

2009年2月6日
坂出高等学校・出前講義

微小機械がつくる新機会

マイクロマシンのバイオ応用に関する研究紹介

香川大学 工学部
鈴木 孝明

087-864-2343 (大学居室)
087-887-1873 (FROM香川)
suzuki@eng.kagawa-u.ac.jp
http://www.eng.kagawa-u.ac.jp/~suzuki/




2 自己紹介

- 香川大学 工学部
知能機械システム工学科
准教授 (2008年4月着任)
- 専門分野: マイクロシステム工学
- 誕生日: 1976年1月 群馬県生まれ




- 前職
京都大学 工学研究科
マイクロエンジニアリング専攻
助教 (2004年2月～2008年3月)




四国新聞 (2008/11/19-4面)

3 いきなりですが、質問です。

現代の生活環境・社会は、非常に充実していて、困ることはほとんどありませんね。さらなる科学技術の進歩は必要だと思いますか？

- 日本人の平均寿命: 85.99歳 (女性)、79.19歳 (男性)
- ものは満ちあふれ、生活に足りないものはない ^{2007年}
- 情報量は人間一人が一生の間に処理しきれない量

人間は、この上、何を求めるのか？




4 これ以上の科学技術の進歩は必要？

非常に難しい答えですね。私も未だに答えられません。
難しい問題は、分解して段階的に考えてみましょう。

皆さんの夢は何ですか？

- どんな職業に就きたいですか？
- どんな生活をしたいですか？
- どんな社会で暮らしたいですか？

“楽しい”から始めましょう！
考え方は千差万別。生き物は多様性を持っているから面白い。



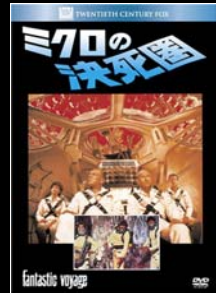

5 本日の出前講義の目的

- 大学における研究の具体例を紹介します。
—マイクロマシンの作り方とバイオ応用—
- 研究活動の楽しさをアピールします。
「この先生、楽しそうに話すなー。」と思ってもらったら、この講義は大成功です。
- 折角の機会なので、いくつかの言葉を覚えてね。
 - MEMS
 - Photolithography
 - μTAS
- 香川大学の凄いところを紹介します。




6 マイクロマシンと言えば・・・

Fantastic Voyage : ミクロの決死圏




1966年度アカデミー賞2部門受賞 (特殊視覚効果賞/美術監督・装置賞)




7 潜水艇のミクロ化から導入まで



潜水艇は二段階の縮小を経て、人体へ導入可能なサイズへと(0.1mm=100 μ m)縮小される。

その後、注射器を用いて患者の頸動脈(7mm)から導入される。




8 小さくなって、体の中に入ります。



1.2.3.4 潜水艇が縮小され、注射器で体内へ導入される様子

5 血管内を移動する潜水艇

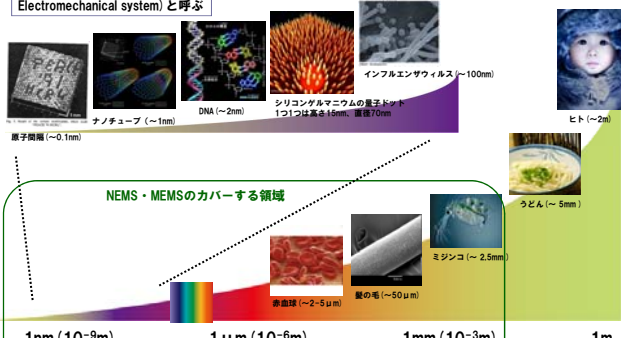
6 有毛細胞(7-8 μ m)にとらわれる船員

現在2010年公開を目指し、ジェームズ・キャメロン製作、ローランド・エメリッヒ監督でリメイクの企画が進行中。




9 取り扱うサイズ

典型的な大きさ: μ m~mm
nmサイズのものもNEMS (Nano Electromechanical system) と呼ぶ



原子間隔 (~0.1nm) ナノチューブ (~1nm) DNA (~2nm) シリコンゲルマニウムの量子ドット (一つは高さ15nm、直径70nm) インフルエンザウィルス (~100nm) ヒト (~2m) うどん (~5mm) ミジンコ (~2.5mm) 赤血球 (~2-5 μ m) 髪の毛 (~50 μ m)

