

令和元年6月3日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19013

研究課題名(和文) Flow Focusingによる柔らかい粒子の創成と粘弾性流体中の流動挙動解明

研究課題名(英文) Fabrication of soft particles with a flow-focusing technique and study on their flow characteristics in a viscoelastic fluid

研究代表者

日出間 るり (Hidema, Ruri)

神戸大学・工学研究科・助教

研究者番号：20598172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロ流路を用いたFlow Focusingによるダブルエマルジョン(DE)の安定生成には、まず、流路壁面の濡れ性が大きな影響を与えていることが明らかとなった。また、流量を変えて行った一連のDE生成実験から、流路形状が近い場合には、流路形状よりもむしろ注入する3種類の溶液の流量比が安定な生成に影響を与えていることが解った。DEの粒径は流量比により制御できた。数値計算により得られた結果からは、溶液の界面張力や粘度がわずかに変化するだけで、3種の溶液の界面の流動挙動が不安定化する場合があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DEやDEから生成されるベシクルは、基礎研究、工業・医療への応用に利用可能で付加価値が高いが、実際にDEやベシクルを研究・応用対象とする場合には、その粒径制御と安定生成が課題となっていた。均一な粒子を生成する技術としてはFlow Focusingが注目されているが、粒子安定生成のための理論的な背景は不十分であった。本研究では、Flow FocusingによるDE生成の安定性に影響を与える因子を提案した。このことは基礎、応用の両面で付加価値が高い粒子の生成に知見を与えるもので、学術的にも社会的にも意義がある。

研究成果の概要(英文)：An emulsion encapsulated in immiscible solution such as water-in-oil-in-water (W/O/W) system is called double emulsion (DE). Although DE is essential material for many industrial application, it is difficult to obtain uniform and size-controlled DE. The flow-focusing technique is a promising method to produce uniform soft materials, however, the back ground mechanism to realize stable production is not completely clarified yet. In this study, we have tried to identify the important factors to obtain size-controlled stable double emulsions. Wettability of the microchannel surface and flow ratio of each solution were important factors to achieve stable DE production. It was possible to control the diameter of DE by the flow ratio. Preliminary results of numerical simulation suggest that physicochemical properties of each solution may affect the stability of the DE production.

研究分野：化学工学，レオロジー

キーワード：Flow Focusing Double Emulsion Microfluidics

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

水相(Water)の液滴が油相(Oil)に分散している系を W/O エマルジョンと呼ぶ。また水相が油相に包まれた二重構造の液滴が水相に分散している系も作成可能で、これは W/O/W エマルジョンである。二重構造のエマルジョンは、特にダブルエマルジョン(Double Emulsion, DE)と呼ばれ、DE 内部に水溶性・脂溶性の物質を保持でき、生成後は比較的安定である。また W/O/W-DE の油相に予めリン脂質などの両親媒性分子を溶かしておき、DE 生成後に油相だけを抽出すると、両親媒性二分子膜の柔らかい粒子であるベシクル(μm サイズなら Giant Vesicle, GV)ができる。DE もベシクルも基礎研究、工業・医療への応用に利用可能で付加価値が高い。例えばリン脂質でできた粒径が μm サイズの GV は細胞ライクな物質として用いられるし、粒径が数百 nm サイズのベシクルは、特にリポソームとして DDS への応用が期待される。ただし DE やベシクルを研究・応用対象とする場合、その粒径制御が重要である。なぜなら DE やベシクルなどの柔らかい粒子は、その大きさによって力学特性と、流体中での流動挙動が異なるからである。DDS にベシクルを用いる場合は、粒子の大きさにより体内での移動(Migration)が変化し、吸収のされ方も変わるため、薬剤を目的の場所に効率よく到達させるためには、粒径と移動の両方を制御する必要がある。

粒径制御に関しては、近年、マイクロ流路に溶液を流し、粒子を生成する Flow Focusing という技術が注目されている。Flow Focusing では流路の形状と流量の最適な条件がそろえば、粒径が均一な DE を生成することができる。しかし実際には最適条件を見つけることは難しく、DE を生成できなかったり、生成したものが壊れてしまったりと、成功率は低く 10% 程度の場合もある。安定した生成のための最適条件の理論的背景についてはほぼ議論されておらず、これまでに用いられた流路形状は様々で、成功率は個人の経験値に依存している。また、粒径を様々に変化させる場合はさらに難易度が上がる。なぜなら粒径制御のためには、溶液の流量比を変化させる必要があるが、新たに設定した流量比で安定した粒子が生成するとは限らないからである。

