

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6922281号
(P6922281)

(45) 発行日 令和3年8月18日(2021.8.18)

(24) 登録日 令和3年8月2日(2021.8.2)

(51) Int.Cl.		F I			
GO 1 N	15/14	(2006.01)	GO 1 N	15/14	A
GO 1 N	37/00	(2006.01)	GO 1 N	37/00	1 0 1
BO 1 J	19/00	(2006.01)	BO 1 J	19/00	3 2 1

請求項の数 12 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2017-49011 (P2017-49011)	(73) 特許権者	000002185
(22) 出願日	平成29年3月14日 (2017.3.14)		ソニーグループ株式会社
(65) 公開番号	特開2018-151319 (P2018-151319A)		東京都港区港南1丁目7番1号
(43) 公開日	平成30年9月27日 (2018.9.27)	(74) 代理人	100112874
審査請求日	令和2年1月24日 (2020.1.24)		弁理士 渡邊 薫
		(72) 発明者	河西 弘人
			東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内
		(72) 発明者	秋山 昭次
			東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内
		(72) 発明者	高橋 和也
			東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロチップ、及び微小粒子測定装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体が通流する流路と、
該流路を通流する前記液体を外部に吐出する吐出部と、
を少なくとも備え、
前記流路及び前記吐出部は、積層された基板層に形成され、
前記吐出部は、前記基板層の片側の層にのみ形成され、
前記吐出部を吐出方向から正面視した際の形状が、四角形であるマイクロチップ。

【請求項 2】

前記形状は、正方形又は長方形である、請求項 1 に記載のマイクロチップ。

10

【請求項 3】

前記吐出部を構成する一辺の長さは、50 μm ~ 300 μm である、請求項 1 又は 2 に記載のマイクロチップ。

【請求項 4】

前記流路は、該流路を通流するサンプルを光学的に検出する検出エリアを更に有し、
前記検出エリアから前記吐出部までの流路深さは、一定である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 5】

前記流路は、前記検出エリアに接続するテーパ部を更に有する、請求項 4 に記載のマイクロチップ。

20

【請求項 6】

前記吐出部に連通し、前記吐出部から吐出される液滴を空間的に覆う空洞を更に備える、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 7】

前記吐出部から前記空洞の端までの長さは、0.2 mm 以上である、請求項 6 に記載のマイクロチップ。

【請求項 8】

微小粒子の測定に用いられる、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 9】

前記吐出部は、前記微小粒子を含む液滴及び前記微小粒子を含まない小液滴を吐出し、前記小液滴が高速サテライトとして形成されるよう構成されている、請求項 8 に記載のマイクロチップ。

10

【請求項 10】

微小粒子を含む液体が通流する流路と、該流路を通流する前記液体を外部に吐出する吐出部と、を少なくとも備えるマイクロチップと、

前記液体を液滴化するために振動を加える振動素子と、

前記液滴に電荷を与える電荷部と、

前記振動素子及び前記電荷部を制御する制御部と、

を少なくとも備え、

20

前記マイクロチップにおける前記流路及び前記吐出部は、積層された基板層に形成され

、

前記吐出部は、前記基板層の片側の層にのみ形成され、

前記吐出部を吐出方向から正面視した際の形状が、四角形である微小粒子測定装置。

【請求項 11】

前記吐出部は、前記振動素子における前記振動により、前記微小粒子を含む液滴及び前記微小粒子を含まない小液滴を吐出し、

前記制御部は、前記小液滴が高速サテライトとして形成されるよう前記振動素子を制御する、請求項 10 に記載の微小粒子測定装置。

【請求項 12】

前記制御部は、前記振動素子の周波数を制御する、請求項 10 又は 11 に記載の微小粒子測定装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本技術は、マイクロチップ、及び微小粒子測定装置に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、半導体産業における微細加工技術を応用し、シリコン製やガラス製などの基板に化学的又は生物学的な分析のための領域、或いは流路を設けたマイクロチップが開発されている。このようなマイクロチップを用いた分析システムは、 μ -TAS (micro-Total-Analysis System)、ラボ・オン・チップ、バイオチップなどと称され、分析の高速化、高効率化、或いは集積化、更には、測定装置の小型化などを可能にする技術である。

40

【0003】

前述したマイクロチップを用いた分析システムは、少量の試料で分析が可能なことや、マイクロチップの使い捨てが可能なことなどから、特に、貴重な微量試料や多数の検体を扱う生物学的分析への応用がなされている。その応用例としては、例えば、液体クロマトグラフィーの電気化学検出器及び医療現場における小型の電気化学センサーなどがある。

【0004】

また、他の応用例として、マイクロチップに形成された流路内で細胞やマイクロビーズ

50

などの微小粒子の特性を光学的、電気的、或いは磁氣的に測定する微小粒子測定技術がある。この微小粒子測定技術では、測定により所定の条件を満たすと判定されたポピュレーション（群）を微小粒子中から分別回収することも行われている。

【0005】

例えば、特許文献1には、「液体が通流される流路と、該流路を通流する前記液体を外部に吐出する吐出部と、が形成され、積層された基板層の端面方向に開口する前記吐出部の開口位置と、前記端面と、の間に、前記開口よりも径が大である切欠部が設けられたマイクロチップ」が開示されている。このようなマイクロチップは、吐出部から吐出される微小粒子を含む液滴の移動方向を制御することにより、所定の光学特性を有すると判定された微小粒子を分別回収するために用いられる。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2013-32994号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

従来のマイクロチップは、流路や吐出部が積層された基板層に形成されているものが多く、基板層を貼り合わせる際に貼りズレが生じ、吐出部の形状にバラつきが出るといった問題が生じていた。この問題は、液滴形状の対称性や液滴の吐出角度などに影響を与えるため、基板層の貼り合わせを高精度に行うことが必要となり、歩留まりの低下も招いていた。

