

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6919215号
(P6919215)

(45) 発行日 令和3年8月18日(2021.8.18)

(24) 登録日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(51) Int.Cl. F I
 GO 1 N 15/14 (2006.01) GO 1 N 15/14 K
 GO 1 N 37/00 (2006.01) GO 1 N 37/00 I O I
 GO 1 N 15/14 P

請求項の数 17 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2017-27583 (P2017-27583)	(73) 特許権者	000002185
(22) 出願日	平成29年2月17日 (2017.2.17)		ソニーグループ株式会社
(65) 公開番号	特開2018-132472 (P2018-132472A)		東京都港区港南1丁目7番1号
(43) 公開日	平成30年8月23日 (2018.8.23)	(74) 代理人	100112874
審査請求日	令和2年1月10日 (2020.1.10)		弁理士 渡邊 薫
		(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
		(72) 発明者	伊藤 達巳
			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	勝本 洋一
			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分取装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

微小粒子を含む液体が通流される主流路と、
 前記主流路から分岐する分岐流路と、
 前記主流路と同軸上にあるオリフィス部と
 を有し、
 前記主流路の断面積が、分岐開始位置まで一定であり又は当該分岐開始位置に向かって連続的に減少し、
 前記分岐流路の最小断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下であり、且つ
 前記分岐流路の断面積が、分岐流路の開始位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少する、

マイクロチップ。

【請求項2】

前記主流路の側壁と前記分岐流路の側壁とを連結する側壁が、オリフィス入り口から 0 μm ~ 300 μm の間にある、請求項1に記載のマイクロチップ。

【請求項3】

前記主流路の側壁と前記分岐流路の側壁とを連結する側壁の曲率半径 R が 0.5 mm 以下である、請求項1又は2に記載のマイクロチップ。

【請求項4】

前記分岐流路の最大断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 5】

前記分岐流路が、前記主流路から Y 字状に分岐している、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 6】

前記分岐流路の断面積が、分岐流路の開始位置から所定の位置まで、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少し、当該所定の位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に増加する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 7】

前記所定の位置が、前記分岐流路の開始位置から 1 0 0 0 μm 以内にある、請求項 6 に記載のマイクロチップ。

【請求項 8】

前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁が、前記主流路の軸に向かって曲げられている、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 9】

前記主流路の軸に対する、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁の角度が、1 1 5 ~ 1 6 0 度である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 1 0】

前記主流路の軸に対する、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁の角度が、1 2 5 ~ 1 6 0 度である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 1 1】

前記オリフィス部に圧力室が連通されており、当該圧力室内の圧力が減少又は増加される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 1 2】

前記圧力室内の圧力を減少させることによって、微小粒子をオリフィス部に導き、又は、前記圧力室内の圧力を増加させることによって、微小粒子を分岐流路へと進行させる、請求項 1 1 に記載のマイクロチップ。

【請求項 1 3】

前記オリフィス部に、前記オリフィス部から主流路に向かう液体の流れを形成する為の流路が備えられており、当該形成された流れによって、微小粒子を分岐流路へと進行させる、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 1 4】

微小粒子を含む液体が通流される主流路と、

前記主流路から分岐する分岐流路と、

前記主流路と同軸上にあるオリフィス部と

を有し、

前記主流路の断面積が、分岐開始位置まで一定であり又は当該分岐開始位置に向かって連続的に減少し、

前記分岐流路の最小断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下であり、且つ

前記分岐流路の断面積が、分岐流路の開始位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少する、

マイクロチップが搭載された微小粒子分取装置。

【請求項 1 5】

前記主流路を通流する微小粒子に光を照射する光照射部と、

前記微小粒子から発せられた散乱光及び / 又は蛍光を検出する検出部と、

前記検出部で検出されたデータに基づいて、前記主流路を通流する微小粒子の進行方向を制御する制御部と

を有する、請求項 1 4 に記載の微小粒子分取装置。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

前記制御部が、前記オリフィス部に連通された圧力室内の圧力を制御する、請求項 15 に記載の微小粒子分取装置。

【請求項 17】

前記制御部が、前記オリフィス部から主流路に向かう液体の流れを形成する為に備えられている流路内の液体の流れを制御する、請求項 15 又は 16 に記載の微小粒子分取装置。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本技術は、マイクロチップ及び微小粒子分取装置に関する。より詳細には、微小粒子の分取に適した構造を有するマイクロチップ及び当該マイクロチップを有する微小粒子分取装置に関する。

【背景技術】

【0002】

微小粒子を分取するために、これまで種々の装置が開発されてきている。例えばフローサイトメータにおいて用いられる微小粒子分取系において、フローセル又はマイクロチップに形成されたオリフィスから、細胞を含むサンプル液とシース液とから構成される層流が吐出される。吐出される際に所定の振動が当該層流に与えられて、液滴が形成される。当該形成された液滴の移動方向が、目的の微小粒子を含むか含まないかによって、電氣的に制御されて、目的の微小粒子が分取されうる。

20

【0003】

上記のように液滴を形成せずに、マイクロチップ内で目的の微小粒子を分取する技術も開発されている。例えば、下記特許文献 1 には、「微小粒子を含むサンプル液が通流するサンプル液導入流路と、該サンプル液導入流路にその両側から合流し、前記サンプル液の周囲にシース液を導入する少なくとも 1 対のシース液導入流路と、前記サンプル液導入流路及びシース液導入流路に連通し、これらの流路を通流する液体が合流して通流する合流流路と、該合流流路に連通し、回収対象の微小粒子を吸引して引き込む負圧吸引部と、該負圧吸引部の両側に設けられ、前記合流流路に連通する少なくとも 1 対の廃棄用流路と、を有するマイクロチップ。」(請求項 1) が記載されている。当該マイクロチップにおいて、目的の微小粒子は吸引によって負圧吸引部へと回収される。

30

【0004】

また、下記特許文献 2 には、「主流路を通流する液体中の微小粒子を、前記主流路に連通する分岐流路内に負圧を発生させることにより該分岐流路内に取り込む手順を含み、該手順において、前記主流路と前記分岐流路との連通口に、前記分岐流路側から前記主流路側へ向かう液体の流れを形成させておく微小粒子分取方法。」(請求項 1) が記載されている。当該分取方法において、当該主流路側へ向かう液体の流れによって、非分取動作時において非目的粒子又はこれを含むサンプル液及びシース液が分取流路に進入するのを抑制する。また、下記特許文献 2 には、当該微小粒子分取方法を実施可能な微小粒子分取用マイクロチップも記載されている(請求項 9)。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】特開 2012 - 127922 号公報

【特許文献 2】特開 2014 - 36604 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

50

上記特許文献1及び2に記載のマイクロチップにおいて、主流路を流れる液体が目的の微小粒子を含まない場合には当該液体は例えば廃棄用流路へと流れ、主流路を流れる液体が目的の微小粒子を含む場合にのみ当該液体が所定の流路内に導かれることで、目的の微小粒子が回収される。このように、これらマイクロチップは、主流路を流れる液体が目的の微小粒子を含むかどうかによって当該液体の流れが変更される部分、すなわち目的の微小粒子を分取する為の分岐部分を有する。

【0007】

本技術は、上記のような分岐部分を有するマイクロチップにおいて、微小粒子をより高速に分取することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

10

【0008】

本発明者らは、上記分岐部分において特定の構造を採用することにより、上記の課題を解決できることを見出した。

【0009】

すなわち、本技術は、

微小粒子を含む液体が通流される主流路と、

前記主流路から分岐する分岐流路と、

前記主流路と同軸上にあるオリフィス部と

を有し、

前記主流路の断面積が、分岐開始位置まで一定であり又は当該分岐開始位置に向かって連続的に減少し、

20

前記分岐流路の最小断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下であり、且つ

前記分岐流路の断面積は、分岐流路の開始位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少する、

マイクロチップを提供する。

前記マイクロチップにおいて、前記主流路の側壁と前記分岐流路の側壁とを連結する側壁は、オリフィス入り口から $0\ \mu\text{m}$ ～ $300\ \mu\text{m}$ の間にありうる。

前記マイクロチップにおいて、前記主流路の側壁と前記分岐流路の側壁とを連結する側壁の曲率半径 R は $0.5\ \text{mm}$ 以下でありうる。

30

前記マイクロチップにおいて、前記分岐流路の最大断面積は、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下でありうる。

前記マイクロチップにおいて、前記分岐流路は、前記主流路からY字状に分岐していてもよい。

前記マイクロチップにおいて、前記分岐流路の断面積は、分岐開始位置から所定の位置まで、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少し、当該所定の位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に増加しうる。

前記所定の位置は、前記分岐流路の開始位置から $1000\ \mu\text{m}$ 以内であってよい。

前記マイクロチップにおいて、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁は、前記主流路の軸に向かって曲げられていてもよい。

40

前記マイクロチップにおいて、前記主流路の軸に対する、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁の角度は、 115 ～ 160 度でありうる。

前記マイクロチップにおいて、前記主流路の軸に対する、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁の角度は、 125 ～ 160 度でありうる。

前記マイクロチップにおいて、前記オリフィス部に圧力室が連通されていてもよく、当該圧力室内の圧力が減少又は増加されうる。

前記マイクロチップにおいて、前記圧力室内の圧力を減少させることによって、微小粒子をオリフィス部に導き、又は、前記圧力室内の圧力を増加させることによって、微小粒子を分岐流路へと進行させうる。

