



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0078391
(43) 공개일자 2009년07월20일

(51) Int. Cl.

C12M 1/34 (2006.01) *C12M 1/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0004196

(22) 출원일자 2008년01월15일

심사청구일자 2008년01월15일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교

(72) 발명자

이우영

서울 마포구 성산동 대림아파트 108동 1905호

정효일

서울 서초구 잠원동 한신아파트 6동 1201호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영희, 이채형, 김승욱

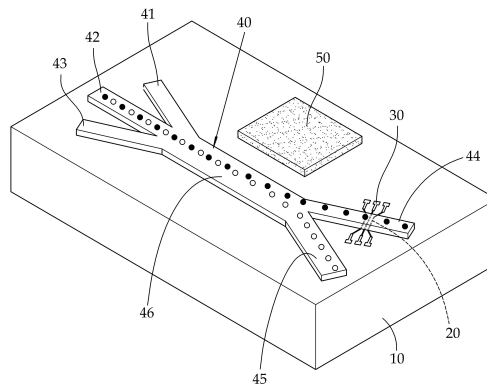
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 거대 자기저항 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기

(57) 요약

본 발명은 종래의 나노 소자를 이용한 센서를 이용하여 생체 세포를 검출할 때 발생하는 문제점을 해결하는 센서 및 세포 계수기를 제공하기 위한 발명이다. 본 발명은 기판; 상기 기판의 적어도 일부에 형성된 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브; 상기 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브와 연결되는 내부 전극; 상기 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브 위에 형성된 미세 유로 채널을 포함하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기가 제공된다. 또한, 상기 GMR 스핀 밸브는 자유층(Free Layer), 사이층(Spacer), 고정층(Pinned Layer) 및 피닝층(Pinning Layer)이 순차적으로 적층된 구성을 갖는다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

노종욱

경기 용인시 수지구 상현동 동보2차아파트 102동 601호

전계진

경기 수원시 장안구 율전동 삼성아파트 101-1302

이영택

서울 마포구 동교동 148-9호 3층

손오택

경기 부천시 원미구 중2동 그린타운 한신아파트 1322동 601호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2006-8-1133

부처명 산업자원부

연구사업명 국가핵심연구센터

연구과제명 연세 나노메디컬 국가 핵심연구센터 1총괄 1세부

주관기관 연세대학교

연구기간 2006년 09월 01일~2007년 08월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

기관;

상기 기관의 적어도 일부에 형성된 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브;

상기 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브와 연결되는 내부 전극;

상기 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브 위에 형성된 미세 유로 채널

을 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 GMR 스핀 밸브는 자유층, 사이층, 고정층 및 피닝층이 순차적으로 적층되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 GMR 스핀 밸브는 듀얼 구조로 형성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 4

제 2항에 있어서, 상기 자유층 및 고정층은 강자성체로 구성되고, 상기 사이층은 비자성체로 구성되고, 상기 피닝층은 반자성체로 구성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 5

제 2항에 있어서, 상기 자유층 및 고정층은 각각 NiFe 및 CoFe 중 적어도 하나로 구성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 6

제 2항에 있어서, 상기 사이층은 Cu로 구성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 7

제 2항에 있어서, 상기 피닝층은 IrMn으로 구성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 GMR 스핀 밸브는 상기 자유층의 아래에 형성되는 NOL 층을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 9

제 1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세 유로 채널과 상기 GMR 스핀 밸브의 폭은 동일하게 형성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 10

제 1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세 유로 채널은 PDMS (Polydimethylsyloxane)로 구성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 11

제 1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관은 Si를 주성분으로 구성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 12

제 1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 내부 전극은 각각 Ti 및 Au 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 13

제 1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, GMR 스핀 밸브의 위에는 상기 미세 유로 채널과 소정 거리 이격되어 형성되는 보호층을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기.

청구항 14

세포 계수기용 기관을 형성하는 단계;

상기 기관의 적어도 일면에 외부 전극을 형성하는 단계;

상기 외부 전극이 형성된 기관의 일면에 GMR 스핀 밸브를 형성하는 단계; 및

상기 GMR 스핀 밸브 위에 미세유로 채널을 형성하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 제조 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 방법은 상기 미세 유로 채널이 형성된 상기 GMR 스핀 밸브 위에 상기 미세 유로 채널과 소정 거리 이격되도록 보호층을 형성하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 제조 방법.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 스핀 밸브는 자유층, 사이층 및 고정층이 순차적으로 적층된 구성을 갖고, 상기 자유층, 사이층 및 고정층은 스퍼터링에 의하여 형성되는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 제조 방법.

청구항 17

제 14항 내지 16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스핀 밸브를 형성하는 단계는 O₂ 플라즈마를 이용하여 상기 스핀 밸브를 표면 처리하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 제조 방법.

청구항 18

제 14항 내지 16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세 유로 채널을 형성하는 단계는 포토리소그래피법을 이용하여 채널 패턴을 형성하는 단계와, 상기 채널 패턴 위에 실레인 막을 형성하는 단계; 및 상기 실레인 막이 형성된 채널 패턴에 PDMS 층을 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 제조 방법.

