

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：平成 23 年度～平成 24 年度

課題番号：23710148

研究課題名（和文）リソグラフィを用いた分子フィルタ創製と分子動力学による細孔解析

研究課題名（英文）Fabrication of epoxy-based molecular permeable membrane and analysis of membrane characteristics using coarse-grained molecular dynamics simulation

研究代表者

平井 義和 (HIRAI YOSHIKAZU)

京都大学・先端医工学研究ユニット・特定助教

研究者番号：40452271

研究成果の概要（和文）：本研究では細胞や分子を微小な空間で扱うバイオチップの構造材料として利用されているエポキシ樹脂系ネガレジストが「分子透過膜」として利用できることを実験と解析の双方から実証することに成功した。具体的には分子透過膜の構造設計に必要な機械的特性（弾性率）とフィルタ設計に必要な分子透過機能について、新規にレジストの粗視化分子動力学モデルを構築して解析し、それらがレジストの架橋構造を規定する架橋度と相関関係にあることを実験的に確認した。

研究成果の概要（英文）：Biocompatible permeable membranes integrated with a microfluidic system, which allow the diffusion of biological molecules with certain molecular weight, are desirable in biomedical applications. This study reports on a molecular level study of the molecules permeability of epoxy-based chemically-amplified photoresists by employing a coarse-grained molecular dynamics simulation. For analyzing mechanical property and diffusion coefficient of molecular in photoresists, Kremer-Grest model with an extended angle bending potential was employed. The simulation results show the same tendency with the experimental results, and which suggests photoresist membrane can be used as permeable membranes with controllable permeability by varying lithography parameters.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：

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：リソグラフィ、粗視化分子動力学、分子透過膜、フォトレジスト、弾性率

1. 研究開始当初の背景

半導体集積回路の微細加工技術やシステム化技術に基礎を置く MEMS（Micro Electro Mechanical Systems）技術で形成したマイクロ流体デバイスを利用し、細胞操作や化学実験を行う異分野融合型の研究が盛んに行われている。マイクロ流体デバイスの応用分野はデバイス加工、化学、生物、医療など多くの研究者や技術者の注目を集め、無機化学分析から生体分子解析・細胞操作、幹細胞（ES 細胞、iPS 細胞）の機能を解明な

ど多岐にわたっており、実験に必要な一連の操作を低コスト、簡便、高スループットに実現できるマイクロ流体デバイスの開発に力が注がれている。

マイクロ流体デバイスの高機能化・高付加価値化の 1 つのアプローチとして、マイクロオーダーの細胞外微小環境で試薬の濃度や拡散を制御する分子透過膜構造をマイクロ流体デバイス内に形成することで、*in vivo* に近い環境下の細胞培養の実施を目指したマイクロ流体デバイスの研究が注目されて

いる。そのためナノ・マイクロ加工技術を駆使した分子透過膜の作製方法や細胞培養デバイスへの応用研究が、近年数多く報告されるようになってきた。

これまでに我々は主に MEMS 用として開発されたネガレジスト（エポキシ系化学増幅型ネガレジスト）の立体加工技術を開発し、埋め込み型マイクロ流体デバイスの開発を行ってきた。ネガレジストプロセスのレジスト硬化反応（架橋反応）を決める紫外線露光条件と次工程の加熱（PEB：Post Exposure Bake）条件を制御することで、分子透過機能を発現するネガレジストのメンブレン構造を実現できることを見出した。この分子透過膜の作製プロセスでは、ネガレジストの分子間架橋反応によって形成される網状構造を、紫外線露光条件と PEB 条件を変化させて分子透過量を制御する。これらの技術や知見を融合することで、ネガレジストによる新規の細胞培養用マイクロ流体デバイスの開発が期待できる。

