

報告日 2010年(平成22年)5月29日

報告者 芝浦工業大学 工学部 准教授
長谷川 忠大

1. 研究概要

(和文)

(1)課題名(日本語)

ポータブル・ヘルスケアデバイスのための空気圧駆動多分岐型マイクロ分注システムの開発

(2)研究者氏名

長谷川忠大 芝浦工業大学 工学部 准教授

(3)研究概要(日本文)

これまで、血液検査などの携帯用ヘルスケアデバイスのため、微量のサンプルを無駄なく多分岐に切り分け可能な空気圧駆動型マイクロ分注システムを提案・開発してきた。本システムは、駆動ユニットを利用した手動操作であってもサンプルを 0.5 μ l 毎に切り分け可能であることを実証した。分注システムの実証実験に成功したことにより、マイクロ分注チップをハイブリッド・マイクロ光造形法から、大量生産に適した PDMS の型取り製作、さらに分注量をこれまでの 1/50 である 10nl に改良した。この性能を実現するため、マイクロ流体を切り分ける際の流体挙動を実験的に解析し、分注チップの 2 つの構成要素を改良した結果、サンプル切り分け量を 10nl へ向上させることに成功した。

(4)キーワード

μ -TAS, マイクロ分注チップ、PDMS、ナノリッター

(英文)

(1) Research title

Multi-switchable micro dispenser system with air pressure drive for portable health care device

(2) Name of researcher with title of position

Tadahiro Hasegawa, Associate Professor, Shibaura Institute of Technology

(3)Summary

Pneumatic micro dispenser system that is able to be operated manually and easily has been developed successfully. The PDMS micro dispenser chip as the component of this dispenser was fabricated using soft lithography technology, due to mass production. Moreover, the dispensing amount was redesigned to 10 nanoliter. To achieve this performance, the micro dispenser chip improved two elements; pressure loss of the check valves and resistance of the volume-metering channel. This PDMS dispenser chip with

manipulation of nanoliter is useful for portable health care devices.

(4)Key Words

μ -TAS, Micro dispenser chip, PDMS, nanoliter dispensing operation

2. 本研究の意義・特色

Micro Total Analysis Systems(μ -TAS)は欧米を中心に急速に発展し、1990年代にはDNAチップ、プロテインチップやマイクロチップ電気泳動などが開発・市販され、オーダメイド医療などに大きな期待が寄せられている。しかし、現状では、反応場・分析場にマイクロ流路を利用しているのみで装置全体として大きいばかりか、分析にチップを使用したとしてもサンプル注入などに煩雑な工程を必要とするケースが多く、幅広く普及しない原因の1つになっている。当然、マイクロポンプやマイクロバルブ単体の研究開発例は数多く報告されているが、シーズオリエンティッドなものが多く、ニーズオリエンティッドに開発されたものは少ない。このため、必須であるサンプルを一定量に切り取り、チップ内へ注入する操作に適していない。以上のことから、チップ内で微量なサンプルを無駄なく正確に計量し、目的のチップへ輸送できる有効なマイクロ分注システムを開発できれば、携帯性に優れ、オンサイトでリアルタイム分析ができるマイクロ分析装置の主要技術の1つとなり、 μ -TAS分野や医療分野等の貢献が期待できる。

3. 実施した研究の具体的内容、結果(本文)

筆者が開発を目指している空気圧駆動多分岐型マイクロ分注システムは、加減圧可能マイクロポンプチップ、マイクロ多分岐切換バルブチップとマイクロ分注チップから構成され、生田ら独自開発のシリコンラバーカップリング法により縦に積み重ねることで分注システムを構築する。まず、マイクロポンプの減圧動作により、血球分離した血液などのサンプルを分注チップ内のチェックバルブを通りマイクロ流路内に供給する。つぎに、マイクロ流路内に設置したセンサで流体を検知すると同時に、ポンプチップ内の切換バルブにより加圧動作に切換える。これにより、サンプルは流路断面積 \times 流路長だけ切り分けられ無駄になく分注される。さらに、分注チップ側の多分岐切換バルブによって流路を切換えることにより、切り分けたサンプルを反応・分析する流路を選択できる。したがって、サンプルが輸送されるチップを分注チップ内に制限でき、分注チップを交換するのみでシステムの再利用が可能となる利点がある。本研究では、空気圧駆動マイクロ分注システムの構成要素の中からマイクロ分注チップに焦点を絞り、PDMSマイクロ分注チップを設計・試作し、マイクロ流体を切り分ける際の流体挙動を実験的に解析し、サンプル切り分け量を10nlへ向上させた。以下に、具体的内容を記述する。