20

【0008】

そこで、本技術では、製造バラツキの少ないマイクロチップを提供することを主目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本技術では、まず、液体が通流する流路と、該流路を通流する前記液体を外部に吐出する吐出部と、を少なくとも備え、前記流路及び前記吐出部は、積層された基板層に形成され、前記吐出部は、前記基板層の片側の層にのみ形成されているマイクロチップを提供する。

30

本技術に係るマイクロチップでは、前記吐出部を吐出方向から正面視した際の形状が、前記基板層に対して垂直方向に左右対称な多角形であってもよい。この場合、前記形状は、三角形、四角形、及び六角形からなる群より選ばれるいずれか一つであってもよい。また、この場合、前記吐出部を構成する一辺の長さは、 $50\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ であってもよい。

また、本技術に係るマイクロチップにおいて、前記流路は、該流路を通流するサンプルを光学的に検出する検出エリアを更に有し、前記検出エリアから前記吐出部までの流路深さは、一定であってもよい。この場合、前記流路は、前記検出エリアに接続するテーパ部を更に有していてもよい。

40

更に、本技術に係るマイクロチップにおいて、前記吐出部に連通し、前記吐出部から吐出される液滴を空間的に覆う空洞を更に備えていてもよい。この場合、前記吐出部から前記空洞の端までの長さは、 $0.2\ \text{mm}$ 以上であってもよい。

加えて、本技術に係るマイクロチップは、微小粒子の測定に用いられてもよい。

【0010】

また、本技術では、本技術に係るマイクロチップが搭載された微小粒子測定装置も提供する。

【0011】

本技術において、「微小粒子」には、細胞や微生物、リポソーム等の生体関連微小粒子、或いはラテックス粒子やゲル粒子、工業用粒子等の合成粒子などが広く含まれるものと

50

する。

【0012】

生体関連微小粒子には、各種細胞を構成する染色体、リボソーム、ミトコンドリア、オルガネラ（細胞小器官）などが含まれる。細胞には、動物細胞（例えば、血球系細胞など）及び植物細胞が含まれる。微生物には、大腸菌等の細菌類、タバコモザイクウイルス等のウイルス類、イースト菌等の菌類などが含まれる。更に、生体関連微小粒子には、核酸やタンパク質、これらの複合体等の生体関連高分子をも包含される。また、工業用粒子は、例えば、有機又は無機高分子材料、金属等であってもよい。有機高分子材料には、ポリスチレン、スチレン・ジビニルベンゼン、ポリメチルメタクリレート等が含まれる。無機高分子材料には、ガラス、シリカ、磁性体材料等が含まれる。金属には、金コロイド、アルミ等が含まれる。これらの微小粒子の形状は、一般には球形であるのが普通であるが、本技術では、非球形であってもよく、また、その大きさ、質量等も特に限定されない。

10

【発明の効果】

【0013】

本技術によれば、製造バラつきの少ないマイクロチップを提供できる。なお、ここに記載された効果は、必ずしも限定されるものではなく、本開示中に記載されたいずれかの効果であってもよい。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本技術に係る微小粒子測定装置Aの構成の一例を示す模式図である。

20

【図2】本技術に係る微小粒子測定装置Aの構成の一例を示す模式図である。

【図3】本技術に係る微小粒子測定装置Aの構成の一例を示す模式図である。

【図4】本技術に係る微小粒子測定装置Aの構成の一例を示す模式図である。

【図5】本技術に係るマイクロチップ1の構成の一例を示す模式図である。

【図6】図5中の破線で囲まれた部分（図5中のQ参照）の拡大図である。

【図7】図5中のR-R部分拡大図である。

【図8】吐出部12を吐出方向から正面視した際の構成の一例を示す模式図である。

【図9】吐出部の形状の違いによる液滴の形状確認を行った様子を示す図である。

【図10】吐出部12から吐出される液滴Dの様子を示す模式図である。

【図11】本技術に係る微小粒子測定装置Aにおける微小粒子の分取動作を示す模式図である。

30

【図12】従来のマイクロチップの吐出部の形状の一例を示す模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、本技術を実施するための好適な形態について図面を参照しながら説明する。以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本技術の範囲が狭く解釈されることはない。なお、説明は以下の順序で行う。

1. 微小粒子測定装置A
2. マイクロチップ1
3. 微小粒子測定装置Aの動作

40

【0016】

1. 微小粒子測定装置A

まず、本技術に係る微小粒子測定装置Aについて、詳細に説明する。微小粒子測定装置Aは、後述する本技術に係るマイクロチップ1が搭載されたものである。図1～4は、本技術に係る微小粒子測定装置Aの構成の一例を模式的に示す模式図である。

【0017】

微小粒子測定装置Aには、本体A1のカバーA2によって保護され、更に、ソーティングカバーA3によって保護される微小粒子分取場が設けられている。この微小粒子分取場は、ソーティングカバーA3の上部開口に挿入して取り付けられる、後述するマイクロチップ1を含んで構成される。図2中のブロック矢印は、マイクロチップ1を構成要素とす

50

るマイクロチップモジュールのソーティングカバー A 3 への挿入方向を示す。なお、図 3 では、便宜上、ソーティングカバー A 3 の図示を省略し、更に、ソーティングカバー A 3 に差し込まれたマイクロチップモジュールのうち、マイクロチップ 1 以外の部分の図示を省略している。

【 0 0 1 8 】

微小粒子分取場は、マイクロチップ 1 と、マイクロチップ 1 の所定部位に光を照射する光学検出部 3 と一対の対電極 4、3 つの回収部（容器 5 1、5 2、5 3）を含む。光学検出部 3 及び対電極 4 は本体 A 1 に配設されており、容器 5 1 ~ 5 3 は本体 A 1 に着脱可能に取り付けられている。なお、図 1 ~ 4 において、容器の個数は、便宜上、3 つとしているが、本技術ではこれに限定されない。

