

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18840

研究課題名(和文) 自立的マイクロフルイディックプロセッサの構築

研究課題名(英文) Creation of autonomous microfluidic processors

研究代表者

鈴木 博章 (Suzuki, Hiroaki)

筑波大学・数理工質系・教授

研究者番号：20282337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,700,000円

研究成果の概要(和文)：自立的送液制御の1手法として、毛細管現象による送液を、表面の濡れ性を負の電位印加により変化させるポリピロールバルブを用いて制御した。これと制御用流路中への溶液注入およびそこでの亜鉛電極の酸化反応を連動させることにより、バルブを開き、自立的送液を実現した。また、制御用流路中の亜鉛電極での酸化反応あるいは白金電極上での銀イオンの還元反応と主流路中の白金黒微小櫛型電極上での水の電気分解による水素バブルの生成とその消滅を連動させ、主流路中の液を前後に移動させるデバイスの作製を行った。また、これらのユニットを組み合わせることで、自立的に双方向送液を行うデバイスを作製して、その機能を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微小なチップ上で化学分析を行う微小化学分析システム(μ TAS)や化学実験室を微小なチップ上に実現するLab-on-a-Chipの研究開発が活発に進められている。ここでは、 μ L～pLの微量の溶液の定量、移動、混合等の操作が必要となるが、現状では、これらの操作はマイクロシリンジポンプ等の装置を用いて行われている。ここで、これらの操作をチップ上の構成要素だけで自立的に行うことができれば、 μ TASの高度化が実現される。また、現在研究が活発化しつつあるソフトロボットを駆動させるためのマイクロフルイディックプロセッサを実現させるための基礎となりうる。

研究成果の概要(英文)：Microfluidic devices to realize autonomous solution transport were fabricated. In realizing sophisticated autonomous microfluidic devices, it is effective to use modular structures. In a type of device, movement of solutions by capillary action was controlled using a hydrophobic patch valve that changes its wettability upon the application of a potential. The valve was formed by electropolymerizing pyrrole in the presence of a surfactant. The potential was applied by injecting an electrolyte solution into a control flow channel and wetting a zinc electrode formed there and connected to the patch valve in the main flow channel. In another type of device, hydrogen bubbles produced and shrunk on platinum black interdigitated electrodes were used to move a solution in a flow channel forward and backward. The bubbles were produced by coupling the reaction with the oxidation of zinc in a control flow channel and were shrunk by coupling the reaction with the reduction of silver ions.

研究分野：マイクロフルイディクス、電気化学

キーワード：マイクロフルイディクス 自立的送液制御 毛細管現象 電気化学 ポリピロールバルブ 亜鉛 微小櫛型電極 水素

1. 研究開始当初の背景

近年、化学分析や細胞工学への応用を目指し、微小化学分析システム(μTAS)、Lab-on-a-Chipの研究が活発に進められている。これらにおいて、微小流体を扱うマイクロフルイディクスは基礎となる重要な技術である。しかし、現在のデバイスは、マイクロシリンジポンプやバルブ操作で制御される圧力源等の外部装置への依存度が高く、チップ内での溶液処理の自動化、高度化は遅々として進んでいない。その結果、複雑な溶液操作が必要な場合には、チップ中の微小流路に多数の溶液導入用/駆動用チューブが接続されることになる。このような状態はスパゲッティ症候群と揶揄されている。一方、化学エネルギーの直接変換により運動する人工生命体を実現する新規な試みが近年注目を集めているが、ここでは、内部で自立的に化学的エネルギーを機械的エネルギーに変換する化学的マイクロプロセッサが必要となる。ここでは、微小流路が電気回路のように形成され、様々な溶液が送液・処理される。この操作によりガスバブルの生成等による力学的変化が生み出されるが、化学分析の場合と同様に、高度な自立的溶液操作が必要になる。これらに見られるように、今後、チップ上での高度な溶液処理操作の必要性は確実に高まりつつある。

2. 研究の目的

本研究課題では、複数の電気化学素子を有機的に結合した電気化学回路により、微小流路中への溶液の注入、送液、混合等の操作を、外部装置によらず、完全自立的に行う高度な機能を有するデバイスを実現することを目的とした。特に単一機能に特化したモジュールを組み合わせて高度な機能を実現することを試みた。

