

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-64901
(P2007-64901A)

(43) 公開日 平成19年3月15日(2007.3.15)

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
 GO 1 N 23/223 (2006.01) GO 1 N 23/223 2 G O O 1
 GO 1 N 37/00 (2006.01) GO 1 N 37/00 1 O 1

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2005-254240 (P2005-254240)	(71) 出願人	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成17年9月2日(2005.9.2)	(71) 出願人	502100415 マイクロ化学技研株式会社 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 神 奈川サイエンスパーク東棟207
		(74) 代理人	100085464 弁理士 野口 繁雄
		(72) 発明者	辻 幸一 大阪府堺市上野芝町3-3-16-106
		(72) 発明者	北森 武彦 東京都文京区本郷2-32-2-304号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロチップ並びにそれを用いた分析方法及び装置

(57) 【要約】

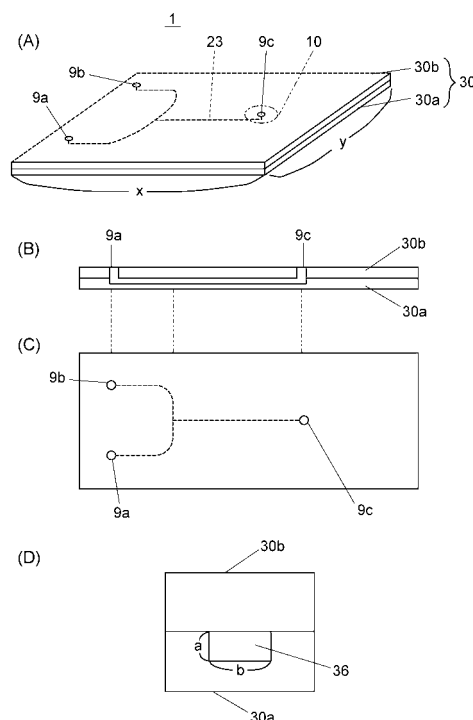
【課題】

マイクロチップを用いて複数元素を同時に高感度に分析できるようにする。

【解決手段】

マイクロチップ1は、基板30と、基板30の内部に形成された流路23と、基板30の平坦な表面の一部からなり、流路23の出口が開口9cとして形成され、その開口9cから溢れ出た測定対象液が基板30の平坦な表面にとどまって分析試料となる分析部10とを備えている。このマイクロチップ1を使用して、分析部10に測定対象液を分析試料として溢れ出させ、好ましくは分析試料を乾燥させた後、1次X線を全反射の条件で入射させて蛍光X線を検出する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

基板と、

該基板内部に形成された流路と、

該基板の平坦な表面の一部からなり、前記流路の出口が開口として形成され、その開口から溢れ出た測定対象液が該基板の平坦な表面にとどまって分析試料となる分析部と、を備えたマイクロチップ。

【請求項 2】

前記分析部は全反射の条件で 1 次 X 線が入射され、その分析部にある分析試料から発生する蛍光 X 線が別途設けられた X 線検出器により検出されるものである請求項 1 に記載のマイクロチップ。

10

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載のマイクロチップを用い、以下の工程 (A) から (C) を備えた分析方法。

(A) 前記マイクロチップを使用して、前記流路から開口を経て前記分析部に測定対象液を分析試料として溢れ出させる工程、

(B) 前記分析部に溢れ出た分析試料に対し 1 次 X 線を全反射の条件で入射させる工程、及び

(C) 前記分析試料から発生する蛍光 X 線を検出する工程。

【請求項 4】

前記工程 (A) と (B) の間に前記分析部の分析試料を乾燥させる工程を含む請求項 3 に記載の分析方法。

20

【請求項 5】

前記流路では送液、化学反応及び分離のうちの少なくとも 1 つを行なう請求項 3 又は 4 に記載の分析方法。

【請求項 6】

請求項 1 又は 2 に記載のマイクロチップを測定媒体とするものであり、

1 次 X 線を発生する X 線源と、

前記マイクロチップの前記分析部に対し前記 1 次 X 線を全反射の条件で入射させる 1 次 X 線入射調整機構と、

30

前記マイクロチップの前記分析部に対向して配置され、前記分析部にある分析試料から発生する蛍光 X 線を検出する X 線検出器と、

を備えたマイクロチップ分析装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、基板内に設けられた流路をもつマイクロチップと、それを用いて分析を行う方法と装置に関するものである。

