

令和元年6月12日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K04919

研究課題名(和文) 樹脂構造体を用いたがんの早期診断のための安価なマイクロ予備濃縮器の検討

研究課題名(英文) Study on low-cost micropreconcentrator using polymer microstructure for early cancer diagnosis

研究代表者

李 相錫 (LEE, Sang-Seok)

鳥取大学・工学研究科・教授

研究者番号：50625233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Si構造体を鋳型とし、2種類の樹脂を用いたダブルレプリカ法を開発して樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の作製に成功した。Si構造体の鋳型にPDMS樹脂を入れ、雌型のデバイスを作製する。その雌型のデバイスにNOA63という樹脂を入れてUV硬化を行い、Si構造体と同じ構造を持つ樹脂構造体を得る。本研究ではダブルレプリカ法の作製条件とプロセスを確立し、Si構造体の形状と寸法を3 $\mu$ m以下に抑える転写結果を得た。また、ガス脱着時間の短縮を行うためマイクロヒータの有効性を検討した。その結果、厚さ5 $\mu$ mから10 $\mu$ mのCu線からなるヒータであれば1Vの電圧で11から35秒で300 $^{\circ}$ Cまで上がることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により2種類の樹脂を用いるダブルレプリカ法という新しいマイクロ流体デバイスの作製法が確立できた。本新しい作製法を用いて本研究対象であったマイクロ予備濃縮器のみならず様々なマイクロデバイス作製への応用が期待できる。また本作製法は鋳型を繰り返し利用するため資源やエネルギーの削減にもつながる。さらに安価なデバイス作製の可能性を示したため樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器による呼気分析法によるがん診断法が確立できれば、安価で容易にがんの早期診断が可能になる。がんの早期診断の他にも低濃度のガスセンシングまたはほろ過などへの応用も可能であるため社会で必要とする汎用性が高い研究であると考えている。

研究成果の概要(英文)：A double replica method was developed and applied to obtain a polymer based micropreconcentrator. We successfully fabricated the polymer microstructure micropreconcentrator based on Si mold. In the fabrication, first PDMS is poured into Si mold and we obtain female type mold made by PDMS. Then, we pour NOA63 polymer into PDMS female type mold and harden by UV irradiation. Finally, by peeling off NOA63 from PDMS female type mold, we obtain a polymer microstructure micropreconcentrator, which is the same structure to Si microstructure micropreconcentrator. In this study, we established double replica method including fabrication process conditions and obtained precise microstructure transfer results with less than 3  $\mu$ m in dimensions difference before and after transfer. Moreover, we also investigated applicability of microheater to shorten gas desorption time. As a result, we could obtain 300 degrees within 11-35 sec in case of 5-10  $\mu$ m thick Cu heater and 1V voltage apply.

研究分野：マイクロ・ナノ科学

キーワード：マイクロ予備濃縮器 呼気分析 ダブルレプリカ法

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本では近年、がんは病死原因の第1位であり、その罹患率は増加している。しかし、早期診断や健康診断などによりがんによる死亡率は年々減少する傾向を示している。がんによる死亡率をさらに減少させるためには早期発見が必要不可欠であり、様々な診断法が開発されつつある。そのなかで呼吸から排出される揮発性有機ガスを検出し、診断を行う方法が様々なメリットがあり、注目されている。最近ではその診断法は乳がんの診断にも有効であるとの研究結果が報告された (M. Phillips et al., *J. Breath Res.*, **4**, 026003, 2010)。特に呼気による診断は放射線の被ばくや苦痛もないためヒトに負担を与えない。しかし、図1のように現在医療現場で呼気を捕獲する際に使用する濃縮器は大き