3. 研究の方法

マイクロシリンジポンプ等の外部装置に依存しない高度な自立的マイクロフルイディクスシステムを実現するには、ある機能に特化したモジュールを組み合わせ、これらを結合するのが有効である。このようなモジュールの幾つかの例を図1に示す。自立的送液を行うために、まず、毛細管現象に着目した。毛細管現象では、表面張力の作用により、溶液が自立的に進行する。しかし、毛細管現象だけでは、単純に微小流路中で溶液を進めることしかできない。そこで、一旦溶液を静止させるために、バルブとして機能する微小流路中のガラス上に疎水性パターン(V_H)を形成した(図1A)。静止した溶液は、圧力印加によりここを通過し、以後、毛細管現象で再度自発的に進行する。また、Aでバルブ部を疎水性から親水性にスイッチングで変えることができれば、より高度な処理が可能となる。これは図1Bのように、ポリピロールを用いたバルブV_{PPy}で行うことができる。Aのように一旦溶液を静止させ、動かす場合には、そこに電位印加をすれば良いが、これは外部装置を用いなくとも、バルブに接続された別の制御用流路(CF)中の亜鉛電極を酸化することにより行うことができる。これは電解液導入により自発的に進行する。これを用いれば、図1Cのように、液だめの溶液を順次異なる微小流路中に導入したり、図1Dのように2液を混合することもできる。

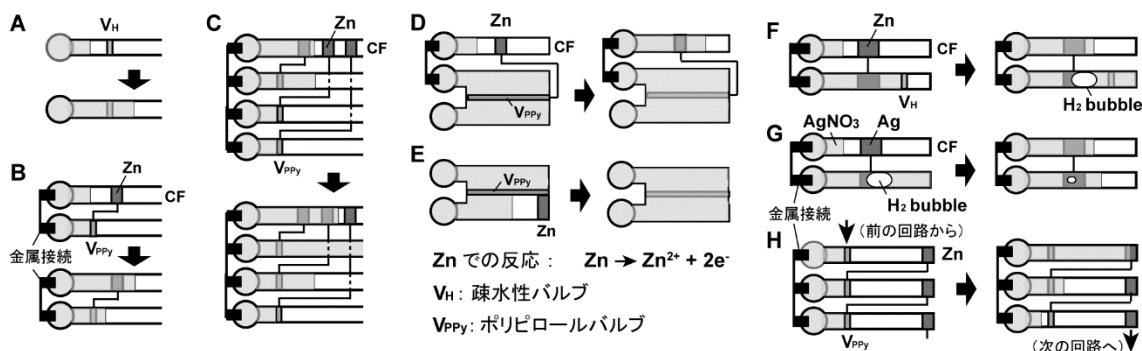


図1 電気化学回路に用いるモジュールの例。(A)親水性流路中の疎水性バルブ(V_H)による溶液の一時停止と加圧による乗り越え。(B)電位により濡れ性が変わるポリピロールバルブ(V_{PPy})と制御用流路(CF)中の亜鉛電極(Zn)によるスイッチング。(C)CF中の複数のZnによるV_{PPy}の順次スイッチングと溶液の流路への注入。(D)CFのZnによるV_{PPy}のスイッチングと2液混合。(E)片方の流路をCFとして用い、末端のZnでV_{PPy}のスイッチングと2液混合。(F)CFのZnにより、水素バブル生成、溶液前進。(G)CFでの銀イオン還元により、水素バブル消滅、溶液後退。(H)遅延回路(タイマー)。各流路の溶液が末端のZnに到達すると、次の流路のV_{PPy}が開き、溶液注入。前の回路の最後のZnで最初の流路のV_{PPy}を開き、最後の流路のZnで、次の回路の最初のV_{PPy}を開く。

また白金黒電極上での水素バブルの生成・消滅を利用して、微小流路内の溶液を前後に移動させることも可能である(図1F、G)水素バブルを発生させる場合には、図1Bのように制御用流路中に形成した亜鉛電極の酸化と連動させる。あらかじめ、送液用流路に溶液を注入し、これを流路内に形成した疎水性バルブで静止させる。この状態で制御用流路内に電解液を導入すると、亜鉛電極上では $Zn \rightarrow Zn^{2+} + 2e^-$ 、白金黒電極上では $2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2$ の反応が進行する。白金黒電極上の水素バブルを収縮させるには、水素の還元 $H_2 \rightarrow 2H^+ + 2e^-$ と制御用流路中での銀イオンの還元 $Ag^+ + e^- \rightarrow Ag$ を同時に進行させる。

