

マイクロ流体デバイスの実用化と展望

1 はじめに

マイクロ・ナノ空間を利用した分析手法は多岐にわたるため、ここで取り上げた実用化の例はマイクロ流体デバイスを利用したものに限定した。マイクロ流体デバイスは、特定の目的のための分析デバイスではなく、さまざまな分析法を実現するためのプラットフォームである¹⁾。そのため研究レベルでは多岐にわたった分析応用が報告されているが²⁾、現在までに実用化された例はそれほど多くない³⁾。

2 マイクロチップ電気泳動装置

DNA/RNA やタンパク質の電気泳動分析のためのマイクロ流体デバイス（マイクロチップ）を利用した電気泳動装置が、1999年にアジレント・テクノロジーから販売された。マイクロ流体デバイスを利用した最初の分析装置ということで、当時は世界的にも大きな注目を集めた。その後、2000年に日立化成工業や2001年に島津製作所からも同様の装置が実用化された⁴⁾。日立化成のマイクロチップ電気泳動装置は、現在は市販されていないが、アジレント・テクノロジーと島津製作所の装置は、アプリケーションの充実や装置の高性能化が進められ、現在はライフサイエンス分野の研究における汎用装置となっている。

3 i-STAT[®]システム

i-STAT[®]システムは、世界で最も広く利用されているポイントオブケア（Point-of-Care Testing, POCT）用の血液分析システムである。東日本大震災の時に被災地での検査にも用いられており⁵⁾、災害医療や在宅医療にも応用されている。システムを開発した i-STAT Corporation がアボット・ラボラトリーに買収されたため、現在はアボット・ラボラトリーから販売されている⁶⁾。システムは、ハンディタイプのアナライザー（W76.8 mm×L23.4 mm×H72.4 mm）とディスプレイのカートリッジ（マイクロ流体デバイス：W27.0 mm×L44.0 mm×H7.0 mm）から構成されている。測定項目に応じた多数のカートリッジが用意されており、現在はナトリウム（Na⁺）、カリウム（K⁺）、クロール（Cl⁻）、β-hCG（妊娠判定）、ACT（活性化凝固時間）、cTnl（心筋トロポニン）、血液ガス（pH、pCO₂、pO₂、乳酸）、ヘマトクリット、カルシウム（Ca²⁺）、グルコース、尿素窒素、クレアチニンを測定できるカートリッジが市販されてい

る。カートリッジに1~3滴（17~95 μL）の血液を注入し、カートリッジをアナライザーに挿入するだけで、自動的にカートリッジに内蔵されている校正液がセンサー（電極）に流れ、発生した電気信号を測定し、検体中の成分濃度を測定・計算表示するようになっている。測定時間は測定項目によって異なるが、2~10分程度である。

4 ハイスループット定量 PCR システム

Standard Bio Tools Inc.（旧 Fluidigm Corporation）は、マイクロ流体デバイスの大規模集積化⁷⁾で著名なスタンフォード大学の Stephen Quake 教授が1999年に設立した企業であり、同社製のハイスループット定量 PCR（HT-qPCR）システムには Quake 教授らが開発した大規模集積化のコアテクノロジー（PDMS（ポリジメチルシロキサン）マイクロバルブ⁸⁾）が使われている。紙面の都合上、デバイスの詳細は説明しないが、興味のある方は同社の HP を参照されたい⁹⁾。定量 PCR（リアルタイム PCR・qPCR）は、遺伝子発現解析、ジェノタイピング、病原体やウイルスの検出、mRNA や miRNA の定量、siRNA/RNAi 解析など幅広い用途で利用されており、創薬研究や検査センターなどの大量のサンプルを短時間で解析したい用途ではハイスループット解析システムが重要になる。同社製の HT-qPCR 解析システムには、従来の 96 ウェルプレートと同様のサイズの 3 種類のマイクロ流体デバイスが準備されており、48 サンプル×48 アッセイ=2304 反応、96 サンプル×96 アッセイ=9216 反応、192 サンプル×24 アッセイ=4608 反応の同時解析ができる。1 枚のマイクロ流体デバイスから最大 9216 のデータを数時間で取得できる。最近ニュースや新聞報道でも話題となった、下水中の新型コロナウイルス・病原ウイルスの一斉検出にもこのシステムが利用されている¹⁰⁾。