【背景技術】**【0002】**

近年、分析化学の分野では μ TAS (Micro Total Systems) の研究が盛んになりつつある。マイクロチップは、混合、化学反応、分離、抽出といった様々な化学プロセスを小型の、例えば数センチ角のチップ内に作成した微小な流路の中で行うものである。化学プロセスをマイクロサイズで行う場合、マクロサイズで行なう場合に比べて、化学反応が起きる単位体積あたりの界面積が大きいことから、化学装置の小型化、高速処理、試薬量とその廃棄量の低減、測定時間の短縮と高効率化、省エネルギー効果などが期待される。

40

【0003】

マイクロチップにより処理された試料溶液は、これまで可視・紫外光の吸収法やレーザー分光法などにより検出されてきた。

しかし、これらの方法は複数の元素を同時に元素定量する方法ではないため、マイクロ

50

チップにより複数元素の微量分析を行うことは困難であった。

【0004】

一方、複数元素を同時に定量する方法として、蛍光X線分析方法が知られている。その中でも試料に対して1次X線を全反射の条件で入射させる全反射蛍光X線分析は、試料表面又はその上の不純物からの蛍光X線を高感度に測定することができる。全反射蛍光X線分析は、1次X線の入射角が微小であることから、反射X線や散乱X線がX線検出器に入射しにくく、X線検出器により検出される蛍光X線の出力レベルに比べて連続X線バックグラウンドノイズが小さく、S/B（シグナル/バックグラウンド）比を高めることができるという利点がある（特許文献1参照。）。

【特許文献1】特開2003-202306号公報

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかし、全反射蛍光X線分析は平坦な固体表面で1次X線を全反射させるものであるため、マイクロ流路中を流れる試料に全反射条件を満たすような微小な入射角度でX線を照射することはできず、マイクロチップでの検出において全反射蛍光X線分析方法を用いるという発想自体がこれまでなされていなかった。

そこで本発明は、複数元素を同時に高感度に分析する方法として、マイクロチップを用いた分析方法と装置を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

20

【0006】

本発明のマイクロチップは、基板と、この基板内部に形成された流路と、この基板の平坦な表面の一部からなり、前記流路の出口が開口として形成され、その開口から溢れ出た測定対象液が該基板の平坦な表面にとどまって分析試料となる分析部とを備えている。

前記分析部の好ましい一例は、全反射の条件で1次X線が入射され、その分析部にある分析試料から発生する蛍光X線が別途設けられたX線検出器により検出されるものである。

【0007】

本発明の分析方法は、このマイクロチップを用い、以下の工程(A)から(C)を備えている。

30

(A) このマイクロチップを使用して、前記流路から開口を経て前記分析部に測定対象液を分析試料として溢れ出させる工程、

(B) 前記分析部に溢れ出た分析試料に対し1次X線を全反射の条件で入射させる工程、及び

(C) 前記分析試料から発生する蛍光X線を検出する工程。

【0008】

分析試料が水溶液である場合、水はX線を吸収することから、X線が液体試料に吸収されるとS/B比が小さくなってしまいますので、工程(A)と(B)の間に分析部の分析試料を乾燥させる工程を含むことが好ましい。

前記流路は、例えば送液、化学反応又は分離を行なうものである。

40

【0009】

本発明のマイクロチップ分析装置は、このマイクロチップを測定媒体とするものであり、1次X線を発生するX線源と、このマイクロチップの分析部に対し1次X線を全反射の条件で入射させる1次X線入射調整機構と、このマイクロチップの分析部に対向して配置され、その分析部にある分析試料から発生する蛍光X線を検出するX線検出器とを備えている。

【発明の効果】

【0010】

これまでマイクロチップを用いて分析において複数元素を同時に検出するものはなかったが、本発明のマイクロチップを用いた分析方法によると、検出に全反射蛍光X線分析方

50

法を適用することができることから、複数の元素を非破壊的に、しかも大気圧下で、高感度に同時に分析できるようになる。

【0011】

分析部の分析試料を乾燥させるようにすると、蛍光X線のS/B比が向上し、測定感度が向上する。

また、全反射蛍光X線測定装置は小型化が可能であり、元々小型であるマイクロチップとの相性もよいことから、全体として携帯可能な分析システムの構築ができるようになる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下に本発明の一実施例を説明する。

