

電極積層マイクロ流体デバイス  
を用いた粒子操作・計測における  
粒子・流体挙動の数値解析

2022年2月

千葉大学大学院融合理工学府  
基幹工学専攻 機械工学コース  
佐藤 宣寿

(千葉大学審査学位論文)  
電極積層マイクロ流体デバイス  
を用いた粒子操作・計測における  
粒子・流体挙動の数値解析

2022年2月

千葉大学大学院融合理工学府  
基幹工学専攻 機械工学コース  
佐藤 宣寿

## 目 次

第1章 序論 .....	1
1.1 研究背景.....	1
1.2 研究の目的.....	3
1.3 研究内容.....	4
1.3.1 研究対象の流動現象.....	4
1.3.2 解析の概要.....	5
1.4 本論文の構成.....	7
第2章 従来の研究および本研究の対象と理論.....	8
2.1 関連する従来の研究.....	8
2.1.1 交流電場による粒子・細胞操作の従来の研究.....	8
2.1.2 ハイドロダイナミックフォーカシングに関する従来の研究.....	9
2.2 電極積層型マイクロ流体デバイス.....	11
2.3 交流動電現象の理論.....	13
2.3.1 概要.....	13
2.3.2 粒子・流体混相流.....	13
2.3.3 電場の基礎方程式.....	15
2.3.4 流体運動と伝熱の基礎方程式.....	16
2.3.5 流体中の粒子運動の基礎方程式.....	18
2.4 ハイドロダイナミックフォーカシングの理論.....	20
2.4.1 概要.....	20
2.4.2 イオン・粒子の移流拡散.....	21
2.4.3 正方形断面流路の流速分布と理論層厚.....	22
2.4.4 電気計測における粒子検出感度.....	23
2.5 実験装置.....	27
2.5.1 ファンクションジェネレータ.....	27
2.5.2 光学顕微鏡および高速度カメラ.....	28
2.5.3 シリンジポンプ.....	29
第3章 交流電場印加時の粒子・流体挙動の数値解析.....	31
3.1 はじめに.....	31
3.2 解析対象の実験.....	31

3.3 解析方法.....	33
3.3.1 解析モデル.....	33
3.3.2 計算手法.....	35
3.3.3 解析条件.....	35
3.3.4 物性値.....	36
3.3.5 境界条件.....	36
3.3.6 初期条件.....	36
3.4 解析結果.....	39
3.4.1 電場, 温度, 電熱力, 熱浮力の分布.....	39
3.4.2 流体の流動状況.....	42
3.4.3 粒子の軌跡.....	43
3.4.4 実験によるモデルの検証.....	44
3.4.5 流動メカニズムに関する考察.....	48
3.4.6 モデル化に関する考察.....	51
3.5 まとめ.....	54
第4章 誘電泳動による粒子捕捉の数値解析.....	55
4.1 はじめに.....	55
4.2 解析方法.....	55
4.2.1 解析条件.....	55
4.2.2 検証実験.....	58
4.3 解析結果.....	59
4.3.1 捕捉粒子数の時間推移.....	59
4.3.2 平均捕捉率.....	59
4.3.3 電場分布.....	61
4.3.4 実験とシミュレーションの比較.....	62
4.3.5 粒子軌跡と粒子捕捉領域.....	64
4.3.6 流体の流れによる粒子捕捉の増強.....	67
4.4 まとめ.....	70
第5章 ハイドロダイナミックフォーカシング時のイオン・粒子濃度の数値解析.....	71
5.1 はじめに.....	71
5.2 解析方法.....	71

5.2.1	解析モデル	71
5.2.2	解析条件	74
5.2.3	計算方法	76
5.2.4	検証実験	77
5.3	解析結果	78
5.3.1	イオン・粒子の濃度分布	78
5.3.2	粒子通過範囲のイオン濃度	80
5.3.3	粒子通過範囲の断面形状	81
5.3.4	実験によるモデルの検証	82
5.3.5	無次元数による整理	84
5.4	まとめ	86
第6章	ハイドロダイナミックフォーカシングにおける粒子検出感度の数値解析	87
6.1	はじめに	87
6.2	解析方法	87
6.2.1	モデル化の方針	87
6.2.2	Y字型流路モデル	88
6.2.3	集束層単純化モデル	91
6.2.4	粒子検出感度の推定方法	93
6.3	解析結果	94
6.3.1	HDF時の導電率と電流密度の分布	94
6.3.2	HDF時のセル定数	95
6.3.3	集束層単純化モデルによるセル定数	98
6.3.4	HDF時の感度推定式	100
6.4	まとめ	104
第7章	結論	105
7.1	研究の総括	105
7.2	今後の展望	107
	参考文献	108
	研究業績	113
	謝辞	114

# 第1章 序論

## 1.1 研究背景

バイオ研究・再生医療分野における重要なプロセスとして、不均一混合液中における細胞の判別・分離がある。例えば、再生医療では、iPS 細胞などの幹細胞から分化させた特定の細胞を使用する際に、がん化が懸念される未分化の細胞を除去する必要がある[1]。このような細胞の判別・分離の手法として、従来、蛍光標識フローサイトメトリー (Fluorescent Activated Cell Sorting System; FACS) が広く用いられている。FACS は、蛍光標識した細胞を一行に並べてレーザー光の前を通過させ、その散乱光から細胞の径や性質を判別し、電荷を与えて電気力で細胞を振り分ける手法である。この手法は高精度で高速の処理が可能であるが、非常に高価な装置を必要とし、また蛍光標識により細胞にダメージを与えてしまうという課題がある。以上の背景により、このような細胞の操作には、高速・高精度であるだけでなく、低コストで細胞にダメージを与えない技術が求められている。

このような要求に対して、近年、マイクロ流体デバイスを適用し、蛍光標識をせずに細胞の電気的特性、流体力学的特性などの内在的バイオマーカーを用いる「ラベルフリー」な細胞分離手法が研究されている[2]。マイクロ流体デバイスは、バイオ研究、化学工学などの分野における混合、反応、分離、検出といった操作をスケールダウンした一つのチップ上の微小流路で行うデバイスの総称であり、その機能面から  $\mu$ -TAS (Micro Total Analysis Systems) や LOC (Lab on a Chip) とも呼ばれている。このようなデバイスでは、断面が数マイクロから数百マイクロメートルの微小流路 (マイクロ流路) を用いるため、マクロなスケールに比べて単位体積あたりの表面積が増大し、体積力に比べて表面力の影響が支配的になる[3]。このスケール効果によりマイクロ流路では、慣性力と粘性力の比を表す無次元数であるレイノルズ数が低く、流路内の流れは層流となる。層流は不規則変動 (乱流における乱れ) のない整然とした流れであるため、流路形状や分岐・合流などで流れを適切に制御することにより、流れの中の粒子や細胞を流路内の特定の位置に輸送することが可能となる。

マイクロ流体デバイスでの粒子や細胞の操作では、上述の流れによる輸送に加え、電気的な力も利用することができる。マイクロ流体デバイスは半導体製造における微細加工技術 (MEMS 技術, MEMS: Micro Electro Mechanical Systems) を利用して作製される

ことが多く、流路とともに微細な電極構造を装備するのは比較的容易である。微細な電極構造を有するデバイスは小さな印加電圧で強い電場を生成できるため、電氣的な力を効果的に利用することが可能である。このようなデバイスを対象に近年研究されている分野として交流動電学 (AC Electrokinetics) [4]がある。交流動電学は、マイクロスケールで顕在化する交流電場下で生じる溶液や溶液中の粒子の流動・泳動を研究する分野であり、対象の現象として、誘電泳動 (Dielectrophoresis), 電熱効果 (AC electrothermal effect), 電気浸透 (AC electro-osmosis) がある。現在、これらの現象を活用した様々な細胞操作・計測のためのマイクロ流体デバイスが提案されており、実用化に向けた研究が進められている。

以上で述べたように、マイクロ流体デバイスによる電氣的な手法は、低コストかつラベルフリーの細胞判別・分離技術として有望である。その一方で、処理の効率化および細胞への影響に関して次のような課題がある。交流動電現象は、粒子が懸濁される媒体の電氣的特性の影響を強く受けるため、粒子の操作に適した媒体へのバッファー交換などの前処理が行われる。例えば、誘電泳動や電気浸透流の利用では  $0.1 \text{ S/m}$  程度未満の低導電率の媒体が使用されることが多い。しかし、細胞にとって生理的環境に近いのは高導電率媒体であり、低導電率媒体の使用は過度の浸透圧ストレスにより微生物の死亡率を上げる[5]との指摘もある。高導電率媒体での細胞操作が実用化できれば、細胞へのダメージを低減し、かつ前処理を省略することができるため効率化にも寄与すると考えられる。また、マイクロ流路を用いるアプリケーションの共通の課題として処理量の増加がある。単一のマイクロ流路では通常は処理量が毎分数百マイクロリットル程度以下であるが、用途によっては不十分な場合もある。マイクロ流路の断面を  $500 \mu\text{m}$  程度に大きくすれば処理量を増やせる[6]が、断面の大きな流路では一般に粒子操作性や計測精度が低下するため、実用面ではこのトレードオフの関係を考慮した設計が必要となる。

## 1.2 研究の目的

以上の背景の中、最近開発された画期的なデバイスに、武居らが開発した電極積層型マイクロ流体デバイス[7]がある。このデバイスは  $550\ \mu\text{m} \times 550\ \mu\text{m}$  の流路断面の周囲に計 40 個の電極を装備し、流入・流出口を三つずつ有する汎用性の高いデバイスであり、細胞の操作・計測において次の利点があると考えられる。

- 流路断面が他の一般的なデバイスよりも広いため、閉塞のリスクが少なく、細い流路に対し低剪断・低圧損で同じ流量を流すことができる。低剪断のため細胞へのダメージが少なく、低圧損のため処理量の増加が期待できる。
- 主流路の 5 断面位置の側面に各 8 電極が露出しており、多電極・多断面での多様な電場印加による細胞操作・計測が可能である。
- 分岐・合流により細胞が通過する領域を制御すれば様々なサイズの細胞の操作・計測に適用できる。

このようなデバイスを用いて高導電率媒体での粒子操作・計測技術を確立すれば、ラベルフリーかつ高速・高効率の細胞判別・分離を実現できる可能性がある。ただし、そのためには高導電率媒体における交流電現象の活用と正確な流動制御が必要であり、多くの因子が影響する流動挙動と電気的特性を正しく理解しなければならない。しかし、上記の特長を併せ持つデバイスにおける高導電率媒体と細胞の流動挙動や電気的特性は十分に調べられておらず、従来の知見に基づいて電場印加や流量設定の適切な条件を見出すことは困難である。これに対し、複合的な流動現象を理解するための強力な手段として、数値流体力学 (Computational Fluid Dynamics; CFD) をベースにした数値シミュレーションがある。本対象に対しては、CFD における混相流の解析手法を適用可能であり、適切なモデル化およびパラメータスタディを行えば、流動メカニズムや電気的特性の理解、問題の抽出、影響因子の整理、改善検討などが可能である。

そこで本研究は、ラベルフリーかつ高速・高効率の細胞判別・分離の実現に向けた基礎研究として、電極積層マイクロ流体デバイスにおいて高導電率の粒子懸濁液を扱う際に重要となる流動現象を対象に、粒子および流体の挙動と交流電場印加時のデバイスの電気的特性を数値解析により明らかにすることを目的とする。

## 1.3 研究内容

### 1.3.1 研究対象の流動現象

本研究では、電極積層型マイクロ流体デバイスで高導電率流体を扱う際に重要と考えられる流動形態として Fig. 1.1 に示す二つの流動現象を研究の対象とする。

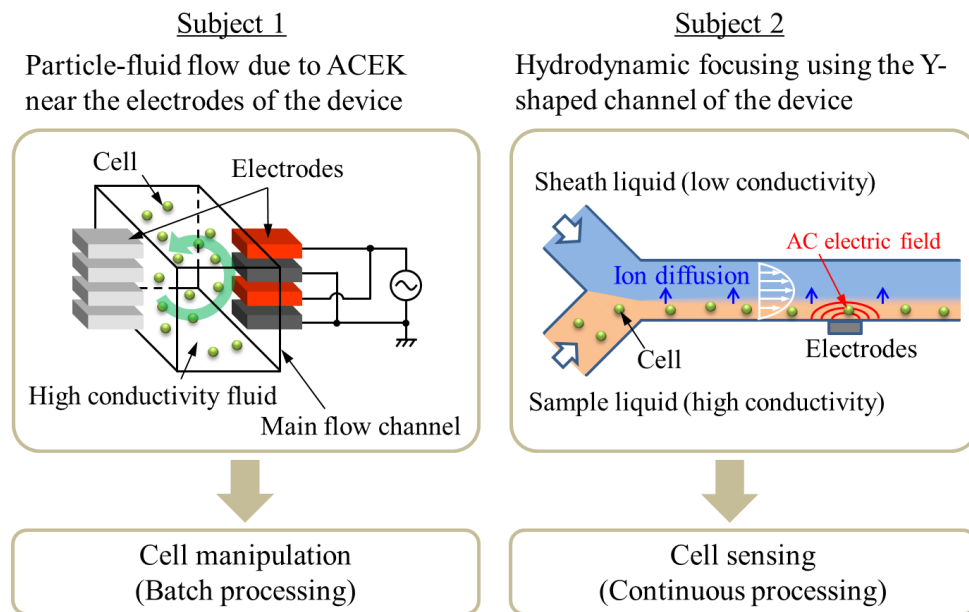


Fig. 1.1 Schematics of main subjects of this study.

第一の対象（対象①; Subject 1）は、交流電場印加時における電極付近の流動挙動である。高導電率流体では電場印加によるジュール熱が増大すれば、電極付近で電熱効果による流動が発生し、条件によっては自然対流が顕在化する[8]。このような流動を活用した粒子・細胞操作として、流路に細胞懸濁液を充填後に送液を止めた状態で電場を印加するバッチ的な粒子・細胞操作[9][10]が考えられる。流体の流動と誘電泳動を併用することによりマイクロ流路内の特定部位に粒子や細胞を捕捉・分離するような操作が可能となると考えられる。

第二の対象（対象②; Subject 2）は、デバイスの Y 字型流路部を使用したハイドロダイナミックフォーカシング（Hydrodynamic focusing; HDF）時の流動挙動である。HDF はマイクロ流路に複数の流体を並流させて流れを絞り込む流動制御手法である。断面の大きなマイクロ流路では、イオンと細胞などの粒子を含む高導電率のサンプル液

(Sample liquid) に低導電率のシース液 (Sheath liquid) を並流させ、細胞や粒子の流れを絞り込むと同時に電流を閉じ込めることで検出感度を上げる計測方法[11][12]が研究されている。この手法では対象粒子の大きさや電氣的性質に応じて、サンプルおよびシース液の流量を変えることにより感度を調節することが可能である。本デバイスでは流路側面に電極が露出しているため、電極側にサンプル液を絞り込むには水平方向に合流する Y 字流路による HDF が有効と考えられる。このような流動の制御は連続的に送液を行いながら行う細胞検出のインピーダンス計測に適用できる。

### 1.3.2 解析の概要

本研究は、数値流体力学における混相流解析手法をベースに数値モデルを構築している。対象とする前述の二つの現象では、各々異なるの複合的な物理現象を扱う必要があり、主要な現象と評価項目に応じたモデルが必要となる。対象毎の解析の概要をまとめると Table 1.1 のようになる。

Table 1.1 Summary of numerical modelling

	Subject 1	Subject 2
Process of interest	Cell manipulation	Cell sensing
Main phenomena	AC electrokinetic phenomena	Hydrodynamic focusing
Evaluation items	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Particle-fluid flow mechanisms</li> <li>• Particle trapping</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ion concentration profile</li> <li>• Particle stream shape</li> <li>• Resistance sensitivity</li> </ul>
Physics to consider	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electric field</li> <li>• Heat transfer</li> <li>• Particle-Fluid flow</li> <li>• Electrothermal effect</li> <li>• Thermal buoyant effect</li> <li>• Dielectrophoresis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flow through a channel</li> <li>• Advection-diffusion (Macroscopic mass transfer of ions and particles)</li> <li>• Electric field</li> </ul>
Numerical approach	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Three dimension</li> <li>• Eulerian-Lagrangian</li> <li>• Finite volume</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Three dimension</li> <li>• Eulerian</li> <li>• Finite volume</li> </ul>

対象① (Subject 1) の解析には、3次元における電場、伝熱、粒子・流体運動の連成解析が必要となる。そこで、連成解析の枠組みとして有限体積法によるオイラー・ラグランジュ法を適用し、電場、伝熱、流体運動をオイラー的に、粒子運動をラグランジュ的に計算するモデルを構築した。交流電現象では、電熱効果と誘電泳動を考慮している。電気浸透流は低導電率・低周波で顕在化する現象[13][14]であるため、高導電率流体を対象とする本解析ではその影響は無視できると考え、考慮しないものとした。対象①の解析では、上述の連成解析モデルにより、電極断面付近で観察される三次元的な細胞運動を再現し、そのメカニズムの解明を行う。また、この流動・泳動メカニズムの活用として、流路内の循環流により増強された誘電泳動の粒子捕捉挙動に着目し、パラメータスタディにより粒子捕捉の増強度合を評価する。

対象② (Subject 2) の解析には、高導電率のサンプル液に含まれるイオンと粒子について3次元の物質移動を計算する必要がある。この解析には有限体積法によるオイラー的な手法を適用した。粒子の考慮方法には、対象①で使用したラグランジュ法ではなくオイラー法によるマクロ的な手法を採用している。これは、一つ一つの粒子挙動よりも流路全体にわたる粒子通過範囲の明確化が重要であり、マクロ的な濃度表現の方が効率よく計算できると考えたからである。また、イオンの輸送をラグランジュ的に扱うのは現実的でない。そこで、イオンと粒子の質量輸送挙動は濃度の移流拡散式で扱うこととした。また、電氣的計測に関する評価のため、イオン濃度分布を導電率に反映し交流電場の計算を行った。対象②の解析では、以上のモデル化により、高導電率液を低導電率液で集束する際のイオンと粒子の濃度分布を評価する。流量比、流下距離、レイノルズ数、ペクレ数などのパラメータを系統的に変化させ、類似の形態における濃度予測に活用可能な情報として整理する。また、電場の計算結果に基づき、低周波での細胞の計数を想定し粒子通過時の電気抵抗変化に着目した検出感度の推定・評価を行う。

## 1.4 本論文の構成

本論文は、本章および以下の六つの章で構成される。

第2章では、まず、本研究に関連する従来の研究について述べる。次に、研究対象とする電極積層型マイクロ流体デバイスについて説明した後、交流動電現象およびハイドロダイナミックフォーカシングに対する理論的な取り扱いについて述べる。最後に、シミュレーションの検証のための実験で使用した実験装置を紹介する。

第3章では、高導電率の細胞懸濁液に交流電場を印加した際の粒子・流体挙動の数値解析について述べる。この解析では、電極設置断面付近の流路内に形成される3次元的な流動のメカニズムを明らかにする。

第4章では、第3章の解析で得られた流動メカニズムの活用として、流路内循環流によって増強される正の誘電泳動による粒子捕捉の数値解析について述べる。この解析では、正の誘電泳動による粒子捕捉および流体流動による粒子捕捉の増強度合を数値解析により明らかにする。

第5章では、ハイドロダイナミックフォーカシング時のイオン・粒子濃度の数値解析について述べる。この解析では、デバイスのY字型流路部を対象に流路内における3次元のイオン・粒子の濃度分布を計算し、主要パラメータが濃度分布に及ぼす影響を整理する。

第6章では、ハイドロダイナミックフォーカシング時の電気抵抗計測における粒子検出感度の数値解析について述べる。この解析では、Y字型流路モデルにおいて電極設置断面毎にセル定数を評価し、その結果に基づき粒子検出感度を推定する。感度の推定にあたり、集束層を簡略化した別モデルを用いてセル定数と感度の関係を定式化し、その式に基づいて粒子検出感度の特性を考察する。

第7章では、最終章として本研究の結論を述べる。

## 第2章 従来の研究および本研究の対象と理論

### 2.1 関連する従来の研究

#### 2.1.1 交流電場による粒子・細胞操作の従来の研究

マイクロ流体デバイスにおける、交流電場による高導電率流体中の細胞・粒子操作に関して次のような研究が行われている。Lian らは、高さ  $500\ \mu\text{m}$  のチャンバーの上下面に配置した平行平板電極に交流電場を印加した際のラテックス粒子の挙動を実験と数値解析により調べ、電熱効果による循環流の発生およびその流れにより粒子が流路内の特定位置に集まることを報告している[9]。また、Park らは、高さ  $400\ \mu\text{m}$  のチャンバー底面に電極アレイを装備したデバイスを用いて、負の誘電泳動によるラテックス粒子の捕捉挙動を実験と数値解析により調査し、電熱効果による循環流が粒子捕捉を増強することを示した[10]。同様の現象の細胞への適用に関して、Gao らは、(高さ  $200\ \mu\text{m}$  程度と推測される)流路底面に三つの平面電極を有するデバイスを用いて哺乳類細胞の連続的分離が可能であることを示している[15]。また Xing らは、幅  $100\ \mu\text{m}$  × 高さ  $75\ \mu\text{m}$  の流路断面を切り欠き形状とし、また流路側面全体が一对の電極となったデバイスにより血液中の細胞分離が可能であることを示した[16]。

以上のように電熱効果と誘電泳動が高導電率流体中の細胞操作に適用できることが既往研究により示されている。しかし、これらの現象は流路形状と電極構造に大きく依存するため、既往研究と構造が異なるデバイスにおける流動・泳動挙動を予測するのは困難である。本対象デバイスのように側面に複数電極を有し、かつ大きな断面のデバイスにおける高導電率流体と粒子の挙動はこれまで詳細に調べられていないため、現象の解明・予測には新たな知見が必要となる。

交流電場現象の研究方法として数値シミュレーションが活用されている。ただし、現象の再現には電場、伝熱、流れ、粒子挙動の連成解析が必要となるため、実際には実験を補完する部分的なシミュレーションが多い。上述の既往研究では、電場のみの計算[15]、電場、伝熱、流れによる電熱効果の流動までの計算[9]、さらに誘電泳動力までの計算[10]による評価が行われている。また、粒子挙動まで連成している例[16]もあるが3次元の対象を2次元化して計算している。これに対し、3次元の連成解析を実施できれば、シミュレーションを軸に補完的に実験結果を用いてモデル検証・調整を行うアプローチも有効であり、3次元的な現象の解明には大変有効と考えられる。

### 2.1.2 ハイドロダイナミックフォーカシングに関する従来の研究

広い矩形マイクロ流路にシース液を流してサンプル液をセンシング面に集束させる手法は Hoffman らの研究に始まる[17]. 同様の流動形態の電気計測への応用では、イオンを含む高導電率のサンプル液を低導電率のシース液で集束する次の研究がある. Nasir らは導電率ベースのバイオセンサー[18]を開発している. この研究では、一辺が 380-600 $\mu\text{m}$  の矩形流路において、集束層形状の可視化実験と導電性粒子の有無による抵抗変化の計測と数値解析を行い、流量比と感度の関係とレイノルズ数増加による集束層の変形を評価している. また、Nasir らの例に対して、センシング面に対する集束の方向が 90 度異なる方式として、Winkler らによるインピーダンスサイトメトリー[11]がある. このデバイスはサンプル液をセンシング面に集束させずに、電極に接するサンプル液の幅を狭めるように両側から流路中央部に集束する方式をとる. センシング面への集束を行わないため、流路は幅（センシング面側）75  $\mu\text{m}$ ×高さ 25  $\mu\text{m}$  と HDF を使う流路としては小さめである. また、この研究では、イオンの拡散により、流下に伴い電流の集束が弱まり感度が低下することを指摘している. ほかに実証例として、Rodriguez らによるマイクロコルターカウンター[12]が知られている. このデバイスはサンプル液を二つの方向で絞り込むのが特徴であり、180  $\mu\text{m}$ ×65  $\mu\text{m}$  断面の流路において高速の粒子計数処理（1000 particles/s）を実現している. 以上のように、様々な集束方法や流路寸法において HDF による粒子・細胞の電気計測の研究例がある. しかし、これらはいずれも流れの方向に沿って電流が流れるように電極が配置されており、本対象デバイスのように流れに垂直な方向に電流が流れるような電極配置とはなっていないため、本対象デバイスとは電気的な特性は異なると考えられる. 従って、本対象デバイスの HDF 時の特性評価には新たな調査が必要である.

HDF を使用する計測システムでは、流路内のイオンと粒子の輸送特性が重要であり、特に粒子通過範囲やセンシング面付近のイオン濃度が重要である. これらの輸送挙動はマクロ的に移流と拡散で扱われることが多い. その際、イオンの拡散係数は大きく通常無視できないのに対し、数  $\mu\text{m}$  の粒子の拡散係数は非常に小さく無視することが多い. このように拡散係数が大きく異なる物質の輸送現象は、既往研究では別々に検討されている. 拡散する物質については、矩形流路におけるシースとサンプルの流量比が 1 の場合の断面方向の濃度分布について、実験[19] [20], 解析解[21], およびシミュレーション[22][23]の研究がある. 一方、拡散が無視できる物質については、平面状の界面を仮定した集束層厚の理論式[24] が導出されている. また、HDF の合流角、流量比、レイ

ノルズ数に依存して慣性効果で集束層形状が変形することが可視化実験と数値シミュレーションによって示されている[25].

以上のように、HDF のイオンと粒子の輸送に関する多くの研究例があるが、支配パラメータである流量比、レイノルズ数、ペクレ数に対する幅広い条件に対して、流路内の濃度分布を予測できる情報は整理されていない。また、上述の慣性効果による集束層の変形があるため、理論式の構築も困難である。以上より、本対象デバイスにおける、幅広い条件に対する 3 次元の濃度分布の評価には数値シミュレーションによる系統的なパラメータスタディが必要である。

さらに、HDF による粒子・細胞計測感度の評価には電場のシミュレーションも必要となる。上述の Nasir ら[18], Winkler ら[11]の研究では、モデル上で流路内に球状粒子を配置した場合のインピーダンスを計算し、粒子が無い場合との差から感度を評価している。しかし、本対象デバイスの流路で細胞のような数  $\mu\text{m}$  の粒子を扱う場合には、解析領域に対して非常に小さい粒子を解像するため、計算格子数の増大からこのアプローチは困難であり、別の部分モデルを併用するなどの工夫が必要である。

## 2.2 電極積層型マイクロ流体デバイス

本節では、研究対象である電極積層型マイクロ流体デバイスの構成、作製方法について説明する。本デバイスは、武居らにより開発された、高速、高効率の粒子操作・計測の研究用の汎用的なデバイスであり、細胞のマニピュレーションやインピーダンス計測を主な対象としている。流路の複数断面に多層的に配置された電極対を有するのが大きな特徴である。外観は Fig. 2.1 のようになっており、流路部 (Microchannel part, Fig. 2.1(a))、取付部 (Mounting part, Fig. 2.1(b))、基板 (Print circuit board, Fig. 2.1(c)) により構成される。流路部、取付部は石英ガラスでできており、Y 字型の合流・分岐流路 (Branch channels) および直線の主流路 (Main flow channel) を有する。また、これらの流路に繋がる流入口 (Inlet) と流出口 (Outlet) を三つずつ有する。一方の組が流入口の場合は反対側の組が流出口となり、流入口と流出口を入れ替えて逆方向に液を流しても良い。主流路の 5 断面位置には白金の電極対が 4 層ずつ配置され、断面毎に流路側面に片側 4 電極の両側で 8 電極が露出するようになっている。取付部には Fig. 2.1(b) に示すように、送液・廃液を行うための流入・流出部のコネクタがあり、流路部は取付部を用いて Fig. 2.1(c) に示すように基板に固定される。基板上には流路部の計 40 個の電極に接続された 10 個の VGA 端子があり、この VGA 端子から電極への印加が可能となっている。流路部の 3 次元形状を Fig. 2.2(a) に示す。主流路の流路長は 20 mm であり電極は 4.5 mm 間隔で主流路の 5 断面に配置されている。電極設置断面の CT 画像は Fig. 2.2(b) のようになっており、一辺が 550  $\mu\text{m}$  の正方形流路の両側面に 75  $\mu\text{m}$  の高さの電極が等間隔で 4 層露出していることがわかる。なお、流路や電極の詳細な形状・寸法は、後述の数値解析モデルの箇所で説明する。電極積層型マイクロ流体デバイスは以下の①から⑦の手順で作製されている[7].

### <電極積層型マイクロ流体デバイスの作製手順>

- ① 石英ガラスの基板にマスクを施して電極となる白金を蒸着させる。
- ② マスクを除去し別の基板を重ねて圧融着することにより 1 組の層をつくる。
- ③ 上記①～②を繰り返す、5 層の基板に 4 層の電極層が埋め込まれる。
- ④ 層状の基板をドリルで加工し、マイクロ流路 (側面) を削りだす。
- ⑤ 加工した層状基板を別の基板で挟み込み流路の上下面が構成される。
- ⑥ ドリル加工により、三つずつある流入・流出口となる孔をつくる。
- ⑦ 白金電極に接続する銅端子を設置する。

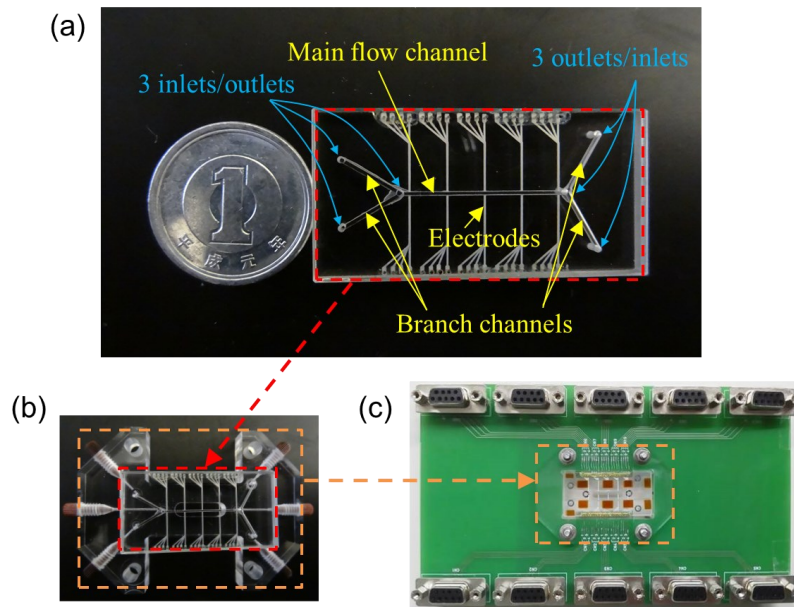


Fig. 2.1 Electrode-multilayered microfluidic device. (a) Microchannel part. (b) Mounting part. (c) Print circuit board and terminals.

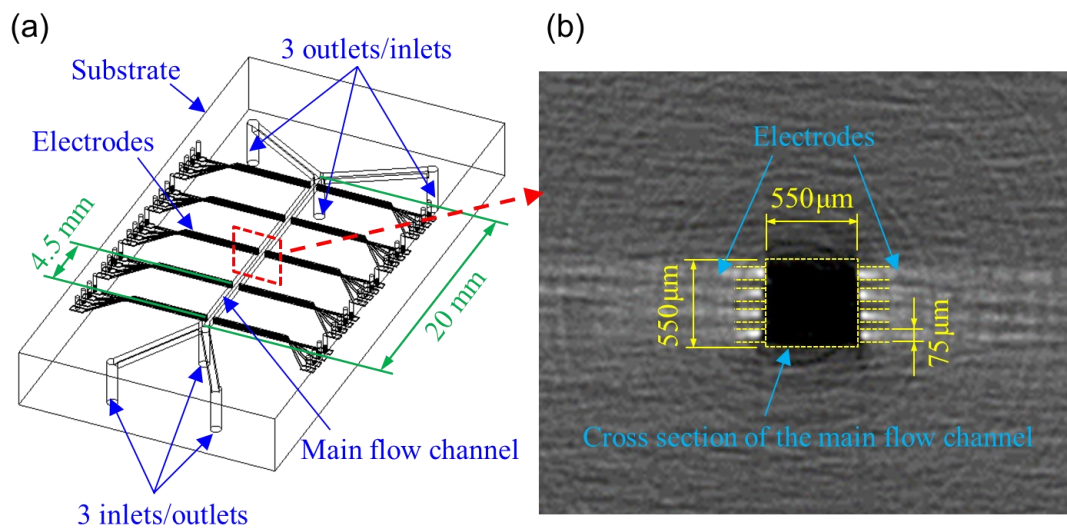


Fig. 2.2 (a) 3D geometry of the microchannel and electrodes. (b) CT image of the cross section of the main flow channel.

