μTAS 用パッシブミキサーにおける流体混合と物質移動特性*新 宅 博 文^{*1}, 川 野 聡 恭^{*2}
神 野 伊 策^{*1}, 小 寺 秀 俊^{*1}**Characteristics of Liquids Mixing and Mass Transfer
in Passivemixer for μTAS**Hirofumi SHINTAKU^{*3}, Satoyuki KAWANO,
Isaku KANNO and Hidetoshi KOTERA^{*3} Graduate School of Engineering, Kyoto University,
Yoshidahonmachi, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto, 606-8501 Japan

In this paper, a novel passive mixer for μTAS, which has relatively complex shaped channel, is fabricated by use of MEMS technology. Furthermore, we make a numerical study to investigate the suitable flow conditions for μTAS and the diffusion characteristics of passive mixer by means of curvilinear coordinate transformation techniques. The experimental observation of liquids flow in micromixer is carried out using flow visualization technique. The experimental results of diffusion agree well with the numerical ones. It is revealed that the passive mixer developed here has reasonable performance and that the mixing process can be predicted by the use of technique in computational fluid dynamics.

Key Words: Diffusion, Numerical Analysis, μTAS, Micromixer, Microfluidics

1. 緒 言

バイオテクノロジー, 医工学および生化学検査機器の発展に伴い, μTAS (Micro Total Analysis Systems)に関する研究が注目されている⁽¹⁾⁽²⁾. μTASは, チップデバイス内で, 複雑な生化学的合成や分析を少量の液量で行うことを目的として, マイクロチャネル, マイクロミキサー, マイクロリアクタ, マイクロセンサ およびマイクロポンプ等から構成されると考えられている. μTASを用いることにより, 分析に必要な液量を削減することができると共に, それにより分析時間を大幅に短縮できるという利点があり, 目的に応じて様々なμTASが研究されている.

液体を搬送するマイクロチャネルの幅や深さが小さくなるとレイノルズ数が低下し, 流れは層流となる. このことは, マイクロチャネル内で試薬と被検液体の混合が困難になることを意味している. マイクロチャネル内で複数の液を混合するマイクロミキサーの研究としては, 音響加振⁽³⁾により外部擾乱を作動流体に与える方式が提案されているが, 音響加振を用いた場合, 温度の上昇やキャビテーションの発生などが避けられないという問題があり, 温度やずり速度に敏感な生体細胞等を含む液体を扱う場合には使用できない. Oddy⁽⁴⁾や Johnson ら⁽⁵⁾は電気浸透力を用いた方法を提案しているが, 作動流体が限定され, 高電圧を必要と

する. また, チャネル内に複雑な構造を組み込むことにより移流効果を高める方法^{(6)~(9)}も提案されている. しかしチャネル構造を複雑にすると, 圧力損失が増大するため液体の搬送が困難となる. 著者らは, これまで界面の不安定変動を利用し, 不混和液体の混合を促進するパッシブ型マイクロミキサーを提案し, その有効性を示した^{(9)~(11)}. しかし, 提案したマイクロミキサーは2液の混合を促進するが, 代表長さが数百μmであるため, 溶質分子の拡散効果が大きく, その定量評価が必要であることが明らかとなった.

そこで本研究では, 提案したマイクロミキサー内部の溶質の拡散現象を可視化し, マイクロミキサーにおける混合促進過程について考察を行った. また, 任意複雑チャネル形状を有するマイクロミキサー内の流れと拡散現象を効率的かつ精度良く解析するため, 流れ関数-渦度法および曲線座標変換法^{(12)~(14)}によるNavier-Stokes 方程式および拡散方程式の数値解析プログラムを独自に開発した. そして, 提案した周期構造を有するマイクロミキサー内の混合現象について数値解析を行い, 実験結果と比較を行った. さらに, 混合促進機構を明らかにすることで, 提案したマイクロミキサーの有効性および開発した数値解析手法の妥当性について検討した.

2. お も な 記 号

c	:	濃度
D	:	拡散係数

* 原稿受付 2004年4月12日.

^{*1} 正員, 京都大学大学院工学研究科(〒606-8501 京都市左京区吉田本町).^{*2} 正員, 東北大学学際科学国際高等研究センター(〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉).

E-mail: hirofumi@pearlstar.org

Fig. 5 Numerical model and generated mesh for numerical analysis. (a) physical plane, (b) transformed plane

の吸光法則⁽¹⁰⁾に基づき各画素点での濃度を求めた。透過光強度と光路上の平均無次元濃度 c の関係は、

$$c = (1/c_0^*) \log_{10}(I_0/I(y)) \quad (1)$$

となる。ここで、 I_0 および $I(y)$ は、それぞれ入射光強度と計測点での透過光強度である。また c_0^* は inlet (b) における濃度で、無次元濃度 c は c_0^* で無次元化している。さらに、混合過程を定量化するために、チャネル断面の濃度の偏差を

$$\text{Deviation} = \sqrt{\sum_{j=1}^m (c_j - 0.5)^2 / m} \quad (2)$$

より定義し、これを用いて評価を行う。ここで m は計測点数である。理想的には偏差は完全非混合状態で 0.5 であり、混合が進むにつれてその値は 0 に近づく。実験時の温度は、実験室の空調を調節することで制御した。デバイス付近の温度を温度計で測定し、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ となった状態で実験を行った。また、空間分解能は $4\mu\text{m}$ であり、濃度はデジタル処理における量子化操作により 1.5% 程度の誤差を含んでいる。

以上の方法で周期構造による混合促進効果の評価を行った。実際にはマイクロミキサーは 10 周期分製作しているが、流入の状態を確認しながら実験を行うために、顕微鏡下で同時に観察が可能な 1 から 3 周期目について評価を行った。

4. 数値解析法

4.1 支配方程式

液体の流れを 2 次元非定常非圧縮粘性流と仮定し、流れ関数-渦度法^{(12)~(14)}を用いて解析を行った。流れ関数-渦度法を用いた一般曲線座標 (ξ, η) における 2 次元 Navier-Stokes 方程式は無次元化すると、

$$\Delta\psi = (\alpha\psi_{\xi\xi} - 2\beta\psi_{\xi\eta} + \gamma\psi_{\eta\eta})/J^2 + (p\psi_\xi + q\psi_\eta)/J^3 = -\omega \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial\omega}{\partial t} + [u(y_\eta\omega_\xi - y_\xi\omega_\eta) + v(x_\eta\omega_\xi - x_\xi\omega_\eta)]/J^2 \\ = \frac{1}{Re} [(\alpha\omega_{\xi\xi} - 2\beta\omega_{\xi\eta} + \gamma\omega_{\eta\eta})/J^2 \\ + (p\omega_\xi + q\omega_\eta)/J^3] \end{aligned} \quad (4)$$

と表せる。ここで、 ψ , ω , u , v および Re はそれぞれ、流れ関数、渦度、 x 方向の流速、 y 方向の流速およびレイノルズ数を示す。また、 $\alpha, \beta, \gamma, p, q$ および J はメトリックを示し、それぞれ

$$\alpha = x_\eta^2 + y_\eta^2, \quad \beta = x_\xi x_\eta + y_\xi y_\eta, \quad \gamma = x_\xi^2 + y_\xi^2$$

$$p = [(\alpha\psi_{\xi\xi} - 2\beta\psi_{\xi\eta} + \gamma\psi_{\eta\eta})x_\eta - (\alpha\psi_{\xi\xi} - 2\beta\psi_{\xi\eta} + \gamma\psi_{\eta\eta})y_\eta]$$

$$q = [(\alpha\psi_{\xi\xi} - 2\beta\psi_{\xi\eta} + \gamma\psi_{\eta\eta})y_\xi - (\alpha\psi_{\xi\xi} - 2\beta\psi_{\xi\eta} + \gamma\psi_{\eta\eta})x_\xi]$$

$$J = x_\xi y_\eta - x_\eta y_\xi$$

である。連続の式は流れ関数を用いることで自動的に満たすことが可能となる。また溶質の濃度拡散の方程式は、

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} + [u(y_\eta c_\xi - y_\xi c_\eta) + v(x_\eta c_\xi - x_\xi c_\eta)]/J^2 \\ = D[(\alpha c_{\xi\xi} - 2\beta c_{\xi\eta} + \gamma c_{\eta\eta})/J^2 \\ + (pc_\xi + qc_\eta)/J^3] \end{aligned} \quad (5)$$

となる。ここで、 c および D はそれぞれ溶質の無次元濃度および無次元拡散係数を示す。

以上の基礎方程式系を空間について 2 次の中心差分、時間について 1 次の後退差分を用いて、離散化を行った。方程式は反復計算である逐次緩和法(SOR)により解き、加速係数を 0.1 に設定した。収束判定基準は、Navier-Stokes 方程式および濃度拡散方程式の最大絶対値誤差がそれぞれ 10^{-4} および 10^{-5} とした。また、濃度分布の時間変化項が

$$|c(t + \Delta t) - c(t)|/\Delta t \leq 10^{-5} \quad (6)$$

になった時点を実定状態と定義した。ここで Δt は時間ステップを示す。

4.2 解析モデルおよび境界条件

図 1 に示すようにマイクロミキサーは図 2 の構造が周期的に連結している。そこで、流れ場の解析は図 2 で示した 1 周期分について行い、濃度拡散の解析については、まず 1 周期目が定常状態になるまで解析を行った後、1 周期目の流出境界の値を 2 周期目の流入境界に代入することで 2 周期目の定常状態を計算した。同様の方法で、3 周期目について解析を行った。解析に用いた格子およびモデルを図 5-(a) および図 5-(b) に示す。格子点数は 400×161 で、楕円型方程式を用いて壁付近で細かくチャネルの中央部付近で粗くし、形状に合わせて滑らかに分割した⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。作製した格子は一般曲線座標変換法により図 5-(b) に示すような正方形

Fig. 6 Photograph of microchannel and diffusion phenomena

Fig. 7 Mixing effect of experimental and numerical results on y_{1-2}

子で構成される空間と対応付けている。図 5(a)に示す B.C.1 および B.C.2 は流入境界, B.C.3~B.C.6 は壁面, B.C.7 および B.C.8 は流出境界を意味している。曲線座標変換を行うと図 5(a)の境界は図 5(b)に示した位置に座標変換される。

本解析では代表長さ L^* は流入境界のチャネル幅の $40\mu\text{m}$ とし、代表速度 U^* は流入境界における平均流速とした。流れ関数の境界条件は B.C.3~B.C.6 の壁面において、流速が 0 のすべりなし条件

$$\psi_{\xi} = \psi_{\eta} = 0 \quad (7)$$

とし、また渦度は式(7)を式(3)に代入することで求めた。B.C.1 および B.C.2 の流入境界では流れをポアズイユ流とし、B.C.7 および B.C.8 における流出境界では自由流出とした。流入境界における濃度は inlet (b)である B.C.1 において最大濃度 1.0, inlet (a)である B.C.2 において最小濃度 0 で流入し、流出境界である B.C.7 および B.C.8 は自由流出条件とした。また、B.C.3~B.C.6 のチャネル壁面ではチャネル壁の法線方向の濃度勾配が 0 である条件、すなわち拡散成分の漏れが無い条件

$$\partial c / \partial n = 0 \quad (8)$$

とした。ここで n は壁面の法線方向を示す。ただし、 20°C の水溶液中において BPB 分子の無限小濃度における相互拡散係数は、Wilke-Chang の式⁽¹⁷⁾を用いて

$$D^* = 7.4 \times 10^{-8} (\beta M)^{0.5} T^* / \mu^* V^{*0.6} \\ = 3.8 \times 10^{-10} \quad [\text{m}^2/\text{s}] \quad (9)$$

Fig. 8 Numerical results at $Re=1.0$, (a) Stream lines, (b) iso-vorticity lines

Fig. 9 Sequential contour maps of concentration of BPB

と決定した。ここで、 M , T^* , μ^* および V^* はそれぞれ水の分子量、絶対温度[K], 水の粘性係数[Pa·s]およびBPBの標準沸点におけるモル体積[m^3/mol]である。また、モル体積は Le Bas⁽¹⁸⁾の方法を用いて求め、水の会合因子 β は2.6とした。

5. 結果 および 考察

5.1 実験結果

$Re=1.0$ の場合の1周期目の流れを可視化した結果を図 6 に示す。流れは時間変化せず定常的であった。2液がチャネルの急縮小部を通過すると拡散の効果が大きく現れ、分岐位置 y_{1-2} ではそれが顕著である。図 6 中の分岐位置 y_{1-2} 軸上の濃度分布を図 7 に示す。ただし、グラフの横軸はチャネル幅($l_0=400\mu\text{m}$)で規格化した。BPB の濃度はチャネルの中心付近($0.4 < y/l_0 < 0.6$)で濃度勾配が小さくなり、0.5 程度の一定値を示した。これはチャネルの中心付近で拡散混合が進んでいることを示している。しかし中心付近以外では濃度分布は濃度勾配を持っており、1 周期だけでは全体を均一に混合することはできないことが明らかとなった。図 7 の中央付近で濃度が 0.5 よりもやや大きな値を示すが、これは中央部がよどみ点であるため、チャネル側壁面に色素が固着しやすいためであると考えられる。図 7 中の数値解析結果については次節で述べる。

5.2 数値解析結果

$Re=1.0$ における流動場の数値解析結果を図 8 に示す。

Fig. 10 Concentrations of proposed microchannel and straight one on y_{1-2}

Fig. 11 Concentrations on y_{1-2} , y_{2-2} and y_{3-2}

図 8 の (a) は流線を示し, (b) は等温度線を示す. 流出条件を自由流出としたが, 解析結果はポアズイユ流との最大絶対値誤差が 10^{-4} 以下であった. これは液体の流速が非常に小さい事と, 分岐後のチャンネルが十分長いことに起因している. さらに, 流れ場は時間によってほとんど変化せず, ほぼ定常な流れであった. 以上より, 2 周期目以降の流れは 1 周期目と同一であると仮定し, 2 周期目以降の流れは 1 周期目の解析結果を使用した. inlet (a) および inlet (b) からそれぞれ蒸留水および BPB 水溶液が流入する場合の濃度拡散についての数値解析結果を図 9 に示す. 時間が進むにしたがい BPB 溶液が下流に流れ ($t = 1.5s$), チャンネルの急縮小・急拡大部を通過後 BPB 分子の拡散が強くなる ($t = 3.0s$, $t = 4.5s$). 定常状態 ($t \rightarrow \infty s$) になると濃度分布は安定し, 実験の可視化結果と良く一致する分布を示している. 数値解析と実験を図 6 の分岐位置 y_{1-2} における濃度分布で比較した結果を図 7 に示す. 実線で示す $D^* = 3.8 \times 10^{-10} [m^2/s]$ (室温 $T = 293K$) における数値解析結果と実験で測定した濃度分布と良く一致している. また拡散係数は温度等に大きく依存し, 変動しやすいので, 参考までに $D^* = 3.8 \times 10^{-10} [m^2/s]$ を中心に $D^* = 3.8 \times 10^{-9} [m^2/s]$ と $D^* = 3.8 \times 10^{-11} [m^2/s]$ についても解

Fig. 12 Concentrations on y_{1-1} , y_{2-1} and y_{3-1}

Fig. 13 Relationship between deviation and cycle number

析を行った(それぞれ, 図中の点線および破線). 拡散係数を変化させて数値解析を行った場合, 濃度分布が大きく変化し, 濃度分布は拡散係数に強く依存していることが分かった.

5.3 マイクロミキサーの特性評価

急縮小・急拡大構造が混合現象に与える影響を明らかにするために, チャンネル幅の $400\mu m$ を一定として流路中にアイランドを設けたチャンネルに 2 液を流した場合の拡散現象について数値解析を行った. 分岐位置 y_{1-2} における濃度分布について提案したマイクロミキサーと比較した結果を図 10 に示す. チャンネルの中心付近および壁面の近傍において, 急縮小・急拡大構造の無いチャンネルの濃度の勾配が大きく, 急縮小・急拡大構造は拡散混合を促進していることが分かる.

1~3 周期目の分岐位置に設置した y_{1-2} , y_{2-2} および y_{3-2} 軸上における濃度分布の実験値および数値解析値を図 11 に示す. 流路の中心付近 ($0.4 < y/h < 0.6$) 以外は実験と数値解析の傾向はほぼ一致しており, y_{1-2} , y_{2-2} , y_{3-2} の順に全体的な濃度の勾配が小さくなっていることが分かる. 実験値における流路の中心付近が 0.5 よりもやや

大きな値を示すが、これはチャネル側壁面に色素が固着したためであると考えられる。また、1~3 周期目の合流位置に設置した y_{1-1} , y_{2-1} および y_{3-1} 軸上における濃度分布を図 12 に示す。 y_{1-1} は 2 液の合流直後であり、チャネルの中心付近で大きな濃度勾配がある。チャネルの急縮小・急拡大構造を通過した図 11 の y_{1-2} においてはチャネル中心の濃度勾配が小さくなる。その後液は 2 つに分岐し、再び合流するが、図 12 の y_{2-1} では y_{1-2} と異なりチャネル中心の濃度勾配が再び大きくなり、それ以外の部分の差が小さくなった。これはチャネルの急縮小・急拡大構造が濃度拡散を促進し、アイランドの上下に設置したそれぞれのチャネルで濃度が均一化して、再び合流するためであると考えられる。さらに、チャネルの中心における大きな濃度勾配は次周期のチャネル中心における急縮小・急拡大構造により拡散混合が行われる。つまりチャネルの中心付近とチャネルの上下付近は交互に混合されることで、全体が混合されている。以上のプロセスを周期的に通過することで、断面内での濃度が徐々に変化しやがてチャネル断面が均一になると混合が終了する。各周期の分岐位置断面 y_{1-2} 軸における偏差の変化を図 13 に示す。また、同時にチャネル幅の 400 μm を一定としたチャネルの数値解析結果も示す。ただし、周期番号 0 の値は合流直後の y_{1-1} 軸における偏差である。実験結果および解析結果のいずれも周期が進むにつれ断面濃度の偏差が単調に減少し、混合が進行している。それに対して、チャネル幅の 400 μm を一定とした流路は偏差の減少率が小さく、混合促進効果が小さいことが分かる。また、実験結果と数値解析結果を比較すると実験結果の方が偏差の減少率が若干小さくなっている。これは、算出した拡散係数に誤差があることと、流路中心付近の濃度が高く測定されていることが原因であると考えられる。

6. 結 言

マイクロマシニング技術を応用して、簡単な 2 次元急縮小・急拡大構造を持つ多周期型マイクロミキサーを開発した。そのデバイス特性である溶質分子の濃度拡散効果を定量的に評価する目的から、数値解析プログラムを開発し流動現象と拡散効果について考察した。その結果、主として次の結論が得られた。

- (1) 濃度拡散に関する数値解析と実験は良く一致しており、この数値解析法がマイクロミキサーの設計方法として有効であることを示した。
- (2) マイクロチャネルに急縮小・急拡大および分岐・合流構造を設けた場合、縮小部を通過後拡散の効果が

大きく現れ、混合が促進されることが明らかとなった。

- (3) チャネル中心とチャネル上下の急縮小・急拡大構造を交互に配置することで、全体を均一に混合することが可能であり、周期構造を通過するごとに、混合が進行していることが分かった。

謝 辞

本研究の一部は、日本学術振興会からの科学研究費補助金（特別研究員奨励費 16001152）、文部科学省科学研究費（No. 15201033）、（No. 14205037）および 21 世紀 COE プログラム「動的機能機械システムの数理モデルと設計論」の助成を受けた。ここに記して謝意を表する。

文 献

- (1) Manz, A., Graber, N. and Widmer, H.M., Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing, *Sensors and Actuators B*, 1(1990), 244-248.
- (2) Burns, M.A., Johnson, B.N., Brahmamandra, S.N., Handique, K., Webster, J.R., Krishnan, M., Sammarco, T.S., Man, P. M., Jones, D., Heldsinger, D., Mastrangelo, C.H. and Burke, D.T., An integrated Nanoliter DNA Analysis Device, *Science*, 282(1998), 484-487.
- (3) Yang, Z., Matsumoto, S., Goto, H., Matsumoto, M. and Maeda, R., Ultrasonic micromixer for microfluidic systems, *Sensors and Actuators A*, 93 (2001), 266-272.
- (4) Oddy, M.H., Santiago, J.G. and Mikkelsen, J.C., Electrokinetic Instability Micromixing, *Anal. Chem.* (2001), 73, 5822-5832.
- (5) Johnson, T.J., Ross, D. and Locascio, L. E., Rapid Microfluidic mixing, *Anal. Chem.*, 74 (2002), 45-51.
- (6) Liu, R.H., Stremmler, M.A., Sharp, K.V., Olsen, M.G., Santiago, J.G., Adrian, R.J., Aref, H. and Beebe, D.J., Passive mixing in a three-dimensional serpentine microchannel, *J. Microelectromechanical systems*, 9-2(2000), 190-197.
- (7) Bertsch, A., Heimfärtner, S., Cousseau, P. and Renaud, P., Static micromixers based on large-scale industrial mixer geometry, *Lab on a Chip*, 1(2001), 56-60.
- (8) Alef, H., Stirring by chaotic advection, *J. Fluid Mech.*, 143 (1984), 1-21.
- (9) Kawano, S., Shintaku, H., Kanno, I. and Kotera, H., Development of micromixer based on instability of interface between two immiscible liquids, *Proc. of μ-TAS2002* (2002), 88-90.
- (10) 新宅・川野・神野・小寺, 界面不安定性を用いたマイクロミキサーの開発, *機軸論* No.02-35, (2003), 231-232.
- (11) Kawano, S., Shintaku, H., Kanno, I. and Kotera, H., Kelvin-Helmholtz instability theory in development of microfluidic mixing system, *Proc. of MICRO SYSTEM Technologies 2003* (2003), 571-573.
- (12) Kawano, S., Flow Patterns around a Spherically Eccentric Encapsulated Liquid Drop at Intermediate Reynolds Numbers, *Comput. Fluid Dyn. J.*, 7(1998), 205-214.
- (13) Kawano, S., Yamakami, J., Kamijo, K. and Hashimoto, H., Yambe, T. and Nitta, S., Computational Design of Vibration Pumping Device for Artificial Heart, *Trans. ASME, J. Pressure Vessel Technology*, 123(2001), 525-529.
- (14) Hashimoto, H. and Kawano, S., Mass Transfer around a Moving Encapsulated Liquid Drop, *Int. J. Multiphase Flow*, 19(1993), 213-228.
- (15) Effenhauser, C.S., Bruin, G.J.M., Paulus, A. and Ehrat, M., Integrated Capillary Electrophoresis on Flexible Silicone Microdevices: Analysis of DNA Restriction Fragments and Detection of Single DNA Molecules on Microchips, *Anal. Chem.* 69 (1997), 3451-3457.
- (16) 化学大辞典編集委員会, 化学大辞典 9 (1996), 579, 共立出版
- (17) Wilke, C.R. and P. Chang, Correlation of Diffusion Coefficients in Dilute Solutions, *AI Ch E J.*, 1(1955), 264-270.
- (18) Le Bas, The Molecular Volumes of Liquid Chemical Compounds, Longmans, Green, (1915) New York.