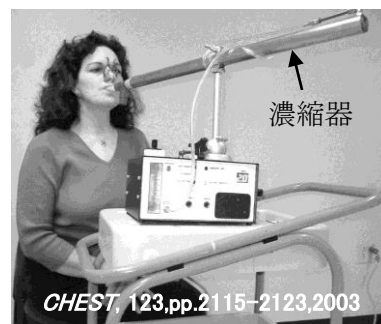


図1. 呼気を捕獲している様子

きさが大きい。既存の予備濃縮器を最近では MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 技術を用いて小型化・高性能化する研究が行っている。そのなかで Si の 3 次元微細構造体を用いて呼気からの揮発性有機ガスの捕獲面積を増やしたマイクロ予備濃縮器は小型であり、性能の面でも優れているとの報告 (B. Alfeeli et al., *IEEE Sensors Journal*, **11**, pp.2756-2762, 2011) がある。しかし、Si の 3 次元微細構造体を用いた既存の MEMS マイクロ予備濃縮器においてその性能を最大化するための 3 次元微細構造体の形状や配置はまだ最適化が不十分であった。そこで我々は粒子トレーシングモデルを用いた有限要素法シミュレーションモデルを作製し、3 次元微細構造体における揮発性有機ガス分子の吸着量を初めて定量的に計算した。その手法を用いて花びら型の 3 次元微細構造体を提案し、配置による性能評価結果を発表した (N. Kakita et al., *Proc. of IEEE Sensors 2013*, pp.822-825, 2013)。

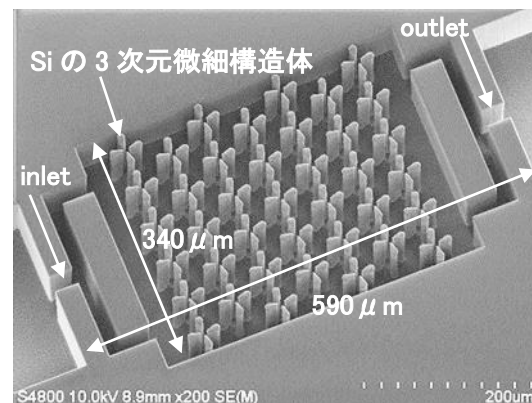


図2. Si の 3 次元微細構造体を用いたマイクロ予備濃縮器の SEM 写真

シミュレーション結果の検証のため花びら型の Si 微細構造体を持つマイクロ予備濃縮器の作製を行った。その作製結果を図2に示す。図2に示した Si 微細構造体の表面には TENAX という揮発性有機ガス分子の吸着剤を塗布する。その塗布後の SEM 写真を図3に示す。図2に示したマイクロ予備濃縮器を用いて 5ppb のトルエンガスを ppm オーダー濃度が検出限界である通常のカクロマトグラフィー装置により検出を確認している。

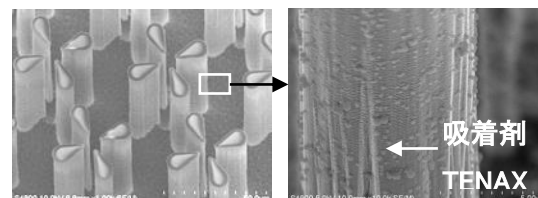


図3. (左) 花びら型 Si 3 次元微細構造体の拡大 SEM 写真、(右) 吸着剤 TENAX の塗布後の SEM 写真

Si 微細構造体を用いたマイクロ予備濃縮器の場合、ppb レベルの揮発性有機ガスの検出は可能であることは検証されているが、Si のドライエッチングのため高価の装置が必要であり、吸着剤である TENAX の均一な塗布が容易ではない問題点がある。また、揮発性有機ガスの脱着のためマイクロ予備濃縮器を 300°C まで加熱する必要がある。しかし、マイクロ予備濃縮器の加熱にはステンレス製の治具ごと加熱するためガス脱着に 3 時間と長い時間がかかる問題がある。

### 2. 研究の目的

本研究はヒトの呼気に含まれる微量の揮発性有機ガスを検出することで、がんの早期診断を行うスキームにおいて、キーデバイスであるマイクロ予備濃縮器の開発を目的とする。ヒトはマイクロ予備濃縮器につながっている管に呼気を吹き付け、マイクロ予備濃縮器により呼気に含まれる揮発性有機ガスを捕獲する。捕獲された揮発性有機ガス成分を汎用のガスクロマトグラフィー装置を用いて分析することで、がんの診断が可能になる新しいがん診断スキームである。がんの早期診断のためには呼気に含まれる揮発性有機ガスを極低濃度から検出する必要があるためマイクロ予備濃縮器の性能が最も重要になる。本研究では樹脂構造体を揮発性有機ガスの吸着体としてマイクロ予備濃縮器に応用し、マイクロ予備濃縮器の低価格化と高性能化を図る。