2. 研究の目的

ネガレジストを分子透過膜として利用する際には、分子透過膜の構造設計に必要な機械的特性（弾性率）とフィルタ設計に必要な分子透過機能が材料物性として重要である。ネガレジストの弾性率や分子透過機能に関する研究報告はいくつかあるが、レジストの網状構造すなわち架橋構造を規定する架橋度と材料物性との相関関係を実験的あるいは解析的に明らかにした研究はない。この相関関係が明らかになれば、所望の分子透過機能を実現するためのネガレジストの材料設計やプロセス設計に役立てることができると期待される。

そこで我々は架橋度と材料物性との相関関係を明らかにするために、新規にレジストの粗視化分子動力学モデルを構築して解析し、実験的に確認することを目的に研究を実施した。

3. 研究の方法

架橋度と材料物性との相関関係を解析するために、まずネガレジストの材料物性を分子レベルでシミュレーションする分子動力学モデルを構築する。ここではネガレジストの分子構造をビーズスプリングによって粗視化した分子動力学モデルとシミュレーション手法を採用する。次に粗視化分子動力学モデルの妥当性をネガレジストの弾性率で検討する。最後に構築した粗視化分子動力学モデルを用いてネガレジストの分子透過機能に関する検討を行い、ネガレジストの分子透過係数がレジスト架橋構造に依存するこ

とを解析的かつ実験的に確認する。

(1) 化学増幅型ネガレジスト

MEMS の構造材料として利用される SU-8 や TMMR/F の化学増幅型ネガレジストは、主にベースポリマのエポキシ樹脂、酸発生剤（PAG：Photo Acid Generator）、添加剤と溶剤で構成される。UV 露光により発生した低濃度の強酸はエポキシ樹脂の架橋反応の触媒として作用するとともに、エポキシ樹脂の開環反応を引き起こす。次工程の PEB によって酸が拡散してエポキシ架橋が促進され、同時に酸触媒の再生が行われる。

レジスト硬化反応による高分子の構造を規定する因子として架橋度がある。架橋度とはエポキシ環が反応した割合を意味し、フーリエ変換赤外分光光度計やフーリエ変換赤外顕微鏡を用いて未反応のエポキシ環（ 910 cm^{-1} ）を測定することにより決定される。さらに架橋度は前述したエポキシ環に関する測定結果から、完全に架橋反応した状態を 1 とした時、紫外線露光量 E [mJ/cm^2] と PEB 温度 T_{PEB} [K] および時間 t_{PEB} [sec] のプロセス変数によって次式でモデル化できる。

$$[P] = 1 \cdot \exp[-K_{ci} \{1 - \exp(-CE)\} t_{PEB}]$$

ここで C 、 K_{ci} は紫外線露光による酸生成定数と PEB による架橋反応定数を表す。

(2) ネガレジストの粗視化分子動力学法

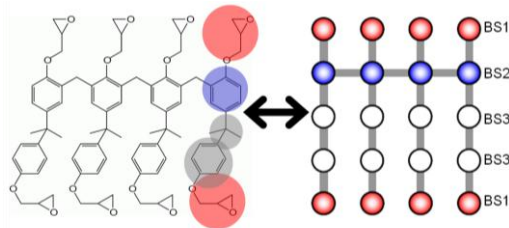
高分子材料の弾性率、ガラス転移温度、低分子の拡散挙動など様々な力学的、熱的物性を予測するアプローチとして粗視化分子動力学法がある。ここで分子動力学法とは原子を質点とみなし、相互作用のある多体系としてポテンシャルを考慮して計算し、物性を解析的に導く手法である。本研究の粗視化分子動力学法では Kremer と Grest によるビーズスプリングモデルでレジストの分子構造をモデル化した。

この粗視化分子動力学法では一般的なフルアトム分子動力学法のように全ての構成原子の挙動をそれぞれ追うのではなく、数原子、あるいは数～数十モノマユニットを 1 つの構成単位（ビーズ）として、その単位がつながったような鎖（スプリング）を考慮してダイナミクスを計算する。これにより分子鎖の大きさとしてフルアトム分子動力学法に対して約 10 倍オーダーの分子量の高分子が取り扱え、時間スケールも 10～100 倍オーダーの計算が実現できる。

