

「微小を測る，操る」技術

Micro-Measurement and Manipulation Technologies

磯崎 克巳^{*1}
ISOZAKI Katsumi

今村 誠^{*2}
IMAMURA Makoto

福島 和久^{*3}
FUKUSHIMA Kazuhisa

田名網 健雄^{*3}
TANAAMI Takeo

当社は、民生品と比較して厳しい性能が要求される計測・制御機器の機能を実現するために、独自の半導体デバイスやMEMSデバイスの開発に注力してきた。LSIテストシステム用タイミング発生器、オシロスコープ用AD変換器、プロセス用共振式差圧センサなどがその代表例である。今後もデバイスの開発の基本的な方針は変更しないが、MEMS技術の適用を、ガラス、樹脂、化合物半導体へと広げ、マイクロリアクタやパイオ診断カートリッジなどへの展開も進めている。

We have been developing original semiconductor and MEMS devices to achieve the functionality of measurement and control equipment that requires much higher quality and performance than consumer-use products. Typical examples are timing generators for LSI test systems, analog-to-digital converters for oscilloscopes, and resonant differential pressure sensors for process use. We are expanding the coverage of MEMS technology to glass, resin and compound semiconductors, as well as to other applications including micro-reactors and biotechnological diagnosis cartridges, though our basic strategies for device development remain unchanged.

I 自社開発によるシリコンキーデバイス

1. はじめに

半導体技術の進歩によって、計測・制御機器の性能・機能は飛躍的に向上してきた。市場からは、汎用品であれば極めて多種多様の半導体デバイスが入手でき、これらにより一般的な機能の部分をかなり実現できる。しかし、計測・制御機器の基本的な性能を決定付けるキーデバイスには、該当する市販品がない場合が多く、たとえ市販品があっても要求を満たさないことが多い。これら必要なキーデバイスを自社開発して継続的に供給することは、計測・制御機器トップ企業としての責務と考え、当社は長年に亘ってキーデバイスの自社開発に注力してきた。

キーデバイスに対する要求は様々で、しかも性能は常に最先端が求められるため、全てを満たすように製造プロセスを用意することは、経済的に困難である。そのため、当社は90年代から、汎用部分は社外のファンドリを活用することで、常に最先端のプロセスでキーデバイス

が供給できる体制を築いてきた。一方、特殊な工程や装置が必要で、汎用的なファンドリが存在しない、MEMS (Micro-Electro-Mechanical Systems) プロセス、センサプロセスは自社ファブによって賄ってきた。この方針は今後も変わらない。

半導体チップと同様に重要なことが、チップを実装する技術である。従来よりセンサやSSR (Solid State Relay) は、パッケージが性能に大きく影響を及ぼすため、自社で実装を行ってきた。近年、信号帯域が上がるにつれ、従来のワイヤボンドを使った実装では伝送波形の品質を保てなくなってきた。このため、AD変換器やLSIテストシステム用LSIの実装も自社で手がける必要が発生している。

以下に高速のキーデバイスであるLSIテストシステム用のタイミング発生器、デジタルオシロスコープ用AD変換器、および高速実装技術と自社センサプロセスによる差圧センサ、SSRの最近の成果を述べる。

2. LSIテストシステム用タイミング発生 LSI

LSIテストシステム(テスト)で最も重要な特性はデータレートとタイミングの精度であるが、これらを決めるものがタイミング発生器(TG)である。最近開発したテス

*1 技術開発本部 先端技術研究所

*2 技術開発本部 デバイス開発センター

*3 技術開発本部 バイオ計測プロジェクトセンター







	システムLSI対応テストシステム		次期メモリテストシステム
LSI テストシステム	 TS600	 TS6000H ⁺⁺	
回路規模	140 kTr.	1500 kTr.	1600 kTr.
主な特性 データレート ジッタ	60 MHz 20 psrms	750 MHz 10 psrms	500 MHz/1 Gbps 3 psrms
チップと プロセス	 1.0 μ m CMOS	 0.35 μ m CMOS	 0.18 μ m CMOS
パッケージ	208 Pin HQFP	576 Pin HBGA	352 Pin HBGA

図1 主なLSIテストシステムとキーデバイスの
タイミング発生LSI

タでは、このタイミング発生器を測定ピン毎に多数用意するパーピンアーキテクチャが主流となっている。パーピンアーキテクチャはタイミング精度を得るには有利であるが、システム規模、消費電力、コスト等が犠牲となるため、従来は専らハイエンドの機種にのみ採用されてきた。これは、タイミング発生器には市販のLSIが無く、しかもクロック周期以下の微小時間を発生するタイミングパーニア(TV)には、高度なアナログ技術が必要なためである。

当社では、テストのキーデバイスであるタイミング発生器をCMOS LSIに1チップ化し、低コストで搭載できるようにした。このため、ローエンドのLSIテストシステムTS600でも、パーピンアーキテクチャの採用が可能となった。TGは汎用の1 μ m CMOS プロセスでフルカスタム設計し、TVは独自の技術(平成15年度地方発明表彰奨励賞)により実現した。この技術はゲート遅延を用いる方式に比べ、低消費電力で線形性が良く、スパン調整が容易といった特長がある。最新の0.18 μ m、1 Gbpsのメモリテストシステム用TGでもTVは同じ方式を踏襲し、これまでの設計資産を低電圧化設計して使用した。

図1に、これまで開発したTGと、これを使用しているLSIテストシステムを示す。プロセスは常に最新のものを活用し、データレートは4年で4倍の割合で高速化してきた。また、微細化に伴い、より多くのリソースを集積化し、規模が拡大している。これらの過程で解決した技術課題は、高速高精度・低電圧アナログ回路設計、低クロストークレイアウト設計・検証、大規模高機能アナログデジタル混在設計・検証などである。



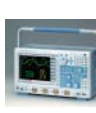


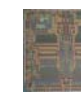
デジタル オシロ 製品	 DL1700, DL7400 シリーズ	 DL1600シリーズ	 DL9000シリーズ
主な特性 AD変換 方式	500 MS/s8ビット 1.5 GHz帯域 1ビット/ステージ カスケード方式	200 MS/s8ビット 300 MHz帯域 フロントエンド付き 1.5ビットパイプライン 方式	2.5 GS/s8ビット 3 GHz帯域 3ビット/ステージ カスケード方式
チップと プロセス	 fr:27 GHz バイポーラ	 0.6 μ m CMOS	 fr:40 GHz SiGe
パッケージ	100 Pin QFP	156 Pin BGA パソコンなど チップ部品内蔵	324 Pin BGA

図2 主なオシロスコープとキーデバイスのAD変換器

3. デジタルオシロスコープ用高速AD変換器

アナログの入力信号をデジタル信号に変換するAD変換器が、デジタルオシロスコープのキーデバイスである。映像信号を扱う数十MS/sまでのAD変換器には市販品があるが、オシロスコープに使われる数百MS/s以上の特性は適用範囲が限定される。このため、代表的なオシロスコープメーカーでは自社で必要なAD変換器を開発している。当社も、500 MS/sや2.5 GS/sといった高速AD変換器を開発し、オシロスコープに搭載している。図2に、主なAD変換器とそれを使ったオシロスコープを示す。