本研究では、樹脂構造体を用いて安価なマイクロ予備濃縮器を得るため作製方法を確立することを主研究目的とする。また、Si またはカーボンナノチューブ構造体を持つマイクロ予

備濃縮器との性能を比較し、樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器が既存のマイクロ予備濃縮器の代替デバイスとしての有用性の検討も本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

本研究の目的である樹脂構造体を用いて安価なマイクロ予備濃縮器を得るため下記の研究課題を設定した。

- (1) Si 微細構造体を型とし、樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の作製プロセスの確立を図る。
- (2) マイクロ予備濃縮器にマイクロヒータを備えて揮発性有機ガスの脱着時間を短縮させるためマイクロヒータの有効性を検討する。
- (3) 作製された樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の性能評価を行い、Si や CNT からなる他のマイクロ予備濃縮器の代替デバイスとしての有効性を検討する。

上記の課題を解決するためまず樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の作製プロセスを設計し、作製技術を確立する。設計した作製プロセスの概略を図4に示す。図4(a)に示している Si 基板の作製は京都大学ナノテクノロジーハブ拠点などの共同設備を利用する。本研究で確立させる作製プロセスは図4(b)と図4(c)である。これらは通常のレプリカ法と異なり、PDMS と NOA63 という2種類の樹脂を用いる。我々はこの作製法を「ダブルレプリカ法」と呼ぶ。2種類の樹脂を連続で転写してマイクロ流体デバイスを作製

する例は殆どない。そのため研究開発速度を加速させる目的で Si の3次元微細構造体を用いたマイクロ予備濃縮器の研究開発を共同で行った韓国化学研究院情報電子素材研究センターの薄膜材料研究グループ (Jeong-O Lee グループ長は本研究の研究協力者) の協力もいただく。

次に樹脂構造体に吸着された揮発性有機ガスを短時間に脱着させるためマイクロヒータの有効性を検討する。マイクロヒータは図4(d)にあるガラス基板上に備える予定である。作製の前に有限要素法によるシミュレーション手法を用いて有効性の検討を行う。

作製プロセスが確立された後は、設計した6種類のモデルに基づいて Si でマイクロ予備濃縮器を作製し、鋳型を用意する。各々の Si マイクロ予備濃縮器においてダブルレプリカ法を応用し、樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の作製を行う。作製された樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の性能評価を行う。そのため初年度にガスクロマトグラフィー装置を購入し、セットアップを構築し、動作確認を予め行う。動作確認時は Si 構造体を持つマイクロ予備濃縮器を用いる。

マイクロ予備濃縮器の性能評価時最終的には ppb オーダーのトルエンなどのガスをサンプルガスとして用いる。また性能評価時、ガス脱着のため樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器を加熱する必要がある。しかし、樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の耐熱性 (NOA63 樹脂の耐熱性)、加熱による変化、脱着温度 (Si とカーボンナノチューブ構造体の場合は 300°C) と加熱時間 (Si とカーボンナノチューブ構造体の場合は実験では 90 分、ジグを含む) において未知であるため条件出しのための実験を実施する。問題なく樹脂を持つマイクロ予備濃縮器の性能評価が可能になった場合は Si とカーボンナノチューブ構造体を持つマイクロ予備濃縮器の性能とも比較し、その有効性を検討する。