5 遠心力駆動マイクロ流体デバイスシステム

円盤型のマイクロ流体デバイスを回転させることで、遠心力を液体の駆動力に利用して、サンプルの前処理・試薬の混合・サンプル液の定容などを実現できる遠心力駆動マイクロ流体デバイス（Lab-on-a-Disk・Lab-on-a-CD）システムは、診断システムのプラットフォームとして魅力的である。デバイスにサンプルを導入し、デバイスを回転するだけで、診断結果を得ることができる。そのため古くから診断分野で研究・開発されてきており¹¹⁾、ベンチャー企業を含む多くの企業や研究者が取

り組んできた。Gyros Protein Technologies, Inc. (旧 Gyros AB) の Lab-on-a-Disk 免疫分析システムは、円盤状の基板に 96 あるいは 112 本の流路構造体が放射状に作製されており、流路内にトラップしたビーズの表面でサンドイッチアッセイを行うフォーマットになっている¹²⁾。96 あるいは 112 サンプルの同時測定ができる¹³⁾。その他にも Lab-on-a-Disk システムをコアテクノロジーとしたベンチャー企業が多数あり、Spindiag GmbH は、PCR を検出原理とした、呼吸器系ウイルス検査デバイス (SARS-CoV-2, A 型インフルエンザウイルス, B 型インフルエンザウイルス, RS (呼吸器多角体) ウイルスの同時検査が可能), SARS-CoV-2 検査デバイス, MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 検査デバイスの 3 種類のデバイスがあり、鼻腔スワブ検体をデバイスに導入するだけで検査ができる¹⁴⁾。

6 おわりに

現在、多くのベンチャー企業や研究者がマイクロ流体デバイスを利用した血中循環腫瘍細胞 (CTC) の分離・検出システムやエクソソームの分離・検出システム、高性能セルソーターなどの開発に取り組んでおり、それらは近い将来実用化される可能性が高い。また、マイクロ流体デバイスを利用した応用の中で、将来の市場規模が最も大きくなると期待されているのは、Organ-on-a-Chip (Organs-on-a-Chip・MPS: Micro Physiological Systems) である¹⁵⁾。これは臓器機能を模倣したデバイスで、動物実験の代替システムとして期待されている。実現にはまだまだ多くのハードルがあるが、各国の公的研究助成機関や製薬企業などが巨額の研究費を投入しており、注目していく必要があると思われる。

文 献

- 1) 日本分析化学会編：“分析化学実技シリーズ 機器分析編 19 マイクロ流体分析”。(2020)。(共立出版)。
- 2) D. E. W. Patabadige, S. Jia, J. Sibbitts, J. Sadeghi, K. Sellens, C. T. Culbertson : *Anal. Chem.*, **88**, 320 (2016)。
- 3) L.R. Volpatti, A. K. Yetisen : *Trend. Biotechnol.*, **32**, 347 (2014)。
- 4) 中西博昭：ぶんせき (*Bunseki*), **329**, 263 (2002)。
- 5) 〈<https://www.jslm.org/books/earthquake/all.pdf>〉, (accessed 2022. 10. 11)。
- 6) 〈<https://www.globalpointofcare.abbott/ja/product-details/apoc/i-stat-system.html>〉, (accessed 2022. 10. 11)。
- 7) T. Thorsen, S. J. Maerkl, S. R. Quake : *Science*, **298**, 580 (2002)。
- 8) M. A. Unger, H. P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, S. R. Quake : *Science*, **288**, 113 (2000)。
- 9) 〈<https://www.standardbiotools.com/products-services/technologies/microfluidics>〉, (accessed 2022. 10. 11)。
- 10) B. Malla, O. Thakail, S. Shrestha, T. Segawa, M. Kitajima, E. Haramoto : *Sci. Total Environ.*, **853**, 158659 (2022)。
- 11) R. Gorkin, J. Park, J. Siegrist, M. Amasia, B. S. Lee, J.-M. Park, J. Kim, H. Kim, M. Madou, Y.-K. Cho : *Lab Chip*, **10**,

1758 (2010)。

- 12) N. Honda, U. Lindberg, P. Andersson, S. Hoffmann, H. Takei : *Clin. Chem.*, **51**, 1955 (2005)。
- 13) 〈<https://www.gyrosproteintechnologies.com/immunoassays>〉, (accessed 2022. 10. 11)。
- 14) 〈<https://www.spindiag.de/#technology>〉, (accessed 2022. 10. 11)。
- 15) B. Zhang, M. Radisic : *Lab Chip*, **17**, 2395 (2017)。

[北海道大学大学院工学研究院 渡慶次 学]