

| | |
|-------------------|---|
| 氏 名 | 三宅 亮 |
| 授 与 学 位 | 博 士 (工 学) |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 9 年 1 1 月 1 2 日 |
| 学 位 授 与 の 根 拠 法 規 | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 |
| 最 終 学 歴 | 昭 和 6 0 年 3 月 大阪大学大学院基礎工学研究科物理系専攻前期課程修了 |
| 学 位 論 文 題 目 | 流体マイクロデバイスを用いたフロー式分析装置に関する研究 |
| 論 文 審 査 委 員 | 主査 東北大学教授 江刺 正喜 東北大学教授 羽根 一博 東北大学教授 谷 順二 東北大学教授 太田 照和 東北大学教授 四ツ柳 隆夫 |

論 文 内 容 要 旨

第 1 章 緒 論

マイクロマシニングの発展により、近年、マイクロポンプ・バルブなど微小で高機能な流体要素（以下流体マイクロデバイスと呼称）が実現されつつある。これらを臨床用検体検査装置や環境水の検査装置など分析装置に応用することで処理速度向上（高速化）・微量化・携帯性と言った実用性能が大幅に向上するものと期待されている。流体マイクロデバイスを分析装置の一部に適用する場合、分析装置を構成する他の流体要素と、サイズ・液量・流量・流体抵抗などに関して、上手く整合性を図ることが、本来期待される性能を引き出すために重要となる。それには装置全体システムの設計段階から流体マイクロデバイスの適用を考慮した設計が不可欠である。

以上の理由から、本研究は、まず適用装置を具体的に選択し、次に装置全体システムの性能向上という観点からマイクロ化する流体要素を見出し、それと他の流体要素との整合性に配慮しながらシステムと要素設計を行うという手順を進めた。さらに本手順に沿って開発された流体マイクロデバイスの有用性を評価するために、デバイス単体のみならず、それを搭載した分析装置を試作し、現行市販装置と比較検討することとした。

対象とする分析装置は血球分析を行う臨床検査用のフローサイトメータ、および水質などの現場計測を目的としたフロー式化学分析装置である。フローサイトメータでは、臨床現場での需要拡大に伴い、処理速度の向上(高速化)や、試薬・試料の微量化と言った実用性能の向上が望まれている。またフロー式化学分析装置に対しては、主に湖沼・河川や、製造現場で高精度な化学分析を期待する声が高まっており、装置全体の小形化による携帯性の向上が望まれている。

第 2 章 高速化・微量化対応のフローサイトメータ流体システム

第 2 章から第 5 章まではフローサイトメータへの応用を纏めたものである。フローサイトメータは試料中の微粒子に蛍光染色などの前処理を施した後、シースフローチャンバと呼ばれる検知部に移送して、微粒子一個一個の数・種類を計測するものである。現行の流体システムは、試料の移送に管路を利用するため、そこでの試料の拡散が、処理速度の向上・微量化を阻む要因となっている。そこで本章ではまず拡散のモデル化を行い、性能向上のために流体システムに要求される仕様を明らかにした。次に前記仕様に沿って前処理部を機構系主体のディスクリート式、シースフローチャンバ周りを管路主体のフロー式とする流体システムを提案した。さらにこの流

体システムを実現するためには、シースフローチャンバにおいて①毛細管部の短縮による圧力損失低減、②試料ノズル流路の短縮による試料拡散の低減が鍵となることについて述べ、そのためにはシースフローチャンバのマイクロ化が必要であることを示した。

第3章 シースフロー安定形成のための設計条件

微小なシースフローチャンバを新たに設計するにあたり、試料流れを安定に毛細管に縮流させる（シースフロー）ための流動・幾何学的条件を反映させる必要があるが、現在までのシースフローに関する研究で、それらについて言及した報告はほとんど見られない。そこで本章では試料流れのモデル化と可視化実験を通して、シースフローの安定形成のための流動・幾何学的条件を調べた。その結果、試料液を放出するノズル（試料ノズル）を毛細管入口へ極度に近接させた状態において、幅広い流量範囲で安定なシースフローが形成可能であるとの設計指針を得た。