### 4. 研究成果

平成 28 年度には実験系の構築ができた。まず、購入したガスクロマトグラフィー装置のセットアップ (組立、ガスライン、制御ソフトの設定) を行った。また、ppm オーダーのトルエンガスを用いて動作確認を行った。次にマイクロ予備濃縮器に吸着された揮発性有機ガスの脱着のためには 300°C 以上の加熱が必要である。現状ではサース材料で作製した治具にデバイスを入れて加熱するため少なくとも 1 時間以上の時間がかかる。脱着時間を短くするためマイクロ予備濃縮器に備える予定のマイクロヒータの有効性について有限要素法シミュレーションによる検討を行った。マイクロヒータの材料は Pt と Cu を検討した。適切なマイクロヒータ線の厚みや幅を求めるため 5 分以内に 300°C まで加熱可能という条件の下で検討を行った。シミュレーションモデルではヒータ線の厚みを 0.5  $\mu\text{m}$ 、5  $\mu\text{m}$ 、10  $\mu\text{m}$  の3種類を考慮した。またヒ

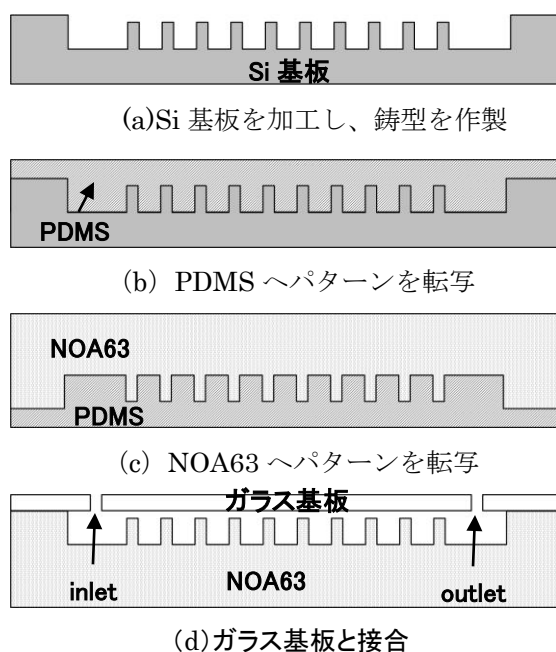


図4. マイクロ予備濃縮器の試作プロセス

一タ線の幅は  $50\ \mu\text{m}$ 、 $75\ \mu\text{m}$ 、 $100\ \mu\text{m}$  の 3 種類を検討した。シミュレーションでは  $1.0\text{V}$  を印加し、5 分間の時間変化に対する温度変化を計算した。その結果、マイクロヒータの材料が Pt で線幅が  $50\ \mu\text{m}$ 、 $75\ \mu\text{m}$ 、 $100\ \mu\text{m}$  の場合、いずれの線厚に対しても印加電圧  $1\text{V}$  では  $300^\circ\text{C}$  まで達成できなかった。しかし、厚さ  $0.5\ \mu\text{m}$  の場合、電圧を  $10\text{V}$  に上げることで  $100$  秒ほどで  $300^\circ\text{C}$  まで加熱できることがわかった。一方、マイクロヒータの材料が Cu であり、線幅が  $50\ \mu\text{m}$  の場合、厚さが  $0.5\ \mu\text{m}$  ではやはり  $10\text{V}$  までの電圧が必要であることがわかった。しかし、マイクロヒータ部分の最高温度が  $1240^\circ\text{C}$  まで上がり、Cu の融点が約  $1085^\circ\text{C}$  であるため断線の恐れがあるため印加電圧を下げる必要がある。厚さが  $10\ \mu\text{m}$  と  $5\ \mu\text{m}$  の場合は、 $300^\circ\text{C}$  まで達する時間が各々約  $25$  秒と  $75$  秒であった。厚さが  $5\ \mu\text{m}$  または  $10\ \mu\text{m}$  である Cu によるヒータ線の作製にはめっき工程が必要である。ヒータの線幅が  $75\ \mu\text{m}$  と  $100\ \mu\text{m}$  の場合も  $11\text{-}35$  秒で  $300^\circ\text{C}$  を得ることが確認できた。