柔らかい粒子の移動(Migration)に関して未解明な点が多い。例えば従来の DDS 研究では、粒子表面の化学修飾により目的部位に付着しやすくなるといった薬学や化学の視点が強く、粒子の移動を定量化する流体力学的な視点はほとんど無かった。しかし DDS で柔らかい粒子を流す際、その流動挙動は粒子の目的部位への到達に非常に重要である。特に、人の血液は粘弾性流体であるため、粘弾性流体中での柔らかい粒子の流れ方を定量化することは不可欠である。

柔らかい粒子の移動(Migration)に関して未解明な点が多い。例えば従来の DDS 研究では、粒子表面の化学修飾により目的部位に付着しやすくなるといった薬学や化学の視点が強く、粒子の移動を定量化する流体力学的な視点はほとんど無かった。しかし DDS で柔らかい粒子を流す際、その流動挙動は粒子の目的部位への到達に非常に重要である。特に、人の血液は粘弾性流体であるため、粘弾性流体中での柔らかい粒子の流れ方を定量化することは不可欠である。

2. 研究の目的

背景を踏まえて、本研究では目的を以下のように設定した。

- (I) Flow Focusing による DE の安定的な生成に影響を与える因子を決定する。(図 1 の目標 1)
- (II) Flow Focusing により生成された DE や、DE から生成される GV の柔らかさを定量化し、粒子の柔らかさや大きさ、および周囲の流体の粘弾性が、柔らかい粒子の移動(Migration)に与える影響を定量化する。(図 1 の目標 2)

3. 研究の方法

3-1. Flow Focusing における柔らかい粒子の安定的な生成に寄与する因子の決定

Flow Focusing における、柔らかい粒子である W/O/W-DE の生成に関し、個人の経験に依存しない成功率向上のため、安定的生成に影響を与える因子の決定を目指した。まず、流路形状と流量制御による均一な DE 生成を目指すことにした。図 1a に示したような、3 つの入口を持つ流路を用意し、入口 1 には極低濃度の界面活性剤水溶液を注入し、入口 2 にはリン脂質(DOPC)を数 mM 含むオレイン酸(油相)を注入し、入口 3 には分散媒として界面活性剤、グリセリン、エタノールを含む水溶液を注入する。流路壁面の濡れ性や流路幅、および溶液の流量により流路のオリフィス 2(OR2)での油相の液切れが変化し、DE 生成の成功率や、DE 粒径変化に反映されると予想されるため、流路壁面の濡れ性を制御した上で、OR2 での安定的な液切れを制御する指数を見出す。液切れを定量的に表す指数として、溶液の粘性と界面張力(OR2 では油相と分散媒である水相間の界面張力)の比である Capillary 数(Ca) または慣性力と界面張力の比である Weber number 数(We)の有効性を検討する。界面張力の測定には、ペンダントドロップ式界面張力計を用いる。また、粒径制御についても検討する。

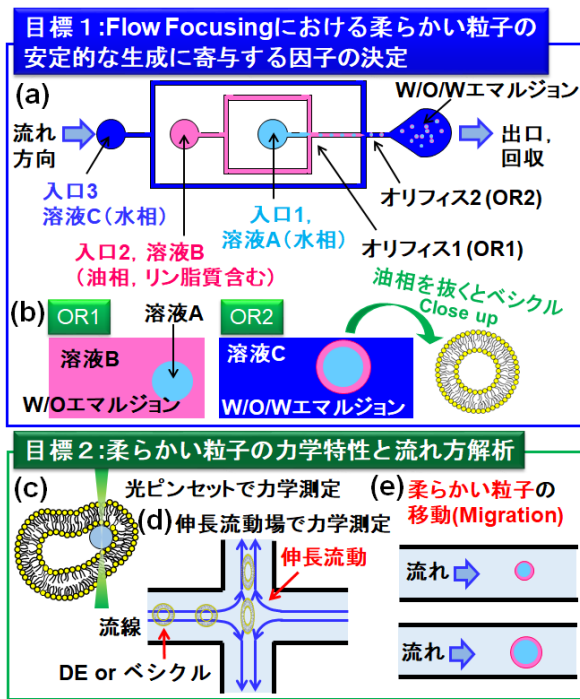


図1. 研究計画の概要

3-2. Flow Focusing 粒子生成の安定性に寄与する応力の数値計算

マイクロ流路内で生じるわずかな圧力の変化が、流体の流動安定性に与える影響を数値計算により調べ、最適な流路形状決定に役立てる。流動安定性と、オリフィスで生じる十分な伸長・剪断応力が、液切れを適切に生じさせ、DE 生成の成功率を高めると予想される。また応力は溶液物性により変化するため、溶液の粘度特性の変化による応力変化を定量化し、安定性への影響を調べる。

