

補助事業番号 2021M-130

補助事業名 2021年度 高効率血液成分分離のための携帯型チップデバイスの開発補助事業

補助事業者名 防衛大学校 システム工学群 機械システム工学科 マイクロマシン講座 洞出 光洋

1 研究の概要

病気の診断やそのリスクの把握は、疾病の早期発見や最適治療の選択性に繋がるため、社会生活を送る上で重要な事項の一つとなっている。様々な検査方法が開発されているが、血液を基に診断する手法に着目した。血液検査においては、事前に血液を遠心分離させ成分ごとに分ける必要があり、それらは医療機関等で実施している。そこで本補助事業では、病気の診断や早期発見、さらに過疎地や介護施設での病気診断といった、現在の健康の保持・推進への意識と高齢化社会に適した新しい診断モデルを実現することに貢献したいと考え、血液の成分分離の簡略化に挑戦する。具体的には持ち運び可能なチップタイプのデバイスを用いてバッテリーレスでその場で成分分離する取り組みを実施する。デバイス内にはナノマイクロスケールの微小な流路を形成し、特に流路の形状を工夫するアプローチにより、分離性能の向上を目指していく。

2 研究の目的と背景

血液を成分ごとに分けるには医療機関等で遠心分離機を用いる必要があり、例えば出張診断で血液採取を行っても、その検査結果は後日でないと把握できない。また遠心分離機は高価で持ち運びできる装置ではない。そこで本事業では持ち運び可能であり、さらにその場で血液の成分分離が可能となる手法や装置開発を実施したい。血液分離可能な小型のポータブルタイプのデバイスで血液分離を実現することで、血液採取したその場で診断結果の提示を直ちに行うことが実現できる。その他にも、過疎地への医師の派遣、介護施設内で検査の実施等も対応可能である。

本事業では血液の成分分離という診断に必要な不可欠な行程に着目し、医療施設でなければ血液分離できない問題を解決することを目的とし、小型のポータブルタイプの血液分離装置の開発を目指していく。具体的には、申請者がこれまでの精密加工技術で培った毛細血管と同等スケールの微小な流路をデバイスに組み込み、要素技術となる、成分分離に必要な設計論の確立を行う。例えば、血漿成分のみ抽出するための流路の設計値(流路幅、高さ、形状)の提示や、高速カメラを用いた微粒子計測等で性能評価を行う。装置開発に必要な最適設計という要素技術の確立には、機械が工学を専門とする研究者でなければ達成できない。申請者は最も得意とする、微細加工技術に加え、ロボット技術を用いて細胞操作・解析をこれまで実施してきた経験を活かし、本事業では少量サンプルから血液の成分分離を効率よく実施するためのパラメータ取得を行っていく。

3 研究内容

(1) 流路製作のための加工技術確立

基盤技術として、ミクロンオーダーの流路を精密に製作する必要がある。ミクロンオーダーの精密加工方法として、半導体プロセスの採用が望ましいと考えた。しかし半導体プロセスの場合はその特徴として平面方向の加工自由度は高いが、高さ（深さ）方向の加工自由度が低いという課題が挙げられる。例えばピペットのような先端に向かって細くなる流路を形成しようとした場合、平面方向の線幅を徐々に狭めることは容易であるが、流路の高さを徐々に低くするような形状の実現は非常に困難である。高価な加工装置が必要であり、工程も複雑となる。そこで本項目では高さの方向の加工自由度を上げることを目的とした。最終的に加工条件を最適化することで、500nm~20 μ mの異なる高さを有する段差を加工することが可能になった。

(2) 成分分離のためのマイクロ流路開発

本事業では大きくわけて二通りの設計指針で実施した。1つは図1に示すように細い流路の途中でチャンバと呼ばれる小部屋を配置する手法である。自然界で例えると、川の途中で湖が存在している状況と似た環境をイメージした設計であり、川が流路、湖がチャンバに相当する。川の流れが速くても湖到達すれば流れが遅くなるのと同じ効果を期待した設計である。

もう1つの方法は流路の線幅を変えることで、物理的に対象物をトラップさせる方法である。例えば図2に示すように赤血球は通過できない流路幅をあらかじめデザインしておくことで、血漿成分のみを通過し、フィルターの役割を期待したものである。液体成分のみの回収や、液体以外の対象物の捕獲や、濃度調整に用いることにも期待できる。

上記に示したように、対象物のサイズに応じて回収する設計を進めた。その他チャンバやトラップ機構を組み込む以外の手法も検討した。いずれの手法もチャンバと同様に流れの変化を期待した設計や、物理的な操作を期待した設計であり、設計指針という観点からは二通りに分類される。