電極はガラス基板の上に薄膜プロセスにより形成し、微小流路・容器は厚膜フォトレジスト SU-8 のパターンを型とした型取りにより、ポリジメチルシロキサン(PDMS)を材料として形成した。電極には主に白金を使用した。ポリピロールバルブの形成は、白金電極パターンの決められた一部に界面活性剤存在下で電解重合を行うことにより形成した。亜鉛電極や後に述べる白金黒微小櫛型電極も同様に白金電極の一部にメッキすることにより形成した。

4. 研究成果

高度な微小化学分析システムやソフトロボットへの応用を目指し、人間の手を煩わせずに、電気化学的手法により自立的に送液を行うマイクロフルイディクデバイスの開発を進めた。高度な自立的送液を実現するために、単一機能を有するユニットを組み合わせることを検討した。

(1)異なる溶液の金属接続

これらの送液システムでは、複数の微小流路中の異なる2液の電気的接続が必要となる。従来のデバイスでは液絡を用いた接続が行われてきたが、微小化を進め、良質の電圧降下のないものを得ることは容易ではなかった。そこで、両端に銀/塩化銀あるいは他の金属を形成した金属パターンで2液を接続した。両端部では、上記の銀/塩化銀あるいは金属に関わる電極反応により、イオン伝導と電子伝導の間のキャリアの返還が行われる。これによりデバイスの作製が容易になっただけでなく、確実に動作するデバイスが得られるようになった。また、両端を異なる酸化還元反応に関わる金属とすることにより、金属接続部に電池の機能を持たせ、バルブや水素バブル発生に関わる電極反応をより効率に進行させることもできた。

(2)モジュールの作製と機能評価

送液制御の1手法として、毛細管現象による送液を、表面の濡れ性を負の電位印加により変化させるポリピロールバルブを用いて制御した。電位印加はポテンショスタット等の外部装置を用いるのではなく、制御用流路中への溶液注入およびポリピロールバルブに接続された亜鉛電極の酸化反応と連動させることにより行った。図2、3にこの原理による自立的送液の例を2つ示す。図2のデバイスは、図1Cのデバイスを実際に作製したものである。下部の3つの微小流路中にポリピロールバルブが形成され、それぞれ制御用流路中の3つの亜鉛電極に接続されている。最初に下部の3つの微小流路に溶液を導入すると、これらはバルブで停止した。次に、制御用流路に溶液を導入し、亜鉛電極が濡れると、バルブが順次開き、そこで停止していた溶液が進行した。

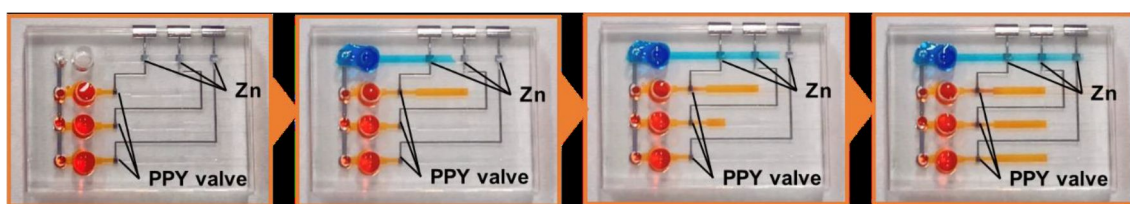


図2 3流路逐次制御デバイスの挙動。(左)サンプル溶液がポリピロールバルブで停止している様子。(中央)亜鉛電極に電解液が触れる様子。(右)ポリピロールバルブが開く様子。

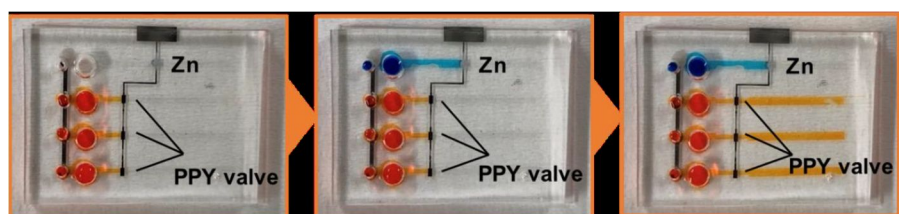


図3 3流路同時制御デバイスの挙動。(左)サンプル溶液がポリピロールバルブで停止している様子。(中央)亜鉛電極に電解液が触れる様子。(右)ポリピロールバルブが開く様子。

