

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02123

研究課題名（和文）波長依存性光応答性を付与したポリマーによる紙分析チップの流動制御

研究課題名（英文）Flow control of a microfluidic paper-based analytical device using a wavelength-dependent photoresponsive polymer

研究代表者

岩崎 渉（Iwasaki, Wataru）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・主任研究員

研究者番号：20712508

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,900,000円

研究成果の概要（和文）：その場分析技術として期待されている紙分析チップの汎用性を高めるために温度応答性ポリマーを用いた温度応答性バルブの作製手法を確立し、流動の特性評価を行った。さらにバルブに粒径や形状の異なる金ナノ粒子を充填することにより特定波長の光に吸収ピークを持つバルブを作製した。しかし、照射する光の波長を変えることにより特定のバルブだけを操作することは出来なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、予防医療や在宅医療の観点から血中成分等のその場分析技術が必要とされている。紙などの多孔質膜を分析の基材とした紙分析チップは小型、低コスト、ポンプレスといった様々な利点があり、その場分析技術への応用が期待されている。一方で、紙分析チップは複数の試薬を入れ替えながら行う高感度で汎用性の高い分析には向いていなかった。本研究では紙分析チップに導入可能なバルブを開発しており、これを紙分析チップに導入することで様々な分析に紙分析チップを用いることができるようになることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to increase the versatility of microfluidic paper-based analytical devices, which are expected to become an in-situ analysis technology, we established a fabrication method for thermo-responsive valves using thermo-responsive polymers and evaluated the flow characteristics. Furthermore, valves with absorption peaks at specific wavelengths of light were fabricated by filling the valves with gold nanoparticles of different particle sizes and shapes. However, it was not possible to manipulate only specific valves by changing the wavelength of the irradiating light.

研究分野：マイクロ化学

キーワード：紙分析チップ 流動制御 分析化学 刺激応答材料 光応答・光合成・化学反応 温度応答性樹脂 プラズマグラフト重合

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年医療の現場でのその場分析の重要性から、ペーパーマイクロ分析デバイス (Microfluidic Paper-based Analytical Devices, μ PADs) が注目を集めている。 μ PADs は、紙を流路として用いた分析デバイスであり、安価な紙を使用するため、低コスト、使い捨て可能、環境に優しい、紙の毛細管力を利用して検査液を流すためポンプを必要としないなどの多くの利点がある。このように多くの利点を有し、医療現場での利用に期待される μ PADs だが、複数の試薬を用いる分析を行うことが困難であるという課題がある。この複数の試薬を用いる分析では、試薬を順番に流す必要があるが、 μ PADs では流体制御が困難なため、試薬同士の混合や逆流による分析精度の低下を引き起こしてしまう。この課題を解決するため、我々はこれまでに温度応答性ポリマーを紙分析チップに導入し、温度変化にポリマーの膨潤と脱水収縮による変化によって開閉が可能な紙分析チップ用のバルブの開発を試みてきており、温度変化により開閉の状態をコントロールできる可能性を見出した。しかし、動的なバルブの開閉による流動制御の特性を評価できていないこと、ヒーターやペルチェ素子の集積化の制限により小型の μ PADs に対応できないこと、デザインの変更に対し、加熱素子の配置を変更する必要があることなど課題が残されていた。また、温度応答性ポリマーの均一性が悪く、バルブの性能や再現性にムラがあった。このように、温度応答性ポリマーを導入した紙分析チップには実用性の観点からいくつか課題が残されていた。

2. 研究の目的

本研究では温度応答性ポリマーを多孔質膜に導入する手法を確立する。さらにその温度応答性バルブに金ナノ粒子を充填し、波長の異なる光を照射することでバルブの開閉機能を制御する新たな方法を確立し、このバルブを用いた試薬の流動制御機構の構築を目指す。金ナノ粒子は表面プラズモン共鳴の影響により、ある特定の波長の光を強く吸収する性質がある。その吸収波長帯は粒子径、形状 (球状、スパイク状、ロッド状) によって 500~1500 nm の間でシフトする。それによりナノ粒子が発熱することで温度応答性ポリマーを収縮させることができる (図 2)。

