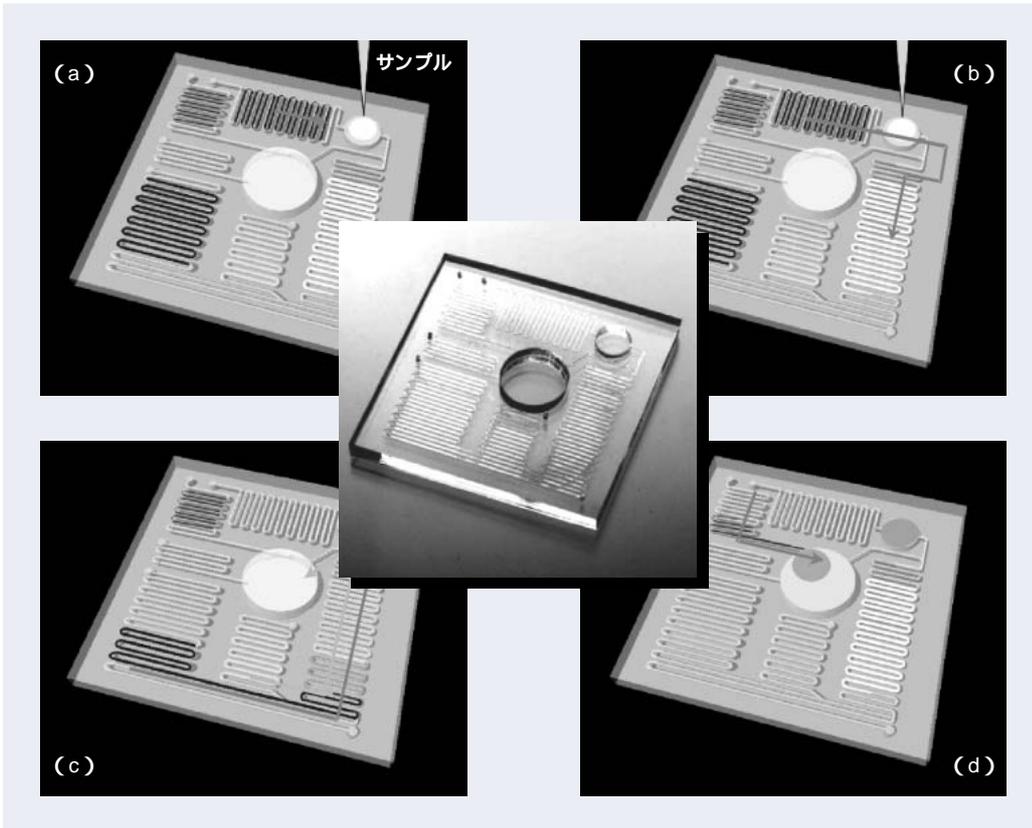


医療・バイオ分野に向けたMEMS

MEMS for Biomedical Applications

三宅 亮 Ryō Miyake 佐々木康彦 Yasuhiko Sasaki 園田 浩 Hiroshi Sonoda
 稲波 久雄 Hisao Inami 大田黒俊夫 Toshio Ôtaguro



細菌検査用マイクロ検査チップと処理プロセス

サンプル液を検査チップに分注し (a)、サンプル液に試薬を添加して細菌を溶解させ、遺伝子抽出カラムにサンプル液を流し込む (b)。洗浄液でカラムに残留する夾(きょう)雑物を洗い出し、次に、カラムから細菌遺伝子を脱離後、反応容器に送出する (c)。最後に、検出用試薬を加えて増幅反応をスタートさせる (d)。

遺伝子と細胞に関する構造や機能が明らかになるのに伴い、医療・バイオ分野での観測対象の大きさやサンプル液量などの単位は、ミリメートル (mm) からマイクロメートル (μm)、さらに、ナノメートル (nm) へと移行しつつある。このような小さな構造や微量のサンプル液の計測・分析を行うためには、微細で精密な機械が不可欠である。そのため、MEMS (Micro-Electro-mechanical System) と呼ばれる技術が、これからの医療・バイオ分野で果たす役割はきわめて大きいと期

待されている。

日立グループは、MEMS技術の応用先を、(1) 医用診断や細菌検査などの「検査分野」、(2) 医薬品の開発を加速するための「創薬支援機器」、および (3) 純度の高い医薬品を高効率に生産するための「マイクロリアクタ」を核に研究開発を推進している。それにより、簡便な医療検査の実現や、効率的な医薬品の開発などに貢献することを目指している。

