## 〔特集〕流れを作る:風洞実験

# マイクロデバイス内の流動現象

### Flows in Microdevices

## \*日立製作所·機械研究所 長 岡 嘉 浩<sup>†</sup> Yoshihiro NAGAOKA

#### 1 はじめに

集積回路のマイクロ加工技術を利用して製作 した流路やセンサ,アクチュエータ等の微細な構 造のデバイスが提案されており,これらマイクロ デバイスを利用した製品も開発されてきている. 特にナノ或いはマイクロリットルオーダーの微量 な液体試料を取扱う化学分析や創薬の分野では, 微量液体の定量分注や異種液体の混合,分離等の 技術が必要であり,装置の小型化だけでなく試薬 消費量の低減や反応時間短縮などの観点からもマ イクロデバイスの適用が期待されている<sup>1)</sup>.

従来個々に開発されてきた要素デバイスを集 積化して, 単一の基板上で化学プロセスを実行す る,  $\mu$ -TAS (Micro Total Analysis System) ある いはLab-on-a-chipとよばれる分野が注目を集め ており、そのコア技術として、マイクロ領域での 流体の制御が重要になっている<sup>2,3)</sup>.一般に液体 試料を用いた化学プロセスでは、<br />
試料と試薬を混 合して化学反応させるが,マイクロデバイス内で はレイノルズ数が小さく乱流による混合は期待で きない. 逆に混合距離が小さいため分子拡散には 有利である。また、それぞれの要素デバイスを基 板上に集積化する場合, 各要素デバイス間での流 体の移動を実現する手段も重要である.特に送液 用チャネルの断面が小さくなると流動抵抗が大 きくなるため, 圧送はマイクロ化に不利である. 逆にガラス製のマイクロチャネル入り口にアル

コールを垂らすだけで,チャネル内を満たしてし まう毛細管流動はマイクロ化に有利な送液技術と なる.

このように流体要素をマイクロ化する際は、マ イクロ化によって顕著になる流動現象を把握し うまく利用することが重要である。特に化学プロ セスを基板上で実行する場合には、様々な流動現 象を連続して実現させなければならず、流体力学 的にみて興味深い課題が多い。本稿では化学分析 を例にマイクロデバイス内での流動の特徴を述 べる。

# 2 マイクロデバイス内での化学分析における 課題

化学分析では試料中にどのような化学物質が 存在するのか,或いはどの程度存在するのかを調 べるが,対象となる化学物質自信からでは検出に 必要な信号を得られないことが多い.そのため, 対象物質と反応し光や電気信号に変換する試薬を 試料に混合させるのが一般的である.しかし,対 象物質以外の化学物質が試料中に存在する場合, 試薬との反応を阻害したり検出時にノイズになっ たりする可能性があり,試薬と混合させる前に対 象物質を試料からあらかじめ精製するか,或いは 反応阻害物質等を除去することが望ましい.

試薬はあらかじめデバイス内に保持することは 可能であるが,試料は分析直前に分注することに なる.マイクロデバイスではナノリットルオー ダーの液を扱うため,特に定量分析では分注精度 が問題になる.基板上にマイクロサイズの要素デ バイスを集積化して流体を制御できても,マクロ

<sup>\* 〒300-0013</sup> 土浦市神立町 502

<sup>&</sup>lt;sup>†</sup> E-mail: blcnaga@merl.hitachi.co.jp

な外界とのインターフェースが実現できなければ 装置は成り立たない.目立たない研究分野ではあ るが,マイクロデバイスに液体を供給するコネク タの構造は重要な課題である<sup>4-6)</sup>.

外部からデバイスに試料を分注する際に分注精 度を確保するのが困難な場合,デバイス内部のマ イクロ構造を利用して一定の液量を高精度に取り 出すことが必要になる.荷電状態の違いを利用し てタンパク質やアミノ酸などを分離する電気泳動 チップでは,試料を導入するチャネルと分析用の チャネルを交差させ,公差部の試料のみを分析に 使用することで,1ナノリットル以下の微量液の 分注に成功している<sup>7)</sup>.

図1に電気泳動チップの概観を示す.ガラス基 板に幅100µm,深さ10µmのチャネルをエッチ ングで加工し,別のガラス基板を張り合わせるこ とで蓋をして製作している.2本のチャネルが十 字に交差しており,サブチャネルの一方のリザー バから試料を注入する.サブチャネル両端の電極 でチャネル内に電場を印加することにより電気 泳動させ,試料を交差部に導入する.次にメイン チャネルに電場を切り換えることで,交差部に導 入された試料をメインチャネル内に切出して分析 する(図2).

試料の分注が完了すると,精製等の工程を経て 試薬と混合する.いずれの工程においても試料や 試薬を流動させる必要がある.送液用のマイクロ ポンプは種々開発されており,基板上への集積化 も考慮されている<sup>8)</sup>.

チャネル断面の寸法が小さくなると壁面の影響が顕著になる.すなわち代表寸法の3乗に比 例する慣性力などの体積力に比べ,壁面でのせん 断に起因する,すなわち代表寸法の2乗に比例す る粘性力などの表面力が支配的になり,流動抵抗 が大きくなる.例えば円管内の層流においては, 流量は内径の4乗および圧力差に比例するため, 同一の流量を得るためには内径を半分にすると 16倍の圧力差が必要になる.一方マイクロデバ イスにすることで,試料や試薬消費量を大幅に低 減できるかというと必ずしもそうではない.使用



図1 電気泳動チップ



(a) t = 0 s



(b) t = 3.7 s



(c) t = 6.7 s図 2 試料の切り出し

目的にもよるが,化学分析の場合試料液量を減ら せば分析対象の化学物質量が減るので検出感度は 低下する.試料液量を低減するためには試料中の 対象物質の濃縮や,低濃度での検出手法確立が必 要となる.

マイクロ化に伴う流動抵抗の増加は、ポンプ等 で圧送する場合避けることができない.そこで表 面力等を利用したマイクロデバイス特有の送液方 法も研究されており、次章で述べる.

さて適切な送液方法により試料と試薬を流動さ せたとして、両液の混合は従来のマクロスケール での混合と同じであろうか、代表寸法の小さいマ イクロデバイス内での流動はレイノルズ数が小さ く乱流は期待できない。何らかの方法で両液を強 制的に攪拌してもすぐ安定な層流になるため. 強 制対流を利用して混合することはむずかしい. 逆 に代表寸法が小さいと分子拡散には有利である. 一般に拡散時間は距離の2乗に比例するため<sup>9)</sup>. 混合距離の短いマイクロデバイス内では,2液を 適切に接触させれば短時間での混合が期待でき る、このような考え方を適用した実例として、シ リコン基板に微細な穴(ノズル)を高密度で規則 的に加工して流路を構成し、ノズルから試薬を試 料中に吐出させることで, 試料と試薬との接触面 積を大きくかつ混合距離を短くし, 効率よく分子 拡散で混合するデバイスを水質計に適用してい  $3^{10}$ .

試料に検出用の試薬を混合する場合,その試料 はすでに精製されて,検出を阻害する物質等が除 かれていることが望ましい.例えば生化学検査な どでは血液中の殆どの化学物質が,採血後の血液 中では不安定なため,採血後すぐに遠心分離し血 清成分のみを取り出す.通常このような分離操作 は分析装置にかける前に実施するものであるが, 試料の精製段階からデバイス内で実施できれば, 分析全体での装置の小型化及び自動化が達成で きる.遠心分離は比重の違いで化学物質を分離す るものであるが,その他にもいくつか分離方法が ある.

例えば電荷密度の違いでタンパク質等の分離に 使用する電気泳動では,自由溶液中で電荷をもっ た物質が電荷密度に応じた移動度をもつため分離 することができる.溶液に代えてアガロースゲル などの支持体を用いると,電荷密度に加え分子量 などでも移動度に差が出るため, 分離性能が向上 する. このような電気泳動では、泳動方向に電圧 を印加することによるジュール熱の発生が激く、 如何に放熱するかが課題となる. ヒトゲノム解析 で用いたキャピラリー DNA シーケンサーでは、 内径数十マイクロメートルの石英ガラスキャピラ リーチューブを電気泳動用に適用し, 放熱効率を 良くして高電圧を印加し電気泳動の高速化を実 現した、これは、マイクロ化によりキャピラリー 内径の3乗に比例する熱容量(キャピラリー内の 溶液や支持体容積)に比べ.2乗に比例する放熱 面積(キャピラリー壁面積)からの放熱効果が相 対的に大きくなるためである. さらにガラスや樹 脂製の基板上にエッチングでマイクロチャネル を形成した,マイクロ電気泳動チップの研究も盛 んである.図1に示したガラス製電気泳動チップ の例では,長さ40mmの分離流路両端に約1kV の電圧を印加している。

マイクロファブリケーション技術を適用した分 離技術として,規則的な配列の突起をチャネル内 に製作し,分子拡散を利用して高分子を分離して いる例がある<sup>11,12)</sup>.これらは,突起形状を工夫 して分子の移動方向を制限し,拡散係数の違いで 各分子を分離するもので,マイクロデバイスの特 徴を活かしている.

さらに積極的に特定の化学物質のみを捕捉する 方法も使い分けている.遺伝子診断などでは血液 などの試料から核酸のみを抽出する必要があり, 細胞膜などを溶解して核酸を剥き出しにした後, シリカなどの表面に核酸のみを選択的に捕捉させ 回収している.これは,カオトロピックイオンと 呼ばれる陰イオンの高分子溶液中では,核酸が選 択的にシリカ表面に吸着することを利用したもの である<sup>13)</sup>.

図3に核酸を選択的に捕捉し抽出するためのマ イクロ抽出デバイスを示す.核酸を含む試料が抽 出デバイスに流入すると,濃縮部を通過するとき 電場の影響で負電荷をもつ核酸などは中央の電 極(正極)に集まる.その下流側の抽出部は,シ





図4 抽出部断面

リコンの突起表面が薄く酸化膜を形成しており. カオトロピックイオンの作用で核酸を吸着する. この流路は SOI (Silicon on insulator) ウエハに形 成している.図4に示すように上部のシリコンを エッチングしてそれぞれ絶縁されたシリコンの突 起を作る. その表面に酸化膜を形成することによ り、核酸を吸着できるようにする、流路の両側に は白金を蒸着し、流路内に交番電場を印加する. 交番電場により,核酸の突起への吸着,突起から の溶離を制御することができる。図5に示すよ うに,吸着時には,核酸及び負電荷をもつタンパ ク質などは共に正極側に移動し突起に接触する. 電場を反転すると, 核酸はカオトロピックイオン の作用で突起に吸着したままであるが、タンパク 質は離れて反転した正極側へと移動する。これを 繰り返せばタンパク質は下流へ流れ去り, 核酸の みが突起に結合したまま残る. 溶離時にはカオト ロピックイオンを含まない液を流して電場を印加 することにより,核酸を強制的に突起から引き離 し正極側へ移動させる. 交番電場を印加すること でこの動作を繰り返せば,核酸は確実に突起から





溶離して下流側に流され抽出される.

試料の精製および試薬との混合の後,検出工程 にうつる.マイクロ化に伴い低濃度かつ極微量液 での分析が必要で,基板上での検出になると光学 的な手法が一般的である.特に蛍光試薬を用いた 発光強度の検出は感度が高く,通常の光学顕微鏡 では直接観測することが困難な直径 2.3 nm 程度 の DNA を蛍光顕微鏡で観測することができる.

図6は図1に示した電気泳動チップ内で, DNA (Lambda DNA, ニッポンジーン)に蛍光試薬サ イバーグリーン (SYBR Green I Nucleic Acid Gel Stain, Molecular Probes 社)を結合させて電気泳 動状態を観測したものである. DNA を観測する ための蛍光試薬は種々あるが, その多くは本実験 で用いたサイバーグリーンのように DNA2 本鎖 の内部に結合(インターカレート)して蛍光発光 するものである.通常励起光を照射されても色 素自身ではあまり蛍光発光せず, インターカレー トすることで励起光に対して強い蛍光を発する. そのため DNA に結合していない蛍光試薬による ノイズは少なく, DNA のみを観測することが可



**図6** DNA の電気泳動



図7 励起光及び蛍光波長

能である. 図7に, サイバーグリーンで蛍光修 飾した DNA に 495 nm の励起光を照射したとき の, DNA からの蛍光を分光光度計で計測した結 果を示す. 520 nm 付近に蛍光発光のピークが存 在する.

最近では, 蛍光発光を用いず光熱変換効果を利 用した熱レンズ顕微鏡も報告されている<sup>14)</sup>.こ れは励起光を吸収した化学物質近傍の温度が高 くなることから, 屈折率が低下して凹レンズの働 きをし, この凹レンズ部に別の検出光を入射した ときの受光量を計測するものである.この方法で は, 単一分子の計測も報告されている.

#### 3 マイクロデバイス内での流動

第2章で述べたように,マイクロ化にともない 粘性力などの表面力が支配的になるため,差圧以 外の特に表面力を用いた送液方法が研究されている.ここでは、電気泳動チップ内での分離性能を 支配する電気浸透流と、表面張力を送液手段とし て組み合わせた遠心分析チップ内での流動につい て述べる.

#### 3.1 電気泳動チップ内での流動

図1に示した電気泳動チップは, 試料を注入す るサブチャネルと交差部に導入した試料を電気 泳動させ分離するメインチャネルで構成される. 試料の導入に先立ち緩衝溶液を両チャネル内に 満たしておく必要があるが, チャネル内が空で あれば何れかのリザーバに液を注入することで, 毛細管現象により全てのチャネルが満たされる. 続いてサブチャネルの一方のリザーバから試料を 注入する.サブチャネル両端の電極でチャネル内 に電場を印加することにより電気泳動させ, 試料 を交差部に導入する.次にメインチャネルに電場 を切り換えることで, 交差部に導入された試料を メインチャネル内に切出して分析する(図2).

観測は, ガラス基板を倒立蛍光顕微鏡のステージ上に載せ, 顕微鏡に備え付けた CCD カメラに て画像取得する.水銀ランプで励起光を照射し, バンドパスフィルタにて 495 nm 付近の波長のみ 選択する.本実験では試料として 495 nm の励起 光で 520 nm 付近の蛍光を発光する蛍光試薬フル オレセイン (Fluorescein, C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>, 和光純薬) を緩衝溶液に溶かして使用した.

フルオレセインはアルカリ性溶液中で負に帯 電するため、チャネル内に電場を印加すると正極 に移動(電気泳動)する.アルカリ性溶液として pH = 8.3 の緩衝溶液(Tris-borate EDTA buffer, Polysciences 社)をあらかじめチャネル内に満た しておき、サブチャネルの一方のリザーバにフル オレセインを注入し電気泳動させたのが、図2に 示した写真である.

電気泳動による試料の移動速度は、帯電試料に 作用する電気力が駆動力となり、試料と溶液との 間に作用する抗力とが釣り合うことで決まる.す なわちフルオレセインが電荷 q を持つ半径 a の 球であると仮定すれば,緩衝溶液に対するフルオレセインの相対的な泳動速度 V<sub>rel</sub> は以下の式で与えられる.

$$V_{rel} = \frac{qE}{6\pi\eta a} \tag{1}$$

ここに、E は電場の強さ、 $\eta$  は緩衝溶液の粘性係 数である。一方緩衝溶液も電気浸透流となって流 動するため、観測される電気泳動による移動速度  $V_{ep}$  は、緩衝溶液に対する相対的な泳動速度  $V_{rel}$ と電気浸透流の速度  $V_{osm}$  との合速度となる。

$$V_{ep} = V_{rel} + V_{osm} \tag{2}$$

電気浸透流はチャネル壁面近傍のイオンが電場 で移動するため生じる現象である.図8に示す ように,壁面近傍には固体壁面の電荷と反対符号 のイオンが局在し(固定層),その外側すなわち チャネル中央部ではイオンは拡散的に分布して いる(拡散層).電気浸透流の駆動源は固定層中 のイオンであり,電気浸透流の速度Vosm はこの 固定層と拡散層の境界(すべり面)における電位



図8 壁面近傍のイオンの局在とゼータ電位

(ゼータ電位)をζとすると定常状態においては 以下の式で与えられる<sup>15)</sup>.

$$V_{osm} = -\frac{\varepsilon \zeta E}{\eta} \tag{3}$$

ここに $\varepsilon$ は溶液の誘電率である.

本実験で使用した石英チャネルは電解溶液中で 壁面が負に帯電し,溶液中の正イオンが壁面近傍 に集まる.この正イオンが電場により正極側か ら負極側へと移動し,周囲の水分子を引きずるこ とで壁面近傍に負極へ向かう流動を発生させる. さらにチャネル内部の流体を粘性の作用で引き ずることでチャネル内全体が負極側へ流動する. したがって溶液中で負に帯電したフルオレセイン は正極に泳動するが,溶液は逆に負極へ向かう電 気浸透流となる.

図9に交差部を通過直後の電気浸透流の可視化 写真を示す.ここではpH = 4.1の緩衝溶液(1 mol/l Tris Hydrochloride, Polysciences 社)を使 用しており、このpH ではフルオレセインは殆ど



(a) t = 0.00 s



(b) t = 0.13 s



(c) t = 0.23 s



(d) t = 0.38 s図 9 電気浸透流の可視化



電離しないため,緩衝溶液の流動すなわち電気浸 透流に追従し,可視化用のマーカーになってい る.フルオレセインと緩衝溶液との境界に着目す ると,電気浸透流は正極から負極へと生じ,時間 経過とともに境界形状が変化している.すなわち チャネル壁面近傍の流体がチャネル中央の流体に 追いつく様子が分かる.

図9の(a)(b)2時刻の境界形状及び境界形状 から求めた流速分布を図10に示す.チャネル壁 面近傍で流速が大きく,イオンの移動が溶液の流 動を発生させていることに対応している.壁面近 傍の流体はチャネル内部の流体を引きずり,交差 部通過後0.2秒で流速はほぼ一様化する.

図6に示した DNA の電気泳動も, 負極側に流 動する電気浸透流に逆らって正極側に移動してい る.式(1)及び式(3)に示すように電気泳動及び 電気浸透流共に, 定常状態での移動速度は電場の 強さにのみ依存してチャネル内では一様である. このような一様な流動場においては, DNA は常 に形を変えながら,時には凝集して大きな塊と なって移動していく.

一方差圧で DNA を流動させた場合の結果を 図 11 に示す.図 11 は図 3 の抽出デバイス抽出 部での流動状態である.中央部の黒い部分はチャ





ネルを仕切る構造体で,幅が 20 μm である. DNA の長さは 16 μm であるが,蛍光発光のため実際 より大きく見える. DNA は流れ方向に伸びた状 態で流動しているのが分かる. 図 6 のように電気 泳動場では,DNA は溶液中においてブラウン運 動の作用で常に形を変化させている.しかしマ イクロチャネル内の溶液を差圧で流動させると, 壁面でのすべりなしの影響で放物型の速度分布を 持ち,DNA にせん断力が作用するため伸びた状 態で流動する<sup>16)</sup>.

#### 3.2 遠心分析チップ内での流動

近年コンパクトディスクサイズの樹脂製円板内 に流路を成形し,回転によって発生する遠心力で 試料や試薬を流動させる方式が提案されてきて いる<sup>17)</sup>.筆者らも生体試料の分析用に遠心分析 チップを開発している.特に表面張力を遠心力と 組み合わせることにより,バルブを用いないで流 動を制御するのが特長である.

図 12 から図 14 に示す遠心分析チップは, 試料 を分注した後遠心分離で比重の小さい成分のみ取 り出し, 試薬と混合した後分析に必要な成分のみ 回収し, 検出するものである.チップは PMMA (polymethyl methacrylate)で製作した.本稿では 遠心分離後の分離した試料の取り出しと, 試料液 の回収及び廃棄について, 色素溶液での流動観測 結果を述べる.

図12に試料の遠心分離と分離した試料の定量 分注の様子を示す.まず試料を分析チップの最 内周部から分注する(図12(a)).分析チップの 回転とともに試料は外周側に流動し,分離部にお







(b) 遠心分離及び (c) サイホン効果に
 毛細管流動 よる定量分注
 図 12 試料の遠心分離と定量分注

いて比重の違いで試料中の化学物質が分離する. 回転を止めると,分離した試料が毛細管内を流動 し始め液を満たす(図12(b)).再び回転させる と分離した試料はヘッド差で毛細管の出口より 流出し,毛細管出口は入り口より外周側にあるた め,サイホン効果により毛細管内の試料も全て流 出する(図12(c)).このように容器の途中から 毛細管で分岐することで,分岐部までの液をバル ブなしで定量分注することが出来る.

この後試料と複数の試薬を混合させ、最後に試 料を回収して吸光度などを検出する. 試料回収 ポートの流動状態を調べるため,図13に示すよう に色素溶液の分注量を変えて実験した.図13(b) は分注量が回収ポート容積より小さい場合で,回 転により回収ポートに流れ込んだ溶液は毛細管を



(a) 試料の分注







乗り越えることができず,回収ポートに保持されたままである.一方分注量が回収ポート容積より大きい場合は毛細管より流出し,サイホン効果によりほぼ全液が流出する(図13(c)).このよう

に液量を調整することで回収ポートに液を保持す るか或いは廃棄するかをバルブなしで選択するこ とができる.

図 13 は色素水溶液単独の場合であったが,溶液 の表面張力を小さくすることで,少ない液量でも液 の保持と廃棄を選択できる.例えば図 14 では色 素溶液にアルコールを 5%混入させて,図 14 (b) と同じ液量を分注した.回転を停止した直後は 図 13 (b)と同じ状態であったが,しばらくすると 液が毛細管を流動し完全に満たした(図 14 (a)). 再び回転するとサイホン効果によりほぼ全液が流 出した(図 14 (b)).

このように遠心力単独では径方向外向きにしか 液の流動は発生しないが,表面張力が支配的にな るマイクロチャネルを適用することで内向きへの 流動が可能となり,バルブなしで流動の切替えが 可能となる.

#### 4 おわりに

マイクロ加工技術が進歩し、様々なマイクロデ バイスが利用できるようになってきている.マ イクロ領域では寸法効果のため、マクロ領域では 見られなかった新しい現象や、無視されていた現 象が支配的になる可能性があり、単なる相似変換 で小型化を実現することはできない。マイクロ 領域での現象を理解し、その特長を活かせる適用 方法,システムを考えなければならない.本稿で は, 流体工学への適用を念頭に, 化学分析装置を 例にマイクロ領域での流動現象について述べた が,これはほんの一部にすぎない.近年マイクロ 及びナノに関する国際会議が毎月のように開催さ れ,次々に新しいアイデアが提案されており,流 体力学的に興味をそそられる課題が随所に見られ る.一人でも多くの流体研究者がマイクロ領域に 興味を持ち,新しい課題に挑戦されることを期待 したい

#### 引用文献

1) A. Manz, H. Becker (Eds.) : *Microsystem Tech*nology in Chemistry and Life Sciences, (Springer, 1999).

- D. R. Reyes, D. Iossifidis, P. A. Auroux & A. Manz : Micro Total Analysis Systems. 1. Introduction, Theory, and Technology, Analytical Chemistry 74 (2002) 2623–2636.
- P. A. Auroux, D. Iossifidis, D. R. Reyes & A. Manz : Micro Total Analysis Systems. 2. Analytical Standard Operations and Applications, Analytical Chemistry 74 (2002) 2637–2652.
- E. Meng, S. Wu & Y. C. Tai : *Micromachined Fluidic Couplers, Proc. of μ-TAS 2000* (eds. A. van den Berg, W. Olthuis & P. Bergveld), (Kluwer Academic Publishers, 2000) 41–44.
- 5) B. L. Gray, S. D. Collins & R. L. Smith : Interlocking Mechanical and Microfluidic Interconnections Fabricated by Deep Reactive Ion Etching, Proc. of μ-TAS 2001 (eds. J. M. Ramsey & A. van den Berg), (2001) 153–154.
- A. Puntambekar & C. H. Ahn : Self-Aligning Microfluidic Interconnects with Low Dead Volume, Proc. of μ-TAS 2000 (eds. A. van den Berg, W. Olthuis & P. Bergveld), (Kluwer Academic Publishers, 2000) 323–326.
- S. C. Jacobson & J. M. Ramsey : *Microfabricated Devices for Performing Capillary Electrophoresis, Handbook of Capillary Electrophoresis, 2nd ed.*, (ed. J. P. Landers), (CRC Press, 1997) 827–839.
- A. V. D. Berg & T. S. J. Lammerink : Micro Total Analysis Systems: Microfluidic Aspects, Integration Concept and Application, Microsystem Technology in Chemistry and Life Sciences (ed. A. Manz & H. Becker), (Springer, 1999) 21–49.
- L. D. Landau & E. M. Lifshitz : *Fluid Mechanics* 2nd ed., (Pergamon Press, 1987) 227–236.
- 10) 三宅 亮, 榎 英雄, 森 貞雄, 斉藤功治: コンパクト 水道水質計の開発, ながれ 21 (2002) 213-219.
- D. Ertas : Lateral Separation of Macromolecules and Polyelectrolytes in Microlithographic Arrays, Physical Review Letters 80 (1998) 1548–1551.
- 12) C. F. Chou, O. Bakajin, S. W. P. Turner, T. A. J.

Duke, S. S. Chan, E. C. Cox, H. G. Craighead & R. H. Austin : Sorting by Diffusion: An asymmetric obstacle course for continuous molecular separation, PNAS **96** (1999) 13762–13765.

- B. Vogelstein & D. Gillespie : Preparative and Analytical Purification of DNA from Agarose, PNAS 76 (1979) 615–619.
- 14) 北森武彦:熱レンズ顕微鏡,ぶんせき (1998) 847-853.
- 15) C. S. Lee : Improved Capillary Electrophoretic Separations Associated with Controlling Electroosmotic Flow, Handbook of Capillary Elec-

trophoresis, 2nd ed. (ed. J. P. Landers), (CRC Press, 1997) 717–739.

- 16) S. Matsumoto, K. Morikawa, M. Yanagida : Light Microscopic Structure of DNA in Solution Studied by the 4', 6-Diamidino-2-phenylindole Staining Method, Journal of Molecular Biology 152 (1981) 501–516.
- 17) D. C. Duffy, H. L. Gillis, J. Lin, N.F. Sheppard, Jr. & G. J. Kellogg : Microfabricated Centrifugual Microfluidic Systems: Characterization and Multiple Enzymatic Assays, Analytical Chemistry **71** (1999) 4669–4678.