

博士論文

光誘起界面流れを用いた非接触液滴操作

Non-contact droplet manipulation by using
photo-induced interfacial flow

平成 30 年 2 月

東京理科大学大学院
工学研究科 機械工学専攻

武藤 真和

Masakazu Muto

目次

記号

1 序論	1
1.1 緒言	1
1.2 研究背景	4
1.2.1 電気・磁気・超音波を用いた液滴操作法の研究例	4
1.2.2 光を用いた液滴操作法の研究例	6
1.2.3 求められる操作法	8
1.2.4 界面流れを用いた液滴操作法の研究例	11
1.2.5 スケール効果と界面流れ	14
1.3 本論文の目的及び構成	17
2 液滴ソートと温度場の計測	21
2.1 緒言	21
2.2 液滴操作の駆動原理	24
2.3 液滴ソートの実験装置及び実験方法	25
2.3.1 作動流体	25
2.3.2 流路内の圧力及び流動制御システム	27
2.3.3 光学システム	28
2.3.4 実験方法	30
2.4 レーザ光照射時の液滴挙動	31
2.5 レーザ光出力の変化に伴うソート特性への影響	32
2.6 液滴操作時の温度情報の取得	36
2.6.1 温度校正曲線の取得	36
2.6.2 画像解析による液滴操作時の温度場の可視化	38
2.7 レーザ加熱場の変化に伴う液滴軌道への影響	39
2.8 結言	42

3 液滴の駆動因子とソート性能	43
3.1 緒言	43
3.2 マランゴニ対流による熱流及び物質流の導出	43
3.3 液滴操作の駆動因子の考察	47
3.4 駆動因子とソート特性	50
3.5 結言	53
4 液滴の駆動力の算出	55
4.1 緒言	55
4.2 液滴操作の実験装置及び実験方法	56
4.2.1 送液システム	56
4.2.2 光学システム	58
4.2.3 実験方法	60
4.3 界面張力温度依存性の計測	61
4.4 液滴径の変化に伴う操作特性への影響	62
4.5 液滴駆動力の数理モデルの導出	64
4.6 液滴駆動力の理論値の算出	66
4.7 液滴捕捉による駆動力の実測値との比較	69
4.8 結言	70
5 駆動力と操作特性の評価	71
5.1 緒言	71
5.2 液滴の位置とサイズにより決定する駆動力	73
5.3 液滴物性による駆動への影響	75
5.3.1 浮力による影響	75
5.3.2 粘性率の温度依存性による影響	76
5.4 レーザ光のパルス加熱における時定数の評価	79
5.5 他の操作手法との比較と適応分野	90
5.6 結言	94
6 結論	95
6.1 結論	95
6.2 今後の展望	97
参考文献	101
研究業績	111
謝辞	115

記号

Symbol	Meaning	Unit
a	熱拡散率	m^2/s
A	面積	m^2
ΔA	面積の増加量	m^2
c	比熱	$\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$
c	濃度	mol/m^3
Δc	濃度差	mol/m^3
∇c	濃度勾配	mol/m^4
C	単位体積あたりの熱容量	$\text{J}/(\text{m}^3\cdot\text{K})$
Ca	キャピラリ数	-
d	液滴直径	m
D	拡散係数	m^2/s
E	電位	V
f	単位長さ・体積あたりの力	$\text{N}/\text{m}, \text{N}/\text{m}^3$
F	力	N
g	重力加速度	m/s^2
h	高さ	m
J	流束密度	$\text{W}/\text{m}^2, \text{mol}/(\text{m}^2\cdot\text{s})$
l	長さ	m
L	液滴長さ	m
m	質量	kg
Ma	マランゴニ数	-
n	数	-
Nu	ヌッセルト数	-
p	圧力	Pa
Δp	ラプラス圧	Pa
P	圧力	Pa
ΔP	圧力	Pa
Pr	プラントル数	-
Q	流量	m^3/s

Symbol	Meaning	Unit
r	流路抵抗	$\text{Pa}\cdot\text{s}/\text{m}^3$
R	液滴半径	m
ΔR	半径の増加量	m
Re	レイノルズ数	-
s	拡張係数	-
S	エントロピ	J/K
T	温度	K
ΔT	温度差	K
∇T	温度勾配	K/m
t	時間	s
u	速度	m/s
v	速度	m/s
∇v	速度勾配	1/s
ΔV	体積の増加量	m^3
w	幅	m
W	仕事	J
ΔW	仕事 (表面自由エネルギーの増加分)	J
x	x 座標	m
Δx	x 座標の変位量	m
X	変数	-
y	y 座標	m
Δy	y 座標の変位量	m
z	z 座標	m
α	係数	-
β	定数	-
γ	界面張力	N/m
η	粘性率	$\text{Pa}\cdot\text{s}$
θ	角度	rad
κ	抗力係数	-
λ	熱伝導率	$\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$
μ	化学ポテンシャル	J/mol
ν	動粘性率	m^2/s
ξ	変数	-
ρ	密度・電荷密度	$\text{kg}/\text{m}^3, \text{C}/\text{m}^3$
σ	せん断応力	Pa
τ	時定数	s

添字

Subscript	Meaning
1	番号 1
2	番号 2
3	番号 3
a	アスペクト比
b	流路バイパス部
B	背圧
c	濃度・濃度比
c	連続相
convection	対流
d	分散相
drag	抗力
diffusion	拡散
droplet	液滴
droplets	液滴 (複数個)
e	平衡状態
g	気体
g	重力
H	高圧
hotspot	加熱場
η	粘性
i	イオン (成分 i)
l	液体
L	低圧
Large	大
λ	管摩擦
m	マイクロチャネル
m	熱マランゴニ対流

Subscript	Meaning
Ma	マランゴニ対流
o	油
P	圧力
q	熱量
s	固体
s	表面
Small	小
t	流路直線部
trap	捕捉
T	熱
v	体積
w	水
y	y 方向
YGB	YGB 理論

1 序論

1.1 緒言

1980年代初頭に創出されたマイクロ流体力学 (microfluidics) は、マイクロ・ナノスケールに幾何的に拘束された流体の振る舞いや、移動・混合・分離制御を取り扱う分野であり、その応用はインクジェットプリントヘッドなどの工学・化学分野をはじめとして、環境学・薬学・生化学・医療と学際的にまたがっている^[1-4]。この分野では、半導体集積回路のようにガラスチップ上に数十～数百 μm の微小流路 (マイクロチャネル) が作製されたマイクロ流体デバイスが用いられる。現在では、実験室での混合・反応・分離・検出といった化学分析を、スケールダウンした一枚のチップ上のマイクロチャネルで再現するといった、 $\mu\text{-TAS}$ (micro-total analysis system) や lab-on-a-chip と呼ばれるシステムに関する研究が進められている^[1-4]。

マイクロチャネルや構造物の作製には半導体集積回路の製作工程と同様の微細加工技術 (MEMS (microelectromechanical systems) 技術) が利用されるため、マイクロ流体デバイスと微細加工技術の発展には密接な関わりがある^[4,5]。デバイスの主材料は PDMS (polydimethylsiloxane) 等のポリマーやガラスが基板となっており、マイクロ構造物は PDMS のモールディングにより作製できる。また、構造物はサブミクロン精度まで転写可能であり、形状となる型を一度作製すれば、同一形状のデバイスを安価で容易に量産可能である。

流れを微小空間にスケールダウンすることの最大の特徴として、装置の小型化や試料の微量化といった利点だけでなく、スケール効果により顕著となる以下の特徴^[1-4,6]によって、化学反応を高精度に制御できることにもある。

- **化学反応時間の短縮**

空間が狭いことで分子の拡散距離が短くなり、拡散時間 (拡散距離の二乗に比例) を短縮できるため、化学反応時間がマクロスケール時と比べて飛躍的に短縮される。

- **熱容量の減少**

熱容量が小さいため、急速な加熱や冷却が可能となる。

- **低レイノルズ数**

マイクロスケールの流れでは低レイノルズ数となることで一般に乱流遷移せずに層流状態を保つ。よって、隣接して流れる二種の流体が混ざることなく二層の層流となり、二種の流体間の分子輸送は拡散のみに依存する。

- **比界面積の上昇**

単位体積に対する表面積の割合を示す比界面積が上昇することで、浮力や慣性力などの体積力の影響に対して、界面張力・濡れ性などの表面力の影響が相対的に大きくなる。これにより、界面流動を利用した化学反応や抽出の効率・速度の向上が期待できる。

その他にも、スケール効果によって濃度・pH・せん断応力等を高度に制御できることから、マイクロ流体デバイスの利用することで、均一系反応や多段階反応を含む高スループットな化学反応処理を実現できる。

化学分析を行う試料の反応効率をさらに向上させるためには、比界面積を増加させ、分子の拡散距離を短くすることが必要となる。そこで、試料の体積を減少させるために、pL-nLの微小液滴に細胞や試薬を封入し、試験管のように扱うことが提案されている。この混相流 (multi-phase flow) を利用した混相流型マイクロ流体力学 (droplet microfluidics) と呼ばれる分野では、従来のマイクロ流体力学の特徴を有するだけでなく、さらなる試料の微量化や界面流動による反応の高効率化、単分散液滴による化学反応の並行処理といった利点加わる^[2, 3, 7-9]。そのため、ドラッグデリバリーや分子検出を必要とする化学や環境学をはじめとした多岐にわたる分野で注目が集まっている。

これまでの混相流型マイクロ流体デバイスを用いたアプリケーションとしては、結晶化研究におけるタンパク質溶液の単離及び濃縮^[10, 11]、血液分析^[12]や細胞の封入^[13]等が挙げられるが、いずれも研究段階であった。対して、市場にまで参入している最も先進的な適用分野は、DNAの増幅・複製によりゲノムベースの疾患診断を可能とするPCR (polymerase chain reaction) であるといえる。1987年から注目を集めるようになったPCRだが、植物由来からゲノムベースの創薬への移行や、がん・感染症・遺伝子発現の研究の強化などによって、世界市場は2019年までに7.8%の年平均成長率で拡大するといわれている^[14, 15]。従来の全自動の卓上型PCR装置では、人ゲノムのような長大なDNA分子の中から、特定のDNA断片だけを選択的に増幅させ、その増幅産物の統計データから分析を行っていた^[14]。しかし、この装置はDNA増

幅の時間が2時間を超過し、増幅数の少なさから測定データの信頼性も低かった。そのため、現在では微小液滴にDNAを内包することでさらにハイスループットな分析を行えるddPCR (droplet digital PCR) を利用した製品^[16, 17]が開発されている。

微小液滴を用いる理由の一つ目は、拡散距離の減少によって拡散時間、すなわち、反応時間を高速化することにある。Table 1.1には、カリウムイオン、オリゴヌクレオチド、PCRの増幅産物といったサンプルの各拡散距離に対応した拡散時間を示している。PCRの増幅産物では、拡散距離を1mmから1 μ mまで縮小することで、拡散時間を30hから100msまで短縮できる^[18]。

Table 1.1 Calculated diffusion times for different diffusion lengths and 3 sizes^[18].

Diffusion length [μ m]	1000	100	10	1
Potassium ion (0.2 nm)	200 s	2 s	20 ms	0.2 ms
Time				
Oligonucleotide (6 nm)	100 min	60 s	600 ms	6 ms
PCR product (100 nm)	30 h	20 min	10 s	100 ms

二つ目は、混相流型マイクロ流体デバイス的一种である液滴生成デバイス (droplet generator) を利用し、高速で大量の微小液滴を生成することで、液滴にカプセル化されたPCRの増幅産物を増やし、分析に必要な統計データの精度を向上できるからである^[7, 8, 19-21]。このddPCRで使用される液滴生成デバイスでは、1スループットの生成で16万個の液滴が生成される^[17]。しかし、その中には不良サンプルが内包されることも少なくないので、分析の精度を向上させるためにそれらを取り除く必要がある。また、血液を内包した大量の液滴群の中から特定のウイルスを含む液滴のみを摘出したいといった需要もある。そこで、特定個数の液滴の選択的な操作が必要不可欠となるが、通常、液滴の輸送経路は流路内の圧力勾配に沿って一意に決定されることから、これまでに電気・磁気・超音波を用いた液滴経路のアクティブな制御方法が種々提案されてきた。ここで、混相流型マイクロ流体デバイスにおける液滴の操作は、誘導 (guiding), 選別 (sorting), 捕捉 (trapping), 分裂 (splitting), 合体 (coalescing) の五種類に分類することができる^[22]が、上記の操作は誘導にあたる。

混相流型マイクロ流体デバイスに関する論文数も2000年から現在までで100倍以上に膨れ上がり、より複雑かつ正確な操作が開発されてきた^[8]。また、国内でも機能性材料やソフトマター物理、遠心型デバイス内で人工細胞

モデルの構築に成功した例も挙げられ、その急速な発展に伴い応用先の用途や分野も拡大している。しかし、液滴の物性とサイズは操作したい対象物に合わせて選定するが、その液滴に対応した液滴操作法が必ずしも存在する訳ではない。よって現状では、操作対象に合わせた操作法の使い分けが必要となるが、多種の対象に対応できる適用範囲の広い操作法を開発することが今後の課題といえる。

1.2 研究背景

1.2.1 電気・磁気・超音波を用いた液滴操作法の研究例

本項では、Fig. 1.1 に示す、電気・磁気・超音波を利用したアクティブな液滴操作法の研究例と操作特性における課題について紹介する。

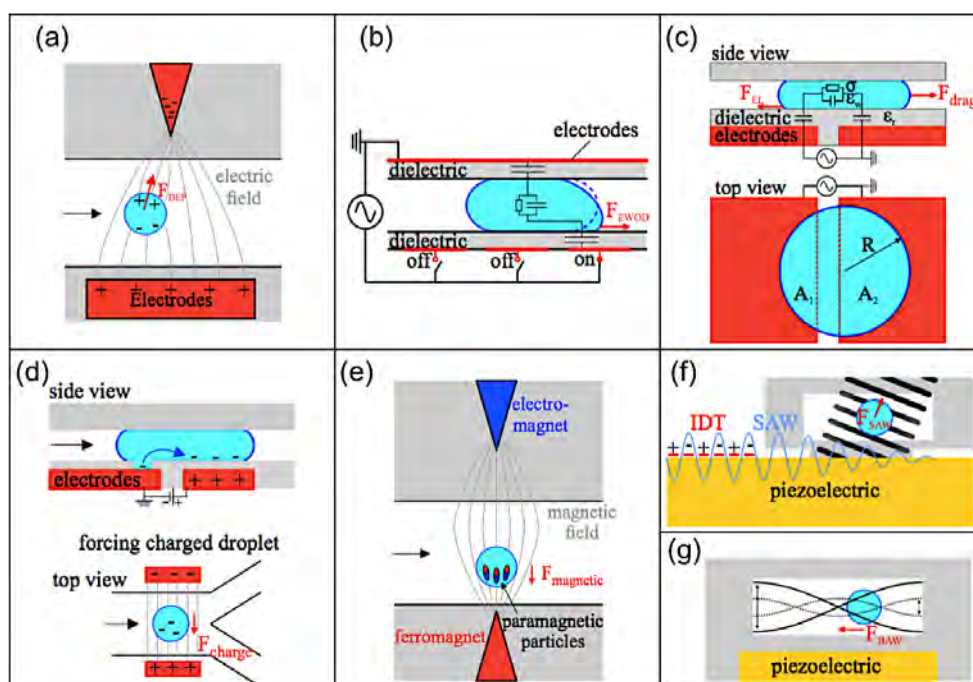


Fig. 1.1 Active manipulation of a droplet with (a) DEP, (b) EWOD, (c) electrostatic potential well, (d) pre-charging, (e) magnetic tweezer, (f) SAW, and (g) BAW^[22].

- 電気を用いた操作法

電気を用いた操作法については、微細加工技術により作製した電極パターンをデバイスに施すことが一般的である。電極を用いた方法のうちの1つに、DEP (dielectrophoresis)^[23-25]がある。この方法は、不均一な電場が印加された空間にある液滴の誘電分極により粒子に働く誘電泳動力 (DEP force) を利用した輸送方法である (Fig. 1.1(a))。また、別の方法として、濡れ性勾配を静電

ポテンシャルにより制御する EW^[26-28] や EWOD (electrowetting on dielectric)^[27-30] と呼ばれる方法がある。ここで、EWOD は、その認知度と汎用性の高さから、DMF (digital microfluidics)^[31] とも呼ばれている。どちらの方法も、疎水性の誘電膜が成膜された電極と、その上に置かれた液滴との間に電位差を与えることで、液滴の接触角が減少する現象を利用している (Fig. 1.1(b)). 操作時の駆動力は液滴前後の接触角の差 (濡れ性勾配) であり、EW は電解液の液滴のみに、EWOD は多種の液滴に対応した輸送が可能である。その他の静電ポテンシャルを利用した液滴の操作手法には、誘電膜と電極の位置関係が EWOD と異なる electrostatic potential well^[32] (Fig. 1.1(c)) や、液滴の操作前に負電荷を液滴に帯電させる pre-charging^[33] (Fig. 1.1(d)) と呼ばれる方法も存在する。

- **磁気を用いた操作法**

磁気を用いた液滴操作では、磁性体粒子 (MPs: magnetizable particles) を液滴に内包することで、磁場印加手段による操作 (magnetic tweezer) を可能としている^[34-36] (Fig. 1.1(e)). この手法は、不純物の混入を回避したい液滴操作には適さないが、近年では内包した MPs を摘出する方法も報告されている^[36]。この報告では、内包した試料の分割化や階段希釈といった操作を、SETs (surface energy traps) と呼ばれる円形のエッチング領域を持つ、テフロンコーティングされたガラス基板上で行っている。MPs を内包した液滴を磁力により操作し、ガラス基板上の SETs 領域に捕捉された液滴と合体させ、SETs 領域を利用することで MPs のみを抽出できる。また、SETs 領域の面積により、捕捉した液滴の容量を制御できることも報告されている。

- **超音波を用いた操作法**

超音波を用いた操作法では、表面弾性波 (SAW: surface acoustic wave) を利用した液滴操作が主流となる^[21, 37-39]。SAW による表面振動を圧電基板上に伝搬させることで、その基板上に滴下されたマイクロリットル液滴を操作できる (Fig. 1.1(f)). SAW は、圧電基板の表面に作製した電極に高周波電圧を印可することで励起できる。この際に伝搬するレイリー波は、励起する周波数に関係なく、伝搬速度も一定であるために制御が容易である。また、バルク (流体の界面に触れていない箇所) 中に存在する液滴を操作する、バルク弾性波 (BAW: bulk acoustic wave) と呼ばれる方法^[40]も存在する (Fig. 1.1(g)).

1.2.2 光を用いた液滴操作法の研究例

本研究では、光を用いた液滴操作法に着目しているが、その理由として以下の三点があげられる。

- ① 非接触な操作法である
- ② 駆動方向の自由度が高い
- ③ 局所的に液滴を集めることができる

それぞれの項目についての詳細を述べる。まず、本研究では、液滴の非接触操作を実現する上で、光による刺激に着目している。これは、光の刺激が、波長や出力による励起状態への同調性、 μm オーダーの空間に適応可能、ms以下の時間分解能といった点で適当な刺激であるからである。また、並列化または複雑化した液滴操作を実現するにあたって、マイクロチャネルの外部に多種の変換器 (transducer) を搭載させる必要が出てくるが、それらは、装置の複雑さや脆さ、コストの増大といった懸念事項を増やす因子となる。それらの点を克服するためには、マイクロチャネル外部から、光を用いて液滴を非接触に操作することが有効となる。駆動方向の自由度については、電気による操作法のようにパターン電極に沿った方向にしか液滴が操作できないということではなく、光を用いることで駆動方向の自由度をさらに拡張できる。液滴の局所的な操作については、光を用いた操作法が最も得意としている点である。光を用いた操作法では、レーザ光の照射箇所に向かって液滴に引力を作用させることから、引力の作用する液滴全体を照射位置に局所的に集めることが可能となる。本項では、光を用いた液滴の非接触操作法についての紹介と操作特性について記述する。

● 電気と光を組み合わせた操作法

Figure 1.2 に電気と光を組み合わせた操作法を示す。DEP を用いた液滴操作の派生として、電極パターンを光照射により任意に変化させている ODEP (optically-induced dielectrophoresis)^[41] や FEOET (floating electrode optoelectronic tweezers)^[42] と呼ばれる方法がある。誘電泳動により液滴輸送を行うための電極を、光導電性ガラスへの光照射により作り出しており、複数の液滴を操作できる。また、EW の派生である OEW (optoelectro-wetting)^[43-50] と呼ばれる方法では、従来の EW 回路の下に光導電体を設置するといったシンプルな構造をとっている。この操作法では、システム全体のインピーダンスが導光領域にあるので、暗闇の状態に光を与えると絶縁体層のみで電圧低下を起し、液滴の接触角を低下させることで濡れ性勾配を制御できる。これらの方法では、局所的な照射が可能なレーザ光を光源として利用することで駆動位置方向の自由度の拡張を実現できている。

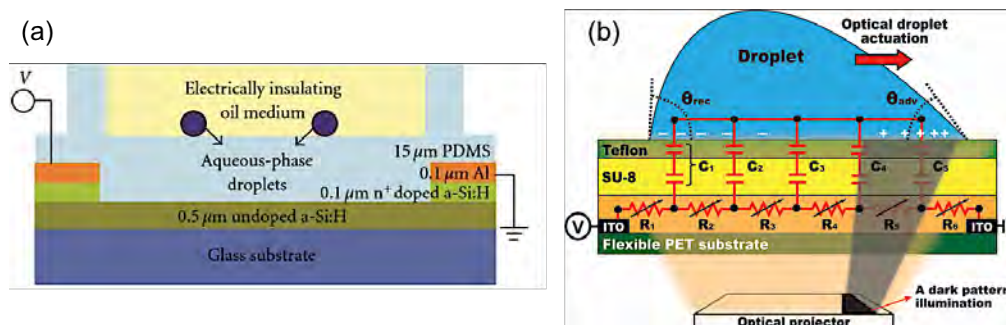


Fig. 1.2 Schematic of optoelectro systems of (a) FEOET^[39] and (b) OEW^[40].

● 光の放射圧を利用した操作法

一般的な光を用いた微小物体の非接触操作法としては、光ピンセット (optical tweezers)^[51-55] が有名である。この手法では、微小物体 (誘電体物質) を、レーザ光の集光位置の近傍に捕捉することで、動かすことができる。微小な水滴においては、周囲流体の流体に比べて水の屈折率が低いことから、操作にふさわしくないと考えられてきた。しかし、Fig 1.3 に示す研究では、空間光位相変調器 (SLM: spatial light modulator) によって形成された円形光 (参考文献では optical vortex trap と呼んでいる) を用いることで、ナノ・ピコリットル水滴の操作も実現している^[51]。また、液滴に塩化カルシウムを混合することで屈折率が変化できることを利用して、混合濃度によって液滴の軌道を制御することで、分岐流路内でのセパレーションを実施している例も存在する^[52]。光ピンセットは、レーザの集光位置の制御により 3 次元方向にも動かせることから、駆動方向の自由度が極めて高い手法といえる。

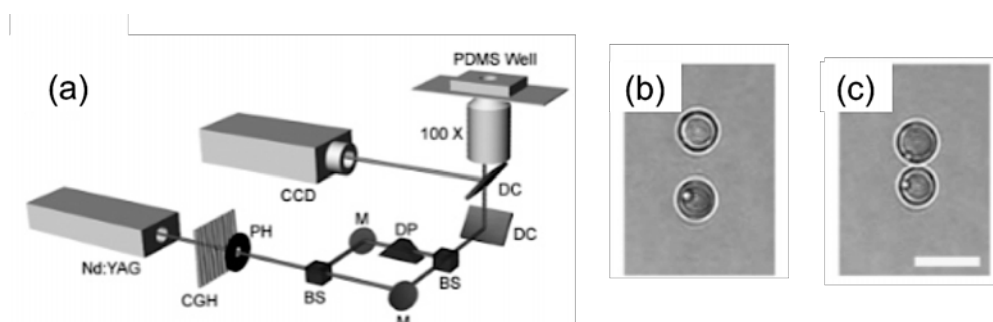


Fig. 1.3 Droplet manipulation system with optical tweezer. (a) Schematic of the system, (b) trapping, and (c) placement of two aqueous droplets. Scale bar in (c) represents $10 \mu\text{m}$ ^[51].

1.2.3 求められる操作法

上述の背景から、従来の各種操作法における操作特性の課題を記述する。

- **特定個数の液滴の選択的な操作ができない**

多数液滴の操作に向けた電場・磁場・音場などの力場を用いた操作法では、力場の作用する全ての液滴が動いてしまうことから、流路内を連なって流れる液滴群から即時に特定個数の液滴だけを摘出することができない。また、光ピンセットでは、単一液滴のみに操作対象が限定される上に駆動力が弱いことから、 fL - pL サイズの液滴のみしか操作できない。よって、特定個数の液滴の抽出が必要とされる ddPCR では、その適用は望ましくない。

- **液滴の駆動方向がリアルタイムに制御できない**

濡れ性の電氣的な制御により液滴を操作する EW (electrowetting) では、液滴経路がデバイス表面処理の都合により予め決定されており、その駆動方向も一方向に限定される。そのため、液滴の駆動方向をリアルタイムに制御することは不可能であり、各種操作毎にデバイスを用意しなければならない。

- **流路に前処理が必要**

電力や超音波を用いた操作法では、微細加工技術により電極をパターンニングする必要があるため、予め決められた操作を行うのに適した方法といえる。また、電気と光を組み合わせた操作手法においても、あらかじめ光導電性物質をチャンネルにコーティングしておく必要がある。

- **駆動力が流路の寸法・形状に依存**

電気を用いた液滴操作において、DEP と EWOD の駆動力が比較されており、DEP では駆動力がチャンネル高さに反比例し、EWOD では誘電体層の厚さに反比例することが報告されている^[29]。また、超音波を用いた BAW では、圧電体を流路壁面に直接取り付けするため、共振周波数のモードが流路形状により制限されるといった欠点がある^[40]。

- **駆動力が液滴の物性に依存**

一般的な操作法では、液滴の物性によって駆動力が一意的に決定する。DEP では誘電率^[23-25]、EWOD では表面張力 (接触角に依存)^[27-30]、磁気を用いた操作法では MPs の配合率^[34-36]、超音波を用いた操作法では音響インピーダンス (密度と音速の積)^[21, 37-39]、また、光ピンセットでは液滴の屈折率に依存する。

これらの制約を減らし、駆動力のレンジを拡大することは、内包できる試料の種類が増え、様々なサイズの液滴を動かせることに繋がり、液滴操作の適用分野を拡大できるといえる。したがって、操作の制約をいかに減らしていくかが今後の課題となる。

光ピンセットは非接触でフレキシブルな手法であり、その有用性は高いと考えられる。しかし、その駆動力は非常に弱く、ddPCR等の高速移動する液滴の操作には対応していないといった駆動力の課題がある。ここで、ddPCRの液滴操作に必要な駆動力を考察する。ddPCRにおける液滴の移動速度は最大で100 mm/sであるが、この際に液滴に作用する周囲流体からの抗力を考える。液滴操作においては、駆動力が抗力に勝ることで液滴軌道を制御できる。直径50 μm の液滴が流れるとすると、抗力 (Hadamard-Rybczynski の定理 Eq. (3.24)を参照) が液滴速度に対して Fig. 1.4 のように変化することが確認できる。このとき、液滴速度10–100 mm/sに対して、9.2–91.7 nNの駆動力が必要であるが、光ピンセットでは pN 程度と非常に弱いために液滴軌道を制御できない (光を用いた各種操作手法の駆動力や操作速度については5章を参照)。また、操作可能な液滴サイズも fL–pL 液滴のみと限られることから、nL– μL 液滴には対応していない。加えて、個々の液滴を捕捉するため、複数液滴の操作では個数に応じたレーザスポットの数を必要とすることから装置が複雑化し、また、液滴に直接レーザ光を照射することから損傷性の点でも有用性に欠けると考えられる。

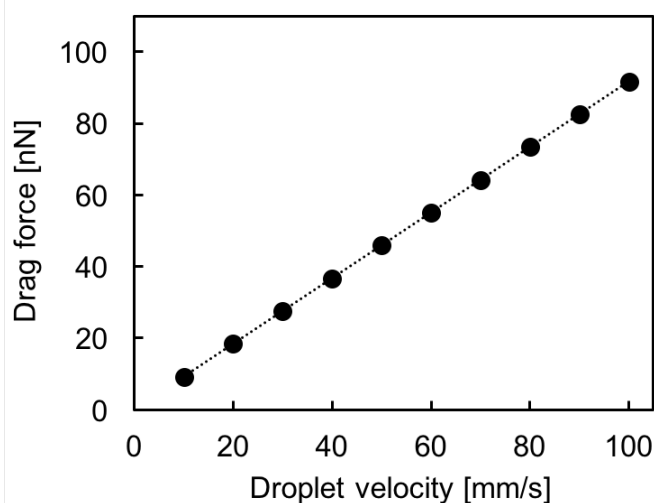


Fig. 1.4 Droplet velocity dependence of drag force (Eq. (3.24)) for the droplet with 50 μm diameter.

以上より, 求められる操作として, 下記の3つのコンセプトを重要視する.

- **特定個数の液滴の選択的な操作**

液滴の存在する空間全体に力場や流れ (混相流における連続相流体の流動) を与えるのではなく, Fig. 1.5 に示すように特定個数の液滴のみに作用する力場を局所的に誘発させることで, 選択性の高い操作法が実現できる.

- **駆動方向のフレキシブルかつリアルタイムな制御**

力場の位置を Fig. 1.5 のように制御できれば, よりフレキシブルかつリアルタイムに液滴の駆動方向を制御できる.

- **nN オーダーの強い駆動力**

ddPCR で高速移動する液滴に対応するためには強い駆動力が必要となるが, このことに対応した現状の操作手法は数少ない. そこで, 局所的な力場から液滴に作用する駆動力は最低でも nN オーダーとする.

本研究では, 液滴群の中から単一液滴のみに強い駆動力を与えるために, 液滴まわりの界面流れ (interfacial flow) の利用が有効であるという着想に至った. さらに, 界面流れを誘起させる駆動源を光とすることで局所位置に駆動力を発生でき, その駆動源もフレキシブルに制御することが可能となる. また, その駆動力は, 最大で 100 nN オーダーの駆動力を有することが先行研究によって知られている (3.3 節を参照).

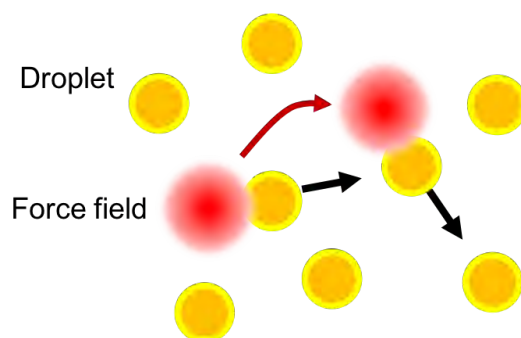


Fig. 1.5 Concept of our droplet manipulation system with the moveable force field.

1.2.4 界面流れを用いた液滴操作法の研究例

界面流れを用いた液滴操作法では、主な駆動原理として、熱によって引き起こされる界面流れ、すなわち、熱マランゴニ対流 (thermal Marangoni convection) や熱キャピラリ流れ (thermo-capillary flow) を利用している^[56]。熱マランゴニ対流とは、温度勾配に依存する界面勾配に沿って流動が発生する現象である。熱マランゴニ対流を用いた液滴操作では、Fig. 1.6 に示すように、高温側から低温側に流れる界面流れの方向が同じでも、操作の状況が固液界面か液液界面かによって、液滴の駆動方向が異なる。また、Fig. 1.6(c) の液液界面での操作においては、界面張力の温度依存性が負であるため、液滴が高温側へと引き寄せられるような引力が働く。

Figure 1.6(b)のような、熱マランゴニ対流による濡れ性制御を利用した固体基板上の微小液滴の操作は、2003年に報告された Darhuber ら^[57-61]の研究が起源となっている。彼らは、Fig 1.7 に示すような、ヒートシンクにより恒温状態を保たれたガラス基板にマイクロヒータを取り付け、基板上の液滴を操作している。また、Zhao ら^[62]は、パリレンにより疎水処理されたシリコン基板上で、ヘプタノールのような長鎖アルコールを液滴に用いることで接触角を増加させ、駆動速度を上昇させることに成功している。さらに、Nguyen ら^[63-68]は、Fig 1.8 に示すようなコイルヒータを巻いたガラス管内においても、シリコンオイル液滴を操作できることを確認している。

Figure 1.6(c)のような、バルク中に存在する微小液滴の操作は、2008年に Basu ら^[69]によって報告されている。彼らは、Fig 1.9 のように、密度調整された水滴を油膜上に浮かべ、赤色で示された熱流をチップ上にプロジェクションすることで、熱マランゴニ対流による仮想的な流路・リングを作り出している。これにより、液滴のサイズごとの分級や捕捉、三角形パターンによるポンプなどを実現している。

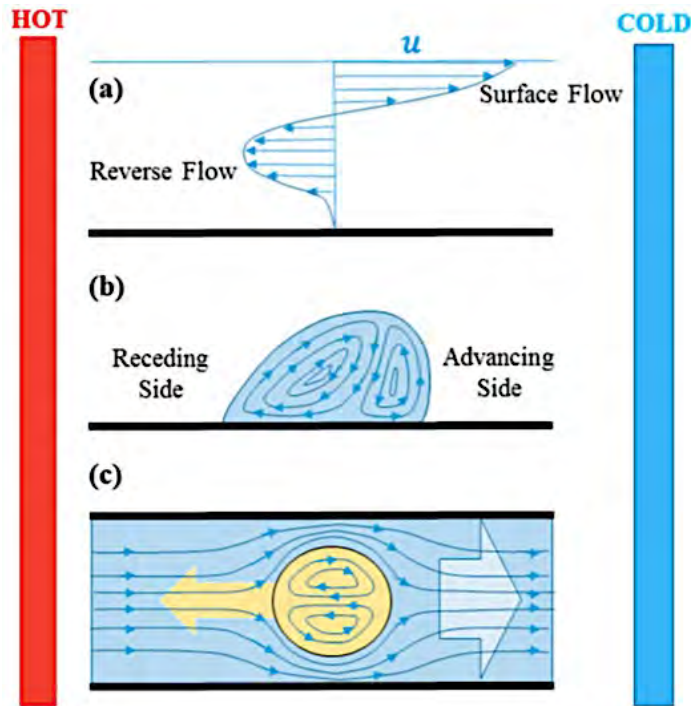


Fig. 1.6 Difference of flow patterns with Marangoni convection among surface flow and two situations of a droplet. (a) Surface Marangoni convection propagates inside due to drag and reverse flow forms to hold mass conservation. (b) Droplet on a surface leads toward the cold region due to higher surface tension and circulation of Marangoni convection forms inside it. (c) In the case of a bulk flow, because flow direction of the carrier liquid obeys surface tension gradient, a droplet moves toward the hot region to conserve the mass^[56].

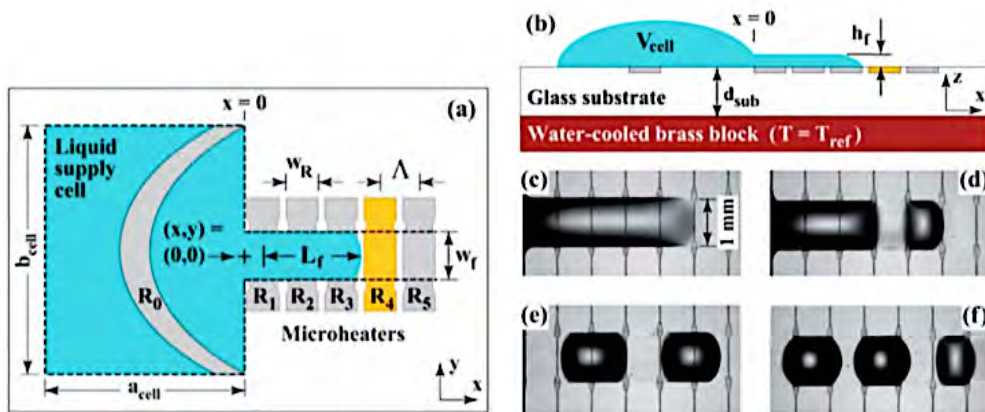


Fig. 1.7 (a) Top and (b) cross sectional views of thermocapillary manipulation system which separates (c) liquid filament with 1 mm wide into (d) one, (e) two and (f) three droplets^[61].

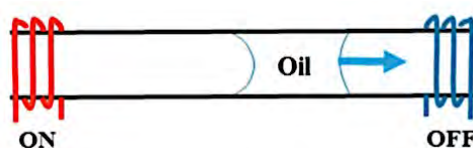


Fig. 1.8 Manipulation of oil plug with thermocapillary force by switching the left and right heaters in a glass tube^[63].

