

International Training Program オランダ Twente 大学 MESA+研究所 派遣報告

東京大学工学系研究科 応用化学専攻 風間佑斗

本報告書では、独立行政法人日本学術振興会が主催する、若手研究者 International Training Program (ITP)長期派遣プログラムについて報告する。報告者は、名古屋大学プラズマナノ工学研究センターにおける、「プラズマナノ材料・デバイスプロセス基礎研究人材育成プログラム」に参加し、平成 24 年 1 月 8 日から平成 24 年 3 月 8 日にオランダ Twente 大学 MESA+研究所 BIOS グループにて研究活動に従事した。派遣期間中の生活、研究環境、研究成果について報告する。

1. Twente 大学における生活および研究環境

派遣先である Twente 大学は、オランダ東部、ドイツ国境に近い Enschede 市内にあり、キャンパスには、教育・研究施設の他、スポーツジムやホテル、学生寮、スーパーマーケット、美容院など様々な施設があり、多くの木々や池に囲まれた美しい景観を持った大学である。1961 年の創立当初は工学系大学であり、工学系以外の教育も行われている現在においても理工系色の強い大学である。大学内には、今回の派遣先である MESA+研究所をはじめ、薬学系の MIRA 研究所や情報工学系の CITI 研究所など多くの研究所がある。

MESA+研究所は、世界的に有名なナノテクノロジー研究所であり、オランダの国家プロジェクトである NanoNed を担う主要研究所の一つとして、ナノ材料の開発や加工技術の開発、応用技術の提案など、本研究分野の発展において重要な役割を担っている。同研究所には、物理、電気工学、化学などの幅広い分野の研究者が集まり、ナノ技術に関する様々な研究を行っている。

報告者は、MESA+研究所内の Lab-on-a-Chip (LOC) と呼ばれる微小流体デバイスに関する研究を行う BIOS グループにて研究活動に従事した。van den Berg 教授率いる BIOS グループは、ナノ流体・ナノセンシングに関して更なる理解を深め、

新しいマイクロ・ナノ技術を開発し、LOC 技術の応用可能性を広げていくことを目的としている。

BIOS グループには 50 名ほどのメンバーが在籍しており、van den Berg 教授をはじめとする 6 人の教員がそれぞれ研究グループを擁し、グループごとに異なる特色を持った研究が行われている。日本国内における研究グループとの大きな相違点として、まず、技術スタッフの存在が挙げられる。研究室には 5 名の技術スタッフが存在し、試薬や装置の管理・保全から、実験道具の作製、実験方法のアドバイスまで行っている。研究分野の知識を有する専門の技術スタッフが研究をサポートすることで、研究の効率化が可能となり、技術の実現可能範囲も大幅に広がる。次に、ポスドク研究員、Ph. D. 学生の数の多さが挙げられる。研究室には、ポスドク研究員が 8 名、Ph. D. 学生が 19 名在籍しており、修士課程、学生課程はそれぞれ 5 名、1 名と少なかった。そのため、研究活動はポスドク研究員、Ph. D. 学生が主体となって行われ研究室の雰囲気も活気にあふれており、研究内容も専門性が高く、質の高いものであった。また、修士、学士の学生も彼らにサポートされることで問題解決に能動的に取り組み、Student room では学生同士、教員と学生が頻りに議論している様子が見られた。最後に、1 日の生活リズムの違いが挙げられる。教員・学生を含めた全てのスタッフは朝 8 時 30 分から 9 時の間に研究活動をスタートし、18 時までにはすべての実験を終了し帰宅していた。実際に 2 か月間、彼らと同じ生活をしたことで、オン・オフの切り替えの重要さや、帰宅時間を設定し 1 日の研究計画を立てることの重要さを再認識した。実験可能な時間が限られていることで、いかに効率よく実験をこなすかを日々考えるようになり、結果的に研究の進行速度が上がっているように感じた。

2. 研究成果

派遣期間中には、マイクロ化学チップ中への小型光学素子埋め込み技術を用いた新規顕微鏡観察法の開発を目指した。

研究背景

近年、数センチ角の基板の上にマイクロサイズの流路を作製したマイクロ化学チップが注目されている。本チップは、装置の小型化、省試料化、高効率化などの利点があり、有機合成やバイオ、分析化学分野などへの応用法が研究されている。