前記マイクロチップにおいて、前記オリフィス部に、前記オリフィス部から主流路に向

50

かう液体の流れを形成する為の流路が備えられていてもよく、当該形成された流れによって、微小粒子を分岐流路へと進行させうる。

【 0 0 1 0 】

また、本技術は、

微小粒子を含む液体が通流される主流路と、
前記主流路から分岐する分岐流路と、
前記主流路と同軸上にあるオリフィス部と

を有し、

前記主流路の断面積が、分岐開始位置まで一定であり又は当該分岐開始位置に向かって連続的に減少し、

前記分岐流路の最小断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下であり、且つ、

前記分岐流路の断面積は、分岐流路の開始位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少する、

マイクロチップが搭載された微小粒子分取装置も提供する。

前記微小粒子分取装置は、

前記主流路を通流する微小粒子に光を照射する光照射部と、

前記微小粒子から発せられた散乱光及び/又は蛍光を検出する検出部と、

前記検出部で検出されたデータに基づいて、前記主流路を通流する微小粒子の進行方向を制御する制御部と

を有しうる。

前記微小粒子分取装置において、前記制御部は、前記オリフィス部に連通された圧力室内の圧力を制御するものであってもよい。

前記微小粒子分取装置において、前記制御部は、前記オリフィス部から主流路に向かう液体の流れを形成する為に備えられている流路内の液体の流れを制御するものであってもよい。

【発明の効果】

【 0 0 1 1 】

本技術によれば、微小粒子をより高速に分取することが可能となる。なお、本技術により奏される効果は、ここに記載された効果に必ずしも限定されるものではなく、本明細書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】

【 0 0 1 2 】

【図 1】本技術のマイクロチップの模式図である。

【図 2】本技術のマイクロチップの分岐部分を示す図である。

【図 3】本技術のマイクロチップの分岐部分の斜視図である。

【図 4】本技術のマイクロチップの分岐部分の拡大図である。

【図 5】関連技術のマイクロチップの模式図である。

【図 6】関連技術のマイクロチップの分岐部分の拡大図である。

【図 7】分岐部分における流れのシミュレーション結果を示す図である。

【図 8】微小粒子の y 方向における位置を解析した結果を示す図である。

【図 9】微小粒子の流れのシミュレーション結果を示す図である。

【図 10】オリフィス入り口付近の x 方向における流速の測定結果を示すグラフである。

【図 11】分岐部分における流れのシミュレーション結果を示す図である。

【図 12】粒子追跡解析結果を示す図である。

10

20

30

40

50

- 【図 1 3】分岐部分における流れのシミュレーション結果を示す図である。
 【図 1 4】粒子追跡解析結果を示す図である。
 【図 1 5】分岐部分における流れのシミュレーション結果を示す図である。
 【図 1 6】粒子追跡解析結果を示す図である。
 【図 1 7】分岐部分における流れのシミュレーション結果を示す図である。
 【図 1 8】粒子追跡解析結果を示す図である。
 【図 1 9】微小粒子の y 方向における位置を解析した結果を示す図である。
 【図 2 0】オリフィス入り口付近の x 方向における流速の測定結果を示すグラフである。
 【図 2 1】微小粒子の捕捉率を示すグラフである。
 【図 2 2】分岐部分の模式図である。
 【図 2 3】分岐流路内の流速を示すグラフである。
 【図 2 4】分岐部分の模式図である。
 【図 2 5】分岐流路内の流速を示すグラフである。
 【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 3 】

以下、本技術を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態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. 関連技術の説明
2. 第 1 の実施形態（マイクロチップ）
 - (1) マイクロチップの構成
 - (2) 分岐部分の構成
3. 第 2 の実施形態（微小粒子分取装置）
4. 実施例

【 0 0 1 4 】

1. 関連技術の説明

【 0 0 1 5 】

マイクロチップ内で目的の微小粒子を分取する技術を、図 5 を参照しながら以下に説明する。図 5 は、そのようなマイクロチップの一例の模式図である。

【 0 0 1 6 】

図 5 に示されるとおり、マイクロチップ 5 0 0 には、サンプル液インレット 5 0 1 及びシース液インレット 5 0 3 が設けられている。これらインレットからサンプル液及びシース液が、それぞれサンプル液流路 5 0 2 及びシース液流路 5 0 4 に導入される。当該サンプル液に微小粒子が含まれている。

【 0 0 1 7 】

シース液導入流路 5 0 4 を流れるシース液は、サンプル液流路 5 0 2 の両側から流れるサンプル液と合流して、サンプル液の周囲がシース液で囲まれた層流を形成する。当該層流は、主流路 5 0 5 を、分岐部分 5 0 7 に向かって流れる。

【 0 0 1 8 】

マイクロチップ 5 0 0 には、分岐部分 5 0 7 が設けられている。分岐部分 5 0 7 において、主流路 5 0 5 を流れてきた前記層流は、分岐流路 5 0 8 へと流れる。また、分岐部分 5 0 7 において、回収されるべき粒子が流れてきた場合にのみ、粒子分取流路 5 0 9 への流れが形成されて、当該粒子が回収される。当該粒子が粒子分取流路 5 0 9 へと吸い込まれる際には、前記層流を構成するサンプル液又は前記層流を構成するサンプル液及びシース液も、粒子分取流路へと流れうる。このようにして、微小粒子は、分岐部分 5 0 7 において分取される。

【 0 0 1 9 】

分岐部分 5 0 7 のうち、一方の分岐流路だけを表示するように拡大した図を図 6 に示す。すなわち、図 6 において、分岐部分 5 0 7 を主流路の軸で切った場合の半分だけが表示されている。図 6 に示されるとおり、主流路 5 0 5 と粒子分取流路 5 0 9 とは、主流路 5

10

20

30

40

50

05と同軸上にあるオリフィス部601を介して連通されている。回収されるべき粒子は、オリフィス部601を通過して、粒子分取流路509へと流れる。また、回収されるべきでない粒子がオリフィス部601を通過して粒子分取流路509へと入ることを防ぐために、オリフィス部601にはゲート流インレット602が備えられうる(図示されていない)。当該ゲート流インレット602からシース液が導入され、オリフィス部601から主流路505の方向への流れが形成されることで、回収されるべきでない粒子が粒子分取流路509へと入ることが防がれる。

【0020】

このような流路構造を有するマイクロチップにおいて、粒子が回収される場合に、主流路505からオリフィス部601を通過して粒子分取流路509へと進む流れ(以下、「粒子回収時の流れ」ともいう。)が形成される。粒子が回収される場合以外においては、当該流れは形成されない。粒子が回収される場合以外においては、例えば前記ゲート流インレット602から導入されたシース液によってオリフィス部601から主流路505への流れが形成されうる。

10

【0021】

上記粒子回収時の流れが形成された後、再度オリフィス部601から主流路505への流れが形成されることによって、分岐部分507における流れが変化する。そして、分岐部分507における流れが静定した後に、回収されるべき他の粒子がオリフィス部付近に近づいたときに、再度粒子回収時の流れが形成される。

【0022】

分岐部分507における流れが静定する前に再度粒子回収時の流れを形成すると、回収されるべき微小粒子が回収されない可能性及び/又は回収されるべきでない微小粒子が粒子分取流路509に進入する可能性が高まる。そのため、微小粒子分取を高速化するためには、粒子回収時の流れが形成されてから分岐部分における流れが静定するまでの時間(以下、「連続分取可能間隔」ともいう)を短縮する必要がある。

20

【0023】

本発明者らが、特許文献1及び2に記載されたマイクロチップにおける連続分取可能間隔を測定したところ、連続分取可能間隔は最高でも約200 μ sであった。そこで、本発明者らは、連続分取可能間隔をさらに短縮するための手段を検討した。

【0024】

上記検討において分岐部分507の構造に着目した。分岐部分507を有する流路において、分岐流路内の圧力損失を最小にするために、一般的には、分岐部分に近づくにつれて主流路の断面積が大きくなる。また、分岐後の流路の断面積が主流路の断面積以上でありうる。このような流路構造(以下、「一般的な流路構造」ともいう)が一般的には採用される。

30

【0025】

当該一般的な流路構造を有する分岐部分の例は上記図6に示されるとおりである。図6に示されるとおり、一般的な流路構造において、主流路505中を流れる液体は分岐流路508へと進む。主流路505の幅は、分岐部分に近づくにつれて大きくなり、すなわち主流路505の断面積が分岐部分に近づくにつれて大きくなっている。また、図6には示されていないが、分岐後の流路の断面積は主流路の断面積以上とされる。

40

【0026】

本発明者らは、上記分岐部分において、流路を流れる液体に淀み点(図6のA及びBの部分)が生じること、及び、この淀み点付近において液体の流速が遅くなることを発見した。粒子分取の高速化のためには、液体の流速を速くすることが必要である。

【0027】

また、本発明者らは、オリフィス部の前の淀み点(図6のB)において、特に目的の微小粒子の回収後に、微小粒子が停留することを発見した。微小粒子が停留することによって、不要な粒子が誤って分取される確率が上がる。そのため、目的の微小粒子を回収した後には、できるだけ速やかに回収前の流れへと静定させること、及び、停留している粒

50

子を分岐流路 508 へと流すことが必要である。

【0028】

また、本発明者らは、上記淀み点付近において、コア流れが広がるということも発見した。すなわち、主流路の中心からずれた部分を微小粒子が流れうること及び/又はサンプル液の流れが広がりうること発見した。コア流れが広がると、目的の微小粒子を分取するためにはより多く流体を上記所定の流路内に導く必要がある。その結果、分取効率が低下する。そのため、コア流れの広がりを抑制する必要がある。

【0029】

本発明者らは、上記分岐部分における以上の課題を発見した。本技術により、以上の課題の一つ又はそれ以上が解決されうる。

10

【0030】

2. 第1の実施形態(マイクロチップ)