NEMS・MEMSのカバーする領域

1nm (10^{-9} m) 1 μ m (10^{-6} m) 1mm (10^{-3} m) 1m

X線 0.1~1nm 可視光 380~780nm 赤外線 10~100 μ m




10 MEMS (Micro Electro Mechanical Systems)

半導体マイクロマシニング技術
内容: 各種薄膜の形成とエッチングの繰り返し
特徴: 高加工精度、大量生産、電子回路との整合性、従来設備の流用

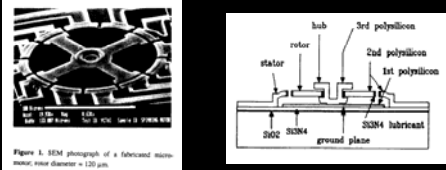


Figure 1. SEM photograph of a fabricated micro-motor, motor diameter = 120 μ m.

直径120 μ mの静電気で動かすモータ

IC-processed micro-motors: design, technology, and testing
Tai, Y.-C.; Fan, L.-S.; Muller, R.S. (U.C. Berkeley)
IEEE MEMS 1989, pp.1-6.




11 MEMSの一般的なコンセプト(考え方)

より小さく、より多く、より賢く
(小型化・並列化・集積化)

マイクロ・ナノマシン技術入門 / 藤田博之教授 著

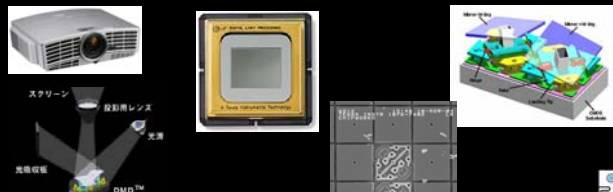



12 身近なMEMS技術の例 ① 小さなモーター

•インクジェットプリンタ



•プロジェクタ DMD (Digital Micromirror Device)





13 身近なMEMS技術の例 ② 加速度センサ

•車のエアバック

•任天堂 Wiiリモコン

14 日本のMEMS関連企業 結構たくさんあります。

残念ながら、Wiiコントローラ内のセンサは日本製ではありませんが・・・。

15 プロセスを行う場所：クリーンルーム

半導体製造技術 (FROM香川)

天井に設けたHEPA (high efficiency particular air) フィルタを通した空気を送り込み、クリーン度を保つ。

クリーン度は「クラス～」で示され、1ft³(30cm³)の空気中に存在する直径0.5μm以上の粒子の総数を表す。

発塵源の主要因は人間 (喫煙者は煙たがられる)

1フィート(30cm)立方の空気中の粒子

クラス1 : 粒子1個
クラス10 : 粒子10個
クラス100 : 粒子100個

16 ところで、この部屋はなぜ黄色い？

半導体製造技術 (FROM香川)

答えは後ほど

17 微細パターン形成プロセス

Si substrate

Si基板洗浄

Al thin film

電極薄膜形成

photoresist

レジスト塗布

UV

photo mask

レジスト現像

Al thin film

電極エッチング

18 半導体製造技術の中心はフォトリソグラフィ

Photolithography

写真

石版印刷

lith-, litho- 「石」の意味の語形成要素

-graphy 「画風・書法・記録法」の意味の名詞連結形

フォトリソグラフィ = 写真技術を応用した(石版)印刷

19 香川県で、リトグラフと言えば・・・

瀬戸大橋の色: ライトグレー

香川県立 東山魁夷 せとうち美術館

東山 魁夷 (1908 - 1999)

「道」(1950年)

「白馬の森」(1972年)

20 リトグラフの原理 (1798年にゼネフェルダーが発明)

基本は、水と油の反発の原理

ゼネフェルダーは、活版印刷を考え、インクを練る台として凝灰岩(石灰石)を購入していたが、その石に油性のクレヨンで書き付けをして、後に洗い落とそうとしたが痕が残ったままで、その部分に油分が付き、それ以外の部分に水がしみ込む事に気が付いた。

このリトグラフ(石版画)は、版を彫ったり削ったりせずに化学的処理で製版ができることから、またたく間に印刷分野に拡がりました。また、描く事だけで製版できる事から多くの画家達がこの技法で版画を制作しています。

アロイス・ゼネフェルダー (1771-1834)

