

目次

- ITN-001-01 マイクロ化学とは？
1. 化学反応が飛躍的に早くなる
2. 化学操作の集積化が可能
- ITN-001-02 マイクロ化学とは？(続き)
3. 小型・極微量
4. 高効率の合成
- ITN-002-01 マイクロ化学チップの作り方(その1)
1. ウェットエッチングによる硝子製マイクロ化学チップ
2. その他の作製法
3. マイクロ化学チップ材料としての硝子
- ITN-002-02 マイクロ化学チップの作り方(その2)
1. 流路の形状
2. 電極、流路表面修飾
3. 接合
- TIN-003-01 マイクロ化学チップのデザイン(その1:混合・反应用)
1. マイクロ化学における混合・反応
2. Y字型チップ
- ITN-003-02 マイクロ化学チップのデザイン(その2:抽出・分離用)
1. 2相流による抽出・分離
2. 気液抽出、濃縮
- ITN-003-03 マイクロ化学チップのデザイン(その2 続き:抽出・分離用)
3. ダブルY字型チップ
- INT-ITN-04 マイクロ化学チップのデザイン(その3:抗原抗体反応)
1. ラテックスビーズ上の抗原抗反応とマイクロ化学チップへの応用
2. せき止め構造(ダム)付きマイクロ化学チップ
- ITN-003-05 マイクロ化学チップのデザイン(その4:化学合成用)
1. マイクロ化学チップによる有機合成
2. 化学合成用マイクロ化学チップ
- ITN-004-01 マイクロ化学周辺部品(その1)
1. マイクロフルイディクス(Micro Fluidics)用周辺部品の重要性
2. マイクロ化学チップとキャピラリーチューブとの接続
- ITN-004-02 マイクロ化学周辺部品(その2)
3. コネクター
- ITN-004-03 マイクロ化学周辺部品(その3)
4. ポンプとキャピラリーチューブとの接続
5. キャピラリーチューブ

マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

目次 (続)

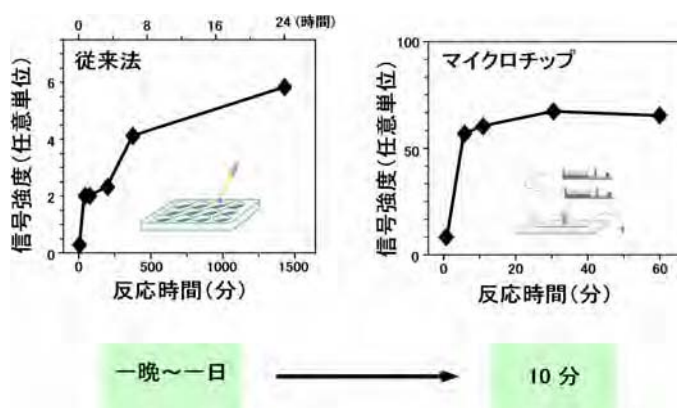
- ITN-005-01 熱レンズ検出器(その1)
 - 1. マイクロ化学と熱レンズ検出器
 - 2. 熱レンズ効果
 - 3. 熱レンズ検出器の原理
- ITN-005-02 熱レンズ検出器(その2)
 - 4. 熱レンズ検出器の特徴
- ITN-005-03 熱レンズ検出器(その3)
 - 5. 熱レンズ検出器小型化技術
 - 6. 高機能化
- ITN-006-01 マイクロ化学チップと熱レンズ検出器応用システム
μ-ELISA装置(その1)
 - 1. μ-ELISA装置
 - 2. 基本構成
 - 3. 分注性能
- ITN-006-02 マイクロ化学チップと熱レンズ検出器応用システム
μ-ELISA装置(その2)
 - 3. 分注性能(続)
 - 4. システムの制御、データー処理

マイクロ化学とは？

1. 化学反応が飛躍的に早くなる

数ミクロンから数百ミクロンの流路のようなマイクロ空間に物質を閉じ込めて化学反応を行なうと、マクロなスケールの場合に比べて反応が飛躍的に早くなります。マイクロ空間では、反応する物質どうしが近接することや、反応する物質おのこのの体積に比べて、お互いが接する界面の面積が大きくなることで反応が早くなる主な理由です。例えば、臨床検査で用いられる抗原抗体反応を行なった場合、マイクロ空間で行った方が従来のマイクロタイタープレートで行なう場合に比べて100倍以上早くなった例が報告されています。

抗原抗体反応 反応時間の比較



2. 化学操作の集積化が可能

硝子、シリコン、樹脂などの基板に、混合・反応、抽出、分離などのそれぞれの化学操作に応じた微細流路パターンを作製することによって、それらの操作を流れの中で迅速かつ連続的に行うことが可能となります。このように多数の化学操作を1枚の小さな基板上に集積化をすると、複雑な化学操作を伴うシステムも簡単に扱えるようになります。

化学操作集積化の例



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

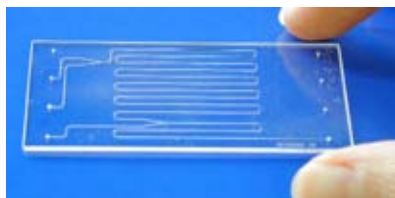
マイクロ化学とは？（続き）

3. 小型、極微量

数ミクロンから数百ミクロンの流路の場合には、そこを流れる流体の量はpL(ピコリットル)～ μ L(マイクロリットル)のオーダーと極微量です。そのような微細流路が設けられた基板をマイクロ化学チップと呼び、その大きさも数センチ角などというように小さくすることができます。この小型、極微量という特徴により、従来、実験室や検査室で行なわれていた化学操作や分析のシステムを簡単に持ち運びができるようなサイズにまで小さくできると期待されています。また、分析や検査システムでは必要な試薬や試料も極微量で済むので、貴重な試料の節約や、有害な廃液の削減にもつながります。

※pL(ピコリットル) = 10^{-12} リットル

マイクロ化学チップの例



4. 高効率の合成

有機合成をマイクロ化学チップで行なおうという試みもされています。この場合、マイクロ空間効果による化学反応の迅速化という利点だけではなく、発熱や吸熱などの様々な反応条件に対してシステムを制御しやすい、あるいは、流れの中での反応であるので、一旦反応した生成物が再び原料物質と出会って複生成物を形成するような反応が起こり難いというような利点もあります。1枚のチップで扱える量は極微量なので、まとまった量の合成には数多くのチップが必要という点は一見欠点と見られがちですが、1枚のチップで反応条件を確立しておけば、あとは枚数を増やすだけで自在にスケールアップができる点は、マクロなスケールの合成システムでは考えられない利点であると言えます。

マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

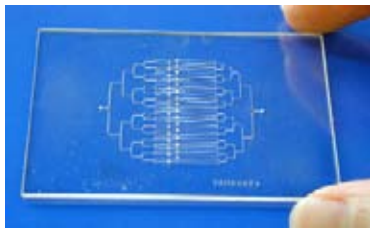
販売代理店：

マイクロ化学チップの作り方(その1)

1. ウェットエッチングによる硝子製マイクロ化学チップ

硝子に金属膜をコートし、流路を形成したい部分の金属膜を剥離して硝子を露出させた後、フッ酸に浸漬すると露出させた部分だけがエッチングされて流路が形成されます。精密な流路パターンに従って金属膜を剥離するために半導体加工で用いられるフォトリソグラフィーという技術を使います。硝子基板の研磨から、最終的に流路を作製した下板とその蓋となる上板を熱融着するまで、30以上の工程を経てマイクロ化学チップは作られています。一般的にマイクロ空間のスケーリング効果が顕著に現れるのは $200\mu\text{m}$ 以下の空間と言われており、それくらいのサイズで精密な流路作製にウェットエッチングは最も適した方法と言えます。

