

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02520

研究課題名(和文) 次世代リキッドバイオプシーを革新するマルチスケール流体セパレーターの実証

研究課題名(英文) Demonstration of a multiscale fluid separator that revolutionizes next-generation liquid biopsy

研究代表者

山田 真澄 (Yamada, Masumi)

千葉大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：30546784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：血液中に存在する希少な細胞や微小な粒子を効率的に分離・選別し、疾患の検査に用いるための、新規マイクロ流体デバイスの開発を行った。溶解性の微粒子を犠牲材料として利用する多孔性シリコン基材の作製法と、その流体デバイスへの実装プロセスを開発し、ファブリケーションの条件を探索した。血液細胞をターゲットとした分離実験を行い、毎分1 mL程度の比較的高い処理量を実現したほか、サブミクロンの閾値による微粒子分離が可能であることを確認した。さらに、希少細胞の選択的捕捉や、細胞内分子の可視化、細胞懸濁液の溶液交換を実現するシステムを開発することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マイクロ流体デバイスを用い、細胞や微粒子を物理・化学的な性質に基づいて分離するための手法がこれまでに多数報告されてきた。しかしながら、特に疾患の診断を目的として特定の細胞や微粒子を生体サンプルから分離する上で、処理量、分離精度、装置の作製コスト、などの点で課題があった。本研究ではこれらの課題を解決するため、これまでに報告されていない「多孔性基材を簡便に組み込んだマイクロ流体デバイス」を作製し、特定の細胞や血液成分の分離に適用した。処理量の向上、小さい分離対象の正確な分離、などを実現することができたため、将来的には疾患の診断などにおいて有用な装置として広く利用可能であると期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed new microfluidic devices for efficient separation and selection of rare cells and microparticles in blood samples for liquid biopsy. We developed a fabrication method for porous silicon substrates using soluble microparticles as sacrificial materials, a process for integrating the porous substrate into a fluidic device, and investigated the optimal conditions for fabricating multiscale microfluidic devices. Separation experiments targeting blood cells were conducted, and it was confirmed that relatively high throughputs of about 1 mL/min was achieved, and that particle separation with submicron-sized threshold was realized. Furthermore, we were able to develop systems for selective capture of rare cells, visualization of intracellular molecules, and solution exchange of cell suspensions.

研究分野：生物化学工学

キーワード：マイクロ流体デバイス 多孔性基材 細胞分離 リキッドバイオプシー

## 1. 研究開始当初の背景

近年、内視鏡や針を使って細胞を生体組織から直接採取する従来の生検 (**biopsy**) に代わり、血液などの体液サンプルに存在する細胞や生体粒子を利用し、疾患の早期診断や治療効果予測を行う「リキッドバイオプシー」手法が、近年大きく注目を集めている。たとえば、悪性腫瘍の転移に關与する「循環がん細胞 (CTC)」を分離精製し、解析することで、疾患の有無を迅速かつ簡便に診断する手法が開発されつつある。さらに、血液中にわずかに存在する直径 **100 nm** 程度の「細胞外小胞 (エクソソーム)」を分離精製し、解析することで、がんやアルツハイマーなどの疾患の早期診断が可能となることから、ここ数年で急速に明らかとなってきた。しかしながら、これらの生体粒子を、たとえばインフルエンザ診断キットのように、誰でも簡便に、かつ迅速に診断に利用できるデバイスやプロセスは未だ実用化されていない。そしてまた、本研究の開始時点において、これらのターゲットが実際の臨床検査において用いられている例は限定的であった。その理由としては、ターゲットとなる生体粒子を血液から分離精製する上で、以下のような問題点が存在するためであると言える。

**エクソソーム**：直径 **50 ~ 200 nm** 程度であり、超遠心分離あるいは抗体を用いた精製・濃縮操作が必要となるが、その小ささゆえに、回収効率および分離の選択性が低く、さらに長時間の操作 (たとえば超遠心の場合には **10 時間程度**) が必要となる。