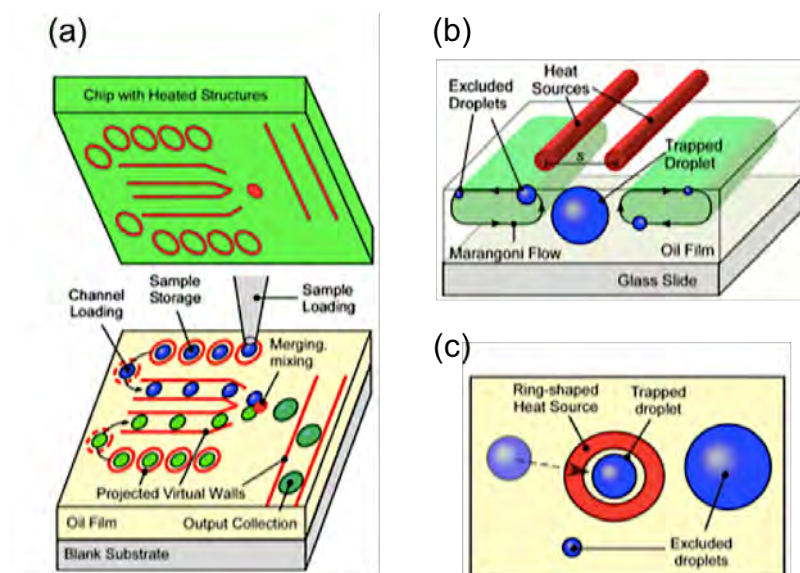


Fig. 1.9 (a) Concept of contactless droplets manipulation with Marangoni flow for (b) virtual droplet channels generated by parallel linear heat sources and (c) droplet trapping^[69].

上述の Basu らの操作法では、液滴に局所的な熱流を与えることで、液滴の誘導・選別・捕捉といった多種の操作を実現している。このことから分かるように、液滴群の中から単一液滴のみを駆動させるといった点においては、液滴まわりの界面流れを利用することが極めて有効であるといえ、選択性の高い操作の実現可能性を示唆している。しかし、この方法では、液滴が加熱部に引き寄せられるような引力が働くため、液滴の内部試料への侵襲性という点に関しては改善の必要がある。さらに、熱流のパターンを予め決めてから操作する必要があるため、決まった方向にしか操作できず、リアルタイムに駆動方向を制御できない。

1.2.5 スケール効果と界面流れ

本研究では選択性の高い操作方法を実現するにあたり、液滴まわりに発生する界面流れを光で制御するという方法に着想が至った。そこで本項では、スケール効果に伴い顕著となる界面流れの現象について述べる。以下では、液滴の界面現象を扱う上で必要な三つの基礎知識について説明する。

- 界面張力^[70-74]

表面張力 (surface tension) が気体/液体・気体/固体の表面を指すのに対して、界面張力 (interfacial tension) は液体/液体・液体/固体・固体/固体の境界に対して使われることが多い。界面張力は、単位面積分だけ界面を作るのに必要なエネルギーとして定義されることが多い。例えば、卵の白身を泡立てることや、マヨネーズを作るために油の中で水を乳濁させる際、表面または界面を作るために力学的エネルギーを与える必要がある。よって、液体を変形させて、その表面積を ΔA だけ増加させた際の仕事 ΔW は、界面に運ぶ必要のある分子の数に比例するため、 ΔA に比例した以下の Eq. (1.1) で表される。このとき、式中の γ が界面張力である。

$$\Delta W = \gamma \Delta A \quad (1.1)$$

ここで、界面張力は界面の熱力学的仕事に寄与することから、仕事 ΔW を、界面増加時の内部エネルギーまたは自由エネルギーの増加としても定義することができる。また、界面張力を、界面の単位長さあたりにかかる力、すなわち、毛管力 (capillary force) としても見なすこともでき、以下の Eq. (1.2) で表されることが知られている。

$$\Delta W = 2\gamma l \Delta x \quad (1.2)$$

ここで、 l は界面張力の作用する界面の長さ、 Δx は界面の移動量をそれぞれ指す。さらに、スケール効果に伴う界面張力の影響度合いについては、Eq. (1.2) を用いることで確認できる。また、 l を代表距離とした際、重力の寄与は l の 3 乗にスケールするが、界面張力の寄与は 1 乗にスケールする。これら 2 つのつり合い式は Eq. (1.3) で表され、さらに、 l について整理すると Eq. (1.4) が求まる。ただし、 ρ は密度、 g は重力加速度とする。

$$\rho g l^3 = \gamma l \quad (1.3)$$

$$l = \sqrt{\gamma/\rho g} \quad (1.4)$$

Eq. (1.4)における l を毛管長 (capillary length) と呼び、毛管長よりも大きなスケールでは重力が、小さなスケールでは界面張力が支配的となる。よって、液滴のスケールダウンに伴い、界面張力が支配的となることがわかる。また、水の場合での l は 2.7 mm 程度である。

- ラプラス圧^[70, 71]

界面張力は単位面積当たりのギブス自由エネルギーであるので、droplet/bubble 内外ではエネルギーバリアが存在する。それらの曲率をもつ表面(界面)を横切ると、内外での圧力差によって圧力の値はジャンプする。この圧力のジャンプをラプラス圧 (Laplace pressure) と呼ぶ。これを、水中内に存在する半径 R の油滴を例に考える。仮想変位的に油と水の境界を ΔR だけ移動させるとすると、圧力と毛管力の仕事は Eq. (1.5) のように記述される。

$$\Delta W = -p_o \Delta V_o - p_w \Delta V_w + \gamma \Delta A \quad (1.5)$$

ここで、 p_o と p_w は油と水の圧力であり、 ΔV_o と ΔV_w は油と水の体積、 ΔA は界面の表面積の増加分として、それぞれ Eqs. (1.6)-(1.7) のように表される。

$$\Delta V_o = 4\pi R^2 \Delta R = -\Delta V_w \quad (1.6)$$

$$\Delta A = 8\pi R \Delta R \quad (1.7)$$

よって、力学的平衡状態では ΔW がゼロとなるので、ラプラス圧 Δp は Eq. (1.8) のように表される。

$$\Delta p = p_o - p_w = \frac{2\gamma}{R} \quad (1.8)$$

また、界面が球面でない曲率 (主曲率半径を R_1 と R_2 とする) を持つとき、液滴のラプラス圧は Eq. (1.9) で表され、微小液滴界面のラプラス圧もスケールダウンに伴い上昇することがわかる。

$$\Delta p = \gamma \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (1.9)$$

- 濡れ性^[70-74]

固体/液体/気体が共存する状況において，固体表面に対する液体の濡れやすさの度合いのことを表面濡れ性，あるいは単に濡れ性 (wettability) という。濡れ性は，特に気液 2 相流を利用する各種伝熱機器やシステムの性能に大きな影響を及ぼす。ここで，液滴が固体表面に置かれた状況を考える。Figure 1.10 に示すように，液滴の気液界面と固液界面がなす角度 θ_e を接触角 (contact angle) と呼び，Eq. (1.10) のヤングの式 (Young equation) で表される。

$$\gamma_{lg} \cos \theta_e = \gamma_{sg} - \gamma_{sl} \quad (1.10)$$

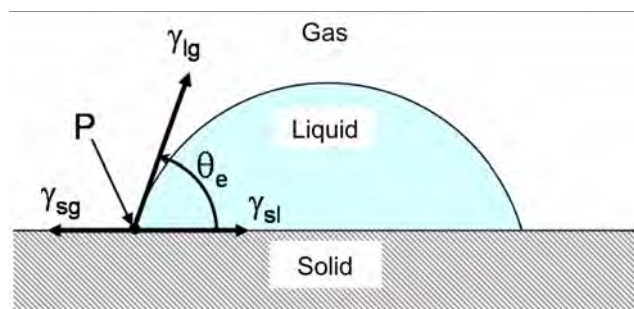


Fig. 1.10 Interfacial tensions and contact angle for a droplet on a solid surface.

ここで， γ_{lg} ， γ_{sg} ， γ_{sl} はそれぞれ液体/気体，固体/気体，固体/液体の界面張力を指す。Eq. (1.10) で定義される接触角 θ_e は平衡接触角と呼ばれ，図中の点 P で表される液体の濡れ縁は接触線 (contact line) または三重線 (triple line) と呼ばれている。液滴が固体表面上で球形状を保てるのは，接触線に働く毛管力が釣り合っているからである。また，Eq. (1.11) で定義される，乾いた表面と濡れた表面の表面エネルギーの差である拡張係数 (spreading coefficient) s を用いると，濡れの状態を判断できる。

$$s = \gamma_{sg} - (\gamma_{sl} + \gamma_{lg}) = \gamma_{lg} (\cos \theta_e - 1) \quad (1.11)$$

拡張係数が正の値を持つときは完全な濡れ (complete wetting) となり，負の値のときは不完全な濡れ (partial wetting) と分類できるほか，平衡接触角の値により濡れ状態は以下のように詳細に分類される。

- $\theta_e = 0^\circ$: 完全濡れ
- $0^\circ < \theta_e < 90^\circ$: 濡れ領域
- $90^\circ < \theta_e < 180^\circ$: 非濡れ領域
- $\theta_e = 180^\circ$: 完全非濡れ

濡れ性を制御することで液滴を操作する研究例は、上述した EW, EWOD, OEW のように多く存在する。これらの操作で共通した原理として、液滴の動的接触角 (dynamic contact angle) θ_D を電気または光により制御している点にある。Figure 1.11 のように、滴り落ちようとする瞬間の液滴は、前進接触角 (advancing contact angle) θ_a と後退接触角 (receding contact angle) θ_r と呼ばれる二つの極限值の間の値を取る。そして、動的接触角が前進接触角を上回った瞬間、接触線が釣り合い状態を保てずに液滴は前進する。よって、固体表面上の液滴操作は、動的接触角を制御する物理現象に何を利用するかや、その応答性の速さが鍵となる。

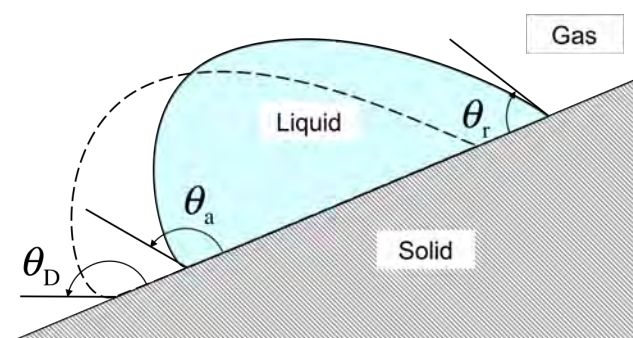


Fig. 1.11 Dripping of a droplet with the advancing and the receding contact angles.

1.3 本論文の目的及び構成

本研究では、pL- μ L サイズの液滴に対応した光誘起界面流れを用いた非接触操作法を提案し、液滴操作と (操作の駆動因子となる) 温度場の計測システムを開発、駆動力を調査することで本手法の妥当性を検討する。

混相流型マイクロ流体デバイス内で液滴を用いたアプリケーションでは、より複雑かつ正確な操作が要求されているが、分野や対象物に合わせて液滴の移動速度やサイズが決定してしまうのに対して、その液滴に対応した操作法が必ずしも存在する訳ではない。ddPCR では高速で流れる液滴の軌道を制御する必要があるが、従来の操作法では制御に必要な駆動力を有しておらず、また、駆動力が流路形状や液滴物性に依存すること、駆動方向がリアルタイムに制御できないこと、特定個数の液滴を選択的に操作できないこと、といった制約があった。そこで、pL- μ L の幅広いサイズの液滴を、動かしたい方向に、動かしたい数だけ操作することをコンセプトとして、フォトサーマル界面流れ (photothermal interfacial flow) を駆動原理とした光誘起界面流れを用いた非接触操作法を開発し、操作の駆動力の理論的評価と実験的計測に取り組んだ。本操作法の特徴を以下に示す。

- **pL-nL の液滴の操作**

混相流型マイクロ流体デバイス内でのアプリケーションにおいては、扱う液滴のサイズが pL-nL 程度である。そこで、他のアプリケーションと複合させるには、同サイズに対応した操作法の開発が必要となる。

- **流路に特別な加工や溝が不要**

光を用いた非接触操作のため、前処理としてデバイスに電極パターンニングや表面処理を施す必要がない。また、レーザー光を光源とするので、装置が複雑化しない。

- **特定数液滴の選択的な操作**

電場・磁場の働く空間内の液滴全てに駆動力が作用する操作法とは異なり、本操作法では、レーザースポット径の変化（液滴の温度変化）により駆動力を単一液滴から複数液滴まで幅広く与えることができる。

- **リアルタイムな駆動方向の制御**

光を用いた非接触操作では、液滴経路が基板や流路の形状に依存しないため、どの方向でも制限のない自由な液滴輸送が可能である。

フォトサーマル界面流れでは、従来、光ピンセットにより fL-pL 液滴でしかできなかったような操作を、駆動力の強い界面流れにより pL- μ L サイズまで拡大して実現させる。様々なサイズの液滴に対応させて駆動力を能動的に制御できる操作法の開発は、流体制御の新たなアプリケーションとして、分野を問わずに多くの領域への貢献が期待できる。さらには、駆動力を算出することで、混相流型マイクロ流体デバイスにおける液滴の選別・捕捉・分裂・合体といった重要な操作特性の評価に繋がる架け橋となる。

本論文は全 6 章より構成される。以下に各章の論点について述べる。

1 章では、本研究における研究背景と既存の各種液滴操作法について述べる。液滴を扱う上で求められる操作から本研究の説明へと展開し、操作における光や界面流れの有効性について研究例も兼ねて紹介する。また、ダウンサイジングに伴い顕著となる界面現象についても、原理とともに記載する。

2 章では、レーザー光の光熱効果から誘起されるフォトサーマル界面流れを用いて、混相流型マイクロ流体デバイス内での液滴のソーティングを実施する。液滴ソートでは、ddPCR 等の分野における不良サンプルや特定ウイルス

を含む液滴の仕分けを想定している。そこで、照射レーザー光出力に依存する液滴のソート率を、光熱により発生した温度場という観点から調査するため、レーザー誘起蛍光法を用いることで液滴操作時の温度場を可視化する。

3章では、液滴の駆動因子を導出し、液滴ソートの操作特性を2章で得られた可視化画像と液滴軌道の両データの解析によって定量的に考察する。駆動因子を熱マランゴニ対流による界面流動の速度から導き、加えて、マランゴニ数と熱流の導出方法も記載する。さらに、駆動力の依存因子を連続相流体から受ける液滴への抗力と、熱マランゴニ対流の速度論から考察する。また、液滴ソート時の駆動因子を考察し、ソート特性との関連を調査する。

4章では、本操作における液滴サイズの影響を調査し、駆動力を定量的に導く。液滴のサイズや速度に適応した液滴操作法を選定し、液滴の軌道を設計するにあたっては、予め駆動力を見積もっておく必要がある。そこで、熱マランゴニ対流による気泡の駆動速度を求めたYGB理論を導入することで、駆動力の理論値を算出する。算出に必要な、界面張力温度依存性や液滴両端の温度差といった各種パラメータは実験的に取得される。また、得られた駆動力の妥当性を検証するために、レーザー光照射による液滴の捕捉実験から求まる駆動力の実験値と比較検証する。

5章では、レーザー光照射による連続的またはパルスの加熱を想定した実際の操作に向けて、駆動力と操作特性について調査する。そこで、光出力による加熱強度以外の液滴-加熱場間距離や浮力・粘性率の温度依存性といった因子を調査する。また、パルス加熱における加熱場や液滴内部流の立ち上がり時間(時定数)を導出する。さらに、他の操作法と駆動力を比較することで、本手法が適用可能な操作対象を考察する。

6章では、これまでの内容を総括する、各章で得られた知見を要約し、光誘起界面流れを用いた非接触液滴操作の可能性及び有用性を本研究の結論として述べる。

2 液滴ソートと温度場の計測

2.1 緒言

マイクロスケールでは界面張力の影響が支配的となることから、界面張力勾配から誘起された界面流れを液滴操作の駆動原理として利用することは有効な方法である。そこで我々は、界面流れの一つである熱マランゴニ対流によるフォトサーマル界面流れの利用に着目した。フォトサーマル界面流れとは、光熱効果 (photothermal effect) と界面流れを組み合わせた造語である。この操作法では、液滴の近傍にレーザー光を照射することで光熱効果を誘発し、局所的な温度勾配に沿って液滴まわりに熱マランゴニ対流を発生させることで液滴を駆動させる。以下では、マランゴニ対流及び光熱効果の原理と、界面流れを誘発する界面張力の依存因子について説明する。

● マランゴニ対流

界面張力は、不純物の混入や混合物の濃度変化、もしくは温度変化によって変化する。局所的に界面張力が変化すると、表面自由エネルギーの空間勾配が不均一になり、それを解消するために対流が界面に生じる。この対流をマランゴニ対流 (Marangoni convection) と呼び、主に微小重力環境や微小スケールにおいて支配的な流れとなる^[72, 75-78]。界面張力は温度や濃度の関数であるので、界面張力の空間勾配は、主に温度勾配によるもの^[79]と濃度勾配によるもの^[80]に分類される。温度勾配によるものを熱マランゴニ対流、濃度勾配によるものを溶質マランゴニ対流 (solutal Marangoni convection) とそれぞれ呼ぶ。また、マランゴニ対流の解析には、表面張力起因の駆動力を制動力で除した無次元数、マランゴニ数 (Marangoni number) が用いられる。さらに、マランゴニ対流が定常流から振動流に遷移する閾値を臨界マランゴニ数と呼び、理論的には80以上にならないと対流が発生しない (詳細は次章に記載)。身近に見られるマランゴニ対流の例としては、ワインがグラスの内壁に沿って這い上がり、液滴の列が現れるワインの涙^[81]がある。この現象は、エタノールの濃度勾配から誘起される溶質マランゴニ対流に寄るものである。

- **光熱効果**^[82]

光を用いて局所的な界面張力勾配を誘起する手段として、光熱効果の利用が考えられる。基底状態にある物質は、分子中の電子が励起されるのに必要なエネルギーと等しいエネルギーをもつ光、つまり特定の振動数（波長）をもつ光を吸収する。吸収されたエネルギーは、物質の特性により、以下の三種類の形態にて放出される。

- ① 化学変化を起こす（光化学的過程）
- ② 光の形で放出される（放射過程）
- ③ 熱として放出される（無放射過程）

①及び②のエネルギー放出は、一部のクロロフィル分子や蛍光物質など限られた物質にしかみられない。ここでは、③の無放射過程に着目する。無放射過程では、吸収された光エネルギーが熱エネルギーとして放出されることで、物質の温度が上昇する。これにより、物質に光を照射して吸収させることで温度を上昇させることができる。この光吸収による温度上昇効果を光熱効果という。物質は、光の吸収量と波長の関係を表す固有の吸収スペクトルを持っており、物質の吸収スペクトルに合わせた波長の光を照射することで、効率的な温度上昇が可能となる。

- **界面張力の依存因子**

光熱効果の利用により、光による温度勾配が誘起できることから、液滴まわりの連続相溶液の吸収波長に合わせた光を照射することで、液滴まわりに熱マランゴニ対流を発生させることが可能となる。また、界面張力 γ を変化させる因子は Gibbs, Duhem, Lippman らの式をまとめると Eq. (2.1) で表される^[71, 72, 74, 83]。

$$d\gamma = -\frac{S}{A}dT + \frac{V}{A}dp - \rho_i dE - \sum \frac{n_i}{A}d\mu_i \quad (2.1)$$

ここで、 A は表面積、 S はエントロピー、 T は温度、 ρ_i は電荷密度、 E は電位、 n_i は粒子数、 μ_i は成分 i の化学ポテンシャルをそれぞれ指すことから、右辺の各項はそれぞれ温度、圧力、電位、化学ポテンシャルの影響を表している。このことから、電場や圧力場が作用せず、液体の蒸発に伴う濃度変化や、光化学反応を起こさない流体を選択することで、温度勾配による界面張力の変化の影響のみを抽出できる。

以上から、十分小さい光出力において熱拡散などの影響を考慮しない場合、光熱効果による温度上昇は光強度に比例すると考えられるため、光出力の調整によって発生する熱マランゴニ対流の強さを制御できる。本操作手法を利用することで、Fig. 2.1 に示すような系において、作動流体をレーザ加熱することにより、流路上流より流れてくる液滴の流れをせき止めることができる。このように、本手法は流路内のバルブのように振る舞うことから、光熱バルブと呼んでいる。光熱バルブは、光ピンセットと異なり液滴に直接レーザ光を照射せず、斥力によって操作する特徴がある。従来のフォトサーマル界面流れを用いた研究^[84-94]は、作動流体の加熱場へと液滴が引き寄せられるような引力を利用した操作法であり、液滴の捕捉時には液滴自体にレーザ光を照射するケースが一般的であった。しかし、本手法は液滴に斥力を加える操作法であるため、従来問題視されていた熱による液滴の破裂や内包試料への損傷といった課題を克服できる。

本章では、フォトサーマル界面流れによる斥力を利用した液滴の選別 (sorting) について報告する。実験では、マイクロ流路中に配置された光熱バルブによって液滴の軌道が制御され、流路下流の分岐流路にて液滴のソートが実施される。また、実験の観察データから、加熱場に伴う液滴軌道の様子を可視化する。加熱場は、蛍光染料の蛍光強度と温度の依存性を利用した温度場計測手法であるレーザ誘起蛍光法 (LIF: laser-induced fluorescence) により可視化した。また、操作時に液滴に作用する駆動力についての定量的な議論は、次章に記載する。

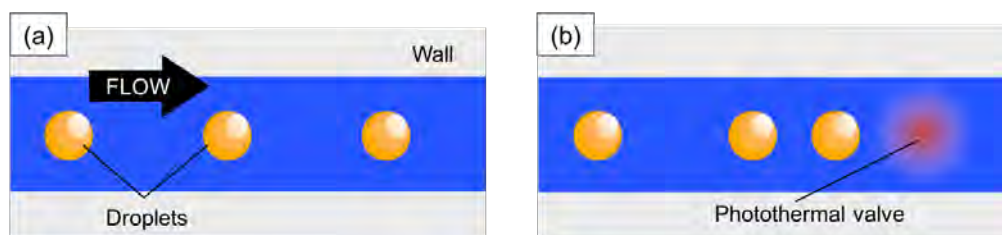


Fig. 2.1 Manipulation image of droplets by thermal Marangoni convection. In contrast with (a) general droplets flow in a microchannel, (b) droplets are trapped when photothermal valve by laser heating is settled in the way of them.

2.2 液滴操作の駆動原理

Figure 2.2 にフォトサーマル界面流れを用いた液滴操作の概略図を示す. 連続相溶液内に存在する液滴 (分散相溶液) に温度勾配を与えたとすると, 温度勾配に対応した界面張力の勾配が液滴表面に誘発される. 界面張力は液液間の分子間力の差に起因する現象であるため, 一般的に温度が上がり分子の熱運動が活発化するにつれて界面張力は低くなる^[56,95]. よって, 従来の液滴操作^[84-94]では, 界面張力温度依存性が負の状態であったため, 高温部から低温部へと流れる界面流れの発生により, 液滴が加熱場に引き込まれるような挙動を示していた. しかし, 本手法においては, 界面張力の温度依存性が正 ($\partial\gamma/\partial T > 0$) となるように O/W (oil-in-water) エマルション (水中油滴) の組み合わせを調整しているため, 高温側の界面張力が強く, 低温側が弱い. この界面張力の不釣合いを釣り合わせるよう, 張力差を減少させる方向, つまり低張力側の液体が高張力側へと引き込まれるように熱マランゴニ対流を液滴まわりに発生させることで, 液滴は照射光から離れるように低温側へと移動する. よって, 本手法では, 液滴への斥力の作用を実現させている.

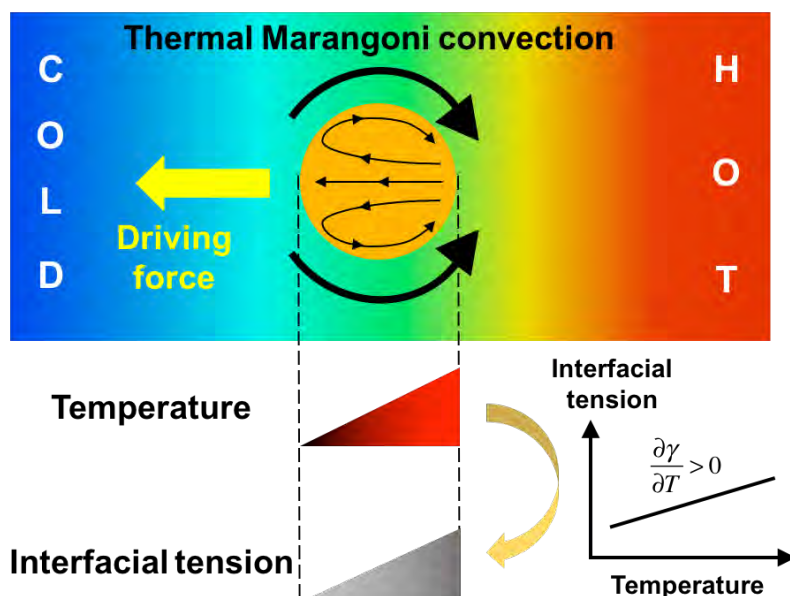


Fig. 2.2 Schematic of droplet migration by thermal Marangoni convection under a positive temperature coefficient of the interfacial tension. Under the temperature gradient, the photothermal interfacial flow occurs from a low-tension area to a high-tension area. Eventually the droplet moves away from the hot area because of a pressure difference around the droplet due to thermal Marangoni convection.

2.3 液滴ソートの実験装置及び実験方法

2.3.1 作動流体

本実験における作動流体には、オレイン酸の液滴を分散相とした O/W 型エマルションを採用している。また、連続相溶液には、LIF による温度場計測と液滴操作を同時に行えるようにホウ酸塩 pH 標準緩衝液をベースとし、蛍光染料のフルオレセイン、吸収染料である brilliant blue FCF、界面活性剤である Tween 20 を添加している。以下に各々の添加物の説明を記す。

- 緩衝液

連続相の緩衝液には、ホウ酸塩 pH 標準緩衝液 (和光純薬工業) を用いた。緩衝作用とは、溶液中の遊離水素イオン濃度の変化に対する抵抗性のことであり、緩衝液に多少の酸・塩基を加えても pH が変化することはない。身近な例では、スポーツ飲料や血液なども緩衝作用を持っている。LIF による温度計測で用いるフルオレセインは塩基性溶媒に対して溶解性があり、蛍光強度が大きく pH に依存するため、温度計測中に pH を維持する必要がある。本研究では、緩衝液の緩衝作用を利用して pH 変化による影響を緩和した。また、緩衝液の組成から各種物性は水とほぼ同じと考えられるため、得られる熱流動場に関しては水と同様に扱うことができる。緩衝液自身も温度依存性を持ち、温度変化に従って pKa (酸解離定数) の値が変化する。使用した緩衝液の各温度における pH は、Table 2.1 に示すように既知であり、その値から温度変化による蛍光強度の変化は無視できると考えられる。

Table 2.1 Temperature dependence of buffer solution.

Temperature [degC]	15	20	25	30	35
pH	9.28	9.22	9.18	9.14	9.10
Temperature [degC]	40	45	50	55	60
pH	9.07	9.04	9.01	8.98	8.96

- 蛍光染料

LIF の温度計測における蛍光染料には、感温性蛍光染料としてフルオレセイン (和光純薬工業) を濃度 0.1 mM で使用した。フルオレセインの蛍光スペクトルを Fig. 2.3 に示す。また、その温度依存性は-0.4 %/K 程度である。蛍光物質における発光強度の温度依存性は、量子収率が分子構造に影響することが原因と考えられている。温度の上昇に従い、励起されたエネルギーが分子の回転エネルギーとして消費されるため、蛍光として消費されるエネルギーが小

さくなる。この性質が、温度依存性を持つ蛍光物質と持たないものの差となる。また、蛍光物質が持つ重要な性質が消光（クエンチング）であり、LIF計測に限らず多くの蛍光実験における問題点となる。消光の種類には、光消光、濃度消光、不純物による消光、酸素による消光が挙げられ、不純物や酸素による消光の影響については時間と共に蛍光強度が一定値に漸近するため、溶液は作成したのち1日程度放置したものを用いるとよい。

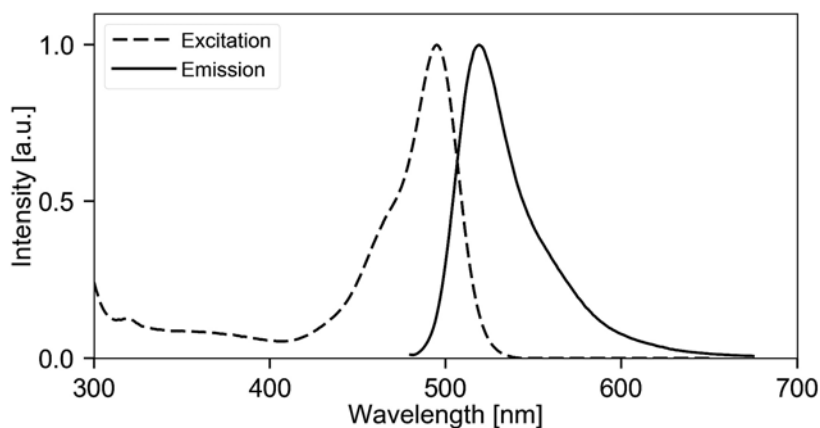


Fig. 2.3 Fluorescence spectra of fluorescein (pH 9.0).

- 吸収染料

連続相にレーザー光を吸収させるため、吸収染料である brilliant blue FCF (和光純薬工業) を添加した。Brilliant blue FCF は、本研究で用いるレーザー光の波長 640 nm を吸収するため、光熱効果による加熱が可能となる。Brilliant blue FCF の吸収スペクトルを Fig. 2.4 に示す。また、フルオレセインの蛍光強度の温度依存性は、brilliant blue FCF を濃度 1 mM で混ぜた場合に $-0.7\%/K$ まで向上することが分かっており、温度測定の精度を向上させることができる。

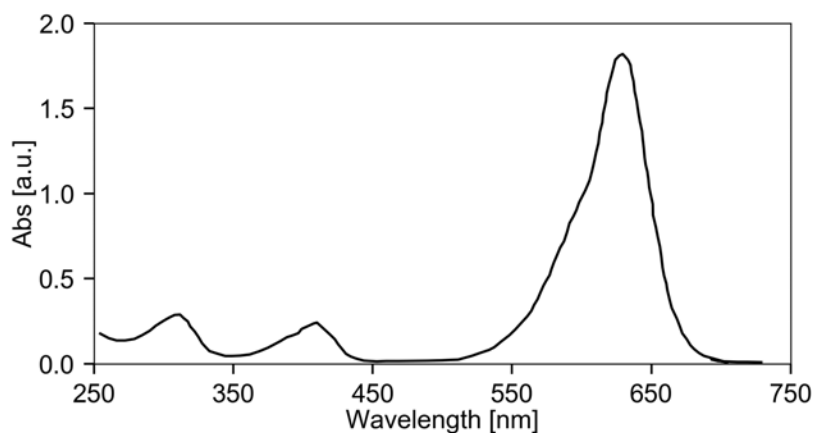


Fig. 2.4 Absorption spectrum of brilliant blue FCF.

- 界面活性剤

エマルジョンを安定させるために、界面活性剤である Tween 20 (和光純薬工業) を濃度 10mM で添加している。界面活性剤は、添加することによって W/O 型もしくは O/W 型のエマルジョンを安定させることのできる物質である。どちらの型のエマルジョンで安定できるかは、界面活性剤の親油性と親水性の相対的強度を表す HLB 値によって決められる。なお、HLB 値が大きいと O/W 型、小さいと W/O 型エマルジョンを形成する。Tween 20 は HLB 値が 16.7 と大きいため、作動流体として利用する O/W 型エマルジョンを安定させるために適した界面活性剤であるといえる。よって、液滴同士の合体や、液滴の壁面付着を抑えることができ、実験が行いやすくなる。さらに、界面活性剤の添加により液液界面張力の温度依存性を強める効果もあり、操作がしやすくなるといった利点も挙げられる。

2.3.2 流路内の圧力及び流動制御システム

液滴ソートの実験で用いたマイクロ流体デバイスは、微細加工技術であるソフトリソグラフィの工程を通して、PDMS にて流路形状の型取りをすることで作製した。型取りの際には、フォトリソグラフィによって作製したフォトマスクを用いることで、シリコンウェハ上に SU-8 のモールドを施した。SU-8 には SU-8 3050 (日本化薬) を、PDMS には KE-106 (信越化学工業) をそれぞれ使い、流路の彫られた PDMS には内径 0.5 mm 及び外径 0.7 mm の PFA (perfluoroalkylvinylether) チューブが接続された。また、マイクロ流体デバイスは、スライドガラスと PDMS にプラズマ処理を施し、それら表面の表面分子を励起させてから接着することで作製した。

マイクロ流体デバイスの概略図と流動制御のイメージを Fig. 2.5 に示す。マイクロ流体デバイスは、高さ 50 μm の流路を有しており、上流の液滴生成用 T-junction で生成された液滴が、長さ 10 mm、幅 200 μm の直線流路を通過し、下流の Y-junction (分岐後の流路幅 100 μm) にてどちらか一方に流れる。流路内の液体は、入口と出口の両流路に接続した圧力ポンプ MFCSTM-EZ (FLUIGENT) を用いた差圧により閉ループ的に制御された。また、Fig. 2.6 のように分岐後の流路下流で圧力調整弁によって背圧調整を行うことで、分岐部において 2 つの流路 (高圧流路, 低圧流路と呼ぶ) に圧力差 ($P_H > P_L$) を与えた。これにより、光熱バルブ非作動時には液滴が全て低圧側流路に流れるようになっている。

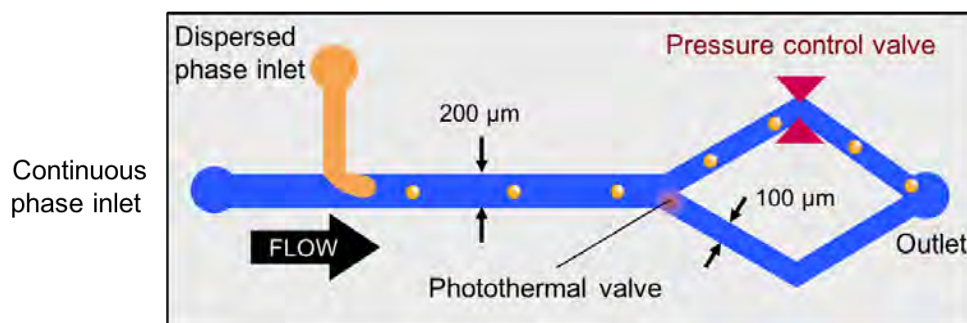


Fig. 2.5 Sorting image of droplets in a microchannel. Droplets generated in T-junction go through straight channel, and are sorted in Y-junction due to photothermal valve.

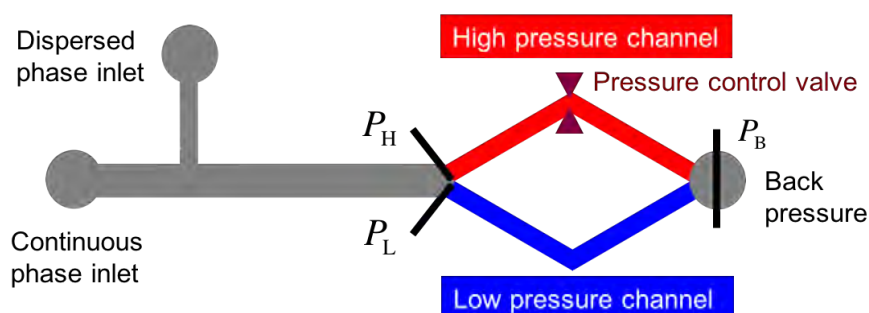


Fig. 2.6 Pressure condition in microchannel. Pressure difference of Y-junction is generated by setting pressure control valve on one side of Y-junction. Therefore, droplets usually flow to a low pressure channel.

