

論文内容の要旨

論文題目 Development of Chaotic Micro-Mixer Using Magnetic Beads
(磁性粒子を利用したカオスのマイクロ混合器の開発研究)

氏名 鈴木 宏明

1. 背景

分子生物学の分野では、生体分子混合溶液の中から特定の細胞や DNA を分離・抽出する目的で、磁性粒子(Magnetic Beads)が利用されている[1]. これは、通常、直径数ミクロン程度のポリマー製の球形粒子で、酸化鉄などの強磁性の微粉末が配合されている。これらの粒子表面に、特定の生体分子をターゲットとした抗体をコーティングすると、抗原・抗体反応により目的の分子のみを粒子表面に付着させることが可能となる。付着した分子は、永久磁石を用いて混合溶液中から分離される。

この生体分子分離システムを Lab-on-a-Chip や μ -TAS のチップ上に集積化する場合、磁性粒子の混合(攪拌)が重要な問題となる。マイクロスケールの流れ場は超低レイノルズ数($Re \ll 1$)であるため、マクロスケールにおける混合促進機構である乱流やはく離が発生しない[2]. 特に、磁性粒子や生体分子などの巨大分子(直径 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ 程度)では、ブラウン運動による分子拡散の効果が極端に小さくなるため、効率的に混合を促進する新しい手法が必要となる。

本研究では、マイクロマシン技術を応用し、磁力を利用したカオスのマイクロ混合器の開発を行った[3]. すなわち、シリコン基板上に、マイクロ電極およびマイクロ流路を集積化したデバイスを作製し、制御信号により変動磁場を与えることで、流路中に混入した磁性粒子を効率よく攪拌する手法を開発した。より効率のよい攪拌を実現するために、カオス理論を用い、数値シミュレーションから混合器のデザインおよび入力信号を決定した。これにより、磁性粒子の生体分子への付着確率が大幅に改善されることが期待される。

2. 基本デザイン

本研究で開発したマイクロ混合器は、シリコン基板に埋め込まれた導線と、基板上に形成された流路から成る(図1a). 流路の入口は二つあり、片方からは磁性粒子を含む溶液が、もう一方からは純水(最終的には生体分子を含むバッファ)が導入され、混合部手前で合流する。外部擾乱がなければ、磁性粒子は殆ど拡散しないため、粒子を含まない液層側には移動せず下流に流される。しかし、混合部に設置したマイクロ電極群に制御信号を与えることにより局所的な変動磁場を発生させ、磁性粒子を攪拌し、粒子の混合を促進する。図1(b)に磁場発生の基本原則を示す。基板に埋め込まれた、平行する2本の導線にそれぞれ対向する方向に電流を与えると、ビオ・サバールの法則に従って図中のベクトル場に示されるような磁場が形成される。このとき、流路中に含まれる磁性粒子は、平行する導線の内側エッジに引き寄せられる。混合器の設計に先立って、このデザインにおいて発生される電磁力および磁性粒子の終端速度を計算し、十分な力及び速度が得られるかを検証した。計算から、断面が $40 \mu\text{m}^2$ の埋

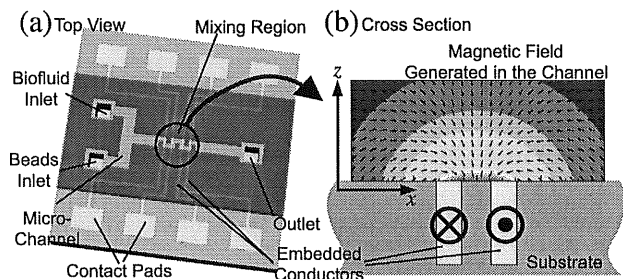


Fig. 1 Schematic diagram of the magnetic micro-mixer.
(a) Top view, (b) Cross sectional view and magnetic field.