【0031】

(1) マイクロチップの構成

図1に、本技術のマイクロチップの構成の概略を示す。なお、当該構成は、好適な実施形態の一例であり、本技術のマイクロチップは当該構成のものに限定されるものでない。以下、本技術のマイクロチップの構成を、図1を参照して説明する。

【0032】

本技術のマイクロチップ100は、図1に示されるとおりの流路構造を有しうる。マイクロチップ100には、サンプル液インレット101及びシース液インレット103が設けられている。これらインレットからサンプル液及びシース液が、それぞれサンプル液流路102及びシース液流路104に導入される。

20

【0033】

シース液導入流路104を流れるシース液は、サンプル液流路102の両側から流れるサンプル液と合流して、サンプル液の周囲がシース液で囲まれた層流又はサンプル液がシース液に挟まれた層流を形成する。当該層流は、主流路105を、分岐部分107に向かって流れる。

【0034】

主流路105には、検出領域106が備えられうる。検出領域106において、サンプル液中の粒子に対して光が照射されうる。当該光の照射によって生じた蛍光及び/又は散乱光に基づき、当該粒子が回収されるべきものであるかが判定されうる。

30

【0035】

マイクロチップ100には、分岐部分107が設けられている。分岐部分107において、主流路105を流れてきた前記層流は、分岐流路108へと流れる。また、分岐部分107において、回収されるべき粒子が流れてきた場合のみ、粒子分取流路109への流れが形成される。粒子分取流路109への流れによって、回収されるべき粒子が粒子分取流路109へと吸い込まれる。当該粒子が粒子分取流路109へと吸い込まれる際には、前記層流を構成するサンプル液又は前記層流を構成するサンプル液及びシース液も、粒子分取流路109へと流れうる。

【0036】

なお、図1において、分岐流路108へと流れた層流は、分岐流路末端110にて、マイクロチップの外部へと吐出されうる。また、粒子分取流路109へと流れた粒子及び当該粒子の周囲のサンプル液又は当該粒子の周囲のサンプル液及びシース液は、粒子分取流路末端111にて、マイクロチップの外部へと吐出されうる。

40

【0037】

(2) 分岐部分の構成

分岐部分107の拡大図を図2に示す。図2に示されるとおり、主流路105と粒子分取流路109とは、主流路と同軸上にあるオリフィス部201を介して連通されている。すなわち、回収されるべき粒子は、オリフィス部201を通過して、粒子分取経路109へと流れる。

50

【0038】

オリフィス部201には、ゲート流インレット202が備えられていてもよい。ゲート流インレット202から、シース液又はサンプル液がオリフィス部に導入されうる。ゲート流インレット202から導入されたシース液又はサンプル液によって、オリフィス部201から主流路105に向かう流れが形成される。当該流れにより、回収されるべきでない粒子が粒子分取流路109へと入ることが防がれる。回収されるべきでない粒子は、分岐流路108へと流れる。

なお、ゲート流インレット202はオリフィス部に備えられていなくてもよい。この場合、例えば粒子分取流路109内の圧力を変えることによって粒子分取流路109から主流路へ向かう流れが形成されてよく、又は、主流路105から粒子分取流路109への流れが形成されないように、当該圧力が維持されうる。その結果、微小粒子が粒子分取流路109へと入ることが防がれる。回収されるべきでない粒子は、分岐流路108へと流れる。

10

【0039】

本技術のマイクロチップは、分岐部分107において特定の構造を有することを特徴とする。すなわち、本技術のマイクロチップにおいて、(a)主流路の断面積が、分岐開始位置まで一定であり又は当該分岐開始位置に向かって連続的に減少し、且つ、(b)分岐流路の最小断面積が、当該分岐開始位置での主流路の断面積の半分以下であることを特徴とする。上記(a)及び(b)の特徴について、図3を参照して以下で説明する。

【0040】

20

(a)の特徴について

図3は、分岐部分107の斜視図である。主流路105の断面積は、オリフィス部201に向かって一定であり又は連続的に減少する。当該断面積が増加し始めるところを、分岐開始位置304という。すなわち、主流路105の断面積は、分岐開始位置304まで一定であり又は分岐開始位置に向かって連続的に減少する。

【0041】

(b)の特徴について

図3において、分岐流路の断面302及び303が示されている。断面303において、分岐流路の断面積が、分岐流路108において最小になる。本技術のマイクロチップにおいて、分岐流路の最小断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下である。すなわち、図3において、断面303の断面積が、分岐開始位置304における主流路の断面301の断面積の半分以下である。

30

また、本技術のマイクロチップにおいて、分岐流路の最小断面積は、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の例えば1/5以上、好ましくは1/4以上、より好ましくは1/3以上でありうる。このような最小断面積の下限値によって、液の詰まりが抑制されうる。

【0042】

本技術において、上記(a)及び(b)の特徴によって、微小粒子をより高速に分取することが可能となるという効果を奏する。

【0043】

40

また、本技術のマイクロチップにおいて、前記主流路の側壁と前記分岐流路の側壁とを連結する側壁は、オリフィス入り口から0 μ m~300 μ mの間にあるという特徴をさらに有しうる。当該特徴により、微小粒子をより高速に分取することが可能となりうる。当該特徴について、図4を参照して以下で説明する。

【0044】

図4は、分岐部分107のうち、一方の分岐流路だけを表示するように拡大した図である。すなわち、図4において、当該分岐部分を主流路の軸で切った場合の半分だけが表示されている。

【0045】

図4において、主流路105の側壁401と分岐流路108の側壁402とが側壁40

50

3によって連結されている。当該側壁403を、主流路の側壁と分岐流路の側壁とを連結する側壁（以下、単に「連結側壁」ともいう）という。主流路105の側壁401は、上記分岐開始位置までの流路の側壁をいう。分岐流路108の側壁402は、上記主流路の側壁と分岐流路の側壁とを連結する側壁以降の側壁をいう。

【0046】

本技術において、前記連結側壁の主流路側の端が、オリフィス入り口から300 μ m以内でありうる。すなわち前記分岐開始位置がオリフィス入り口から300 μ m以内でありうる。なお、本技術において、オリフィス入り口とは、図4における404の位置を指す。また、オリフィス入り口からの距離は、図4において、X軸（主流路の軸）上のオリフィス入り口からの距離をいう。すなわち、前記連結側壁の主流路側の端が、オリフィス入り口から300 μ m以内にあることは、図4において、距離1が300 μ m以下であることを意味する。これは、主流路がオリフィス入り口から300 μ m以内の距離に達するまで、主流路の断面積が一定であり又は当該断面積が連続的に減少するとも言える。また、流路の断面積が増加に転じる位置が分岐開始位置であり、この分岐開始位置がオリフィス入り口から300 μ m以内にあるとも言える。

10

前記連結側壁の主流路側の端がオリフィス入り口から300 μ m以内にあることによって、主流路の側壁から分岐流路の側壁への側壁の方向の遷移が、オリフィスの直前で始まる。当該遷移がオリフィスの直前で始まることで、微小粒子をより高速に分取することが可能となりうる。

上記距離1は、好ましくは280 μ m以下であり、より好ましくは250 μ m以下、さらにより好ましくは200 μ m以下でありうる。

20

【0047】

また、本技術において、前記連結側壁の主流路側の端がオリフィス入り口から300 μ m以内であり、且つ、前記連結側壁の分岐流路側の端がオリフィス入り口から0 μ m以上の距離にありうる。このことは、図4において、距離1が300 μ m以下であり、且つ、距離2が0 μ m以上であることを意味する。

前記連結側壁の主流路側の端がオリフィス入り口から300 μ m以内であり且つ前記連結側壁の分岐流路側の端がオリフィス入り口から0 μ m以上の距離にあることによって、主流路の側壁から分岐流路の側壁への側壁の方向の遷移が、オリフィスの直前になって始まり且つ終了する。当該遷移がオリフィスの直前になって始まり且つ終了することで、微小粒子をより高速に分取することが可能となりうる。

30

上記距離2は、好ましくは10 μ m以上であり、より好ましくは20 μ m以上であり、さらにより好ましくは30 μ m以上でありうる。

【0048】

本技術において、前記連結側壁は、曲面又は平面であってもよく、好ましくは曲面でありうる。前記連結側壁が曲面である場合、当該連結側壁の曲率半径Rは0.5mm以下であり、より好ましくは0.4mm以下、さらにより好ましくは0.3mm以下でありうる。当該曲率半径によって、微小粒子をより高速に分取することが可能となりうる。前記連結側壁が平面である場合、当該平面は、主流路の側壁の方向から分岐流路の側壁の方向へと段階的に遷移するように複数の平面から構成されていてもよく、又は一つの平面で構成されていてもよい。

40

【0049】

本技術において、前記分岐流路の最大断面積は、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下でありうる。前記最大断面積は、前記分岐流路の前記最小断面積を有する位置からオリフィス側の分岐流路における最大断面積をいう。例えば図3においては、当該最大断面積は302の断面積をいう。特に、前記マイクロチップは、前記分岐流路の最大断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下であり、且つ、前記分岐流路の断面積が、分岐流路の開始位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少する構造を有しうる。このような構造を有することにより、粒子分取が高速化されうる。

50

また、前記最大断面積は、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の例えば $1/5$ 以上、好ましくは $1/4$ 以上、より好ましくは $1/3$ 以上でありうる。このような最小断面積の下限値によって、液の詰まりが抑制されうる。