AD変換には、カスケード方式(平成16年度地方発明表彰奨励賞)と呼ぶ独自の方式を開発した(図3)¹⁾。これは一般の高速AD変換器に用いられる並列型(フラッシュ型)に比べ、基本回路のコンパレータの使用数が極端に少なく、規模や消費電力が小さいという特長を持っている。最上位ビットから1ビットずつ順次アナログ入力電圧に対するデジタルコードを決定するので、原理的には8

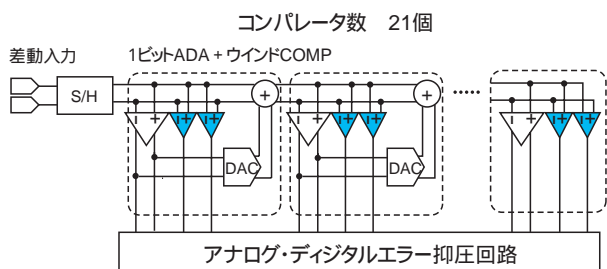


図3 カスケード方式AD変換器

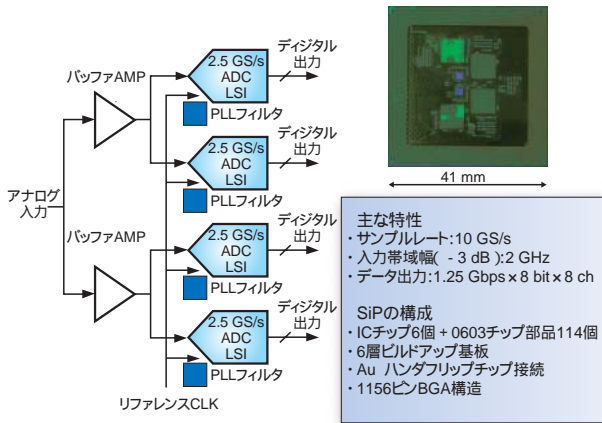


図4 マルチチップ10 GS/s AD変換器

個のコンパレータで8ビットのAD変換を行うことができる。ただし、アナログ入力電圧と比較する基準電圧との差が微小であると、コンパレータのゲインが有限なために、論理値が一義的に決まらないという問題がある。そこで、このしきい値近傍を検知し、その時だけエラー抑圧回路が動作してデジタルコードを決める方式を考案した。この結果、コンパレータ数は21個となったが、並列型と比べ12分の1の個数であり、回路規模および消費電力を大幅に低減できた。

カスケード方式はDL1700用ADコンバータ(1.5 GHz帯域・500 MS/s 8ビット)の他、最新のDL9000シリーズ用ADコンバータ(3 GHz帯域・2.5 GS/s 8ビット)にも用いられている。このように、広帯域・高速サンプリングのADコンバータは、最先端のバイポーラプロセスを使用して1チップ化した。

また、ポータブルオシロスコープDL1600シリーズ用ADコンバータ(200 MS/s 8ビット)では、入力帯域300 MHzのアナログフロントエンド回路も1チップ化した。小型・低消費電力化のためにCMOSプロセスを使用しているが、高速・高精度のアナログ特性を得るために、レプリカ回路やキャリブレーション回路を組み合わせるなどの工夫を行っている。

4. 実装技術

扱う信号がGHzを超えるようになると、ワイヤボンダによるインダクタンスが、波形品位に悪影響を及ぼすようになる。特にオシロスコープでは、忠実に波形を再現することが製品の使命であるため、ワイヤボンダを無くしたフリップチップ(FC)実装が必須となってきた。FC実装は、信号の取り出しがワイヤボンダのようにチップ周辺に限定されないため、アナログ・デジタルの信号を分離することが容易で、電源配線に多くのチップ面積を占めることもない。また、実装面積が少ないので、複数のチップを搭載して機能・性能を上げることができる。

しかし、マルチチップの実装や、より接合パッド面積が小さいAu-Sn接合等は未だ技術が確立しておらず、簡単に利用することができない。当社では、開発した高速LSIの性能を最大限に引き出すために、このような高速実装技術の実用化プロジェクトを提案し、平成15年度NEDO技術開発機構の開発助成事業に採択された。

図4は、このプロジェクトで試作した、マルチチップ・高サンプリングレートADコンバータの例である。2.5 GS/sADコンバータLSI4個をFC接合により実装し、10 GS/s 8ビットADコンバータを実現した⁽²⁾。FC接合には金ハンダを用いている。構造設計・放熱設計には、FEMによるシミュレーションを活用して、基板の反りなどの影響を事前に確認した。また、接合部の長期信頼性については、デイスチェーン接続のテストチップを試作して評価を行った。

各ADコンバータLSIは、PLL回路により100 psずつずれたクロック信号を発生し、タイムインターリーブAD変換を行い、4チップで4倍の変換速度を得ている。試作の結果、最高変換レート11.3 GS/s、入力信号100 MHzの正弦波に対するSN比42 dBが得られた。

5. MEMS センサ

MEMSセンサを代表するデバイスが、振動式差圧センサである。市場での実績は170万台を超え、性能、品質がグローバルに認知されている。約10年前に開発されたデバイスであるが、新たな要求に対しても十分応えられる可能性を持っている。例えば、計測対象を差圧以外に静圧も同時に測れるため、診断等の新たな機能を持たせることができる。このような進化のために、静圧測定により適した実装法の開発を行っている。また、プロセス

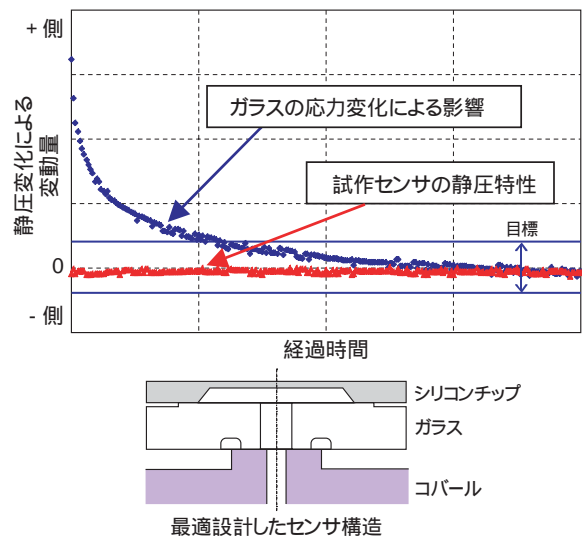


図5 試作した振動式差圧センサの静圧特性

も特殊なMEMSプロセスを一般のLSIプロセスに近づけることで、より安定に、低コストに製造できるよう改善を行っている。

静圧測定は、センサにかかる圧縮応力の変化で振動子の張力、即ち振動数が変わることを利用しているが、センサを支える台座の応力変化も特性に影響する。このため、安価ではあるが、応力変化に遅い応答があるガラス台座を使用することが不可能であった。当社は、この応力変化の影響が、Siとガラスの持つ弾性率および厚みの関数で表わされることを見出し、これをゼロに抑える設計法を確立した。図5は、この設計法に基づき試作したセンサの静圧特性である。ガラスの応力変化による影響が除去されていることを示している。