1 はじめに

近年、遺伝子の解析の大幅な進展と細胞に関する研究が進み、それらの構造や機能が明らかになってきた。それに伴い、医療・バイオ分野での観測対象の大きさはミリメートル

(mm) からマイクロメートル (μm)、ナノメートル (nm) へ、また、採取するサンプル液の量もミリリットル (mL) から、マイクロリットル (μL)、さらに、ナノリットル (nL) へと移行しつつある。このように小さな構造や微量のサンプル液の計測・分析には、従来の機械では対応しきれなくなっており、微細で精密な機械が求められている。そのため、MEMS (Micro-Electro-

mechanical System と呼ばれる技術が、これからの医療・バイオ分野にきわめて大きな役割を果たすものと期待されている。

ここでは、MEMSの特徴、日立グループが推進する医療・バイオ分野のためのMEMS技術の開発戦略、開発事例として細菌検査のためのマイクロチップ、および日立グループにおけるMEMS開発の展望について述べる。

2 微細化の効果

MEMSと言えば、シリコンウェーハ上に作り込まれたモータやマイクロミラーなどがクローズアップされる場合が多い。しかし最近では、機械が小さくなることによって発現したり顕著になる新しい機能が注目されるようになってきている。これはスケール効果と呼ばれ、小さくなると、体積に依存する物理量に対して表面積に依存する物理量の影響が相対的に強まるという効果である。体積に関連するパラメータとして質量や慣性力などの影響が弱まったり、表面・界面に関連するパラメータとして粘性力、界面張力、熱伝達、物質輸送などの影響が顕著になるなどである。例えば、容積50 μ Lの反応容器(直径5mm)に比較して、 $\frac{1}{10}$ の5 μ L(直径2mm)の反応容器では、スケール効果によって短時間で溶液と試薬が均一化するの、反応の立ち上がり時間が非常に短くなる(図1参照)。

3 「その場検査」の実現への取り組み

遺伝子や細胞に関する構造や機能が明らかになるにつれ、医療診断や創薬研究の現場では、これまでより多くの

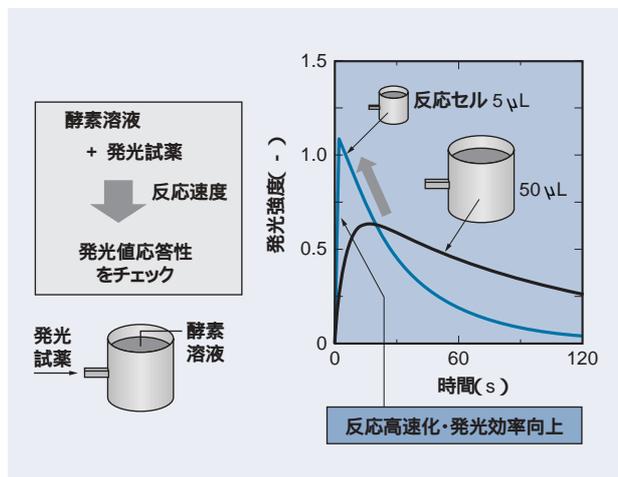


図1 MEMSの特徴を示す、容器サイズによる発光反応の比較実験結果

シミュレーションによれば、発光試薬を分注して1秒後、5 μ L容器では全体の96%がほぼ均質になるのに対し、50 μ Lではわずか7%にすぎない。その結果、5 μ L容器では1~2秒で発光反応が急激に立ち上がる。また、 $\frac{1}{10}$ の液量にもかかわらず、発光強度は50 μ L容器の2倍近くに達する。これらは、MEMSの特徴を表している。

項目について、少ないサンプル液で、高精度、迅速に分析したいという要望が高まりつつある。さらに、その用途も、各種感染源の特定や食品検査、個人認証など、急速に拡大していくと見込まれる。また、微小空間で反応効率が向上することを利用して、医薬品など化学合成への応用も期待されている。日立グループは、(1)検査分野、(2)創薬支援機器、および(3)マイクロリアクタの三分野をMEMSの重要な応用先ととらえ、研究開発に取り組んでいる(表1参照)。このうち、細菌検査を簡便・迅速に行うためのマイクロ検査チップについて以下に述べる。

