

課題番号 : F-20-NU-0039
 利用形態 : 機器利用
 利用課題名(日本語) : 全血対応が可能な細胞分取装置による癌モニタリング
 Program Title (English) : Cancer monitoring using the cell picking machine for the whole cell screening
 利用者名(日本語) : 新井史人
 Username (English) : F. Arai
 所属名(日本語) : 東京大学工学系研究科機械工学専攻
 Affiliation (English) : Department of Mechanical Engineering, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo
 キーワード/Keyword : オープン流路チップ, がん細胞, メニスカス, リソグラフィ・露光・描画装置

1. 概要(Summary)

我々は、がん患者の血液から CTC を前処理不要で分取するために、細胞集団からサイズ差を利用して血球細胞を連続的に排除し、特定の細胞を分離・分取する「レアセルソーター」を開発してきた。レアセルソーターは、マイクロ流路チップ上の細胞を捕捉するマイクロピラーを有し、細胞を直接操作が可能なオープン流路を採用している。オープン流路において、気体と液体の界面、いわゆるメニスカス、の形成が安定することは、細胞の分離性能に大きな影響を与える。本研究では、末梢血より採取した全血サンプルをオープン流路チップに導入し細胞分離をする間に、メニスカスを安定形成するための新たな流量制御方法を検討した。

2. 実験(Experimental)

【利用した主な装置】

1. 両面露光用マスクアライナ (Suss Micro Tec AG 製 MA-6)
2. ICP エッチング装置一式(サムコ製 RIE-800)
3. ダイシングソー装置 (DISCO 製 DAD522)

【実験方法】

オープン流路チップ上のメニスカスを安定形成するため、①毛管力による血液の進展速度、②メニスカスの先端検出、の評価を行った。メニスカス先端からのオープン流路距離を L としたとき、全血サンプルを目的の流量 Q に対して、流れが間欠的にならず安定した流れを維持するための進展速度 V_{cap} は以下の式で表される。

$$V_{cap} = \frac{c^2}{2L} = \frac{Q}{S} \quad (1)$$

このとき、 S は流路断面積、 C は毛管力由来の定数となる。ヒト血液を用いて、事前にオープン流路上を血液が進展する速度を実験的に測定した結果、 $Q=20$ mL/min の流量を達成するオープン流路距離 $L=1.7$ mm を導いた。このことを踏まえ、当該共用設備を利用しオープン流路チップを作成した (Fig. 1)。

さらに、メニスカス先端の位置情報を検出し、それに基づくサンプル供給及び吸引ポンプのフィードバック制御を

行い、メニスカスの安定性を図った。メニスカスの先端位置は、顕微画像を基にメニスカスに対して水平方向の輝度値の変化量(平均輝度値の微分)を算出(図 2)し、その高値とした。

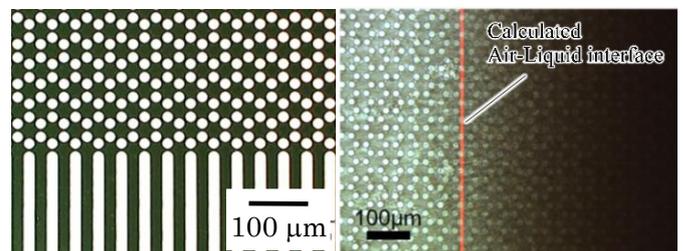


Fig. 1 An open microfluidic chip.

Fig. 2 Demonstration of Meniscus detection.

3. 結果と考察(Results and Discussion)

ヒト血液からがん細胞を分離した結果、5 mL の全血を 30 分で分離処理をする間、メニスカスの位置の平均誤差は $4 \mu\text{m} (\pm 7 \mu\text{m S.D.})$ であった。本提案の流量制御方法はメニスカス位置を一定に保持して、血液サンプルからがん細胞を分離出来ることを確認した。このことは、がん細胞の補足効率が向上するとともに、がん細胞の補足エリアを制限することから検出時間の大幅な削減が期待できる。

4. その他・特記事項(Others)

なし。

5. 論文・学会発表(Publication/Presentation)

- (1) B. Turan, Y. Tomori, T. Masuda, R. Weng, L. T-W. Shen, S. Matsusaka, F. Arai, Detection and Control of Air Liquid Interface with an Open-Channel Microfluidic Chip for Circulating Tumor Cells Isolation From Human Whole Blood”, IEEE Robotics and Automation Letters, 5(4), 5866-5872, (2020)
- (2) R Weng, B Turan, S Matsusaka, T Masuda, F Arai, オープン型マイクロ流体チップを用いた高純度単一細胞分取システム, SI2020, pp. 437-439, 2020/12/16

6. 関連特許(Patent)

なし。