【0050】

本技術において、前記分岐流路は、前記分岐流路の断面積が、分岐流路の開始位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少する構造を有しうる。ここで、前記分岐流路の開始位置とは、前記連結側壁の分岐流路側の端の位置と同じである。前記分岐流路の断面積の減少は、分岐流路内の所定の位置まで連続しうる。当該所定の位置は、以下で述べる効果を奏するように当業者により適宜設定されてよいが、例えば分岐流路の開始位置から $1000\ \mu\text{m}$ 以内、好ましくは $300\ \mu\text{m}$ 以内にありうる。また、本技術において、前記分岐流路は、分岐開始位置から所定の位置まで、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少し、当該所定の位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に増加する構造を有しうる。すなわち、前記分岐流路の断面積が最大となる位置から、液の流れの進行方向に沿って、分岐流路の断面積が連続的に減少し、そして、分岐流路の断面積が最小となった後に、再度、液の流れの進行方向に沿って、流路の断面積が連続的に増加する構造（本明細書内において、分岐流路のうち、分岐流路の断面積が最小となる位置から分岐流路末端側の分岐流路を「分岐後流路」ともいう）を本技術のマイクロチップは有しうる。このような構造によって、分岐流路内に淀み点が発生することを防ぐ効果及び/又は分岐流路の壁面近傍における流速が高まるという効果が奏されうる。その結果、粒子分取が高速化されうる。

【0051】

本技術において、前記分岐流路は、主流路から1つ又は2つ以上の分岐流路へと分岐していてもよい。1つの分岐流路へと分岐する場合は、例えば、主流路とオリフィス部とが同軸上にあり、且つ、当該分岐流路が、当該軸から分岐するように設けられていてもよい。好ましくは、主流路は2つの分岐流路へと分岐している。当該2つの分岐流路は、好ましくはY字状に分岐している。Y字状に分岐していることで、分岐流路内への液の流れがよりスムーズになりうる。当該Y字状に分岐した分岐流路の中央に、前記オリフィス部が設けられうる。また、主流路は、3つの分岐流路又は4つの分岐流路へと分岐していてもよい。

【0052】

本技術において、前記分岐後流路の断面積は、前記分岐流路の断面積が最小である位置から、前記液体が流れる方向に沿って連続的に増加していてもよい。これにより、圧損が低減され、低圧力で高流量流すことが可能となる。前記分岐後流路の断面積の増加は、所定の位置まで連続しうる。当該所定の位置は、当業者により適宜設定されてよいが、例えば図1に示されるとおり、分岐流路末端110へ向けて分岐後流路が曲げられているところでありうる。

【0053】

本技術において、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁は、前記主流路の軸に向かって曲げられていてもよい。分岐流路内では、最高流速部分が、流路の中心でなく、粒子分取流路側にある場合がある。すなわち、分岐流路内の粒子分取流路側における流速とその反対側の流速との間に差が生じうる。その結果、分岐流路内に淀みが生じうる。分岐流路の側壁が前記主流路の軸に向かって曲げられていることで、分岐流路内の粒子分取流路側における流速とその反対側の流速との間に差が減少し、すなわちこれら流速のアンバランスが解消され、その結果、分岐流路内における淀みの発生が抑制されうる。淀みの発生の抑制によって、分岐流路内の流速が向上し、より高速な微小粒子分取が達成されうる。

【0054】

本技術において、前記主流路の軸に対する、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁の角度は、好ましくは $115 \sim 160$ 度であり、さらにより好ましくは $125 \sim 160$ 度でありうる。当該角度が 115 度以上であることで、オリフィス部入り口付近での淀み

10

20

30

40

50

の発生が防がれうる。また、当該角度が125度以上であることで、オリフィス部入り口への粒子の衝突が抑制されうる。また、当該角度が160度以下であることで、マイクロチップの製造がより容易になりうる。

【0055】

本技術のマイクロチップは、前記オリフィス部に圧力室が連通されていてもよい。当該圧力室は粒子分取流路に備えられていてもよく、又は、粒子分取流路自体が圧力室として機能してもよい。当該圧力室内の圧力は、減少又は増加されうる。当該圧力室内の圧力を減少させることによって、微小粒子をオリフィス部内に導き、又は、当該圧力室内の圧力を増加させることによって、微小粒子のオリフィス部内への侵入を防ぐ。このような当該圧力室内の圧力の調節によって、回収されるべき粒子のみの分取が可能となりうる。

10

【0056】

また、本技術のマイクロチップにおいて、前記オリフィス部に、前記オリフィス部から主流路に向かう液体の流れ（本明細書内において、ゲート流ともいう）を形成する為の流路が備えられていてもよく、当該形成された流れによって、微小粒子の粒子分取流路へと進行させうる。当該ゲート流によって、回収されるべきでない粒子のオリフィス部内への侵入の阻止が可能になる。本技術において、粒子分取を実施している間は常に上記ゲート流がオリフィス部に導入されていてもよく、微小粒子を粒子分取流路に導くときにだけ当該圧力室の圧力が減少されうる。当該圧力の減少によって、ゲート流により生じるオリフィス部から当該主流路への流れよりも強い流れが、当該主流路から当該粒子分取流路に向かって形成され、その結果、目的の粒子が当該粒子分取流路内に分取されうる。

20

【0057】

本技術において、微小粒子は当業者により適宜選択されてよい。本技術において、微小粒子には、細胞、微生物、及びリポソームなどの生物学的微小粒子、並びに、ラテックス粒子、ゲル粒子、及び工業用粒子などの合成粒子などが包含されうる。生物学的微小粒子には、各種細胞を構成する染色体、リポソーム、ミトコンドリア、オルガネラ（細胞小器官）などが含まれうる。細胞には、動物細胞（血球系細胞など）および植物細胞が含まれうる。微生物には、大腸菌などの細菌類、タバコモザイクウイルスなどのウイルス類、イースト菌などの菌類などが含まれうる。さらに、生物学的微小粒子には、核酸、タンパク質、これらの複合体などの生物学的高分子も包含されうる。また、合成粒子は、例えば有機若しくは無機高分子材料又は金属などからなる粒子でありうる。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、及びポリメチルメタクリレートなどが含まれうる。無機高分子材料には、ガラス、シリカ、及び磁性体材料などが含まれうる。金属には、金コロイド及びアルミなどが含まれうる。微小粒子の形状は、一般には球形又は略球形であってよく、又は非球形であってもよい。微小粒子の大きさ及び質量は、マイクロチップの流路のサイズによって当業者により適宜選択されうる。他方で、マイクロチップの流路のサイズも、微小粒子の大きさ及び質量によって適宜選択されうる。本技術において、微小粒子には、必要に応じて化学的又は生物学的な標識、例えば蛍光色素など、が取り付けられうる。当該標識によって、当該微小粒子の検出がより容易になりうる。取り付けられるべき標識は、当業者により適宜選択されうる。

30

【0058】

本技術のマイクロチップは、当技術分野で既知の方法により製造されうる。本技術のマイクロチップは、例えば、上記で述べたとおりの流路が形成された2枚の基板を貼り合わせることににより製造することができる。流路は、2枚の基板の両方に形成されていてもよく、又は、一方の基板にのみ形成されていてもよい。基板の貼り合わせ時の位置の調整をより容易にするために、流路は、一方の基板にのみ形成されていることが好ましい。

40

【0059】

本技術のマイクロチップを形成する材料として、当技術分野で既知の材料が用いられうる。例えば、ポリカーボネート、シクロオレフィンポリマー、ポリプロピレン、PDMS（polydimethylsiloxane）、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）、ポリエチレン、ポリスチレン、ガラス、及びシリコンが挙げられるがこれらに限定され

50

ない。特に、加工性に優れており且つ成形装置を使用して安価にマイクロチップを製造することができることから、ポリカーボネート、シクロオレフィンポリマー、ポリプロピレン等の高分子材料が特に好ましい。

【0060】

3. 第2の実施形態（微小粒子分取装置）

【0061】

本技術の微小粒子分取装置は、微小粒子を含む液体が通流される主流路と、前記主流路から分岐する分岐流路と、前記主流路と同軸上にあるオリフィス部とを有し、前記主流路の断面積が、分岐開始位置まで一定であり又は当該分岐開始位置に向かって連続的に減少し、且つ、前記分岐流路の最小断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半

10

【0062】

本技術の微小粒子分取装置は、前記主流路を通流する微小粒子に光を照射する光照射部と、前記微小粒子から発せられた散乱光及び/又は蛍光を検出する検出部と、前記検出部で検出されたデータに基づいて、前記主流路を通流する微小粒子の進行方向を制御する制御部とを有しうる。以下、当該光照射部、当該検出部、及び当該制御部について説明する。

【0063】

本技術において、前記光照射部は、前記主流路を通流する微小粒子に光（励起光）を照射する。当該光照射部は、励起光を出射する光源と、主流路を通流する微小粒子に対して励起光を集光する対物レンズとを含みうる。光源は、分析の目的に応じてレーザダイオード、SHGレーザ、固体レーザ、ガスレーザ、及び高輝度LEDなどから適宜選択される。光照射部は、光源及び対物レンズに加えて、必要に応じて他の光学素子を含んでいてもよい。

20

【0064】

本技術において、前記検出部は、前記光照射部による光の照射によって前記微小粒子から発せられた散乱光及び/又は蛍光を検出する。当該検出部は、微小粒子から発生する蛍光及び/又は散乱光を集光する集光レンズと検出器とを含みうる。当該検出器として、PMT、フォトダイオード、CCD、及びCMOSなどが用いられうるがこれらに限定されない。当該検出部は、集光レンズ及び検出器に加えて、必要に応じて他の光学素子を含んでいてもよい。

