

博士学位論文審査要旨

2016年2月17日

論文題目: Studies on Construction of the Capillary Chromatography Based on Specific Fluidic Behavior of Mixed Solvent Solution in Microspace and Consideration of the Fluidic Behavior

(微小空間における溶媒混合溶液の特異的流体挙動を応用したキャピラリークロマトグラフィーの構築とその流体挙動の解明に関する研究)

学位申請者: 藤永 慧

審査委員:

主査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 塚越 一彦

副査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 松本 道明

副査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 水島 二郎

要 旨:

本学位論文は、微小空間における溶媒混合溶液の特異的流体挙動を応用したキャピラリークロマトグラフィーの構築とその流体挙動の解明に関する研究である。マイクロ空間における溶媒の流体挙動は、溶質の分離、拡散、反応に関連しており、特に新たなマイクロ流体挙動の開発は μ -TASやLab-on-chipの研究領域における重要な研究課題である。当該研究室では、特殊な混合溶液が、マイクロ空間で創出する特異的な流体挙動についての研究が行われており、この現象を管径方向分配現象(Tube Radial Distribution Phenomenon; TRDP)と呼んでいる。提出者は、TRDPを応用したクロマトグラフィー(TRDC)に関する研究として、溶液を送液する流路条件および送液する溶液の組成の影響を調べることでTRDCによる分離性能の改善及び最適条件の検討を行った。また、これまで分離がなされていなかった金属イオンの分離を実施し、分析対象物の範囲を拡張した。TRDPに関しては、未知の部分が多いTRDPの現象を解明するために、TRDPの発生に必要な条件の検討、新たなTRDPを発生する溶液系の導入、そしてTRDPの相形成の規則性について調べた。その結果、TRDPの発生の原理、発生した後の挙動の判明、そしてその挙動の原理の解明を達成し、併せて新規性の高い現象であるTRDPの全体的な原理の解明に貢献した。

よって、本論文は、博士(工学)(同志社大学)の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

総合試験結果の要旨

2016年2月17日

論文題目: Studies on Construction of the Capillary Chromatography Based on Specific Fluidic Behavior of Mixed Solvent Solution in Microspace and Consideration of the Fluidic Behavior
(微小空間における溶媒混合溶液の特異的流体挙動を応用したキャピラリークロマトグラフィーの構築とその流体挙動の解明に関する研究)

学位申請者: 藤永 慧

審査委員:

主査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 塚越 一彦
副査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 松本 道明
副査: 同志社大学大学院理工学研究科 教授 水島 二郎

要 旨:

本学位論文は、微小空間における溶媒混合溶液の特異的流体挙動を応用したキャピラリークロマトグラフィーの構築とその流体挙動の解明に関する研究である。マイクロフロー分析技術に関する先駆的かつ実用的な研究であり、この分野の発展に多大なる貢献をなすものである。主たる内容は、すでに複数の学術誌「*Analytical Sciences*, **30**, 1005-1011 (2014)」や「*Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **38**, 600-606 (2015)」などに掲載され十分な評価を受けている。

2016年1月30日に、学術講演会が開催され、引き続き口頭試問が実施された。講演会と試問合わせて約3時間にわたって、提出者の学力が審査された。学術講演会では、分析化学、化学工学、流体力学などの種々の学問領域からの質疑討論が行われ、提出者の説明により、十分な理解が得られた。講演会終了後、さらに審査委員により学位論文に関連した諸問題につき口頭試問を実施した結果、十分な学力を確認できた。また、提出者は、英語による論文発表や語学試験にも合格しており、十分な語学能力を有すると認められる。

よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士學位論文要旨

論文題目： Studies on Construction of the Capillary Chromatography Based on Specific Fluidic Behavior of Mixed Solvent Solution in Microspace and Consideration of the Fluidic Behavior