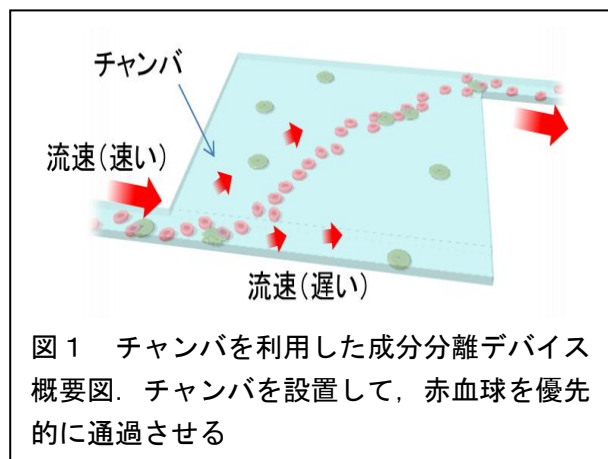


図1 チャンバを利用した成分分離デバイス概要図。チャンバを設置して、赤血球を優先的に通過させる

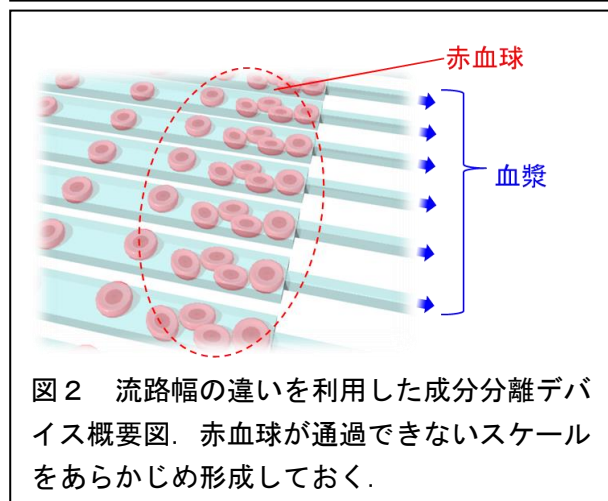


図2 流路幅の違いを利用した成分分離デバイス概要図。赤血球が通過できないスケールをあらかじめ形成しておく。

(3)成分分離性能評価

上記(2)で紹介したチャンバを利用した成分分離デバイスを製作し、粒子径、や注入速度のパラメータを振り分けて挙動を確認した。結果として、粒子径が小さい直径 $10\mu\text{m}$ よりも粒子径が大きい直径 $45\mu\text{m}$ の粒子の方がチャンバ内を通過する時間が長いことが確認できた。流速 $100\mu\text{l}/\text{min}$ では5倍以上の時間がかかっていた。すなわち図3に示すように、粒子径が大きくなるほど通過時間が大きくなるため、粒子径の小さな物質程先に抽出することが可能であることが確認できた。チャンバ1つでは効果が弱いですが、直列に複数個繋ぐことで効果をより高めることが可能である。また、流速を低くし、ある特定の閾値を下回ると、チャンバ内でトラップすることができた。直径 $45\mu\text{m}$ の粒子では、 $8.0\mu\text{l}/\text{min}$ 以下でチャンバ底面に粒子が付着した。以上の結果からも流速の最適化で分離の効果をより引き出すことも可能であることが確認できた。