平成 29 年度にはマイクロ予備濃縮器の作製プロセスの確立を行った。PDMS と NOA63 の 2 つの樹脂を使用するダブルレプリカ法によるマイクロ流体デバイスの作製例はあまりなく、初めての試みだったためまず作製に必要なプロセス条件確立実験を実施した。樹脂によるマイクロ予備濃縮器性能の比較評価のため Si 構造体からなるマイクロ予備濃縮器 6 種類のモデルとカーボンナノチューブからなるマイクロ予備濃縮器 1 種類モデルも作製した。作製された Si とカーボンナノチューブベースのマイクロ予備濃縮器において濃度  $1\text{ppb}$  の VOC ガスが 3 種類混合されたガスサンプルを用いて性能確認も行った。その結果、Si ベースのマイクロ予備濃縮器では構造体を千鳥配置した 2 つのモデルを使用した場合のみ  $1\text{ppm}$  濃度の検出能力を持つガスクロマトグラフィーにより  $1\text{ppb}$  の混合ガスが検出された。さらにカーボンナノチューブベースのマイクロ予備濃縮器においても  $1\text{ppb}$  の混合ガスが  $1\text{ppm}$  濃度の検出能力を持つガスクロマトグラフィーにより検出できた。これらの結果はシミュレーションによる計算結果とも一致し、我々が提案した花びら型の微細構造体設計結果の優位性が証明できた。また樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の性能評価の指標にもなるため有意義な実験結果を得たと考える。さらにカーボンナノチューブベースのマイクロ予備濃縮器の性能が Si ベースのマイクロ予備濃縮器の性能より優れた性能を示した結果も我々のシミュレーションによる計算結果とも一致するもので初めて実験で確認できた。

平成 30 年度には、平成 29 年に行った作製プロセス条件出し実験結果に基づいて PDMS と NOA63 の 2 つの樹脂を利用するダブルレプリカ法の作製プロセスを確立し、再現性の確認実験も実施した。実験には設計した形状と配置がそれぞれ違う 6 種類の Si ベースのマイクロ予備濃縮器全てにおいてダブル転写法を応用した。しかし、鋳型とする 1 種類の Si 構造体を持つマイクロ予備濃縮器が実験中破損されたため 5 種類の樹脂構造体を持つマイクロ予備濃縮器の作製に成功した。確立した作製プロセスは下記の通りである。

- (1) PDMS プレポリマーと硬化剤を重量比  $10:1$  の比率でボルテックスミキサーを用いて入念に混ぜ合わせ、PDMS を作製する。この手順に不備があった場合、後に PDMS に熱を加えた際、硬化せずに液状のままになる恐れがある。鋳型として用いる Si 製デバイスは縦  $2\ \text{cm}$ 、横  $1\ \text{cm}$  ほどの大きさの長方形であり、それに流し込む樹脂ケースの大きさが縦  $8.8\ \text{cm}$ 、横  $6.8\ \text{cm}$ 、高さ  $2.8\ \text{cm}$  であるため PDMS は  $15\ \text{ml}$  ほど作製し、ボルテックスミキサーで  $25\sim 30$  分ほど攪拌する。
- (2) 真空装置を用いて PDMS において脱泡を行う。気泡を十分に抜かなければ Si 製デバイスに PDMS を流し込む際に気泡が妨害して微細構造体に PDMS が流れ込まず、うまく転写できない恐れがある。
- (3) 鋳型である Si 構造体のマイクロ予備濃縮器に PDMS を流し込み、再度脱泡工程を行う。鋳型のデバイスが地面に対して平行か、PDMS に浮いていないか確認する。
- (4) オープンで 1 時間 30 分、 $60^\circ\text{C}$  の条件で加熱して PDMS を硬化させる。適切な温度、時間よりも低ければ PDMS は十分に硬化せず、高ければ過剰に硬化してしまい、後に Si 構造体のマイクロ予備濃縮器から PDMS を剥離する際に微細構造体から PDMS が剥がれなくなる。
- (5) 硬化した PDMS を Si 構造体のマイクロ予備濃縮器から剥離して、PDMS からなる雌型が完成する。PDMS からなるデバイスは Si 構造体のマイクロ予備濃縮器と凹凸が逆転しており、Si 構造体のマイクロ予備濃縮器の花びら状の柱は PDMS からなるデバイスでは窪んでいる状態となる。
- (6) PDMS 製の雌型を鋳型として NOA63 を流し込み、UV 光を様々な角度から当てて NOA63 を硬化させる。UV 光の光量が弱い、角度が悪く微細構造体部分に UV 光が当たっていない等の問題があると、3 次元微細構造体が硬化せず崩れてしまうため注意する。