청구항 19

제 14항 내지 16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 채널 위에 보호층을 형성하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 제조 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

<1> 본 발명은 GMR 스핀 밸브(Giant Magnetoresistive Spin-Valve)를 이용한 세포 계수기, 더욱 구체적으로는 특정 생체 세포와 결합한 자성 입자, 특히 초상자성 입자의 누설자계로 인한 자기저항의 변화를 측정함으로써 특정

생체 세포의 정량적 검침이 가능한 세포 계수기에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 최근 암세포와 같은 특정 생체 세포를 검출하기 위한 다양한 센서 및 검출방법이 연구되고 있다. 그 중 대표적인 것이 나노선이나 나노막대, 나노튜브 등을 이용한 센서에 관한 것이다. 즉, 나노 소자는 크기가 매우 작아서 표면적/부피 비가 증가하므로 표면에서 일어나는 전기·화학적 반응이 우세해지므로 다양한 센서에 응용되고 있다.
- <3> 하지만, 이러한 종래의 나노 소자를 이용한 센서는 인위적인 조작이 힘들어서 실제 응용이 곤란하다는 단점이 있다. 또한, 이들 센서를 이용하여 가스 및 생체 분자를 검출하기 위해서는 반도체 특성을 보이는 나노 소재만을 이용하여야 가능한데, 금속성과 반도체성을 제어하기 쉽지 않은 나노튜브를 이용한 센서의 제작 및 이를 활용한 각종 가스 및 생체 분자의 검출은 많은 제약이 있고 고비용 및 대량 생산기술의 한계 등으로 상용화가 곤란하다는 단점이 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <4> 따라서 본 발명은 이러한 종래의 나노 소자를 이용한 센서를 이용하여 생체 세포를 검출할 때 발생하는 문제점을 해결하는 센서 및 세포 계수기를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결수단

- <5> 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기는:
- <6> 기관;
- <7> 상기 기관의 적어도 일부에 형성된 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브;
- <8> 상기 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브와 연결되는 내부 전극;
- <9> 상기 적어도 하나의 GMR 스핀 밸브 위에 형성된 미세 유로 채널
- <10> 을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- <11> 또한, 상기 GMR 스핀 밸브는 자유층(Free Layer), 사이층(Spacer), 고정층(Pinned Layer) 및 피닝층(Pinning Layer)이 순차적으로 적층된 구성을 갖는 것이 바람직하다.
- <12> 또한, 상기 GMR 스핀 밸브는 듀얼 구조로 형성되는 것이 바람직하다.
- <13> 또한, 상기 자유층 및 고정층은 강자성체로 구성되고, 상기 사이층은 비자성체로 구성되고, 상기 피닝층은 반자성체로 구성되는 것이 바람직하다.
- <14> 또한, 상기 자유층 및 고정층은 각각 NiFe 및 CoFe 중 적어도 하나로 구성되는 것이 바람직하다.
- <15> 또한, 상기 피닝층은 IrMn으로 구성되는 것이 바람직하다.
- <16> 또한, 상기 사이층은 Cu로 구성되는 것이 바람직하다.
- <17> 또한, 상기 GMR 스핀 밸브는 상기 자유층의 아래 또는 상기 자유층 사이에 형성되는 NOL(Nano Oxide Layer) 층을 더 포함하는 것이 바람직하다.
- <18> 또한, 상기 GMR 스핀 밸브의 폭과 상기 스핀 밸브 위에 형성되는 미세 유로 채널의 폭은 동일하게 형성되는 것이 바람직하다.
- <19> 또한, 상기 미세 유로 채널은 PDMS(Polydimethylsyloxane)으로 구성되는 것이 바람직하다.
- <20> 또한, 상기 기관은 Si를 주성분으로 구성되는 것이 바람직하다.
- <21> 또한, 상기 내부 전극은 각각 Ti 및 Au 중 적어도 하나를 포함하는 것이 바람직하다.
- <22> 또한, GMR 스핀 밸브의 위에는 상기 미세 유로 채널과 소정 거리 이격되어 형성되는 보호층을 더 포함하는 것이 바람직하다.

- <23> 한편, 상기 목적을 달성하기 위한 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 제조 방법은:
- <24> 세포 계수기용 기관을 형성하는 단계;
- <25> 상기 기관의 적어도 일면에 내부 전극을 형성하는 단계;
- <26> 상기 내부 전극이 형성된 기관의 일면에 GMR 스핀 밸브를 형성하는 단계; 및
- <27> 상기 GMR 스핀 밸브 위에 미세유로 채널을 형성하는 단계
- <28> 를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- <29> 또한, 상기 방법은 상기 미세 유로 채널이 형성된 상기 GMR 스핀 밸브 위에 상기 미세 유로 채널과 소정 거리 이격되도록 보호층을 형성하는 단계를 더 포함하는 것이 바람직하다.
- <30> 또한, 상기 스핀 밸브는 자유층, 사이층 및 고정층이 순차적으로 적층된 구성을 갖고, 상기 자유층, 사이층 및 고정층은 스퍼터링에 의하여 형성되는 것이 바람직하다.
- <31> 또한, 상기 스핀 밸브를 형성하는 단계는 O₂ 플라즈마를 이용하여 상기 스핀 밸브를 표면 처리하는 단계를 더 포함하는 것이 바람직하다.
- <32> 또한, 상기 미세 유로 채널을 형성하는 단계는 포토리소그래피법을 이용하여 채널 패턴을 형성하는 단계와, 상기 채널 패턴 위에 실레인 막을 형성하는 단계; 및 상기 실레인 막이 형성된 채널 패턴에 PDMS 층을 형성하는 단계를 포함하는 것이 바람직하다.
- <33> 또한, 상기 방법은 상기 미세 유로 채널 위에 보호층을 형성하는 단계를 더 포함하는 것이 바람직하다.

