

機関番号：12608

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20310077

研究課題名（和文） バイオデバイス用ナノ磁気センシング・システム

研究課題名（英文） Nano-magnetic sensing system for biomedical devices

研究代表者

北本 仁孝 (KITAMOTO YOSHITAKA)

東京工業大学・大学院総合理工学研究科・准教授

研究者番号：10272676

研究成果の概要（和文）：

医療やバイオ分野においてタンパク質、DNA、ウイルスのような生体関連物質を高感度で検出するための標識となる磁気ビーズと磁気センサを用いたシステムの主構成要素とその統合について検討を行った。高分子を用いることで高い磁気応答性を有する鉄・白金合金ナノ粒子の集積体からなる磁気ビーズの作製に成功した。またそのビーズを検出するトンネル磁気抵抗効果型磁気センサを作製するための手法を開発し、マイクロ流体デバイスにそれらを搭載した。

研究成果の概要（英文）：

We studied developments of magnetic beads and magnetic sensors and their integration in a microfluidic device for detecting protein, DNA, virus, and etc in bio-medical applications. Magnetic beads, which is an assembly composed of Fe-Pt nanoparticles, were obtained using polymer dispersing agents, and they exhibited a high magnetic response. A fabrication process for magnetic-field sensors based on the tunneling-magnetoresistance effect and the integration into a microfluidic device were developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,300,000	2,490,000	10,790,000
2009年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学、マイクロ・ナノデバイス

キーワード：ナノバイオ、スピントロニクス、磁性ナノ粒子

1. 研究開始当初の背景

医療における診断、薬剤研究開発、DNA・タンパク質・糖鎖・細胞解析などのためにバイオチップが研究開発されている。これらは生体関連物質・分子とその相互作用を検出するデバイスが中核となっており、その一例として表面プラズモン共鳴を利用した BIACORE などのシステムがある。これら光学的手法を

利用したシステムは比較的高価で大型であり、研究用途としてはよいが、特に医療診断など汎用性の高いコンシューマー・レベルに近い用途ではより安価で小型、かつ電池駆動・携帯が可能な低消費電力のシステムが望まれる。一方で磁気微粒子を被検出物質のラベルとして、磁気ビーズの磁化を磁気センサを用いて検出するシステムが国内外で研究

されている。

中でも磁気異方性の高い規則合金 FePt は磁気ビーズの材料として有望である。申請者は親水性高分子であるポリビニルピロリドン (poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)、PVP) を用いて、4-6 nm の部分規則合金 FePt ナノ粒子を溶液中で合成することに成功している。これらの粒子では反応温度・時間・PVP 量などにより粒子径と結晶性を制御して、ブロッキング温度を常温付近にチューニングすることが可能であり、ターゲット物質と同等以下の寸法で高い磁化の磁場応答が得られる。さらに FePt は化学的安定性が高いため水あるいは体液のような溶媒中で安定であり、現在多く用いられている酸化鉄が完全には Fe イオンが酸化していないマグネタイトを含有していることから、酸化鉄に対しても優位性があると考えられる。よって、本申請研究ではこのナノメートルサイズの部分規則合金 FePt ナノ粒子を磁気ラベルとして用いるのが有効である。

一方、磁気センサに関しては巨大磁気抵抗効果 (GMR) 素子、トンネル磁気抵抗 (TMR) 素子、ホール素子などが検討すべき対象である。このうち GMR、TMR 素子との比較では抵抗変化率が1桁以上異なることから感度の点で TMR が圧倒的に有利である。TMR 素子とホール素子との比較ではホール素子が勝る面もあるが、ハードディスクドライブなどに搭載される磁気ヘッド技術で培われたように、サブマイクロメートルサイズへの素子の小型化、ナノレベルの微小磁性体検出性能や汎用品としての量産技術の点で TMR 素子が有利である。申請者はキヤノンアネルバ(株)との共同研究において、酸化マグネシウム (MgO) をトンネルバリア層とし、300 %以上の抵抗変化率を示す TMR 素子の基本構造・作製プロセスを開発しており、ナノ磁気微粒子検出のために TMR 磁気センサを採用する。

2. 研究の目的

本研究の磁気センシングシステムを構成する主要素は、ナノメートルサイズの部分規則合金 Fe-Pt 微粒子からなる磁気ビーズ、TMR 素子を用いた磁気センサ、これらを搭載するマイクロ流体デバイスである。