微小空間における溶媒混合溶液の特異的流体挙動を応用したキャピラリークロマトグラフィーの構築とその流体挙動の解明に関する研究

氏名： 藤永 慧

要旨：

1. 緒言

マイクロチップやキャピラリーなどのマイクロ空間内における溶液の流体挙動は 19 世紀の頃より研究されており、物理的、流体力学的に有用且つ重要な現象を発生させることが知られている。その代表的なものが層流と電気浸透流である。電気浸透流は 1809 年に Reuss が発見した高電圧印加において生じる流れであり、過去 1 世紀の間にキャピラリー電気泳動、ミセル導電クロマトグラフィー、キャピラリー電気クロマトグラフィーなどの応用技術が開発された。層流は 1839 年に Hagen、次いで 1841 年 Poiseuille らが報告した流れである。更に、相流と乱流について研究を行った Reynolds により、流体の挙動を決定する無次元数 Reynolds 数が導かれた。層流を利用した技術開発も広く行われており、試料を拡散性によって分離するワイドボアヒドロダイナミッククロマトグラフィーなどが報告されている。

近年、様々な形状の流路や水-有機溶媒混合液等の特殊な溶媒系を用いた電気浸透流や層流に基づく流体挙動の研究は続けられている。マイクロ空間における溶媒の流体挙動は溶質の分離、拡散、反応に関連しており、特に新たなマイクロ流体挙動の開発は μ -TAS や Lab-on-chip の研究領域における重要な研究課題である。当研究室では特殊な混合溶液がマイクロ空間で創出する特異的な流体挙動についての研究が行われている。この流体挙動は、マイクロ空間内に水-親水性/疎水性有機溶媒混合液を層流条件下で送液した際に発生する。混合液は水富有相と有機溶媒富有相に分離した後、溶液中で大きい組成比を占める溶媒相は流路の中央部に分布して Inner phase を形成し、小さい組成比を占める溶媒相は流路の内壁近傍に分布して Outer phase を形成した状態で流れる (Fig. 1)。この現象を管径方向分配現象 (Tube Radial Distribution Phenomenon: TRDP) と呼んでいる。微小空間において動的な液液界面を形成する事を利用した

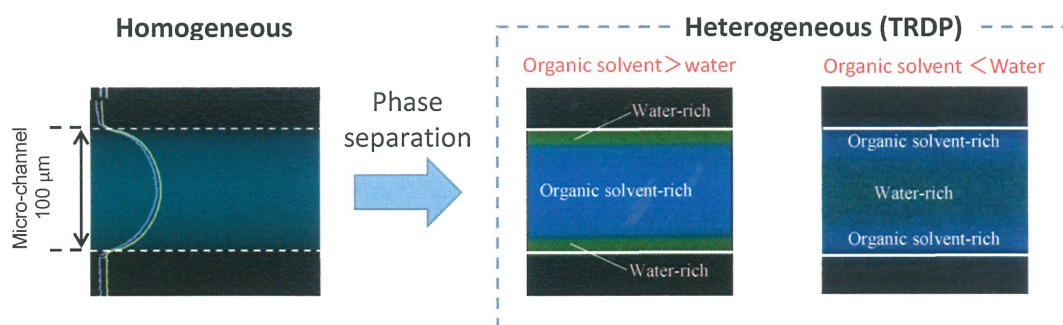


Fig. 1 Fluorescence photographs showing the development of the TRDP using water-hydrophilic/hydrophobic organic solvent mixture including fluorescence reagents. By fluorescence reagents, after phase separation, blue solution phase is organic solvent-rich phase, and green solution phase is water-rich phase.

