必要となる極めて挑戦的な研究であり, 当然のことながら学際的融合的な研究が求められる。これらの技術はまだ発展途上であるが, 今後のさらなる改良・検証によって, 生命および創業において大きなインパクトが期待される研究領域である。

5. おわりに

紙面の都合上, 本稿では内容を絞って MEMS 分野の研究開発動向を紹介したが, その他にも様々な非常に興味深いトピックスが多数報告されている。それらについては本特集で内容が取り上げられているので, そちらを参照されたい。

IoT に向けてモノと現実世界とのやり取りを可能にする MEMS デバイスがあらためて注目されている。また最近のトレンドである自動運転や AI (人工知能) の技術分野でも MEMS の重要性は高まっている。しかしその研究開発には, 多様な知識や高価な加工・評価設備が必要とされる。そこで MEMS 分野の研究開発のレベルの向上と発展, そして実用化への期間短縮を実現する仕組みとして, MEMS デバイスや各種微細構造を自分自身で作製できる共用の加工・評価装置群とクリーンルーム環境の整備が全国各地で進んでいる。その1つが文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム事業の「微細加工プラットフォームコンソーシアム」である⁵⁹⁾。北海道から九州までの全国16の機関(大学・独立行政法人)で構成されており, 高価な装置を有しない研究者や技術者でも, 経験豊富な技術スタッフの知恵と支援を得て MEMS 分野の研究開発に着手できる。また少人数制の実践セミナーなども開催されており, 当該分野の知識や経験が無くても最先端の技術の全体像を効果的・効率的に習得することが可能となった。

今後はこのシステムが積極的に研究者や技術者の研究開発で利用され, 異分野研究者との学際融合的な共同研究による新しい価値の創造, すなわち「イノベーション」を起こすための「場」として活用されることに期待したい。合わせて MEMS 分野の活性化のためには国内の研究開発の活性化だけでなく, 国を越えて国外の大学・研究機関や企業とも密接に連携して新たな研究開発やイノベーション創出に取り組む活動も重要である。これらの成果が IoT 社会に貢献すること

にも期待したい。

謝 辞

本稿で紹介した Body on a Chip に関する結果の一部は, 公益財団法人テルモ科学技術振興財団・2012年度特定研究開発助成, 京都大学・WPI-iCeMS 学際融合共同研究推進プロジェクト(2014年度)の助成を受けたものです。

(Received May 1, 2017)

文 献

- 1) 藤田博之; センサ・マイクロマシン工学 (オーム社, 2005).
- 2) Y. Gianchandani, O. Tabata, H. Zappe; *Comprehensive Microsystems* (Elsevier, 2007).
- 3) <http://www.yole.fr/Reports.aspx> (最終検索日: 2017年4月30日).
- 4) <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/index5.html> (最終検索日: 2017年4月30日).
- 5) J. Zhang, X. Liu, G. Neri, N. Pinna; *Adv. Mater.*, **28**, 795, (2016).
- 6) G. Yoshikawa, T. Akiyama, S. Gautsch, P. Vettiger, H. Rohrer; *Nano Lett.*, **11**, 1044 (2011).
- 7) E. Verpoorte, N.F. De Rooij; *Proc. IEEE*, **91**, 930 (2003).
- 8) 北森武彦, 庄子習一, 馬場嘉信, 藤田博之; マイクロ化学チップの技術と応用 (丸善, 2004).
- 9) S.N. Bhatia, D.E. Ingber; *Nat. Biotechnol.*, **32**, 760 (2014).
- 10) C. Alix-Panabières, K. Pantel; *Nat. Biomed. Eng.*, **1**, 0065 (2017).
- 11) M. Antfolk, T. Laurell; *Anal. Chim. Acta*, **965**, 9 (2017).
- 12) S.H. Kim, S. Iwai, S. Araki, S. Sakakihara, R. Iino, H. Noji; *Lab Chip*, **12**, 4986 (2012).
- 13) E. Berthier, E.W.K. Young, D. Beebe; *Lab Chip*, **12**, 1224 (2012).
- 14) B.J. Kim, E. Meng; *J. Micromech. Microeng.*, **26**, 013001 (2016).
- 15) C.-W. Tsao; *Micromachines*, **7**, 225 (2016).
- 16) Y. Xia, G.M. Whitesides; *Annu. Rev. Mater. Sci.*, **28**, 153 (1998).
- 17) M. Toepke, D. Beebe; *Lab Chip*, **6**, 1484 (2006).
- 18) S. Franssila; *Introduction to Microfabrication* (John Wiley & Sons, 2010).
- 19) J.B. Lee, K.-H. Choi, K. Yoo; *Micromachines*, **6**, 1 (2015).
- 20) H. Hu, H.J. Kim, S. Somnath; *Micromachines*, **8**, 90 (2017).
- 21) T.G. Leong, A.M. Zarafshar, D.H. Gracias; *Small*, **6**, 792 (2010).
- 22) M. Mastrangeli, S. Abbasi, C. Varel, C. Van Hoof, J.-P. Celis, K.F. Böhringer; *J. Micromech. Microeng.*, **19**, 083001 (2009).
- 23) M. Mao, J. He, X. Li, B. Zhang, Q. Lei, Y. Liu, D. Li; *Micromachines*, **8**, 113 (2017).
- 24) S. Maruo, J.T. Fourkas; *Laser Photon. Rev.*, **2**, 100 (2008).
- 25) N. Lindenmann, G. Balthasar, D. Hillerkuss, R. Schmogrow, M. Jordan, J. Leuthold, W. Freude, C. Koos; *Opt. Express*, **20**, 17667 (2012).
- 26) M.R. Gullo, S. Takeuchi, O. Paul; *Adv. Healthcare Mater.*, **6**, 1601053 (2017).
- 27) K. Sugioka, Y. Cheng; *Appl. Phys. Rev.*, **1**, 041303 (2014).
- 28) Z. Gan, Y. Cao, R.A. Evans, M. Gu; *Nature Commun.*, **4**, 2061 (2013).
- 29) F. Kotz, K. Arnold, W. Bauer, D. Schild, N. Keller, K. Sachsenheimer, T.M. Nargang, C. Richter, D. Helmer, B.E. Rapp; *Nature*, **544**, 337 (2017).
- 30) G. Forgacs, W. Sun; *Biofabrication* (Elsevier, 2013).
- 31) C.-B. Eom, S. Trolier-McKinstry; *MRS Bull.*, **37**, 1007 (2012).
- 32) C.R. Bowen, H.A. Kim, P.M. Weaver, S. Dunne; *Energy Environ. Sci.*, **7**, 25 (2014).
- 33) T. Naono, T. Fujii, M. Esashi, S. Tanaka; *Sens. Actuator A-Phys.*, **233**, 147 (2015).