효 과

- <34> 본 발명에 따른 GRM 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기를 이용함으로써, 기존의 광학적, 화학적 검침 방법을 이용할 경우 실시간 검침이 힘들고, 대량 생산이 곤란하고 가격이 비싸서 상용화가 힘들다는 종래의 나노 소자를 이용한 바이오 센서의 문제점을 해결할 수 있다.
- <35> 또한 광학적, 화학적 검침 방법을 이용한 종래의 기술은 외부 환경에 의한 검침 오류가 많을 뿐만 아니라 소형화가 힘든데 반하여 본 발명은 소형화가 가능할 뿐만 아니라 그 원리가 간단하여 외부 환경에 의한 검침 오류가 작다는 장점을 가진다. 또한 종래의 기술이 생화학적 검침 신호를 전기적 신호로 변환하기 어려운데 반하여 본 발명은 검침 신호를 바로 전기적 신호로 받아들일 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <36> 다음으로 본 발명에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 바람직한 실시예를 첨부한 도면을 참고로 이하에서 설명한다. 참고로, 본 실시예에서 동일한 기능을 하는 구성요소는 동일한 도면부호를 사용하고, 중복 설명은 생략한다. 또한, 본 발명의 특징을 더욱 명확하게 설명하기 위하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 널리 알려진 기술로서 본 발명의 특징이 아닌 부분에 대한 설명은 생략한다.
- <37> 먼저, 도 1은 본 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 개략적인 사시도이고, 도 2는 도 1에 도시된 세포 계수기의 평면도이다.
- <38> 도 1 및 도 2에서 보듯이, 본 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기는 기관(10), 기관(10)의 상면 중 일부에 형성된 복수의 GRM 스핀 밸브(20), 복수의 스핀 밸브와 각각 연결되는 복수의 내부 전극(30), 3개의 입구와 2개의 출구로 구성되는 미세 유로 채널(40), 기관(10)의 상면에서 미세 유로 채널(40)의 주 채널의 일측면에 형성되는 영구 자석(50)을 포함한다.
- <39> 먼저, 본 실시예에 사용되는 세포 계수기용 기관(10)은 Si 평판인 것이 바람직하다. 또한, Si 평판 위에는 약 3000Å의 두께로 SiO₂ 층이 더 형성되는 것이 바람직하다.
- <40> 또한, 복수의 스핀 밸브(20)와 내부 전극(30)이 기관(10)의 상면에 형성된다. 스핀 밸브(20)와 내부 전극(30)의 구체적인 구성은 도 3에 도시된다. 도 3에서 보듯이, 본 실시예는 5개의 스핀 밸브(21, 22, 23, 24, 25)가 장착되어 있지만, 스핀 밸브의 갯수는 5개로 한정되는 것은 아니고, 감지하려는 생체 세포의 종류 및 스핀 밸브의 크기 및 성질 등에 따라서 선택적으로 조절할 수 있다.

