

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K03915

研究課題名(和文) 化学-力学変換素子を用いた組込型微小ポンプの開発とバイオ分析チップへの応用

研究課題名(英文) Development of a micropump using chemical-mechanical conversion elements and its application to bioassay chips

研究代表者

岡野 太治 (Okano, Taiji)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60622082

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：化学-力学変換素子を用いたマイクロポンプを開発し、これをバイオ分析チップに組み込むことを目的に研究を行った。本研究では、化学-力学変換素子としてBelousov-Zhabotinsky (BZ) 反応溶液の油中水滴を利用した。この液滴は自発的な前進・後進運動を示すが、ラチェット様構造を備えたマイクロ流路デバイスを用いることで、指向性の運動を抽出することに成功した。この成果をもとに、BZ液滴駆動型マイクロポンプを開発し、マイクロ流体デバイスに組み込んだところ、200 nLのサンプル液を送液することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、マイクロ流体デバイスに組み込み可能なマイクロポンプを開発した。マイクロ流体デバイスを用いると、数 $\mu\text{m}$ 四方のデバイス上でサンプルの混合・反応・検出といった一連の分析操作が行えるうえに、分析に必要なサンプル量を従来手法に比べて大幅に削減できるという利点がある。しかし、現状では技術的課題からサンプル量の大幅な削減は達成されていなかった。本研究で開発したマイクロポンプはこの課題を克服するものであり、マイクロ流体デバイスを用いた環境モニタリングや在宅診療など「その場」分析チップの開発・普及に貢献できると期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to develop a micropump using chemical-mechanical conversion elements and to embed it into bioassay chips. We used water in oil droplets of the Belousov-Zhabotinsky (BZ) reaction solution as the chemical-mechanical conversion elements. Although the droplet moves spontaneously in the forward and then backward directions in bulk oil, we succeeded in extracting the directional motion using a microchannel having ratchet-shaped structures on sidewalls. Based on the results, we fabricated a micropump driven by the BZ droplet, which embedded in a microfluidic device, and successfully pumped 200 nL of sample solution.

研究分野：マイクロ流体デバイス

キーワード：マイクロポンプ マランゴニ流れ Belousov-Zhabotinsky反応

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Micro-Total Analysis System ( $\mu$ -TAS) や Lab on a chip と呼ばれるマイクロデバイス技術を用いると、数 cm 四方のデバイス上でサンプルの混合・反応・検出といった一連の分析操作が行える。近年では、分析に必要なサンプル量を従来手法に比べて減らせるという利点が注目され、希少な生体試料を利用する生命科学研究や医療分野での利用が拡大している。しかし技術的課題から、現状では 1/10 程度までしかサンプル量を抑えられない。例えば、従来の試験管で行う分析が数 mL のサンプルを必要とするのに対し、バイオ分析チップでは理想的には 0.1  $\mu$ L 程度 (1/10,000 倍) までスケールダウンが可能である。しかし分析チップにサンプルを供給する際、送液ポンプ自体にもサンプル液を充填しなければならず、必要なサンプルの総量は数 100  $\mu$ L まで跳ね上がる。このため、現状では分析チップデバイスの特徴を充分活かせる技術基盤が確立しているとは言い難く、送液機構の抜本的な見直しと革新的な小型化が求められている。近年では、化学エネルギーを機械的運動に直接変換するアクチュエータの開発が進み、これを利用した小型ポンプもいくつか提案されている。しかし、十分な少サンプル化は達成できておらず、サンプルへの侵襲性や ON・OFF スwitchングに対する応答性にも課題がある。