## 2.3 交流動電現象の理論

### 2.3.1 概要

マイクロ流路における交流電場下の細胞懸濁液の挙動（細胞および媒体の溶液の挙動）を解析するため、交流動電学の理論[4]に基づき、解析モデルの支配方程式を構成する。前述のとおり、交流動電学が対象とする主な現象は、誘電泳動 (Dielectrophoresis; DEP)、電熱効果 (AC electrothermal effect; ACET)、電気浸透 (AC electro-osmosis; ACEO) である。誘電泳動は、不均一電場中で流体中の分極性粒子が泳動される現象である[26]。粒子と周囲流体の分極の強弱に依存した力が粒子に作用することを利用して、流体中で粒子を泳動させることができる。電熱効果は、ジュール熱によって液体中に温度分布が形成され、そこに電場を印加することで誘起される電荷によって生じる流動現象である。この現象は温度分布がもたらす不均一な導電率と誘電率によって引き起こされる。電気浸透は、電極表面の電場の接線成分と電気二重層に誘起された電荷との相互作用による表面力によって引き起こされる流動現象である[27]。この流れは低周波、低導電率で顕在化することが知られている[13][14]。

上記の現象のうち、誘電泳動は液中に存在する微粒子が電場で力を受け、液体中で粒子が泳動する現象である。一方、電熱効果や電気浸透は液体自体が電場で力を受けて流動する現象である。そのため、オイラー・ラグランジュ法の粒子・流体解析の枠組みにおいては、粒子の運動において誘電泳動を考慮し、流体の運動において電熱効果や電気浸透の影響を考慮することになる。

本研究では、流体中に球形粒子が希薄に分散した系を仮定し、電場、流体運動、伝熱、粒子挙動の支配方程式を連成して解く。これらの方程式において、時間平均の交流動電現象の影響として、伝熱におけるジュール熱、流体運動における電熱力、粒子運動における誘電泳動力を考慮する。なお、前述のとおり、電気浸透流は低周波、低導電率で顕在化する現象とされているため、高導電率媒体を対象とする本研究では無視することとした。

### 2.3.2 粒子・流体混相流

細胞懸濁液の流動現象は固液系の粒子・流体混相流と捉えることができる。混相流の数値解析では、相間の相互作用の程度を把握し、適切に近似・簡略化することが重要で

ある．そこで，適切なモデル化を行うため，次の四つの時間スケール[28]を用いて，粒子・流体混相流における基本的無次元数のオーダーを評価する．

$$\tau_v = \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu} \quad (2.1)$$

$$\tau_T = \frac{\rho_p c_{pp} d_p^2}{12\lambda} \quad (2.2)$$

$$\tau_c = \frac{d_p}{6\Phi v_r} \quad (2.3)$$

$$\tau_f = \frac{L_f}{v_f} \quad (2.4)$$

ここで， $\tau_v$ ， $\tau_T$ ， $\tau_c$ ， $\tau_f$  は，それぞれ，運動応答時間，熱応答時間，衝突時間，流れの特性時間であり， $\rho_p$ ， $d_p$ ， $c_{pp}$ ， $\Phi$  は粒子の密度，直径，比熱，体積分率， $\mu$  および  $\lambda$  は，流体の粘度および熱伝導率， $v_r$  は粒子と流体の相対速度， $L_f$  および  $v_f$  は，流れ場の代表長さおよび代表速度である．いま，流体を水として， $\rho_p = 1 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ ， $d_p = 2 \times 10^{-5} \text{ m}$ ， $\Phi = 0.001$ ， $L_f = 5 \times 10^{-4} \text{ m}$ ， $v_f = v_r = 1 \times 10^{-4} \text{ m/s}$  と仮定すれば，各時間スケールのオーダーは， $\tau_v \sim 10^{-5} \text{ s}$ ， $\tau_T \sim 10^{-4} \text{ s}$ ， $\tau_c \sim 10 \text{ s}$ ， $\tau_f \sim 1 \text{ s}$  であり，時間スケールの比は， $\tau_v/\tau_c \sim 10^{-7}$ ， $\tau_v/\tau_f \sim 10^{-6}$ ， $\tau_T/\tau_f \sim 10^{-5}$  と見積もられる．このうち， $\tau_v/\tau_c \sim 10^{-7} \ll 1$  となることは，粒子運動は衝突や接触ではなく流体力によって支配されることを示している．このような流れの状態は希薄（dilute）と呼ばれる．また，粒子の体積分率が十分に小さいため，粒子は流体の速度・温度に殆ど影響を与えないと考えることができる．さらに，他の二つの時間スケール比  $\tau_v/\tau_f$ ， $\tau_T/\tau_f$  も 1 に比べて非常に小さい．これらは，運動および熱に関するストークス数であり，粒子の速度や温度が，流体に瞬時に追従し，流体と同速度，同温度と見なせることを示している．

以上より，数値解析においては，単相の流体運動を解いた後に，その流体速度を用いて粒子運動を計算する，一方向連成（one-way coupling）を適用することが可能であり，複雑な粒子・流体挙動を効率よく計算することが可能である．

### 2.3.3 電場の基礎方程式

電場の基礎方程式は Maxwell の方程式から導かれる．マイクロスケールの電極・流路構造では磁場の影響を無視することができ，静電的極限（quasi-electrostatic limit）において Maxwell の方程式は次の三つの式に単純化される[29]．

$$\nabla \times \mathbf{E} = 0 \quad (2.5)$$

$$\nabla \cdot (\varepsilon \mathbf{E}) = \rho_e \quad (2.6)$$

$$\nabla \cdot (\sigma \mathbf{E} + \rho_e \mathbf{u}) = -\frac{\partial \rho_e}{\partial t} \quad (2.7)$$

ここで， $\mathbf{E}$  は電場ベクトル， $\varepsilon$  は誘電率， $\sigma$  は導電率， $\rho_e$  は電荷密度， $\mathbf{u}$  は流速ベクトルである．式(2.5)はファラデーの法則，式(2.6)はガウスの法則，式(2.7)は電荷保存の式と呼ばれる．式(2.7)左辺の $\sigma \mathbf{E}$  はオーム電流， $\rho_e \mathbf{u}$  は対流による電荷の輸送を表しており，これら二つの項の比である電気レイノルズ数  $Re_{el}$ [8]のオーダーを評価すると， $\varepsilon \sim 7 \times 10^{-10}$  F/m， $\sigma \sim 1$  S/m， $v_f \sim 1 \times 10^{-4}$  m/s， $L_f = 5 \times 10^{-4}$  m ととれば，

$$\frac{|\rho_e \mathbf{u}|}{|\sigma \mathbf{E}|} \sim Re_{el} = \frac{\varepsilon v_f}{\sigma L_f} \sim 10^{-10} \ll 1 \quad (2.8)$$

と評価できる．従って，式(2.7)の対流項  $\rho_e \mathbf{u}$  の影響は無視できる．次に，単一角周波数  $\omega$  の正弦波交流を考えると，電場  $\mathbf{E}$  は複素数を用いて，

$$\mathbf{E} = \text{Re}[\tilde{\mathbf{E}}], \quad \tilde{\mathbf{E}} = \tilde{\mathbf{E}}_0 \exp(j\omega t) = \mathbf{E}_0 \exp(j\alpha) \exp(j\omega t) \quad (2.9)$$

のように記述できる． $\tilde{\mathbf{E}}_0 = \mathbf{E}_0 \exp(j\alpha)$  は電場のフェーザ表示であり，局所的な位相  $\alpha$  の情報を含む複素数である．いま， $\sigma$ ， $\varepsilon$  が時間に対して無関係であると仮定し，対流項を無視することにより，式(2.6)と式(2.7)をまとめて次のように書くことができる．

$$\nabla \cdot [(\sigma + j\omega\varepsilon)\tilde{\mathbf{E}}] = 0 \quad (2.10)$$

さらに，式(2.5)によりポテンシャル  $\tilde{\phi}$  を導入し，

$$\tilde{\mathbf{E}} = -\nabla \tilde{\phi}, \quad \tilde{\phi} = \tilde{\phi}_0 \exp(j\omega t) = \phi_0 \exp(j\alpha) \exp(j\omega t) \quad (2.11)$$

と表せば、式(2.10)は、

$$\nabla \cdot [(\sigma + j\omega\varepsilon)\nabla\tilde{\phi}_0] = 0 \quad (2.12)$$

のように書ける。式(2.12)は  $\sigma$ ,  $\varepsilon$  の空間分布がある場合の基礎式となる。さらに  $\sigma$ ,  $\varepsilon$  が一様の場合は、 $\tilde{\phi}_0 = \phi_0$  (実数) に対するラプラス方程式

$$\nabla^2\phi_0 = 0 \quad (2.13)$$

で扱うことができる。このとき、電場は、

$$\mathbf{E}_0 = -\nabla\phi_0 \quad (2.14)$$

と表される。

式(2.13), (2.14)の代わりに、両辺を  $\sqrt{2}$  で除した、実効値  $\phi = \phi_0/\sqrt{2}$ ,  $\mathbf{E} = \mathbf{E}_0/\sqrt{2}$  に対する以下の式で計算してもよい。

$$\nabla^2\phi = 0 \quad (2.15)$$

$$\mathbf{E} = -\nabla\phi \quad (2.16)$$

### 2.3.4 流体運動と伝熱の基礎方程式

流体運動の基礎方程式は Navier-Stokes 方程式と連続の式である。本研究が対象とする流れは液体の低レイノルズ数流れであり非圧縮流れで近似できる。いま、流体の粘度を一定とすると、外力項を含む非圧縮 Navier-Stokes 式と連続の式は、

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \rho(\mathbf{u} \cdot \nabla)\mathbf{u} = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{f} \quad (2.17)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (2.18)$$

と表される。ここで、 $\rho$  は流体の密度、 $\mu$  は流体の粘度、 $p$  は圧力、 $\mathbf{f}$  は外力項 (体積力) である。左辺第 2 項の対流項は、レイノルズ数  $Re = \rho UL_f/\mu$  が 1 に比べて十分小さければ無視できる。マイクロ流路の流れの解析では対流項を無視することも多いが、本対象は必ずしも  $Re \ll 1$  とはならないと考え、本研究では対流項を考慮して解析を行う。

交流電場印加時の流体運動の解析では、式(2.17)の外力項  $\mathbf{f}$  において電熱力(AC electrothermal force, ACET force)と熱浮力(Thermal buoyancy force, TB force)を考慮する。ただし、外力項は、流体運動の時間スケールが交流電場の周期に比べて十分に長い場合、交流周期に渡り時間平均した体積力として考慮する。

第一の外力項である電熱力は、電場印加に伴う流体中の温度勾配により、導電率や誘電率が非一様となることにより発生する電氣的な力である。この力は、理論的には、ガウスの法則と電荷保存式を同時に満たすように局所的な電荷分布が存在することで発生する体積力[30]と理解される。電熱力の定式化では、Ramos らによる摂動理論[4]がよく知られている。この摂動理論によると、交流電場印加時の時間平均の電熱力  $\mathbf{f}_{ET}$  は次式のように表現される。

$$\mathbf{f}_{ET} = -\frac{1}{2} \left( \frac{\nabla \sigma}{\sigma} - \frac{\nabla \varepsilon}{\varepsilon} \right) \cdot \mathbf{E}_0 \frac{\varepsilon \mathbf{E}_0}{1 + (\omega \tau)^2} - \frac{1}{4} (\mathbf{E}_0 \cdot \mathbf{E}_0) \nabla \varepsilon \quad (2.19)$$

ここで、 $\tau = \varepsilon / \sigma$  は電荷緩和時間である。式(2.19)の右辺第1項はクーロン力、第2項は誘電力を表す。いま、前述の条件によれば  $\tau \sim 10^{-10}$  s であり、 $\omega < 10^8$  rad/s 程度において  $(\omega \tau)^2 \ll 1$  となるため、 $1 + (\omega \tau)^2 \approx 1$  である。また、導電率や誘電率の勾配を温度勾配  $\nabla T$  を用いて、 $\nabla \sigma = (\partial \sigma / \partial T) \nabla T$ 、 $\nabla \varepsilon = (\partial \varepsilon / \partial T) \nabla T$  と表し、電場は実効値  $\mathbf{E} = \mathbf{E}_0 / \sqrt{2}$  を用いれば、式(2.19)は次のように整理できる。

$$\mathbf{f}_{ET} = -\varepsilon (c_\sigma - c_\varepsilon) (\nabla T \cdot \mathbf{E}) \mathbf{E} - \frac{1}{2} c_\varepsilon \varepsilon (\mathbf{E} \cdot \mathbf{E}) \nabla T \quad \left[ (\omega \tau)^2 \ll 1 \right] \quad (2.20)$$

ここで、 $c_\sigma = (1/\sigma)(\partial \sigma / \partial T)$ 、 $c_\varepsilon = (1/\varepsilon)(\partial \varepsilon / \partial T)$  である。

次に、第二の外力項として熱浮力を考慮する。熱浮力は、温度変化により流体密度が局所的に変化した際に、重力の作用により自然対流を発生させる力である。熱浮力  $\mathbf{f}_{TB}$  は、密度を温度  $T$  の関数として次のように表される。

$$\mathbf{f}_{TB} = \{ \rho(T) - \rho(T_0) \} \mathbf{g} \quad (2.21)$$

ここで、 $\mathbf{g}$  は重力加速度、 $T_0$  は基準温度である。数値計算では、温度変化が小さい場合には、次の Boussinesq 近似がよく利用される。

$$\mathbf{f}_{TB} = \rho \mathbf{g} \beta_T (T_0 - T) \quad (2.22)$$

ここで、 $\beta_T = -(1/\rho)(d\rho/dT)$  は体膨張係数である。

上述の外力  $\mathbf{f}_{ET}$ ,  $\mathbf{f}_{TB}$  を求めるためには流体の温度分布が必要であり, そのために次の熱エネルギー輸送方程式を解く必要がある.

$$\rho c_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho c_p \mathbf{u} \cdot \nabla T = \lambda \nabla^2 T + \sigma(\mathbf{E} \cdot \mathbf{E}) \quad (2.23)$$

ここで,  $c_p$  は定圧比熱,  $\lambda$  は熱伝導率である. 式(2.23)の右辺第 2 項は, 交流電場印加における時間平均のジュール発熱を示す. 式(2.23)左辺第 2 項の対流項は, 熱ペクレ数  $Pe_T = Re \cdot Pr = \rho c_p UL_f / \lambda$  ( $Pr = c_p \mu / \lambda$  はプラントル数) が 1 に比べて十分に小さければ無視できる. しかし, 本対象の流体は常温の水や緩衝液であり  $Pr \sim 1-10$  となることから,  $Pe_T \geq Re$  である. 従って, 本研究では前述のとおり式(2.17)の対流項を無視できないため, 式(2.23)の対流項も無視できないことになる.

### 2.3.5 流体中の粒子運動の基礎方程式

細胞挙動の解析には, 質点近似 (Point particle approximation) の運動方程式を適用する. いま, 細胞を球形の固体粒子で近似すれば, 運動方程式は,

$$\rho_p \frac{\pi d_p^3}{6} \frac{d\mathbf{u}_p}{dt} = \mathbf{F} \quad (2.24)$$

となる. ここで,  $\rho_p$  は粒子の密度,  $d_p$  は粒子径,  $\mathbf{u}_p$  は粒子速度,  $\mathbf{F}$  は粒子に作用する外力である. 細胞が懸濁される媒体は緩衝液などの水溶液であり, 粒子と流体の密度は同程度であることから, 本解析では両者の密度を同一として中立浮遊粒子を仮定する. このとき交流電場印加時に粒子に作用する主要な力は抗力 (Drag force) と誘電泳動力 (Dielectrophoretic force) の二つと考えられる. すなわち, 粒子の運動方程式は,

$$\rho_p \frac{\pi d_p^3}{6} \frac{d\mathbf{u}_p}{dt} = \mathbf{F}_d + \mathbf{F}_{DEP} \quad (2.25)$$

と書ける. ここで,  $\mathbf{F}_d$  は抗力,  $\mathbf{F}_{DEP}$  は誘電泳動力である.

抗力  $\mathbf{F}_d$  は, 周囲流体の流速  $\mathbf{u}$  と粒子速度  $\mathbf{u}_p$  の相対速度に対して, 次のストークスの抵抗則を適用する.

$$\mathbf{F}_d = 3\pi\mu d_p (\mathbf{u} - \mathbf{u}_p) \quad (2.26)$$

また，誘電泳動力  $\mathbf{F}_{DEP}$  は，不均一電場中の球体粒子に作用する時間平均の誘電泳動力を表す次式[4]により考慮する．

$$\mathbf{F}_{DEP} = 2\pi \left( \frac{d_p}{2} \right)^3 \varepsilon \operatorname{Re}[K(\omega)] \nabla(\mathbf{E} \cdot \mathbf{E}) \quad (2.27)$$

ここで， $K(\omega)$  は Clausius-Mossotti factor (CM factor) と呼ばれる角周波数  $\omega$  の関数であり，次のように定義される．

$$K(\omega) = \frac{\tilde{\varepsilon}_p - \tilde{\varepsilon}}{\tilde{\varepsilon}_p + 2\tilde{\varepsilon}} \quad (2.28)$$

$$\tilde{\varepsilon}_p = \varepsilon_p - j \frac{\sigma_p}{\omega} \quad (2.29)$$

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon - j \frac{\sigma}{\omega} \quad (2.30)$$

ここで， $\tilde{\varepsilon}_p$  および  $\tilde{\varepsilon}$  は，粒子および媒体の複素誘電率， $\varepsilon_p$  および  $\varepsilon$  は，粒子および媒体の誘電率， $\sigma_p$  および  $\sigma$  は粒子および媒体の導電率である．また，式(2.27)の  $\operatorname{Re}[K(\omega)]$  は，誘電泳動力の強弱と方向に関わる重要なパラメータであり，次のように書くことができる．

$$\operatorname{Re}[K(\omega)] = \frac{\omega^2(\varepsilon_p - \varepsilon)(\varepsilon_p + 2\varepsilon) + (\sigma_p - \sigma)(\sigma_p + 2\sigma)}{\omega^2(\varepsilon_p + 2\varepsilon)^2 + (\sigma_p + 2\sigma)^2} \quad (2.31)$$

この  $\operatorname{Re}[K(\omega)]$  は， $-0.5$  から  $+1.0$  の値を取り得る． $\operatorname{Re}[K(\omega)] < 0$  の場合を負の誘電泳動 (negative DEP; n-DEP) と言い，誘電泳動力  $\mathbf{F}_{DEP}$  は，電場強度の大きい側から小さい側に向かう方向に作用する．また， $\operatorname{Re}[K(\omega)] > 0$  の場合を正の誘電泳動 (positive DEP; p-DEP) と言い，誘電泳動力  $\mathbf{F}_{DEP}$  は，電場強度の小さい側から大きい側に向かう方向に作用する．マイクロ流体デバイスにおける微細電極構造では一般に電極付近の電場が強く，電極から離れるにつれて電場強度は弱くなるため，正の誘電泳動は粒子を電極に近づく方向に，負の誘電泳動は粒子を電極から遠ざける方向に移動させることができる．

## 2.4 ハイドロダイナミックフォーカシングの理論

### 2.4.1 概要

本節では、ハイドロダイナミックフォーカシング (HDF) 時のイオンと粒子の輸送挙動および電気的特性の解析手法について述べる。Y字型流路における HDF による電気インピーダンスによる細胞センシングの模式図を Fig. 2.3 に示す。図に示すように、サンプル液とシース液は流路合流部で接触、混合しながら流下する。流路内は層流であるため、接触界面での分子拡散によって混合が起こると考えられる。細胞や粒子については拡散による輸送を無視できるとすると主要な支配因子は、流量比、レイノルズ数およびイオンの拡散に関するペクレ数になると考えられる。このような HDF を利用した計測では、流路・電極形状およびシースおよびサンプル液の物性値や流量に依存して電気的特性が様々に変化するため、これらの因子の影響を正しく把握することが重要である。

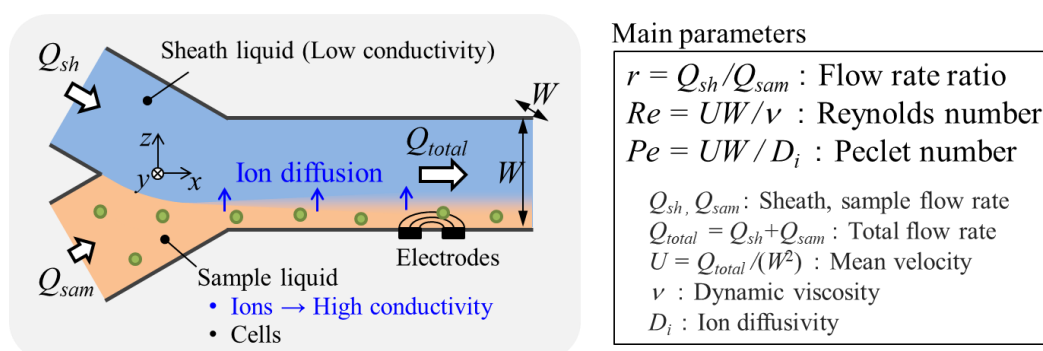


Fig. 2.3 Schematic of cell sensing using hydrodynamic focusing.

このような体系を計算するにあたり、いくつかの現実的な仮定を置くこととする。まず、対象のシース液とサンプル液は、密度と粘度が同一の混和性流体であると見なす。この仮定はイオンや粒子の濃度が希薄であり、また界面が不安定になる可能性が低いことを意味する。これにより、マイクロ流路内の流れは、入口の流れの状態が時間とともに変化しない限り、定常状態であると見なすことができる。次に、細胞は直径数ミクロンの中立浮遊粒子、つまり媒体と粒子が同密度であると仮定し、重力の影響を無視する。これは、後述の式(3.3)によれば、粒子径  $< 10 \mu\text{m}$  では、粒子と媒体の密度差が  $40 \text{ kg/m}^3$  のときの沈降速度が  $2 \mu\text{m/s}$  程度以下となり、本研究の検討範囲における流路平均流速  $U \geq 5.5 \text{ mm/s}$  ( $Re \geq 3.03$ ) に対して十分小さいため妥当な近似であると考えられる。なお、

イオンは水に溶解しているため、イオンの輸送挙動において重力の影響は考慮する必要がない。

次に、粒子・流体運動の相互作用について考える。細胞粒子の運動緩和時間と流れ場の時間スケール比であるストークス数は非常に小さいため、細胞は周囲流体の流れによく追従する。また、流れに垂直な方向の粒子の運動については、揚力、拡散、電気的な力の影響が考えられる。揚力に関しては、マイクロ流路における断面方向の粒子運動として *Inertial migration*[31]が知られている。ただし、この現象が顕在化するには大きな剪断場と十分な流路長が必要である。本デバイスの流路断面サイズにおいて  $10\ \mu\text{m}$  未満の粒子が平衡位置に集束するのに必要な流路長は、Di Carlo による簡便な予測式[31]によれば  $\text{Re} \leq 20.7$  では  $3.3\ \text{m}$  以上になると見積もられる。従って、本デバイスの流路長 ( $20\ \text{mm}$ ) での現象においては揚力の影響は無視できると考えられる。次に、拡散については、後述のとおり、細胞を数ミクロンの粒子とするとその拡散係数は非常に小さく、数値計算における移流項の離散化に伴う偽拡散 (*false diffusion*) [32]に対して無視できると考えられる。また、電気的な力については、計測時の印加電圧や電流を下げることで電気的な力の粒子運動への影響を十分低減可能であり、また粒子に影響を及ぼす範囲は、本対象デバイスでは電極近傍の限られた領域であり流路のスケールに対して十分小さい。

以上より、本研究では、細胞は流線上を流体と同速度（相対速度零）で移動するものと仮定する。この仮定により、均一に分散した粒子通過範囲内の粒子濃度は一様として解析を行うことが可能となる。

#### 2.4.2 イオン・粒子の移流拡散

HDF におけるイオン・粒子の輸送挙動については、Navier-Stokes 式と連続の式で求めた速度場を用いて、イオンおよび粒子の移流拡散式を解く必要がある。いま、シース液とサンプル液で両液の密度、粘度が等しく一定であるとき、非圧縮の定常 Navier-Stokes 式は式(2.17)の非定常項と外力を消去した次式となる。

$$\rho(\mathbf{u} \cdot \nabla)\mathbf{u} = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u} \quad (2.32)$$

また、連続の式は式(2.18)と同じ次式（再掲）である。

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (2.18)$$

また、イオンと粒子の移流拡散式は次のように表される。

$$\mathbf{u} \cdot \nabla c_i = D_i \nabla^2 c_i \quad (2.33)$$

$$\mathbf{u} \cdot \nabla c_c = D_c \nabla^2 c_c \quad (2.34)$$

ここで、 $c_i$  および  $c_c$  は規格化したイオンおよび粒子濃度、 $D_i$  および  $D_c$  はイオンおよび粒子の拡散係数である。粒子の拡散係数  $D_c$  が無視できる場合、式(2.34)は次の移流方程式に単純化される。

$$\mathbf{u} \cdot \nabla c_c = 0 \quad (2.35)$$

### 2.4.3 正方形断面流路の流速分布と理論層厚

HDF により集束される粒子通過範囲の形状を評価するため、矩形流路内の速度分布に基づき集束層厚みを理論的に表現する。いま、Fig. 2.4 に示すような HDF 合流後の正方形断面流路において完全に発達した層流の速度分布を考える。粒子の拡散零の仮定により、粒子通過範囲と非通過範囲には明確な界面があり、Fig. 2.4 に示すように界面形状が平面であると仮定すると、粒子通過範囲（集束層）の厚み  $\delta$  は流路内の流速分布から求めることができる。正方形断面流路の発達した層流の速度分布は、矩形流路に対する速度分布の厳密解[33]より、式(2.36)のように表される。

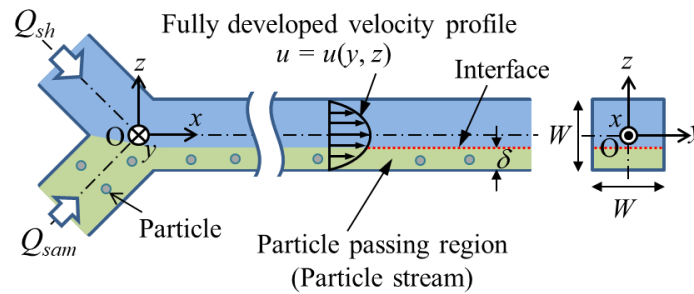


Fig. 2.4 Particle stream thickness under fully developed flow assuming flat interface.

$$u(y, z) = \frac{4W^2}{\mu\pi^3} \left( -\frac{dp}{dx} \right) \sum_{i=1,3,5,\dots}^{\infty} (-1)^{(i-1)/2} \left[ 1 - \frac{\cosh(i\pi z/W)}{\cosh(i\pi/2)} \right] \frac{\cos(i\pi y/W)}{i^3} \quad (2.36)$$

ここで、 $x$  は流れの方向、 $y$  および  $z$  は断面方向の座標、 $u$  は  $x$  方向の流速成分、 $W$  は正方形断面流路の一辺の長さである。次に、Lee ら[24]の方法を参考に、式(2.36)を積分して  $y$  方向の平均速度を求めると次式を得る。

$$\bar{u}(z) = \frac{1}{W} \int_{-W/2}^{W/2} u(y, z) dy = \frac{8W^2}{\mu\pi^4} \left( -\frac{dp}{dx} \right) \sum_{i=1,3,5,\dots}^{\infty} \frac{1}{i^4} \left[ 1 - \frac{\cosh(i\pi z/W)}{\cosh(i\pi/2)} \right] \quad (2.37)$$

さらに、式(2.37)を積分範囲を考慮して  $z$  方向に積分すれば、流量比  $Q_{sam}/Q_{total}$  を層厚比  $\delta/W$  の関数として次のように表現できる。

$$\frac{Q_{sam}}{Q_{total}} = \frac{\int_{-W/2}^{\delta-W/2} \bar{u}(z) dz}{\int_{-W/2}^{W/2} \bar{u}(z) dz} = f\left(\frac{\delta}{W}\right) = \frac{\frac{\delta}{W} - \frac{96}{\pi^5} \sum_{i=1,3,5,\dots}^{\infty} \frac{\sinh(i\pi\delta/W - i\pi/2) + \sinh(i\pi/2)}{i^5 \cosh(i\pi/2)}}{1 - \frac{192}{\pi^5} \sum_{i=1,3,5,\dots}^{\infty} \frac{\tanh(i\pi/2)}{i^5}} \quad (2.38)$$

式(2.38)により、任意の流量比  $Q_{sam}/Q_{total}$  に対する層厚比  $\delta/W$  を一意に決めることができる。そこで本研究では、式(2.38)によって決まる層厚  $\delta$  を理論層厚と定義して解析する。

#### 2.4.4 電気計測における粒子検出感度

本項では、電極積層型マイクロ流体デバイスにおいて HDF を利用した細胞の電気計測について述べる。前述のとおり対象デバイスは、5 断面毎に流路側壁に複数電極が設置されており、断面毎に(異なる五つの流下位置で)インピーダンス測定が可能である。いま、低周波の交流電場による測定を考えると、細胞は非導電性粒子として扱うことができる。そこで、HDF による高導電率の集束層内を非導電性粒子が通過する際の抵抗変化を考える。本デバイスにおいて Y 字型流路での HDF により高導電率のサンプル液が片側の側壁に寄せられた場合、Fig. 2.5(a)に示すようにサンプル液側の 20 の電極が有効となり、各断面において、Fig. 2.5(b)に示すような四つの電極を使用した交流電場印加による抵抗測定が可能である。

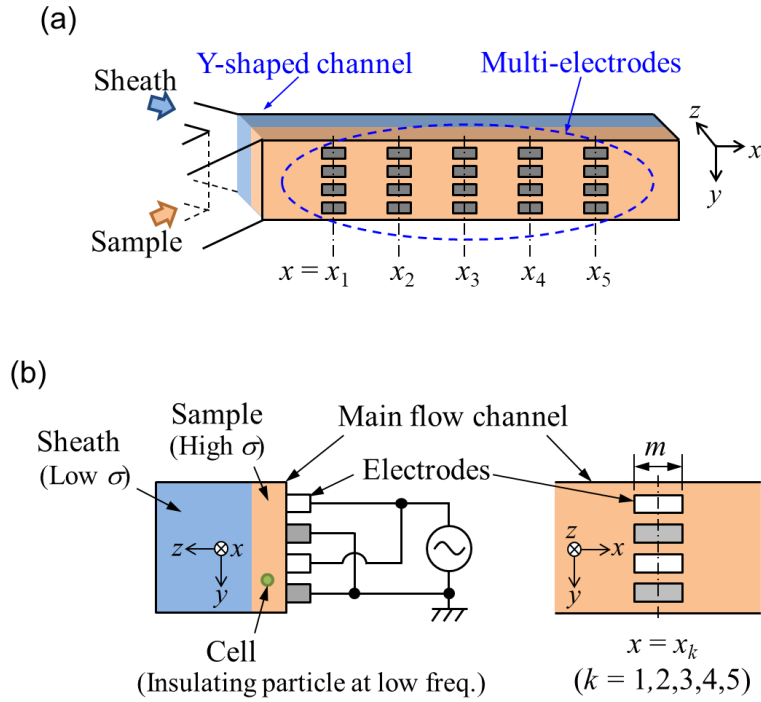


Fig. 2.5 Schematic of hydrodynamic focusing in electrical measurement in the subject device. (a) Focused layer and electrode configuration. (b) Cell detection in one cross section using an AC electric field.

このような測定系において、抵抗の変化から粒子の通過を検出する場合、粒子が無いときの抵抗に対する、抵抗変化の割合が重要である。この割合を粒子検出感度  $S_R$  とし、次式で定義する。

$$S_R = \frac{R_p - R}{R} \quad (2.39)$$

ここで、 $R$  は検出体積に粒子が無いときの抵抗、 $R_p$  は検出体積に粒子があるときの抵抗である。次に、この抵抗の変化を、粒子が無いときの抵抗  $R$  を基準に考える。抵抗  $R$  は導電率  $\sigma$  を用いて、

$$R = \frac{K}{\sigma} = \frac{\kappa}{\sigma m} \quad (2.40)$$

と書ける。ここで  $K$  は、セル定数と呼ばれる検出体積の形状によって決まる定数であり、長さの逆数の次元を持つ。本デバイスに対しては代表長さとして Fig. 2.5(b)に示す

電極幅  $m$  をとり，無次元のセル定数  $K$  を用いて，式(2.40)右辺のように表現することも可能である．式(2.40)によると，抵抗の変化は，セル定数と導電率の変化として捉えることができる．導電率測定器では既知の導電率の物質でセル定数  $K$  を予め求めておき，抵抗測定により未知の導電率を求める．つまりセル定数を不変とし，抵抗の変化は導電率の変化によると考える．本研究ではこの考え方を HDF に適用し，粒子が無い場合の HDF により断面毎にセル定数が決まり，そのセル定数は粒子がある場合も変わらないものとする．これにより，粒子通過時の抵抗変化を導電率の変化と捉え，式(2.40)のセル定数  $K$  を不変とすれば，式(2.39)は，

$$S_R = \frac{R_p - R}{R} = \frac{\sigma}{\sigma_{mix}} - 1 \quad (2.41)$$

と書くことができる．ここで， $\sigma_{mix}$  は，検出体積内に粒子がある場合の，粒子と周囲流体の混合液の導電率である．なお，本研究における HDF では導電率分布が存在するため， $\sigma$  および  $\sigma_{mix}$  は検出体積内の代表値と考えるべきである．

次に，この混合液の導電率  $\sigma_{mix}$  に対して，Maxwell's mixture theory[34]を適用すれば，

$$\sigma_{mix} = \sigma \frac{1 + 2\Phi \left( \frac{\sigma_p - \sigma}{\sigma_p + 2\sigma} \right)}{1 - \Phi \left( \frac{\sigma_p - \sigma}{\sigma_p + 2\sigma} \right)} \quad (2.42)$$

と表現できる．ここで， $\Phi$  は検出体積に対する粒子の体積分率である．非導電性粒子に対しては，式(2.42)において  $\sigma_p = 0$  とすることにより次式を得る．

$$\sigma_{mix} = \sigma \frac{1 - \Phi}{1 + \frac{\Phi}{2}} \quad (2.43)$$

式(2.43)は，次のように変形できる．

$$\sigma_{mix} = \sigma \frac{1 - \Phi^2}{1 + \frac{3\Phi}{2} + \frac{\Phi^2}{2}} \quad (2.44)$$

式(2.44)の高次の項を無視することにより，希薄濃度 ( $\Phi \ll 1$ ) に対する近似式を得る．

$$\sigma_{mix} \approx \sigma \frac{1}{1 + \frac{3\Phi}{2}} \quad (2.45)$$

式(2.45)を式(2.41)に代入することにより，感度に対する次の近似式が得られる．

$$S_R = \frac{3\Phi}{2} \quad (2.46)$$

いま，検出体積  $V_e$  に直径  $d_p$  の粒子が一つ存在する場合を考えると，体積分率は，

$$\Phi = \frac{\pi d_p^3}{6V_e} \quad (2.47)$$

となるから，式(2.46)に式(2.47)を代入することにより，単一粒子に対する感度を，

$$S_R = \frac{\pi d_p^3}{4V_e} \quad (2.48)$$

と表すことができる．従って，検出体積  $V_e$  を知れば，式(2.48)により非導電性の単一粒子に対する感度を推定することができる．

## 2.5 実験装置

本研究では解析モデル検証のため実験との比較を行っている。実験では、前述のマイクロ流体デバイスの他に、電圧を印加するためのファンクションジェネレータ、マイクロ流路内における細胞挙動を記録するための光学顕微鏡および高速度カメラ、シリンジポンプを使用した。本節ではこれらの実験機材を紹介する。

### 2.5.1 ファンクションジェネレータ

実験に使用したファンクションジェネレータ (Function generator) の外観写真を Fig. 2.6 に、仕様を Table 2.1 示す。実験では、本機器を用いてデバイスの電極に特定の周波数、振幅の電圧を印加した。出力波形はサイン波とし、振幅については出力抵抗  $50 \Omega$  を使用せず開放端において  $20 V_{pp}$  を印加している。



Fig. 2.6 Function generator.

Table 2.1 Specification of the function generator.

Manufacturer	Agilent Technologies
Model number	33220A
Output function	Sine, Rectangular, Ramp, Traiangular, Pulse, DC
Amplitude	$10 mV_{pp} - 10 V_{pp}$ ( $50 \Omega$ )
	$20 mV_{pp} - 20 V_{pp}$ (Open)
Frequency range	$1 \mu\text{Hz} - 20 \text{MHz}$

## 2.5.2 光学顕微鏡および高速度カメラ

実験に使用した光学顕微鏡 (Microscope) と高速度カメラ (High speed camera) の外観写真を Fig. 2.7 に、仕様を Table 2.2 および Table 2.3 に示す. 本光学測定における深度範囲を Meinhart らの式[35]により見積もると, 細胞粒子径  $d_p = 17 \mu\text{m}$  に対する被写界深度は (粒子像の輝度が焦点面に対して 1/10 となる範囲とすれば)  $130 \mu\text{m}$  程度となる. また, 高速度カメラは  $1024 \times 1024$  の解像度, 60 fps の撮影速度を基準として使用した. 実験時は, 顕微鏡対物レンズを介し, 高速度カメラによって撮影された実験の様子を PC によって記録した.

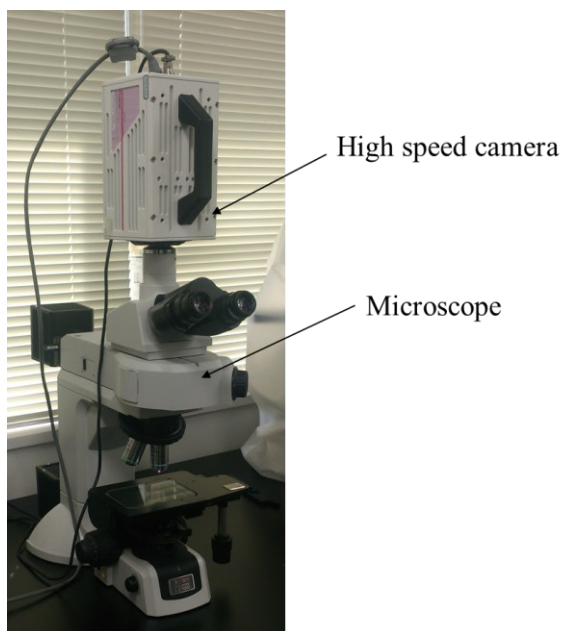


Fig. 2.7 High speed camera and microscope.