- <41> 한편, 본 발명에서 GRM 스핀 밸브는 비자성체(예를 들면 Cu)를 사이에 두고 두개의 강자성체의 자화 방향에 따라서 자기저항이 변화하는 특성을 갖는 재료를 의미한다. 이러한 스핀 밸브의 일례를 도 4에서 도시하고 있다. 도 4에서 보듯이, 스핀 밸브는 하부의 강자성체인 자유층, 중간 비자성체인 사이층, 상부의 강자성체인 고정층, 및 고정층 위에 형성되는 피닝층(pinning layer)으로 구성된다. 본 실시예에 사용된 스핀 밸브는 자유층으로 CoFe 층과 NiFe 층을 적층하였으며, 사이층으로 Cu 층을 적층하였고, 고정층으로 CoFe 층을 형성하였고, 피닝층으로 IrMn을 형성하였다. 상기 피닝층은 반자성체로 구성되어, 고정층이 외부 자기장의 방향에 따라서 변화하지 않고 고정시키는 역할을 수행한다. 따라서, 자유층은 외부 자기장의 변화에 따라서 자화 방향이 변화하는 반면, 고정층은 외부 자기장의 변화에 따라서 자화 방향이 변화하지 않으므로 자기저항 현상이 일어난다. 이러한 각각의 층의 구성은 본 실시예를 설명하기 위하여 채용된 것으로서 자유층, 사이층 및 고정층의 기능을 수행할 수 있는 강자성체 및 비자성체라면 선택적으로 조합하여 사용할 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다. 또한, 자유층의 아래에는 NOL(nano oxide layer) 층을 형성함으로써 자기저항 특성을 더욱 우수하게 할 수 있다. 한편, 스핀 밸브는 도 1 및 도 2에서 보듯이 뒤에서 설명할 영구자석과 관련하여 영구자석과 가까운 쪽(또는 먼 쪽)의 채널 출구가 형성되는 위치에 대응하여 형성된다.
- <42> 본 실시예에 따른 스핀 밸브는 예를 들면 스퍼터링(sputtering) 법에 의하여 이루어질 수 있다. 또한, 본 실시예는 다층 박막의 형성을 위하여 1.0×10^{-8} Torr 이상의 고진공하에서 증착한다. 또한, 고진공상태를 유지한 채로 다층 박막의 형성을 위하여 증착하고자 하는 물질의 타겟(target)을 각각의 건(gun)에 장착하여 순차적으로 증착한다.
- <43> 또한, 상기 스핀 밸브(40)는 자유층, 사이층 및 고정층이 하나로 적층된 단일 구조로 형성할 수도 있지만, 이를 2층으로 적층하는 듀얼 구조로 형성함으로써 자기 저항을 더욱 크게 할 수 있다.
- <44> 또한, 도 3에서 보듯이, 5개의 스핀 밸브(21 내지 25)에는 5개의 내부 전극(31, 32, 33, 34, 35)이 각각 장착된다. 또한, 도면에서 보듯이, 내부 전극은 스핀 밸브의 양 단부에 두개씩 각각 연결하는 방식을 채택하여 스핀 밸브와 내부 전극간의 접촉저항을 최대한 줄이는 것이 바람직하다. 또한, 도면에는 도시하지 않았지만, 내부 전극의 다른 일단에는 외부 전극이 더 형성되어 외부의 전원을 내부 전극 및 스핀 밸브로 제공한다.
- <45> 다음으로, 도 1 및 도 2에서 보듯이, 스핀 밸브(20) 및 내부 전극(30)이 형성된 기판(10)의 위에 채널(40)이 제공된다. 채널(40)의 형성은 예를 들면 통상적인 PDMS 칩의 제조방법을 이용할 수 있으며, 다음과 같다.
- <46> 먼저, 음의 포토레지스트(negative photoresist)인 SU-8을 소정의 실리콘 등의 베이스 기판 위에 도포한다. 이 경우 SU-8 층의 높이는 10 내지 100 μ m로 형성하는 것이 바람직하다. 이어서, 채널 패턴이 형성될 부분을 제외하고 포토 마스크(photo mask)를 포토 레지스트 위에 도포하고, 자외선을 이용하여 100~200초 정도 노광시키면, 노광된 부분만 공유결합을 형성하여 채널 패턴이 형성된다. 이어서, 공유결합이 형성되지 않은, 즉 채널 패턴이 형성되지 않은 부분을 에칭 등의 방법으로 제거한다. 다음으로, 채널로 사용될 PDMS를 SU-8로 형성된 채널 패턴 위에 도포하고, 약 100℃에서 가열하여 PDMS를 고형화한다. 본 실시예에서 PDMS는 DC(Dow Corning)-184A와 DC-184B를 9:1의 비율로 사용하였지만, 그 외에도 통상적으로 사용가능한 PDMS면 그 종류를 한정할 필요가 없다. 또한, SU-8 채널이 형성된 후, PDMS를 도포하기 전에 실레인(silane) 막과 같은 보호막을 채널에 형성함으로써 채널의 손상을 최소화할 수 있다.
- <47> 또한, 도 1 및 도 2에서 보듯이 본 실시예에서 채널(40)은 3개의 입구와 2개의 출구로 구성된다. 뒤에서 더욱 상세하게 설명하듯이, 세 개의 입구(41, 42, 43)는 각각 특정 생체 세포와 버퍼 용액 및 자성 입자(magnetic bead)를 투입하도록 사용되고, 두 개의 출구(44, 45)는 각각 자성 입자가 결합된 특정 생체 세포가 이동하는 출구와, 자성 입자가 결합되지 않은 기타 생체 세포가 이동하는 출구로 구성된다. 또한, 입구(41, 42, 43)와 출구(44, 45) 사이에는 주 채널(46)이 형성되어 입구에서 투입된 입자가 출구로 이동하는 통로로서 기능한다. 또한, 채널(40) 중 출구(44, 45)의 폭은 스핀 밸브의 폭과 동일하도록 형성되는 것이 바람직하다.
- <48> 다음으로, 도 1 및 도 2에서 보듯이, 영구자석(50)이 주채널(46)의 일측면에 형성된다. 따라서, 채널의 입구를 통하여 주채널을 이동하는 입자들은 영구 자석(50)에서 배출되는 자기장에 의하여 자성 입자가 결합된 특정 생체 세포와 자성 입자가 결합되지 않은 기타 생체 세포는 각각 영구 자석에서 가까운 쪽 또는 영구 자석에서 먼 쪽으로 이동하게 되어, 두 개의 출구로 분리되어 배출된다.
- <49> 또한, 도면에는 도시하지 않았지만 채널(40)이 형성된 기판(10)의 상부에는 보호층을 형성하여, 외부의 충격에서 스핀 밸브가 형성된 세포 계수기를 보호하는 것이 바람직하다.

