

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K21191

研究課題名(和文)多項目検出のためのMEMS光バイオセンサーの研究

研究課題名(英文)Optical biosensor with MEMS device for multiple-item detection

研究代表者

雨宮 嘉照 (Amemiya, Yoshiteru)

広島大学・ナノデバイス・バイオ融合科学研究所・特任助教

研究者番号：20448260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：多項目検出の光バイオセンサーの実現を目指して、シリコン基板上に光リング共振器を格子状に集積した光回路を作製した。作製した回路を用いて、簡単な多項目の対象として温度とショ糖濃度の検出について実証した。さらにバイオセンシングで必要となる溶液制御のために、低電圧で動作するような構造の微小バルブを付加させた流路について、Micro Electro Mechanical Systems(MEMS)技術を用いた作製工程を検討し作製可能な工程を決定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

提案素子は既存の微細加工技術で作製可能なので、多項目のバイオ物質の検出が安価で簡易に実現できる可能性を示唆しており、小型の生体モニタリング機器や疾病検査機器の開発につながると期待される。また、個別の技術である光学素子を集積化した光回路は通信分野などへ、バルブ付加の流路はさらなる微細化や低電圧化により化学反応を微細な空間で行うマイクロリアクターなど広範囲の分野への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：A photonic integrated circuit with arrayed optical ring resonators was fabricated to realize multiple-item biosensors. The detection of temperature and sucrose concentration was demonstrated as a simple target of multiple-item. Fabrication process of a fluid channel with low-voltage operation microvalves using Micro Electro Mechanical Systems(MEMS) technology was investigated for solution control necessary for biosensing and the process which enable the fabrication was fixed.

研究分野：光エレクトロニクス

キーワード：バイオセンサー 光エレクトロニクス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

光通信分野などにおいては、シリコン LSI チップの作製で培われた微細加工技術を応用してシリコン基板上に光学素子を集積化させる技術であるシリコンフォトニクス技術を用いて、光集積回路を安価に実現する試みがなされている。さらに、この技術は小型な光学素子を用いたバイオセンシング分野の研究にも応用されている。シリコンフォトニクス技術によりバイオセンシングが安価に実現できるようになり、生体モニタリングや家庭内の疾病検査機器などの開発につながり、超高齢化社会での医療費増加などの問題が軽減されると期待される。小型光学素子を用いたバイオセンサーについては様々な研究がなされているが、抗原抗体反応等の生体反応を用いたバイオ物質のセンシングについては、ほとんどが単一項目のバイオ物質を対象としており、Lab-on-chip として数個のセンサーが集積された多項目を目指した研究では、一つのセンシング部につき溶液の導入口が個別に必要な構造で集積化の点に問題があるなど、広範囲の分野に実用化できる段階にはない。

2. 研究の目的

多項目の光バイオセンシングの実現を目指して、シリコン基板上に光リング共振器を格子状に集積し、さらに溶液制御のために Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) 技術を用いて微小バルブを付加させた流路を基板上に形成することを目的とする。最終的な目標となる図 1 に示すような検出機器を念頭に置いて、バイオ物質の検出用のリング共振器と送液のための流路の部分の素子作製に注力し、多項目センシングに必要な性能を満たすように各素子の構造を決定し作製工程の確立を目指す。作製した素子を用いて、光学素子の一つである光導波路の導波損失や光リング共振器の性能指数などの光学特性を評価し、シリコン基板上へ導入する溶液や素子環境を変化させることにより多項目センシングについて検証する。

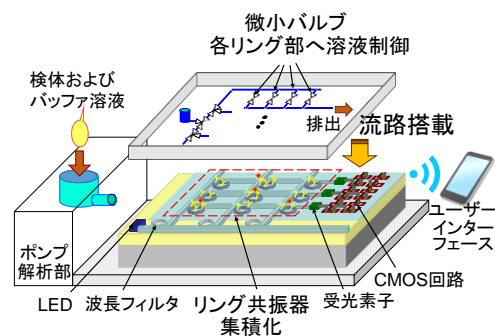


図 1 多項目検出バイオセンサー概略図

3. 研究の方法

(1) 光リング共振器の集積化および光学測定

シリコン基板上の光学素子の集積化のために、シリコン微細加工技術用の描画装置やエッチング装置等の真空装置を用いて、Silicon-on-insulator (SOI) 基板上に光導波路やリング共振器の素子パターンを形成する。光学シミュレータを用いて、素子構造の最適化や動作性能を見積もり、所望の素子構造が作製可能となる工程を探索し、側壁粗さ及び導波損失を低減させるように作製工程を改善する。光学特性の評価や実際のセンシング性能の評価については、波長可変半導体レーザーを入力光として、出力光を InGaAs ディテクタや光スペクトルアナライザを用いて検出して行う。