Table 2.2 Specification of the microscope.

Manufacturer	Nikon
Model number	Eclipse LV 100
Optical system	Infinity-corrected system
Illuminant	Halogen lamp (12 V 50 W)
Objective lens	LU Plan ELWD 50
Magnification	50
Numerical aperture	0.55

Table 2.3 Specification of the high speed camera.

Manufacturer	Photron
Model number	Fastcam SA3
Image sensor	C-MOS linear image sensor
Resolution	1024 × 1024 pixel
Range of framerate on full frame	50 - 2000 fps

### 2.5.3 シリンジポンプ

マイクロ流路への送液に用いたマイクロシリンジおよびシリンジポンプを Fig. 2.8 に示す. また, シリンジポンプの仕様を Table 2.4 に示す. マイクロシリンジ (Hamilton, USA) は, 容量 1 mL の円筒形シリンジ (Micro syringe) およびプランジャー (Plunger) で構成されており高い機密性を有する. 実験では, シリンジポンプに充填した液をシリコンチューブを介してマイクロ流路に送りこむ. 送液時には圧力水頭の影響を考慮し, 装置の高さ調整を行っている.

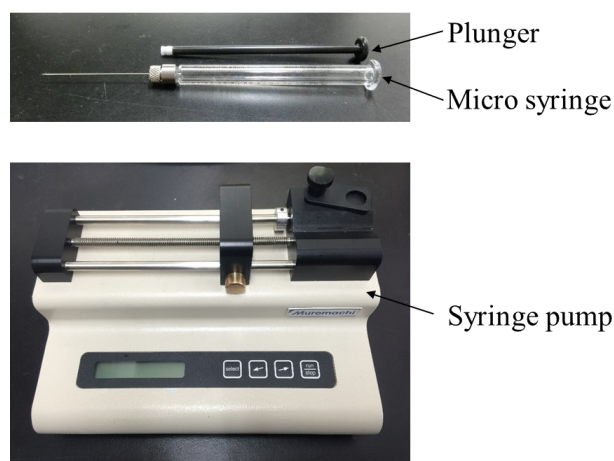


Fig. 2.8 Micro syringe and syringe pump.

Table 2.4 Specification of the syringe pump.

Manufacturer	MUROMACHI KIKAI
Model number	KDS100
Syringe size	10 $\mu$ L - 60 mL
Range of flow rate	0.1 $\mu$ L/h - 426 mL/h

## 第3章 交流電場印加時の粒子・流体挙動の数値解析

### 3.1 はじめに

本章では、電極積層マイクロ流体デバイスにおいて、高導電率の細胞懸濁液に交流電場を印加した際の粒子・流体挙動の数値解析について述べる。本解析は、主流路の流量が零の場合を対象に、電極設置断面付近の流路内に形成される3次元的な流動メカニズムを明らかにする。

### 3.2 解析対象の実験

本解析では、対象デバイスにおける細胞を用いた実験をシミュレートした。実験の装置・構成を Fig. 3.1 に示す。実験装置は Fig. 3.1(a)に示すように、第2章で示したマイクロ流体デバイス、ファンクションジェネレータ、光学顕微鏡および高速度カメラ、シリンジポンプで構成されている。実験に使用した細胞は、ヒト胎児肺由来正常線維芽細胞 (MRC-5) であり、これをダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (D-PBS) に  $1.0 \times 10^6$  cells/mL の濃度で懸濁して使用している。この細胞懸濁液をシリンジポンプによりデバイス内の流路に充填後、送液を停止し、流路内の流れが静止した状態から Fig. 3.1 (b)に示す条件で細胞の運動を計測した。主流路の第3断面において、上から第1層、第3層の電極に 20 Vpp, 10 MHz の交流電圧を印加した際に細胞が動く様子を、顕微鏡対物レンズを介した高速度カメラによって撮影・記録した。撮影時の焦点面は第1層目の電極上面高さである  $y = 500 \mu\text{m}$ 、フレームレートは 60 fps である。この撮影画像データを基に、Particle Tracking Velocimetry (PTV) 法により細胞の運動を解析した。

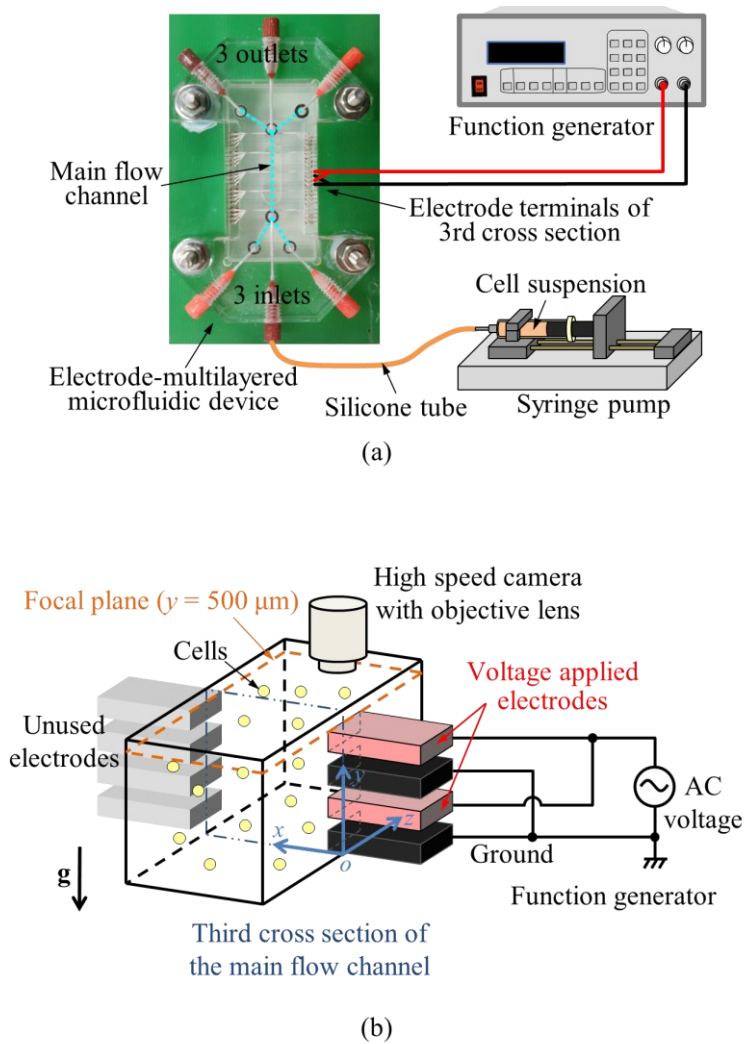


Fig. 3.1 Experimental setup. (a) Overview of the experimental setup for applying AC voltage to the electrode-multilayered microfluidic device. (b) Experimental setup for observing cell motion at the third cross section of the main flow channel.

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

## 3.3 解析方法

### 3.3.1 解析モデル

解析には有限体積法を適用し、市販の汎用ソフト STAR-CCM+ 10.04 (シーメンス PLM ソフトウェア製) を使用した。解析モデル形状および計算格子を Fig. 3.2 に示す。本モデルでは、Fig. 3.2(a)(b)に示すように、デバイス主要部から電極設置断面の周囲を切り出した範囲を計算領域とした。流路の流量を零と仮定しているため、 $z = 0$  での対称性を考慮した 1/2 対称モデルで計算することができる。計算領域は、流路部 (Main flow channel)、電極部 (Electrodes)、基材部 (Substrate) の三つの領域で構成されている。流路部において、電場、伝熱、粒子・流体運動を連成して計算するが、伝熱については、温度予測精度を高めるため、流路外側の熱影響を考慮し、電極部と基材部も含めた領域で計算している。また、熱対流の考慮にあたり重力方向を定義する必要がある。本解析では、前述の実験と対応させ、重力方向を Fig. 3.2 (b) のように定義した。

計算格子は、Fig. 3.2(c) のように多面体セルを用いて分割されている。ここでいうセルとは有限体積法における Control Volume (CV) のことであり、このセルに対して空間の離散化が行われる。本モデルのセル総数は 227,681 であり、セルサイズは流路中央部で約 20  $\mu\text{m}$ 、電極の近くで約 5  $\mu\text{m}$  である。解の格子サイズ依存性について、上記のセルサイズと、セルサイズを上記の半分程度にした場合での体積平均の電場の差は 1.5% 未満であった。このことから、上記の格子分割は、本解析の目的である流動メカニズムの解明においては、十分な格子解像度を有すると評価できる。

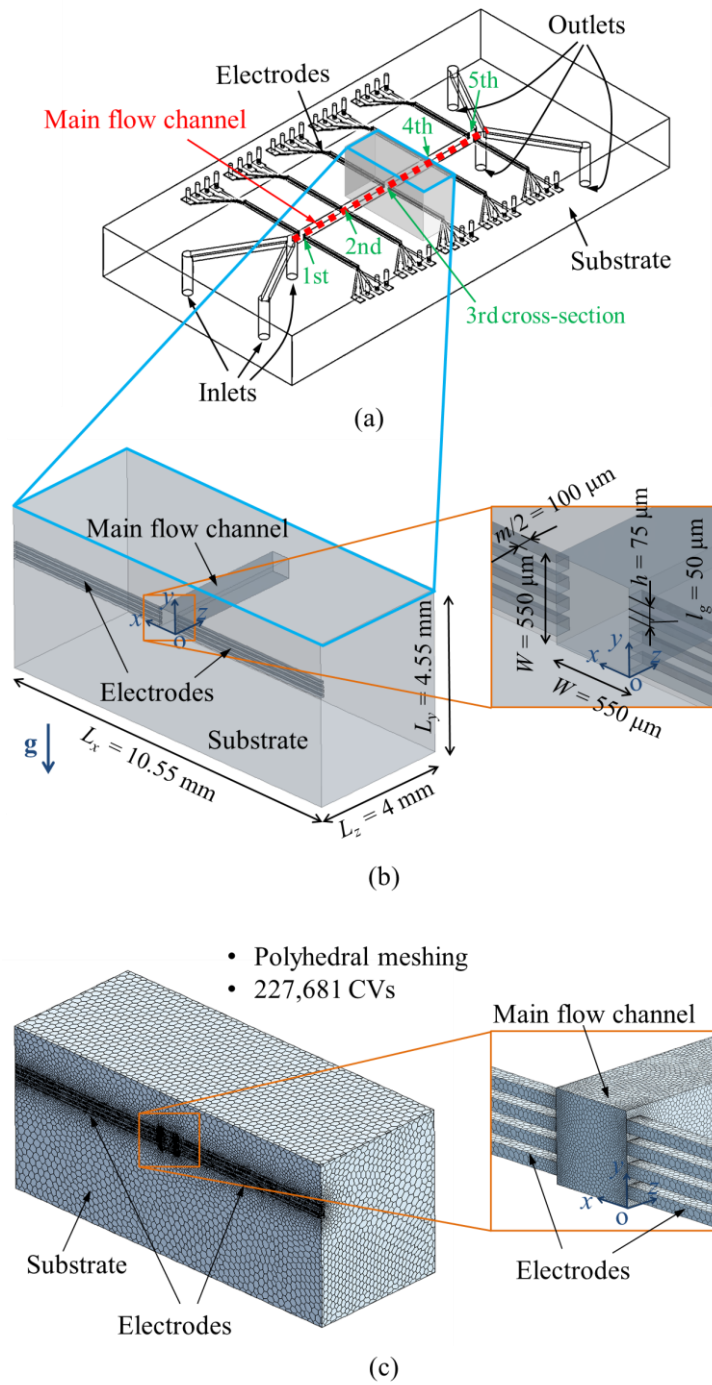


Fig. 3.2 Computational domain and grids.

This figure is a slightly modified version of [37], © 2019 IEEE.

### 3.3.2 計算手法

前述のモデルにおいて、電場、伝熱、流体流動、粒子運動の支配方程式を連成して解析した。流体の導電率および誘電率の空間変化が小さいと仮定し、電場（実効値）は時間に対して不変とみなし、次の2ステップに分けて計算を行った。

ステップ1は電場の解析であり、まず式(2.15)を解いて電場を式(2.16)から求める。これは解析ケース毎に一度行えばよい。ステップ2では、ステップ1で求めた電場を用いて、流体の流動（式(2.17), (2.18), (2.20), (2.22)）、伝熱（式(2.23)）、粒子挙動（式(2.25)）を連成して非定常解析を行う。流体と粒子の相互作用については、前述のとおり、一方向連成を適用可能である。本解析では、オイラー・ラグランジュ法を適用し、各時刻において、伝熱と流動の連成解を先に求め、その流動場の解を用いて粒子運動を計算した。ここで、流れの計算には圧力-速度法の一つである、PISO (Pressure-Implicit with Splitting of Operators) 法[36]を適用した。PISO法は非定常解析用に SIMPLE 法の反復計算を削減したアルゴリズムであり、STAR-CCM+で選択可能な解法の一つである。

### 3.3.3 解析条件

前章の理論によれば、本対象における流体運動は、電熱力と熱浮力の合力によって駆動されると理解される。そこで、本解析では、流動メカニズムを明らかにするために電熱力（ACET force）、熱浮力（TB force）の考慮の有無を変えた3ケース（Table 3.1）の流動状況を比較した。Table 3.1において、Case1が電熱力と熱浮力を考慮した基準ケースであり、Case2およびCase3は両者のうち一つの力のみを考慮した比較用のケースである。

Table 3.1 Simulation cases for evaluating fluid flow, [37], © 2019 IEEE.

Consideration of ACET and TB	
Case 1	ACET and TB
Case 2	ACET (without TB)
Case 3	TB (without ACET)

また、粒子運動は流体抗力と誘電泳動力の合力で駆動される。誘電泳動力の計算に必要な CM factor の実部  $\text{Re}[K(\omega)]$  は、本解析ではパラメータとし複数の値について計算した。この  $\text{Re}[K(\omega)]$  を変えた計算は Case1 の流れ場でのみ行った。

### 3.3.4 物性値

本解析で使用した物性値を Table 3.2 に示す。前述の細胞運動の観察実験に対応させ、粒子はヒト胎児肺由来正常線維芽細胞 (MRC-5)、流体はダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (D-PBS) を想定して解析した。流体の導電率  $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$  および粒子直径  $d_p = 17 \mu\text{m}$  は実測に基づいている。CM factor の実部  $\text{Re}[K(\omega)]$  は表中の七つの値を仮定して計算を行った。他の表中の数値は文献値であり、引用記載のない数値は文献[38]を参考にしている。

### 3.3.5 境界条件

本解析の境界条件を Fig. 3.3 に示す。電場の計算では、接地電極および電圧印加電極の表面に  $\phi = 0$  および  $\phi = 4.6 \text{ V}$  をそれぞれ指定し、他の壁は  $\phi$  の面直方向の勾配を零 (電流密度 = 0) とした。この  $\phi$  の値は実験における流路上部の細胞の速度が合うように調整したものである。実際にはデバイス内の配線抵抗や接触抵抗による電圧降下があるため、ファンクションジェネレータによる出力よりも液に印加される振幅は小さくなると考えられる。また、流れの計算では、壁面の流体速度を  $\mathbf{u} = \mathbf{0}$  (滑りなし) とし、流路端部境界で圧力  $p = 0$  としている。伝熱については、切り出した基材部の側面を断熱とし、基材部の上・下面には、周囲への放熱を模擬するため、熱伝達係数  $h_{\text{ext}} = 5 \text{ W/(m}^2\text{K)}$  および外気温度  $T_a = 25^\circ\text{C}$  を与えた。

### 3.3.6 初期条件

解析の初期 (時刻  $t = 0$ ) における条件として、流れについては流速  $\mathbf{u} = \mathbf{0}$ 、圧力  $p = 0$  とし、伝熱については、温度  $T = 25^\circ\text{C}$  を与えた。粒子については、初速を零とし、Fig. 3.4 に示すように各方向等間隔 ( $\delta_{mi} = 55 \mu\text{m}$ ) で合計 1000 個の粒子を配置した。

Table 3.2 Physical property data for simulation, [37], © 2019 IEEE.

Region (Material)	Physical properties	Value
Fluid (D-PBS)	Density $\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]	1050
	Specific heat $c_p$ [J/(kg·K)]	4300
	Thermal conductivity $\lambda$ [W/(m·K)]	0.58
	Viscosity $\mu$ [Pa·s]	0.00109
	Electrical conductivity $\sigma$ [S/m]	1.4
	Relative permittivity $\varepsilon/\varepsilon_0$ [-]	80 (used in [39])
	Thermal expansion coefficient $\beta_T$ [1/K]	$3.03 \times 10^{-4}$ [40]
	$c_\sigma$ [1/K]	0.02 (used in [4])
	$c_\varepsilon$ [1/K]	-0.004 (used in [4])
	Electrodes (Platinum)	Density $\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]
Specific heat $c_p$ [J/(kg·K)]		133
Thermal conductivity $\lambda$ [W/(m·K)]		71.4
Substrate (Quartz glass)	Density $\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]	2190
	Specific heat $c_p$ [J/(kg·K)]	740
	Thermal conductivity $\lambda$ [W/(m·K)]	1.38
Particles	Density $\rho_p$ [kg/m <sup>3</sup> ]	1050
	Diameter $d_p$ [μm]	17
	Real part of Clausius-Mossotti factor $\text{Re}[K(\omega)]$ [-]	-0.25, 0, 0.10, 0.13, 0.14, 0.15, 0.25

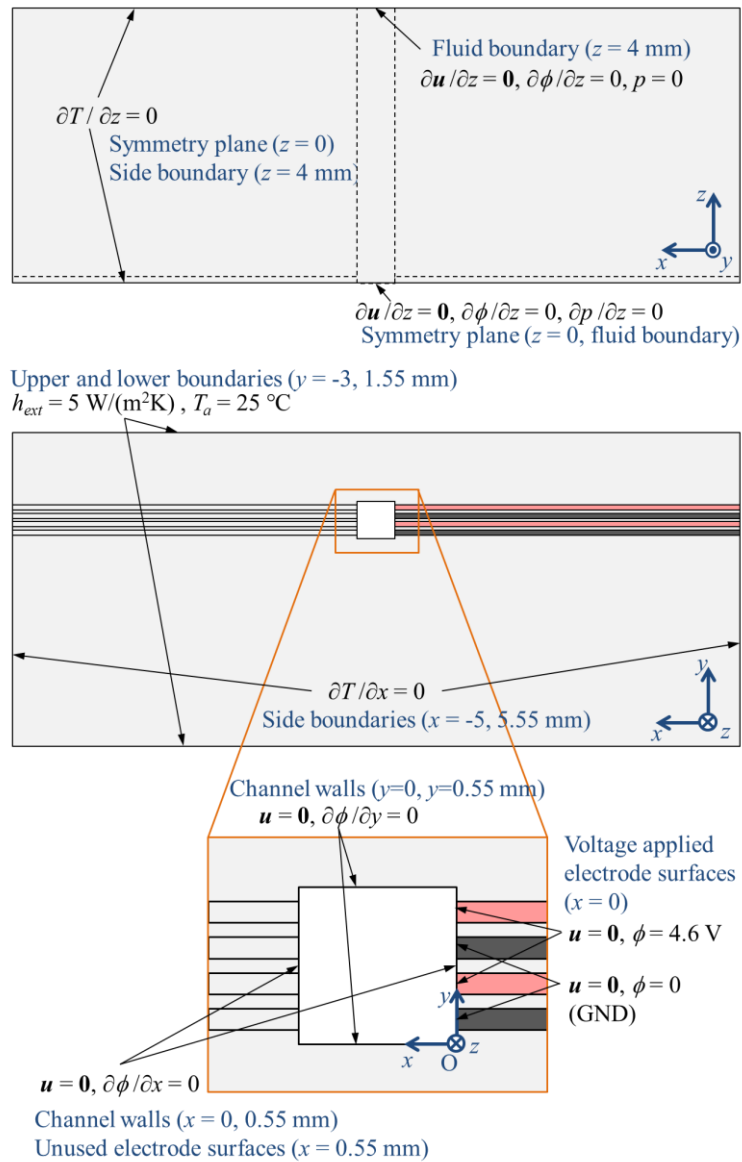


Fig. 3.3 Summary of boundary conditions.

This figure is a slightly modified version of [37], © 2019 IEEE.

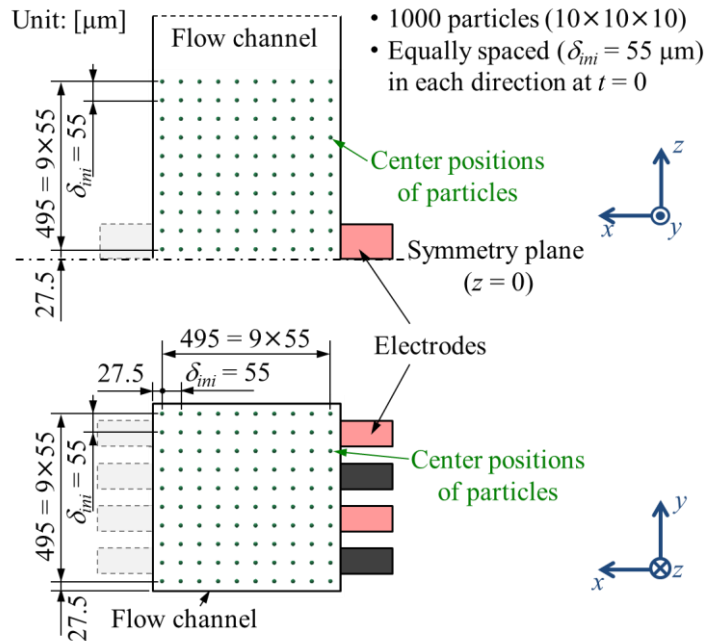


Fig. 3.4 Initial particle positions for Lagrangian calculation.

This figure is a slightly modified version of [37], © 2019 IEEE.

### 3.4 解析結果

本節では、前述の解析手法・条件により 15 秒間のシミュレーションを行った結果を示す。温度や流動パターンは最初の 1 秒間で大きく変化し、その後の流動状況はほぼ定常的となった。そこで、最終時刻である  $t = 15 \text{ s}$  の結果を用いて流動挙動を議論する。

#### 3.4.1 電場、温度、電熱力、熱浮力の分布

基準ケース (Case1) における  $t = 15 \text{ s}$  の電場強度、温度、電熱力、熱浮力の断面のコンター図を Fig. 3.5 に示す。Fig. 3.5(b)によると、電場強度は電極付近で大きく、電極から離れるとともに  $x$  および  $z$  方向に急速に低下している。この電場分布に対応してジュール発熱により電極付近に高温部が形成され、熱拡散により Fig. 3.5(c)に示す温度分布が形成される。最高温度をとる位置は電極面上ではなく、電極から少し離れた  $x = 30 \mu\text{m}$  程の位置となっている。これは、流体部よりも熱拡散率の高い電極部への熱伝導により、

壁側（特に電極面）に向かって温度が低下するためと考えられる．電熱力は Fig. 3.5(d) に示すように電極面近傍で最も大きく  $10^5 \text{ N/m}^3$  のオーダーとなり，電極から離れるにつれて急速に減少している．温度が極大となる位置付近において，電熱力は温度勾配の方向を反映して方向を大きく変えるのが特徴的である．熱浮力は，Fig. 3.5(e)に示すように最大で  $20\text{-}30 \text{ N/m}^3$  程度であり，電熱力に比べて最大値は4桁小さい．熱浮力の分布は式(2.22)により温度分布と同様の分布となる．電極近傍では電熱力は熱浮力よりも圧倒的に大きい，電極から離れると電熱力は急速に減少し，電極から  $200 \mu\text{m}$  程度以上離れると熱浮力が電熱力を上回っている．

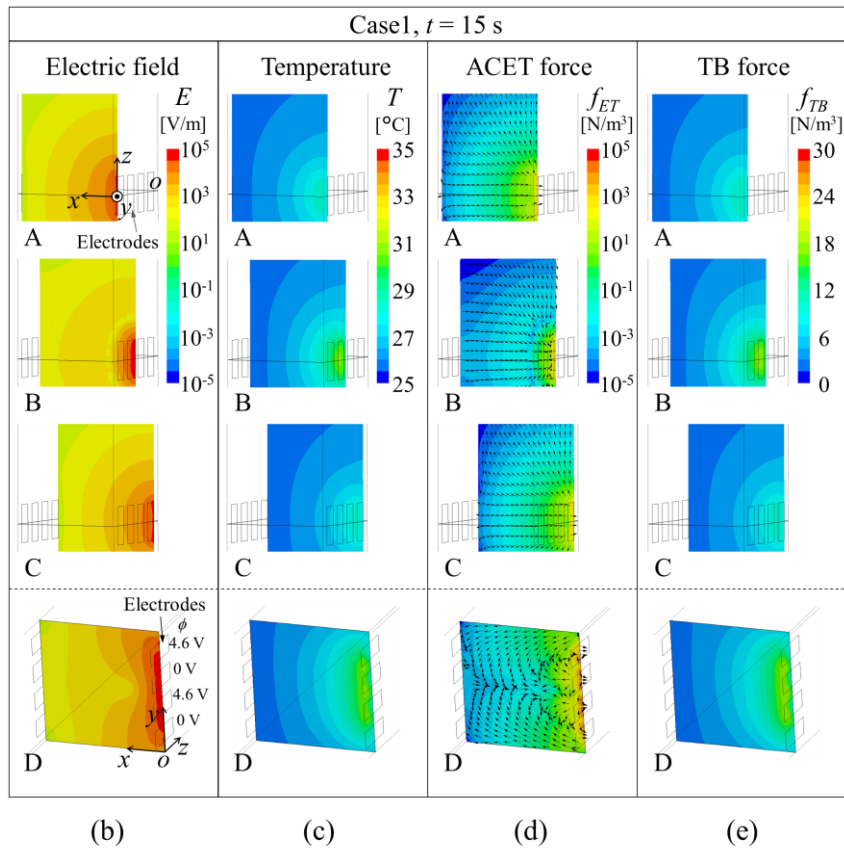
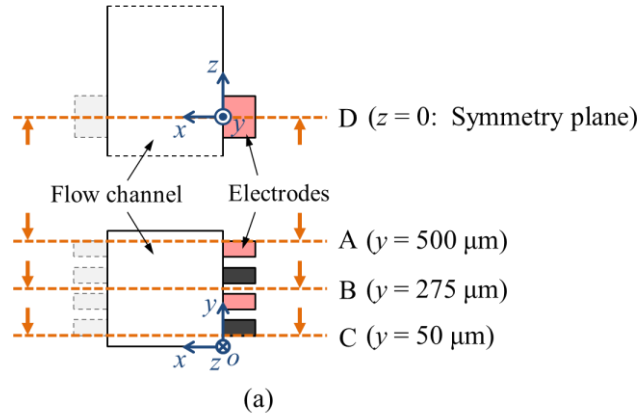


Fig. 3.5 Contour plots on the slice planes of (b) electric field intensity, (c) temperature, (d) AC-electrothermal (ACET) force, and (e) thermal buoyancy (TB) force at  $t = 15$  s for Case 1. The slice planes are shown in (a).

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

### 3.4.2 流体の流動状況

電熱力と熱浮力の考慮の有無を変えた3ケースにおける流体の流動状況を Fig. 3.6 に示す。電熱力と熱浮力の両者を考慮した Case1 では、Fig. 3.6(a)に示すように、3次元の循環流が形成されている。電極近くでは流速  $100 \mu\text{m/s}$  以上の高速で複雑な流れが発生し、電極と反対側では緩やかな下降流が発生している。流速  $5 \mu\text{m/s}$  以上となる範囲は、断面 D ( $z = 0$ ) では電極と反対側の角部を除くほぼ全域であり、 $z$  方向には、断面 A、C より、およそ  $900 \mu\text{m}$  ( $|z| < 450 \mu\text{m}$ ) の範囲である。

電熱力のみ考慮した Case2 では、Fig. 3.6(b)に示すように、電極近くの領域に Case1 と同様の高速の流れが発生しているが、電極から離れた場所の流れは弱い。流速  $5 \mu\text{m/s}$  以上となる範囲は、断面 D では電極側の  $250 \mu\text{m}$ 、 $z$  方向には、断面 B より、 $520 \mu\text{m}$  ( $|z| < 260 \mu\text{m}$ ) の範囲である。また、流れは上下対称となっている。これは Case2 は熱浮力を考慮していないため重力の影響を受けないためである。

熱浮力のみ考慮した Case3 では、Fig. 3.6(c)に示すように、電極近くで上昇流、反対側で下降流となる熱対流が発生している。流速の最大値は断面 D ( $z = 0$ ) において  $20\text{-}30 \mu\text{m/s}$  であり、前述の高温部付近で発生している。流速  $5 \mu\text{m/s}$  以上となる範囲は、Case1 と同程度であるが、断面 D において、電極側の角部は流速  $5 \mu\text{m/s}$  以下となる範囲が Case1 よりも大きい。

また、Fig. 3.6(a)-(c)を比較すると、(a) Case1 は、(b) Case2 と(c) Case3 を足し合わせたような分布となっていることがわかる。この結果により、電極近くの高速の流れは電熱力によるものであり、また、電極から離れた場所の流れは熱浮力によるものであることが明らかになった。

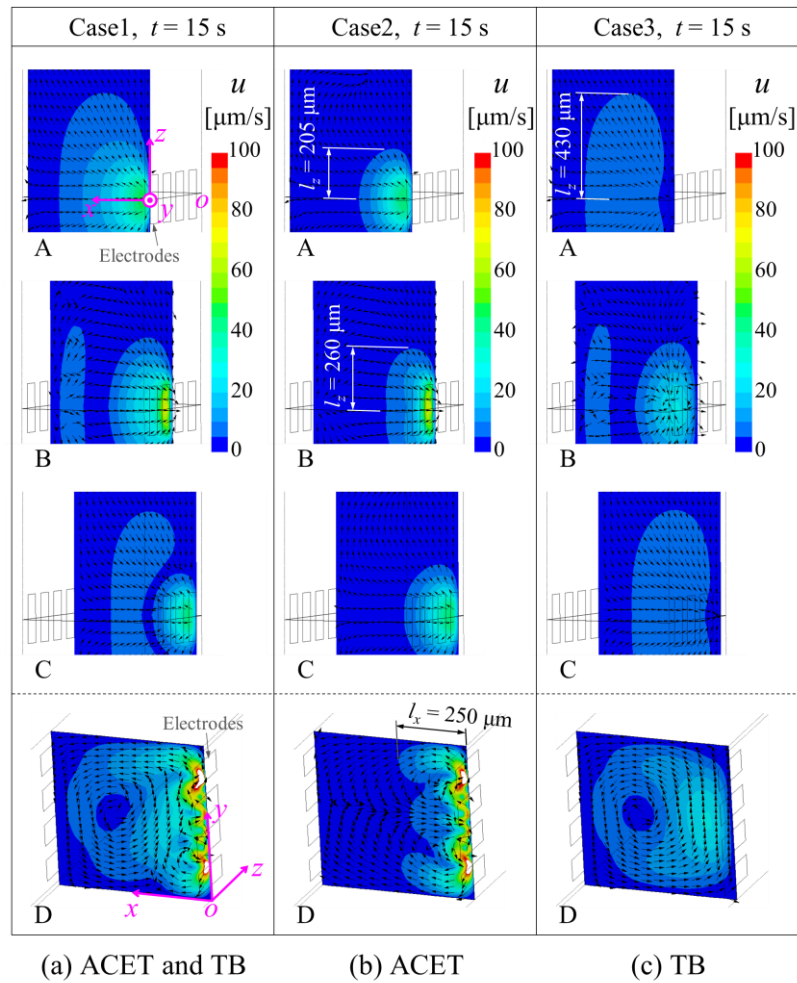


Fig. 3.6 Contour and vector plots of the fluid velocity on the slice planes at  $t = 15$  s for (a) ACET and TB, (b) ACET, (c) TB. The slice planes are shown in Fig. 3.5(a).

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

### 3.4.3 粒子の軌跡

Case1 の流体の流れにおいて、誘電泳動力のパラメータである CM factor 実部を変えた 4 条件,  $\text{Re}[K(\omega)] = -0.25, 0, 0.1, 0.25$  に対する粒子軌跡を Fig. 3.7 に示す. Fig. 3.7 によると、電極から離れた場所（およそ,  $x > 50-100 \mu\text{m}$ ,  $|z| > 150 \mu\text{m}$  の範囲）の粒子軌

跡は  $\text{Re}[K(\omega)]$  に依らず同じと見なすことができる。一方、電極付近では  $\text{Re}[K(\omega)]$  により粒子軌跡に明確な差が現れている。 $\text{Re}[K(\omega)] = 0$  は、誘電泳動力が作用していない状態であり、粒子は前述の流体流動におけるストークス抗力で駆動され、流体との相対速度が小さいため、Case1 の流れに追従して移動する。 $\text{Re}[K(\omega)] = -0.25$  は負の誘電泳動であり、粒子は電極から遠ざかるように運動する。一方、 $\text{Re}[K(\omega)] = 0.1, 0.25$  は正の誘電泳動であり、粒子は電極に引き寄せられるように運動している。

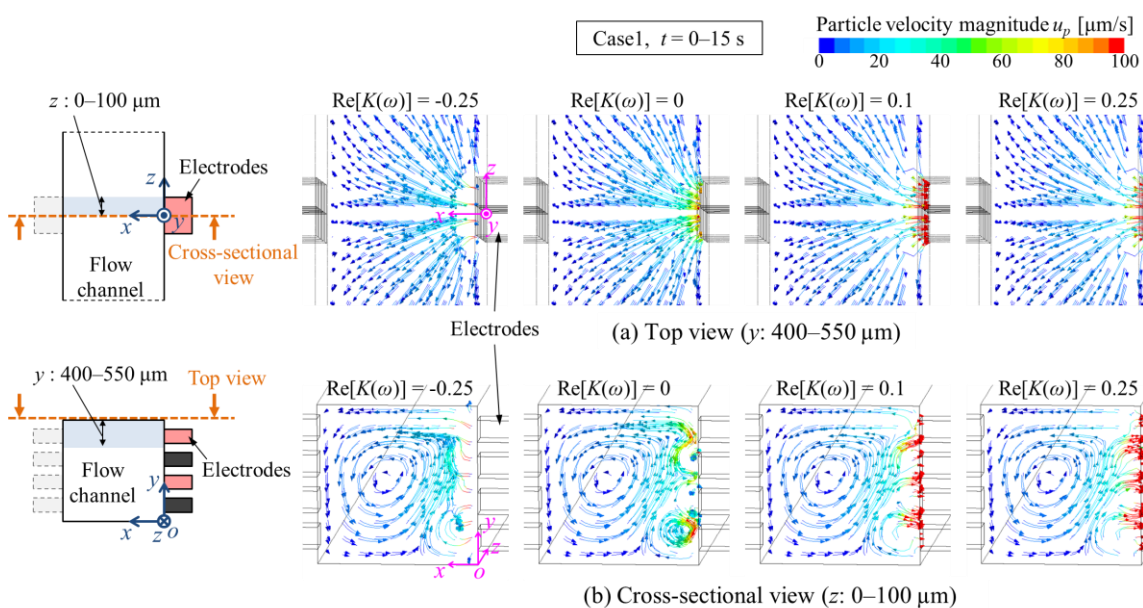


Fig. 3.7 Particle trajectories for four values of the real part of the Clausius-Mossotti factor  $\text{Re}[K(\omega)] = -0.25, 0, 0.1, 0.25$  for 15 s ( $t = 0$  to 15 s), in Case 1 flow condition.