クロマトグラフィー(管径方向分配クロマトグラフィー: TRDC)や抽出(管径方向分配抽出: TRDE)などの応用技術の開発、及び学術的新規性の高い現象である TRDP の原理の解明が主な研究内容である。

2. 研究内容

本研究では TRDP を応用したクロマトグラフィー(TRDC)に関する研究と、TRDP の現象解明に関する研究を行った。

(1) TRDC に対する、溶液の流量、流路内径、溶液への圧力の影響の検討

TRDC は TRDP に基づいて試料の分離を行う手法である。前述のように、水-親水性/疎水性有機溶媒混合液を用いて TRDP が発生した場合、水富有相と有機溶媒富有相がそれぞれ流路の中心部もしくは壁面部に分布して流れる事となる。この流れが生じている流路に、仮に親水性物質と疎水性物質を同時に注入すると、それらの物質は親和性に従って水富有相と有機溶媒富有相に分布する。TRDP が生じるのは層流条件下であるため、壁面部の溶媒相に分布した物質は中心部の溶媒相に分布した物質より遅れて流れる。これが TRDC の分離メカニズムである(Fig .2)。そこで、TRDC の分離の原理である TRDP の発生に関し、溶液の流れる流路の影響について考察するため、円形流路の内径や流路の温度などを変化させ、それぞれの条件において TRDP の発生の有無を蛍光顕微鏡で視覚的に確認した。更に、それぞれの状態における溶液の圧力損失及び溶液の線速度などを計算することでこれらの要素が TRDP に与える影響の考察と TRDP の発生に必要な条件について検討した。また、実際に試料を分離して TRDC に適した条件の検討を行った。

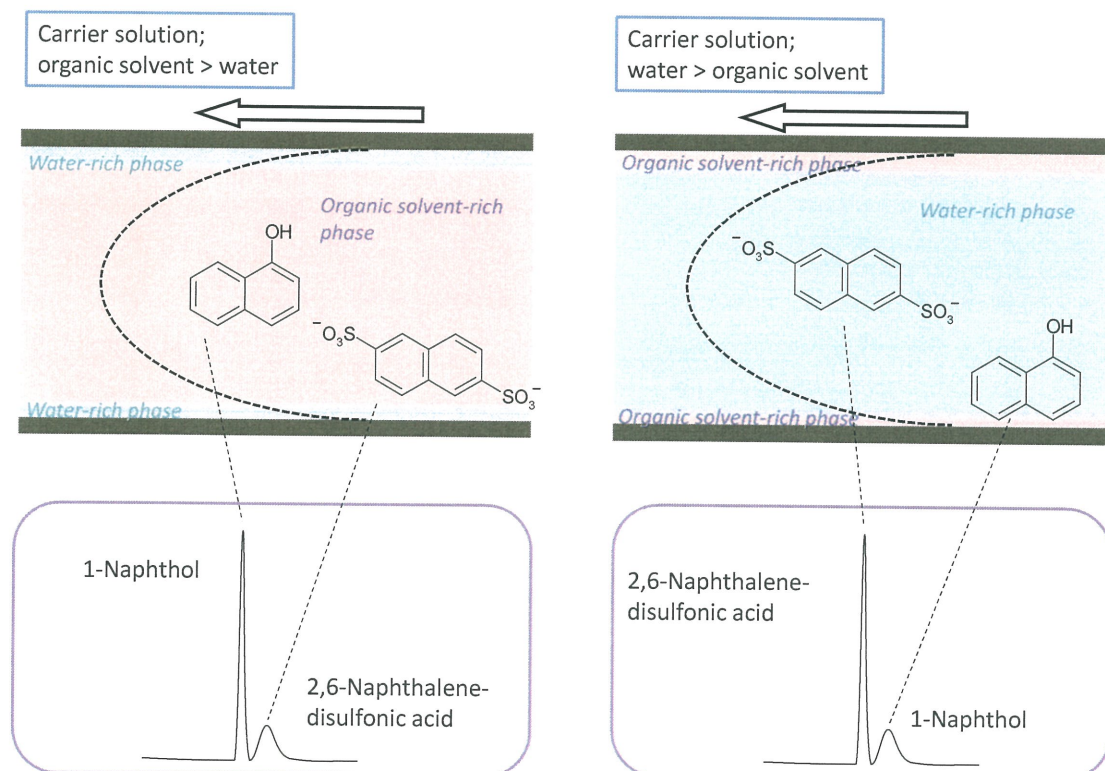


Fig. 2 Illustration of the separation performance in the TRDC using organic solvent rich carrier solution or water rich carrier solution. Samples are hydrophobic sample (1-Naphthol) and hydrophilic sample (2,6-Naphthalene-disulfonic acid).