10

【 0 0 1 9 】

微小粒子分取場の構成について、図 4 を参照しながら詳細に説明する。図 4 には、マイクロチップ 1 と光学検出部 3、対電極 4、容器 5 1 ~ 5 3 が示されている。図 4 中、符号 2 は、マイクロチップ 1 上に配設された振動素子を示し、符号 6 は、グランド接地された接地電極を示す。

【 0 0 2 0 】

マイクロチップ 1 には、後述するとおり、分取対象とする微小粒子を含む液体（サンプル液）が通流される流路 1 1 が形成されている。光学検出部 3 は、流路 1 1 の所定部位に光（測定光）を照射し、流路 1 1 を通流する微小粒子から発生する光（測定対象光）を検出する。以下、流路 1 1 において光学検出部 3 からの測定光が照射される部位を「光照射部」と称する。

20

【 0 0 2 1 】

光学検出部 3 は、従来の微小粒子測定装置と同様の構成にすることができる。具体的には、例えば、レーザー光源と、微小粒子に対してレーザー光を集光・照射する集光レンズやダイクロイックミラー、バンドパスフィルター等からなる照射系と、レーザー光の照射によって微小粒子から発生する測定対象光を検出する検出系と、によって構成される。検出系は、例えば、PMT (photo multiplier tube) や、CCD や CMOS 素子等のエリア撮像素子等によって構成される。なお、図 4 では、光学検出部 3 として集光レンズのみを示している。また、図 4 では、照射系と検出系を同一の光学経路により構成されている場合を示したが、照射系と検出系は別個の光学経路により構成されていてもよい。

30

【 0 0 2 2 】

光学検出部 3 の検出系により検出される測定対象光は、測定光の照射によって微小粒子から発生する光であって、例えば、前方散乱光や側方散乱光、レイリー散乱やミー散乱等の散乱光や蛍光などとしてすることができる。これらの測定対象光は電気信号に変換され、微小粒子の光学特性は、この電気信号に基づいて検出される。

【 0 0 2 3 】

光照射部を通過したサンプル液は、流路 1 1 の一端に設けられた吐出部 1 2 からチップ外の空間に排出される。この際、 piezo 素子などの振動素子 2 によってマイクロチップ 1 を振動させることで、サンプル液を液滴化してチップ外の空間に吐出することができる。図 4 中、符号 D は、チップ外の空間に吐出された液滴を示している。

40

【 0 0 2 4 】

液滴 D には、分取対象とする微小粒子が含まれる。対電極 4 は、チップ外の空間に吐出された液滴の移動方向に沿って配設されており、移動する液滴を挟んで対向するように配置されている。吐出された液滴には不図示の荷電手段によって電荷が付与され、対電極 4 は液滴に付与された電荷との電気的な反発力（又は吸引力）によって液滴の移動方向を制御し、液滴を容器 5 1 ~ 5 3 のいずれかに誘導する。

【 0 0 2 5 】

微小粒子測定装置 A では、光学検出部 3 により検出された微小粒子の光学特性に基づいて、その微小粒子が含まれる液滴の移動方向を対電極 4 により制御することで、所望の特性を備えた微小粒子を容器 5 1 ~ 5 3 のいずれかに回収し、分取することができる。

50

【 0 0 2 6 】

なお、微小粒子測定装置 A において、光学検出部 3 は、例えば、電氣的又は磁氣的な検出手段に置換されてもよい。微小粒子の特性を電氣的又は磁氣的に検出する場合には、流路 1 1 に両側に微小電極を対向させて配設し、抵抗値、容量値（キャパシタンス値）、インダクタンス値、インピーダンス、電極間の電界の変化値、或いは磁化、磁界変化、磁場変化等を測定する。この場合、微小粒子の分取は、微小粒子の電氣的又は磁氣的な特性に基づいて行われる。

【 0 0 2 7 】

2 . マイクロチップ 1

次に、本技術に係るマイクロチップ 1 について、詳細に説明する。図 5 は、本技術に係るマイクロチップ 1 の構成の一例を示す模式図であり、A は上面模式図、B は A 中の P - P 断面に対応する断面模式図を示す。また、図 6 は、図 5 中の破線で囲まれた部分（図 5 中の Q 参照）の拡大図であり、図 7 は、図 5 中の R - R 部分拡大図である。更に、図 8 は、吐出部 1 2 を吐出方向から正面視した際の構成の一例を示す模式図である。

10

【 0 0 2 8 】

マイクロチップ 1 は、液体が通流する流路 1 1 と、流路 1 1 を通流する前記液体を外部に吐出する吐出部 1 2 と、を少なくとも備え、流路 1 1 及び吐出部 1 2 は、積層された基板層に形成され、図 7 及び 8 に示すように、吐出部 1 2 は、前記基板層の片側の層にのみ形成されている。また、本技術では、マイクロチップ 1 は、必要に応じて、更に、検出エリア 1 3、テーパ部 1 4、空洞（キャビティ）1 5などを備えていてもよい。

20

【 0 0 2 9 】

従来のマイクロチップは、吐出部の断面が基板層の積層水平方向に完全対称であり、例えば、特許文献 1（特開 2 0 1 3 - 3 2 9 9 4 号公報）に開示されたマイクロチップでは、図 1 2 の A に示すように、吐出部の形状は半円形となっていて、基板層を積層した際に円形となるように設計されていた。しかし、基板層を貼り合わせする際に貼りズレが生じることがあり、例えば、図 1 2 の B に示すように、半円形がシフトした状態となり、これが液滴形状の対称性や液滴の吐出角度などに影響を与えるため、基板層の貼り合わせを高精度に行うことが必要となり、歩留まりの低下も招いていた。

【 0 0 3 0 】

これに対し、本技術では、吐出部 1 2 を前記基板層の片側にのみ形成したことで、貼りズレの問題が無くなり、歩留まりの問題も改善されるため、製造バラつきや、それによる性能バラつきを抑えたマイクロチップを提供することができる。