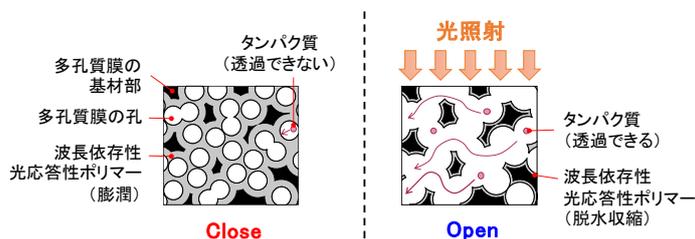


図 1. 光応答性ポリマーを用いた紙分析チップ用バルブ

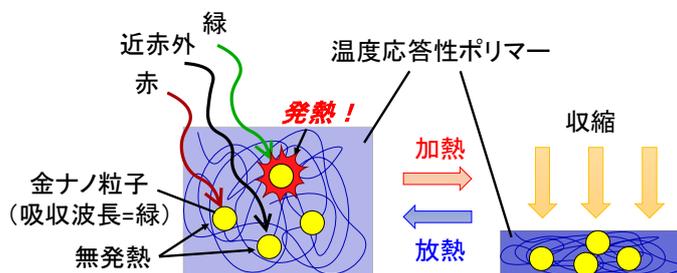


図 2. 波長依存性光応答性ポリマーの原理

3. 研究の方法

(1) 温度応答性バルブの作製方法の検討と流動特性の評価

32 度で親水性と疎水性を変化させる温度応答性ポリマーである N-イソプロピルアクリルアミド (NIPAAm) を PVDF 多孔質膜内に充填する方法としてプラズマ誘起グラフト重合法を用いた。PVDF 膜にアルゴンプラズマを照射すると PVDF 膜上にラジカルが生成する。ラジカルが生成した PVDF 膜を促進剤、架橋剤を含む NIPAAm 溶液に浸し、30 度で一定時間静置することにより重合を行った。この時の NIPAAm 濃度と静置時間を検討した。さらに作製したバルブを用いてバルブ開閉時の流動状態の評価を行った。温度応答性バルブによる流体制御を確認するために、図 3 に示すシステムでバルブの透過性試験を行った。温度応答性バルブは 2 枚のセルロース膜の間に設置し、T 字型に積み重ねた。注入口から注入された液体は下の紙流路内を流れる。この時、バルブが閉じている場合には下の紙流路のみに流れ、バルブ

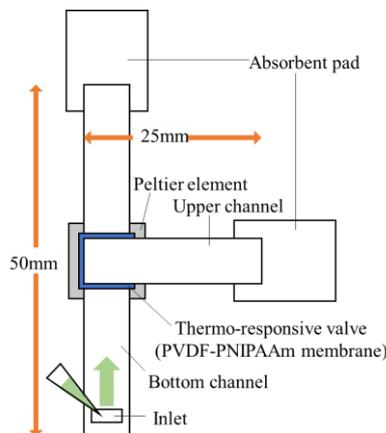


図 3. 透過性試験システム

ブが開いている場合には上の紙流路にも流れる。バルブの開閉はペルチェ素子でバルブの温度を変化させることにより制御した。

(2) 波長依存光応答性バルブの作製方法の検討と特性評価

光によってバルブの開閉を実現するため、温度応答性バルブに金ナノ粒子・ロッドを充填させるための方法を検討した。金ナノ粒子・ロッドが引き起こす表面プラズモン共鳴による温度変化は、金ナノ粒子・ロッドの充填率に依存する。そのため、より安定したバルブの開閉を実現するためには、効率よく金ナノ粒子・ロッドを充填させる方法を検討する必要がある。今回はこの方法として、①金コロイドをバルブに滴下して加熱しながら充填させる方法、②金コロイドにバルブを浸漬させてその状態で自然乾燥することで金ナノ粒子を充填させる方法の2つの方法を試みた。作製したバルブの吸光度を測定することで、より効率よく金ナノ粒子・ロッドを充填できる方法の選定を行った。