30

【0065】

前記検出部により検出される蛍光は、微小粒子そのものから発生する蛍光及び微小粒子に標識された物質、例えば蛍光物質など、から発生する蛍光でありうるがこれらに限定されない。検出部により検出される散乱光は、前方散乱光、側方散乱光、レイリー散乱、及び/又はミー散乱でありうるが、これらに限定されない。

【0066】

本技術において、前記制御部は、前記検出部で検出されたデータに基づいて、前記主流路を通流する微小粒子を分岐流路に進行させるか又は粒子分取流路内に吸い込むかを制御する。前記検出部により検出された蛍光及び散乱光は、電気信号に変換されうる。すなわち、本技術の微小粒子分取装置は、電気信号変換部を有しうる。当該電気信号変換部は、制御部に含まれていてもよく、制御部に含まれていなくてもよい。当該制御部は、当該電気信号を受け取り、当該電気信号に基づいて、微小粒子の光学特性を判定しうる。当該制御部は、当該判定の結果に基づき、微小粒子が回収されるべきものである場合は、微小粒子がオリフィス部を通過して微小粒子分取流路に進行するように、流路内の流れを変更しうる。当該流れの変更は例えば、圧力室内の圧力を減少することにより行われうる。また、微小粒子の回収後は、当該制御部は、流路内の流れを再度変更しうる。当該流れの再度の変更は、圧力室内の圧力を増加することにより行われうる。すなわち、当該制御部は、前

40

50

記検出部で検出されたデータに基づいて、前記オリフィス部に連通された圧力室内の圧力を制御するものでありうる。また、当該制御部は、前記オリフィス部から主流路に向かう液体の流れを形成する為に備えられている流路内の液体の流れを制御するものであってもよい。当該制御部は、特開2014-036604号公報に記載された駆動部と同様の機能を有しうる。

【実施例】

【0067】

4. 実施例

【0068】

4-1. 比較例1 (一般的な流路構造の分岐部分を有するマイクロチップ)

10

【0069】

分岐部分に近づくにつれて主流路の断面積を大きくし且つ分岐後の流路の断面積が主流路の断面積以上である流路構造の分岐部分を有するマイクロチップ(以下、「比較例1のマイクロチップ」という)内における液体の流れを、COMSOL Multiphysics v5.1を用いてシミュレーションした。当該分岐部分は、図6に示したとおりである。当該分岐部分において、主流路の断面積が大きくなる位置は、オリフィス入り口から300 μ m超離れた距離にある。

【0070】

上記シミュレーションにおける解析条件は以下のとおりである。

シース液の流速：5 ml / 分

20

サンプル液の流速：0.25 ml / 分

ゲート流の流速：0.3 ml / 分

出口圧力：大気圧

粒子分取流路末端からの排出速度：0.045 ml / 分

【0071】

上記解析条件下での分岐部分における流れをシミュレーションした結果を、図7に示す。図7上図が、シミュレーション結果を示し、図7下図は、シミュレーション結果により得られた流速を矢印によって模式的に示す図である。図7下図において、矢印は液体の流れの方向を示す。また、矢印の太さが太いほど、流速が大きいことを示す。なお、流速を表す矢印の太さ及び方向は、より分かりやすくするために簡略化されているので、正確な方向及び流速を反映していないことに留意されたい(他の図面においても同様である)。図7に示されるとおり、オリフィス付近において渦流れが形成されている。当該渦流れは剥離流が形成されていることによると考えられる。また、図7に示されるとおり、オリフィスに近づくにつれて流速が低下することも確認された。当該渦流れの形成及び当該流速低下は、オリフィス入り口に向かって主流路の断面積が大きくなっていることにより引き起こされていると考えられる。

30

【0072】

次に、微小粒子の流れについて、上記ソフトウェアを用いて粒子追跡解析を行った。解析結果を図8に示す。図8に示されるとおり、オリフィス直前(図8においてx方向位置0.014m付近の点線で囲まれた部分)において、粒子がy方向(図4に示されるy方向。すなわち、主流路の液体が流れる方向をx方向とした場合、当該x方向に対して直角の方向をy方向という。)に広がっていることが示された。

40

【0073】

次に、粒子分取流路に設けられたピエゾ素子(PZT)駆動時における微小粒子の流れがシミュレーションされた。すなわち、当該ピエゾ素子の駆動によって、粒子分取流路内の容積(特には圧力室の容積)を増加させる。当該容積増加により、粒子分取流路内の圧力が減少されて、主流路からオリフィス入り口を通過して粒子分取流路へ進む流れが形成される。当該流れが形成された場合の微小粒子の流れがシミュレーションされた。

【0074】

当該容積の増加のためにピエゾ素子に付与される電圧の変化の形状は、パルス波形であ

50

った。当該ピエゾ素子の駆動条件は、 $T_f / T_r : 15 \mu s$ 、 $PW : 50 \mu s$ 、パルス間隔： $300 \mu s$ 、 PZT 変位： $1 \mu m$ であった。 T_f は、当該パルス波形における電圧の立ち下げ時間であり、 T_r は当該パルス波形における電圧の立ち上げ時間である。 PW は、 PZT 変位量が $0.5 \mu m$ 以上である時間間隔である。当該立ち下げ時間において、当該容積が増加されて、微小粒子を粒子分取流路内に吸い込む流れが形成される。当該立ち上げ時間において当該容積が減少されて、当該吸い込む流れが消え、オリフィス部から主流路へ向かう流れが形成される。

【0075】

上記シミュレーションの結果を図9に示す。図9に示されるとおり、 PZT 立ち上げ時に、オリフィス入り口に噴流が発生し、オリフィス入り口付近で旋回渦が発生する。また、これに伴い粒子は、流路の急拡大部（主流路の断面積が大きくなる部分）の方向へと移動する挙動も示しうる。これらの結果、分取されるべきでない微小粒子が分岐部分において停留する。当該分取されるべきでない微小粒子を分岐流路へと流し去り且つ当該旋回渦が消滅する前に再度ピエゾ素子が駆動した場合、分取されるべき微小粒子が分取されない可能性が高まるとともに、分取されるべきでない微小粒子が分取される可能性も高まる。そのため、より高速の微小粒子分取のためには、できる限り速やかに、当該分取されるべきでない微小粒子を分岐流路へと流し去り且つ当該旋回渦を消滅させることが必要であると考えられる。

【0076】

次に、オリフィス入り口から所定距離における x 方向における流速を測定した結果を図10に示す。図10において、流速が正方向に急上昇している部分が、微小粒子をオリフィスへと吸い込んだときを示す。流速が正方向に急上昇した後、流れの変更に伴い、流速は、特にオリフィス近傍において、負となる。その後、流速が微小粒子を吸い込む前の状態にもどるまでに約 $200 \mu s$ 要している。すなわち、静定に要する時間が約 $200 \mu s$ である。静定するまでに約 $200 \mu s$ も要している理由は、以上で図7～9を参照して述べた問題点に加え、上記急拡大部における流速が遅いことも一因であると考えられる。静定に要する時間を短くすることで、より高速の微小粒子分取が可能になると考えられる。

【0077】

4-2. 実施例1（本技術のマイクロチップ）

【0078】

主流路の断面積が分岐開始位置まで一定であり且つ分岐流路の最小断面積が当該分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下である流路構造の分岐部分を有するマイクロチップ（以下、「実施例1のマイクロチップ」という）内における液体の流れを、*COMSOL Multiphysics v5.1*を用いてシミュレーションした。当該分岐部分は、図11に示したとおりである。当該マイクロチップにおいて、主流路に対する分岐流路の角度は 110 度であった。主流路の幅は $200 \mu m$ であり、分岐流路の入り口部の幅は $90 \mu m$ であった。当該分岐部分において、主流路の側壁と分岐流路の側壁とを連結する側壁は、オリフィス入り口から $0 \mu m \sim 300 \mu m$ の間であった。

【0079】

上記シミュレーションにおける解析条件は以下のとおりであった。

シース液の流速： 5 ml / 分

サンプル液の流速： 0.25 ml / 分

ゲート流の流速： $0.2 \sim 0.6 \text{ ml / 分}$

出口圧力：大気圧

粒子分取流路末端からの排出速度： 0.045 ml / 分

【0080】

シミュレーションの結果を図11に示す。図11上図が、シミュレーション結果を示し、図11下図は、シミュレーション結果により得られた流速を矢印によって模式的に示す図である。図11に示されるとおり、主流路の側壁と分岐流路の側壁とを連結する側壁付近（主流路から分岐流路への曲がり角付近）における渦流れが生じていない。また、比較

例 1 と比べて、オリフィス付近における流速が向上した。一方で、オリフィス入り口の前に渦が発生していた。

【 0 0 8 1 】

また、微小粒子の流れを、上記ソフトウェアを用いて粒子追跡解析を行った。解析結果を図 1 2 に示す。図 1 2 に示されるとおり、主流路の中心付近を流れる粒子は曲がりきれずに壁にぶつかり、そこで留まってしまふことが確認された。これは、主流路と分岐流路の角度が 1 1 0 度であり、直角に近いことによると考えられる。

【 0 0 8 2 】

4 - 3 . 実施例 2 (本技術のマイクロチップ)

【 0 0 8 3 】

主流路に対する分岐流路の角度を 1 5 0 度としたこと以外は、実施例 1 と同じ条件でシミュレーションを行った。当該シミュレーションにおいて用いられた分岐部分は、図 1 3 に示されるとおりである。

【 0 0 8 4 】

シミュレーションの結果は図 1 3 に示されるとおりである。図 1 3 上図が、シミュレーション結果を示し、図 1 3 下図は、シミュレーション結果により得られた流速を矢印によって模式的に示す図である。図 1 3 に示されるとおり、主流路の側壁と分岐流路の側壁とを連結する側壁付近 (主流路から分岐流路への曲がり角付近) における渦流れが生じていない。また、比較例 1 と比べて、オリフィス付近における流速が向上した。さらに、実施例 1 のシミュレーション結果において見られたオリフィス入り口の前の渦も発生しなかつた。