30

【 0 0 3 1 】

本技術において、吐出部 1 2 を吐出方向から正面視した際の形状は、前記基板層に対して垂直方向に左右対称な多角形であることが好ましい。これは、吐出部 1 2 が円形であると、金型の加工や、表面の鏡面仕上げが非常に困難であるため、リピート金型を作製する上で再現性よく作製することに対するリスクがあったためである。このようにすることで、金型がより高精度に加工でき、製造バラつきや、それによる性能バラつきをより抑えることが可能となる。また、吐出部 1 2 を円形とすると、光が散乱してしまうため、後述する検出エリア 1 3 が小さくなってしまう。そのため、このような形状とすることで、後述する検出エリア 1 3 が限定されることを防ぐことも可能である。

40

【 0 0 3 2 】

吐出部 1 2 を吐出方向から正面視した際の具体的な形状は特に限定されないが、三角形、四角形、及び六角形からなる群より選ばれるいずれか一つであることが好ましい。このようにすることで、金型がより高精度に加工でき、製造バラつきや、それによる性能バラつきをより抑えることが可能となる。なお、本明細書において、四角形の中には、当然に、台形、長方形、及び正方形が含まれる。

【 0 0 3 3 】

また、吐出部 1 2 を吐出方向から正面視した際の具体的な形状は、四角形であることがより好ましく、長方形又は正方形とすることが特に好ましい。その理由について、以下に

50

詳細に説明する。

【0034】

図11は、微小粒子測定装置Aにおける微小粒子の分取動作を説明する模式図であるが、微小粒子測定装置にセットされたマイクロチップから液滴が形成される様子も示している。ここで、従来、液滴がマイクロチップの吐出部から吐出され液滴が形成されるまでの長さ(Break off point: ブレイク・オフ・ポイント、以下、「BOP」と称する)が安定していることが、微小粒子測定装置の性能として非常に重要となることが知られている。

【0035】

図9は、吐出部の形状の違いによる液滴の形状確認を行った様子を示す図であり、Aは本技術の吐出部12の形状(四角形)で、Bは従来の吐出部12の形状で、それぞれ、液滴の形状確認を行った様子を示している。図9のA及びBに記載のグラフ中、縦軸はBOPの高さ(a.u.)を示し、横軸は piezo 圧電素子の周波数(Hz)を示す。

10

【0036】

図9の結果から、いずれの形状においても、液滴が綺麗に形成されていることが分かる。しかし、図9のAに示すように、液体に対して同一なタンク圧力条件において、本技術の吐出部の形状(四角形)の方が、液滴が安定して形成される周波数帯域が広がっている。また、BOPの高さはチップの流量ばらつきに起因するため、基板層の貼り合せ条件を調整し、流量を合わせこんでも、周波数に対する液滴安定性は本技術の吐出部の形状(四角形)の方が良好であった。

20

【0037】

また、図9のBに示すように、従来の吐出部12の形状では、小液滴が後続する主液滴に追いつかれる低速サテライト(slow satellite)しか形成できなかったが、図9のAに示すように、本技術の吐出部の形状(四角形)では、小液滴が先行する主液滴に追いつく高速サテライト(fast satellite)と低速サテライトの両方を形成することができた。

【0038】

なお、本明細書において、「サテライト(satellite)」とは、液滴吐出後に後部に引き伸ばされた細い棒状の液柱が表面張力によって主液滴とノズルから分離する際に形成される小液滴のことであり、このサテライトは、液滴のチャージ変動の要因となるため、インクジェットプリンターやソータのような、液滴の偏向位置精度を要求する微小粒子測定装置にとっては、制御が不可欠なパラメータの1つとなっていることが知られている。

30

【0039】

高速サテライトが形成されることにより、低速サテライトが形成されている場合と比較してチャージ変動に対するマージンがあるため、サイドストリームが安定し、しぶきを低減できるという効果がある。本技術では、図9のAに示すように、高速サテライトと低速サテライトの両方を周波数条件によって安定して使い分けることができるため、低速サテライトしか形成できなかった従来技術と比較して非常に有用である。

【0040】

本技術において、吐出部12を構成する一辺の長さは特に限定されないが、 $50\mu\text{m} \sim 300\mu\text{m}$ であることが好ましい。これにより、前述した微小粒子測定装置Aに好適に用いることができる。

40

【0041】

また、吐出部12を吐出方向から正面視した際の具体的な形状は、前述のとおり、四角形であることが望ましいが、角形状は金型の加工精度に応じて丸み(R)を加えてもよい。この場合、一辺の長さの1%~20%の角Rを見込んで構わない。

【0042】

本技術に係るマイクロチップ1は、例えば、流路11が形成された基板層1a、1bが貼り合わされてなる。基板層1a、1bへの流路11の形成は、金型を用いた熱可塑性樹脂の射出成形により行うことができる。なお、流路11は、基板層1a、1bのどちらか一方のみに形成されていてもよく、基板層1a、1bの双方にそれぞれ形成されていても

50

よい。

【0043】

熱可塑性樹脂には、ポリカーボネート、ポリメタクリル酸メチル樹脂（PMMA）、環状ポリオレフィン、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリプロピレン及びポリメチルジシラザン（PDMS）などの、従来マイクロチップの材料として公知のものを適宜自由に選択できる。

【0044】

射出成形は、従来公知の手法によって行うことができる。例えば、射出成形装置（住友重機械工業株式会社製、SE75DU）を用いてポリオレフィン（日本ゼオン株式会社、ZEONEX 1060R）を射出成形する場合、典型的な成形条件としては、樹脂温度270、金型温度80、型締め力500kNが用いられる。

10

【0045】

このように、本技術に係るマイクロチップ1は、高価な石英、及び、アルミナ及びジルコニア等のセラミックなどの研磨加工によることなく、熱可塑性樹脂の射出成形及び熱圧着によって、流路11及び吐出部12を形成できるため、安価で量産性に優れる。

