

White Paper : NGS (Next Generation Sequencer) チップ量産へのナノインプリントリソグラフィの応用

1. Executive Summary

Nanoimprint 技術はもともと半導体の微細パターン形成技術として 25 年程前に開発されました。当初より 10nm レベルの解像のできる技術として着目されていましたが、近年は、モバイルデバイスをはじめ、自動運転、ロボティクス、セキュリティ等の光学センサーや、AR (拡張現実) グラスの導光板などが主要なアプリケーションとなり、数 100nm~数 um レベルでの DOE、MLA などの構造形成用途で見直されてきています。ここで取り上げる NGS の用途は光学部品ではなく、DNA 検査チップの読み取り部分に微細なホール構造をもった基板を大量生産する量産技術としての Nanoimprint 技術の応用について説明します。

2. Introduction

2000 年半ばに米国で登場した、遺伝子の塩基配列を高速に読み出せる装置を次世代シーケンサー : NGS と呼びます。NGS では塩基配列を並列に読み出せる DNA 断片数が、従来の DNA シーケンサーに比べて桁違いに多いため、ゲノム (遺伝情報) を圧倒的に低いコストと短い時間で解析することを可能にします。NGS の装置市場は、2016 年から 10 年間の間に約 4 倍になると予想されています (SEED Planning 資料より)。現在の NGS 市場は DNA シーケンサー最大手の米 Illumina 社が開発を牽引してきました。

“次々世代”を見据えたシーケンサーの開発も米国、中国を中心として活発化しています。次世代シーケンサーでは一般に、DNA を増幅し、蛍光標識を光学的に検出することで塩基配列を読みだしますが、これに対し、DNA を増幅せず、塩基配列を 1 分子ずつ電気的に読み出す手法が注目を集めている。原理的に、現行の次世代シーケンサーよりも高速で低コストに塩基配列を読み出すことが可能となります。

NGS で何ができるか。

一つは、塩基配列の決定ができます。例えば、ゲノムの配列決定・転写産物(mRNA)の網羅的な配列決定がこれにあたります。これらが、次世代シーケンサーの性能上昇と価格低下によって、今では一個人でも検査可能なレベルになっています。

もう一つは量を知ることができることです。次世代シーケンサーは様々な DNA が混ざったままの状態塩基配列の決定ができます。これは機械の中で多様な DNA が一分子ずつに分離することができるからです。そのため、インプットに使った DNA に多く含まれていた DNA が結果として多く出力され、少ないものは少ないということになります。結果、塩基配列の頻度をも知ることが可能となります。その特徴を利用して様々な用途が開発されてきました。例えば、遺伝子の発現量を調べることができます。他にもメタゲノムと言って、土壌中や水中の生物のゲノムをまとめてシーケンスすることで、その土壌中にとどのような生き物がどの程度存在していたのかを調べることもできます。また、iPS 細胞で有名な山中 4 因子などの転写因子がゲノム DNA のどこに結合しているかを調べることで、どのような遺伝子の発現の制御に関与しているのかを調べることもできます。他にも、ゲノム中の SNPs の多様性と頻度から生物の進化の経時的な変遷を予測する手法も開発されています。

NGS が特に大きなインパクト与えているのが、がん医療の分野で、次世代シーケンサーでがんの遺伝子情報を網羅的に解析し、カギを握る遺伝子異常をターゲットとする薬 (分子標的薬) の投薬につなげる。これを研究ではなく、日常診療に導入する動きが活発化しています。

3. Thesis Questions

NGS の業界では、今から数年前には 1,000US\$程度のコストでシーケンシングが可能となりましたが、更なるコストダウンと高速処理、正確性を求められています。その中で、シーケンサー装置コストはもとより、1 検体当たりの検査コストすなわちチップのコストが低減されることにより、臨床応用を含めて NGS の適用できる範囲が広がり、市場の拡大が見込まれるため、高精度で且つ安価な製造方法が探索されています。