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

### 3.4.4 実験によるモデルの検証

本項では、シミュレーションの結果を実験結果と比較しモデルの妥当性を検証する。前述の対象実験において PTV によって得られた焦点面上の 10 個の粒子軌跡を Fig. 3.8 に示す。同図においてプロットの色は粒子速度を示している。これによると、焦点面上の細胞は約  $10\text{--}30 \mu\text{m/s}$  の速度で電極から遠ざかるように運動している。軌跡の形状は  $x$  軸 ( $z = 0$ ) に対して対称であり、電極中心から放射状に広がっているように見える。実

験での細胞の軌跡の形状および速度は Fig. 3.7 に示したシミュレーションによる粒子軌跡，速度と概ね一致している。

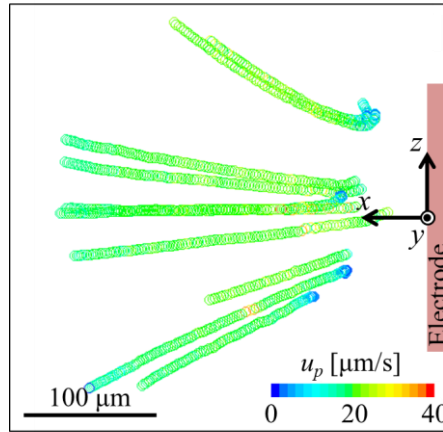


Fig. 3.8 Cell particle trajectories measured by PTV.

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

次に，より詳細な議論のため，電極付近の粒子挙動について定量的な比較，評価を行う。Fig. 3.8 で示した細胞とは異なる，電極付近を通過する細胞を対象に  $x$  方向の運動を解析した結果を Fig. 3.9 に示す。Fig. 3.9(a)は，同図に赤で示した線分 ( $x = 25 \mu\text{m}$ ,  $-25 \mu\text{m} < z < 25 \mu\text{m}$ ) を通過した六つの細胞の 0.2 秒毎の位置を示している。Fig. 3.9(b)は，この六つの細胞の  $x$  座標の平均値を，線分通過後の経過時間  $t_{res}$  に対してプロットしたものである。また Fig. 3.9(b)には，比較のため Case1 のシミュレーションにおいて， $t = 5 \text{ s}$  に点 ( $x = 25 \mu\text{m}$ ,  $y = 500 \mu\text{m}$ ,  $z = 0$ ) から放出した粒子の経過時間  $t_{res} = t - 5 \text{ s}$  に対する  $x$  座標を示している。このシミュレーション結果は， $\text{Re}[K(\omega)] = -0.25, 0, 0.08, 0.10, 0.11, 0.12, 0.25$  の 7 種類の条件で計算したものである。Fig. 3.9(b)における各線の勾配が粒子速度の  $x$  方向成分  $u_{px}$  となる。Fig. 3.9(b)によると， $\text{Re}[K(\omega)] = 0.08-0.11$  の範囲の粒子が実験結果とよく一致しており， $t_{res} = 1 \text{ s}$  未満では  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.08$  が， $t_{res} = 1-3 \text{ s}$  の範囲では  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.10$  が， $t_{res} = 3 \text{ s}$  以上では  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.11$  が実験結果に近い。 $\text{Re}[K(\omega)] = 0.25$  の結果は，実験とは逆に電極方向に移動しており，また， $\text{Re}[K(\omega)] = 0, -0.25$  の結果は初期の移動量が大きく，実験結果との乖離が顕著である。

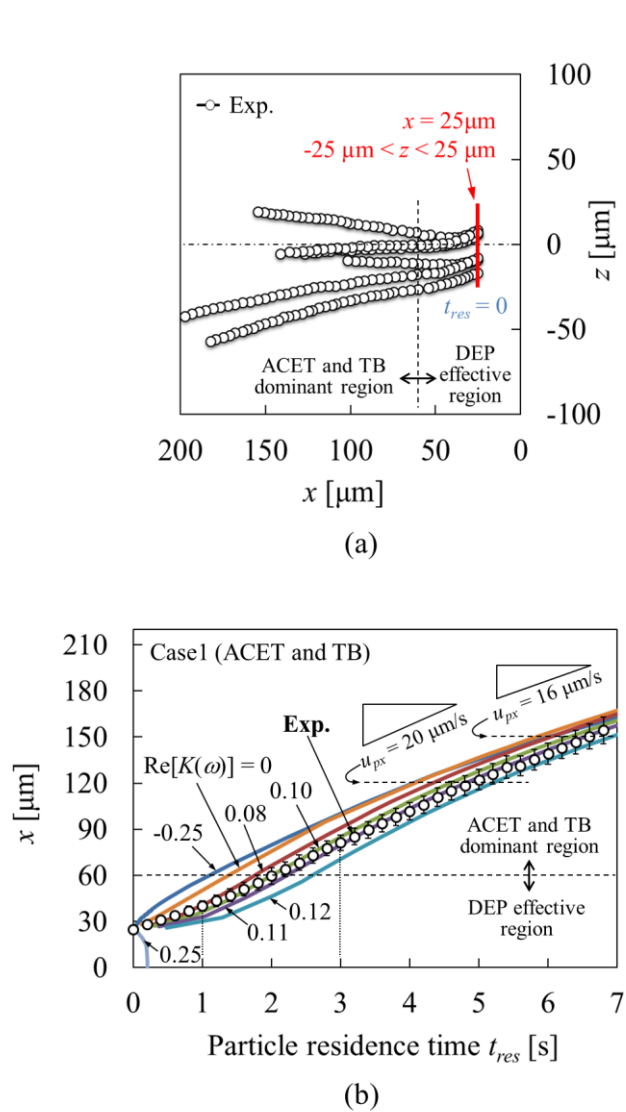


Fig. 3.9 Comparison of particle motion near the center line ( $z = 0$ ) in the  $x$ -direction in the simulation and experiment. (a) Cell trajectories on the focal plane in the experiment. (b) Simulated  $x$ -positions and the average  $x$ -position obtained by the experiment shown in (a) with residence time from  $x = 25 \mu\text{m}$ ,  $t_{res}$ . The error bars in (b) represent the standard deviations of the experimental  $x$ -positions at each  $t_{res}$ .

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

Fig. 3.10 に、実験およびシミュレーションにおける粒子速度の  $x$  方向成分  $u_{px}$  と位置  $x$  の関係を示す。Fig. 3.10 では、シミュレーションにおける  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.08, 0.10, 0.11$  および、参考として  $\text{Re}[K(\omega)] = 0$  の結果を示している。Fig. 3.10 によると、 $\text{Re}[K(\omega)] = 0.08, 0.10, 0.11$  のカーブは、 $x < 60 \mu\text{m}$  において、 $\text{Re}[K(\omega)] = 0$  のカーブより速度が遅くなっており、正の誘電泳動力により  $\text{Re}[K(\omega)] = 0$  から減速していると見ることができる。また、 $x > 60 \mu\text{m}$  ではシミュレーション結果は  $\text{Re}[K(\omega)]$  に依らずほぼ同じカーブと見ることができ、 $x$  の増加に対して  $u_{px}$  は緩やかに減少している。 $x > 60 \mu\text{m}$  では誘電泳動力の影響は小さく、前述の流体力および熱浮力が支配的な領域と見ることができる。 $x = 120-150 \mu\text{m}$  におけるシミュレーションの粒子速度は、 $u_{px} = 16-20 \mu\text{m/s}$  であり、Fig. 3.9(b) に図示した六つの細胞の平均位置の勾配から求めた速度とよく一致している。Fig. 3.10 においては、 $x < 60 \mu\text{m}$  は誘電泳動力が影響する領域、 $x > 60 \mu\text{m}$  は電熱力、熱浮力による流体流動が支配する領域と評価できる。

以上より、CM factor 実部が  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.1$  程度であるとすれば、シミュレーションと実験の粒子軌跡の形状や移動速度は支配的な力が異なる領域においても良好に一致していることがわかる。このことから本モデルは妥当であると評価できる。

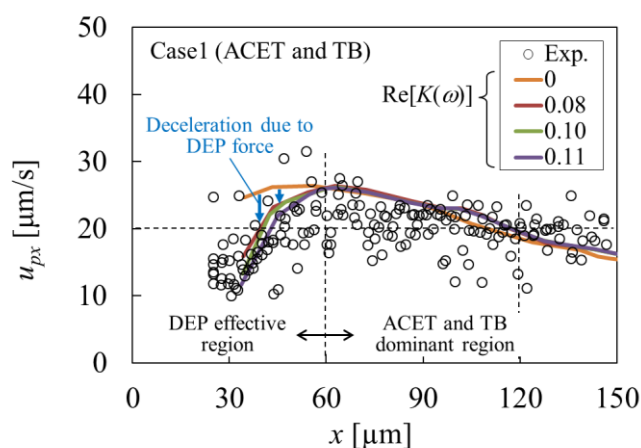


Fig. 3.10  $x$ -components of experimental and simulated particle velocities with  $x$ -positions, which correspond to the data shown in Fig. 3.9(a) and (b).

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

### 3.4.5 流動メカニズムに関する考察

以上の議論では、流路上部の一方向の粒子運動に基づき、誘電泳動力が支配的な領域、および電熱力と熱浮力が支配的となる領域を示したが、以降では、流路内の3次元的な影響範囲について考察する。誘電泳動力の影響範囲を推定するため、粒子と流体の相対速度を用いる。粒子の運動方程式（式(2.25)）において、誘電泳動力  $\mathbf{F}_{DEP}$  とストークス抗力  $\mathbf{F}_d$  が釣り合うとすれば、誘電泳動による粒子と流体の相対速度  $\mathbf{u}_{DEP}$  は次式で示される。

$$\mathbf{u}_{DEP} = \mathbf{u}_p - \mathbf{u} = \frac{1}{12\mu} d_p^2 \varepsilon \text{Re}[K(\omega)] \nabla(\mathbf{E} \cdot \mathbf{E}) \quad (3.1)$$

式(3.1)において、 $\text{Re}[K(\omega)] = 0.10$  を仮定し、Fig. 3.5 に示した電場  $\mathbf{E}$  を適用して計算した  $\mathbf{u}_{DEP}$  の分布を Fig. 3.11 に示す。Fig. 3.10 によると  $x$  方向細胞の速度が 20-30  $\mu\text{m/s}$  程度であるため、その1割程度として、Fig. 3.11 では  $u_{DEP} = 3 \mu\text{m/s}$  を基準に図示している。Fig. 3.11 によると、 $u_{DEP} = |\mathbf{u}_{DEP}|$  は電極近傍で大きく、電極から離れるにつれて急速に減少し、流路中央付近では電極近傍に比べて4-5桁小さくなっていることがわかる。図中に黄色と赤色で示した範囲 ( $u_{DEP} > 3 \mu\text{m/s}$ ) を誘電泳動力が有効な領域とすると、その領域の大きさは電極付近の 100  $\mu\text{m}$  程度の範囲となる。また、断面 D の図に示した流路上部の粒子軌跡は、その粒子速度を Fig. 3.10 で示した  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.10$  のときの軌跡である。この軌跡上で  $u_{DEP} = 3 \mu\text{m/s}$  となる  $x$  位置は  $x = 60 \mu\text{m}$  となっており、Fig. 3.10 から見出された誘電泳動の影響範囲 ( $x < 60 \mu\text{m}$ ) とよく対応している。ただし、Fig. 3.11 は3次元の速度ベクトルの大きさを評価しているのに対し、Fig. 3.10 は  $x$  方向成分だけを評価している点に注意されたい。

Fig. 3.11 において緑色、水色、青色で示した範囲は  $u_{DEP} < 3 \mu\text{m/s}$  であり、誘電泳動力の影響が小さい領域と評価できる。この領域では、粒子は、電熱力と熱浮力による流体の流動に対するストークス抗力により駆動されていると理解される。特に、同図において水色、青で示した範囲は、 $u_{DEP} < 0.03 \mu\text{m/s}$  であるから、誘電泳動の影響はほぼ無い領域と評価でき、粒子と流体の相対速度が非常に小さい ( $\mathbf{u}_p - \mathbf{u} \approx \mathbf{0}$ ) と考えられるため、この領域の粒子は流線上を動いていると見なすことができる。

流体の流動場については、Case1 の速度場 (Fig. 3.6(a)) は、全体としては、電熱力のみで駆動される速度場 (Fig. 3.6(b)) と熱浮力のみで駆動される自然対流の速度場 (Fig. 3.6(c)) のベクトル和として近似できそうである。式(2.17)および式(2.23)は非線形であるため、厳密には解の重ね合わせは出来ないが、本結果は、高速域を除けば対流項の影

響を無視することができ、流れの大部分において線形の方方程式で記述できることを示している。

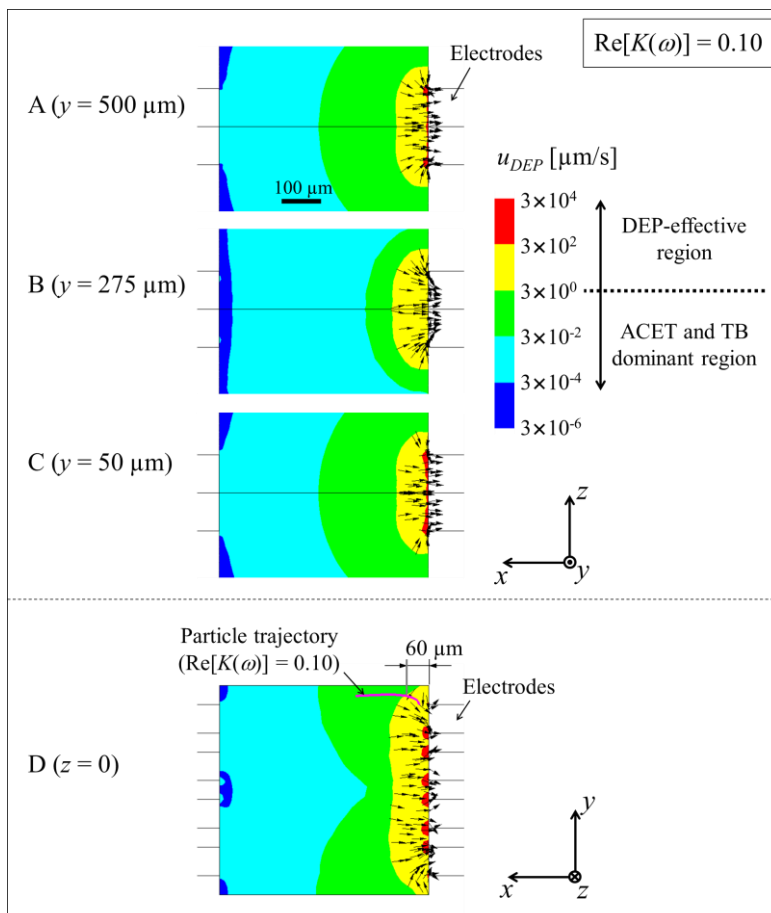


Fig. 3.11 Contour plots on the slice planes of the particle-fluid relative velocity  $u_{DEP}$  calculated by Eq. (3.1) assuming  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.10$ ,  $d_p = 17 \mu\text{m}$ . The velocity vectors (in-plane components) are displayed with constant-length arrows for each plane in the range of  $u_{DEP} > 3 \mu\text{m/s}$ .

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

次に、誘電泳動の主要因子である CM factor 実部  $\text{Re}[K(\omega)]$  について考える。本解析では、 $\text{Re}[K(\omega)]$  はパラメータとして扱っており、前述の実験との対比において  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.1$  程度と考えると、実験結果とシミュレーションが良く合うことを示した。しかし、高導電率媒体では正の誘電泳動力が低下し実際の適用は制限されるとの指摘がある [10]。そこで、対象の媒体に対する細胞の  $\text{Re}[K(\omega)]$  を Asami らによる Double-shell model

[41]を用いて評価する. Fig. 3.12(a)に示すような細胞の構造において, 細胞質 (cytoplasm) の導電率 $\sigma_{cp}$ をパラメータとしたときの周波数 $f(=\omega/2\pi)$ に対する $\text{Re}[K(\omega)]$ の計算例を Fig. 3.12(b)に示す. この例では, 本研究の細胞径およびと媒体の導電率, 誘電率を反映し, また核と細胞の半径の比を 0.1 として, 他の条件は Asami らの文献の数値を適用した. Fig. 3.12(b)によると, 低周波では $\sigma_{cp}$  に依らず  $\text{Re}[K(\omega)] = -0.5$  となるが, 高周波では $\sigma_{cp}$  による  $\text{Re}[K(\omega)]$ の違いが現れており, 本研究の $f = 10$  MHz では $\sigma_{cp}$  の値によっては正の誘電泳動となることがわかる. ただし, このモデルの適用とパラメータ数値の妥当性については別途検討が必要である.

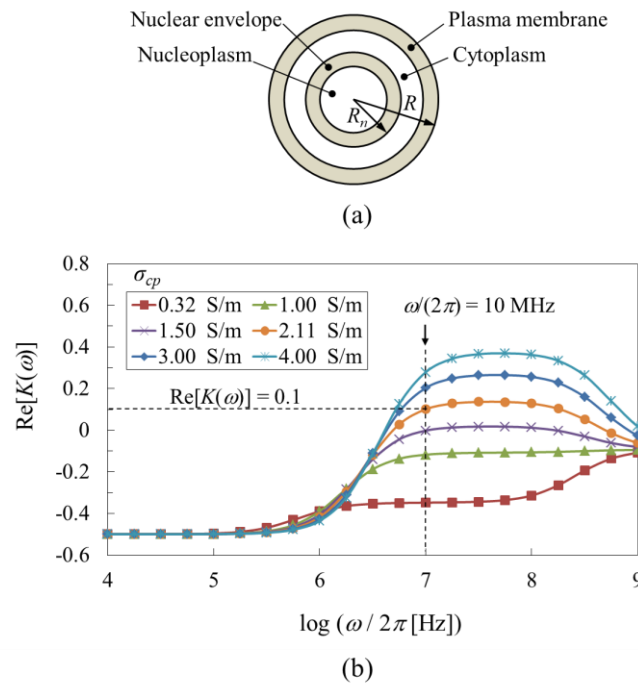


Fig. 3.12 (a) Schematic of the double-shell model [41]. (b) Example of a calculation of the spectra of  $\text{Re}[K(\omega)]$  using the double-shell model. Some parameters are assumed as follows:  $R = 8.5 \mu\text{m}$ ,  $R_n/R = 0.1$ ,  $\epsilon/\epsilon_0 = 80$ ,  $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$ . The other parameters are assumed to be those of lymphocytes [41].

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

### 3.4.6 モデル化に関する考察

本解析は複合的な現象を取り扱うため、第2章で述べた理論において多くの仮定を用いて簡略化したモデルで計算を行っている。本項ではそれらのモデル化のうち結果への影響が懸念される幾つかの要素について考察する。

まず、電極部の粒子-壁の相互作用について考察する。本解析では、粒子運動の定式化において一般的に広く用いられている質点モデルを適用している。しかし、一般的な質点モデルは、粒子-壁の相互作用を考慮していないため、壁近傍の粒子挙動を正しく予測できないとの指摘がある[42]。また、本解析では、電極付近で誘電泳動力が大きいことを示したが、壁面近傍の誘電泳動力に関して、粒子-壁の相互作用による力が影響する "anomalous DEP" 領域が存在するとの報告[43]がある。Camarda らは、電極近傍の誘電泳動力は式(2.27)では不十分であり、 $\text{Re}[K(\omega)] < 0$  (負の誘電泳動) であっても、粒子は電極から離れていかない場合があることを示している。

実験での細胞挙動は、前述のとおり正の誘電泳動のようであり、"anomalous DEP" は重大な問題とはならないと考えられるが、ここでは、その影響範囲を確認しておくこととする。Fig. 3.13 は、第2電極表面中心の垂線上の誘電泳動力を2種類の式で計算した結果を示したものである。一つは式(2.27)によって求めた力  $F_{DEP}$ 、もう一つは粒子-壁相互作用を考慮した双極子モデル[43]で算出した力  $F_{DEP-wall}$  であり各力の  $x$  方向成分を示している。ただし、 $y, z$  方向の電場成分  $E_y, E_z$  は  $x$  成分  $E_x$  に対して小さいため無視し、電場は  $E_x$  のみで計算を行った。具体的な、 $F_{DEP-wall}$  の  $x$  成分  $F_{DEP-wall,x}$  の計算式は次式となる。

$$F_{DEP-wall,x} = 4\pi \left( \frac{d_p}{2} \right)^3 \varepsilon \text{Re} \left[ K(\omega) A_x E_x \frac{\partial}{\partial x} (A_x^* E_x) \right] \quad (3.2)$$

ここで、 $A_x = 1 / \{1 - 2K(\omega)(d_p / 4x)^3\}$ 、\*は複素共役を示す。また、式(3.2)では  $K(\omega)$  の実部だけでなく虚部も必要になるため、前述の Double-shell model を適用し、 $\text{Re}[K(\omega)] = 0.10$ 、 $\text{Im}[K(\omega)] = 0.15$  として計算した。Fig. 3.13 によると、 $x > 20 \mu\text{m}$  では二つの式の結果がほぼ一致するが、 $x < 20 \mu\text{m}$  では、二つの式の結果は異なり、 $F_{DEP-wall,x}$  は  $F_{DEP,x}$  よりも大きな力となっている。この結果から、 $x < 20 \mu\text{m}$  の範囲は、粒子-壁の相互作用により式(2.27)が不正確になる領域と評価できる。しかし、この領域の大きさは、流路断面サイズの20分の1程度であり、前述の誘電泳動の有効領域に対して十分に小さい。また、Fig. 3.13 に示すように、正の誘電泳動において、二つの式の力は同符号であるた

め、電極に引き寄せられる粒子軌跡は同様であると考えられる。以上より、式(2.27)による粒子軌跡計算は、壁のごく近傍を除いて妥当であり、本研究の目的においては十分な精度を有すると評価する。

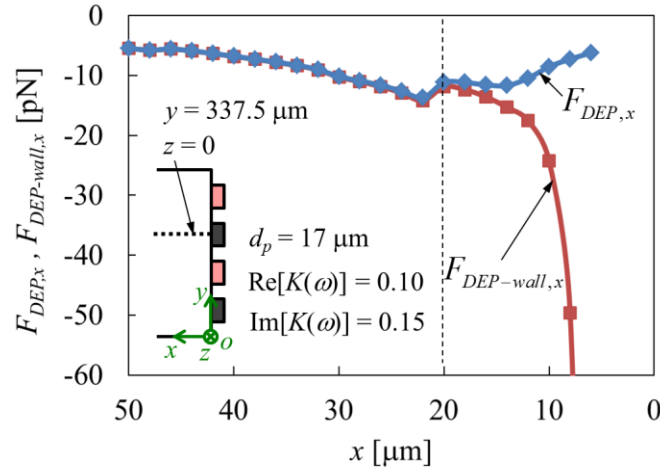


Fig. 3.13 Comparison of two different DEP force calculations on the center line perpendicular to the second electrode surface ( $y = 337.5 \mu\text{m}$ ,  $z = 0$ ). The two curves are the  $x$ -components of the forces  $F_{DEP,x}$ ,  $F_{DEP-wall,x}$  calculated from the  $x$ -component of the electric field  $E_x$  on the line. The Clausius-Mossotti factor  $K(\omega) = 0.10 + 0.15j$  corresponds to the curve in Fig. 3.12(b) with  $\sigma_{cp} = 2.11 \text{ S/m}$ .

Reprinted from [37], © 2019 IEEE.

次に、粒子運動における重力の影響について考察する。本解析は中立浮遊粒子を仮定し粒子運動の計算では重力の影響を無視したため、細胞と媒体の密度差がある場合に細胞が沈降または浮上する現象を模擬できていない。静止流体中の粒子の沈降速度  $\mathbf{v}_s$  はストークス抗力、重力および浮力のバランスから次式で表される。

$$\mathbf{v}_s = \frac{(\rho_p - \rho)gd_p^2}{18\mu} \quad (3.3)$$

いま、式(3.3)において、細胞と媒体の密度差を  $\rho_p - \rho = 40 \text{ kg/m}^3$ 、粒子径、粘度を解析条件の  $\mu = 0.001 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ 、 $d_p = 17 \mu\text{m}$  とすれば、 $|\mathbf{v}_s| \approx 6 \mu\text{m/s}$  となる。このような条件下では、誘電泳動力の及ばない領域において粒子は流体速度に対して  $6 \mu\text{m/s}$  程度の下降速度を持つと考えられ、その軌跡は Fig. 3.7 に示した軌跡に対して低速部ほど下方 ( $-y$  方向)

にずれると考えられる。本モデルでは、式(2.25)の右辺に粒子に作用する重力と浮力を付加して計算すれば上記の影響を考慮した計算が可能となり、粒子と流体の密度差がある場合の粒子運動の予測精度を向上させることができる。

最後に、物性値の温度依存性について考察する。本解析は、電熱力および熱浮力のモデル式で温度による導電率、誘電率および密度の変化率を考慮している。しかし、支配方程式では直接的には物性値の温度依存性を考慮していないため、温度変化が大きくなるとモデルの予測精度が低下すると考えられる。本結果では Fig. 3.5 によると流路断面内で6°C程度の温度変化があるため、この温度変化範囲の物性値の変化を考える。常温付近の水における各物性値の温度に対する変化率は Table 3.3 のようになる。ここで、密度、導電率、誘電率の変化率は Table 3.2 の値を参照し、粘度、比熱、熱伝導率の変化率は温度と物性値の表[44]から推定した。Table 3.3 によると、粘度と導電率は他の物性値よりも変化率が大きく、本結果の6°Cの温度変化に対して粘度は18%低下、導電率は12%増加すると見積もられる。従って、粘度と導電率の温度依存性の考慮は重要である。粘度の局所的な変化は、粘性力を介して速度分布を変化させ、ストークス抗力を介して粒子速度を変化させる。また導電率の局所的な変化は、電場および温度分布を変化させ、電熱力や熱浮力を介して流速分布に影響を及ぼす。また CM factor を介して誘電泳動の粒子速度を変化させる。このように影響は複雑であるが、モデルでこれらの温度依存性を考慮すれば実現象に対する予測精度が向上すると考える。ただし、この考慮は方程式の非線形性や連成の度合を強めるため、解を得るのが難しくなる可能性がある。

Table 3.3 Variation of physical properties of water with temperature near room temperature.

Physical property	Variation rate with temperature [1/K]
Density $\rho$	$-\beta_T = \frac{1}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial T} \approx -0.0003$
Viscosity $\mu$	$\frac{1}{\mu} \frac{\partial \mu}{\partial T} \approx -0.03$
Specific heat $c_p$	$\frac{1}{c_p} \frac{\partial c_p}{\partial T} < 10^{-4}$
Thermal conductivity $\lambda$	$\frac{1}{\lambda} \frac{\partial \lambda}{\partial T} \approx 0.003$
Electrical conductivity $\sigma$	$c_\sigma = \frac{1}{\sigma} \frac{\partial \sigma}{\partial T} = 0.02$
Permittivity $\varepsilon$	$c_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} \frac{\partial \varepsilon}{\partial T} = -0.004$

### 3.5 まとめ

本章では、電極積層マイクロ流体デバイスにおいて、高導電率の細胞懸濁液に交流電場を印加した際の粒子・流体挙動の数値解析について述べた。この解析により、主流路の流量が零の場合に、電極印加断面付近に発生する粒子・流体挙動について以下の結果が得られた。

- 電極設置断面付近の断面全体および流路方向  $900 \mu\text{m}$  程度の範囲に、電熱力と熱浮力による循環流が発生する。電極側  $250 \mu\text{m}$  の範囲に発生する高速の流れは電熱力によるものであり、電極から離れた場所の遅い流れは熱浮力による自然対流によるものである。
- 電極から離れた場所では粒子と流体の相対速度は小さく、粒子は流体の流れに追従して運動すると見なせる。電極付近では、粒子は、流体の流れに対して、CM factor の実部  $\text{Re}[K(\omega)]$  に依存した相対速度を持って移動する。
- 実験における流路上部の細胞運動は、 $\text{Re}[K(\omega)] = 0.10$  付近のシミュレーションの粒子挙動とよく一致したことから、正の誘電泳動であると推測される。
- $\text{Re}[K(\omega)] = 0.10$  における誘電泳動による相対速度  $u_{DEP}$  の分布によると、誘電泳動が有効 ( $u_{DEP} > 3 \mu\text{m/s}$ ) となる範囲は、電極から  $100 \mu\text{m}$  程度の範囲である。
- 粒子と流体の密度差および粘度の温度依存性を考慮することでモデルの予測精度改善が見込まれる。

## 第4章 誘電泳動による粒子捕捉の数値解析

### 4.1 はじめに

前章の解析により得られた流動メカニズムは、電熱力と熱浮力による循環流に粒子が追従して動き、電極付近において粒子に正の誘電泳動による相対速度が付加される、というものであった。この循環流は、電極から離れた場所にある粒子を誘電泳動が有効な電極付近の領域に輸送することが可能であり、正の誘電泳動による粒子捕捉を増強させる流動メカニズムとして活用可能である。本章では、電極積層マイクロ流体デバイスにおける、正の誘電泳動による粒子捕捉、および流体流動による粒子捕捉の増強度合を数値解析により明らかにする。

### 4.2 解析方法

#### 4.2.1 解析条件

本解析では、前章で述べた解析条件の一部をパラメータとした多ケースの計算により、粒子・流体挙動がどのように変化するかを調べる。解析領域・形状、計算手法、初期条件および解析ソフトウェアは前章で述べた解析と同じである。

本解析で着目する現象は、Fig. 4.1(a)(b)に示すような、電極付近の流路内における、交流電場印加時の正の誘電泳動による電極部での粒子捕捉、および流体流動による誘電泳動領域への粒子輸送である。電熱力による流体流動には電場分布が影響するため、本解析では、Fig. 4.1(c)に示す3種類の電極印加パターンを検討した。Fig. 4.1(c)におけるPattern Aは前章の解析と同じ形式であり、片側の4電極 (No. 1 から No. 4) に交互に印加する形式である。これに対し、Pattern Bは、より強い電場を作るために、Pattern Aにおいて開放していた4電極 (No. 5 から No. 8) を接地した形式である。また、Pattern Cは両側の側壁に強い電場を生成するために両側の8電極に交互に印加する形式である。

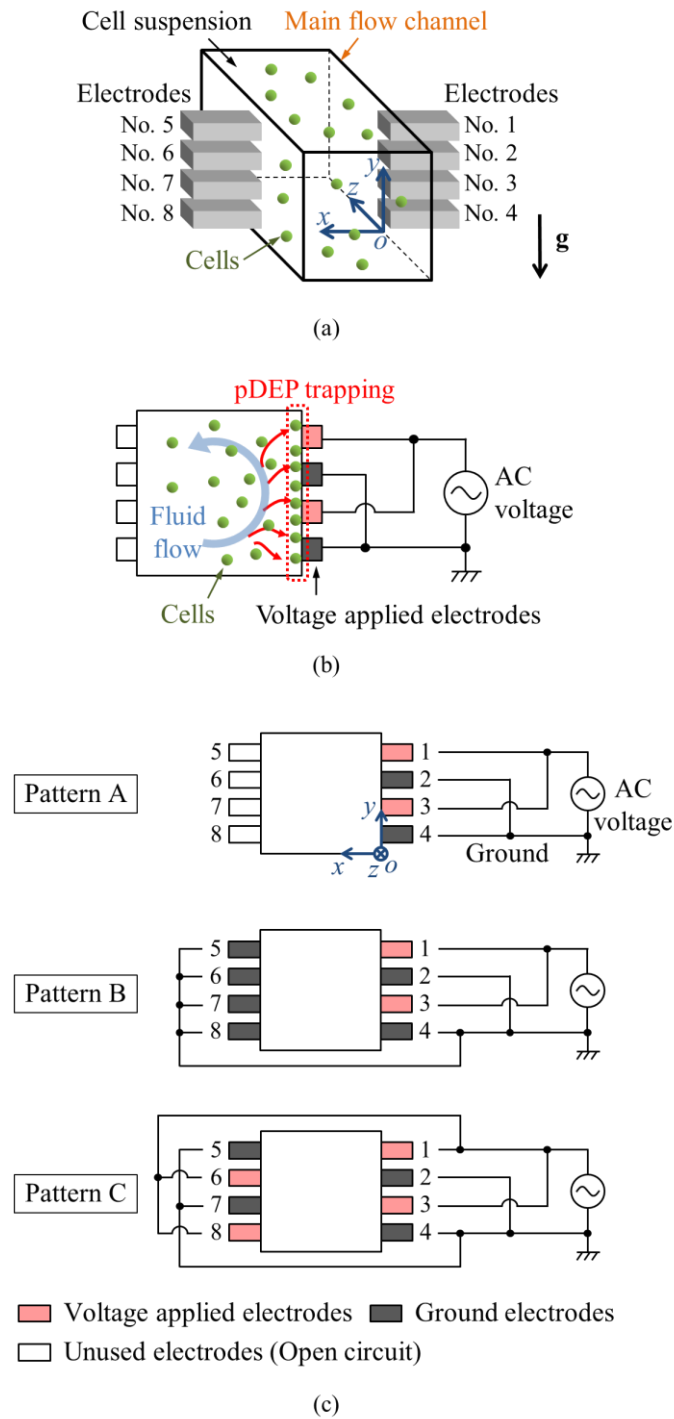


Fig. 4.1 (a) Schematic of one cross section in the main flow channel of the device. (b) Schematic of pDEP trapping on the electrodes in the device. (c) Electrode excitation patterns evaluated in the simulations.

Reprinted from [45], © 2019 IEEE.

解析のパラメータ設定を Table 4.1 に示す. 電熱力による流体流動に関する因子として, 前述の電極印加パターンのほかに, 流体の導電率と電圧を変更した. 流体の導電率の範囲は,  $\sigma = 0.01 \text{ S/m}$  から前章の解析における D-PBS の実測値  $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$  の範囲とした. 電圧については, 前章の解析での設定を参考に, 印加電圧の実効値を  $\phi_e = 3 \text{ V}$  と  $5 \text{ V}$  の 2 水準とした. また, 誘電泳動力に関するパラメータとして CM factor の実部  $\text{Re}[K(\omega)]$  を変更した. CM factor 実部は, 式(2.31)に示すように, 粒子と流体の導電率, 誘電率および周波数により決定されるが, ここでは, 正の誘電泳動の範囲において,  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.1, 0.25, 0.5$  の 3 値を仮定した.

本解析では, 上述の電極印加パターン 3 水準, 流体の導電率 3 水準, 電圧 2 水準, CM factor 実部 3 水準の組み合わせによる全 54 ケースの計算を行った. 解析で使用する物性値および境界条件は, 前章で示した Table 3.2 および Fig. 3.3 を基本とし, Table 4.1 に示したパラメータを反映して各ケースの計算を実施した.