マイクロチップ中で取り扱うマイクロスケールの流体は、バルクスケールの流体とは異なる挙動を示すこともある。そのため、マイクロ流体の観察および挙動の理解は、本分野の発展において重要な研究課題である。マイクロ流体の観察手法として、これまで、顕微鏡観察法や共焦点蛍光顕微鏡法、Particle image velocimetry (PIV) などが用いられてきた。しかしこれらの手法には、流体の3次元観察もしくはリアルタイムでの観察が困難であるという問題点があった。そこで本研究では、マイクロ流体を3次元・リアルタイムで観察する手法の開発を目的として、小型光学素子埋め込み技術を用いた新規顕微鏡観察法の開発を目指した。

具体的には、マイクロチップ中に小型プリズムを埋め込み、1台の顕微鏡を用いて、マイクロ流体の上面・側面を同時に観察可能な光学素子集積化チップの開発を目指した (Figure 1)。

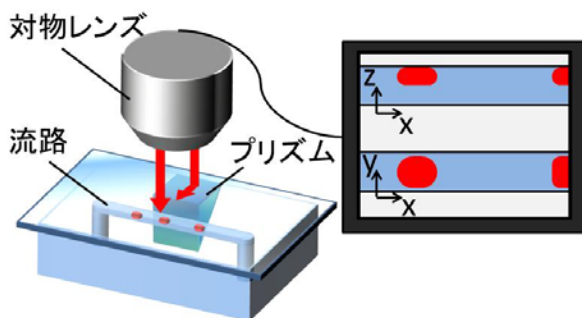


Figure 1. 本研究の構想。チップ中に埋め込んだプリズムを介し、流路側面と上面を一台の顕微鏡を用いて同時に観察する。

チップデザイン

一台の顕微鏡を用いて流路の上面、側面を同時に観察するためには、顕微鏡の実視野内に、流路

およびプリズムを設置しなくてはならない。そのため、流路とプリズムの設置位置が重要となる。本研究では、Figure 2 に示すようなチップを作製することで、同時観察が可能になると考えた。作製する流路は幅 $300\ \mu\text{m}$ 、高さ $80\ \mu\text{m}$ とした。チップ内に埋め込むプリズムは、取扱いの簡便性を考え $2\ \text{mm}$ 角の市販の直角プリズムを用いた。使用する顕微鏡レンズは、チップサイズおよび実視野を考慮し倍率 5 倍 (実視野 $2.5\ \text{mm} \times 3.8\ \text{mm}$) を用いた。直角プリズムを流路から $400\ \mu\text{m}$ の位置に設置し、流路位置をガラス基板から $1.8\ \text{mm}$ 離して設置することで、流路の上面画像および、プリズムを介した側面画像が実視野内に収まると考えた。また、側面画像についてはプリズムを介して観察するため、流路上面の観察に比べ、対物レンズからの光路長が長くなる。この光路長差を補正するため、プリズム上部のガラス基板上に屈折率 1.43 の PDMS シートを張り付け、上面画像、側面画像の焦点位置のずれを補正する。

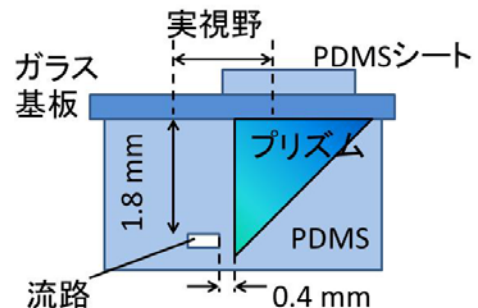


Figure 2. 埋め込みプリズムを用いた三次元流体観察のためのチップデザイン。

チップの作製

本研究では、シリコーンエラストマーの一種であるポリジメチルシロキサン (PDMS) によるソフトリソグラフィー技術を用いてチップを作製した。Figure 3 にチップの作製プロセスを示す。まず、ガラス基板上に厚膜フォトレジスト (KMPR-1035) を塗布し UV 露光することで鋳型を作製した (Figure 3a)。鋳型上には流路のための構造のほか、アルミプレート位置決め用ホルダーを作製した。流路から $400\ \mu\text{m}$ 離れた位置にプリズムを設置するため、アルミプレートを用いプリズム設置用の窪みを作製する。Figure 3b のようにアルミプレ