- 34) Y. Tsujiura, E. Suwa, F. Kurokawa, H. Hida, K. Suenaga, K. Shibata, I. Kanno ; *Jpn. J. Appl. Phys.*, **52**, 09KD13 (2013).
- 35) K. Umeda, H. Kawai, A. Honda, M. Akiyama, T. Kato, T. Fukura ; *Proc. IEEE MEMS 2013*, p.733.
- 36) Y. Lu, H. Tang, S. Fung, Q. Wang, J.M. Tsai, M. Daneman, B.E. Boser, D.A. Horsley ; *Appl. Phys. Lett.*, **106**, 263503 (2015).
- 37) D.A. Horsley, R.J. Przybyla, M.H. Kline, S.E. Shelton, A. Guedes, O. Izyumin, B.E. Boser ; *Proc. IEEE MEMS 2016*, p.145.
- 38) X. Jiang, H.-Y. Tang, Y. Lu, X. Li, U.M. Tsai, E.J. Ng, M.J. Daneman, M. Lim, F. Assaderaghi, B.E. Boser, D.A. Horsley ; *Proc. IEEE MEMS 2016*, p.107.
- 39) M. Esashi ; *J. Micromech. Microeng.*, **18**, 073001 (2008).
- 40) 五箇繁善 ; 電気学会誌, **135**, 701 (2015).
- 41) S. Abdullah, C. Affolderbach, F. Gruet, G. Milet ; *Appl. Phys. Lett.*, **106**, 163505 (2015).
- 42) A. Hilton, D.S. Temple ; *Sensors*, **16**, 1819 (2016).
- 43) M.M.R. Howlader, S. Suehara, H. Takagi, T. H. Kim, R. Maeda, T. Suga ; *IEEE Trans. Adv. Packag.*, **29**, 448 (2006).
- 44) B. Kim, R.N. Candler, M.A. Hopcroft, M. Agarwal, W.-T. Park, T.W. Kenny ; *Sens. Actuator A-Phys.*, **136**, 125 (2007).
- 45) C.-F. Chiang, A.B. Graham, G.J. O'Brien, T.W. Kenny ; *Proc. IEEE MEMS 2012*, p.519.
- 46) Y. Yang, E.J. Ng, Y. Chen, I.B. Flader, T.W. Kenny ; *J. Microelectromech. Syst.*, **25**, 489 (2016).
- 47) 土屋智由 ; 電学論E, **125**, 289 (2005).
- 48) V.A. Hong, S. Yoneoka, M.W. Messana, A.B. Graham, J.C. Salvia, T.T. Branchflower, E.J. Ng, T.W. Kenny ; *J. Microelectromech. Syst.*, **24**, 351 (2015).
- 49) K. Kamei, Y. Hirai, O. Tabata ; *IEEE Nanotechnology Magazine*, **7**, 6 (2013).
- 50) D.E. Ingber ; *Cell*, **164**, 1105 (2016).
- 51) D. Huh, B.D. Matthews, A. Mammoto, M. Montoya-Zavala, H.Y. Hsin, D.E. Ingber ; *Science*, **328**, 1662 (2010).
- 52) D. Huh, D.C. Leslie, B.D. Matthews, J.P. Fraser, S. Jurek, G.A. Hamilton, K.S. Thorneloe, M.A. McAlexander, D.E. Ingber ; *Sci. Transl. Med.*, **4**, 159ra147 (2012).
- 53) H. Kimura, T. Ikeda, H. Nakayama, Y. Sakai, T. Fujii ; *J. Lab. Autom.*, **20**, 265 (2015).
- 54) S.R. Yazdi, A. Shadmani, S.C. Bürgel, P.M. Misun, A. Hierlemann, O. Frey ; *Lab Chip*, **15**, 4138 (2015).
- 55) H.E. Abaci, M.L. Shuler ; *Integr. Biol.*, **7**, 383 (2015).
- 56) 加藤義基, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑 修 ; 電学論E, **136**, 229 (2016).
- 57) X. Ma, Y. Kato, F. van Kempen, Y. Hirai, T. Tsuchiya, F. van Keulen, O. Tabata ; *J. Microelectromech. Syst.*, **24**, 1856 (2015).
- 58) A.R. Kolahchi, N.K. Mohtaram, H.P. Modarres, M.H. Mohammadi, A. Geraili, P. Jafari, M. Akbari, A. Sanati-Nezhad ; *Micromachines*, **7**, 162 (2016).
- 59) <http://nsn.kyoto-u.ac.jp/> (最終検索日 : 2017年4月30日).