【0046】

また、流路11が形成された基板層1a、1bの貼り合わせは、従来公知の手法によって熱圧着することによって行うことができる。例えば、前述したポリオレフィン基板層を、ナノインプリント装置（キャノン株式会社、Eitre 6/8）を用いて熱圧着する場合、典型的な圧着条件としては、貼り合わせ温度95、押圧力10kNで数分間の押圧が用いられる。

20

【0047】

サンプル液は、サンプルインレットM1から導入され、シースインレットM2から導入されるシース液と合流して、流路11を送液される。シースインレットM2から導入されたシース液は、2方向に分かれて送液された後、サンプルインレットM1から導入されたサンプル液との合流部において、サンプル液を2方向から挟み込むようにしてサンプル液に合流する。これにより、合流部において、シース液層流の中央にサンプル液層流が位置された3次元層流が形成される。

【0048】

符号M3は、流路11に詰まりや気泡が生じた際に、流路11内に負圧を加えて流れを一時的に逆流させて詰まりや気泡を解消するための吸引流路を示す。吸引流路M3の一端には、真空ポンプ等の負圧源が接続される吸引アウトレットM31が形成され、他端は連通口M32において流路11に接続している。

30

【0049】

3次元層流は、送液方向に対する垂直断面の面積が送液方向上流から下流へ次第に、或いは段階的に小さくなるように形成された絞込部M4（図5及び10参照）において層幅を絞り込まれた後、流路の一端に設けられた吐出部12から排出される。図10に、吐出部12からチップ外の空間に吐出された液滴Dを示す。図10中、符号Pは、微小粒子を示し、符号Fは、吐出部12からの液滴Dの吐出方向を示す。

【0050】

本技術では、流路11のうち吐出部12への接続部には、図6に示すように、流路11を通流するサンプルを光学的に検出する検出エリア13を更に有し、検出エリア13から吐出部12までの流路深さは、一定であるものとする。これにより、検出エリア13の開始地点から吐出部12までの間であれば、どの位置でも検出を行うことが可能となる。なお、性能としては、吐出部12に近づくほど、細胞の種類やサイズなどによる速度バラつきは低減する。

40

【0051】

また、本技術では、流路11は、図6に示すように、検出エリア13に連通するテーパ部14を更に有していることが好ましい。これにより、細胞の種類やサイズなどによる速度バラつきの低減を図ることができる。

50

【 0 0 5 2 】

吐出部 1 2 は、前述のとおり、基板層 1 a 又は基板層 1 b のいずれか一方に形成され、すなわち、いずれかの基板層の端面方向に開口しているが、本技術に係るマイクロチップ 1 は、この吐出部 1 2 に連通し、吐出部 1 2 から吐出される液滴を空間的に覆う空洞（キャビティ）1 5 を更に備えていてもよい。空洞 1 5 は、例えば、吐出部 1 2 と基板端面との間の基板層 1 a、1 b を、空洞 1 5 の径 L 1 が吐出部 1 2 の径 L 2 よりも大きくなるように切り欠くことによって形成することができる（図 8 参照）。

【 0 0 5 3 】

本技術に係るマイクロチップ 1 が、空洞 1 5 を備えることにより、基板層の射出成形及び熱圧着に起因した吐出部 1 2 及び流路 1 1 の形状の不整や変形が生じることがなくなる。したがって、本技術に係るマイクロチップ 1 では、均一な形状の吐出部 1 2 から一定の大きさ及び形状の液滴を一定の方向に真っ直ぐに吐出できる。更に、吐出部 1 2 がチップ端面に存在しなくなるため、製造プロセスにおける不慮の接触などによる吐出部 1 2 の破壊が起こり難く、高い生産性が得られる。

10

【 0 0 5 4 】

空洞 1 5 の径 L 1 は、図 8 に示すように、吐出部 1 2 から吐出される液滴の移動を阻害しないように、吐出部 1 5 の径 L 2 よりも 2 倍以上大きく形成することが好ましい。ただし、空洞 1 5 の径 L 1 をあまりに大きくし過ぎると、基板層 1 a、1 b を熱圧着する際の熱分布及び圧力分布の均一性が悪くなったり、空洞 1 5 内に「ガス」が溜まったりして、吐出部 1 2 の形状不整の原因となる。

20

【 0 0 5 5 】

図 8 及び 1 0 では、空洞 1 5 を八角柱形状に基板層 1 a、1 b を切り欠いて形成する場合を示しているが、本技術では、空洞 1 5 の形状は、吐出部 1 2 から吐出される液滴を空間的に覆うことができれば特に限定されない。また、空洞 1 5 は、吐出部 1 2 と同軸上に設けることが好ましいが、これに限定されることはない。また、マイクロチップ 1 の厚さが薄い場合などには、空洞 1 5 は、基板層 1 a、1 b を厚み方向に全層切欠いて形成してもよい。

【 0 0 5 6 】

ここで、従来、基板層を射出成形する際、熱可塑性樹脂の金型に接する部分で、「ばり」、或いは「だれ」と称される成形不良が発生することが知られている。また、特に、成形時に発生する「ガス」は、成形後に基板層の端面となる部分及びその周辺の形状を著しく変形させる。このため、吐出部 1 2 を基板層端面に設ける場合には、成形不良の影響によって吐出部 1 2 の形状が不整となりやすい。

30

【 0 0 5 7 】

このため、本技術では、マイクロチップ 1 が空洞 1 5 を備えることにより、吐出部 1 2 を基板層端面から所定長陥凹した位置に設けている。その結果、基板層端面及びその周辺で仮に成形不良が生じたとしても、吐出部 1 2 の形状には影響が及ばない。したがって、マイクロチップ 1 では、吐出部 1 2 の形状を所望の形状に安定して成形することができ、吐出部 1 2 から一定の大きさ及び形状を有する液滴が吐出されるようにすることができる。