め込み電極に 0.5A の電流を与えたとき、40 ガウス程度の磁場が発生し、そのとき磁性粒子に 10~50 $\mu\text{m/s}$ 程度の速度が誘起されることが確かめられた。

3. 製作プロセス

磁性粒子を操作するためには比較的大きな電流値 (~500mA) が必要であるため、電極の断面積を大きくする必要があり、一方、電極上に流路を形成するためには、表面は平坦でなければならない。これらの要請を実現するため、筆者らは、マイクロ加工技術を用いて電極形状のパターンにエッチングされた溝の内部のみを選択的に銅の電気めっきを施し、基板内に埋め込まれた高アスペクト比の電極を製作する手法を開発した。その後、エポキシ系フォトレジスト SU-8 により流路を形成し、カバーガラスを接着して閉流路を完成した。予備テストにおいて、線幅 20 μm 、深さ 40 μm の平行する 2 本の電極（電極間距離 20 μm ）に 0.5A の電流を与えたところ、流路を流れる水に混入された磁性粒子が電極間にトラップされ、粒子を操作するのに十分な電磁力が得られることが実験的に確認された。

4. カオス混合の数値シミュレーション

効率的な混合を実現するため、2 次元の数値シミュレーションを行い、粒子の軌跡がカオス的挙動を示す流路形状、電極形状及び制御信号を決定した。層流粘性流れにおけるカオスとは、ラグランジュ的に流れ場を見たとき、初期に近傍に位置する二要素間の距離が、時間と共に指数的に増大する系として定義される (Lagrangian Chaos)。二次元定常流はカオス的にはなりえないが、二次元周期または非定常流れ、三次元流れはカオス的になる可能性がある[3,4]。

粒子を操作する外力として、圧力変動や静電力、誘電力などを使用する場合は、引力および斥力の両方を発生することが可能となる。従って、サイドキャビティなどをもつ流路を作製し、(流体)粒子を、低速および高速領域間を往復させることにより、引き伸ばし・折り曲げを誘起させることができる[5,6]。この効果は、パイコね変換または馬蹄写像ともよばれ、カオスの兆候である[7]。しかし、電磁力を利用した場合、粒子に誘起される外力は引力のみであり、斥力は得られない。従って、低速領域に引き寄せられた粒子はそこに留まり、高速領域に戻すことができない。

この問題を解決するため、本研究では、図 2(a)に示される蛇行流路および平行配列の電極を考案した。図は流路の1ユニットを示し、数値計算中では x 方向に無限に反復する。ベクトルは蛇行流路中の定常速度場を、影の部分(1~4)は電極を表す。ここで、流路幅は 160 μm 、ユニット長さは 320 μm 、入口平均流速は 80 $\mu\text{m/s}$ とし、このとき流路幅で定義されるレイノルズ数は 1.3×10^{-2} である。

図 2(b)に、各電極に与える制御信号 (Phase Shift Control) を表す。例えば、位相(iv)では、電極 3 および 4 に対向する電流が印加され、流路中に混入された磁性粒子はそれらの内側に引き寄せられる(図 2a, 矢印①)。一方、位相(iii)では電極 2 および 3 に電流が印加され、低速領域に滞留している粒子が高速領域に戻される(矢印②)。このように電流

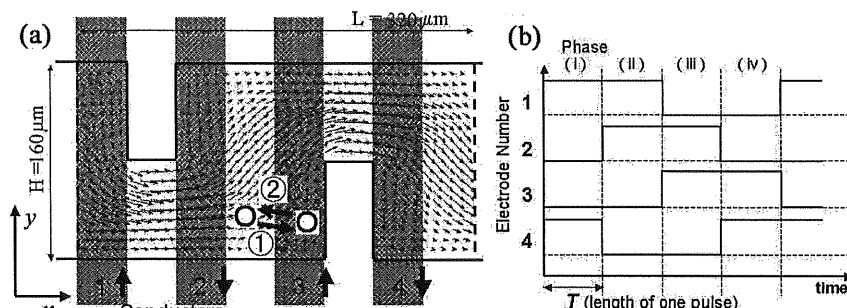


Fig. 2 (a) A unit of 2-D serpentine channel and parallel electrode configuration. (b) Phase shift control signal.

を与る電極のペアを順次シフトしていくことにより、擬似的な斥力を得る。

計算は one-way coupling で行った。はじめに商用 CFD コード(CFDRC)によりチャンネル内の定常流れ場を解き、その流れ場中に投入された磁性粒子(流体からの粘性抗力と電磁力を受ける)の軌跡をラグランジュ的に追跡した。粒子の緩和時間は $\tau_p \sim 10^{-7}$ であり、流れ場の時間スケール($\sim 1s$)に対して非常に小さい。従って、粒子の軌跡は、粒子の存在位置における流体の局所的な速度と、外力(磁力)によって誘起される定常速度のベクトル和を、4次のルンゲクッタ法で積分することによって得た。