(2) 微小バルブ付加流路の作製と動作電圧の評価

多項目の検出を行うには、溶液を制御することにより各リング共振器上に異なる溶液を送液する必要がある。そのために、微小バルブを付加させた流路の作製を行う。リング共振器のサイズと同程度の数十 μm 幅の流路が必要なので、フォトレジストおよび紫外線露光装置にてパターンニングを行い、形成されたフォトレジストのパターン自体を流路として用いる。微小バルブの部分については、簡単な物理的な計算により動作電圧を見積もり、低電圧で動作する構造の素子を作製する。

4. 研究成果

(1) 光リング共振器素子の集積化および交差導波路構造の検討

光リング共振器を格子状に集積化させるためには導波路の交差部分が必要で、断面形状が通常の矩形だと交差部で光損失が大きくなる。この光損失を低減させるために、導波路断面構造を二段階の凸型構造に、上面構造を交差中央部の導波路幅を太くする構造とした。時間領域差分法を用いた光透過率に関する光シミュレーション結果を図 2 に示す。入射光を一つの入力導波路だけに設定し、交差導波路を透過して反対側まで導波した光をモニターすることによりシミュレーションの値を求めた。通常の導波路幅より交差導波路幅 W_w を大きくしたほうが、透過率が高くなり交差導波路 1 個につき TE モードで $W_w \sim 1100\text{nm}$ のとき 98%、TM モードで $W_w \sim 1400\text{nm}$ のとき 92% の透過率

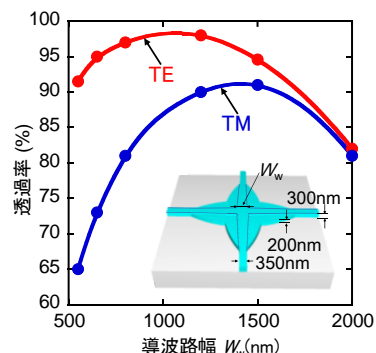


図 2 交差導波路 1 個に対しての光透過率の導波路幅依存性

が得られた。抗原抗体反応を用いたバイオセンサーでは、 8×12 の 96 ウェルプレートがしばしば用いられているので、集積化サイズとして 8×12 の場合について光損失が最大となるときの透過率を計算した。光が最大で 20 箇所の交差部を導波するので TE モードで $(0.98)^{20} \sim 0.67 = 67\%$ 、TM モードで $(0.92)^{20} \sim 0.19 = 19\%$ になる。交差導波路の構造は電子線描画とドライエッチングを二回行うことにより形成でき、集積化した光リング共振器素子の光学顕微鏡像と導波路交差部の Scanning electron microscope (SEM) 像を図 3 に示す。多項目検出のために、各リング共振器の設計を共振波長が異なるように設定し、共振波長からリング共振器が識別できるようにした。リング共振器上に異なる物質の溶液を流すことにより、溶液中の物質とリング共振器および共振波長の間に対応関係ができ、多項目検出が可能となる。実際に共振特性を測定したところ、各リング共振器で共振波長が異なっていることが確認できた。入出力ポートを変更することにより、光が導波する交差導波路の個数も変更でき、光出力強度の測定から交差導波路の損失が評価できる。その結果、交差導波路 1 個につき TM モードで透過率 63% が得られた。

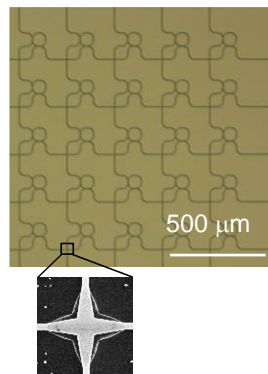


図 3 集積化リング共振器の光学顕微鏡像と交差導波路 SEM 像

(2) 多項目検出の実証

リング共振器はアレイ状に配置されているので、上部クラッド層の領域を各素子で異なるように追加加工することができる。上部クラッド層は spin-on-glass (SOG) のシリコン酸化膜で形成し、マスクレス紫外線露光とフッ酸処理にて領域が異なるように加工した。上部クラッドの領域を変更する事により、多項目だけでなく検出可能な感度領域の拡大についても検討した。多項目検出の実証は、共振特性の温度依存性とショ糖濃度依存性を測定することにより行った。作製した素子の温度変化はペルチェステージで制御し、ショ糖濃度変化はシリコーンゴムの一種であるポリジメチルシロキサン (PDMS) で作製した簡易な流路を素子上に貼り付け、濃度の異なる溶液を送液して行った。測定した共振特性から共振波長のシフト量をプロットした結果を図 4 に示す。温度依存性は 20°C の時を基準値とした。クラッド層の領域に対する依存性が小さいが、シリコンの屈折率の温度依存性がクラッド層の温度依存性より大きく、クラッド層の影響が少ないことが原因だと考えられる。ショ糖濃度変化に対しては、検出感度の値が最小で $0.003\text{nm}/\%$ 、最大で $0.045\text{nm}/\%$ と 10 倍以上の差が得られた。ショ糖濃度の変化では、クラッド層のない領域が検出部分となるので、検出感度の値がクラッド層のない領域の面積比にほぼ比例している。現状の測定では波長可変レーザーを用いているが、波長固定で測定する場合には、感度が良すぎると高濃度では半値半幅以上に共振波長がシフトしてしまい、光出力強度変化が小さくなって測定できない。したがって、検出感度の異なる素子が必要となり、上記の結果は 10 倍以上異なる濃度範囲の測定が可能であることを示唆している。簡単な多項目の対象として、温度とショ糖濃度の検出について確認ができたが、バイオ物質に対しても、感度向上を目指してビオチン-アビジンを用いた測定を行い、以前の研究と同等の検出感度が得られることは確認している。

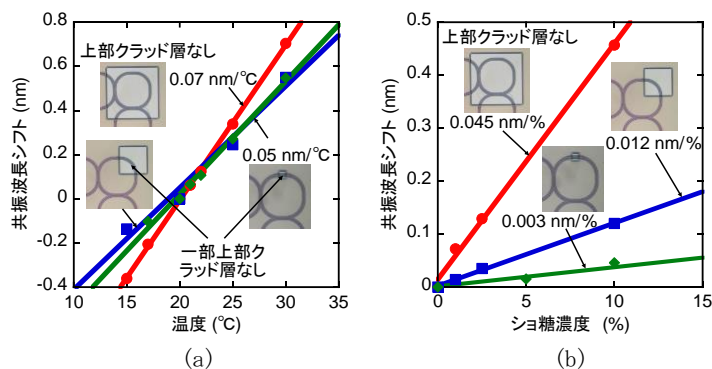


図 4 共振波長シフトの (a) 温度依存性と (b) ショ糖濃度依存性

(3) 微小バルブ構造の動作電圧

微小バルブの構造としては、バルブが基板に対して横方向に動作する構造と、縦方向に動作する構造について検討した。図 5 にそれぞれのバルブについての上面と断面の概略図を示す。提案する横方向動作のバルブは、くし歯型形状のアクチュエータで、固定くし歯と可動くし歯間の静電場により動作し、縦方向動作バルブは、平行円板を電