- <50> 앞에서 설명한 방법으로 형성된 세포 계수기를 이용한 생체 세포의 정량적 분석 원리는 다음과 같다.
- <51> 먼저, 특정 생체 세포(타겟 세포)와 반응하도록 형성한 소정의 자성 입자를 본 발명에 따른 세포 계수기에 형성된 채널의 입구 중 하나에 투입하고, 입구 중 다른 하나에 상기 특정 생체 세포가 포함된 단백질 칩을 투입하면, 단백질 칩의 특정 생체 세포는 자성 입자와 결합을 형성하고, 단백질 칩의 다른 세포 들은 자성 입자와 결합을 형성하지 않는다. 이어서, 자성 입자와 결합하거나 결합하지 않은 세포 들은 주채널을 통하여 출구 측으로 이동하게 되는데, 이동 중에 주 채널의 위에 형성된 영구자석의 영향으로 자성 입자와 결합된 생체 세포는 영구자석을 향하여 이동하게 되고, 자성 입자와 결합하지 않은 나머지 생체 세포들은 영구자석과 반대방향으로 이동한다. 따라서, 자성 입자와 결합한 생체 세포는 영구자석과 가까운 쪽의 출구(도 1 및 도 2에서는 채널(44))로 이동하고, 자성 입자와 결합하지 않은 생체 세포는 영구자석과 먼 쪽의 출구(도 1 및 도 2에서는 채널(45))로 이동한다. 그런데, 앞에서 설명한 것과 같이 영구자석과 가까운 쪽의 출구측 채널 아래에는 앞에서 설명한 스핀 밸브가 형성되어 있으므로, 자성 입자와 결합된 생체 세포가 스핀 밸브를 통과하면 자성 입자의 누설 자계로 인하여 GRM 스핀 밸브의 자유층에 미치는 자기장이 변화하게 되고, 이에 따라 스핀 밸브의 저항이 변화한다. 따라서, 이러한 스핀 밸브의 저항값의 변화를 측정함으로써 검침하고자 하는 세포의 존재 유무 및 세포의 갯수를 정량적으로 파악할 수 있게 된다.
- <52> 다음으로 본 발명의 바람직한 실시예를 이용하여 생체 세포를 검침하는 방법을 실험을 기초로 상세하게 설명한다.
- <53> 본 실험에 사용된 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기는 다음 조건에서 제조되었다.
- <54> 먼저, SiO_2 층이 약 3000Å의 두께로 형성된 Si 기판을 준비하고(기판의 성분 및 크기 등을 알려주시기 바랍니다), 이어서, 상기 기판 위에 스핀 밸브를 5개 형성한다. 스핀 밸브는 자유층으로 NiFe 층을 2.5nm, CoFe 층을 1.0nm를 적층하고, 사이층으로 Cu 층을 1.7nm 적층하고, 고정층으로 CoFe 층을 2.0nm 적층하고, 피닝층으로 IrMn을 7.5nm 적층한다. 또한, 자유층의 아래에는 NOL(nano oxide layer) 층을 형성하고, 그 아래에는 CoFe 층을 2.0nm 적층한다. 또한, 피닝층 위에는 보호층으로서 Ta를 5.0nm 적층한다. 한편, 본 실험에서 상기 스핀 밸브는 $4 \times 20 \mu\text{m}^2$ 와 의 $6 \times 30 \mu\text{m}^2$ 의 단면적을 갖도록 구성한다. 또한, 본 실험에 사용된 스핀 밸브의 자기저항 비율은 약 10%를 나타낸다. 구체적으로, 본 실험에서 NOL이 삽입된 스핀밸브 박막의 자기저항 비율은 10 %이며 이를 소자화시킨 스핀밸브 센서는 내부 전극과 스핀밸브간의 접촉저항으로 인하여 기본 저항이 상승하여 스핀밸브 소자의 자기저항비는 5 %로 측정되었다. 또한 본 발명에서 소자화시키기 위한 스핀밸브 스트립은 1:5의 세로 대 가로 비율을 가지는 형상이 최적의 자기 비율을 나타내었다.
- <55> 이어서, 5개의 스핀 밸브에 5개의 내부 전극을 각각 형성한다. 한편, 이들 스핀 밸브는 뒤에서 설명할 영구자석과 관련하여 자성 자와 결합된 생체 세포가 유입되는 출구, 즉 영구자석과 가까운 쪽(또는 먼 쪽)의 채널 출구가 형성되는 위치에 대응하여 형성된다.
- <56> 다음으로, 스핀 밸브와 내부 전극이 형성된 기판 위에 채널을 형성한다. 채널의 제조방법은 다음과 같다. 먼저, 음의 포토레지스트(negative photoresist)인 SU-8을 소정의 실리콘 등의 베이스 기판 위에 도포한다. 본 실험에서 SU-8 층의 높이는 $20 \mu\text{m}$ 로 구성한다. 이어서, 채널 패턴이 형성될 부분을 제외하고 포토 마스크를 포토 레지스트 위에 도포하고, 자외선을 이용하여 200초 노광시켜, 노광된 부분만 공유결합이 형성되는 채널 패턴을 형성한다. 이어서, 공유결합이 형성되지 않은, 즉 채널 패턴이 형성되지 않은 부분을 에칭으로 제거하고, 실레인(silane)으로 구성된 보호막을 채널에 형성한다. 다음으로, 채널로 사용될 PDMS를 SU-8로 형성된 채널 패턴 위에 도포하고, 약 100°C 에서 가열하여 PDMS를 고형화한다. 본 실험에서 PDMS는 DC(Dow Corning)-184A와 DC-184B를 사용하지만, 그 외에도 통상적으로 사용가능한 PDMS면 그 종류를 한정할 필요가 없다. 마지막으로, 형성된 채널을 바람직한 크기로 절단한 후 센서 기판에 장착한다. 이때 채널의 출구 중 하나의 하부에 스핀 밸브가 장착되어야 한다.
- <57> 앞에서 설명한 것과 같이 본 실험 채널은 3개의 입구와 2개의 출구로 구성된다. 즉, 본 발명에서 도 1에서 입구(41 및 42)는 각각 검침하고자 하는 생체물질이 포함된 용액과 버퍼(buffer) 용액이 주입되기 위한 채널의 입구이며 입구(43)는 생체물질과 결합할 자성 입자가 주입되기 위한 입구이다. 따라서, 입구(43)로 주입된 자성 입자는 채널(40)에서 검침하고자하는 생체물질과 결합하게 되고 이를 자기장을 이용하여 출구(44)로 흐르게 선별하게 된다. 선별된 자성입자는 검침후 출구(44)로 빠져나오게 되며 검침하고자 하는 생체물질과 반응하지 않은 자성입자는 출구(45)로 빠져나가게 된다.
- <58> 다음으로, 영구자석을 주채널의 일측면에 형성하고, 보호층을 채널 위에 형성한다. 구체적으로, 본 발명에서

