

平成11年度「マイクロマシン技術への他分野萌芽技術の適用に関する研究」その2

(財)マイクロマシンセンターでは多様なマイクロシステムの構築に必要な理工学を始めとする技術シーズの探索によって基礎技術の強化を図るために学、官、産共同で平成4年度から種々の技術シーズを調査テーマとして取り上げてきました。平成11年度は9テーマについて調査研究を行ってきましたが、前号に引き続き残りの5テーマの報告要旨をここに掲載いたします。

バイオセンサ技術とマイクロマシン技術の融合に関する動向調査

東京工業大学大学院 生命理工学研究科 教授 相澤益男

1. 緒言

バイオセンサの研究開発は激動期に突入した。その重要な要因はバイオセンサ技術に対するニーズの急速な多様化と関連技術の進展である。多様化したニーズに対応して次の様なバイオセンサ技術の研究開発ターゲットが明確となってきた。すなわち、

(1) On-site (その場) センシング、(2) 大量情報センシング、(3) 複雑情報のセンシング(4) 極限センシング技術、である。本調査では、以上の項目についてマイクロマシン技術が適用されている状況を調査し、バイオセンサ技術とマイクロマシン技術との融合がなにを実現し得るかについて述べる。

2. 大量情報センシングとマイクロマシン技術

DNAや化学物質など分子情報の重要性が認識されるようになり、微量試料中に含まれる分子情報を一度に解析できる大量情報センシング技術の必要性が高まっている。大量情報センシングはDNA検出、コンビナトリアルケミストリー合成物質評価、環境関連物質の検出などへの利用が行われ、あるいは期待されている。本報告ではまず、DNAチップを中心とした遺伝子情報解析に関わる大量情報センシングの動向について整理し、さらにそこで必要となるマイクロマシン技術についての調査結果を報告する。また、今後の大量情報センシングが展開されることが見込まれるコンビナトリアルケミストリーにおける分子機能評価、マイクロトータルアナリシスシステム (μ TAS) や神経ネットワーク情報センシングなどにおける研究動向とマイクロマシン技術の適用についても整理した。

3. 極限センシングとマイクロマシン技術

第2章では大量情報センシングの研究の動向とマイクロマシン技術の活用と技術的課題について述べた。こうした主に加工に関わるマイクロマシン技術のほかに、評価・観察のためのマイクロマシン技術もある。それがAFMなどのプローブ顕微鏡 (SPM) 技術である。そして近年、SPMは観察技術から微小なものを対象としてセンシング技術としての技術開発が急速に研究が進み、活用されはじめている。特に生物や物質の構成要素まで掘り下げた研究を展開するためには単一分子を観察する技術が必須である。

こうした背景から、光や電子線などによらず、プローブにより試料上を走査し、トポロジックな情報を得る「プローブ顕微鏡」が分子レベルでの観察・機能測定を可能にする新しい技術として必須になると考えられる。本章では種々

のプローブ顕微鏡を中心に単一分子、単一細胞を対象とした微小分子、微小領域センシング技術におけるマイクロマシン技術の寄与について述べる。

4. 生体組織マイクロプローブ

健康上の問題を抱えた人、とくに高齢者や身障者が社会参加を行なうためには健康管理情報を日常的にモニタすることが必要である。そのためには生体組織内に埋め込み型センサによる測定がもつとも有効である。そのためにはセンサデバイスの超小型化とともに生体適合材料によるデバイスファブ리케이션の実現が不可欠である。生体に対して直接用いられるマイクロプローブ研究の動向を整理し、マイクロマシン技術が求められる課題を示した。

5. 結言

バイオセンサ技術の研究開発は微小化、集積化などによる高機能化を目指す新しいステージに入った。DNAチップ、 μ TASは狭義のセンシングデバイスではないが、バイオセンサ技術の裾野を格段に拡大すると共に、バイオセンサ研究開発に強烈なインパクトを与えている。本調査研究では、バイオセンサ研究の今後のターゲットを想定して、これらのターゲット達成にマイクロマシン技術がいかに関与できるかとの視点で関連研究の現状を総括した。関連研究はきわめて多岐に渡るため、限定して調査を行なった結果、今後推進すべき研究開発課題が数多く浮かび上がった。

マイクロ加工技術は急速な進化を続けているが現在加工可能なサイズはサブミクロンサイズが限界と考えられる。ナノメートルオーダーの加工については現在とは異なる加工形態に移行していく必要があると考えられる。とくに、体内埋め込み形のセンシングデバイスは更なる小型化が必要であると同時に、生体融和材料で包み込まれた構造である必要がある。種々の生体融和材料をマイクロマシン素材として用いる技術、あるいはマイクロマシン加工に適した生体融和材料の開発を進める必要性が高まる事が予想される。また、センシングデバイスをマイクロ化するためには、微小材料へ分子(酵素、抗体など)を精密に修飾するのに適した方法の開発が必要である。