ウェットエッチングによるチップ例



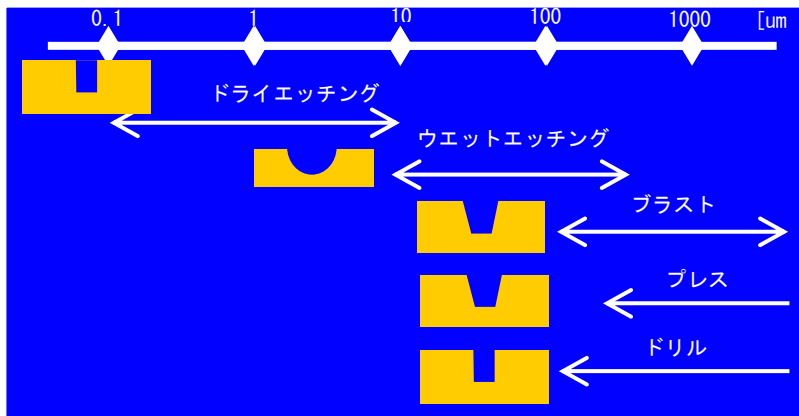
ウェットエッチングの流路断面



2. その他の作製法

その他、作製したい流路サイズ、形状に応じて、ドライエッチング、ビーズブラスト、プレス加工、ドリル加工、レーザー加工などの製法が用いられています。

加工法と流路巾、形状の関係



3. マイクロ化学チップ材料としての硝子

硝子は優れた化学的、熱的、機械的耐久性及び、機械精度、光学特性の点から化学の分野では幅広く用いられている材料です。一般的な用途には硼珪酸硝子が使われますが、特に非常に高い温度への耐久性や紫外域の光学測定の使用や、あるいは極微量の金属イオンでも問題になる場合には石英硝子が使われます。上に述べたウェットエッチングなどの流路作製法を用いる事によって、マイクロ化学チップにもこれらの信頼性の高い硝子材料を使うことができます。また、コスト的にも研究段階で少量のチップを作製する場合には、樹脂材料でモールドングするよりも高価な金型が不要な点で安いという利点もあります。

マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

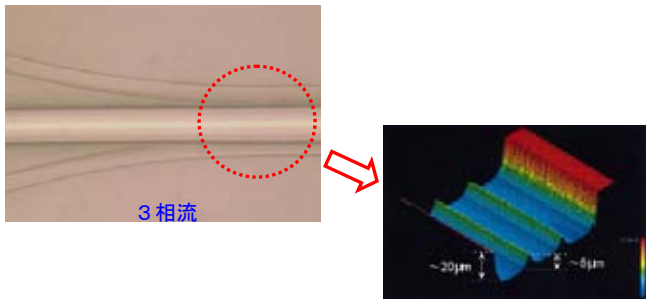
販売代理店：

マイクロ化学チップの作り方(その2)

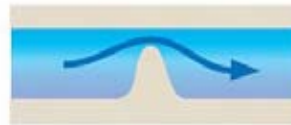
1. 流路の形状

マイクロ化学チップでは、単純な溝状の流路だけではなく、そこを流れる流体の流れや反応を積極的に制御するため、流路形状に様々な工夫を凝らす研究が行われています。例えば、ガイド構造はマイクロ化学チップに2種類以上の流体を導入して合流させた上で、それぞれの流れはできるだけそのまま保ちたいという場合に有効であったり、酵素を固定したラテックス粒子をせき止めて、その酵素に反応するタンパク質を含んだ流体を流すような場合にはダム構造の流路が使われています。これらの構造は、フォトマスクのデザインや多段階のプロセスを行なうことにより、ウェットエッチングで流路を形成させると同時に作製することができるのですが、最近ではMEMSの超微細加工技術を使ってナノメートルサイズの構造物を流路内に作りこむことも試みられています。

ガイド構造



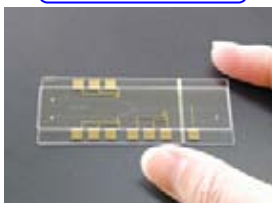
せき止め構造



2. 電極、流路表面修飾

流路に沿って導電性の金属膜から成る電極を設けておけば、流路を流れる流体を電氣的に操作するような機能が加わります。また、親水性の硝子表面の一部が疎水性になるようなコーティングをしておけば、その部分には油性の物が選択的に流れるように制御できます。あるいは触媒を充填したりコーティングして、触媒反応を起こさせるというように、このような流路の修飾により、様々な機能を付け加えてより高度で複雑な化学操作を行なうことが可能となります。

電極付チップ



積層チップ



3. 接合

硝子製マイクロ化学チップの場合、流路が形成された下板と蓋となる上板とを接着剤などは一切使わず、高温をかけて融着させることができます。ただし、基板全面をきちんと接合させるためには接合前の基板の表面品質による場所が多く、精密研磨、アニーリングによる歪取りや精密洗浄を経て、平面度やうねり、表面清浄度などのすべての品質が優れていることが要求されます。また、有機合成などで合成物の量を確保したり、長い化学プロセスを行なうためにチップを多数枚積み重ねて接合する場合がありますが、その場合には、非常に精密な位置合わせが必要なため、特殊な位置合わせ用の装置が使われています。

マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学チップのデザイン(その1:混合・反应用)

1. マイクロ化学における混合・反応

マイクロ化学チップの微小流路を流れる流体の場合、安定で直線的な層状の流れになる傾向が非常に強く、例えば2つの液体を導入し合流させても、実際にはお互いが混じり合わずそれぞれの流れを維持するような現象が起こります。これは、反応という観点から見ると一見不利な特性に見えるのですが、微小な流路内を流れている反応する物質分子どうしの距離が小さく、体積から見るとお互いが接する界面が非常に大きいことにより、お互いの分子拡散だけでも非常に速く反応を促進させることができます。

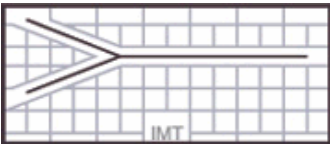
2. Y字型チップ

2種類の液体の反应用マイクロ化学チップとして最もシンプルなパターンがY字型チップです。これは、それぞれの液を導入する流路を合流させて、抽出や反応をおこさせるものです。反応するもの物質が微小流路に閉じ込められている間、マイクロ空間の効果により反応が迅速に進みます。したがって、もしやりたい反応にかかる時間が長ければ、それに応じて合流後の長さが長い物を選べば良いわけです。

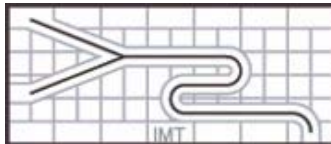
マイクロ化学技研では、4種類の合流後長さを持ったY字型チップをスタンダード品として取り揃えています。流路の中は合流前のおおのこの流路においても、合流後の流路においてもすべて $100\mu\text{m}$ で、深さは $40\mu\text{m}$ と設定しています。したがって、合流前に液体が流れる流路の総断面積に比べると合流後はその半分になりますので、合流後の圧力は高くなるということになります。また、材質は信頼性の高い硼珪酸硝子です。異なった流路サイズ、長さ、あるいはチップサイズ、厚み、その他材料などをご希望の場合にはカスタム仕様として特注にて製作させていただきます。