ネガレジストの主成分であるエポキシ樹脂はエポキシ基、ベンゼン環（フェニル基）、イソプロピリデン基から構成された分子鎖のベンゼン環同士をメチレン基で結合した構造である。粗視化分子動力学法においてエポキシ樹脂の構造式は図 1 に示すモデルに粗視化される。ビーズスプリングモデルのよ

うな比較的自由度の高いモデルではベンゼン同士を結合しているメチレン基は無視できると考え、残りのそれぞれのモノマを1つのビーズとして粗視化した。

粗視化モデルを構成するビーズのポテンシャルは、FENE ポテンシャル U^{FENE} 、Lennard-Jones ポテンシャル U^{LJ} 、さらにネガレジストをモデル化するために Angle ポテンシャル U^{ANGLE} を与える。このポテンシャルを用いて分子数・体積・温度が一定 (NVT アンサンブル) のもと、分子動力学法を用いて特定のビーズ間に架橋結合を生成してレジスト架橋構造モデルを作成した。計算ソフトウェアには、高分子材料などのソフトマテリアルをシミュレーションできる OCTA を用いた。



(a) Chemical structure (b) Simulation model
図1 ネガレジストの粗視化モデル

(3) 機械的特性の測定

ネガレジストの機械的特性は一般的に引張試験や曲げ試験で測定されている。しかしネガレジストの架橋度に依存した材料特性を計測する場合、測定する架橋度の全領域において試験片の均一な加工寸法精度を得ることは難しく、引張試験や曲げ試験の適用は容易ではない。一方でインデンテーション法を適用した場合、引張試験や曲げ試験のように試験に応じた形状加工を必要とせず、基板上のネガレジストを直接的に測定できる。つまり試験サンプルの作製において紫外線リソグラフィの加工パラメータによって制御したネガレジストの架橋度が追加のプロセスによって変化することを避け、架橋度によって決まる材料の弾性率を評価できる利点を有する。

そこで本課題ではインデンテーション法によってネガレジストの弾性率を測定した。試験サンプルは Si 基板上にドライフィルムレジスト TMMF (東京応化工業 (株)) で膜厚 $30 \mu\text{m}$ のレジスト膜を形成し、紫外線露光量と PEB 温度によって架橋度を制御した。インデンテーション試験はダイナミック超微小硬度計 (DUH-W201、(株) 島津製作所) にバーコピッチ圧子を装着し、室温にて最大荷重 15 mN 、負荷速度 0.284 mN/sec 、保持時間 60 sec のパラメータで実施した。

(4) 分子透過機能の測定

紫外線リソグラフィの三次元立体加工法を応用した分子透過膜の作製プロセスを図2に示す。本研究課題ではこのプロセス方法によって分子透過膜がマイクロ流路に埋め込まれた評価用マイクロ流体チップを作製し、分子透過機能の架橋度依存性を確認した。

具体的な実験方法として、まず分子透過膜の架橋度をメンブレン部分に照射される紫外線露光量によって制御した。次に分子透過膜の上部に PDMS でキャビティ構造を作製し、DMSO (Dimethyl sulfoxide) と超純水で満たす。マイクロ流路には PDMS キャビティ内と同じ DMSO と超純水を使って溶解させた分子量 479.02 の蛍光分子 Rhodamine-6G をシリンジポンプから送液する (図3参照)。一定時間の送液終了後に PDMS キャビティ内の溶液を回収することで分子透過膜からキャビティへ透過した Rhodamine-6G の透過量を計測した。Rhodamine-6G の透過量は超微量分光蛍光光度計 (Nanodrop 3300、Thermo Scientific) を用いて測定し、その値から Rhodamine-6G の透過係数 P_{R-6G} を求めた。