図1はマイクロチップの一実施例であり、(A)は斜視図、(B)は(A)は液入口9aから液出口9cに至る流路に沿った断面図、(C)は上面図、(D)はマイクロ流路の断面図の一例である。

【0013】

マイクロチップ1は、基板30と、基板30の内部に形成された流路23と、基板30の平坦な表面の一部からなり、流路23の出口が開口9cとして形成され、その開口9cから溢れ出た測定対象液が基板30の平坦な表面にとどまって分析試料となる分析部10とを備えている。

【0014】

基板30は2枚の平坦な基板30a, 30bを張り合わせたものである。一方の基板30aに流路となる溝23が形成され、溝23を覆うように他方の基板30bが張り合わされている。基板30bには流路23の端部の位置に貫通穴9a~9cが明けられている。基板30a, 30bが張り合わされてマイクロチップ1となったとき、穴9a~9cは基板30bの平坦な表面に開口となって現れる。穴9a, 9bは反応液などの液入口、穴9cは液出口である。

【0015】

マイクロチップ1の大きさは、例えば、縦x=70mm、横y=30mm、基板30a, 30bの厚さはそれぞれ0.7mmである。流路23の断面36は、例えば、深さa=40μm、幅b=100μmである。貫通穴9aと9bの内径は0.5mm、貫通穴9cの内径は0.2mmである。しかし、本発明のマイクロチップや流路の形状や大きさは上記のものに限定されるものではない。

【0016】

図2はこのマイクロチップを用いた分析装置の概略正面図である。

13はマイクロチップ1を載置する試料台である。試料台13に載置されたマイクロチップ1の表面の分析部に対し1次X線を、全反射を起こす入射角で入射させる1次X線照射部2が設けられている。1次X線照射部2はX線を発生するX線源3、そのX線を単色化するための多層膜基板5、及び単色化されたX線のみを試料に照射するためのスリット7a, 7bを備えている。

マイクロチップ1の分析部の試料から発生する蛍光X線を検出するために、試料台13に載置されたマイクロチップ1の分析部に対向してX線検出器11が配置されている。

【0017】

試料台13は調整機構13a, 13bを備えており、調整機構13a, 13bにより試料台13上に載置されたマイクロチップ1の表面の高さ方向(Z方向)及び入射X線に対するそのマイクロチップ1の表面の傾き方向()を調整することができる。調整機構13a, 13bは、高さ方向の調整を行なうステッピングモータ13aと、ステッピングモータ13aの下に配置され、マイクロチップ1の表面の傾きを入射X線に対して調整する傾斜モータ13bとを含んでいる。

【0018】

X線源3としては市販のX線管を用い、X線源3のX線出射窓にはベリリウム、窒化ホ

10

20

30

40

50

ウ素、グラファイトなどのX線透過材料が用いられている。X線源3のX線出射窓とポリキャピラリX線レンズ5の間には、管球由来のX線が蛍光X線測定に影響を与えるのを防ぐために、ジルコニウム、アルミニウム、真鍮など、測定対象元素に応じて適当なフィルタが設けられることがある。

ここでは、X線源3として、モリブデンをターゲットとし、ベリリウムX線出射窓をもつX線管を使用し、X線源3のX線出射窓とポリキャピラリX線レンズ5との間にジルコニウムフィルタを配置した。

【0019】

X線検出器11には波長分散型分光器を備えたものとエネルギー分散型X線分光器を備えたものがある。波長分散型分光器は湾曲型の結晶の回折現象を用いる。エネルギー分散型X線分光器は試料から発生する全てのX線を検出器に同時に取り込み、X線のエネルギー選別を電氣的に行うものである。エネルギー分散型X線分光器は波長分散型分光器に比べてエネルギー分解能が劣るものの測定時間が短くてすみ、全エネルギー範囲を同時に測定することができるという利点をもっている。それに対して波長分散型分光器は、エネルギー分散型X線分光器よりも測定時間が長くなる反面、エネルギー分解能が優れているという利点をもっている。元素分析では、これらの分解能の異なる2種類の分光器のいずれを使用してもよく、併用することもできる。ここでは、測定時間を短くするためにエネルギー分散型X線分光器を用いる。