2.3.3 光学システム

Figure 2.7 の実験装置に示す光学系では、マイクロ流体デバイスの上から集光照射によって液滴まわりの局所的な温度勾配の形成を可能にしている。この縮小光学系における加熱用のレーザー光源 (Laser) には、波長 640 nm の赤色半導体レーザー (Coherent) を使い、倍率 10 倍で開口数 0.28 の対物レンズ (Obj 1) にて集光された。レーザー光は、Fig. 2.8 のビームプロファイラによるスポット光の観測結果が示す通り、半径 500 μm 程度の円形光である。液滴操作の観察には、倒立顕微鏡 (倒立顕微鏡 ECLIPSE TE2000-U, Nikon) をベースに、sCMOS カメラ (ORCA-Flash2.8, 浜松ホトニクス, 1920 \times 1440 pixels), フィルタキューブ, LED ランプの X-Cite 120LED (Excelitas Technologies), 倍率 10 倍で開口数 0.30 の対物レンズ (Obj 2) で構成されている。観察領域及びレーザー光の照射位置は、マイクロチャネルからの拡大図で示されている。フィルタキューブには、ダイクロイックミラー (DCM), 励起

フィルタ (ExF), 蛍光フィルタ (EmF) の三種類のフィルタが組み合わされている。Figure 2.9 に各フィルタの波長特性を示す。ダイクロイックミラーは特定の波長のみ反射し、他の波長は透過させる。そして、特定波長域以外の液滴像を観察・撮影するための照明光は、ダイクロイックミラーを透過し、カメラへ入射される。また、レーザの波長のみを抽出するための励起フィルタや、ダイクロイックミラーを透過した不要な散乱光や励起フィルタの漏れ光を分離するための蛍光フィルタを用いた。

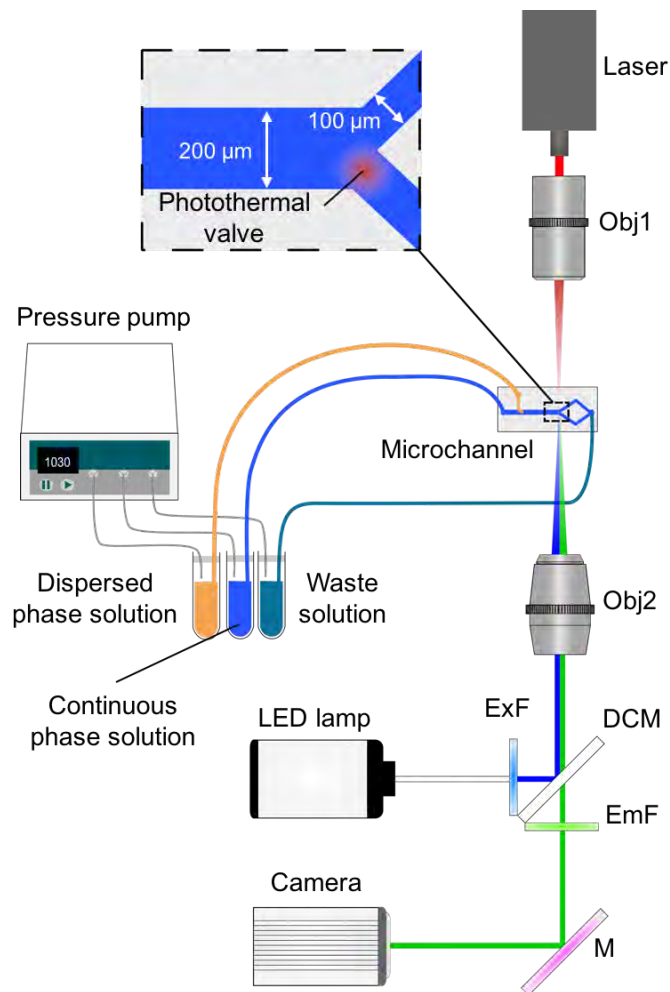


Fig. 2.7 Schematic diagram of the heating optical setup with a reduced exposure optics and the measurement setup. The photothermal droplet sorting and the temperature measurement by LIF can be simultaneously performed in this system. The droplet behavior under laser irradiation in the microfluidic chip connected with pressure pump is observed, and the image taken by a sCMOS camera is converted to the temperature profile using a temperature-sensitive fluorescent dye.

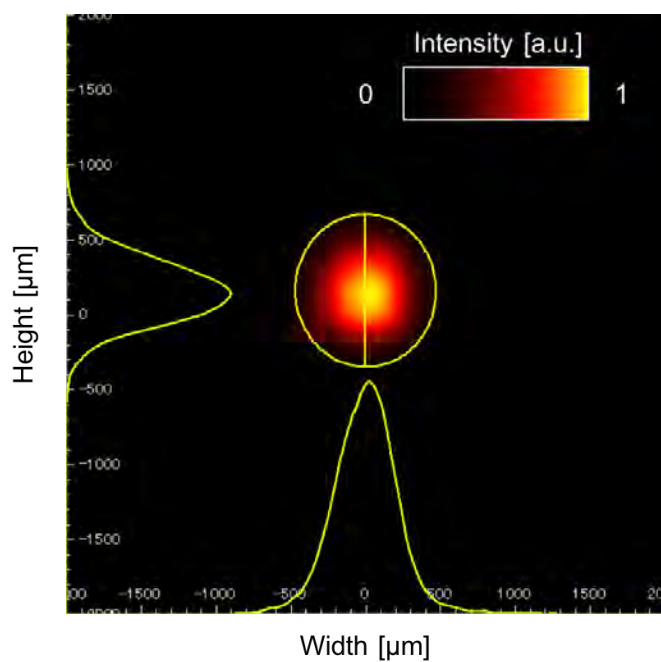


Fig. 2.8 Spot shape of laser beam with 20 mW measured by a beam profiler. The spot is a round shape with a diameter of 500 μm .

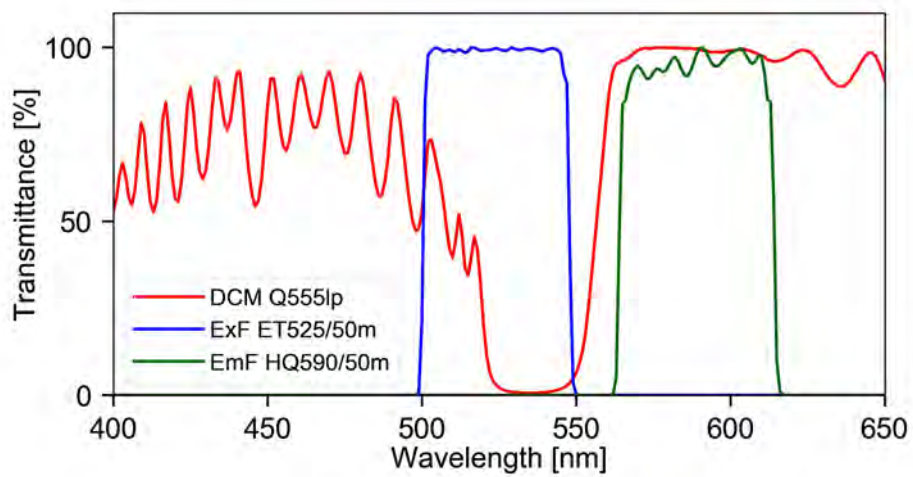


Fig. 2.9 Spectrum of filters and a dichroic mirror for droplet sorting and LIF.

2.3.4 実験方法

マイクロ流体デバイスには、流路内に気泡が混入しないように、シリンジを用いてエタノールで満たしておいた。エタノールと（浸水処理された）マイクロチャネル壁面の表面自由エネルギーが等しいことから、濡れ易くなり、気泡の壁面付着を妨げる効果があるためである。緩衝液をベースにフルオレセインを 0.1 mM, brilliant blue FCF を 5 mM, Tween 20 を 10 mM の割合で調合した作動流体（連続相溶液）を圧力ポンプのセルに貯め、PFA チューブを通してマイクロ流体デバイスの連続相用 inlet に注入した。また、分散相溶液であるオレイン酸も同様に分散相用 inlet から注入する。

圧力の閉ループ系の環境を作るため、廃液用 outlet から注入した溶液が漏れ出すことを確認した後に、連続相溶液で満たされた PFA チューブを outlet に接続した。圧力ポンプにより、連続相溶液の圧力を 800 Pa, 分散相溶液の圧力を 1100 Pa, 出口圧力を 300 Pa で制御することで、T-junction 部での液滴径 110 μm , 液滴速度 1100 $\mu\text{m}/\text{s}$ の安定した液滴生成を可能とした。ここで、本章では液滴径と速度を固定パラメータとして実験を行った。この理由は、液滴生成では液滴径が連続相及び分散相の流量に依存するため、どちらか一方のパラメータを固定したままもう一方を変化させることが不可能なためである。また、Y-junction に取り付けられた圧力調整弁では、全ての液滴が低圧流路へと流れていくような偏りを確認するまで、背圧を調整した。このときの高圧流路と低圧流路の圧力差は、圧力ポンプの分解能を下回ることから、100 Pa 以下であると考えられる。

レーザの光出力は 0–40 mW の範囲で調整可能であるが、30 mW を超えると PDMS が変性するため、30 mW 以下の光出力で実験を実施した。また、観察光及び蛍光染料の励起光である LED ランプの消費電力は最大の 230 W に設定した。撮影の手順は、まず、LIF では背景画像を必要とするため、液滴を流さない状態の連続相溶液のみの画像を取得した。レーザ光を連続相溶液に照射してから、液滴ソートの動画取得を開始するまでの時間はすみやかに行われた。これは、マイクロ領域では代表長さが小さく、低ペクレ数（移流と拡散の比。小さいほど拡散の影響が大きい）のために温度場の形成に要する時間が ms オーダーと短い、3 分を超える長時間加熱を行うと PDMS が変性する危険性があるためである。動画は 1 分間取得し、撮影条件は露光時間 15 ms, フレームレート 48.8 fps, 画素数 675 \times 512 pixels とした。撮影時間を 1 分間としたのは、時間内の撮影領域に映る液滴の数が 200 個を超えることから、液滴ソートの割合の算出には十分な個数と判断したためである。

2.4 レーザ光照射時の液滴挙動

レーザ光照射時及び非照射時の液滴軌道の連続写真を Fig. 2.10 に示す。連続写真の時間間隔は 0.1 秒である。また、このときの液滴径は $110\ \mu\text{m}$ 、液滴速度は $1100\ \mu\text{m/s}$ 、レーザ光出力は $20\ \text{mW}$ となっている。レーザ光の非照射時では、上流から流れてくる液滴が全て低圧流路へと流れていく様子が確認できた。このことから、Y-junction の一方の流路に設置された圧力調整弁による背圧調整が機能していることが確認できる。また、液滴は流路内の圧力勾配に従って流れることから、ごく自然な軌道を示していることになる。それに対して、作動流体へのレーザ光照射により光熱バルブを液滴の軌道上に配置すると、液滴が加熱場を避けて流れていく挙動を示した。よって、光熱バルブによって温度上昇した液滴には、フォトサーマル界面流れによる斥力が働いていることを確認した。

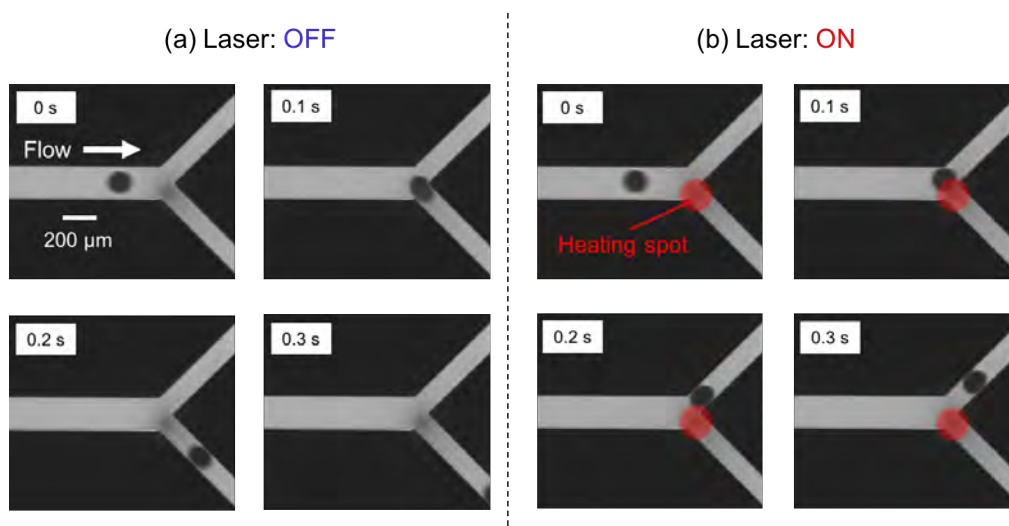


Fig. 2.10 Continuous photograph of droplet flow (a) without and (b) with photothermal valve by laser heating. The photograph is recorded with the time interval of 0.1 s. $110\ \mu\text{m}$ sized droplet flows with velocity of $1100\ \mu\text{m/s}$, and is sorted at heating spot with lase power of $20\ \text{mW}$.

2.5 レーザ光出力の変化に伴うソート特性への影響

レーザー光出力の変化は，作動流体の加熱場の変化と同意である．加熱場が変化すると，液滴に作用する駆動力（温度に依存）の変化によって制御される軌道が異なり，結果としてソート率が変動すると考えられる．従って，レーザー光出力の変化に伴う液滴の挙動を調査した．Figure 2.11 には，光出力を変化させた場合における液滴のソート率の実験結果を示している．ここでソート率は，光熱バルブを作動させた状態で1分間に分岐部を通過した液滴のうち，高压流路へ流動した液滴の割合と定義している．光出力が5 mW 以下の場合には液滴は高压流路へと流れなかったが，10 mW 以上の場合には光出力の増加とともにソート率が増加することを確認した．

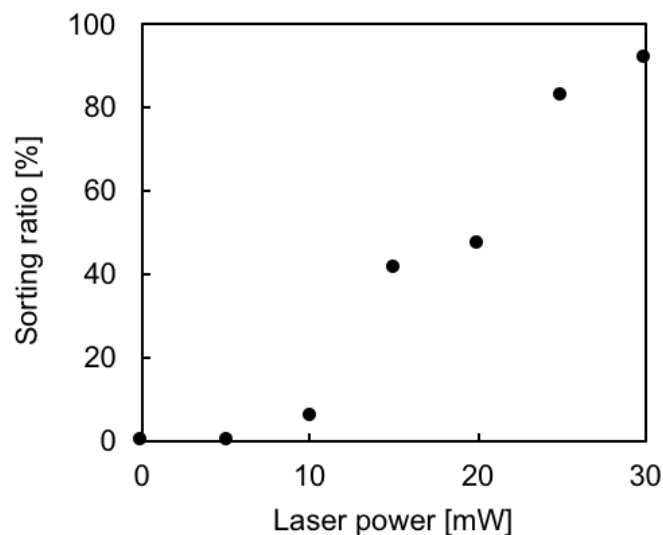


Fig. 2.11 Sorting ratio of droplets versus laser power. The sorting ratio is increased with an increase in the laser power from 0 to 30 mW. This result means that the sorting ratio is affected by driving force depending on temperature gradient of each droplets.

ソート率は，光出力が 30 mW の場合には 90% となったが，これ以上光出力を増加させた場合でも 100% には到達しなかった．これは，高压流路に流動した液滴による背圧上昇が原因と考えられる．一般的に，流路中を流動する液滴の上流側と下流側には Fig. 2.12 のような圧力差が発生し，流路全体での液滴の個数 n_{droplets} を考慮して，液滴による圧力損失 $\Delta P_{\text{droplets}}$ は Eq. (2.2) のように与えられる^[96, 97]．尚，流路幅 (100 μm) に対して，液滴の直径 (上流の液滴生成用 T-junction では 110 μm のサイズで生成) が大きいため，液滴の上下左右が流路壁面に接触するスラグ流として考慮している．

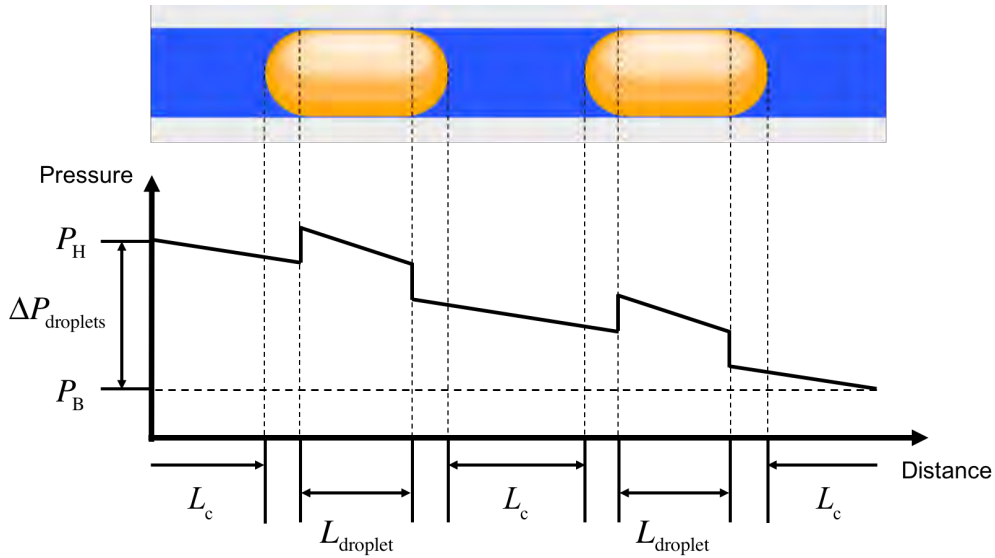


Fig. 2.12 A schematic of pressure drop along a microchannel containing droplets.

$$\Delta P_{\text{droplets}} = \frac{v_c \eta_c}{h^2} \left(\alpha_a L_c + \alpha_c L_{\text{droplet}} + \alpha_\eta n_{\text{droplets}} h \text{Ca}_{\text{droplet}}^{-1/3} \right) \quad (2.2)$$

ここで、 v_c 及び η_c は連続相流体の流速と粘性率、 h は流路高さ、 L_c 及び L_{droplet} は作動流体及び液滴の長さ、 $\text{Ca}_{\text{droplet}}$ はキャピラリ数を指す。また、係数 α_a 、 α_c 、 α_η はそれぞれ無次元数であり、流路幅を w として、 α_a は Eq. (2.3) で与えられ、 α_c 及び α_η は界面活性剤の濃度比 (Tween 20 の濃度/臨界ミセル濃度) 及び粘性率と流路のアスペクト比 (h/w) から求まる^[96, 97]。

$$\alpha_a = 12 \left[1 - \frac{192h}{\pi^5 w} \tanh \left(\frac{\pi w}{2h} \right) \right]^{-1} \quad (2.3)$$

よって、Eq. (2.2) より、流路内の液滴個数の増加に伴い、圧力損失 $\Delta P_{\text{droplets}}$ が増加する。ここで、高压流路は圧力損失が高く、低压流路よりも流速が低いことから、高压流路中を流動する液滴の個数 n_H は光熱バルブ非作動時に低压側流路を流動する液滴の個数 n_L と比較して多くなる。また、ソート率が上昇するにしたがって $n_H - n_L$ は増加することから、 P_H と P_L の差が大きくなり、ある時点で圧力差が光熱バルブの駆動力を上回ることにより液滴が再び低压側流路に流動すると考えられる。

液滴の個数に依存した圧力損失 $\Delta P_{\text{droplets}}$ を用いて、背圧による液滴ソートへの影響を考える。高压・低压流路の $\Delta P_{\text{droplets}}$ は流路内の液滴個数により変

化するので $\Delta P_{\text{droplets}_H}$ 及び $\Delta P_{\text{droplets}_L}$ となり, Fig. 2.6 で示したように Y-junction での入口圧力 P_H 及び P_L はそれぞれ Eqs. (2.4)-(2.5) で表される^[98, 99].

$$P_H = P_B + \Delta P_\lambda + \Delta P_{\text{droplets}_H} \quad (2.4)$$

$$P_L = P_B + \Delta P_{\text{Ma}} + \Delta P_{\text{droplets}_L} \quad (2.5)$$

ここで, P_B は流路出口の背圧, ΔP_λ は圧力調整弁の流路内管摩擦による圧力損失を表し, 本実験条件では定数とみなせる. また, ΔP_{Ma} は光熱バルブの駆動力によって液滴に作用する圧力損失である. P_H と P_L を用いると, 液滴ソートは三つの条件に分類できる. レーザ光非照射時に液滴が低圧流路へと流れる場合, レーザ光照射時に液滴が高圧流路へと流れる場合, レーザ光照射時に高圧流路の (液滴による) 背圧上昇により液滴が低圧流路へと流れる場合をそれぞれ Eqs. (2.6)-(2.8) とする.

$$P_H > P_L \quad (2.6)$$

$$P_H < P_L \quad (2.7)$$

$$P_H = P_L \quad (2.8)$$

Eqs. (2.6)-(2.8) に Eqs. (2.4)-(2.5) で表される P_H と P_L を代入すると, Eqs. (2.9)-(2.11) のように式展開される. ここで, Eq. (2.9) では光熱バルブによる圧力がなく, 高圧流路にも液滴が存在しないことから, $\Delta P_{\text{droplets}_H}$ と ΔP_{Ma} を 0 としている. また, Eq. (2.10) 及び Eq. (2.11) では液滴が全て高圧流路へと流れ込むことを仮定して, $\Delta P_{\text{droplets}_L}$ を 0 とした. さらに, 分岐損失・直管損失・曲がり損失の影響は低 Re 数のために少なく, また, 分岐流路後の高圧流路と低圧流路に対称性があることから, ここでは無視している.

$$\Delta P_{\text{droplets}_L} < \Delta P_\lambda \quad (2.9)$$

$$\Delta P_{\text{droplets}_H} + \Delta P_\lambda < \Delta P_{\text{Ma}} \quad (2.10)$$

$$\Delta P_{\text{droplets}_H} + \Delta P_\lambda = \Delta P_{\text{Ma}} \quad (2.11)$$

それぞれの式が示す流動条件について説明する. Eq. (2.9) に示すレーザ光の非照射時に液滴が低圧流路へと流れる瞬間では, 高圧流路内に設置された圧力調整弁による圧力損失 ΔP_λ が低圧流路内の液滴による圧力損失 $\Delta P_{\text{droplets}_L}$

よりも上回ること、低圧流路へと液滴が流れていくことがわかる。対して、レーザ光の照射時の Eq. (2.10)では、高圧流路内の全圧 (左辺) よりも ΔP_{Ma} が勝ること、液滴が高圧流路へと流れると考えられる。Eq. (2.11)では、レーザ光照射時に液滴が段々と高圧流路へと溜まっていく状態を想像すると解釈しやすい。液滴ソートの開始時では、Eq. (2.10)の時と同じで右辺の ΔP_{Ma} が ($\Delta P_{\text{droplets_H}}$ の値が小さいために) 左辺の $\Delta P_{\text{droplets_H}}$ を上回る。しかし、高圧流路に液滴が溜まるにつれて $\Delta P_{\text{droplets_H}}$ の値が増加し、次第に両辺がイコールの関係で結ばれる瞬間が訪れ、液滴が低圧流路へと流れる。本実験では、観察視野が狭いことで流路内の全ての液滴を観察することができず、微小流路内の圧力分布の計測手段がなかった。よって、Eq. (2.11)となる瞬間の定量的な算出は不可能であったが、高圧流路の観察視野内に 15 個の液滴が溜まった場合には、Eqs. (2.2)-(2.3)より 80 Pa 程度の圧力損失と見積もることができる。以上より、液滴のソート率から液滴による背圧上昇の影響を排除するためには、Y-junction の分岐後流路の流路幅を十分に広げて圧力損失 $\Delta P_{\text{droplets}}$ の影響を少なくすることが有効だと考えられる。

2.6 液滴操作時の温度情報の取得

2.6.1 温度校正曲線の取得

フォトサーマル界面流れによる液滴ソートは、レーザ光出力、すなわち、レーザ光の形成する温度場によって、ソート率が変わるということがわかった。そこで、LIF を用いて液滴操作時の温度情報を取得することで、操作特性をより詳細に解明していく。まず、LIF では実際の温度場計測に先立ち、マイクロチャネル内を流れる作動流体の温度と輝度の関係を表す校正曲線を取得しておく必要がある。ここでは、温度計測システムの確立について述べる。校正曲線取得の際のマイクロ流体デバイスには、幅 500 μm 、高さ 50 μm の矩形直線流路で、流路近傍に K 型熱電対が設置されているものを使用した。また、液滴操作と同様の作動流体 (連続相溶液) で流量を 50 $\mu\text{L/h}$ として実験を行う。

校正曲線は LIF による温度測定の精度を決めるため、校正曲線の取得は高精度に行う必要がある。以下に、校正曲線の取得方法に関して記載する。

1. チラーユニットと接続した水冷ヒートシンクを顕微鏡のステージに固定する。
2. 水冷ヒートシンク上に電源ユニットへと接続した2つのペルチェ素子を、冷却側を設置するようにテープなどで固定する。

3. マイクロ流体デバイスをペルチェ素子上に設置し、流路が動かないように熱伝導粘着性シートで固定する。これは、LIFの温度計測が2組の画像の輝度比を用いるため、輝度を測定する箇所は同一点にする必要があるためである。
4. チラーユニットの温度を 10°C 、電源ユニットを 0 A に設定し、流路近傍に設置されている熱電対の温度が室温近くで安定するまで待つ。
5. ペルチェ素子に与える電流値を 0.2 A ごとに上昇させ、温度安定後に sCMOS カメラにより蛍光画像を 1 ms 間隔で 20 枚取得する（ここで励起光をチャンネル内に照射してから撮影を行うまでの時間間隔を必ず一定にする必要がある）。この際、周囲からの光をカットするために流路全体を遮光板で覆い、外部からのノイズを除去する。また、同時に熱電対で温度を測定し、この温度を流路内温度とする。
6. 熱電対の温度が $20\text{--}60^{\circ}\text{C}$ となるように、温度上昇・下降過程を繰り返し、ヒステリシスのない校正曲線を取得する。
7. 最後に励起光非照射時の輝度画像を 20 枚取得する。

励起光非照射時の輝度画像撮影は、sCMOS カメラの暗電流ノイズを後に差し引くことでノイズを低減させるために行っている。本研究では、ペルチェ素子により温度変化を生じさせているが、各電流へ変更後の温度安定時間はおよそ 5 分であった。また、流路近傍に熱電対を設置しているため、流路内部の温度と熱電対での温度計測値には大きなずれはないと考えられる。また、得られた輝度画像の中央 $200 \times 200\text{ pixels}$ の平均値を各温度の輝度値とした。

ヒステリシスのない校正曲線の取得は理想であるが、消光や pH 変化、蛍光・吸収染料濃度などの因子は悪影響を及ぼす。そこで、筆者らの先行論文^[100]では校正実験を実施し、作動流体として最適な実験条件を調査した。温度計測と液滴操作の両方に適した作動流体は、蛍光染料を 0.1 mM 、吸収染料を 5 mM 、界面活性剤を 10 mM の配合が最適値であると判断し、Fig. 2.13 に示すヒステリシスのない温度校正曲線を取得した。この温度校正曲線のプロットは任意の温度に対する作動流体の輝度値を指しているが、多項式近似により 3 次関数をとることで、輝度画像を温度場へと画像処理により変換することが可能となる。

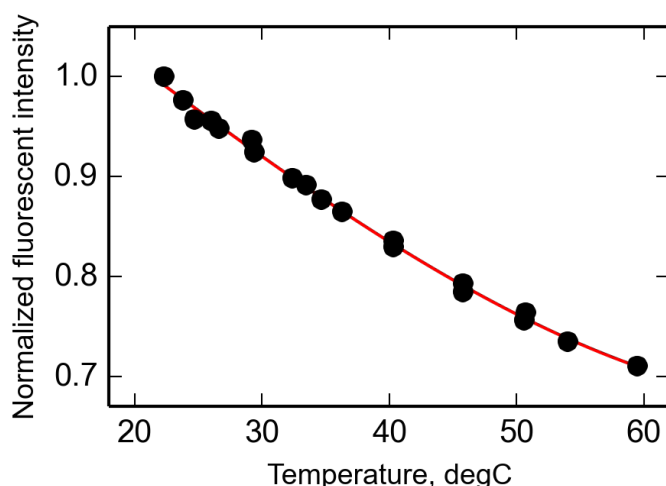


Fig. 2.13 Calibration curve between the temperature and the fluorescent intensity of the working liquid. The intensity is normalized by that at room temperature. The fluorescent intensities show no hysteresis sliding up and down the temperature controlled by the Peltier modules.

2.6.2 画像解析による液滴操作時の温度場の可視化

取得した校正実験を用いて、液滴操作時の温度場を取得する。例として、Fig. 2.14(a)のような液滴操作の輝度画像 (675×512 pixels) が sCMOS カメラにより撮影されたとすると、以下の手順を踏むことで温度場へと変換される。

1. 予め、輝度画像を撮影した流路位置で、レーザ照射と液滴輸送を行わない状態での輝度画像 (背景画像) を取得しておく。
2. 液滴操作時の輝度画像と背景画像の画素単位での輝度値を抽出する。
3. 液滴操作時の輝度画像の輝度値を、背景画像の輝度値で除すことで、輝度画像比を得る。
4. 輝度画像比に校正曲線 (Fig. 2.13) の多項近似式を用いて、Fig. 2.14(b) に示す温度場へと変換する。また、液滴は、任意のしきい値以下の輝度を有する物体として、紺色で表示している。

当初は、熱マランゴニ対流や液滴の通過によって温度場の歪みが予想されたが、そのような影響は見られなかった。これは、低ペクレ数のために、対流・移流による熱移動の影響が小さいためである。また、加熱場を液滴が通過する際の温度場から、液滴に作用する温度差 ΔT を取得する。取得方法としては、Fig. 2.15 のように液滴中心と温度場の中央を通る直線を仮定して、その

直線上の液滴の前後の温度差を算出する．LIF による温度計測では液滴内部の温度勾配を計測できないことから，液滴前後の 10×10 pixels の領域内の加算平均された温度の差を，液滴両端の温度差と考えた．

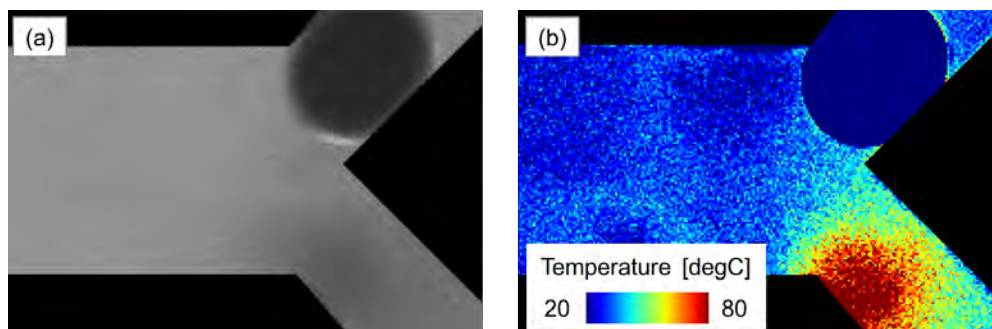


Fig. 2.14 Conversion of (a) intensity image to (b) temperature profile by using the calibration curve. Obtainment of temperature information at the same time of the droplet manipulation is possible with the laser-induced fluorescence method.

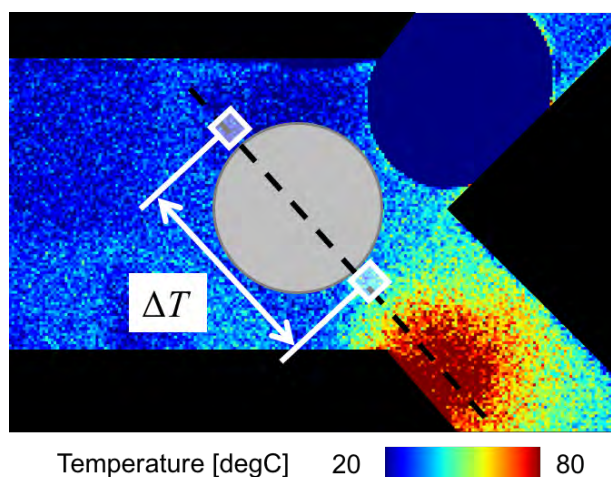


Fig. 2.15 Temperature difference ΔT at the both ends of a droplet obtained from the temperature distribution. The direction of temperature difference is on the straight line connecting the center of a droplet and the peak of the temperature rise.

2.7 レーザ加熱場の変化に伴う液滴軌道への影響

液滴ソートにおける操作特性を，LIF により取得した温度情報を用いて考察する．レーザ加熱場は，加熱場中心からの距離を横軸とすると Fig. 2.16 のような分布を示し，縦軸はレーザ光出力 10–30 mW における連続相溶液の温度上昇値である．ここで，光熱効果による加熱場は光出力だけでなく連続相溶液に添加された吸収染料の濃度や PDMS の厚さにも依存するが，マイクロ

スケールのために溶液中の濃度勾配は少なく，PDMS が高透過率（波長 600 nm で 94.3%）のために熱の吸収もないと考えられる．よって，グラフの縦軸は連続相溶液の温度上昇値であるといえる．加熱場は，半径 100 μm を超えるほど広範囲にまで広がり，光出力 30 mW での最大の温度上昇値が 63.8 K となることを確認した．また，光出力の増加に伴い，温度場のピーク値が上昇し，グラフ形状が変化する傾向も確認できる．レーザ光出力の変化によって温度分布が変動する傾向を確認したため，続いては分布形状に伴う液滴の軌道の変化を調査していく．

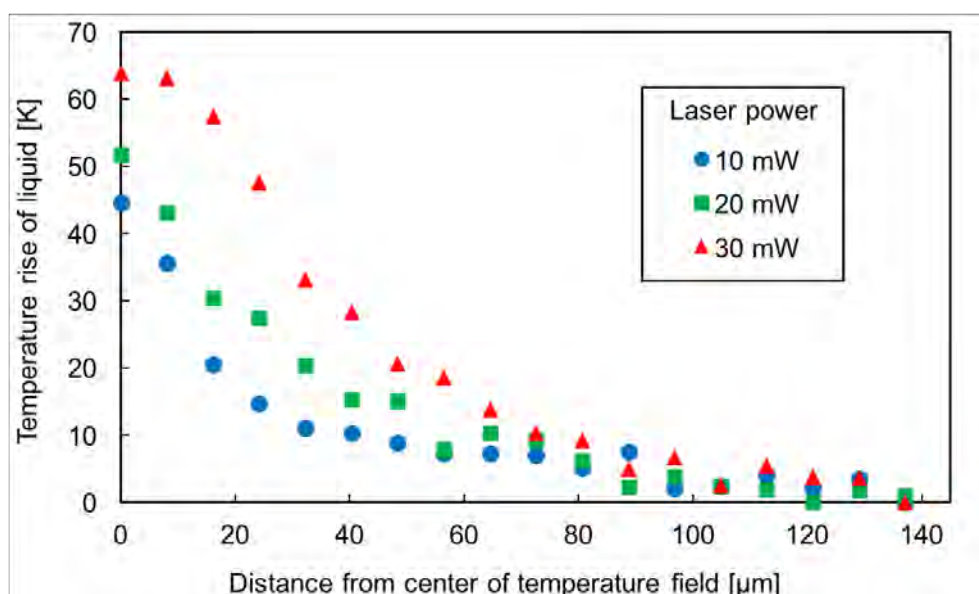


Fig. 2.16 Temperature rise of continuous phase liquid by laser heating. It can be confirmed that the higher laser power rises, the stronger and wider temperature distribution becomes.