Y字型スタンダードチップ

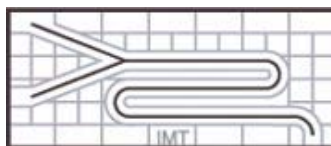
ICC-SY05



ICC-SY10



ICC-SY15



ICC-SY50



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

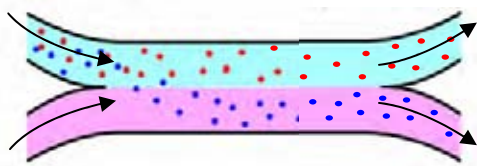
URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学チップのデザイン(その2:抽出・分離用)

1. 2相流による抽出・分離

マイクロ化学チップの微小流路を流れる流体の場合、安定で直線的な層状の流れになる傾向が非常に強く、例えば2つの液体を導入し合流させても、実際にはお互いが混じり合わずそれぞれの流れを維持するような現象が起こります。その一方、お互いの距離は近く、体積からみるとお互いが接する界面の面積が非常に大きい事から、拡散によって、1つの流れから、もう一つの流れに分子を移動させることができます。そして、一旦合流した2つの流体のそれぞれの流れを再び分岐させることによって、分子の抽出や分離をすることができます。

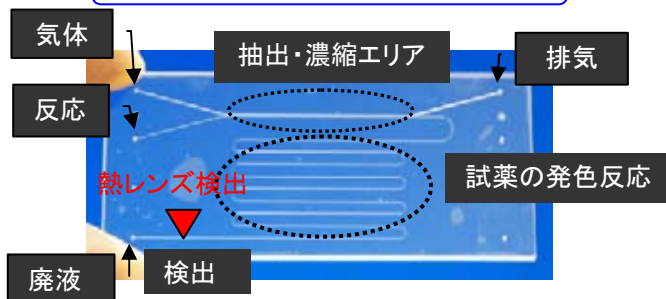


ピンク色の溶媒に抽出される分子(青色)と抽出されない分子(赤色)が、分離される模式図

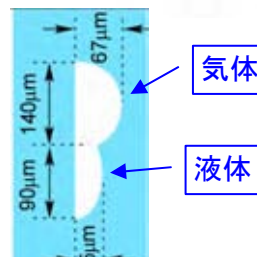
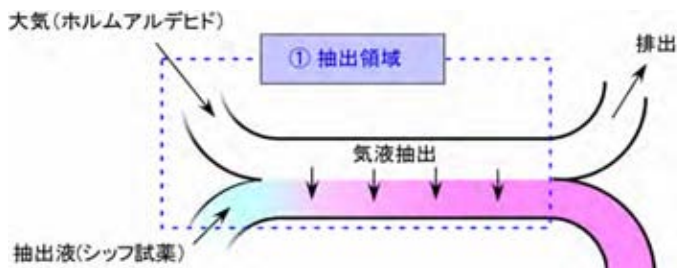
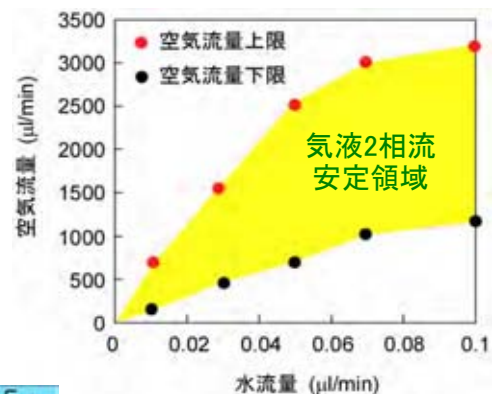
2. 気液抽出、濃縮

マイクロ化学チップは、液体だけでなく気体も扱う事ができます。特に気体中の分子を液体中に抽出する操作は非常にシンプルで効率的です。例えば、気体中に含まれるホルムアルデヒドを検出試薬(チップ試薬)に抽出させたケースでは、流路の設計をうまくやれば、大流量の気体と、少量の試薬によって安定な2相流を形成させることができます。そのために気体と試薬を流すだけで対象の物質を抽出、高濃縮することができます。ホルムアルデヒドの場合には、気体流量700 $\mu\text{L}/\text{min}$ 、試薬流量0.01 $\mu\text{L}/\text{min}$ の条件で、42000倍まで濃縮することができました。

大気中ホルムアルデヒド検出用チップ



大気中ホルムアルデヒド検出用チップ



流路断面模式図

マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012
 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207
 TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545
 URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学チップのデザイン(その2 続き:抽出・分離用)

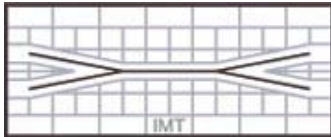
3. ダブルY字型チップ

2種類の流体間で抽出・分離を行なうためのマイクロ化学チップがダブルY字型チップです。2つの流体が合流し、層流となって流れている間に分子の移動が行なわれます。合流長が長いほど、抽出時間を長く取る事ができます。

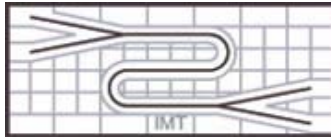
マイクロ化学技研では、3種類の合流後長さを持ったYダブル字型チップをスタンダード品として準備しています。また、より安定した層流を得るために、2つの流体の界面にガイド構造を持たせた物も含めると計6種類になります。流路の中は、ガイド構造の無い物はすべての流路幅は $100\mu\text{m}$ ですが、ガイド構造有の物は合流部の中は $160\mu\text{m}$ となっています。深さはすべて $40\mu\text{m}$ です。材質は信頼性の高い硼珪酸硝子です。異なった流路サイズ、長さ、あるいはチップサイズ、厚み、その他材料などをご希望の場合にはカスタム仕様として特注にて製作させていただきます。

ダブルY字型スタンダードチップ

ICC-DY05



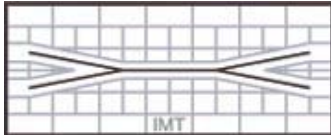
ICC-DY10



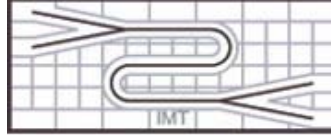
ICC-DY15



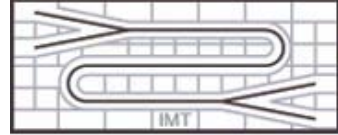
ICC-DY05G



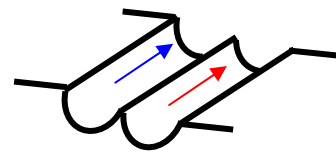
ICC-DY10G



ICC-DY15G



※ 末尾に“G”の付いている物はガイド構造付です。



ガイド構造

マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学チップのデザイン(その3:抗原抗体反応)

1. ラテックスビーズ上の抗原抗体反応とマイクロ化学チップへの応用

ラテックスビーズ表面に抗体を固定させておき、そこへサンプルや酵素標識や、金コロイド標識された二次抗体あるいは抗原を導入してサンプル中に含まれる抗原の定量分析を行なうことができます。