はじめに、マイクロ分注チップをハイブリッド・マイクロ光造形法から、大量生産に適したPDMSの型取りで再設計・製作した。マイクロ分注チップは、サンプルを分注するための分岐流路チップに筆者開発のハット型チェックバルブ(開放圧 $3.0 \pm 0.4 \text{ kPa}$) (ここでは、

一方向受動バルブをチェックバルブと呼ぶ)とマイクロ流体を検出するため光ファイバおよびフォトダイオードを内蔵している。そのため、4層にPDMSチップを分け、各部品を挿入後にプラズマ処理により接着して製作した。さらに、分注する流路の断面形状を高さ $30\mu\text{m}$ 、幅 $100\mu\text{m}$ とし、長さ 3mm で切り分けることにより、約 10nL の分注を実現させた。また、各々のPDMSチップは、フォトリソグラフィを用いて、金属マスク、SU-8型、PDMSへ転写の3工程で製作した。はじめに、金属マスクを製作する。まず、ガラス基板を洗浄後、ポジ型フォトレジストであるS1808を塗布し、露光装置を用いて流路パターンを露光し現像する。次に、真空蒸着装置でニクロムと金を蒸着する。最後に、基板をアセトンに浸しレジストを溶かしてレジストとレジスト上の金属薄膜をリフトオフし、金属マスクを完成させた。次に、金属マスクを利用してSU-8型を製作する。まず、ガラス基板とSU-8の接着力が弱く剥離しやすいため、構造物の土台としてネガ型フォトレジストであるSU8-3005を塗布する。次に、構造物となるSU8-3035を塗布し、先ほど製作した金属マスクと露光装置を用いて流路パターンを露光・現像して、SU-8型を完成させた。最後に、SU-8型を用いてPDMSへ転写する。まず、SU-8型へPDMSを流し込み、オープンで加熱処理することにより、流路パターンを転写する。最後に、SU-8型からPDMSチップを取り出し完成する。

上記の工程を経てPDMSマイクロ分注チップ(センサ部除く)を製作して、サンプルを引き込む減圧動作時の流体挙動を検証した。実験では、分岐側の流路(流出口)は塞いだ状態にして、ローラーポンプで分注チップ内を減圧した。しかし、分岐側の流路を閉鎖しているにもかかわらず、減圧動作により分岐側の流路へ着色水が逆流することが確認できた。つまり、これでは正確にサンプルから一定量を切り出すことができないことが分かる。また、逆流防止用にリザーバからの流路に内蔵されているハット型チェックバルブを取り除いた分注チップでも、逆流量は少なくなるものの、分岐側の流路へ逆流した。この実験結果から、ハット型チェックバルブの開放圧が高いことと、流路の微細化による流路抵抗の増加から、減圧動作時に分岐側の流路も減圧されることが、この逆流挙動の原因であると仮説を立てた。これにより、PDMSマイクロ分注チップの以下の2つの要素の改良を実施した。

- 1) チェックバルブの低開放圧化
- 2) 逆流防止用の流路抵抗の制御

はじめに、開放圧 3.0kPa より低開放圧のチェックバルブを提案した。これは、厚さ 0.2mm の3枚のPDMSシートから構成されている。1枚目は径 0.4mm の穴、2枚目はスリット、3枚目は径 1.5mm の穴を開け、プラズマ処理により接着して完成する。これにより、小さい穴からのみ流体が注入できるチェックバルブになる。3枚のPDMSシートの位置合わせに注意が必要なものの、開放圧測定の結果、開放圧 $0.54 \pm 0.14\text{kPa}$ であり、これまでのハット型チェックバルブの開放圧 $3.0 \pm 0.4\text{kPa}$ より低開放圧かつ標準偏差が小さいことが確認できた。つぎに、減圧動作時にサンプルが分岐側流路に逆流しないように、リザーバ側

流路との分岐箇所オリフィスを設けた分注流路へ改良した。さらに，サンプルを正確に10nl 切り取るため，分注流路に分岐箇所から10nl の位置にもオリフィスを設けた。

上記の改良を実施し，PDMS マイクロ分注チップを再製作した。これにより，サンプルを10nl に切り分ける検証実験を実施した。まず，ローラーポンプの減圧動作により，リザーバ側のチェックバルブが開き着色水をチップ内に引き込む。このとき，オリフィスにより分岐側流路の流路抵抗が増加しているため，ポンプ側流路のみに着色水が流れ込む。つぎに，光センサが着色水を検知し，ローラーポンプが加圧動作に切り換わることにより，10nl に計量された。最後に，切り取られた10nl の着色水が分岐側流路へ供給された。このことから，空気に加減圧のみでPDMS マイクロ分注チップにおいて10nl の切り分け操作が可能であることを実証した。