以上、整理してきたとおり本調査研究では、今後推進すべき様々な研究課題を浮かびあがらせると同時に、バイオセンサ技術とマイクロマシン技術との融合が今後のバイオセンサ技術の進展に重要な課題となることが明白となった。

マイクロリアクターによる化学反応・合成システムに関する調査研究

京都大学大学院工学研究科 教授 吉田潤一

マイクロリアクター技術は、最近のごく短期間のうちに、化学、プロセス工学、およびバイオテクノロジーの分野において新しい極めて有望な技術となった。とくに、現在、マイクロマシン技術の化学合成への応用は急速な勢いで発展している。欧米の化学産業界においては、わずかここ数年のうちに、実現の可能性が示されるやいなや、マイクロ反応システムが試作・運用されるという急激な発展がみられた。マイクロリアクターに代表されるダウンサイジングは今後の化学合成の発展だけでなく、広く産業界や社会全体にとっても重要な役割を果たすものと考えられる。そこで、マイクロリアクターによる化学反応・合成について、化学反応、反応装置の製作、機能性材料開発への適用、および医薬開発への適用の面から調査を行った。

すでに、マイクロリアクターを用いた有機合成反応がいくつか報告されている。とくに、体積あたりの大きな比表面積をもつというマイクロリアクターの特性により、従来不可能であった反応が実現できる可能性があることは特筆に値する。また、表面を利用する固体触媒反応や電解反応などもマイクロリアクターの対象として今後大きく発展していくだろう。マイクロリアクターを使用すれば、これまでプロセス工学上あるいは安全上の理由から利用困難であった反応を製造のために利用することができることと期待される。また、マイクロリアクターを並列化することにより比較的小規模の経済的なプラントを容易かつ短時間で実現できるため、研究開発の結果がより迅速に物質製造へと移行可能となるとともに、市場の要求に対してより迅速に対応することができるようになるだろう。

マイクロリアクターの製作技術については、いわゆる μ -TASやLab-on-a-chipと呼ばれている化学分析やバイオチップの技術が利用できるが、化学合成用と分析用・バイオ用では使用環境が大きく異なるので、化学合成用のマイクロリアクターに適した製作技術も求められる。たとえば化学合成の媒体としてよく用いられる有機溶剤に耐えられる材質、接合、コネクター技術の開発がますます重要になってくるだろう。

マイクロリアクターによる化学合成の応用として機能性材料開発と医薬品開発・製造があげられる。前者においては、とくに、これまでの反応装置では製造不可能であったマイクロカプセル、微粒子分散物、ポリマーなどの機能性材料のマイクロリアクターでの製造工程の変革が注目される。後者においてはコンビナトリアル合成

による医薬品の開発やマイクロリアクターによる製造などが注目される。両者ともまだ例は多くないが、今後の大きな発展が期待される分野である。

以上の点について重点的に調査を行ったが、マイクロリアクターの持つ多くの可能性はまだ利用されておらず、今後の飛躍的・革新的発展の余地も多く残されている。従って、現時点ではまだ、マイクロリアクターの発展の方向を完全には予測・評価することはできない。しかし、マイクロリアクターが化学産業における研究開発や製造に大きな変革をもたらすことは疑いなく、化学産業のあり方、そして社会のあり方にも大きな影響を与えるものと考えられる。マイクロリアクターは科学技術の新パラダイムをもたらし、さまざまな領域において新学問分野・新産業の創製を引き起こすであろう。このようなマイクロリアクターの開発(理論・設計・製作・反応・応用)には、マイクロ流体工学、マイクロファブリケーション、プロセス工学、反応工学、マイクロアナリシス、触媒化学、有機合成化学など異分野の英知を結集して行うことが必要・不可欠である。これらの分野は電気・電子工学、機械工学、化学工学、分析化学、物理化学、有機化学などの領域にまたがり、それらの有機的な連携が望まれる。まだ、日本ではマイクロリアクターの化学合成への応用に関する研究は少ないが、この分野への期待は高まっており、今後、精力的な研究・開発が求められている。

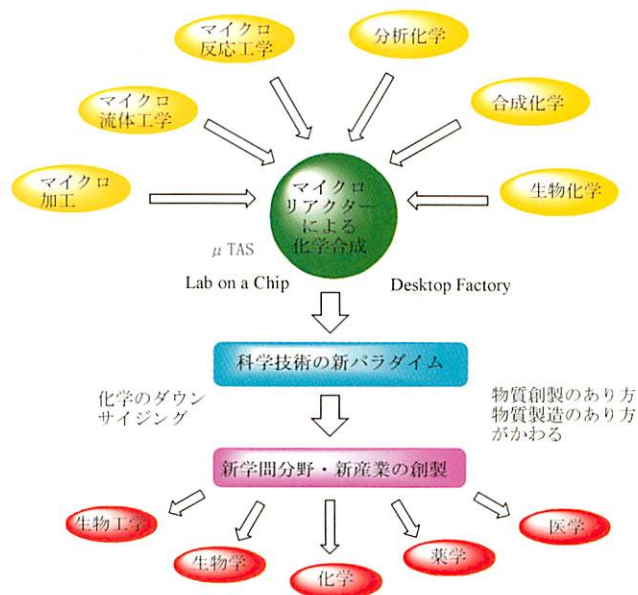


図1 マイクロリアクターによる化学反応・合成

マイクロ熱設計技術に関する調査研究

東京工業大学大学院理工学研究科 教授 井上剛良

工学・工業上の多くの問題が熱設計・熱管理のま
ずさに起因することは良く知られている。マイクロ
マシンに於いても同様で、適切な熱設計に基づいた
温度予測、除熱予測とそれに基づいた熱管理なくし
ては、動作不良、故障など予期せぬ不具合を招くこ
ととなる。例えば、部材の熱膨張による変形、高温
での動作特性の変化、腐食の進行等を挙げることが
出来るが、これらは不具合を起こす箇所の温度予測
とそれに基づく熱管理の失敗によると言え、設計の
段階で適切な熱設計を組み込むことが重要である。

マイクロマシンの熱設計に於いても、局所発熱量
や熱負荷の評価、発生した熱を如何に除去するかと
いった熱除去量の評価が重要であることは、従来サ
イズの機器の熱設計と同じである。しかし、対象と
する機器の寸法が非常に小さいことから、例えば微
小領域における温度分布や伝熱特性が必ずしも明ら
かにされておらず、その結果有効な冷却システムも
確立されているとは言い難い。

本調査研究では、マイクロデバイスの熱設計・熱
管理に於いて特にその重要性が意識されるべき微小
長さスケールにおける温度計測技術、構成要素界面
に於ける接触・境界熱抵抗の理論的・実験的な取扱
い方、ならびに熱設計のための伝熱計算手法を報告
している。

マイクロデバイスに於いては温度情報を必要とす
る領域が従来の温度計測手法では扱えないほどに小
さな場合が多く、高空間分解能計測手法が必要な点
が特徴と言える。微細加工技術の進歩に伴う、この
ような微細な系における温度場の計測ニーズの高ま
りに応える形で計測技術も近年進歩を遂げつつあり、
これらについての総合的な評価は重要な課題である。
本調査研究では、これまでに提案されている微小領
域の種々の温度計測手法について調査検討し、実測
例を挙げて報告している。

その他にも、マイクロデバイス特有の問題として、
様々な熱工学上の問題を挙げることが出来る。中
でも重要となるのが異種材料界面における熱抵抗
である。熱抵抗とは熱の伝わりにくさを表す指標
であり、熱抵抗の大きな領域では大きな温度差を
生じることとなるため、デバイスの温度上昇を支配
する物理量と言うことが出来る。例えばデバイス
構成要素としての基板や薄膜内においては熱伝導
により熱輸送が行われることとなるが、熱伝導に
関するフーリエの

法則を見れば明らかなように、熱伝導率無限大の材
料が存在しない限りは要素内に必ず温度差が生じ、
程度の大小こそあれこれら要素内部には熱抵抗が
存在することとなる。また要素界面に於いては内部
とは異なる熱輸送抵抗が存在するため温度差が生じ、
最終的なデバイス外部の周囲環境への除熱を見ても
ニュートンの冷却則で知られるようにデバイス外周
と周囲環境の温度差なくしては熱輸送ができない。
特にマイクロデバイスに於いては、個々のデバイス
構成要素の寸法が小さいために、これら要素内部に
おける熱伝導に起因する熱抵抗の寄与は相対的に小
さくなる一方で、一般に要素界面の熱抵抗はデバイ
ス寸法には依存せず、従って相対的に界面における
熱抵抗の重要性が重要視されることとなる。