3-3. 柔らかい粒子の力学特性と流動挙動の定量化

DE の力学特性を測定する。測定には、光ピンセット、走査型プローブ顕微鏡(SPM) を用いることをまず検討する。粒子が柔らかすぎて測定不能な場合は十字型のマイクロ流路に、ゆるやかな伸長流動場をつくり、柔らかい粒子が伸長する様子を調べ、力学特性を定量化する(図 1.c, d)。さらに、マイクロ流路に DE を流し、移動(Migration)の定量化を試みる。流路幅と粒径、および粒子の力学特性による流動挙動の変化を調べる。

4. 研究成果

以下、それぞれの項目の研究成果は、「3. 研究の方法」に記した 3-1~3-3 の項目に対応している。

4-1. Flow Focusing における柔らかい粒子の安定的な生成に寄与する因子の決定

本研究では、流路幅やオリフィス 2(OR2)の形状が異なる二種類の流路(流路 A および流路 B)を用い、DE の安定生成が可能かどうかを比較した。まず、DE の安定生成には、流路壁面の濡れ性が大きな影響を与えていることが明らかとなった。流量を変えて行った一連の DE 生成から、流路形状が近い場合には、流路形状よりもむしろ 3 種類の溶液の流量比が安定な生成に影響を与えていることが解った。OR1 でのエマルション生成、OR2 の DE の生成の頻度が同じ場合には、1 つのエマルション

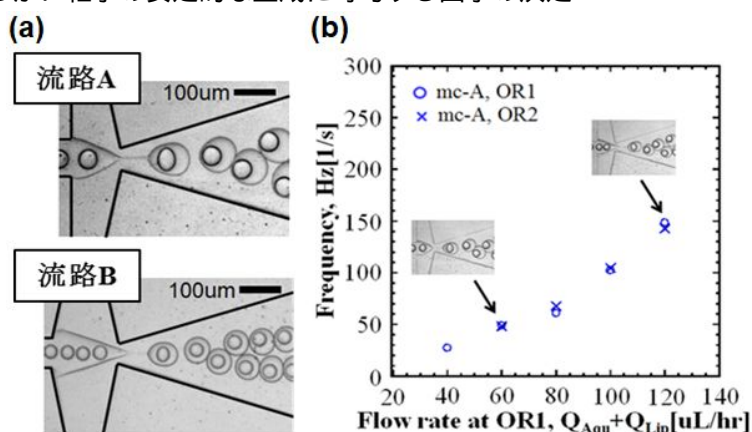


図2(a)各流路のOR2でのDE生成。(b)流路AのOR1でのエマルション生成頻度とOR2でのDE生成頻度。

が1つのDEに包まれる安定した生成を示した(図2)。安定したDEが生成する領域、2つのエマルションが1つのDEに包まれる領域、全ての油相がDEに含まれずに油滴ができる領域を、OR1とOR2の流量比により整理すると、領域を分類することができた。さらに、OR1で生成するエマルション、OR2で生成するDEの粒子径は、それぞれのオリフィスでの各溶液の流量比に依存して、制御できることがわかった。Capillary 数(Ca)、または慣性力と界面張力の比である Weber number 数(We)の有効性については、現在検討中である。

4-2. Flow Focusing 粒子生成の安定性に寄与する応力の数値計算

マイクロ流路中のエマルション生成についての数値計算に着手した。現在のところ、溶液の物性を変えた際の、エマルション生成の変化を調べている。流路内の圧力や、剪断応力など、詳細な計算については今後の検討となるが、溶液の界面張力や粘度がわずかに変化するだけで、流動挙動が不安定化する場合があることがわかってきている。