振動子やギャップ、シェルは減圧エピ装置を使ったセルフアラインのMEMSプロセスで、連続形成している。このプロセスは工程が少ないという特長があるが、振動子とシェルが電氣的に接続されてしまうので、SN比が制限される、また、装置が特殊でチューニングに時間が掛かるなどの問題があった。そこで、ICと同じ拡散工程をベースとして振動子を形成し、その後、絶縁膜を挟んでPoly Siでシェルを形成するプロセスを新たに開発した。その結果、振動子がシェルと絶縁され、SN比が3倍良好なセンサを試作することができた。

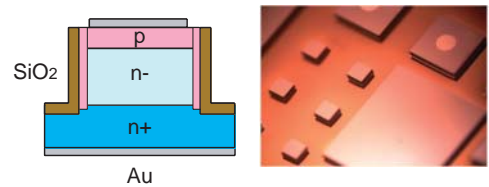
6. スキャナ用 SSR

多点測定する代表的な測定器であるレコーダには、測定点を切り替えるためのリレーが多数使われている。測定点には商用電源に接続されるものもあり、高絶縁、高サージ耐量が必要で、機械式リレーが使われることが多い。しかし、機械式リレーでは小型化が難しく、信頼性にも問題があるため、当社では十年以上前からSSRを開発し、多くの機種に搭載してきた。このサージ耐量は1.5 kVDCと、SSRとしては現在も世界最高を誇っているが、さらに劣悪な環境に対応した3 kV 耐圧のSSRを開発している。

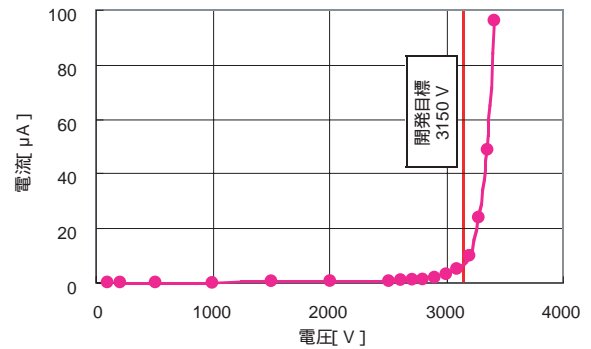
デバイス構造を従来の横型DMOSから縦型とし、さらにMEMSプロセスを組み合わせて、チップ面積を従来と同レベルに抑えるプロセスを開発した。試作したダイオードでは、リーク電流を計測用途として十分な1 nA以下に抑えることができた。図6に、ダイオードの外観、耐圧・リーク特性を示す。

7. おわりに

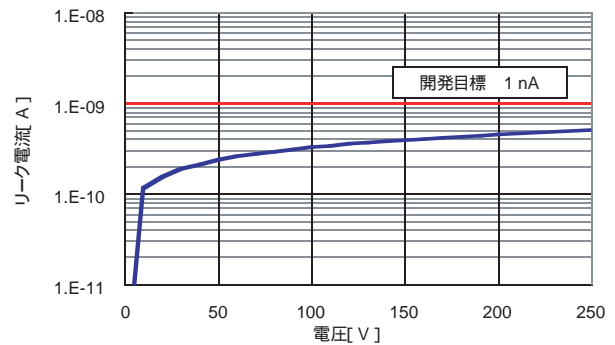
計測・制御機器の基本性能がキーデバイスに依って決定付けられる傾向は、今後一層強くなると予想される。



(a)ダイオード構造と外観



(b)耐圧特性



(c)リーク特性

図6 3 kV 耐圧 SSR ダイオード特性

このため、当社はシリコン半導体製キーデバイスを継続的に進化させてきている。さらに、ここで培った技術は、化合物半導体の設計や、ガラス・樹脂によるMEMS加工にも展開しており、その成果は別稿「マイクロプラントとMEMS技術」、p. 101-104、「「個の医療」と遺伝子解析システム」、p. 105-108)を参照されたい。

参考文献

- (1) Irie K., et al., "An 8b 500MS/s Full Nyquist Cascade A/D Converter", 1999 Symposium on VLSI Circuits, 1999 June, pp. 77-78
- (2) 永山英樹 他, "計測用10 GS/s, 8ビットADコンバータSIPの設計・検証技術", 第14回マイクロエレクトロニクスシンポジウム(MES2004), 2004. 10, p. 149-152

マイクロプラントとMEMS技術

1. はじめに

企業の研究開発部門のミッションは大きく分けて二つある。その一つは、事業体が持つ主力製品の競争力を高めることを目的に、差別化された要素技術（キーデバイス）を開発する役割である。当先端技術研究所では、工業用差圧伝送器のキーデバイスとして「MEMS技術を用いた振動式センサデバイス」の開発、生物用共焦点蛍光顕微鏡のキー技術として「マイクロレンズアレイを使った高感度・高速スキャナ」の開発、インライン近赤外分光分析計の要素技術として「干渉計測技術」の開発に取り組む、事業体と協力し商品化してきた。商品の競争力を高めるためには継続した開発が必要であり、これらの商品をさらに進化させるための技術やデバイスの開発を継続的に行っている。これらの開発とは別に、新しい技術領域として光応用計測分野の開発にも注力している。現状は、光ファイバを用いたセンシング技術、波長可変VCSEL（面発光レーザー）光源、光コンポーネントの特性を評価するための干渉計測技術のテーマについて研究中である。これらの高度センシング技術に関しては、別の機会に述べたい。もう一つのミッションは、企業にとって将来の新しいビジネスの種を生み出し育てる役割である。これは、成功確率が低く、事業として成立するまで10～20年の期間が必要な活動である。また、戦略的なマネジメントが大切な部分であり、研究者個人の能力や資質に頼る部分も大きい。何よりも、人材の育成が大切な領域である。新しいビジネスというと、市場も技術も見えない未踏の領域にフォーカスしがちであるが、我々は市場又は技術のどちらかが見えている領域に着目している。戦略的にフォーカスした特定のビジネス領域に対してリソースを「分散」させ、新しい技術に触り、痛い目に遭うことで、正しい選択と集中ができると考えている。

我々の開発戦略を、図1に示す。キーデバイスを開発し、そのなかで差別化されたキーデバイスの付加価値を増幅させるために、モジュール、システム、コンテンツを開発している。更なる進化として、このキーデバイスが、他のビジネス領域のキーデバイスになることができれば理想的である。技術者にとって、新たな価値を次々と生み出し、それに執着し続けることができる技術を見出し活用し尽くすことが、我々の使命である。当社にとって、その技術の一つが、MEMS技術である。

現在、先端技術研究所では「マイクロリアクタ」を重点テーマと位置付け、開発を加速している。現状のプラントを微小化し、化学反応場を微小流路内に持ち込み、その微小領域の物質を自由に操ることで、今まで実現できなかったプラントを実現することが目的である。その時のキーテクノロジーがMEMS技術であり、当社が早く