本調査研究ではこれらを、各種成膜プロセスに於
いて重要となる界面での面的な問題、界面近傍に存
在する不完全層に起因する体積的な問題、ならびに
個別の材料を貼り合わせたような接合界面に於ける
問題に分けて議論している。面的な問題は特に低温
において重要であり、その観点から記述することと
する。また、理論的に求められた熱抵抗の値を検証
するための熱抵抗計測手法についても様々な提案が
成されており、これについても検討している。

さらに熱設計のためには、これらを総合した伝熱
計算手法に関する検討が必要となる。基礎的なオー
ダー見積のための簡易的な解析手法から、3次元の
エネルギー方程式を数値的に解くより厳密な手法ま
で、目的に応じて選択が可能であるが、これらの手
法の紹介と問題点、ならびにその際の熱抵抗の考え
方について紹介している。

メゾスコピック領域において顕著になる物理現象の利用による マイクロマシン技術の高度化の可能性に関する調査研究

湘南工科大学工学部機械工学科 教授 北原時雄

1. はじめに

マイクロマシンの構成部品はおよそ $1\text{mm} \sim 1\mu\text{m}$ です。これは原子・分子の寸法より3～4桁大きく、在来機械のそれから1～3桁ほど小さい寸法です。この領域は、従来技術の中で活用されてきたマクロ物理現象モデルの適用領域と最近進展が著しい原子・分子を単位とするミクロ現象モデルの適用領域との中間にあります。

このメゾスコピック領域での物理現象のモデル化と実用的応用は、ハードディスクドライブ関連技術以外にはほとんど見当たりません。マイクロマシン技術を産業基盤技術に成長させるためには、この領域での物理現象の把握とその利用法の確立が欠かせません。

2. 物理現象とその研究動向

本調査研究では、はじめにマイクロ機構の高度化に関わる物理現象を洗い出しました(表1)。その中で特に重要と考えられる項目の研究動向を調査しました。

その一つにトライボロジーがあります。メゾスコピック領域での摩擦係数はしばしば非常に大きな値となり、これには表面間力や液膜の表面張力などが強く関わっています。

はっ水性には表面の微細構造と化学的因子とが関わっています。液体と固体との接触角には両者の表面張力が関係し、表面エネルギーの大きい液体とそれが小さい固体との組合せではっ水性が現れます。さらに、固体表面の微細構造化や空気層の形成がはっ水性を高めることが明らかになっています。

マイクロ機構部品への粘性力の影響は、ニュートンの粘性法則が成り立つ範囲であれば、相似則により求めることができます。また、マイクロマシンの機構部品の場合、微小生物等でのRe数を参照すると、そのRe数は1以下になると推測されます。

マイクロマシンでは薄膜状部品が多く使われています。その機械的特性では表面層の影響等を取り入れたモデル化が必要ですが、現時点では様々な強度測定法の提案段階にあります。

3. 応用マップと研究開発状況

メゾスコピック領域で顕著になる物理現象は、マ

イクロマシン技術にとって効果的に働く場合と負の要因となる場合があります。この現象として、表面間力、表面張力、粘性力、吸着層、粘性力、機械的強度等を挙げ、マイクロマシンの基礎技術、製作技術、及びデバイス・システム技術との関連を、現象の応用マップとして整理しました。

各種の表面力はトライボロジーで摩擦力を増大させる要因となります。摺動面等に微細凹凸を形成し、摩擦を低減させた報告があります。一方、表面力を利用したマイクロ部品ハンドリングが試みられています。高摩擦力を利用したトラクションドライブも考えられます。

微細凹凸を持つ機能表面で超はっ水性を付与し、これを軸シールに応用した例が報告されています。粘性力は、トルクコンバータ、ブレーキ・振動減衰などの単純構造デバイスへの応用が考えられます。

マイクロファブリケーションでは各種の接合法が使われていますが、分離可能なねじ締結に代わる方法として接着剤の利用が考えられます。直径 2mm 以下の小径軸の突合わせ接着・引張強度試験機を試作しました。エポキシ系接着剤で 18MPa の強度が得られ、マイクロ部品接着の可能性が確認できました。

マイクロ流体の層流、高伝熱性などの特徴を活かしたマイクロ流体デバイスが多数試作されています。これらを集積した $\mu\text{-TAS}$ が注目されています。

4. まとめ

マイクロマシン技術の高度化では、メゾスコピック領域の物理現象の活用と克服が重要です。複数現象が関わって有用な機能を示す場合も多く、今後はその相乗・相殺効果の定量的把握が求められます。

表1 マイクロ化で顕著になる主な物理現象

項目	関連事項
表面間引力	ファンデルワールス力 静電力
表面張力	毛管現象
吸着(層)	LB膜、表面・界面活性剤 スティックション
粘性力	電気粘性効果 磁気性流体、低Re数
超はっ水性	表面張力、固体表面微細形状
機械的強度	結晶サイズ、結晶異方性