さらに、金ナノ粒子・ロッドを充填したバルブの光波長による温度変化を調査するために、図4に示すシステムを構築した。光源、フィルタ、バルブを一直線上になるように配置し、サーモカメラを用いてバルブの温度を測定した。フィルタは2種類のショートパスフィルタ(533 nm、650 nm)、2種類のロングパスフィルタ(593 nm、800 nm)を使用し、照射する光の波長を限定させることで、金ナノ粒子・ロッドの種類に応じてバルブを開閉できるかどうか検証した。

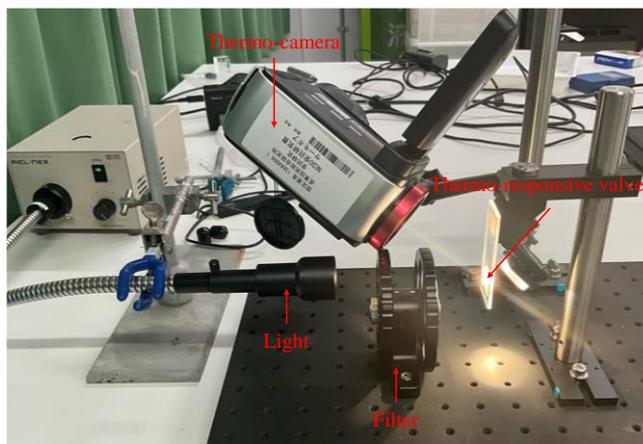


図4. 温度応答性バルブ性能評価システム

4. 研究成果

(1) 温度応答性バルブに金ナノ粒子を充填させる方法の検討

NIPAAm濃度を2wt%、重合時間を4~30時間とした場合と重合時間を5時間、NIPAAm濃度を2~3.5wt%とした場合の重合量とバルブ性能を図5に示す。32度以下でバルブを閉じ、32度以上でバルブを開いた条件を○、32度以下でもバルブが開いた条件を×、32度以下でバルブを閉じ、32度以上でバルブを開いたが、その流れが悪かった条件を△で示した。その結果、NIPAAm濃度2.3~3wt%で5時間重合する条件が適していることがわかった。

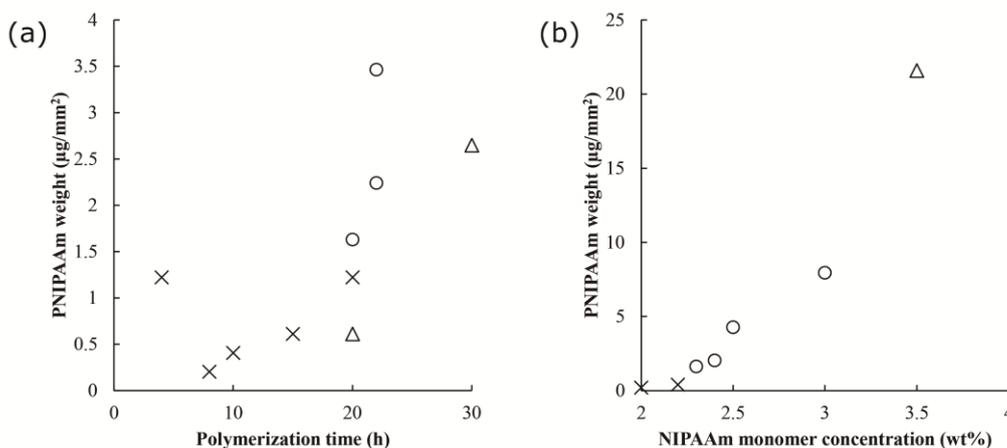


図5. NIPAAm濃度、重合時間と重合量、バルブ性能の関係

○ : 32度以下でバルブを閉じ、32度以上でバルブを開いた

× : 32度以下でもバルブを開いた

△ : 32度以下でバルブを閉じ、32度以上でバルブを開いたが、その流れが悪かった

次に2.5wt%で5時間重合して作製したバルブを用いて加熱冷却を繰り返したときの液体の移動量を調べた(図6)。加熱時は液体が移動し、冷却時はほとんど移動しないことがわかった。加熱と冷却の切り替え時の応答速度はその回数を重ねるごとに遅くなっているが、複数回開閉しても使用できることが実証できた。