3.1 細菌検査用マイクロ検査チップ

現在の細菌検査では、検査センターや各研究機関などの検査室に検体を運び込み、専門の検査員がまとめて処理する「集中一括検査」が主流である。このような集中一括検査は、一般に検査結果の信頼性が高く、短時間で大量の検査が可能のため、今後も細菌検査に大きく貢献していくものと考えられる。一方、「その場で」、「簡便に」、「高精度に」検査を行いたいというニーズも存在する。しかし、このような現場対応の検査装置を実現するためには、装置の小型化・モバイル化や検査精度の確保など、さまざまな課題を解決する必要がある。

日立グループは、1テストで使い捨てにするマイクロ検査チップと分析装置を開発した¹⁾(図2参照)。このマイクロ検査チップの基本設計思想は、検査室で行われている、試薬による湿式化学分析を、検査室の外に持ち出すことである。現在は、高精度な分析を行うために、湿式化学分析のプロセスを自動化した、いわゆる「自動分析装置」が用いられている。この自動分析装置に匹敵する機能をMEMS技術によってチップ上に凝縮し、屋外に持ち出すことができれば、「高精度」と「簡便さ」を兼ね備えた検査装置を実現することができる。

開発したチップの特徴は以下のとおりである。

(1) 試薬間・サンプル間の相互汚染への対応

検査に必要な試薬は、工場出荷時にチップ内に封入され

表1 医療・バイオ分野でのMEMSの適用対象

MEMSの適用先として、小型・簡便性が要求される「その場検査装置」や医薬品開発を支援する大量・高速検査システム(HTSシステム)、付加価値の高い医薬品を高効率に生産するためのマイクロリアクタなどがあげられる。

| 対象 | 顧客 | 対応製品 |
|-------------------------------|--|----------------------------------|
| 検査 | ・病院, 診療所, 開業医 ・保健所, 検査施設 ・専門検査会社 | ・各種検査・診断装置の内 部部品 ・その場検査用機器 |
| バイオ・創薬 | ・製薬会社(研究用) ・前臨床, 治験代行会社 | ・創薬支援機器 (HTSシステムなど) |
| 医薬品や ファイン ケミカルの 製造設備 | ・製薬会社(製造用) ・ファインケミカル会社 ・薬局, 小売店 | ・生産用マイクロリアクタ ・オンデマンド生産システム |

注: 略語説明 HTS(High-Throughput Screening)

る。また、サンプル液・廃液は検査チップから外に出ないため、汚染がない。したがって、洗浄機能が不要になり、装置の小型化が可能となる。

(2) 多段試薬反応への適用性

反応容器の周りに四つの試薬容器を配置し、おのおの独立したタイミングで分注が可能である。

(3) 試薬分注精度の確保

試薬容器から反応容器に至る流路を、幅 $20\mu\text{m}$ 、高さ $40\mu\text{m}$ の毛细流路とし、拡散による漏れ出しを極小化した。また、外部から加圧することにより、試薬を反応容器中に押し出して分注を行う。加圧力の微調整が容易となり、高精度な分注が可能である。

(4) 試薬の混合かくはん・加熱冷却の効率化

反応容器を微小化することで、かくはん装置がなくても迅速な混合が可能である。さらに、反応容器の底面には熱伝導性のよいプレート(Si製)を接合した。

(5) 光学感度の確保

反応容器上面を平坦にすることによって検出器の密着配置を可能とし、集光性能を向上させた。また、チップ内に集光レンズを作り込むため、柔軟な光学配置が可能である(図2参照)。