図3のデバイスでは、下の3つの微小流路中に形成されたポリピロールバルブすべてが一番上の微小流路中に形成された亜鉛電極に接続されている。同様に下の3つの微小流路に溶液を導入すると、これらは一旦バルブで静止した。次に制御用流路に溶液を導入し、亜鉛電極が濡れると、バルブが同時に開き、そこで停止していた溶液が進行した。

(3) 双方向送液デバイスの作製と機能評価

μ TAS、Lab-on-a-Chipにおける溶液交換やソフトロボット等への応用では、溶液を前進、後退させる機能が必要になる場合がある。そこで、これを実現するデバイスを作製した。図4に作製したデバイスと溶液の動きを示す。図中、三角形の白金黒微小櫛型電極で水素バブルを生成・消滅させ、この主流路中の溶液を前進・後退させた。水素バブルを生成させる場合には、主流路中の白金黒微小櫛型電極上での水の電気分解と制御用流路中の亜鉛電極での酸化反応を同時に進行させた。逆に水素バブルを消滅させる場合には、別の制御用流路中の白金電極上での銀イオンの還元反応と連動させた。

まず、一番上の制御用流路以外の微小流路の液だめに溶液を導入する。主流路に導入した溶液は、微小流路内の疎水性バルブで一旦停止する。ここで、一番上の制御用流路に溶液を導入し、それが亜鉛電極を濡らすと、主流路中の三角形の白金黒微小櫛型電極の片方から水素バブルが生成する。これに伴い、疎水性バルブで一旦停止していた溶液は先に進む。これが、主流路末端部の亜鉛電極に到達すると、これに接続されている左下の白金黒電極から水素バブルが生成し、これによる圧力により、その液だめ中の硝酸銀溶液が三角形の白金電極上に注入される。これに伴い、銀イオンが還元されると同時に、白金電極と接続している主流路中の三角形の白金黒微小櫛型電極の片方で水素の酸化が進行し、水素バブルは収縮し、主流路中の溶液は元に戻る。

図5に実際の溶液の動きを示す。必要な溶液を充填後、最後に一番上の制御用流路に溶液を導入するだけで、あとの一連の動作は自立的に行うことができた。

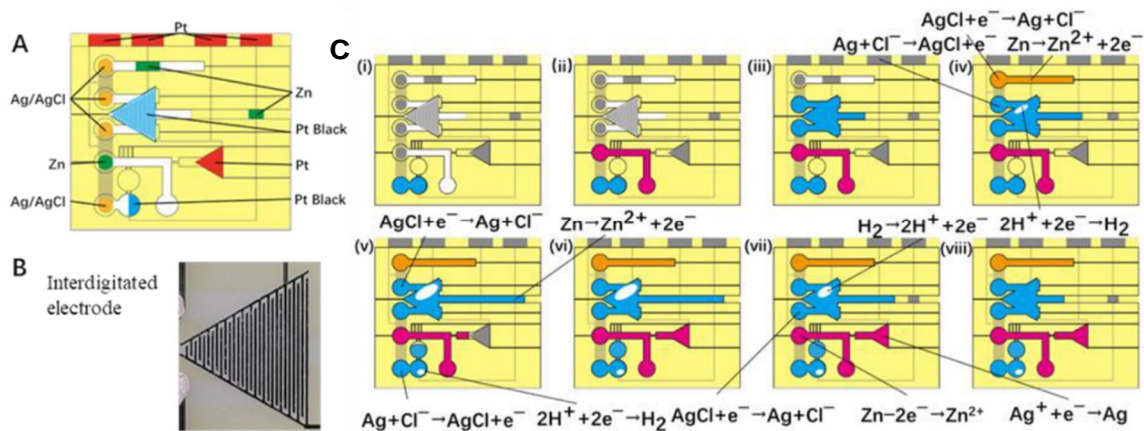


図4 自立的双方向送液デバイスの例。(A)チップ上の電極と微小流路のレイアウト。(B)水素バブル生成・消滅用白金黒微小櫛型電極。(C)送液手順と関係する電極反応。