10

【0020】

マイクロチップ1の分析部10に溢れ出した液体試料が水溶液である場合には、水によるX線の吸収を避けるために乾燥・濃縮させて固形試料にするのが好ましい。乾燥は自然乾燥によってもよいが、加熱して強制的に乾燥させる方が短時間ですむ。そのために、試料台13に加熱機構を設けておいてもよい。

20

【0021】

次に、マイクロチップ1の製造方法の一例を示す。

基板30a, 30bとして石英ガラス基板を使用する。まず、一方のガラス基板30aにフォトレジストを塗布してプリベークし、フォトマスクを介してフォトレジストをUV(紫外)光で露光する。その後、フォトレジストを現像してパターンニングし、ポストベークした後、フォトレジストパターンをマスクとして基板30aをエッチングして流路23となる溝を形成する。その後、フォトレジストを除去する。エッチングはドライエッチングでもウエットエッチングでもよいが、例えばフッ酸水溶液をエッチング液としてウエットエッチングを行う。

30

【0022】

他方の基板30bには貫通穴9a~9cをサンドブラスト法などにより開ける。

そのように、流路溝23と貫通穴9a~9cが形成された2枚の基板30a, 30bを、基板30aの溝23が形成されている面に基板30bを重ね合わせ、加熱と加圧により液密に接合する。

【0023】

基板の素材としては石英ガラス基板の他、他のガラス基板やシリコン基板、樹脂基板を用いることもできる。いずれの場合も化学的もしくは機械的な手段により、又はレーザー照射やイオンエッチング等の各種の手段によって流路となる溝と貫通穴を形成することができる。

40

【0024】

本実施例では石英ガラス製のマイクロチップを作製したが、石英ガラスは本来疎水性であるので、水溶液試料を扱いやすくするために、2枚の基板を接合する前に、流路の表面が親水性になるような化学処理を施すのが好ましい。

【0025】

親水処理の一例を以下に工程順に示す。

(1) 不純物金属成分を溶解させて除去するために塩酸に浸す。

(2) 水洗する。

50

- (3) 水性溶媒と有機溶媒をつなぐためにエタノールに浸す。
- (4) 有機物を除去するためにアセトンに浸す。
- (5) 再び水性溶媒と有機溶媒をつなぐためにエタノールに浸す。
- (6) 水洗する。
- (7) 表面にOH基を修飾するためにNaOH溶液に30分間程度浸す。
- (8) 水洗してNaOHを洗い流す。

このような処理を経ることにより、マイクロチップ1に形成される流路が親水性になる。

【0026】

次に本実施例の動作を説明する。

図3はマイクロチップ1に試料溶液を注入して分析するときの実験操作の概略図である。マイクロシリンジ21を用いて反応液をマイクロチップ1の液入口9aに注入する。同様に液入口9bには他方の反応液を注入する。

両反応液は流路23中で反応し、流路23から液出口9cを経て基板30b上の分析部に溢れだして広がる。

【0027】

図4は流れ出した溶液が液出口9cの周囲に広がった状態を示した画像であり、符合25で示されたほぼ円形の領域が分析部に広がった溶液である。

この溶液試料の溶媒を乾燥させて除去し、その後、1次X線を全反射条件で照射することによって全反射蛍光X線分析法により試料の元素分析を行う。

【0028】

図5に、この実施例のマイクロチップを用いて測定した蛍光X線スペクトルの一例を示す。この場合、流路23は反応には使用せず、単に試料溶液の流通にのみ使用した。そのため、一方の液入口9bは閉じた状態で使用した。試料溶液としてZn標準溶液(1.017mg/mL)を測定した。その試料溶液の0.08mLをシリンジ21により流速0.2mL/hで液入口9aから供給し、液出口9cの周囲の分析部に溢れ出させて展開させた。その展開された試料溶液を乾燥させた後、全反射蛍光X線分析を行った。

【0029】

測定には、X線源3のターゲットを30keV、20mAで動作させ、蛍光X線はエネルギー分散型検出器で60秒間検出した。

図5の蛍光X線スペクトルで、横軸はエネルギー、縦軸は蛍光X線強度(カウント/秒)である。エネルギー1~20keVの範囲の蛍光X線スペクトルのうち、10~15keVの枠で囲まれた部分を右上に拡大して示している。1.8keV付近にあるピークはマイクロチップの基板である石英ガラス中のSiから発生した蛍光X線、8.5keVと9.5keV付近のピークはZn標準試料中のZnから発生した蛍光X線、10.5keV付近にあるピークはPbから発生した蛍光X線であり、X線の遮蔽に利用している鉛板が発生源と考えられる。17.4keV付近のピークは励起X線であるMoKa線である。

