

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4411390号  
(P4411390)

(45) 発行日 平成22年2月10日(2010.2.10)

(24) 登録日 平成21年11月27日(2009.11.27)

(51) Int.Cl.	F I	
GO1N 35/08 (2006.01)	GO1N 35/08	A
BO1D 57/02 (2006.01)	BO1D 57/02	
BO1J 19/00 (2006.01)	BO1J 19/00	321
BO3C 5/00 (2006.01)	BO3C 5/00	Z
B81B 1/00 (2006.01)	B81B 1/00	
請求項の数 3 (全 7 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2004-116467 (P2004-116467)  
 (22) 出願日 平成16年4月12日(2004.4.12)  
 (65) 公開番号 特開2005-300333 (P2005-300333A)  
 (43) 公開日 平成17年10月27日(2005.10.27)  
 審査請求日 平成18年10月5日(2006.10.5)

前置審査

(73) 特許権者 301021533  
 独立行政法人産業技術総合研究所  
 東京都千代田区霞が関1-3-1  
 (74) 代理人 100065215  
 弁理士 三枝 英二  
 (74) 代理人 100099988  
 弁理士 斎藤 健治  
 (74) 代理人 100108084  
 弁理士 中野 睦子  
 (74) 代理人 100115484  
 弁理士 林 雅仁  
 (72) 発明者 大家 利彦  
 香川県高松市林町2217番14 独立行政法人産業技術総合研究所四国センター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロ液流制御方法及び制御装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

物質が移動する 1つの電極穴2ともう1つの電極穴4を結び、液体で満たされた第1マイクロ流路、前記第1マイクロ流路と垂直に交差する液体で満たされたバッファ槽5と空の取り出し槽7を設けた液体で満たされた第2マイクロ流路、および前記第2マイクロ流路内に気泡を発生し得る気泡発生機構からなり、前記気泡発生機構がレーザ発生装置と発熱体を有し、前記の発熱体が前記第1マイクロ流路と前記第2マイクロ流路の交点の近傍かつバッファ槽5側の該第2マイクロ流路内部に設けられ、前記発熱体が前記レーザ発生装置からレーザを吸収して前記第2マイクロ流路内の液体を加熱して気泡を発生させることを特徴とする気泡発生機構を備えたマイクロチップであって、前記第2マイクロ流路における気泡発生により、前記第1マイクロ流路内の物質を前記第2マイクロ流路内の取り出し槽7側に移動させ得る、マイクロチップ。

【請求項2】

前記マイクロチップが電気泳動用、化学反应用又は分析用マイクロチップである請求項1に記載のマイクロチップ。

【請求項3】

請求項1または2に記載のマイクロチップを用いたマイクロ流路制御方法であって、物質が 1つの電極穴2ともう1つの電極穴4を結び、液体で満たされた第1マイクロ流路上を移動して、物質移動用の前記第1マイクロ流路と垂直に交差し、液体で満たされたバッファ槽5と空の取り出し槽7を設けた気泡発生可能な液体で満たされた第2マイクロ流

路の交点付近に移動したときに、前記第2マイクロ流路の内部であって、前記交点の近傍かつバッファ槽5側に設けた発熱体に、レーザ光をサブマイクロメートルからマイクロメートルの範囲で照射して気泡を発生させることを特徴とし、該交点付近に存在する物質を前記第2マイクロ流路内の取り出し槽7側に導くことを特徴とする、マイクロチップにおけるマイクロ液流制御方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、マイクロチップ及びマイクロチップにおけるマイクロ液流の制御方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

電気泳動や化学反应用、分析用のマイクロチップでは、直径数ミクロンから百数十ミクロン程度の細い流路が用いられており、その内部に水、各種水溶液、有機溶媒、各種化学薬品などの液体を入れて使用する。このようなマイクロチップ内部におけるマイクロ液流制御は非常に困難である。

【0003】

これまでに、ゴム等、弾性材の変形を用いるもの、蓋部品を物理的に移動させるもの、ポンプによる負圧を利用するもの（特許文献1）など数種類のマイクロバルブが開発されているが、これらは外部の駆動用ガス圧力を必要とし、マイクロチップとの接合部が大きな面積を占有する、装置が大がかりになるなどの問題があった。

20

【0004】

例えば電気泳動用マイクロチップでは、電荷を帯びた試料を用いることから、電氣的に液流あるいは液流内の試料を制御する技術が開発・実用化されているが、高電圧を複雑に制御する必要がある上、電極の設置スペースが大きいため、流路の設計自由度が低くなるという問題があった。

