

マイクロ加工技術に関する研究 (第2報)

— μ -TAS (マイクロタス) への適用 —

山田 博之・藤原 和徳・勝又 信行・吉田 善一*

寺出 信幸**・吉岡 正人**・平 晋一郎**

Study on Micro Fabrication Technology (2nd report)

— Application for μ -TAS (Micro Total Analysis System) —

Hiroyuki YAMADA, Kazunori FUJIHARA, Nobuyuki KATSUMATA, Yoshikazu YOSHIDA*

Nobuyuki TERADA**, Masato YOSHIOKA** and Shin'ichirou HIRA**

要 約

ポリイミド、フッ素樹脂および石英ガラスに着目し、樹脂材料の加工に適した紫外線レーザとガラスの加工に適したドライエッチング装置を用いて、微細溝加工を中心としたマイクロ加工技術の検討を行った。次に、マイクロ加工技術を用いた μ -TAS (Micro Total Analysis System) への応用の第1段階として、微細溝加工と樹脂フィルムラミネートを用いたマイクロ分析チップの作製を試みた。さらに、三叉構造の微細流路をもつマイクロ分析チップを試作し、微細流路に血液や生理食塩水を送液する実験を行った。その結果、マイクロ流体の基本的な特性の確認ができ、さらに血液の流れ幅を絞ることによって血球を一行に並べて流すことができた。

1. 緒 言

現在、半導体関連産業やIT関連産業、精密機器製造産業をはじめとして様々な分野において、各種材料を対象にしたマイクロ加工へ取り組んでいる企業や研究機関が増加してきている。

また、血液検査やDNA分析など多くの分野において微量流体の成分分析を精度良く、迅速に行いたいという要求が高まっている。そこで流体試料の注入、混合、攪拌、分離、抽出を行う機構部品や、流路、溜池などの流体分析に必要な要素を小型・集積化した μ -TAS (Micro Total Analysis System) というマイクロ流体デバイスが注目されている¹⁾。 μ -TASはカードサイズで作製できるため、測定試料が微量で済むだけでなく、試薬や廃液の量も低減でき、さらに分析時間の短縮も期待できる。

本研究において μ -TASの流路幅は、数 μ m～数百 μ mの大きさを考えている。その作製方法には、半導体製造プロセスを応用し、シリコンや石英ガラスに微細溝を形成する方法、熱転写や成形で樹脂やシリコンゴムに溝を形成する方法、レーザで樹脂に直接加工する方法などが報告され

ている^{2) 3)}。半導体製造プロセスを用いた方法では、加工工程が複雑で、マスクを用いるため流路形状の変更が容易ではなく、材料も高価である。熱転写や成形を用いた方法では、高精度・高微細の加工が困難であり、材料の種類も限定される。

そこで著者等は、樹脂材料に対しアブレーション加工が可能な紫外線レーザに着目し、前報ではレーザ加工による微細溝加工をはじめとするマイクロ加工技術の検討を行った。次に、マイクロ加工技術を用いた μ -TASへの応用の第1段階として、微細流路をもつマイクロ分析チップの作製を試みることにした。本研究では、マイクロ分析チップの作製方法として、吉岡が提案している樹脂ラミネート法⁴⁾に着目した。これは、マイクロ機構部品や電極を予め組み込んだ基板上に、ラミネート接着によって樹脂部分を形成し、この樹脂部に流路や反応溜池などを作製する方法である。これにより、使用済み μ -TASは汚染された流路等のある樹脂部分のみを洗浄・除去し、各種部品が組み込まれた基板部は再利用が可能のため低価格化、洗浄・交換の簡素化をはじめ、衛生的であるなどの効果が期待できる⁵⁾。

本報では、三叉構造の微細流路を持つマイクロ分析チップを試作し、微細流路に血液を送液する実験を行った。その結果、マイクロ流体の基本的な特性の確認ができ、さらに血球を一行に並べて流すことができた。この結果をもと