(2) TRDC に対する、三成分混合溶液の組成の影響の検討

TRDP は基本的に水-親水性/疎水性有機溶媒混合液で発生することが確認されており、おもに水-アセトニトリル-酢酸エチル混合液を用いることが多い。これに対し、TRDC の分離性能の改善を目的とし、アセトニトリル以外の親水性有機溶媒(エタノール、メタノール、1-プロパノール、1,4-ジオキサン)、及び酢酸エチル以外の疎水性有機(ヘキサン、1-ブタノール、クロロホルム)を用いた混合溶液を使用して有機溶媒の種類による TRDP 発生の有無を確認した。その結果より、TRDP の発生において有機溶媒の物性が与える影響について考察し、更に水-アセトニトリル-酢酸エチル混合液と比較して TRDC の試料分離に優れた性能を示す混合溶液を検討した。

(3) TRDC に対する吸光試薬の導入と金属イオンのオンライン検出

水-親水性/疎水性有機溶媒混合液を用いた TRDC は試料を親水性・疎水性によって分離するため、親水性を持たない試料を分離することは出来ない。その例として金属イオンが挙げられ、これまで TRDC による分離は行われていなかった。そこで、金属イオンが配位子と反応して錯体を形成する事で吸光検出が可能になる事に着目し、TRDC による金属イオンの分離を達成するために TRDP を発生する溶液に配位子となる吸光試薬を溶解させて金属イオンの錯体を形成させることで吸光検出を試みた。結果、配位子として吸光試薬であるクロムアズロール S(CAS)を用い、金属イオンである Co(II)、Cu(II)、Ni(II)、Al(III)、Fe(III)の錯体形成及び吸光検出に成功した。形成された錯体は安定性により親水性の強弱も発生したため TRDC による金属イオンの複数同時検出を達成した。また、金属錯体の安定性について錯体の構造から考察を行った。

(4) ウェーバー数の計算に基づく TRDP の発生に対する考察

TRDP は近年発見された流れであるため、その発生のメカニズムは明らかになっていない部分が多い。そこで、TRDP の原理の解明を目的とし、流体力学における無次元数であるウェーバー数の導入を試みた。ウェーバー数は流体の慣性力と界面張力の比を示す数値であり、非混和性の混相流における流体挙動の解明などに用いられてきた。そこで、水-親水性/疎水性有機溶媒混合液において同一の条件下で TRDP を生じる組成と生じない組成の溶液を送液した際の条件に対してウェーバー数を計算し、TRDP 発生の有無に対する組成の違いが与える影響について考察した。この結果から、TRDP の発生における流体力学的な要素について解明された。

(5) 様々な混合溶液を用いた TRDP の相形成における検討

TRDP はマイクロ空間において均一な溶液が相分離して二つの溶媒相を生じる場合に発生する現象である。このことより、水-親水性/疎水性有機溶媒混合液以外にも相分離を起こす混合溶液系で TRDP が発生すると考えられる。よって水-親水性/疎水性有機溶媒混合液に加えてミセル水性二相系、イオン液体水性二相系、フルオラス-有機溶媒二相系などの混合溶液系を用いて TRDP の発生を試みた。その結果、水-親水性/疎水性有機溶媒混合液以外の混合溶液系でも TRDP の発生を確認した。加えて、これまで確認していた TRDP の相形成は「相分離した溶媒相の内、体積比が大きい溶媒相が流路中心部を流れる」という規則性があったのに対し、今回 TRDP の発生を確認した溶液系には「体積比を問わず粘度の高い溶媒相が流路中心部を流れる」という新たな TRDP の相形成の規則性を見出した(Fig. 3)。これにより、TRDP の解明における新たな課題と、応用技術の開発における可能性の拡大に繋がったと考えられる。