실험시 인가된 전압은 가해진 전류에 따른 주열(joule heating)에 의한 자기저항비의 변화를 최소로 하기 위하여 1 uA를 인가하였으며, 자기장의 크기는 스핀밸브 스트립과 평행한 방향으로 34 Oe의 크기의 자기장을 인가하였다.

<59> 다음으로 본 실험에 사용된 각종 첨가물은 다음과 같다. 먼저, 도 5에서 보듯이, 자성 입자(magnetic bead; 61)를 스트렙타비딘(streptavidin; 62)과 결합시키고, C2A 단백질(64)을 비오틴(biotin; 63)과 결합시킨다. 이어서, 스트렙타비딘(62)이 결합된 자성 입자(61)를 비오틴(63)이 결합된 C2A 단백질(64)과 반응시켜 스트렙타비딘-비오틴 결합으로 완성된 자성 입자와 C2A 단백질의 결합물질을 형성한다.

<60> 따라서, 앞에서 설명한 방법으로 형성된 결합 물질을 앞에서 형성된 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기에서 미세 유체 채널의 입구 중 하나에 투입하고, 입구 중 다른 하나에 생체 세포의 일종인 아포토틱 셀(apoptotic cell)이 포함된 단백질 칩을 투입한다. 그러면, 아포토틱 셀은 도 5에서 보듯이 스트렙타비딘-비오틴 결합으로 완성된 자성 입자와 C2A 단백질의 결합물질과 반응하고, 나머지 세포들은 상기 결합물질과 반응을 하지 않게 된다. 이어서, 이들 결합물질과 반응하거나 반응하지 않은 물질들은 주채널을 통하여 출구 쪽으로 이동한다. 이동 중에 주 채널의 위에 형성된 영구자석의 영향으로, 자성 입자와 결합한 생체 세포, 즉, 아포토틱 셀은 하부에 스핀 밸브가 형성된 영구자석과 가까운 쪽의 출구로 이동하고 자성 입자와 결합하지 않은 생체 세포는 영구자석과 먼 쪽의 출구로 이동한다.

<61> 본 실험에 따라 스핀 밸브를 통과할 때 자기 저항의 변화를 도 6 및 도 7에서 도시하고 있다. 구체적으로, 도 6은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 자기저항을 나타내는 그래프이고, 도 7은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기를 사용하여 성자 입자를 검침한 결과를 도시하는 도면으로서, 도 7(a)는 스핀밸브 박막을 이용하여 제작된 소자를 이용하여 단일 자성 입자가 센서위에 위치하였을 때 자기저항비의 변화를 나타낸 측정결과이며 도 7(b)는 스핀밸브 박막을 이용하여 제작된 소자를 실시간으로 미세 유체 회로를 통해 흘려보내었을 때 각각의 자성 입자를 실시간으로 자성 입자의 유무에 따라 자기 저항비가 변화함을 측정 결과를 도시한다. 즉, 도 7에서 보듯이 자성입자의 유무를 통해 미세 유체 회로를 통해 지나간 자성 입자의 개수를 확인할 수 있다.

<62> 이상으로 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 구성 및 작동 방법을 구체적으로 설명하였다. 상기 실시예는 본 발명의 일례를 설명한 것으로서 다양한 수정 및 변경이 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 뒤에서 설명할 특허청구범위에 의해서만 한정된다.

도면의 간단한 설명

<63> 도 1은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 사시도이다.

<64> 도 2는 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 평면도이다.

<65> 도 3은 도 1에 도시된 스핀 밸브의 부분 확대 평면도이다.

<66> 도 4는 도 3에 도시된 스핀 밸브의 부분 확대 평면도이다.

<67> 도 5는 본 발명의 바람직한 실시예에 따라 자성 입자와 생체 세포가 결합되는 상태를 개념적으로 도시한 도면이다.

<68> 도 6은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기의 자기저항을 나타내는 그래프이다.

<69> 도 7은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 GMR 스핀 밸브를 이용한 세포 계수기를 사용하여 성자 입자를 검침한 결과를 도시하는 도면이다.