**CTC**：直径 **10 ~ 20  $\mu\text{m}$**  程度であり、抗体による分離・精製が広く用いられているが、血中濃度が **1 mL** あたり数個 ~ 数 **10 個** 程度ときわめて低く、さらに物理的性質が似た他の細胞が多数存在するため、分離選択性に限界がある。例として、現在 **FDA** に認可されている唯一の手法である **Cell Search** システムは、検出感度が十分でなく、また **CTC** の濃縮に **4 時間程度** かかり、臨床検査として汎用的であるとは言い難い。

以上のような背景のもと、エクソソームや **CTC** を、サイズ・変形能・表面マーカーなどを利用して分離精製するための手法として、近年、マイクロ/ナノ流体デバイス技術を用いた手法が脚光を集めている。微細加工技術を利用することで、単一の生体粒子と同程度の大きさの微細な流路構造を自由に設計することができるため、ユニークな手法が次々と発表されてきた。本研究者のグループでも、細胞や微粒子を連続的に分離・精製するマイクロ流体工学手法を世界に先駆けて提案している。しかしながら、一般的なマイクロ・ナノ流路技術では、分離効率の観点から「流路幅・深さが、分離対象となる細胞や粒子の大きさの数倍程度にならねばならない」という欠点がある。そして、一定長さの流路に導入可能な流量は流路直径の **4 乗** に比例するため、「処理量」と「分離精度」は常にトレードオフの関係にあると言える。つまり、分離・選抜するための対象が小さくなるほど、流路は閉塞しやすく、また処理量は少なくなり、さらに精密な作製手法が必要となる。そのため、「迅速なその場診断を、低コストで実現する」バイオ生体粒子の革新的な分離精製手法の開発は、いまだその発展途上にあった。

## 2. 研究の目的

以上のような背景を踏まえ、本研究では、生体粒子を高速かつ高精度に分離精製するための新しい原理に基づく手法を提案し、次世代型リキッドバイオプシーに革新をもたらすことを第 1 の目的とした。これまでに開発されてきた、物理的性質を用いた生体粒子の分離手法 (エクソソームの場合には超遠心分離、**CTC** の場合には微細構造を用いたフィルトレーション等) には、操作性・選択性・および処理時間の観点で限界があり、また、化学的性質 (表面マーカー等) を用いた手法にも選抜性において問題点があった。特に、様々なサイズの対象に対応した分離精製手法に関する報告例は皆無であった。そこで、リソグラフィーなどのトップダウン式技術を用いて作製した流路構造と、ボトムアップ式技術を用いて形成した **3 次元** 的かつ連通した微細孔を融合させた、「マルチスケール流体セパレーター」を開発することとした。そして、既存の方法における、分離精度、処理量、操作性、流路作製コスト、における問題をクリアしつつ、様々なサイズの対象に対応するユニバーサルな分離技術としての可能性を検証することとした。

より具体的には、「幅・深さが数 **10 ~ 数 100  $\mu\text{m}$**  の流路構造」を通常のリソグラフィー技術によって作製しつつ、流路を構成するポリマー基材に対して「連通する微細孔」を形成する。そして、得られた構造をクロスフロー分離へと適用する際に、微細孔を通過する流量の調節によって、仮想的な流れの幅によって分離サイズを精密に制御可能な水力学的濾過法の原理を適用する。**3 次元** 的かつ高密度に配置した多数の微細孔を用いるため、通常マイクロ流路技術と比較して、流路の幅を対象の数 **10 倍** 程度にすることができ、処理量を既存の方法と比較して大幅に向上できるものと期待される。このような新しいバイオ分離装置の設計指針を明らかにし、その適用範囲を検証することとした。

そして次に、分離精製システムの高機能化および臨床検査における実用化のために、生体粒子の分離精製効率をより高め、さらにターゲットの解析までの一連の操作を可能とするシステムの構築を行うことを第 2 の目的とした。つまり、サイズや変形能などの「物理的性質」による分離操作に加え、特異的染色による生体粒子の解析技術との融合を行い、また場合によっては表面

マーカーを利用した化学的分離・捕捉技術との統合を目指すこととした。簡便な操作によって希少な生体粒子を精製・同定するために適した操作性と十分な感度を有するシステム構築を行い、リキッドバイオプシーにおける有用性を示すことを目指した。