4. Solutions

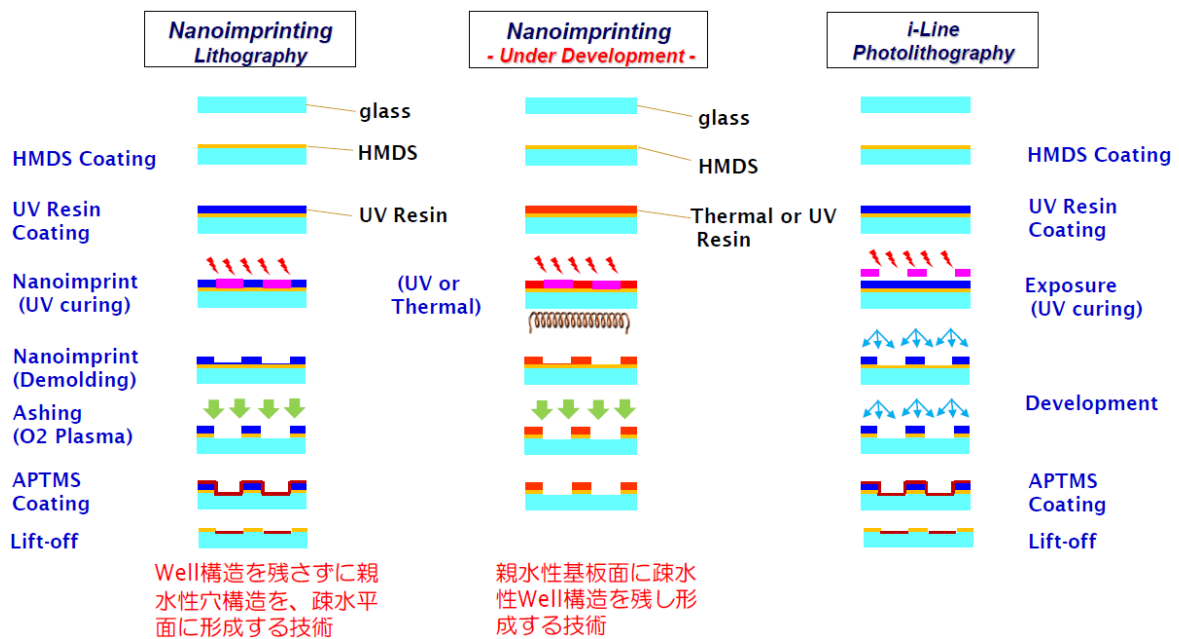
開発段階にある NGS 装置とその専用 Chip は、各社独自のユニークな Well 構造を有している。構造としては通常 0.5~1umφのホール構造を形成し、そのホール内部は親水性となり、それ以外の部分では疎水性とすることで、親水部分に DNA もしくはポリメラーゼなどを付与し、且つ DNA インプット溶液がホール部分に選択的に付着しやすくしている。通常、この程度の大きさのものであれば、

Nanoimprint 以外にも、i 線露光装置を用いて同様の成型を行うことは可能であるが、大きく 2 つの点で Nanoimprint が優れている。

1 つ目は、ホール径が 0.5um よりも小さいものが必要な場合、i 線露光装置では成型が困難だが、Nanoimprint の場合には、半導体露光に用いられるエキシマレーザー光源などを用いてモールドさえ作成できれば良いため、対応可能です。2 つ目は、プロセスが単純で量産効果が出し易く、量産時のコストが抑えられます。

5. Products Info

SCIVAX では NGS チップの量産プロセスとして、以下、ガラスウェハ上に親水性の APTMS のホール領域を HMDS の疎水性領域で囲む構造を作成する材料およびプロセス開発を行い、量産ラインを立ち上げました。(以下図の左のプロセス) また、より進化した NGS お客様向けに、ガラスウェハ上に疎水性 Well 3 次元ホール構造物を、自家蛍光の影響の無い樹脂を用いて形成するプロセスを開発中です。



6. Conclusion

以上のように、Nanoimprint 技術は NGS の技術的、ビジネス的な発展に不可欠な量産技術であることを認識されてきており、SCIVAX では、自社開発の最適な装置、材料、プロセスにより NGS チップ量産のための Foundry Service ラインを立ち上げました。