

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18866

研究課題名（和文）ナノ流体回路のための世界最小の人工バルブ：ナノバブルバルブ

研究課題名（英文）Nano-valve for nanofluidic circuits: nano-bubble valve

研究代表者

馬渡 和真（Mawatari, Kazuma）

早稲田大学・理工学術院（情報生産システム研究科・センター）・教授

研究者番号：60415974

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：人工的なバルブで最小の液体量、すなわちフェムトリットル（10のマイナス15乗リットル）レベルのバルブの原理を提案して、応答速度70ms以下、耐圧4気圧以上など、ナノスケールの微小流路での流体制御に必要な性能を達成した。これにより、ナノスケールの極微小流路での高度な流体操作が可能になり、同様に体積が極微小であるウイルス1個や細胞1個など極微小体積の試料の分析が可能になって、これまで難しかった医学・生物学の領域に貢献すると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞1個やウイルス1個は体積がアットリットル（10のマイナス18乗リットル）やピコリットル（10のマイナス12乗リットル）であり、極微量でこれまで分析が困難であった。今回、ナノスケールの流体回路での世界最小バルブを実現したことで、細胞1個やウイルス1個をハンドリングして分析できるデバイスが実現し、医学や生物学の分析ツールとして貢献することが期待できる。また、これらのツールにより早期のがん診断など医療診断への応用も期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, an artificial valve treating the smallest volume, femto liter (10 to the power of minus fifteen litter), was proposed, and the high performances (response time of less than 70 ms and pressure capacity of larger than 4 atm) were realized. With the results, high-level fluidic control became possible in the nanoscale small channels. These methods allow analysis of only one virus or only one cell, which have very small volumes, and contribute to medical and biological fields.

研究分野：マイクロナノ流体デバイス

キーワード：ナノバブル ナノバルブ ナノ流路 相転移

1. 研究開始当初の背景

化学操作をマイクロ空間に集積化するマイクロ流体デバイスが化学バイオ分析で利用されている。最近、さらに 1000 倍小さい 10-100nm スケールのナノ空間に実験室を集積化するナノ流体デバイスが注目されている。申請者は、ナノ流路の方法論（ガラス加工、基板接合、超高感度検出、超微量流体制御など）を独自に構築して、ナノ流体デバイスを世界ではじめて実現した。ナノ流路は体積でフェムトリットル(10^{-15} L)であり、ピコリットルである単一細胞体積よりも 3 桁も小さい。申請者はナノ流路に免疫分析やクロマトグラフィを集積化することで、単一細胞や単一分子を分析できる極限分析デバイスを実現した。また、この空間は、孤立分子とバルク凝縮相をつなぐ過渡的空間で液体としての極限でもあり細胞内外にも多く存在する空間サイズであり、ナノ流体回路により溶液物性や化学反応性などがバルクとは異なることなど、ナノ空間で発現する溶液化学特性をはじめて見出した。これは、超微小空間の化学やバイオが現在の教科書の記述とは異なることを表している。以上のように、ナノ流体デバイスは、極限化学デバイスを実現し、極限空間の溶液化学を開拓してきた。ナノ空間は今後基礎化学ツールおよび極限分析ツールとして、化学、バイオ、医学に大きく貢献することが期待される。

これら複雑なナノ流体回路を実現する上で最も重要な技術はバルブである。水道管などバルク空間ではバルブの実現は容易である。一方、超微小空間になると、微小サイズであるためマイクロ空間でもバルブは困難であり（ソフトな基板材料の変形を利用したバルブは普及している）、ナノ空間では極めて挑戦的である。

2. 研究の目的

そこで、本申請ではナノバブルに着目した。バブルは気体であるため、断面形状が四角になるナノサイズでも形状に合わせて容易に変形可能である。また、気液界面ではそのメニスカスによるラプラス圧（液体にキャピラリーを刺すと液体が上昇する原動力）が発生し、大きさは流路サイズに反比例するために、数気圧になる。これはナノ流体駆動に必要な圧力と同等でありナノ流体制御に利用可能である。また、フェムトリットルレベルの体積であり、溶解による消滅も迅速に可能であると考えた。以上から、ナノバブルを迅速（ミリ秒）で生成・消滅する方法論を実現して、世界最小のバルブ、すなわちナノバブルバルブを実現する。そして、ナノ流体の高度な制御（流れの切り替えや停止）を可能にして、さまざまな化学バイオ実験室をナノ空間に集積可能とする。具体的な目的は以下のとおりである。