### 2. 研究の目的

上述のように、バイオ分析チップの利点を最大化するには極めて小型のポンプを開発し省サンプル化を実現することが必須である。そこで本研究では、これまでに提案されたものとは全く異なる化学 - 力学変換機構を利用した組込型マイクロポンプを開発する。近年、非平衡物理の分野では化学エネルギー - 力学変換の例として、マランゴニ効果による自発推進液滴の研究が進められている。これは、液滴中に局所的な界面張力の差異が生じるとマランゴニ対流が生じ、液滴の自発推進運動が誘起されるというものである。自発推進する液滴の多くはその直径が 0.1 ~ 1 mm オーダーのため、これを与圧機構として利用できればポンプの大幅なスケールダウンが実現する。そこで本研究では、能動的に界面張力差を生じる液滴を化学 - 力学変換素子として用いることで化学エネルギーを運動に直接変換するアクチュエータを提案し、サンプル液の充填量を極限まで抑えることができる自律駆動型マイクロポンプ (マランゴニポンプ) を開発する。更に、開発したポンプを分析チップデバイスに組み込み、100 nL スケールのサンプル量で分析可能なバイオ分析チップの実現可能性を探る。

モバイル型分析装置の将来展望に関する調査では、送液ポンプや電源の小型化とともに代替技術の確立、機械的可動部分を避けるための要素技術開発が不可欠と報告されている。本研究の推進は、電源を必要としない超小型の組込型与圧機構の開発に繋がるため、環境モニタリングや在宅診療など「その場」分析チップの開発・普及にも貢献できると期待される。

### 3. 研究の方法

#### (1) 化学 - 力学変換素子

化学 - 力学変換素子として、Belousov-Zhabotinsky (BZ) 反応溶液で作られた油中水滴を利用した。BZ 反応液滴では、その反応に伴って液滴中に局所的な界面張力勾配が生じる。これによりマランゴニ流れが引き起こされ、液滴が自発的に推進運動する。

BZ 反応液は、臭化ナトリウム 10 mM、臭素酸ナトリウム 540 mM、マロン酸 300 mM、硫酸 580 mM、フェロイン 7 mM の組成で調製した。この反応液 (0.5 ~ 2  $\mu$ L) を、Span80 50 mM を溶解したミネラルオイル中に滴下することで、BZ 液滴を作製した。

#### (2) ラチェット型マイクロ流路

BZ 反応液滴は、自発的な前進運動を行ったのちに後進運動を示す。そのため、正味の移動距離はほとんどゼロとなる。このような液滴の運動から指向性の運動を抽出するため、マイクロ流路デバイスを作製した。流路の内壁にはラチェット様の構造が設けてあり、液滴が前進するときと後進するときとで液滴に働く抵抗力に差が生じ、指向性の運動を抽出できると考えた。マイクロ流路デバイスは、ステレオリソグラフィ装置で作製した鋳型にシリコーンゴムを流し込み、型取りすることで得た。

### 4. 研究成果

#### (1) ラチェット流路内での液滴の運動

BZ 液滴をマイクロ流路に導入し、その運動を観察した。流路内壁がフラットな流路では、反応に伴って液滴が前進運動したのち後進運動する様子が観察された。このときの正味の移動距離はほとんどゼロであった。一方、流路内壁にラチェット用の構造を設けた流路では、約 180  $\mu$ m/min の速度で液滴が指向的に運動した。これは、ラチェット様の構造によって液滴の後進運動が抑制されたためと考えられる。

#### (2) 液滴運動の ON・OFF スwitchング

BZ 反応液滴に含んでいるフェロインを、光感受性を有するルテニウム錯体に置き換え、実験を行った。ルテニウム錯体を含む BZ 反応溶液では、特定の波長の光を照射すると反応が停止する。これを利用して、任意のタイミングで液滴を運動・停止させられるか検証した。ラチェット流路内で指向性の運動をしている液滴に対して光を照射したところ、液滴の反応が停止し、同時に運動も停止する様子が観察された。その後、光照射をやめると再度運動した。

### (3) ラチェット構造の効果

ラチェット構造の効果を調べるため、液滴を封入した流路デバイスを鉛直方向に設置し、液滴の落下速度を計測した。この落下速度をもとに、ラチェット構造から液滴が受ける抵抗力を算出した。その結果、ラチェット構造の逆方向よりも順方向のほうが流路壁面から受ける抵抗力が小さいことが分かった。このことから、ラチェット流路で観察された液滴の指向性の運動は、ラチェット構造によるものだと結論づけられた。また、ラチェットの角度が  $20^\circ$  のとき、順方向と逆方向での抵抗力の差が最大となることが分かった。

