

平成 21 年 6 月 2 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19710114
 研究課題名（和文） マイクロ流路デバイスによるピコリットル多相液滴と機能性異形
 ポリマー微粒子の調製
 研究課題名（英文） Microfluidic formation of picoliter-sized multiphase droplets and
 functional polymer microparticles with controlled shapes
 研究代表者
 西迫 貴志（NISISAKO TAKASI）
 東京工業大学・精密工学研究所・助教
 研究者番号：10431983

研究成果の概要：

マイクロ流路デバイスを用いた非球形ポリマー微粒子の調製法について研究を行った。マイクロ流路の分岐を利用し、互いに混ざり合わない重合相と非重合相からなるエマルション滴を生成し、これらに重合処理を施すことで、サイズの揃った非球形ポリマー微粒子を得ることができた。流量条件、マイクロ流路の形状等の操作により、生成される液滴・粒子のサイズ、形状を制御することが可能であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学，マイクロ・ナノデバイス

キーワード：マイクロ・ナノデバイス，流体工学，表面・界面物性，複合材料・物性，流体

1. 研究開始当初の背景

(1)

ナノ・マイクロメートルオーダーの微粒子材料においてサイズ、形状、化学的性質を任意に制御することは、微粒子製造技術における究極的な目標と言える。しかしながら、これまでに数多くの技術開発が行われてきたものの、いまだ要求を十分に満足させる手法の完成には至っていない。

(2)

近年、マイクロ流路デバイスを用いたエマルション滴の生成法、および本手法を応用した単分散ポリマー微粒子の生成手法が盛んに検討されている。しかし、その対象は均質の真球状粒子が多く、異相構造を有するものや非球形の粒子についてはあまり検討が行われてこなかった。異形ポリマー微粒子は、光学フィルム用の光拡散材、化粧品、フォトニック結晶、複雑流体等、工業的および学術的に幅広い分野で利用が期待される高機能、高付加価値材料である。

(3)

国内では、マイクロ流路を用いた異相・異形微粒子の調製例は申請者によるものを除き、報告がない。国外では、マイクロ流路を用いた異形ポリマー微粒子の調製例が2005-2006年に数件報告されている。MIT(米国)のDoyleらは、T字型マイクロ流路を用いて生成した微小モノマー滴を、流路内で変形した状態で光硬化させ、楕円状や円盤状の粒子を得ている。同様の報告はトロント大(カナダ)のKumachevaらによっても行われている。しかし、これらの手法では流路内で重合処理を行うため、流路の閉塞が生じる危険性がある。また重合処理のために流路を長くしなければならず、流れによる圧力損失が大きくなってしまう。さらに、生成できる粒子の形状が流路のサイズおよび形状に制限されてしまう。一方でDoyleらは、マイクロ流路を流れる光硬化性モノマーに対し、マスクパターンを介して紫外光をパルス状に照射し、異形ポリマー粒子を得る手法(Continuous Flow Lithography, CFL)を提案した。この手法では投影したパターンに応じた形状のポリマー微粒子を得ることができるが、粒子形状は2次元的なものに限定され、また生産量のスループットを向上させることは困難と予想される。

2. 研究の目的

(1)

そこで本研究では、マイクロ流路の分岐構造を利用した単分散ピコリットル異相液滴の生成法、および異形ポリマー微粒子の調製法の開発を目的とする。さらに、微粒子をより高機能化するため、異形ポリマー微粒子への化学的非対称性の付与にも取り組む。

(2)

申請者は、マイクロ流路の分岐構造を用いた単分散エマルジョンの生成法を開発した後、本手法を利用した、(A)単分散ポリマー微粒子の生成法、(B)単分散多相エマルジョンの生成法、(C)電子ペーパー用二色微粒子の生成法、等の研究を行ってきた。また申請者は上記の研究をさらに発展させ、以下(a)~(c)の手続きによる、単分散異形ポリマー微粒子の調製法を開発した：

(a)Y字型のマイクロ流路を用い、互いに親和性の低い2つの有機相(モノマーと有機相②)から成る低レイノルズ流れ($Re \ll 1$)を形成する。

(b)上記の有機並行流を水相の流れによる流体抵抗力にてせん断し、異相構造(半球分割状、あるいはコア/シェル状)の液滴を連続生成する。

(c)生成液滴のモノマー相のみを硬化させ、異形ポリマー微粒子を連続的に得る。

また現時点で、予備的実験にて以下の(A)~(C)の事柄を確認済みである：

(A)光硬化性モノマーとシリコンオイルを用いた、半球分裂型液滴の生成(図2a)。

(B)光硬化性モノマーとフッ素系不活性液体を用いた、コア/シェル型液滴の生成(図2b)。

(C)上記二相液滴への紫外光照射による、半球状粒子、シェル状粒子の調製。

(3)