- ① レーザーによるナノバブルの迅速生成・消滅法の提案、デバイス作製
- ② ナノバブルバルブによるバルブ機能の実証

3. 研究の方法

図 1 にナノバルブの原理を示す。ナノ流路底面にナノ加工により光吸収層である金属膜（例えばクロム）を形成する。クロムは 100nm の厚みで可視光をほぼ 100% 吸収するので、10mW 程度のレーザーで水の沸点に到達してナノバブルが形成してバルブ閉の状態になる（図 1 左）。そして、温度分布に依存した蒸発平衡と圧力バランスが実現するバブルサイズで定常となる。このときナノバブル気液界面には、蒸発による内圧 (P_{IN})、大気圧 (P_0)、流体圧 (P_F)、ラプラス圧 (P_L) が働いており、前述のようにラプラス圧 P_L は微小サイズであるナノ空間では数気圧になることから、数気圧の流体圧に十分バランス可能である。また、ナノ流路表面を疎水修飾することで、今回のターゲットである水溶液を用いた場合のナノバブル—壁面間の液漏れを防

ることが可能である。次に、図1右のようにレーザーを止めると、内圧が大きく減少して圧力バランスが崩れるために、バブルを潰す方向に力が働き、ヘンリーの法則から圧力により気体

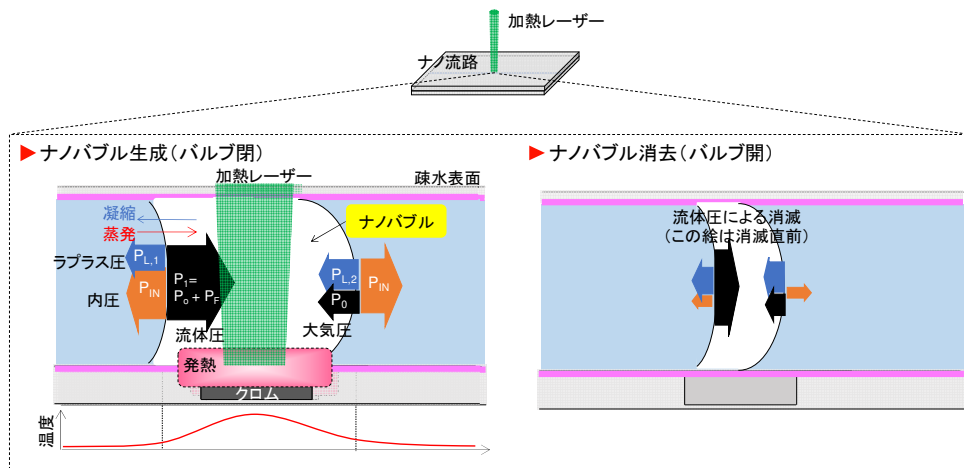


図1 ナノバブルバルブの原理

が溶解して消滅する。サイズがナノスケールであるので、瞬時（ミリ秒）で消滅することが期待される。

デバイスの設計を図2(a)に示す。ガラス基板の上に溶液導入用マイクロ流路を介してナノ流路を接続した。ナノ流路の幅は幅 $10\mu\text{m}$ 、深さ 900nm とした。また、ナノ流路の底面には幅 $10\mu\text{m}$ 、長さ $20\mu\text{m}$ 、深さ 250nm のチャンバー設け、スパッタによりCrを 150nm の厚みで積層する構造とした。実際に加工したデバイスを図2(b)に示す。マイクロ流路、ナノ流路ともにほぼ設計どおり加工できた。また、Cr厚みは 140nm であり設計値よりも 10nm 浅い構造となったが、 -50nm までほぼ 100% 吸収領域であるので、この誤差はレーザー吸収強度への影響はない。

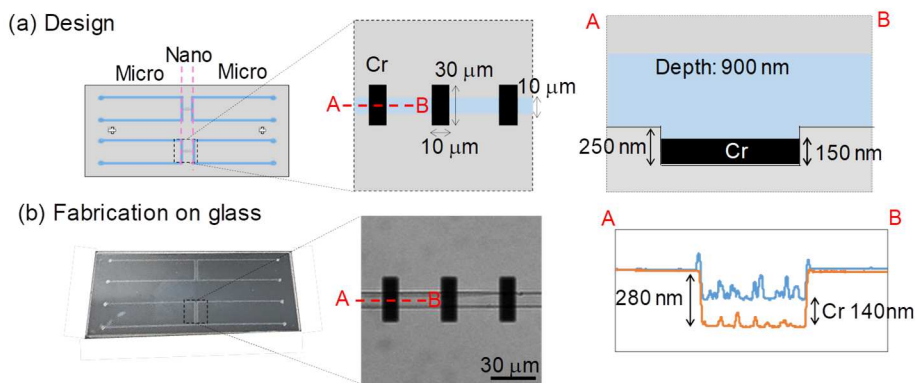


図2 マイクロナノ流体デバイスの (a) 設計と (b) 加工

レーザー光は 532nm 、 100mW （可変）の強度を用い、外部の光学系により光学顕微鏡に導入して、対物レンズにより $1\mu\text{m}$ から $10\mu\text{m}$ 程度に集光した。また、液体の流れを観測するために圧力ポンプにより蛍光色素溶液（Cy-5）を導入して、バルブの開閉に伴う流れの変化を観測した。