4-3. 柔らかい粒子の力学特性と流動挙動の定量化

DE の力学特性測定については、SPM による測定を試みたが成功しなかった。流体中で粒子を捉え、それを押しつぶすことが難しかったためである。また、光ピンセット装置の調整は完了し、局所の溶液物性を測定することは可能となったが、DE やベシクルを測定するまでには至っていない。十字型マイクロ流路による DE の力学測定については準備実験に着手した。また、DE の安定生成に想像以上に時間がかかったため、移動(Migration)の定量化もまだ準備実験の段階であり、今後の検討課題となる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

1. Ippei Watanabe, Nami Furukawa, Naoki Kuroda, Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, Yoshiyuki Komoda, Takafumi Horie, Hitoshi Asano, Naoto Ohmura, "Effects of Fabrication Conditions on Silica Hard-Shell Microcapsules Containing Phase Change Materials", International Heat Transfer Conference 16, Begell House, pp. 4319-4325 (2019) DOI: 10.1615/IHTC16.ecs.022594 査読有
2. Takumu Otsubo, Tomohiro Senda, Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, Yoshiyuki Komoda, Kosuke Suzuki, Masao Iwaya, Masaru Endo, Naotaka Nishio, "A Novel Technique for Latent Heat Transport Using

- Super Hydrophobic Flexible Gel”, International Heat Transfer Conference 16, Begell House, pp.4311-4318 (2019) DOI: 10.1615/IHTC16.ecs.022579 査読有
3. Ruri Hidema, Ikumi Murao, Yoshiyuki Komoda, Hiroshi Suzuki, “Effects of the Extensional Rheological Properties of Polymer Solutions on Vortex Shedding and Turbulence Characteristics in a Two-Dimensional Turbulent Flow”, Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics, 254, 1-11 (2018), DOI: 10.1016/j.jnnfm.2018.02.001 査読有
 4. Hiroshi Suzuki, Ruri Hidema, Keiichiro Tanomura, Yoshiyuki Komoda, Kosuke Suzuki, “ Velocity Fields around the Bulge Structure Observed in a Cavity Swept by a Visco-Elastic Fluid ”, Nihon Reoroji Gakkaishi, 46, 29-36 (2018), DOI: 10.1678/rheology.46.29 査読有
 5. Ruri Hidema, Takahito Shiraki, Yuki Tanino, Yoshiyuki Komoda, Hiroshi Suzuki, “Extensional Viscosity of Low Viscous Polymer Solutions Measured by Pressure Drops in Abrupt Contraction Channels”, Nihon Reoroji Gakkaishi, 46, 13-22 (2018), DOI: 10.1678/rheology.46.13 査読有
 6. 日出間るり, “高分子および界面活性剤の希薄溶液の流動挙動の研究”, 日本レオロジー学会誌, 45, 225-233 (2017), DOI: 10.1678/rheology.45.225 奨励賞受賞講演論文 査読無

〔学会発表〕(計 72 件)

招待講演

1. 日出間るり, 「依頼講演: マイクロ流動場の流動制御-マイクロ流路を利用した粘弾性流体の流動特性評価とダブルエマルジョンの創成-」, 化学工学会第 84 年会女性技術者フォーラム (2019)
2. Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, “Flow Control in a Microchannel – Elastic Instability of Viscoelastic Fluids and Flow Focusing to Produce Soft Materials –”, 6th International Workshop on Process Intensification (IWPI 2018), Taipei, Taiwan, 7-8 November (2018)
3. 日出間るり, 「高分子溶液の流動挙スケール依存性に関する実験研究」, 高分子学会九州支部フォーラム 女性研究者が拓く高分子化学の先端研究 (2018)
4. Ruri Hidema, “Vortex deformation in two-dimensional turbulent flows of drag reducing polymer solutions”, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Mini-symposium, Flow & instability of self-assembled systems (2018)
5. Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, “Effects of Extensional Rheological Properties of Polymer Solutions on Vortex Deformation in a Two-Dimensional Turbulent Flow”, 18th International Workshop on Numerical Methods for Non-Newtonian Flows and 3rd Complex Fluids and Flows in Industry and Nature workshop (2017)
6. Hiroshi Suzuki, Ruri Hidema, Akiko Senda, Kiyotaka Ishihara, Yoshiyuki Komoda, Kosuke Suzuki, “Numerical Simulation on Impinging Droplets of Pseudo-Plastic Fluids”, 18th International Workshop on Numerical Methods for Non-Newtonian Flows and 3rd Complex Fluids and Flows in Industry and Nature workshop (2017)
7. 日出間るり, 「マイクロ流路流動場における粘弾性流体の不安定挙動」, 日本トライボロジー学会第 3 種研究委員会分子シミュレーションのトライボロジーへの応用研究会, 第 22 回研究会 (第 5 回兵庫県立大学計算科学連携セミナー) (2017)
8. Hiroshi Suzuki, Ruri Hidema, Yoshiyuki Komoda, “Development of Latent Heat Transportation Systems with Various PCM”, 4th Swiss Symposium Thermal Energy Storage (2017)