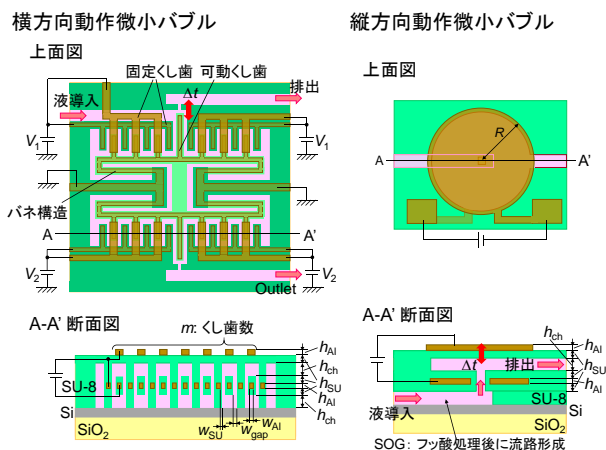


図 5 提案する微小バルブの概略図

極として上下の電極間の静電引力により動作する。通常のMEMS デバイスではシリコンや圧電材料を用いるが、バルブの材質をポジ型フォトレジストSU-8にすることにより、ヤング率などの定数が小さい材料なので低電圧化が見込める。これらの構造のバルブ可動部について、変位量 Δt の電圧依存性の計算結果を図6に示す。ここで、Al層の幅 w_{Al} を $2.0\mu\text{m}$ 、Al層の高さ h_{Al} を $0.1\mu\text{m}$ 、SU-8層の幅 w_{SU} を $0.5\mu\text{m}$ 、くし歯間の間隔 w_{gap} を $1.0\mu\text{m}$ とした。横方向動作のバルブについては、SU-8層の膜厚 h_{SU} を $0.5\mu\text{m}$ として、くし歯間の静電容量を変位量で微分して力を求め、バネ定数で除することで変位量を計算した。図6よりくし歯の数 m が75、動作電圧が15Vのとき、変位量は $3\mu\text{m}$ 以上になることが見積もられた。提案した構造では、中央のくし歯がバルブの役割を担っており、微細加工によりバルブ開閉間の距離をこの変位量よりも短くする必要がある。素子の全体的な形状は、くし歯の数75が長さとして $600\mu\text{m}$ に対応するので、横長な形状となっている。縦方向動作のバルブについては、平行円板の電極半径 R を $50\mu\text{m}$ として、静電引力と曲げ剛性から計算した。SU-8層の膜厚 h_{SU} が $0.5\mu\text{m}$ 、動作電圧が30Vのとき、変位量は $4\mu\text{m}$ 程度になることが見積もられ、このとき流路高さも $0.5\mu\text{m}$ なのでバルブ動作には十分な値であることが分かった。動作電圧としては横方向動作バルブの方が優位だが、素子形状としては、縦方向動作バルブの形状が円形で全体のサイズとしても $\sim 100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$ 程度と推察されるので、リング共振器を格子状に集積化したチップに対しては、縦方向動作バルブの方が適した形状だと考えられる。