マイクロ検査チップは、MEMS加工によるおす型を基に転写成形によって製作するため、大量生産が可能である。

分析装置本体には、マイクロ検査チップを載せる流体アダプタ、チップ内の試薬やサンプル液を操作するための流体系、チップの反応容器部分を加熱、冷却するための熱電素子、

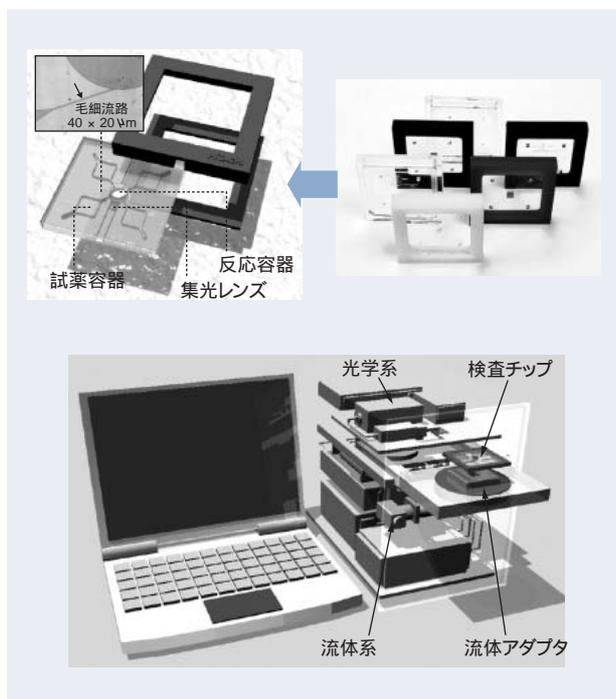
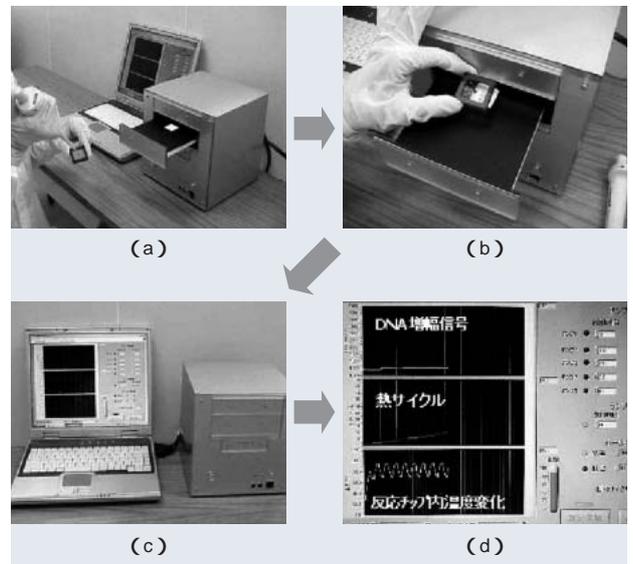


図2 細菌検査用マイクロ検査チップと分析装置本体の外観

マイクロ検査チップ(右上)とその内部構成(左上)、および分析装置本体(下)を示す。検査チップを流体アダプタに載せてスタートボタンを押すと、チップと流体系が接続され、試薬分注から光学的検出までが全自動で行われる。



注：略語説明 DNA(Deoxyribonucleic Acid；デオキシリボ核酸)

図3 検査の流れ

マイクロ検査チップにサンプル液を手操作で分注(a)後、検査チップを流体アダプタに載せる(b)。スタートボタンを押すと、流体接続、試薬分注、加熱冷却、遺伝子増幅反応が開始され(c)、その結果がリアルタイムに表示される(d)。

および反応を検出するための光学系を備える。

操作は、(a)検査チップを準備、(b)チップに細菌を含んだサンプル液を分注、(c)チップを装置のアダプタに載せる、(d)スタートボタンを押すの手順で行う。これにより、流体アダプタとチップの接続、試薬分注、加熱冷却、および光学検出が所定の手順に沿って全自動で行われる(図3参照)。

3.2 遺伝子抽出機能付マイクロ検査チップ

日立グループは、細菌の捕集から細菌の外殻の除去、遺伝子の抽出、検出までの前処理機能をすべて内蔵した検査チップの開発も行っている(図4参照)。このチップには、遺伝子検出用の試薬のほか、抽出用の試薬(異物分離液、洗浄液、抽出液)、遺伝子を抽出するためのカラムを内蔵している。チップ内では、(1)細菌の溶解と遺伝子の溶出、(2)カ