* 1 東洋大学工学部機械工学科

* 2 山梨大学総合分析実験センター

* 3 山梨大学大学院医学工学総合研究部

に血液検査への1つの応用例を提案することができたので報告する。

2. 実験方法

2-1 材料

熱硬化性樹脂のポリイミドと耐薬品性や撥水性が高いフッ素樹脂を用いた。また、 μ -TASの材料として多く用いられ、耐薬品性や観察にも適している石英ガラスについても検討を行った。加工実験およびマイクロ分析チップの試作に用いた材料の種類と厚さを表1に示す。なお、フッ素樹脂EFEPはダイキン工業株式会社製「ネオフロンEFEP」である。

2-2 エキシマレーザによる加工

樹脂材料に対し非熱でアブレーション加工が可能な紫外レーザとして、エキシマレーザを用いた。本実験ではExitech社製のエキシマレーザ加工機P S 2000（発振機：LAMBDA PHYSIK社製LPX200i）を用いた。ポリイミドへの加工には加工性が高いKrFエキシマレーザで実験を行い、フッ素樹脂への加工には樹脂を構成する分子のC-F結合すなわち炭素とフッ素の結合を切断するために十分なエネルギーをもつ波長193nmのArFエキシマレーザで実験を行った。それぞれの加工条件を表2、3に示す。加工面は、レーザ顕微鏡による形状・寸法測定と電子顕微鏡による表面観察により評価を行った。

2-3 ドライエッチングによる加工

石英ガラスに微細溝を加工するために、半導体製造プロセスなどで主に使用されているドライエッチング加工について検討を行った。本実験ではサムコ（株）社製の反応性イオンエッチング装置RIE-200Lを用いた。実験条件を表4に示す。マスク材料として表1に示すポリイミド層とエポキシ系接着層とからなるラミネートフィルムを用いた。ラミネートフィルムをエキシマレーザによって貫通加工し、石英ガラスにラミネート接着することにより、ドライエッチング加工用のマスクを形成する。この方法により、流路形状を比較的容易に変更できる。加工面は、レーザ顕微鏡による形状・寸法測定と電子顕微鏡による表面観察により評価を行った。

2-4 マイクロ分析チップ作製プロセス

図1に送液実験用の微細流路をもつマイクロ分析チップの作製プロセスを示す。はじめにカバーガラスに樹脂フィルムをラミネート接着し、レーザ加工により樹脂部分に微細溝や微小穴を形成する。次に樹脂フィルムをラミネート

接着することによりそれらを覆う。最後にガラスなどの透明部品側に送液用の小径チューブを接着する。ラミネート装置は、一般的な事務機器であるコクヨ製ラミネータを使用した。

表1 材料の種類と厚さ

材 料	厚 さ
ポリイミド+エポキシ系接着層	25 [μ m] + 20 [μ m] (総厚: 45 [μ m])
フッ素樹脂 (EFEP)	100 [μ m]
カバーガラス (MATSUNAMI製)	230 [μ m]
石英ガラス	1200 [μ m]

表2 ポリイミドの加工条件

加工装置	Exitech社製エキシマレーザ加工機 PS2000 LAMBDA PHYSIK社製発振機 LPX200i
レーザ波長	248 [nm]
縮小光学系倍率	10倍レンズ系
フルエンス	0.75 [J/cm ²]
発振周波数	20, 100 [Hz]
ビーム形状	ϕ 100, ϕ 53 [μ m]

表3 フッ素樹脂の加工条件

加工装置	Exitech社製エキシマレーザ加工機 PS2000 LAMBDA PHYSIK社製発振機 LPX200i
レーザ波長	193 [nm]
縮小光学系倍率	30倍レンズ系
フルエンス	12.1 [J/cm ²]
発振周波数	20, 60 [Hz]
ビーム形状	\square 100 [μ m], ϕ 100, ϕ 60 [μ m]

