

## 2025 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書 [萌芽・探索型]

所 属 国立研究開発法人産業技術総合研  
究所セルフケア実装研究センター  
氏 名 矢菅 浩規

### [研究テーマ]

デジタルバイオアッセイ用油中水滴生成技術の社会実装に向けたチップ試作

### [分野]

- ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

### 1. 背景と目的

毛管現象を利用したマイクロ流体デバイスである capillary microfluidics (CM) は、外部ポンプを用いずに微量液体を送液できるため、高機能な簡易医療検査技術としての発展が期待されている。さらに、検体や試薬をデバイス上で多数の微小な液滴または区画に分割する機能を実装できれば、高感度検出を特徴とするデジタルバイオアッセイへの展開が可能であり、高感度性を兼ね備えた簡易医療検査技術という新たな展開が期待される。

このような展開を実現するためには、従来の CM が抱える二つの実装上の課題を考える必要がある。第一に、樹脂材料から製作される従来の CM では、毛管現象のための表面親水化処理を、プラズマ処理などに依存する場合が多い。一方で、その親水性は経時的に低下しやすく、保管安定性および再現性の確保が実装上の課題となっている。第二に、既存手法では、毛管現象のみを用いて液滴アレイを安定に生成する技術が限られている。加えて、複雑な機構や外部装置を必要とすることが多く、使い捨て型の簡易医療検査チップとして普及させることは容易ではない。

研究代表者はこれまでに、疎水性流路内に形成したオイル薄膜を媒介として水溶液を導入する独自の送液法を考案し、疎水性樹脂デバイスにおいて表面親水化処理を用いずに水溶液を送液できることを示してきた。さらに、水相から油相への置換を利用した毛管現象操作により、自発的な液滴アレイ生成を実現した。この一連の手法は、上記の表面処理と液滴生成という二つの課題を一体的に扱える点に特色があり、毛管駆動型のデジタルバイオアッセイを実現するための基盤技術として有望である。

本研究では、この基礎技術を社会実装へと近づけるため、医療用途でも広く用いられるポリプロピレンを材料とし、射出成形により製作したマイクロ流体チップ上で、水溶液輸送と液滴生成を実証することを目的とした。具体的な当初の目標としては、量産可能な射出成形ポリプロピレンチップ上で液滴生成が生じるかを検証するとともに、将来的なデジタル PCR 医療機器の実現を見据え、チップ上での核酸増幅を評価するところまでを目指した。本課題は、上記のように次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤の創出に資する研究である。

## 2. 研究方法・計画

本研究では、前節で述べた基礎技術の社会実装に向けた準備として、量産化を見据えた射出成形法によるポリプロピレン製チップの試作と、そのチップ上での液滴生成条件の検討を行った。具体的な研究項目は以下の通りである。

### ① 射出成形用金型の製作方法の検討

射出成形用金型の作製に向けて、まず耐熱性材料を用いた光造形 3D プリンティングを試み、続いてアルミニウム材料の機械加工を検討した。とくに、製作容易性を含めた製作の観点および射出成形前後における金型・成形物間での微細構造の再現性の観点から評価し、本研究の目的に適した加工法を選定した。

### ② デジタル PCR に適したスケールでの微小液滴生成方法の検討

研究開始時までの 3D プリンタ製流路を用いた検討では、およそ 1 mm オーダーの液滴生成を確認していた。一方、デジタル PCR への応用を見据えると、最大でも 100  $\mu\text{m}$  程度の液滴または区画の形成が必要となる。そこで、流路寸法の縮小に伴って必要となる送液方法の工夫、流路設計の最適化、ならびに油相および界面活性剤条件への依存性について検討した。液滴の微小化に関する評価は、主として 3D プリンタで直接製作した CM チップを用いて実施した。さらに、アルミニウム製金型を用いた射出成形により作製したチップについても、3D プリンタ製流路と同様の液滴生成が可能であるかを検証した。液滴のスケールは、3D プリンタで製作した流路で既に実績のある 1 mm オーダーの液滴をターゲットとした。