そこで本研究では、以下を明らかにする。

(a)シーフロー型以外のマイクロ流路で、異相液滴、異形ポリマー微粒子を生成できること。

(b)液-液間の界面エネルギーバランスと液滴の相分離状態との関係。

(c)異形ポリマー微粒子へ化学的非対称性を導入できること。

(d)マイクロ流路の集積化により、有機多相液滴の生産量スケールアップが可能であること。

(4)

従来、異形ポリマー微粒子の製造には、分散重合等の化学的合成手法が用いられてきた。これは、数個の分子集合から雪ダルマ式に粒子サイズを大きく成長させる技術であり、ボトムアップ式であると言える。しかしこうした手法では、ナノ・マイクロスケールにおける熱力学的諸条件によって分子集合状態が決定されてしまうため、使用できる原材料や実現できる形状、組成が限られていた。

(5)

これに対し、本研究の手法は、マイクロ流路内の多相流形成および液滴生成を介して粒子形状、組成を決定する、トップダウン式である。本研究の手法により、従来技術に比べてきわめて容易に異形微粒子を得られるほか、従来技術では生成できなかった形状および組成のポリマー微粒子を得られるものと考えられる。またこうした未知の微粒子材料が、新たな研究、産業分野を切り拓くことが期待される。

3. 研究の方法

(1)

【有機二相液滴生成用のマイクロ流路分岐構造の製作】

有機相液滴の生成には、親水性表面をもち且つ化学的耐性の強い流路が好ましいため、加工基板としてガラス(合成石英)を選択する。ドライエッチングにより、幅が100-200 μm 、深さが最大で100 μm の微細矩形溝の加

工を行う。深さが 100 μm 以上の溝が必要な場合は、機械加工法を用いる。これまでに使用実績のあるシースフロー型に加え、水相の消費量を少なくすることができる、T 字・十字直交型マイクロ流路(図 1)の製作を行う。

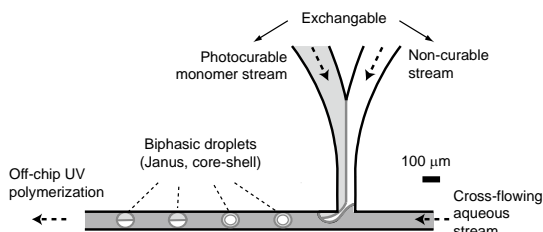


図 1. T 字流路による二相液滴生成の概念図

(2)

【単分散有機二相液滴の生成と非球形ポリマー微粒子の調製】

T 字・十字直交型マイクロ流路を用い、直径 50-150 μm 程度で、直径の CV 値(=標準偏差÷平均)が 5%以下のピコ・ナノリットル有機二相液滴の生成を行う。また、生成される二相液滴のサイズの範囲、単分散二相液滴が生成される流量条件を測定し、その結果をシースフロー型の装置で得られた結果と比較する。流路外にて光あるいは熱重合処理を行い、異形ポリマー微粒子を調製する。2 つの有機相の流量比を変化させ、二相液滴の相分離構造ならびに硬化処理後の微粒子形状の制御を行う。

(3)

【液-液界面エネルギーバランスと二相液滴の相分離状態の関係の解明】

水相に添加する親水性界面活性剤の種類(ドデシル硫酸ナトリウム、ポリビニルアルコール等)および濃度を変化させ、生成される二相液滴の相分離状態に与える影響を調べる。また、実験結果を界面エネルギーの計算によるシミュレーション結果と比較し、評価を行う。有機相への新油性界面活性剤の添加についても検討する。

(4)

【有機三相流入用マイクロ流路の製作と液滴・微粒子生成試験】

3 つの有機相を導入できる、シースフロー型および十字直交型のマイクロ流路を製作する。有機三相液滴の生成を行い、(a) 両凹面型円盤状粒子、(b) マクロポーラス粒子等、二相液滴からは作ることができない、より複雑な形状異方性を有する粒子の調製を行う。

(5)

【異形粒子への化学的非対称性の導入】

形状の非対称性に加え、化学的な非対称性を粒子に付加することを試みる。以下のように、

粒子の内部と表面の非対称性に関する、2 種類の試みを実施する：

① (粒子内部の非対称性) 親水性モノマー、疎水性モノマー、シリコンオイル(又はフッ素系オイル) からなる三相液滴を生成する。その後重合処理を行うことで、親水性、疎水性の 2 領域から成る異形粒子を調製する。