なお、本研究の学術的独創性・創造性として最も重要なことは、「3次元的に構成された連通する多孔性マトリックス」を組み入れることで、マイクロ流路の基材自体を機能化した「マルチスケールの流路システム」を構築することであり、これによって「精密」でありながら「高速」な新規分離操作が実現される。このような流路システムに関する報告例は、本研究の開始時点において、本研究者の知る限りこれまでに皆無であり、特に、「水力学的な濾過手法」の原理を導入することで初めて実現できるものと考えられた。さらに、連続孔のサイズを制御することで、直径 **100 nm** 程度のエクソソームから、**20 μm** 程度の希少細胞に至る、「マルチスケールのサンプル」を対象としたユニバーサルな新規分離原理を確立し、さらに他の分離操作や、バイオマーカーの染色・解析手法との統合によって臨床応用を目指しており、この点も、本研究で提案する流路構造を用いて初めて実現可能になると考えた。

### 3. 研究の方法

本研究では、以下の(1)~(4)について、それぞれ実験を中心とした研究を行った。

#### (1) 多孔性マトリックスを組み込んだマイクロ流体デバイスの作製法の確立

連通する多孔性の基材によって形成されたシリコン樹脂製マイクロ流体デバイスの作製法を確立するために、まずは、包埋した直径 **1~200 μm** 程度の無機塩微粒子を除去するプロセスを開発することとした。主に、粒径をある程度規定した **NaCl** 粒子を犠牲材料として用い、シリコン樹脂の一種である **PDMS** (ポリジメチルシロキサン) のプレポリマーと混合し、型枠にキャストして架橋し、最後に温水を用いて粒子を除去する手法を提案し、その作製プロセスの条件検討を行った。さらに、部分的に多孔性部を形成した基板と、多孔性部を形成していないマイクロ流路のみを形成した基板を、酸素プラズマを用いて接合することで、マイクロ流体デバイスの作製を行った。さらに、平板の上下(裏表)方向に連通孔を形成した基材や、流路の間隙に連通孔を形成したデバイスの作製を行った。また、犠牲材料として、球形のポリマー(**PMMA** あるいは **PS**) 微粒子を用いた連通孔の形成も試みた。

#### (2) 流体セパレーターの実証

部分的に多孔性を有する基材を組み込んで作製したマイクロ流体デバイスを用い、多孔性部を介した連続的な微粒子分離が可能であるかどうか検証した。入口を1つ、出口を2つ有するシンプルな数種類のマイクロ流路構造を設計・作製し、モデルとして標準粒子を懸濁した水溶液を導入することで、サイズに基づいた分離が可能であるかどうか検証した。特に、分離対象としてエクソソームを想定し、サブミクロンサイズの微粒子の分離を試みた。さらに、血液細胞および血液成分を用いた分離実験を行った。これらに加えて、細胞のキャリア液交換を行うための流路構造として、入口および出口をそれぞれ2つずつ有するマイクロ流路構造を設計・作製し、その溶液交換挙動を評価した。

#### (3) 分離メカニズムの解明と設計指針の確立

本研究における流路設計において、多孔性部分の微細構造および流動抵抗解析が重要となる。そのため、形状やサイズの異なる数種類の流路構造を作製し、流量の分配割合と細孔の個数(密度)の実測値に基づいて、流体抵抗の理論的評価を行った。流路幅および流路間隔などのパラメーターが多孔性部の圧力損失に与える影響の定量的な評価を行った。

#### (4) 分離装置の高機能化(他の分離・解析技術との統合)

細胞の捕捉用流路を接続したタンデム分離装置の開発、およびトラップした生体粒子に対して **in situ** 免疫反応による可視化・検出を行うための流路構造を開発することとした。より具体的には、並行平板型の流路構造を用いた細胞の選択的捕捉手法の開発、および、多孔性基材を用いた細胞のトラップ技術、の2つを提案した。さらに、これまでに共同研究の実績のある企業パートナーと連携し、新規装置の産業化を目指す。以上の取り組みを通して、新しい分離原理に基づく「マルチスケール流体セパレーター」のリキッドバイオプシーにおける有用性を実証したい。