(6) 粘性散逸の計算に基づく TRDP の相形成の解明

様々な溶液系で TRDP を発生させた場合に溶媒相の相形成に 2 つの規則性が見られた。この

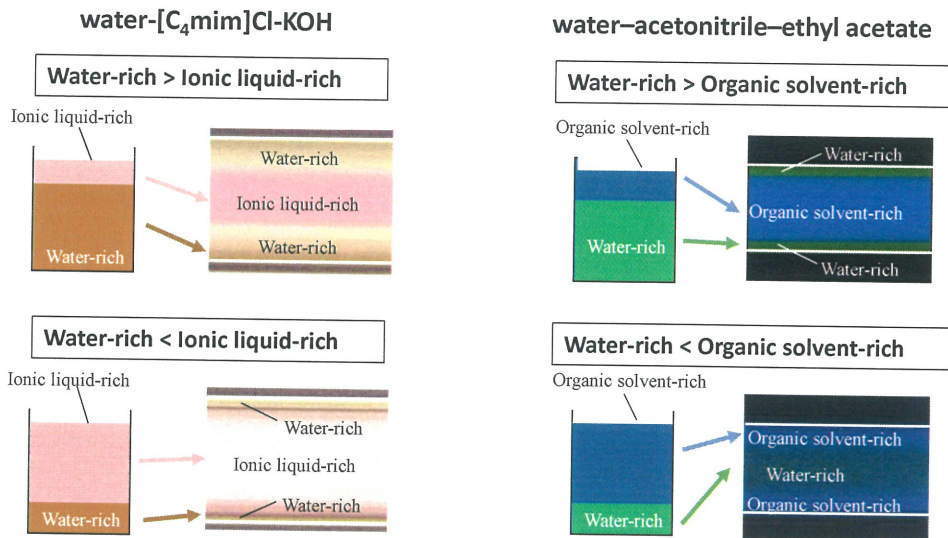


Fig.3 Two types of phase formation in TRDP. In TRDP by water-[C₄mim]Cl-KOH, the phase with the higher viscosity formed as the inner phase regardless of the volume ratio. In TRDP by water-acetonitrile-ethyl acetate mixed solution, the phase with the larger volume formed as the inner phase.

規則性の違いについて溶媒の物性値を調べた結果、分離した2つの溶媒相の粘度の差が大きい溶媒系は粘度が高い溶媒相が流路中心部を流れ、粘度の差が小さい溶液系は体積比の大きい溶媒相が流路中心部を流れるという傾向を見出した(Fig. 3)。このようにTRDPが生じる際に混合溶液の物性により2種類の規則性が変化する理由を解明するため、主に非混和性の溶媒を混合して生じる混相流の挙動を評価する計算手法である粘性散逸の計算を導入した。粘性散逸は流れの安定性を評価する計算であり、これにより溶媒の粘度の条件によってTRDPの相形成の規則性が変化する理由について説明できた。

3. 総括

TRDCに関する研究として、溶液を送液する流路条件及び送液する溶液の組成の影響を調べることでTRDCによる分離性能の改善及び最適条件の検討を行った。またこれまで分離を行っていなかった金属イオンの分離により分析対象物の拡大も行き、これらを併せてTRDCシステムの構築に貢献した。

TRDPに関する研究として、未知の部分が多いTRDPの原理を解明するためにTRDPの発生に必要な条件の検討、新たなTRDPを発生する溶液系の導入、そしてTRDPの相形成の規則性について調べた。その結果、TRDPの発生の原理、発生した後の挙動の判明、そしてその挙動の原理の解明を達成し、併せて新規性の高い現象であるTRDPの全体的な原理の解明に貢献した。