- (7) NOA63 を PDMS からピンセットを用いて剥離する。

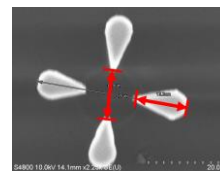
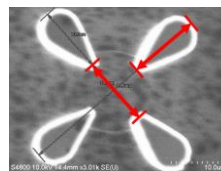
完成した NOA63 からなる樹脂構造体を持つマイク



(a) Si 構造体 (b) PDMS 構造体 (c) NOA63 構造体

図 5. Si、PDMS、NOA63 からなる構造体の SEM 像

ロ予備濃縮器、PDMS からなる雌型のデバイス、  
 鋳型として使った Si 構造体を持つマイクロ予備  
 濃縮器の SEM 像を図 5 に示す。SEM による観察  
 のため樹脂からなるデバイスは導電性の物質でコー  
 ティングしてある。図 5(c)に示しているように  
 一部構造体に欠損はあるが（構造体総数に対して  
 は性能には影響がないと思われるごく一部）、樹脂  
 構造体を持つマイクロ予備濃縮器は問題なく作製  
 できたと判断する。また鋳型である Si 構  
 造体を持つマイクロ予備濃縮器（図 5(a)）



(a) Si 構造体 (b) 樹脂構造体  
 図 6. Si 構造体と樹脂構造体の拡大像

と比較した結果、形状や寸法に殆ど差がなく  
 構造体が転写できた。Si 構造体と  
 NOA63 の樹脂構造体の拡大 SEM 像と寸  
 法を測定し比較した結果を図 6 と表 1 に示  
 す。表 1 に示すように Si 構造体より樹脂

表 1. Si 構造体と樹脂構造体の測長結果

	高さ	幅	ギャップ
Si製( $\mu\text{m}$ )	72.2	13.0	13.6
NOA63製( $\mu\text{m}$ )	69.2	13.2	12.7
差( $\mu\text{m}$ )	3.00	-0.20	0.90

構造体が数  $\mu\text{m}$  小さくなっていましたが、デバイスの性能には影響がないと判断する。次に作製された樹脂構造体も持つマイクロ予備濃縮器の性能を確認するためガス吸着と分析実験を行った。5ppb のトルエンガスサンプルを構造体も持つマイクロ予備濃縮器に吸着させ、ガスマスクロマトグラフィーを用いて分析を行った。その結果、NOA63 樹脂の成分とトルエンが同時に検出された。ガスサンプルの脱着のためにはマイクロ予備濃縮器デバイスを 300°C に加熱するが、その際に NOA63 から化学成分が出ることがわかった。そのため Si 構造体も持つマイクロ予備濃縮器におけるガス脱着温度 300°C は樹脂構造体のマイクロ予備濃縮器に適する温度に変える課題が明らかになったため、脱着温度を 100°C と 200°C また脱着温度 100°C、200°C、300°C において加熱時間を 30 分、1 時間に減らし、5ppb のトルエンガスを用いて検出実験を行ったが、明確な分析はできなかった。今後脱着条件もしくは脱着方法を見直す必要がある。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 3 件)

- ①平川 裕基, Jeong-O Lee, 李 相錫, ダブルレプリカ法を用いたマイクロ予備濃縮器の作製, 第 66 回応用物理学会春季学術講演会, 2019.
- ②Sang-Seok Lee, Micropreconcentrator based cancer diagnosis, IEEE NEMS 2018, 2018.  
(招待講演)
- ③Sang-Seok Lee, Breath analysis based on micropreconcentrator for early cancer diagnosis, Proc. of SPIE Photonics West 2018, pp. 1049116(1)-1049116(7), 2018.  
(invited paper)

## 6. 研究組織

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 李 ジョンオ  
 ローマ字氏名 : (LEE, jeong-o)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。