

物質創成科学研究科 博士論文要旨

所属 (主指導教官)	光機能素子科学講座 (布下 正宏)		
氏名	中西 博昭	提出	平成 15年 2月 10日
題目	フッ酸接合技術を適用した石英ガラス製の電気泳動チップおよびマイクロリアクターに関する研究		
<p>要旨</p> <p>【背景】 マイクロマシニング技術を用いてガラスやシリコンの基板上に微小な流路や空間を製作し、その中で微量な流体を制御して化学分析や化学合成を行う、μTAS (Micro Total Analysis Systems) と称するデバイスの研究が注目され、世界中で精力的に取り組まれている。μTAS デバイスには化学分析に必要な多くの機能を集積化することが可能なことから、試料の調整から始まる分析時間の短縮や省力化、装置の小型化、化学操作の高効率化や短時間化などを実現する革新的な新デバイス技術として、微量の生体試料を扱うライフサイエンス分野、マスキングが必要な臨床分野、オンサイト分析が必要な環境計測分野などで大きな期待が寄せられている。</p> <p>【目的】 本研究は、UV に対して優れた透過特性を有し、極めて高純度であり化学的に安定な石英ガラスを基板材料とするこれまでにない性能を有するμTAS デバイスを開発することを目的とした。しかし、そのデバイス化には生産性に優れた石英ガラス接合技術が不可欠であり、第 2 章では石英ガラス基板の簡便で安定な接合方法として、フッ酸水溶液を用いた新しい接合技術（以後、HF 接合と称する）を考案し、その接合メカニズムを明らかにするとともに、μTAS デバイスへの適用可能性について応用面から検討する。第 3 章では、HF 接合と独自に開発した石英ガラスの加工プロセスを適用して石英ガラス製の電気泳動チップを開発し、DNA のサイズ分離などを高速に行うマイクロチップ電気泳動装置に用いてμTAS 用チップとしての有用性を評価する。さらに第 4 章ではこれらの加工技術を適用して、チップ上の微小な空間で効率的な混合反応を行う新規な構造のマイクロリアクターを考案・作製し、μTAS デバイスで行う化学合成への応用を目的として課題を明らかにする。</p> <p>【結果】 <u>フッ酸水溶液を用いた石英ガラス基板の接合 (HF 接合) 技術</u> HF 接合は、室温近傍での簡単な工程で石英ガラス基板同士を接合する新たな接合技術である。引っ張り試験により得られた接合強度を指標として、接合時の HF 水溶液濃度、接合温度、印加圧力、接合時間をパラメータとして検討し、その最適な接合条件を選定できた。その結果、室温下で接合時間が 24 時間の場合は、HF 濃度 0.5wt% 以上、印加圧力 1.3MPa の接合条件で、広く使用されている陽極接合と同程度の 5MPa 以上の接合強度が得られた。接合温度を上げた場合には、HF 濃度 0.5wt%、印加圧力 1.3MPa の条件で 80℃、30 分間で 5MPa 以上の実用的な接合強度を確保したまま接合時間の短縮化がなされた。また、HF 接合サンプルについて気密試験、温度サイクル試験、熱衝撃試験、長期</p>			

安定性などの信頼性試験を JIS 規格に則って実施した結果、いずれの項目に対しても μ TAS デバイスに適用するに十分な接合性能を有することを確認した。

HF 接合の接合メカニズムを考察するために、接合界面の断面形状を TEM、SIMS、EPMA などを用いて解析を行った。TEM 観察の結果、接合界面には中間層が形成されていること、実用的な接合強度を得るには 10nm/min 以上の SiO_2 のエッチングレートをもつ HF 濃度と温度が必要であること、接合時の印加圧力が大きいほど中間層の厚みは小さく接合強度が大きいことが判明した。SIMS 分析の結果より、接合界面の中間層付近には Si、O、F、H が混在することを明らかにし、石英ガラスを溶解した HF 水溶液からの析出物を EPMA 測定によって確認した。さらに、短半減期 RI である ^{18}F (半減期 110 分) でラベルした H^{18}F 水溶液を用いて接合中の F の挙動を観察した。それらの結果より、HF 接合のメカニズムは、界面において基板表面の SiO_2 を溶解した HF 水溶液から水分が蒸発するとともに H と F を含んだ状態で SiO_x が析出して中間層が生成され、その中間層が上下の基板を接合する接合層として機能していると推論した。

石英ガラス製電気泳動チップの開発

電気泳動チップはマイクロチップ電気泳動のキーデバイスであり、市販されている代表的な μ TAS デバイスである。本研究では、汎用的な UV 吸光度測定が可能な新規の石英ガラス製の電気泳動チップを開発し、フォトダイオードアレイを応用して、分離流路全体の観察を可能とする UV リニアイメージング機能を実現した。HF 接合と独自に開発した石英ガラスの加工プロセスを適用して作製したチップの外形は 35mm×12.5mm×厚さ 1.25 mm であり、チップ内部には数 10 μm の幅および深さの微細流路が高精度に形成されている。さらに、装置へのチップ装着を簡便にするための電極、S/N 比を向上させる光学スリットをチップ上に一体形成するなどの独自の考案によって、チップの高機能化を図った。また、本研究で開発した石英ガラス製電気泳動チップを、(株)島津製作所が開発したマイクロチップ電気泳動装置“MCE - 2010^o”に適用し、実際に DNA やタンパク質を分析することによって、 μ TAS 用チップとしての有用性と実用性を検証した。