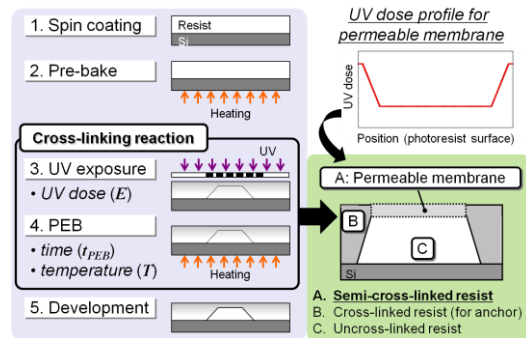


図2 ネガレジストと紫外線リソグラフィによる分子透過膜の作製プロセス

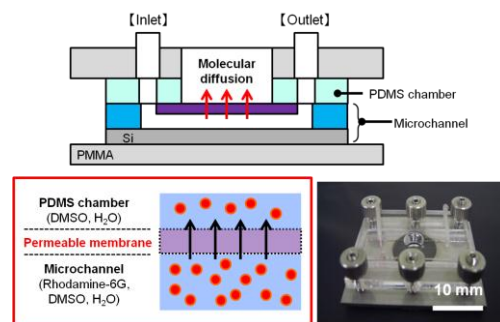


図3 マイクロ流体デバイスを用いた分子透過機能の測定

4. 研究成果

(1) 弾性率の架橋度依存性

レジスト架橋構造モデルの作成はネガレジストの硬化反応に準じて(1)触媒反応、(2)触媒と末端基の結合切断、(3)架橋反応、そ

して(4)緩和計算の4つの計算ステップで行い、緩和計算(2000万ステップ)を除いてそれぞれ10万ステップ計算した。作成したレジスト架橋構造モデル(図4参照)に対して伸張解析を行い、5%ひずみまでの応力-ひずみ曲線の傾きからネガレジストの弾性率を導出した。なお5%ひずみ以下では各レジスト架橋構造モデルの応力とひずみは線形関係、すなわち弾性領域を示している。解析する架橋度の領域はネガレジストが現像液にほぼ不溶となる0.4以上とした。

図5にシミュレーションにおける長さの単位 σ とエネルギー ϵ をSI単位系に換算したときの計算結果($k_\theta = 0, 10, 25, 50 \text{ } \epsilon/\text{rad}^2$)と実測値の弾性率の架橋度依存性を示す。粗視化分子動力学モデルの弾性率は架橋度に依存して増加し、Angleポテンシャルにおけるバネ定数 k_θ が増加すると弾性率は増大した。また実測値と解析結果の双方が架橋度に依存してほぼ同様の増加傾向を示し、 $k_\theta = 25 \text{ } \epsilon/\text{rad}^2$ のとき弾性率の架橋度依存性が実験値に近い増加傾向を示すことが確認できた。したがって我々が構築したネガレジストの粗視化分子動力学モデルは実際のネガレジストにおける分子構造と架橋度との関係を再現できていると考えられる。

