

インクジェット技術を応用した バイオマテリアル溶液の超微量・定量分注

従来技術の課題

電磁バルブ方式以外にも、バイオチップ製造装置においては以下の様な方式が使われています。

- ・ディスペンサー
- ・シリンジ式スポット機
- ・ニードル方式（針式スポッター）

しかし、これらいずれの方式においても、右記の問題を有しています。

それでは、まずは、従来の分注技術における課題とインクジェット技術の比較からご紹介します。

従来技術の課題や問題点

- 液材料のスポット精度のばらつきが大きい
- スポット速度が遅く大量生産に向かない
- スポット量が多すぎて、スポット径が大きい
ため、チップの高密度化が出来ない
- スポット量が多く、液材料を無駄に使用する
ため稀少で高価なマテリアルが使えない
- 低粘度液を安定的に微量分注できない

インクジェット技術による課題の解決

数マイクロリットル以下の液体ハンドリングにおいて、ライフサイエンスで扱う低粘度液を定量的に分注するための手法としてインクジェット法が活用されています。

以下にピエゾインクジェット方式と電磁バルブ方式、更にニードル方式についての比較表を示します。
これまでバイオ・ライフサイエンス分野では、主に電磁バルブ方式を「インクジェット技術」と呼んで

いました。しかし本来、電磁バルブ方式はインクジェット技術には含みません。

「電磁バルブ方式はインクジェット技術とは言わない」と定義した理由は、吐出量やそのばらつきがインクジェットよりも大きく、また応答性の低さにより1秒あたりに吐出できる液滴数が少ないためです。このように、インクジェット技術と大きく異なるため、ここでは別の技術として説明しています。

項目	インクジェット方式	電磁バルブ方式	ニードル方式
液の制御	ピエゾ変位による圧力制御 (液滴数をデジタル制御)	電磁弁による制御 (バルブ開閉時間をアナログ制御)	針先の液滴転写
吐出量精度	2%以内	10%以内	30%以内
吐出量	ピコ～ナノリットル	ナノリットル	ナノリットル

Table 1. ピエゾインクジェット方式、電磁バルブ方式、ニードル方式の比較

インクジェット技術とは

インクジェット技術とは、ピエゾ（圧電）素子の変位を用いて小さな液室の中に圧力波を発生させ、それにより超微量な液滴を高速でOn-Off吐出する技術です。「インクジェット技術」と聞いて、最初にオフィスや家庭で使用しているカラープリンタをイメージされたのではないのでしょうか。確かに、インクジェットプリンタは、1984年にHP社がPC用途として量産を開始してから既に35年以上が経過し、今では幅広く普及しています。

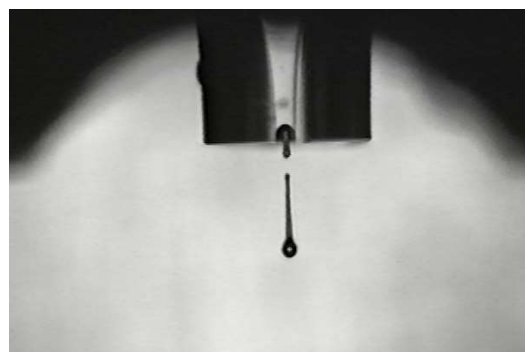


Figure 1. インクジェットヘッドから吐出される液

そして現在、このインクジェット技術はカラープリンタの領域を超え、回路描画やライフサイエンス分野、さらに3Dプリンティングによる3次元構造物の造形にまで応用が進んでいます。

各分野で使われているインクジェット技術はそれぞれ中身が大きく異なっていますが、共通したインクジェット技術の特徴として右記が挙げられます。

インクジェット技術の特徴

- ばらつきのないピコリットルの微小液滴
- 高速かつ大量に液滴を生成可能
- 液滴をデジタルデータで自在にOn-Off制御可能
- 対象物に対し非接触で着滴可能

バイオ応用における従来のインクジェットヘッドの問題点

では、プリンタに使われているインクジェット技術と各分野で使われているインクジェット技術は何が異なるのでしょうか。それは、液滴を形成するヘッドと呼ばれる心臓部の構造や性能です。