初期に流れ場中の小領域内に格子状に配置した 7800 個のトレーサを一定時間追跡すると、粒子に働く外力が流体の粘性抵抗のみ(磁力なし)のときは、粒子は流れ場の流線に完全追従し、拡散は起こらない(図 3a, 影の部分は初期条件)。しかし、Phase Shift Control を与えた場合(駆動周波数 4Hz, 対応するストローハル数 8 前後、磁力による最大誘起速度と流体の平均流速の比 $u_{p, max}/V$ は 0.5~1.5 のとき)、粒子群の引き伸ばし・折り曲げが繰り返し発生し、数周期後にはカオス的なパターンを形成する(図 3b)。粒子間距離の指数的な発散を表すリアプノフ指数を計算したところ、同様の周波数域で正の値をとり、定量的にもカオス的であることが示された。このような領域では、磁性粒子と磁性を持たない粒子(生体分子など)の付着確率が増加することを示した。

図 4 に、引き伸ばし・折り畳み発生メカニズムを示す。図 4(1)では、電極1および2に電流が印加され、それらの方向に向かう電磁力が磁性粒子に誘起される。このとき、流路中心付近では流速が大きいので、粒子群は流され続ける(図 4(2), 矢印②)。しかし、より流路壁に近い低速部分に位置する粒子群は、磁力が勝るため、障害物背面のコーナー付近に引き寄せられる(同図, 矢印①)。その結果、粒子群の折り曲げが起こる。電流が停止し、粒子群が下流に輸送されると、流れ場のせん断によって折り曲げられた部分が引き伸ばされる(図 4(4)~(5))。以上のプロセスが繰り返し行われることにより、粒子群は図 3b にみられるようなカオス的なパターンを示す。

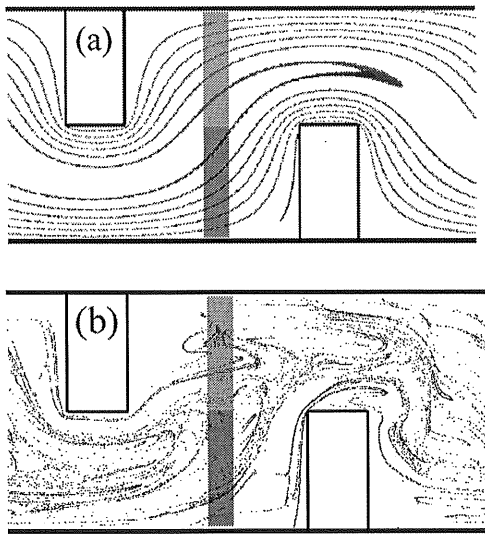


Fig. 3 Deformation of a lump of magnetic beads. (a) No perturbation and (b) with phase shift control.

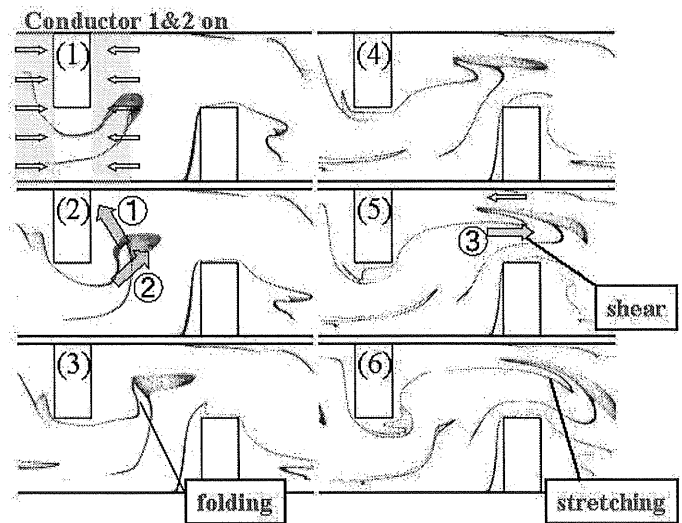


Fig. 4 Dominant mechanism to create stretching and folding.