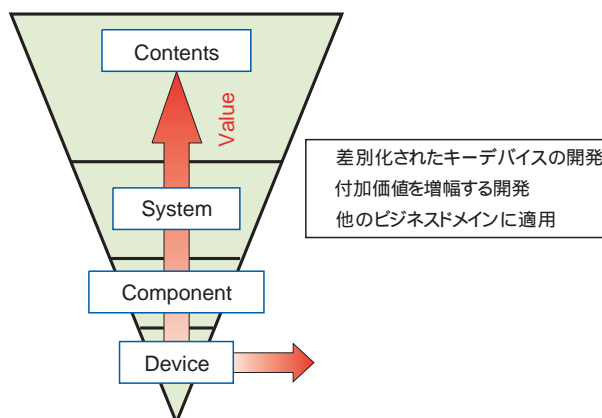


図1 先端技術研究所の技術開発戦略

から注目して育ててきた技術である。ここでは、当社のマイクロリアクタに対する取り組みを紹介する。

2. 横河がマイクロリアクタに注力する背景

マイクロリアクタの技術は、付加価値の高い機能性材料を少量生産する製薬やファインケミカルの製造方法に、革新をもたらす新技術であると期待されている。混合プロセスを例に採れば、大きなリアクタの中で攪拌する従来の混合方式では、均一性と高速性を両立させて混合させることが至難の業である。マイクロリアクタを用いた混合器の基本原理は、被混合流体をマイクロメートル単位の小さなセグメントに分割した状態で合流させ、拡散現象を使って連続的に混合する方式を採用している。従って、均一で高速な混合を安定的に実現することができる。この効果を活用すれば、粒径分布の揃ったエマルジョン、分子量分布の小さなポリマの合成、副生成物の少ない化学合成が可能となる。マイクロリアクタを用いれば、高速な熱交換も可能である。今までは取り扱いが困難であった、グリニアル反応、部分酸化反応などで代表される爆発性の発熱反応も、制御が可能になる。これらの技術開発を進めれば、ベンゼンからフェノールを一段の反応で生成することや、生物が獲得した合成反応を選択的に実施することが、2015年には実現できている可能性がある。計測・制御の立場で考えると、反応場をチップ内に持ち込めば、センサの組み込みも可能で、従来のパッチプラントでは導入が困難であったインラインのモニタリング技術の導入や、最適制御を容易に実現できる。また、製薬業界が導入しようとしているPAT（Process Analytical Technology）とマイクロリアクタの技術は整合性の良い技術であり、我々はリアクタチップに必要なセンサ類を組み込むことを前提に、マイクロリアクタ用センサの開発を行っている⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾。

シリコンプロセスを中心とする電子デバイスの世界では、シミュレーション技術を活用した設計とデバッグ技

術が一般化しており、効率的な開発環境を提供している。化学の分野でもシミュレータを導入する傾向はあるものの、製造装置に導入して効果を出した例は少ない。その原因は、現状の化学プロセスを物理モデルで記述した時、モデルパラメータのばらつきが大きく、意味のある計算結果を出し難い状況にあると考える。マイクロリアクタを用いれば、各プロセスが理論的に記述できるようになり、パラメータのばらつきを小さく抑えることができる。つまり、柔軟性が有り過ぎて経験に頼っていたシステムを、マイクロリアクタを用いて柔軟性を拘束し、理論的な考察が可能な堅いシステムに変換することが可能になる。これがマイクロリアクタのメリットの一つである。

新しい技術を導入することは良いことばかりではない。「詰まる」、「マイクロプラントに向いている分離の手法が少ない」、「実験を始めるためには、デバイスを設計・試作する必要があり、化学系の研究者にとっては壁が高い」などの短所はあるが、これらの課題を解決し、良い部分をより良くするための研究を進める所存である。

当社は、計測と制御をビジネスの中心に据えている企業である。そして、石油精製や材料化学分野の大型プラントに、圧力・流量・温度を測定するためのフィールド機器や分析計を配置し、それらのセンサをネットワークで結び制御システムを用いて最適制御することで、社会に貢献させて頂いている。しかし、ファインケミカルや製薬業界への貢献は、まだ十分できていないと考える。この領域は、当社にとって本業であり貢献できる分野で

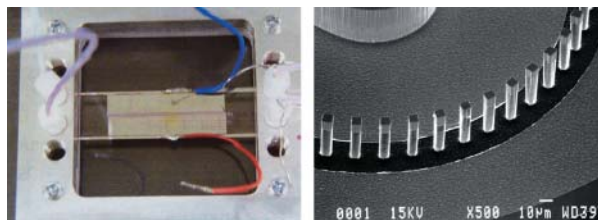


図2 電気化学反応用マイクロリアクタとピラー構造

あると考え、マイクロリアクタの開発に注力している。以下に、取り組みの具体例を紹介する。

3. 先端技術研究所の取り組み

(1) 電気化学反応用マイクロリアクタの開発

マイクロリアクタ開発の中心は、新しい反応場や手法を提供するためのリアクタデバイスの開発と、そのデバイスを使って製造するコンテンツである。当社は化学系消費材を社内で製造していないため、化学系コンテンツに関する情報を持っていない。従って、マイクロリアクタのメリットを活かしたコンテンツを製造するためには、これらの情報を多く持つ化学メーカーとの協業が不可欠である。図2に、三井化学マテリアルサイエンス研究所殿と共同で開発を進めている電気化学反応用デバイスの構造を示す。電気化学反応の電界分布は電極近傍の数十マイクロメートルの範囲に集中し、他の部分は拡散や攪拌に