## 3. 研究成果及び考察

### ① 射出成形用金型の製作方法の検討

本助成により新たに手動式の射出成形装置を導入し、これを用いて検討実験を行った。まず、耐熱性樹脂材料を用いた光造形 3D プリンティングによる金型製作を試みた。しかし、製作難易度や寸法精度を含めた評価から本研究における金型製作に適していないと判断した。そのため、より高い構造再現性が期待できる機械加工による金型製作へ移行した。所属機関内には本研究に必要な精度の金型を製作できる設備がなかったことから、金型は外部委託により製作した。なお、流路設計は微小液滴生成を目的としたものであるが、論文投稿および特許出願を検討中であるため、ここでは詳細を省略する。

続いて、製作した金型を用い、手動式射出成形装置によりポリプロピレンを材料とした流路チップの試作を行った。図 1 に、白色干渉顕微鏡により観察した金型の代表面および成形後の流路の代表面を示す。両者を比較すると、成形後の流路ではエッジ部に若干の丸まりが認められたものの、全体としては金型形状が概ね良好に転写されていた。さらに、後述するように、このチップを用いて実際に微小液滴の生成が可能であることを確認した。以上より、機械加工により製作した金型と手動式射出成形装置の組合せにより、本研究で目指す微小流路チップの試作が可能であることが示された。

### ② デジタル PCR に適したスケールでの微小液滴生成方法の検討

3D プリンティングによる金型製作から外注による機械加工製作へ移行したことに伴い、助成期間内に射出成形チップで評価可能な条件および試行回数は限られていた。そのため、まずは 3D プリンタで直接製作した流路を用いて、液滴サイズの微小化に関する検討を進めた。具体的には、100  $\mu\text{m}$  以下の液

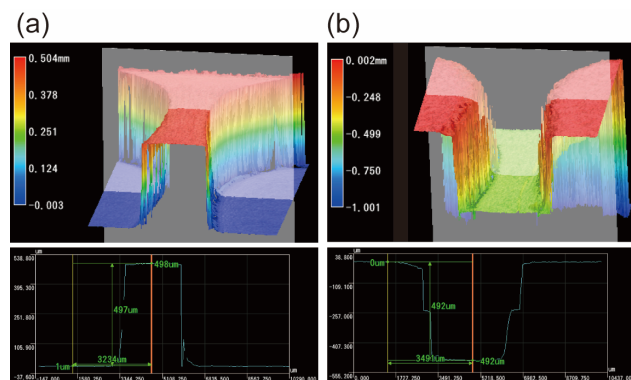


図 1 機械加工により製作した射出成形用金型(a)と、射出成形により作製したポリプロピレン製流路の代表表面(b)。

滴形成を目指したサイドチャンバ構造を準備し、界面活性剤濃度の最適化を行った。その結果、図 2a に示すように、100  $\mu\text{m}$  オーダーの液滴をアレイ状に生成できることを確認した。なお、詳細な流路形状については、論文投稿および特許出願を準備中であるため、ここでは記載を省略する。

続いて、ポリプロピレンを用いて射出成形により作製した液滴生成用マイクロ流体デバイスについても評価を行った。その結果、図 2b に示すように、1 mm オーダーの液滴生成が可能であることを確認した。この結果は、射出成形により作製したポリプロピレン製マイクロ流体チップにおいても、本手法に基づく液滴生成が可能であることを示している。一方で、現時点では、射出成形チップで達成できた液滴サイズが、デジタル PCR 応用で想定される 100  $\mu\text{m}$  以下には到達していない。この主な要因としては、金型製作法の変更に伴って助成期間内に十分な微細化設計の反復検証が行えなかったことが挙げられる。しかし、3D プリンタ製流路では 100  $\mu\text{m}$  オーダーの液滴生成がすでに確認されていることから、今後、金型寸法の微細化と成形条件の最適化を進めることで、射出成形チップにおいても同等スケールの液滴生成が実現できる可能性が高いと考えられる。

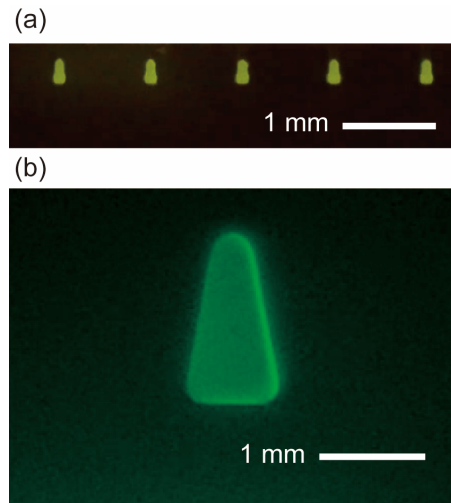


図 2 Sodium fluorescein を含む生成液滴. (a)3D プリンタで直接作製した流路. (b)射出成形により作製したポリプロピレン製チップ.

