

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00336

研究課題名(和文) 三次元マイクロ流体デバイスを用いた多重微小界面の構築と機能性化学反応への応用

研究課題名(英文) Construction of multiple micro interfaces using 3D microfluidic devices and application to functional chemical reactions

研究代表者

庄子 習一 (shoji, shuichi)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：00171017

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、微細加工技術を用いて多重界面やトラップ機構を持つマイクロ流体デバイスを作製し、これを化学合成反応に応用することによって、単一界面反応では困難であった沈殿反応や、反応効率の増加、複数試薬の同時反応による新規機能性材料の合成の実現を目的として研究を行った。これにより、タンパク質の単離や、アミノ酸 Schiff 塩基銅(II)錯体の効率的な合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の化学合成反応は、主にピーカワークの延長でプラント化が行われ、学術的には拡散律速に基づいてその設計がなされてきた。しかし、本研究結果が示した通り、反応場をマイクロサイズに制限し、界面反応を応用した場合、従来の常識では説明できない反応速度や合成結果を得られる事が分かった。また合成物の結晶化や単離も容易となり、これを産業界に応用した場合、従来では不可能であった効率的な化学合成反応が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we fabricate flow devices that enable microdroplets generation and multiple trapping as well as multiple interfacial flows. These devices were applied for chemical and biochemical synthesis. The purpose of this research is to achieve the synthesis of novel functional materials by the simultaneous reaction of various reagents. As a result, we succeeded in parallel protein crystal formation and realized efficient synthesis of amino acid Schiff base copper(II) complexes.

研究分野：マイクロ流体デバイス

キーワード：マイクロ化学合成

### 1. 研究開始当初の背景

従来の化学合成反応は、まずピカワークで各種基礎検討が行われ、それをもとに最も適当と思われる条件でプラント等が設計され、産業化が行われてきた。この条件はピカワークでの検討結果をベースとしており、試薬の分量やエネルギー効率の考え方はピカワークの域を脱するものでは無かった。また、近年ではソフトウェアシミュレーションによる化学合成デザインとその合成物質の同定が行われているが、シミュレーション環境を実際の実験環境で理想的に再現するには未だ無理があり、その乖離が問題となっていた。

### 2. 研究の目的

研究代表者のこれまでの研究および過去の他の研究者の研究実績から、微小界面においては非常に効率的に化学合成が進むことが示唆されていた。しかし、これまではデバイス形状やデバイス材料の制約から単一界面反応にとどまっていたため、応用可能な化学反応の種類が限られており、この特徴を利用した産業化はほとんど行われてこなかった。

そこで本研究では、微細加工技術を応用した新規マイクロ流体デバイスを用いて、化学反応では必須である有機溶剤の利用を可能とした新規デバイスを作製し、また、単一界面反応では困難であった反応効率の増加と、複数試薬の同時反応による新規機能性材料の合成・結晶化の検討を行う。

### 3. 研究の方法

#### 1) 有機ドロップレットの安定な作製のためのマイクロ流体デバイスの開発

主な化学合成反応は有機溶媒を利用して行われるが、従来のマイクロ流体デバイスの研究ではその加工の困難さからデバイス材料は主に PDMS、ガラス、シリコンに限られており、有機溶媒に耐久性が無いが、表面状態の安定性がないか、製作に非常にコストがかかるかのいずれかであり、実験系の形成は容易ではなかった。この問題を解決するため、本研究では PDMS 表面に安定的に CYTOP を塗り表面状態を安定化させる方法を確立し、有機溶媒の使用を安定的に作製可能とした(図1)