1) Fe-Pt 磁性ナノ粒子の合成

高分子表面保護剤を用いた部分規則合金 Fe-Pt 微粒子に関し、粒子径 10 nm 以下でブロッキング温度が室温付近になるような組成、粒子径、磁気異方性 (結晶構造の規則度) などの関係を調査し、液中での分散性に優れ室温で交流磁化率が最大となる粒子合成条件を明らかにする。交流磁化率に注目するのは本検出システムが超常磁性粒子を交流磁界で励起してその磁化応答を測定している

からである。

2) TMR 型磁気センサの作製

高い磁気抵抗変化率を得るためのトンネル接合素子の微細加工などのセンサ作製プロセスを開発する。

3) マイクロ流体デバイスの作製

磁気センサがマイクロ流路内に搭載され、その流路に磁気ビーズを投入できるようにマイクロ流体デバイスの作製プロセスの開発を行う。ポリジメチルシロキサン (PDMS) を流路の材料として用い、厚膜レジストを鋳型とするインプリント・リソグラフィのプロセスと、磁気センサを作製したシリコン基板との接手法を確立する。

3. 研究の方法

(1) Fe-Pt 磁性ナノ粒子の合成

Fe アセチルアセトナト (Fe-acac)、および Pt-acac をテトラエチレングリコール (TEG) により還元するポリオール法によって、Fe-Pt ナノ粒子を合成する手法がベースとなっている。表面保護剤として PVP と高分子電解質である poly(diaryldimethylammonium chloride) (PDDA) を用いた。

また、磁性ナノ粒子を集積させたカプセル形状の磁気ビーズも開発した。これは鋳型として用いたシリカ粒子 (直径約 320 nm) を PDDA、あるいは PVP により表面修飾して、前述の方法で Fe-Pt ナノ粒子を堆積・集積させた後、シリカ粒子をアルカリにより溶解して得た。

透過型電子顕微鏡 (TEM) により形態、X 線回折 (XRD) により結晶構造、Quantum Design Physical Property Measurement System (PPMS) により磁気特性を評価した。

(2) TMR 型磁気センサの作製

磁気センサ作製はリソグラフィ、エッチング、薄膜の堆積をベースとした微細加工プロセスに基づいている。そのプロセスは図 1 に示す通りである。電子線リソグラフィにはポジ型レジストである ZEP520A-7 を用いた。トンネル接合素子のエッチングはスパッタにより形成した Ti 膜をメタルマスクとした RF2 極スパッタによる Ar イオンエッチング、絶縁層へのコンタクトホール形成にはバッファードふっ酸によるウエットエッチングと SiO_x 膜をマスクとした Ar イオンエッチングの二段エッチングを採用した。

作製した素子の断面を TEM 観察し微細加工の仕上がりをチェックした。また、電気的特性は導電性カンチレバーを用いた原子間力顕微鏡と前述の PPMS により評価した。

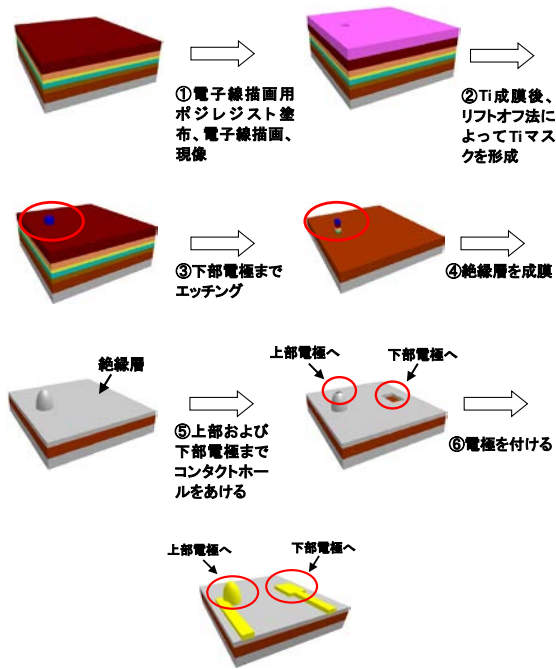


図1 TMR素子の作製プロセス。

(3) マイクロ流体デバイスの作製

マイクロ流路はPDMSに形成し、磁気センサを形成したシリコン基板と最後に貼り合わせるが、そのためのプロセスは次のとおりである。まず、厚膜のネガ型レジストであるSU-8を用いて流路の鋳型を形成する。これにPDMSを流し込んで、固化させて流路となる溝を形成する。作製した磁気センサが流路内に入るようにPDMSと貼り合わせる。流路の断面形状は $50\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$ とした。さらに流路の入口と出口に磁性コロイドなどを注入するためにチューブを接続した。