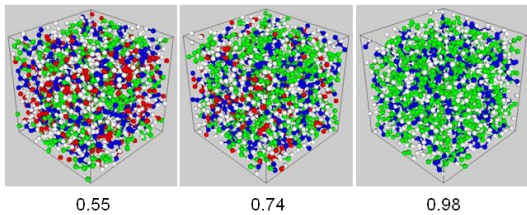


図4 レジスト架橋構造モデル

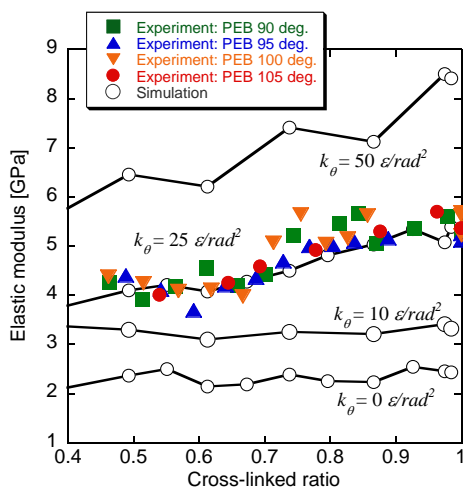


図5 実験結果と解析結果の比較

(2) 分子透過機能の架橋度依存性

ネガレジストが発現する分子透過機能の架橋度依存性について、前述した粗視化分子動力学シミュレーションによって検討した。

具体的には図6に示すレジスト架橋構造モデルと仮想ビーズ(溶媒:黄色)、透過ビーズ(透過分子:紫色)で構成される3層構造モデルを採用し、透過分子とみなす透過ビーズが、架橋度の異なるレジスト架橋構造モデル内を透過する現象を解析した。この3層構造モデルは、まずガラス状態(温度 $T = 0.25 \text{ } \epsilon/k_B$)のレジスト架橋構造モデルを作成しNVTアンサンブルにより緩和構造を生成する。次に緩和後のレジスト架橋構造モデルを中央に配置(領域B)、その左側に仮想ビーズと透過ビーズで構成される領域A、右側には仮想ビーズのみで構成される領域Cを配置する。ガラス状態では高分子の分子運動性は極めて低いため、分子透過シミュレーションではレジストを構成するビーズの座標を固定した状態で透過率の評価を実施した。

分子動力学によってNVTアンサンブルのもと分子透過計算を開始すると、透過ビーズはレジスト架橋構造モデル内を領域Aから領域Cの方向に移動する。透過ビーズが領域Cまで到達すると即座に領域Aのランダムな位置に戻され、再度、領域Cへ向かって移動する。そのため3層構造モデルでは時間平均的に領域Aとネガレジストの境界付近のビーズ数が多くなり、レジスト架橋構造モデルの両端で圧力差が生じるので、Fickの法則により透過ビーズは常に領域Aから領域Cの方向に移動する。透過ビーズの次元相互拡散係数 D_m はこのようなレジスト架橋構造モデルを透過した透過ビーズ数と時間の関係からラグタイム法を適用して算出した。透過ビーズの拡散現象がFickの法則に従うとすると D_m は次式で表される。

$$D_m = L^2 / 6t$$

ここで L はレジスト架橋構造モデルの厚さ、 t はラグタイムを表す。シミュレーションから求めた D_m を表1に示す。 D_m はレジスト架橋構造モデルの架橋度に依存し、架橋度が増加するにつれ減少傾向を示すことが確認できた。

次に評価用マイクロ流体チップを用いてシリンジポンプからRhodamine-6Gを12時間、送液としたときの測定データから求めたRhodamine-6G透過係数の紫外線露光量依存性を示す。レジストの分子透過膜のRhodamine-6Gにおける透過係数はUV露光量の増加、すなわち架橋度の増加に依存して減少した。また各分子透過膜を200℃で2時間、オープンで加熱処理(ハードベーク)することで完全に架橋した分子透過膜での透過係数はさらに減少した。これらの実験結果は表3に示した分子透過シミュレーションの傾向と一致することから、分子透過シミュレーションの妥当性と架橋度をパラメータとしてネガレジストの分子透過機能を制御できることが示された。

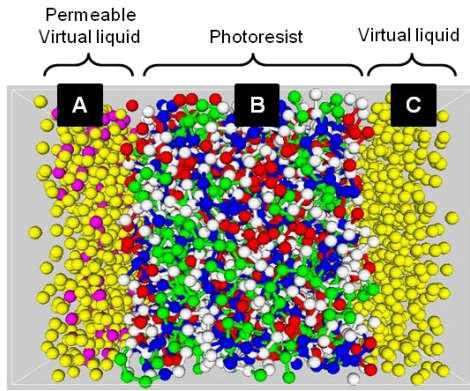


図6 レジスト架橋構造モデル

表1 一次元拡散係数の架橋度依存性（解析結果）

Cross-linked ratio	0.55	0.74	0.98
Diffusion coefficient D_m [$\sigma^2/\tau \times 10^{-2}$]	1.510	1.119	0.640

表2 Rhodamine-6G 透過率の紫外線露光量依存性（実験結果）

Exposure dose [mJ/cm^2]	10	12	14	w/ HB
Diffused molecules [nM]	384.5	276.7	19.5	1.4
Permeability P_{R-6G} [$10^{-3} \times \text{mm}/\text{s}$]	2.28	1.31	0.12	0.01