【 0 0 8 5 】

次に、微小粒子の流れを、上記ソフトウェアを用いて粒子追跡解析を行った。解析結果を図 1 4 に示す。図 1 4 に示されるとおり、オリフィス付近における粒子の停留は、ゲート流の流速が 0 . 6 m l / 分であるときには観察されなかつた。

【 0 0 8 6 】

4 - 4 . 実施例 3 (本技術のマイクロチップ)

【 0 0 8 7 】

主流路に対する分岐流路の角度を 1 2 0 度としたこと以外は、実施例 1 と同じ条件でシミュレーションを行った。当該シミュレーションにおいて用いられた分岐部分は、図 1 5 に示されるとおりである。

【 0 0 8 8 】

シミュレーションの結果は図 1 5 に示されるとおりである。図 1 5 上図が、シミュレーション結果を示し、図 1 5 下図は、シミュレーション結果により得られた流速を矢印によって模式的に示す図である。図 1 5 に示されるとおり、主流路から分岐流路への曲がり角部分における渦流れが生じていない。また、比較例 1 と比べて、オリフィス付近における流速が向上した。さらに、実施例 1 のシミュレーション結果において見られたオリフィス入り口の前の渦も発生しなかつた。

次に、微小粒子の流れを、上記ソフトウェアを用いて粒子追跡解析を行った。解析結果を図 1 6 に示す。図 1 6 に示されるとおり、主流路の中心付近を流れる粒子は曲がりきれずに分岐流路の壁にぶつかり留まってしまふことが確認された。

【 0 0 8 9 】

4 - 5 . 実施例 4 (本技術のマイクロチップ)

【 0 0 9 0 】

主流路に対する分岐流路の角度を、分岐直後は 1 3 0 度とし、その後 1 3 5 度としたこと以外は、実施例 1 と同じ条件でシミュレーションを行った。当該シミュレーションにおいて用いられた分岐部分は、図 1 7 に示されるとおりである。図 1 7 に示されるとおり、分岐直後の分岐流路の主流路に対する角度が 1 3 0 度である。その後、分岐流路が曲げられ当該角度が 1 3 5 度になり、すなわち分岐流路が粒子分取流路側に曲げられる。

【 0 0 9 1 】

10

20

30

40

50

シミュレーションの結果は図17に示されるとおりである。図17上図が、シミュレーション結果を示し、図17下図は、シミュレーション結果により得られた流速を矢印によって模式的に示す図である。図17に示されるとおり、主流路から分岐流路への曲がり角部分における渦流れが生じていない。また、比較例1と比べて、オリフィス付近における流速が向上した。さらに、実施例1のシミュレーション結果において見られたオリフィス入り口の前の渦も発生しなかった。

次に、微小粒子の流れを、上記ソフトウェアを用いて粒子追跡解析を行った。解析結果を図18に示す。図18に示されるとおり、オリフィス付近における粒子の停留も観察されなかった。

また、実施例2と比べて、分岐流路と粒子分取流路との間隔が広いいため、加工がより容易である。

【0092】

比較例1と同様に、微小粒子の流れについて解析した。解析結果を図19に示す。図19に示されるとおり、オリフィス直前において、粒子がy方向に広がっていないことが示された。すなわち、実施例4のマイクロチップにおいて、コア流れの広がりが抑制されている。

【0093】

比較例1と同様に、オリフィス入り口から所定距離におけるx方向における流速を測定した。測定結果を図20に示す。図20に示されるとおり、粒子がオリフィス内に吸い込まれた後約100 μ sで、x方向における流速が、粒子を吸い込む前の状態にもどっている。すなわち、静定時間が約100 μ sである。また、噴流の影響もオリフィス入り口から350 μ mまでであることが分かる。

【0094】

実施例4のマイクロチップ及び比較例1のマイクロチップについて、実際に微小粒子分取実験を行った。当該実験では、パルス駆動間隔、すなわち種々の粒子分取間隔における微小粒子の捕捉率を測定した。PZT駆動波形はTf/T_r15 μ s且つPW35 μ sとした。測定結果を図21に示す。図21に示されるとおり、実施例4のマイクロチップを用いた場合は、比較例1のマイクロチップと比べて、100~125 μ sにおける補足率が高い。この結果より、連続分取可能間隔を約100 μ sとすることが可能であることが確認された。

【0095】

4-6. 実施例5 (分岐流路の断面積についての検討)

【0096】

分岐流路の断面積が、分岐直後の位置から液の流れの進行方向に向かって連続的に減少し、且つ、分岐流路の断面積が最小となった後に、再度、液の流れの進行方向に向かって連続的に増加する構造を有することによる影響を検討した。

【0097】

上記構造の模式図が図22のaに示されている。また、分岐流路の断面積が一定である構造の模式図が図22のbに示されている。これらの構造のそれぞれについて、実施例1で用いたソフトウェアによって、流路内の流速をシミュレーションした。その結果、シミュレーション結果が図22の上部に示されている。また、図22の下部は、当該シミュレーション結果の模式的に表した図である。図22のbの分岐流路内の流速より、図22aの分岐流路内の流速のほうが大きいことが示された。

【0098】

また、上記2つの構造における分岐流路内の或る断面における流速を比較した結果を図23に示す。当該流速が測定された位置は、図22に示されたとおりである。図23に示されるとおり、断面積が上記のとおり変更される場合は、断面積が一定の場合と比べて、内側壁面の流速が高く、移流性能が高い。また、断面積が上記のとおり変更される場合は、断面積が一定の場合と比べて、低速領域も狭い。よって、断面積を上記のとおり変更することで、分岐流路内の淀み点の発生が防止されうる。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 9 】

4 - 7 . 実施例 6 (分岐流路の屈曲についての検討)

【 0 1 0 0 】

分岐流路の方向を粒子分取流路側に曲げることの影響を検討した。

【 0 1 0 1 】

分岐流路の方向が粒子分取流路側に曲げられている構造における分岐流路内の流速を、実施例 1 で用いたソフトウェアによってシミュレーションした。同様に、分岐流路の方向が変化しない構造における分岐流路内の流速もシミュレーションした。流速を測定した位置は、図 2 4 に示されるとおりである。図 2 5 に、流速の測定結果を示す。図 2 5 に示されるとおり、分岐流路の方向が曲げられている構造は、分岐流路の方向が変化しない構造と比べて、微小粒子分取流路側の壁付近の流速とその反対側の壁付近の流速との間の差が小さい。すなわち、流路の内側及び外側のアンバランスが解消される。その結果、分岐流路ないに淀み点が発生することが防止される。

10

【 0 1 0 2 】

なお、本技術は、以下のような構成をとることもできる。

〔 1 〕 微小粒子を含む液体が通流される主流路と、

前記主流路から分岐する分岐流路と、

前記主流路と同軸上にあるオリフィス部と

を有し、

前記主流路の断面積が、分岐開始位置まで一定であり又は当該分岐開始位置に向かって連続的に減少し、且つ、

20

前記分岐流路の最小断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下である、

マイクロチップ。

〔 2 〕 前記主流路の側壁と前記分岐流路の側壁とを連結する側壁が、オリフィス入り口から $0 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ の間にある、〔 1 〕 に記載のマイクロチップ。

〔 3 〕 前記主流路の側壁と前記分岐流路の側壁とを連結する側壁の曲率半径 R が 0.5 m 以下である、〔 1 〕 又は〔 2 〕 に記載のマイクロチップ。

〔 4 〕 前記分岐流路の最大断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下である、〔 1 〕 ~〔 3 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

30

〔 5 〕 前記分岐流路が、前記主流路から Y 字状に分岐している、〔 1 〕 ~〔 4 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

〔 6 〕 前記分岐流路の断面積が、分岐流路の開始位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少する、〔 1 〕 ~〔 5 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

〔 7 〕 前記分岐流路の断面積が、分岐流路の開始位置から所定の位置まで、液の流れの進行方向に沿って連続的に減少し、当該所定の位置から、液の流れの進行方向に沿って連続的に増加する、〔 1 〕 ~〔 5 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

〔 8 〕 前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁が、前記主流路の軸に向かって曲げられている、〔 1 〕 ~〔 7 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

〔 9 〕 前記主流路の軸に対する、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁の角度が、 $115 \sim 145$ 度である、〔 1 〕 ~〔 8 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

40

〔 10 〕 前記主流路の軸に対する、前記オリフィス部と連結する分岐流路の側壁の角度が、 $125 \sim 145$ 度である、〔 1 〕 ~〔 9 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

〔 11 〕 前記オリフィス部に圧力室が連通されており、当該圧力室内の圧力が減少又は増加される、〔 1 〕 ~〔 10 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

〔 12 〕 前記圧力室内の圧力を減少させることによって、微小粒子をオリフィス部内に導き、又は、前記圧力室内の圧力を増加させることによって、微小粒子を分岐流路へと進行させる、〔 11 〕 に記載のマイクロチップ。

〔 13 〕 前記オリフィス部に、前記オリフィス部から主流路に向かう液体の流れを形成する為の流路が備えられており、当該形成された流れによって、微小粒子を分岐流路へと進