4. 研究成果

(1) Fe-Pt 磁性ナノ粒子の合成

PVPおよびPDDAを表面保護剤として用いることにより、規則度は低いもののFe-Ptナノ粒子の規則合金化が 230°C 程度の低温でも見られた。そのため、結晶子径が $3\text{--}4\ \text{nm}$ であっても室温付近にブロッキング温度を有していた。飽和磁化の大きさは $30\text{--}50\ \text{emu/g}$ とバルクより低いものの、これまでのナノ粒子形成例と比較して遜色なかった。ただし、PVPの場合は粒子の分散性のために高濃度でPVPを用いると、凝集体が多く、かつ粘度の高い粒子分散液となるため本研究の用途には適さないことが分かった。一方、PDDAを用いた場合 $10\ \text{mg/ml}$ の濃度でも粘度が水に近い粒子分散液を調整することができた。TEM観察の結果約 $4\ \text{nm}$ の粒子が $40\text{--}70\ \text{nm}$ 程度の集積体を形成していることがわかった(図

2)。

このような磁性ナノ粒子集積体は次のような観点で本磁気センシング・システムにとって有用である。液中での分散性や検出する物質との相互作用を増すためには粒子径が数 nm であることが望ましいが、信号出力も小さくなる。粒径を大きくすると超常磁性から保磁力を有する強磁性へと磁性が変化するが、これは超常磁性粒子の交流磁化率から出力を得る本検出システムにとっては好ましくない。そのためナノメートルレベルの粒子が集積した構造体は本システムにおいて大きな比表面積と高い磁化応答を両立するのに好都合である。

そこで、このような粒子集積体として磁性ナノ粒子が集積して中空のカプセルを形成した例を示す(図3)。鋳型であるシリカ粒子を溶解した後も3次元構造を維持しており、PDDAとFe-Ptナノ粒子が複合化したシェルができていたことを示唆している。この直径が $300\ \text{nm}$ 余りあるカプセルの磁性はFe-Ptナノ粒子の個々の磁性を反映してブロッキング温度を室温付近に設定することが可能である。

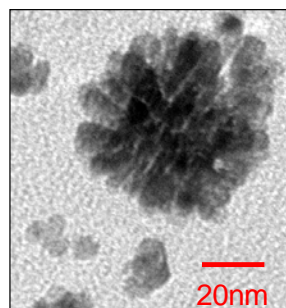


図2 PDDAを表面保護剤として用いて作製したFe-Ptナノ粒子集積体のTEM像。

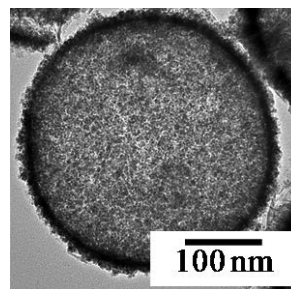


図3 FePtナノ粒子/PDDA複合シェルから構成された磁性カプセルのTEM像。

(2) TMR型磁気センサの作製

Tiスパッタ膜をマスクとしたArイオンエッチングにおける投入電力とArガス圧を最適化した。絶縁層より下部の層までエッチングした後に表面粗さが最も小さくな

る条件を選択した。その結果平均表面粗さを 0.8 nm、最大高低差 1.3 nm にすることができた。エッチングをピン層まで行なえば粗さを考慮しても上部との短絡が防止できる。絶縁層は SiNx と SiO_x の二層構造になっており、下層の SiNx 層はコンタクトホールを形成する際に SiO_x 層をウエットエッチングする際のエッチストップ層の役割を果たしている。またウエットエッチングの後に SiO_x をマスクとして SiNx 層を Ar イオンエッチングし、素子の上部電極までのコンタクトホールを形成した。絶縁層を形成した後の素子端部の断面 TEM 像を図 4 に示す。素子端部のエッチングは基板に対して直角ではないがその傾斜部は 10–20 nm の大きさであり、素子寸法 (1–2 μm) から考慮すると無視できる。

エッチングによる素子へのダメージを調べるために、エッチング前後の磁化曲線を比較した。ほとんど変化が見られなかったことから、接合膜を構成する層の間で原子の拡散が起こるような熱的なダメージはなかったと推測される。

