

弾性表面波を利用した流体中微粒子の集束と分離

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 竹内政樹

1. はじめに

本号 (30 巻 1 号) より, FIA Bibliography に代わる新企画として “FIA フロントライン (FIA Front-Line)” がスタートしました。この企画は, “過去 5 年間ぐらいに報告されたフロー分析に関する研究の中で, 若手研究者 (執筆者) が興味ある話題を 10 から 20 報程度の論文を引用しながら, 2, 3 ページで紹介する” ものです。本会誌の “ミニレビュー”, “トピックス” との違いは何かと問われると返答に窮しますが, FIA フロントラインの概要は, 若手の執筆者がおもしろいと感じた最近の研究を, 文体にこだわらずにまとめた記事といったところでしょうか。執筆概要については, さらに検討していく必要があるかもしれませんが, 第 1 回目となる今回は, 弾性表面波を用いてマイクロ流体中の微粒子をオンラインで集束または分離する方法について紹介したいと思います。

2. 弾性表面波と流れ分析

1885 年に英国のノーベル賞学者 Lord Rayleigh が, 物体の表面に局在して伝搬する波の存在を理論的に証明しました。この波が今回紹介する研究に用いられる波であり, 弾性表面波または表面弾性波 (surface acoustic wave, SAW) と呼ばれています。地震のときに最初の揺れがきた後で, しばらくしてからくる大きな揺れや, 水面に石を落としたときにできる円形の波紋は, 身近な SAW と言えるでしょう。続いて, SAW が理論的に証明されてから 80 年後の 1965 年には, 米国の研究者 Richard M. White と Frederic W. Voltmer が, 楕円電極 (Inter Digital Transducer, IDT) を発明しました。IDT は正と負の電極が周期的に並んだ楕歯状の電極であり, すだれ状電極とも呼ばれています。圧電基板上に IDT を配置し, 圧電効果により発生した SAW を利用した SAW デバイスは, 携帯電話や無線 LAN などのエレクトロニクス分野において広く使用されています。

近年, 複数の SAW を合成した定在波, SSAW (standing surface acoustic wave) を流れ分析に適用し, 流体中に分散している微粒子を分離した報告が数多く見受けられるようになりました¹⁾。この手法は微粒子の大きさ, 密度, 圧縮率等の物理的特性を利用した非接触的な分離法であるため, 生体粒子を扱うバイオテクノロジーの分野において特に注目され始めています。

3. SSAW の発生原理と音響放射力

図 1 に SSAW 発生原理の模式図を示しました。圧電基板上に配置された一対の IDT₁ と IDT₂ に高周波信号を印加すると, それぞれの IDT から進行波 (SAW₁ と

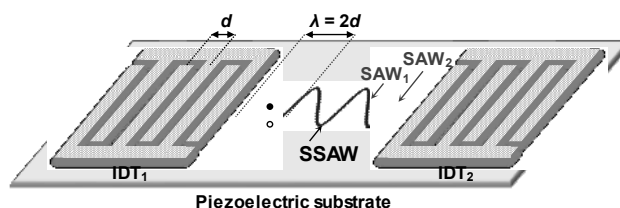


図 1 圧電基板上に形成された定在波, SSAW (一対の SAW の合成波)。IDT₁ & IDT₂, 楕円電極; SAW₁ & SAW₂, IDT₁ と IDT₂ により励振された弾性表面波; d , IDT の正と負の電極間の幅; λ , SAW の波長; SSAW 上の黒丸, SSAW の節; SSAW 上の白抜きの丸, SSAW の腹。