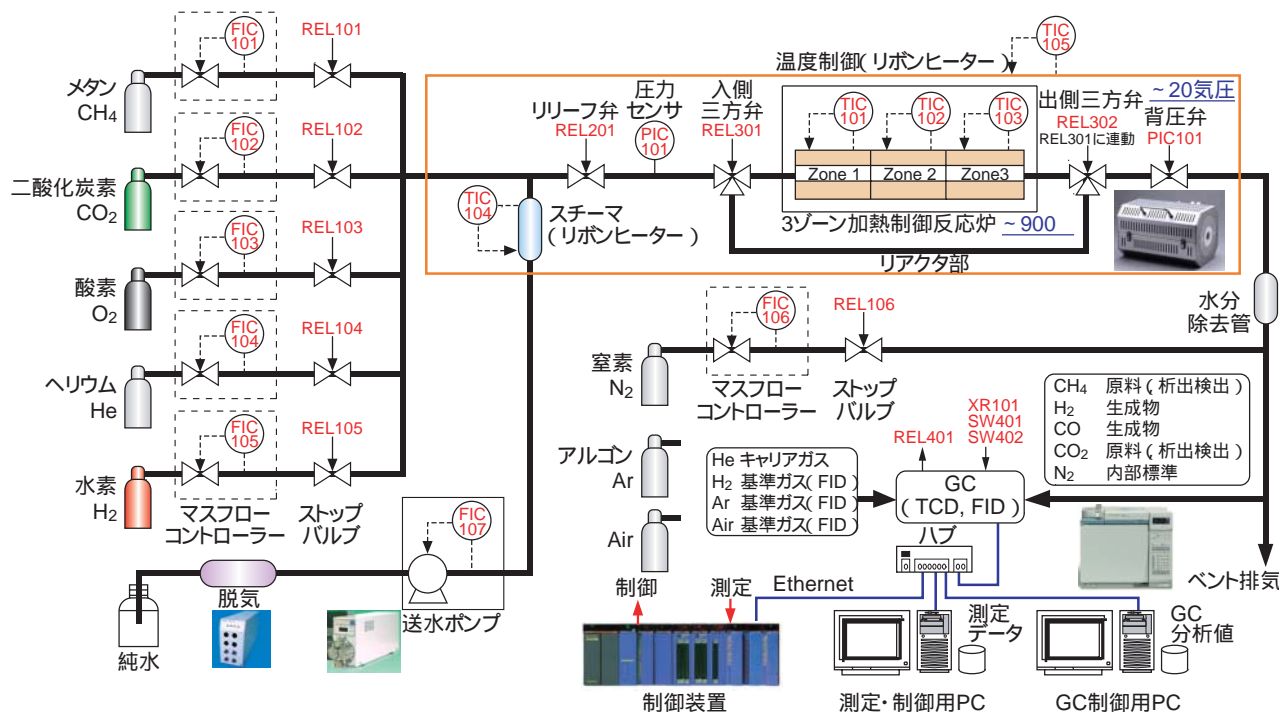


図3 燃料電池用触媒の評価装置の構成



図4 燃料電池用触媒の評価装置の外観

よって物質が移動する。そのため、この共同研究では、電極の間隔を狭め、総面積を大きくした電極構造を持つマイクロリアクタを試作し、効率の良い電気化学反応の実現を目指している。また、電極間隔が狭い場合、溶液抵抗を小さくでき、支持電解質を必要としない電気化学反応が実現できる。支持電解質が無くなれば支持電解質由来の副生成物を制御することができ、反応後に支持電解質を除去する必要もなくなる。

モデル反応としてマレイン酸ジメチル還元二重化反応を選択し、支持電解質を使わないで電気化学反応を実現できることを実験で示した。一方で、マイクロリアクタを用いた電気化学反応の課題もある。それは、電極間隔が狭いため、反応生成物が混ざることである。この問題を解決するために、中心部にピラー構造を設け、生成物の混合を抑えたデバイスも試作して基礎実験を実施している⁽⁴⁾。

(2) 燃料電池用触媒の評価装置の開発

東京工業大学・秋鹿研究室殿および馬場研究室殿と共同で、燃料電池用触媒の評価装置を開発している。開発している評価装置の構成を図3に示し、試作した装置の外観写真を、図4に示す。メタンを改質して水素を生成するための触媒を評価する装置で、三種類の改質反応(水蒸気改質, CO₂改質, 部分酸化)を単独もしくは複合させて評価することができる。現在は、この装置のリアクタ部分を、多チャンネルのマイクロリアクタで実現したスクリーニング装置の開発を行っている。この装置を用いれば、少ない原料での評価、同一条件で同時に多数の種類の触媒の評価、短時間での評価が可能である。

(3) マイクロリアクタ用計測制御技術とデバイスの開発

計測制御技術を柱としている当社にとって、センシング技術は重要である。マイクロプラントにも、マイクロプラントに合った計測制御技術の開発が必要である。

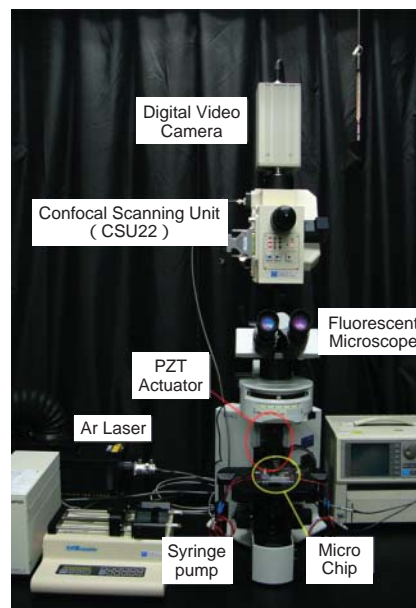


図5 マイクロ流路内物理量の可視化装置

マイクロ流路内の可視化技術の開発⁽⁵⁾

マイクロリアクタは、微小流路内の流体の挙動を利用しているが、流路内の流速分布や温度分布を自由に制御することは難しい。現状はシミュレーション技術を活用した設計技術の研究が始まった段階である。これらの研究をサポートするためにも、シミュレーション技術を現実世界と結び付け、設計データとして活用するために、可視化技術を中心とした計測技術の開発が重要である。「百聞は一見に如かず」と言われるように、人は原子・DNAから宇宙に至るまで可視化を試みてきた歴史がある。対象が微小空間なので、高い空間的な測定分解能が必要であり、非接触により測定する必要もある。我々は、1 ms/Flameという高速な測定が可能な「共焦点顕微鏡」を用い、マイクロ流路内の流速分布と温度分布の計測



図6 マイクロ流路内の流速分布の計測結果

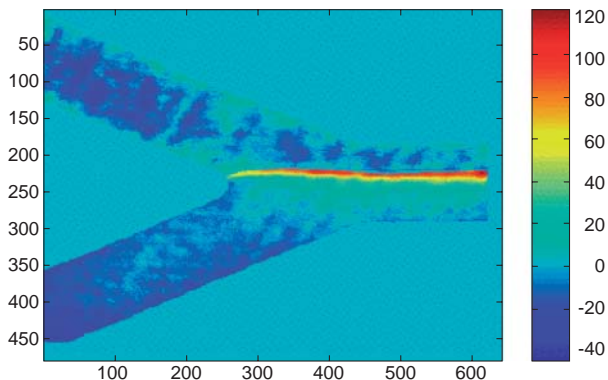


図7 マイクロ流路内の温度分布の計測結果

を行った。図5に、測定装置の構成を示し、図6に、蛍光ビーズを用いた流速分布の計測結果を示す。三次元的な流速分布の計測を、リアルタイムで実現できた。図7に、蛍光強度の温度依存性を使って測定した流路内の温度分布の測定結果を示す。モデル反応として水と塩化カルシウムの反応熱を選び、Y字型マイクロ流路内で二つの液を混合させ、反応熱を測定した。流路幅は100 μmであるが、合流直後の数十マイクロメートルの領域の温度が、局所的に50も上昇していることが確認できた。これらの測定結果は、シミュレーション結果とよく一致している。ミキサーなど複雑な構造内の流体の可視化にも、有効な手段だと考える。

微小流量計測用熱式流量計の開発

温度・圧力・流量は、プラントを制御するための基本物理量であり、それはプラントがマイクロプラントとなっても変わらない。しかし、マイクロプラントで使用するためには、チップに載るサイズのセンサを開発する必要がある。図8に、微小流路用に開発した熱式微小流量計のチップ写真を示す。ガラス製マイクロリアクタに組み込むことを考え、接液部の無いオールガラス製流量計を開発している。また、この流量デバイスを用いた1×Nタイプの微小流量制御デバイスの開発も行っている。マイクロリアクタを実生産装置とする場合に必要ナンバリングアップのための主要デバイスになると期待している。

マイクロプラント用分析技術

現在の化学プラントにガスクロや近赤外の分析計が導入されているように、マイクロプラントにも、化学量や性状を直接計測することができる分析計を導入することは重要である。マイクロプラントの特徴は、数百マイクロメートル程度の微小流路中の液体を扱うことが多く、測定対象は有機系材料が多い。これらの事実を考慮すると、マイクロリアクタには赤