【特許文献1】特開2004-33919

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、電気泳動用、化学反应用、分析用などのマイクロチップにおいて、より簡便で、小型化に適したマイクロ液流制御技術を提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、以下のマイクロチップ及びマイクロチップにおけるマイクロ液流制御方法に関する。

【0007】

1. 物質が移動する少なくとも1つの第1マイクロ流路と、第1マイクロ流路と交差する第2マイクロ流路、第2マイクロ流路内に気泡を発生し得る気泡発生機構を備えたマイクロチップであって、前記第2マイクロ流路における気泡発生により、第1マイクロ流路内の物質を第2マイクロ流路内に移動させ得る、マイクロチップ。

40

【0008】

4. 物質が少なくとも1つの第1マイクロ流路上を移動して、物質移動用の前記第1マイクロ流路と気泡発生可能な第2マイクロ流路の交点付近に移動したときに、第2マイクロ流路内に気泡を発生させ、該交点付近に存在する物質を第2マイクロ流路内に導くことを特徴とする、マイクロチップにおけるマイクロ液流制御方法。

【0009】

以下、本発明をより詳細に説明する。

【0010】

50

本発明のマイクロチップは、電気泳動用、化学反应用、分析用などの用途に用いることができる。

【0011】

本発明のマイクロチップは、相互に交差する第1マイクロ流路と第2マイクロ流路を有する。第1マイクロ流路は1つでもよく、2以上であってもよい。少なくとも1個の第1マイクロ流路は第2マイクロ流路と交差する。

【0012】

マイクロチップにおける各流路は、バイオ用分析・試料処理流路、化学分析流路などとして使用することができる。

【0013】

該マイクロチップにおいて、第1マイクロ流路は物質の移動を行うものである。

【0014】

本発明の1つの実施形態において、例えば電気泳動用マイクロチップでは、第1マイクロ流路の両端に電極を接続して電圧をかけ、第1マイクロ流路上を電荷、分子量等の性質に応じて分離対象の物質を移動することができる。電気泳動により分離される物質としては、電荷を有するものであれば特に限定されないが、例えば核酸(DNA, RNA)、ペプチド、タンパク質、ムコ多糖、リン脂質などの生体由来の物質、植物抽出物、或いは天然ないし合成の生理活性物質が広く例示される。

【0015】

本発明の他の実施形態において化学反应用チップでは、例えば第1マイクロ流路の両端から反応に關与する物質を各々供給し、第1マイクロ流路内で反応生成物を得る構成が例示される。試薬が複数存在する場合には、試薬の数に応じた数の第1マイクロ流路を形成し、第1マイクロ流路の交点で反応生成物を得ることも可能である。

【0016】

本発明のマイクロチップは、第2マイクロ流路を有し、さらに第2マイクロ流路内に気泡を発生させ得る気泡発生手段を有し得る。

【0017】

第1マイクロ流路及び第2マイクロ流路は、液体により満たされる。液体としては、水、含水溶媒(水と水混和性有機溶媒の混合物)、有機溶媒、緩衝液を含む有機物質ないし無機物質が溶解した水溶液ないし有機溶媒溶液などが挙げられる。該液体は、加熱により気泡を発生するものである。

【0018】

第1マイクロ流路と第2マイクロ流路の幅又は直径は、1~250 $\mu$ m程度、好ましくは5~200 $\mu$ m程度、より好ましくは10~150 $\mu$ m程度である。

【0019】

本発明の好ましい実施形態において、気泡発生手段としては、第2マイクロ流路の周辺部ないし周囲、好ましくは第2マイクロ流路に接する位置に発熱体を設け、該発熱体を加熱することで局所的に発熱体の近傍に気泡を発生させる。発熱体はマイクロヒーターであってもよく、光、特にレーザー光を吸収する光吸収体であってもよい。照射する光は、250nm~1200nm程度の波長を有する任意の光源が使用でき、可視光、紫外線、赤外線、マイクロ波などが使用でき、好ましくはレーザー光を使用する。レーザー光は、第2マイクロ流路内の液体をサブマイクロメートルからマイクロメートルの狭い範囲で加熱することができ、気泡を速やかに発生させることができるので、好ましい。

【0020】

発熱体は第2マイクロ流路のいずれの位置に設けてもよく、例えば第1マイクロ流路と第2マイクロ流路の交点またはその近傍に発熱体を設けてもよい。発熱体は、気泡発生に伴う圧力により、交点またはその近傍に存在する物質を移動、好ましくは第2マイクロ流路の交点から発熱体と反対側(例えば、図2では取り出し槽7側)に移動させることができる。