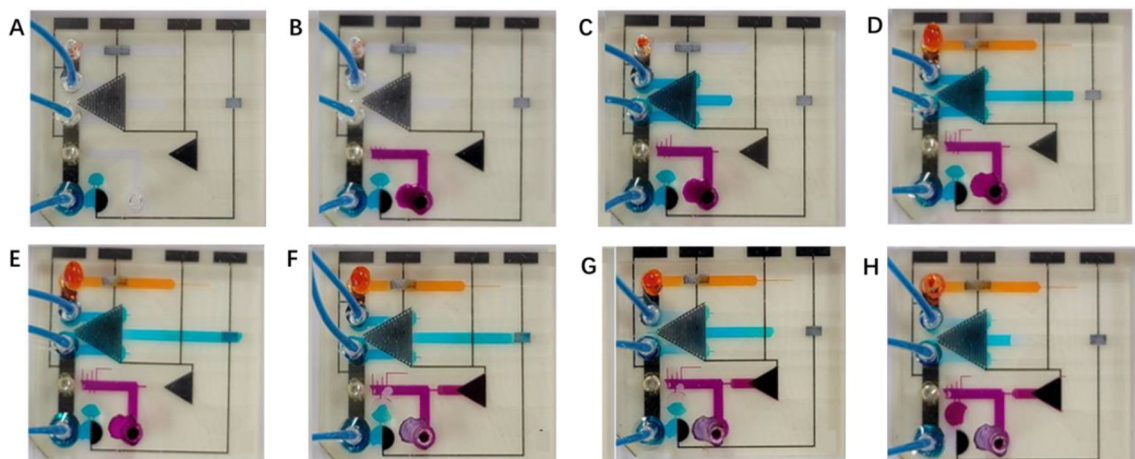


図5 デバイス中の送液の様子。(A, B)下部流路に溶液を導入。(C)主流路に溶液を導入。溶液は疎水性バルブで静止。

以上の研究を進めるにあたり、幾つかの想定外の難しい問題に直面し、計画通りに順調に進まないところがあった。今後、同様の研究を進める場合のために、ここに述べておく。

第一は微量流路中のオーミックドロップの問題である。微小流路の断面を小さくすると、支持電解質濃度を高めてもオーミックドロップの影響により、上記のポリピロールバルブや白金黒電極に十分な電位が印加されず、バルブが開かなかったり、白金黒上での水素バブルの十分な生成・消滅が進行しなかった。このため、微小流路の断面形状や微小流路中の電極の位置を修正する作業を頻繁に行った。この問題については、現在有効な解決策のアイデアを有しており、今後の研究で問題の解決を図りたい。

第二の問題はガラスと PDMS からなる微小流路の親水性、疎水性の調整である。単純な疎水性バルブやポリピロールの濡れ性の変化を利用するバルブを使用する場合、その箇所以外の面は十分に疎水性である必要がある。しかし、底面の親水性のガラス以外の部分の疎水性が全体として強いと、毛細管現象による送液が非常に遅くなる。本研究では水ガラス等を用いて解決を図ったが、バルブ以外の微小流路内面に親水性材料を選択的にコーティングする手法の開発が必要である。

第三の問題は、送液の様子を可視化するための色素である。幾つかの色素を使用したけど、どの色素も電極上で電極反応を起こし、本来進行させるべき電極反応を阻害していることが疑われた。このため、色素を内部に固定した色素ビーズを使用したけど、使用した高濃度の電解液中で凝集・沈殿した。電極反応が関わらず、単純に溶液を着色する場合には、このようなことは問題にならないが、現状では効果的な解決策が見いだされておらず、今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Chengrui Ma, Yusei Satoh, Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 Electrochemical Circuits for Autonomous Microfluidic Solution Processing
3. 学会等名 18th International Meeting on Chemical Sensors (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 椎名瞳、馬成睿、楊昊、丁翰林、鈴木博章
2. 発表標題 電気化学回路による自立的マイクロフルイディクデバイスの構築
3. 学会等名 2021年 電気化学秋季大会（第69回化学センサ研究発表会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 Towards Autonomous Microfluidics
3. 学会等名 2021 International Conference on Smart Sensors (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hanlin Ding, Hao Yang, Chengrui Ma, and Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 Electrochemical Circuits for Advanced Microfluidic Solution Processing
3. 学会等名 第38回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 Bipolar electrochemistry for microfabricated sensing devices of the next generation
3. 学会等名 2023 International Conference on Smart Sensors (ICSS 2023) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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