この結果から、シグナル全体としてノイズが小さく、本発明のマイクロチップを用いた分析方法はS/B比が良いことが観測された。

【0030】

図6はZnイオンの濃度を0~1000ppmの範囲で4種類に変化させて調製したZn標準試料についてのZn濃度(ppm)とZnK線の蛍光X線スペクトルピークの強度(60秒間の計数値の積分値を蛍光X線強度とした。)との関係を示したものである。重相関係数 R^2 が0.9959となっており、良好な直線性を示しており、このデータが未知試料の濃度を測定する際の検量線となりうることを示している。

【0031】

図7は、複数成分の同時検出が可能であることを示すために、Fe、Cu及びZnを含む試料溶液を上記のマイクロチップを用いて図5に示した蛍光X線スペクトルを測定したのと同じ条件で測定したときの蛍光X線スペクトルである。横軸はエネルギー、縦軸は検

10

20

30

40

50

出 X 線強度 (カウント / 秒) である。試料溶液は F e が 3 3 0 p p m、C u が 5 0 0 p p m、Z n が 1 6 7 p p m で、組成比は F e : C u : Z n = 2 : 3 : 1 である。

【 0 0 3 2 】

エネルギー 1 ~ 2 0 k e V の範囲の全蛍光 X 線スペクトルのうち、6 ~ 1 1 k e V の枠で囲まれた部分を右上に拡大して示している。6 . 5 k e V 付近にあるピークは F e の蛍光 X 線、8 k e V 付近にあるピークは C u の蛍光 X 線、9 k e V 付近にあるピークは Z n の蛍光 X 線である。

これらのピークは互いに明瞭に分離されていることから、複数の元素を同時に定量できることが確認された。

【 0 0 3 3 】

本発明は上記の記載の実施例のみに限定されるものではなく、請求項に記載の範囲内において実施可能である。例えば、上記の実施例では 1 次 X 線の入射角を調整する調整機構としてステッピングモータ 1 3 a 及び傾斜モータ 1 3 b を用いたが、X 線照射部 2 を調整することによってマイクロチップ上で 1 次 X 線が全反射条件を満たすように調整してもよく、X 線照射部 2 とステッピングモータ 1 3 a 及び傾斜モータ 1 3 b の両方によってマイクロチップ上で 1 次 X 線が全反射条件を満たすように調整してもよい。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 3 4 】

本発明は、マイクロチップを用いて微量の溶液の反応や分離などを扱い、その結果を検出する機器分析装置に利用することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 5 】

【 図 1 】 マイクロチップの一実施例を示す図であり、(A) は斜視図、(B) は (A) の液入口 9 a から液出口 9 b に至る流路に沿った断面図、(C) は上面図、(D) はマイクロ流路の断面図である。

【 図 2 】 分析装置の一実施例を示す概略正面図である。

【 図 3 】 マイクロチップに試料溶液を注入して分析するときの実験操作の概略斜視図である。

【 図 4 】 分析部に流れ出した試料用液が展開された状態を示す画像である。

【 図 5 】 Z n 標準試料を測定したときの蛍光 X 線スペクトルである。

【 図 6 】 標準試料についての蛍光 X 線スペクトルピーク強度と濃度との関係を示すグラフである。

【 図 7 】 F e、C u 及び Z n を含む試料溶液を測定したときの蛍光 X 線スペクトルである。

【 符号の説明 】

【 0 0 3 6 】

- | | |
|-------------|-----------|
| 1 | マイクロチップ |
| 2 | X 線照射部 |
| 3 | X 線源 |
| 5 | 反射板 |
| 7 a , 7 b | スリット |
| 9 a , 9 b , | 液入口 |
| 9 c | 液出口 |
| 1 0 | 分析部 |
| 1 1 | 検出器 |
| 1 3 | 試料台 |
| 1 3 a | ステッピングモータ |
| 1 3 b | 傾斜モータ |
| 2 1 | マイクロシリンジ |
| 2 3 | 流路 |