液滴のソート率が変動する原因として，レーザ光出力による温度分布の形状変化が考えられることから，液滴ソート時の軌道と温度分布を比較する．ここで，軌道と呼んでいるのは，液滴ソートでは液滴に作用する温度によって経路が予め決まっているのではないかと考えられるためである．液滴の軌道は，画像処理によって求めた．まず，液滴ソートの輝度画像を二値化処理にて液滴と背景画像で分離した後に，液滴の重心を解析することで中心座標を決定し，プロットすることで液滴の軌跡を可視化できる．

各レーザ光出力に対する液滴の軌跡と加熱場の可視化画像を Fig. 2.17 に示す．Figure 2.17(a)のレーザ光非照射時の画像では，全ての液滴が低压流路へと流れる場合の軌跡を示している．対して，Fig. 2.17(b)-(g)のレーザ光照射時の画像では，液滴が高压流路へと流れていく条件での軌跡を示している．レ

一ザ光出力の上昇に伴い加熱場が拡大しているのは上述の通りだが、ここでは、液滴の軌跡が変化している様子も確認できる。赤い点線間で示された距離は、上流から流れてくる液滴の入射位置を基準とした際の、(液滴が光熱バルブにより軌道制御されて) 高压流路に流入するまでの y 方向 (流路幅方向) 変位を示している。

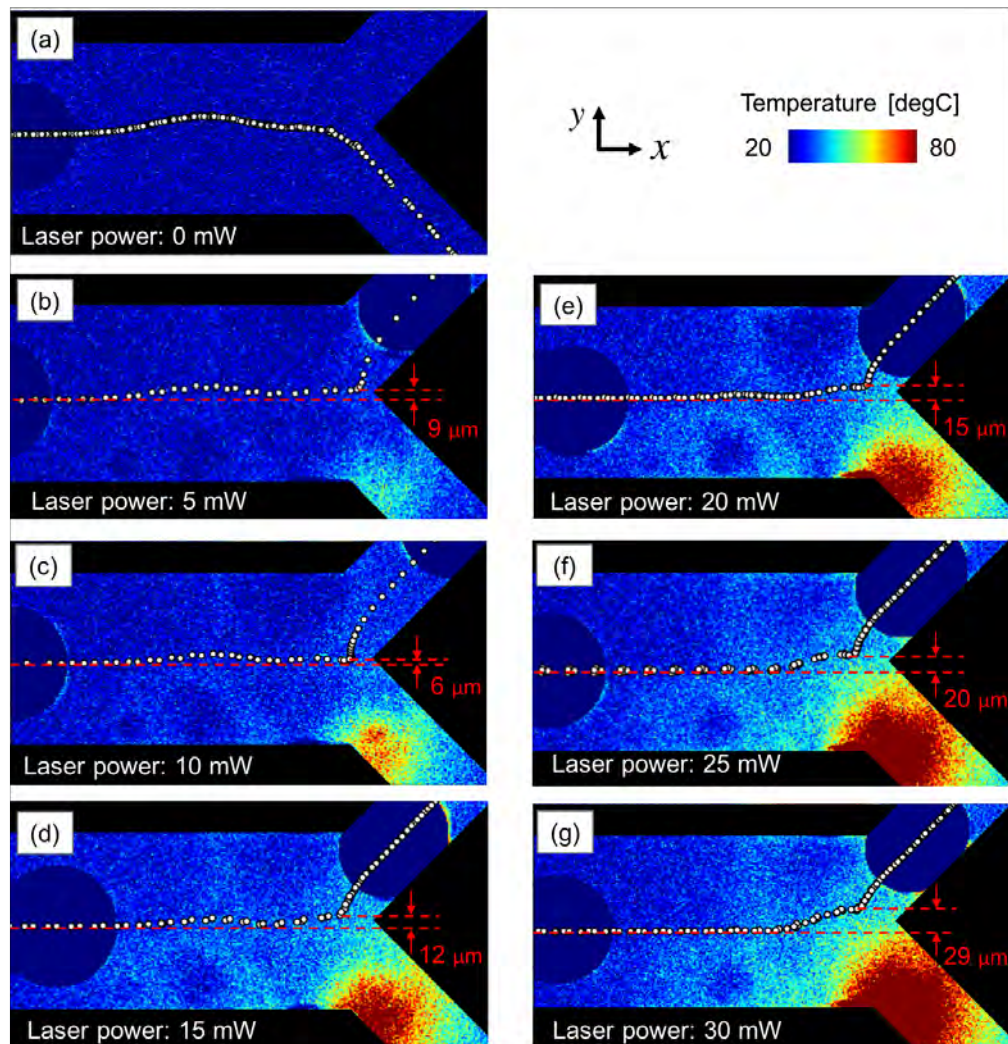


Fig. 2.17 Trajectory of a droplet with temperature profile by different laser power. (a) When laser power is 0, a droplet flows into the low pressure channel. (b)-(g) When, the higher laser power is adjusted, the longer y direction displacement of a droplet which flows into high pressure channel by photothermal valve is obtained.

y 方向変位がレーザー光出力の上昇に伴い、増加していく傾向を確認したことから、ソート率に影響するパラメータではないかと本研究では判断した。また、Fig. 2.17(b)-(c)では液滴が分岐流路の先端の壁面に接触することで軌道制御されているのに対して、Fig. 2.17(d)-(g)では壁面に接触するよりも上流の地

点で既に液滴が y 方向への移動を始めていることが確認できる。以上より、 y 方向変位の開始位置，すなわち，液滴制御の開始位置がソート率を決める影響因子であると考えられることから，加熱場と液滴の位置関係が重要となる。液滴制御の開始位置とは，液滴に y 方向の駆動力が働き始めた位置と同意であるので，次章では液滴に作用する駆動力の視点から調査を行う。

2.8 結言

液滴ソートにおける温度場の影響に関して，以下の知見を得た。

1. 局所的なレーザ加熱により誘起されたフォトサーマル界面流れを利用することで，混相流型マイクロ流体デバイス内における微小液滴のソートを実現した。
2. 液滴ソートと温度場が同時観測可能なレーザ誘起蛍光法を取り入れた計測システムを構築した。
3. 分岐流路における液滴のソート率を向上させるためには，液滴に作用する温度勾配や液滴形状による背圧上昇などを考慮する必要がある。
4. 加熱場と液滴の位置関係が液滴のソート率に影響を与えていることを，加熱場と液滴軌跡の可視化画像により示した。

3. 液滴の駆動因子とソート性能

3.1 緒言

2 章では、光熱バルブを用いた液滴ソートにおいて、温度場と液滴軌跡の可視化画像により、駆動力が液滴の温度勾配に依存性を有することを定性的に示した。本章では、駆動因子を理論的に解明し、駆動力の数理モデルを導出することで、2 章で得られた液滴ソート特性の実験データについての定量的な議論を展開する。

3.2 マランゴニ対流による熱流及び物質流の導出

温度勾配によって界面張力差が働く液滴の界面を微視的に捉えた場合、Fig. 3.1 に示すようなモデルから、マランゴニ対流による流動発生メカニズムを考えることができる。以下では、温度・濃度勾配によりマランゴニ対流によって運ばれる物質流の数式的見解とマランゴニ数の導出方法^[76]を記す。

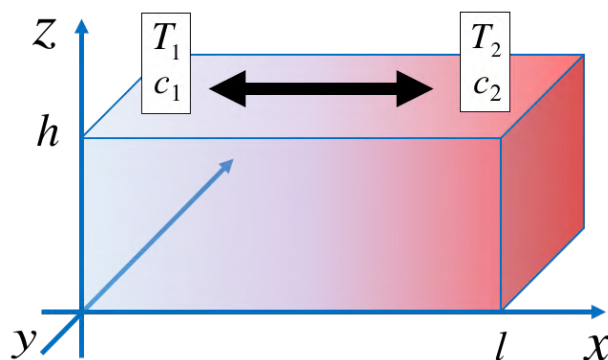


Fig. 3.1 Schematic of Marangoni convection model.

Figure 3.1 のモデルでは、 x 方向のみに温度と濃度の勾配を持つとする。 x - y 断面は $z=0$ で壁面、 $z=h$ で自由界面として、 z - y 断面両端 ($x=0, l$) に温度 T と濃度 c の差を与える (添字は、低温及び低濃度側が 1, 高温及び高濃度側

が 2) とすると, 定常状態ではそれらのプロファイルは線形となり, Eqs. (3.1)-(3.2)のようになる.

$$T(x) = T_1 + \frac{T_2 - T_1}{l}x = T_1 + \frac{\Delta T}{l}x \quad (3.1)$$

$$c(x) = c_1 + \frac{c_2 - c_1}{l}x = c_1 + \frac{\Delta c}{l}x \quad (3.2)$$

熱拡散による熱の輸送については, Eq. (3.3)に示すフーリエの法則 (Fourier's law) が成立することから, 拡散による熱流束 $J_{\text{diffusion}_T}$ は Eq. (3.4)で表される.

$$J_q = -aC\nabla T \quad (3.3)$$

$$J_{\text{diffusion}_T} = aC \frac{\Delta T}{l} \quad (3.4)$$

ここで, C は単位体積あたりの熱容量, a は熱拡散率を指す. また, 濃度勾配に起因する拡散で運ばれる物質流束 $J_{\text{diffusion}_c}$ はフィックの法則 (Fick's law) より, Eq. (3.5)で表される.

$$J_{\text{diffusion}_c} = D\nabla c = D \frac{\Delta c}{l} \quad (3.5)$$

ここで, D は拡散係数を指す. 次に, Eq. (3.6)のように界面張力を線形関数であると仮定する.

$$\gamma(x) = \gamma_1 + \frac{\gamma_2 - \gamma_1}{l}x \quad (3.6)$$

Equation (3.6)の界面張力の勾配により流れが発生すると仮定すると, 微小面積 $\Delta x \Delta y$ に作用する界面張力由来の力 F_s は, その微小面積の両端にかかる力の向きを考えて足し合わせることで, Eq. (3.7)のように記述される.

$$F_s = \Delta y \frac{\gamma_2 - \gamma_1}{l} \Delta x \quad (3.7)$$

ここで, 界面張力は界面にのみ働くので, 微小面積 $\Delta x \Delta y$ を底とする深さ h の微小な直方体 $h \Delta x \Delta y$ に F_s だけの力が作用すると考えられる. よって, 単位

体積あたりの力 f_s で考えると, Eq. (3.8) のように記述される.

$$f_s = \frac{F_s}{\Delta x \Delta y h} = \frac{\gamma_2 - \gamma_1}{lh} \quad (3.8)$$

これに対して, 流れの典型的な速度を v とすると, 粘性 η により単位体積あたりにかかる力 f_v は Eq. (3.9) となる.

$$f_v \sim \eta |\nabla^2 v| \sim \frac{\eta v}{h^2} \quad (3.9)$$

Equation (3.10) のように f_s と f_v の力が釣り合う速度を考えると Eq. (3.11) となる.

$$f_s = f_v \quad (3.10)$$

$$v = \frac{\gamma_2 - \gamma_1}{\eta l} h \quad (3.11)$$

ここで, 界面張力が温度・濃度の線形関数で, それぞれ Eqs. (3.12)-(3.13) が成り立つと仮定する.

$$\gamma(T) = \alpha T + \beta \quad (3.12)$$

$$\gamma(c) = \alpha c + \beta \quad (3.13)$$

このとき, それぞれの速度は Eqs. (3.14)-(3.15) となる.

$$v_T = \alpha \frac{T_2 - T_1}{\eta l} h = \frac{\alpha \Delta T h}{\eta l} \quad (3.14)$$

$$v_c = \alpha \frac{c_2 - c_1}{\eta l} h = \frac{\alpha \Delta c h}{\eta l} \quad (3.15)$$

このときの流れにより運ばれる対流熱流束 $J_{\text{convection}_T}$ 及び対流物質流束 $J_{\text{convection}_c}$ は, Eqs. (3.16)-(3.17) となる.

$$J_{\text{convection}_T} = v_T C \Delta T = \frac{\alpha C (\Delta T)^2 h}{\eta l} \quad (3.16)$$

$$J_{\text{convection}_c} = v_c \Delta c = \frac{\alpha (\Delta c)^2 h}{\eta l} \quad (3.17)$$

また、 $J_{\text{convection}}$ と $J_{\text{diffusion}}$ の比であるマランゴニ数は、Eqs. (3.18)-(3.19)で表される。

$$\text{Ma}_T = \frac{J_{\text{convection}_T}}{J_{\text{diffusion}_T}} = \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \frac{\Delta T h}{a \eta} \quad (3.18)$$

$$\text{Ma}_c = \frac{J_{\text{convection}_c}}{J_{\text{diffusion}_c}} = \left(\frac{\partial \gamma}{\partial c} \right) \frac{\Delta c h}{D \eta} \quad (3.19)$$

Eqs. (3.16)-(3.17)において、 α は界面張力の温度及び濃度依存性を示す係数であるので、上式はEqs. (3.20)-(3.21)のように書き換えることができる。

$$J_{\text{convection}_T} = v_T C \Delta T = \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \frac{C (\Delta T)^2 h}{\eta l} \quad (3.20)$$

$$J_{\text{convection}_c} = v_c \Delta c = \left(\frac{\partial \gamma}{\partial c} \right) \frac{(\Delta c)^2 h}{\eta l} \quad (3.21)$$

マランゴニ対流による熱流や物質流のEqs. (3.20)-(3.21)からもわかるように、界面張力の温度及び濃度依存性が、その駆動力及び方向の因子であることが確認できる。

3.3 液滴操作の駆動因子の考察

液滴操作の駆動因子を考察する。フォトサーマル界面流れは、熱マランゴニ対流を駆動原理としていることから、その駆動因子には (Eq. (3.20)に記す) 熱流の影響が含まれる可能性がある。以下では、先行研究におけるフォトサーマル界面流れによる液滴の駆動力を記述した式を記載する。

液滴近傍へのレーザ光照射から誘起されるフォトサーマル界面流れによって、液滴を捕捉する際の駆動力の依存因子を導出している研究例^[101]がある。この研究では W/O 型エマルジョンが利用されており、液滴内への蛍光粒子の添加により熱マランゴニ対流の流動を観察しており、また、液滴まわりの流線を数値解析によって見積もっている。流動の可視化や数値計算を用いることで、液滴に作用する阻止力 F が流路高さ h や加熱場の幅 w_{hotspot} と液滴半径 R との比により決定されることを Eq. (3.22)から証明している。

$$F = -2\sqrt{\pi} \frac{\nu_2}{\nu_1 + \nu_2} \Delta T_{\text{hotspot}} \frac{\partial \gamma}{\partial T} \frac{h w_{\text{hotspot}}}{R} \quad (3.22)$$

ここで、 $\nu_{1,2}$ は液滴及び周囲流体の動粘性率、 $\Delta T_{\text{hotspot}}$ は加熱場中心と周囲流体間の温度差を指す。しかし、この式の適用範囲は $w_{\text{hotspot}}/R < 1$ となるスラグ流のときのみである。また、連続相をヘキサデカンとした際の水滴の捕捉では約 100 nN の駆動力を必要とすることが判明し、液滴径が小さくなるほど大きな阻止力が必要となることも確認できた。

チャンネル形状を工夫して、液滴にはたらく正確な捕捉力を計測している研究例^[102]もある。この研究では、バイパス構造を持つ高さ 50 μm 、幅 100 μm の流路内部で、長さ 300 μm 、幅 100 μm のスラグ形状の液滴を 100 mW の光照射によって捕捉し、180 nN の駆動力を与えられていることを明らかにしている。駆動力の導出方法には、流体回路 (hydraulic circuit) の概念を利用している。流路直線部・バイパス部・液滴の流体抵抗 (hydraulic resistance) をそれぞれ $r_l \cdot r_b \cdot r_{\text{droplet}}$ 、また、液滴キャップ部の投影表面積を A (流路の断面積と同値)、流量を Q とすると、駆動力は Eq. (3.23)のように表される。

$$F = \frac{r_b r_{\text{droplet}}}{r_l + r_b + r_{\text{droplet}}} A Q \quad (3.23)$$

本研究では、フォトサーマル界面流れによる液滴駆動を周囲流体から液滴が受ける抗力によるものと捉えることで、駆動力を新たな式として記述している。これは、液滴まわりの界面流れによる駆動力と、液滴まわりを周囲流体が沿って流れることで生じる抗力は、液滴の周囲流体に対する相対速度が等しければ同値であるからである。さて、周囲流体との二相界面を有する液滴が一定の相対移動速度 v_{drag} で流れるとき、その際に液滴に作用する抗力 F_{drag} は Hadamard-Rybczynski の定理^[103]から以下の Eq. (3.24)で表される。

$$F_{\text{drag}} = \pi\eta_c d v_{\text{drag}} \left(\frac{2\eta_c + 3\eta_d}{\eta_c + \eta_d} \right) \kappa \quad (3.24)$$

ここで、 η は粘性率、添字の c 及び d は連続相及び分散相を指す。また、流路壁面に囲まれた閉鎖空間内で液滴は操作されることから、閉塞率を考慮した抵抗係数を κ として式に加えている。しかし、Eq. (3.24)には、熱マランゴニ対流から誘起された界面流れによる影響が考慮されていないため、いずれかのパラメータにその影響を含ませる必要がある。式から、粘性率、液滴直径、抗力係数といったパラメータは実験条件（作動流体やマイクロ流体デバイス等）を固定すると定数とみなせるため、界面流れの影響を含むパラメータは液滴の相対移動速度 v_{drag} となる。この v_{drag} に熱マランゴニ対流の影響を含むとすると、流体の界面張力温度依存性・温度勾配・液滴直径といった因子に依存すると考えられる。

熱マランゴニ対流の影響を含めた液滴の相対移動速度 v_{drag} を導出する。Figure 3.2 のように、 v_{drag} を引き起こす駆動力は、液滴界面まわりに作用する熱マランゴニ対流による抗力の合力と等しい。よって、液滴の局所界面における界面流動の流速を v_T （前節の Eq. (3.14)を参照）とすると、図中の θ 方向に界面速度 v_T を積分することで液滴の移動速度 v_{drag} を見積もることができる。そこで、一様な連続相流体の温度勾配 $\partial T / \partial x$ を仮定すると、Fig. 3.3 に示すモデルから、局所界面における温度勾配は $\partial T / \partial x$ と $\sin\theta$ の積で表せられ、速度 v_T は、Eq. (3.25)で記述される。

$$v_T = \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \left(\frac{\Delta T}{l} \right) \frac{h}{\eta} \propto \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \left(\frac{\partial T}{\partial x} \sin\theta \right) \frac{(d/2)}{\eta} \quad (3.25)$$

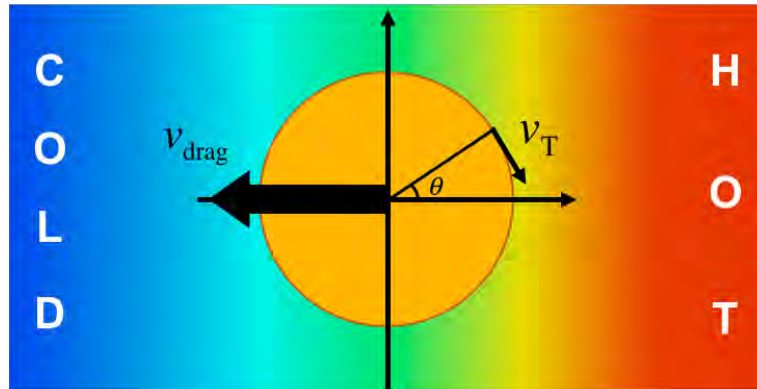


Fig. 3.2 Droplet migration velocity v_{drag} depends on the integrated velocity of the local thermal Marangoni convection around interface of the droplet.

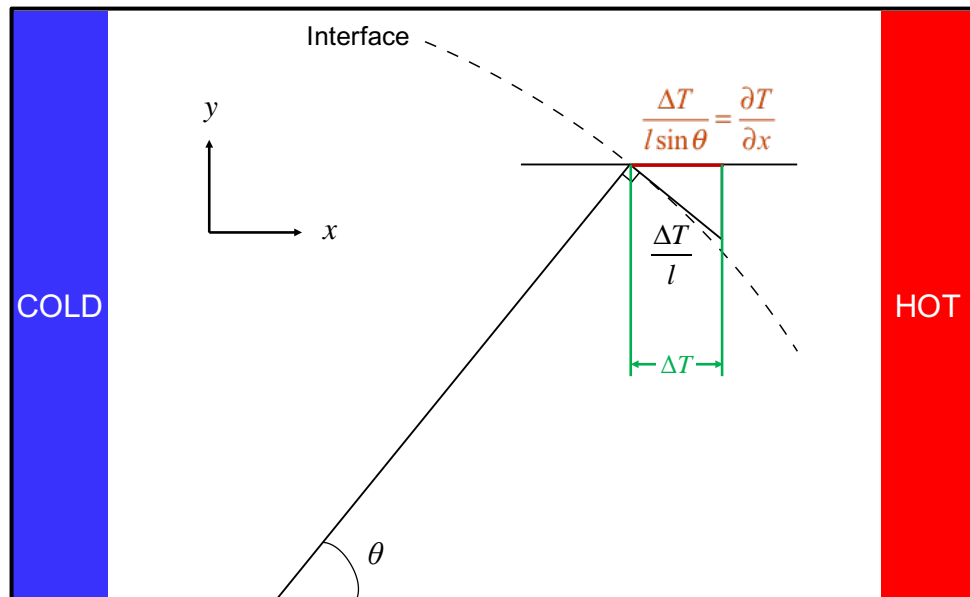


Fig. 3.3 Derivation of temperature gradient along surface of a droplet whose surface is exposed to uniform temperature field of the continuous phase fluid.

界面速度 v_T は θ 方向の速度であるため、移動速度 v_{drag} と同方向の速度のみを抽出すると、液滴移動方向の成分は $v_T \sin\theta$ となる。よって、 $v_T \sin\theta$ を θ 方向に積分することで、 v_{drag} を導出すると Eq. (3.26) となる。

$$v_{\text{drag}} \propto 2 \int_0^\pi (v_T \sin\theta) d\theta = \frac{\pi}{2\eta} \left(\frac{\partial\gamma}{\partial T} \right) \left(\frac{\partial T}{\partial x} \right) d \quad (3.26)$$

上記の v_{drag} を用いて、フォトサーマル界面流れによる液滴の駆動力を Eq. (3.24) から導出すると、Eq. (3.27) のように界面張力温度依存性・温度勾配・液

滴直径の2乗に依存すると考えられる。

$$F \propto \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \left(\frac{\partial T}{\partial x} \right) d^2 \quad (3.27)$$

3.4 駆動因子とソート特性

2章の液滴ソートの実験で得られた Fig. 2.17 のデータをもとに、駆動因子からの定量的なソート特性の評価を試みた。2章では、レーザ光照射による加熱場の温度上昇・拡大に伴い、液滴制御の開始位置がより上流側へと移動した。液滴制御の開始位置とは、液滴に流路幅方向 (y 方向) の駆動力が働き始めた位置と同意であるので、ここでは液滴に作用する駆動因子の視点から考察を行う。軌道制御の開始位置において、液滴に駆動力が作用した際の物理モデル図を Fig. 3.4 に示す。軌道制御の開始位置で駆動力 F が作用することで、y 方向への変位が始まり、結果的に変位量 h の分だけ軌道が制御される。ここで、液滴と加熱場の中心を結ぶ直線と y 方向のなす角度を θ とすると、y 方向駆動力は $F \cos \theta$ で表される。そこで、y 方向駆動力 $F \cos \theta$ の依存パラメータを用いることで、ソート特性を評価する。

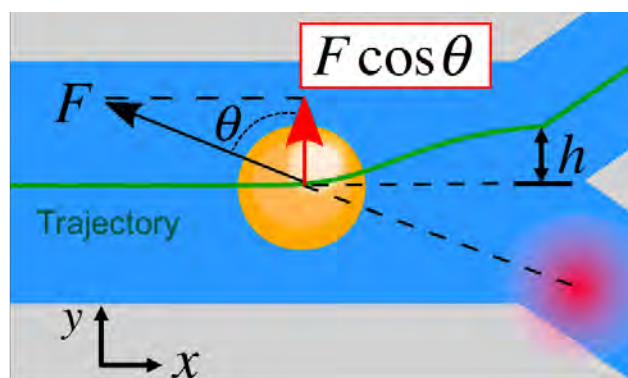


Fig. 3.4 Schematics of driving force F exerting on a droplet. The droplet which receives specific driving force is sorted at initial place of manipulation before Y-junction. Then, the y-direction force is shown as $F \cos \theta$, and the y-direction displacement turns out to be h .

前項の Eq. (3.27) から、フォトサーマル界面流れによって液滴に作用する駆動力 F が温度勾配と液滴直径の2乗を変動パラメータとして有することを導いた。また、同様に筆者らの先行論文^[100, 104-109]でも知られている。駆動力を

記述する式には界面張力温度依存性・熱伝導率・粘性率・閉塞率といった要素も含まれるが、これらは全て物質の固有値であるため、ここでは Eq. (3.28) に示した簡易化した数理モデルにて評価を行う。

$$F \propto \frac{\partial T}{\partial x} d^2 \propto \frac{\Delta T}{d} d^2 \propto \Delta T d \quad (3.28)$$

また、本実験では液滴直径 d を変化させていないため、 d を一定として変動パラメータから消去することができる。よって、 y 方向駆動力の依存パラメータは Eq. (3.29) の要素のみを考慮すればよい。

$$F \cos \theta \propto \Delta T \cos \theta \quad (3.29)$$

画像解析により角度 θ を求め、各レーザ光出力において算出された依存パラメータ $\Delta T \cos \theta$ を Table 2.1 に示す。また、レーザ光出力と $\Delta T \cos \theta$ の関係グラフを Fig. 3.5 に示す。結果として、 $\Delta T \cos \theta$ が 6 以上である時に、液滴の軌道制御の開始位置が出現することが分かった。すなわち、6 という特定値を超えたとき、液滴が y 方向に動き始めることから、この特定値を持つ駆動力は (特定値以上で動きが開始する) 静止摩擦力のような関係を示しているのではないかと考えられる。実際に、本実験でのマイクロ流体デバイス内での操作では $50 \mu\text{m}$ の流路高さよりも液滴直径の方が大きいことから壁面に接触しており、さらに、小さな液滴でも浮力により上昇することで壁面に接触している可能性がある。よって、6 という特定値は、壁面せん断応力の影響によるデバイス依存のパラメータであると考えられる。

Table 2.1 Dependent parameter of y -direction driving force.

Laser power [mW]	ΔT [K]	θ [deg]	$\Delta T \cos \theta$
5	0.9	48	0.6
10	2.1	58	1.1
15	9.7	46	6.7
20	10.3	53	6.2
25	12.4	56	6.9
30	13.4	60	6.7

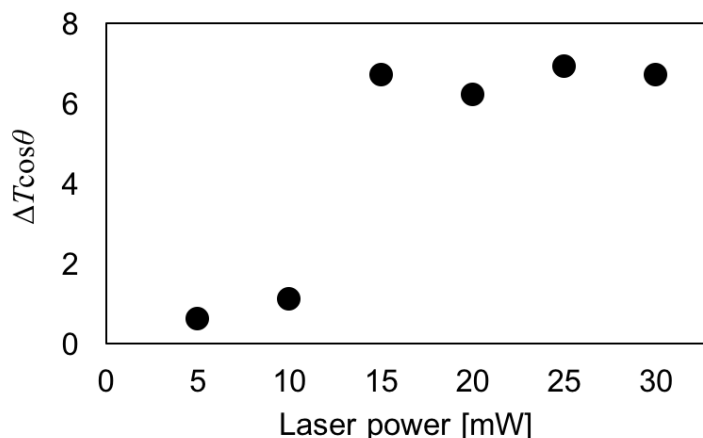


Fig. 3.5 Relationship graph between laser power and $\Delta T \cos \theta$. Trajectory of droplets can be controlled by the photothermal valve over 6 of $\Delta T \cos \theta$, which the driving force can be generated when laser power is over 15 mW.

以上より、特定の駆動力が液滴に作用し始める位置、すなわち、軌道制御の開始位置はソート特性を決める重要な因子である。よって、ソート率を向上させるには、より上流側の位置で特定の駆動力を液滴に作用させる必要があると考えられる。実際に、Fig. 2.18(d)-(g)においても光出力の上昇とともに開始位置が $8 \mu\text{m}$ ほど上流に移動することが確認できた。この理由を Fig. 3.6 のようなモデル図を使って考える。液滴が流路内の圧力差による抗力を受けて上流より流れてきた場合に、流路前方に光熱バルブが存在すると液滴には駆動力が作用することで、液滴制御される。この際の y 方向成分の抗力 F_{P-y} 及び駆動力 F_{Ma-y} が作用する時間間隔を t_1-t_2 とすると、それぞれの仕事量 W_{P-y} 及び W_{Ma-y} の式は Eqs. (3.30)-(3.31) で表される。

$$W_{P-y} = \int_{t_1}^{t_2} (F_{P-y} y'(t)) dt \quad (3.30)$$

$$W_{Ma-y} = \int_{t_1}^{t_2} (F_{Ma-y} y'(t)) dt \quad (3.31)$$

結論として、この仕事量の差異が y 方向の変位量 h を決定し、ソート特性に影響を与えていると考えられる。

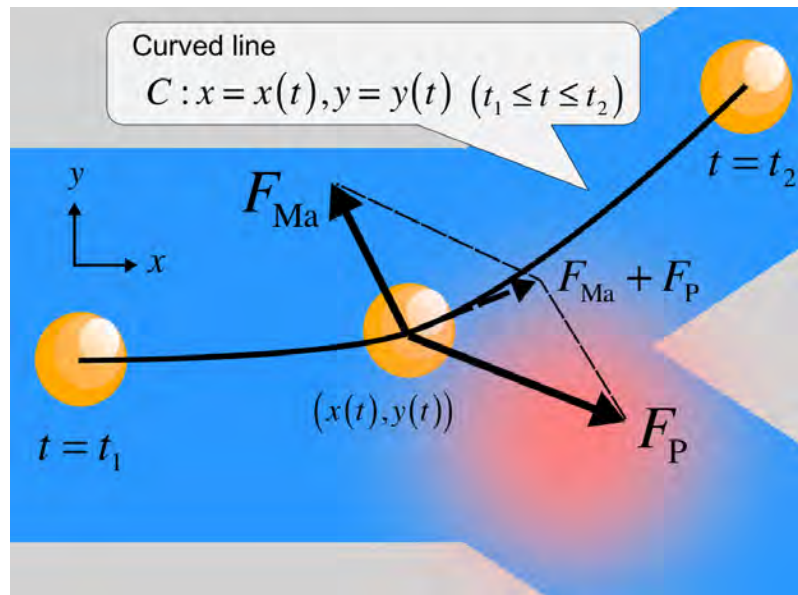


Fig. 3.6 Calculation of workload of a droplet which receives the force by photothermal valve at the time interval from t_1 to t_2 . The workload decides the y-direction displacement h which has a relationship to the droplet sorting ratio at random.

3.5 結言

液滴の駆動因子とソート特性に関して、以下の知見を得た。

1. 液滴の駆動速度と熱マランゴニ対流による界面流動の流速には相関があることから、駆動因子の導出が可能となる。
2. フォトサーマル界面流れを用いた液滴操作の駆動力は、界面張力温度依存性、液滴の温度勾配、液滴直径の2乗にそれぞれ比例する。
3. 本実験系では、特定の駆動力 ($\Delta T \cos \theta$ が 6 以上) が作用する区間を長くすることで、ソート率を上昇させることができる。

4. 液滴の駆動力の算出

4.1 緒言

界面流れを駆動源とした本手法では、駆動力が前述した液滴の温度勾配だけでなく、液滴の表面積にも依存する。本章では、異なるサイズの液滴を操作することで操作特性のサイズ依存性を調査し、それらの実験データを用いて、構築した駆動力の数理モデルから理論値を算出する。

液滴操作の駆動力を定量的に算出することは、操作対象に対応した操作手法を選定する上で極めて重要な情報となる。しかしながら、本手法の駆動力をオーダーではなく、定量的に算出したケースは数少ない^[94, 101, 102, 110]。また、従来の界面流れによる操作手法^[84-94]では、(界面張力温度依存性が負なので)加熱部方向への引力が働く手法が主流であり、界面張力温度依存性の正負を変化させることで液滴の駆動方向を調査している文献^[91, 111]はほとんどない。よって、斥力が働く本手法の駆動力を改めて調査する必要がある。本章で示される駆動力の数理モデル及び理論値は、アプリケーションの分野を拡大させる指標となるといえる。

2, 3 章で利用した液滴ソート用のマイクロ流体デバイスでは、T-junction部で液滴を生成するため液滴の直径と移動速度に相関があり、さらに、分岐流路下流での(液滴の流路閉塞による)流体抵抗が液滴ソート特性に影響を及ぼしていた。そこで、4, 5 章では、新たなデザインのマイクロ流体デバイスを用いて実験が実施された。このデバイスでは、スターラーによって予め液滴を生成してから流路に送液するので、液滴サイズを自由に制御することができる。また、分岐流路が存在せず、液滴に比べて流路幅が十分に大きいため、流体抵抗の影響を低減でき、駆動力を高精度に算出できる。よって、本章では、デバイス依存による影響を排除した実験系において、操作特性のサイズ依存性と駆動力の実験値を算出しているといえる。

4.2 液滴操作の実験装置及び実験方法

4.2.1 送液システム

作動流体には、2章と同様に、オレイン酸の液滴を分散相とした O/W 型エマルションを採用している。また、連続相溶液には、LIF による温度場計測と液滴操作を同時に行えるようにホウ酸塩 pH 標準緩衝液をベースとし、蛍光染料のフルオレセイン、吸収染料である brilliant blue FCF、界面活性剤である Tween 20 を添加している。

本実験のマイクロチャンネルでは、サイズの異なる液滴を流路中央へと精確に流せる構造となっている。チャンネルの概略図と流動制御のイメージを Fig. 4.1 に示す。穴の空いたスライドガラスを 2 層の PDMS で挟むような構造となっており、液滴は、液滴流入用チャンネルである bottom layer から観察チャンネルである top layer へと流入する。PDMS 製チャンネルの製造は、2章に記したソフトリソグラフィの工程を通して作製された。以下に、それぞれのチャンネルについての詳細を述べる。観察チャンネルは Fig. 4.1 中の top layer の下流に設けている。観察チャンネルの形状及び寸法を Fig. 4.2 に示す。

観察チャンネルでは、液滴を流路中央へと安定して流すことができるようにシース流構造を採用しており、三流路が合流する構造となっている。幅 100 μm の中央流路 (Droplets) では、O/W 型エマルションが下層流路から中央の流入口 A を通過して流入される。また、幅 200 μm の左右の流路 (Water) は、外側の流入口 B より連続相溶液の流入量を調整することで、液滴操作に適切な流量を調整できる。分岐後の流路は幅 500 μm で、高さは 50 μm である。また、赤枠箇所では、液滴操作と同時に観察が行われた。

液滴流入用チャンネルは Fig. 4.1 中の bottom layer の流路を指し、幅 500 μm 、高さ 50 μm の直線型流路を用いた。液滴流入用チャンネルは、上層の液滴操作及び観察チャンネルへの液滴流入を安定させる役割があり、あらかじめスターラーにより生成したエマルションで満たしておく。これは、シリンジでエマルションを流入しようとする時、水と油の密度差によりチャンネル内に流入させることが困難なためである。

作動流体のマイクロ流体デバイスへの送液には、シリンジポンプとシリンジを用いた。接続方法としては、連続相溶液をシリンジ内に満たし、top layer に接続したマイクロチューブへと挿入する。エマルションも同様の接続手順で bottom layer へ注入する。それぞれのシリンジをシリンジポンプ (Harvard apparatus) に設置し、シリンジ径や流量を設定することで送液する。

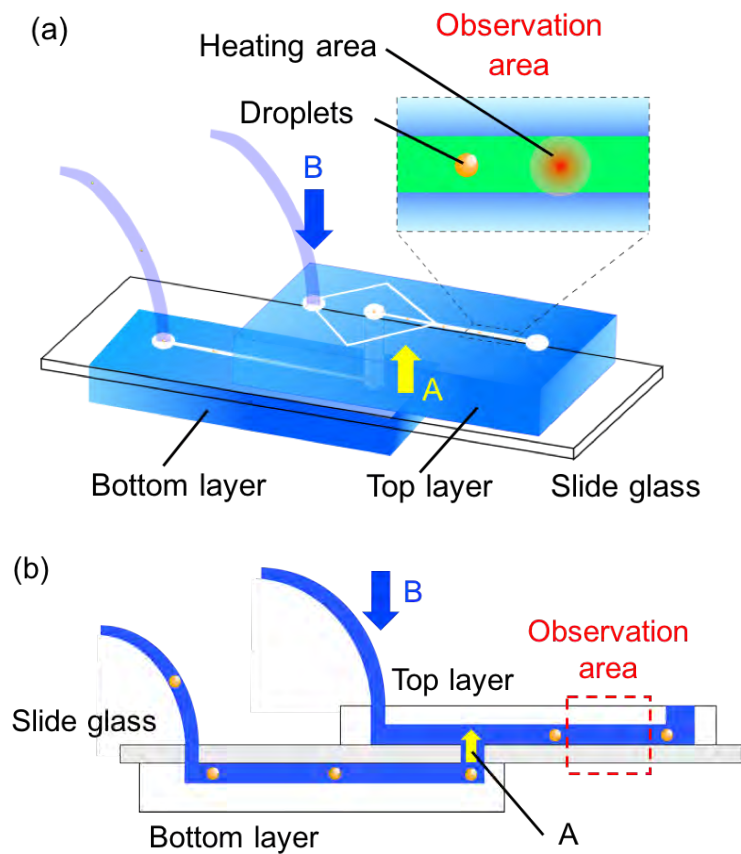


Fig. 4.1 (a) Schematic of microfluidic device with two PDMS layers and (b) the image of droplets flow in microchannel. The size of droplet with the same experimental condition of flow rate was validated in the device.

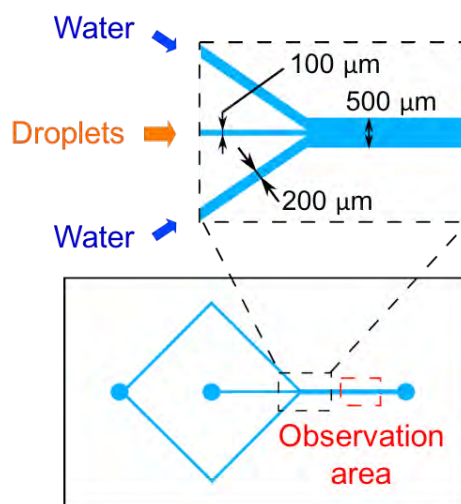


Fig. 4.2 Geometry of top layer of the microchannel with 3 inlet flow of continuous phase (Water) and dispersed phase (Droplets). Droplet manipulation is observed in the led circled area.