4. 研究成果

スポット径 $15\mu\text{m}$ 、出力 50mW でのCr照射時の画像の例を図3に示す。レーザー照射から1秒以内にバブルの生成が明視野像から確認された。また集光したレーザーは気液相転移による気液界面からと考えられる光散乱が観測された。次に、バブル生成条件を検討した。スポット径および出力を変化させたときの結果を図4に示す。相転移には一定のエネルギー密度が必要で

あると考えられるが、スポット径が大きくなるにつれ、必要なエネルギーは非線形的に大きくなった。また、スポット径を変化させたときのバブル生成挙動を測定したところ、スポット径が $1\mu\text{m}$ では爆発的にバブルが成長して安定せず、 $7.7\mu\text{m}$ でも5秒以内で平衡に至らなかった。一方、スポット径を $17\mu\text{m}$ まで拡大すると、明らかに1秒未満でナノバブルの成長が止まり安定することがわかった。したがって、以上3つの条件からスポット径 $17\mu\text{m}$ 、また出力としては安定にナノバブルを生成できる 40mW を選択した。今回のナノバブル成長挙動の解明については、今後の課題であり、ナノ空間液相の気液相転移挙動を理論と比べる必要がある。



図3 レーザー照射時のナノバブル生成の様子

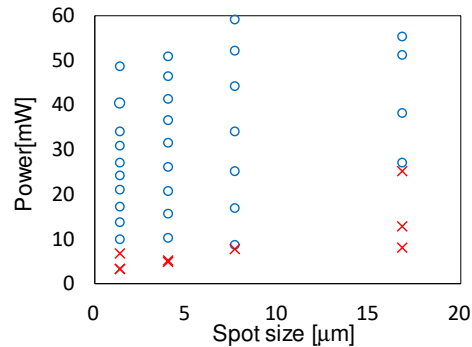


図4 ナノバブル生成条件の検証結果

次に比較実験として、ナノ流路壁面が親水性（ガラスのまま）の場合についても検証した。この場合、同様の光学条件でナノバブルは生成するが、液体に印加している圧力により、ナノバブル—ガラス壁面界面で液体の漏れが発生し、そのせん断応力によりナノバブルが引きちぎられ、より小さなナノバルブが連続的に生成されることがわかった。したがって、この状態ではバルブは閉にはならず、バルブとして機能しないこともわかった。

最後にバルブの機能を確認した。Y字流路の上側流路から純水の圧力 150kPa で流し、下側流路から蛍光色素溶液（Cy-5）を 400kPa で流した。そして、下側流路にナノバルブ用のレーザーを照射して、バルブ開閉に伴う蛍光色素と純水の置換を蛍光強度の変化で測定した。測定結果を図5に示す。バルブにより液漏れ 1% 以下での開閉に成功し、また応答速度はカメラの速度の限界である 70ms 以下であった。また、 1000 回以上の繰り返し動作も確認できた。

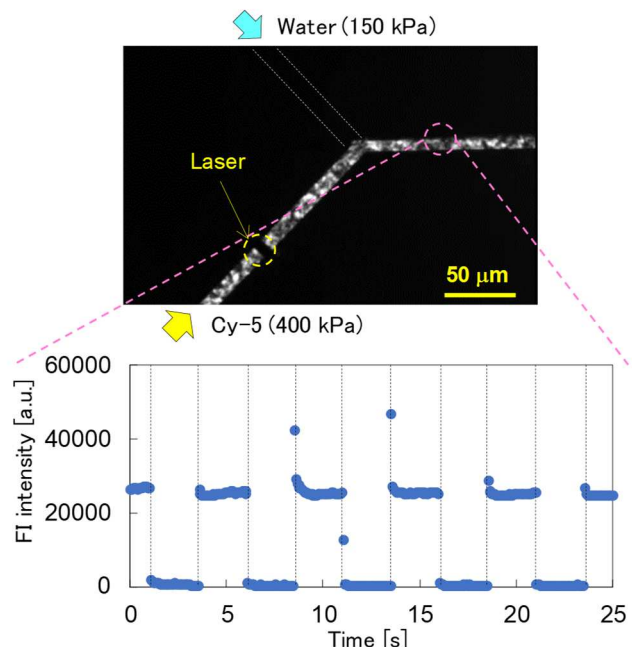


図5 ナノバブルバルブの機能確認結果

以上から、ナノバブルバルブの創成に成功して、挑戦的研究（萌芽）の目標を達成した。今後は、フローサイトメータなどの応用を考え、応答速度の限界の限界を明らかにして、 1ms 程度の応答速度を目指す。また、ナノバブルの生成および成長機構についても理論的な解析が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 馬渡和真
2. 発表標題 ナノ流体工学で明らかにする10-100nm空間の溶液物性と構造
3. 学会等名 液体・非晶質研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 馬渡和真
2. 発表標題 マクロ/マイクロナノ融合流体工学による 医療診断とバイオ分析の高度化
3. 学会等名 第4回 Skin Disease Research Conference（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuma Mawatari
2. 発表標題 Nano-bubble valve
3. 学会等名 JCK MEMS/NEMS2023（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
---------	---------