①石版に
フェルトペンで描く

②硝酸アザピオムを塗る

③磨かす

④水を含ませたスポンジで
版面を濡らす

⑤インクをのせる

⑥バレンを使い、
版面の裏で磨く

21 半導体製造技術の中心はフォトリソグラフィ

Photolithography

写真

石版印刷
lith-, litho- 「石」の意味の語形成要素
-graphy 「画風・書法・記録法」の意味の名詞連結形

フォトリソグラフィ = 写真技術を応用した(石版)印刷

22 フォトリソグラフィの工程 I

①ウエハー上にレジスト滴下

②レジストをウエハー上に広げる
1st: ~500rpm/10s

③ウエハーを高速回転させ、
レジストを均質な厚みに塗布する
2nd: 2000~5000rpm/30s

④プリベークをして溶媒成分を蒸発させる
~90℃/20min(オープン)

23 フォトリソグラフィの工程 II

⑤ウエハー上にマスクをセット

⑥紫外線露光

⑦現像
1st: 5min, 2nd: 2min, 純水洗浄

⑧ポストベーク
110℃/~30min

24 フォトリソグラフィでこんな小さなものができます

60μm

10μm

3μm

円形形状のオリフィス
最小直径 3μm

微小流路
最小幅: 3~7μm, 最長: 8mm
(aspect ratio 1:1000)

30μm

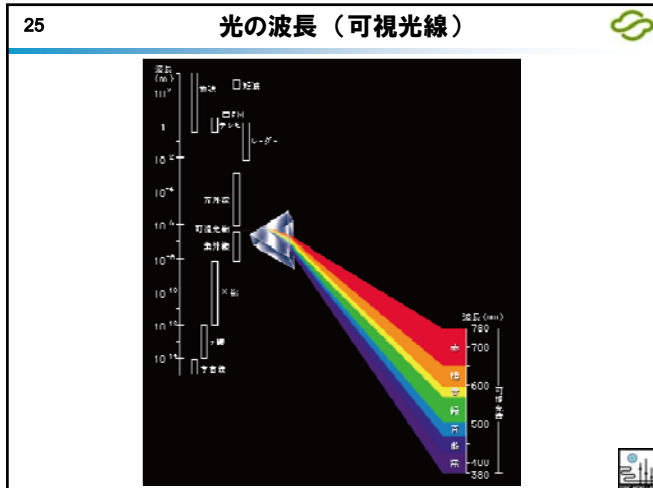
150μm

3μm

多層流路

並列流路

流路付き中空突起



27 マイクロ流体システム, μ TAS (Total Analysis Systems)

半導体製造技術 (FROM香川)

マイクロ流路 (50~200 μ m)

人の毛髪 (約100 μ m)

半導体製造技術をベースとした微細加工技術により、化学・生物学の実験室・プラントを一枚のチップ上に実現

血液1滴で高速診断

再生医療や創薬への応用 (細胞の操作&計測)

28 Computer Chip vs. Cell-culture Chip

ENIAC boards

ENIAC (Electronic Numerical Integrator and Computer): 世界最初のデジタル電子計算機 (1946)

バイオも小さくできるはず！

29 香川大学のMEMS研究設備

香川県科学技術研究センター内のメカトロ研究室 (約370m²)

- クリーンルーム: クラス1000、70m² (平成13年10月完成)
- 電気炉室、測定室、居室

バイオ・光学実験室 (約100m²)

クリーンルーム

バイオ実験室

香川大学のMEMS設備は、日本で5番目位の充実度！

30 寸法効果（スケール則）

マイクロチャネル (50~200 μ m)

人の毛髪 (約100 μ m)

おでんの大根はじっくり煮込む

細切り大根はすぐ煮える

パラメータ	寸法効果
質量	L^3
圧力	L^2
重力	L^3
慣性力	L^4
粘性力	L^2
表面張力	L
熱容量	L^3
熱伝達	L^2

寸法: L

31 Microfluidics (マイクロ流体工学)

マイクロチャネル: μm オーダーの断面

人の毛髪 (約100 μm) マイクロチャネル (50~200 μm)