4.2.2 光学システム

本研究の光学システムは、Fig. 4.3 に示すように、レーザ加熱システム、観察システムから構成されている。レーザ加熱システム (Heating optical system) では、微小液滴周辺の流体を加熱して局所的な界面張力勾配を与えるためにレーザ光を縮小露光する。レーザ本体 (Laser) から出力照射されたビームは2つのミラー (M) を経て、ビームエキスパンダ (BE) にてビーム径が拡大された平行光に変換される。その後、結像レンズ (IL) やダイクロイックミラー (DCM2) などの光学系を通過することで、対物レンズ (Obj) の倍率に応じて縮小された光パターンが、マイクロチャネルへと下方から照射される。ここで、赤色半導体レーザ (Changchun new Industries optoelectronics technology) の波長は 635 nm, 最大出力は 500 mW であり、対物レンズには 20 倍で開口数 0.45 の乾燥系対物レンズを使用した。

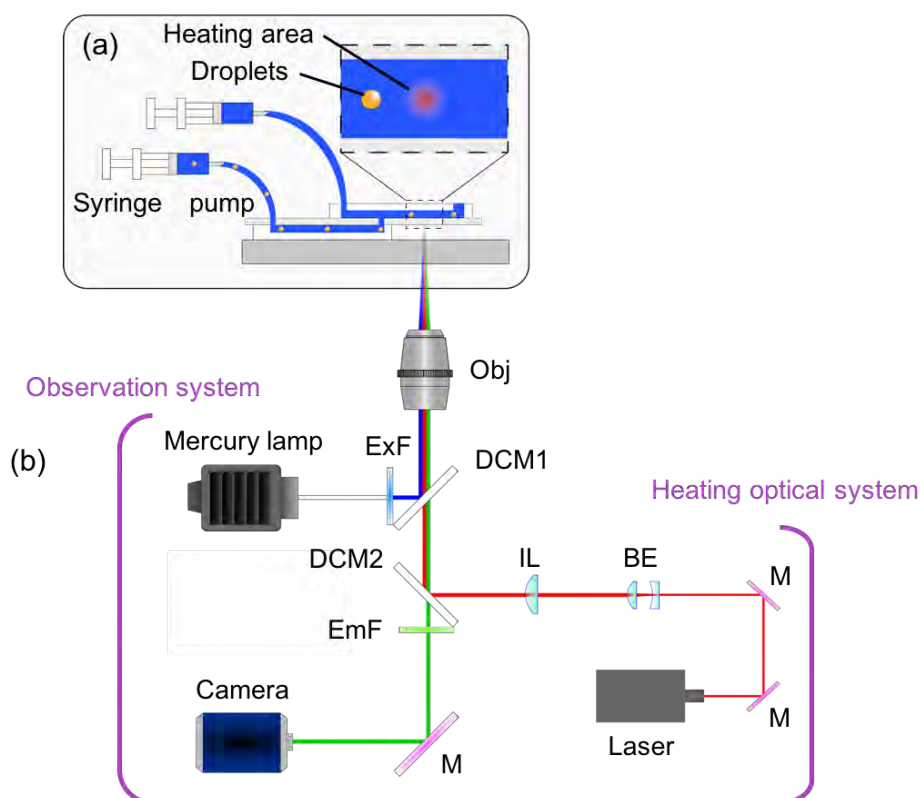


Fig. 4.3 Schematic diagram of (a) a sectional view of the microfluidic device and (b) the heating optical setup with a reduced-projection exposure optics and the measurement setup. The photothermal droplet manipulation and the temperature measurement by LIF are simultaneously possible in this system. The droplet behavior under laser irradiation in the microfluidic chip is observed, and the image taken by a sCMOS camera is converted to the temperature profile using a temperature-sensitive fluorescent dye.

液滴挙動の精密計測には高い空間分解能が要求され、さらに流路へのレーザー光を照射するためにフィルタを光路に組み込む必要がある。そこで、倒立蛍光顕微鏡（倒立顕微鏡 ECLIPSE TE2000-U, Nikon）を利用し、高い空間分解能を得ると共に各種光学フィルタを利用できるような観察システム（Observation system）を構築した。また、倒立蛍光顕微鏡を利用することで、顕微鏡外に構築したレーザ加熱システムとカメラによる、同一の対物レンズを用いた同軸上の加熱及び観察を実現する。レーザ光を顕微鏡内で反射させてチャンネルに照射し、同時に液滴像の観察を行うために、2種類の光学フィルタを利用した。1つ目は水銀ランプからの励起フィルタ（ExF）と励起光を反射するダイクロイックミラー（DCM1）を組み合わせたもの、2つ目は蛍光フィルタ（EmF）とレーザ光を反射するダイクロイックミラー（DCM2）を組み合わせたものである。各種フィルタ及びミラーの透過波長を Fig. 4.4 に示す。励起光源には超高压水銀ランプを使用した。ランプ出力は 100 mW で、紫外域と可視光域において特定の波長をピークとして、幅広い紫外線域の輝線スペクトルを持っているのが特徴である。また、撮影装置については、2章に記した sCMOS カメラと同様のものを使用している。

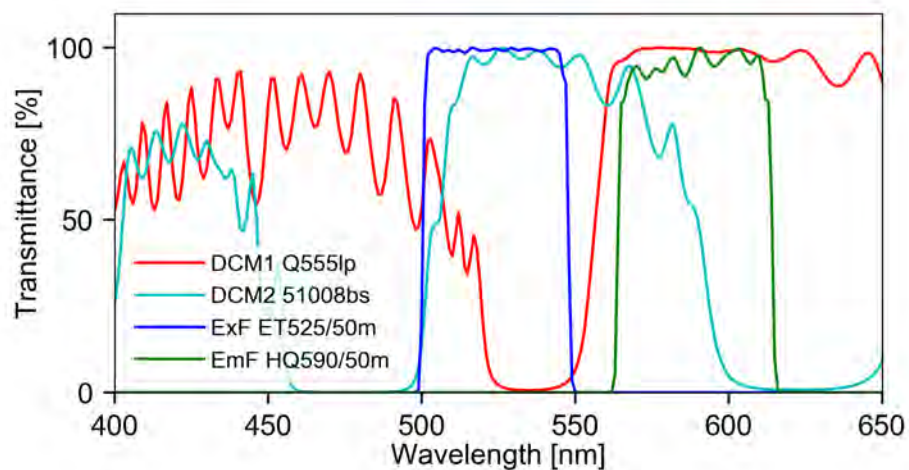


Fig. 4.4 Ideal spectrum of filters and mirrors for droplet sorting and LIF.

4.2.3 実験方法

実験を始めるにあたって、オレイン酸と連続相溶液をスターラーで攪拌することで O/W 型エマルジョンを生成した。Figure 4.5 のグラフでは、攪拌時間を変化させた際に生成される特定サイズ液滴の生成割合を示している。攪拌時間を変化させると、特定サイズの液滴の個数（生成数の度合い）を制御できることがわかる。本研究では、同一径の液滴を操作するため、攪拌時間の制御により直径 20–100 μm の液滴を生成した。

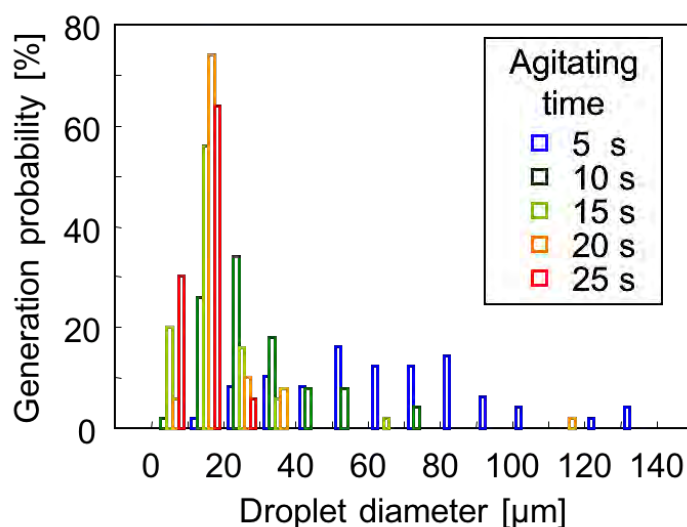


Fig. 4.5 Generation probability of droplet size by agitating time of stirrer. The most stabilized diameter of droplets is 20 μm by 20 seconds agitating.

生成したエマルジョンを液滴流入用チャンネルに流入する際には、シリンジでエマルジョンを吸い取った後に、針を上にした状態で 10 分ほど放置しておく。シリンジ上部に液滴が集まっている（蛍光染料濃度が薄くなっている）ことを確認したら、針にマイクロチューブを装着し、エマルジョンをマイクロチャンネルへと流入する。その際、エマルジョン流入用シリンジポンプは側面を下にした状態でシリンジの針を上に向けて使用する。こうすることで、液滴が浮力によってシリンジ内で詰まることを妨げる。また、チャンネル内に気泡が混入することもあるので、あらかじめエタノールを流しておく、よりスムーズな流入が可能となる。

光学系において、本章で示されるレーザ光出力は光源直後での計測値で、対物レンズ以降のマイクロ流体デバイスに照射される光出力はその 20% 程度である。レーザの光出力は 0–500 mW の範囲で調整可能であるが、250 mW を超えると PDMS が溶解するため、250 mW 以下の光出力で実験を実施した。また、観察光及び蛍光染料の励起光である超高圧水銀ランプの消費電力は最

大の 100 mW に設定した。撮影手順・条件は 2 章と同様、連続相溶液のみの LIF 用背景画像を取得し、レーザ光を連続相溶液に照射してから、液滴操作の動画取得を開始するまでの時間はすみやかに行われた。

4.3 界面張力温度依存性の計測

液滴操作の駆動力値の算出にあたって、界面張力温度依存性の計測値が必要不可欠となる。そこで、オレイン酸と水といった液液界面 (O/W 型エマルション) の組み合わせにおける温度変化時の界面張力を計測した。界面張力を計測する手法として、Wilhelmy 法 (プレート法, 垂直板法) や du Noüy 法 (リング法, 輪環法), 懸滴法 (ペンダント・ドロップ法) などが代表される^[112-115]。そこで、酒井秀樹-酒井健一研究室 (東京理科大学理工学部先端化学科) の協力のもと、Fig. 4.6 に示す計測システムを用いて、ペンダント・ドロップ法による界面張力計測を実施した。ペンダント・ドロップ法は、直径 0.2–1 mm のガラス管先端にぶら下がった懸滴状態の測定試料を撮影することにより界面張力を計測する手法で、他の手法に比べて精度が高い特徴がある。この懸滴状態での液滴形状は、流体の体積、密度、表面・界面張力に依存するため、形状の解析により表面・界面張力を計測できる。本研究の作動流体との整合性をとるように、セル内に満たされたオレイン酸の溶液中で界面活性剤 (Tween 20) を添加した水滴を 22G のガラス管から懸滴し、水中温度を 30–60°C 間で上昇・下降させて計測した結果を Fig. 4.7 に示す。

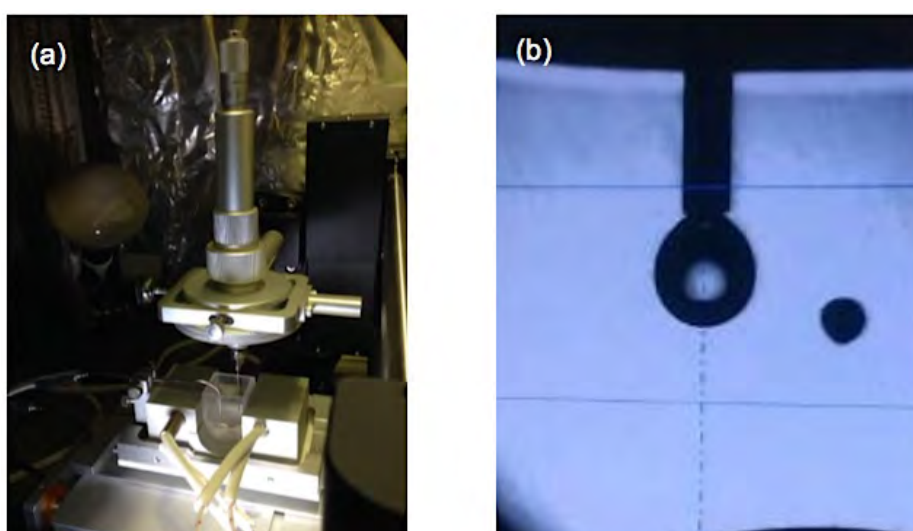


Fig. 4.6 Measurement of temperature-dependent interfacial tension. (a) Experimental setup of pendant drop method for water droplet in oleic acid pool. (b) The droplet is injected from a needle to the pool in order to measure interfacial tension in dependent of shape of it.

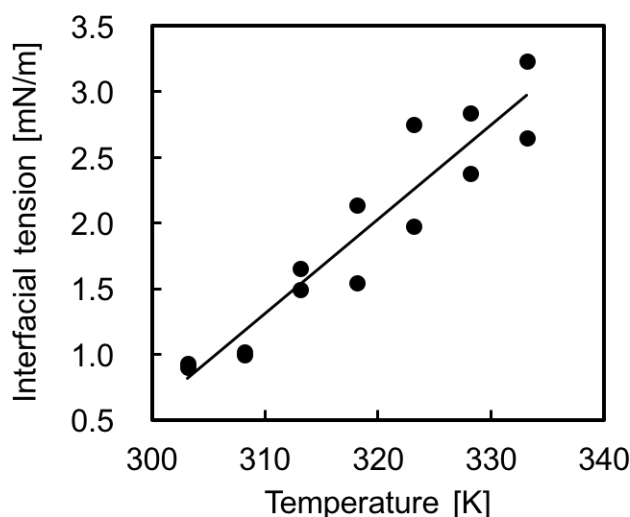


Fig. 4.7 Measurement result of temperature-dependent interfacial tension between oleic acid and water.

Fig. 4.7 より、温度上昇に伴い界面張力も上昇することから、本操作で用いる O/W 型エマルジョンの界面張力温度依存性が正の値であることを実験的に確認した。また、界面張力の温度に対する微分値（プロットに添う一次の近似直線の傾き）から、 $\partial\gamma/\partial T$ の項が示す界面張力温度依存性を算出でき、オレイン酸と水では $0.0719 \text{ mN}/(\text{m}\cdot\text{K})$ となった。また、常温 (25°C) でのオレイン酸の表面・界面張力（界面活性剤の添加なし）を計測した結果、文献値^[16]に比較的近い値である 12.3 mN/m と 33.1 mN/m となったことから、本計測は妥当であったといえる。

4.4 液滴径の変化に伴う操作特性への影響

上述したように、液滴の駆動力には液滴サイズが依存していることから、液滴径の変化に伴う軌跡の変化を観測した。液滴径を変化させた際に温度場に液滴中心の軌跡をプロットした画像を Fig. 4.8 に示す。このときの実験条件は、連続相及び分散相溶液の流速が 100 及び $30 \mu\text{L/h}$ 、各プロットの撮影時間間隔は 50 ms となっている。また、レーザ光出力及びスポット直径は 200 mW 及び $200 \mu\text{m}$ で位置は固定している。可視化画像をみると、液滴直径が $21\text{--}77 \mu\text{m}$ と増加するに従って液滴の軌跡がより大回りになっていることが確認できる。この移動差の違いを定量的に観測するため、Fig. 4.9 では液滴の流路幅方向の最終的な移動量を算出し、グラフにまとめている。このときの移動量とは加熱場中心からの液滴の距離とし、液滴の初期位置のばらつきの影響は最終的な移動量と比較すると数%程度であるので無視した。グラフから、大きな液滴ほど加熱場中心から離れていく挙動が確認できる。これは、

同じ温度場であっても液滴径が増大するほど液滴両端の温度差が大きくなり、熱マランゴニ対流の発生する表面積も大きくなるために、より強い駆動力が発生しているのが原因である。ここで、液滴両端の温度差とは、加熱部中心から液滴中心方向における液滴両端の温度差のことである。以上の結果から、フォトサーマル界面流れによる液滴駆動力が、液滴の表面積（直径の2乗）及び温度差に依存している可能性を示唆している。

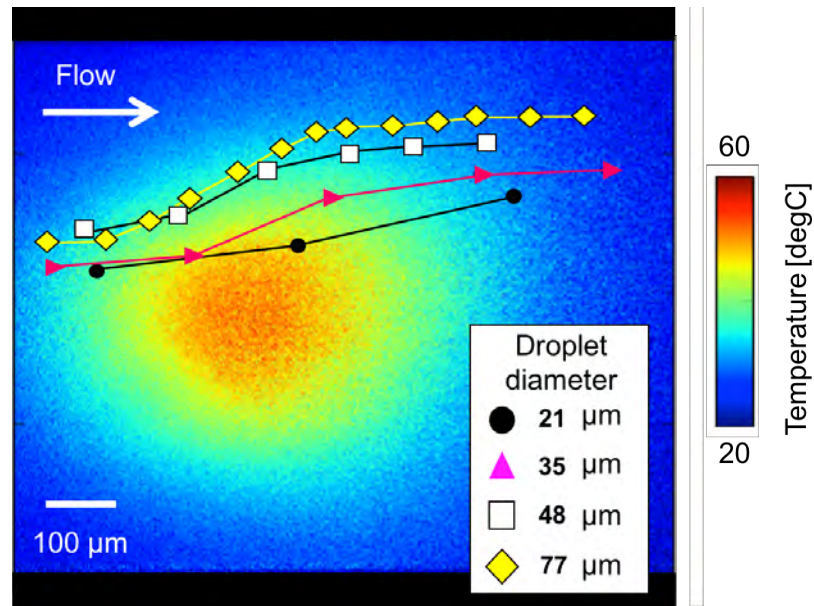


Fig. 4.8 Trajectory of droplets with different sizes under laser heating with a 200 μm circular pattern. The temperature distribution induced by the laser heating measured by LIF is also in the same figure.

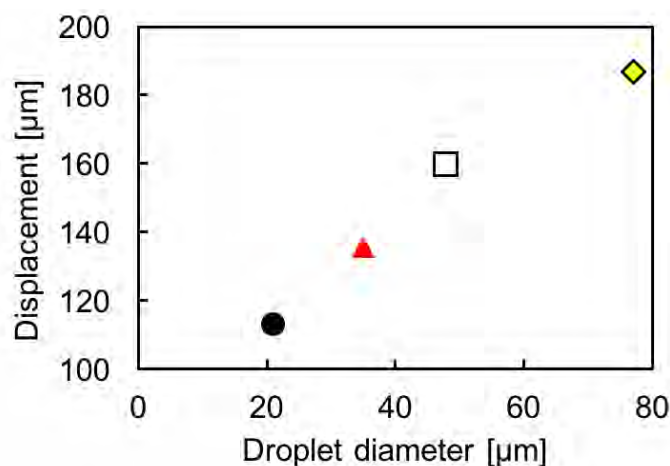


Fig. 4.9 Size dependence of the span wise displacement in Fig. 3.9. The larger droplet shows a greater displacement because of the larger tension difference induced by laser heating.

4.5 液滴駆動力の数理モデルの導出

これまでに求めた、液滴径や液滴温度、界面張力温度依存性といった実験的なパラメータを用いて、駆動力を定量的に評価する。それに先駆けて本項では、駆動力の数理モデルを導出する。定量評価を行う上で、Eq. (3.27)では、作動流体の物性の影響を含んでおらず式の構成として不十分である。筆者らの先行論文^[100, 107, 109]では、この物性係数を実験定数としているが、本研究では物性係数の影響も考慮した式を導くために、Young らによって報告された YGB 理論^[117-121]を新たに導入した。Fig. 4.10 に示されるように、水中内で浮力を受けて上昇する微小な気泡に対して、水中に一定の温度勾配を与えると、熱マランゴニ対流からの駆動力によって気泡を静止させることができる。この際の液滴の終端速度 v_{YGB} は、浮力と熱マランゴニ対流による駆動力とのつりあい条件から導出され、YGB 理論では Eq. (4.1) のように表される。

$$v_{\text{YGB}} = \frac{d\lambda_c (\partial\gamma/\partial T) (\partial T/\partial x)}{(2\eta_c + 3\eta_d)(2\lambda_c + \lambda_d)} + \frac{(\rho_c - \rho_d)gd^2(\eta_c + \eta_d)}{6\eta_c(2\eta_c + 3\eta_d)} \quad (4.1)$$

ここで、 λ は熱伝導率、 η は粘性率、 ρ は密度、 g は重力加速度、添字の c 及び d は連続相及び分散相溶液をそれぞれ指す。また、デバイス内での液滴操作は液滴の駆動方向と重力方向が直交した環境下となるため、Eq. (4.1) における浮力項を消去することで、Eq. (4.2) に示した YGB 理論の液滴移動速度を用いて液滴の駆動力を算出する。

$$v_{\text{YGB}} = \frac{d\lambda_c (\partial\gamma/\partial T) (\partial T/\partial x)}{(2\eta_c + 3\eta_d)(2\lambda_c + \lambda_d)} \quad (4.2)$$

加えて、マイクロスケールでは重力の影響が慣性力よりも極めて低いために、浮力の影響を無視して考えることができる。浮力項を実際に計算してみると、熱マランゴニ対流項と比較しても 10^{-4} 以下とほとんど影響のないレベルであることが確認できた (詳細については次章に記載)。また、YGB 理論では浮力と熱マランゴニ対流による駆動力が釣り合い、終端速度となるまでの時間を考慮しなければならないが、ここではその速度の時間変化分を誤差として考える。

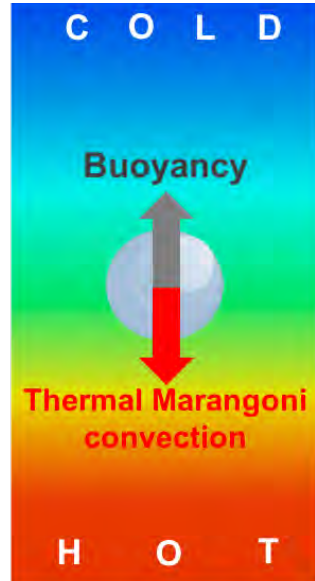


Fig. 4.10 Schematics of YGB theory calculated by balance condition between buoyancy force and thermal Marangoni force exerting on a bubble.

3 章と同様に液滴の駆動を周囲流体から受ける抗力として考えると、Hadamard-Rybczynski の式 (Eq. (3.24)を参照) における F_{drag} を F_{YGB} と書き換えることで、 v_{drag} は v_{YGB} となり、Eq. (4.3)のように記述できる。ここで、Hadamard-Rybczynski の式と YGB 理論は互いに低ペクレ数条件下の定常運動を想定しており、2 つの速度は液滴を駆動させる速度という意味で同意であるとみなせる。

$$F_{\text{YGB}} = \pi \eta_c d v_{\text{YGB}} \left(\frac{2\eta_c + 3\eta_d}{\eta_c + \eta_d} \right) \kappa \quad (4.3)$$

よって、Eq. (4.2)で示される液滴移動速度 v_{YGB} を Eq. (4.3)に代入すると、液滴に作用する駆動力は Eq. (4.4)のように記述される。

$$F_{\text{YGB}} = \frac{\pi \eta_c \lambda_c \kappa}{(\eta_c + \eta_d)(2\lambda_c + \lambda_d)} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \left(\frac{\partial T}{\partial x} \right) d^2 \quad (4.4)$$

上記の導出された駆動力の数理モデルは、熱マランゴニ対流による界面流れから見積もった簡易モデルである Eq. (3.27)と比較すると、どちらも界面張力温度依存性・温度勾配・液滴径の2乗の積で示され、依存因子も合致することから妥当であるといえる。さらに、その他の依存因子が変数でない物理定

数である点も一致する。また、LIFによる温度計測では液滴両端の温度差 ΔT のみを計測できることから、Eq. (4.5)のように温度勾配を温度差へと変換すると、最終的な駆動力は Eq. (4.6)で表される。

$$\frac{\partial T}{\partial x} = \frac{\Delta T}{d} \quad (4.5)$$

$$F_{\text{YGB}} = \frac{\pi \eta_c \lambda_c \kappa}{(\eta_c + \eta_d)(2\lambda_c + \lambda_d)} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \Delta T d \quad (4.6)$$

4.6 液滴駆動力の理論値の算出

導出された駆動力の数値モデル Eq. (4.6)を用いて、駆動力の理論値を算出する。算出に用いた各種パラメータを Table 4.1 に示す。

Table 4.1 Physical property for calculation of the drag force.

Physical property	Emulsion	Symbol	Value	Unit
Droplet diameter	Dispersed	d	20–60	μm
Temperature difference		ΔT	0–5	K
Temperature dependent interfacial tension		$\partial\gamma/\partial T$	0.0719	mN/(m·K)
Viscosity	Continuous	η_c	0.000894	Pa·s
	Dispersed	η_d	0.0276	Pa·s
Thermal conductivity	Continuous	λ_c	0.6	W/(m·K)
	Dispersed	λ_d	0.145	W/(m·K)
Drag coefficient by clogging rate		κ	1.5–2.2	-
Height of microchannel		h	50	μm
Width of microchannel		w	500	μm
Hydraulic diameter of microchannel		d_m	178	μm

本実験では、直径 $20 \mu\text{m}$ 以下の液滴の場合では移動が観察されなかったことから、対象として液滴直径には $20\text{--}60 \mu\text{m}$ のサイズを用いた。また、各サイズに対応した液滴両端の温度については、 $0\text{--}5 \text{K}$ の範囲での計測値を用いた。

界面張力温度依存性についても同様に計測値を用い、粘性率や熱伝導率には文献値^[122-124]を使用した。流路壁から受ける抗力係数 κ は、液滴直径と流路の水力直径との比から求まる閉塞率 (d/d_m) に Fig. 4.11 のグラフ^[125]を用いることで算出を試みた。しかし、粘性率の比は $k = \eta_d/\eta_c = 30.9$ となり、グラフの曲線に対応しないことから、Eq. (4.7)に示す理論式^[103]から $k = 30.9$ における κ を算出する。また、Eq. (4.7)の利用条件は閉塞率が 0.6 以下で、低 Re 数である必要があるが、対象の液滴における閉塞率レンジは 0.11–0.34 で、マイクロ流れであることから、利用できると判断した。さらに、Figure 4.12 は、Fig. 4.11 と Eq. (4.7)から導かれた抗力係数と閉塞率の関係グラフを示しているが、Eq. (4.7)による理論解 ($k = 30.9$) が、Fig. 4.11 の曲線と同様の傾向 (k の増加に従い曲線の傾きが上昇) を有することを確認した。

$$\kappa = \frac{1 + 2.2757 \left(\frac{1-k}{2+3k} \right) \left(\frac{d}{d_m} \right)^5}{1 - 0.7017 \left(\frac{2+3k}{1+k} \right) \left(\frac{d}{d_m} \right) + 2.0865 \left(\frac{k}{1+k} \right) \left(\frac{d}{d_m} \right)^3 + 0.5689 \left(\frac{2-3k}{1+k} \right) \left(\frac{d}{d_m} \right)^5 - 0.72603 \left(\frac{1-k}{1+k} \right) \left(\frac{d}{d_m} \right)^6} \quad (4.7)$$

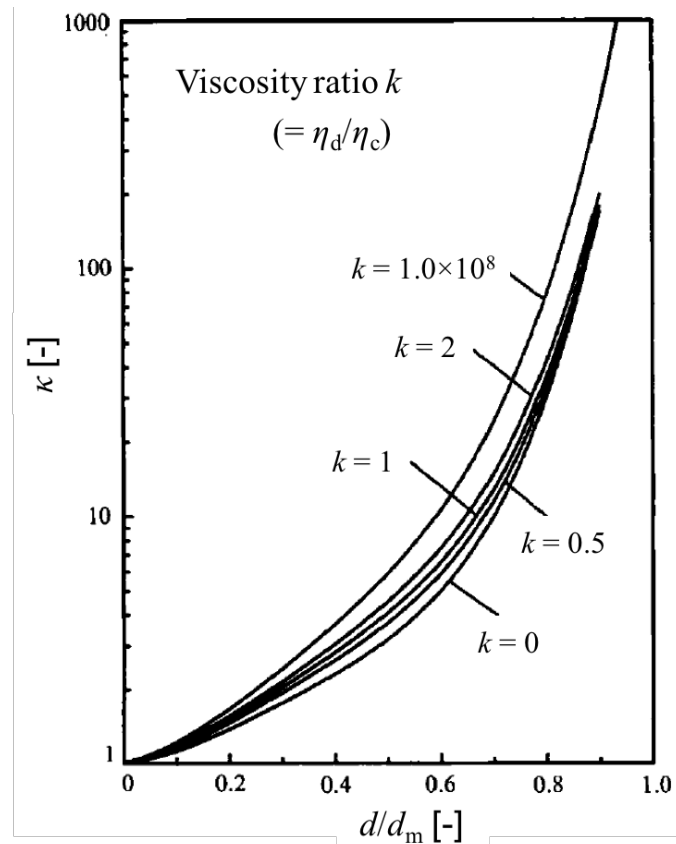


Fig. 4.11 Drag coefficient calculated by viscosity ratio of two liquids, and diameter ratio of droplet diameter and hydraulic diameter of microchannel^[125].

液滴径及び温度差の代表的なパラメータ範囲で、Eq. (4.6)から求めた駆動力 F_{YGB} の算出結果を Fig. 4.13 に示す。液滴径と温度差の増加に伴い、駆動力が3次元的に上昇する傾向を確認できる。また、本実験系においては、およそ数 nN のオーダーで液滴が駆動していることがわかった。本操作手法を用いた先行研究においても 1–100 nN で駆動していることが判明していることから、数 nN オーダーの駆動力は妥当であると考えられる。

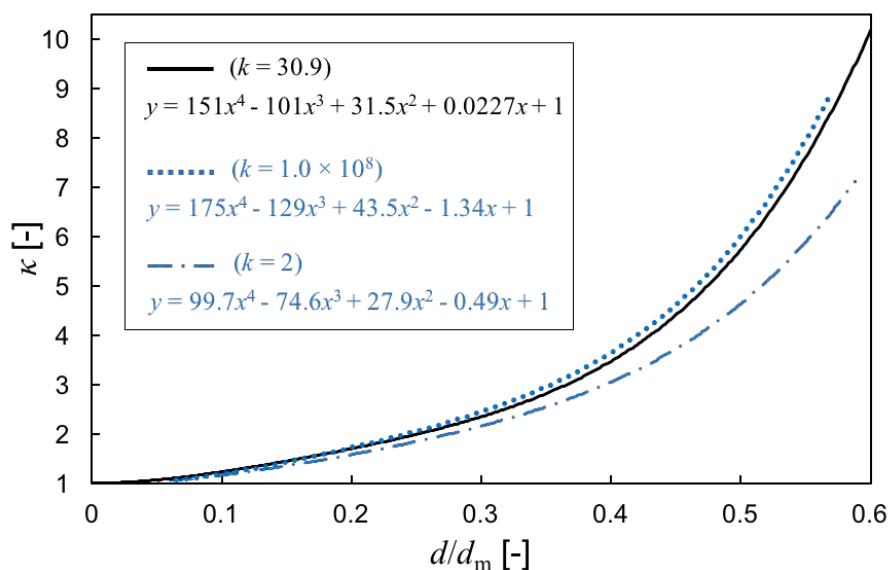


Fig. 4.12 Comparison of curves for drag coefficient, derived from Fig. 4.11^[125] and Eq. (4.7)^[103]. The larger k is, the larger slope of the curve becomes.

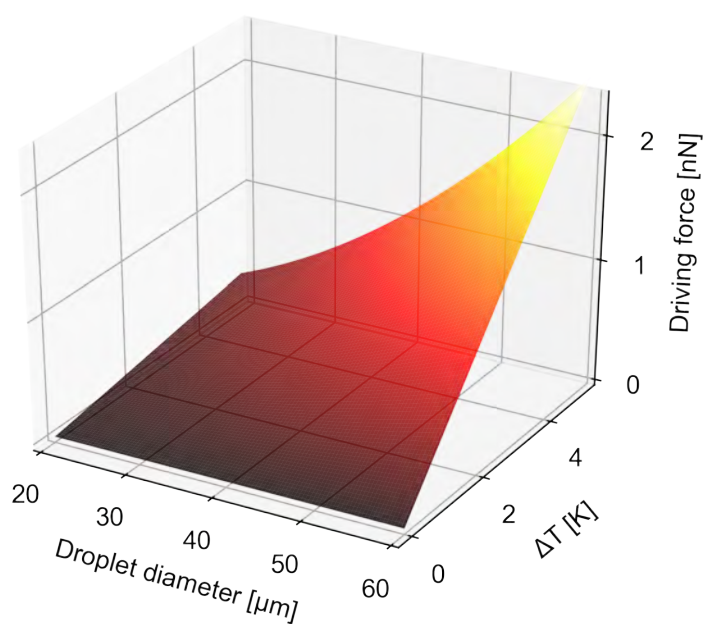


Fig. 4.13 Driving force map by the photothermal interfacial flow. The force of several nN acts on the droplet under a temperature difference of several K.

4.7 液滴捕捉による駆動力の実測値との比較

駆動力の理論値の妥当性を検証するために、液滴のレーザ捕捉による実験的な駆動力値を算出し、理論値と比較した。Figure 4.14 のように、流路中央を流れてくる液滴前方へのレーザ照射により液滴を捕捉することで静止した瞬間では、液滴の周囲流体から受ける抗力 F_{drag} と熱マランゴニ対流から受ける捕捉力 F_{trap} が釣りあった状態となる。よって、捕捉時の駆動力 F_T は、つりあい式 $F_{\text{trap}} = F_{\text{drag}}$ から算出できる。また、抗力 F_{drag} は Eq. 3.24 に示す Hadamard-Rybczynski の式で表され、液滴移動速度 v_{drag} の実験的な計測が必要となる。そこで、連続相流体の速度を v_c 、液滴 (分散相流体) の見かけの速度を v_d とすると、液滴移動速度 v_{drag} は Eq. 4.8 に示す相対速度 (2 つの流速の差の絶対値) として定義される。

$$v_{\text{drag}} = |v_d - v_c| \quad (4.8)$$

Equation 4.8 から、静止流体中で液滴を操作する時では、 $v_c = 0$ より、 $v_{\text{drag}} = v_d$ となることがわかる。しかしながら、本実験では、周囲流体から抗力を受けて流れてきた液滴を捕捉するため、捕捉時の液滴の見かけの速度は $v_d = 0$ となる。よって、 $v_{\text{drag}} = v_c$ となり、抗力 F_{drag} の計算には周囲流体の速度 v_c を必要とすることがわかる。以上より、速度 v_c には、作動流体をシリンジポンプで流入する際の流量から算出された流速を用いている。

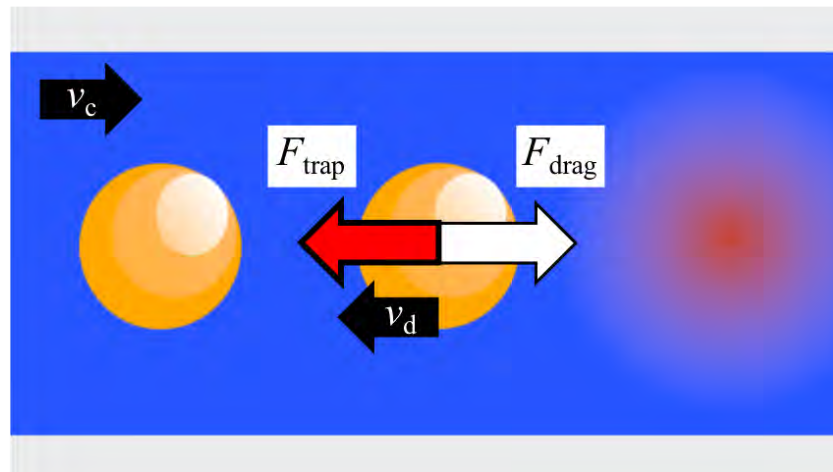


Fig. 4.14 Schematic of droplet trapping experiment in order to compare driving force of YGB theory with trapping force F_{trap} which balances the drag force F_{drag} .

YGB 理論による駆動力 F_{YGB} と、液滴の捕捉実験により得られた駆動力 F_{trap} の比較を行うために、温度差と液滴径に対するそれぞれの駆動力値を Fig. 4.15(a)-(b)に示す。ここで、グラフの駆動力 F_{YGB} のプロット数は 5 点の実験データ数に対応させており、凡例の YGB theory と Experiment は駆動力 F_{YGB} と F_{trap} の結果を表す。どちらの駆動力も温度差に対しては線形的で、液滴径に対しては二次関数的な増加を確認した。このことから、駆動力が温度勾配と液滴の表面積に依存するといった、おおよその傾向が一致していることがわかる。また、駆動力のオーダーも概ね一致していることから、本研究で導出した駆動力 F_{YGB} は妥当なものと考えられる。傾きが若干異なる原因として、YGB 理論では液滴にかかる温度勾配を一定値と仮定していることや、抗力値の算出に用いた液滴の移動速度に原因があると考えられる。

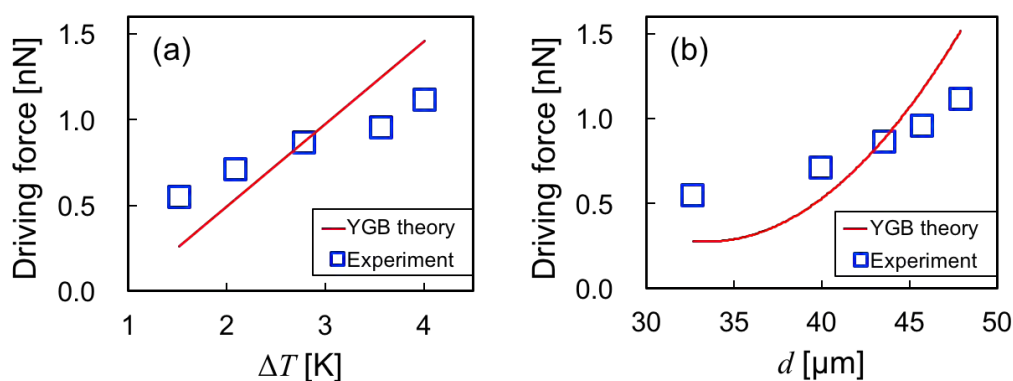


Fig. 4.15 Comparison of driving force calculated from YGB theory and experimental results as a function of (a) temperature difference and (b) droplet diameter.