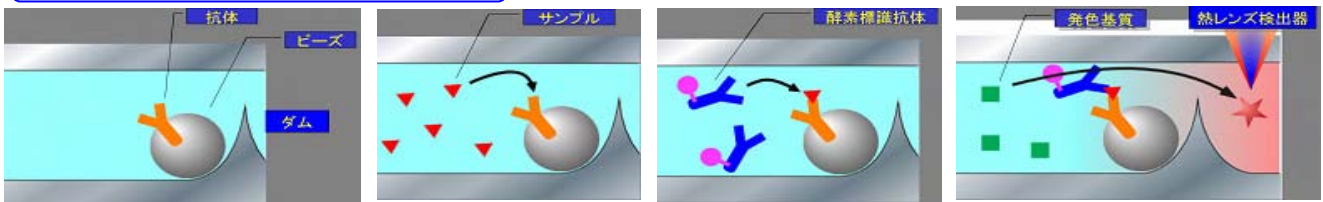
マイクロ化学チップでも、このビーズを用いた抗原抗体反応を行なうことができ、ビーズを用いることにより、流路内の有効なマイクロ空間はビーズ間の空隙にまで狭まることと、反応に寄与する表面積が有効マイクロ空間の体積から見ると非常に大きいため、より迅速かつ、高感度な定量分析が可能となります。

その上、必要なサンプルや検査試薬が極微量で済むことや、システムを小型にすることも可能となり、POCTなどの分野への応用が期待されています。

2. せき止め構造(ダム)付きマイクロ化学チップ

抗体付きのラテックスビーズが流れてしまわないように、流路の途中にせき止め構造(ダム)が作られたマイクロ化学チップを使います。せき止めの上部には狭い開口部分があり、開口部より大きなビーズはせき止められ、その他のサンプルや検査試薬は、開口部を抜けて下流に流れる仕組みになっています。

ビーズによる抗原抗体反応模式図



マイクロ化学技研では、2種類のパターンのせき止め構造(ダム)付チップをスタンダード品として準備しています。ひとつは単純な直線状のタイプで、もう一つは導入口が2つに分かれた変形Y字型のタイプです。

以上のチップは、ビーズの詰め替え及び流路の洗浄を行えば、実験に繰り返しお使いいただくことができます。実験で良い繰り返し再現性を得るためには、一定品質の抗体付ビーズや検査試薬を使うことももちろん重要ですが、チップで取り扱うという点では、常に一定量の抗体付ビーズをチップ内に詰め込むということが必要です。

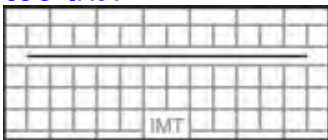
以前は、導入するビーズの個数をきちんと数えて実験をされていた時期もありましたが、最近ではより実用化に向けた研究開発が進み、ビーズを流路のある一定長さに充填することで満足できる再現性が得られることが分かりました。変形Y字型(ICC-2CSK)では、2つの導入口を利用して、より簡単に充填されたビーズを一定長さに調節することができます。通常数十ミクロンのビーズを詰めるため、流路幅は200-210 μm 、流路深さは90-100 μm と他の種類のチップより大きな流路になっています。せき止め構造(ダム)上部の開口高さは10-20 μm です。

材質は信頼性の高い硼珪酸硝子です。

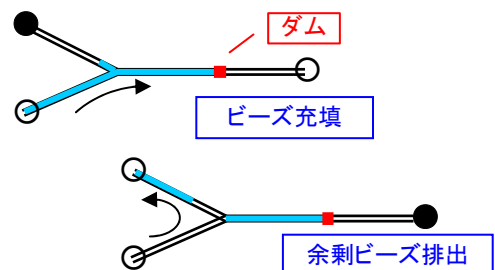
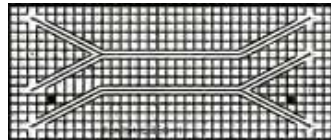
異なった流路サイズ、長さ、あるいはチップサイズ、厚み、その他材料などをご希望の場合にはカスタム仕様として特注にて製作させていただきます。

せき止め構造(ダム)付スタンダードチップ

ICC-IR01



ICC-2CSK



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学チップのデザイン(その4: 化学合成用)

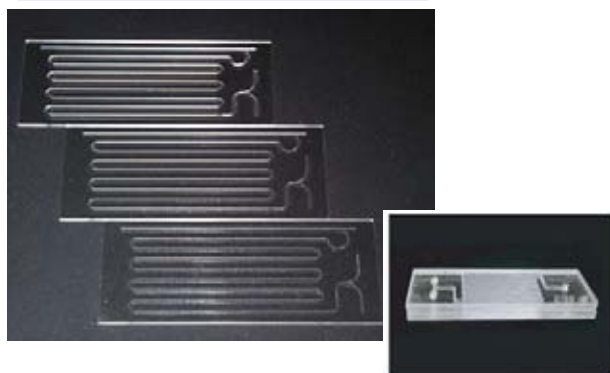
1. マイクロ化学チップによる有機合成

マイクロ化学チップの利点が最も注目されている分野として化学合成があります。化学反応が迅速になるという点だけではなく、激しい発熱や吸熱を伴う反応も扱いやすくなる、あるいは、流れの中の反応であるため生成物が未反応の原料と再び出会いにくいという点で複生成物も少ない、1枚のチップで条件を詰めておけば、チップの枚数を増やす事によってスケールアップが容易などの様々な利点があげられます。

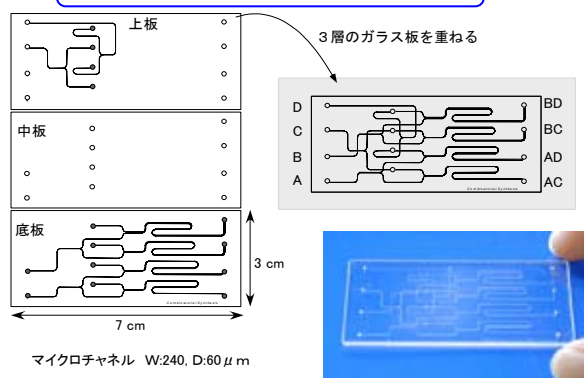
2. 化学合成用マイクロ化学チップ

合成に必要な原料どうしを合流させる、あるいは一つの合成物に更に別の原料を合流させて、多段階の合成を行なえるような構造を持ったチップです。反応時間により流路の長さを決めることにはなりますが、1枚のチップで扱える流量には限りがありますので、生成物の量確保あるいは多段合成に対応するためには、チップの枚数を増やして行く必要があります。しかしながら、送液部まで含んだシステムを並列に増やすことは、コスト的にも装置のサイズ的にも良い方法とは言えません。この問題点を解決する方法がチップの積層(パイルアップ)です。単純に量を増やすためには、導入口/排出口として貫通穴が開けられた同じパターンのチップを積層する方法があります。また、多段合成の場合では、異なったパターンのチップで立体構造を成すような積層を行ないます。

同じパターンの積層



異なったパターンの立体構造



マイクロ化学技研では、2種類の原料を合流させ反応させた後、もう1種類の原料や反応停止剤などが導入できるチップをスタンダード品として揃えています。計3液を導入できるデザインになっていますが、3液目に栓をすれば、流路の長い2液の反应用としても使用いただけます。流路幅は100 μ m、流路深さは40 μ mで、最初の2液合流後の流路長は計400mmもありますので、反応時間の長い反応にも対応できます。材質は信頼性の高い硼珪酸硝子です。異なった流路サイズ、長さ、あるいはチップサイズ、厚み、その他材料などをご希望の場合にはカスタム仕様として特注にて製作させていただきます。