<70> <도면의 주요 부분의 명칭>

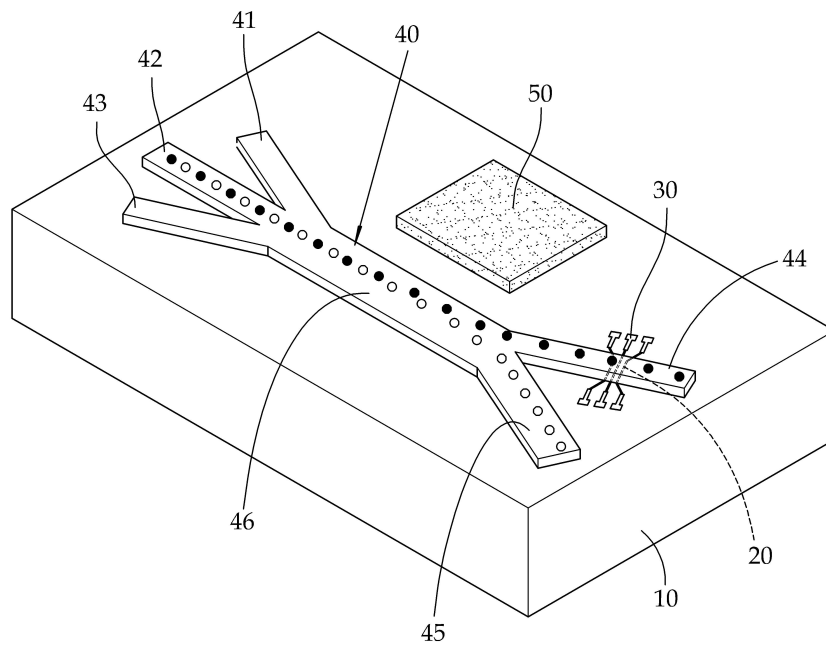
<71> 10: 기판 20: GRM 스핀 밸브

<72> 30: 내부 전극 40: 미세 유체 채널

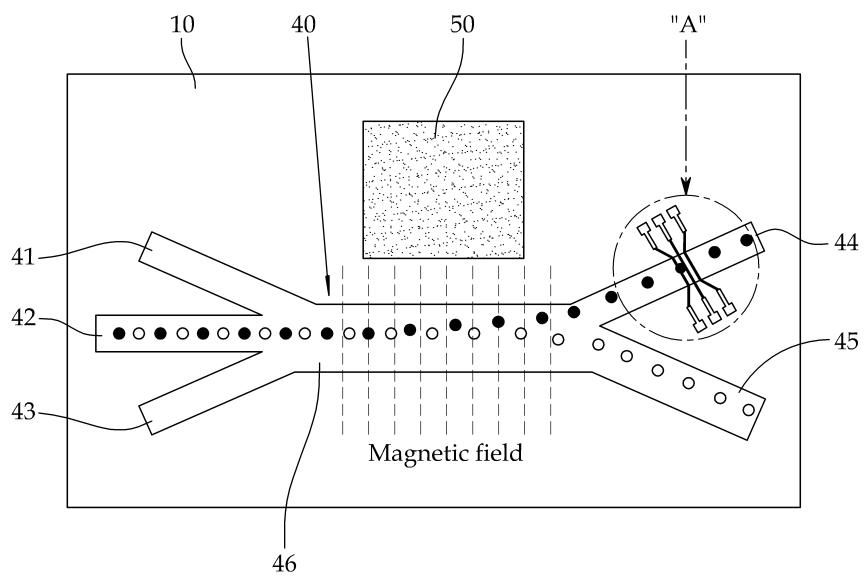
<73> 50: 영구 자석

도면