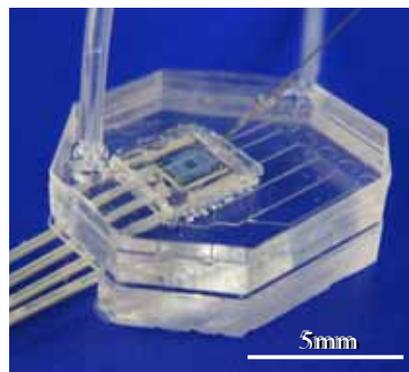


Fig.1 PDMS マイクロ分注チップ

4．本研究を実施したグループに属するおもな研究者の氏名・役職名

長谷川忠大・芝浦工業大学・准教授

5．研究実施時期

2008年（平成20年）10月1日から 2010年（平成22年）3月31日

6．本研究に関連して発表した主な論文等

< 査読付原著論文 >

- [1] 長谷川忠大, 木下 就介, 竹島 秀幸, 生田幸士, "多分岐切換用ロータリー形マイクロバルブチップ(第3報)バイアスバネ機構の内蔵とバルブ性能測定", 日本機械学会論文集 C 編, 076 巻, 764 号, pp.130-137 (2010 年)
- [2] Tadahiro Hasegawa, Kenichiro Nakashima, Fumiyuki Omatsu and Koji Ikuta, "Multi-directional Micro Switching Valve Chip with Rotary Mechanism", Sensors and Actuators: A. Physical 143, pp.390-398 (2008)

< 査読付国際会議 >

- [1] Tadahiro Hasegawa, Fumiyuki Omatsu, and Koji Ikuta, "PORTABLE MICRO LIQUID DISPENSER SYSTEM WITH PRESSURIZATION AND DECOMPRESSION SWITCHABLE MICRO PUMP CHIP", The 12th International Symposium on Micro Total Analysis System (μ -TAS 2008), pp.384-386, (2008)
- [2] Tadahiro Hasegawa, Fumiyuki Omatsu, Kenichiro Nakashima, and Koji Ikuta, "Multi-switchable micro valve chip for portable micro chemical devices", The International

Conference on Electrical Engineering 2008 (ICEE2008), No.O-220, pp.1-5 (2008)

< 国内の学会発表 >

- [1] 長谷川 忠大, 岡本 法恭, 鄭 東煥, 生田 幸士, " 血球分離フィルタチップの提案と実証 ", 第27回日本ロボット学会学術講演会, 3A3-04, 2009年
- [2] 長谷川 忠大, 岡本 法恭, 鄭 東煥, 生田 幸士, " 血球分離用マイクロフィルタチップの開発 ", ロボティクス・メカトロニクス講演会'09講演, 2A2-F12, 2009年
- [3] 長谷川忠大, 尾松史之, 生田幸士, " 携帯型マイクロ分析装置のためのマイクロディスプレイシステムの開発 ", 第17回化学とマイクロ・ナノシステム研究会, pp.25(FP21), 2008年
- [4] 長谷川 忠大, 尾松 史之, 生田 幸士, " ポータブル・マイクロ分注システムの提案と実証 ", 第26回日本ロボット学会学術講演会, 2008年
- [5] 長谷川忠大, 木下就介, 竹島秀幸, 生田幸士, " マイクロ多分岐切換バルブチップの開発 --駆動機構の改良とバルブ性能測定-- ", ロボティクス・メカトロニクス講演会'08講演, 2P1-D24, 2008年
- [6] 長谷川忠大, 尾松史之, 阪本雅宜, 生田幸士, " 加減圧切換マイクロポンプチップを組み込んだマイクロ分注システムの開発 ", ロボティクス・メカトロニクス講演会'08講演, 2P1-D23, 2008年

7. 内外における関連研究の状況

チップ内でサンプルを切り分け導入する研究報告としては, Quake らによるインライン・マイクロバルブを利用したマイクロ流体システム等がある。これは, ナノリッターオーダーの流体の切り分け供給ができるため, 生命科学分野において広く利用されている。しかし, 空気圧制御用の多数の空気圧アクチュエータとそれらの制御回路が必要になることが推測され, 本研究の用途へ応用することは困難であった。

8. 今後の発展に対する希望

各々のチップや駆動ユニット等を結合・集積化し, 携帯できる血液検査装置としての実用性を実証実験により検討する。具体的には, 数滴の血液を注入ポートに導入して, ディスクを1方向に回転させるのみで, 血球分離して血漿を抽出し 10nl 毎に連続的に自動で切り分け, 数種類の分析を平行に実施する。これにより, 血液検査装置への足掛かりにしたい。