なお, 電極印加パターン Pattern A に対する電場の境界条件において, 開放されている 4 電極面 (No. 5 から No. 8) は流路壁と同様に扱われている. この設定は, 各電極面内で電位が一定とならないため正確な扱いではないが, これらの電極は電圧印加電極から十分離れているため面内の電位差は小さく, 本解析の目的においては許容できると考える.

Table 4.1 Parameters for simulation of particle trapping, [45], © 2019 IEEE.

Parameters	Variations
Electrode excitation pattern	Patterns A, B and C shown in Fig. 4.1(c)
Medium conductivity $\sigma$ [S/m]	0.01, 0.1, 1.4
Applied voltage (RMS of electric potential on electrode surfaces) $\phi_e$ [V]	3, 5
Real part of Clausius-Mossotti factor $\text{Re}[K(\omega)]$	0.1, 0.25, 0.5

## 4.2.2 検証実験

本モデルの妥当性を検証するため、実験により流路上部における正の誘電泳動での細胞の移動速度を測定し、シミュレーション結果と比較した。実験の構成を Fig. 4.2 に示す。実験に用いた細胞は前章と同じ MRC-5 である。ただし、本実験では正の誘電泳動力を確実に発生させ、かつ、電熱力や熱浮力による流動を抑制するため、媒体には導電率の低いスクロース溶液 (250mM) を用いている。実験では、シリンジポンプにより流路に細胞懸濁液 ( $1.0 \times 10^6$  cells/mL) を充填した後、第3断面において Pattern A の電極印加パターン (Fig. 4.1) により 30 kHz, 20 Vpp の交流電圧を印加し、PTV により細胞の動きを計測した。PTV における焦点面を  $y = 500 \mu\text{m}$  とし、この面上において、正の誘電泳動によって電極に向かう細胞の運動を評価した。

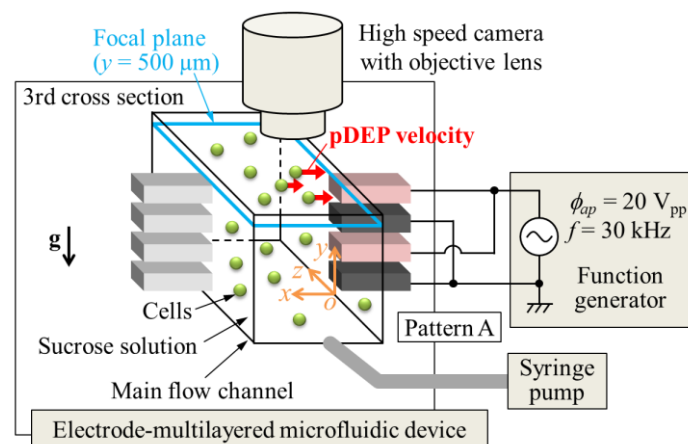


Fig. 4.2 Schematic of the experiment for validating the simulated pDEP velocity.

Reprinted from [45], © 2019 IEEE.

## 4.3 解析結果

### 4.3.1 捕捉粒子数の時間推移

正の誘電泳動力により電極に向かって引き寄せられた粒子は、やがて電極面に捕捉されると考えられる。そこで、電極面に捕捉される粒子数の時間推移を調べた。Fig. 4.3は、各電極印加パターンにおいて、 $\text{Re}[K(\omega)]$ 毎に、導電率と電圧条件の組み合わせに対し、時間  $t$  に対する累計捕捉粒子数  $N_{\text{trap}}$  をグラフ化したものである。ここで、累計捕捉粒子数  $N_{\text{trap}}$  は、電極面に到達した粒子を系から排除するように予め設定しておき、各時刻に系内に残っている粒子数を初期粒子数の 1,000 個から差し引いて算出した。Fig. 4.3によると、全体の傾向として、 $N_{\text{trap}}$  は初期 (約  $t < 4$  s) において比較的急速に増加し、その後は緩やかに増加している。 $N_{\text{trap}}$  の増加率は、 $t > 5$  s ではほぼ一定となっている。電圧条件の違いを見ると、 $\phi_e = 5$  V の  $N_{\text{trap}}$  は、 $\phi_e = 3$  V よりも明らかに大きいことがわかる。 $\phi_e = 3$  V では、異なる導電率の 3 本の線 (黒, オレンジ, 紫) はほぼ重なっており、導電率の影響をほとんど受けていない。一方、 $\phi_e = 5$  V では、 $\sigma = 1.4$  S/m の線 (青) は  $t = 2-3$  s 後において、より低い導電率の線 (赤, 緑) よりも明らかに大きな時間勾配を持つことがわかる。以上より、捕捉粒子数  $N_{\text{trap}}$  は、高電圧および高導電率の条件で増加していることがわかる。電極印加パターンについては、Pattern C の  $N_{\text{trap}}$  が最も多く、次いで Pattern B, Pattern A の順であり、Pattern C の  $N_{\text{trap}}$  は Pattern A の約 2 倍である。また、CM factor 実部に関しては、 $\text{Re}[K(\omega)]$  が増加するにつれて  $N_{\text{trap}}$  が増加する傾向があることがわかる。

### 4.3.2 平均捕捉率

前述のとおり、 $t > 5$  s では、捕捉粒子数  $N_{\text{trap}}$  の時間勾配はほぼ一定であり、定常的な粒子捕捉が行われていると解釈できる。そこで、各ケースの定常状態の粒子捕捉強度を定量化するため、次式で算出した平均捕捉率  $R_m$  を Fig. 4.4 に示す。

$$R_m = \frac{N_{\text{trap},t=15} - N_{\text{trap},t=5}}{15 - 5} \text{ [particles/s]} \quad (4.1)$$

ここで、 $N_{\text{trap},t=15}$  および  $N_{\text{trap},t=5}$  は、Fig. 4.3 に示した  $t = 15$  s および  $t = 5$  s における累積捕捉粒子数である。Fig. 4.4 によると、平均捕捉率  $R_m$  は高電圧、高導電率のケースで顕

著に大きくなっており、 $\phi_e = 5 \text{ V}$  では、Fig. 4.4 (b)に矢印で示すように、導電率が $\sigma = 0.01 \text{ S/m}$  から $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$  になった場合の $R_m$ の増分は、+1.7 から+7.0 particles/s となっている。この $\phi_e = 5 \text{ V}$ における $R_m$ の増分は、Pattern Cにおける $R_m$ が最も大きく、次いでPattern B, Pattern Aの順である。また、この増分は $\text{Re}[K(\omega)]$ の増加に対して僅かに減少する傾向がある。次に、 $\phi_e = 3 \text{ V}$ では、導電率が $\sigma = 0.01 \text{ S/m}$  から $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$  になった場合の $R_m$ の変化は、Fig. 4.4 (a)に破線矢印で示すように、-0.7 から+0.4 particles/s と5 Vのケースに比べて小さく、また増減の傾向は単純でない。

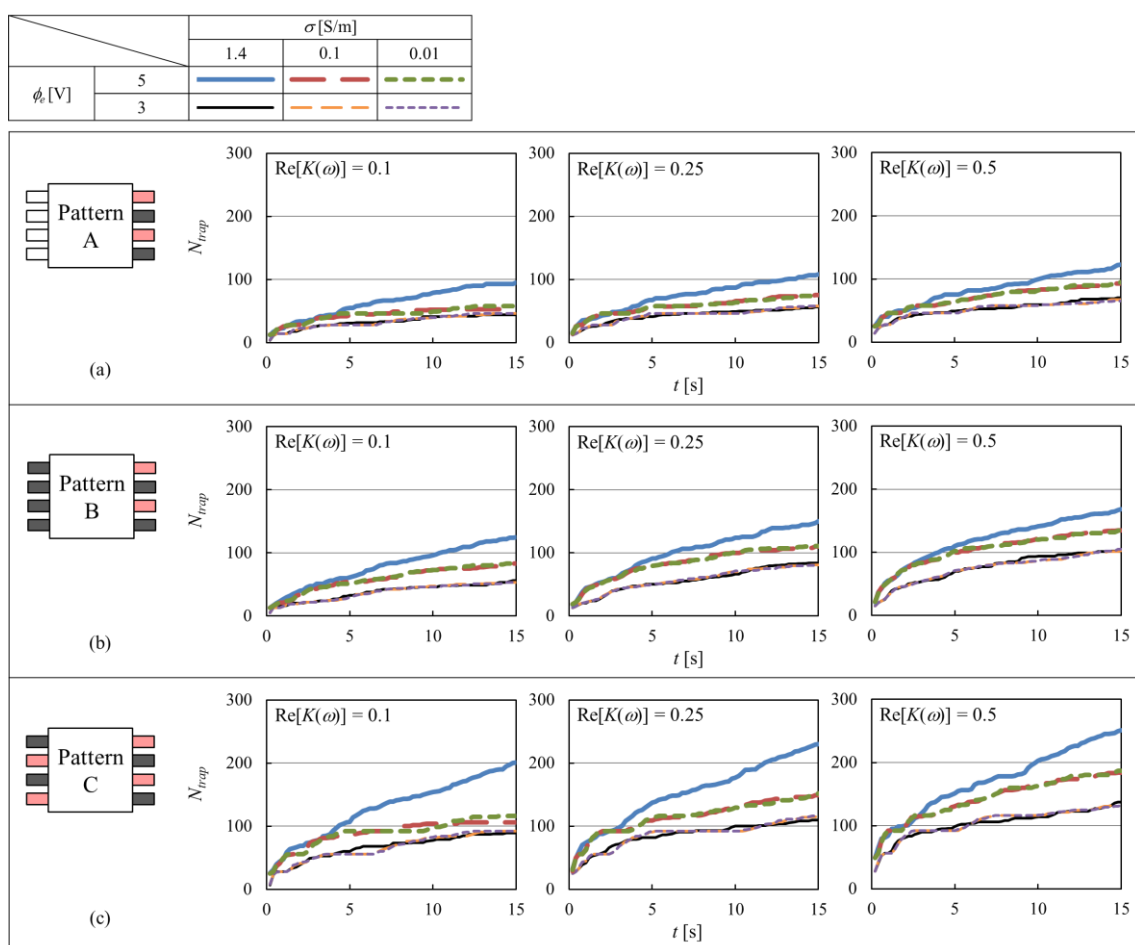


Fig. 4.3 Time histories of the number of trapped particles  $N_{trap}$  for the three electrode excitation patterns (a) Pattern A, (b) Pattern B and (c) Pattern C.

Reprinted from [45], © 2019 IEEE.

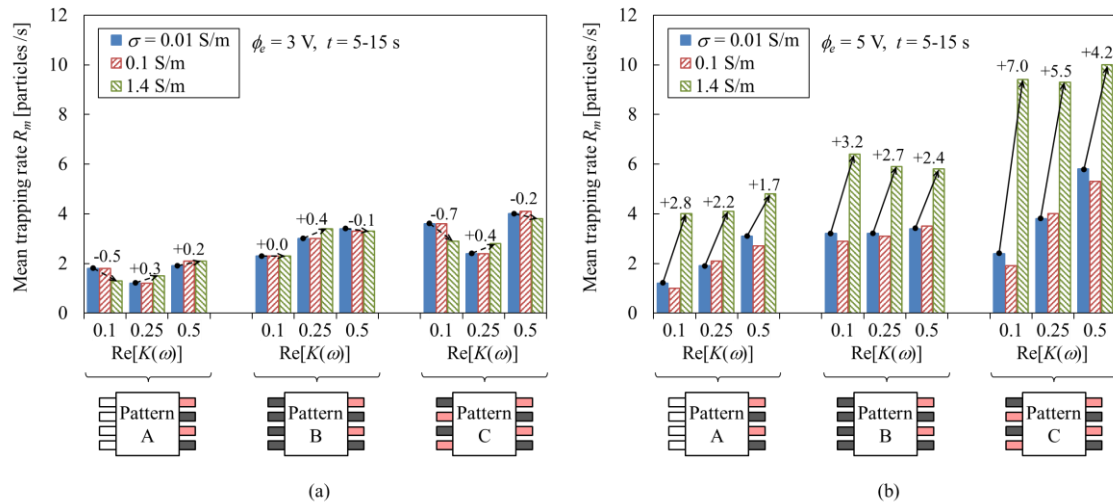


Fig. 4.4 Mean trapping rate for 10 s ( $t = 5$  s to 15 s)  $R_m$  in (a) low voltage cases of  $\phi_e = 3$  V and (b) high voltage cases of  $\phi_e = 5$  V. The  $R_m$  values are calculated from the data in Fig. 4.3.

Reprinted from [45], © 2019 IEEE.

### 4.3.3 電場分布

電極印加パターンによる  $N_{trap}$  および  $R_m$  の差異の理由を理解するため、流路内の電場分布を調べた。各電極印加パターンにおける無次元電場強度  $l|E|\phi_e$  の分布を Fig. 4.5 に示す。ここで、 $l$  は電極中心間距離 ( $= 125 \mu\text{m}$ ) である。Fig. 4.5 によると、電場強度は電極近傍で強く、電極から離れるにつれて急速に減少することがわかる。電極印加パターンによる違いについては、Pattern B は Pattern A よりも、強い電場の領域が大きい。また、Pattern C は側壁両側の電極付近に強い電場を形成するが、流路断面中央部において電場の弱い領域が存在していることがわかる。Fig. 4.5 において、前章の解析で誘電泳動が有効とされた電極付近の  $100 \mu\text{m}$  程度の範囲を見ると、強電場領域（コンター最大レベルの赤色およびその 1 レベル下の橙色で示される範囲）の大きさは、Pattern C > Pattern B > Pattern A の順になっており、前述の  $N_{trap}$  および  $R_m$  の大小関係と対応する。

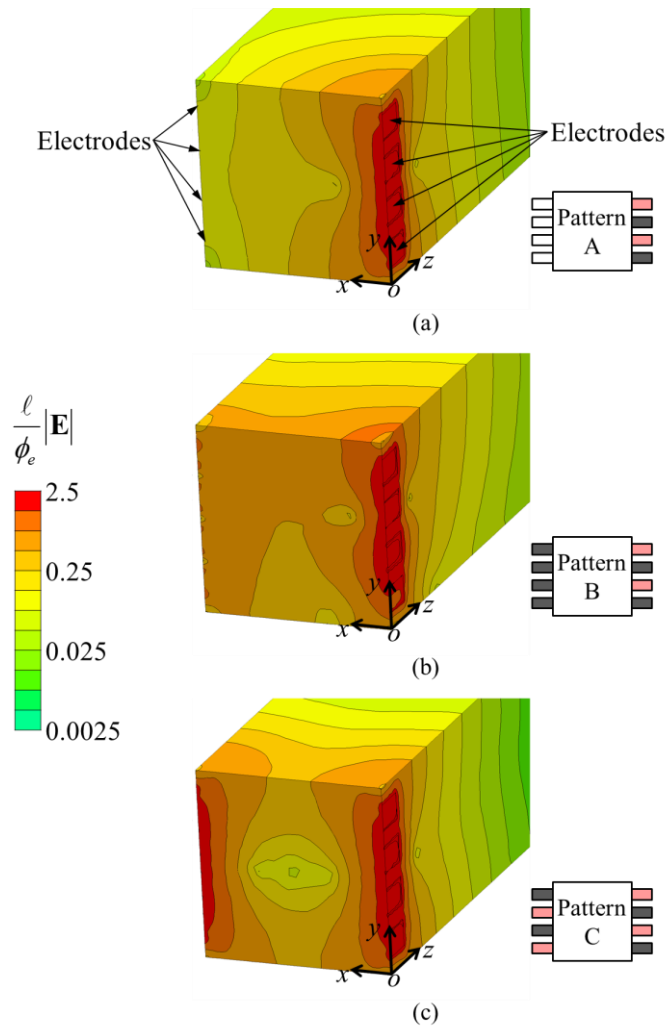


Fig. 4.5 Contours of the non-dimensional electric field intensity  $\ell|\mathbf{E}|/\phi_e$  on the cross-section  $z = 0$  and the channel walls for (a) Pattern A, (b) Pattern B and (c) Pattern C.

Reprinted from [45], © 2019 IEEE.

#### 4.3.4 実験とシミュレーションの比較

本モデルの妥当性確認のため、前述の実験による流路上部での細胞の移動速度とシミュレーション結果の比較を行った。実験における焦点面 ( $y = 500 \mu\text{m}$ ) 上の中心線 ( $z = 0$ ) の近くを電極に向かって移動する三つの細胞の軌跡と速度を Fig. 4.6 に示す。Fig. 4.6(a)によると、三つの細胞 (Cell A, B, C) は、焦点面上の異なる位置に現れたのち、

$-x$  方向に移動していることがわかる．この細胞の運動は正の誘電泳動によるものと考えられるため， $x$  方向の移動速度  $u_{px}$  は，式(3.1)より，

$$u_{px} = \frac{1}{12\mu} d_p^2 \varepsilon \operatorname{Re}[K(\omega)] \frac{\partial}{\partial x} (\mathbf{E} \cdot \mathbf{E}) \quad (4.2)$$

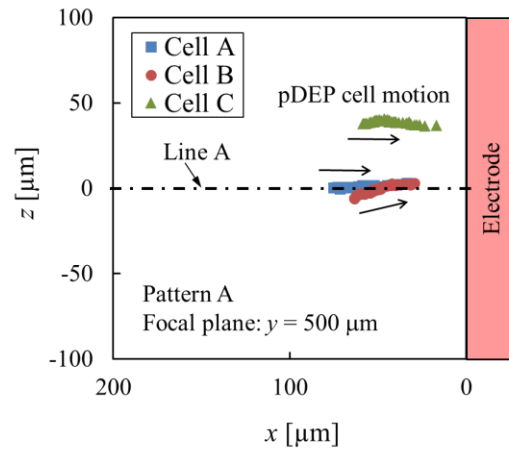
と表現できる．この速度は細胞径や CM factor に依存するため，次の代表速度

$$u_{px0} = \frac{1}{12\mu} d_p^2 \varepsilon \operatorname{Re}[K(\omega)] \frac{\phi_e^2}{\ell^3} \quad (4.3)$$

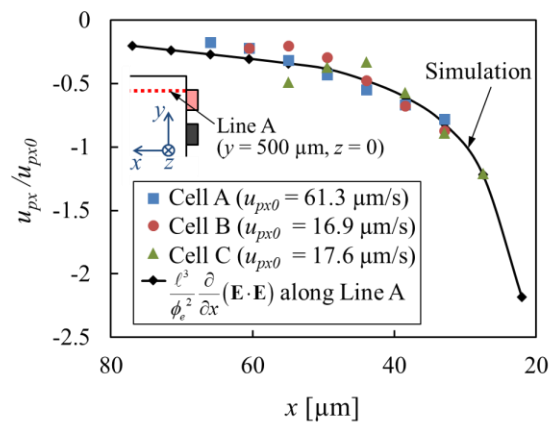
を用いて，次のように無次元化することができる．

$$\frac{u_{px}}{u_{px0}} = \frac{\ell^3}{\phi_e^2} \frac{\partial}{\partial x} (\mathbf{E} \cdot \mathbf{E}) \quad (4.4)$$

この無次元速度の  $x$  方向の分布を実験とシミュレーションで比較した結果を Fig. 4.6(b) に示す．同図において，シミュレーション結果は，焦点面の中心線 (Line A) 上における式(4.4)右辺の値を示しており，実験結果は，細胞毎に  $u_{px0}$  を仮定した場合の式(4.4)左辺の値を示している．Fig. 4.6(b)によると，細胞毎に  $u_{px0}$  を適切に設定することにより，シミュレーション結果に対して  $\pm 0.15$  [-] の範囲で一致することがわかる．この三つの細胞に対して仮定した  $u_{px0}$  の範囲 ( $u_{px0} = 16.9\text{-}61.3 \mu\text{m/s}$ ) は， $\phi_e = 5 \text{ V}$ ,  $\varepsilon/\varepsilon_0 = 80$  のとき，粒子径および CM factor 実部が， $d_p = 15\text{-}19 \mu\text{m}$ ,  $\operatorname{Re}[K(\omega)] = 0.1\text{-}0.23$  の範囲でバラついていると解釈することができる．このように  $d_p$ ,  $\operatorname{Re}[K(\omega)]$  を妥当な範囲で仮定できることから，電極付近の細胞速度の予測において本モデルの妥当性が確認されたと考える．



(a)



(b)

Fig. 4.6 Experimental pDEP velocities of three cells in the upper part of the flow channel. (a) Cell trajectories observed near the center line (Line A) on the focal plane. (b) Comparison of non-dimensional pDEP velocities of the three cells and simulation.

Reprinted from [45], © 2019 IEEE.

#### 4.3.5 粒子軌跡と粒子捕捉領域

高電圧、高導電率での平均捕捉率  $R_m$  の増加のメカニズムについて、粒子軌跡を用いて考察する。各電極印加パターンにおける、 $\phi_e = 5 \text{ V}$ ,  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.1$  に対する二つの導電率  $\sigma = 0.1 \text{ S/m}$ ,  $1.4 \text{ S/m}$  での粒子軌跡を Fig. 4.7 に示す。 Fig. 4.7(b)において、軌跡は

粒子速度で色付けており、視認性を考慮し Fig. 4.7 (a)に示す領域内のみを表示している。また、Fig. 4.7 (b)には、式(3.1)による誘電泳動による粒子・流体相対速度の大きさが  $u_{DEP} > 3 \mu\text{m/s}$  となる領域を、粒子捕捉領域と定義し、半透明の灰色で示した。Fig. 4.7 (b)によると、電圧を印加した電極付近に、粒子捕捉領域が形成されることがわかる。この領域内は誘電泳動力が強く、粒子捕捉領域内の粒子は、電極に近づくにつれて速度が増加し、一部の粒子が電極面に到達している。導電率による違いを見ると、 $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$  の軌跡では、 $\sigma = 0.1 \text{ S/m}$  の軌跡に比べて、多くの粒子が捕捉領域の外側から内側に輸送され、長い距離を移動して電極面に到達している。また、流路断面の粒子軌跡は、電極印加パターンにより大きく異なっている。捕捉領域の外側では、粒子と流体の相対速度が小さいため、粒子軌跡は流体の流線とほぼ一致すると考えられる。従って、上記の粒子軌跡の差は、主に流体の流動の違いによるものと考えられる。この流体流動をもたらす電熱力と熱浮力は、高電圧、高導電率ほど強くなる。

以上より、高電圧かつ高導電率のケースでは、粒子を捕捉領域に効果的に輸送する流体流れが発生し、平均捕捉率  $R_m$  を大きく増加させていると考えられる。

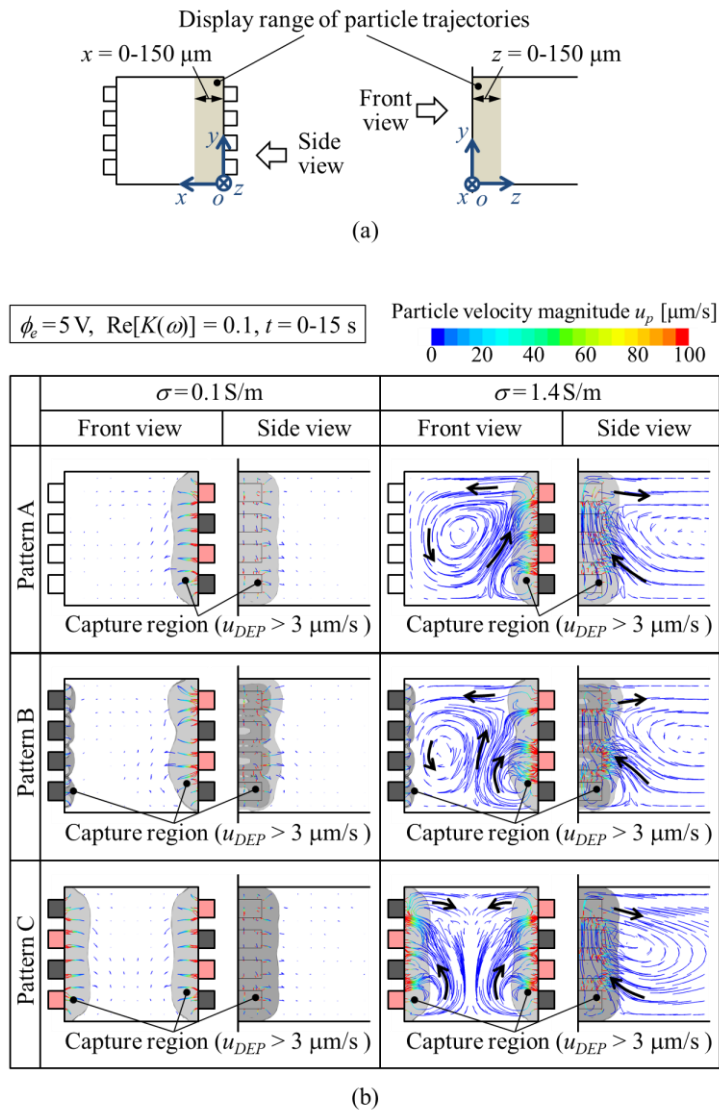


Fig. 4.7 Simulated particle trajectories and capture regions. (a) Display ranges of particle trajectories for the side view and front view in (b). (b) Comparison of the particle trajectories for the low conductivity cases of  $\sigma = 0.1 \text{ S/m}$  and high conductivity cases of  $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$ . Reprinted from [45], © 2019 IEEE.

### 4.3.6 流体の流れによる粒子捕捉の増強

前項で確認された流体流れによる平均捕捉率の増強度合を定量的に評価する．この定量化にあたり，Fig. 4.8(a)に模式的に示す捕捉領域への流入流量（Inflow rate）を定義する．非圧縮流れでは速度の発散が零（ $\text{div } \mathbf{u} = 0$ ）であるため，捕捉領域の境界を通過する単位時間あたりの流入量と流出量は等しくなる．この流速場の性質を利用して，捕捉領域への流入流量  $Q_{in}$  を，流体速度  $\mathbf{u}$  の面積分によって次のように求める．

$$Q_{in} = \frac{1}{2} \int_S |\mathbf{u} \cdot \mathbf{n}| dS \quad (4.5)$$

ここで， $S$  は， $u_{DEP} = 3 \mu\text{m/s}$  となる等値面とした．また， $dS$  および  $\mathbf{n}$  は， $S$  上の面素および単位法線ベクトルである．

各電極印加パターンと CM factor 実部  $\text{Re}[K(\omega)]$  に対する，流入流量  $Q_{in}$  と導電率  $\sigma$  の関係を Fig. 4.8(b) に示す．ここで， $Q_{in}$  の計算には流速  $\mathbf{u}$  は  $t = 15 \text{ s}$  の結果を用いた．また，本モデルは 1/2 対称モデルであるため， $Q_{in}$  はモデルで計算される流入流量  $Q_{in,model}$  の 2 倍（ $Q_{in} = 2Q_{in,model}$ ）である．Fig. 4.8(b) によると，流入流量  $Q_{in}$  は，導電率  $\sigma$  に比例して増加することがわかる．電極印加パターンについては Pattern A, B, C の順に  $Q_{in}$  は増加している．また， $\text{Re}[K(\omega)]$  については  $\text{Re}[K(\omega)]$  が大きくなると  $Q_{in}$  は僅かに減少する傾向が見受けられる．これは， $\text{Re}[K(\omega)]$  が増加すると粒子捕捉領域が大きくなり境界（ $u_{DEP} = 3 \mu\text{m/s}$  の等値面）が電極から遠ざかるためと考えられる．これらの流入流量  $Q_{in}$  の傾向は，Fig. 4.4(b) に実線矢印で示した平均捕捉率  $R_m$  の増分の傾向と似ている．そこで，Fig. 4.4(b) の各  $R_m$  のデータについて，導電率が  $\sigma = 0.01 \text{ S/m}$  のときの平均捕捉率  $R_{m,\sigma=0.01}$  からの増分を，

$$\Delta R_m = R_m - R_{m,\sigma=0.01} \quad (4.6)$$

と定義し， $Q_{in}$  との関係を図示すると，Fig. 4.4(c) のようになる．Fig. 4.4(c) によると， $\Delta R_m$  は，概して，電極印加パターンには依らず， $Q_{in}$  に比例すると見なすことができ， $\text{Re}[K(\omega)]$  が増加するにつれて勾配が減少する次の直線で近似できる．

$$\Delta R_m = C(\text{Re}[K(\omega)]) n_p Q_{in} \quad (4.7)$$

$$C(\text{Re}[K(\omega)]) = 0.33 - 0.20 \text{Re}[K(\omega)] \quad (4.8)$$

ここで、 $n_p$ は粒子数密度、 $C(\text{Re}[K(\omega)])$ は無次元の係数で  $\text{Re}[K(\omega)]$ の関数である。式(4.7)、式(4.8)は、シミュレーション結果における  $\Delta R_m$ を、 $-0.40$  から  $0.54$  particles/s の誤差で表現する。これらの式と実際との対応を考えると、 $\Delta R_m$ は 1/2 対称モデルでの値であるから、本デバイスの一つの電極断面では、 $2\Delta R_m$  の捕捉増強効果があると考えられる。従って、式(4.7)により、単位時間に粒子捕捉領域に流入する粒子数  $n_p Q_{in}$  に対する捕捉粒子数増分の割合は、

$$\frac{2\Delta R_m}{n_p Q_{in}} = 2C(\text{Re}[K(\omega)]) \quad (4.9)$$

と表すことができる。いま、式(4.8)を用いて係数  $C(\text{Re}[K(\omega)])$ を評価すると、 $0.1 \leq \text{Re}[K(\omega)] \leq 0.5$  の範囲では、 $0.23 \leq C(\text{Re}[K(\omega)]) \leq 0.31$  となるため、単位時間に粒子捕捉領域に流入する粒子数  $n_p Q_{in}$  の 46-62%の粒子数分の増強効果があると推定できる。

本解析では、高導電率流体に交流電場印加時の流体流動による正の誘電泳動の増強メカニズムを明らかにし、粒子捕捉率の増強度合を定量評価した。本結果を用いて、電圧条件  $\phi_e = 5$  V において、導電率  $\sigma$ 、CM factor 実部  $\text{Re}[K(\omega)]$ 、数密度  $n_p$ をの三つのパラメータを仮定することにより、Fig. 4.8(b)、および式(4.8)、(4.9)を用いて、粒子捕捉率の増強度合の推定が可能である。

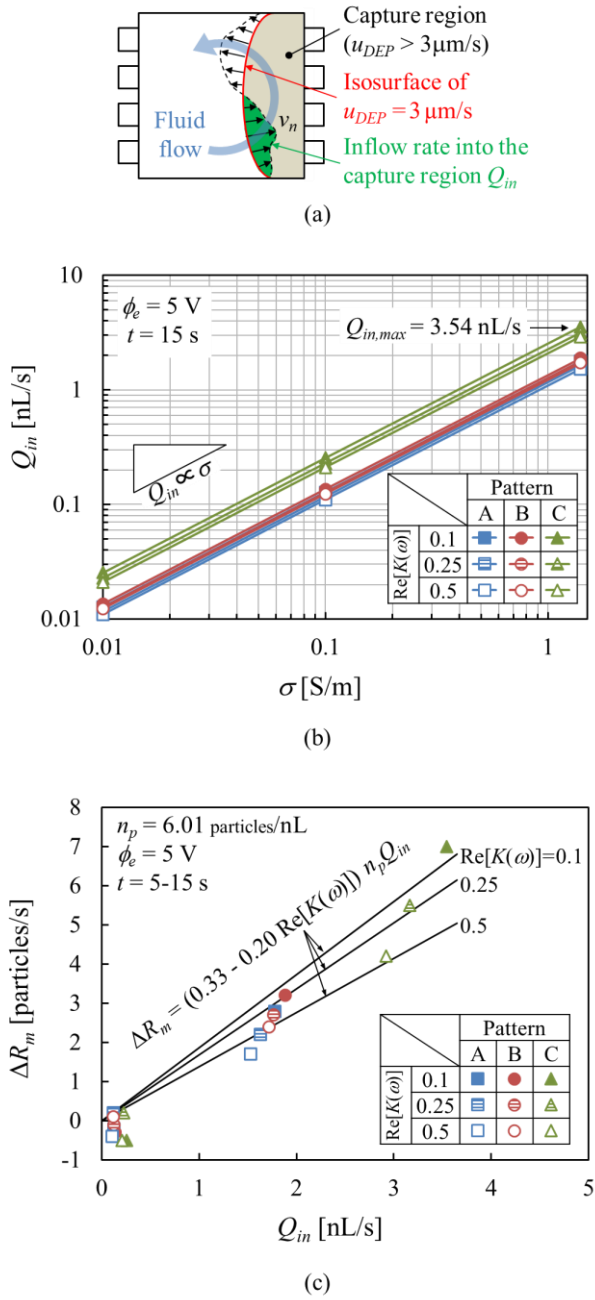


Fig. 4.8 (a) Schematic of inflow into the capture region. (b) Relationship between the inflow rate into the capture regions  $Q_{in}$  and conductivity  $\sigma$ . (c) Relationship between the increment of the mean trapping rate  $\Delta R_m$  and inflow rate in the cases of  $\phi_e = 5 \text{ V}$ . Here,  $\Delta$  denotes the increment from the cases of  $\sigma = 0.01 \text{ S/m}$ . Note that the values of  $Q_{in}$  are twice the surface integral values on the model because half of the domain is computed.

Reprinted from [45], © 2019 IEEE.

## 4.4 まとめ

本章では、電極積層マイクロ流体デバイスにおいて、交流電場を印加した際の正の誘電泳動による粒子捕捉、および流体流動による粒子捕捉の増強の数値解析について述べた。本解析では、電極印加パターン、電圧条件、導電率、CM factor 実部をパラメータとした計 54 ケースの計算により、以下の結果が得られた。

- 高電圧  $\phi_e = 5 \text{ V}$  かつ高導電率  $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$  のケースにおいて、正の誘電泳動による粒子捕捉を増強させる効果的な流体流れが形成される。
- 粒子捕捉領域 ( $u_{DEP} > 3 \text{ }\mu\text{m/s}$ ) への流入流量  $Q_{in}$  が多いほど粒子捕捉が増強される。 $Q_{in}$  は導電率  $\sigma$  に比例して大きくなる。
- 平均捕捉率  $R_m$  は、電極印加パターンについては、Pattern C が最も大きく、次いで Pattern B であり、Pattern A が最も小さい。各ケースの  $R_m$  について、低導電率ケースの  $R_m$  からの増分  $\Delta R_m$  は、 $Q_{in}$  に比例し、比例係数に  $\text{Re}[K(\omega)]$  を含む直線で近似できる。この近似によれば、 $0.1 \leq \text{Re}[K(\omega)] \leq 0.5$  では、単位時間に粒子捕捉領域に流入する粒子数  $n_p Q_{in}$  の 46-62% の粒子数分の増強効果があると推定される。
- シミュレーションにおける流路上部における正の誘電泳動による粒子速度は、検証実験で得られた細胞の移動速度との比較において、細胞毎に代表速度を適切に選ぶことにより無次元速度において 15% 以内の誤差で一致する。

# 第5章 ハイドロダイナミックフォーカシング時のイオン・粒子濃度の数値解析

## 5.1 はじめに

本章では, 電極積層型マイクロ流体デバイスにおけるハイドロダイナミックフォーカシング時のイオン・粒子濃度の数値解析について述べる. 本解析は, Y字型流路部を対象に流路内における3次元のイオン・粒子の濃度分布を計算し, 主要パラメータである流量比, レイノルズ数, ペクレ数が濃度分布に及ぼす影響を整理する.