化学合成用スタンダードチップ

ICC-KG01



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学周辺部品（その1）

1. マイクロフルイディクス (Micro Fluidics) 用周辺部品の重要性

マイクロ化学のような極微量の流体を扱うマイクロフルイディクスのシステムを実際に組む上で、どれほど使いやすく、信頼性の高い周辺部品が揃っているかが重要なポイントとなります。扱う量が極微量であるため、送液ラインに少しでも漏れや詰まり、あるいは液溜まりなどがあると、たちまちシステムが機能しなくなる恐れが生じます。また、システムに問題が生じ、その原因を調べる時に、それらの送液ラインのトラブルは実際に発生していたとしても、非常に見つけにくいケースが数多くあります。マイクロ化学チップのシステムを生かすためには、これらの周辺部品は慎重に選択する必要があります。

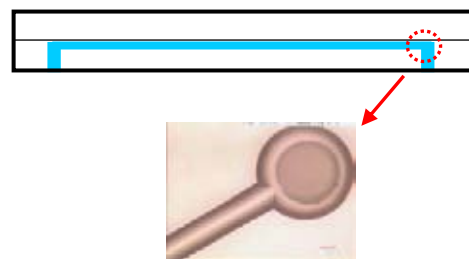
2. マイクロ化学チップとキャピラリーチューブとの接続

硝子製マイクロ化学チップの導入／排出口は、通常蓋となる上蓋あるいは、流路を作製した下板の流路の末端に当たる位置に貫通穴を開けて作製します。この穴とキャピラリーチューブを直接接続することは難しく、間にコネクターを介する方法が好まれています。実際には、チップとコネクターを接続するために、チップを金属や樹脂製のホルダーと呼ばれる治具に固定し、そのホルダーを介してチップとコネクターを接続します。

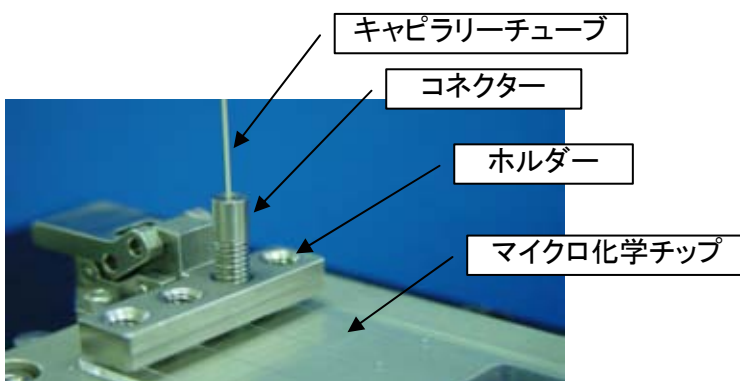
マイクロ化学チップの導入／排出口



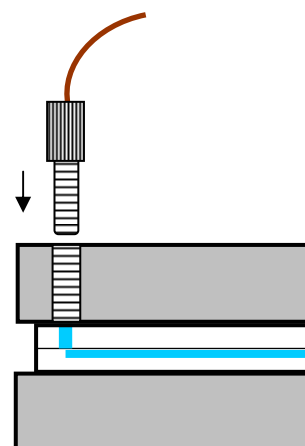
下板に穴を開けるケース



コネクター接続例



コネクター接続の模式図



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

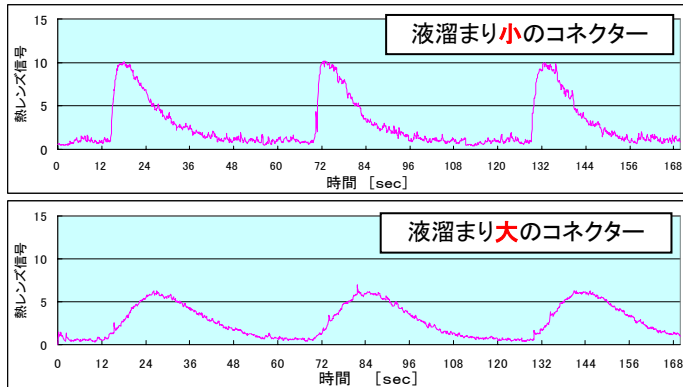
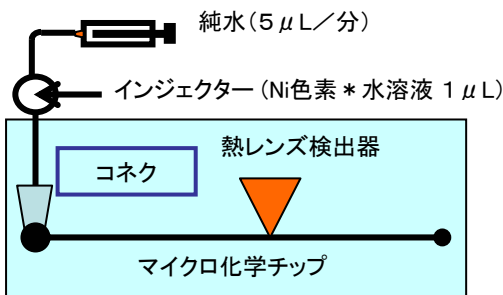
販売代理店：

マイクロ化学周辺部品 (その2)

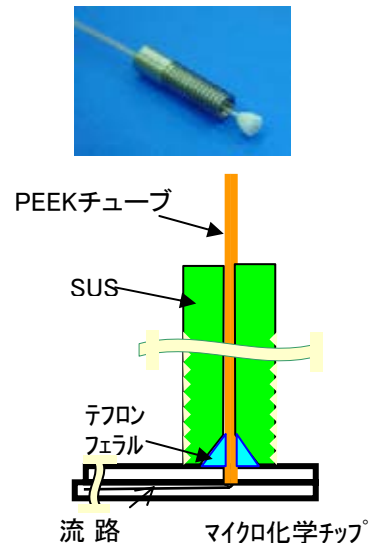
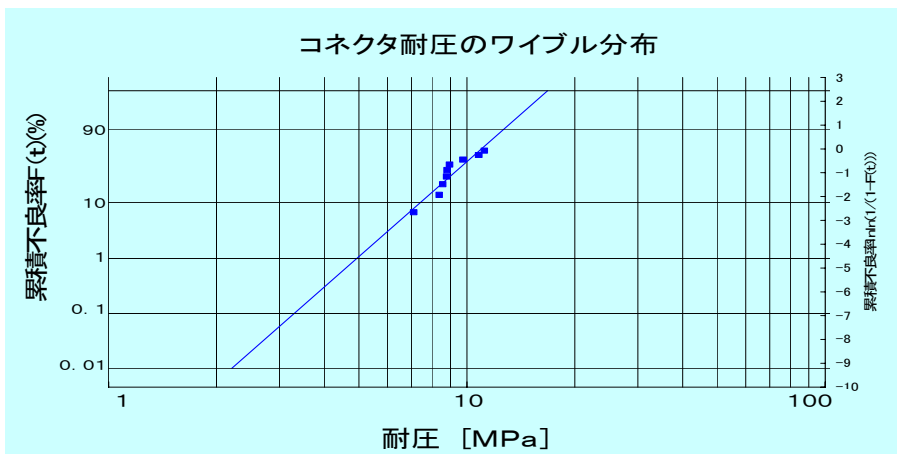
3. コネクター