10

20

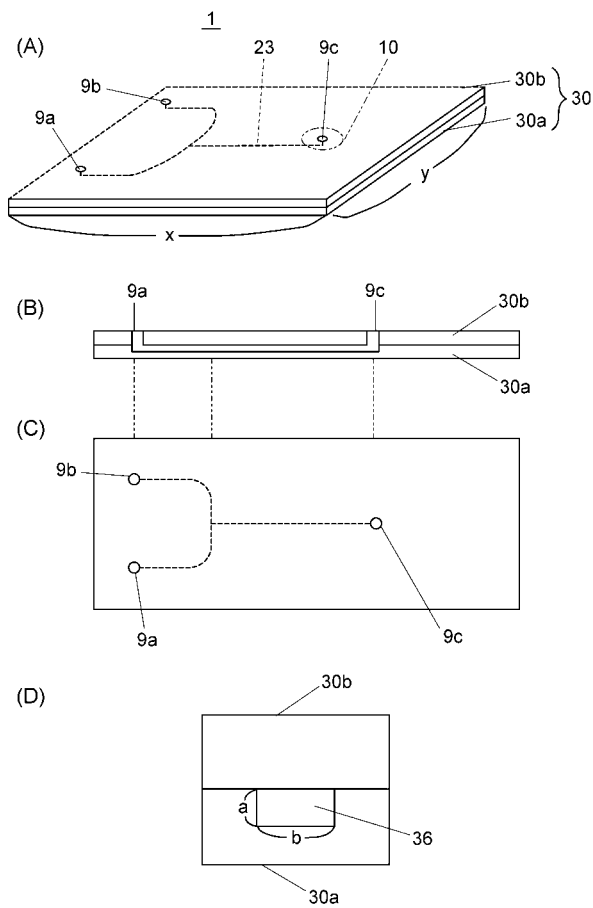
30

40

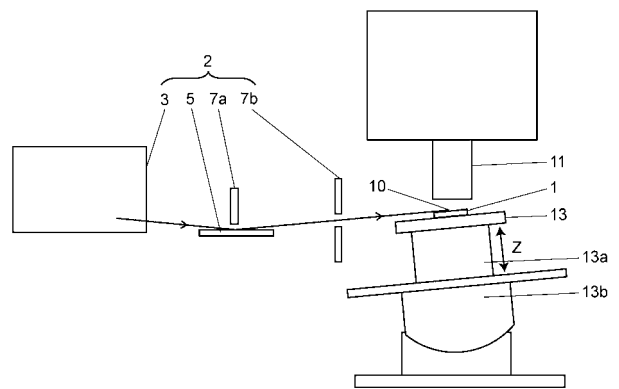
50

30 a , 30 b 基板
36 流路断面

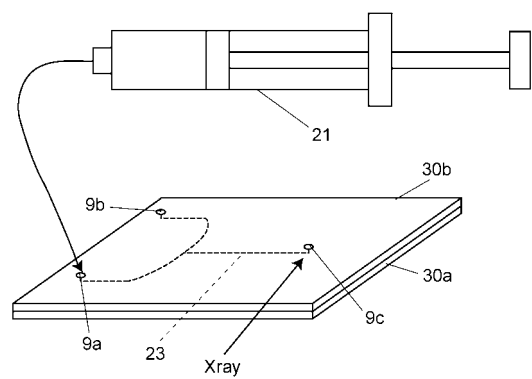
【 図 1 】



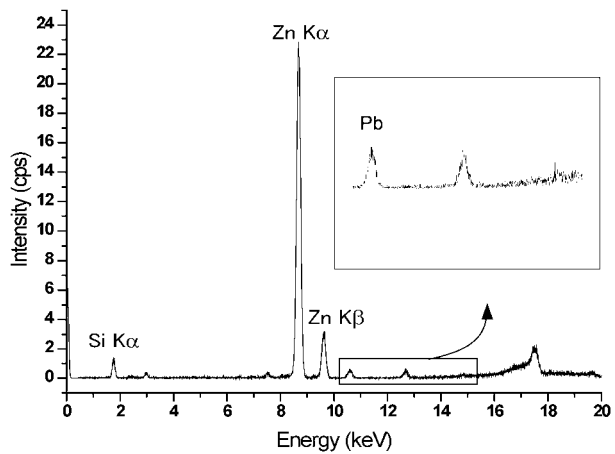
【 図 2 】



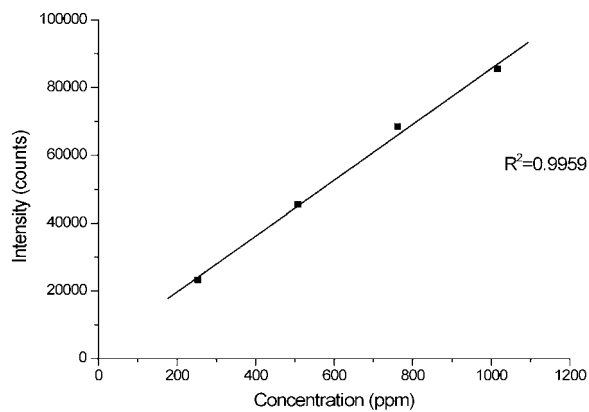
【 図 3 】



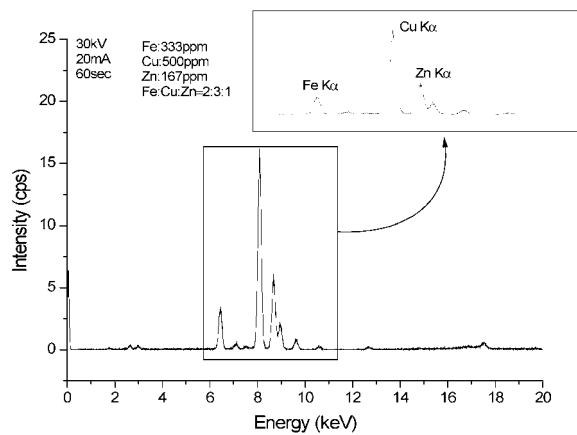
【 5 】