図8 微小流量計測用熱式流量計

外分析法が適していると考える。当社は、MEMS技術を用いて高感度赤外検出器を試作する技術と近赤外分析技術を保有しており、この分野に適用していく予定である。

4. おわりに

マイクロリアクタの研究は、実用化するための研究が始まったばかりであるが、2015年までには実用化され化学分野におけるものづくりに貢献していると考える。また、本研究は、これまで当社が蓄積してきた技術に大いに合致したテーマであり、これによって当社がさらに社会に貢献できることを望んでいる。新しい研究分野にはしばしばあることであるが、マイクロリアクタを事業化するためには多くの課題が存在し、ネガティブに見る人も多い。これを乗り越えるためには、業種間の壁を越えた協力が必要であり、外部研究機関や他社とも協力して進めていきたい。

20世紀を支えた技術は、IT技術を中心とした電子技術であった。そして、21世紀を支えるのは、バイオや有機材料デバイスに必要な化学技術ではないだろうかと考え、研究に邁進している。

参考文献

- (1) Wolfgang Ehrfeld, Volker Hessel, Holger Lowe, Microreactors: New Technology for Modern Chemistry, Wiley-VCH, 2000, 283p.
- (2) Volker Hessel, Steffen Hardt, Holger Lowe, Chemical Micro Process Engineering, Fundamentals, Modeling and Reactions, Wiley-VCH, 2004, 674p.
- (3) Volker Hessel, Holger Lowe, Andreas Muller, Gunther Kolb, Chemical Micro Process Engineering, Processing and Plants, Wiley-VCH, 2005, 651p.
- (4) 前川弘志, 玉谷弘明, 貞本満, 渡辺哲也, 鈴木健太郎, “新規電気化学マイクロリアクタを用いた支持電解質フリーマレイン酸ジメチル還元二酸化反応”, 第11回化学とマイクロ・ナノシステム研究会予稿集, p-2-06, 2005年5月
- (5) Hinouchi T., Kawano M., Satou M., Koyama H., Isozaki K., “Measurement of Three-Dimensional Distributions Inside Microchannels”, AIChE Spring Meeting Conference Proceedings. New York, NY: AIChE, 2005

「個の医療」と遺伝子解析システム

1. はじめに

21世紀が生命情報産業の時代といわれるなか、2003年4月にヒトゲノムが完全に解読された。解読プロジェクトは、1990年の開始当初、完全に解読するには数十年費やすと言われていたが、結果的に大幅なスケジュールの前倒しにより解読を完了した。そのスケジュールの前倒しを支えた主な要因の一つに、バイオ支援機器の大幅な機能向上があったとされている。

一方、解読プロジェクトにより得られた膨大なゲノム情報は、多くの科学・産業技術の領域に多大な影響を及ぼし、特に医療・医薬の世界においては革命の変革をもたらすと言われている。その革命の変革の先に見えてくる新しい医療のあり方として、「個の医療」が注目されているが、そこでもバイオ支援機器が大幅に機能向上されなければ実現は難しいとされている。

当社は、科学・産業領域に先端的支援機器・マザーツールを提供していくことを使命としており、現在、当社が開発中のバイオ支援機器・次世代遺伝子解析システムが、「個の医療」実現で求められる大幅な機能向上を如何に実現してきているのかを述べる。

2. 個の医療とは

1953年にワトソンとクリックがDNAの2重らせん構造を発見して以来、DNAの暗号解読、組み換え、切り貼り、増幅等々、バイオの世界ではノーベル賞級の発明・発見が相次いだ。そして、それらの成果の集大成として、遂にヒトゲノム解読計画が完了し、これにより得られた膨大なゲノム情報は、特に医療・医薬の世界に革命の変革をもたらすといわれている(図1参照)。そしてその先に見えてくる「個の医療」は、広義には、表1に示す3つ

の医療を統合した将来のあるべき医療の姿を表すと言われている。

即ち、「個の医療」とは、個人の体質(定性)的狀態及び環境要因や体調(定量)的狀態を把握することにより、適切な診断、適切な治療、適切な投薬を行い、それによって患者の生活の質(QOL: Quality of Life)を高めるとともに、医療経済的な費用対効果を高めようというものである。そのなかで、特に個人の体質及び症状に合った薬剤の選択を可能とする「テーラーメイド医療」は、「個の医療」の中核を成すものである。

現在、薬は治療を必要とする人のうち、平均して4割の人には効かないと言われているが、その理由は、薬として認めるか否かの線引き基準の難しさにある。現在、一般薬の開発は、何故効くのか不明ではあるが、細胞レベルで何らかの顕著な働きがある化合物を網羅的に探索し、修飾し・最適化した後、動物実験を経て、毒性、安全性、有効性を確認する。そしてその後、ヒトでの臨床試験を行い、安全性試験、効能性試験、副作用試験等多くのハードルを乗り越え、最後に残った化合物が一定数以上の人に効けば薬として申請し、安全性、効用性、経済性等を加味して承認されている。

このように、現実には、その薬が効くのか効かないのか、そして副作用が出るのか否かの選別基準が無く、その線引きも難しい。米国で年に10万人が薬の副作用で死亡し、副作用の治療費が700億円以上と言われる統計データは、医療経済面でもこの問題の難しさを象徴している。

しかし一方、今年3月、米国食品医薬品局(FDA)がガイドラインのドラフトを出し、方針を明確にしつつあるように、今後の創薬の主流は、どのような機序で、薬剤標的は何で、どこにどのように効いているのかを具体的に解明し、その人に効くのか否か、或いは副作用が出るの

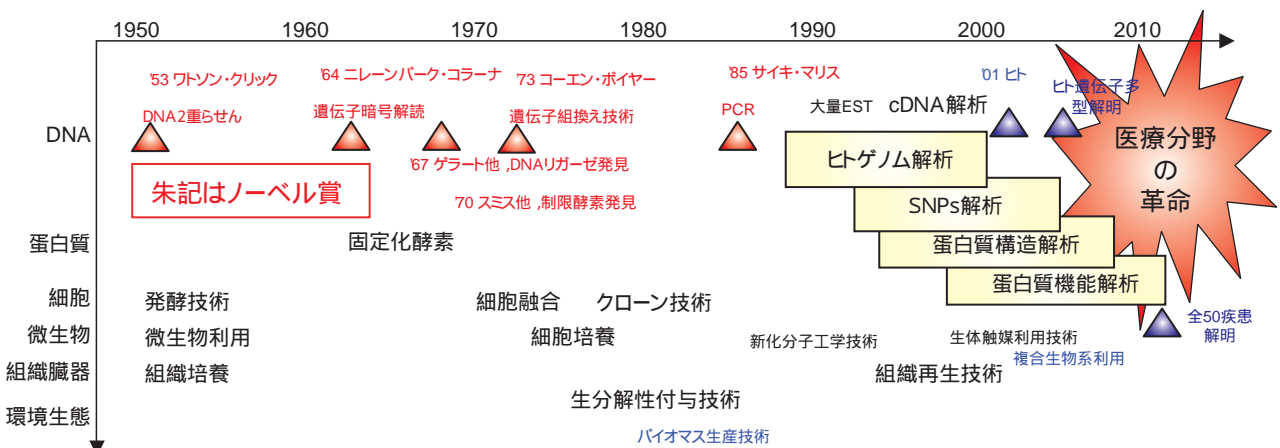


図1 バイオテクノロジーの推移と将来動向

表1 「個の医療」の新しい医療のあり方

	現在	将来
1. テーラーメイド医療 効能があり副作用の無い個人の体質に合った薬の選定が可能となる。	薬の4割は効かないといわれ 例えば副作用で米国では毎年10万人死亡。	遺伝子のタイプ及び発現状態を調べると薬の効き方、副作用の程度が分かるようになり 個人に合った薬の選定が可能となる。
2. エビデンス医療 誤診を無くし適切な治療が可能となる。	症状もしくは血圧、尿等の生体検査から間接的に病気を推測。	遺伝子の発現状態を調べると病気の種類と状態を確定できるようになり 誤診のない適切な治療が可能となる。
3. プリベンティブ医療 早期発見による効果的な予防措置が可能となる。	早期発見に繋がる精度の高い手段が少ない。	遺伝子のタイプ及び発現状態を調べると早期に病気の種類と状態を確定できるようになり 適切な予防措置をとることが可能となる。