表4 石英ガラスの加工条件

加工装置	サムコ（株）社製 反応性イオンエッチング装置RIE-200L
ガス流量	40 [cc/min]
高周波出力	240 [W]
処理圧力	3.3 [Pa]
加工時間	6 [時間]
マスク材料	ポリイミド+エポキシ系接着層 (厚さ 45 [μ m])

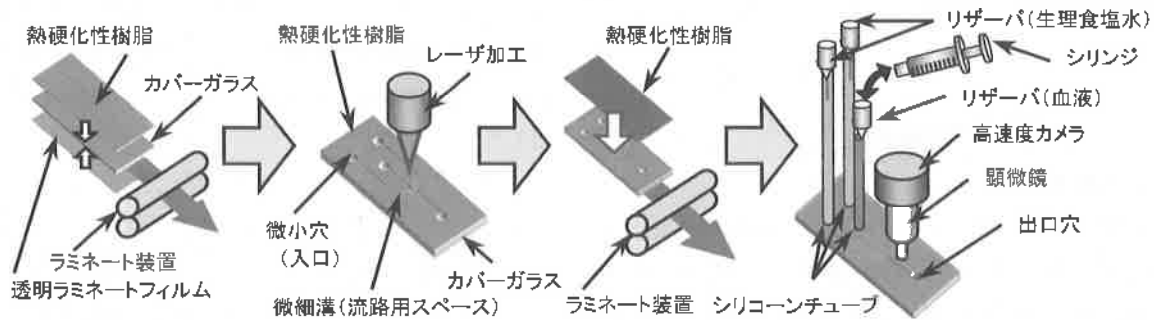


図1 マイクロ分析チップ作製プロセス

2-5 送液実験方法

試作した送液実験用のマイクロ分析チップに、シリンジを取り付け手動やシリンジポンプなどにより液体試料を流し、光学顕微鏡および高速度ビデオカメラによって流路内の流れ状態を観察した。液体試料は、医療分野への応用を模索するために、血液と生理食塩水を用いて送液実験を行った。

3. 実験結果および考察

3-1 マイクロ加工による三又流路の作製

表2に示す加工条件をもとに、エキシマレーザーによって樹脂材料に三又構造の微細溝を加工した。溝形状は、幅約 $50\mu\text{m}$ 、深さ $45\mu\text{m}$ の3本の流路が、幅約 $150\mu\text{m}$ 、深さ $45\mu\text{m}$ の流路に合流する三又構造とした。加工部の電子顕微鏡写真を図2に、レーザー顕微鏡で測定した溝の断面形状を図3に示す。溝側面が 10° 前後のテーパ形状ではあるが、エッジ形状もきれいであり、比較的良好な加工形状と加工面粗さの微細溝が得られた。

次に、図2に示す微細溝に樹脂フィルムをラミネート接着することによって流路を形成し、三又構造の流路を持つマイクロ分析チップを作製した。

一方、表4に示す加工条件をもとに、ドライエッチング加工によって石英ガラスに三又構造の微細溝を加工した。加工部の電子顕微鏡写真を図4に、レーザー顕微鏡で測定した溝の断面形状を図5に示す。幅寸法が約 $50\mu\text{m}$ 以上の溝加工では、溝底面の形状、側面形状、加工面粗さは比較的良好であった。しかし、幅寸法が約 $50\mu\text{m}$ 以下の溝加工では、溝断面形状がU字形状に近くなり加工面粗さも悪化した。この原因として、マスク材質の影響とマスクの厚さが $45\mu\text{m}$ あることが影響していると考えられる。

次に、図4に示す微細溝に樹脂フィルムをラミネート接着することによって流路を形成し、三又構造の流路を持つマイクロ分析チップを作製した。流路の幅寸法は $50\mu\text{m}$ 以上とした。