AFM による伝導特性の評価は下部電極層までの膜のエッチング後に行なった。その結果、1 V 以下の低電圧領域では正常動作を示唆する I-V 特性を示していたが、それ以上では絶縁破壊と思われる挙動を示した。絶縁破壊電圧は 1–2 V の範囲で素子ごとのばらつきがみられた。また PPMS により評価した TMR 素子の磁気抵抗変化率は 150%と微細加工前のベタ膜状態で評価した結果 (220%) と比較して低下していた。これは微細加工によるダメージとトンネル接合部の以外の電極などでの抵抗値が接合部の抵抗と比較して無視できるほど低くなかったことが考えられるがまだ特定には至っていない。

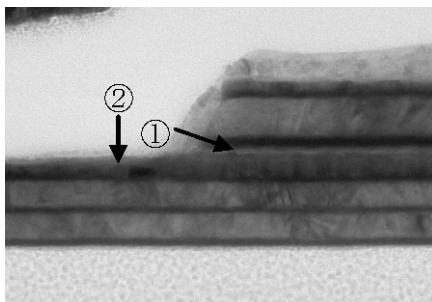


図 4 TMR 素子の断面 TEM 像。①トンネル絶縁層、②下部電極層。

(3) マイクロ流体デバイスの作製

図 5 に示すのは PDMS で作製した断面の寸法が 50 μm x 50 μm のマイクロ流路中に磁性粒子コロイド溶液を流して光学顕微鏡で観察したものである。観察のために用いた約 2 μm 径の Fe-Pt 磁性カプセルを NdFeB 磁石で

流路の一部に集積させようと試みた実験の途中の様子である。

このマイクロ流体デバイス作製の際に PDMS とシリコン基板もしくはガラス基板とを貼り合わせるために UV オゾン処理を用いた。貼り合わせ直後よりも 1 日経過後に、より高い接着強度が得られることがわかった。図 6 は TMR 磁気センサを形成したシリコン基板と 50 μm x 50 μm の流路を形成した PDMS を貼り合わせたものである。磁気センサが流路中に入るように貼り合わせられていることがわかる。静電破壊と思われる原因により TMR 磁気センサの作製の再現性に乏しいためマイクロ流路に組み込んだセンサによる磁気ビーズの磁化の検出には至っていないが、基盤となる技術の開発には成功したと言える。今後は静電破壊を含めた TMR 素子の作製の再現性向上が課題である。

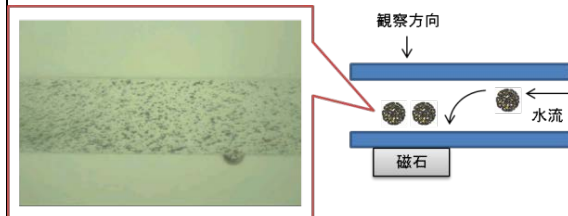


図 5 マイクロ流路中に磁性カプセルを集積させる実験の光学顕微鏡写真。

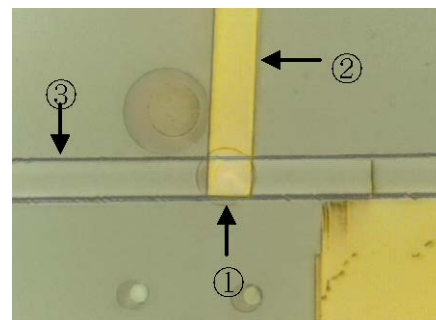


図 6 TMR 磁気センサを組み込んだマイクロ流路。①磁気センサ形成部、②センサ用電極、③マイクロ流路。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 7 件)

1. Teruaki Fuchigami, Ryo Kawamura, Yoshitaka Kitamoto, Masaru Nakagawa, and Yoshihisa Namiki, Ferromagnetic FePt-Nanoparticles/ Polycation Hybrid Capsules Designed for a Magnetically Guided Drug Delivery System, Langmuir, vol. 27 [6], 2923–2928, 2011. 査読有

2. 淵上 輝頭, 河村 亮, 山崎陽太郎, 北本 仁孝, 中川 勝, 並木 禎尚, FePt/SiO₂ 複合型磁性ナノ粒子の作製, J. Jpn. Soc. Powder Powder Metallurgy, vol. 57, [9], 636-641, 2010. 査読有

3. Yoshitaka Kitamoto, Jing-Sha He, Chemical Synthesis of FePt Nanoparticles with High Alternate Current Magnetic Susceptibility for Biomedical Applications, Electrochimica Acta, vol. 54, [25], 5969-5972, 2009. 査読有