② (粒子表面の非対称性) サブミクロン~数ミクロンサイズの超微粒子(例えば、蛍光ナノ粒子(Q-dot)、シリカ粒子、磁性粒子)を分散したシリコンオイルと重合性モノマーからなる二相液滴を生成すると、二相の界面に超微粒子が凝集するものと考えられる。その後重合処理を行い、表面が局所的に超微粒子によってコーティングされた、異形ポリマー微粒子の調製を試みる。

(6)

【マイクロ流路の集積化】

単一のマイクロ流路では、二相液滴および微粒子の生産量は 1-2 g/hr 程度に過ぎず、工業生産を考える場合、極めて規模が不足している。そこで、多数の流路を 1 つのガラス基板上に集積化し、二相液滴および異形微粒子の生産量の大幅なスケールアップを試みる。15-40 mm 角のガラス基板上に、32 個以上の液滴生成部を同心円状に対称に配置し、CV 値 5%未満の単分散二相液滴を、32 倍以上の生産速度で生成するための流路チップ制作を行う。

4. 研究成果

(1)

【有機二相液滴生成用のマイクロ流路分岐構造の製作】

加工基板としてガラス(合成石英)を選択し、ドライエッチングにより、幅が 100-200 μm 、深さが 100 μm の微細矩形溝の加工を行った。これまでに使用実績のあるシースフロー型に加え、水相の消費量を少なくすることができる、T 字・十字直交型マイクロ流路の製作を行った(図 2)。

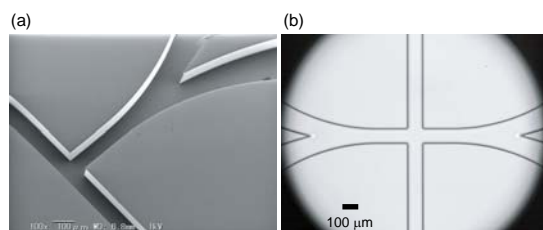


図 2. 二相液滴生成用マイクロ流路。(a) T 字溝の SEM 画像。(b) 十字型の顕微鏡写真。

(2)

【単分散有機二相液滴の生成と非球形ポリマー微粒子の調製】

T 字・十字直交型およびシースフロー型マ

マイクロ流路を用い、直径 60-150 μm 程度で、直径の CV 値(=標準偏差÷平均)が 4%以下の有機二相液滴の生成を行うことができた(図 3, 4). また、生成される二相液滴のサイズの範囲、単分散二相液滴が生成される流量条件を測定した. 流路外にて熱重合あるいは光重合処理を行い、異形ポリマー微粒子を調製した. 2つの有機相の流量比を変化させ、二相液滴の相分離構造ならびに硬化処理後の微粒子形状を変化させられることを確認した(図 5).

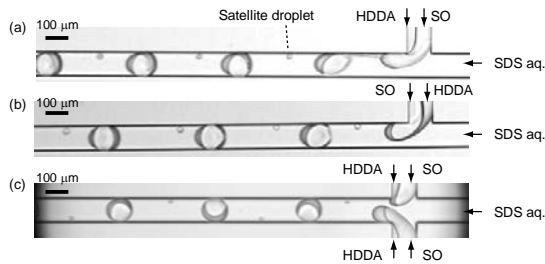


図 3. T字・十字流路を用いた二相 Janus 液滴生成の様子. (a,b)T字型. (c)十字型.

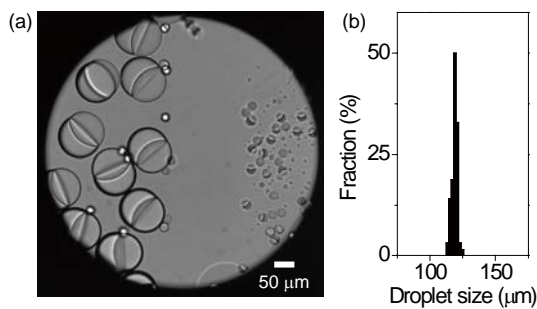


図 4. (a)二相 Janus 液滴の顕微鏡写真. (b)液滴サイズ分布. $D_{\text{avg}} = 119 \mu\text{m}$, $\text{CV} = 1.9\%$.