- ・レイノルズ数: 低 (層流)
- ・圧力損失: 高
- ・比表面積, 比界面積: 高
- ・表面張力: 高

32 Research Targets of SyncMEMS Lab.

微細加工技術の開発・解析

- ≫ 微小物 (μm オーダー) の集積化技術
- ≫ 3次元露光法
- ≫ スパッタ法による機能性薄膜の成膜

マイクロデバイスの開発・評価

- ≫ 多層マイクロ流路
- ≫ パルプレスマイクロポンプ
- ≫ 多相流を用いたマイクロミキサ
- ≫ マイクロアトマイザ

加工要素応用

マイクロシステムのバイオ応用

- ≫ 細胞への遺伝子導入用マイクロチップ
- ≫ 染色体DNA伸長固定マイクロチップ
- ≫ ナノデバイスによる医療用検査システム

33 電気・機械 と バイオ の融合

クリーンルーム内での作業

クリーンベンチ内での作業

独立行政法人 科学技術振興機構 (JST)
重点地域研究開発推進プログラム・育成研究 (平成17~19年度)
地域イノベーション創出総合支援事業「シーズ発掘試験」(平成20年度)

**マイクロ構造を利用した
染色体DNA解析技術**

35 生物の不思議の興味に応える2冊

Newton ニュートン

想像を抱える生命装置, 100分の1ミリの世界
わかる細胞 図解細胞

太陽系以外の惑星がみえた! 人は「透明」になれるのか

2009

生物と無生物のあいだ 福岡伸一

読み始めたら止まらない 極上の科学ミステリー 生命とは何か?

茂木健一郎氏
内田 樹氏

36 細胞の基本構造

細胞の構造と機能をみてみよう

核, 小胞体, ミトコンドリア……, さまざまな小器官をもつ

37 細胞核

核は細胞の司令塔である
生物の設計図である遺伝情報が詰めこまれている

細胞核は細胞の中心に位置し、核膜で囲まれた領域である。核内には、遺伝情報を担うDNAが折り畳まれて染色体として存在する。また、核内には核小体や核膜孔などの構造が存在する。

核の構造と成分

核膜：細胞核を囲む二重膜構造で、核膜孔を介して核内外の物質のやり取りが行われる。

核小体：核内にある小さな構造体で、核糖体の合成と成熟に関与している。

核膜孔：核膜を貫通する構造で、核内外の物質のやり取りを調節している。

核内小体：核内にある小さな構造体で、核糖体の合成と成熟に関与している。

核膜孔の構造と機能

核膜孔は、核膜を貫通する構造で、核内外の物質のやり取りを調節している。核膜孔の構造は、核膜の二重膜と核膜孔複合体から構成されている。

核膜孔複合体：核膜孔を形成するタンパク質複合体で、核内外の物質のやり取りを調節している。

核膜孔の構造と機能

核膜孔は、核膜を貫通する構造で、核内外の物質のやり取りを調節している。核膜孔の構造は、核膜の二重膜と核膜孔複合体から構成されている。

38 DNAの構造

DNAの構造
遺伝子の本体「DNA」の構造を見てみよう
ワトソン、クリックらは、二重らせん構造を解明した

DNAの構造は、二重らせん構造である。二重らせん構造は、DNAの二つの鎖が互いに反対向きに巻き合っている構造である。二重らせん構造の直径は約2.4 nmである。

DNAの二重らせん構造

DNAの二重らせん構造は、DNAの二つの鎖が互いに反対向きに巻き合っている構造である。二重らせん構造の直径は約2.4 nmである。

DNAの二重らせん構造

DNAの二重らせん構造は、DNAの二つの鎖が互いに反対向きに巻き合っている構造である。二重らせん構造の直径は約2.4 nmである。

39 染色体DNAの構造とDNA伸長技術

細胞中のDNA（ヒト細胞1個）

- 46本の染色体
- 総延長2m
- 平均4 cm、最長8 cm
- 二重らせんの直径2.4 nm

染色体の形態観察から
ゲノム解析に移行するニーズ・市場

DNA伸長技術
(FISH・遺伝子欠失・染色体形成原理の解明)

ゲノム解析・遺伝子欠失・染色体形成原理の解明

ゲノム解析・遺伝子欠失・染色体形成原理の解明

40 新しい染色体診断

お汁屋の新しい染色体診断 (JST BEAM)

正常

癌

正常

癌

正常

癌

正常

癌

41 新しいファイバFISH法と遺伝子診断技術の確立を例に

従来法: nuc ISH

遠くへ(転座)

近い? 遠い?

最も困るのは、偽陰性 (診断の現場の実情)

新提案: fiber FISH

遠い!