10

20

30

40

50

## 【0021】

発熱体は、第2マイクロ流路内の液体を、気泡ができる程度まで加熱可能なものであり、好ましくは該液体の沸点又はそれ以上に速やかに加熱可能なものである。液体を速やかに加熱することができれば、交点またはその近傍に存在する物質を迅速に移動することができる。加熱開始から液体の沸点以上まで加熱する時間は、通常1秒以内、好ましくは1~500ミリ秒、より好ましくは1~100ミリ秒程度である。発熱体により第2マイクロ流路内の液体が速やかに加熱できれば、交点またはその付近の物質を逃さずに移動するために好ましい。

## 【0022】

本発明の特に好ましい実施形態において、第2マイクロ流路の壁面付近に設置したレーザ吸収体に数十ミリ秒以下の短いピークを有する強いパルスレーザを照射すると、吸収体と液体との界面の温度が急激に上昇し、液体の蒸発が起こる。液体の蒸発はレーザの1パルスあたりのエネルギー密度が $0.001\text{ J/cm}^2$ 以上でないとしじ難いが、一方、 $3\text{ J/cm}^2$ 以上では、吸収体の蒸発が起こり、不純物が発生することがある。そこで、本発明では、マイクロチップ本体を透過する波長のパルスレーザを用い、マイクロチップ内流路サイズに収束させて、流路内に設置した薄膜型吸収体に照射することにより、液体を蒸発させ、マイクロ液流の制御を可能としたものである。なお、照射するレーザ光は、240~1200nmなど液流に対してある程度透過する波長のものが望ましい。例えば、532nmのYAG2倍波、可視から近赤外波長のレーザダイオード、1064nmのYAG基本波、Ybファイバーレーザ、248nmのKrFエキシマレーザなどを利用することができる。パルスレーザを用いる場合、パルス幅はレーザ吸収体を所望の時間で所望の温度に加熱できればよく、特に制限されないが、好ましくは50フェムト秒~500ミリ秒、より好ましくは500ピコ秒~100ミリ秒程度である。

## 【0023】

また、連続出力のレーザを走査させることによってパルスと同等の効果を得ることができる。

## 【0024】

レーザの波長として240~400nmのものを用いる場合には、マイクロチップを構成する本体として、石英ガラスなどの当該波長を透過する素材を用いるのが好ましい。レーザの波長が400~1200nmであれば、マイクロチップ本体として、石英ガラス、或いは通常のガラス、プラスチックなどを使用することができる。なお、マイクロチップは、例えば第1、第2マイクロ流路に対応する溝を有する板状の材料(マイクロチップ本体)を2枚又はそれ以上重ねることにより得ることができる。

## 【0025】

本発明の好ましい実施形態において、気泡発生機構の構成要素である薄膜型吸収体の素材としてはレーザ波長に吸収性を有し、かつ融点が高いことが望ましく、鉄、ニッケル、コバルト、クロム、アルミニウム、銅、亜鉛、スズなどの金属や、これらをベースとする合金、例えば、ステンレス、炭素鋼、黄銅、白銅、アルミニウム合金、さらにはアルミナ、ジルコニア、チタニア、窒化珪素、炭化珪素をはじめとするセラミックスなどを上げることができる。

## 【0026】

好ましい実施形態において、本発明のマイクロ液流制御方法は、レーザを利用してマイクロチップ外部から操作するので、マイクロチップ側に複雑な機構を必要としない。また、照射領域が狭いため、総出力が小さいレーザを使用することができ経済的である。

## 【0027】

本発明の特に好ましい実施形態において、マイクロ流路制御を行う上で、複数の流路が十時あるいはX字上に交差している状態が望ましい。少なくとも一方の流路に吸収体を設置してレーザを照射し、その内部液体温度を沸点以上まで瞬時(ミリ秒レベル)に上昇させ、発生した気体の圧力により他の流路の液体の一部を別の流路に導くことができる。さらに、レーザの単一照射あたりのエネルギー密度は吸収体表面で $0.001\text{ J/cm}^2$ ないし

10

20

30

40

50

3 J/cm<sup>2</sup>の範囲にあることが好ましい。この範囲の出力を与えることにより、吸収体にダメージを与えることなく、液体のみを蒸発させることができる。

【0028】

本発明の特に好ましい1つの実施形態において、マイクロチップは、レーザに対して透明体、発熱体がレーザ吸収体であり、マイクロ流路外部からパルスレーザを照射することにより、レーザ吸収体が発熱することを特徴とする。

【発明の効果】

【0029】

本発明のマイクロチップを用いれば、マイクロチップに駆動系を設置することなく、外部からの操作により液流の制御が可能となる。

10

【0030】

さらに、本発明マイクロチップはレーザが可視または近赤外であることを特徴としており、レーザダイオードなど小型で安価かつ長時間安定稼働が可能なレーザを用いることができ、装置の小型化、コストの低減が可能となる。