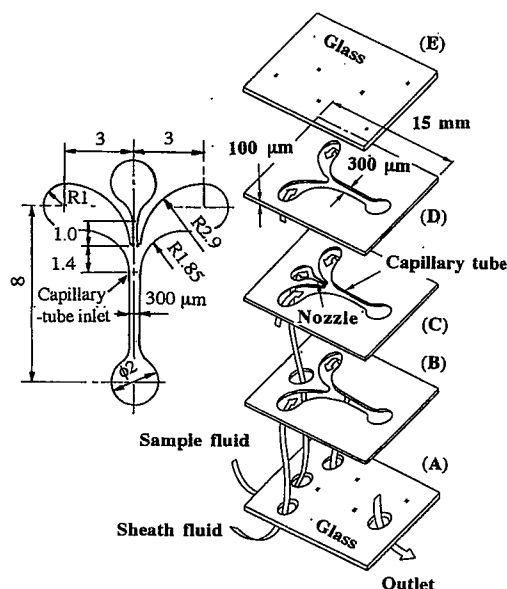


図1 マイクロフローチャンバの構成

第4章 マイクロフローチャンバ

本章では、第3章で求めた設計指針を基に、図1に示すようにフォトエッチングで加工したステンレス板（厚さ 100 μm）3枚と、その上下をガラス基板で積層して作るマイクロフローチャンバの構造を提案した。また流路形状と流れの関係を調べるために、有限要素法による粘性流れ解析を実施した。その結果、試料ノズルの両側にガイドを設けることで、スムーズな試料流れが実現することを見出した。また毛細管入口の助走区間において試料流れを加速させるためには、その区間の長さとして最低 2mm 必要であることを明らかにした。

これらの解析結果を基にマイクロフローチャンバを設計・試作し、幅数十 μm の細い試料流れの形成、および圧力損失が、従来の典型的なフローチャンバと比較して、約 1/10 に低減されることを実験により確認した。

第5章 マイクロフローチャンバを搭載したフローサイトメータの試作・評価

マイクロフローチャンバを搭載したフローサイトメータを試作し、処理速度を左右する、計測開始時の粒子濃度立ち上がり時間、および所用試薬量・試料量、さらに基本分析性能の評価を行った。その結果、現行の市販装置と比較して 1.5 倍以上まで処理速度が向上可能である見通しを得、かつ試薬量・試料量ともに大幅に低減できることを確認した。また本試作装置を用いてヒト血液を試料として白血球分類を行ったところ現行市販装置と同等の分析結果が得られた。以上第2章から第5章において、マイクロフローチャンバが新しい流体システムの実現を可能とし、高速化・微量化など実用性能の向上に対し有用であることを示した。

第6章 小形フロー式化学分析装置用流体システム

第6章から第8章は、フロー式化学分析装置への応用を纏めたものである。第6章では、まず典型的なフロー式化学分析装置としてFIA装置について説明し、次にフロー式化学分析装置を小形化するにあたり混合反応器の高性能化（小形化、微量液対応、混合高速化等）が重要な鍵となることを示した。また小形高性能な混合反応器として、薄形の混合室底面に多数のマイクロノズルを配し、そこから液を噴出させて微量の2液を高速に混合させるマイクロミキサを提案した。さらに噴出流れに伴う2液の混合に関し差分法による解析を行い、単純に2液を合流させる場合に比べて 100 倍以上の速さで混合可能であることを予測した。

第7章 マイクロミキサ

マイクロミキサの性能を評価するために、評価用デバイス（混合室寸法；2 mm×2 mm×0.3 mm、マイクロノズル寸法；15 μm×15 μm、ノズル数；400 個）をマイクロマシニングを利用して試作した。試薬に代わり蛍光試料を用いた混合状態の可視化実験と、光ファイバによる吸光度計測を行い、次の結果を得た。まず可視化よりノズルから吐出された蛍光試料が、ほぼ1秒前後で混合することを確認した。また混合室の側方からレーザーを照射し、光の吸収を計測することで、混合が終了するまでの時間を求めた。その結果は可視化結果とほぼ同じ1.2秒であった。

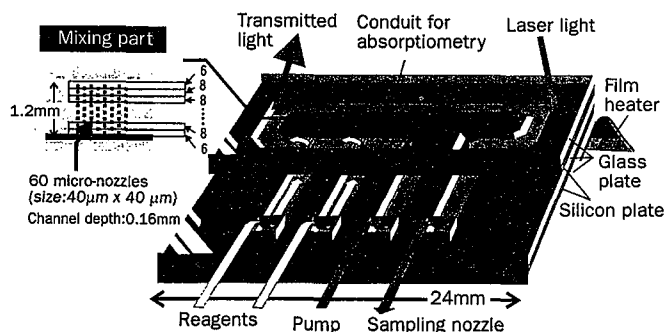


図2 マイクロミキサと吸光度セルから成る集積化デバイス

第8章 マイクロミキサを用いたフロー式化学分析装置の試作・評価

上記マイクロミキサと吸光度セルをマイクロマシニングで集積化したデバイス（図2参照）を搭載した小形のフロー式化学分析装置（図3参照）を試作し、携帯性および基本分析性能の評価を行った。その結果、現行の卓上の市販装置と比較して重量にして約1/35、大きさで約1/200まで小形・軽量とした。またデバイス内流路の少容量化により、試薬消費量や電力消費量を2桁以上低減させることが可能となり、従来にない携帯性が得られた。さらにリン酸標準溶液による検量線を求めたところ高い感度（0.69 Abs/ppm）、良好な相関（ $r=0.9973$ ）が得られ、現行装置と比較して遜色ない分析性能が得られることを示した。以上第6章から第8章において、マイクロミキサが、分析装置を構成する他の流体要素の小形化を促進し、携帯性の向上に対し大きく寄与することを示した。