トを設置した後、PDMS のプレポリマーを流し込み硬化させた (Figure 3c)。硬化後、アルミプレートを剥がしとり、チップを整形し (Figure 3d)、別に作製した厚さ 1.8 mm の PDMS シートにプラズマボンディング装置を用いて接合した (Figure 3e)。接合後の PDMS シートをガラス基板上に設置し、小型プリズムを、アルミプレートを用いて作製したプリズム位置調整用窪みに設置した (Figure 3f)。その後、PDMS のプレポリマーを流し込み硬化させチップとした (Figure 3g)。

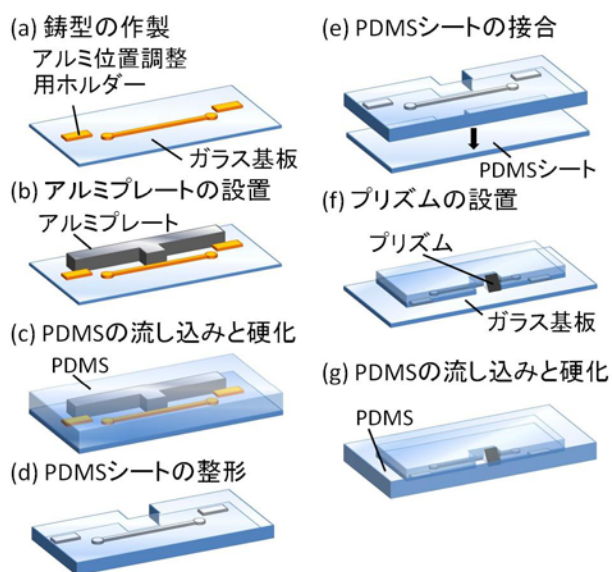


Figure 3. チップ作製プロセス。流路から 400 μm 離れた位置にプリズムを設置するため、アルミプレートを用いて、プリズム設置用の窪みを作製した(b)。作製した PDMS シートは、流路をガラス基板から 1.8 mm 離して設置するため、厚さ 1.8 mm の PDMS シートに接合した(e)。接合後の PDMS シートをガラス基板上に設置し、プリズム位置調整用の窪みにプリズムを設置し、PDMS を流し込み硬化させた(e,f)。

結果と考察

作製したチップを Figure 4 に示す。図に示すよう、流路、プリズムを集積したマイクロ化学チップの開発に成功した。光路長さ補正用 PDMS シートは、対物レンズの開口数 (0.15)、チップ内での光路長さ差 (0.5 mm)、PDMS・プリズムの屈折率などから必要な厚みを計算し、厚さ 1.1 mm のシートをプリズム上部のガラス基板に張り付けた。作製したチップを用いて顕微鏡観察を行った。その

