

[別紙 2]

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 鈴木 宏明

本論文は, "Development of Chaotic Micro-Mixer Using Magnetic Beads" (和訳「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」) と題し, 6章より成っている。

近年のマイクロ加工技術の急速な発展に伴い, 従来の生化学分析プロセスをチップ上にマイクロ化・集積化する研究が注目を集めている。システム全体の微小化・自動化により, 必要サンプル量の大幅削減, 人的労力の削減, 分析時間の大幅短縮, さらには, 微細デバイスのみ可能な高付加価値(単一生体分子の操作, 検出など)などの利点が期待されている。このようなシステムでは, 主に媒体として液体(水)を扱うため, 微小スケールでの液体の輸送・制御が非常に重要な課題となる。なかでも, 微小スケールにおいてはレイノルズ数が非常に小さいため, 流体や混入物質の混合が非効率的となる。本論文は, 抗原抗体反応を基にした磁性粒子による細胞の選択分離プロセスをマイクロ化した際の, 磁性粒子と標的細胞の混合促進手法に関する研究を行ったものである。デバイスの製作はマイクロ加工技術を利用し, また混合手法はカオス混合の概念を用いて, より高効率の混合を実現するマイクロデバイスの設計・試作・評価を行った。

第一章は序論であり, 近い将来, 化学プロセスや医療研究・臨床診断に大きな変化を与えるであろうマイクロ生化学分析システムの利点を概観し, そのなかで抗原抗体反応を基にした磁性粒子による細胞分離プロセスについて述べている。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等を分離・抽出する目的で, 抗体タンパク質を塗布した磁性粒子が用いられる。抗原抗体反応により目的細胞のみをラベル付けし, 磁石によってそれらを選択分離するという手法である。この分離システムを微小化する場合, マイクロスケールの流れ場は低レイノルズ数($Re < 1$)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せず, 磁性粒子と細胞の混合(攪拌)が重要な課題となると述べている。特に, 磁性粒子や細胞などは直径が $1\sim 10\mu\text{m}$ 程度であるが, ブラウン運動による拡散係数は粒子直径に反比例するため, 分子拡散の効果が極端に小さくなる。従って, より効率的に混合を促進する新しい手法が必要であると述べている。そこで, 粘性流れにおけるカオス混合の概念を紹介し, マイクロスケールにおける混合手法として有効なツールとなり得ることを指摘している。

第二章では, 磁性粒子を利用したマイクロ混合器の基本設計について述べている。磁性粒子をマイクロ流路内で混合する目的で, シリコン基板上にマイクロ電極群を形成し, それらに制御信号に基づく電流を導くことにより, 局所的変動磁場を発生させ粒子を攪拌する手法を提案している。そのためには, 電極が発生する磁場が磁性粒子に十分な誘起速度を与える必要があるため, まず磁性粒子のヒステリシス曲線を測定し磁氣的な物性値を求め, それに基づいてマイクロ電極により発生される磁場, そして磁性粒子にかかる磁力および誘起速度を理論式より求めている。その結果, 数十ミクロン四方の断面を持つ電極に 500mA

程度の電流を与えた場合、磁性粒子に毎秒数十ミクロンの速度を誘起できることを明らかにしている。またスケール効果についても議論し、デバイスのサイズは小さい程、相対的に大きな誘起速度が得られることを示している。

第三章では、混合デバイスの製作プロセスについて述べている。フォトリソグラフィを基本としたマイクロ加工技術を用いた、マイクロ電極群及びマイクロ流路を集積化したデバイスの製作手法を詳細に述べている。製作行程における技術的課題として、二つの新たな方法を確立している。ひとつは、基板に埋め込まれた高アスペクト比のマイクロ電極の製作法であり、磁性粒子の操作に十分な磁界を得るために必要な電流を与えることを可能にしている。もうひとつは、SU-8 フォトレジストを用いたボンディング手法である。通常の接着剤等を用いた場合はマイクロ流路を詰まらせる可能性があるが、感光性の材料を接着剤として用いることにより、はみ出た不用部分を除去できる手法を開発している。予備テストとして、試作した直線流路のデバイスに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を実験的に確認している。

第四章では、数値シミュレーションを行い、磁性粒子を効率的に混合するための流路・電極形状および制御信号を提案している。効率的な混合を実現するため、カオス混合の概念を導入している。流れをラグランジュ的に観察した場合、系に引き伸ばし・折り畳みの機構が内在すればカオス的な混合状態が得られる。粒子の軌跡をカオス的にするためには、流れ場の流線を横切る方向に往復させることにより、速度勾配を利用して引き伸ばし・折り畳みを誘起できると述べている。しかし、磁力を利用する場合は、引力のみで斥力が得られない。そこで、二次元の蛇行形状流路を採用し、電流を与える電極を順次シフトすることにより擬似的な引力・斥力を発生させ、カオス的に攪拌する方法を提案している。二次元数値シミュレーションを用いて、流路中の磁性粒子の軌跡を計算し、最適な混合状態が得られる制御パラメータを検討している。粒子群の運動過程から、引き伸ばし・折り畳みの機構が得られ、最適な周波数では複雑な混合パターンが得られることを示している。また、カオス性の評価手法であるポアンカレマップとリアプノフ指数を用いて、定量的にも粒子運動がカオス的となることを確認している。このような制御信号の周波数領域では、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明らかにしている。

第五章では、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、第四章で設計したマイクロ混合器を試作、評価している。まず、磁性粒子運動の可視化により、外部擾乱がない状態ではまったく粒子混合が得られないが、変動磁場を与えた場合、粒子群に複雑な運動が誘起され、下流域では良好な混合状態が得られることを示している。数値シミュレーションの結果と比較して、同様な引き伸ばし・折り畳みパターンが観察され、製作した流路中においてもカオス的な混合が実現されていることを示している。後段では、蛍光磁性粒子を用いた粒子運動の2次元PTV画像計測を行い、磁場による粒子の誘起速度を測定し、理論値と一致することを示している。また、混合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のよい一致を確認し、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を明らかにしている。

第六章は結論であり，本論文で得られた成果をまとめている

以上，本論文では，マイクロ加工技術を利用し，マイクロ流路内において磁性粒子を攪拌・混合するデバイスの先導設計，試作およびその評価を行った．埋め込み型電極及びマイクロ流路を集積化したマイクロデバイスの製作手法を確立し，磁性粒子を操作できることを示した．数値シミュレーションにより磁性粒子のカオス的混合が得られる混合器のデザインを決定し，それに基づいて試作したデバイスにおいてもシミュレーションで予測された混合状態が得られることを確認した．本論文で製作したデバイスの基本デザインは，磁性を持つ粒子の操作や分離など，他の目的にも応用可能であることを指摘している．また，本論文において提案された蛇行流路と変動外力を組み合わせた新しい粒子の混合手法は，静電力や誘電力など他の制御外力を利用した場合にも応用可能であり，汎用性の高いものである．従って，本論文は，マイクロ生化学分析分野のみならず，微小スケールの熱流体制御手法についての新たな知見を加えるもので，熱流体工学をはじめ機械工学の上で寄与するところが大きい．

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる．