

MICRO/NANOFLUIDIC COMPUTING

マイクロ/ナノ流体コンピューティング

David W.M. Marr and Toshinori Munakata

流体に基づく計算（コンピューティング）によって
マイクロ規模システムに円滑に移行できるようになるだろう

マイクロ/ナノ流体コンピューティングとは、小規模の流体基板の上に組み込まれた特殊目的の計算パラダイムであり、その微小サイズゆえに、数多くの利点があり、生物医学 (biomedicine) や宇宙工学などといった分野での応用の可能性が考えられる。マイクロ流体コンピューティングの主たる目標は、マイクロ流体固有の利点に計算能力を組み合わせ、そのような応用技術の機能を高めることである。マイクロ流体コンピューティングはこれまでのシリコンベース技術に取って代わることが目的ではないが、それによる計算素子、例えば、論理演算のための論理ゲート、算術演算のための加算器、情報格納のためのメモリ、といった計算素子がこれまで作製されてきた。今日までに、これらの多くがマイクロ規模で製造されてきた（それゆえ、「マイクロ/ナノ流体」ではなく「マイクロ流体」という言葉を用いる。）のだが、応用技術の発達によって、多くのものがさらにナノ流体サイズまで微細化する可能性がある。

マイクロ流体工学 (Microfluidics)

1990年頃に始まって以来、マイクロ流体デバイスには、マイクロ規模での流体の制御に用いられており、マクロ規模では実現できない以下のような利点を提供している[1,7-9,11].

1. 極微量で、分析や合成には十分であ

る。例えば、高さと幅がマクロ規模で 1,000 倍小さいチャネル（例えば、 $1\mu\text{m}$ 対 1mm ）は体積にすると、 10^6 倍小さくなり、その結果、高価で入手困難な物質、あるいは有害物質に対してそのような技術は有用となる。

2. 個々の細胞や分子の大きさに近い。その結果、マイクロ流体工学によって、例えば、個々の細胞や DNA 分子を操作できる可能性がより高くなっている。

3. ラボオンチップ (lab-on-a-chip)。大きさが小さいため、高デバイス密度が実現可能である。数百あるいは数千のチャネルとバルブを小平面の表面上に配置することができ、その結果、同時並列で複雑な解析が可能になる。これは計算機の集積回路に類似しており、そこでは多くの回路が小さなシリコン基板上に集積され、高度の並列処理のお陰で全体処理時間がより高速化される。

4. 個々の分析と合成の処理時間は典型的には、同等のマクロ規模処理よりもはるかに短い。というのは、熱や質量の移動、化学/生物学的反応が格段に短い長さで生じるからである。

5. 上記 3, 4 項により、分析合成が、集中検査室ではなく現場で行うことができる。

6. 製造法は従来のシリコンベースの技術を基礎としており、その結果、操作技術は比較的容易に習得できる。

マイクロ流体工学と計算機能を組み合わせることで
マイクロ流体コンピューティングは両者の利点を同時に
受け継ぐことを目的としている。

マイクロ/ナノ流体コンピューティングの最近の発展

マイクロ流体工学と計算機能を組み合わせることで、マイクロ流体コンピューティングは両者の利点を同時に受け継ぐことを目的としている。しかし、流体システムをマクロ規模で論理に使うことは、新しいものではない。かつて競争相手であった電子デバイスがマイクロ規模へ、さらに、ナノ規模へとスケールダウンしていくとともに、このマクロ規模の流体システムアプローチは衰退した。初期段階のデバイスは比較的大きいサイズで出現する乱流における利点を取り入れる形で設計されていた。しかし、マイクロ規模の流れでは、乱流が出現しない場合（流れが層流のような場合）には粘性効果が支配的なので、マイクロ流体論理は異なる技術を用いなければならない。この考えに焦点を絞ると、今まで異なる原理に基づいた種々の計算素子が実装されてきたが、それらに共通する特性は、マイクロチャンネル中の流体を操作する必要性である。この点を除けば、各実装はそれぞれが他のものとは違った独特のものである。以下に例を挙げる。

電気化学反応による論理ゲート。 テキサス A&M 大学の Richard Rooks のグループは OR と NAND ゲートを開発した。これはダイオードやトランジスタといった固体素子 (solid-state) のものに類似しており、電気化学反応を基礎としている。このアプローチは、マイクロ流体工学を、必要な試薬の補給手段として活用しており、それ自身が論理演算を実行する手段として直接活用しているわけではない[12]。

相対抵抗による論理ゲート。 我々は液体の流れによる相対抵抗を基にしたマイクロ流体デバイスで、NOT, AND, OR, NAND といった基本論理ゲートを実装した[10]。このアプローチは、純粋に流体工学のものであり、余分の電氣的制御を必要としないため、比較的単純で安価であり用途も多い。この実装の独自の特徴の1つが、数多くの論理ゲートが同一ユニット中で同時に実現できるということである。このことによって、特定の応用に応じて所望のゲートを柔軟に選択できるだけでなく、これらのゲートのいくつかを組み合わせることで合成演算へと展開することもで

きる。例えば、半加算器は XOR ゲートによって有効ビットを、AND ゲートによって桁上がりビットを表現することで実装できる。

ナノ流体トランジスタ。 カリフォルニア大学の Arun Majumdar と Peidong Yang のチームが、水を満たしたナノ規模チャンネルを通るイオンの動きを制御できるナノ流体「トランジスタ」を作成した。ここでは、チャンネル群は 35nm 離れた SiO₂ 基板の間に作られており、塩化カリウム溶液で満たされている。チャンネルを横切って電圧をかけることで、カリウムイオンの流れを止める。このアプローチは基本的には、ナノ流体工学とシリコンベース計算のハイブリッド型システムである。計算は従来型のチップで行うものの、演算は流体システムで行う。イオンの流れが存在する時、“ON”を表し、流れがない時“OFF”を表すとすると、チャンネル中のゲートにかかる電圧によって制御されるナノ流体トランジスタとなる。これらのスイッチの組み合わせによって、将来、論理ゲートやメモリが実現できるだろう。もちろん、集積化 (integration) という問題は引き続き議論していかなければならない。それにもかかわらず本アプローチは、可動パーツやバルブ、ポンプ、ミキサーがないため、そのような部品を必要とするものより簡単である[5]。さらに、イオン輸送制御からより大きいタンパク質といったマクロ規模分子の制御へと展開が可能である[4]。

メモリ。 流体ベースの論理ゲートは、将来の流体コンピューティングを可能にする基本的要素であるが、論理ゲートに基づかないメモリなどの補助的構成要素は流体コンピューティングをより現実的なものにさせる。スタンフォード大学の Stephen Quake のグループが粘弾性の重合体の溶液を利用したマイクロ流体に基づくメモリを開発した。固体部品の機能を模倣して、流体の粘弾性の非線形性の利点を取り入れることで流量安定化器 (flux stabilizer) と双安定フリップフロップの両方を実証した[2]。さらに、大規模のマイクロ流体バルブ技術を用いて記憶装置も実証している[3]。

泡による論理。 近年、マサチューセッツ工科大学の Manu Prakash と Neil Gershenfeld はマイクロ流体チャンネル内で泡を用いることで AND や OR, NOT の論理ゲートを実装し

た[6]. 個々の泡の到着に対して適切なチャネル配置と遅延時間 (ms のオーダー) を用いることで, 論理ゲートを実現でき, これは, カスケード接続 (cascading) 可能かつスケラブルな計算スキームへとつながって行こう.

基本特性と応用

流体コンピューティングは各システムがそれぞれ顕著に異なる方法で実装されているものの, 共通する特性がいくつかある. 流体コンピューティングの速度は 1 秒から 1 ミリ秒程度であり, シリコンベースのものよりずっと遅い. それゆえに, このアプローチはこれまでの従来型計算機に取って代わるものではない. むしろ, マイクロ流体コンピューティングは, デバイスの他の主要な機能に計算機能を直接組み込むといったマイクロ技術を向上させることにある. 従って, 集積化されたマイクロシステムにおける情報転送や処理に対して効率と正確さを向上させることが目標となる. 代替案として, マイクロ流体システムを計算用の従来型計算機と接続することもある (流体シリコンのハイブリッド型環境). このシステムでは, データが測定され, 計算機に入力され, 計算が実行され, 出力がシステムへと返送される. 流体独立型かハイブリッド型か, どちらのアプローチがよいかは多くの要因に依存している. 独立型アプローチは, 情報転送, コスト, 空間の要求条件で優れている. 一方, ハイブリッド型アプローチは, 大規模あるいは複雑な計算のどちらか, あるいは両方である場合に選択され得ることになる.

マイクロ流体コンピューティングに関連した基本型演算には以下のことが含まれる: 流体内での物理的/化学的/生物学的特性の特定 (特定の分子やガン細胞の発見といったもの), 特定結果に基づいた論理計算や算術計算, 中間データの格納や取り出し, 最終結果に基づいた処置の実行 (例えば, 流れの混合や薬品投与), 外部システムとのインタフェースなどが挙げられる. マイクロ流体コンピューティング分野はまだ極めて新しく, 将来個々の技術要素について比較的単純なものから始めて, 次第により複雑なものの検討に進んでいくものと考えられる. これらは並列度が低く, 単純な論理演算を含むであろう. 例

えば, マイクロ流体処理の間に, ある化学的, 生物学的な成分の存在, 物理量が $x > x^*$ のようにある閾値を超える, といった途中経過を得ることがある. これらを論理値 $A=1$ で表現しよう. 更なる論理値 B, C が与えられ, それらを基に処置 D をとるとしよう. 例えば, $D=1$ は, ある化学薬品の投与を表現し, $D=0$ は非投与を表現する. D は A や B, C の複合論理表現として表現できよう. すなわち, “if ($A=1$ AND $B=1$ AND $C=1$) OR ($A=1$ AND at least one of B OR $C=1$) then, NOT D ” といった具合である. この形式の論理式は, ブール代数で簡略化した後, マイクロ流体論理で実装できる. 他の新しい計算パラダイム同様, アーキテクチャ設計やアルゴリズム開発が, これらの演算がより大規模になるにつれて, より重要な役割を果たすことになる. いくつかの実装で解決する必要がある共通の技術的課題の 1 つは, マイクロ流体集積回路のカスケード接続である.

マイクロ流体コンピューティングによる応用には次のようなものがある.

- 血液検査. ごく微量のサンプルを必要とし, それを使って並列処理で多目的自動分析ができ, しかも結果がすぐに出せる. 現在の試験管規模の分析は時代遅れとなるであろう.
- 薬品/薬物の開発と検査. いずれの分析にもごく少量だけ十分であり, それゆえに, 高価なサンプルであってもコスト効率が高い. 有害サンプルは小さいリスクで扱うことができる. 数百の検査を並行して行うことができ, 開発時間が短縮されるだろう.

文献

1. Beede, D. J. et al. Functional hydrogel structures for autonomous flow control inside microfluidic channels. *Nature* 404 (2000), 588-590.
2. Groisman, A., Enzelberger, M., and Quake, S.R. Microfluidic memory and control devices. *Science* 300 (2003), 955-958
3. Groisman, A. and Quake, S.R. A microfluidic rectifier: Anisotropic flow resistance at low Reynolds numbers.

- Physical Review Letters* 92, 094501 (Mar. 5, 2004).
4. Karnik, R., Castelino, K., and Majumdar, A. Field-effect control of protein transport in a nanofluidic transistor circuit. *Applied Physics Letters* 88, 123114 (2006).
 5. Karnik, R. et al. Electrostatic control of ions and molecules in nanofluidic transistors. *Nano Letters* 5, 5 (May 11, 2005), 943-948.
 6. Prakash, M. and Gershenfeld, N. Microfluidic bubble logic. *Science* 315 (2007), 832-835
 7. Rosamund, D. et al. Insight: Lab on a chip. *Nature* 442, 7101(2006), 367-418
 8. Terray, A., Oakey, J. and Marr, D.W.M. Microfluidic control using colloidal devices. *Science* 296 (2002), 1841-1844.
 9. Unger, M.A. et al. Monolithic micro-fabricated valves and pumps by multilayer soft lithography. *Science* 288 (2000), 113-116.
 10. Vestad, T., Marr, D.W.M., and Munakata, T. Flow resistance for microfluidic logic operations. *Applied Physics Letters* 84, 25 (June 21, 2004), 5074-5075.
 11. Whitesides, G.M. and Stroock, A.D. Flexible methods for micro fluidics. *Physics Today* 54, 6 (2001), 43-48.
 12. Zhan, W. and Crooks, R.M. Microelectrochemical logic circuits. *J. Am. Chem. Soc.* 125, (2003), 9934-9935.

David W.M. Marr (dmarr@mines.edu)

はコロラドスクールオブマイنز、工業化学部の教授である。

Toshinori Munakata (宗像 俊則, t.munakata@csuohio.edu)はクリーブランド州立大学計算機情報科学部の教授である。

訳：杉谷知昭（京都大学・工学研究科）