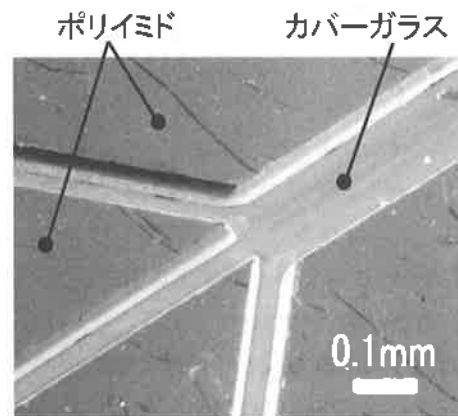


図2 ポリイミドへの三又構造の微細溝加工部

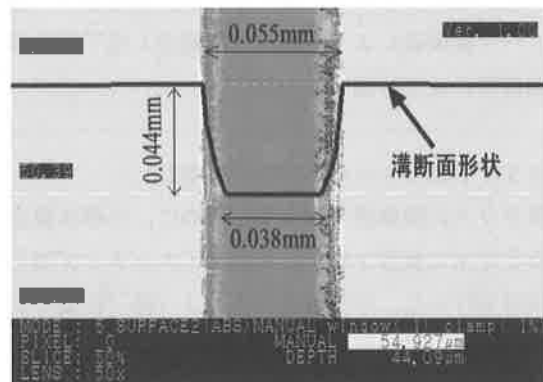


図3 溝の断面形状測定結果

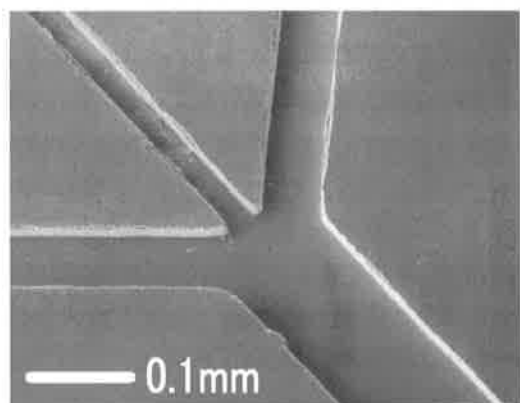


図4 石英ガラスへの三又構造の微細溝加工部

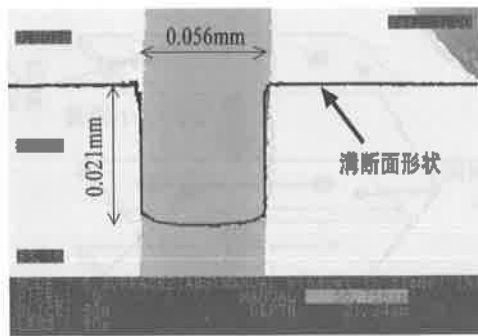


図5 溝の断面形状測定結果

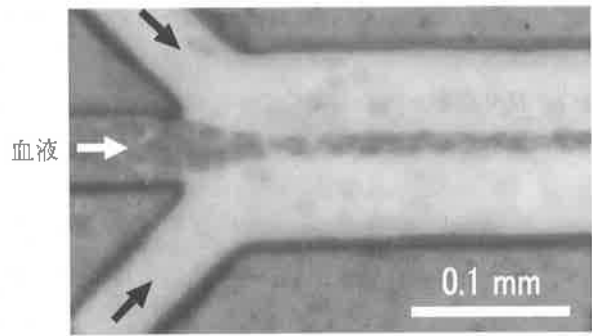


図8 重力を駆動力とした血液送液実験結果

3-2 三又流路における血液送液実験

流れが層流から乱流に移行する臨界レイノルズ数は円管の中の定常流で約2000であり、血液は約4500~0.001である。したがって、血液は内径が1mm程度の腹大動脈よりも細い血管では層流になる。一方、血液は粘性の高いコロイド状の流体でタンパク質などを含むため、幅が数 μm の微細流路に血液を流すと直ちに閉塞する可能性が考えられる。しかも、数 μm の微細流路を精度良く、かつ面粗さも良好な状態で加工を行うことは容易ではない。そこで、試料がシース液に包まれた状態で流れるシースフロー現象と前報で報告した三又流路の圧力調節による流れ幅を制御する方法を応用して、血液の流れ幅を変化させる実験を試みた。三又構造の中央の流路に血液を流し、両側の流路に生理食塩水を流した。光学顕微鏡と高速度ビデオカメラを用いて観察した実験結果を図6、図7に示す。図6に示すように三又流路の合流位置で血液の流れ幅が数 μm に絞られ、合流位置から数mm離れた下流位置では図7に示すように赤血球が一列に並んだ状態で流れることが確認できた。この方法を用いることにより、血液検査の1つである血球カウント、すなわちマイクロフローサイトメータへの応用が期待できる。