50

行させる、〔 1 〕 ~ 〔 1 2 〕 のいずれか一つに記載のマイクロチップ。

〔 1 4 〕 微小粒子を含む液体が通流される主流路と、

前記主流路から分岐する分岐流路と、

前記主流路と同軸上にあるオリフィス部と

を有し、

前記主流路の断面積が、分岐開始位置まで一定であり又は当該分岐開始位置に向かって連続的に減少し、且つ、

前記分岐流路の最小断面積が、前記分岐開始位置での前記主流路の断面積の半分以下である

マイクロチップが搭載された微小粒子分取装置。

10

〔 1 5 〕 前記主流路を通流する微小粒子に光を照射する光照射部と、

前記微小粒子から発せられた散乱光及び / 又は蛍光を検出する検出部と、

前記検出部で検出されたデータに基づいて、前記主流路を通流する微小粒子の進行方向を制御する制御部と

を有する、〔 1 4 〕 に記載の微小粒子分取装置。

〔 1 6 〕 前記制御部が、前記オリフィス部に連通された圧力室内の圧力を制御する、〔 1 5 〕 に記載の微小粒子分取装置。

〔 1 7 〕 前記制御部が、前記オリフィス部から主流路に向かう液体の流れを形成する為に備えられている流路内の液体の流れを制御する、〔 1 5 〕 又は〔 1 6 〕 に記載の微小粒子分取装置。