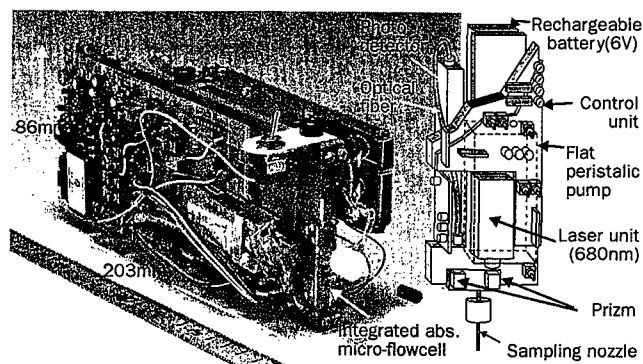


図3 小形フロー式化学分析装置試作機概観

第9章 結論

本研究で得られた成果を概括的に述べた。

以上2つのフロー式分析装置への適用を通して、流体マイクロデバイスが分析装置の実用性能の向上に対し有用であることを現行市販装置と比較し実証した。また流体要素をマイクロ化することにより得られる長所を有効に引き出すためには、全体システムの性能向上の観点からマイクロ化が有効な流体要素を見出すこと、さらに他の流体要素との整合性について配慮しながら設計を行うことが重要であることを示した。

本研究の成果は、次世代のフロー式分析装置における流体マイクロデバイスの適用を加速させるとともに、その際の設計方針・手順を与えるものと期待される。

審査結果の要旨

臨床用検体検査装置や環境水の検査装置では、処理速度の向上や小型化と言った実用性能の向上が期待されている。分析装置中の流体要素をマイクロマシニングで製作した流体マイクロデバイスにより、高性能で小形のフロー式分析装置を実現することを、本研究では目的としている。臨床用検体検査装置として血球分析用のフローサイトメータ（FCM）、環境水中の溶存化学成分の検査装置としてフロー式化学分析装置を選択した。まずFCMについて、その検知部であるシースフローチャンバを微小化することで、処理の高速化、試料や試薬の微量化などができるとを示した。またフロー式化学分析装置では、混合反応器や吸光度セルを微小化・集積化することで、携帯可能なまで小型化できるとを示した。本論文はこれらの研究成果をまとめたもので、全編9章からなる。

第1章は緒論であり、本論文の目的及び論文の構成について記述している。

第2章では、高速化と微量化を目的にFCMの新しい流体システムを提案し、その実現にシースフローチャンバの微小化が有効であることを述べている。

第3章では、幅広い試料流量の範囲で安定なシースフローを形成できるフローチャンバの形状に対する設計指針を、可視化実験により求めている。

第4章では、まずマイクロマシニングによるマイクロフローチャンバの構成について述べ、そのマイクロフローチャンバは現行のガラス製チャンバと比較し圧力損失が約1/10に低減されることを実験的に明らかにしている。

第5章は、第4章で得られたマイクロフローチャンバの特長を生かしたFCMの構成と、その評価結果について述べている。処理速度が現行装置の1.5倍以上になり、また試料や試薬の量が大幅に低減できることを確認している。白血球分類に関する分析性能では現行装置と同等水準を確保している。以上FCMに関しては、装置の核となるシースフローチャンバを微小化しただけで、処理速度、微量化など装置全体の性能を大幅に向上できるとを示している。

第6章では、フロー式化学分析装置の混合器（マイクロミキサ）として、濃度勾配による分子拡散を積極的に利用するための構造を提案している。具体的にはミキサ底面に多数の試薬吐出用ノズルを配した構造で、単純な合流による混合と比較して100倍程度速く混合できることを流れ解析により示した。

第7章では、前記のマイクロミキサの製作方法について述べている。次に1 μ L以下の試料と試薬が短時間（1.2秒程度）に混合可能であることを、光ファイバ・吸光度による濃度計測系を用いて定量的に明らかにしている。

第8章では、上記マイクロミキサと吸光度セルを同じシリコン基板上に微小化・集積化させたフロー式化学分析装置の構成と、実用性能の評価結果について述べている。現行の市販装置と比較して大きさが約1/200まで小形化され、また分析性能もほぼ同等のものが得られている。これは大きな進歩である。

第9章は結論であり、本研究の成果をまとめ展望を述べている。

以上要するに本論文は、マイクロマシン技術による流体マイクロデバイスが、フロー式分析装置の高性能化や小型化など性能向上に大きく寄与することを明らかにしている。これらの点で機械電子工学およびマイクロ流体工学に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。