

研究課題名 マイクロ分析システムの統合化技術に関する研究  
所属研究機関名 独立行政法人産業技術総合研究所、理化学研究所  
研究者氏名 細川 和生

## 研究計画の概要

### 研究の趣旨・目的

現在我が国は主に生産技術の低コスト化を中心として世界市場に高性能で低価格な品物を供給することで産業を発展させてきた。しかしながらこれからは、新規の技術を育成し、産業を振興させる必要がある。マイクロマシン技術はこのような背景の中できわめて有望な技術と考えられている。マイクロマシン技術一般の進展のなかで、特に化学反応や生化学検査を行う微小な機器(マイクロ分析システム)をマイクロマシン技術により製造する試みが、欧米を中心としてここ数年強力に進められている。このようなマイクロ分析システムを用いると貴重な試薬・生体サンプルの節約や、集積化・並列化による実験の高効率化、分析機器自体のコストダウンなどが図れる。これらのバイオ分析を行うマイクロデバイスを製造するベンチャービジネスが欧米特に、シリコンバレーを中心に雨後の竹の子のごとく産声をあげ、いまやアメリカの景気を引っ張る一因となっている。ところが我が国ではこれらの研究開発は一部の大学、研究機関を除き、著しく遅れている。またマクロなバイオ技術には大きな資金が投入されているが、マイクロシステムは従来の学問領域に基づいた研究資金の配分原理の中には入って行くことが困難である。しかしながらこの分野は急速に成長している分野であり、欧米に主要な特許や標準をとられてしまうと今後の参入がきわめて困難である。

### 研究計画の概要

本研究では統合化されたマイクロ分析システムを開発する。微量の反応液をマイクロ流体回路内において自由にハンドリングする技術を中心として、マイクロ分析システムの統合化技術を確立することを目的とする。本研究では上記の流体操作を行う「マイクロDNAシーケンサ」をプロトタイプターゲットとする。DNAシーケンサでは(1)血液からのDNA抽出、(2)その特定部分を増幅、(3)DNAの分離、検出を行う。これらの機能を持った反応液ハンドリング方式をヒータ、温度センサ、電極などを組み合わせ、ワンチップ化する。

このデバイス実現の要素技術は以下である。(1)微小量の反応液を取り出す抽出操作 微小量の抽出を行うデバイス、特に空気圧で押しだし、流量をコントロールするマイクロバルブの製造を行う。(2)微量な反応液を移動させ、所望の場所(チャンバ)に保持する位置決め操作。微小量の移動を行うためのマイクロポンプを開発する。マイクロポンプは圧電材料により微小な液体だめを押し出すメンブレンタイプのポンプ、あるいは混合液体を外部の空気圧源より圧送する方式を想定している。(3)チャンバ内に第二の反応液を入れて混合する混合操作。反応液混合のためのマイクロミキサーを製作する。ミキサーは逆止弁、攪拌のための振動子からなる。(4)上記デバイスのワンチップ化。上記のデバイスをシリコンウエハ上に形成し、特性の試験を行う。

本制度においてはマイクロ流体素子の開発、またトータルシステムとしてのマイクロDNAシーケンサの開発を通して、微小領域の流体力学のような基礎科学への貢献およびバイオを中心とし新規産業の振興を目指す。流体素子としてはマイクロポンプ、バルブ、ミキサーを主な開発要素とする。流量としてはマイクロリットルの反応液をピコリットル単位の精度でハンドリングするシステムを開発する。主な動力源は圧電素子を利用した圧送システムを開発する。現状の技術では圧電素子はバルク体を張り付けて製作しているが、今後のデバイスのさらなる高機能化、高密度化には薄膜をベースとした成膜・加工技術を開発する必要がある。上記と同時に流体を一定量、精度良く計測を行いながら送り出すシステムを開発する。特に気泡等が入ると流体が阻止されるので、気泡の圧送能力の高いシステムを開発する。上記の要素技術を駆使し、最終的に人体の血液中からDNAを抽出し、それを増殖、検査するためのプロトタイプを試作する。

研究計画の詳細報告

(単位：百万円)

研究項目	所要経費					
	12年度	13年度	14年度			合計
1. マイクロ流路内の高速度ビデオによる流速測定技術の開発	← 6	3 →				9
2. マイクロ流路内の圧力に 応答するPDMS回折格子の開発	← 7	4 →				11
3. 微細流路内の気液界面の挙動の解析と実験		← 4	8 →			12
4. バルブ付きマイクロ流体デバイス試験用ソケットの開発		← 3	8 →			11
所要経費(合計) (管理費を含む)	13	14	16			43

## 研究成果の概要

### 研究成果の概要

マイクロ流体デバイスの設計・評価技術を確立するために、マイクロ流路内の気液の界面と液滴などによる過渡的な現象の解明のための装置を開発し、高速度ビデオを用いた観察と、そこで得られた画像から PIV (Particle Image Velocimetry) により速度場の解析を行った。マイクロスケール特有の、表面張力が顕著に影響する流れ場を定量的に計測することが可能となった。また、微細な流路において液体が毛細管力のみで駆動される場合の界面の移動に関する理論解析を行い、さらに理論の検証を行うために、PDMS を用いた断面のアスペクト比を変えた矩形流路を作成し、実験と理論の比較を行った。無次元量を用いた理論解析の有効性が示された。