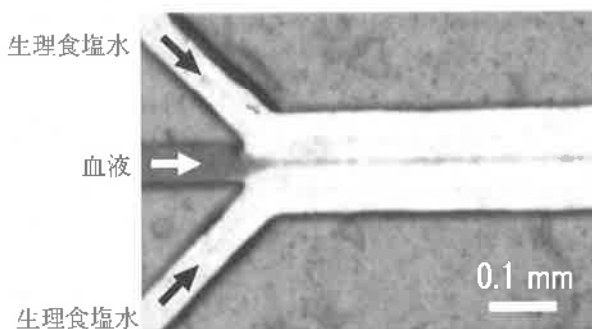


図6 三又流路における血液の流れ(合流部)

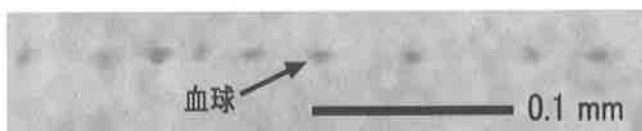


図7 三又流路における血液の流れ(下流部)

3-3 重力を駆動力とした送液と流速の測定

本研究で試作したマイクロ分析チップは図2に示したように小径チューブを取り付け、そのチューブを介してシリンジなどの流体駆動部と結合する構成である。しかし、この場合はシリンジやシリンジポンプなどの駆動機器が必要である。そこで、小径チューブ内に試料を充填させ、チューブ端部の位置、すなわち液面の高さをチップの高さよりも上方にすることによって、小径チューブ内の試料の自重を駆動源として送液が可能か否かを調べた。三又構造の流路をもつマイクロ分析チップを用い、小径チューブに血液と生理食塩水を充填させて自重による送液実験を行った結果を図8に示す。血液の液面高さよりも生理食塩水の液面高さを上方に位置させることによって、血液の流れ幅を約12 μm に絞ることができた。また、血液の流れる速さは約16mm/secであった。試料の粘性や表面張力の影響を受けやすいマイクロ流体であるが、本実験で用いた流路の場合、試料に加わる重力を駆動源としても十分に送液できることが確認できた。

3-4 フッ素樹脂による流路形成と血液送液実験

前報で報告したようにエキシマレーザー加工によってフッ素樹脂を加工した場合、加工層の残留や加工底面の面粗さが問題となる。そこで本研究では、フッ素樹脂フィルム上に貫通の微細溝を加工し、図9に示すように加工したフィルムの両面からフッ素樹脂フィルムをラミネート接着してそれらを覆うことによりマイクロ分析チップを作製する方法を試みた。溜池構造を有する微細溝を加工したサンプルのビデオマイクロスコープによる観察写真を図10に示す。これをもとに溜池構造の微細流路をもつマイクロ分析チップを試作した。流路形状は、幅、深さともに約100 μm の流路の途中に、流路幅が約500 μm に広がる部分をもつ構造とした。作製した流路に血液を流し光学顕微鏡と高速度ビデオカメラを用いて観察した実験結果を図11に示す。接着面における液漏れはなくフッ素樹脂の接着性が確認できた。流路内の詰まりなども発生しなかった。また、無色透

明のチップであるため流体の観察や検出への効果が期待できる。しかし、ラミネート接着における熱の影響によってチップが反り変形を起こしてしまうため、今後はさらに接着条件の検討が必要である。