SAW₂) が励振され, 圧電基板の表面に沿って伝搬します。このときの SAW の波長 (λ) は, IDT の正と負の電極間の幅 (d) によって決定され, $\lambda = 2d$ の関係が成り立ちます。また, 圧電基板の表面には 2 つの進行波が重なり合った定在波, SSAW が形成されます。SSAW には全く振動せずに振幅が 0 になる点 (節, 図中の黒丸) と振幅が最大 (SAW の振幅の 2 倍) になる点 (腹, 図中の白抜きの丸) が存在します。この SSAW を微粒子が分散している水溶液などの媒質に放射すると, 音響放射力 (acoustic radiation force, F_r) と呼ばれる力が微粒子に作用し, 微粒子はある方向に移動します。そのときの音響放射力は, 微粒子と媒質の密度 (ρ), 圧縮率 (β) をそれぞれ ρ_p , ρ_m , β_p および β_m とすると, 以下の式 1 と式 2 で表すことができます^{2,3)}。

$$F_r = -\left(\frac{\pi p_0^2 V_p \beta_m}{2\lambda}\right) \phi \sin\left(\frac{4\pi x}{\lambda}\right) \quad (1)$$

$$\phi = \frac{5\rho_p - 2\rho_m}{2\rho_p + \rho_m} - \frac{\beta_p}{\beta_m} \quad (2)$$

ここで, p_0 は圧力振幅, V_p は微粒子の体積, λ は音波の波長, x は節からの距離を表しています。式 1 から分かるように, 音響放射力の大きさは, 圧力振幅の 2 乗と微粒子の体積に比例し, 音波の波長に反比例します。また, 音響放射力が作用する方向は, 音響コントラスト因子 (acoustic contrast factor, ϕ) で決定され, ϕ が正のときは微粒子を節方向に押す力, 負のときは腹方向に押す力が生じます。一般的に, 水溶液中に微粒子が分散している系や多くの細胞の ϕ は正となります。例えば, 純水中にポリアミド粒子が分散している場合の ϕ は約 0.8 であり, ポリアミド粒子は節に向かう力を受けます。一方, 気泡や小胞の場合は, ϕ が負の値をとるため腹に集まるようになります。

4. SSAW による流体中微粒子の集束と分離

4. 1. 微粒子の集束

2008 年に Shi らは、LiNbO₃ 圧電基板上に配置した一対の IDT の間に PDMS (polydimethylsiloxane) マイクロチャンネルを固定することで、流れ系における微粒子の二次元的な集束に初めて成功しました (図 2a)⁴⁾。流速 6.7 cm/s でマイクロチャンネルを流れている粒径 1.9 μm の蛍光粒子懸濁液を、38.2 MHz の高周波信号により形成された SSAW で遮ると、正の音響コントラスト因子をもつ蛍光粒子がマイクロチャンネルの中心部に (SSAW の節) に集束することを報告しています。さらに最近では、一対の IDT から励振される SAW の放射角などを調節することで、流れ系における微粒子を水平方向だけでなく、垂直方向にも集束できることを報告しています⁵⁾。この三次元的な微粒子集束法は、一列の微粒子の流れを容易に作るため、フローサイトメトリーへの応用が期待されています。

一般に、PDMS はマイクロチャンネルを簡便に加工できる素材として広く使用されています。しかし、マイクロチャンネル内を流れる流体と IDT の間に存在する PDMS は、IDT から励振された SAW を吸収します。その結果、流体を伝搬する SSAW の音響放射力が弱まり、微粒子の集束力が低下してしまいます。従って、SSAW デバイスを製作するときは、マイクロチャンネル内を流れる流体と IDT の間の PDMS 部をできるだけ薄くする必要があります⁶⁾。

4. 2. 微粒子の分離

2009 年に Shi らは、SSAW を用いた新たな微粒子分離法を提案しました⁷⁾。密度が等しく粒径が異なる蛍光粒子 (0.87 μm と 4.17 μm) 懸濁液をマイクロチャンネルの側壁側から導入し、懸濁液がマイクロチャンネルの側壁付近を流れるように、純水のシース液をマイクロチャンネルの中央から流しました (図 2b)。この流体を一対の SAW から形成された SSAW で遮ると、粒径の大きな粒子には、より大きな音響放射力が作用するため、図 2b のように微粒子を分離することができます。また、2011 年に Nam らは、微粒子懸濁液とシース液の導入位置を Shi らとは逆にして、密度と圧縮率が等しく粒径の異なる微粒子 (1, 5, 10 μm) を分離しています (図 2c)⁸⁾。さらに Nam らは、先の微粒子分離法⁸⁾を血液の成分分離に応用し、全血を希釈することなく、血小板を 98% の純度で取り出すことに成功しました⁹⁾。