招待講演 上記の他 3 件

国際会議発表

9. Hiroshi Suzuki, Ruri Hidema, Kenta Takemura, Kiyotaka Ishihara, Akiko Senda, “Numerical Study on Impinging Droplets of Complex Fluids”, Asian Computational Heat Transfer and Fluid Flow (ASCHT2019) (2019)
10. Ruri Hidema, Seika Hayashi, Hiroshi Suzuki, “Effects of Molecular Weight on Drag Forces of Polyethyleneglycol in a Flow Measured by a Scanning Probe Microscope”, Annual European Rheology Conference 2019 (2019)
11. Hiroshi Suzuki, Masaki Kawata, Ruri Hidema, Shigeo Hosokawa, Kosuke Hayashi, Akio Tomiyama, “Three-Dimensional Flow Characteristics around a Bulge Structure in a Cavity Swept by a Viscoelastic Fluids”, Annual European Rheology Conference 2019 (2019)
12. Hikari Takahashi, Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, “Viscosity Measurement of Polymer Solutions by Using Optical Tweezers”, The 14th International Workshop for East Asian Young Rheologists (2019)
13. Takumu Otsubo, Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, Yoshiyuki Komoda, Masao Iwaya, Masaru Endo, Naotaka Nishio, “Paraffin Transportation in Water with Super-Hydrophobic Gel”, The 14th International Workshop for East Asian Young Rheologists (2019)
14. Sohei Usa, Ruri Hidema, Takafumi Horie, Keita Taniya, Yoshiyuki Komoda, Yuichi Ichihashi, Naoto Ohmura, Satoru Nishiyama, Hiroshi Suzuki, “Flow and Dispersion Characteristics of Silica Hard-Shell Microcapsule Slurries”, 6th International Workshop on Process Intensification (IWPI 2018) (2018)