4. Takashi Iwamoto, Yoshitaka Kitamoto, Naoki Toshima, Anomalous magnetic behavior in FePt nanoparticles chemically synthesized with polymer protective agent, Physica B, vol. 404, 2080-2085, 2009. 査読有

5. Y. Kitamoto, T. Takeuchi, K. Tsunekawa, Y. S. Choi, Y. Nagamine, D. D. Djayaprawira, Annealing-induced Solid-phase Epitaxy at Interfaces between CoFeB Layers and MgO Barrier-layer in CoFeB/MgO/CoFeB Magnetic Tunnel Junctions and their Magnetic Properties, ECS Transactions, vol.16, [45], 37-44, 2009. 査読有

6. 北本仁孝, 何 浄沙, 山崎陽太郎, 水溶性高分子で保護した Fe-Pt ナノ粒子の合成, J. Jpn. Soc. Powder Powder Metallurgy, vol. 56, [9], 568-573, 2009. 査読有

7. 北本仁孝, 木村健一郎, 山崎陽太郎, FePt/酸化鉄コアシェル・ナノ粒子の作製, J. Jpn. Soc. Powder Powder Metallurgy, vol. 56, [3], 121-126, 2009. 査読有

[学会発表] (計 18 件)

1. T. Fuchigami, R. Kawamura, Y. Kitamoto, M. Nakagawa, Y. Namiki, FePt-nanoparticles / polycation magnetic capsules designed for magnetically guided drug delivery system The 55th Annual Conference on Magnetism & Magnetic Materials, 2010. 11. 16, Atlanta, USA.

2. 淵上輝頭, 河村亮, 北本仁孝, 中川勝, 並木禎尚, 磁気誘導ドラッグ・デリバリー・システムに用いる柔軟な FePt/高分子電解質複合シェルから構成された磁性中空構造体, 第 34 回日本磁気学会学術講演会, 2010. 9. 4-7 つくば.

3. 淵上輝頭, 河村亮, 北本仁孝, 中川勝, 並木禎尚, 極薄で柔軟な FePt/高分子複合シェルを持つ磁性中空構造体, 2010 年電気化学会・秋季大会, 2010. 9. 2, 厚木.

4. 大澤邦彦, 平田博之, 山崎陽太郎, 北本仁孝, ドラッグデリバリーシステムを模したマイクロ流路中の磁性微粒子捕捉実験, 粉体粉末冶金学会平成 22 年度春季大会, 2010. 5. 26, 東京.

5. 平田 博之, 北本 仁孝, バイオ・医療用磁性粒子分散体の交流磁化率, 2009 年電気化学会・秋季大会, 2009. 9. 10, 東京.

6. 平田 博之, 何 浄沙, 山崎陽太郎, 北本仁孝, 医療への応用に向けた磁性粒子分散溶液の磁気特性, 粉体粉末冶金協会講演概要集平成 21 年度春季大会, 2009. 6. 4, 京都.

7. 王大千, 山田啓太, 北本仁孝, トンネル磁気抵抗効果型磁気センサー作製のためのドライエッチングプロセス, 電気化学会第 76 回大会, 2009. 3. 31, 京都.

8. Yoshitaka Kitamoto, Jing-Sha He, Chemical Synthesis of FePt/Fe-oxide Composite Nanoparticles with High Alternate Current Magnetic Susceptibility for Biomedical Applications, The 53rd Annual Conference on Magnetism & Magnetic Materials, 2008. 11. 12, Austin, USA.

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 磁性粒子、及びその製造方法、並びに磁性粒子含有製剤

発明者: 並木禎尚, 北本仁孝, 淵上輝頭, 河村亮, 中川勝

権利者: 学校法人慈恵大学, 国立大学法人東京工業大学, 国立大学法人東北大学

種類: 特許

番号: 特願 2010025660

出願年月日: 2010. 2. 8

国内外の別: 国内, P C T

名称: 磁性微粒子含有剤形、及びその製造方法、並びに磁性微粒子含有製剤

発明者: 並木禎尚, 北本仁孝

権利者: 学校法人慈恵大学, 国立大学法人東京工業大学

種類: 特許

番号: 特願 2009-269635

出願年月日: 2009. 11. 27

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北本 仁孝 (KITAMOTO YOSHITAKA)
東京工業大学・大学院総合理工学研究科・
准教授
研究者番号：10272676

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

柘植 丈治 (TSUGE TAKEHARU)
東京工業大学・大学院総合理工学研究科・
准教授
研究者番号：70332260