## 5.2 解析方法

### 5.2.1 解析モデル

解析には有限体積法を適用し, 市販の有限体積法汎用ソフト STAR-CCM+ 13.02 (シーメンス PLM ソフトウェア製) を使用した. 本解析では, Y字型マイクロ流路におけるハイドロダイナミックフォーカシング時の粒子とイオンの質量輸送挙動を3次元モデルで計算する. 本解析では, Fig. 5.1(a)に示すように, イオン・粒子を含むサンプル液とそれらを含まないシース液をY字型流路の別々の入り口から供給して並流させ, サンプル液をセンシング面に寄せることを想定する. 第2章で述べたように, サンプルおよびシース液は同密度, 同粘度の混和性流体を仮定し, 2液の界面におけるイオンや粒子の拡散を考慮する. 支配方程式は定常状態における Navier-Stokes 式(2.32), 連続の式(2.18), イオン濃度の移流拡散式(2.33)および粒子濃度の移流方程式(2.35)であり, これらは有限体積法で離散化して解かれる.

モデルの形状を Fig. 5.1(b)に, 寸法を Table 5.1 に示す. 本モデルは, 第2章で述べた電極積層型マイクロ流体デバイスにおける主要流路を切り出して模擬している. 流路形状は, 正方形断面の対称形 Y字型流路であり, マイクロ流路でよく見られる流路形態の一つである. 本解析では, 座標系を Fig. 5.1(b)のように定義し, 主流路 (Main channel) および分岐流路 (Branch channels) の中心線の交点を原点として, 主流路の流れ方向を  $x$  方向にとる.

本モデルの計算格子の分割状況を Fig. 5.1(c)に示す。格子分割には、STAR-CCM+に搭載されているトリムメッシュと呼ばれる格子分割法を適用した。これは、座標軸に沿う直方体セルを基本とし、境界でカットされる部分に多面体セルを用いて分割する手法である。本モデルのセル総数は 866,698 であり、セルサイズは  $(\Delta x, \Delta y, \Delta z) = (50 \mu\text{m}, 25 \mu\text{m}, 25 \mu\text{m})$  をベースとした局所的な細分化により、粒子通過範囲で  $\Delta y = \Delta z = 12.5 \mu\text{m}$ 、合流点近くで  $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 12.5 \mu\text{m}$ 、電極面上で  $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 6.25 \mu\text{m}$  となっている。

解の格子依存度を把握するため、物理量の変化が大きい  $y$  および  $z$  方向のセルサイズを半分に分割した格子と計算結果の比較を行っている。その結果、本解析範囲で最も差異が大きくなると考えられる条件  $Re = 20.7$  and  $Q_{sh}/Q_{sam} = 30$  における第 1 断面 ( $x = x_1$ ) での粒子通過範囲中の平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  の差異が 4.2%未満であった。このことから、上述の計算格子は本目的において十分な格子解像度を有すると評価した。

なお、本モデルは Fig. 5.1(b)(c)に示すように主流路に露出した多数の電極面を盛り込んでいるが、これは次章で述べる解析において、電場の計算を行うためである。本章の解析では、これらの電極面の扱いは他の流路壁面と同様の扱いとしている。

Table 5.1 Model dimensions.

	Channel width or height $W$ [ $\mu\text{m}$ ]	550
	Channel length $L_1, L_2$ [mm]	5, 20
Model	Confluence angle $\alpha$ [deg]	30
dimensions	Electrode locations in $x$ -direction $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$ [mm]	1, 5.5, 10, 14.5, 19
	Electrode surface dimensions $m, n, d$ [ $\mu\text{m}$ ]	200, 75, 50

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]



## 5.2.2 解析条件

本解析では、結果を無次元数で整理・評価するため、物性値や境界条件を実際と厳密に一致させる必要はないが、支配式は前述のとおり有次元であるため、実際に近い数値を設定して計算を行っている。解析条件を Table 5.2 に示す。密度、粘度は水相当の一定値とし、イオンの拡散係数  $D_i$  には NaCl 水溶液における NaCl の拡散係数[47]（電気的中性条件において  $\text{Na}^+$  イオンと  $\text{Cl}^-$  イオンは対になって移動する）を適用した。ただし、粒子については、拡散係数  $D_c$  を零として解析を行った。これは、数ミクロンの粒子に対する水中の拡散係数を Stokes-Einstein 式で見積もると  $D_c \sim 10^{-13}$  m/s と非常に小さく、流路を通過する間に拡散によって移動する距離が計算格子サイズよりも小さいと考えられるためである。粒子の拡散係数を無視することにより、移流方程式において急峻な濃度変化を捕捉するための特別な数値スキーム（後述）を適用することが可能となる。このような解法の適用により、流れが計算格子を斜めによぎる場所で発生する数値的な界面のぼやけ、いわゆる偽拡散（false diffusion）[32] を低減することができる。

解析のパラメータは、現象の支配因子と考えられる二つの無次元数、シースーサンプル流量比  $r = Q_{sh}/Q_{sam}$  とレイノルズ数  $Re$  である。本解析では、Table 5.2 の下段に示すように、 $r = Q_{sh}/Q_{sam}$  を 6 水準、 $Re$  を 5 水準設定し、これらの組み合わせによる全 30 ケースの計算を実施した。

境界条件を Table 5.3 に示す。流れの式では、流路入口（Inlet-1, Inlet-2）で速度  $\mathbf{u}$  を規定、流路出口（Outlet）で圧力  $p$  を規定。流路壁面で滑りなし条件（ $\mathbf{u} = \mathbf{0}$ ）を課している。イオンおよび粒子の濃度の式では、規格化したイオン濃度  $c_i$  および  $c_c$  を流路入口で（サンプル側を 1、シース側を 0 に）規定し、他の面では、濃度の法線方向勾配を（0 に）規定した。ここで  $\mathbf{n}$  は外向きの単位法線ベクトルを示す。

Table 5.2 Simulation conditions.

Physical properties	Density $\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]	1000
	Viscosity $\mu$ [Pa·s]	0.001
	Dynamic viscosity $\nu (= \mu / \rho)$ [m <sup>2</sup> /s]	$1.0 \times 10^{-6}$
	Diffusivity of ions $D_i$ [m <sup>2</sup> /s][47]	$1.5 \times 10^{-9}$
	Diffusivity of particles $D_c$ [m <sup>2</sup> /s]	$\sim 10^{-13} \approx 0$
Dimensionless parameters	Sheath to sample flow rate ratio $Q_{sh}/Q_{sam}$	1, 2, 5, 10, 20, 30
	Reynolds number	3.03, 5.56, 10.6, 15.7,
	$Re = Q_{total} / (W\nu) = (Q_{sh} + Q_{sam}) / (W\nu)$	20.7

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]

Table 5.3 Summary of boundary conditions.

Boundary	Fluid flow	Ion and particle concentrations
Sample inlet (Inlet-1)	$\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = -Q_{sam}/W^2$ $Q_{sam} = ReW\nu/(1 + Q_{sh}/Q_{sam})$	$c_i = c_c = 1$
Sheath inlet (Inlet-2)	$\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = -Q_{sh}/W^2$ $Q_{sh} = ReW\nu/(1 + Q_{sam}/Q_{sh})$	$c_i = c_c = 0$
Outlet	$p = 0$	$\nabla c_i \cdot \mathbf{n} = \nabla c_c \cdot \mathbf{n} = 0$
Channel wall	$\mathbf{u} = \mathbf{0}$	$\nabla c_i \cdot \mathbf{n} = \nabla c_c \cdot \mathbf{n} = 0$

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]

### 5.2.3 計算方法

流れの支配方程式である式(2.32)と式(2.18)は、圧力—速度法の代表的解法として知られる SIMPLE (Semi-Implicit Method for Pressure Linked Equations) 法[48]によって解かれ、速度  $\mathbf{u}$  と圧力  $p$  が求まる。その後、得られた速度場  $\mathbf{u}$  を用いて式(2.33)および式(2.35)が解かれ、規格化したイオン濃度  $c_i$  および粒子濃度  $c_c$  が求まる。ここで、粒子濃度  $c_c$  は、前述のとおり拡散係数を零と仮定しているため、粒子通過領域の境界部では 0 から 1 に急峻に変化しなければならない。このような急峻な濃度変化を、現実的な格子解像度で適切に（過度に界面の幅が広がらないように）計算するには、移流項に対する特殊な離散化スキームが必要となる。そこで、本モデルでは、粒子濃度計算の移流項に対し、HRIC (High Resolution Interface Capturing) スキーム[49]に基づく高解像度スキームを適用し、界面の過度な数値的な拡散を抑制している。このスキームは、STAR-CCM+の VOF (Volume of Fluid) 法の計算において、非混合性流体間の鮮明な界面形状を捕捉するためによく使われる離散化手法である。

## 5.2.4 検証実験

本モデルの妥当性を検証するため、簡単な実験によりヒドロダイナミックフォーカシング時の粒子層厚を計測した。実験の構成を Fig. 5.2 に示す。実験装置は、第 2 章で述べた電極積層マイクロ流体デバイス、シリンジポンプ、顕微鏡、高速度カメラで構成されている。対象デバイスの Y 字型マイクロ流路の二つの分岐流路の各入口にシリンジポンプが接続され、一方からサンプル液、もう一方からシース液がそれぞれ Y 字流路に送液される。サンプル液は粒子径が  $3 \pm 1 \mu\text{m}$  の粉末顔料を 0.1 vol% の濃度で水に懸濁した液であり、シース液は水である。実験では、各シリンジポンプから一定流量を送液している状態で、Fig. 5.2(b) に示すように、第 3 断面において主流路の電極付近を粒子が通りすぎる様子について顕微鏡による撮影を行った。なお、粒子通過範囲を評価するための局所直交座標系 ( $O'-\xi\eta\zeta$ ) を図のように定義した。

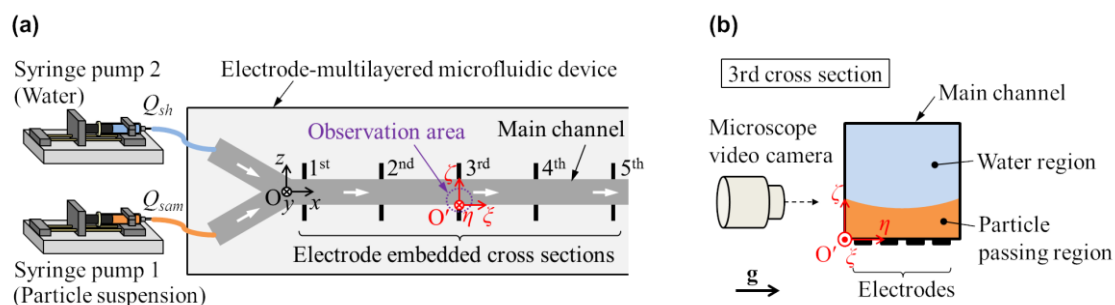


Fig. 5.2 (a) Experimental setup. (b) Schematic of the particle stream observation method.

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]

## 5.3 解析結果

本節では、前述の解析手法・条件により、Y字流路におけるハイドロダイナミックフォーカシング時の3次元濃度分布を解析した結果を示す。主流路5断面( $x = x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$ )におけるイオン・粒子の濃度分布に基づき、粒子通過範囲内の平均イオン濃度、粒子通過範囲の形状について議論する。

### 5.3.1 イオン・粒子の濃度分布

主流路内の3次元イオン・粒子の濃度分布の計算結果として、主流路3断面( $x = x_1, x_3, x_5$ )における、規格化イオン濃度  $c_i$  および規格化粒子濃度  $c_c$  の分布を Fig. 5.3 に示す。Fig. 5.3 では、流量比  $r = Q_{sh}/Q_{sam}$  については全6水準、レイノルズ数を  $Re = Q_{total}/(Wv) = 3.03, 10.6, 20.7$  の3水準の結果を示している。同図において、イオン濃度は20段階の色付けにより中間的な濃度の広がりがあるように表示している。一方、粒子濃度は、前述の拡散零の仮定に対応して2段階の色付けにより粒子が存在する範囲の境界を明確に示した。これにより、粒子が通過する範囲を赤、粒子が通過しない範囲を青で示すことができる。Fig. 5.3 によると、粒子の通過範囲は流量比  $r$  の増加に伴い電極側壁面 ( $z = -W/2$ ) に薄く集束されていることがわかる。また、集束された粒子層は、レイノルズ数  $Re$  の増加に伴い、中央部 ( $y = 0$ ) 付近で薄く、側壁部 ( $y = \pm W/2$ ) で厚くなるように変形していくことがわかる。また、粒子濃度分布は流下とともに殆ど変わらず上流の分布形状を下流でも維持している。イオン濃度も粒子濃度分布と同様に集束・変形しているが、流下に伴い拡散により濃度変化が起こる範囲(界面)がぼやけている点異なる。この拡散による界面の  $z$  方向の幅は、中央部 ( $y = 0$ ) 付近よりも、側壁部 ( $y = \pm W/2$ ) 付近が大きくなっている。このような拡散による濃度分布はバタフライ効果[19]として知られており、流路断面内の速度分布によって流下時間が断面内の位置によって異なることによって発生する。Fig. 5.3 によると、この拡散による界面の幅は、レイノルズ数  $Re$  の増加に伴い減少している。また、この拡散により集束側(電極側)のイオン濃度は流下とともに減少していることがわかる。

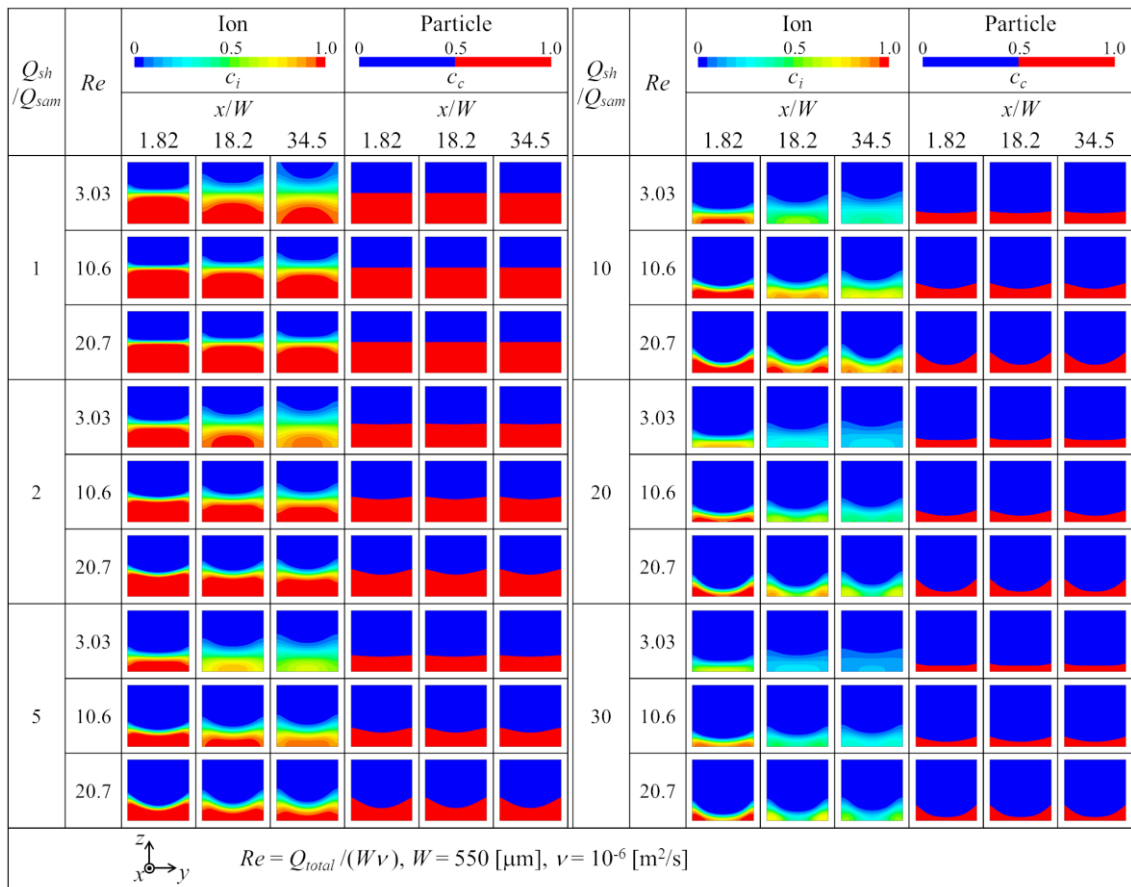


Fig. 5.3 Normalized concentration distributions of ions and particles at the three cross sections in the main flow channel for the three Reynolds numbers.

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]

### 5.3.2 粒子通過範囲のイオン濃度

流下に伴う集束側のイオン濃度の減少度合を定量化するため、粒子通過範囲の断面平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  の  $x$  方向分布を評価する。Fig. 5.4(a)に断面イオン濃度分布の一例とともに同断面の粒子通過範囲の境界を破線で示す。この破線内のイオン濃度の断面平均値を、粒子通過範囲の断面平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  と定義し、次式の面積分で求める。

$$\bar{c}_i = \frac{\int_A c_c c_i dA}{\int_A c_c dA} \quad (5.1)$$

ここで、 $A$  は流路の断面を表す。また、 $x$  方向の分布を評価するにあたり、拡散を考慮した無次元距離  $x'$  を導入する。

$$x' = \sqrt{\left(\frac{x}{W}\right) / Pe} = \frac{1}{W} \sqrt{\frac{D_i x}{U}} \quad (5.2)$$

ここで、 $Pe = UW/D_i = Q_{total}/(WD_i)$  はペクレ数であり、 $U = Q_{total}/W^2$  は主流路における断面平均流速である。式(5.2)の右辺に示すように、無次元距離  $x'$  は合流点からの平均滞留時間  $x/U$  に対する拡散距離  $(D_i x/U)^{1/2}$  を流路サイズ  $W$  で除したものと理解される。全 30 ケースにおいて、5 断面 ( $x = x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$ ) 毎に平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  を算出し、無次元距離  $x'$  に対してプロットすると Fig. 5.4(b) のようになる。Fig. 5.4(b) によると、無次元距離  $x'$  を導入することで、異なるレイノルズ数の  $\bar{c}_i$  が流量比  $r$  毎の曲線で整理でき、 $r$  が増加するにつれて、 $x'$  に対する  $\bar{c}_i$  の減少が大きくなることがわかる。

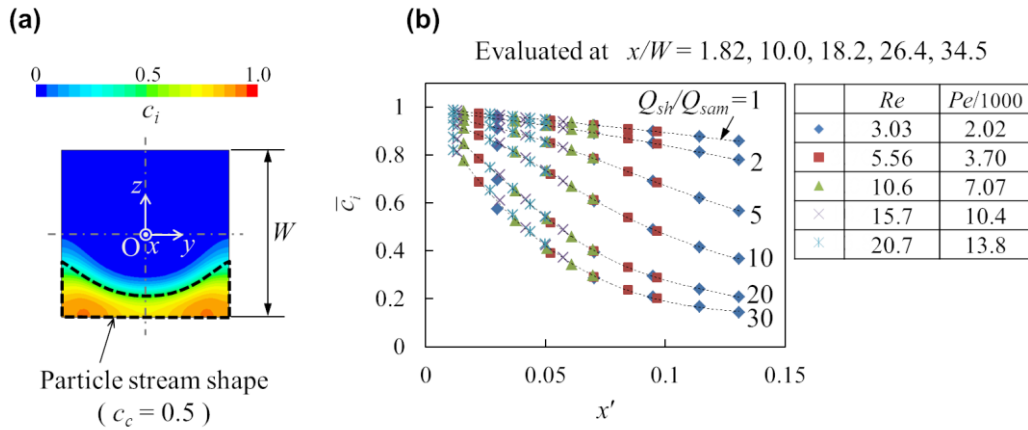


Fig. 5.4 Decrease of the ion concentration along the flow direction within the particle stream. (a) An example of the ion concentration contour at a cross section. The dash line shows the particle stream shape in which the average ion concentration is evaluated. (b) Change of the average ion concentration  $\bar{c}_i$  along the dimensionless length  $x' = [(x/W)/Pe]^{1/2}$ . The dotted lines are polynomial fits to show the connection of the data for each flow rate ratio.

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]

### 5.3.3 粒子通過範囲の断面形状

次に、Fig. 5.3 に示した断面の粒子濃度分布に基づき、粒子通過範囲の断面形状を定量的に評価する。前述のように、粒子濃度分布は  $x$  方向には変化しないとみなせるため、ここでは、第 3 断面 ( $x = x_3$ ) の粒子濃度分布を用いて、Fig. 5.5(a) に図示した二つの層厚  $a, b$  を求めた。その際、離散化された計算点からの内挿により、断面の中心 ( $y = 0$ ) および側面 ( $y = \pm W/2$ ) の線上において  $c_c = 0.5$  となる点を界面上の点として、底面 ( $z = -W/2$ ) までの距離を求めた。これらの層厚  $a, b$  を流路幅  $W$  で無次元化した  $a/W$  および  $b/W$  の、流量比  $r = Q_{sh}/Q_{sam}$  に対する変化を Fig. 5.5(b) および (c) にそれぞれ示す。同図では、レイノルズ数  $Re$  をパラメータとしており、比較のため、式(2.38)で計算される、 $Re \ll 1$  に対応する平坦な界面での理論層厚  $\delta/W$  を示している。Fig. 5.5(b) および (c) によると、 $a/W$  および  $b/W$  とともに、流量比  $r$  が増加するにつれて減少している。流量比  $r = 1$

の場合，両層厚は等しく，レイノルズ数に依らず一定値の  $a/W = b/W = 0.5$  であり理論層厚比  $\delta/W$  と一致する． $r > 1$  では， $a/W$  は  $\delta/W$  よりも常に薄く，レイノルズ数が増加するにつれて薄くなるのに対し， $b/W$  は  $\delta/W$  よりも常に厚く，レイノルズ数が増加するにつれて厚くなっていることがわかる．

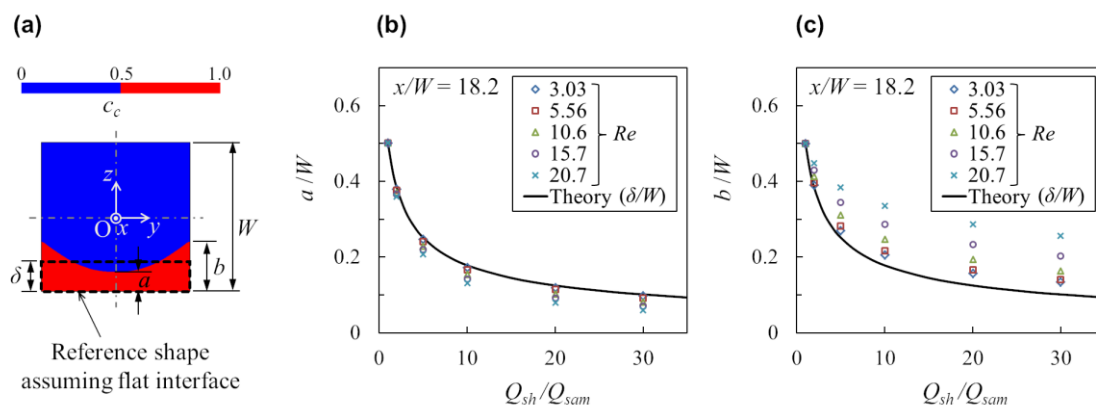


Fig. 5.5 Cross-sectional shape of the particle stream. (a) An example of the particle concentration distribution at a cross section and description of the symbols for each part of the thickness of the particle stream. The dash line indicates the theoretical particle stream shape assuming the flat immiscible interface. (b) (c) Changes of the thicknesses at the center and on the side wall,  $a/W$  and  $b/W$ , with respect to the flow rate ratio  $Q_{sh}/Q_{sam}$ . The solid line is the theoretical particle stream thickness calculated by equation (2.38).

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]

### 5.3.4 実験によるモデルの検証

前述の実験を用いて，シミュレーションで得られた粒子層の厚みの妥当性を検証する．実験とシミュレーションでの集束された粒子層厚の比較を Fig. 5.6 に示す．Fig. 5.6 (a) は実験を行った 3 ケース (Case1, Case2, Case3) の条件および各ケースの画像の例を示している．ケース毎に 150 枚の画像について各ピクセルの輝度値 (0-255) を解析し，粒子層厚を推定した．Fig. 5.6 (b) は，各ケースの  $\xi$  方向の平均輝度値および，それらの

時間変動 (画像 150 枚の分散値) の  $\zeta$  方向分布を示している. また, Fig. 5.6 (c)は, Case2 および Case3 に対応したシミュレーション結果の粒子濃度分布を示している. これらの図によると, 実験画像の輝度値と層厚の対応は明瞭ではないが, Fig. 5.6 (b)右のグラフにおいて, 輝度値の時間変動が顕著となる範囲の上端部の  $\zeta$  位置 (Fig. 5.6 (b)から Fig. 5.6 (c)にかけて細い破線で図示した高さ) が実験での界面投影位置を示していると考えられる. それは, 輝度の時間変動が主に粒子の通過によって発生するからである. この輝度変動上端部  $\zeta$  位置が, シミュレーションにおける界面の位置とよく対応していることから, 本モデルにおける粒子層厚予測の妥当性が確認されたと考える.

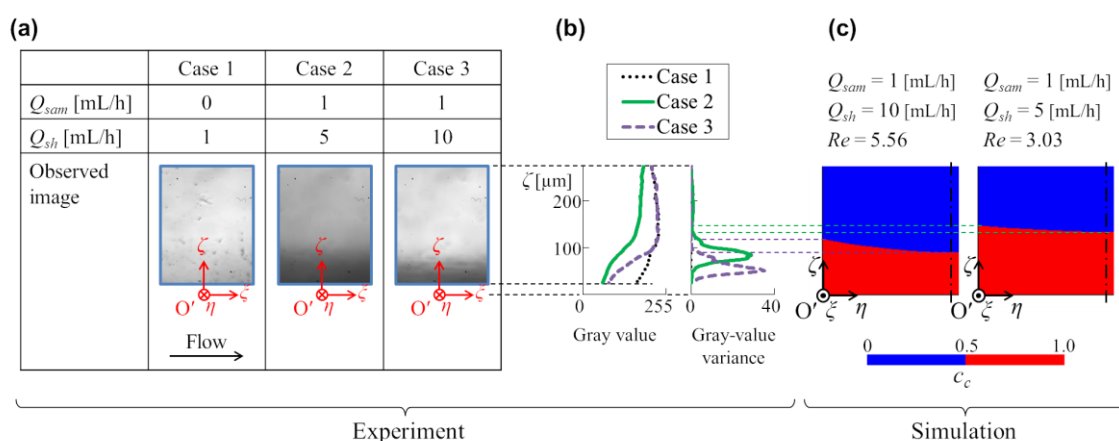


Fig. 5.6 Comparison between experimental and simulated particle stream thicknesses. (a) Observation images for three cases of different sample and sheath flow rates. (b)  $\zeta$ -direction distributions of the  $\zeta$ -directional average gray value and its time variance of the images in (a). (c) Simulated particle concentration distributions at the third cross section under conditions corresponding to Case 2 (right) and Case 3 (left) in the experiment.

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]

### 5.3.5 無次元数による整理

本解析で得た知見を類似デバイスの設計や評価にも活用できるようにするため、シミュレーション結果を考察し無次元数間の関係をさらに整理する。ここでは、レイノルズ数  $Re$  (またはペクレ数  $Pe$ ) と流量比  $r$  から、粒子通過範囲の平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  の流れ方向の分布、および、粒子通過範囲の形状 (層厚  $a, b$ ) を簡単に予測可能とすることを考える。ここで、 $Pe$  数は  $Pe = Sc Re$  と表され、流体の種類 (またはシュミット数  $Sc = \nu/D_i$ ) を変えずに、 $Re$  に独立して変化させることができない点に注意されたい。

粒子通過範囲の平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  の分布について、前述の結果 (Fig. 5.4(b)) では、レイノルズ数に依らない流量比毎のカーブで整理できることがわかったため、ここでは流量比の依存性について考える。まず、平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  について、流量比に依存する完全混合 (complete mixing) の状態の濃度  $Q_{sam}/Q_{total} = 1/(1+r)$  を基準とした次の無次元濃度表現を導入する。

$$c^* = \frac{\bar{c}_i - (Q_{sam}/Q_{total})}{1 - (Q_{sam}/Q_{total})} \quad (5.3)$$

また、流下距離  $x$  についても流量比  $r$  に依存したスケールが必要である。そこで、流量比の関数である理論層厚  $\delta = \delta(r)$  を使用した次の無次元拡散距離  $x^*$ ,

$$x^* = \sqrt{\frac{(1+r)(x/\delta)}{Pe}} = \frac{1}{\delta} \sqrt{\frac{D_i x}{Q_{sam}/(W\delta)}} \quad (5.4)$$

を導入する。この  $x^*$  は式(5.4)の右辺に示すように、理論層厚内の平均流速  $U_a = Q_{sam}/(W\delta)$  での滞留時間における拡散距離  $(D_i x/U_a)^{1/2}$  を理論層厚  $\delta$  で除したものと理解される。これらのスケールにより、Fig. 5.4(b)のデータをプロットすると、Fig. 5.7(a)のように流量比の異なるシミュレーション結果を一つのカーブで概ね表現できる。Fig. 5.7(a)に実線で示す関数  $c^* = \exp(-x^*)$  は、シミュレーション結果をフルスケールの 5.6%未満の誤差で近似できる。

次に、粒子通過範囲の断面形状について考える。Fig. 5.5(b)(c)によると層厚比  $a/W, b/W$  は、レイノルズ数  $Re$  および流量比  $r$  の増加とともに理論層厚比  $\delta/W$  からのズレが大きくなっている。このズレは、Nasir らによって確認された慣性効果 (inertial effect) [25] による集束層の変形に対応するものと考えられる。慣性効果のない  $Re \approx 0$  では、粒子濃度の界面は平坦となり、層厚は、式(2.38)による理論層厚  $\delta$  になると考えられる。そこで、層厚  $a, b$  と理論層厚  $\delta$  とのズレを無次元化した  $(\delta - a)/W$  および  $(b - \delta)/W$  について、Fig. 5.5(b)(c)での  $Re$  および  $r$  の影響を考慮した単純な関数  $(1 - Q_{sam}/Q_{sh})Re = \{(r -$

1)/r}Re に対してプロットすると Fig. 5.7(b)(c)のように整理することができる. Fig. 5.7(b)(c)によると, 突出の高さ $(b - \delta)/W$ は, 凹みの深さ $(\delta - a)/W$ の3倍から4倍のレンジで変化することがわかる. これらのスケージングは Nasir らの報告[25]における流路断面の粒子通過範囲の形状に矛盾しないことを確認している.

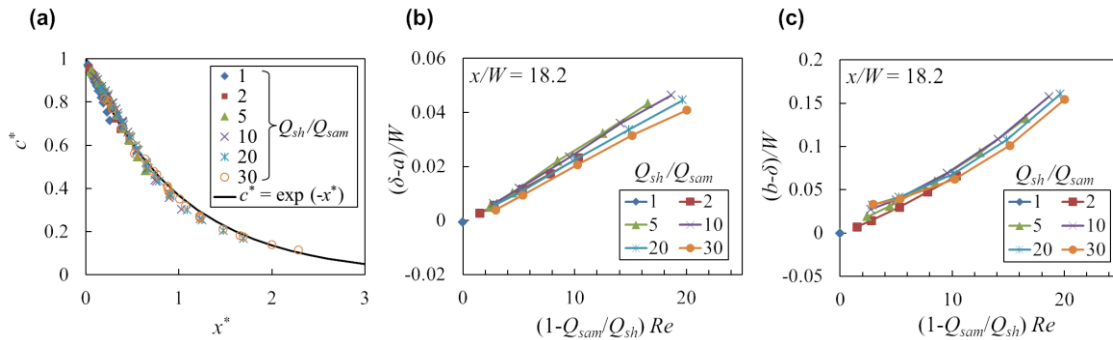


Fig. 5.7 Scaling analyses of the ion concentration profile and particle stream deformation. (a) Relationship between the normalized concentration change  $c^*$  described by equation (5.3) and the rescaled dimensionless length  $x^*$  described by equation (5.4). (b)(c) Concave depth  $(\delta - a)/W$  and cusp height  $(b - \delta)/W$  of the particle stream as functions of the scaled Reynolds number  $(1 - Q_{sam}/Q_{sh}) Re$ .