40

【 0 0 5 8 】

吐出部 1 2 から空洞 1 5 の端までの長さ（図 7 の W 参照）は、0.2 mm 以上とすることが好ましい。これにより、基板層端面及びその周辺で生じる成形不良の影響を完全に排除することができる。また、この場合、本技術に係るマイクロチップ 1 のサイズは特に限定されず、例えば、横 7.5 mm × 縦 2.5 mm × 厚さ 2 mm などとすることができる。

【 0 0 5 9 】

更に、従来、基板層を熱圧着する際、基板層の端面及び辺縁では、基板層の中央に比べて熱収縮による変形が大きくなることが知られている。このため、吐出部 1 2 やこれに接続する流路を基板端面及びその近傍に設ける場合には、熱収縮によって成形された吐出部 1 2 の形状や流路の形状が変形しやすい。

50

【 0 0 6 0 】

これに対し、本技術では、マイクロチップ 1 が空洞 1 5 を備えることにより、吐出部 1 2 が基板層端面から所定長内側とされている。その結果、基板層の熱圧着時に吐出部 1 2 の形状及びこれに接続する検出エリア 1 3 の形状が変形することがない。したがって、マイクロチップ 1 では、吐出部 1 2 の形状及び検出エリア 1 3 の形状を所望の形状に維持し、吐出部 1 2 から一定の大きさ及び形状を有する液滴 D が真っ直ぐに吐出されるようにできる。

【 0 0 6 1 】

本技術に係るマイクロチップ 1 の用途は特に限定されないが、後述するとおり、微小粒子の測定に好適に用いられる。

【 0 0 6 2 】

3 . 微小粒子測定装置 A の動作

最後に、微小粒子分析装置 A の動作について、図 1 1 を参照しながら説明する。

【 0 0 6 3 】

流路 1 1 の照射部を通過したサンプル液及びシース液は、吐出部 1 2 からチップ外の空間に排出される。照射部では、光学検出部によって、微小粒子の光学特性の検出と同時に、微小粒子の送流速度（流速）及び微小粒子の間隔などの検出が行われている。検出された微小粒子の光学特性、流速及び間隔等は電気的信号に変換され、装置の全体制御部（不図示）に出力される。全体制御部は、この信号に基づいて振動素子 2（図 4 参照）の振動数を制御し、吐出部 1 2 において形成される液滴 D 中に微小粒子 P がひとつずつ含まれるようにマイクロチップ 1 を振動させる。

【 0 0 6 4 】

更に、全体制御部は、振動素子 2 の振動周波数に同調させて、流路 1 1 を通流するシース液及びサンプル液に付与される電荷の正負を切り換え、吐出部 1 2 において形成される液滴 D に正又は負の電荷を付与する。

【 0 0 6 5 】

光学検出部によって検出された微小粒子の光学特性は、電気信号に変換されて全体制御部に出力される。全体制御部は、この信号に基づき、各液滴に含まれる微小粒子の光学特性に応じて液滴に付与する電荷を決定する。具体的には、全体制御部は、例えば、所望の特性を有する分取対象微小粒子を含む液滴を正に、分取対象微小粒子を含まない液滴を負に帯電させる。

【 0 0 6 6 】

この際、液滴 D の荷電状態を安定化させるため、微小粒子分析装置 A では、吐出部 1 2 近傍に、チップ外の空間に吐出された液滴の移動方向に沿って、接地電極 6 を配置している。接地電極 6 は、移動する液滴を挟んで対向するように配置されており、微小粒子の移動方向を制御するための対電極 4 と吐出部 1 2 との間に配設される。

【 0 0 6 7 】

吐出部 1 2 から荷電されて吐出される液滴 D は、対電極 4 との間に作用する電氣的力によって移動方向を制御される。この際、移動方向の制御を正確に行うためには、安定した電荷が液滴に付与されていることが必要である。対電極 4 には、非常に高い電圧が印加されるため、対電極 4 の高電位が液滴 D に付与される電荷に影響を与えると、液滴 D の荷電状態が不安定になるおそれがある。そこで、微小粒子測定装置 A では、吐出部 1 2 と対電極 4 との間に接地された接地電極 6 を配することで、このような対電極 4 の高電位による影響を排除している。

【 0 0 6 8 】

吐出部 1 2 から吐出される液滴 D の移動方向の制御は、例えば、以下のように行われる。すなわち、所望の特性を有する分取対象微小粒子が含まれる液滴を正に、分取対象微小粒子を含まない液滴を負に帯電させる先の例では、対電極 4 の一方を正に、対電極 4 の他方を負に帯電させることにより、分取対象微小粒子のみを容器 5 3 に分取することができる。より具体的には、正電荷が付与された分取対象微小粒子を含む液滴は、対電極 4 の一

10

20

30

40

50

方との電氣的反発力及び対電極 4 の他方との電氣的吸引力によって、移動方向を矢印 f 3 方向に制御され容器 5 3 に誘導される。一方で、負電荷が付与された分取対象微小粒子を含まない液滴は、移動方向を矢印 f 2 方向に制御され容器 5 2 に誘導される。

【 0 0 6 9 】

或いは、例えば、所望の特性を有する分取対象微小粒子が含まれる液滴に電荷を付与せず、分取対象微小粒子を含まない液滴を正又は負に帯電させ、対電極 4 を正又は負に帯電させれば、分取対象微小粒子のみを容器 5 1 に分取することができる。その他、液滴 D に付与する電荷と、対電極 4 による液滴の移動方向の制御は、従来のフローサイトメトリーと同様に様々な組合せにおいて行うことができる。なお、微小粒子測定装置 A において、液滴 D を回収するための容器は、通常 2 つ以上設けられているが、図 1 1 に示すように、3 つに限定されるものではない。更に、これらの容器は、回収した液滴を貯留することなく排出する排出路として構成されていてもよく、回収された分取対象でない微小粒子が破棄されるようにしてもよい。