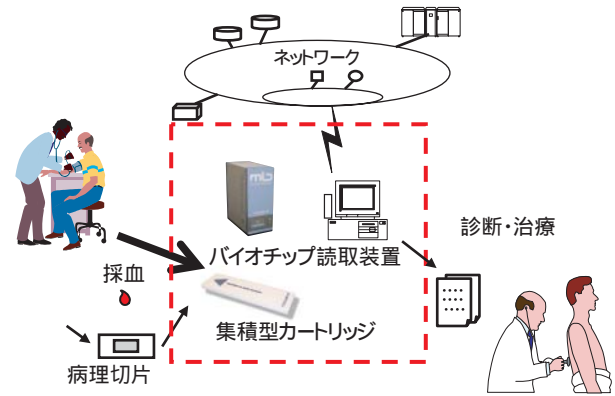


図2 遺伝子解析システム

か否かが、投薬前に診断できる手立てを講じないと医薬品として承認を得られない、という方向になりつつある。

実際、薬が体内に導入され、薬理効果を発揮するためには、薬が体内で一定の滞留濃度を一定期間保つ必要がある。濃度が直ぐに低下してしまうと薬理効果が期待できず、また、高濃度で長時間保持されると副作用に繋がる。しかし、体質的なばらつきによって、滞留濃度の差は、10～100倍程度に達すると言われる。

薬剤の体内滞留濃度の差を引き起こす主な原因は、個々人の薬の代謝酵素、或いは薬を細胞内外に移送するトランスポータの量、及び質の違いである。それは、個々人の体質を決めるゲノムの1塩基の違いSNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) の組み合わせや、反復配列の反復回数の違いに由来するもの、或いは欠損等々といった生来の個人的な定性的ゲノム配列の違い、及びその人の疾病状況により生ずる経時的定量性に基づく状態の違い (mRNAのプロファイルやDNAのメチル化等) に因っ

て生じると言われている。

従って、個人レベルでの遺伝子の診断により、個々人の生来のゲノム配列を知り、また疾病状況により生ずる経時的定量性に基づく動的状態を知ることができれば、適切な薬剤濃度を管理することができ、その結果、副作用の出る人・出ない人、効能のある人・ない人との選別基準が明確になると予測される。基準が明確になれば、的確な薬剤選択が可能となる。従って、例えば抗がん剤の場合、どれが効くか分からない数十種類ある抗がん剤を対象に、試して効かない場合や副作用が出た場合に別の抗がん剤を試すという試行錯誤を繰り返す必要が無くなり、月額費用で100万円を超えるといわれる抗がん剤の医療経済面において、非常に大きなメリットをもたらすことが予想される。

しかし、そのためには上述の遺伝子診断が必須であり、そのための支援機器開発が欠かせない。現在研究用として使われている遺伝子解析機器は、医療現場で求められ

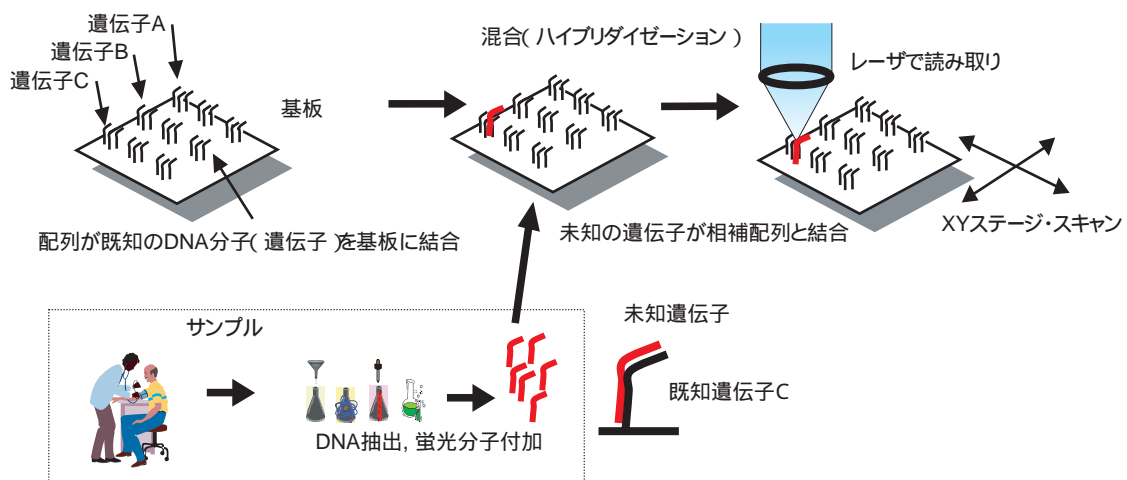


図3 DNAチップの動作原理

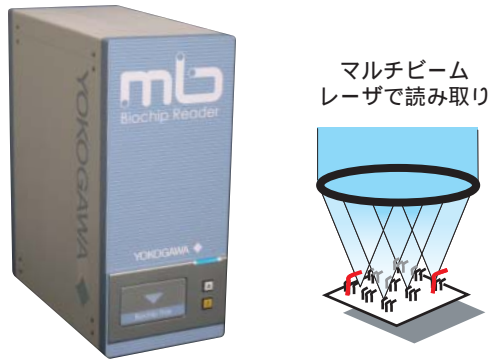


図4 試作した読取装置

る遺伝子診断機器と比べると、全く似て非なるものである。それ故に、次世代遺伝子解析機器と言われるべき機器が実現して、初めて「個の医療」が実現できるということになる。さらに、医療現場で求められる診断機器のニーズとして、高再現性、高精度（確からしさ）、安全、簡便、廉価の5つがあるが、このニーズのうち、最初の3つは必須条件であり、これが実現できないと医療現場で使われる機器としては承認されない。

また一方、残りの2つのニーズも、普及という視点から重要である。従って、上記5つのニーズは、「個の医療」実現のための必達課題であると考えている。しかし、これら必達課題を技術的に解決するためのハードルは、極めて高い。それ故に、欧米系メーカーが多くのバイオ支援機器を市場で席巻しているものの、遺伝子解析システムの領域には、未だメインプレーヤが世界に存在しないという数少ない分野となっている。そこで、当社は共焦点スキャナー及びフィールド機器で培った高感度蛍光計測技術及びMEMS技術により、「個の医療」実現のために、その技術的ブレークスルーにチャレンジしている。