20

【符号の説明】

【 0 1 0 3 】

1 0 0、5 0 0 マイクロチップ

1 0 1、5 0 1 サンプル液インレット

1 0 2、5 0 2 サンプル液流路

1 0 3、5 0 3 シース液インレット

1 0 4、5 0 4 シース液流路

1 0 5、5 0 5 主流路

1 0 6、5 0 6 検出領域

1 0 7、5 0 7 分岐部分

30

1 0 8、5 0 8 分岐流路（廃棄流路）

1 0 9、5 0 9 粒子分取流路

1 1 0 分岐流路末端

1 1 1 分取流路末端

2 0 1、6 0 1 オリフィス部

2 0 2 ゲート流インレット

3 0 1 分岐開始位置における主流路の断面

3 0 2 分岐流路の断面

3 0 3 分岐流路の断面積が最小となる断面

3 0 4 分岐開始位置

40

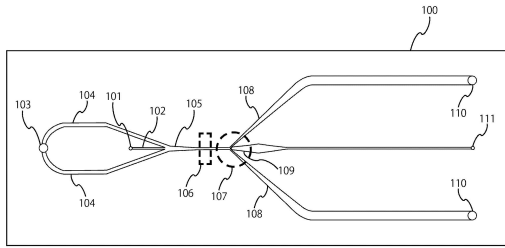
4 0 1 主流路の側壁

4 0 2 分岐流路の側壁

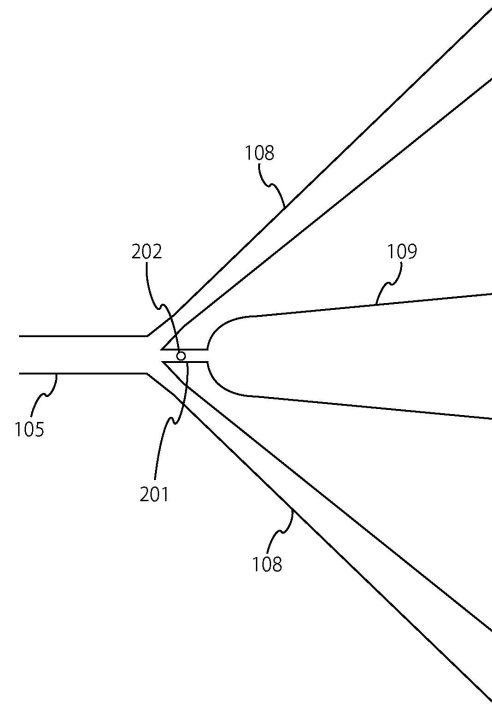
4 0 3 主流路の側壁と分岐流路の側壁とを連結する側壁

4 0 4 オリフィス入り口

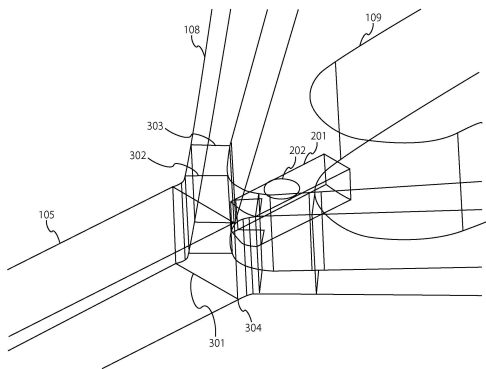
【図 1】



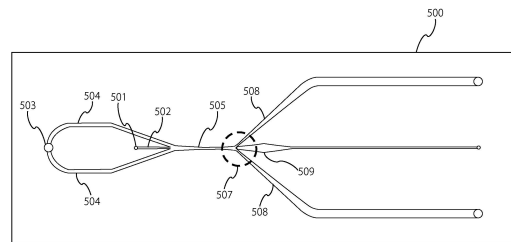
【図 2】



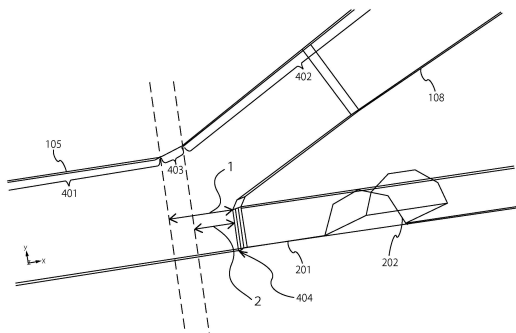
【図 3】



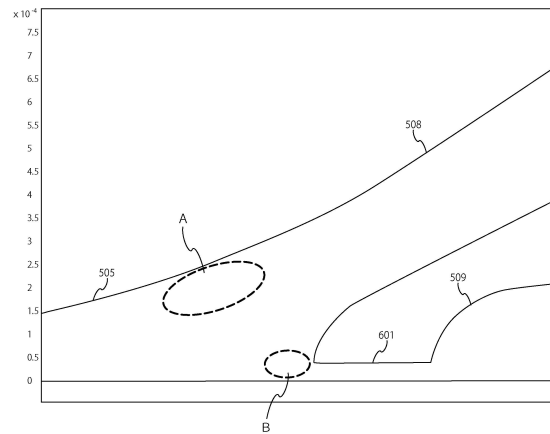
【図 5】



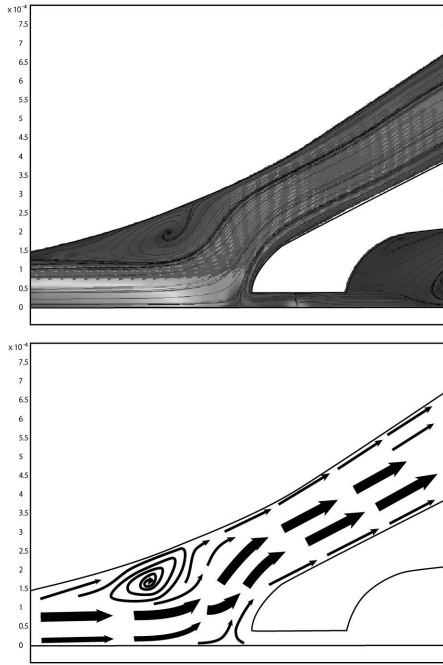
【図 4】



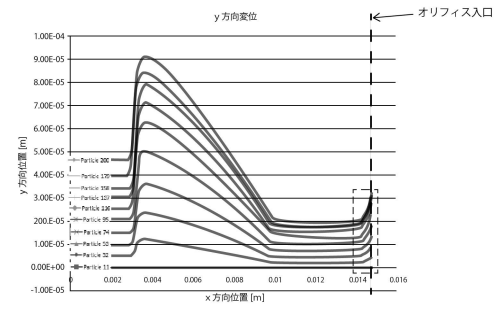
【図 6】



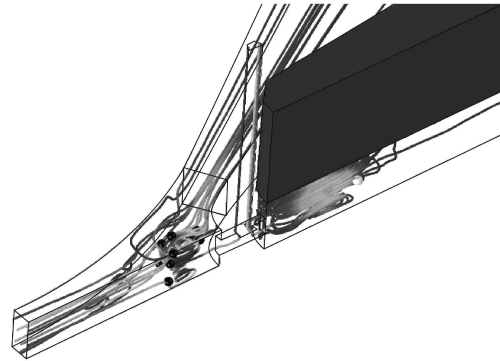
【図 7】



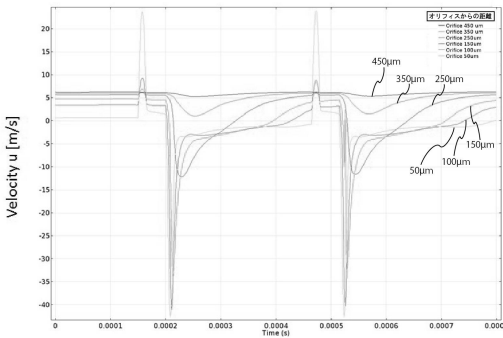
【図 8】



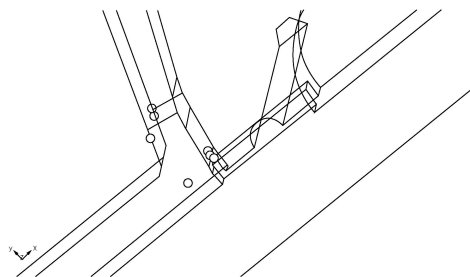
【図 9】



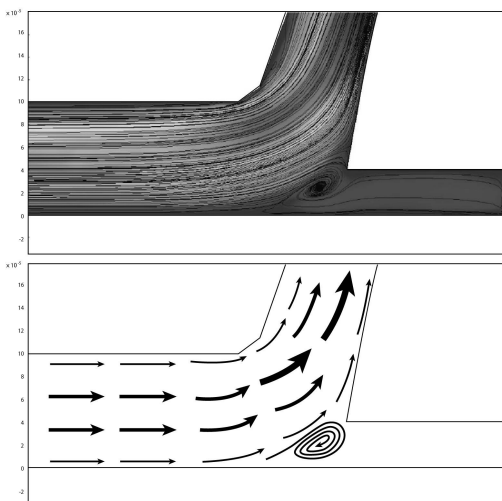
【図 10】



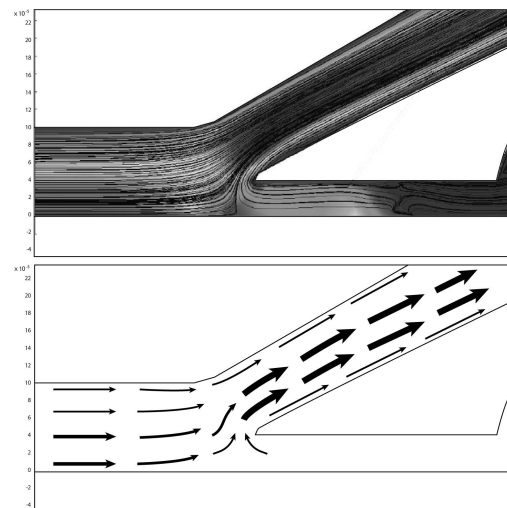
【図 12】



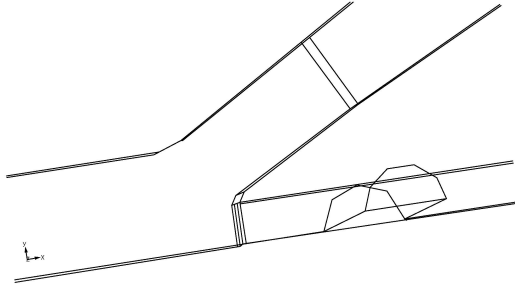
【図 11】



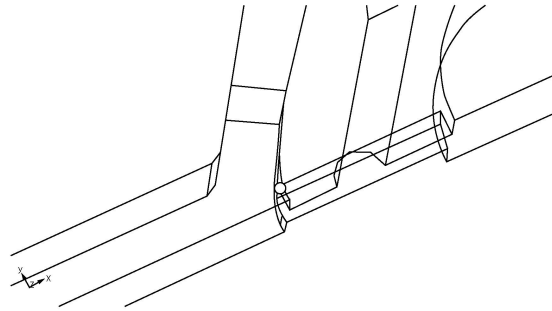
【図 13】



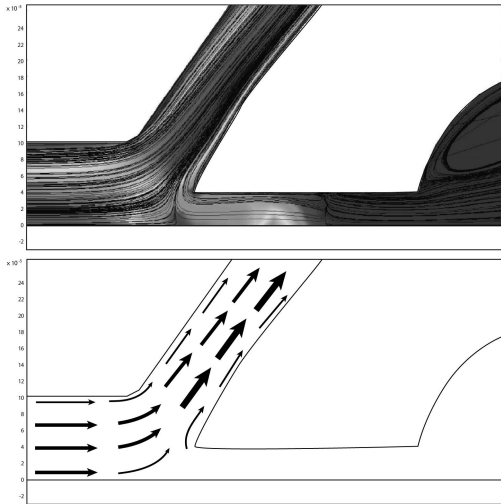
【図 14】



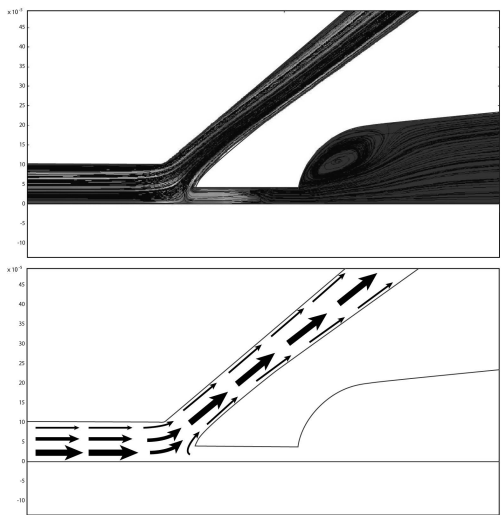
【図 16】



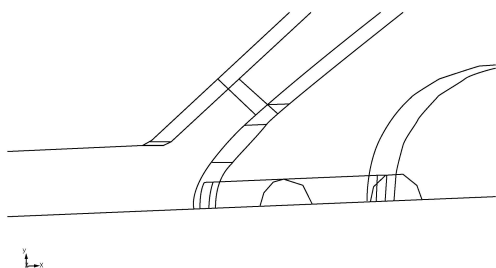
【図 15】



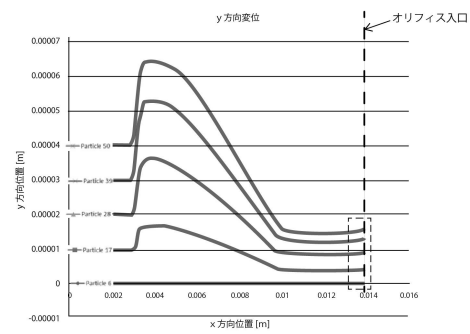
【図 17】



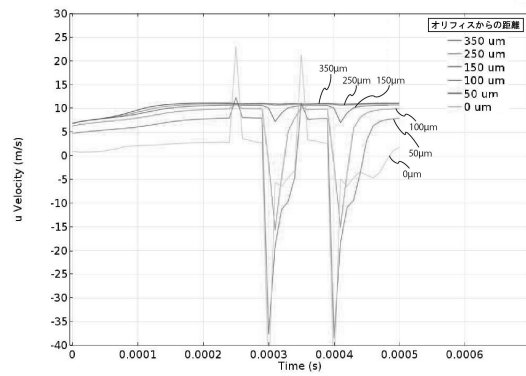
【図 18】



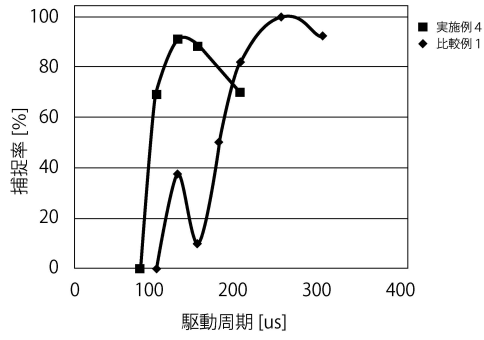
【図 19】



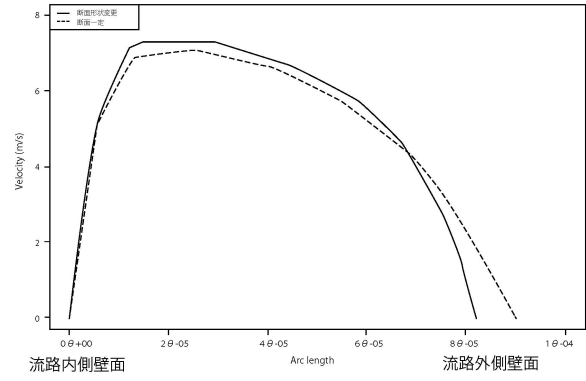
【図 20】



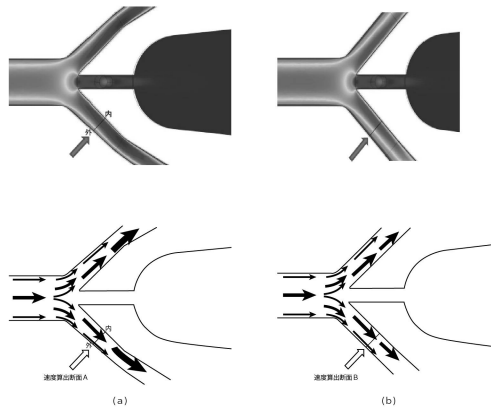
【 図 2 1 】



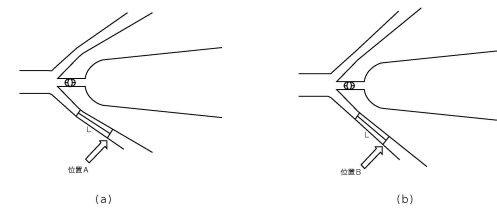
【 図 2 3 】



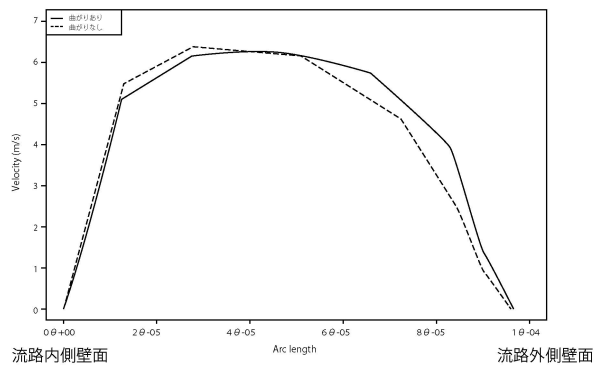
【 図 2 2 】



【 図 2 4 】



【 図 2 5 】



フロントページの続き

審査官 遠藤 直恵

- (56)参考文献 国際公開第2016/031486(WO, A1)
特開2014-036604(JP, A)
特開2010-151777(JP, A)
特開2014-039534(JP, A)
特表2015-529155(JP, A)
国際公開第2000/065337(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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