キャピラリーチューブとマイクロ化学チップを接続するためのコネクターに要求される性能として、漏れが無いことはもちろんですが、液溜まりが少ないことや耐薬品性、そして取扱い易さも重要なポイントとなります。漏れの性能は耐圧という形で表され、粘性の高い流体を流す場合などには耐圧性能の良いコネクターを選択する必要があります。実際に使用されているコネクターは、耐圧性能が数百キロPa(パスカル)から、極端に高い物になると数十メガPaの物まで様々なタイプのものがありますが、極端な仕様のシステムでなければ、耐圧が数メガPaあれば、まず問題はありません。液溜まりの影響は、チップに液体を注入した直後、あるいは注入を停止した直後に顕著に現れます。液溜まりが多いとチップ内に流れる液体が、注入開始から所定の流量に達するまでの時間が長く、注入停止から完全に流れが止まるまでの時間も長くなります。コネクターの材質は、耐薬品性のために、通常接液部にはテフロンやPEEKなどの樹脂が使用されます。

コネクター液溜まりの影響測定実験



コネクタ耐圧試験結果



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学周辺部品（その3）

4. ポンプとキャピラリーチューブとの接続

マイクロ化学チップを用いたシステムの場合、ポンプとしては極微小流量が扱えるのが前提ですが、その他に脈流が少なく安定して流せる事も重要です。シリンジ及びシリンジポンプがマイクロ化学システムに使われる事が多いのは、取扱いの容易さもありますが、以上の2つの点で優れているからです。使用されるシリンジのサイズは、システムによって様々ですが、チップ1枚を使った単純なシステムの場合には、数百 μL ～数mL程度のサイズが多く使われているようです。そして、シリンジ及びシリンジポンプシリンジとキャピラリーチューブの接続は、シリンジ針を介して接着する場合や、ルアーロックタイプのシリンジと専用アダプターを介する方法もあります。

シリンジポンプとシリンジ



シリンジ針の場合は
接着剤で接続

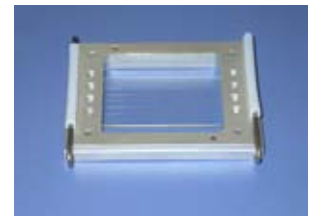


ルアーロックタイプ専
用アダプター

5. キャピラリーチューブ

キャピラリーチューブの主な材質は、フッ素樹脂やPEEK、あるいはシリカなどです。システムを組む際のチューブの引き回しには、柔軟性のある樹脂が使いやすいのですが、特殊なケースとして電気化学的、あるいは光学的な面でシリカチューブが必要になることもあります。その他、望まれる耐薬品性や、コネクタとの相性も含めて材質やサイズが選択されることとなります。コネクタとの相性については、フェルルなどを用いて機械的に固定する場合には硬いチューブの方がしっかりと固定されるため、耐薬品性の面で問題なければPEEK製のチューブとの組合せがベストです。

マイクロ化学技研では、マイクロ化学のシステム構築のために必要なホルダー、コネクタ、キャピラリーチューブ、その他、シリンジやポンプに至るまで、必要なあらゆる周辺部品を取り揃えています。また、その性能もマイクロ化学の各分野の研究者の厳しい要求によって改良を重ねられてきました。



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

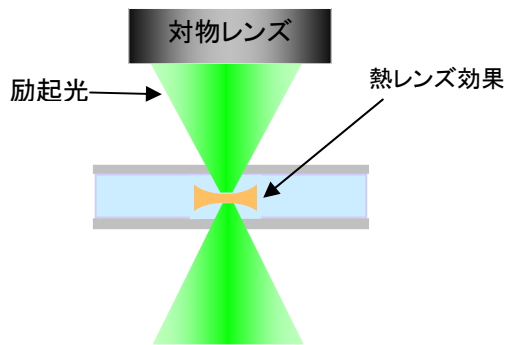
熱レンズ検出器 (その1)

1. マイクロ化学と熱レンズ検出器

マイクロ化学の集積化化学プロセスの中で、そのプロセス過程や結果を流れの中でリアルタイムに評価するためのデバイスは、マイクロ化学の研究用に必要というだけでなく、集積化化学分析システムを構築するためにも欠かせません。しかしながら、微小流路を流れる極微量の流体を測るには、非常に高感度で高空間分解能を持つセンサーでなければなりません。熱レンズ検出器は、マイクロ化学におけるこのような要望に応えるために、東京大学応用化学科の北森武彦教授が開発された画期的な検出装置です。

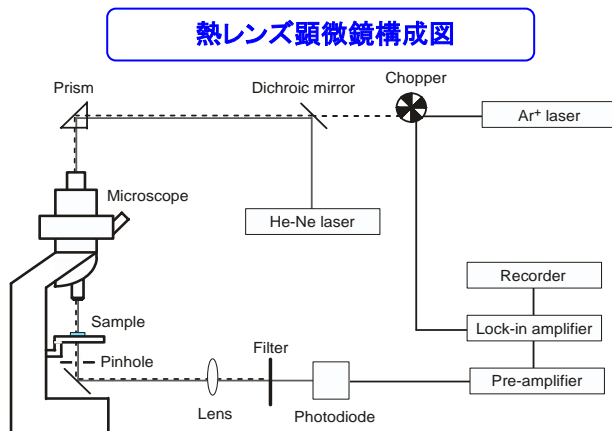
2. 熱レンズ効果

測定したい分子を含む溶液に、その分子が吸収する波長のレーザーを対物レンズを通し、スポットを絞って照射すると、レーザーを照射された分子は一旦エネルギーを吸収した後、基底状態に戻る際に吸収したエネルギーを熱として放出します。そのため、周囲にある溶媒の温度が上昇し、レーザーのスポットを中心にした温度分布が形成されます。その温度分布はスポットの中心ほど高温で遠ざかるにしたがって温度が下がって行きます。一方それを光学的に見ると、屈折率は温度に反比例するため、この温度分布によって、あたかもレーザーのスポットを中心とする仮想的な凹レンズが形成されたような効果を生み出します。



3. 熱レンズ検出器の原理

熱レンズ検出器の原理は、上で述べた熱レンズ効果による屈折率の変化を、測定したい分子が吸収しない波長を持つ別のレーザーで検出するというものです。装置の構成はシンプルで、分子を励起させるためのレーザーと、熱レンズ効果による屈折率変化を捉える測定用のレーザーの2つを対物レンズを通して試料に照射し、測定用のレーザー光の焦点位置のずれをフォトディテクターによって屈折率変化を捉えます。



熱レンズ検出器ITLM-10

マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

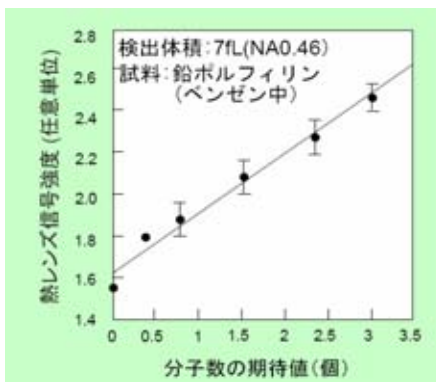
販売代理店：

熱レンズ検出器 (その2)

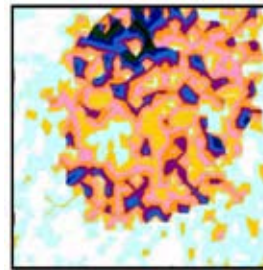
4. 熱レンズ検出器の特徴

対物レンズによって、レーザー光が数ミクロンまで絞られるため、非常に高い空間分解能を持っていますので、マイクロ化学チップの微小流路内を流れる極微量のサンプルを測定するには最適だけでなく、例えば細胞内の特定物質の濃度分布などの測定例もあります。また、感度的にも、分子の光の吸収によって測定するという点に共通点がある分光光度法の100-1000倍も優れており、1分子計測ができた研究例も紹介されています。その他、測定したい分子を励起するためのレーザー光が準備できれば、蛍光標識などすること無しで測定できる点も注目されており、励起光に紫外線レーザーを用いた、たんぱく質の無標識測定の研究なども行われています。プローブ光の強度信号はリアルタイムで出力されますので、反応や流れの中の過渡的な現象を観察することも可能です。

励起光488nmによる鉛錯体測定



細胞アポトーシスの過程観察

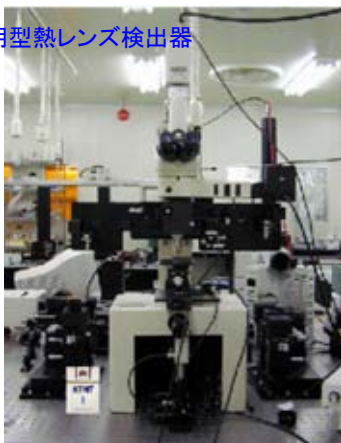


マイクロ化学チップと熱レンズ検出器測定例

	検出対象	検出限界	分析時間	備考
環境分析	鉄錯体	7.7zmol	60 秒	イオン対抽出
	コバルト錯体	0.72zmol	60 秒	
	カリウムイオン			
	ナトリウムイオン	4.5zmol	1 秒	イオンフォア分子を用いたイオン対抽出
	コバルトイオン	0.072zmol	10 分	キレート反応+抽出
免疫分析	コバルトイオン	0.13zmol	90 秒	キレート反応+抽出+共存イオンの分解・除去
	s-IgA	<1μg/ml	<1 時間	金コロイド標識
	CEA	0.03ng/ml	35 分	金コロイド標識
	インターフェロンγ	0.01ng/ml	50 分	マルチチャンネルアッセイ
生化学分析	BNP	0.1pg/ml	35 分	ELISA 法
	鉄イオン	6zmol	150 秒	
	アスコルビン酸	1zmol	30 秒	
	カテコールアミン	2zmol	15 秒	
細胞分析	過酸化水素	50zmol	-	光熱変換効果を利用した反応制御
	シトクローム c	-	-	単一細胞のアポトーシスの画像化
	一酸化窒素	0.1μM	20 分	マクロファージの刺激応答のモニタリング
分離分析	アミノ酸	0.2zmol	-	DABSYL 標識アミノ酸類のキャピラリー電気泳動

s-IgA: 分泌型免疫グロブリン A、CEA: 癌胎児性抗原、BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド、ELISA: 酵素免疫検定法、DABSYL: 4-Dimethylaminoazobenzene-4'-sulfonyl

汎用型熱レンズ検出器



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

URL:<http://www.i-mt.co.jp>

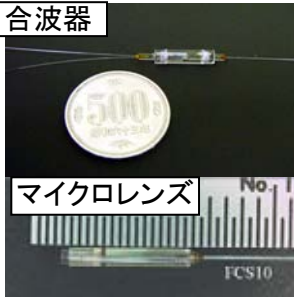
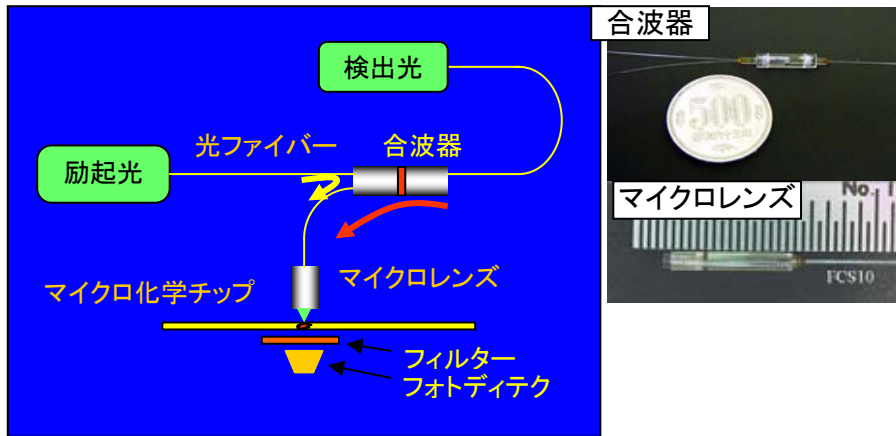
販売代理店:

熱レンズ検出器 (その3)

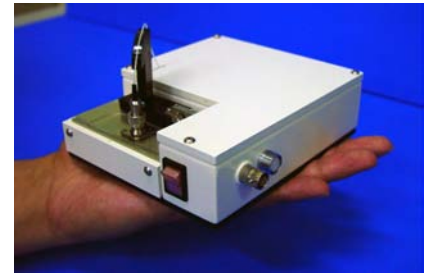
5. 熱レンズ検出器小型化技術

マイクロ化学チップの集積型化学プロセス技術を用いたハイブリッドな分析や検査システムを構築する場合には、それに用いられるセンサーも小型である事が望ましく、熱レンズ検出器もその要求に応えるためにいろいろな小型化の工夫が進められてきました。小型化のキーとなる技術は、装置の光学系をレンズやミラーなどの空間系のものから、光通信で使われるマイクロレンズや光ファイバー、合波器などに置き換えるというものです。この技術を使うことによって装置を大幅に小型化することが可能になりました。そして、この利点をさらに進め、ロックインアンプによるアナログ信号処理から、AD変換機を介したパソコンによるデジタル信号処理の採用や、振動に強いマイクロ化学チップー対物レンズ(マイクロレンズ)のインターフェースの開発により、手のひらサイズでポータブルな超小型熱レンズ検出器を実現することができました。

小型熱レンズ検出器光学系



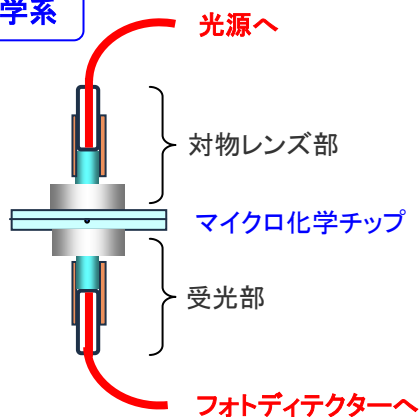
手のひらサイズ熱レンズ検出器



6. 高機能化

光学系に光ファイバーとマイクロレンズを用いることにより、装置の光源、電装部、センサーなどの部分と、対物レンズと、受光レンズの部分ファイバーを介して分離することができるため、複雑なチップシステムへも組み込むことが可能となりました。また、小さなチップ上で同時多点測定も可能となり、装置の小型化やポータブルの用途だけでなく、幅広いシステムに対して熱レンズ検出器が使えるようになりました。

ファイバー光学系



多チャンネル同時検出



マイクロ化学技研株式会社

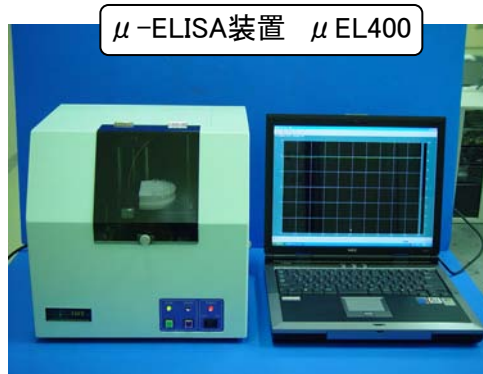
〒213-0012
 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207
 TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545
 URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学チップと熱レンズ検出器応用システム μ-ELISA装置 (その1)