マイクロマシン技術との融合化に関する 遺伝子治療の高度化可能性に関する調査研究／要約

東京大学大学院工学系研究科 教授 片岡一則

近年、ガン治療などとの関連で、遺伝子を生体内の目的細胞へ送達する遺伝子ターゲティングに対する関心は急激な高まりをみせ、リポソーム・ウイルス・カチオン性高分子などを遺伝子の運搬体として利用した送達システムの研究が活発に行われている。このような運搬体には、血流中での安定性、標的細胞への集積性、細胞内での核への移行性、核内での効果的な遺伝子の放出特性など様々な機能が要求される。さらに重要なポイントは、生体内で用いるためにはマイクロメーターさらには、ナノメーターという極微小なスケールにおいてこれらの機能を実現しなければならないという事である。その意味で、ウイルスの性能を凌駕するような臨床応用可能な遺伝子ターゲティング用運搬体（遺伝子ベクター）は、究極の“バイオマイクロマシン”と呼ぶにふさわしいものであろう。折しも、アメリカにおいては、アデノウイルスを用いた遺伝子治療において死亡事故が発生するなど、今後の遺伝子治療の普及にとって大きな問題も提起されつつある。これまでの特殊な治療法という範疇から広範囲の疾患に適用可能な普遍的な治療法へと遺伝子治療が脱皮していくためには、従来からのウイルスベクターのみに頼るのではなく、安全性や機能性に優れた非ウイルス型ベクターの開発が急がれるが、その場合には、分子のアッセムブリ工学に基づくベクターデザイン（人工ウイルス）からはじまって、その生体環境での動態を把握する

化学工学的的方法論の確立、さらには、細胞内での挙動を定量的かつ経時的に計測する新規分析技術の開発など、医学・生物学のみならず工学分野からの積極的なアプローチがより一層望まれる。

そこで、本調査研究においては、これまでに個別に遺伝子ターゲティング用運搬体の研究を行ってきた研究者に加え、高分子合成の専門家や制ガン剤ターゲティング材料の開発に成功している企業の研究者を交えて、これまでの多くの試みの利点及び欠点を系統的に調査することにより、遺伝子ターゲティング用マイクロマシンの設計指針を確立することを目的とした。

以下に主要研究項目の概要を記すとともに、各項目の経静脈的in vivo遺伝子治療における位置づけを図にまとめて示した。

- ① 各種遺伝子導入法とその実用化
- ② 生体適合型素材によるデバイス表面処理技術
- ③ 分子アッセムブリに基づく遺伝子内包会合体
- ④ 遺伝子ベクターを指向する高分子ナノカプセル
- ⑤ 環境応答型材料システムの構築
- ⑥ 細胞内におけるDNA輸送機構の解明
- ⑦ in vivo遺伝子治療における技術的諸問題とその解決法

以上のような項目にわたる調査研究を行うことによって遺伝子運搬用マイクロマシンの構築、マイクロマシン中への遺伝子搭載、体内動態の把握と標的部位への集積、標的細胞への取り込み経路の確立、細胞内traffickingと核への移行経路の解明、搭載遺伝子の放出と遺伝子発現という一連の重要なポイントを明かとし、次世代型遺伝子運搬用マイクロマシンの開発に資することが出来るものと考えている。

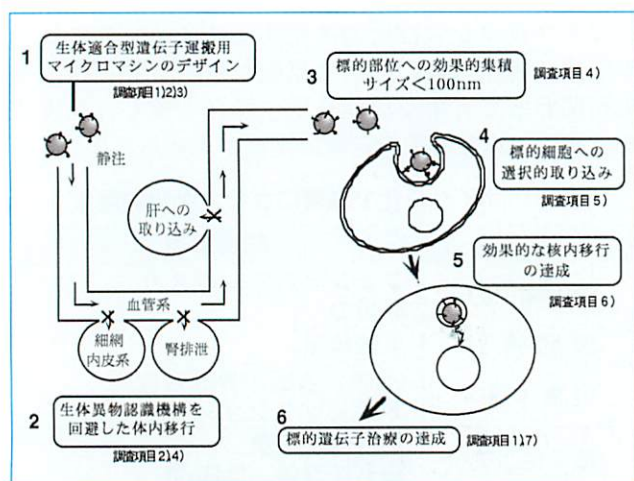


図 経静脈型in vivo遺伝子治療に用いるマイクロマシンのイメージとその検討項目