(3) まとめ

MEMS ネガレジストの粗視化分子動力学モデルを構築し、そのモデルの妥当性を弾性率と一次元相互拡散係数によって検討した。まずネガレジストの粗視化分子動力学モデルを構築するためにレジスト分子構造をビーズスプリングモデルによって粗視化し、ポテンシャル関数には **FENE** ポテンシャル、**Lenard-Jones** ポテンシャルに加え、**Angle** ポテンシャルを考慮した。この粗視化モデルによって解析した材料物性の架橋度依存性を以下にまとめる。

- ① レジスト架橋構造モデルで解析したネガレジストの弾性率の架橋度依存性は、実測値と解析結果の双方が架橋度に依存してほぼ同様の増加傾向を示した。
- ② ネガレジストの一次元相互拡散係数を解析した結果、架橋度の増加に依存して分子透過機能は減少する関係にあった。この相関関係は **Rhodamine-6G** を利用した透過実験からも同様に確認できた。したがってネガレジストの分子透過膜の分子透過機能は架橋度、すなわち紫外線露光条件と **PEB** 条件によって制御できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計3件）

(1) 平井義和、柳生裕聖、牧野圭秀、上杉晃生、菅野公二、土屋智由、田畑修、MEMS ネガレジストの粗視化分子動力学シミュレーション、電気学会論文誌E（センサ・マイクロマシン部門誌）、査読有、掲載決定

(2) K. Kamei, Y. Hirai, M. Yoshioka, Y. Makino, Q. Yuan, M. Nakajima, Y. Chen, O. Tabata, Phenotypic and Transcriptional Modulation of Human Pluripotent Stem Cells Induced by Nano/Microfabrication Materials, *Advanced Healthcare Materials*, 査読有、2巻、2013、pp.287-291

DOI : 10.1002/adhm.201200283

(3) H. Yagyu, Y. Hirai, A. Uesugi, Y. Makino, K. Sugano, T. Tsuchiya, O. Tabata, Simulation of Mechanical Properties of Epoxy-Based Chemically Amplified Resist by Coarse-Grained Molecular Dynamics, *Polymer*, 査読有、53巻、2012、pp. 4834-4842

DOI : 10.1016/j.polymer.2012.08.050

〔学会発表〕（計12件）

(1) Y. Hirai, Material Characterizations of Negative Photoresist for Bio-MEMS Applications, *IEEE-NMDC 2012* (招待講演)、2012年10月18日、Hyatt Regency Waikiki Beach Resort and Spa (Hawaii, USA)

(2) H. Yagyu, Y. Hirai, Y. Makino, K. Sugano, T. Tsuchiya, O. Tabata, Investigation of Molecular Diffusivity of Photoresist Membrane using Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation, *EuroSensors XXVI*, 2012年09月11日、Krakow Opera (Krakow, Poland)

(3) H. Yagyu, Y. Hirai, A. Uesugi, Y. Makino, K. Sugano, T. Tsuchiya, O. Tabata, Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation of Epoxy-Based Chemically-Amplified Resist for MEMS Application, *2011 MRS Fall Meeting*, 2011年11月29日、Hynes Convention Center (Boston, MA USA)

(4) Y. Hirai, A. Uesugi, Y. Makino, H. Yagyu, K. Sugano, T. Tsuchiya, O. Tabata, Mechanical Characterization of Negative Photoresist by Nano-Indentation for Nano-Filtration Membrane, *HARMST2011*, 2011年6月14日、Ambassador Hotel-Hsinchu Hotel (Hsinchu, Taiwan)

(5) Y. Hirai, A. Uesugi, Y. Makino, H. Yagyu, K. Sugano, T. Tsuchiya, O. Tabata, Negative-Photoresist Mechanical Property for Nano-Filtration Membrane Embedded in Microfluidics, Transducers'11, 2011年6月8日、China National Convention Center (Beijing, China)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平井 義和 (HIRAI YOSHIKAZU)

京都大学・先端医工連携ユニット・特定助教

研究者番号：40452271