

2025年度 研究成果報告書（短期）

研究テーマ（2025年度採択）

 μ -TAS の局所質量流量同定に関するセンシング手法構築

研究要旨

【緒言】

近年、医療分野における迅速診断技術の高度化や、創薬研究の効率化、更には、環境計測への応用を背景として、生物学的・化学的な試料を短時間かつ高い精度で解析する手法が強く求められている。このような社会的要請を背景として、微小流体技術を基盤とする Micro Total Analysis System(μ -TAS)が、有望な分析プラットフォームとして注目を集めている。 μ -TAS は、試料の導入から反応、検出、廃棄に至る一連の操作を微小なチップ上に集積することで、必要とされる試料量の低減、測定時間の短縮、装置の小型化を可能とする。特に、医療現場や野外での測定を想定した Point of Use (POU)において、 μ -TAS の可搬性と即時性は、従来の分析装置では達成が困難であった応用を可能とする。 μ -TAS を実用的な分析ツールとして機能させるためには、微小流路内を流れる流体の状態を精密に制御し、かつ適切に計測する技術が不可欠である。流量は、反応物質の混合効率や反応時間、検出感度に直接的な影響を及ぼす基本的な指標であり、その測定精度は、分析結果の信頼性を左右する重要な要素である。しかし、従来用いられてきた流量計測法を微小スケールの流路へ直接適用することは困難であり、依然として解決すべき課題が残されている。

従来の流量計測技術としては、熱的手法、電磁誘導を用いた手法、超音波を利用した手法などが知られている。熱式流量計は、流体による熱移動現象に基づいて流量を測定する手法であるが、熱容量の大きい液体を対象とした場合には感度が低下する傾向がある。更に、試料成分がセンサ表面に付着することにより、測定感度の低下を引き起こす可能性がある。電磁式流量計は、測定原理上、導電性流体を対象とすることを前提としているため、生体試料や有機溶媒など多様な流体を取り扱う μ -TAS 用途への適用には制約がある。また、構造上の要因から計測部の小型化が困難であり、装置が大型化しやすいという課題を有する。超音波式流量計は、非接触計測が可能であるものの、試料中への気泡や微粒子の混入に起因する測定誤差が生じ得る。加えて、微小流路においては、超音波の伝搬特性が流路設計や使用条件の影響を受けやすく、高精度計測の実現には課題が残されている。更に、送受信素子間に一定の距離を要する構造的な要因が、微小流路への適用を制限している。このように、従来の流量計測原理はいずれも、微小流路特有の条件下では本質的な制約を有している。したがって、 μ -TAS に組み込む流量センサには、小型化が容易であることに加え、測定対象となる流体の物性に依存しにくいこと、微小流路への実装が簡便であること、更に、リアルタイムでの流量計測が可能であることが求められる。このような要求を満たす新たな流量計測手法の確立は、 μ -TAS の実用化に向けた重要な課題の一つである。

水晶は、圧電特性を有する材料であり、電気信号と機械的振動との間で、エネルギー変換が可能である。水晶に交流電圧を印加すると、逆圧電効果により機械的振動が励起され、特定の周波数条件下において、共振状態に達する。一方、水晶に外部から圧力などの機械的負荷が作用すると、水晶のわずかな形状変化に起因して、共振周波数が変化する。この特性を利用することで、外部から加えられる力や圧力の変化を、共振周波数の変化として高感度に検出することが可能となる。本研究では、こうした水晶の特性に着目し、Nanoimprint Lithography(NIL)により製作したシリコン樹脂(Poly(dimethylsiloxane)), PDMS)製の微小流路と、水晶共振器(Quartz Crystal Resonator)(QCR)を組み合わせた、新規流量計測手法の構築について検討した。本手法は、 μ -TAS との一体化が容易であり、流体の種類に依存することなく、微小流路内の流量を高い時間分解能で、かつ高精度に計測できることが期待される。これにより、 μ -TAS における流量計測技術の新たな可能性を提示することを目的とする。