### 4. 研究成果

#### (1) 多孔性マトリックスを組み込んだマイクロ流体デバイスの作製法の確立

まず、連通する多孔性の基材によって部分的に形成されたシリコン樹脂製マイクロ流体デバイスを作製する手法の開発を行った。特に、サイズが **30~60 μm** の **NaCl** 微粒子を、**PDMS** に体積比 **45%** で混合した場合に、スラリー状のプレポリマーの粘性が上昇しすぎず、さらに温水によって **NaCl** 微粒子をほぼ完全に溶解できることを見出した。さらに内部の細孔が連通していることも確認された。また、これよりも小さいサイズの **NaCl** 微粒子を用いた際にも、多孔性基材の形成は可能であったが、流路との接合面(表面)の平滑性に問題があったため、以降の実験では主にこの条件において形成した多孔性基材を利用することとした。なおこの条件において、多孔性基材の表面に直径 **2-3 μm** の微細孔が形成された。

作製した基材に対して接合するための流路構造としては、単一の流路構造、処理量増加を目的とした4本あるいは8本に分岐する並列化流路構造、および、溶液交換用流路構造、を設計・作製した。これらの流路構造においては、基本的に入口から出口を直線的に接続する主流路と、多孔性基材を介して主流路の左右に配置された横流路(回収流路)、が形成されており、連通孔を

通過する小さい粒子は横流路に排出され、一方で大きい粒子は主流路を直進して主出口から回収される、という設計になっている。このような流路構造を、酸素プラズマ処理によって、隙間なく接合できることを明らかにした。

さらに、多孔性基材の形成における犠牲材料として、球形の微粒子を用いるプロセスも提案した。平均直径 **5, 8** および **30**  $\mu\text{m}$  の **PMMA** 粒子を用いたところ、どの条件においても、粒子径の **1/5** 程度の微細孔が表面に形成された基材を得ることができた。なお、**500 nm** の **PS** 微粒子を用いた検討も試みたが、均一な微細孔の形成を実現することはできなかったため、特にサブミクロンサイズの表面微細孔の形成を可能とするプロセスの開発については引き続き検討を行う予定である。

#### (2) 流体セパレーターの実証

直径がサブミクロンから数ミクロン程度の標準粒子を導入し、それらの分離精度を検証したところ、直径 **30** ミクロンの **NaCl** 粒子を用いて形成した基材であっても、**1**  $\mu\text{m}$  程度の分離閾値にて微粒子の選択的分離・濃縮を行うことができた。また、作製したデバイスの応用として、血液に含まれる白血球の選択的濃縮・分離を試みたところ、白血球成分のほぼ完全な除去、および、白血球の選択的濃縮、を同時に達成することができた。特に、**8** 本の並列化流路を用いることで、毎分 **1 mL** 程度の処理量を達成することができ、分離の精度と処理量を同時に向上させることが示された。

さらに、例として直径 **5**  $\mu\text{m}$  の **PMMA** 微粒子を用いて作製した流路構造を用いた場合には、流路構造のパラメーターを調整することで、標準微粒子の分離において、分離の閾値を **0.5** ~ **0.7**  $\mu\text{m}$  程度の範囲で調節することができ、エクソソームの分離を見据えたサブミクロンの分離性能を実現することができた。またこれらの実験の他にも、特に多孔性の基材を組み込んだ数種類の流体デバイスを設計・作製し、細胞の溶液交換、細胞の捕捉と細胞内分子の可視化、などを実証したほか、多孔性基材を組み込んだ流体デバイスの応用として、液滴の形成という副次的な応用に関する可能性を示すことができた。