### (4) ラチェット角度と運動速度の関係

ラチェットの角度が  $0 \sim 45^\circ$  の 6 種類の流路デバイスを作製し、それらに導入された BZ 液滴の運動速度を計測した。その結果、ラチェット角度  $20^\circ$  で速度が最大となった。この理由は、以下のように考察される。ラチェット角度が  $20^\circ$  より小さいと順方向と逆方向の抵抗力さが小さくなるため、液滴の後進運動を十分抑えることができず正味の移動距離が小さくなる。一方、ラチェット角度が  $20^\circ$  より大きいと液滴とラチェット構造との接触が点接触に近づくため、ラチェット構造が機能しなくなる。これらのトレードオフによって、ラチェット角度  $20^\circ$  で運動が最大化したと考えられる。

### (5) 液滴に接触するラチェットの数と運動速度の関係

液滴の体積や流路幅、単位長さあたりのラチェットの数を変化させると、液滴に接触するラチェットの数が変化する。これが、液滴の運動速度とどのように関係しているのか調べた。その結果、ラチェット角度に関わらず、液滴に 4~8 個のラチェットが接触しているときに速度が最大化する傾向が見られた。

### (6) マイクロポンプの作製

ラチェット流路デバイスにサンプル液に見立てた水滴と BZ 液滴を同時に導入し、BZ 液滴の推進運動によって水滴を押し出せるのか調べた。光照射によって BZ 液滴の運動を停止させているときには水滴が移動する様子は見られなかったのに対し、光照射をやめて BZ 液滴の運動を生じさせると、水滴も移動する様子が観察された。このことから、BZ 液滴によって水滴を押し出すことに成功したと結論づけた。この結果は、自己推進する BZ 液滴をアクチュエータとして技術応用できることを示唆している。

### (7) マイクロポンプを組み込んだマイクロ流体チップの開発

本研究で作製したマイクロポンプを、バイオ分析チップに見立てたマイクロ流体チップへ組み込むことを試みた。このチップはラチェット構造を設けたマイクロ流路(ポンプ部)と、サンプル液を送液するための流路(送液部)で構成されている。ポンプ部に BZ 液滴を、送液部に 200 nL のサンプル液を導入し、サンプル液の送液ができるか検証した。その結果、BZ 液滴の推進運動によって液滴周囲のオイルが加圧され、それに伴ってサンプル液が送液される様子が観察された。この結果から、BZ 液滴を与圧機構として用いたマイクロポンプをバイオ分析チップに組み込み、微量のサンプル液を送液できる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Taiji Okano, Kazuki Otsubo, Junya Wada, and Hiroaki Suzuki
2. 発表標題 Battery-free Built-in Micropump Driven by a Self-propelled Droplet
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 岡野太治, 和田隼弥, 大坪一輝, 鈴木宏明
2. 発表標題 自己推進液滴が駆動する送液システムの構築に向けた基礎的研究
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡野太治, 大坪一輝, 和田隼弥, 鈴木宏明
2. 発表標題 ラチェット型マイクロ流路を用いたBZ反応液滴の自己推進運動の制御
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第40回研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡野太治
2. 発表標題 Belousov-Zhabotinsky反応素子の同期制御と運動抽出
3. 学会等名 分子ロボティクス研究会 2018年5月定例研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大坪一輝, 和田隼弥, 鈴木宏明, 岡野太治
2. 発表標題 自己推進液滴の運動速度に対する流体物性の効果
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第38回研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大坪一輝, 和田隼弥, 鈴木宏明, 岡野太治
2. 発表標題 自己推進液滴の運動速度に対する界面活性剤濃度の効果
3. 学会等名 第5回サイボウニクス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡野太治, 和田隼弥, 大坪一輝, 鈴木宏明
2. 発表標題 マイクロ流路デバイスによるBelousov-Zhabotinsky液滴の運動制御
3. 学会等名 第2回分子ロボティクス年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡野太治, 大坪一輝, 和田隼弥, 鈴木宏明
2. 発表標題 Towards developing a "droplet motor" driven by the Belousov-Zhabotinsky reaction: control of self-propelled motion using a ratchet microchannel
3. 学会等名 The 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------	---------