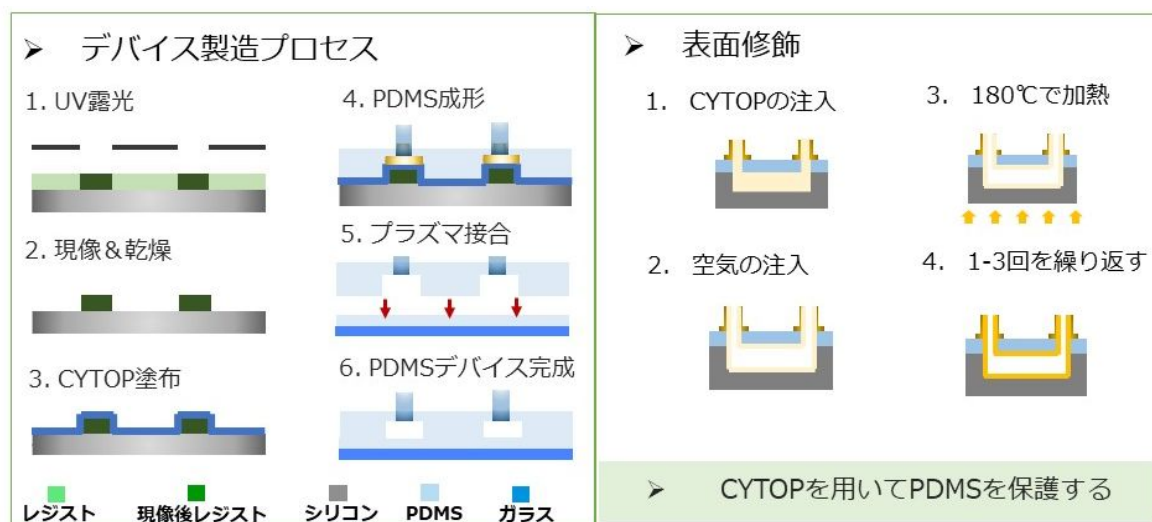


図1：マイクロ流体デバイスの製造方法と表面処理方法

#### 2) 生成物単離のための結晶化デバイスの開発

図2に示すような液滴トラップ型の新規流体デバイスを開発し、そこで合成物(タンパク質)を結晶化し単離が可能な技術を開発した。

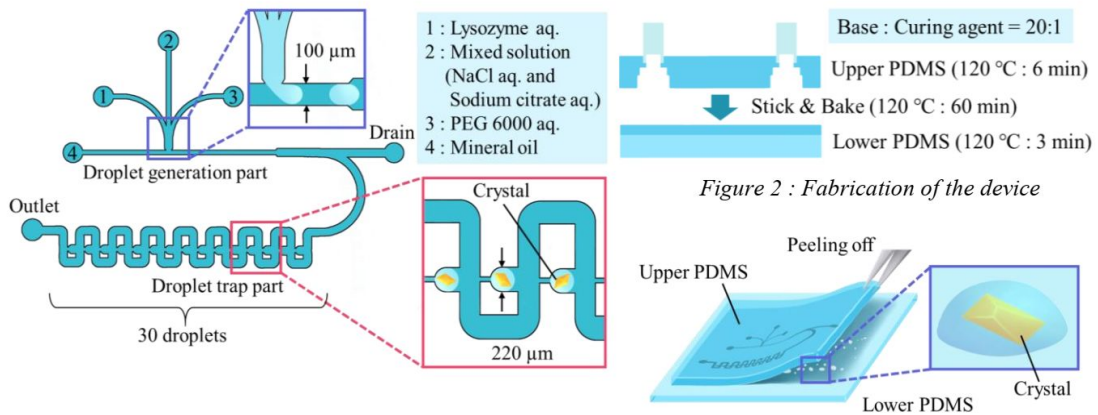


図2：液滴トラップ型結晶化デバイス

#### 4. 研究成果

##### 1) タンパク質の結晶化と分離・同定

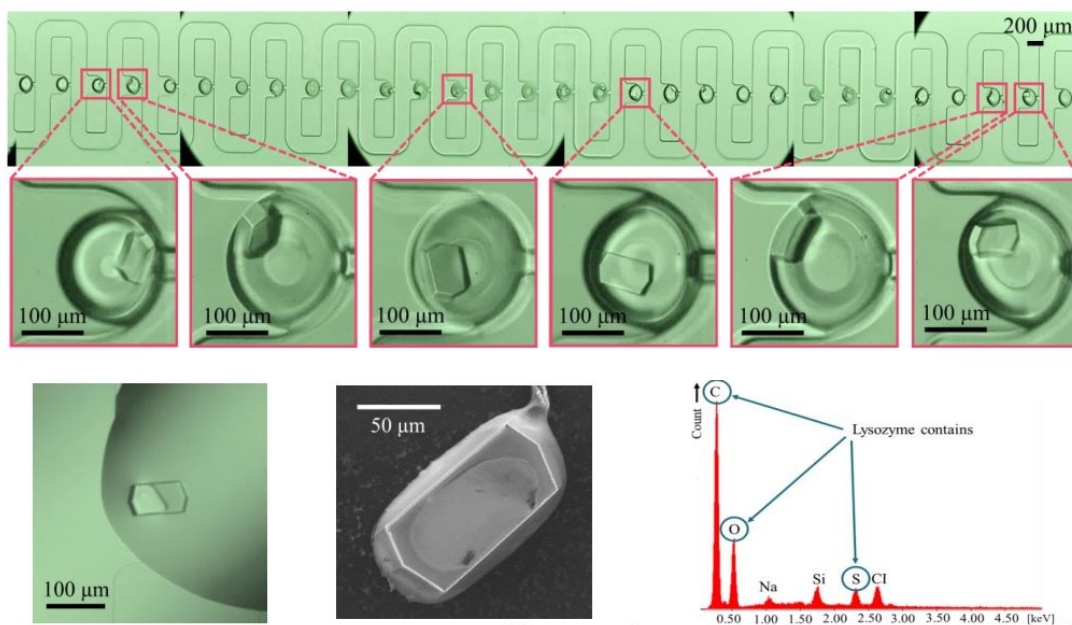
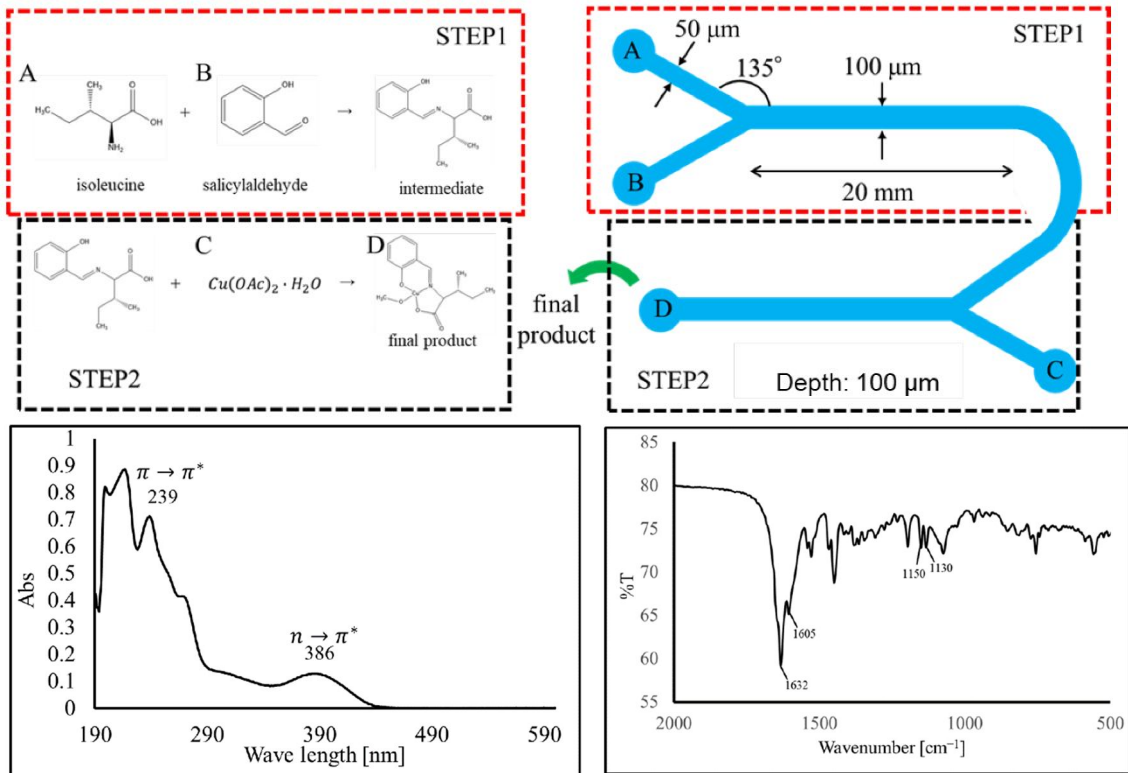


図3：タンパク質の結晶化と分離・同定

図3に示したように、タンパク質合成後の液体を液滴化し、一つずつトラップした後、結晶化し取り出すことによって、タンパク質の単離に成功した。これを同定することにより、タンパク質の結晶であることを確認した。

##### 2) マイクロ流体デバイスによる複数の界面反応を応用した実際の化学合成

マイクロ流体デバイスによる多重界面反応を応用して、アミノ酸シッフ塩基銅(II)錯体の効率的な合成に成功した。従来法(ピーカー法)では、40℃、4時間の反応条件下で合成されていたが、本研究ではマイクロ流体デバイスを応用して、室温(23℃)での20秒以下の反応時間での合成を可能にした。(図4)



IR Bands	Observed (cm <sup>-1</sup> )	Expected (cm <sup>-1</sup> )
C=N	1632	1615-1700
C-O	1130, 1150	1100-1300
C=O	1605	1550-1610