10

【 0 0 7 0 】

前述のとおり、マイクロチップ 1 では、均一な形状の吐出部 1 2 から一定の大きさ及び形状の液滴 D を一定の方向に真っ直ぐに吐出できる。このため、微小粒子測定装置 A では、液滴 D の移動方向の制御を高精度に行うことができ、所望の特性を有する微小粒子を正確に分取することが可能とされている。

【 0 0 7 1 】

ここでは、液滴 D に、その液滴に含まれる微小粒子の特性に基づいて正又は負の電荷を切り換えて付与して分取を行う場合を例に説明している。しかし、液滴の分取は、光学検出部を電氣的又は磁氣的な検出手段に置換した場合においても、微小粒子の電氣的又は磁氣的特性に基づき同様にして液滴の移動方向を制御することで、所望の特性を備えた微小粒子を容器 5 1 ~ 5 3 のいずれかに回収し、分取することが可能である。

20

【 0 0 7 2 】

なお、本技術では、以下の構成を取ることもできる。

(1)

液体が通流する流路と、
該流路を通流する前記液体を外部に吐出する吐出部と、
を少なくとも備え、

30

前記流路及び前記吐出部は、積層された基板層に形成され、
前記吐出部は、前記基板層の片側の層にのみ形成されているマイクロチップ。

(2)

前記吐出部を吐出方向から正面視した際の形状が、前記基板層に対して垂直方向に左右対称な多角形である、(1) に記載のマイクロチップ。

(3)

前記形状は、三角形、四角形、及び六角形からなる群より選ばれるいずれか一つである、(2) に記載のマイクロチップ。

(4)

前記吐出部を構成する一辺の長さは、50 μm ~ 300 μm である、(2) 又は (3) に記載のマイクロチップ。

40

(5)

前記流路は、該流路を通流するサンプルを光学的に検出する検出エリアを更に有し、
前記検出エリアから前記吐出部までの流路深さは、一定である、(1) から (4) のいずれかに記載のマイクロチップ。

(6)

前記流路は、前記検出エリアに接続するテーパ部を更に有する、(5) に記載のマイクロチップ。

(7)

前記吐出部に連通し、前記吐出部から吐出される液滴を空間的に覆う空洞を更に備える

50

、(1)から(6)のいずれかに記載のマイクロチップ。

(8)

前記吐出部から前記空洞の端までの長さは、0.2mm以上である、(7)に記載のマイクロチップ。

(9)

微小粒子の測定に用いられる、(1)から(8)のいずれかに記載のマイクロチップ。

(10)