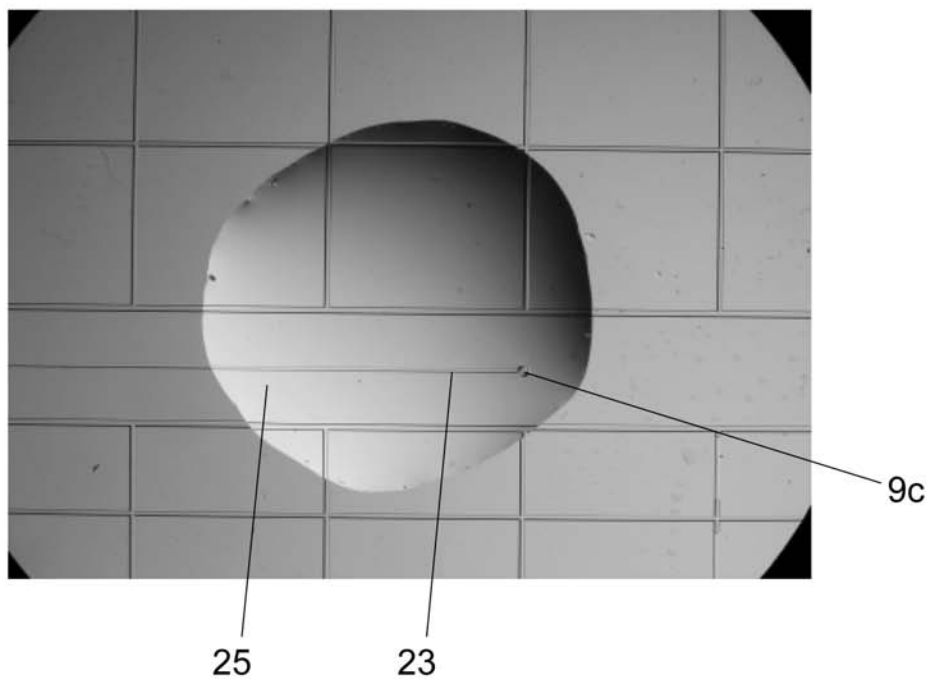
【 6 】



【 7 】



【 4 】



フロントページの続き

(72)発明者 渡慶次 学

神奈川県川崎市高津区板戸 2 - 1 5 - 3 - 3 0 4

Fターム(参考) 2G001 AA01 BA04 BA15 BA30 CA01 DA01 DA02 DA06 EA01 EA03
EA06 EA09 FA01 FA02 GA01 GA08 GA13 JA07 JA12 KA01
MA02 NA10 NA11 NA13 NA17 PA14 PA15 PA18 QA01 QA02
RA02 RA03 RA20 SA01 SA10 SA29 SA30