結果、Figure 5 に示すよう、流路上面および流路側面の同時観察に成功した。

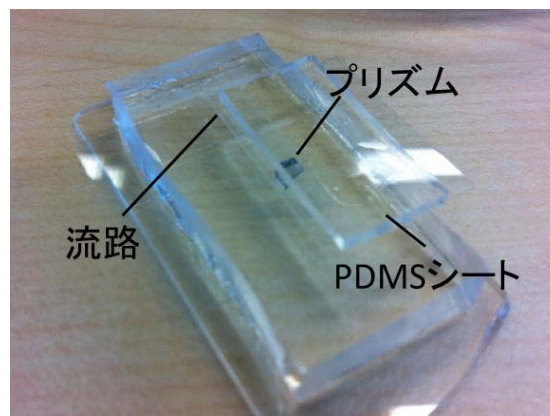


Figure 4. 作製したマイクロチップ。幅 300 μm 、高さ 80 μm のマイクロチャネル及び、2 mm 角の直角プリズムが集積されている。

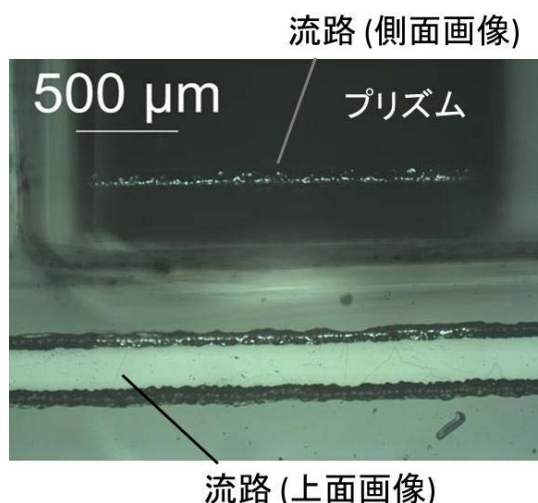


Figure 5. マイクロチャネルの顕微鏡画像。5 倍の対物レンズを用いてマイクロチャネルを観察した。画像下部には流路の上面画像、上部にはプリズムを介した側面画像が得られている。

また、本研究で開発したチップは、プリズム・流路間の距離が非常に短く、流路からプリズム部への液漏れの可能性がある。この問題を確認するため、流路内に蛍光色素溶液を送液し、蛍光顕微鏡を用いて観察した。その結果を Figure 6 に示す。図に示すよう、流路からの液漏れの問題は発生しなかった。

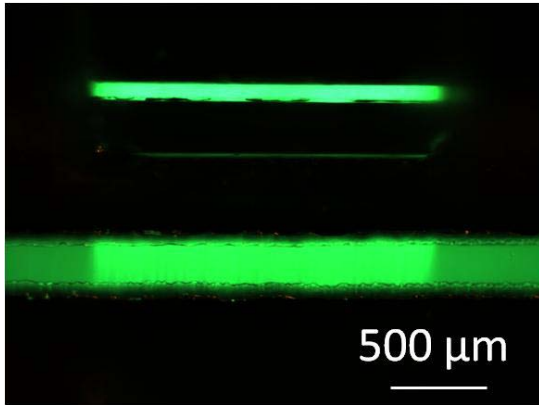


Figure 6. マイクロチャネルの蛍光顕微鏡画像。5倍の対物レンズを用いてマイクロチャネルを観察した。画像下部には流路の上面画像、上部にはプリズムを介して側面画像が得られている。流路上面画像のうち、プリズム設置部付近の流路には、対物レンズから直接照射された励起光と、プリズムを介し側面から照射された励起光により、周囲より強い蛍光が観察されている。

以上の結果より、マイクロ流体を3次元・リアルタイムで観察するための、小型光学素子埋め込み技術を用いた新規顕微鏡観察法の開発に成功した。今後、開発した技術を Particle image velocimetry (PIV) 法に応用し、本チップの応用可能性について議論していく予定である。

3. おわりに

本プログラムでは、ナノテクノロジー、バイオテクノロジーに関する専門知識を学び、最先端の研究に触れることで、本分野に関する幅広い知見を得ることができた。また、様々な国籍の研究者とともに議論・研究することで、国際的な研究活動を行っていくための、コミュニケーション技術や幅広い視野を獲得できたと考えている。オランダ滞在中は、研究室のメンバーだけではなく、学生寮や旅行先で出会う様々な国籍の方々と、互いの文化や風土、政治・経済等について議論したことで、英語でのコミュニケーション能力の向上のみならず、他文化の理解や自国文化の再認識など、数多くの刺激的な経験をする事ができた。本プログラムを通して得られたこれら多くの経験・知見を、今後の研究活動に役立てていきたい。

最後に、この貴重な機会を与えてくださった豊田教授、馬場教授をはじめとする名古屋大学の先生方、ITP 事務局の方々、研究活動を支えてくださった Twente 大学 van den Berg 教授、Carlen 准教授、le Gac 助教、に厚く御礼申し上げます。また、多岐にわたり、ご協力いただきました BIOS 研究室の皆様にも御礼申し上げます。