4.8 結言

液滴サイズの影響と駆動力の導出に関して、以下の知見を得た。

1. 駆動力が、液滴の温度勾配だけでなく、液滴サイズにも依存することを実験により示した。
2. Hadamard-Rybczynski の式と YGB 理論の液滴移動速度を組み合わせることで、フォトサーマル界面流れによる駆動力の数理モデルを構築した。
3. 駆動力の理論値は、液滴捕捉による実験値とも良い一致を示し、その値は数 nN 程度であることが判明した。

5. 駆動力と操作特性の評価

5.1 緒言

駆動力と操作特性の評価は、本手法の実用化に向けた議論の展開に必要不可欠である。これまで液滴の温度とサイズの駆動力依存を調査したが、実際は熱源の強さ（レーザー光出力）が一定の状態での操作が想定される。実際の液滴ソートでは Fig. 5.1 に示す液滴の分級や同サイズ液滴のソートが考えられ、本操作法はどちらにも対応できる。Figure 5.1(a)の分級操作では液滴サイズ毎に変化する駆動力の違いを利用でき、Fig. 5.1(b)の同サイズ液滴に対しては断続的なレーザー光のパルス加熱によってソートできる。これらの操作で注目すべきはサイズと操作速度といった液滴挙動を決定付けるパラメータであるといえる。Table 5.1 に示す表には、各種光を用いた液滴操作についての操作特性（サイズ・作動距離・操作速度・利点・欠点）を記しているが、ここでもサイズと操作速度によって、どの操作手法を選択するかが決まる。本手法では、pL- μ L サイズの液滴を mm/s オーダーの高速度で操作できるため、従来の駆動力が弱い操作法では実現不可能だった新たなアプリケーションを期待できる。例えば、ddPCR の液滴生成^[16-20]では pL サイズ液滴の移動速度が 1-100 mm/s オーダーであるが、このサイズと速度に対応した操作法として、本手法が有効であるかどうかを評価する必要がある。本章では、駆動力と操作特性について、液滴のサイズ・位置・物性、また、加熱場や液滴内部流の立ち上がり時間といった観点から評価している。

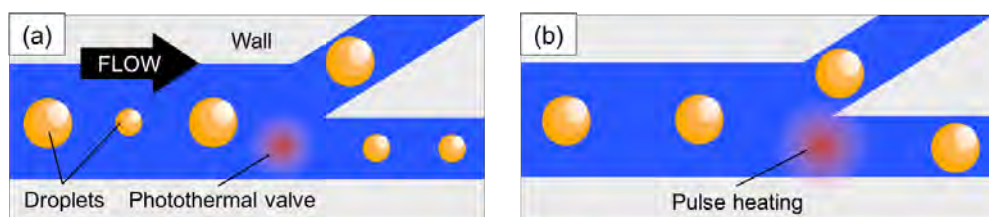


Fig. 5.1 Practical droplet sorting for (a) classification of different sized droplets, and (b) same sized droplets with pulse heating.

Table 5.1 Performances of droplet manipulation by light.

Manipulation method	Specific requirement	Droplet volume	Working distance	Speed	Advantages	Drawbacks	Main references
Optical tweezers	Optical vortex trap setup	fL-pL	-10 μm (- droplet size)	n.a.	Compatibility with microfluidic chips, very small droplet volume	Small working distance, heavy equipment	[51-55]
Optoelectro-wetting	Optoelectro-wetting device	pL- μL	-1 cm (> droplet size)	7-70 mm/s	Precise and very fast manipulation along arbitrary trajectories, multidroplet manipulation	Optoelectro-wetting device required	[43-50]
Light-induced wettability gradient on photosensitive substrate	Photosensitive substrate	- μL	1-5 mm (- droplet size)	10-50 $\mu\text{m/s}$	No specific optical setup required, no laser required	Photosensitive substrate needed, low speed, small working distance, no demonstration with water	[126-129]
Photothermal interfacial flow	A laser and a light-absorbing material	pL- μL	- mm (> droplet size)	- mm/s	Applicable to different kinds of liquids including oil and water, fast manipulation	Laser usually needed, sample heating necessary	[84-94, 101, 102, 110]

5.2 液滴の位置とサイズにより決定する駆動力

レーザー光による加熱場の温度を一定にした状態で液滴が加熱場を横切るとき、液滴に作用する駆動力は液滴の位置とサイズの2つの要因によって決まる。これは、液滴の温度が、加熱場と液滴の位置関係及び液滴サイズによって変化するからである。局所的なレーザー光加熱による温度場は、Fig. 2.16にも示したようなガウス分布を有する。ここで、Fig. 5.2の温度分布に対する液滴温度のモデルを考える。まず、2つの大きな液滴を比較すると、各々の位置によって液滴温度が決定し、加熱場に近づくほど温度勾配が上昇することがわかる。また、サイズの異なる液滴が加熱場から同じ位置にいと大きな液滴の方が液滴温度は高いが、異なる位置にいるときでは小さな液滴の液滴温度が大きな液滴よりも勝ることもある。

Figure 5.3は、Fig. 4.8-4.9の実験データを用いて、加熱場と液滴の流路幅方向の中心間距離と、各位置における駆動力の関係性を示したグラフである。グラフより、距離が短くなり液滴径が増加するほど駆動力が強く作用していることから、上述の依存性を実験により示したといえる。また、プロットのばらつきはLIF温度計測の精度に寄るものだと考えられる。本実験系では、直径77 μm の液滴に8.6 Kと高い温度差が作用することから、最大で7.2 nNの駆動力を得ることができた。

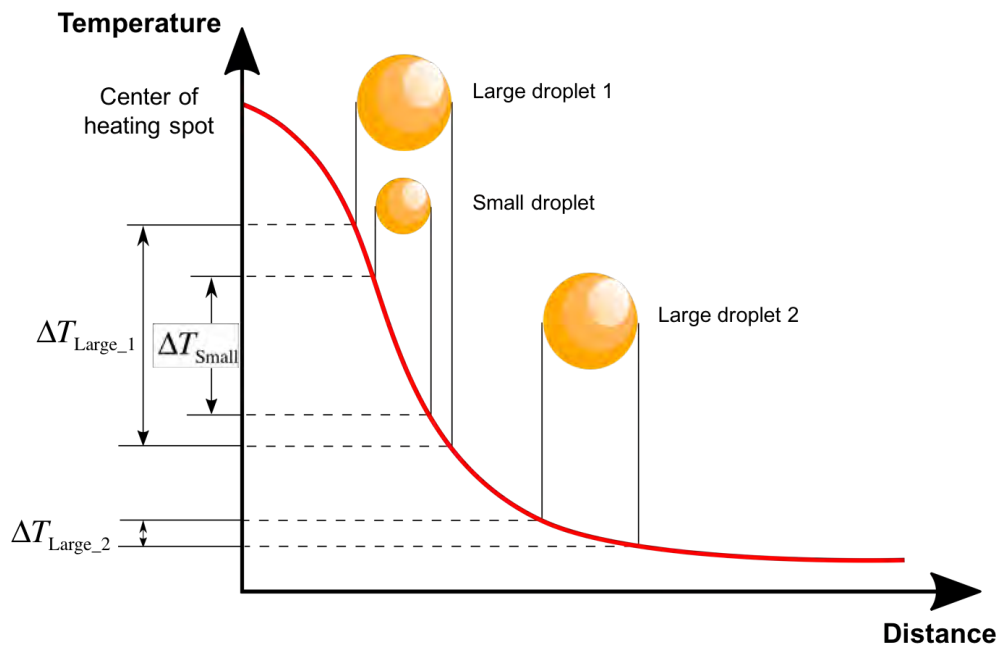


Fig. 5.2 Relation of temperature difference at the both ends of a droplet decided by position and size of the droplet.

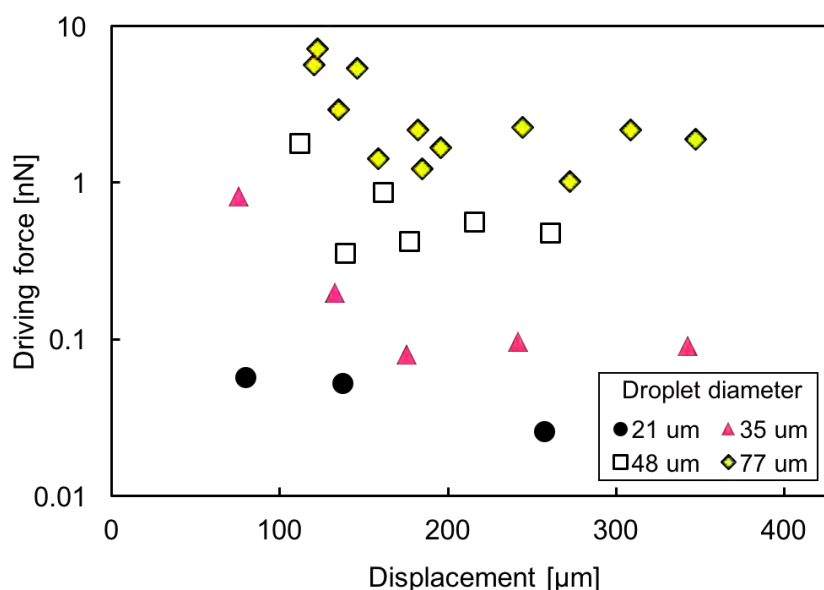


Fig. 5.3 Relation between the spanwise displacement from the heating center and the driving force. A shorter distance and a larger size droplet indicate a stronger manipulation force.

加熱場の温度と液滴サイズが一定であれば、駆動力は液滴の位置により決定する。そこで、YGB理論による駆動力の数値モデルを用いて、レーザー光出力 200 mW の加熱場の中心断面 (Fig. 4.8 を参照) を直径 30 μm の液滴が通過した際に働く駆動力を見積もった。計算結果を Fig. 5.4 に示す。図の横軸は流れ方向を表し、縦軸の符号が正の場合は流れと同方向、負の場合は逆方向に駆動力が作用していることを意味する。グラフから、加熱場 (250–350 μm 付近に存在) の前後で、駆動力の方向が逆転していることがわかる。この傾向は (加熱場から斥力が働く) 実際の液滴挙動と一致することから、数値モデルが操作挙動の理解に有効であるといえる。また、液滴温度の予測により液滴軌道も予測できることから、光の書き込みによる仮想的な流路設計が可能になると考えられる。

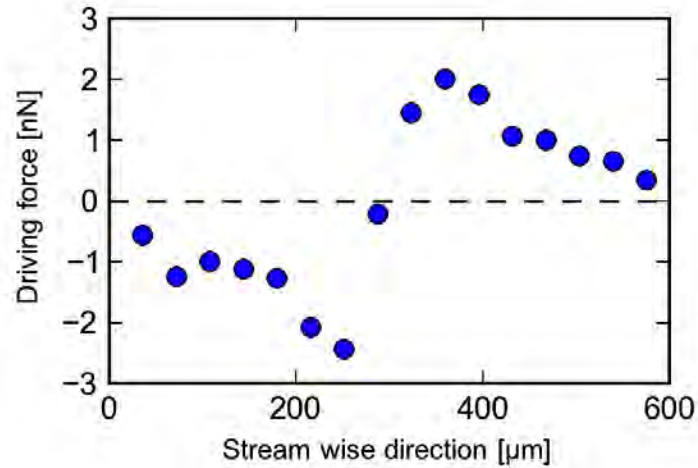


Fig. 5.4 Estimated driving force profile of a 30 μm sized droplet under centerline of temperature field of Fig. 4.8 in the stream wise direction.

5.3 液滴物性による駆動への影響

5.3.1 浮力による影響

重力方向に熱マランゴニ対流が作用する液滴の移動速度 v_{YGB} は, Eq. (5.1) のように熱マランゴニ対流による速度 v_{m} (Eq. (5.2)) と浮力による速度 v_{g} (Eq. (5.3)) の和として表すことができる.

$$v_{\text{YGB}} = v_{\text{m}} + v_{\text{g}} \quad (5.1)$$

$$v_{\text{m}} = \frac{d\lambda_c (\partial\gamma/\partial T) (\partial T/\partial x)}{(2\eta_c + 3\eta_d)(2\lambda_c + \lambda_d)} \quad (5.2)$$

$$v_{\text{g}} = \frac{(\rho_c - \rho_d)gd^2(\eta_c + \eta_d)}{6\eta_c(2\eta_c + 3\eta_d)} \quad (5.3)$$

4 章では, 熱マランゴニ対流による液滴の駆動方向と重力方向が直交する環境下での操作を想定したため, 浮力項を省くことで駆動力を算出した. しかし, 3 次元的なレーザ集光による操作を想定すると, 駆動方向と重力方向が一致した系を考慮する必要があるため, 本項では速度 v_{g} の影響について検討した. 4 章の実験データから算出された, 液滴直径の変化に対する移動速度の比 $v_{\text{g}}/v_{\text{m}}$ を Fig. 5.5 に示す. ここでの密度は, 連続相流体 (水) を $\rho_c = 1000$ $[\text{kg}/\text{m}^3]$ ^[130], 液滴 (オレイン酸) を $\rho_d = 895$ $[\text{kg}/\text{m}^3]$ ^[131]とした. 結果から, v_{g}

が v_m に占める割合は 9.8–13.0 % と少ないことから、熱マランゴニ対流による駆動力の強さが窺える。また、 v_g/v_m は液滴直径に比例するが、温度勾配に対して反比例を示すことから、グラフは増加傾向を示さないといえる。

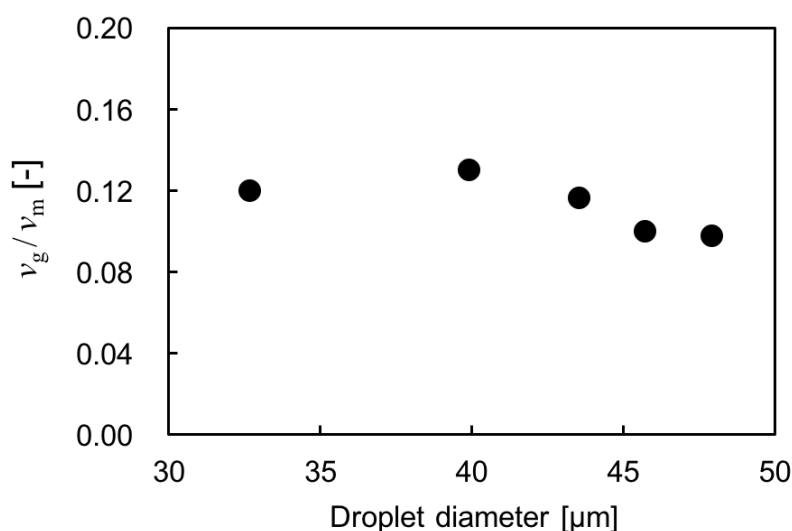


Fig. 5.5 Graph of v_g/v_m affected by buoyancy in the opposite direction of droplet migration by photothermal interfacial flow with independent of the droplet diameter.

5.3.2 粘性率の温度依存性による影響

YGB 理論の駆動力 (Eq. (4.6)) には $\eta/(\eta_c+\eta_d)$ で示される粘性係数を含んでいるが、作動流体の粘性率が温度依存性を有することから、加熱によりその値は温度変化の影響を受けて変化すると考えられる。そこで、温度変化による粘性係数の推移を調査する。作動流体の粘性率の温度依存性について、Fig. 5.6 に水粘性率の温度依存性グラフを、Fig. 5.7 にオレイン酸粘性率の温度依存性グラフをそれぞれ示す。どちらの流体においても、温度上昇に伴う粘性率の下降傾向を確認できる。その値は、20–80 度への温度上昇において、水が 1.0–0.36 mPa·s^[130] で 64%、オレイン酸が 35–6.3 mPa·s^[132] で 82% 下降していた。これらの各温度に対する粘性率を粘性係数 $\eta/(\eta_c+\eta_d)$ に代入した結果を Fig. 5.8 に示す。粘性係数の数値は 1.4%/K の割合で増加し、20–80 度の温度上昇において 91% の上昇を示した。しかしながら、本実験における温度計測では液滴両端の温度差が最大で 8.6 K 以下であることを確認している。そこで、液滴内部の低温部と高温部をそれぞれ粘性係数の基準温度とした場合、それらの誤差は最大で 12.4% となる。よって、(粘性係数が比例する) 駆動力に関しても同様の誤差が生じることから、粘性係数の選定にはどちらの温度を基準とするかが重要となる。

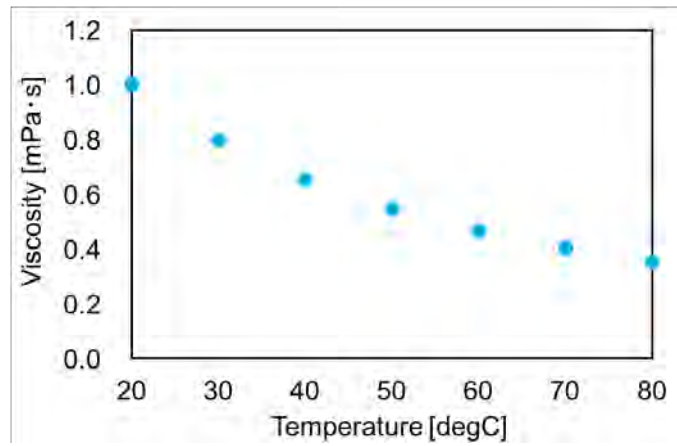


Fig. 5.6 Temperature dependence of viscosity of water.

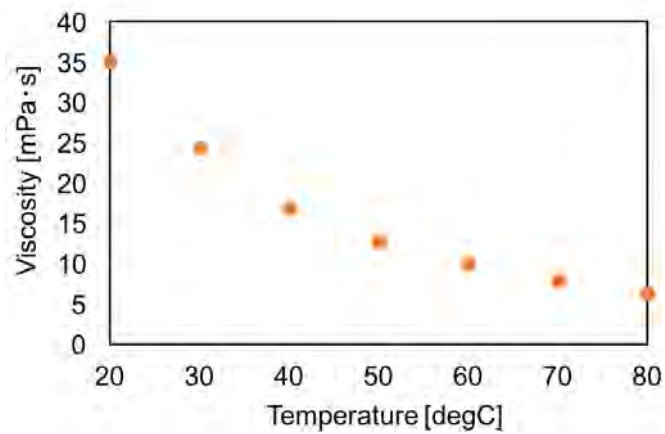
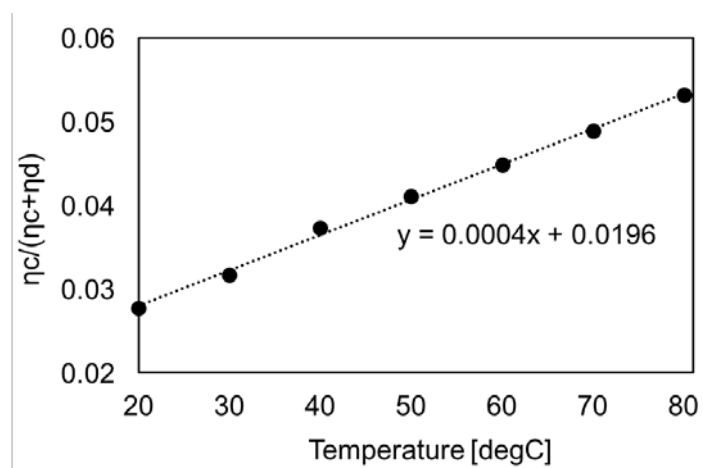


Fig. 5.7 Temperature dependence of viscosity of oleic acid.

Fig. 5.8 Transition of the viscosity term by temperature of the working fluid, which is written as $\eta_c/(\eta_c+\eta_d)$ in the YGB driving force equation (Eq. (4.6)).

粘性係数の選定方法について考察する. Figure 5.9 に示すように本実験では, 水中内の液滴が光熱バルブによる加熱場から影響を受けている. このとき, 水の熱伝導は青色の線で示すような温度分布をとるが, 液滴が存在する場合には液滴内部の熱伝導は橙色の線で示す温度分布となることが考えられる. オレイン酸の油滴である液滴の熱伝導率は $\lambda_d = 0.145 \text{ W}/(\text{m}\cdot\text{K})$ であり, 水の $\lambda_c = 0.6 \text{ W}/(\text{m}\cdot\text{K})$ と比較して 1/4 程度の低さである. ここで, 水-油滴界面での油滴内外の温度及び熱流束が一定であると仮定すると, フーリエの法則から油滴内部の温度勾配は周囲流体の水中よりも急勾配となり, 界面を挟んで不連続となる. しかしながら, 熱容量が非常に小さい微小液滴内部の温度差は微量であり, 水と油滴の温度勾配の違いも少ないといえるため, 液滴両端の温度の平均から求めた中央温度を基準値とした粘性係数の計算が妥当である.

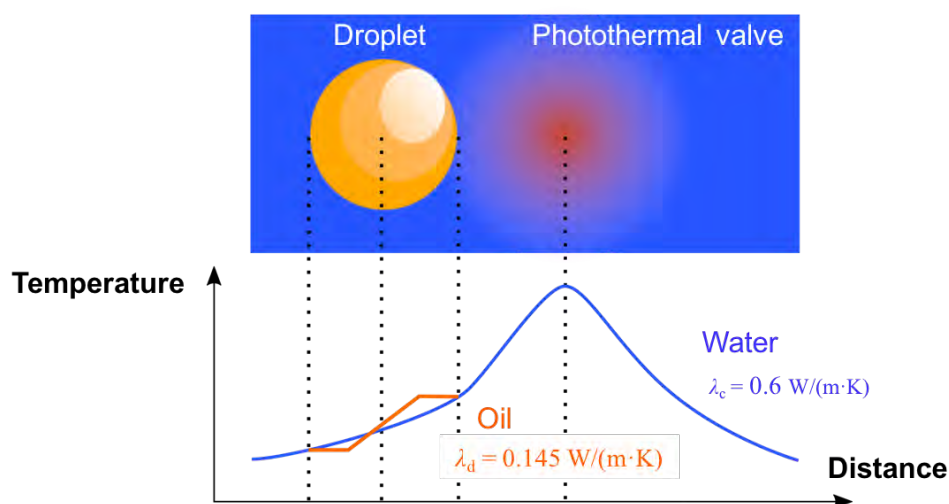


Fig. 5.9 Difference of temperature gradient between water and oil inside a droplet. Temperature gradient of oil at the both ends of the droplet is larger than that of water, because of the low thermal conductivity.

5.4 レーザ光のパルス加熱における時定数の評価

レーザー光のパルス加熱により液滴の軌道を制御する液滴ソートにおいて、加熱場や液滴内部流の立ち上がり時間を調査することは操作特性の評価に繋がる。そこで本項では、Fig. 5.10 に示す、連続相流体にレーザー光が照射されてから液滴が動くまでの三種類の時定数 τ_1 - τ_3 のオーダーを調査する。

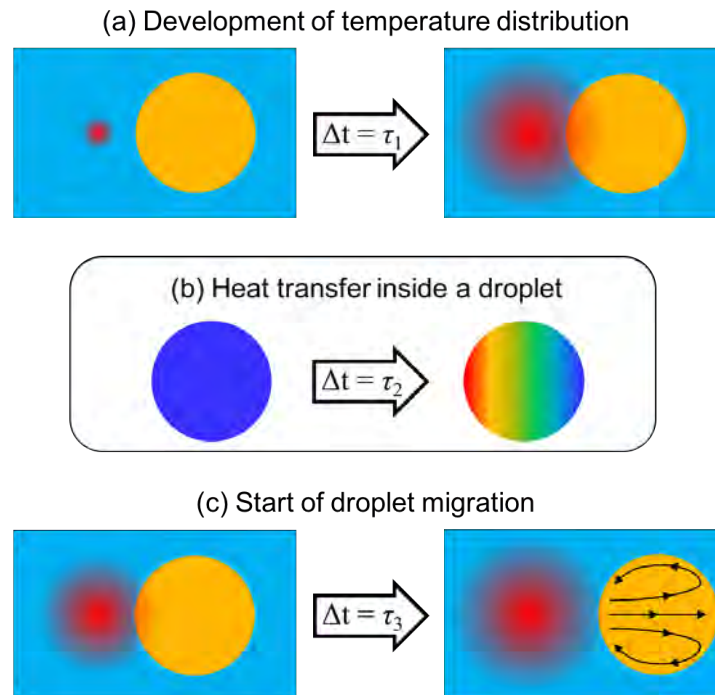


Fig. 5.10 Time constants from start of laser heating to start of droplet migration. (a) When laser is irradiated to the continuous fluid, temperature distribution develops after τ_1 . (b) Because of the temperature distribution in the vicinity of a droplet, heat transfer inside of the droplet occurs in τ_2 . (c) After τ_3 from initiation of interfaced convection, the circulating internal flow inside droplet is developed.

連続相流体にレーザー光が照射されると、光熱効果により光のエネルギーが ns オーダーで熱エネルギーに変換される^[133]。そして、加熱場の核が発達し、 τ_1 [s] 後に定常状態の加熱場となる（熱容量が非常に小さいため温度場の分布が一定領域にとどまる）。また、加熱場の近傍に存在する液滴の内部には、温度勾配が発生する。このときの熱伝導にかかる時間を τ_2 [s] とする。その後、液滴の界面には熱マランゴニ対流が誘起され、それに追従するような流動が内部に発生する。この内部流が 1 サイクル分だけ循環する τ_3 [s] 後に、液滴は動き始める。よって、それぞれの時定数は次のようになる。

1. τ_1 : 加熱始めから加熱場が発達するまで
2. τ_2 : 液滴内部の熱移動が完了するまで
3. τ_3 : 液滴の内部流の発生により駆動するまで

以上の独立した三種類の時定数は、同時に発生するプロセスである。そこで、最大の時定数 $\max \{\tau_1, \tau_2, \tau_3\}$ が、液滴生成における生成時間内に収まれば、パルス加熱による液滴ソートが可能になると考える。よって、液滴が毎分 1000–20000 個の割合で生成すると、3–60 ms 間以内の時定数が要求される。そこで、以下では、時定数 τ_1 – τ_3 の導出方法と物性値表 Table 5.2 から算出したオーダーの評価について記述する。

Table 5.2 Physical property for calculation of the time constants.

Physical property	Emulsion	Symbol	Value	Order	Unit
Thermal diffusivity	Continuous	a_c	0.147×10^{-6}	10^{-7}	m^2/s
Droplet diameter	Dispersed	d	$20\text{--}60 \times 10^{-6}$	10^{-5}	m
Temperature difference		ΔT	0–5	10^0	K
Temperature dependent interfacial tension		$\partial\gamma/\partial T$	0.0719×10^{-3}	10^{-4}	$\text{N}/(\text{m}\cdot\text{K})$
Viscosity	Continuous	η_c	0.000894	10^{-3}	$\text{Pa}\cdot\text{s}$
	Dispersed	η_d	0.0276	10^{-2}	$\text{Pa}\cdot\text{s}$
Thermal conductivity	Continuous	λ_c	0.6	10^0	$\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$
	Dispersed	λ_d	0.145	10^{-1}	$\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$
Drag coefficient by clogging rate		κ	1.5–2.2	10^0	-
Density	Dispersed	ρ_d	895	10^3	kg/m^3
Specific heat	Dispersed	c_d	2884	10^3	$\text{J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$

オーダー評価の前に、本実験では対流物質伝達が働く系となっていることから、レイノルズ数、プラントル数 (Prandtl number), ペクレ数 (Péclet number) といった無次元数を用いた、輸送現象における分子拡散の評価が必要となる。ここでは、液滴操作が開始するまでの時定数を評価することから、静止流体中での (駆動力が働いていない) 静止液滴における上記の無次元数を算出する。プラントル数は流体の粘性拡散と熱拡散の比、ペクレ数は対流と拡散の比を示す。Equation (5.4)にレイノルズ数, Eq. (5.5)にプラントル数, Eq. (5.6)にペクレ数を記す。

$$\text{Re} = \frac{\rho_c v_c d}{\eta_c} = \frac{v_c d}{\nu_c} \quad (5.4)$$

$$\text{Pr} = \frac{\eta_c c_c}{\lambda_c} = \frac{\nu_c}{a_c} \quad (5.5)$$

$$\text{Pe} = \text{Re} \cdot \text{Pr} = \frac{v_c d}{a_c} \quad (5.6)$$

ここで、連続相流体の物性値として、 $\nu_c (= \eta_c / \rho_c)$ は動粘性率、 c_c は比熱、 $a_c (= \lambda_c / (c_c \cdot \rho_c))$ は熱拡散率（温度分布が緩和して熱的な平衡状態となるまでの速さ）である。また、代表速度を連続相流体の流速 v_c としているが、ここでは無限静止流体（連続相流体）から単一静止球（液滴）への熱移動だけを考えるため、 $v_c = 0$ として計算を行う。よって、 $\text{Re} = 0$ 及び $\text{Pe} = 0$ であるから、粘性の影響が慣性よりも支配的で、拡散によるエネルギー伝達が対流よりも強いことがいえる。対して、連続相流体に $v_c = 100$ [mm/s] の流れ（ddPCR における最大流速）が生じている時では、 $\text{Re} = 11.2$ から $\text{Pe} = 70.2$ となるので、静止流体の条件と比べて対流の影響が拡散よりも支配的になることが確認できる。また、プラントル数は $\text{Pr} = 6.28 > 1$ となることから、連続相流体の伝播速度は熱拡散よりも運動量拡散が支配的となる。以上をまとめると、Table 5.3 となる。このことを踏まえた上で、三種類の時定数 τ_1 – τ_3 の各々のオーダー評価について、以下に記述する。

Table 5.3 Parameters in convection mass transfer before the droplet manipulation.

Dimensionless number	Formula	Value	Nondominant	Dominant
Reynolds number Re	$\text{Re} = \frac{\rho_c v_c d}{\eta_c} = \frac{v_c d}{\nu_c}$	0	Inertia	Viscosity
Prandtl number Pr	$\text{Pr} = \frac{\eta_c c_c}{\lambda_c} = \frac{\nu_c}{a_c}$	6.28	Thermal diffusion	Momentum diffusion
Péclet number Pe	$\text{Pe} = \text{Re} \cdot \text{Pr} = \frac{v_c d}{a_c}$	0	Convection	Diffusion

- τ_1 : 加熱始めから加熱場が発達するまで

時定数 τ_1 を求めるために、連続相流体内の加熱場を非定常熱伝導の半無限固体 (semi-infinite solid) 内温度分布として想定する。時間が推移すると、実際の温度分布は、Fig. 5.11(a)のように拡大する。また、Fig. 5.11(b)に示すように、加熱開始時間を $t=0$ とすると、中心温度も時間に対して上昇する。しかし、この温度上昇の割合は無限に増加せず、実際には時間とともに緩やかになり、長時間加熱に対してピーク温度 T_0 に漸近する。この理由は、光熱効果の起きる連続相流体から、(PDMS 及びガラス製の) 流路壁面へと熱が逃げているからである。また、作動流体 (吸収染料濃度 1.0 mM) へのレーザ加熱場 (光出力 8 mW) の立ち上がり時間について、LIF 法を用いた先行研究^[134]においても、長時間加熱による温度変化が極めて少ないことを実証している。

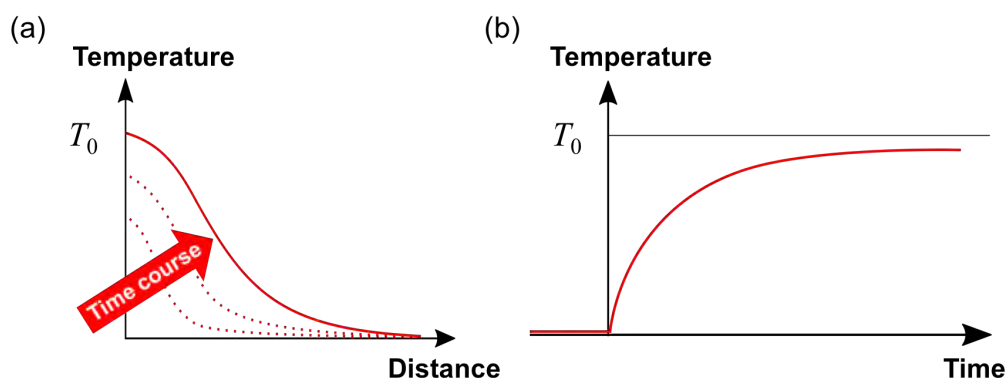


Fig. 5.11 Time transition about development of (a) actual temperature distribution and (b) central temperature in the continuous phase fluid. Temperature rises infinitely when to continue to heat the fluid, but actually the central temperature becomes closer to T_0 as a steady state because of heat loss to walls of a PDMS channel and a glass slide.

Figure 5.11 の温度場の変化は、熱流束を一定とした第二種境界条件での加熱を想定している。ここでは、拡大する温度場における時定数を簡易的に求めるため、加熱温度 T_0 を一定とした第一種境界条件における温度場を考える。初期温度が 0 K で一様な半無限体の $x=0$ での温度が (時刻 $t=0$ で) T_0 となったときの温度分布は Fig. 5.12 のように時間的に推移する。このときの温度分布を表す非定常一次元熱伝導方程式は、Eq. (5.7) で表される。

$$\frac{\partial T}{\partial t} = a_c \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} \quad (5.7)$$

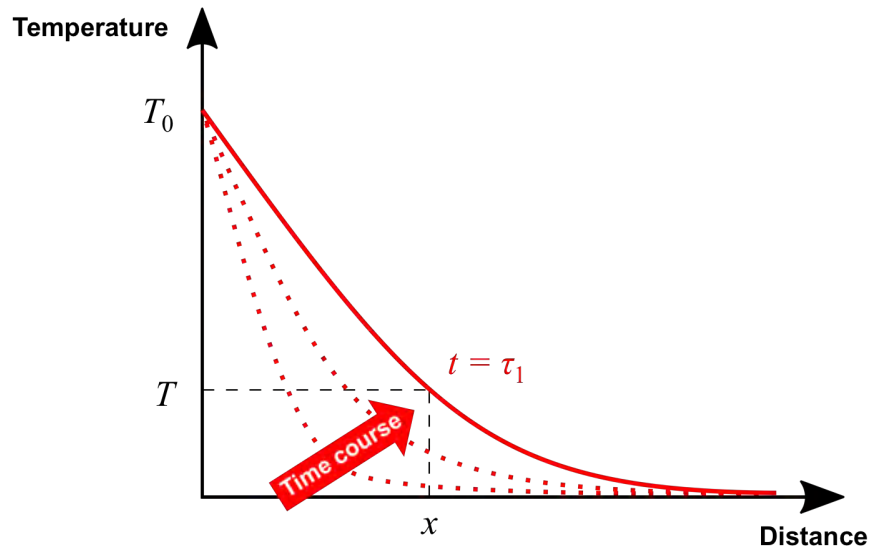


Fig. 5.12 Development of idealized temperature distribution in the continuous phase fluid. The distribution with a peak of temperature rise T_0 develops with the lapse of time and becomes red lined shape with arbitrary temperature T at place x after τ_1 .

