

# 医療用バイオチップの商品化に関する研究

加工技術課 小幡勤 評価技術課 奈須野雅明

北陸電気工業株式会社 小森一哉 数井雅之 小川明夫

## 1. 緒言

近年注目される再生医療や抗体医療において用いられるツールを、微細加工性や機能性に優れたシリコンを利用しようという試みが始まっている。実際にユーザーとなる医療現場で用いられている機器との親和性から考慮すると、バイオチップ上での蛍光標識を用いた観察が主流になると思われる。本研究では、バイオチップ上で蛍光観察する上で、チップに必要な条件を検討した。

## 2. 実験方法

### 2.1 検討課題

サンプルは一般的に微細加工で用いられるシリコン基板とした。本研究ではシリコン基板に様々な機能性を付与する上で必要となる酸化膜を形成し、蛍光観察への酸化膜厚の影響を調査した。

### 2.2 評価方法

バイオチップによる実験は、主に蛍光顕微鏡にて行われると想定する。よって観察はチップに励起光を照射することにより、チップ上に存在する蛍光標識を光らせることによって行われる。

顕微鏡より出射された励起光は、酸化膜表面で反射とともにチップ上の蛍光標識を光らせ、さらに酸化膜を透過し、シリコン表面で反射し再びレンズ方向に戻ってくる。また蛍光も同様に透過、反射し表面に戻る。これらの機構から多重反射が何らかの影響を及ぼすことが予想される。

以上から蛍光標識の蛍光波長における酸化膜厚と反射率の関係性を調査した。理論値は、空気-酸化膜表面及び酸化膜-シリコン基板の2つの界面における多重反射として求めた。また実測値は、ナノメトリクス社ナノスペックにて評価した。なお、蛍光標識は Cy3 付抗体とし、蛍光波長を 570nm として計算している。

異なる酸化膜厚のチップ上に蛍光標識を結合させ、緑色の励起光を照射し、蛍光を CCD で観察した。蛍光強度は CCD 画像のグレースケールにより比較した。

## 3. 実験結果および考察

Fig. 1 は、酸化膜厚に対する反射率の理論値と実測値である。理論値と実測値は非常に良く一致しており、また膜厚に対して反射率が周期的に増減している。反射率は膜厚 100nm と 300nm 付近で最も低く、200nm と 400nm 付近では最も高くなっている。

Fig.2 は、酸化膜厚と蛍光強度の関係を表している。この結果から、蛍光強度は 100nm、300nm 付近で最大となり、200nm 及び 400nm 付近では最小となっている。

以上の結果から、本バイオチップ上での観察において、酸化膜厚が重要なパラメータであることがわかる。反射率が低い膜厚では蛍光観察におけるシグナルが最大となり、逆に反射率の高い膜厚ではそのシグナルが最小となる。非常に繊細な観察を要求されるような事例では、そこにあるシグナルの可視の違いに影響を受けるため、蛍光波長に対して酸化膜厚を慎重に選択する必要がある。

また先端医療での観察においては複数の蛍光標識を使った観察も行われる。よって、本結果を踏まえ反射率の低い領域は、できるだけ波長に対して広くなくてはならない。Fig.3 は膜厚 100nm での反射率の波長分布である。この膜厚においては、複数の蛍光標識でも観察可能であると推測される。また 300nm では反射率が波長変化に対して振動するため、上記に適していない。

## 4. 結言

多重反射構造における蛍光観察について、バイオチップに必要な条件を検討した。反射率と蛍光強度には相関があり、チップの最適化が可能であることを示した。

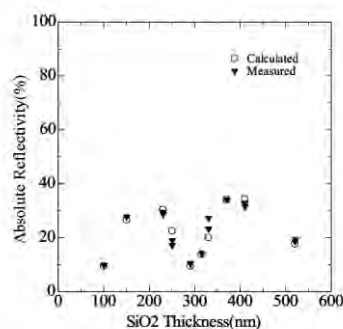


Fig.1 SiO<sub>2</sub> Thickness VS Reflectivity

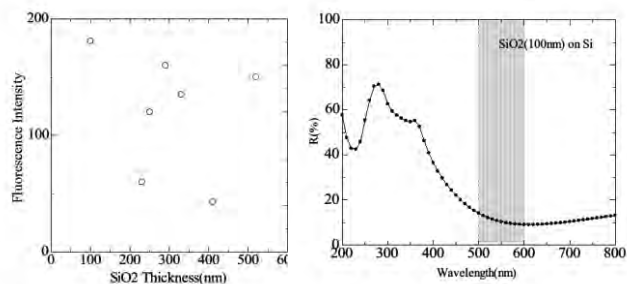


Fig.2 SiO<sub>2</sub> Thickness VS Fluorescence intensity

Fig.3 Wave length VS Reflectivity