既にインクジェット技術が応用されているプリンテッドエレクトロニクスや3Dプリンタ等の産業分野では機能性液材料を吐出できるインクジェットヘッドが開発され実運用されていますが、そのヘッドをライフサイエンス分野でそのまま応用しようとする以下課題に直面します。

ライフサイエンス分野で扱う液材は、水系材料がメインになります。多くのバイオマテリアル液材は水をベースとしており、粘度が低く、表面張力が高くなる傾向にあります。

プリンタに使われているインクジェットヘッドはプリンタ用途であり、各種バイオマテリアル、例えばDNAやタンパク、抗体、試薬、細胞懸濁液等の液滴吐出には不向きでノズル詰まりが発生します。粒子が入っていたり、純水のように表面張力が高い液は安定して吐出ができません。

1. 水が吐出できない	・ 高表面張力の液が吐出できない
2. 他種類の液が同時に吐出できない	・ 1液を吐出するヘッドが多ノズル構造である
3. 大きな粒子（細胞など）が吐出できない	・ ノズル径が20～40 μm程度のため目詰まりが生じる
4. ヘッドのデッドボリュームが大きい	・ 液導入に0.5～2 ccを必要とする
5. ヘッド内部が複雑な流路構造のため洗浄できない	・ コンタミリスク

Table 2. バイオ応用を想定した場合における従来のプリンタ用インクジェットヘッドの問題点

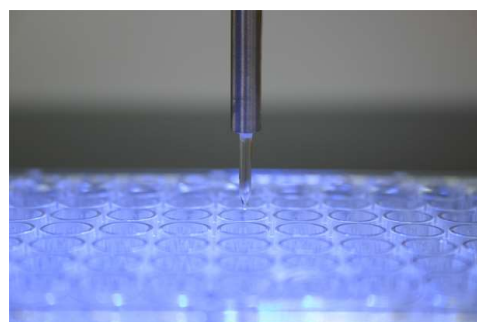
GlassJetヘッドによる従来課題の解決

インクジェットヘッドが従来から有しているこれらの課題を解決し、ライフサイエンス分野において活用可能なインクジェットヘッドを実現すべく、当社

ではバイオ用インクジェットヘッドの自社開発を行い、上記5つの問題点を解決したバイオチップ専用のインクジェットヘッド“GlassJet”を提供しています。

ライフサイエンス専用“GlassJet”ヘッド

- 純水の表面張力である73 mN/mでも吐出可能
- ヘッドを1ノズル化し複数搭載を可能に
- 細胞の吐出が可能な大口径ノズルヘッド
- デッドボリュームを極小化するため、
液流路の簡素化かつ吸い上げ対応
- 流路構造をシンプルにすることで洗浄を容易に



MALDI質量分析への活用

質量分析は、分析物の分子量と化学構造を決定するための強力なツールです。例えば、プロテオミクス研究でのタンパク質の同定や標的分子の検出、または創薬のための薬物動態パラメータの決定などに活用されています。サンプル調製を自動化することで、研究開発スループットや再現性が向上し、より良い結果が得られます。ここではインクジェット法の活用事例をいくつか紹介します。

活用事例1. MALDIによる遺伝子標的の特定

従来の手動ピペティングにおいて数マイクロリットル以下のサンプル分注を安定して実現することは困難です。

インクジェット技術は、非接触で、ピコリットル～ナノリットルオーダーのサンプルを、CV値2%以下で再現性良く、対象位置にデジタルデータに基づいて配置することが可能です。

サンプル分注量を最小ピコリットルの分解能で定量的にコントロールできるようになるため、より良い分析結果を得るためのマトリックス結晶の均質層形成が可能です。

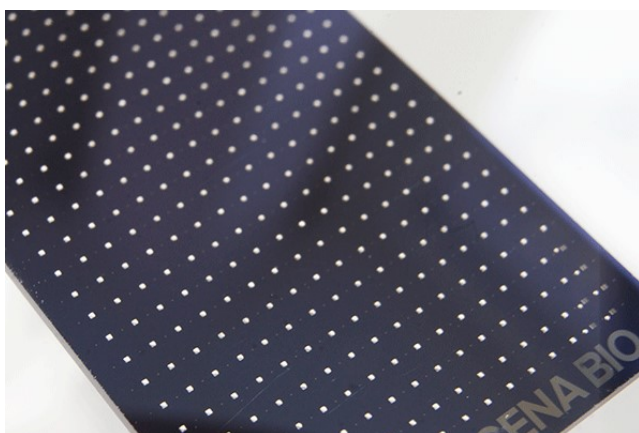


Figure 2. 基材上への定量スポッティング

活用事例2. 質量分析イメージング

MALDI質量分析イメージングは、組織切片における生体分子や生体異物の空間分布を分析するための重要な技術です。特に製薬研究では、バイオマーカー研究や毒物学だけでなく、薬物や代謝物分布の分析にも使用されています。