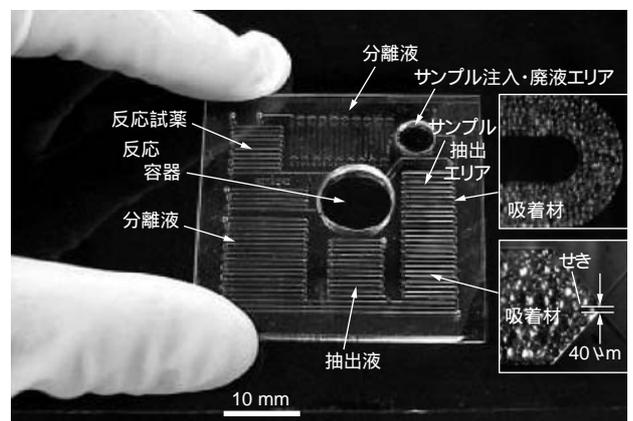


図4 遺伝子抽出機能付きマイクロ検査チップの概略構造

細菌を溶かして細菌遺伝子をカラムで抽出した後、細菌遺伝子を増幅反応させ、これを蛍光検出する。

ラムによる遺伝子の捕そく、(3)カラムに残留する細胞溶解液の洗浄、(4)カラムから遺伝子を脱離、および(5)反応容器での遺伝子の増幅反応とその検出を行う。

以上のように、MEMS技術の活用により、手作業で行われていた複雑な検査プロセスや高精度な分析機能を、1枚のチップに集約することができるようにした。

4 今後の展望

日立グループは、遺伝子解析用のチップや、混合反応や光検出機能を搭載したオンライン水質計²⁾などをすでに開発し、先駆的に販売している。今後、医療・バイオの分野へのいっそうの浸透を図っていくため、適用範囲の拡大をさらに進めていく。そのためには、チップの低コスト化とともに、分注器や混合器、分離デバイス、ポンプ、バルブといった要素の微細化と高性能化を進める。これらの要素を有機的に組み合わせ、さらに、信号処理機能や通信機能を付加することで、まさしく手のひらサイズの自動分析装置が実現することになる。ただし、要素デバイスの高性能化は、単に微細化するだけでは達成できない。このためには、マイクロ・ナノスケールで新たに発現するMEMSの特徴や機能を積極的に取り込んでいく必要があると考える。

5 おわりに

ここでは、日立グループの医療・バイオ分野におけるMEMSの取り組みの例について、マイクロ検査チップを中心に述べた。

人や物が国境を越えて絶え間なく行き交う現在、新たに発生する細菌感染やウイルス感染などに対し、迅速で的確な検査・対応が求められている。MEMS技術によるマイクロ検査チップは、これらの課題を解決する一つの手段になるものと考えられる。さらに、MEMSは、検査にとどまらず、医薬品の開発を加速するための創薬支援機器や、医薬品を高効率に生産するプラントにも革新的な効果をもたらすと期待されている。

日立グループは、今後も、医療・バイオ分野のためのナノテクノロジーとMEMSの開発を通して、簡便な医療検査の実現や、新しい医薬品の開発の支援、さらに感染などの災害防止のために、いっそう貢献できるよう努めていく考えである。

参考文献

- 1) 稲波, 外: POCT(その場診断)用マイクロ反応チップシステム, 電気学会E部門研究会予稿集(2002.11)
- 2) 三宅, 外: コンパクト水道水質計の開発, 日本流体力学会学会誌「ながれ」, 第21巻, 第3号(2002.6)

執筆者紹介



三宅 亮

1985年日立製作所入社, 機械研究所 MEMSプロジェクト所属
現在, MEMS応用検査装置の開発に従事
工学博士
日本機械学会会員, 電気学会会員, 日本流体力学会会員, 臨床検査自動化学会会員
E-mail: miyake @ gm. merl. hitachi. co. jp



大田黒俊夫

1993年日立製作所入社, 研究開発本部 MEMS事業推進室所属
現在, 日立グループのMEMSの事業化に関する統括業務に従事
工学博士
日本機械学会会員, 日本流体力学会会員
E-mail: otaguro @ gm. merl. hitachi. co. jp



稲波 久雄

2000年日立製作所入社, 機械研究所 MEMSプロジェクト所属
現在, MEMS応用検査装置の開発に従事
工学博士
化学工学会会員
E-mail: inami @ gm. merl. hitachi. co. jp



園田 浩

1992年日立製作所入社, トータルソリューション事業部 プロジェクト統括本部 先端テクノロジーソリューションセンター 所属
現在, MEMS・バイオ関連システムの事業企画に従事
日本化学学会会員
E-mail: sonoda @ tsji. hitachi. co. jp



佐々木康彦

1992年日立製作所入社, 機械研究所 MEMSプロジェクト所属
現在, MEMS応用検査装置の開発に従事
溶接学会会員
E-mail: yasaki @ gm. merl. hitachi. co. jp