【0031】

本発明によれば、電気泳動用マイクロチップ、化学用マイクロチップ等において、容易に試料の一部を別の流路に導く、あるいは試料の一部を取り出すことが可能となるため、マイクロチップの高機能化が可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

20

以下実施例を用いて本発明を詳細に説明する。図1は本発明実施例のマイクロ液流制御装置の概念を示す全体図、図2は本実施例のマイクロ液流制御装置の要部を拡大して示す図である。

【0033】

本実施例の電気泳動用マイクロチップは、マイクロチップから試料の一部を取り出すものである。図1および図2に示すように、電気泳動用マイクロチップ1においては、電極穴2近傍の第1マイクロ流路3に試料が導入され、電極穴4に向かって流路3中を流れる中で流路3に沿って試料の質量分布が生じる。電極穴2、4、流路3は水または食塩水等の液体で満たされている。

【0034】

30

本実施例では流路3の途中で泳動方向に対して垂直に交差する第2マイクロ流路6、バッファ槽5と取り出し槽7を設けている。第2マイクロ流路6ならびにバッファ槽5は水または食塩水等で満たされているが、取り出し槽7は空としておく。適切なタイミングでレーザ発振器9から出力され、走査装置10とレンズ8で位置決め、収束されたレーザ光11がレーザ吸収体12に照射され、レーザ吸収体12の周辺の液体が蒸発して気泡13を生じる。この際の圧力により、流路6中の液体が移動し、泳動流路3中の液体14が移動することで、取り出し試料15のみを取り出し槽7に導くことができる。

【0035】

レーザ発生装置はパルス波または連続のレーザビームを発生する。レーザ波長はマイクロチップの材料ならびに液体による減衰の少ない400~1200nmの範囲のものを選択することが好ましい。例えば、SHG YAGレーザ(波長532nm)や、レーザダイオード(波長400~1200nm)、基本波YAGレーザ(波長1064nm)、Ybファイバーレーザ(波長1070~1100nm)などを使用することができる。レーザ光はパルスあるいは連続光の走査により照射し、パルス幅あるいは走査による単一照射時間は10ミリ秒程度以下とすることが望ましい。

40

【0036】

十分な蒸発が起こるために適当なレーザエネルギー密度は材料依存性があるものの、0.001J/cm<sup>2</sup>ないし3J/cm<sup>2</sup>の範囲であることがわかっている。レーザの出力は、この範囲内で用いる液体の粘性等を考慮して決定される。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 3 7 】

【 図 1 】 本発明実施例のマイクロ液流制御装置の概念を示す全体図である。

【 図 2 】 実施例のマイクロ液流制御装置の要部を拡大して示す図である。

【 符号の説明 】

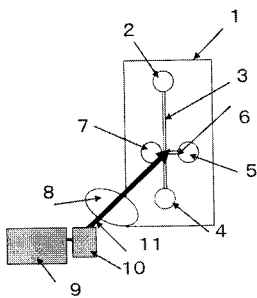
【 0 0 3 8 】

- 1 電気泳動用マイクロチップ
- 2 電極穴
- 3 泳動流路
- 4 電極穴
- 5 バッファ槽
- 6 サブ流路
- 7 取り出し槽
- 8 集光レンズ
- 9 レーザ発振器
- 10 レーザ走査装置
- 11 レーザ光
- 12 レーザ吸収体
- 13 気泡
- 14 液体
- 15 取り出し試料

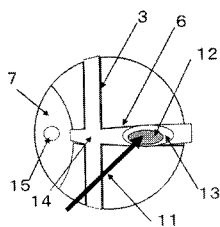
10

20

【 図 1 】



【 図 2 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
<b>G 0 1 N 27/447 (2006.01)</b>		G 0 1 N 27/26	3 3 1 E	
<b>G 0 1 N 37/00 (2006.01)</b>		G 0 1 N 37/00	1 0 1	

(72)発明者 馬場 嘉信  
香川県高松市林町2217番14 独立行政法人産業技術総合研究所四国センタ - 内

(72)発明者 篠原 康雄  
香川県高松市林町2217番14 独立行政法人産業技術総合研究所四国センタ - 内

審査官 高 見 重雄

(56)参考文献 特開平01 - 170853 (JP, A)  
国際公開第2004/016948 (WO, A1)  
特表2005 - 538287 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N	3 5 / 0 0 - 3 7 / 0 0
B 0 1 D	5 7 / 0 2
B 0 1 J	1 9 / 0 0
B 0 3 C	5 / 0 0
B 8 1 B	1 / 0 0
G 0 1 N	2 7 / 4 4 7