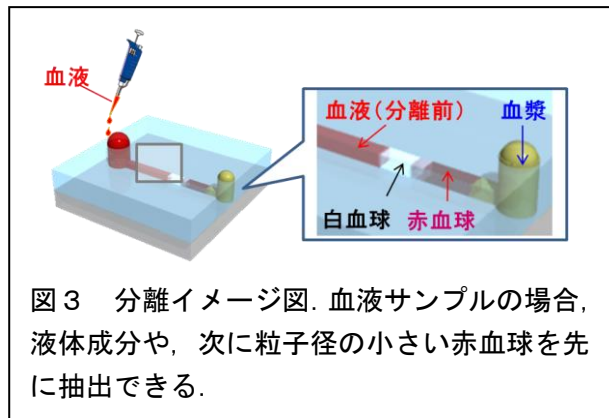


図3 分離イメージ図. 血液サンプルの場合、液体成分や、次に粒子径の小さい赤血球を先に抽出できる。

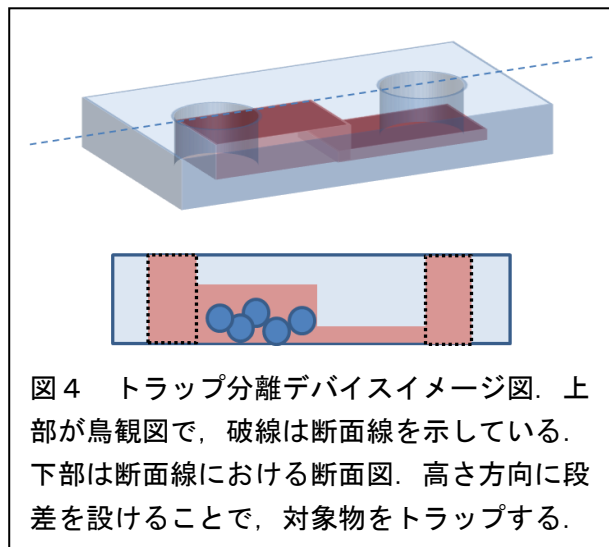


図4 トラップ分離デバイスイメージ図. 上部が鳥観図で、破線は断面線を示している。下部は断面線における断面図。高さ方向に段差を設けることで、対象物をトラップする。

また上記(2)で紹介した物理的に対象物をトラップするデバイスも製作し、分離性能について評価した。当初は図2のように流路の幅を細くすることでトラップする方式を検討していたが、図4のように高さを低くする方式を採用した。平面方向よりも高さ方向を利用することで、チップデバイスの単位面積あたりのトラップ効率を上げることができる、そのためチップをさらに小型化することも可能となる。こちらのデバイスに関しては直径 $10\mu\text{m}$ の粒子の場合、トラップ失敗0個に対して1000個以上トラップに成功するなど、かなり高い効果を確認することができた。このデバイス実現においては、上記(1)で実施した高さ方向の微細加工技術の確立を実施したことで可能になった。要素技術である加工そのものも非常に重要であり、本事業では基礎の工程から見直しているところも特徴である。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

チップタイプの小型デバイスでも、遠心分離機なしで粒子径の違いで分離する、あるいは液体成分だけを抽出することが技術的に可能であることが確認できた。血液サンプルを用いて実際に医療に用いる場合、臨床等の課題を解決する必要があるが、近い将来本研究の成果が活用できることを期待したい。また、その他の微小対象物の分離等にも応用が期待できる。例えばスクリーニングと呼ばれる、治療に使える新たな物質を抽出する工程があるが、粒子径の違いでトラップする方式を採用すれば、スクリーニング効率を上昇し、結果として創薬に貢献できると考えられる。その他、直径10 μm の粒子は菌と同等のサイズであるため、菌の分離等にも応用が期待できる。医療分野や生化学分野への応用に繋がる成果が得られたと考えられる。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

ナノマイクロデバイスの生化学応用研究は、本来生化学分野に携わる研究者が得意な内容である。しかし、微細加工を専門とする研究者ならではのアプローチとして、デバイスの形状や材料を工夫するアプローチで、効果を高めることが可能になった。ただし本来のメリットである、大量生産が可能で安価な材料、顕微鏡での評価が容易に行える材料、さらに生体適合性に優れているという項目を喪失することなく今回は実現できている。また機械工学を専門とする研究者の多くは、応用まで展開することが難しい。これまでの研究経歴として、機械と生化学の両方を携わった経験が本事業の提案に至った。今後も機械工学ならではのアプローチで、特色のある生化学応用デバイスの開発を引き続き行っていきたい。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

・Research on fabrication method for floating structures using general photolithography with high versatility

Mitsuhiro Horade, Kei Yamada, Tasuku Yamawaki, Masahito Yashima

Journal of Micromechanics and Microengineering (2021.10)

DOI <https://doi.org/10.1088/1361-6439/ac2d9b>

・血液成分分離を目的とした微粒子トラップ用マイクロ流路デバイスの開発

洞出光洋, 宇佐川天力, 村上修一, 才木常正

2022年度精密工学会春季大会講演会 (2022. 3: 口頭報告)

・高効率成分分離のための多段マイクロ流路デバイスの開発

洞出光洋, 三須慶佑, 宇佐川天力, 山脇輔, 八島真人, 村上修一, 才木常正

ロボティクス・メカトロニクス 講演会 2022 (2022. 6: ポスター報告, 採択決定済)

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

該当なし

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

該当なし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名: 防衛大学校(ボウエイダイガッコウ)

システム工学群(システムコウガクゲン)

機械システム工学科(キカイシステムコウガクカ)

マイクロマシン講座(マイクロマシンコウザ)

住 所: 〒239-0814

神奈川県横須賀市走水1-10-20

担 当 者: 准教授 洞出光洋(ホラデミツヒロ)

担 当 部 署: マイクロマシン講座(マイクロマシンコウザ)

E - m a i l: horade@nda.ac.jp

U R L: <http://www.nda.ac.jp/~kqylab/horade.html>