#### (3) 分離メカニズムの解明と設計指針の確立

流路底面あるいは壁面に形成された連通孔の密度、および、**2** つの出口に対する流量分配率の実測値に基づき、流体抵抗の見積もりを行った。特に、多孔性部における連通孔を、並列した円管列あるいは格子状に配置した円管ネットワークに置き換えた簡易的なモデルを作成し、非圧縮性のニュートン流体による層流系を仮定して抵抗回路としての見積もりを行った。主流路と横流路間のパラメーターを変化させて、実測値と計算値のバリデーションを行ったところ、誤差 **20%** 程度以下の概ね良好な対応をとることが可能であった。この結果から、流路構造を変化させた場合の流量分配および分離サイズの制御をある程度任意に行うための流路設計として、一定の指針を与えることが可能であることを示すことができた。

#### (4) 分離装置の高機能化(他の分離・解析技術との統合)

循環がん細胞の捕捉システムとしては、並列化薄層流路構造の厚みの制御によって、血液にスパイクしたがん細胞の選抜が可能であることが示されたほか、がん細胞の種類によっても捕捉率に違いがあること、流路の長さ制御によって最大 **90%** 程度の捕捉率を実現できること、捕捉後の細胞に対する免疫染色によって細胞の解析が可能となること、などを示すことができた。さらに、多孔性基材の表面に細胞を捕捉する系を確立し、多段階の化学処理によって細胞内分子の可視化を行った。モデル系としてファロイジンによる **F-アクチン** の染色、**CTC** の内部に存在するマーカー分子 (**CK19**) の抗体免疫染色による可視化を行うことができた。これらのシステムは、上記の細胞や生体微粒子の分離系と統合することが可能であり、分離装置の高機能化を実現する上で有用である可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tinglin Mu, Hajime Toyoda, Yuki Kimura, Masumi Yamada, Rie Utoh, Daisuke Umeno, and Minoru Seki	4. 巻 92
2. 論文標題 Labor-less, Automated Microfluidic Tandem Cell Processor for Visualizing Intracellular Molecules of Mammalian Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 2580-2588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.analchem.9b04288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takuma Yanai, Takatomo Ouchi, Masumi Yamada, and Minoru Seki	4. 巻 10
2. 論文標題 Hydrodynamic Microparticle Separation Mechanism Using Three-Dimensional Flow Profiles in Dual-Depth and Asymmetric Lattice-Shaped Microchannel Networks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 425
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/mi10060425	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Natsumi Shimmyo, Mayu Furuhashi, Masumi Yamada*, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 147
2. 論文標題 Process Simplification and Structure Design of Parallelized Microslit Isolator for Physical Property-based Capture of Tumor Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analyst	6. 最初と最後の頁 1622-1630
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D2AN00052K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yurika Sakurai, Takeru Sato, Masumi Yamada, and Minoru Seki	4. 巻 -
2. 論文標題 Porous PDMS Substrate-assisted Particle Sorting Based on Hydrodynamic Cross-flow Microfluidic Filtration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020)	6. 最初と最後の頁 643-644
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeru Sato, Yurika Sakurai, Masumi Yamada, and Minoru Seki	4. 巻 -
2. 論文標題 Microfluidic Medium Exchanger with Micropored Fluid Drainage for Cell Culture Applications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020)	6. 最初と最後の頁 753-754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Natsumi Shimmyo, Makoto Furuhashi, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki	4. 巻 -
2. 論文標題 Parallelized Microfluidic Thin Cell Trappers for Effectively Selecting Blood Circulating Tumor Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020)	6. 最初と最後の頁 1155-1156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Runa Hemmi, Takeru Sato, Masumi Yamada, and Minoru Seki	4. 巻 -
2. 論文標題 Microfluidic Particle Sorting System Integrated with Spherically-pored PDMS Sponges as Sieving Matrices	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2021)	6. 最初と最後の頁 1175-1176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 大内貴智, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 多孔性基材を統合したマイクロ流体デバイスを用いる液滴形成の制御
3. 学会等名 化学工学会第85年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新名菜摘, 古畑 誠, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 並列化薄層トラップ構造を有するマイクロ流路を用いた血中がん細胞の選別
3. 学会等名 化学工学会第85年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takatomo Ouchi, Yurika Sakurai, Kayo Nakada, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 PDMS-based Microporous Sieving Matrices for Size-selective Filtration of Submicrometer-sized Particles
3. 学会等名 The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤丈流, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 多孔性基材を統合したマイクロ流体デバイスを用いる溶液交換システム