τ_1 [s]後に温度分布が Fig. 5.12 の赤色の実線の分布になるまで拡散したとすると, Eq. (5.7)から, 任意の距離 x における温度 T が Eq. (5.8)として導出される.

$$T = T_0 \operatorname{erfc} \left(\frac{x}{2\sqrt{a_c \tau_1}} \right) \quad (5.8)$$

ここで, erfc は相補誤差関数 (complementary error function) と呼ばれ, 誤差関数 erf (error function) を用いて Eq. (5.9)で定義される.

$$\operatorname{erfc}(X) = 1 - \operatorname{erf}(X) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^{\infty} \exp(-\xi^2) d\xi \quad (5.9)$$

τ_1 を導出するために Eq. (5.8)を変形すると, Eq. (5.10)となる.

$$\tau_1 = \frac{x^2}{4a_c} \left[\operatorname{erfc}^{-1} \left(\frac{T}{T_0} \right) \right]^2 \quad (5.10)$$

2章の Fig. 2.16 で示した LIF 法による加熱場の実測データを用いて, Eq. (5.10)における τ_1 を算出する. 算出には, レーザ光出力 10 mW 時での分布を

用いるが、この理由は 10 mW においても液滴操作が可能であることを確認しているためである（ソート率が低い原因は、分岐流路でスラグ流となり圧力が上昇するため）。理想的な温度分布は半径方向に対称なガウス分布 (Gaussian distribution) とみなせるため、頂点 T_0 の $1/e$ となる T の位置でのガウス半径を x とする。これを実測の温度分布に当てはめると、 $T_0 = 44.6$ [K]、 $T = (1/e) T_0 = 16.4$ [K]、 $x = 19.2$ [μm] となり、また、水 (1 atm, 25 °C) の熱拡散率^[135]は $a_c = 0.147$ [mm^2/s] であるから、 τ_1 は Eq. (5.11) のように算出される。

$$\tau_1 = \frac{(19.2 \times 10^{-6})^2}{4 \times 0.147 \times 10^{-6}} \left[\text{erfc}^{-1} \left(\frac{16.4}{44.6} \right) \right]^{-1} = 0.98 \times 10^{-3} \sim 10^{-3} [\text{s}] \quad (5.11)$$

算出結果から τ_1 は ms オーダーとなり、液滴ソートのタイムレンジに対応しているといえる。また、先行研究^[134]においては、ピーク温度の発達時間が 10 ms 以下であることを実験的に示していることから、上述の算出法は妥当であると考えられる。

- τ_2 : 液滴内部の熱移動が完了するまで

時定数 τ_2 は、液滴内部の (対流熱伝達と熱伝導のどちらの影響も含む) 熱移動に有する時間である。ここでは、液滴が十分に小さいため、液滴内の温度分布を無視して熱容量だけを集中系として取り扱う集中熱容量モデル (lumped capacitance model) を考える。質量 m_d 、比熱 c_d の液滴が周囲温度 T_c (定常状態なので定数) の連続相流体中にさらされることで、液滴内部温度が T_d (時間 t の関数) となる場合を想定する。液滴温度の熱移動方程式は、単位時間あたりの熱移動量を左辺とする Eq. (5.12) から得られる。

$$m_d c_d \frac{dT_d}{dt} = \text{Nu} \pi \lambda_c d (T_c - T_d) \quad (5.12)$$

ここで、Nu は対流による熱伝達と静止流体の熱伝導の比率を示すヌセルト数 (Nusselt number)、 λ_c は連続相流体の熱伝導率である。また、 $m_d = \pi \rho_d d^3 / 6$ であるので、Eq. (5.12) は Eq. (5.13) として書き換えることができる。

$$\frac{dT_d}{dt} = \left(\frac{\rho_d c_d d^2}{6 \lambda_c \text{Nu}} \right)^{-1} (T_c - T_d) \quad (5.13)$$

Nu は、レイノルズ数 Re とプラントル数 Pr を含むことで Eq. (5.14) として記述される。この式は、液滴（球体）が一樣な流れの中にある場合、200 以下の Re または 250 以下の Pr の条件でのみ成立する、ランツ・マーシャルの式 (Ranz-Marshall correlation) と呼ばれる^[136]。

$$Nu = 2 + 0.6Re^{1/2}Pr^{1/3} \quad (5.14)$$

よって、連続相流体の流れがないとすると $Re = 0$ より $Nu = 2$ となる。また、ヌセルト数が 2 以上である理由としては、温度差や濃度差による流体の密度変化により球周囲に対流が生じることが挙げられる^[137]。また、温度挙動の応答性の速さは、液滴内部の熱応答時間 (thermal response time) τ_T によって決まる。連続相流体中に存在する直径 d の液滴内部における熱応答時間は、Eq. (5.15) で表される^[138]。

$$\tau_T = \frac{\rho_d c_d d^2}{6\lambda_c Nu} \quad (5.15)$$

よって、Eq. (5.15) を用いて、Eq. (5.13) は Eq. (5.16) として表される。

$$\frac{dT_d}{dt} = \frac{T_c - T_d}{\tau_T} \quad (5.16)$$

Equation (5.16) は、 T_d の t に対する 1 階線形常微分方程式 Eq. (5.17) で示される。

$$\frac{dT_d}{dt} + \frac{1}{\tau_T} T_d = \frac{1}{\tau_T} T_c \quad (5.17)$$

Equation (5.17) の両辺を t について積分し、 $T_c = \text{const.}$ かつ境界条件 $t = 0$ で $T_d = T_{d0}$ (室温での液滴温度) とすると、Eq. (5.18) が導出される。

$$T_d - T_{d0} = (T_c - T_{d0}) \left(1 - e^{-t/\tau_T}\right) \quad (5.18)$$

さらに、Eq. (5.18) を時刻 t について整理すると、Eq. (5.19) となる。

$$t = \tau_T \ln \left(\frac{T_c - T_{d0}}{T_c - T_d} \right) \quad (5.19)$$

上式の t を求めるためには各温度の情報が必要となるが、実験において液滴内部の温度を計測できず、連続相流体の温度を一定とみなすこともできないため、ここでは Eq. (5.15) で示した熱応答時間を時定数 τ_2 として算出する。Equation (5.15) に $Nu = 2$ 及び各物性値 (Table 5.2) を代入して求めると、 τ_2 は Eq. (5.20) となる。

$$\tau_2 = \frac{\rho_d c_d d^2}{12 \lambda_c} = \frac{895 \times 2884 \times (100 \times 10^{-6})^2}{12 \times 0.6} = 3.58 \times 10^{-3} \sim 10^{-3} [\text{s}] \quad (5.20)$$

また、連続相流体が 100 mm/s の速度で流れているとすると $Re = 11.2$ より $Nu = 5.7$ となり、熱伝達の影響が加わるので熱応答時間が $\tau_2 = 1.26 \times 10^{-3} [\text{s}]$ と短くなる。以上から、 τ_2 は ms オーダーであり、パルス加熱による加熱場の発達時間 τ_1 よりも長い時間で液滴内部の熱移動が発達することを確認した。

- τ_3 : 液滴の内部流の発生により駆動するまで

時定数 τ_3 は、液滴内部の温度勾配により内部流動が発生し、液滴が駆動するまでの発達時間を指す。内部流動は Fig. 5.13(a) のような循環流動となるが、ここでは発達時間のオーダー評価にとどまるので、複雑な構造を数式化する必要はないと考えられる。そこで、発達時間の算出法として2種類の解法を提案する。1つ目は、内部流動は界面のずり速度 (せん断速度) によって引き起こされるため、Fig. 5.13(b) のようなずり速度の流速分布における、せん断応力の発達に要する時間を考える。2つ目は、液滴基準ではなく周囲流体を基準に内部流動を相対的に観測することで、Fig. 5.13(c) のようなストークス流を仮定し、最大の中心速度 u から循環流動の発達に要する時間を考える。

1つ目の解法は、せん断応力の発達時間を考える方法である。循環流動が界面のずり速度によって引き起こされるとすると、Fig. 5.14(a) のようなクエット流れ (Couette flow)^[136] を仮定することができ、界面に作用するせん断応力 σ は、界面に作用する相対ずり速度 u を用いて Eq. (5.21) で示される。

$$\sigma = -\eta_d \frac{u}{(d/2)} \quad (5.21)$$

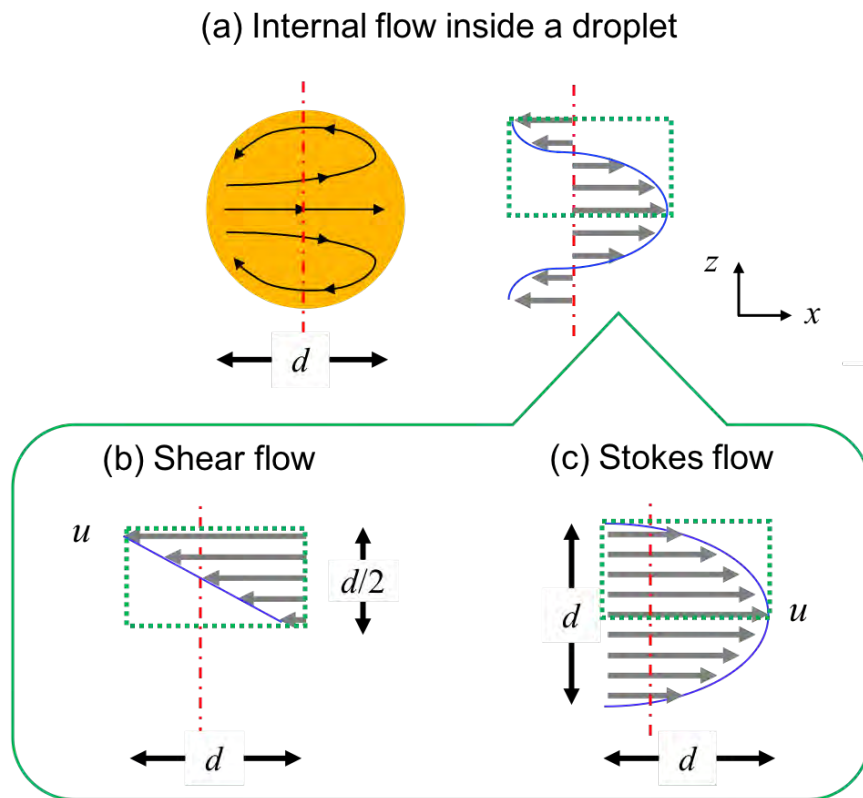
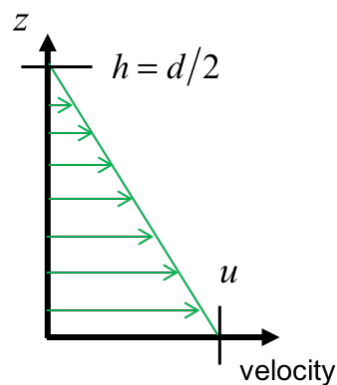


Fig. 5.13 Two solutions of (a) internal flow inside of a droplet for leading the equation of the time constant τ_3 . The flow can be assumed as (b) shear flow or (c) Stokes flow, because the flow direction is relatively changed when droplet migration is observed from the outside.

(a) Couette flow



(b) Rayleigh's problem

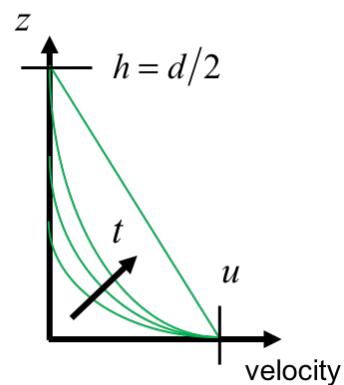


Fig. 5.14 Solution of shear flow of stationary-state and nonstationary-state. Stationary-state shear flow can be calculated from (a) Couette flow, and Nonstationary-state shear flow can be calculated from (b) Rayleigh's problem.

しかしながら、Eq. (5.21)のクエット流れは定常状態を示すため、流れの発達に要する時間を算出することはできない。そこで、非定常状態を想定したレイリー問題 (Rayleigh's problem)^[136]を導入する。レイリー問題とは、壁面をある瞬間から突然一定の速度 u で動かした場合に流体中に形成される非定常な流速分布を求める問題であり、その際の流速分布の発達は Fig. 5.14(b)のようになる。また、レイリー問題におけるせん断応力 σ は Eq. (5.22)で示され、時間 t を含む関数であることが確認できる。

$$\sigma = -\sqrt{\frac{\rho_d \eta_d}{\pi}} (u/2) t^{-1/2} \quad (5.22)$$

上記のレイリー問題における非定常状態の流速分布が定常状態のクエット流れに向かうまでの時間は、すなわち、せん断応力の発達時間ととらえることができる。よって、Eq. (5.21)-(5.22)のせん断応力 σ を同値とすると、時間 t をせん断応力の発達時間 τ_3 として、Eq. (5.23)に示す式を導くことができる。

$$\tau_3 = \frac{\rho_d (d/2)^2}{\pi \eta_d} = \frac{895 \times (50 \times 10^{-6})^2}{\pi \times 0.0276} = 25.8 \times 10^{-6} [\text{s}] \sim 10^{-5} [\text{s}] \quad (5.23)$$

以上より、界面流動による速度のみを仮定して算出した時定数 τ_3 は数十 μs オーダーであり、他の時定数と比較して、非常に短時間で流動が発達することを確認した。

2 つ目の解法は、内部流動をストークス流と仮定した際の発達時間を考える方法である。最大流速 u の導出には、Eq. (5.24)に示す、ナビエ・ストークス方程式 (Navier-Stokes equation)^[70, 137] を導入する必要がある。ここでは、非圧縮性を無視しており、レイノルズ数が1よりも十分に低いため、単位体積あたりの駆動力 (体積力 $[\text{N}/\text{m}^3]$) を示す外力項 f の影響も少ないと考えられる。

$$-\frac{\partial p}{\partial x} + \eta \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} + f = 0 \quad (5.24)$$

Equation (5.24)を2階積分により直接解くためには2つの境界条件 (界面近傍での速度と速度勾配) を必要とする。そこで、ここではスケーリング則 (べき乗則) の形で書き下した Eq. (5.25)について、内部流速のオーダーを導出す

る。また、液滴の内部流の条件と対応させるために、圧力 p は液滴内部のラプラス圧 Δp 、距離 x はラプラス圧の作用する距離 d 、距離 z は液滴中心の位置で $d/2$ 、粘性 η は液滴の粘性 η_d 、外力項 f は YGB 理論の駆動力 F_{YGB} を液滴体積で除した体積力とした。

$$-\frac{\Delta p}{d} + \eta_d \frac{u}{(d/2)^2} + \frac{F_{YGB}}{(\pi d^3/6)} = 0 \quad (5.25)$$

ストークス流の流速の導出に必要な因子は、Eq. (5.25) から、ラプラス圧 Δp と駆動力 F_{YGB} であることがわかる。ラプラス圧は液滴前後の曲率半径に作用する界面張力の和であるため、フォトサーマル界面流れが誘起された液滴では Eq. (5.26) のように温度差による界面張力を含む式として表される。また、簡単のため駆動力は Eq. (5.27) のように、物性値による係数のオーダーを予め計算したものを用いる。

$$\Delta p = \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \left(\frac{4}{d} \right) \Delta T \quad (5.26)$$

$$F_{YGB} = \frac{\pi \eta_c \lambda_c \kappa}{(\eta_c + \eta_d)(2\lambda_c + \lambda_d)} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \Delta T d \sim 10^{-1} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \Delta T d \quad (5.27)$$

上式 Eq. (5.26)-(5.27) を Eq. (5.25) に代入すると、Eq. (5.28) が導かれる。

$$-\left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \left(\frac{4}{d^2} \right) \Delta T + \eta_d \frac{u}{(d/2)^2} + \frac{6}{\pi d^3} \left\{ 10^{-1} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \Delta T d \right\} = 0 \quad (5.28)$$

さらに、ストークス流の流速 u についてまとめると Eq. (5.29) となり、右辺の単位が [m/s] となることも確認できる。

$$u = \frac{d^2}{4\eta_d} \left\{ \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \left(\frac{4}{d^2} \right) \Delta T - \frac{6 \times 10^{-1}}{\pi d^3} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \Delta T d \right\} = \frac{\Delta T}{\eta_d} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right) \left(1 - \frac{1.5 \times 10^{-1}}{\pi} \right) \quad (5.29)$$

温度勾配により発生した内部流動により液滴が駆動するまでの時間 τ_3 は、液滴内部の循環流が 1 サイクルだけ循環する時間となる。そこで、循環流の相

対速度であるストークス流れでは、距離 d (液滴直径) だけ流体が移動したことと同意となるから、流速 u は時定数 τ_3 を用いて Eq. (5.30) で表される。

$$u \sim \frac{d}{\tau_3} \quad (5.30)$$

よって、Eq. (5.29)-(5.30) から u を消すことで時定数 τ_3 を表すと、Eq. (5.31) のように整理できる。

$$\tau_3 \sim \frac{d}{u} = \frac{\eta_d d}{\Delta T} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right)^{-1} \left(1 - \frac{1.5 \times 10^{-1}}{\pi} \right)^{-1} \sim \frac{\eta_d d}{\Delta T} \left(\frac{\partial \gamma}{\partial T} \right)^{-1} \quad (5.31)$$

Table 5.2 の物性値を代入して Eq. (5.32) のように計算すると、時定数 τ_3 が ms オーダーであり、液滴ソートに対応することがわかる。

$$\tau_3 \sim \frac{0.0276 \times (100 \times 10^{-6})}{5} (0.0719 \times 10^{-3})^{-1} = 7.68 \times 10^{-3} \sim 10^{-3} [\text{s}] \quad (5.32)$$

以上より、最大の時定数 $\max \{ \tau_1, \tau_2, \tau_3 \}$ である τ_3 は 10 ms 以下であることから、毎分 1000–6000 個の液滴生成 (時定数は 10–60 ms 以内に収まればよい) では考慮する必要がないことを確認した。しかし、毎分 20000 個レベルの超高速な生成 (時定数を 3–10 ms 以内に収める必要がある) では影響を及ぼす可能性がある。この改善策としては、高い熱拡散率の溶液を連続相に用いるか、液滴の熱容量を小さくすることで、時定数をより短くできると考えられる。

5.5 他の操作手法との比較と適応分野

最後に、本手法の駆動力を他の手法と比較し、その適応分野について考察する。駆動力を比較する際には、操作対象のサイズが異なるため、サイズの影響を考慮しつつ比較を行う。そこで、本手法と他の手法の単位長さあたりの駆動力 (駆動力を操作対象サイズで除したもの) をまとめて Fig. 5.15 に示す。ここで、液液界面での操作が可能な他の手法として、光ピンセット^[52, 139]、光誘起 DEP^[41]、表面弾性波^[140]、磁気ピンセット^[139, 141]を採用している。グラフから、本手法が極めて強い駆動力を有しており、他の手法ではカバーできない駆動力レンジでの操作が可能であることを確認できる。また、Fig. 5.16 に示

すグラフでは、直径 $50\ \mu\text{m}$ の液滴に作用する各種操作手法の駆動力を比較している。1–100 nN オーダーの駆動力を有する本手法の駆動力は非常に強く、高速で流れる液滴に対しても十分な性能を期待できることから、液滴操作の応用先を拡張できる可能性を示唆しているといえる。

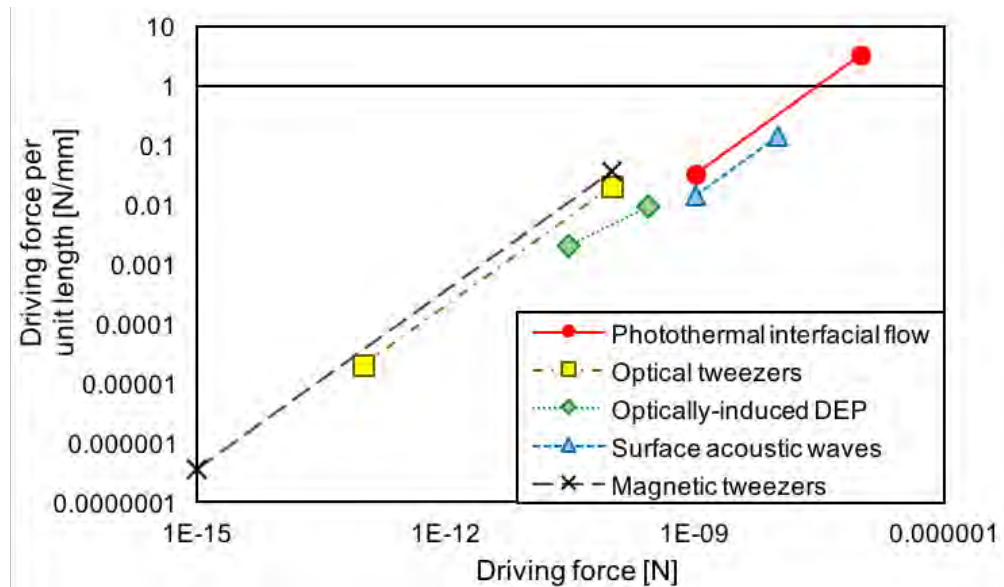


Fig. 5.15 Comparative evaluation of driving force per unit length by the photothermal interfacial flow, the optical tweezers^[52, 139], the optically-induced DEP^[41], the surface acoustic wave^[140], and the magnetic tweezers^[139, 141].

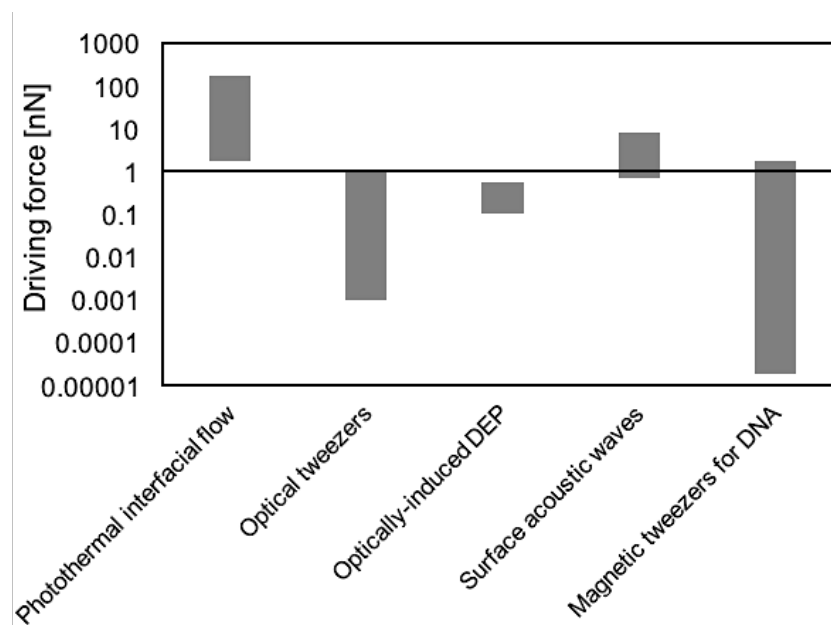


Fig. 5.16 Comparative evaluation of each driving force exerting on a droplet with $50\ \mu\text{m}$ same diameter.

適応分野を考察する前に、操作可能な液滴サイズと移動速度のレンジを無次元数により判定する。この操作が可能であるという定義としては、高速に流れる液滴が変形せずに操作できることを指す。液滴の変形量は、界面張力・重力・流れによる動圧といった3種類の力の釣り合いによって決定され、ボンド数 (Bond number) とウェーバー数 (Weber number) を算出することで評価できる。Equation (5.33)に示すボンド数は、液滴が球形を保つ時の浮力と界面張力の比を、Eq. (5.34)に示すウェーバー数は、液滴外部流れの動圧 (周囲流体や本手法から液滴が受ける慣性力) と界面張力の比をそれぞれ表す。

$$\text{Bo} = \frac{(\rho_c - \rho_d)gd^2}{\gamma} \quad (5.33)$$

$$\text{We} = \frac{\rho_d d^2 v_{\text{drag}}}{\gamma} \quad (5.34)$$

それぞれの無次元数が液滴の直径 d と移動速度 v_{drag} に依存することを確認できることから、Fig. 5.17 では2つの無次元数の液滴直径に対する依存性を、Fig. 5.18 ではウェーバー数の移動速度に対する依存性を算出した結果を示している。Figure 5.17 では、直径 300 μm 以上でボンド数が1を超えることで浮力が界面張力に勝り、液滴形状が歪む可能性が高い。よって、液滴操作では直径 300 μm より小さい液滴の使用が望ましいといえる。また、Fig. 5.18 では、直径 100 μm の液滴において、速度 35 mm/s 以上でウェーバー数が1を超え、慣性の影響が顕著となる。よって、周囲流体からの抗力によって液滴形状が歪むことが考えられることから、より遅い速度で液滴を操作する必要がある。しかしながら、液滴サイズを小さくすると、曲線が下降することで界面張力の影響が顕著となる領域が増えていくことがわかる。また、直径 10 μm の液滴では、ddPCR の高速度 100 mm/s でもウェーバー数が1を下回ることから、小さい液滴ほど高速操作に対応できるといえる。

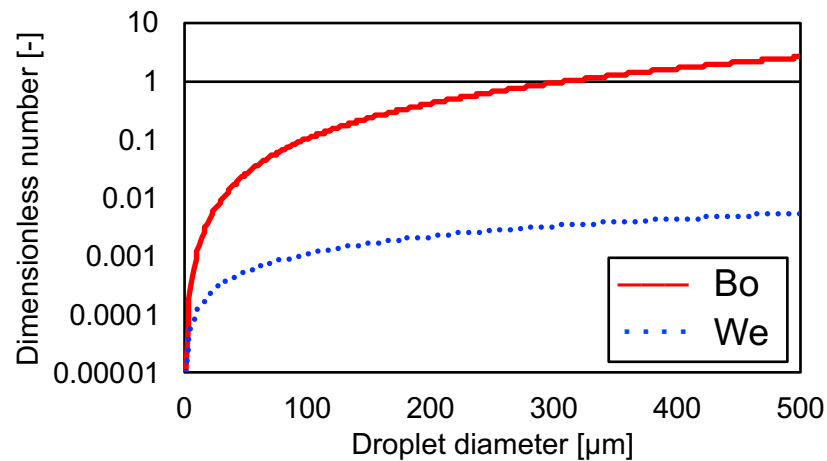


Fig. 5.17 Bond number and Weber number with dependence of droplet diameter. From Bond number, buoyancy effect is confirmed to be significant above the droplet diameter with 300 μm .

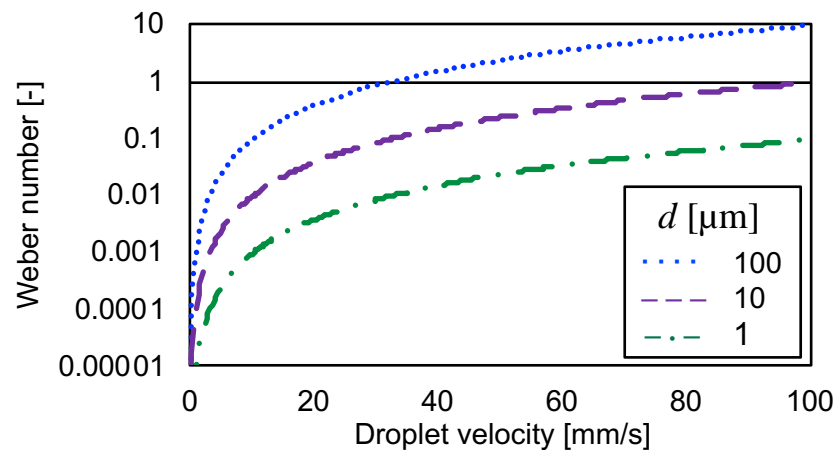


Fig. 5.18 Weber number with dependence of droplet velocity. When droplet diameter is 100 μm , inertial effect is confirmed to be significant above the velocity with 35 mm/s. However, droplets respond to higher manipulation as the diameter becomes smaller.

本操作手法の適応分野は ddPCR のみならず、様々な操作用途に適していると考えられる。例えば、fL-pL サイズの液滴が操作可能な光ピンセット^[51-55]では、液滴内部に内包できるサンプルが 1 μm サイズ以下の DNA やウイルス等に限られる。しかし、本手法では Fig. 5.19 に示すように 10–100 μm オーダー、すなわち、pL- μL サイズの液滴が操作可能であるため、 μm オーダーの大腸菌から 100 μm オーダーの単細胞生物まで幅広いサイズレンジのサンプルを内包できる。しかしながら、液滴の熱容量が非常に低いため、サンプルには温度に強いものを選定する必要があるといえる。

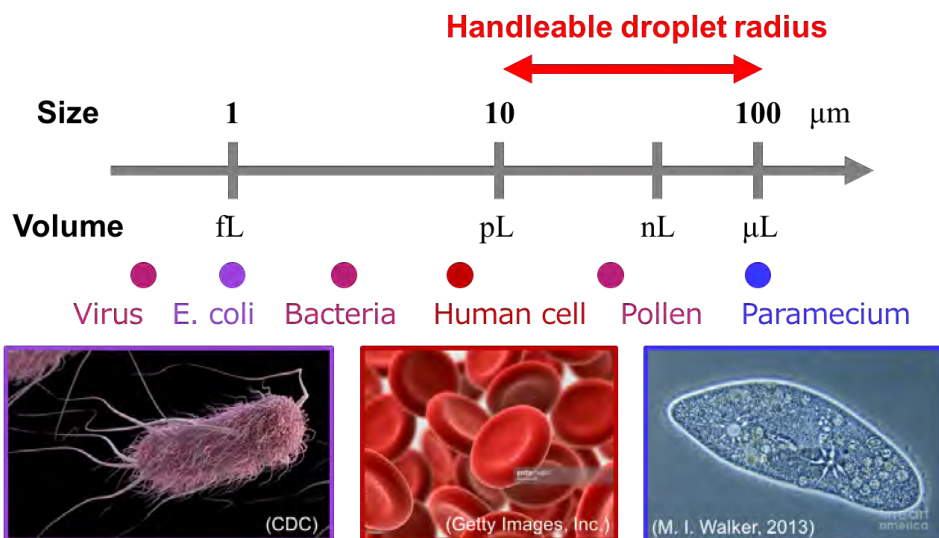


Fig. 5.19 Size comparison of samples for involving of a fL–μL sized droplet.

5.6 結言

駆動力と操作特性の評価に関して、以下の知見を得た。

1. 一定の光出力下では、液滴のサイズと位置が駆動力に影響する。
2. 浮力と粘性率の温度依存性といった液滴物性も駆動力に影響を及ぼし、どちらも約 10% 程度の誤差を有する。
3. 液滴ソートにおける時定数 (加熱場や液滴内部流の立ち上がり時間) は ms オーダーであることを数式から導けた。
4. 本操作手法と他の操作手法において、同サイズの液滴に作用する駆動力を比較した結果、本手法が最も強い駆動力を有する。

6. 結論

6.1 結論

本研究では、フォトサーマル界面流れ (photothermal interfacial flow) と呼ばれる光誘起界面流れを利用した非接触な液滴操作法を開発し、その操作特性や駆動力を調査することで、マイクロ・ナノ・ピコリットルの幅広いサイズの液滴に対応した操作法であることを明らかにした。本章では、これまでの各章より得られた知見を総括して、本論文の結論とする。

1 章では、本研究における研究背景と既存の各種液滴操作法について述べた。その現状から見えてくる、混相流型マイクロ流体デバイス内で液滴を扱う上で求められる操作から本研究の説明へと展開し、操作における光や界面流れの有効性について研究例とともに紹介した。また、ダウンサイジングに伴い顕著となる界面現象についても、その原理とともに記載した。

2 章では、レーザ光の光熱効果から誘起されるフォトサーマル界面流れを用いて実施された、混相流型マイクロ流体デバイス内での液滴のソーティングについて記載した。この液滴ソートでは、ddPCR 等の分野における不良サンプルや特定ウイルスを含む液滴の仕分けを想定している。そこで、液滴ソートと温度場の同時観測が可能なレーザ誘起蛍光法を取り入れた計測システムを構築し、レーザ光照射の光出力に依存する液滴のソート率を、光熱により発生した温度場という観点から調査した。実験では、液滴操作時の温度場をレーザ誘起蛍光法 (LIF 法) により計測し、得られた可視化画像と液滴の軌道を比較することで両者の関係性を結びつけた。また、分岐流路における液滴のソート率の向上には、液滴に作用する温度勾配や液滴形状による背圧上昇などを考慮する必要があることがわかった。

3 章では、液滴の駆動因子を数式的に導き、2 章で得られたデータを用いてソート特性の定量的な考察を試みた。液滴の駆動が連続相流体から抗力を

受けることで誘発されるという発想のもと、Hadamard-Rybczynski の式から駆動力の依存因子を導いた。また、その際の駆動速度は、熱マランゴニ対流による界面流動速度から導出できると考え、依存因子を含めた形で、駆動力を記述する式を導いた。そこから、駆動力は、液滴の温度勾配と表面積に依存する可能性が示唆された。さらに、2章で得られた可視化画像と液滴軌道の両実験データを駆動力の比例式に代入することで、ソート特性が液滴温度と加熱場-液滴の位置関係によって決定することを定量的に示した。

4章では、液滴サイズが液滴操作に影響することを実験的に示し、駆動力を定量的に導いた。液滴のサイズや速度に適応した液滴操作法を選定し、液滴の軌道を設計するにあたっては、予め駆動力を見積もっておく必要がある。そこで、熱マランゴニ対流による気泡の駆動速度を求めた YGB 理論を導入することで、駆動力の理論値を算出した。算出に必要な、界面張力温度依存性や液滴両端の温度差といった各種パラメータは実験的に取得された。また、得られた駆動力の妥当性を検証するために、レーザー光照射による液滴の捕捉実験から求まる駆動力の実験値と比較検証した。両者の比較から、理論値が液滴捕捉による実験値とも良い一致を示し、その値は数 nN 程度であることが判明した。

5章では、レーザー光照射による連続的またはパルス的な加熱を想定した実際の操作に向けて、駆動力と操作特性について調査した。そこで、一定のレーザー光出力により液滴を駆動させる場合では、液滴-加熱場間距離と液滴サイズに対する駆動力の依存性を確認した。また、浮力と粘性率の温度依存性といった液滴物性も駆動力に影響を及ぼし、どちらも約 10% 程度の誤差を有することがわかった。また、パルス加熱における加熱場や液滴内部流の立ち上がり時間 (時定数) を理論的に導出した結果、数 ms 程度となり、ddPCR の液滴ソートにも対応できる可能性を示した。本操作手法と他の操作手法において、同サイズの液滴に作用する駆動力を比較した結果、本手法が最も強い駆動力を有しており、高速に流れる液滴操作にも対応できることを示した。また、pL- μ L サイズの液滴が操作可能であるため、数 μ m の大腸菌から数 100 μ m の単細胞生物まで幅広いサイズのサンプルを内包できる。

6.2 今後の展望

● デバイス設計の指針について

本研究で実施された混相流型マイクロ流体デバイス内での液滴操作について、現状のデバイスにおける課題とデバイス設計の指針を記述する。現状の課題としては、液滴の流路壁面接触を防ぐこと、抗力係数 κ の影響を抑えること、が挙げられる。これらの改善策として、壁面接触を防ぐためには、液滴の流れ方向と重力方向の向きを揃えることで浮力による液滴の浮上を抑えることができる。さらに、親水性の高いガラス流路を利用すれば、オレイン酸液滴が流路に接触したときに生じる壁面吸着の影響を低減できると考えられる。実際に、流路が彫られたラバーシート（高さ $50\ \mu\text{m}$ ）を2枚のスライドガラスで挟んだデバイスを用いた、液滴操作の予備実験においても、操作性が向上することを確認した。また、抗力係数 κ の影響を抑えるためには、液滴よりも十分に大きな流路を利用する必要がある。さらに、レーザ加熱場を縮小することで、局所温度場の温度勾配が上昇し、数 μm の小さな液滴に対して高い温度差を与えられることで操作が可能となる。

● 空間光位相変調器を利用した光パターンの形成

レーザ光を利用している本操作法の最大の利点は、光により形成した仮想的な流路を書き込むことで液滴軌道を制御できる点にある。そこで、筆者らの先行研究^[147]においても、フォトマスクを用いた縮小露光光学系を通して形成された光パターンによって、多彩な操作を示してきた。しかし、液晶パネルを用いて可変的に光パターンを形成できる空間光位相変調器を利用することで、よりフレキシブルな操作が可能になる。空間光変調器 (SLM: spatial light modulator) は、光の位相・偏波面・振幅・強度・伝搬方向などの空間分布を変調できるデバイスで、空間光位相変調器 (LCOS-SLM) は、反射型液晶マイクロディスプレイにより光の位相をリアルタイムに変調できる^[148]。筆者らは、PLUTO (Holoeye)^[149] 及び LCOS-SLM X10468 (Hamamatsu)^[148] といった製品を検討したが、位相変調された光パターンを顕微鏡内に取り込むシステムの構築やゼロ次光の排除といった課題が残っている。これらの改善により、電子タブレット上での液滴操作も実現できると考えられる。



Fig. 6.1 Laser patterns by reflection of the red diode laser beam on the LCOS-SLM.

本操作法は、試薬・細胞を扱う医療・生物学の現場で求められることから、液滴内部試料に対して低損傷なシステムへと改善していく必要がある。以下に、液滴操作の汎用性を向上させる手段として、今後の課題と展望を述べる。

- 多相液滴生成デバイスによる内包試料の汎用性の向上

本研究では、O/W型エマルションが生成可能な液滴生成デバイスを用いたことで油滴の操作を実施したが、油滴に細胞や試薬を内包することは現実的でないといえる。そこで、多種類の試料を液滴に内包できる多相液滴生成デバイス^[142-146]を利用することで、汎用性が向上すると考えられる。多相液滴生成デバイスには、T-junction型^[142]やflow-focusing型^[143]のデバイスを複合したものと、チューブを組み合わせたaxi-symmetric system^[144]があり、どちらも三相界面を取り扱う液滴生成に適している。筆者らの先行研究^[104]においても、W/O/W型液滴生成デバイスの開発を試みたが、水滴生成のための流路の疎水処理により油滴が流路に付着する課題があった。また、Fig. 6.1にはG/O/W型の気泡生成デバイスの観察結果を示すが、気泡外部の油膜形成が安定しないことが確認できる。そこで、油滴と水滴または気泡を同時に生成するために、流路表面に μm 単位での表面処理（親・疎水処理）が必要となる。

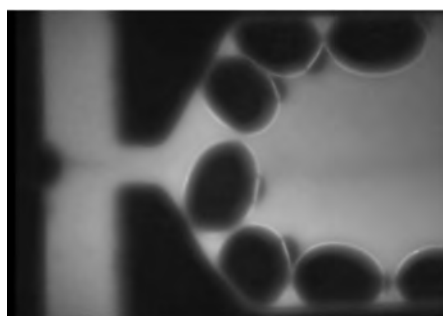


Fig. 6.2 Observation result of G/O/W multiphase emulsion generation in previous research^[104]. Oil film can't involve an air bubble at the time of bubble generation.