石英ガラス製マイクロリアクターの開発

本研究で開発した石英の微細加工技術を適用して、 μ TAS デバイス上での分析前処理への応用を目的として、マイクロリアクターを作製し、それを用いて有機合成反応を行い、その反応収率を測定して性能を評価した。

流体シミュレーションと基本実験により、マクロチャンネル内における拡散現象を利用して試薬を効率的に混合させる新規なマイクロリアクター構造を検討し、流路中で液と液が接触する界面の面積を大きくするために多層のラミナーフローを形成するマイクロリアクターチップを考案し、設計・試作した。そのチップを用いてコレステロールのアセチル化反応と酸化反応、ステアリン酸の p-ブロモフェナシル化反応の実験を行い、それらの結果より、微小な流路中で多層のマイクロラミナーフローを形成することは拡散律速である反応の高速化と効率向上に有効であることを確認した。

【まとめ】

本研究により、石英ガラスを基板材料とする μ TAS デバイスを作製するために必要不可欠な、HF 接合技術と高精度加工プロセス技術を確立した。また、HF 接合のメカニズムは、界面で溶解した SiO_2 が析出して形成する中間層が接合層として機能していることを明らかにした。これらの成果を適用し、独自の工夫により石英ガラス製の電気泳動チップを開発し、マイクロチップ電気泳動装置に使用してその有用性と実用性を検証した。さらに、新規な構造の石英ガラス製マイクロリアクターを開発・試作し、 μ TAS デバイスで行う反応の高速化や高効率化に有効であることを示した。

(論文審査結果の要旨)

マイクロマシン技術を用いてガラスやシリコンの基板上に微小な流路や空間を形成し、その中で微量な流体を制御して化学合成や化学分析を行う μ TAS (Micro Total Analysis System) デバイスの研究が世界中で進められており、ライフサイエンス分野、臨床分野、環境計測オンサイト分析分野などで大きな期待が寄せられている。

本論文では、優れた紫外光 (UV) の透過特性を有し、化学的に安定な高純度石英ガラス基板を用いた高性能 μ TAS デバイスの開発を目的に、新しい石英ガラスの接合技術と精密加工技術を開発するとともに、それらの独自技術を適用した石英ガラス製の電気泳動マイクロチップとマイクロリアクターを開発試作し、新規の μ TAS デバイスの有用性・実用性を検証した。得られた新しい知見と独自技術は下記の通りである。

1. フッ酸水溶液 (HF 濃度 0.5 wt% 以上) を接合部に滴下し、室温、圧力 1.3 MPa 印加の条件で 24 時間保持することにより、広く実用されている陽極接合同等の接合強度 5 MPa 以上を有し、JIS 信頼性試験を十分に満たす石英ガラス基板同士の接合技術を開発した。温度 80℃ では 30 分間で同一強度の接合が得られ、大幅に接合時間が短縮された。この接合のメカニズムは、TEM、SIMS、EPMA 等の分析により H と F を含む析出 SiO_x の中間層が重要な機能をしていることが明らかにされた。
2. UV 吸光度測定用の光学スリット付き石英ガラス製電気泳動チップを開発し、受光素子アレイと組合せて分離流路全体のリアルタイム観察が可能な UV リニアイメージング機能を実現した。このため、石英ガラス基板に数 10 μm の幅と深さの微細流路を精度よく形成する微細加工技術と光学スリットの一体形成技術等の独自技術を開発した。この電気泳動チップは (株) 島津製作所が製品化したマイクロチップ電気泳動装置に組み込まれ、実際に DNA や蛋白質を分析することによって、この μ TAS チップの有用性、実用性を実証した。
3. 上記要素技術を適用して分析前処理用石英ガラス製マイクロリアクターを開発した。流体シミュレーションと基本反応実験により、流路内で試薬液同士が拡散によって効率的に混合しやすいリアクター構造を考案し、開発に成功した。コレステロールのアセチル化等の有機合成反応への適用・評価によって、この μ TAS デバイスの有効性を検証した。

以上のように、本論文は石英ガラス基板を用いた新しい機能を有する μ TAS デバイスの考案、開発・実用化とその独自要素技術の研究に関するもので、新しく得られた知見や完成度の高い独自技術は学術上の成果であるのみならず工学的にも極めて有意義であり、今後ライフサイエンス等の応用システム開発への展開が期待されるものである。

よって、論文審査会および最終試験の結果として、審査員一同は本論文が博士 (工学) の学位論文として高い価値を有するものと認めた。