(2) 温度応答性バルブに金ナノ粒子を充填させる方法の検討

効率よく温度応答性バルブに金ナノ粒子・ロッドを充填させる方法を検討するため、①金コロイドをバルブに滴下して加熱しながら充填させる方法、②金コロイドにバルブを浸漬させてその状態で自然乾燥することで金コロイドを充填させる方法の2つの方法を試みた。金コロイドには直径 30 nm の金ナノ粒子からなる金コロイドを用いた。作製したバルブの吸光度を図 7 に示す。金ナノ粒子を充填していない膜は吸光ピークが存在していないが、金ナノ粒子を充填した膜は 534 nm 付近に吸光ピークを示した。加熱しながら充填した膜の方が大きな吸光度を示した。これは加熱することによりバルブが親水性になったことで、金コロイドがバルブの中に吸い込まれ、より効率的に充填できたためと考えられる。

加熱しながら充填する方法により直径 30 nm の金ナノ粒子、直径 25 nm の金ナノロッド (吸収波長中心 600 nm)、直径 10 nm の金ナノロッド (吸収波長中心 850 nm) を用いて応答波長の異なるバルブを作製した。これらの吸光度を調べたところ、それぞれ 532 nm、617 nm、860 nm に吸光ピークが確認された (図 8)。このバルブに波長を選択して光を照射したときのバルブの温度変化を調べた (図 9)。金ナノ粒子・ロッドを充填していない膜に対して温度上昇がみられたものの、どの波長帯の光を照射しても各バルブの関係性に差が得られず、波長依存性を得ることは出来なかった。これは、それぞれのバルブの吸光度が 0.56~0.72 であり、その他の波長に対しても吸光度が 0.4~0.55 程度あったため、十分な選択性を得ることが難しかったためだと考えられる。今後は金ナノ粒子・ロッドの充填量を増やすことによって特定波長での吸光度をより大きくし、波長選択性を付与することを試みる。