(1)から(9)のいずれかに記載のマイクロチップが搭載された微小粒子測定装置。

【符号の説明】

【0073】

1：マイクロチップ

11：流路

12：吐出部

13：検出エリア

14：テーパ部

15：空洞（キャビティ）

1a、1b：基板層

M1：サンプルインレット

M2：シースインレット

M3：吸引流路

M31：吸引アウトレット

M32：連通口

M4：絞込部

2：振動素子

3：光学検出部

4：対電極

51、52、53：回収部（容器）

6：接地電極

A：微小粒子測定装置

A1：本体

A2：カバー

A3：ソーティングカバー

D：液滴

P：微小粒子

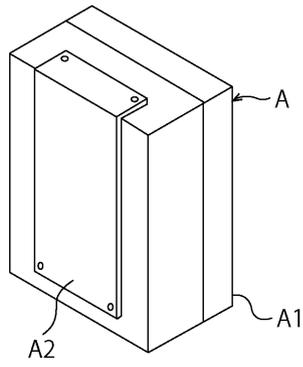
10

20

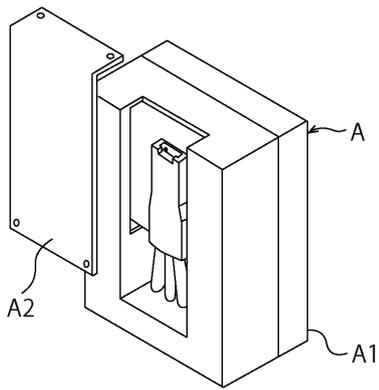
30

【図1】

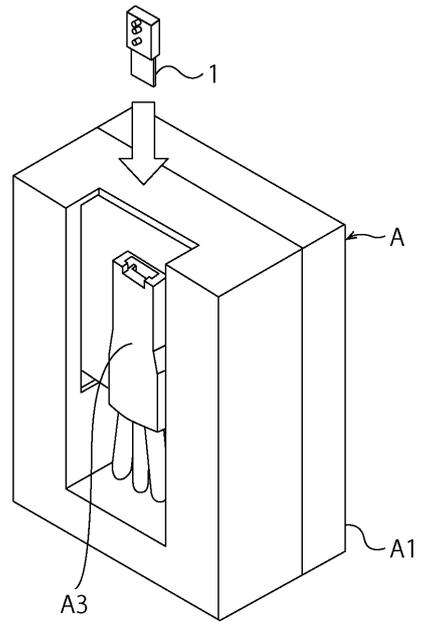
A



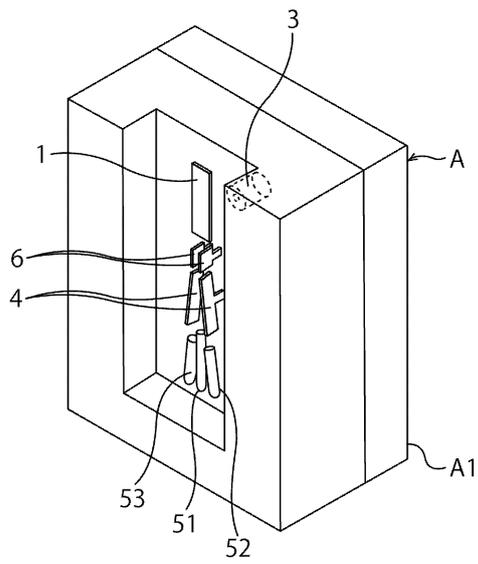
B



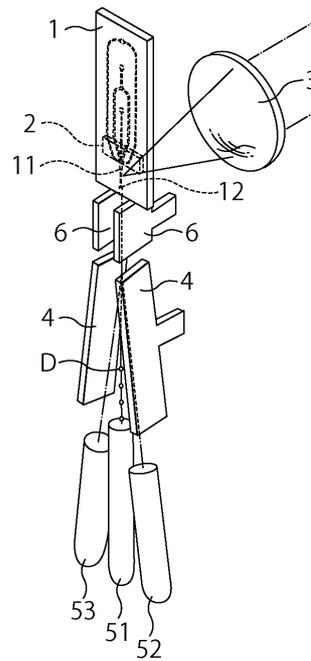
【図2】



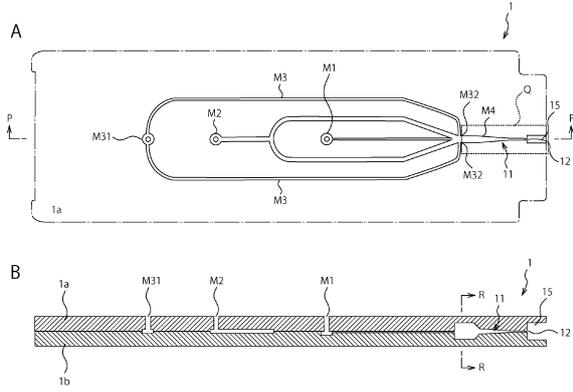
【図3】



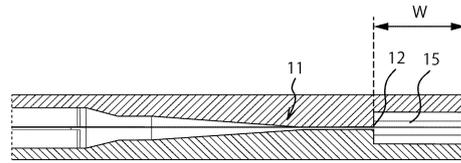
【図4】



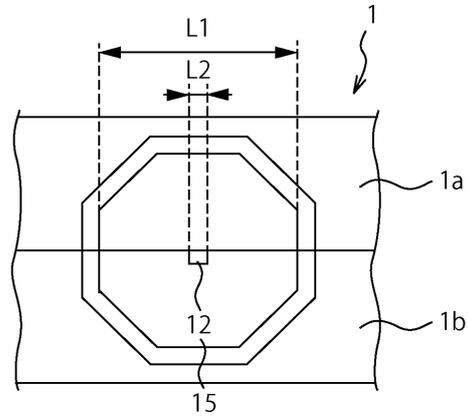
【 5 】



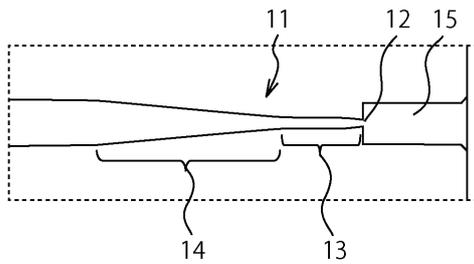
【 7 】



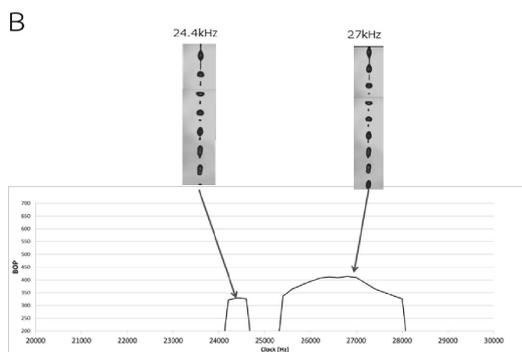
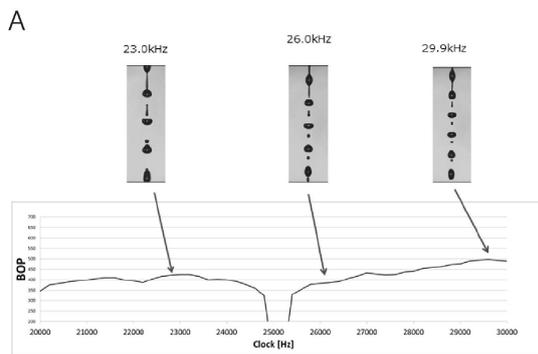
【 8 】



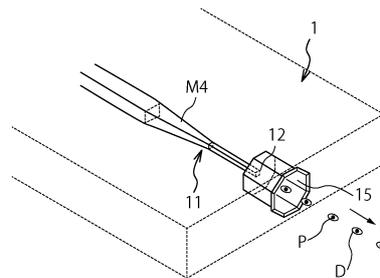
【 6 】



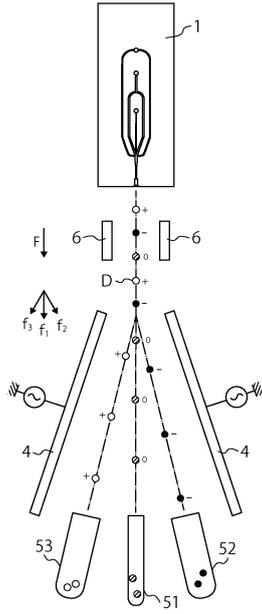
【 9 】



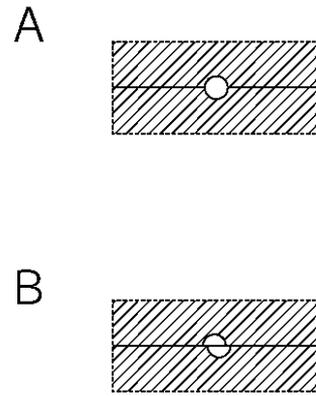
【 10 】



【図 1 1】



【図 1 2】



フロントページの続き

審査官 遠藤 直恵

- (56)参考文献 特開2010-190680(JP,A)
特開2013-032994(JP,A)
特開2011-237201(JP,A)
特開平05-240872(JP,A)
特表2017-504037(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 15/00 - 15/14
G01N 37/00
B01L 3/00