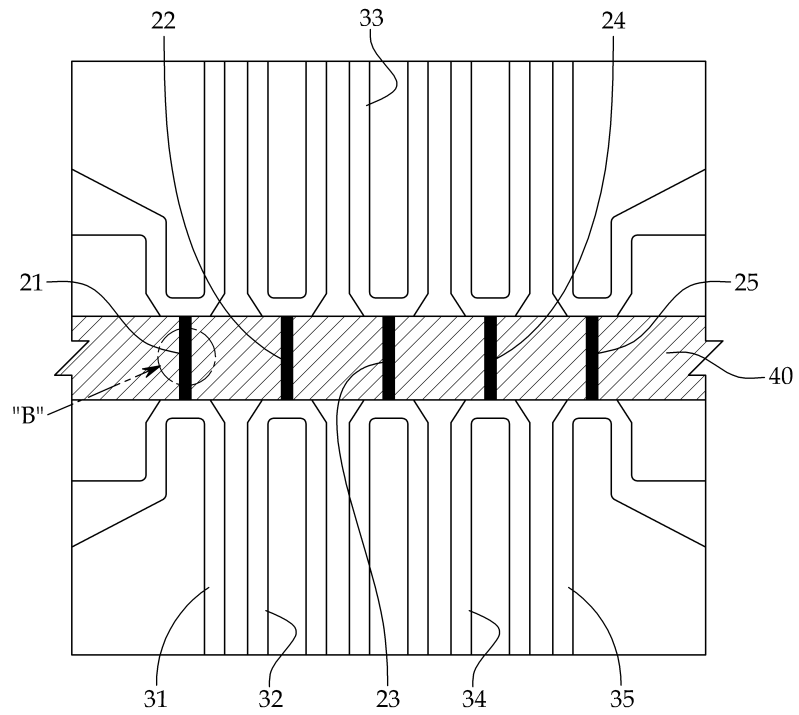
도면1



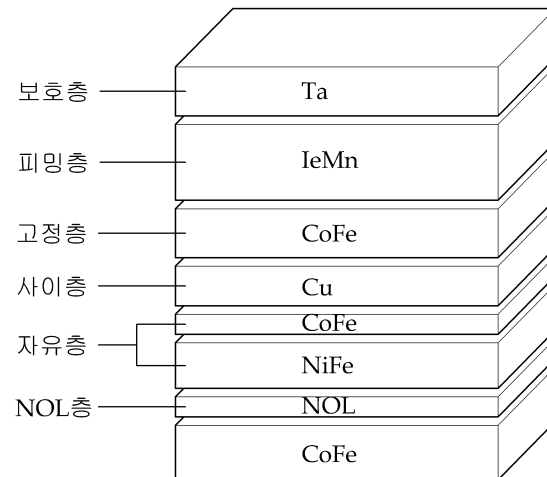
도면2



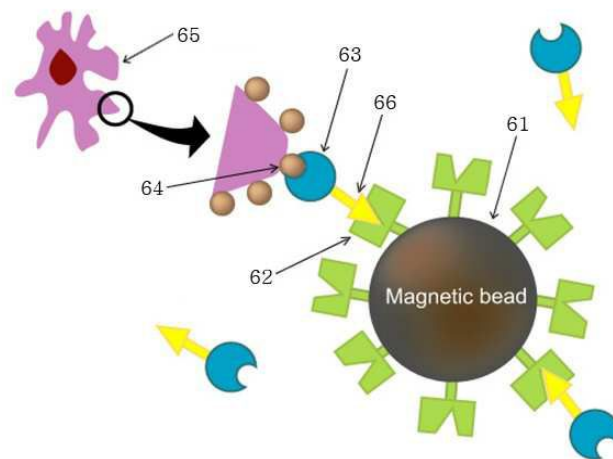
도면3



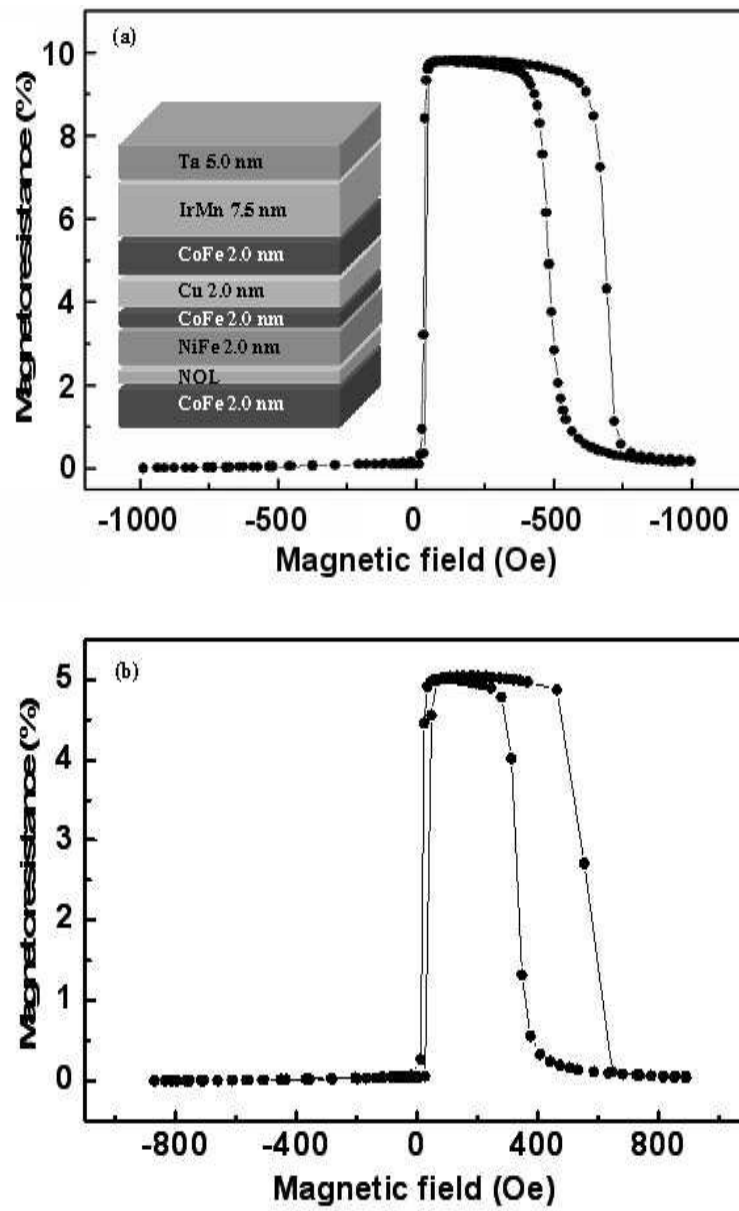
도면4



도면5



도면6



도면7