【計測原理】

図1は、本研究で提案する無線 QCR フローセンサの内部構造および動作原理の概略である。微小流路内に流体が導入されると、流体の粘性抵抗や流路形状などの影響により、流路内圧力が変化する。これにより、微小流路内の圧力 P_{ch} と、密閉キャビティ内部の圧力 P_{ca} との間に圧力差が生じる。薄膜構造を有する QCR は、この圧力差に起因してたわみを生じ、その結果、QCR の力学的特性が変化することで、共振周波数の変化が観測される。微小流路内の流量は、共振周波数の変化を計測することにより、リアルタイムに推定可能である。本センサは、微小流路中にキャビティ部を形成し、薄板 QCR を設置する工程の追加のみで、微小流路中における流量をリアルタイム計測できるため、既存の流体デバイスへの適用が容易である。QCR の励振および信号検出は、電磁波を用いた無線方式によって実施する。上側に配置された銅箔アンテナを介して、埋込電極から電磁波が QCR に印加され、この時、水晶の逆圧電効果によって QCR が励振される。同時に、振動する QCR は、圧電効果により表面に電荷を発生する。この電気信号は、下側に配置された埋込電極によって受信され、更に、銅箔アンテナを通じて外部の測定系へと導かれる。送信と受信に同じアンテナ構造および電極を用いることで、電気的な接触を必要としない無線計測が可能となり、デバイス構造の簡素化や封止性の向上にも寄与す

る。以上のように、本センサでは、微小流路内における流体動態に起因する圧力差を QCR の周波数変化として捉え、その変化を無線で励振・検出することにより、微小流体デバイスに適したリアルタイム流量計測手法を提供する。図 2 は、本研究で提案する「無線 QCR フローセンサ」の構成図である。本デバイス外形は、 $35 \times 15 \times 6 \text{ mm}^3$ であり、上側流路基板には流体の導入と排出のためのシリコンチューブを接合している。

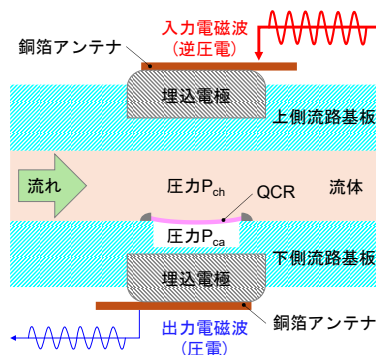


図1 薄板状QCRを用いた流量計測手法と無線駆動原理

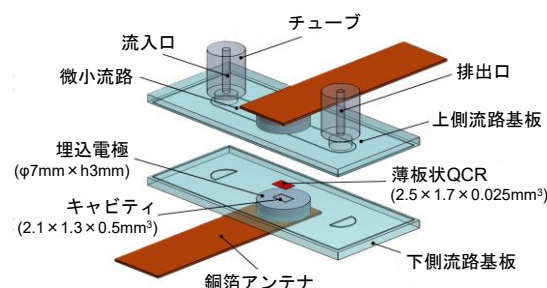


図2 無線QCRフローセンサ構成図

【デバイス試作】

図3は、レジストから成る微細モールドパタンをPDMSに転写するインプリント技術によるデバイス製作プロセス概要を示している。各工程の詳細は、次の通りである。Si ウェハ（ $\phi 4 \text{ in.}$, $t 500 \mu\text{m}$ ）上に永久膜レジストをスピンコートした後、ホットプレート上でプリバークした。熱処理後、レジスト面へモールドパタンを紫外線露光により転写し、専用デベロッパに浸して現像した。この時、レジスト残渣の除去を目的として、デベロッパ処理に加えて、2-プロパノール（IPA）との交互洗浄処理を行った。これら厚膜レジストによる構造体形成プロセスにより、上下流路基板の製作に用いる微細モールドをSi基板上に形成した（図3(a)）。