さらに、マイクロ流路内の流体圧力を光学的応答に変換する素子について試作、検討を行った。この素子は、PDMS という透明シリコンゴムを型成形して製作した。型成形した PDMS とガラス基板を接合することにより、その界面に回折格子とそれにつながるマイクロ流路を形成した。マイクロ流路内の流体(ここでは空気)の圧力変化により、回折格子が変形し、その光学的特性が変化する。次に、マイクロ流体デバイスと外界を接続する汎用的なインターフェイスとして、流体の他に電気や光を入出力とする縦型流体接続ソケットを開発した。このソケットは簡便な構造で、製作の過程でダストなどの発生が抑えられるため、様々なデバイスに適用できる。また、ねじを利用したバルブ機能も付加している。

### 波及効果、発展方向、改善点等

これまでに報告されたマイクロ PIV は、主に単相流への適用がほとんどであったが、現実のマイクロ流体デバイスにおいては気泡の混入・発生など気液二相の状態になることは避けられない。マイクロ流体においては、マクロな場合に比べて、表面張力の影響が非常に大きいこと、そして液体の慣性が小さくなることから、過渡的な挙動が発生する。本研究の成果により、こうした過渡的な挙動を観察できる装置および解析手法が実現し、マイクロ流路内の気液の界面と液滴などによる過渡的な現象の解明に道が開けた。また、これまで微小な領域における気液二相流の挙動に関する理論解析とその検証は、円管内あるいは多孔質物質内の流れに対して行われてきたが、マイクロ流体デバイスのような半導体プロセスから作成された矩形の流路に対しては、本研究の成果により初めて知見が得られた。

さらに、マイクロ流路からの圧力によって回折格子を変形させるデバイスの発明によって、マイクロ流路中の局所的な圧力を光学的に計測することが可能となった。この素子の最大の利点は簡単かつ低コストな製作工程であるので、今後この技術はマイクロ流体デバイスの評価技術にとどまらず、圧力センサ、流量センサ、さらには光学応答を利用してディスプレイなどの表示装置にまで展開が可能と考えられる。また、本研究で開発された縦型流体接続ソケットは、マイクロ流体デバイスと外界を接続する汎用的なインターフェイスであり、世界に先駆けて実現したマイクロ分析システムの統合化技術である。これまで、微細加工技術は高い生産性を達成している一方で、マイクロ分析システムの実装技術は進歩が遅れており、試作及び評価の効率化の妨げとなっていた。本研究の成果により、個々のデバイスにおける実装のための設計や組立工程を簡略化できるため、特にコンセプトの実証段階にあるマイクロ分析システムの開発は大幅に加速すると期待される。

## . 研究成果公表等の状況

### (1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	0件	2件	5件	7件
国際	4件	5件	6件	15件
合計	4件	7件	11件	22件

### (2) 特許等出願件数

合計 1件 (うち国内1件、国外0件)

### (3) 受賞等

合計 0件 (うち国内0件、国外0件)

### (4) 主な原著論文による発表の内訳

#### 国外誌

1. J.W.Hong, K.Hosokawa, T.Fujii, M.Seki and I.Endo: "Microfabricated polymer chip for capillary gel electrophoresis", *Biotechnology Progress*, vol. 17, no. 5, pp. 958-962, (2001)
2. K.Hosokawa, K.Hanada and R.Maeda: "A polydimethylsiloxane (PDMS) deformable diffraction grating for monitoring of local pressure in microfluidic devices", *Journal of Micromechanics and Microengineering*, vol. 12, no. 1, pp. 1-6, (2002)
3. K.Hosokawa and M.Maeda: "A Microfluidic Device for Mixing of Capillary-Driven Liquids", *Transactions of IEEJ Sensors and Micromachines*, Vol.123, no.1, pp. 23-24 (2003).
4. Z.Yang and R.Maeda: "Packaging for microfluidic devices and systems", *Journal of Japan Institute Electronics Packaging*, 5(2), pp.116-121 (2002).

(5) 主要雑誌への研究成果発表

Journal	Impact Factor
<b>Biotechnology Progress</b>	<b>0</b>
	<b>0</b>
<b>Journal of Micromechanics and Microengineering</b>	<b>0</b>
	<b>0</b>
	<b>0</b>
Transactions of IEEJ Sensors and Micromachines	<b>0</b>
	<b>0</b>
	<b>0</b>
Journal of Japan Institute of Electronics Packaging	<b>0</b>
	<b>0</b>
	<b>0</b>
	<b>0</b>
	<b>0</b>
	<b>0</b>
	<b>0</b>

## ピコリットル中のDNAの解析・操作システム

位置選択的解析・操作  
従来の100万分の1の超微量