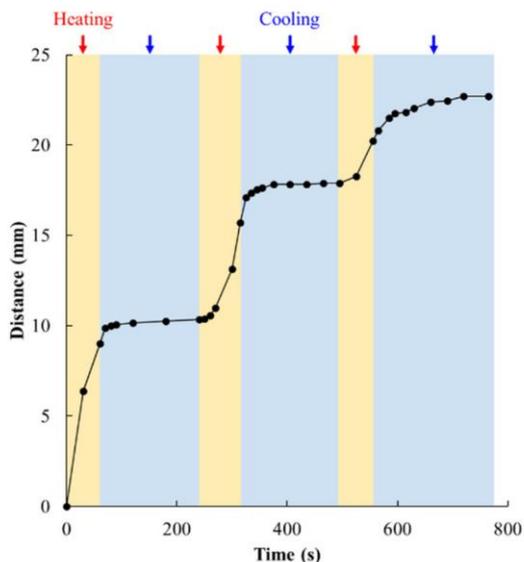


図 6. バルブ開閉時の液体の移動量

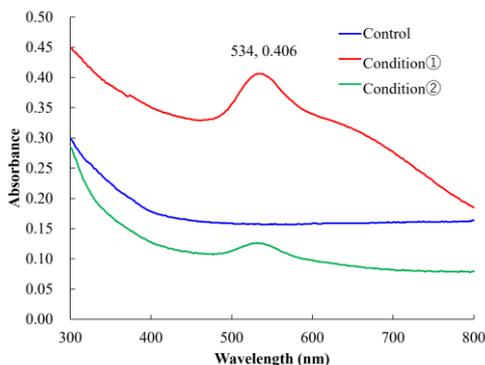


図 7. 異なる方法で作製した金ナノ粒子充填バルブの吸光度

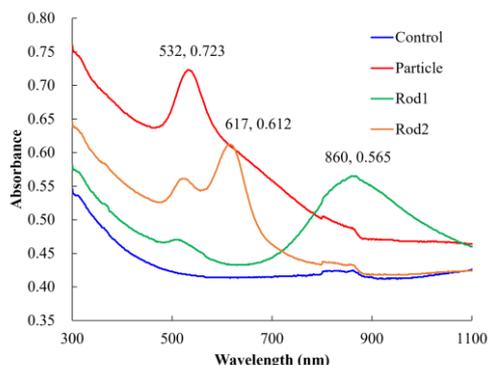


図 8. 異なる金ナノ粒子、金ナノロッドを充填したバルブの吸光度

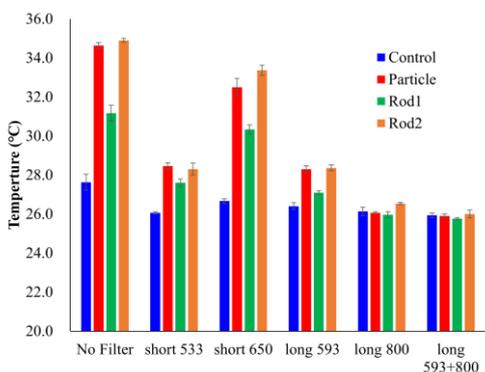


図 9. 異なる金ナノ粒子、金ナノロッドを充填したバルブの様々な波長帯の光照射時の温度変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hiroki Toda, Wataru Iwasaki, Nobutomo Morita, Taisei Motomura, Kenshin Takemura, Masaya Nagano, Yoshitaka Nakanishi, Yuta Nakashima	4. 巻 13
2. 論文標題 Reversible Thermo-Responsive Valve for Microfluidic Paper-Based Analytical Devices	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 690
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/mi13050690	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Wataru Iwasaki, Hiroki Toda, Nobutomo Morita, Taisei Motomura, Yuki Fujio, Kenshin Takemura, Yoshitaka Nakanishi, Yuta Nakashima	4. 巻 26
2. 論文標題 A thermoresponsive valve to control fluid flow in microfluidic paper-based devices	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microfluidics and Nanofluidics	6. 最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10404-022-02552-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki Wataru, Kataoka Chiwa, Sawadaishi Kazuyuki, Suyama Keitaro, Morita Nobutomo, Miyazaki Masaya	4. 巻 20
2. 論文標題 A Simple, Low Cost, Sensitive, and Portable Electrochemical Immunochromatography Sensing Device to Measure Estrone-3-Sulfate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 4781
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s20174781	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 H. Toda, W. Iwasaki, N. Morita, T. Motomura, Y. Nakanishi, Y. Nakashima
2. 発表標題 FABRICATION OF THERMO-RESPONSIVE VALVES FOR μ PADS USING POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE)
3. 学会等名 The 25th International Conference on Miniaturized System for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩崎 渉
2. 発表標題 紙分析チップの定量化および自動化技術
3. 学会等名 日本機械学会2021年度年次大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田浩輝、岩崎 渉、森田伸友、中島雄太、中西義孝
2. 発表標題 ペーパーマイクロ分析デバイスへのバルブ機能の搭載とその特性・性能評価
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戸田浩輝、岩崎 渉、森田伸友、中島雄太、中西義孝
2. 発表標題 温度応答性樹脂を用いた紙分析チップの流動制御
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（CHEMINAS 43）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Nagano, W. Iwasaki, N. Morita, T. Motomura, K. Takemura, Y. Nakanishi, Y. Nakashima
2. 発表標題 Flow Control in Paper Channels Using Thermo-responsive Valve
3. 学会等名 The 13th Japan-China-Korea Joint Conference on MEMS/NEMS (JCK MEMS/NEMS 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長野雅也、岩崎渉、森田伸友、本村大成、竹村謙信、中西義孝、中島雄太
2. 発表標題 紙分析デバイスのための温度応答性バルブの性能評価
3. 学会等名 第13回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2022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
研究分担者	森田 伸友 (Morita Nobutomo) (90807554)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・研究員 (82626)	
研究分担者	中島 雄太 (Nakashima Yuta) (70574341)	熊本大学・大学院先端科学研究部(工)・准教授 (17401)	

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
---------	---------