製作した微細モールドをシャーレ内に設置し、PDMS プレポリマを注入した後（図3(b)）、真空デシケータ中において脱ガス処理を行った。キャビティ部と陽極酸化処理を施した柱状埋込電極とのPDMS隔壁を確保するため、厚さ数 $100 \mu\text{m}$ の薄膜層形成を目的として、熱処理を通じて部分的にPDMSを硬化させた。この薄膜層は、QCRの大変形時における緩衝層として機能するとともに、電極との直接的な接触を防止する役割を担う。その後、柱状埋込電極を所定位置に配置し、再びPDMSプレポリマを注入した（図3(c)）。この後、熱処理により、全層のPDMSを完全に硬化させた（図3(d)）。十分に冷却した後、PDMSレプリカをモールドから剥離し、センサ筐体部を残しつつ不要部分を除去した。次に、下側流路基板表面およびQCR表面に対して、大気プラズマ処理を施し（図3(e)）、薄板QCRによってキャビティ部を封止するよう直接接合を行った。また、下側流路基板およびQCR界面からのリーク防止のため、水晶周囲をシリコンシーラントで密閉した（図3(f)）。この後、上側および下側微小流路基板の接合面に、同様のプラズマ処理を行うことで、表面官能基を活性化し、両基板を貼り合わせて直接接合を実現した（図3(g)）。その後、熱処理を行うことで水素結合における脱水を促し、接合強度を向上させた。

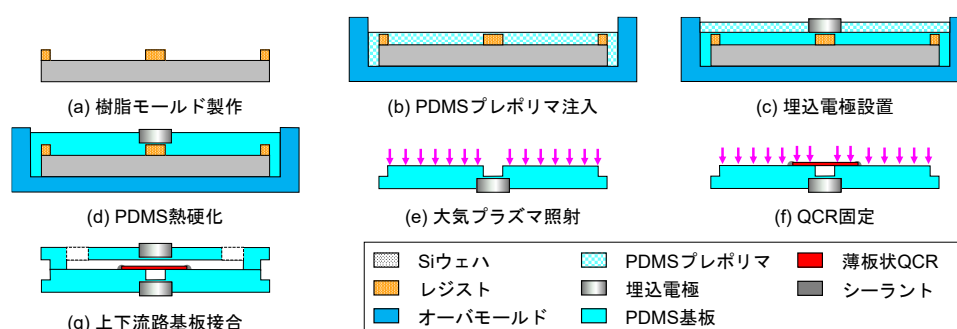


図2 無線QCRフローセンサ製作プロセス

【実験方法】

本研究では、NILにより製作したシリコン樹脂製マイクロ流路とQCRを統合したデバイスを用いて、新しい流量計測手法の実現可能性を検討した。実験には、常温環境下で物性が安定であり、なおかつ、反応性の低い純窒素ガスを作動流体として採用した。図4は、本デバイスの評価に用いた測定系を示している。微小流路内の流量は、マスフローコントローラを使用して、約 3 L/min までの範囲で精密に制御した。また、QCRの応答測定には、ネットワークアナライザ（ZNB、R&S製）を使用し、基本共振周波数近傍に限定した周波数スイープを行うことで、電磁波による応答信号を取得した。製作したデバイスの基本的な動作特性の確認のため、大気中におけるQCRの共振スペクトルを計測し、半値幅からQ値を評価した。続いて、流量に対するセンサ応答を評価するため、ベース流速として 0.2 L/min の窒素ガスを流した状態から、 1.0 L/min 刻みで3回増加させた後、同様の手順で流量を減少させる実験を実施した。各設定流量においては、共振周波数変化が、定常状態への到達を確認した後、次の流量条件へ移行した。流量増加過程および減少過程における応答を計測することで、無線QCRフローセンサの検出感度を含むセンサ特性を評価した。