3. 遺伝子解析システム

これまで述べたように、「個の医療」を実現するためには、医療現場での遺伝子解析が一つの答えとなる。この遺伝子解析を実際の臨床現場や検査・研究の現場で実現するために、当社では、図2の「遺伝子解析システム」を想定している。

このシステムでは、患者から採取した血液や検体をサンプルとして測定の対象とする。サンプルは、最初に専用の集積型カートリッジに注入される。このカートリッジ内で細胞等は溶解され、遺伝子DNA等が抽出される。遺伝子は後で述べるDNAチップ等で検出され、その検出は、DNAチップから発光する蛍光を専用のバイオチップ読取装置を用いて、遺伝子として解析を行う。その解析結果を医師等へフィードバックすることで、診療や治療に用いていただく。



ピペット操作



遠心分離



遺伝子の増幅

図5 DNA抽出・増幅工程

この時、患者の個人情報のセキュリティ対策は必須であるが、同時に、必要に応じてネットワークにアクセスし、最新の医療・遺伝子情報、電子カルテ等とリンクすることも可能である。

次に、「個の遺伝子解析システム」の検出のためのコア技術であるDNAチップの動作原理を簡単に説明する。

DNAチップの概要を、図3に示す。DNAチップ(マイクロアレイ)は、基板上に多くの種類の既知のDNAを貼り付けてあるデバイスである。患者の検体サンプルは、別途DNAを抽出し、蛍光ラベルを付加しておく。このサンプル液をDNAチップに混合すると、DNAは2本鎖となる性質があるため、対応する核酸配列のDNAと結合する。基板上の特定の場所が蛍光で光ることになり、これをレーザーで読み取ることによって、サンプル内の遺伝子を確定できる。

4. バイオチップ読取装置

DNAチップ(バイオチップ)の測定に使用する読取装置を試作した。図4に、当社で試作したバイオチップ読取装置の外観を示す。ここでは、共焦点スキャナーの高感度蛍光検出技術など、当社のコア技術を活かしている。

当社のバイオチップ読取装置の特長は、レーザー光のマルチビームにより読み出すことである。図3に示す従来のシングルビーム励起では、大がかりなXYステージ・スキャンの機構が必要であった。これをマルチビーム励起とCCDカメラ受光とすることで、高感度でありながらシンプルで高信頼・低価格な構造を実現できる。

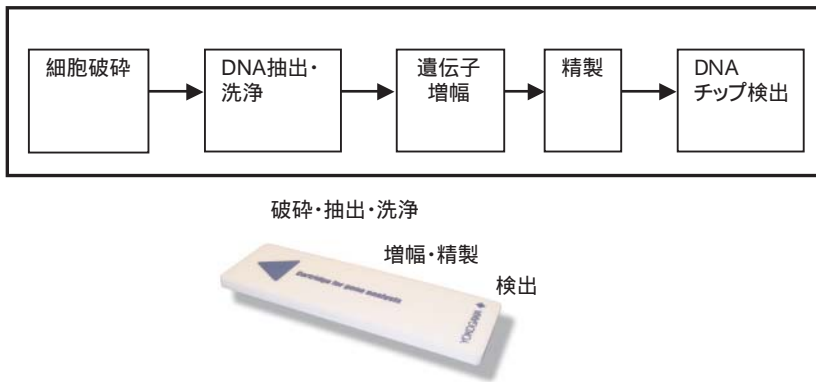


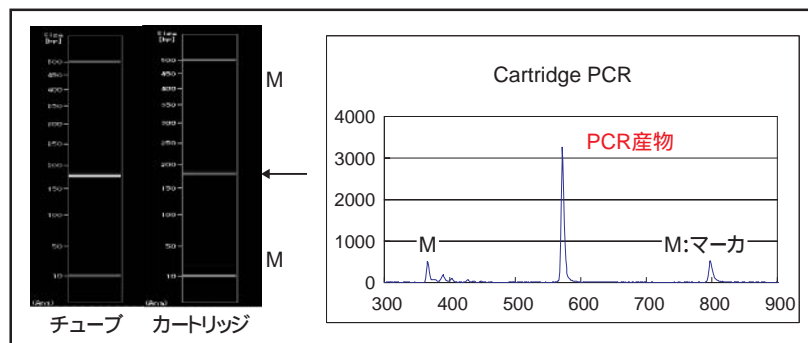
図6 集積型カートリッジ

5. 集積型カートリッジ

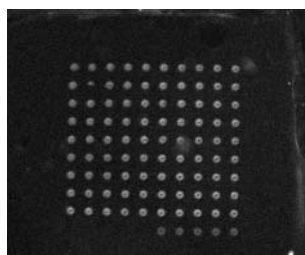
遺伝子解析システムにおけるもう一つの大切なコアデバイスは、集積型カートリッジである。

現在、DNAチップの前処理には、図5に示す複雑で高度な操作や、専用の装置を使用するスキルを必要とする作業がある。これを臨床などの現場で使用するためには、ウイルスなどに対しても安全で、しかも確実なシーケンスを行えるようにする必要がある。

図6に、開発中の集積型カートリッジを示す。カートリッジに血液や患部切片などのサンプルをピペットで注



(a) 遺伝子増幅(PCR)



(b) DNAチップ部

図7 試作した集積型カートリッジの実験結果

入すると、内部では、細胞の破碎、DNAの抽出と洗浄、遺伝子の増幅、増幅産物の精製、そしてDNAチップでの検出、という一連の動作を行う。

実際に、この動作の一部を試作したカートリッジで実験を行った結果を、図7に示す。図7(a)は、カートリッジ内で遺伝子増幅(PCR)を行った結果を示しており、同時に行った従来の手作業によるチューブの結果も示した。これらにより、遺伝子の増幅に成功していること

がわかる。

また、図7(b)は、カートリッジ内でDNAチップ部にターゲットとなるDNAを送液し、DNA2本鎖化による結合(ハイブリダイゼーション)と洗浄を、同一カートリッジ内で連続して行った結果を示す。各サイトは同一遺伝子をスポットしてあり、ハイブリダイゼーションに成功していることがわかる。

6. おわりに

現在、バイオテクノロジーの分野では、多くの革新的な技術開発が進んでいる。同時に少子高齢化を含め、医療分野における多くの課題がある。当社がこの分野においても計測・制御・情報の視点からお役に立てるよう、鋭意開発を進めていきたい。

参考文献

- (1)「NEDO, 創薬・診断分野は「個の医療」と予防医療を重視」
<http://www.venturewatch.jp/nedo/20050627.html>
http://www.nedo.go.jp/roadmap/data/life_rm1.pdf
- (2) FDA Workshop, IVT Guideline2005
- (3) FDA Pharmacogenome Guideline2005
- (4) Takeo Tanaami, Shinya Otsuki, Nobuhiro Tomosada, Yasuhito Kosugi, Mizuho Shimizu, Hideyuki Ishida, "High-Speed 1-Frame /ms Scanning Confocal Microscope with a Microlens and Nipkow Disks", Applied Optics-OT, Vol. 41, No. 22, 2002 August, p. 4704-4708