図4：多重界面反応を応用したアミノ酸シッフ塩基銅(II)錯体の合成と同定結果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Iizuka Ryo, Tahara Kentaro, Matsueda Anna, Tsuda Soichiro, Yoon Dong Hyun, Sekiguchi Tetsushi, Shoji Shuichi, Funatsu Takashi	4. 巻 187
2. 論文標題 Selection of green fluorescent proteins by in vitro compartmentalization using microbead-display libraries	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 108627 ~ 108627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bej.2022.108627	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shijo Seito, Tanaka Daiki, Sekiguchi Tetsushi, Ishihara Jun-ichi, Takahashi Hiroki, Kobayashi Masashi, Shoji Shuichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Dielectrophoresis-Based Selective Droplet Extraction Microfluidic Device for Single-Cell Analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 706 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi14030706	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 Otani Nao, Fayeulle Antoine, Nakane Daisuke, L'onard Estelle, Akitsu Takashiro	4. 巻 2
2. 論文標題 Synthesis, Identification and Antibacterial Activities of Amino Acid Schiff Base Cu(II) Complexes with Chlorinated Aromatic Moieties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Microbiology	6. 最初と最後の頁 438 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/applmicrobiol2020032	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 Mikwa Cyprian Chunkang, Toh-Boyo Gwendoline Mochia, Njong Romanus Nyako, Ndoye Bridget Ndosiri, Ndamyabera Christophe Adrien, Katsuumi Natsuki, Mitani Yuta, Nfor Emmanuel Ngwang, Akitsu Takashiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Bivalent metal complexes of a novel modified nicotinic acid hydrazide drug: Synthesis, characterization, and anti-tubercular studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 63 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5155/eurjchem.13.1.63-68.2183	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 Y. Onami, T. Kawasaki, T. Haraguchi, K. Tsukiyama, D. Moon, Y. Kitahama, T. Hosokai, H. Mastuzaki, H. Sakiyama, and T. Akitsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of dipeptide derivative Schiff-base Zn(II) complexes on lysozyme molecules damaged by means of IR-FEL irradiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Trends in Photochemistry & Photobiology	6. 最初と最後の頁 15 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nozaki Yoshito, Yoon Dong Hyun, Furuya Masahiro, Fujita Hiroyuki, Sekiguchi Tetsushi, Shoji Shuichi	4. 巻 331
2. 論文標題 Validation of droplet-generation performance of a newly developed microfluidic device with a three-dimensional structure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors and Actuators A: Physical	6. 最初と最後の頁 112917 ~ 112917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.sna.2021.112917	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 Tanaka Daiki, Kajiya Satsuki, Shijo Seito, Yoon Dong Hyun, Furuya Masahiro, Nozaki Yoshito, Fujita Hiroyuki, Sekiguchi Tetsushi, Shoji Shuichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Efficient Generation of Microdroplets Using Tail Breakup Induced with Multi-Branch Channels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3707 ~ 3707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26123707	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 Yoshimura Hibiki, Tanaka Daiki, Furuya Masahiro, Sekiguchi Tetsushi, Shoji Shuichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Controlling Microdroplet Inner Rotation by Parallel Carrier Flow of Sesame and Silicone Oils	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 9 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi13010009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akitsu Takashiro, Kuroda Yuto, Suda Shintaro, Furuya Tetsundo, Haraguchi Tomoyuki, Unno Masaki	4. 巻 888
2. 論文標題 Weakly Non-Covalent Docking of Amino-Acid Schiff Base Zn(II) Complex to Lysozyme	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Key Engineering Materials	6. 最初と最後の頁 105 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4028/www.scientific.net/KEM.888.105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ui Atsushi, Furuya Masahiro, Arai Takahiro, Shirakawa Kenetsu	4. 巻 59
2. 論文標題 Measurement of forced convection subcooled boiling flow through a vertical annular channel with high-speed video cameras and image reconstruction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Science and Technology	6. 