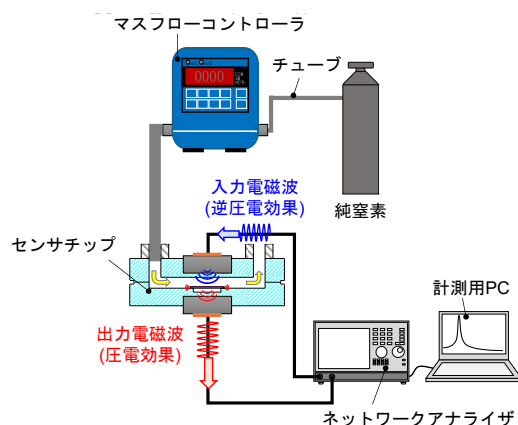


図 4 気相媒体を使用した流量計測評価システム構成

【実験結果と考察】

大気中における共振スペクトルの共振周波数は、66.0MHz であった。この値は、AT-cut 水晶の板厚と横波の音速から算出される板厚せん断モードの共振周波数 66.8MHz と概ね一致しており、妥当な値が得られた。また、共振スペクトルの半値幅から算出した Q 値は 15000 以上であり、気相における測定では、十分な分解能での計測が可能であることが確認された。図 5 は、窒素流量に対する共振周波数の変化を示している。まず、純窒素を 0.2L/min 導入し、共振周波数が定常状態に達したことを確認した後、流量を 1.0L/min 刻みで 3 回増加させた。更に、流量を同様に 1.0L/min 刻みで 3 回減少させ、最終的に、初期状態の 0.2L/min にまで戻した。流量が 0.2～2.2L/min の範囲における共振周波数変化 ($\Delta f/f_0$) は、いずれの条件においても約 2ppm であった。低流量域では、線形応答が得られた。2.2～3.2L/min の範囲における共振周波数変化は、約 9ppm であった。この高流量域では、非線形応答が得られた。また、図 5 で示すエラーバーは 3σ を示しており、各流量過程における共振周波数のばらつきが極めて少ないことから、本センサは安定して動作することが確認された。以上の結果は、本センサが、線形と非線形の 2 種類の動作領域を有することを示している。低流量域では、QCR のたわみが小さく、微小変形域で動作していると考えられる。この領域では、QCR に作用する力とたわみの関係は、フックの法則に準拠し、線形関係が成立する。一方、高流量域では、QCR のたわみが増大し、非線形性が顕在化する。この非線形性は、QCR の大変形にともなう幾何学的効果に起因すると考えられる。これら 2 種類の動作領域は、それぞれ低感度領域および高感度領域として利用可能である。したがって、用途に応じて適切な板厚の QCR を選択することで、高感度領域における検出を効果的に実現できる可能性を示唆している。流量増加過程から流量減少過程への遷移において、各流量に対応する周波数変化量は、ほぼ一致した。この結果から、本センサはヒステリシスを示さず、高い測定再現性を有することが明らかとなった。これは、QCR が三方晶系に属する単結晶材料であり、繰り返し変形に対しても永久ひずみを蓄積せず初期形状に回復する性質を有するため、良好な再現性が得られたものと考えられる。

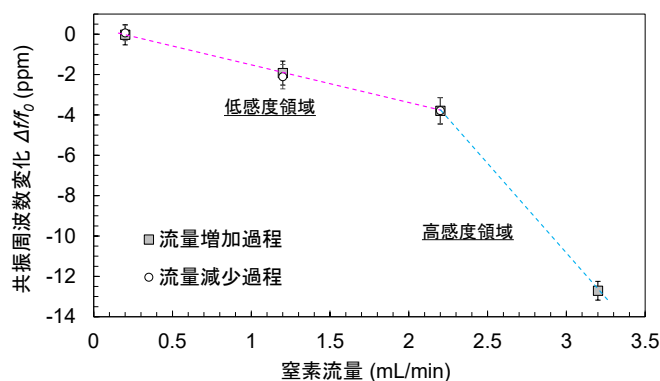


図 5 無線 QCR フローセンサの窒素流量に対する共振周波数変化

【結 言】

本研究では、NIL により製作した微小流路と QCR を組み合わせた無線 QCR フローセンサチップを開発し、新たな流量計測手法を提案した。気相媒体を用いた実験評価により、試作デバイスは良好な共振特性を示し、窒素ガスの流量変化に対して高い再現性、安定性、および、応答挙動を示した。更に、流量増減過程においてヒステリシスがほとんど認められないことから、本センサは優れた測定再現性を有することが確認された。また、感度向上のために適切な板厚の QCR を選定することで、高感度化が可能であることを明らかにした。今後は、更なる感度の向上、測定レンジの拡大、および、液相媒体への適用について詳細に検討する。