実は陽性だった!

42 遠心力で染色体を伸ばします

HeLa細胞由来第7染色体のセントロメア部のFISH像

・糸状の染色体は、遠心ズリ応力により板上の複数の線状凸部と底部を渡りながらファイバ化し、凸部から物理吸着を受けて懸架された

・懸架されたファイバは安定に保持され、FISH処理に適した(洗浄や、室温から60度までの加温と冷却に耐性であった)

DNA伸長固定キット
DNA伸長固定用
スライドガラス

NSG GROUP 日本板硝子

スピン延伸装置

DNA伸長固定用スライドガラス

日本板硝子株式会社

44 種々の染色体変異と伸長染色体の応用可能性

① 正常染色体 ② 異常染色体 (増幅) ③ 異常染色体 (欠失) ④ 異常染色体 (転座)

分解能 ~10kbの網羅的・発見的解析

	増幅・欠失	転座
CGH	○	×
伸長染色体の繰り返し配列マッピング	○	○

ユニバーサルな変異検出パネル

→ 初めからゲノムと同様の配列
→ 増幅・欠失・転座の諸変異に対応
→ プローブを節約できる

45 成果例: 染色体DNA伸長固定用スライドガラス

DNA伸長固定キット
DNA伸長固定用
スライドガラス

ヒト細胞 1 個中のDNA
・総延長2m
・二重らせんの直径2.4nm

高分解能 (従来の100倍以上)
高7プローブ結合能 (従来の5倍)

図2 サンプル顕微鏡イメージ Mino細胞 (t(11;14) (q13;q32) 転座)

CCND1 IgH DAPI

直径3cm

Point マイクロ凹凸構造 (レコード盤の溝)

応用分野

- ・コピー数多型に基づく個人差の検出
- ・染色体異常に起因する癌・その他の疾患の診断
- ・DNA-蛋白質結合検出
- ・エピジェネティック制御の分析

46 研究成果は、全世界に向け発表

国際会議

- ・μTAS2004 in Malmö, Sweden
- ・μTAS2005 in Boston, USA
- ・InterPACK05, San Francisco, USA
- ・CME2005 in Kagawa, Japan
- ・KJC, FE5 in Seoul, Korea
- ・MEMS2006 in Istanbul, Turkey
- ・ISMNT-2 in Hsinchu, Taiwan
- ・MMS2006 in Okinawa, Japan
- ・MIPE2006 in Santa Clara, USA
- ・NANO9 in Basel, Switzerland
- ・μTAS2006 in Tokyo, Japan
- ・MEMS2007 in Kobe, Japan
- ・Transducers'07 in Lyon, France
- ・μTAS2007 in Paris, France
- ・MEMS2008 in Tucson, USA
- ・μTAS2008 in San Diego, USA

国内学会

- ・日本機械学会
- ・電気学会
- ・化学とマイクロ・ナノシステム研究会
- ・日本AEM学会

47

University of Michigan, USA

UC, Berkeley, USA

University of Freiburg, Germany

ETH Zürich, Switzerland

48

鈴木研究室ロゴマーク

主要研究テーマの3要素である

1. マイクロ流路
2. フォトリソグラフィ
3. 生体細胞・分子

を組み合わせる風景画風にまとめました。

SYNC MEMS → シンク・メムス

Synchronization / Synchronized
同期化
(人、デバイス、分野を融合)

Think MEMS
MEMSを考える
(考えるMEMS)



くわしくは・・・、WEBをチェック！

NEWS
研究概要
研究業績
競争的資金獲得状況
など

<http://www.eng.kagawa-u.ac.jp/~suzuki/>

SYNC MEMS

検索



1. 大学における研究の具体例を紹介しました。
ーマイクロマシンの作り方とバイオ応用ー
2. 研究活動の楽しさをアピールしたつもりです。
「この先生、楽しそうに話すなー。」と思ってもらえました？
3. 折角の機会なので、いくつかの言葉を覚えてね。
 - MEMS (Micro Electro-Mechanical Systems) 微小電気機械システム
 - Photolithography フォトリソグラフィ (マイクロマシン)
 - μ TAS (micro Total Analysis Systems) マイクロタス
4. 香川大学の凄いところを紹介します。
香川大学のMEMS設備は、日本で5番目位の充実度！

今、何をすべきか。
広い視野・深い洞察力が求められています。