最初と最後の頁 148 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00223131.2021.1954561	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Daiki, Sawai Shunsuke, Hattori Shohei, Nozaki Yoshito, Yoon Dong Hyun, Fujita Hiroyuki, Sekiguchi Tetsushi, Akitsu Takashiro, Shoji Shuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Microdroplet synthesis of azo compounds with simple microfluidics-based pH control	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 38900 ~ 38905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ra06344d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Shohei, Tang Chenghe, Tanaka Daiki, Yoon Dong Hyun, Nozaki Yoshito, Fujita Hiroyuki, Akitsu Takashiro, Sekiguchi Tetsushi, Shoji Shuichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of Microdroplet Generation Method for Organic Solvents Used in Chemical Synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5360 ~ 5360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25225360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chunkang Cyprian M., Ikome Iris E., Nfor Emmanuel N., Mitani Yuta, Katsuumi Natsuki, Haraguchi Tomoyuki, Akitsu Takashiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Success or Failure of Chiral Crystallization of Similar Heterocyclic Compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5691 ~ 5691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25235691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 庄子習一	4. 巻 19
2. 論文標題 電子工学を基盤とした化学・生化学研究の流れと今後	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学とマイクロ・ナノシステム学会誌	6. 最初と最後の頁 35-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akitsu Takashiro, Onami Yuika, Katsuumi Natsuki	4. 巻 3
2. 論文標題 Do Thermally Mild Chemical Reactions (for Avoiding Fire Accidents) Give Rise to Unexpected Products?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Edelweiss Chemical Science Journal	6. 最初と最後の頁 15 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33805/2641-7383.118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Hikaru Katada, Juro Oshima, Takashi Kasahara, Yutaro Yamada, Shuichi Shoji, Jun Mizuno,
2. 発表標題 Studies on Stretchable Organic Light-Emitting Material Based on Liquid Organic Semiconductor
3. 学会等名 35th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 Hitoshi Masago, Hiro Nodaka, Kazuma Kishimoto, Alaric Yohei Kawai, Shuichi Shoji, Jun Mizuno
2. 発表標題 Nano-Artifact Metrics Chip Mounting Technology for Edge AI Device Security
3. 学会等名 17th International Microsystems, Packaging, Assembly and Circuits Technology Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shengqi Zheng, Daiki Tanaka, Hiroyuki Fujita, Takashiro Akitsu, Tetsushi Sekiguchi, Shuichi Shoji
2. 発表標題 Selective Chemical Products Separation from Organic Micro Droplets Using Surfactant Free Single Micron Droplet Generation
3. 学会等名 The 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahi Kobayashi, Daiki Tanaka, Takashiro Akitsu, Tetsushi Sekiguchi, Shuichi Shoji
2. 発表標題 High Speed and Room Temperature Synthesis of Amino Acid Schiff Base Copper Complex Using Microfluidic Device
3. 学会等名 The 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Aya Miyazaki, Daiki Tanaka, Tetsushi Sekiguchi, Masahiro Furuya, Shuichi Shoji
2. 発表標題 Efficient Protein Crystallization and Damageless Extraction Flow Device Using Multi-Microdroplet Trapping Structure
3. 学会等名 The 26th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 K. Kishimoto, K. Miwa, A. Suzuki, I. Yamaguchi, Y. Kodama, O. Suebsamarn, S. Shoji, K. Izumi, J. Mizuno
2 . 発表標題 Fabrication of Micropatterned Fish Scale Collagen Scaffold Using Soft Lithography for Oral Mucosa Tissue Engineering
3 . 学会等名 International Conference on Electronics Packaging (ICEP 2021) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 A.Y. Kawai, S. Kataza, S. Shoji, J. Mizuno
2 . 発表標題 Study of Atomic Layer Deposition of hafnium oxide as an insulation layer on Cu for potential flip chip integration
3 . 学会等名 The IEEE CPMT Symposium Japan 2021 (ICSJ 2021) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Seito Shijo , Daiki Tanaka , Masahiro Furuya , Tetsushi Sekiguchi , Shuichi Shoji
2 . 発表標題 Stable Generation of Single-Micron Droplets and Highly Efficient Encapsulation of Cells by Multi-Branch Channels
3 . 学会等名 The 35th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 H. Yoshimura , D. Tanaka , T. Sekiguchi , S. Shoji
2 . 発表標題 Microdroplet Inner Rotation Control by Parallel Carrier Flow of Different Oils, Sesame and Silicone
3 . 学会等名 The 25th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS 2021) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Shoji
2. 発表標題 High Throughput Micrometer Scale Droplets Devices
3. 学会等名 The 21st International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Muta, K. Saito, R. Iizuka, W. Kawakubo, D.H. Yoon, M. Ito, Y. Hatada, T. Sekiguchi, S. Shoji, T. Funatsu
2. 発表標題 Deformability-Based Microfluidic Microdroplet Sorting as a Screening Method for Single Agarolytic Bacterial Cells
3. 学会等名 The 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2020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	水野 潤  (mizuno jun)  (60386737)	早稲田大学・ナノ・ライフ創新研究機構・上級研究員(研究院教授)    (32689)	
研究分担者	関口 哲志  (sekiguchi tetsushi)  (70424819)	早稲田大学・ナノ・ライフ創新研究機構・上級研究員(研究院教授)    (32689)	
研究分担者	秋津 貴城  (akitsu takashiro)  (80348812)	東京理科大学・理学部第二部化学科・教授    (32660)	

6. 研究組織（つづき）

	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	古谷 正裕  (furuya masahiro)  (80371342)	早稲田大学・理工学術院・教授    (32689)	

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