- W/O型エマルションでの水滴操作

本研究での液滴操作はO/W型エマルションであるが、W/O型エマルションで同様の操作性能を実現できれば、適用分野の汎用性がより高くなると考えられる。しかし、その実現には多くの課題がある。まず、(水滴に斥力を作用させるように)界面張力温度依存性が負であり、かつ、水に不溶な連続相溶液を選定する必要がある。また、その溶液へのレーザー光による光熱効果(加熱場を形成する熱拡散の距離と時間)が、操作に適切かどうかを溶液内の熱移動から再検討する必要がある。水滴操作においては、水滴を蒸発させないような限られた温度差での操作に対して、いかに駆動力(界面張力勾配)を上げて操作特性を向上させるかが課題となる。

- レーザ冷却システムを利用した液滴操作

レーザー冷却 (laser refrigeration) とはレーザー光を用いた液体の冷却法であり, 2015 年にワシントン大学の研究チームが (真空条件でない) 実世界の条件下での冷却を実現させている^[150]. 水中内のトラクタービームによって引き寄せられたナノ結晶粒子に赤外レーザー光を照射すると, 光の吸収量よりもわずかに上昇したエネルギーを持つ特殊な発光を励起する. この上昇エネルギーの発光によって, 結晶とその周囲の水から熱を持ち去ることができる. これによって同チームは, 室温の水を 2.2°C まで, すなわち, 約 20 K の冷却を実現させている. 本操作への適用を考えると, 0–60°C の間で界面張力温度依存性が線形であると仮定すると, 液滴近傍にナノ結晶粒子を配置しレーザー冷却することで, (20 K の温度上昇時と同様の) 駆動力を液滴に作用できると考えられる. また, レーザ冷却による操作では, 液滴の内包試料への損傷がレーザー加熱と比べて低減できると考えられる. さらに, 加熱場による液滴や周囲流体の変性・蒸発の恐れもないことから, 引力・斥力による駆動方向を軽視したシステムを構築できる. これにより, (界面張力温度依存性を決定する) 液–液界面の組み合わせの幅が広がることで, 光誘起界面流れを用いた液滴操作法は, その適用分野をさらに拡張させるといえる.

参考文献

- [1] H. Bruus, *Theoretical Microfluidics*, Oxford University Press, 2009.
- [2] A. Folch, *Introduction to BioMEMS*, CRC Press, 2013.
- [3] H. A. Stone, A. D. Stroock and A. Ajdari, Engineering flows in small devices: Microfluidics toward a lab-on-a-chip, *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 2004, **36**, 381–411.
- [4] 北森武彦, 庄子習一, 馬場嘉信, 藤田博之, マイクロ化学チップの技術と応用, 丸善株式会社, 2005.
- [5] S.-J. J. Lee, N. Sundararajan, *Microfabrication for Microfluidics*, Artech House, 2010.
- [6] B. J. Kirby, *Micro- and Nanoscale Fluid Mechanics: Transport in Microfluidic Devices*, Cambridge University Press, 2013.
- [7] S.-Y. Teh, R. Lin, L.-H. Hung and A. P. Lee, Droplet microfluidics, *Lab Chip*, 2008, **8**, 198–220.
- [8] W.-L. Chou, P.-Y. Lee, C.-L. Yang, W.-Y. Huang and Y.-S. Lin, Recent advances in applications of droplet microfluidics, *Micromachines*, 2015, **6**, 1249-1271.
- [9] A. Günther and K. F. Jensen, Multiphase microfluidics: From flow characteristics to chemical and materials synthesis, *Lab Chip*, 2006, **6**, 1487–1503.
- [10] B. Zheng, J. D. Tice and R. F. Ismagilov, Formation of arrayed droplets by soft lithography and two-phase fluid flow, and application in protein crystallization, *Adv. Mater.*, 2004, **16**, 1365–1368.
- [11] B. Zheng, L. S. Roach and R. F. Ismagilov, Screening of protein crystallization conditions on a microfluidic chip using nanoliter-size droplets, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 11170–11171.
- [12] M. T. Guo, A. Rotem J. A. Heyman and D. A. Weitz, Droplet microfluidics for high-throughput biological assays, *Lab Chip*, 2012, **12**, 2146–2155.

- [13] S. Sugiura, T. Oda, Y. Izumida, Y. Aoyagi, M. Satake, A. Ochiai, N. Ohkohchi and M. Nakajima, Size control of calcium alginate beads containing living cells using micro-nozzle array, *Biomaterials*, 2005, **26**, 3327–3331.
- [14] K. B. Mullis, F. A. Faloona, Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction, *Methods in Enzymology*, 1987, **155**, 335–350.
- [15] <http://www.spi-information.com/report/10547.html>, SPI information Inc, 2015.
- [16] <http://www.learningatthebench.com/digitalpcr1.html>, Thermo Fisher Scientific Inc, 2016.
- [17] <http://www.bio-rad.com/ja-jp/category/digital-pcr>, Bio-Rad Laboratories Inc, 2017.
- [18] A. Wixforth, C. Strobl, Ch. Gauer, A. Toegl, J. Scriba and Z. V. Guttenberg, Acoustic manipulation of small droplets, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2004, **379**, 987–991.
- [19] H. Kinugasa, K. Nouse, T. Tanaka, K. Miyahara, Y. Morimoto, C. Dohi, T. Matsubara, H. Okada and K. Yamamoto, Droplet digital PCR measurement of HER2 in patients with gastric cancer, *Brit. J. Cancer*, 2015, **112**, 1652–1655.
- [20] Z. Zhu, G. Jenkins, W. Zhang, M. Zhang, Z. Guan and C. J. Yang, Single-molecule emulsion PCR in microfluidic droplets, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2012, **403**, 2127–2143.
- [21] B. J. Hindson, K. D. Ness, D. A. Masquelier, P. Belgrader, N. J. Heredia *et al.*, High-throughput droplet digital PCR system for absolute quantitation of DNA copy number, *Anal. Chem.*, 2011, **83**, 8604–8610.
- [22] A. M. Pit, M. H. G. Duits and F. Mugele, Droplet manipulations in two phase flow microfluidics, *Micromachines*, 2015, **6**, 1768–1793.
- [23] B. Cetin, D. Li, Dielectrophoresis in microfluidics technology, *Electrophoresis*, 2011, **32**, 2410–2427.
- [24] K. Ahn, C. Kerbage, T. P. Hunt, R. M. Westervelt, D. R. Link and D. A. Weitz, Dielectrophoretic manipulation of drops for high-speed microfluidic sorting devices, *Appl. Phys. Lett.*, 2006, **88**, 024104.
- [25] T. Wu, Y. Suzuki and N. Kasagi, Low-voltage droplet manipulation using liquid dielectrophoresis on electret, *J. Micromech. Microeng.*, 2010, **20**, 085043.
- [26] R. D. Ruitter, P. Wennink, A. G. Banpurkar, M. H. Duits, F. Mugele, Use of electrowetting to measure dynamic interfacial tensions of a microdrop, *Lab Chip*, 2012, **12**, 2832–2836.

- [27] F. Mugele, J. C. Baret, Electrowetting: From basics to application, *J. Phys. Condens. Matter*, 2005, **17**, 705–774.
- [28] J. Lee, H. Moon, J. Fowler, T. Schellhammer and C. J. Kim, Electrowetting and electrowetting-on-dielectric for microscale liquid handling, *Sensor Actuator*, 2002, **95**, 259–268.
- [29] T. B. Jones, On the relationship of dielectrophoresis and electro wetting, *Langmuir*, 2002, **18**, 4437–4443.
- [30] B. Bhattacharjee, H. Najjaran, Droplet sensing by measuring the capacitance between coplanar electrodes in a digital microfluidic system, *Lab Chip*, 2012, **12**, 4416–4423.
- [31] B. F. Bender, R. L. Garrell, Digital microfluidic system with vertical functionality, *Micromachines*, 2015, **6**, 1655–1674.
- [32] R. D. Ruiter, A. M. Pit, A. M. V. M. de Oliveira, M. H. G. Duits, D. van den Ende and F. Mugele, Electrostatic potential wells for on-demand drop manipulation in microchannels, *Lab Chip*, 2014, **14**, 883–891.
- [33] L. Rao, B. Cai, J. L. Wang, Q. F. Meng, C. Ma, Z. B. He and J. H. Xu *et al.*, A microfluidic electrostatic separator based on pre-charged droplets, *Sens. Actuators B Chem.*, 2015, **210**, 328–335.
- [34] A. Ali-Cherif, S. Begolo, S. Descroix, J. L. Viovy and L. Malaquin, Programmable magnetic tweezers and droplet microfluidic device for high-throughput nanoliter multi-step assays, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 10765–10769.
- [35] B. Teste, A. Ali-Cherif, J. L. Viovy and L. Malaquin, A low cost and high throughput magnetic bead-based immune-agglutination assay in confined droplets, *Lab Chip*, 2013, **13**, 2344–2349.
- [36] I. Pushkarsky, P. Tseng, C. Murry and D. D. Carlo, Research highlights: Microfluidics and magnets, *Lab Chip*, 2014, **14**, 2882–2886.
- [37] T. Franke, A. R. Abate, D. A. Weitz and A. Wixforth, Surface acoustic wave (SAW) directed droplet flow in microfluidics for PDMS devices, *Lab Chip*, 2009, **9**, 2625–2627.
- [38] M. Sesen, T. Alan and A. Neild, Microfluidic plug steering using surface acoustic waves, *Lab Chip*, 2015, **15**, 3030–3038.
- [39] M. Sesen, T. Alan and A. Neild, Microfluidic on-demand droplet merging using surface acoustic waves, *Lab Chip*, 2014, **14**, 3325–3333.
- [40] I. Leibacher, P. Reichert and J. Dual, Microfluidic droplet handling by bulk acoustic wave (BAW) acoustophoresis, *Lab Chip*, 2015, **15**, 2896–2905.

- [41] S.-H. Hung, S.-C. Huang and G.-B. Lee, Numerical simulation of optically-induced dielectrophoresis using a voltage-transformation-ratio model, *Sensors*, 2013, **13**, 1965–1983.
- [42] P. Sungyoung, P. Chenlu, W. Ting-hsiang, K. Christoph, K. Sheraz, E. C. Caitlin, T. Michael and P. Y. C. Eric, Floating electrode optoelectronic tweezers: Light-driven dielectrophoretic droplet manipulation in electrically insulating oil medium, *Appl. Phys. Lett.*, 2008, **92**, 151101.
- [43] D. Jiang and S.-Y. Park, Light-driven 3D droplet manipulation on flexible optoelectrowetting devices fabricated by a simple spin-coating method, *Lab Chip*, 2016, **16**, 1831–1839.
- [44] P. Y. Chiou, H. Moon, H. Toshiyoshi, C.-J. Kim and M. C. Wu, Light actuation of liquid by optoelectrowetting, *Sensor Actuat. A-Phys.*, 2003, **104**, 222–228.
- [45] P. Y. Chiou, S.-Y. Park and M. C. Wu, Continuous optoelectrowetting for picoliter droplet manipulation, *Appl. Phys. Lett.*, 2008, **93**, 221110.
- [46] P.-Y. Chiou, Z. Chang and M. C. Wu, Droplet manipulation with light on optoelectrowetting device, *J. Microelectromech. Syst.*, 2008, **17**, 133–138.
- [47] H.-S. Chuang, A. Kumarand, S. T. Wereley, Open optoelectrowetting droplet actuation, *Appl. Phys. Lett.*, 2008, **93**, 064104.
- [48] A. Kumar, H.-S. Chuang and S. T. Wereley, Dynamic manipulation by light and electric fields: Micrometer particles to microliter droplets, *Langmuir*, 2010, **26**, 7656–7660.
- [49] F. Krogmann, H. Qu, M. Wolfgang and H. Zappe, Push/pull actuation using opto-electrowetting, *Sensor Actuat. A-Phys.*, 2008, **141**, 499–505.
- [50] P. Y. Chiou, A. T. Ohta and M. C. Wu, Massively parallel manipulation of single cells and microparticles using optical images, *Nature*, 2005, **436**, 370–372.
- [51] R. M. Lorenz, J. S. Edgar, G. D. M. Jeffries, Y. Zhao, D. McGloin and D. T. Chiu, Vortex-trap-induced fusion of femtoliter-volume aqueous droplets, *Anal. Chem.*, 2007, **79**, 224–228.
- [52] J. H. Jung, K. H. Lee, K. S. Lee, B. H. Ha, Y. S. Oh and H. J. Sung, Optical separation of droplets on a microfluidic platform, *Microfluid Nanofluid*, 2014, **16**, 635–644.
- [53] A. Ashkin, J. M. Dziedzic, J. E. Bjorkholm and S. Chu, Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles, *Opt. Lett.*, 1986, **11**, 288–290.

- [54] A. Ashkin and J. M. Dziedzic, Optical trapping and manipulation of viruses and bacteria, *Science*, 1987, **235**, 1517–1520.
- [55] M. P. Macdonald, G. C. Spalding, K. Dholakia, Microfluidic sorting in an optical lattice, *Nature*, 2003, **421**, 421–424.
- [56] A. Karbalaei, R. Kumar and H. J. Cho, Thermocapillarity in microfluidics – A review, *Micromachines*, 2016, **7**, 1–41.
- [57] A. A. Darhuber, J. P. Valentino and S. M. Troian, S. Wagner, Thermocapillary actuation of droplets on chemically patterned surfaces by programmable microheater arrays, *J. Microelectromech. Syst.*, 2003, **12**, 873–879.
- [58] A. A. Darhuber, J. P. Valentino, J. M. Davis, S. M. Troian and S. Wagner, Microfluidic actuation by modulation of surface stresses, *Appl. Phys. Lett.*, 2003, **82**, 657–659.
- [59] A. A. Darhuber, J. M. Davis, S. M. Troian and W. W. Reisner, Thermocapillary actuation of liquid flow on chemically patterned surfaces, *Phys. Fluids*, 2003, **15**, 1295–1304.
- [60] A. A. Darhuber, S. M. Troian and S. Wagner, Generation of high-resolution surface temperature distributions, *J. Appl. Phys.*, 2002, **91**, 5686–5693.
- [61] A. A. Darhuber, J. P. Valentino and S. M. Troian, Planar digital nanoliter dispensing system based on thermocapillary actuation, *Lab Chip*, 2010, **10**, 1061–1071.
- [62] Y. Zhao, F. Liu and C.-H. Chen, Thermocapillary actuation of binary drops on solid surfaces, *Appl. Phys. Lett.*, 2011, **99**, 104101.
- [63] Z. Jiao, N.-T. Nguyen and X. Huang, Thermocapillary actuation of liquid plugs using a heater array, *Sensor Actuat. A-Phys.*, 2007, **140**, 145–155.
- [64] Z. Jiao, N.-T. Nguyen and X. Huang, Y. Z. Ang, Reciprocating thermocapillary plug motion in an externally heated capillary, *Microfluid. Nanofluid.*, 2007, **3**, 39–46.
- [65] N.-T. Nguyen and X. Huang, Thermocapillary effect of a liquid plug in transient temperature fields, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 2005, **44**, 1139–1142.
- [66] N.-T. Nguyen, W. W. Pang, and X. Huang, Sample transport with thermocapillary force for microfluidics, *J. Phys. Conf. Ser.*, 2006, **34**, 967.
- [67] Z. Jiao, N.-T. Nguyen and X. Huang, Chaotic motion of micro plugs under high-frequency thermocapillary actuation, *J. Micromech. Microeng.*, 2007, **17**, 180.
- [68] Z. Jiao, N.-T. Nguyen and X. Huang, Thermocapillary actuation of a water droplet encapsulated in an oil plug., *J. Micromech. Microeng.*, 2007, **17**, 1843–1852.

- [69] A. S. Basu, Y. B. Gianchandani, Virtual microfluidic traps, filters, channels and pumps using Marangoni flows, *J. Micromech. Microeng.*, 2008, **18**, 115031.
- [70] ドウジェンヌ, ブロシヤール-ヴィアール, ケレ, 表面張力の物理学, 吉岡書店株式会社, 2012.
- [71] 小野周, 表面張力, 共立出版株式会社, 2013.
- [72] ブット, グラフ, カペル, 界面の物理と化学, 丸善出版株式会社, 2016.
- [73] 辻井薫, 超撥水と超親水, 米田出版株式会社, 2016.
- [74] 近澤正敏, 田嶋和夫, 界面化学, 丸善出版株式会社, 2013.
- [75] N. Imaishi, Fundamental of the Marangoni convection, *Int. J. Microgravity Sci.*, 2014, **31**, 5–12.
- [76] 北畑裕之, 界面張力の数理物理的描像: マクロとミクロの視点から, 数理解析研究所講究録, 2011.
- [77] K. Mukai, Recent studies on the interfacial phenomena in which Marangoni effect participates, *ISIJ*, 1985, **71**, 1435–1440.
- [78] M. Gugliotti, M. S. Baptista and M. J. Politi, Surface tension gradient induced by temperature: The thermal Marangoni effect, *J. Chem. Educ.*, 2004, **81**, 824–826.
- [79] M. G. Velarde and R. K. Zeytounian, *Interfacial phenomena and the Marangoni effect*, Springer-Verlag Wien GmbH, 2002.
- [80] X. Fanton and A. M. Cazabat, Spreading and instabilities induced by a solutal Marangoni effect, *Langmuir*, 1998, **14**, 2554–2561.
- [81] J. Thomson, *Phil. Mag. Ser. 4*, 1855, **10**, 330.
- [82] 澤田嗣郎, 光熱変換分光法とその応用, 学会出版センター株式会社, 1997.
- [83] アトキンス, 物理化学 (下), 東京化学同人株式会社, 2013.
- [84] S. Rybalko, N. Magome and K. Yoshikawa, Forward and backward laser-guided motion of an oil droplet, *Phys. Rev. E.*, 2004, **70**, 046301.
- [85] K. T. Kotz, K. A. Noble and G. W. Faris, Optical microfluidics, *Appl. Phys. Lett.*, 2004, **85**, 2658.
- [86] K. T. Kotz, Y. Gu and G. W. Faris, Optically addressed droplet-based protein assay, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 5736–5737.
- [87] S. S. Dixit, H. Kim, A. Vasilyev, A. Eid and G. W. Faris, Light-driven formation and rupture of droplet bilayers, *Langmuir*, 2010, **26**, 6193–6200.
- [88] S. N. Varanakkottu, S. D. George, T. Baier, S. Hardt, M. Ewald and M. Biesalski, Particle manipulation based on optically controlled free surface hydrodynamics, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 7291–7295.

- [89] A. Miniewicz, S. Bartkiewicz, H. Orlikowska and K. Dradrach, Marangoni effect visualized in two-dimensions optical tweezers for gas bubbles, *Sci. Rep.*, 2016, **6**, 34787.
- [90] C. Song, J. K. Moon, K. Lee, K. Kim and H. K. Pak, Breathing, crawling, budding, and splitting of a liquid droplet under laser heating, *Soft Matter*, 2014, **10**, 2679–2684.
- [91] W. Hu and T. Ohta, Aqueous droplet manipulation by optically induced Marangoni circulation, *Microfluid Nanofluid*, 2011, **11**, 307–316.
- [92] C. N. Baroud, M. R. de Saint Vincent and J. P. Delville, An optical toolbox for total control of droplet microfluidics, *Lab Chip*, 2007, **7**, 1029–1033.
- [93] M. L. Cordero, D. R. Burnham, C. N. Baroud and D. McGloin, Thermocapillary manipulation of droplets using holographic beam shaping: Microfluidic pin ball, *Appl. Phys. Lett.*, 2008, **93**, 034107.
- [94] G. K. Kurup and A. S. Basu, Optofluidic tweezers: Manipulation of oil droplets with 10^5 greater force than optical tweezers, *Proc. 15th μ TAS*, 2011.
- [95] 高橋邦夫, 表面張力と表面エネルギー, *ふれいず*, 2004, **38**, 52–59.
- [96] C. N. Baroud, F. Gallaire and R. Dangla, Dynamics of microfluidic droplets, *Lab Chip*, 2010, **10**, 2032–2045.
- [97] M. J. Fuerstman, A. Lai, M. E. Thurlow, S. S. Shevkoplyas, H. A. Stone and G. M. Whitesides, *Lab Chip*, 2007, **7**, 1479–1489.
- [98] 吉原郁夫, 宮岡伸一郎, 浅見欽一郎, 合流分岐点の圧力損失特性を考慮した空調ダクト系の風量・圧力の一解法, *電気学会論文誌 (C 編)*, 1983, **103**, 101–108.
- [99] R. D. Blevins, *Applied fluid dynamics handbook*, Krieger publishing company, 2003.
- [100] 武藤真和, 元祐昌廣, 光熱マランゴニ効果を用いた微小液滴操作時の温度場計測に関する研究, 東京理科大学卒業研究論文, 2012.
- [101] C. N. Baroud, J. P. Delville, F. Gallaire and R. Wunenburger, Thermocapillary valve for droplet production and sorting, *Phys. Rev. E.*, 2007, **75**, 046302.
- [102] E. Verneuil, M. L. Cordero, F. Gallaire and C. N. Baroud, Laser-induced force on a microfluidic drop: Origin and magnitude, *Langmuir*, 2009, **25**, 5127–5134.
- [103] R. Clift, J. R. Grace, M. E. Weber, *Bubbles, drops, and particles*, Dover Publications, Inc., 2005.
- [104] 武藤真和, 元祐昌廣, 光熱界面流れによる液滴駆動力の評価, 東京理科大学大学院修士研究論文, 2014.

- [105] M. Muto, M. Yamamoto, M. Motosuke, A noncontact picoliter droplet handling by photothermal control of interfacial flow, *Anal. Sci.*, 2016, **32**, 49–55.
- [106] M. Muto, M. Motosuke, Visualization of manipulation force field for microfluidic droplet by photothermal interfacial flow, *Proc. 18th μ TAS*, 2014.
- [107] M. Muto, M. Motosuke, Microfluidic droplet control by photothermal interfacial flow, *Proc. 12th FLUCOME*, 2013.
- [108] M. Muto, M. Motosuke, An evaluation of manipulation force for droplet by photothermal Marangoni effect, *Proc. 4th MNF*, 2014.
- [109] M. Muto, M. Motosuke, On-demand photothermal patterning of pathway for picoliter droplet, *Proc. 17th μ TAS*, 2013.
- [110] J. Won, W. Lee and S. Song, Estimation of the thermocapillary force and its applications to precise droplet control on a microfluidic chip, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 3062.
- [111] R. Savino, A. Cecere and R. D. Paola, Surface tension-driven flow in wickless heat pipes with self-rewetting fluids, *Int. J. Heat Fluid Flow*, 2009, **30**, 380–388.
- [112] http://www.face-kyowa.co.jp/science/theory/what_surface_tention/, 協和界面科学株式会社, 2017.
- [113] <https://www.sanyo-si.com/learn/report/02/>, 三洋貿易株式会社, 2017.
- [114] <https://www.scas.co.jp/analysis/pdf/tn142.pdf>, 株式会社住化分析センター, 2017.
- [115] 原茂太, 田中敏宏, 6章 表面張力・界面張力・接触角, アグネ技術センター, 2011.
- [116] <https://m.cameochemicals.noaa.gov/chris/OLA.pdf>, Cameo Chemicals, 2017.
- [117] N. O. Young, J. S. Goldstein and M. J. Block, The motion of bubbles in a vertical temperature gradient, *J. Fluid Mech.*, 1959, **6**, 350–356.
- [118] Z.-H. YIN, L. Chang, W.-R. Hu and P. Gao, Thermocapillary migration and interaction of two nondeformable drops, *Appl. Math. -Engl. Ed.*, 2011, **32**, 811–824.
- [119] Q. Kang, L. Hu, C. Huang, H. L. Cui, L. Duan and W. R. Hu, Experimental investigations on interaction of two drops by thermocapillary-buoyancy migration, *Int. J. Heat. Mass. Tran.*, 2006, **49**, 2636–2641.
- [120] J. C. Xie, H. Lin, J. H. Han, X. Q. Dong, W. R. Hu, A. Hirata and M. Sakurai, Experimental investigation of thermocapillary migration of isolated drops, *Adv. Space Res.*, 1999, **24**, 1409–1415.
- [121] P. H. Hadland, R. Balasubramanian, G. Wozniak and R. S. Subramanian, Thermocapillary migration of bubbles and drops at moderate to large

- Marangoni number and moderate Reynolds number in reduced gravity, *Exp. Fluids*, 1999, **26**, 240–248.
- [122] Japan Society of Thermophysical Properties, *Thermophysical Properties Handbook*, Yokendo Co. Ltd., 2008.
- [123] J. Rabelo, E. Batista, F. v. W. Cavaleri, and A. J. A. Meirelles, Viscosity prediction for fatty systems, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 2000, **77**, 1255.
- [124] C. L. Yaws, *Handbook of Thermal Conductivity*, Gulf Professional Publishing, Houston, 1995.
- [125] J. Chen, Z. Dagan and C. Maldarelli, The axisymmetric thermocapillary motion of a fluid particle in a tube, *J. Fluid Mech.*, 1991, **233**, 405–437.
- [126] K. Ichimura, S.-K. Oh and M. Nakagawa, Light-driven motion of liquids on a photoresponsive surface, *Science*, 2000, **288**, 1624–1626.
- [127] S.-K. Oh, M. Nakagawa and K. Ichimura, Photocontrol of liquid motion on an azobenzene monolayer, *J. Mater. Chem.*, 2002, **12**, 2262–2269.
- [128] D. Yang, M. Piech, N. S. Bell, D. Gust, S. Vail, A. a Garcia, J. Schneider, C.-D. Park, M. a Hayes and S. T. Picraux, Photon control of liquid motion on reversibly photoresponsive surfaces, *Langmuir*, 2007, **23**, 10864–10872.
- [129] H. Ge, G. Wang, Y. He, X. Wang, Y. Song, L. Jiang and D. Zhu, Photoswitched wettability on inverse opal modified by a self-assembled azobenzene monolayer, *ChemPhysChem*, 2006, **7**, 575–578.
- [130] 国立天文台, 理科年表 平成 19 年, 丸善株式会社, 2007.
- [131] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/o1008?lang=ja®ion=JP>, Merck KGaA, 2017.
- [132] J. Rabelo, E. Batista, F. v. W. Cavaleri and A. J. A. Meirelles, Viscosity prediction for fatty systems, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 2000, **12**, 1255–1262.
- [133] D. P. Almond, P. M. Patel, *Photothermal Science and Techniques*, Chapman and Hall, 1996.
- [134] M. Motosuke, D. Akutsu and S. Honami, Temperature measurement of microfluidics with high temporal resolution by laser-induced fluorescence, *J. Mech. Sci. Tech.*, 2009, **23**, 1821–1828.
- [135] J. Blumm, A. Lindemann, *High Temperatures-High Pressures: The International Journal of Thermophysical Properties Research*, Old City Publishing, 2008.
- [136] 日野幹雄, 流体力学, 朝倉書店, 1992.
- [137] 渡辺治夫, 粒子流体間の物質, 熱および運動量移動のアナロジー, 粉体工学会誌, 1984, **21**, 25–29.

- [138] W. E. Nagel, S. H. Kröner and M. M. Resch, *High Performance Computing in Science and Engineering '16*, Springer, 2016.
- [139] K. C. Neuman, A. Nagy, Single-molecule force spectroscopy: optical tweezers, magnetic tweezers and atomic force microscopy, *Nat. Methods*, 2008, **5**, 491–505.
- [140] J. Lee, J. S. Jeong and K. K. Shung, Microfluidic acoustic trapping force and stiffness measurement using viscous drag effect, *Ultrasonics*, 2013, **53**, 249–254.
- [141] C. Haber, D. Wirtz, Magnetic tweezers for DNA micromanipulation, *Rev. Sci. Instrum.*, 2000, **71**, 4561–4570.
- [142] S. Okushima, T. Nisisako, T. Torii and T. Higuchi, Controlled production of monodisperse double emulsions by two-step droplet breakup in microfluidic devices, *Langmuir*, 2004, **20**, 9905–9908.
- [143] Z. H. Nie, S. Q. Xu, M. Seo, P. C. Lewis and E. Kumacheva, Polymer particles with various shapes and morphologies produced in continuous microfluidic reactors, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 8058–8063.
- [144] A. S. Utada, E. Lorenceau, D. R. Link, P. D. Kaplan, H. A. Stone and D. A. Weitz, Controllable monodisperse multiple emulsions, *Science*, 2005, **308**, 537–541.
- [145] N. Pannacci, H. Bruus, D. Bartolo, I. Etchart, T. Lockhart, Y. Hennequin, H. Willaime, and P. Tabeling, Equilibrium and nonequilibrium states in microfluidic double emulsions, *Phys. Rev. Lett.*, 2008, **101**, 164502.
- [146] L. Shui, J. C. T. Eijkel and A. V. D. Berg, Multiphase flow in microfluidic systems – Control and application of droplets and interfaces, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2007, **133**, 35–49.
- [147] 武藤真和, 星麻美, 山本誠, 元祐昌廣, 光熱界面流れによる微小液滴の操作, 可視化情報学会論文集, 2016, **36**, 8–15.
- [148] https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/ssd/12_handbook.pdf, 浜松ホトニクス株式会社, 2017.
- [149] http://www.luminex.co.jp/products/products03/products03_01.html, 株式会社ルミネックス, 2017.
- [150] P. B. Roder, B. E. Smith, X. Zhou, M. J. Crane and P. J. Pauzauskie, Laser refrigeration of hydrothermal nanocrystals in physiological media, *PNAS*, 2015, **112**, 15024–15029.

研究業績

本論文を構成する主要論文

【投稿論文】

- [1] M. Muto, M. Yamamoto and M. Motosuke, A noncontact picoliter droplet handling by photothermal control of interfacial flow, *Analytical Sciences*, 2016, **32**, 49–55.
- [2] 武藤真和, 星麻美, 山本誠, 元祐昌廣, 光熱界面流れによる微小液滴の操作, 可視化情報学会論文集, 2016, **36**, 8–15.

【査読付きプロシーディングス】

- [1] M. Muto and M. Motosuke, Visualization of manipulation force field for microfluidic droplet by photothermal interfacial flow, *Proc. 18th μ TAS*, 2014, M.436d (1659–1661).
- [2] M. Muto and M. Motosuke, Microfluidic droplet control by photothermal interfacial flow, *Proc. 4th MNF*, 2014, id 203 (1–6).
- [3] M. Muto and M. Motosuke, An evaluation of manipulation force for droplet by photothermal Marangoni effect, *Proc. 12th FLUCOME*, 2013, OS10-01-3 (1–7).
- [4] M. Muto and M. Motosuke, On-demand photothermal patterning of pathway for picoliter droplet, *Proc. 17th μ TAS*, 2013, T.081d (955–957).

本論文に関係した学術会議

【国際会議】

- [1] M. Muto and M. Motosuke, Dynamics of microfluidic droplet under optically-induced tension gradient, *EMN Droplets 2016*, 2016.
- [2] M. Muto and M. Motosuke, Micro-droplet manipulation with photothermal Marangoni effect, *The university of Manchester and Tokyo university of science joint seminar*, 2016.
- [3] M. Muto, Y. Kameya, K. Yamamoto, M. Yamamoto and M. Motosuke, Picoliter droplet control by photothermal interfacial flow, *Droplet 2015*, 2015.
- [4] M. Muto and M. Motosuke, Noncontact control of droplet using photothermal Marangoni convection, *Minisymposium on Two-phase flow*, 2015.
- [5] M. Muto and M. Motosuke, Visualization of manipulation force field for microfluidic droplet by photothermal interfacial flow, *18th μ TAS*, 2014.
- [6] M. Muto and M. Motosuke, Microfluidic droplet control by photothermal interfacial flow, *4th MNF*, 2014.
- [7] M. Muto and M. Motosuke, An evaluation of manipulation force for droplet by photothermal Marangoni effect, *12th FLUCOME*, 2013.
- [8] M. Muto and M. Motosuke, Estimation of manipulation force for droplet in O/W system under photothermal interfacial control, *66th Annual Meeting of the APS Division of Fluid Dynamics*, 2013.
- [9] M. Muto and M. Motosuke, On-demand photothermal patterning of pathway for picoliter droplet, *17th μ TAS*, 2013.
- [10] M. Muto and M. Motosuke, Droplet control by photothermal Marangoni effect, *I² plus 1st International Symposium on Interfacial Thermo-Fluid Dynamics*, 2013.

【国内会議】

- [1] 武藤真和, 山本憲, 山本誠, 元祐昌廣, 光熱バルブによる液滴の軌道制御, 日本流体力学会年会 2017, 2017.
- [2] 武藤真和, 元祐昌廣, 光熱界面流れによる微小液滴操作, 第51回日本伝熱シンポジウム, 2014.
- [3] 武藤真和, 元祐昌廣, 光熱マランゴニ効果を用いた微小液滴操作時における駆動力の評価, 第41回可視化情報シンポジウム, 2013.
- [4] 武藤真和, 元祐昌廣, 光熱マランゴニ効果を用いた液滴操作, 第2回 I² plus ワークショップ, 2012.

その他の業績

【学術雑誌】

- [1] 武藤真和, 2016年度日本混相流学会ベストプレゼンテーションアワード表彰報告, 日本混相流学会誌, **35**, 418.
- [2] 武藤真和, 第43回可視化情報シンポジウム参加報告, 可視化情報学会誌, 2017, **35**, 43.

【受賞歴等】

- [1] 武藤真和, 日本学術振興会特別研究員, 独立行政法人日本学術振興会, 2016.
- [2] 武藤真和, ベストプレゼンテーションアワード, 混相流シンポジウム 2016, 2016.
- [3] 武藤真和, ポスター賞, 平成27年度研究科学生助成金研究成果報告会, 東京理科大学, 2016.
- [4] 武藤真和, 市川賀康, アートコンテスト大賞, 第43回可視化情報シンポジウム, 2015.
- [5] 武藤真和, 平成27年度研究科学生助成金, 東京理科大学, 2015.
- [6] 武藤真和, 特に優れた業績による奨学金返還全額免除, 日本学生支援機構, 2015.
- [7] M. Muto, *Best Student Paper Award, 12th FLUCOME*, 2013.
- [8] 武藤真和, ベストプレゼンテーション賞, 第41回可視化情報シンポジウム, 2013.

謝辞

本研究は、私一人の力では決して成し遂げられなかったものであり、多くの方々の支援に敬意を表したいと思います。

本研究は、東京理科大学工学部 元祐昌廣准教授ならびに山本誠教授のご指導の元で行われたものであり、両先生に深く感謝いたします。特に、元祐先生には、学部4年生から現在に至るまでの6年間に渡り、大変多くの御指導、御鞭撻を賜りました。先生の研究に対するストイックな姿勢から、研究者としての在り方を学びました。私自身、至らない学生でしたが、先生の要求についていくことで自身でも知らなかった高いレベルの世界まで引き上げて頂いたと思います。心から感謝の意を表します。また、学位論文を査読して頂いた、東京理科大学工学部 石川仁教授、佐々木信也教授、理工学部 上野一郎教授には、有益なご指導を賜りましたので感謝の意を表します。

本研究を進めるにあたり、元祐研究室一同にも多大な御協力を賜りました。特に、東京理科大学工学部 山本憲助教授、ポスドク研究員である市川賀康氏には、多くの御指導・御助言を頂きましたので、深く感謝致します。また、研究生生活を共にしてきた後輩達や、時折、研究室に訪れる先輩・同期達にはとても励まされました。彼らの御蔭で、孤独を感じずに研究に励むことができ、誰一人欠けても今の自分はいないと思います。本当に感謝しています。

本研究経費の一部は、文部科学省科学研究費補助金である若手研究 (A)、(独) 日本学術振興会特別研究員奨励費、東京理科大学平成 27 年度特定研究助成金から助成を受けました。また、研究生生活を送る上では、特別研究員研究遂行経費、(独) 日本学生支援機構第一種奨学金、東京理科大学博士後期課程奨学金の助成を受けましたので、この場を借りて敬意を表します。

最後に、研究に対して深い理解があり、いつでも温かく支えてくださった家族には、ここに深い感謝の意を表します。ありがとうございました。

平成 29 年 10 月
武藤真和