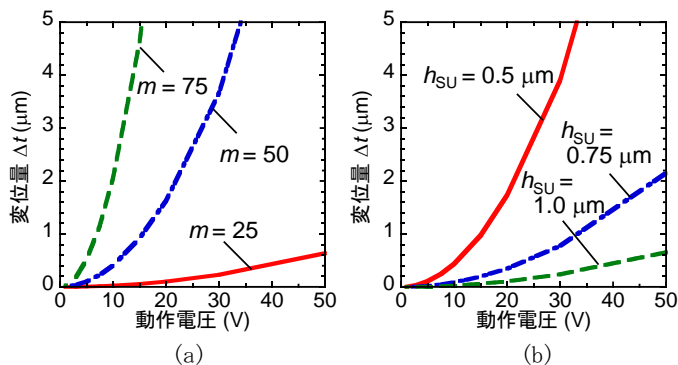


図6 バルブ駆動部変位量の動作電圧依存性 (a)横方向動作バルブと (b)縦方向動作バルブ

(4) 微小バルブ付加流路の作製

図5に示すような構造の微小バルブ付加流路の形成を念頭に置いて、横方向動作バルブのくし歯形状について作製工程を検討した。くし歯の横幅は $3\mu\text{m}$ と $5\mu\text{m}$ 、くし歯間の間隔は $1\mu\text{m}$ と $3\mu\text{m}$ の素子について作製を試みた。図7にくし歯の横幅が $5\mu\text{m}$ の素子の光学顕微鏡像を示す。横幅が $5\mu\text{m}$ の素子については、ある程度良好な形状が形成できることが確認できたが、くし歯の横幅が $3\mu\text{m}$ の素子では、くし歯形状が屈曲して波型に変形したり破断したりして、アクチュエータとして十分な構造が形成できなかった。この要因として、低電圧化のためにフォトレジストを流路およびバルブの材質にしたことで、物理強度が十分でなかったことがあげられる。強度を向上するためには、レジストの熱処理条件などをさらに改善する必要があることが分かった。縦方向バルブについても作製工程を検討して、バルブを形成する多層膜構造、膜厚による最適露光量、溶液処理時間などの条件を改善することで、所望の構造が形成できることを確認した。図8にリング共振器上に作製した縦方向動作バルブが付加された流路の光学顕微鏡像を示す。流路は上下二段とし、リング共振器は基板上にあるので、この部分で上側流路から下側流路に送液される経路を、バルブ開閉部では下側流路から上側流路に送液される経路とした。流路パターンをフッ酸処理で形成する場合には、レジストの耐性が十分でないので、フッ酸処理時間が短くなるようなレジストパターンを追加して、フッ酸処理後にSU-8レジストで再度埋め込む構造とした。多層膜の一部を除去して流路を形成する工程なので、除去する層をフッ酸以外の溶液処理で除去できる材質に変更することで、追加パターンなしで所望の構造が形成できることも確認している。

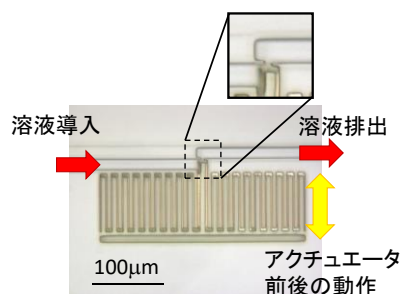


図7 作製した横方向動作バルブの光学顕微鏡像

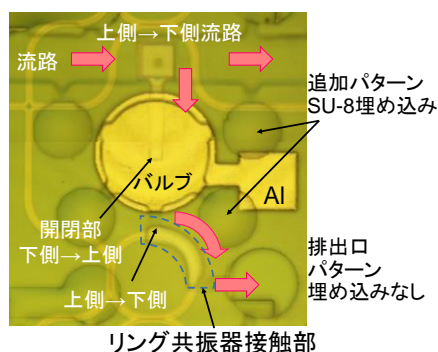


図8 リング共振器上に作製した縦方向動作バルブの光学顕微鏡像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Amemiya Yoshiteru, Yokoyama Shin	4. 巻 37
2. 論文標題 Characteristics of stacked multi-slot ring resonator sensors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sensor Review	6. 最初と最後の頁 357 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1108/SR-11-2016-0243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Amemiya Yoshiteru, Nakashima Yuuto, Maeda Jun, Yokoyama Shin	4. 巻 57
2. 論文標題 Design and simulation of MEMS microvalves for silicon photonic biosensor chip	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 04FC10 ~ 04FC10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/JJAP.57.04FC10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 雨宮 嘉照, 前田 準, 横山 新
2. 発表標題 光リング共振器センサの集積化と測定範囲の拡大
3. 学会等名 第79回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 雨宮 嘉照, 横山 新
2. 発表標題 生体センサ応用のための光リング共振器の集積化
3. 学会等名 第66回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiteru Amemiya
2. 発表標題 Arrayed Silicon Ring Resonator Biosensor
3. 学会等名 The 20th Takayanagi KenjiroMemorial Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 雨宮 嘉照, サナ アムリタ クマル, 中島 悠人, 前田 準, 横山 新
2. 発表標題 多項目リング共振器バイオセンサ用MEMS マイクロバルブ
3. 学会等名 第78回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiteru Amemiya, Amrita Kumar Sana, Yuuto Nakashima, Jun Maeda, Shin Yokoyama
2. 発表標題 Silicon Photonic Biosensors with MEMS Flow Control
3. 学会等名 2017 International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 雨宮 嘉照, 中島 悠人, 前田 準, 横山 新
2. 発表標題 多項目検出光共振器バイオセンサの検討
3. 学会等名 第65回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 雨宮 嘉照, サナ アムリタ クマル, 中島 悠人, 横山 新
2. 発表標題 マイクロバルブ付加リング共振器バイオセンサの研究
3. 学会等名 第64回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----