4. 結 言

溝加工を中心にマイクロ加工技術の検討を行い、さらにマイクロ加工技術を用いた μ -TASへの応用として、微細流路をもつマイクロ分析チップを試作し、血液送液実験を行った。その結果は以下のとおりである。

- (1) KrFエキシマレーザを用いてカバーガラス上の樹脂ラミネートフィルムに微細溝を形成するための加工条件を検討し、三叉構造の微細溝を加工した。比較的良好的な加工形状と加工面が得られた。
- (2) ドライエッチング加工を用いて石英ガラスに微細溝を形成するための加工条件を検討し、三叉構造の微細溝を加工した。幅寸法が $50\mu\text{m}$ 以上の溝では比較的良好的な加工形状と加工面が得られた。
- (3) 三叉構造の流路を用いた血液送液実験を行った結果、血液の流れ幅を絞り、赤血球を一行に並んだ状態で流すことができた。
- (4) 三叉構造の流路において、血液などの試料の自重を駆動力として送液が可能であることが確認できた。
- (5) ArFエキシマレーザを用いてフッ素樹脂フィルムに微細溝を加工する加工条件を検討し、さらにフッ素樹脂フィルムを用いたマイクロ分析チップを試作した。さらに、血液送液実験を行った結果、接着性の確認や血液の流れを観察できた。

参考文献

- 1) 平尾一之編：基礎から学ぶナノテクノロジー，pp197-222，東京化学同人（2003）
- 2) 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，pp462-501（2002）
- 3) 日本経済新聞社・日経産業消費研究所編，日経先端技術，Vol42，pp13-16（2003）
- 4) Y.Yoshida：“3-D Micro Channels in Laminated Resins by UV Laser Ablation”，Proc. SPIE，Vol.5063，pp.189-192（2003）
- 5) 吉田善一：電気学会，マイクロマシン・センサシステム研究会講演集（2004）

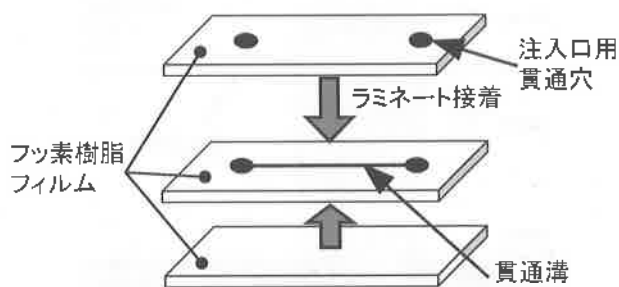


図9 フッ素樹脂を用いたマイクロ分析チップの概略図

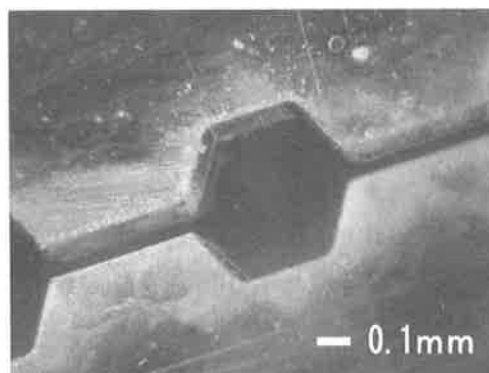


図10 フッ素樹脂への微細溝加工部

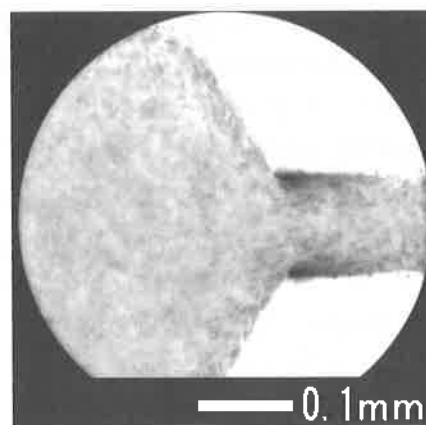


図11 フッ素樹脂の微細流路における血液の流れ