3. 学会等名 電気学会 令和2年度E部門総合研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新名菜摘, 古畑 誠, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 薄層並列型マイクロ流路を用いた血中循環がん細胞の捕捉
3. 学会等名 電気学会 令和2年度E部門総合研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井優里香, 佐藤丈流, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 多孔性材料を組み込んだ流体デバイスにおける微粒子分離挙動の評価
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田真澄
2. 発表標題 微小流体デバイスを用いた細胞の分離・選抜・処理システム
3. 学会等名 大阪工業会議所「次世代医療システム産業化フォーラム2020」第4回医工連携マッチング例会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 櫻井優里香, 佐藤丈流, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 多孔性基材を用いた微粒子分離用クロスフロー濾過デバイスの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田真澄
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた細胞分離・培養・操作システムの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会（FT合同招待セッション）（招待講演）
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 新名菜摘, 古畑 誠, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 血中循環がん細胞の捕捉を効率化する並列化薄層マイクロ流路
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新名菜摘, 古畑 誠, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 並列平板型マイクロ流体デバイスの深さ制御による循環がん細胞の高効率捕捉
3. 学会等名 化学工学会第86年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yurika Sakurai, Takeru Sato, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Porous PDMS Substrate-assisted Particle Sorting Based on Hydrodynamic Cross-flow Microfluidic Filtration
3. 学会等名 The 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Natsumi Shimmyo, Makoto Furuhashi, Masumi Yamada, Rie Utoh, and Minoru Seki
2. 発表標題 Parallelized Microfluidic Thin Cell Trappers for Effectively Selecting Blood Circulating Tumor Cells
3. 学会等名 The 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeru Sato, Yurika Sakurai, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Microfluidic Medium Exchanger with Micropored Fluid Drainage for Cell Culture Applications
3. 学会等名 The 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 逸見るな, 佐藤丈流, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 ポリマー微粒子を犠牲材料として用いる微粒子分用マイクロ流体システムの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第43回研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 逸見るな, 佐藤丈流, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 多孔性マトリックス統合型微粒子分用マイクロ流体デバイスの開発
3. 学会等名 化学工学会秋田大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤丈流, 逸見るな, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 球状連通孔を組み込んだ微小流体デバイスを用いる微粒子の分離
3. 学会等名 化学工学会 第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 逸見るな, 佐藤丈流, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 多孔性基材統合型マイクロ流体デバイスにおける微粒子分離挙動のチューニング
3. 学会等名 粉体工学会 第56回夏期シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤丈流, 逸見るな, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 逆コロイド結晶型フィルターを組み込んだ細胞培養液交換用マイクロ流体デバイス
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第44回研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井優里香, 山田真澄, 関 実
2. 発表標題 ポーラス構造を有する流体デバイスを用いた微粒子の湿式分離
3. 学会等名 分離技術会年会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新名菜摘, 古畑 誠, 山田真澄, 鶴頭理恵, 関 実
2. 発表標題 マルチレーン薄層マイクロ流路における血中がん細胞の捕捉挙動の評価
3. 学会等名 分離技術会年会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田真澄
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた微粒子材料の調製・分離技術の開発
3. 学会等名 マイクロプロセス最前線シリーズ～新しいマイクロリアクター・マイクロデバイスの展望～（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeru Sato, Runa Hemmi, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Microfluidic Particle Separation Device Integrated with Sponge-Like Matrix with Uniformly-sized Continuous Micropores
3. 学会等名 The 8th Asian Particle Technology Symposium (APT2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Runa Hemmi, Takeru Sato, Masumi Yamada, and Minoru Seki
2. 発表標題 Microfluidic Particle Sorting System Integrated with Spherically-pored PDMS Sponges as Sieving Matrices
3. 学会等名 The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

バイオプロセス化学研究室HP  
<http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb01/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	関 実  (Seki Minoru)  (80206622)	千葉大学・大学院工学研究院・教授    (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関