Reprinted from: Sato, Kawashima and Takei, Concentration Profiles of Ion and Particles under Hydrodynamic Focusing in Y-shaped Square Microchannel, Scientific Reports 11(1): 2585, 2021 [46]

## 5.4 まとめ

本章では、電極積層型マイクロ流体デバイスにおけるハイドロダイナミックフォーカシング時のイオン・粒子濃度の数値解析について述べた。本解析では、シース・サンプル流量比  $r=1$  から 30, レイノルズ数  $Re=3.03$  から 20.7 (ペクレ数では  $Pe=2.02\times 10^3$  から  $1.38\times 10^4$ ) の範囲において、Y字型流路内の3次元イオン・粒子濃度分布の計算に基づき、粒子通過範囲の平均イオン濃度および粒子通過範囲の断面形状に及ぼすパラメータの影響を評価した。結果は以下のとおりである。

- 粒子通過範囲の平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  の流下方向の分布は、流下距離に拡散を考慮した無次元長さ  $x' = [(x/W)/Pe]^{1/2}$  を用いることにより、レイノルズ数  $Re$  に依存しない、流量比  $r$  毎のカーブで整理できる。この平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  は  $x'$  に対して単調に減少し、流量比  $r$  が大きくなるほど流下に伴い早く減少する。
- 粒子通過範囲の断面形状は、レイノルズ数の増加に伴い、慣性効果により集束層の中央部が凹み、両外側が突出するように変形する。中央部および両外側の層厚  $a, b$  は、流量比  $r=1$  において  $a=b=W/2$  であり、流量比  $r$  の増加に伴い減少する。 $r>1$  では、 $Re$  が増加するにつれ、 $a$  は薄く、 $b$  は厚くなる。これらのシミュレーションでの粒子層厚は、理論層厚  $\delta$  および検証実験から推定される層厚と整合する。
- 粒子通過範囲の平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  は、完全混合濃度に基づく濃度表現  $c^*$  および理論層厚内平均速度での滞留時間における無次元拡散距離  $x^*$  によって整理できる。また、粒子通過範囲の断面形状における、慣性効果による層厚の変化  $(\delta-a)/W$  および  $(b-\delta)/W$  は、レイノルズ数と流量比による関数  $(1-Q_{sam}/Q_{sh})Re$  で整理できる。

# 第6章 ハイドロダイナミックフォーカシングにおける粒子検出感度の数値解析

## 6.1 はじめに

本章では、電極積層型マイクロ流体デバイスにおける HDF 時の電気計測粒子検出感度の数値解析について述べる。本解析は HDF 時の電気的特性を明らかにするため、Y 字型流路におけるイオン濃度と電場の計算により、電極設置断面毎のセル定数を評価する。また、集束層を単純化したモデルによりセル定数から粒子検出感度の推定式を構築し、その推定式に基づき粒子検出感度の特性を考察する。

## 6.2 解析方法

### 6.2.1 モデル化の方針

上述のインピーダンス変化に対する直接的な数値解析方法として、前章の Y 字型流路モデルにおいて、細胞や粒子の形状を表現する細かな要素分割を行い、その要素に細胞相当の導電率や誘電率を設定して計算する方法が考えられる。しかしこの方法は、粒子に対して流路サイズが非常に大きくなる系では計算格子数が増大するため、多ケースのパラメータスタディが困難となり、十分な評価が行えない可能性がある。そこで本解析では、粒子形状を表現するような要素分割を行わず、粒子が無い場合のセル定数を用いて、粒子が存在する場合のインピーダンスを推定する方法を考案し、その方法により粒子検出感度の推定を行った。本方法は、次の二つのモデルを使用する。

- ① Y 字型流路モデル
- ② 集束層単純化モデル

これらのモデルを用いた粒子検出感度推定法の模式図を Fig. 6.1 に示す。

第一のモデルである ① Y 字型流路モデル (Y-shaped channel model) は、前章のモデルに電場の計算を追加したモデルである。このモデルでは、流れ、イオン濃度に加えて電場を計算する。前章の解析同様、パラメータとしてレイノルズ数  $Re$  と流量比  $r$  を変化させたときの、流路断面位置毎のセル定数を計算する。

第二のモデルである② 集束層単純化モデル (Simplified focused-layer model) は、HDFにより電極側に集束される高導電率の層を、導電率一様の直方体で近似したモデルである。このモデルでは電場のみを計算し、集束層厚 $\delta_e$ をパラメータとして変化させたときのセル定数を求める。また、このモデルにおける層厚 $\delta_e$ を用いて粒子検出体積 $V_e$ をモデル化し、検出体積内の粒子の体積分率から層厚 $\delta_e$ と感度 $S_R$ の関係を求める。

本解析は、Y字型流路モデルにおける感度を求めるため、上記の両モデルのセル定数 $\kappa$ を同一視する。これにより二つのモデルを関連づけて解釈し、Fig. 6.1の赤線矢印を辿るように、HDFのパラメータ $Re$ 、 $r$ に対する感度 $S_R$ を推定する。

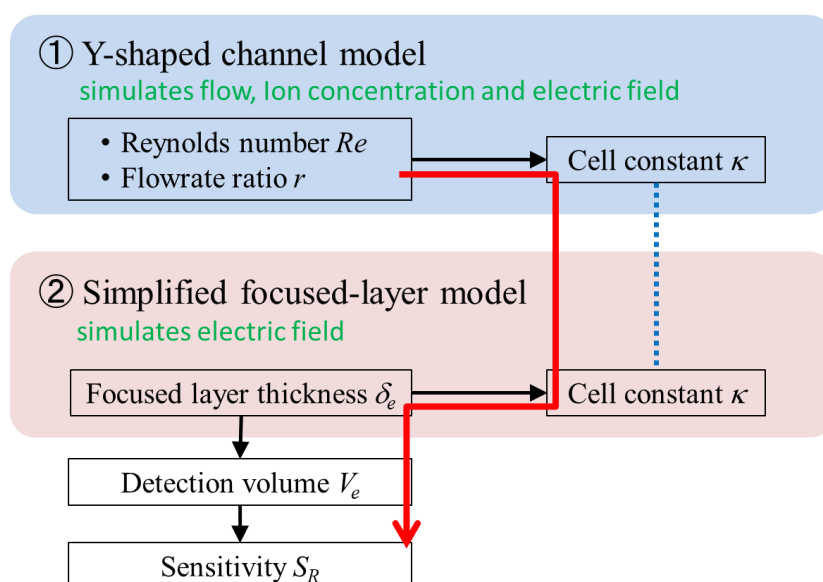


Fig. 6.1 Schematic of sensitivity estimation using the two models: Y-shaped channel model and Simplified focused-layer model.

## 6.2.2 Y字型流路モデル

Y字型流路モデルの解析形状および計算格子は、前章で示したモデルと同じであり、Fig. 5.1(b)(c)に示したとおりである。解析ソフトは前章と同じ STAR-CCM+ 13.02 (シーメンス PLM ソフトウェア製) を使用した。

本解析では、定常流れに関する連続の式(2.18)、運動量の式(2.32)とイオン濃度の移流拡散式(2.34)を連成して解き、その結果得られるイオン濃度分布を導電率分布に換算して、導電率が空間で変化する場合の電場の式(2.12)を解く。イオン濃度  $c_i$  から導電率  $\sigma$  の換算には次式を用いた。

$$\sigma = \sigma_{sam} c_i + \sigma_{sh} (1 - c_i) \quad (6.1)$$

解析条件を Table 6.1 に示す。密度、粘度、イオン濃度の拡散係数は第 5 章の解析と同じである。サンプル液の導電率は第 3 章で使用した D-PBS の測定値を適用し、シース液の導電率はそれより 3 桁小さい値（純水相当）を使用した。また、誘電率についてはサンプル、シース両液で同一とした。主流路 5 断面の電極面には Fig. 6.2 に示す回路を仮定した電圧印加パターンにより、Table 6.1 に示す振幅、周波数で交流電圧を印加した。解析のパラメータは第 5 章の解析と同様であるが、流量比  $r = 40$  の 1 水準を追加し、全 35 ケースを計算した。境界条件を Table 6.2 に示す。流れとイオン濃度の境界条件は第 5 章で述べた解析と同様の設定である。交流電場については、電極面においてポテンシャルの実部、虚部を指定し、他の面ではポテンシャルの法線方向勾配を零と指定している。ここで  $\mathbf{n}$  は外向きの単位法線ベクトルを示す。セル定数は、式(2.40)に基づき抵抗  $R$  と導電率  $\sigma$  から求める。抵抗  $R$  は Fig. 6.2 に示す回路の合成抵抗とし、同図に示した電極面での電流（複素数）から計算する。導電率  $\sigma$  については、イオン濃度分布により一様とならないため、断面毎のセル定数を評価するためには、断面毎の代表の導電率が必要である。そこで本解析では、式(2.40)において局所的な平均導電率を用いて、次式によりセル定数  $\kappa$  を求める。

$$\kappa = \bar{\sigma}^e m R \quad (6.2)$$

ここで、 $\bar{\sigma}^e$  は、Fig. 6.2 に示す電極面の中心線 ( $z = 0, x = x_1, x_2, x_3, x_4, x_5$ ) 上の平均導電率、 $m$  は電極幅である。平均導電率  $\bar{\sigma}^e$  は、式(6.1)を満たすため、電極面中心線上の平均イオン濃度  $\bar{c}_i^e$  から次式で計算する。

$$\bar{\sigma}^e = \sigma_{sam} \bar{c}_i^e + \sigma_{sh} (1 - \bar{c}_i^e) \quad (6.3)$$

Table 6.1 Simulation conditions.

Physical properties	Density $\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]	1000
	Viscosity $\mu$ [Pa·s]	0.001
	Dynamic viscosity $\nu (= \mu/\rho)$ [m <sup>2</sup> /s]	$1.0 \times 10^{-6}$
	Diffusivity of ions $D_i$ [m <sup>2</sup> /s][47]	$1.5 \times 10^{-9}$
	Conductivity of sample fluid $\sigma_{sam}$ [S/m]	1.4
	Conductivity of sheath fluid $\sigma_{sh}$ [S/m]	0.001
	Relative permittivity of fluid $\epsilon_r = \epsilon/\epsilon_0$ [-]	80
Voltage application	Amplitude $V_0$ [V]	0.1
	AC frequency $f (= \omega/2\pi)$ [kHz]	100
Dimensionless parameters	Sheath to sample flow rate ratio $r = Q_{sh}/Q_{sam}$	1, 2, 5, 10, 20, 30, 40
	Reynolds number $Re = Q_{total}/(W\nu) = (Q_{sh} + Q_{sam})/(W\nu)$	3.03, 5.56, 10.6, 15.7, 20.7

Table 6.2 Summary of boundary conditions.

Boundary	Fluid flow	Ion concentration	AC electric field
Sample inlet (Inlet-1)	$\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = -Q_{sam}/W^2$ $Q_{sam} = ReW\nu/(1 + Q_{sh}/Q_{sam})$	$c_i = 1$	$\nabla \tilde{\phi} \cdot \mathbf{n} = 0$
Sheath inlet (Inlet-2)	$\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = -Q_{sh}/W^2$ $Q_{sh} = ReW\nu/(1 + Q_{sam}/Q_{sh})$	$c_i = 0$	$\nabla \tilde{\phi} \cdot \mathbf{n} = 0$
Outlet	$p = 0$	$\nabla c_i \cdot \mathbf{n} = 0$	$\nabla \tilde{\phi} \cdot \mathbf{n} = 0$
Channel wall	$\mathbf{u} = \mathbf{0}$	$\nabla c_i \cdot \mathbf{n} = 0$	$\nabla \tilde{\phi} \cdot \mathbf{n} = 0$
Electrode surfaces	$\mathbf{u} = \mathbf{0}$	$\nabla c_i \cdot \mathbf{n} = 0$	GND: $\tilde{\phi} = 0 + j0$ [V] VIN: $\tilde{\phi} = V_0 + j0$ [V]

$\mathbf{n}$  : Outward unit normal vector on boundary

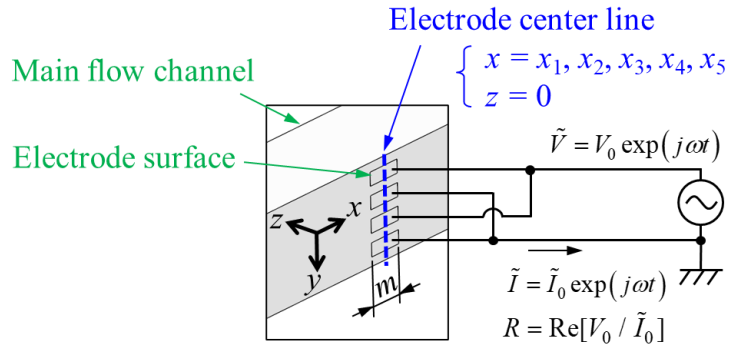


Fig. 6.2 Voltage application pattern at each cross section.

### 6.2.3 集束層単純化モデル

集束層単純化モデルの形状・寸法を Fig. 6.3 に示す．このモデルは HDF 時に主流路の電極設置断面付近に形成される集束層（高導電率部）を導電率一様の直方体で近似したモデルである．対称性を考慮し電極の中心部を対称面とした 1/2 対称モデルとなっている．支配方程式は，導電率一様の仮定により単純化され，次のラプラス方程式となる．

$$\nabla^2 \psi = 0 \quad (6.4)$$

ここで， $\psi$  は無次元電位である．境界条件は，電極面には Y 字型流路モデルの電圧印加パターンに対応して，Fig. 6.3 に示すように  $\psi = 1$  または  $\psi = 0$  を与え，他の面は  $\psi$  の法線方向勾配を零としている．前述のとおり，本モデルのパラメータは層厚  $\delta_e$  であり，図中に示す 14 ケースについて計算した．計算手法は有限体積法であり Fig. 6.4 に示すような格子分割を適用した．このモデルの計算には，OpenFOAM v8 の laplacianFoam ソルバーを使用した．

セル定数は，Fig. 6.3 の電極面  $E_1, E_3$  における  $\psi$  の勾配から次式により計算される．

$$\kappa = \frac{m/2}{\iint_{E_1, E_3} (\nabla \psi \cdot \mathbf{n}) dx dy} \quad (6.5)$$

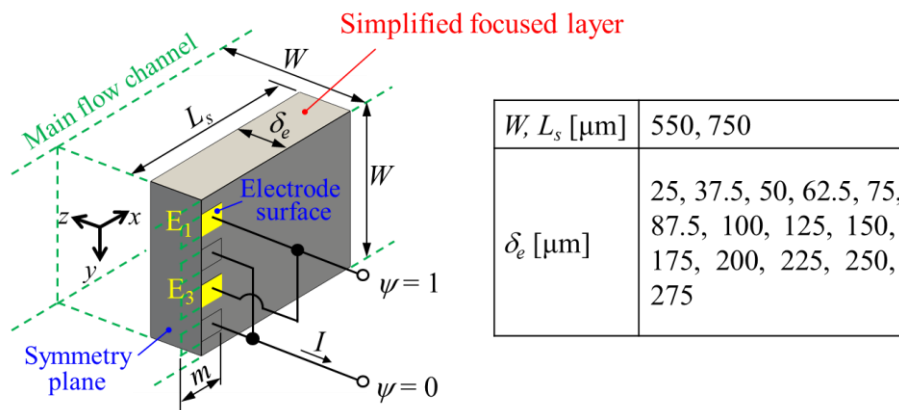


Fig. 6.3 Simplified focused-layer model.

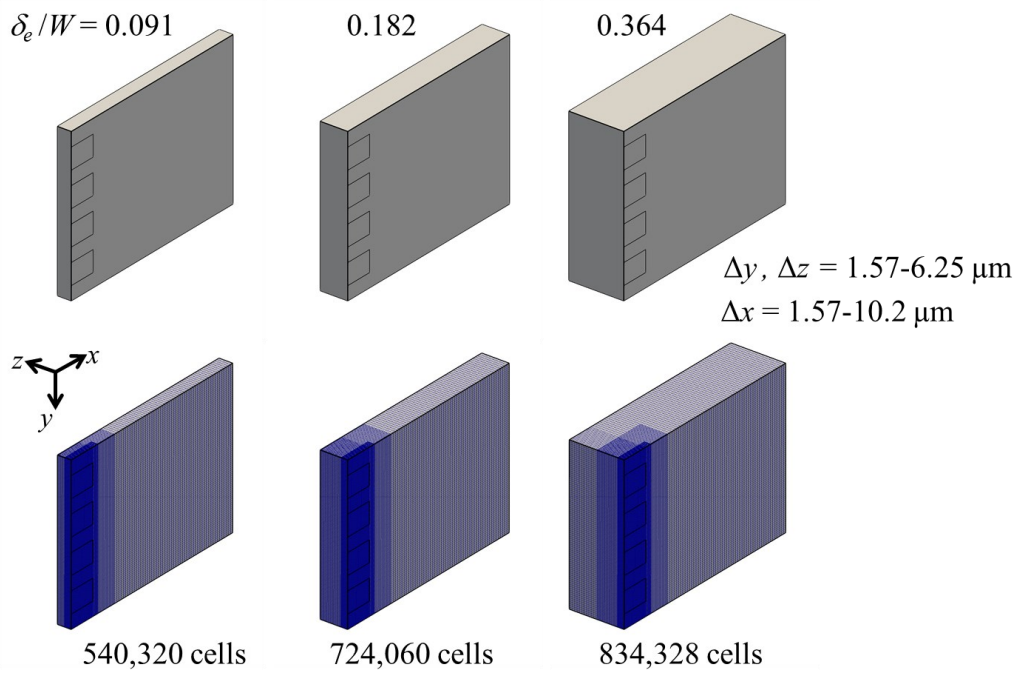


Fig. 6.4 Examples of computational domains and grids of the simplified focused-layer model.

## 6.2.4 粒子検出感度の推定方法

第2章で述べたとおり、非導電性粒子に対する粒子検出感度を推定するには、検出体積  $V_e$  を知る必要がある。そこで、集束層単純化モデルの層厚  $\delta_e$  と検出体積  $V_e$  の関連づけを行い、 $\delta_e$  を介して感度  $S_R$  を評価することを考える。いま、Fig. 6.3 において、電極付近の高電流密度となる領域を検出体積と考え、次のようにモデル化する。

$$V_e = \gamma W m \delta_e \quad (6.6)$$

ここで、 $\gamma$  は無次元の調整係数である。式(6.6)を式(2.48)に代入すれば、次式を得る。

$$S_R = \frac{\pi d_p^3}{4\gamma W m \delta_e} \quad (6.7)$$

式(6.7)によると、感度  $S_R$  は粒子径  $d_p$  の3乗に比例するため、その影響が非常に大きいことがわかる。式(6.7)右辺において、粒子径  $d_p$  以外の部分は粒子が無い状態で決まるため、粒子径に依存しない部分を無次元数としてまとめると便利である。そこで、式(6.7)の両辺を  $(d_p/W)^3$  で除した次の無次元係数  $\beta$  を導入する。

$$\beta = \frac{S_R}{(d_p/W)^3} = \frac{\pi W^2}{4\gamma m \delta_e} \quad (6.8)$$

本解析では式(6.8)に基づき集束層厚  $\delta_e$  に対応する係数  $\beta$  を算出する。粒子径  $d_p$  に対する感度  $S_R$  は、この係数  $\beta$  に  $(d_p/W)^3$  を乗じて求めることができる。なお、上式は第2章において希薄濃度を仮定した式に基づいて導出されており、 $S_R$  の値は0.1程度未満を想定している。この範囲において幾つかの  $d_p/W$  に対する感度  $S_R$  と係数  $\beta$  の関係を図示すると Fig. 6.5 のようになる。

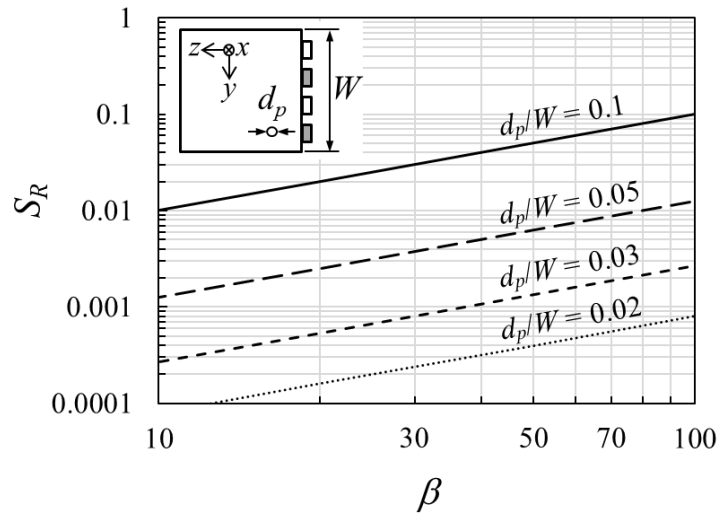


Fig. 6.5 Relationships between the sensitivity  $S_R$  and the coefficient  $\beta$  for the several values of relative particle diameter  $d_p/W$ .

## 6.3 解析結果

### 6.3.1 HDF時の導電率と電流密度の分布

Y字型流路モデルの計算結果として、主流路2断面  $x = x_1, x_5$  における、規格化した導電率  $(\sigma - \sigma_{sh}) / (\sigma_{sam} - \sigma_{sh})$  および無次元化した電流密度  $J/J_0$  の分布を Fig. 6.6 に示す。ここで、 $J$  は電流密度実部のベクトルの大きさであり、 $J_0 = \sigma_{sam} V_0 / l = 1,120 \text{ A/m}^2$  ( $l$  は  $y$  方向の電極ピッチ =  $125 \mu\text{m}$ ) である。Fig. 6.6 では、流量比を  $r = Q_{sh}/Q_{sam} = 5, 10, 40$  の3水準、レイノルズ数を  $Re = Q_{total}/(Wv) = 3.03, 10.6, 20.7$  の3水準の結果を示している。なお、規格化導電率  $(\sigma - \sigma_{sh}) / (\sigma_{sam} - \sigma_{sh})$  は、式(6.1)により規格化イオン濃度  $c_i$  と等しいため、その分布は Fig. 5.3 と同様となる。

Fig. 6.6 によると、HDFにより電極側 ( $-z$  側) に高導電率の領域が形成され、その領域内で電流密度が高くなるのがわかる。また、イオンの拡散の影響による、流下に伴う導電率の低下および断面内の集束層厚 (高導電率範囲) の増大により、下流部では電流密度は減少している。各断面の電流密度分布を見ると、電流密度は、エッジ効果により各電極端部近傍で高くなり、電極から離れるにつれて減少しているのがわかる。パ

ラメータの影響については、レイノルズ数  $Re$  が増加するにつれ、ペクレ数  $Pe$  が増加し拡散の影響が相対的に小さくなるため、下流の導電率および電流密度は高くなる。一方、流量比  $r$  が増加すると集束層厚が薄くなるため拡散の影響を受けやすく、下流の導電率および電流密度は低下する。

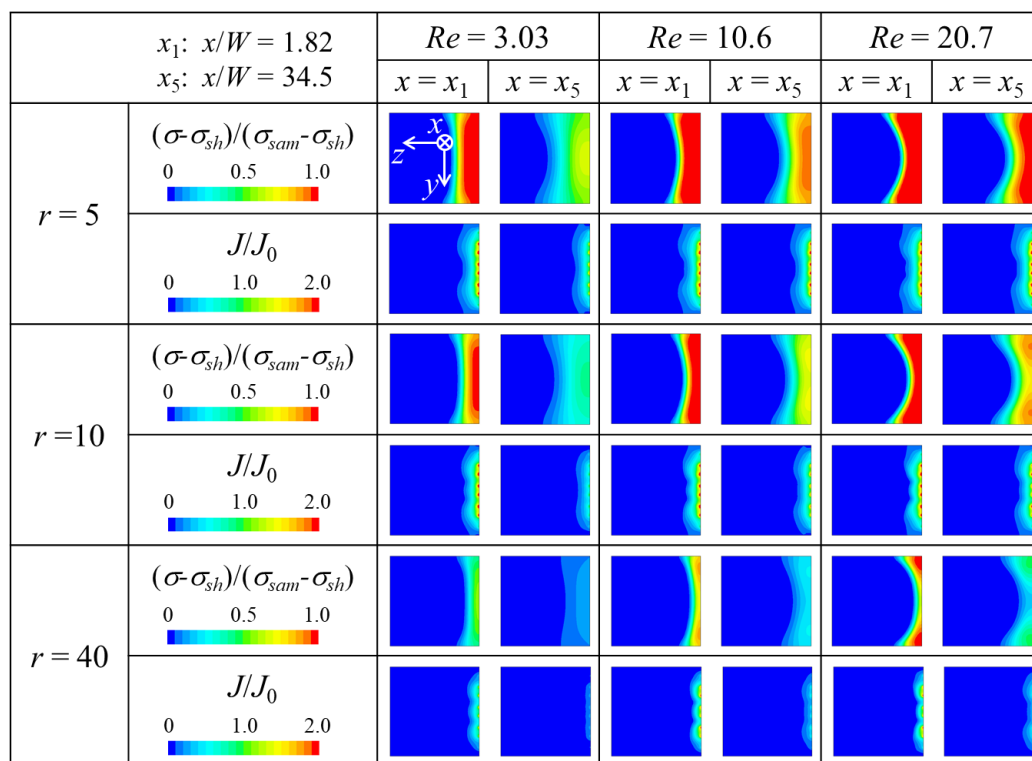


Fig. 6.6 Distributions of the normalized conductivity and current density at the two cross sections for the three Reynolds number and the three flow rate ratio.

### 6.3.2 HDF時のセル定数

Y字型流路モデルにおけるセル定数の算出にあたり、まず、断面毎の導電率と抵抗の特性を整理する。電極面中心線上の平均導電率  $\bar{\sigma}^e$  と抵抗  $R$  の流下方向 ( $x$  方向) の分布を Fig. 6.7 に示す。これらはイオン濃度分布の影響を受けるため、Fig. 6.7の横軸は第5章で用いた拡散を考慮した無次元距離  $x'$  (式(5.2)) を用いた。また、Fig. 6.7(a)において縦軸は、規格化した導電率  $(\bar{\sigma}^e - \sigma_{sh})/(\sigma_{sam} - \sigma_{sh})$  (電極面中心線上の平均イオン濃度  $\bar{c}_i^e$  に

等しい) を示している. Fig. 6.7(a)によると, 無次元距離  $x'$  を用いることにより, 平均導電率  $\bar{\sigma}^e$  は,  $Re$  にほぼ依らず流量比  $r$  毎に一つの曲線で整理できることがわかる. 平均導電率  $\bar{\sigma}^e$  は, 流下とともに減少し, また流量比  $r$  が増加するにつれて,  $x'$  に対する  $\bar{\sigma}^e$  の減少の程度が大きくなることがわかる. 次に, Fig. 6.7(b)によると, 抵抗  $R$  についても導電率同様,  $x'$  に対して流量比  $r$  毎におよそ一つの曲線で整理できることがわかる. ただし  $x'$  に対する変化の傾向は導電率とは逆であり, 流下とともに増大し, 流量比  $r$  が増加するにつれて  $x'$  に対する  $R$  の増加の程度は大きくなっている. Fig. 6.7(b)において, 流量比の大きい  $r=40$  では,  $Re$  が大きくなるにつれて低  $Re$  時の曲線よりも抵抗が増えている. これは, 第 5 章で述べた慣性効果により  $Re$  が増加するほど中央部の層厚が薄く変形するためと考えられる.

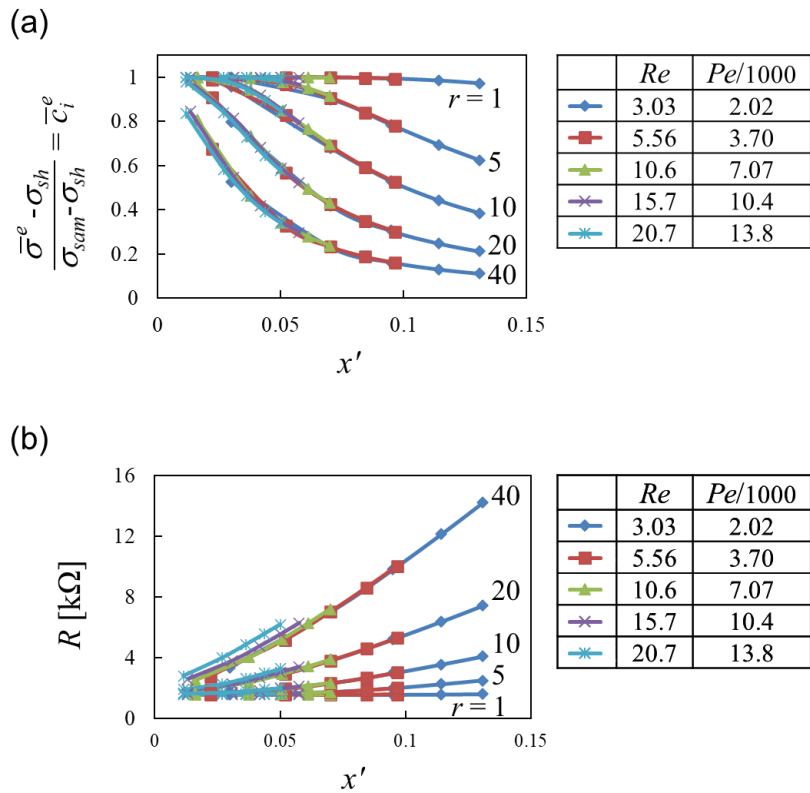


Fig. 6.7 (a) Normalized average conductivity on the electrode centerline and (b) resistance at the five cross sections of the main flow channel.

上述の電極面中心線上の平均導電率 $\sigma^e$ と抵抗 $R$ から、式(6.2)を用いてセル定数 $\kappa$ を算出する。Y字型流路モデルで計算を実施した全35ケースについて、 $Re$ 数毎の各断面のセル定数 $\kappa$ と流量比 $r$ の関係をFig. 6.8に示す。なお、セル定数 $\kappa$ は、上述のように $x'$ に対してプロットすると、同一流量比でも $Re$ 数による違いが顕著となり、その傾向が理解しづらいため、ここでは流量比 $r$ を横軸にとって整理した。Fig. 6.8によると、 $r$ および $Re$ が増加するにつれて $\kappa$ は増加していることがわかる。低レイノルズ数の $Re = 3.03$ では、 $r$ の増加に伴い、上流部 $x = x_1$ では $r = 40$ で $\kappa = 0.5$ 程度まで増加するが、それより下流では $\kappa$ は殆ど増加せず、 $\kappa = 0.44-0.45$ 程度の低い値となる。 $Re$ が増加するにつれて、上流部とともに下流の $\kappa$ が増加するようになり、 $Re = 20.7$ では、 $r = 40$ において上流部で $\kappa = 0.65$  ( $x = x_1$ )、下流部で $\kappa = 0.59$  ( $x = x_5$ )程度まで増加している。下流部でも $\kappa$ の増加が認められるのは、高 $Re$ 数ほど高 $Pe$ 数でありイオンの拡散の影響が小さく、高導電率の集束層形状が下流まで維持されているためと考えられる。ただし、高 $Re$ 数でも $r$ が大きい場合は、集束層が薄くなるため拡散の影響が大きくなり、流下に伴い $\kappa$ は低下すると考えられる。ここで興味深いのは、 $Re = 20.7$ では $r = 20$ において上流から下流まで $\kappa = 0.53-0.54$ のほぼ同じ値をとることである。この条件では、五つの断面において同程度の感度で測定を行える可能性がある。

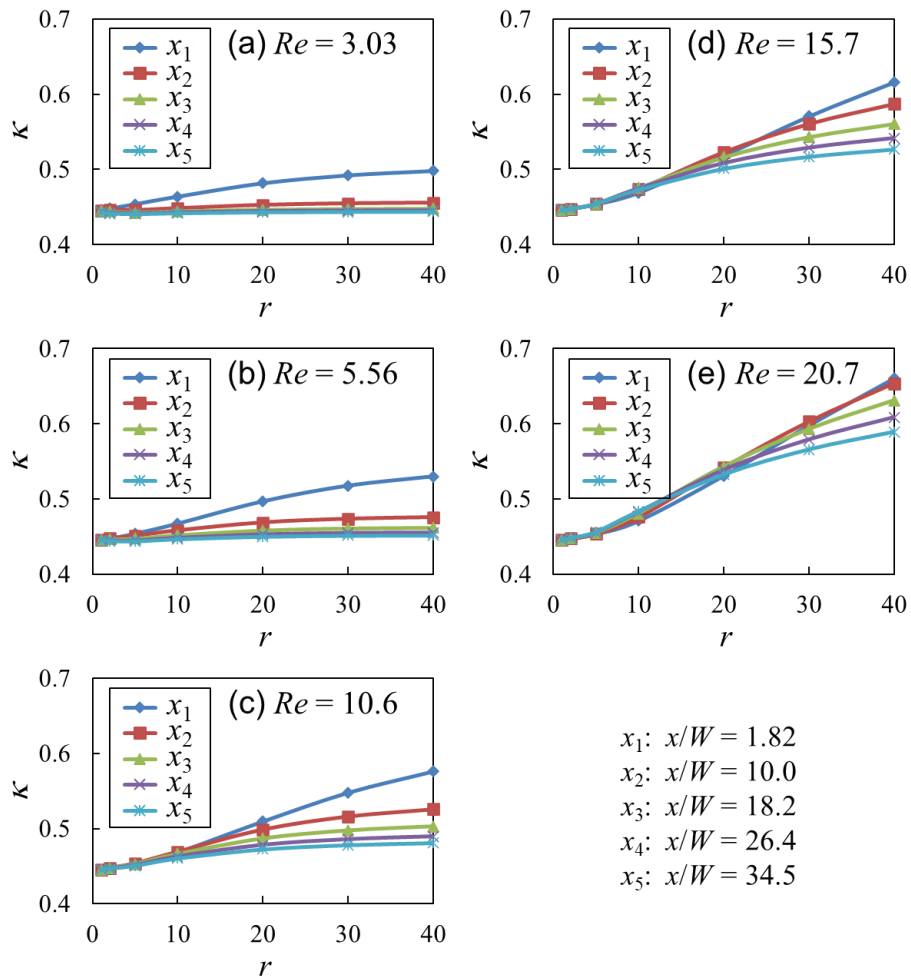


Fig. 6.8 Dimensionless cell constant at the five cross sections of the main flow channel.

### 6.3.3 集束層単純化モデルによるセル定数

集束層単純化モデルの計算結果の例として、電流密度に対応する量である無次元電位の勾配の大きさ $|\nabla\psi|$ の分布を Fig. 6.9 に示す。Fig. 6.9 によると、電極面付近に高電流密度となる領域が形成されていることがわかる。Fig. 6.9(c)のように、集束層厚 $\delta_c$ が厚い場合には、層厚が多少変化しても、高電流密度領域は影響を受けないため、抵抗およびセル定数は殆ど変化しないと考えられる。一方、Fig. 6.9(a)のように、集束層厚 $\delta_c$ が薄い場合には、層厚 $\delta_c$ が薄くなるほど高電流密度部位が圧縮されるため抵抗およびセル定数は増大すると考えられる。このような特性の定量評価のため、各層厚の計算結果について

て式(6.5)によって求めたセル定数 $\kappa$ を層厚に対してプロットすると Fig. 6.10 の白丸のようになる。Fig. 6.10 によると、 $\delta_e/W$ が 0.2 程度より小さくなると、 $\kappa$ が急激に大きくなっていることがわかる。本解析ではこの $\kappa$ と $\delta_e/W$ の関係を次の関数で近似する。

$$\kappa = C_A + \frac{C_B}{(\delta_e/W)^n} \quad (6.9)$$

ここで、 $C_A, C_B, n$ は無次元の定数であり、 $C_A = 0.411, C_B = 0.00224, n = 1.62$  とすると Fig. 6.10 に赤実線で示すようにシミュレーション結果をよく表現することができる。

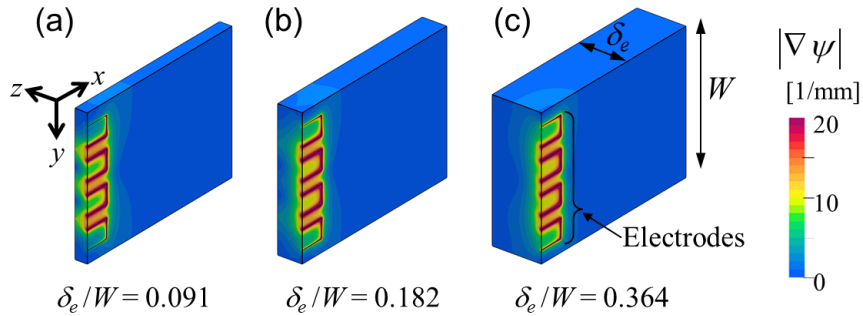


Fig. 6.9 Distributions of the potential gradient of the simplified focused-layer model.

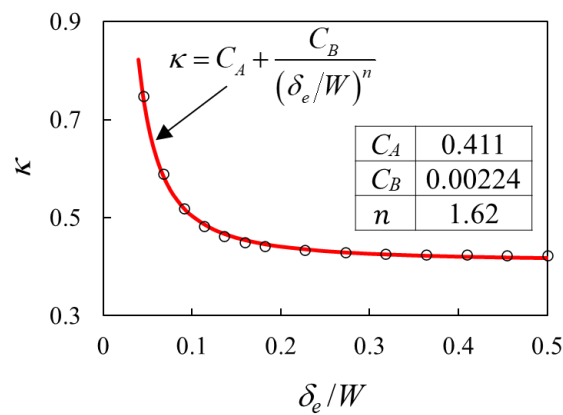


Fig. 6.10 Relationship between the dimensionless cell constant and focused-layer thickness of the simplified focused-layer model.