15. Ruri Hidema, Yuki Tanino, Yoshiyuki Komoda, Hiroshi Suzuki, "Extensional Viscosity of Highly Viscoelastic Solutions Measured by Pressure Drops in Abrupt Contraction Flows", The 29th International Symposium on Transport Phenomena (ISTP29) (2018)
16. Hiroshi Suzuki, Ruri Hidema, Ipepei Watanabe, Yoshiyuki Komoda, Takafumi Horie, Naoto Ohmura, Hitoshi Asano, "Fabrication of Hard-Shell Microcapsules Containing Sodium Acetate Inorganic Hydrates", The 29th International Symposium on Transport Phenomena (ISTP29) (2018)
17. Ipepei Watanabe, Nami Furukawa, Naoki Kuroda, Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, Yoshiyuki Komoda, Takafumi Horie, Hitoshi Asano, Naoto Ohmura, "Effects of Fabrication Conditions on Silica Hard-Shell Microcapsules Containing Phase Change Materials", The 16th International Heat Transfer Conference (IHTC-16) (2018)
18. Takumu Otsubo, Tomohiro Senda, Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, Yoshiyuki Komoda, Kosuke Suzuki, Masao Iwaya, Masaru Endo, Naotaka Nishio, "A novel Technique for Latent Heat Transport Using Super Hydrophobic Flexible Gel", The 16th International Heat Transfer Conference (IHTC-16) (2018)
19. Hikari Takahashi, Daichi Okada, Hiroshi Suzuki, Ruri Hidema, Yoshiyuki Komoda, "Spread Characteristics of Impinging Viscoelastic Droplets on a Solid Surface", The 7th Pacific Rim Conference on Rheology (2018)
20. Seika Hayashi, Ruri Hidema, Yoshiyuki Komoda, Hiroshi Suzuki, "Direct Measurements of Polymer-Polymer Interaction in a Flow Measured by a Scanning Probe Microscopy", The 7th Pacific Rim Conference on Rheology (2018)
21. Ruri Hidema, Ryohei Yoshida, Yoshiyuki Komoda, Hiroshi Suzuki, "Vortex Deformation and Lock-on in a Two-Dimensional Turbulent Flow of Polymer Solutions", The 7th Pacific Rim Conference on Rheology (2018)
22. Hiroshi Suzuki, Ruri Hidema, Daichi Okada, Nakatani Kento, Yoshiyuki Komoda, Kosuke Suzuki, "Flow Characteristics of Visco-Elastic Fluids Injected from a Nozzle", Annual European Rheology Conference 2018 (2018)
23. Ruri Hidema, Yuki Tanino, Hiroshi Suzuki, Yoshiyuki Komoda, Kosuke Suzuki, "Flow Characteristics of Viscoelastic Fluids with Abrupt Contraction Channels", The 9th JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference (TFEC9) (2017)
24. Daichi Okada, Kento Nakatani, Ruri Hidema, Hiroshi Suzuki, Yoshiyuki Komoda, Kosuke Suzuki, "Injection Characteristics of Viscoelastic Fluids from a Nozzle", The 9th JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference (TFEC9) (2017)
25. Hiroshi Suzuki, Masato Tamaru, Ruri Hidema, Yoshiyuki Komoda, Kosuke Suzuki, Takafumi Horie, Naoto Ohmura, Hitoshi Asano, "Hard-Shell Micro-Capsules Containing Disodium Hydrogen Phosphate Hydrates", 10th World Congress of Chemical Engineering (WCCE10) (2017)
26. Ruri Hidema, Taiki Oka, Hiroshi Suzuki, Yoshiyuki Komoda, "Effects of the Contraction Ratio on Elastic Instability of Polymer Solutions in Micro Planer Abrupt Contraction-Expansion Channels", The Annual European Rheology Conference (AERC2017) (2017)
27. Hiroshi Suzuki, Keiichiro Tanomura, Ruri Hidema, Yoshiyuki Komoda, "Velocity Field Characteristics around a Bulge-Like Structure Observed in a Cavity Swept by Visco-Elastic Fluids", The Annual European Rheology Conference (AERC2017), Co-organized with the 26th Nordic Rheology Conference (2017)

国際会議発表 上記の他 8 件

国内会議発表 34 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

取得状況 (計 1 件)

名称：硬殻マイクロカプセル化潜熱輸送物質とその製造方法

発明者：鈴木洋，菰田悦之，日出間るり

権利者：

種類：特許

番号：特許 6332812，国際公開番号 WO2015/025529

取得年：2018

国内外の別：国際特許

〔その他〕

受賞

1. 日出間るり，平成 30 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞，「流動石鹸膜可視化技術による高分子添加乱流抑制効果の研究」，文部科学賞 (2018)
2. 日出間るり，第 10 回資生堂女性研究者サイエンスグラント，「Flow Focusing によるダブルエマルジョンの安定的創成とその力学評価 (マイクロな流れをコントロールして柔らかい粒

- 子を作り調べる研究)」、株式会社資生堂 (2017)
3. 日出間るり, 日本レオロジー学会奨励賞, 「高分子および界面活性剤の希薄溶液の流動挙動の研究」, 日本レオロジー学会 (2017)

解説記事

4. 日出間るり, 「研究総覧 プラスチック成形加工の最近の研究動向 高分子溶液の伸長流動特性測定法」, 成形加工, Vol.31, No. 7, pp.415-418 Seikei-Kakou (Journal of JSPP) (2019)
5. 鈴木洋, 日出間るり, “熱輸送を効率化する複雑流体による潜熱輸送技術”, 近冷工-これからの技術, Vol.8, pp.16-22 (2018)
6. 日出間るり, 「研究総覧 プラスチック成形加工の最近の研究動向 粘弾性流体の弾性不安定」, 成形加工, Vol.30, No. 8, pp.411-418 Seikei-Kakou (Journal of JSPP) (2018)

解説記事 上記の他 1 件

ホームページ

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~hidema/fluparlab/>

6 . 研究組織

(2)研究分担者

研究分担者氏名：鈴木 洋

ローマ字氏名：Hiroshi Suzuki

所属研究機関名：神戸大学

部局名：大学院工学研究科応用化学専攻

職名：教授

研究者番号 (8 桁): 90206524

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、研究者個人に帰属されます。