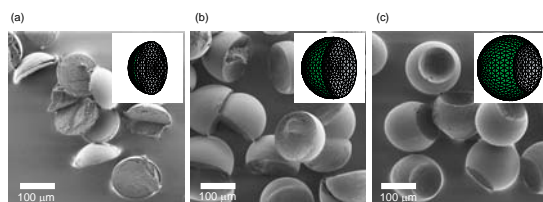


図 5. 単分散非球形ポリマー微粒子. (a) $Q_m/Q_s = 0.1/0.4$; (b) $0.25/0.25$; (c) $0.4/0.1$. $Q_m + Q_s = 0.5 \text{ mL h}^{-1}$.

(3) 【液-液界面エネルギーバランスと二相液滴の相分離状態の解明】

水相に添加する親水性界面活性剤の種類(ドデシル硫酸ナトリウム, ポリビニルアルコール等)を変化させ、生成される二相液滴の相分離状態に与える影響を調べた. また、実験結果を界面張力の釣り合いあるいは界面エネルギーの計算によるシミュレーション結果と比較し、よく一致することを確認した(図 5, 6).

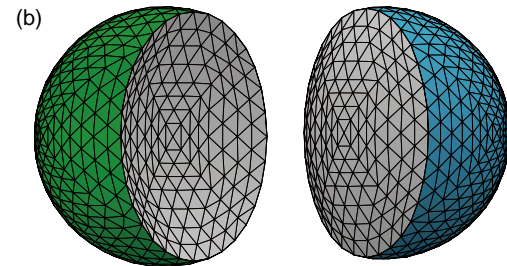
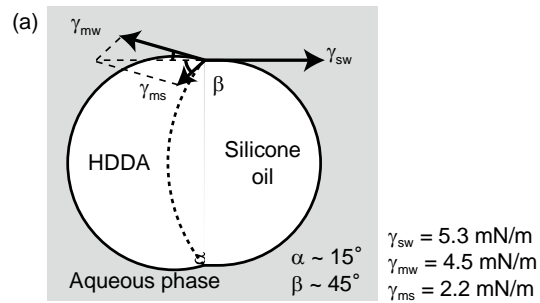


図 6. 界面エネルギー計算による二相 Janus 液滴の形状予測. (a)二次元. (b)三次元. 左がモノマー, 右がシリコンオイル. Surface Evolver を使用.

(4) 【有機三相流入用マイクロ流路の製作と液滴・微粒子生成試験】

合成石英基板に、ドライエッチング法により、3つの有機相を導入できる、シースフロー型および十字直交型のマイクロ流路を製作した(幅 100-200 μm , 深さ 100 μm). 製作したマイクロ流路を用いて有機三相液滴の生成を行ったところ、均一サイズの三相分離構造を有する液滴が、規則正しい周期で連続生成される様子を確認した(図 7a). 流路外での重合処理により、二相液滴からは作ることができない両凹面型円盤状粒子を調製できることや、流量制御により液滴および粒子のサイズおよび形状を柔軟に変化させられることを確認した(図 7b,c).

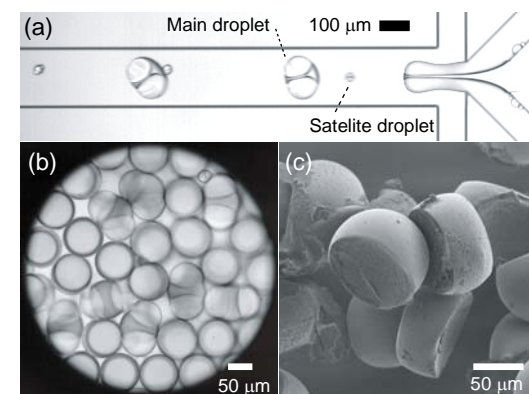


図 7. 三相液滴および異形微粒子の生成. (a)三相液滴生成の様子. (b)生成した三相液滴. (c)両凹面ポリマー粒子.

(5)

【異形粒子への化学的非対称性の導入】

形状の非対称性に加え、化学的な非対称性を粒子に付加するために、サブミクロン～数ミクロンサイズの超微粒子（蛍光ナノ粒子（Q-dot）、シリカ粒子、磁性粒子）を重合性アクリルモノマーあるいはシリコンオイルに分散させたものを使用して液滴生成を行い、これらが複合化された異形ポリマー粒子を得ることができた。

(6)

【マイクロ流路の集積化】

二相液滴および異形微粒子の生産量の大幅なスケールアップのために、多数の流路を1つのガラス基板上に集積化したチップを作製した。15-45 mm角のガラス基板上に、32～128個の液滴生成部を同心円状に対称に配置したものを設計、製作して使用した（図8）。