#### 4. まとめ

本研究では、将来的なデジタルバイオアッセイ応用を見据え、液滴生成機能を備えた capillary microfluidics (CM) について、射出成形によるポリプロピレン製チップへの展開可能性を検証した。その結果、機械加工により製作した金型を用いることで、射出成形ポリプロピレン製チップにおいても液滴生成が可能であることを確認した。さらに、3D プリンタで直接作製した流路では 100  $\mu\text{m}$  オーダーの液滴アレイ生成を実証し、デジタル PCR 応用に必要な微小液滴生成に向けた設計上の知見を得た。また、開放系という特徴を生かし、電気化学現象を用いたプローブによる液滴内容物の検出へのテストも開始している。

一方で、当初の研究計画時点では、射出成形ポリプロピレン製チップ上で 100  $\mu\text{m}$  以下の液滴生成を達成し、さらに核酸増幅への応用可能性まで評価することを目標としていたが、助成期間中にはそこまで到達しなかった。主な要因として、当初想定していた 3D プリンティングによる金型製作では必要な寸法精度が得られず、途中で外注による機械加工金型へ方針を切り替えたことにより、射出成形チップの微細化設計を反復検証する時間と試作回数が制限されたことが挙げられる。しかし、3D プリンタ製流路における 100  $\mu\text{m}$  オーダーの液滴生成に成功していることから、本手法そのものがデジタル PCR に必要なスケールへ到達し得ることは示されている。したがって、今後は本研究で得られた金型製作および射出成形条件に関する知見を基盤として、金型寸法のさらなる微細化と成形条件の最適化を進めることで、射出成形ポリプロピレン製チップ上でも同等スケールの液滴生成が実現できる可能性が高い。以上より、本研究は、表面親水化処理を必要としない独自の毛管駆動型液滴生成技術を、量産可能な樹脂チップへ展開するための重要な足掛かりを与えるものであり、簡便かつ高感度なデジタルバイオアッセイ医療機器の実現に向けた次段階の研究へつなげる成果である。

#### 5. 倫理面への配慮

該当なし

6. 研究業績

- I. 矢菅浩規, 竹井裕介, 岡田瞬, 中山裕貴, 庄司観, ”マイクロ流体デバイスへの応用を目指したオイル薄膜が介在する毛管現象の研究”, 日本機械学会 熱工学コンファレンス 2025, 濡れ性制御と液滴ダイナミクス, 2025 年 10 月 5 日

## 助成期間終了後の開発構想

本研究で得られた知見を踏まえ、今後は、毛管現象駆動による液滴生成機能を備えた使い捨てチップと、サーマルサイクルおよび蛍光検出系を組み合わせた小型のデジタルバイオアッセイ機器の原理検証段階へ進めたいと考えている。

助成期間終了後 3 年間では、まず射出成形用金型のさらなる微細化と成形条件の最適化を進め、射出成形ポリプロピレン製チップ上で 100  $\mu\text{m}$  以下の液滴アレイ生成を実現する。続いて、PCR 試薬を含む反応液を用いた単一液滴内での核酸増幅実証、さらに液滴アレイ中でのデジタル PCR 実証へ段階的に展開する。並行して、サーマルサイクルおよび蛍光検出機能を備えた小型プロトタイプ装置の構想を具体化し、所属機関の公開シンポジウムや医療機器関連の展示会などを通じて、PCR 関連装置を扱う企業とのマッチングを進める。企業とのマッチングに関して一定の成果が得られたら、JST A-STEP や AMED 予算などの競争的資金への応募を行い、ヒト検体を対象とした実証へとステップアップする。また、社会実装を見据えて知財戦略も検討し、公開可能な基礎成果と権利化すべき応用成果を整理しながら、論文投稿および特許出願を進めたい。最終的には、低コストで簡便なデジタル PCR 医療機器として、感染症や各種核酸検査への応用可能性を示すことを目標とする。