分析物を確実に推定できるようにするために、定量的MSI実験では、信頼性の高い検量線を作成することが重要です。組織切片のターゲット領域に、事前にキャリブレーションされた微小液滴を用いて様々な濃度の標準物質を配置します。弊社システムはサンプル観察カメラを搭載し、狙った位置に指定発数の分注を自動で行うなどで、正確なサンプル配置を実現することも可能です。

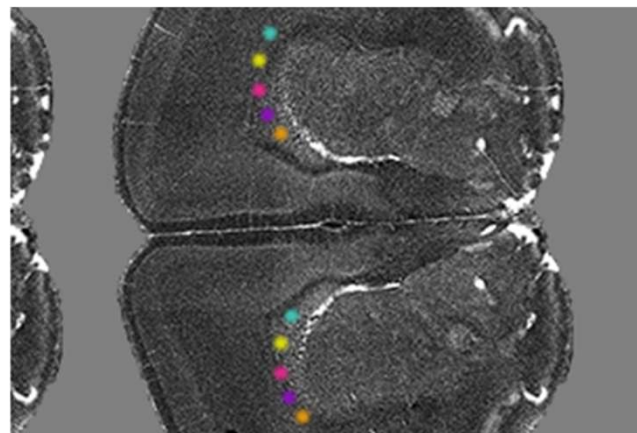


Figure 3. 対象位置へマーカーサンプル分注（右）

Appendix : インクジェット分注装置 “LaboJet®-Bio”

“LaboJet®-Bio”はライフサイエンス研究開発分野向けに弊社が開発した、バイオマテリアル液材の微量ハンドリングに特化したピエゾインクジェット方式の定量分注システムです。これまで紹介した用途を含め、各種分注アプリケーションに対応しています。

装置特徴	1. バイオチップ・センサーの試作をDeskTopで実現
	2. 4種類のマテリアルを非接触で高精度パターンニング
	3. 吸い上げ、洗浄機能により最大96種類の液種を操作
	4. ナノリットル単位で自在に多段階デジタル制御
	5. Made in Japanの信頼性と安心のサポート体制
用途例	・ 各種バイオチップ、センサーデバイス作製
	・ ハイスループットスクリーニング、コンビナトリアル化学
	・ ラテラルフローアッセイ
	・ マイクロウェル、Micro-TAS、など微細孔への液注入
	・ DNA、タンパク、抗体、酵素、試薬の分注・パターンニング



Company Profile

社名	株式会社マイクロジェット
URL	www.microjet.co.jp
設立	1997年9月
代表取締役	山口 修一
本社	長野県塩尻市大門五番町79-2
東京支社	東京都国分寺市南町3-11-17 尾崎ビル2階
事業内容	・ インクジェットの産業応用の研究開発支援 ・ バイオ、エレクトロニクス、3Dプリンタ分野の研究開発用機器の開発 ・ インクジェット試験、評価、工法開発の受託 ・ 技術コンサルティング ・ 技術セミナーの開催 ・ 技術専門書籍の企画・販売
事業沿革	ライフサイエンス分野 2009年 自社製バイオ用ピエゾインクジェットヘッド GlassJet販売開始 2010年 バイオ研究開発用インクジェット装置 BioPrinter販売開始 2014年 世界初バイオチップ製造用インクジェット装置 NanoJet販売 2016年 インクジェット式1細胞分離装置 SingleCellPrinter販売開始 2017年 ディスポーザブルピエゾインクジェット PipeJet販売開始
受賞歴	2015年 「nanotech大賞2015 日刊工業新聞社賞」受賞：nanotech展主催 2016年 「はばたく中小企業300社」受賞：経済産業省主催 2017年 2017年度「蔵前ベンチャー賞」受賞：一般社団法人蔵前工業会主催