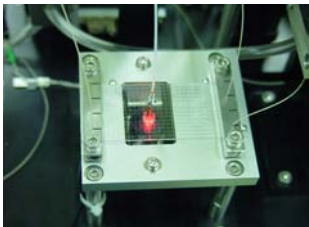
1. μ-ELISA装置

μ-ELISA装置は、マイクロ化学チップに導入した抗体を固定させたラテックスビーズによる抗原抗体反応(テクニカルノートINT-003-03参照)を応用した自動酵素免疫反応分析装置です。その各部には、他のテクニカルノートで述べましたマイクロ化学に関する技術が集められています。

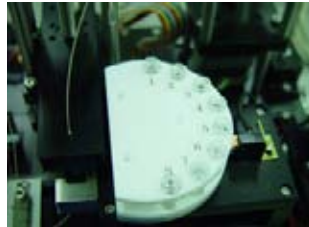


2. 基本構成

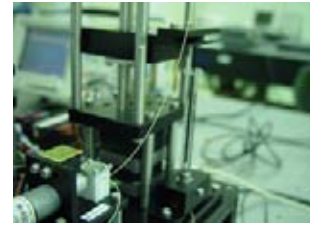
装置の基本構成は、1つのマイクロ化学チップと、免疫反応に必要なビーズ、検体、試薬などを順次適量ずつ分注するための分注器やポンプ、バルブとそれらの試薬類のリザーバー、そして、酵素標識付き2次抗体によって発色した基質を検出するための熱レンズ検出器と装置の制御とデータ処理のPCです。



チップと熱レンズ検出器



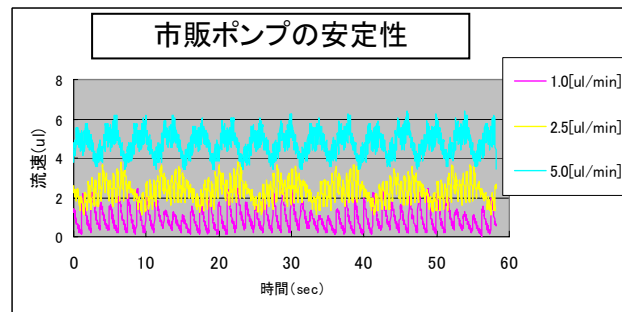
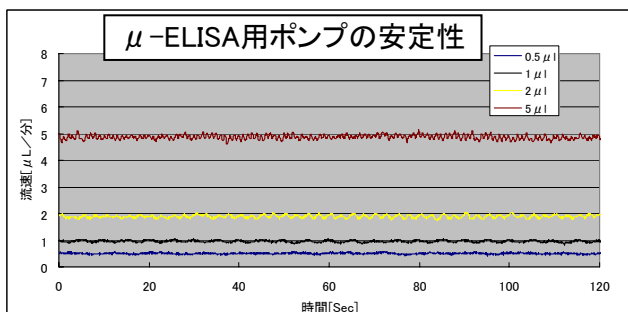
分注器とリザーバー



ポンプ、バルブ

3. 分注性能

安定した結果をえるためには、優れた分注性能が要求されます。本装置用に開発されたポンプ、バルブ、分注システムは、市販の汎用品に比べ格段に優れた性能を持っています。



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012

神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207

TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545

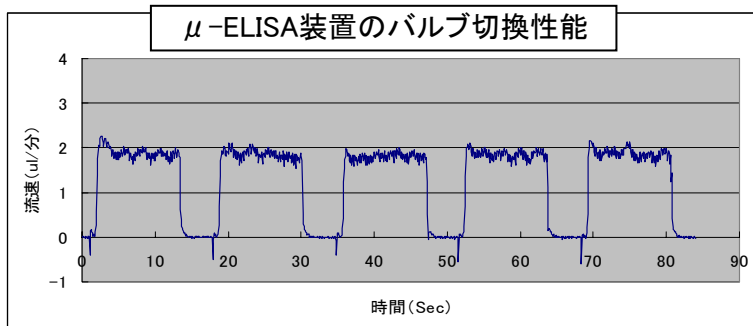
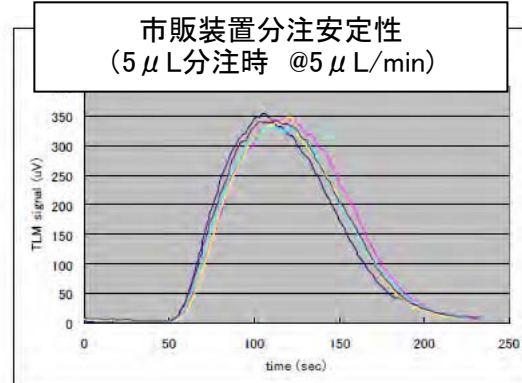
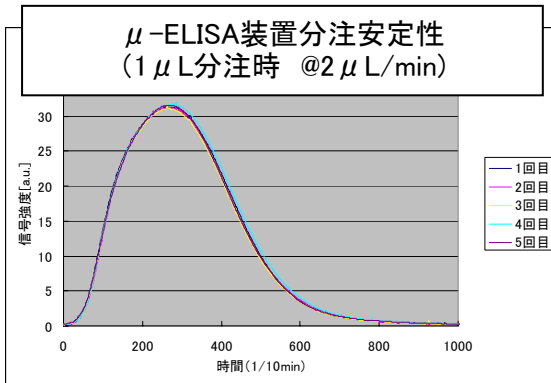
URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：

マイクロ化学チップと熱レンズ検出器応用システム μ-ELISA装置 (その2)

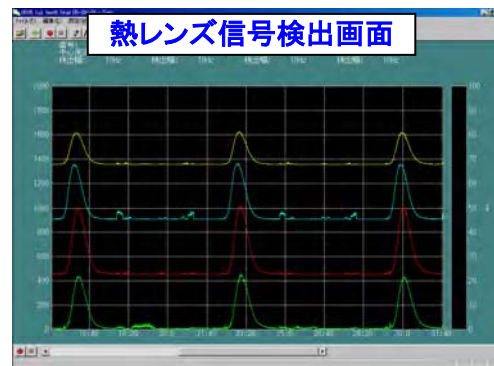
3. 分注性能(続)

分注性能を決める各部の性能を市販の装置と比較した結果では、μ-ELISA装置は極微小流量でも抜群の安定性を誇るポンプと分注器、そして液溜まりが少なく、切替えがシャープなバルブを兼ね備えていることが分かります。



4. システムの制御、データ処理

システムのすべての制御及び、データ処理は1台のPCで行ないます。μ-ELISA装置用準備されたソフトウェアは、各部の動きを簡単に、かつ細かく定義できるユーザーフレンドリーな設計です。また、熱レンズ検出器からの変調アナログ信号は外付けのADCを通った後、周波数分析、ピーク検出などをデジタル処理によって行なわれ、安定して確実に信号をとらえるデータ処理システムを採用しています。



マイクロ化学技研株式会社

〒213-0012
 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 KSP東棟207
 TEL:044-811-6521 FAX:044-814-5545
 URL:<http://www.i-mt.co.jp>

販売代理店：