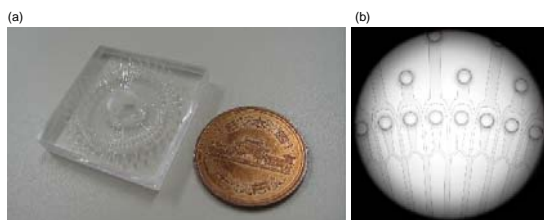


図8.二相液滴生成用マイクロ流路並列化チップ。(a)シース型、72流路チップの外観。(b)流路の顕微鏡写真。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 3 件）

① T. Nisisako, "Microstructured devices for preparing controlled multiple emulsions", *Chem. Eng. Technol.* **31**, 1091-1098 (2008), 査読有

② 鶴岡朗, 初澤毅, 西迫貴志, “三水相合流型マイクロ流路を用いた単分散ゲル微粒子の生成”, *化学とマイクロ・ナノシステム*, **7**, 34-35 (2008), 査読無

③ T. Nisisako, T. Torii, "Microfluidic large-scale integration on a chip for mass production of monodisperse droplets and particles", *Lab Chip* **8**, 287-293 (2008), 査読有

〔学会発表〕（計 13 件）

① 西迫貴志, 初澤毅, “マイクロ有機三相滴を用いた非球形ポリマー微粒子の調製”, 第18回化学とマイクロ・ナノシステム研究会,

2008年12月8日, 京都大学桂キャンパス

② T. Tsuruoka, T. Hatsuzawa, T. Nisisako, "Synthesis of monodisperse hydrogel microbeads using a shearing flow in a T-shaped microchannel", *International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM2008)*, December 7, 2008, Kyoto

③ 西迫貴志, 鳥居徹, 高橋孝徳, 滝沢容一, “マイクロ流路の並列化による電子ペーパー用二色微粒子の量産化”, 第15回高分子ミクロスフェア討論会, 2008年11月12日, 神戸大学

④ 鶴岡朗, 初澤毅, 西迫貴志, “マイクロ流路内の旋回流を利用した単分散ゲル微粒子の生成”, 第15回高分子ミクロスフェア討論会, 2008年11月12日, 神戸大学

⑤ 西迫貴志, 初澤毅, “マイクロ流路デバイスによる異形ポリマー微粒子の調製と形状制御”, 粉体工学会2008年度秋期研究発表会, 2008年10月30日, 幕張メッセ

⑥ 西迫貴志, 初澤毅, “マイクロ有機三相流を用いた単分散多相液滴と異形微粒子の作製”, 化学工学会第40回秋季大会, 2008年9月26日, 東北大学

⑦ T. Nisisako, "Microfluidic droplet generator for the synthesis of monodisperse polymeric microparticles", *Polymer Colloids: From Design to Biomedical and Industrial Applications*, July 24, 2008, Prague, Czech Republic

⑧ 西迫貴志, 初澤毅, “非対称マイクロ流路分岐を利用した異形ポリマー微粒子の調製”, 高分子学会第57回年次大会, 2008年5月30日, パシフィコ横浜

⑨ 西迫貴志, 初澤毅, “非対称流れ場を利用した単分散異形ポリマー微粒子の調製”, 第17回化学とマイクロ・ナノシステム研究会, 2008年5月21日, 九州大学

⑩ 鶴岡朗, 初澤毅, 西迫貴志, “三水相合流型マイクロ流路を用いた単分散ゲル微粒子の生成”, 第17回化学とマイクロ・ナノシステム研究会, 2008年5月20日, 九州大学

⑪ T. Nisisako, "Monodisperse anisotropic polymeric microparticles synthesized using a microfluidic droplet generator", *Particles 2008*, May 11, 2008, Orlando, Florida, USA

⑫ T. Nisisako, "Synthesis of shape-controlled polymer microparticles using asymmetric microfluidic channels", *10th International Conference on Microreaction Technology (IMRET10)*, April 10, 2008, New Orleans, LA, USA.

⑬ 西迫貴志, 初澤毅, “非対称マイクロ流路を用いた単分散非球形微粒子の調製”, 化学工学会第73年会, 2008年3月8日, 静岡大学浜松キャンパス

[図書] (計 1 件)

① T. Nisisako (分担執筆), Wiley-VCH, *Micro Process Engineering - A Comprehensive Handbook vol.2: Devices, Reactions and Applications* (Eds.: V. Hessel, A. Renken, J. C. Schouten, J. Yoshida), 2009, 95-104

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西迫 貴志 (NISISAKO TAKASI)
東京工業大学・精密工学研究所・助教
研究者番号: 10431983

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし