

磁性粒子を利用したカオスのマイクロ混合器*

鈴木宏明^{*1}, 笠木伸英^{*2}, Ho Chih-Ming^{*3}

A Chaotic Micro-Mixer Using Magnetic Beads

Hiroaki SUZUKI^{*1}, Nobuhide KASAGI^{*2}, and Chih-Ming HO^{*3}

^{*1} The University of Tokyo, Institute of Industrial Science, Komaba 4-6-1, Meguro-ku, Tokyo 153-8505, Japan
^{*2} The University of Tokyo, Dept. Mechanical Engineering, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8656, Japan
^{*3} University of California, Los Angeles, Mechanical and Aerospace Engineering Dept., 420 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90025, USA

A MEMS-based micro mixer is developed to be integrated into a bio-molecule sorting system, in which efficient mixing of magnetic beads with target bio-molecules is crucial. The mixer consists of embedded micro-conductors, which produce a time-dependent magnetic field, and a micro channel, which guides the streams of working fluid and suspension. It is demonstrated that integrated 2-D micro conductors provide a magnetic field strong enough to attract nearby magnetic beads. Numerical simulation helps to design the arrangement of channel and embedded electrodes that can generate chaotic motion of beads. It is found that the serpentine channel geometry with the transverse electrodes is able to create the stretching and folding of material lines, which lead to chaotic mixing. Similar mixing pattern is confirmed experimentally in the chaotic mixer fabricated. The fast mixing thus achieved facilitates the attachment of beads onto the target bio-molecules.

Key Words: Chaotic Mixing, Multi-Phase Flow, Micro Channel, Magnetic Beads, μ -TAS, Lab-on-a-Chip, Cell Sorting, MEMS

1. 緒 言

MEMS(Micro-Electro-Mechanical Systems)の急速な発展に伴い,従来の生化学分析プロセスをチップ上に集積化・自動化するための開発研究が注目を集めており, μ -TAS(micro Total Analysis Systems), または Lab-on-a-Chipとよばれている⁽¹⁾⁻⁽³⁾. システムの微細化により,簡便性, 必要なサンプル・試薬量の大幅削減, 迅速な分析, 技術者の人的労力の削減, 低コストなど様々な利点が見込まれている.

生化学分析の目的・手法は多岐にわたるが, そのなかで, 生体分子混合溶液の中から特定の細胞やDNAを分離・抽出する目的で, 磁性粒子(Magnetic Beads, 図1: アビディンを塗布された磁性粒子がビオチンを塗

布された擬似生体分子に付着)が利用されている⁽⁴⁾⁽⁵⁾. これは, 通常, 直径数ミクロンのポリマー製球形粒子で, 酸化鉄など強磁性の微粉末が配合されている. これらの粒子表面に, 特定の生体分子をターゲットとした抗体をコーティングすると, 抗原抗体反応により標的の生体分子のみに選択的に付着する. それらの生体分子は, 永久磁石などの外部磁場を用いて混合溶液中から分離される. この方法は, 従来の遠心分離などの方法に比べ, サンプルに働く応力が小さく安全で, 非常に高い選択性を有する.

このような生体分子分離システムをマイクロ化・集積化する場合, 磁性粒子の混合(攪拌)が重要な課題

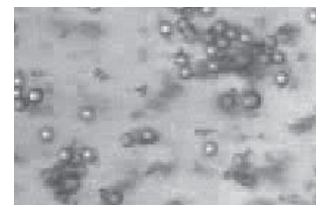


Fig. 1 Magnetic beads coated with Avidin (1 μ m, look like black clouds) are attached to the polymer particles (4 μ m, large spheres) coated with Biotin, which mimic living cells.

*原稿受付 2003年 月 日

^{*1}正員, 東京大学生産技術研究所(〒153-8505 東京都目黒区駒場4-6-1)

^{*2}フェロー, 東京大学大学院工学系研究科(〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1).

^{*3}University of California, Los Angeles, Mechanical and Aerospace Engineering Department (420 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90025, USA)
E-mail: kasagi@thtlab.t.u-tokyo.ac.jp

となる。マイクロスケールの流れ場は低レイノルズ数 ($Re < 1$) であるため、マクロスケールにおける混合促進機構である乱流やかく離が発生しない⁶⁾。従って、外力がなければ、粒子の運動はブラウン運動による分子拡散のみに支配される。このとき、拡散係数 D_{diff} は、

$$D_{diff} = \frac{\kappa T}{6\pi\mu d_p} \quad (1)$$

で表される。ここで κ はボルツマン定数、 T は絶対温度、 μ は流体の粘性係数、 d_p は粒子直径であり、 D_{diff} は d_p に反比例する。磁性粒子や生体分子などは直径 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ 程度であり、水溶性の物質に比べ分子拡散の効果が極めて小さくなるため、これらの混合を助ける機構を導入する必要がある。

本研究では、MEMS 技術を応用し、磁力を利用したカオスのマイクロ混合器の試作を行い、その混合性能の評価を行った。混合器は、シリコン基板上に、マイクロ電極およびマイクロ流路を集積化して製作した。電極群に制御信号を与えることにより変動磁場を発生させ、流路中に混入した磁性粒子を効率よく攪拌するデバイス及び手法を開発した。より効率的な攪拌を実現するために、カオス理論を用い、数値シミュレーションから混合器のデザインおよび制御信号を決定した。これにより、磁性粒子の生体分子への付着確率が大幅に改善されることが期待される。

2. 基本構造及び製作プロセス

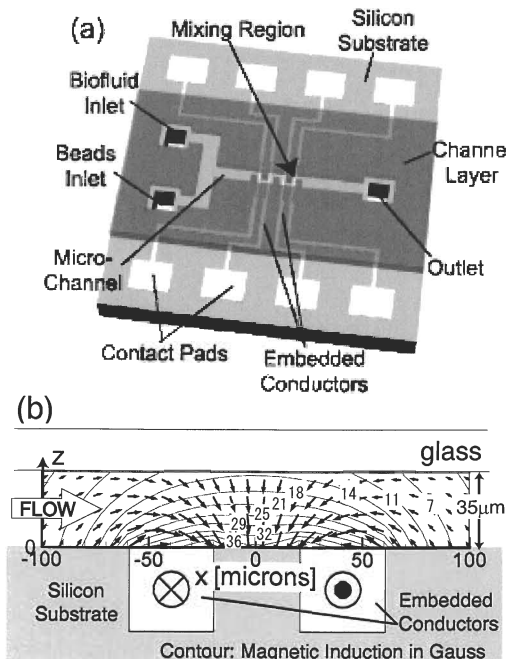


Fig. 2 Conceptual diagram of the magnetic mixer. (a) Perspective view. (b) Cross section of the mixing region along the channel.

図2(a)に、マイクロ混合器の基本構造を示す。これは、シリコン基板に埋め込まれた導線と、基板上に形成された流路から成る。流路の入口は二つあり、一方からは磁性粒子を含む溶液が、他方からは生体分子懸濁液の代わりに純水が導入され、混合部手前で合流する(本報では実際の生体分子は使用せず、変動磁場による磁性粒子の運動に注目する)。混合部に設置したマイクロ電極群に制御信号を与えることにより局所的な変動磁場を発生させ、磁性粒子の運動をカオスに導き、混合を促進する。

図2(b)に、ミキサー部分の長手方向断面図と磁場発生の基本原理を示す。図中、流れ方向を x 、基板の面に垂直な方向を z と定義した。二つの正方形は、紙面垂直方向 (y 方向、流路のスパン方向) に伸びる埋め込み型電極を表す(電極の幅、深さ、電極間距離は全て $40 \mu\text{m}$)。ベクトル場は、それぞれに対向する方向に 0.5A の電流を与えた場合に流路内(高さ $35 \mu\text{m}$) に形成される磁場を表し、ビオ・サバールの法則より数値的に求めた。マイクロスケールのデバイスでは、電極断面のスケールが、対象とする場のスケールと同程度となるため、電流の経路を線とみなすことができない。従って、計算においては、各電極断面を 40×40 の格子に分割し、各分割要素による誘導磁場のベクトルの和として求めた。図より、電極間に向かう方向の磁場が形成され、最大で 40 ガウス程度の磁場が得られることが確認できる。

磁場中に存在する磁性粒子が受ける電磁力は、

$$\mathbf{F} = (1 - N_d)\mu_0\mu_r V_p (\mathbf{H} \cdot \nabla \mathbf{H}) \quad (2)$$

Table 1 Properties of magnetic beads (Spherotech, SPHERO™ CM-10).

Diameter	1.0-1.4 [μm]
Ion Oxide Content	~ 12 [wt%]
Average Density	1.58 [g/cm^3]
Saturation Magnetization	0.46 [Tesla]
Relative Permeability	11.3

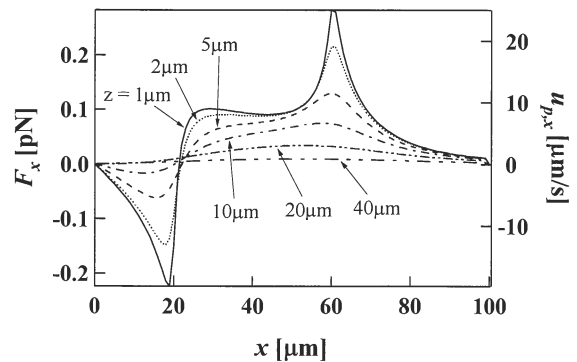


Fig. 3 Magnetic force and induced velocity on a bead with current of 0.5A .

と表される．ここで， N_d は反磁場係数(球の場合は0.33)， μ_0 は真空の透磁率， μ_r は磁性体の比透磁率， V_p は磁性体の体積を表す．また， F の体積力を受けた磁性粒子は，流体の粘性抵抗とつりあい，終端速度

$$u_p = F / 3\pi\eta d_p \quad (3)$$

に落ち着く．

表1に，本研究で使用した1.0~1.4 μm (平均直径1.2 μm)の磁性粒子(Spherotech, CM-10)の仕様を示す．磁気的性質は，VSM(試料振動型磁束計:Digital Measurement System, VSM880)を用いて測定した磁化曲線から求めた．磁性粒子は，高い飽和磁化および比透磁率を示すが，残留磁気がほぼゼロという，超常磁性⁽⁴⁾⁽⁵⁾の性質を持つことが確認された．これらのパラメータを用い，式(2)および(3)より，図2(b)に示される磁場中に投入された磁性粒子に働く電磁力および水中での終端速度を計算した．図3に，それらの x 方向成分を示す．正の値は，電極ペアの中心方向(左向き)の電磁力及び速度を表す．図より，電磁力及び終端速度の最大値は $z=1\mu\text{m}$ においてそれぞれ0.3pNと25 $\mu\text{m/s}$ であり，磁性粒子は電極ペアの内側のエッジに引き寄せられることがわかる．また，電磁力は，基板表面から離れるに従って急速に減衰する．

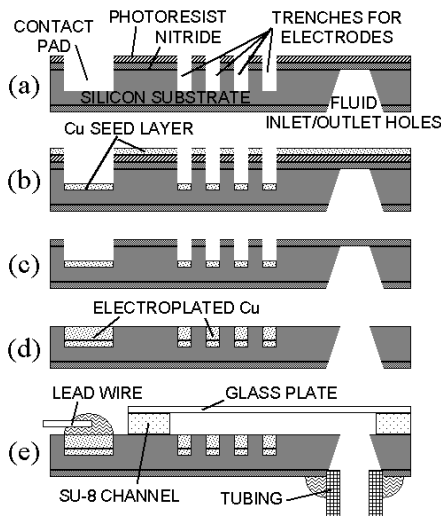


Fig. 4 Micro fabrication process.

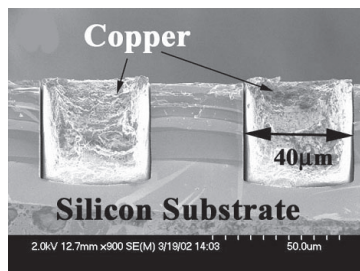


Fig. 5 SEM image of the cross section of embedded conductors.

以上のように，磁性粒子を操作するのに十分な磁場を得るためには，比較的大きな電流(0.5A程度)が必要であるため，電極の断面積を大きくとる必要がある．そこで，電極形状のパターンにエッチングされた溝の内部のみに金属の電気めっきを選択的に施し，基板内に埋め込まれた高アスペクト比の電極を製作する手法⁽⁷⁾を用いた．この方法により，電極のジュール発熱及び消費電力が抑えられ，かつ基板表面が平坦に保たれるため，その上に流路を製作することが初めて可能となった．以下に具体的な製作プロセスを示す．

本マイクロ混合デバイスは，フォトリソグラフィを基本としたマイクロ加工技術を用いて製作された(図4)．単結晶シリコンの基板を用い，はじめに裏側から流体の導入・排出口をKOHによりエッチングする．次に，表側から電極形状をパターンニングし，ICP-RIEによって垂直な溝をエッチングする(図4a)．このとき使用したフォトレジストを基板表面に残したまま，電気めっきのシード層を蒸着する(図4b)．アセトンによりレジストを除去すると，表面のシード層はリフトオフされ，溝の底の部分のみに残る(図4c)．銅の電気めっきを施すと，シード層の部分のみに堆積し，溝が銅で埋められる．その後表面を研磨し，埋め込み型電極が完成する(図4d，断面のSEM写真 図5)．その後，エポキシ系フォトレジストのSU-8を用いて流路を作製した．これは，クロスリンク後非常に安定であり，構造物として利用できる．電気的絶縁層としてシリコン酸化膜をプラズマ蒸着後，再びSU-8層を用いてカバーガラスを接着し，閉流路を完成した．最後にチュービング，はんだ付けを行ってデバイスが完成する(図4e)．

予備テストにおいて，線幅20 μm ，深さ40 μm の平行する2本の電極(電極間距離20 μm)に0.5Aの電流を与えたところ，流路を流れる水に混入された磁性粒子が電極間にトラップされることを確認した(図6a)．また，電流を停止すると，粒子群はリリースされ，再び流れ始める(図6b)．これより，本デバイスにおいて，粒子を操作するのに十分な電磁力が得られることが明らかとなった．

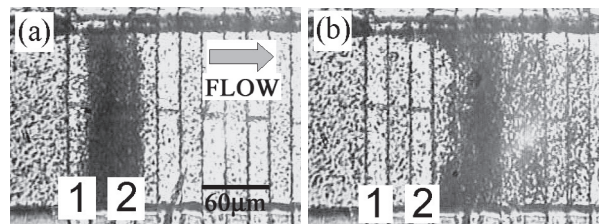


Fig. 6 Microscopic images. (a) Magnetic beads are trapped when the current is applied to the first two conductors. (b) Beads are released when the current is turned off.

3. カオス混合の数値シミュレーション

混合器の流路形状とマイクロ電極の配置を決定するにあたり、カオス混合⁽⁸⁾⁽⁹⁾の概念を導入した。層流粘性流れにおけるカオスとは、ラグランジュ的に流れ場を見たとき、初期に近傍に位置する二要素間の距離が、時間と共に指数的に増大する系として定義される (Lagrangian Chaos)。要素の引き伸ばし・折り畳みのメカニズムが内在する系では、界面の面積が指数的に増大し、カオス混合が得られる。二次元定常流はカオス的にはなりえないが、二次元周期流または非定常流、三次元流はカオスになる可能性がある。

粒子を操作する外力として、圧力変動や静電力、誘電力などを使用する場合は、引力および斥力の両方を発生することが可能となる。従って、流路にサイドキャピティなど設置し、(流体)粒子を、低速流および高速流領域間で往復させることにより、キャピティのコーナーを鞍点として近接する2粒子が全く異なった軌跡を描く⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾(図7a)。この特徴は初期値鋭敏性と呼ばれ⁽¹²⁾、カオスの特徴である。しかし、電磁力を利用した場合、粒子に誘起される力は引力のみであり、斥力は得られない。従って、低速領域に引き寄せられた粒子はそこに滞留し、高速領域に戻すことができない(図7b)。

この問題を解決するため、本研究では、図8に示される蛇行流路および垂直配列の電極を考案した。図は混合部の1ユニットを示し、x方向に繰り返される。ベクトルは蛇行流路中の定常速度場を、4本の長方形(灰色の部分1~4)は電極を表す。ここで、流路幅 H は $160\mu\text{m}$ 、ユニット長さ L は $320\mu\text{m}$ 、入口平均流速 V は $80\mu\text{m/s}$ とした。このとき流路幅で定義されるレイノルズ数は 1.3×10^{-2} である。

図9に、各電極に与える制御信号(位相シフト信号)を表す。例えば、位相(iv)では、電極3および4に対向する電流が印加され、流路中に混入された磁性粒子はそれらの内側に引き寄せられる(図8, 矢印)。一方、

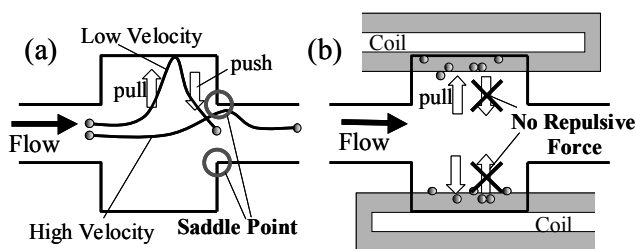


Fig. 7 (a) Strategy of creating stretching and folding when both attractive and repulsive forces are available. (b) Particles will be stuck in the low velocity region without repulsive force.

位相(iii)では電極2および3に電流が印加され、低速領域に滞留している粒子が再び高速領域に戻される(矢印)。このように電流を与える電極のペアを順次シフトしていくことにより、擬似的な引力・斥力を得る。

図9のデザインの混合器内における粒子の運動を調べるため、数値シミュレーションをone-way coupling法により行い、粒子群の軌跡を求めた。MEMSでは、主に薄膜プロセスを用いるため、平面内の次元に対して厚みが極めて小さい(例、図2b)。そこで本研究では、近似的に、粒子運動を二次元断面に限定して軌跡を求めた。鉛直方向に働く重力は、電磁力に比べ3桁小さいため、無視できる。

具体的には、はじめに、有限体積法に基づく商用CFDコード(CFDRC⁽¹³⁾)を用いて、チャンネル内の定常流れ場を中心差分法によりを解いた(格子数 80×40 、図8中のベクトル場)。その後、流れ場中に投入された粒子の軌跡を、 x - y 平面内における流体の粘性抵抗と磁力による誘起速度

$$\mathbf{u}_p = \mathbf{v}_f(\mathbf{x}) + \mathbf{F}(\mathbf{x}, t) / 3\pi\mu d_p \quad (4)$$

をラグランジュ的に積分し、軌跡を得た。ここで、 $\mathbf{v}_f(\mathbf{x})$ は流体の定常速度場を表す。本研究で用いた粒子の緩和時間は $\tau_p \sim 10^{-7}$ [s]であり、流れ場の時間スケール(~ 1 s)に対して非常に小さい。従って、粒子は遅れなく流体運動と磁力に追従するとみなすことができ、(4)式が成立する(u_p に対する誤差の割合は τ_p のオーダーとなる⁽¹⁴⁾)。流体の定常速度場及び磁力は、 $z=5\mu\text{m}$ における値を用いた。なお、格子解像度及び時間刻みは十分

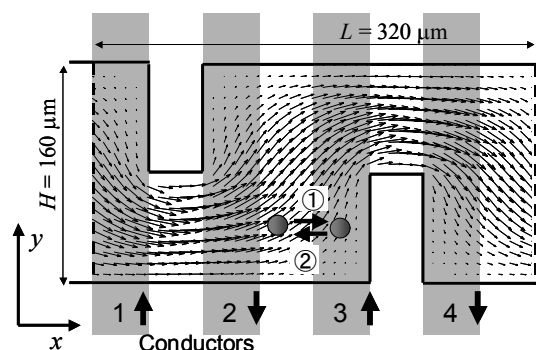


Fig. 8 Serpentine channel and transverse electrode configuration.

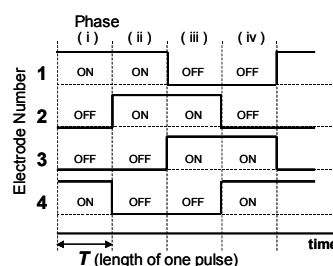


Fig. 9 Phase shift control signal.

であることを確認している。電磁力は、ビオ・サバルの式及び(2)式から求めた。

粒子群を12秒間(粒子が流路を約6ユニット通過する時間に相当)追跡した結果を図10に示す。図中赤と青の長方形は初期条件を表し、それぞれ7800個の粒子が格子状に配置されている。磁力を与えない場合は粒子に働く力が流体の粘性抵抗のみであり、粒子は流線に完全追従するため、色の異なる粒子群の混合は起こらない(図10a)。一方、位相シフト信号を与えた場合(駆動周波数 $1/T=4\text{Hz}$, 対応するストローハル数 $St=fH/V=8.3$, 磁力による誘起速度の x 方向成分の最大値と流体のバルク平均流速の比 $u_{p,max}/V=1.0$), 粒子群の引き伸ばし・折り畳みが繰り返し発生し、赤と青の粒子群は層状に重なり、カオス的なパターンを形成する(図10b)。

図11に、引き伸ばし・折り畳み発生メカニズムを示す。図11(1)では、電極1および2に電流が印加され、それらの中心方向に向かう速度が磁性粒子に誘起される(同図中の小矢印)。このとき、流路中心付近では流速が大きいので、粒子群は流され続けるが(図11-2, 矢

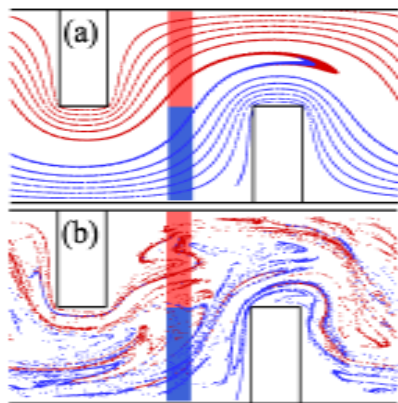


Fig. 10 Deformation of a lump of magnetic beads. (a) Without and (b) with phase shift signal.

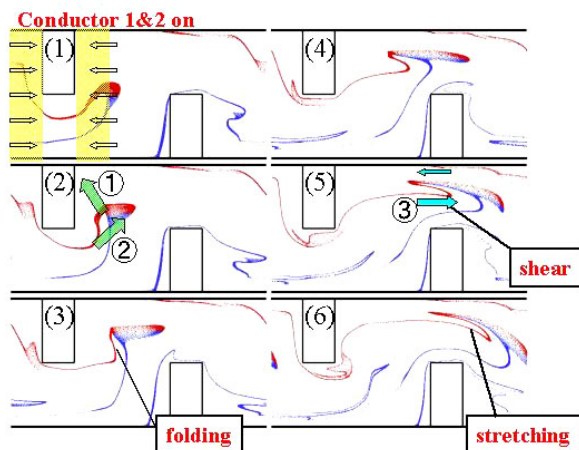


Fig. 11 Dominant mechanism to create stretching and folding.

印)より障害物背面に近い低速領域に位置する粒子群は、磁力が卓越するため、流路のコーナー部分に引き寄せられる(同図, 矢印)。その結果、粒子群の引き伸ばしが起こる(図11-3)。電流が停止し、粒子群が下流に輸送されると、流れ場のせん断(図11-5, 矢印)によって馬蹄形に折り曲げられる(図11-5,6)。以上のプロセスが繰り返し行われることにより、層の数は 2^n (n : 折り畳み回数)で増加し、短い時間で良好な混合が得られる。

粒子群のカオス的挙動を定量評価するため、リアプノフ指数を計算した。これは、初期の微小差異の指数的乖離度を表し、次式で定義される⁽⁸⁾⁽¹⁵⁾

$$\sigma = \lim_{t \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{t} \ln \left(\frac{|dx(t)|}{|dx(0)|} \right) \right]. \quad (5)$$

ここで、 t は時間を表し、 $|x(0)|$ および $|x(t)|$ は初期および時刻 t における2粒子間距離である。 σ が正の値をとれば、粒子間距離は $|dx(t)| \approx |dx(0)| \exp(\sigma t)$ で表されるように指数的に増加する。これは系がカオス的であるための必要条件である。 σ は厳密には位相空間の次元をもつスペクトルとして定義されるが、実用的には伸張率が最大となる成分のみを求めればよい(最大リアプノフ指数)⁽¹⁵⁾。

図12に、制御信号の周波数(ストローハル数)を変化させた場合の最大リアプノフ指数を示す。計算アル

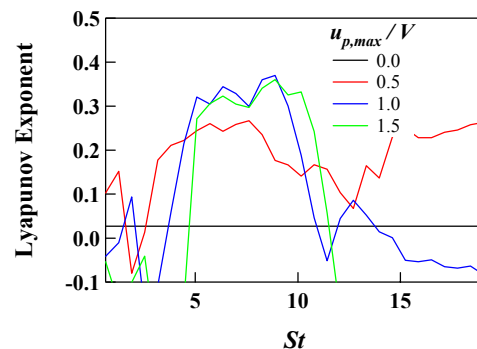


Fig. 12 Frequency dependence of Lyapunov exponent.

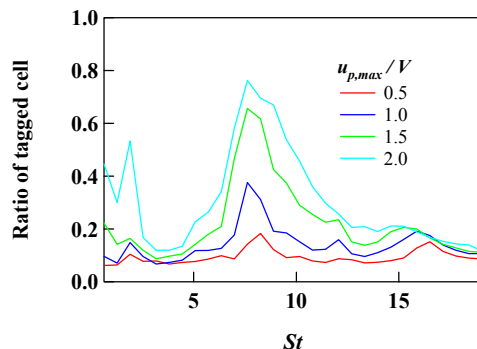


Fig. 13 Frequency dependence of the ratio of tagged cells.

ゴリズムは、Wolfの方法⁽¹⁵⁾を用いた。水平な実線は電磁力を与えない場合の値であるが、2次元の層流状態は非カオスであるため、ほぼ0に近い値となる。一方、位相シフト信号を与えた場合、広い電磁力の範囲において $(0.5 < u_{p,max}/V < 1.5)$, $St \sim 8$ の近辺で0.3~0.4のピークをとる。この周波数領域では粒子群が図10(b)に示されるようなカオスの挙動を示す。ローレンツアトラクタやレスラーアトラクタなどの代表的なカオス系では、リアプノフ指数は0.1~1.5程度の値をとるため⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾、本システムもカオス的であるということがいえる。最適値よりも低い周波数域($St < 5.0$)では、粒子群がひとつの電極のペアに対して長時間引き寄せられるため、電極のエッジや障害物側壁に堆積する時間が長くなる。逆に高周波数域($St > 10.0$)では、流線をまたぐ方向に移流する時間が短く、大局的な混合が得られない。

リアプノフ指数が $St \sim 8$ 前後で正の値をとることから、磁性粒子の運動がカオスとなることが確かめられた。このとき、磁性粒子が生体分子に付着する確率を求めるシミュレーションを行った。初期条件として、流路の中心を通過する流線を境界線とし、上半分に200個の細胞を想定した磁力に反応しない粒子(直径 $10\mu\text{m}$)を、下半分に1340個の磁性粒子(直径 $1\mu\text{m}$)を格子状に均等に配置した。シミュレーション中、磁性粒子のみ変動磁場による攪拌を受けるが、このとき磁性粒子と非磁性粒子の中心間距離がそれぞれの半径の和よりも小さくなったときに付着したとみなし、その磁性粒子を消す計算を行った。このときの、全非磁性粒子数に対する、磁性粒子が付着したものの割合を図13に示す(積分時間は12秒間)。 $St \sim 8$ にピークを持ち、 $u_{p,max}/V = 1.0$ において40%、 $u_{p,max}/V = 1.5$ において60%以上の収率が得られ、リアプノフ指数との相関が高いことが確認できる。

4. 可視化実験

上記のシミュレーションで予測されたカオスの混合

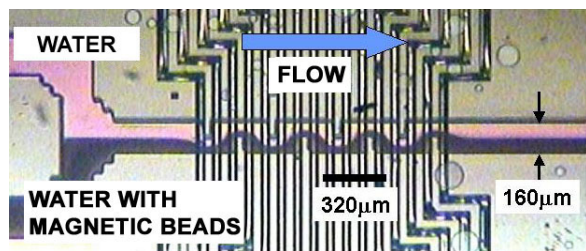


Fig. 14 Fabricated magnetic micro-mixer with a serpentine shaped channel. Magnetic beads do not mix without external disturbance.

過程を実証するため、蛇行流路を持つマイクロ混合器を試作した(図14)。本デバイスでは、図8に示されるユニットが流れ方向に4回繰り返される。サイズは、数値計算と同様、ユニット長さが $320\mu\text{m}$ 、流路幅が $160\mu\text{m}$ で、流路深さ $35\mu\text{m}$ 、電極幅と電極間距離はともに $40\mu\text{m}$ である。図中、流路の下半分には磁性粒子を含む純水が、上半分には何も含まない純水が並行に流れている。ここで、バルク流量は $100\text{nL}/\text{min}$ 、磁性粒子の体積濃度は1.7%である。図にみられるように、磁力による擾乱がない場合は、粒子拡散は全く起こらず、粒子群の境

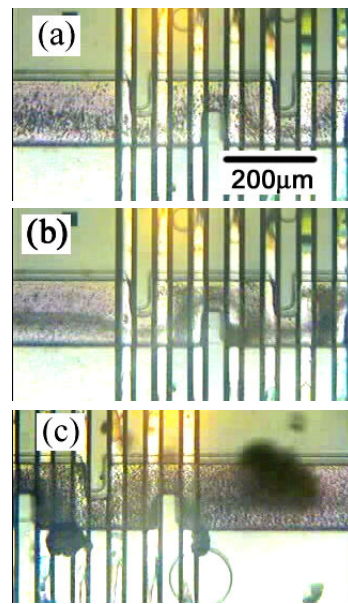


Fig. 15 (a) No magnetic force is applied. (b) Mixing pattern when phase shift signal is applied. (c) Magnetic beads spread all over the channel at the downstream.

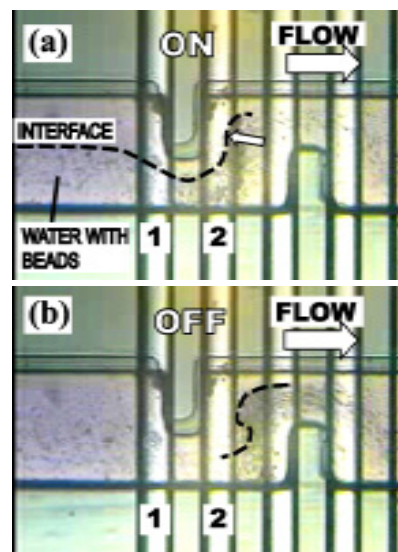


Fig. 16 (a) Stretching and (b) folding pattern is observed when a pair of electrodes is turned on.

界面が下流に至るまで明瞭に観察される。

位相シフト信号を与えた場合の、混合過程の様子を図 15 に示す。図 15(a) は、電磁力が与えられる前の様子を示し、流路の下半分において粒子密度が高くなっている。位相シフト信号が与えられると、粒子群は流路全域で繰り返し引き伸ばし・折り畳みの作用を受け、図 15(b) に示されるような複雑なパターンを示しつつ攪拌される。このとき、下流では、磁性粒子は流路全体に均一に広がり、良好な混合状態が得られる様子が確認される(図 15c)。

数値シミュレーションで予測された混合パターン(図 11)と比較するため、電極の 1 と 2 に電流が印加された場合に注目する(図 16)。電流が印加されると、電極のペアの内側に向かう方向に電磁力が誘起されるため、流路中心付近に位置する粒子群は図 16(a) 中の矢印に示される方向に輸送される。結果的に、電極の右側のエッジ周辺に磁性粒子が集まる。電流が止まると、粒子群はリリースされ、下流の障害物がある高せん断領域で界面が折り畳まれる(図 16b)。図 16(a) と (b) にみられる粒子群のパターンは、それぞれ図 11 の (2) および (5) に対応しており、製作された流路中でもシミュレーションと同様のカオス的な混合が実現されていることが確認できる。

5. まとめ

磁性粒子をマイクロ流路中において効率的に攪拌する目的で、マイクロ加工技術を用いて、埋め込み型マイクロ電極とマイクロ流路を集積化した混合デバイスを設計・製作した。マイクロ電極によって発生する局所的変動磁場によって、磁性粒子を操作するのに十分な磁力が得られることを示した。本デバイスの基本構造は、混合器だけでなく、磁性を有する粒子などの操作、位置決めなどの他の目的にも応用可能である。

2次元の数値シミュレーションを行い、カオス理論に基づいた新しい混合手法を提案した。すなわち、2次元蛇行流路と位相シフト信号の組み合わせにより、粒子群が引き伸ばし・折り畳みのパターンを示し、リアプノフ指数が正となることを示した。このとき、磁性粒子の生体分子への付着確率が大幅に増加することを示した。

上記のデザインに従って製作されたマイクロ混合デバイスにおいても、シミュレーションと同様な混合パターンが観察され、カオス的な混合過程が達成されることを確認した。カオス理論に基づく本混合手法は、電磁力だけでなく、静電力や誘電力など他の制御外力を利用するデバイスにも応用可能であり、汎用性の高いものである。

本研究は、科学研究費補助金基盤研究(S)(No.15106004)により援助を受けた。また、著者の一人(鈴木宏明)は、日本学術振興会特別研究員(平成12~14年度)の助成金を受けた。デバイスの製作は、主に DARPA/MTO の援助によりカリフォルニア大学ロサンゼルス校において行われた。記して謝意を表す。

文 献

- (1) Manz, A., Graber, N., and Widmer, H. M., Miniaturized Total Chemical Analysis Systems: a Novel Concept for Chemical Sensing, *Sens. Actuators B1* (1990), 244-248.
- (2) Burns, M. A., Johnson, B. N., Brahmasandra, 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 Magazine*, 282 (1998), 484-487.
- (3) Oki, A., Adachi, S., Takamura, Y., Ishihara, K., Ogawa, H., Ito, Y., Ichiki, T., and Horiike, Y., Electroosmosis Injection of Blood Serum into Biocompatible Microcapillary Chip Fabricated on Quartz Plate, *Electroosmosis*, 22 (2001), 341-347.
- (4) Sinclair, B., To Bead or Not to Bead: Applications of Magnetic Bead Technology, *The Scientist* 12(13) (1998), 17-20.
- (5) Šafářik, I and Šafářiková, M., Use of Magnetic Techniques for the Isolation of Cells, *J. Chromatography B*, 722 (1999), 33-53.
- (6) Ho, C. M., Fluidics: The Link Between Micro and Nano Science and Technologies, *IEEE Proc. Int. Conf. MEMS'01* (2001), 375-384.
- (7) Suzuki, H. and Ho, C. M., A Magnetic Force Driven Chaotic Micro-Mixer, *IEEE Proc. Int. Conf. MEMS'02* (2002), 40-43.
- (8) Ottino, J. M., *The Kinematics of Mixing: Stretching, Chaos, and Transport*, (1989), Cambridge University Press.
- (9) Ottino, J. M., *Mixing, Chaotic Advection, and Turbulence*, *Ann. Rev. Fluid Mech.* (1990), 207-253.
- (10) Lee, Y. K., Deval, J., Tabeling, P. and Ho, C. M., Chaotic Mixing in Electrokinetically and Pressure Driven Micro Flows, *IEEE Proc. Int. Conf. MEMS'01* (2001), 483-486.
- (11) Deval, J., Tabeling, P. and Ho, C. M., A Dielectrophoretic Chaotic Mixer, *IEEE Proc. Int. Conf. MEMS'02* (2002), 36-39.
- (12) 青木統夫, 力学系・カオス, (1996), 共立出版。
- (13) CFD Research Corporation, *CFD-ACE+ User Manual*, CFD Research Corporation, 2002.
- (14) 鈴木宏明, 東京大学博士論文, (2003)。
- (15) Wolf, A., Swift, J. B., Swinney, H. L., and Vastano, J. A., Determining Lyapunov Exponents from a Time Series, *Physica 16D* (1985), 285-317.
- (16) Sato, S., Sano, M., and Sawada, Y., Practical Methods of Measuring the Generalized Dimension and the Largest Lyapunov Exponent in High Dimensional Chaotic Systems, *Prog. Theor. Phys.*, 77(1) (1987), 1-5.