5. 蛇行流路を持つマイクロ混合器とその可視化実験

上記の数値シミュレーションで予測されたカオス的な混合過程を実証するために、マイクロ混合器を試作した(図 5)。本デバイスでは、図3に示されるユニットが流れ方向に4ユニット繰り返される。数値計算と同様、ユニット

長さ $320\mu\text{m}$, 流路深さ約 $35\mu\text{m}$, 電極幅と電極間距離はともに $40\mu\text{m}$ である. 同図中に見られるように, 磁力を印加しない場合は, 粒子拡散は全く起こらず, 粒子群の境界面が下流に至るまではっきりと観察される. 一方, 位相シフト信号を与えると, 流路下半分に投入された粒子群は, 変動磁場によって攪拌される(図 6a). このとき, 混合部下流域では, 磁性粒子が流路全体に広がり, スパン方向に一様に分散している様子が確認された(図 6b). 電極 1 及び 2 に電流が与えられたときに注目してみると, 図 4 に示した数値計算と同様の引き伸ばし・折り畳みパターンが観察され(図 7), 流路中でも同様のカオス的な混合が実現されている可能性が示された. 蛍光磁性粒子を用いた粒子運動の 2 次元 PTV 画像計測を行ったところ, 磁場による粒子の誘起速度, カオス流れ場における粒子の平均速度分布, 位相平均速度分布も数値シミュレーションとよい一致を示し, 数値計算により検証したカオス的な粒子運動が, 実際の混合器中でも再現されていることが確かめられた.

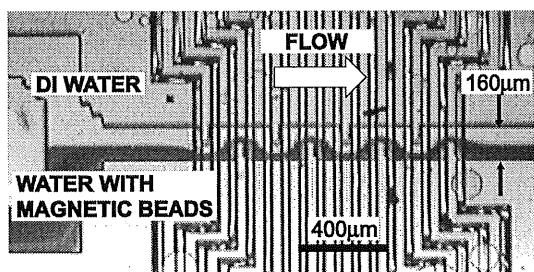


Fig. 5 Fabricated magnetic micro-mixer with a serpentine shaped channel.

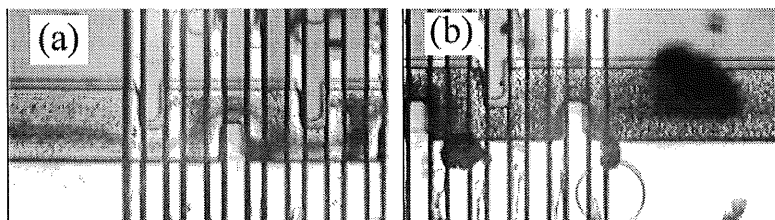


Fig. 6 (a) Mixing pattern when the phase shift signal is applied. (b) Particles spread all over the channel.

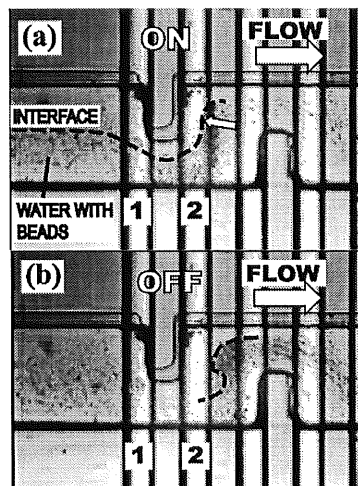


Fig. 7 Deformation of the particles installed in the lower half of the channel. (a) Folded pattern, which corresponds to Fig. 4(2). (b) Stretching process by shear, which corresponds to Fig. 4(5).

6. まとめ

磁性粒子をマイクロ流路中で効率的に攪拌する目的で, MEMS 技術を応用し, 埋め込み型マイクロ電極及び流路を集積化した混合デバイスを開発した. 数値シミュレーションにより, 蛇行流路および平行配列の電極に位相シフト信号を与えた場合, 磁性粒子群の引き伸ばし・折り畳み効果が生じ, カオス的な粒子運動が誘起されることが示された. 数値シミュレーション結果を基に設計した混合器を試作し, 粒子運動の可視化および画像計測を行ったところ, 数値シミュレーションと同様の混合パターンが観察され, 粒子のカオス的な混合過程が確認できた.

参考文献

- [1] B. Sinclair, The Scientist 12(13), 1998, pp.17.
- [2] C. M. Ho, IEEE Proc. MEMS '01, pp.375-384.
- [3] J. M. Ottino, Cambridge University Press, 1989.
- [4] J. M. Ottino, Ann. Rev. Fluid Mech., 1990, pp. 207-53.
- [5] Y. K. Lee et al., IEEE MEMS '01, pp. 483-486.
- [6] J. Deval et al., Proc. IEEE Proc. MEMS '02, pp. 36-39.
- [7] 合原一幸, サイエンス社, 1990.