2012 年に Jo と Guldiken は、音波の異なる 2 つの SSAW を用いて、粒径が等しく密度が異なる微粒子 (粒径: 10 μm , 密度: 1.05 g/cm³ と 1.71 g/cm³) の分離を試みました (図 2d)¹⁰⁾。最初の SSAW で全ての微粒子をマイクロチャンネルの中心部 (SSAW の節) に集束させ、下流の SSAW では、マイクロチャンネルの側壁付近が節となるよう SSAW を調節することで、高密度の微粒

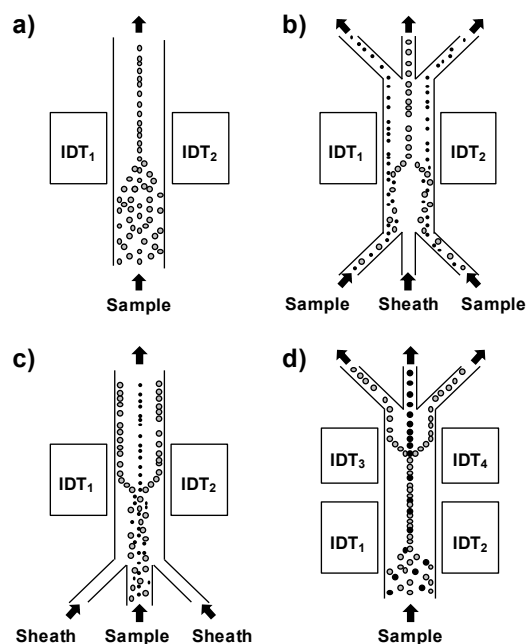


図 2 SSAW による流れ系微粒子のマニピュレーション. a) 微粒子の集束, b & c) 粒径による微粒子の分離, d) 粒子密度による微粒子の分離. IDT₁₋₄, 楕形電極; 矢印, 流体の流れる方向.

子のみを壁面方向へと移動させています。この粒子密度に基づく分離法は、先に紹介した分離法⁷⁻⁹⁾では不可欠であったシース液を必要としないため、分離過程で微粒子の濃度が薄まるといった欠点がありません。

5. おわりに

本稿では、SSAW の音響放射力を用いた流体中微粒子の集束・分離法について紹介してきましたが、その他の非接触的な微粒子分離法として、光の放射圧、静電力、磁力などを用いた手法が挙げられます。今後は、これらの手法を組み合わせたハイブリッド型微粒子マニピュレーションの開発が期待されます。

参考文献

- [1] J. Nam, H. Lim, S. Shin, *Korea Aust. Rheol. J.* **23**, 255 (2011).
- [2] C. Grenvall, P. Augustsson, J. R. Folkenberg, T. Laurell, *Anal. Chem.* **81**, 6195 (2009).
- [3] A. Lenshof, T. Laurell, *Chem. Soc. Rev.* **39**, 1203 (2010).
- [4] J. Shi, X. Mao, D. Ahmed, A. Colletti, T. J. Huang, *Lab Chip* **8**, 221 (2008).
- [5] J. Shi, S. Yazdi, S. S. Lin, X. Ding, I. Chiang, K. Sharp, T. J. Huang, *Lab Chip* **11**, 2319 (2011).
- [6] Q. Zeng, H. W. L. Chan, X. Z. Zhao, Y. Chen, *Micromech. Microeng.* **87**, 5 (2010).
- [7] J. Shi, H. Huang, Z. Stratton, Y. Huang, T. J. Huang, *Lab Chip* **9**, 3354 (2009).
- [8] J. Nam, Y. Lee, S. Shin, *Microfluid. Nanofluid.* **11**, 317 (2011).
- [9] J. Nam, H. Lim, D. Kim, S. Shin, *Lab Chip* **11**, 3361 (2011).
- [10] M. C. Jo, R. Guldiken, *Sens. Actuators A Phys.* **187**, 22 (2012).