### 6.3.4 H D F時の感度推定式

上述の結果を基に、セル定数からの感度推定について考える。集束層単純化モデルで求めたセル定数と層厚の関係の近似式(6.9)を用いて式(6.8)の $\delta_e$ を消去すれば、感度の係数 $\beta$ とセル定数 $\kappa$ について次の関係式が得られる。

$$\beta = \frac{S_R}{(d_p/W)^3} = \frac{\pi W}{4\gamma m} \left( \frac{\kappa - C_A}{C_B} \right)^{1/n} \quad (6.10)$$

式(6.10)は、集束層単純化モデルに基づき求めたセル定数と感度の関係であるが、本解析方法では、式(6.10)の $\kappa$ を Y 字型流路モデルのセル定数と同一と見なすことで、Y 字型モデルの感度を推定する。この推定法の妥当性を検証するため、Y 字型流路モデルにおいて、Fig. 6.11(a)に示す直方体の絶縁領域（導電率 $\sigma = 0$ ）を設定した場合の抵抗を $R_p$ として計算し、絶縁領域がない場合の抵抗 $R$ との差から式(2.39)で感度 $S_R$ を評価した。絶縁領域が直方体なのは Fig. 5.1(c)に示した計算格子を用いたためであり、計算格子を変えずに導電率変化のみによる影響を見るためである。この Y 字型モデルによる感度 $S_R$ から係数 $\beta$ を求め、式(6.10)右辺による推定式と比較した結果を Fig. 6.11(b)に示す。ここで、感度 $S_R$ から係数 $\beta$ を求める際に必要となる粒子径には、絶縁領域と同体積の球の直径 $d_p = (6\Delta x\Delta y\Delta z/\pi)^{1/3}$ を等価直径として用いた。Fig. 6.11(b)によると、異なる流量比 $r$ とレイノルズ数 $Re$ 、断面位置（流下距離 $x$ ）における感度の係数 $\beta$ を、式(6.10)により係数を $\gamma = 0.875$ と調整することで概ね表現できており、妥当性が確認されたと考える。

そこで、式(6.10)の関係を用いて、Fig. 6.8 に示したセル定数 $\kappa$ の結果から粒子検出感度の推定を試みる。まず、全体の傾向は、Fig. 6.11(b)において $\beta$ は $\kappa$ に対してほぼ直線的に増加しているため、流量比 $r$ とレイノルズ数 $Re$ に対する感度の傾向は、Fig. 6.8 のセル定数の傾向と同様であると考えられる。つまり、流量比 $r$ およびレイノルズ数 $Re$ が増加するにつれて感度は高くなり、高 $Re$ 数では上流部とともに下流部の感度も高くなると考えられる。具体的に感度のオーダー評価を行うと、前述の $r = 20$ 、 $Re = 20.7$ における $\kappa = 0.53-0.54$ に対する感度の係数は、Fig. 6.11(b)より $\beta \approx 30$ となり、直径 $d_p = 20 \mu\text{m}$ の粒子に対する感度は、 $S_R = \beta (d_p/W)^3 = 30 \times (20/550)^3 \approx 0.0014 \sim 0.001$ と見積もられる。

また、セル定数 $\kappa$ は、流路・電極形状が相似形で変化しても、同一条件（流量比 $r$ 、レイノルズ数 $Re$ 、無次元流下距離 $x/W$ ）に対して同じ値をとると考えられる。これにより、本結果を用いて必要感度を得るための流路サイズの検討が可能である。例えば、上

述の直径  $d_p = 20 \mu\text{m}$  の粒子の例において  $S_R \sim 0.01$  を得るには、式(6.10)により、流路断面寸法  $W$  を半分程度にすればよい（相似形状により  $W/m$  を一定とすれば  $S_R \propto W^{-3}$  となり、感度は上述の値の  $(1/2)^{-3} = 8$  倍になる）ということがわかる。なお、粒子の断面内相対位置が同じであることを仮定している。

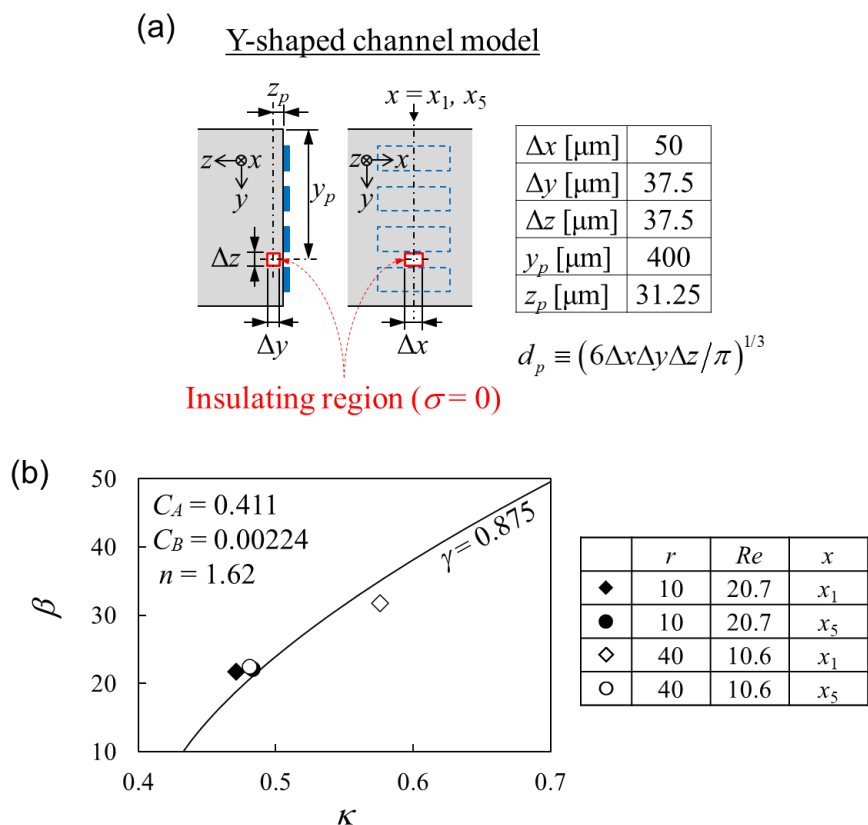


Fig. 6.11 Estimation of sensitivity from the cell constant by the Y-shaped channel model. (a) Settings of insulating region. (b) Relationship between the sensitivity coefficient  $\beta$  and the dimensionless cell constant  $\kappa$ .

ここまでは、特定の粒子位置の感度について議論してきたが、集束層内では電流密度が一様でないため、断面内の粒子通過位置によって検出感度が変わると考えられる。これを検討するには粒子位置を変えたシミュレーションが有効であるが、前述の理由により Y 字型流路モデルでの詳細な検討は難しい。そこで本解析では、比較的計算しやすい集束層単純化モデルにおいて球状の絶縁領域を設定して感度の変化を評価した。この計算の設定と結果を Fig. 6.12 に示す。計算領域と計算格子は Fig. 6.12(a)(b)のように

なっており、絶縁領域は計算領域から除外し、境界条件として他の面と同様に無次元電位 $\psi$ の法線方向勾配を零とした。絶縁領域の位置 $z_p, y_p$  および直径 $d_p$ を変えた8ケースの感度の係数 $\beta$ とセル定数 $\kappa$ の関係を Fig. 6.12(c)に示す。Fig. 6.12(c)によると、電極面から絶縁領域までの距離 $z_p$ による違いが現れており、 $z_p$ が大きくなるほど感度が低下することがわかる。そこで、同一の $z_p$ 毎に、式(6.10)の係数 $\gamma$ を変えて回帰した曲線を同図に示している。係数を $\gamma = 0.693-1.63$ の範囲で変えることで、式(6.10)により $z_p$ の異なるプロットを妥当に表現できることがわかる。ただし、粒子位置 $y_p$ の2水準はいずれも電極間の電流密度の高い位置を選んでいるため、電流密度の低い壁面付近 ( $y_p \approx 0, 550 \mu\text{m}$ ) では感度は低下すると考えられる。また粒子径 $d_p$ が変化しても係数 $\beta$ の差異は大きくないことから、 $\beta$ は粒子径 $d_p$ に依存しない、とした本解析法の妥当性が確認されたと考える。

以上より、断面内で感度の変化があるものの、式(6.10)の推定式によりセル定数 $\kappa$ を介して HDF 時の粒子検出感度 $S_R$ を推定できることが示されたと考える。

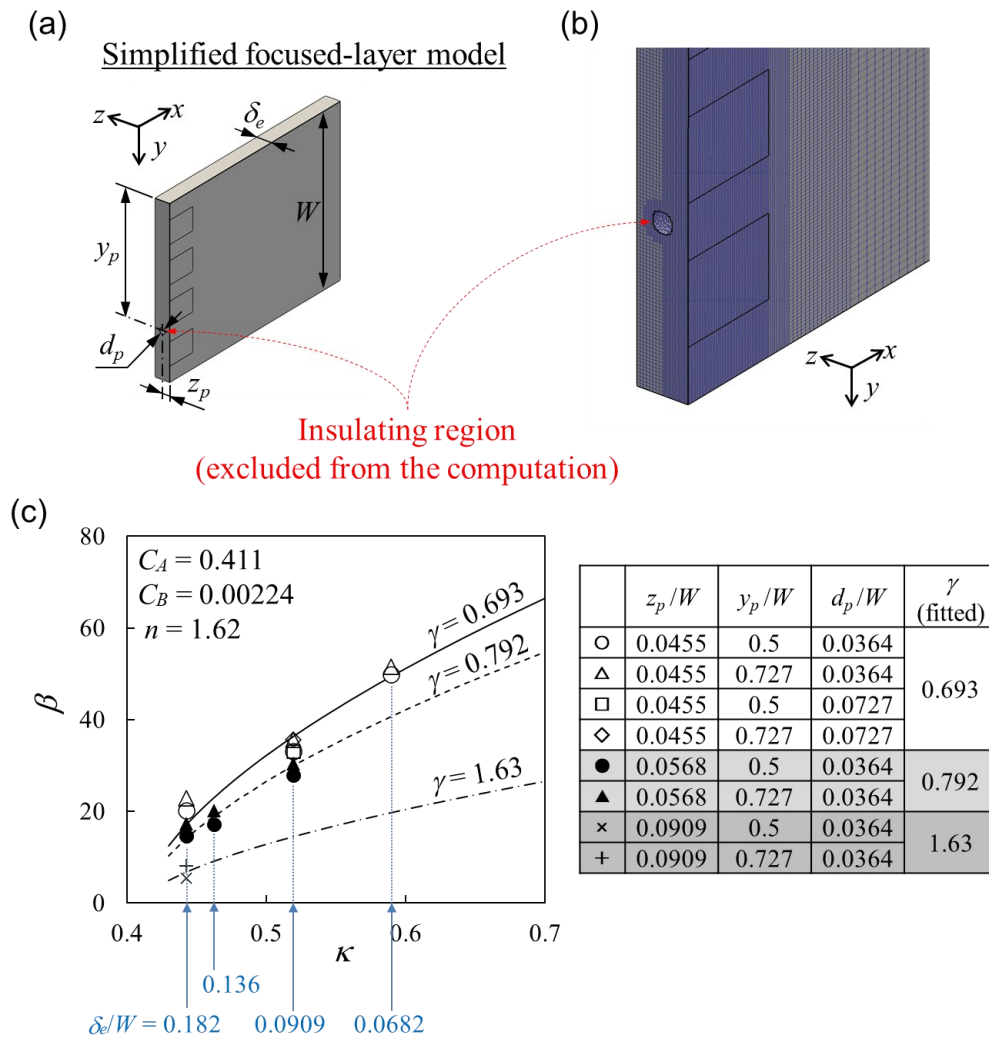


Fig. 6.12 Estimation of sensitivity from the cell constant by the simplified focused-layer model. (a) One example of insulating region in the model. (b) Computational grids near the insulating region (c) Relationship between the sensitivity coefficient  $\beta$  and the dimensionless cell constant  $\kappa$ .

## 6.4 まとめ

本章では、電極積層型マイクロ流体デバイスにおけるハイドロダイナミックフォーカシング時の電気計測での粒子検出感度の数値解析について述べた。本解析では、Y字型流路モデルにより電極設置断面毎のセル定数を評価した。また、集束層を単純化したモデルによりセル定数から粒子検出感度の推定式を構築し、その推定式に基づき粒子検出感度の特性を考察した。結果は以下のとおりである。

- Y字型モデルによるセル定数 $\kappa$ は、流量比 $r$ およびレイノルズ数 $Re$ が増加するにつれて増加する。 $Re = 3.03$ では、 $\kappa$ は $r$ の増加に伴い上流部 $x = x_1$ だけが增加するが、それより下流では殆ど増加しない。 $Re$ が増加するにつれて、上流部とともに下流の $\kappa$ が増加するようになり、 $Re = 20.7$ では、 $r = 40$ において上流部で $\kappa = 0.65 (x = x_1)$ 、下流部で $\kappa = 0.59 (x = x_5)$ 程度に増加する。
- 集束層単純化モデルにおけるセル定数 $\kappa$ と無次元層厚 $\delta_e/W$ の関係は、三つの定数を含む単純な関数でよく近似できる。その近似式および、検出体積を $\delta_e$ で表現することによりセル定数 $\kappa$ から粒子検出感度 $S_R$ を推定する式を構築した。感度推定式によると、セル定数が増加すると感度が高くなる関係が示され、Y字型流路モデルに絶縁領域を設けたシミュレーションによりその妥当性が確認された。
- 上記のセル定数の傾向および、感度推定式により、HDFにおいて流量比 $r$ とレイノルズ数 $Re$ が増加するほど粒子検出感度が高くなることがわかった。本結果によれば、 $r = 20, Re = 20.7$ では下流でも上流と同等の感度が得られ、直径 $d_p = 20 \mu\text{m}$ の粒子に対する感度のオーダーは $S_R \sim 0.001$ と見積られる。

## 第7章 結論

### 7.1 研究の総括

本研究は、ラベルフリーかつ高速・高効率の細胞判別・分離の実現に向けた基礎研究として、電極積層型マイクロ流体デバイスにおいて高導電率流体を扱う際に重要となる二つの流動現象を対象に、粒子・流体挙動と電気的特性を数値解析により明らかにした。研究対象とした流動現象は、

対象①：交流電場印加時における電極付近の流動挙動

対象②：Y字型流路でのハイドロダイナミックフォーカシング（HDF）時の流動挙動の二つである。これらについて考慮すべき要素現象を抽出し、混相流の解析手法をベースにモデル化して解析を行った。第1章で研究の背景と目的、研究内容を述べ、第2章では従来の研究、デバイスや実験装置の紹介および二つの現象に対する理論的な取り扱いについて述べた。

第3章、第4章における、対象①（交流電場印加時における電極付近の流動挙動）の解析の成果は次のようにまとめられる。

#### 実験で観察された交流電場印加時の細胞の流動メカニズム解明（第3章）

- 主流路の電極設置断面付近 900  $\mu\text{m}$  程度の範囲に3次元的な循環流が発生する。
- 循環流は電極付近の電熱力による流れと広域の自然対流を合わせたものである。
- 細胞は循環流に乗って運動し、電極付近で  $\text{Re}[K(\omega)]$  に依存した相対速度を持つ。
- 実験の細胞挙動は  $\text{Re}[K(\omega)] = 0.1$  程度の正の誘電泳動であると推測される。

#### 上記流動メカニズムを活用した粒子捕捉増強特性の評価（第4章）

- 上述の循環流は正の誘電泳動による粒子捕捉を増強する効果がある。
- 電圧  $\phi_e = 3 \text{ V}$  または 導電率  $\sigma = 0.1 \text{ S/m}$  の場合、増強効果は顕著ではない。
- 電圧  $\phi_e = 5 \text{ V}$  かつ 導電率  $\sigma = 1.4 \text{ S/m}$  の場合、顕著な増強効果が認められる。
- 粒子捕捉の増強度合  $2\Delta R_m$  は単位時間に捕捉領域に入る粒子数  $n_p Q_m$  の4-6割となる。

これらの成果は、本デバイスの特徴である大きな断面および積層電極構造によってつくられる流れを活用したバッチ式の細胞捕捉・分離に応用できる。高導電率媒体の使用において、電圧をある程度以上に設定することにより電熱効果と自然対流による効果的な循環流が発生し、断面の広範囲にある細胞を電極部に輸送・捕捉できることを示してい

る。ただし、細胞捕捉への適用においては、 $\text{Re}[K(\omega)]$ を正にすることおよびジュール熱低減のために、媒体の導電率が制限されることに留意する必要がある。

第5章、第6章における、対象②（Y字型流路における HDF 時の流動挙動）の解析の成果は次のようにまとめられる。

#### HDF 時のイオン濃度分布・集束層変形に及ぼす因子の影響の整理（第5章）

- 粒子通過範囲の平均イオン濃度  $\bar{c}_i$  は、拡散を考慮した無次元距離  $x'$  で整理できる。
- $\bar{c}_i$  は  $x'$  に対し、レイノルズ数  $Re$  に依存せず、流量比  $r$  の増加につれ早く減少する。
- $\bar{c}_i$  は、完全混合濃度基準の無次元濃度  $c^*$  と理論層厚を反映した無次元距離  $x^*$  の単純な関数から近似的に計算できる。
- 慣性効果による粒子通過範囲形状の変化は、 $r$  と  $Re$  の簡単な関数で整理できる。

#### HDF 時の粒子検出感度評価（第6章）

- $r$  と  $Re$  が増加するにつれて、粒子検出感度（電気抵抗の変化率） $S_R$  は高くなる。
- $S_R$  は、低  $Re$  では下流で大きく低下するが、高  $Re$  では下流での低下が少ない。
- $r = 20, Re = 20.7$  では最下流断面  $x = x_5$  でも最上流位置  $x = x_1$  と同程度の感度が得られると推定される。

これらの成果は、本デバイスを用いた連続的な細胞計測に応用できる。本解析結果において粒子通過範囲のイオン濃度が流下とともに低下するにもかかわらず、粒子検出感度が下流まで低下しない条件が存在するのは興味深いことである。また、結果は無次元数の関係式として整理されているため、類似の（相似的な）流路・電極形状であれば大きさが変わっても適用可能である。対象とした Y 字型の矩形流路は多くのデバイスに見られる一般的な流路形式であるため、本解析の濃度分布の結果は、幅広くデバイスの設計・評価に役立つ情報である。一方、セル定数および粒子検出感度特性については、本デバイスが独特の電極構造を有するため、他の電極構造にはそのまま適用できない。しかしながら、HDF 集束側の面に電極を配置する場合は電極構造が変わっても、流量比、レイノルズ数、流下距離に対する特性は、本結果と同様の傾向を示すと考えられる。

以上で述べたように、本研究は、電極積層型マイクロ流体デバイスの特長を活かした粒子操作・計測における二つの現象について粒子・流体挙動と電気的特性を明らかにした。本研究により、マイクロ流体デバイスを用いた高速・高効率のラベルフリー細胞操作・計測の実現に向けた重要な知見が得られたと考える。

## 7.2 今後の展望

本デバイスによる高速・高効率の細胞分離の実現には、さらなる研究の進展が望まれる。本論文で述べた成果および課題などを考慮し今後の展望を以下に述べる。

第一に、交流動電現象のモデルにおいて予測精度改善を図りたいと考えている。本論文では、粒子と流体の密度差および、粘度と導電率の温度依存性の考慮が重要であることを示した。そのためそれらを考慮した解析モデルを構築して本論文の結果と比較、検証していきたい。

第二に、交流動電現象による細胞操作における負の誘電泳動について検討したいと考えている。本論文では実験との対応を考慮し、電熱効果と正の誘電泳動の活用について論じたが、高導電率媒体では負の誘電泳動を得るのは比較的容易であるため、電極から遠ざけられた粒子が流路の特定部位に集まるような挙動を示すか検証していきたい。

第三に、交流動電現象と HDF を用いた連続的細胞分離について検討していきたい。本研究では基本的な特性を理解するため、交流動電現象はバッチ操作、HDF は連続操作での活用を想定したが、両現象を活用した連続的な操作も可能と考えている。HDF により細胞をセンシング面側に寄せた上で、流下方向の濃度変化により導電率分布ができることを利用して、断面位置毎に異種細胞を誘電泳動で捕捉したり、同種細胞に対して CM factor 実部  $\text{Re}[K(\omega)]$  の異なる細胞操作ができる可能性がある。本研究成果をベースに検討を進めていきたい。

第四に、数値解析手法については、実際の粒子サイズでのより詳細な計算手法の開発を行っていきたい。本研究では、粒子を質点や濃度で扱ったが、より詳細な計算手法も考えられる。例えば、重合格子と剛体運動計算により有限サイズ粒子の流体中の挙動を表現できる。このような手法をベースに粒子内の電場計算を組み込み、壁面付近の詳細な挙動や泳動中の揚力の影響を直接的に計算する解析手法を構築していきたい。

## 参考文献

- [1] 山田真澄 and 関実, “細胞の分離・選抜のためのマイクロ流体デバイス (特集 マイクロバイオ技術の潮流と展望: 動物細胞の培養・計測・評価技術への応用),” *生物工学会誌*, vol. 92, no. 4, p. 153, 2014.
- [2] D. R. Gossett *et al.*, “Label-free cell separation and sorting in microfluidic systems,” *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 397, no. 8, pp. 3249–3267, 2010.
- [3] 藤井輝夫, “「マイクロフルイディクス-デバイスからシステムへ: その進化の過程と将来」,” *生産研究*, vol. 62, no. 5, pp. 489–498, 2010.
- [4] A. Ramos, H. Morgan, N. G. Green, and A. Castellanos, “Ac electrokinetics: a review of forces in microelectrode structures,” *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 31, no. 18, p. 2338, 1998.
- [5] F. Aldaeus, Y. Lin, J. Roeraade, and G. Amberg, “Superpositioned dielectrophoresis for enhanced trapping efficiency,” *Electrophoresis*, vol. 26, no. 22, pp. 4252–4259, Nov. 2005, doi: <https://doi.org/10.1002/elps.200500068>.
- [6] L. Wu, “Separation of Leukocytes from Blood Using Spiral Channel with Trapezoid Cross-Section,” *Anal. Chem.*, vol. 84, no. 21, pp. 9324–9331, Nov. 2012, doi: [10.1021/ac302085y](https://doi.org/10.1021/ac302085y).
- [7] J. Yao, H. Obara, A. Sapkota, and M. Takei, “Development of three-dimensional integrated microchannel-electrode system to understand the particles’ movement with electrokinetics,” *Biomicrofluidics*, vol. 10, no. 2, p. 24105, 2016.
- [8] S. Loire, P. Kauffmann, I. Mezić, and C. D. Meinhart, “A theoretical and experimental study of AC electrothermal flows,” *J Phys D Appl Phys*, vol. 45, no. 18, p. 185301, 2012, doi: [10.1088/0022-3727/45/18/185301](https://doi.org/10.1088/0022-3727/45/18/185301).
- [9] M. Lian, N. Islam, and J. Wu, “AC electrothermal manipulation of conductive fluids and particles for lab-chip applications.,” *IET Nanobiotechnol.*, vol. 1, no. 3, pp. 36–43, 2007, doi: [10.1049/iet-nbt:20060022](https://doi.org/10.1049/iet-nbt:20060022).
- [10] S. Park, M. Koklu, and A. BeskoK, “Particle trapping in high-conductivity media with electrothermally enhanced negative dielectrophoresis,” *Anal. Chem.*, vol. 81, no. 6, pp. 2303–2310, 2009.

- [11] T. E. Winkler, H. Ben-Yoav, and R. Ghodssi, "Hydrodynamic focusing for microfluidic impedance cytometry: a system integration study," *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 20, no. 9, p. 134, 2016.
- [12] R. Rodriguez-Trujillo, O. Castillo-Fernandez, M. Garrido, M. Arundell, A. Valencia, and G. Gomila, "High-speed particle detection in a micro-Coulter counter with two-dimensional adjustable aperture," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 24, no. 2, pp. 290–296, 2008.
- [13] N. G. Green, A. Ramos, A. González, H. Morgan, and A. Castellanos, "Fluid flow induced by nonuniform ac electric fields in electrolytes on microelectrodes. I. Experimental measurements," *Phys. Rev. E*, vol. 61, no. 4, p. 4011, 2000.
- [14] N. G. Green, A. Ramos, A. Gonzalez, H. Morgan, and A. Castellanos, "Fluid flow induced by nonuniform ac electric fields in electrolytes on microelectrodes. III. Observation of streamlines and numerical simulation," *Phys. Rev. E*, vol. 66, no. 2, p. 26305, 2002.
- [15] J. Gao, R. Riahi, M. L. Y. Sin, S. Zhang, and P. K. Wong, "Electrokinetic focusing and separation of mammalian cells in conductive biological fluids.," *Analyst*, vol. 137, no. 22, pp. 5215–5221, 2012, doi: 10.1039/c2an35707k.
- [16] X. Xing, M. He, H. Qiu, and L. Yobas, "Continuous-Flow Electrokinetic-Assisted Plasmapheresis by Using Three-Dimensional Microelectrodes Featuring Sidewall Undercuts," *Anal. Chem.*, vol. 88, no. 10, pp. 5197–5204, 2016.
- [17] O. Hofmann, G. Voirin, P. Niedermann, and A. Manz, "Three-Dimensional Microfluidic Confinement for Efficient Sample Delivery to Biosensor Surfaces. Application to Immunoassays on Planar Optical Waveguides," *Anal. Chem.*, vol. 74, no. 20, pp. 5243–5250, Oct. 2002, doi: 10.1021/ac025777k.
- [18] M. Nasir, D. A. Ateya, D. Burk, J. P. Golden, and F. S. Ligler, "Hydrodynamic focusing of conducting fluids for conductivity-based biosensors," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 25, no. 6, pp. 1363–1369, 2010.
- [19] A. E. Kamholz, B. H. Weigl, B. A. Finlayson, and P. Yager, "Quantitative Analysis of Molecular Interaction in a Microfluidic Channel: The T-Sensor," *Anal. Chem.*, vol. 71, no. 23, pp. 5340–5347, 1999, doi: 10.1021/ac990504j.
- [20] R. F. Ismagilov, A. D. Stroock, P. J. A. Kenis, G. Whitesides, and H. A. Stone, "Experimental and theoretical scaling laws for transverse diffusive broadening in

- two-phase laminar flows in microchannels,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 76, no. 17, pp. 2376–2378, 2000, doi: 10.1063/1.126351.
- [21] H. Song, Y. Wang, and K. Pant, “Cross-stream diffusion under pressure-driven flow in microchannels with arbitrary aspect ratios: a phase diagram study using a three-dimensional analytical model,” *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 12, no. 1, pp. 265–277, 2012, doi: 10.1007/s10404-011-0870-x.
- [22] S. P. Sullivan, B. S. Akpa, S. M. Matthews, A. C. Fisher, L. F. Gladden, and M. L. Johns, “Simulation of miscible diffusive mixing in microchannels,” *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 123, no. 2, pp. 1142–1152, 2007, doi: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.10.025>.
- [23] S. G. Ayodele, F. Varnik, and D. Raabe, “Effect of aspect ratio on transverse diffusive broadening: A lattice Boltzmann study,” *Phys. Rev. E*, vol. 80, no. 1, p. 16304, Jul. 2009, doi: 10.1103/PhysRevE.80.016304.
- [24] G.-B. Lee, C.-C. Chang, S.-B. Huang, and R.-J. Yang, “The hydrodynamic focusing effect inside rectangular microchannels,” *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 16, no. 5, pp. 1024–1032, 2006, doi: 10.1088/0960-1317/16/5/020.
- [25] M. Nasir, D. R. Mott, M. J. Kennedy, J. P. Golden, and F. S. Ligler, “Parameters affecting the shape of a hydrodynamically focused stream,” *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 11, no. 2, pp. 119–128, 2011.
- [26] T. B. Jones, “Basic theory of dielectrophoresis and electrorotation,” *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 22, no. 6, pp. 33–42, 2003.
- [27] E. Du and S. Manoochehri, “Enhanced ac electrothermal fluidic pumping in microgrooved channels,” *J. Appl. Phys.*, vol. 104, no. 6, p. 64902, 2008.
- [28] C. T. Crowe, J. D. Schwarzkopf, M. Sommerfeld, and Y. Tsuji, *Multiphase flows with droplets and particles*. CRC press, 2011.
- [29] A. Castellanos, A. Ramos, A. Gonzalez, N. G. Green, and H. Morgan, “Electrohydrodynamics and dielectrophoresis in microsystems: scaling laws,” *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 36, no. 20, p. 2584, 2003.
- [30] B. G. Hawkins and B. J. Kirby, “Electrothermal flow effects in insulating (electrodeless) dielectrophoresis systems,” *Electrophoresis*, vol. 31, no. 22, pp. 3622–3633, 2010, doi: 10.1002/elps.201000429.
- [31] D. Di Carlo, “Inertial microfluidics,” *Lab Chip*, vol. 9, no. 21, pp. 3038–3046, 2009, doi: 10.1039/B912547G.

- [32] R. T. Bailey, “Managing false diffusion during second-order upwind simulations of liquid micromixing,” *Int. J. Numer. Methods Fluids*, vol. 83, no. 12, pp. 940–959, Apr. 2017, doi: <https://doi.org/10.1002/flid.4335>.
- [33] F. M. White, *Viscous fluid flow*, vol. 3. McGraw-Hill New York, 2006.
- [34] T. Sun and H. Morgan, “Single-cell microfluidic impedance cytometry: a review,” *Microfluid. Nanofluidics*, vol. 8, no. 4, pp. 423–443, 2010.
- [35] C. D. Meinhart, S. T. Wereley, and M. H. B. Gray, “Volume illumination for two-dimensional particle image velocimetry,” *Meas. Sci. Technol.*, vol. 11, no. 6, pp. 809–814, 2000, doi: 10.1088/0957-0233/11/6/326.
- [36] R. I. Issa, “Solution of the implicitly discretised fluid flow equations by operator-splitting,” *J. Comput. Phys.*, vol. 62, no. 1, pp. 40–65, 1986.
- [37] N. Sato, J. Yao, M. Sugawara, and M. Takei, “Numerical Study of Particle-Fluid Flow Under AC Electrokinetics in Electrode-Multilayered Microfluidic Device,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 66, no. 2, pp. 453–463, 2019, doi: 10.1109/TBME.2018.2849004.
- [38] 伝熱工学資料 改訂第5版. 日本機械学会, 2009.
- [39] B. I. Morshed, M. Shams, and T. Mussivand, “Analysis of electric fields inside microchannels and single cell electrical lysis with a microfluidic device,” *Micromachines*, vol. 4, no. 2, pp. 243–256, 2013.
- [40] G. S. Kell, “Density, thermal expansivity, and compressibility of liquid water from 0. deg. to 150. deg.. Correlations and tables for atmospheric pressure and saturation reviewed and expressed on 1968 temperature scale,” *J. Chem. Eng. Data*, vol. 20, no. 1, pp. 97–105, 1975.
- [41] K. Asami, Y. Takahashi, and S. Takashima, “Dielectric properties of mouse lymphocytes and erythrocytes,” *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular Cell Res.*, vol. 1010, no. 1, pp. 49–55, 1989.
- [42] B. Çetin, S. D. Öner, and B. Baranoğlu, “Modeling of dielectrophoretic particle motion: Point particle versus finite-sized particle,” *Electrophoresis*, vol. 38, no. 11, pp. 1407–1418, 2017.
- [43] M. Camarda, S. Scalese, and A. La Magna, “Analysis of the role of the particle–wall interaction on the separation efficiencies of field flow fractionation dielectrophoretic devices,” *Electrophoresis*, vol. 36, no. 13, pp. 1396–1404, 2015.
- [44] 流体の熱物性値集. 日本機械学会, 1983.

- [45] N. Sato, J. Yao, D. Kawashima, and M. Takei, “Numerical Study of Enhancement of Positive Dielectrophoresis Particle Trapping in Electrode-Multilayered Microfluidic Device,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 66, no. 10, pp. 2936–2944, 2019, doi: 10.1109/TBME.2019.2898876.
- [46] N. Sato, D. Kawashima, and M. Takei, “Concentration profiles of ions and particles under hydrodynamic focusing in Y-shaped square microchannel,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 2585, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-82259-4.
- [47] R. H. Stokes, “The Diffusion Coefficients of Eight Uni-univalent Electrolytes in Aqueous Solution at 25°,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 72, no. 5, pp. 2243–2247, May 1950, doi: 10.1021/ja01161a101.
- [48] J. H. Ferziger, M. Perić, and R. L. Street, *Computational methods for fluid dynamics*, vol. 3. Springer, 2002.
- [49] S. Muzaferija, M. Peric, P. Sames, and T. Schellin, “A two-fluid Navier-Stokes solver to simulate water entry,” *Proc. 22nd Symp. Nav. Archit. 1999*, pp. 638–651, 1999.

## 研究業績

本論文に関する発表論文，口頭発表の実績を以下に列挙する．

### ◆ 学術雑誌等に発表した論文

1. Norikazu Sato, Jiafeng Yao, Michiko Sugawara and Masahiro Takei,  
“Numerical Study of Particle-fluid Flow under AC Electrokinetics in  
Electrode-multilayered Microfluidic Device”  
IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume 66, Issue 2, 453-463, 2019.
2. Norikazu Sato, Jiafeng Yao , Daisuke Kawashima and Masahiro Takei,  
“Numerical Study of Enhancement of Positive Dielectrophoresis Particle Trapping in  
Electrode-Multilayered Microfluidic Device”  
IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume 66, Issue 10, 2936-2944, 2019.
3. Norikazu Sato, Daisuke Kawashima and Masahiro Takei,  
“Concentration profiles of ions and particles under hydrodynamic focusing in Y-shaped  
square microchannel”  
Scientific Reports, Volume 11, 2585, 2021.

### ◆ 講演（国内学会，査読なし）

1. 佐藤宣寿, 川嶋大介, 武居昌宏  
「Y字型マイクロ流路におけるハイドロダイナミックフォーカシング時のイオン・粒子濃度および電場の数値解析」  
混相流シンポジウム 2020 講演論文集, 0062, 8/21-23, 2020.
2. 佐藤宣寿, 川嶋大介, 武居昌宏  
「電極積層マイクロ流体デバイスにおけるハイドロダイナミックフォーカシング時の粒子検出感度の数値解析」  
混相流シンポジウム 2021 講演論文集, E0008, 8/22-24, 2021.

## 謝辞

本論文で述べた研究の遂行、および本論文の執筆にあたり、多くの方々のご指導、ご援助、ご助言、ご協力をいただきました。ここにお世話になった方々に感謝の意を述べさせていただきます。

本研究は千葉大学大学院工学研究院 武居昌宏教授のご指導のもとに遂行されたものです。武居昌宏教授には、博士課程入学前から、研究の方向性の議論から論文執筆まで懇切なるご指導ご鞭撻を賜りました。ここに謹んで感謝の意を表します。

千葉大学大学院工学研究院 菅原路子准教授、南京航空航天大学 姚佳烽准教授には、研究内容に関する議論と論文執筆において、ご支援、ご協力を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。

千葉大学大学院工学研究院 川嶋大介博士には、研究内容について深く議論させていただき、また論文執筆および学会発表について多くのご指導、ご助言を頂きました。ここに深く感謝の意を表します。

JFE テクノリサーチ株式会社 石井俊夫博士には、学位取得を勧めて頂き、武居昌宏先生をご紹介いただきましたほか、業務との両立において多くのご助言をいただきました。心より感謝の意を表します。また、学位取得のご許可と多大なるご支援を頂きました JFE テクノリサーチ株式会社 蛭田敏樹常務取締役にご深く感謝の意を表します。そして、業務上のご支援とご協力を頂きました JFE テクノリサーチ株式会社 林宏優取締役、中田直樹取締役、日野善道 CAE センター長、そして社内の関係者の皆さまに心より御礼申し上げます。

実験データの取得や整理では、当時千葉大学大学院生だった屋比久斉堯氏、野中拓氏にご協力いただきました。心より感謝申し上げます。

最後に、ここまでの歩みを支えてくれた家族に感謝します。

令和4年2月 佐藤宣寿