平成２８年度
戦略的基盤技術高度化・連携支援事業
戦略的基盤技術高度化支援事業

「画像処理による液滴測定可能な高精度バリデーション・マイクロ分注システム」

研究開発成果等報告書

平成 28 年５月

担当局　東北経済産業局
補助事業者　　公益財団法人　いわて産業振興センター

目　次（例）

第１章 研究開発の概要

１－１　研究開発の背景・研究目的及び目標

「研究背景」

近年、臨床検査技術の進歩に従って検査項目の種類は年々増加し、対象となる試料も従来の血清や尿に加え、DNA 解析医療等希少試料の分析ニーズが急増している。これに対する川下企業のニーズとして、次の３つがあげられる。

①臨床検査の低侵襲化、並びに検査コスト低減化に伴い、採血量（及び検体採取量）と診断試薬量が微量化された“ナノボリューム分析”のニーズが高まってきた。

②遺伝子を被検体とした検査手法は超微量アッセイにより達成されるが、現行性能では精度が担保できないため、個別化診断実現の大きな障壁となっており、高精度な微量分注技術が嘱望されている。

③現在の分析プロセスは完全自動化されているが、分注した試薬の量を知る方法がないため、イレギュラーにより分注量が不足して間違った検査結果が出ても分からない、という重大な問題があり、分注量の証明ができる高性能自動分注装置が待望されている。

具体的には、生化学自動分析装置、免疫化学自動分析装置、次世代 DNA シーケンサー、miRNA アナライザー、など臨床検査装置の自動化と多項目化は年々増加し、対象となる試料も、従来の血液や尿のように容易に採取できる検体から、脳脊髄液、水泡液、羊水、血球細胞、繊維芽細胞、循環癌細胞など、多様を極めている。さらにこれらの検査手法に対する低侵襲化に対応することが必要不可欠で、採取量の微量化に伴う検査スケールのダウンサイズ化のニーズが急激に増えている。

例①臨床検査分野：今日では遺伝子を標的とした診断手法に発展しており、希少試料を取り扱う機会が急激に増えている。このニーズに対し、各種検査・分析装置では試料の微量化を急進的に進めた結果、試料を吸引吐出するための「分注プローブ」の精度性能が維持できず、同時再現性におけるデータのバラツキ（標準偏差 RSD、変動係数 C.V）が許容値を逸脱し、異常域と正常域が近接している項目の診断に支障を与えている。特にこの問題は、これまで通常ボリュームでは発生していない項目（例：尿、血清を検体とする低感度のマーカー）でも多発している。

例②前臨床新薬開発分野：一方、この課題は臨床検査にとどまらず、抗癌剤開発、iPS 及び幹細胞関連創薬の開発、及び新薬の開発段階である動物や培養細胞を検体とした前臨床試験に対して重大な影響を与えている。非臨床の検証であるこのフェーズでは小動物の体液や培養細胞が被検体となるが、これはヒトと比べて測定マーカーの閾値が低く、且つ採取できる試料量も極めて少量であるため、現行技術では、検体量、感度の点で精度を充足できない検査項目が多発している。これが障害となり治験フェーズに必要な EBM の構築が困難になり、我が国の創薬開発事業の大きな障害となっている。

このレベルの極微量の試料では、表面張力に依存して吐出時の容量誤差も無視できないほど大きくなってしまう。従って、分析装置には、①吐出精度の付与（イ：高精度化）と②実際の吐出量の把握による誤差のキャリブレーション（キ：信頼性の向上）の二つの要素技術が必要不可欠である。

「研究目的」

本事業は、9mm ピッチサイズの試料ウエルに多連配置が可能なマイクロピペットに、1μL オーダ以下の試料を吐出可能な超微量ナノプローブ（技術指針：試料を高精度に吸引吐出するプランジャの機械制御技術）、さらに超微量の吐出液滴を画像処理により高精度に測定し、実際の吐出量を測定値へ反映させる史上初の測定値保証システムの要素技術を開発し、ナノボリュームの分析システムにおいても高精度な分注が可能、且つ実際の測定操作過程のバリデーションが得られる高性能ナノスケール分注デバイスを世界に先駆けて提供することを目的とする。

このカメラにてエビデンスを残す方法を検討した分析装置メーカーは存在するが、既存の高精度カメラが大型である事・液滴からの液量測定システムが未開発である事から困難な技術とされ、各国のピペットメーカでは分注プローブ内の圧力を高精度に管理する方式、つまり、空圧センサの高度化＝吐出精度の高度化と単純な開発事業である事から、分析装置の高度化研究開発の主流となっている。しかし、本研究開発では、東芝エレクトロニクス㈱が開発した世界初のサイズ 9mm 以下の超小型高機能の CMOS カメラを用いて、（有）イグノスが有する液滴が吐出した量を測定可能な画像処理技術を高度化する事より、世界初の各滴下のエビデンスを残す測定値保障システムを開発する事が可能となる。

「研究目標」

テーマ名	研究目標
テーマ1-1 高トルクモータ開発	ロングモータ（L30） トルク1mNm（従来比2倍）
テーマ1-2 高精度チップ開発	残渣１μL以下
テーマ2 画像処理による液滴計測	３μLの測定精度CV値0.1%
テーマ3 マイクロ分注システム開発	３μLの吐出精度のCV値1%
テーマ4 画像処理による点滴装置開発	測定精度±5%

１－２　研究体制

「研究組織」

研究組織名	研究代表者氏名	担当研究目標
株式会社アイカムス･ラボ	片野圭二	テーマ1-1　高トルクモータ開発 テーマ1-2　高精度チップ開発 テーマ3　マイクロ分注システム開発
有限会社イグノス	寒川陽美	テーマ2　画像処理による液滴計測 テーマ4　画像処理による点滴装置開発
国立大学法人岩手大学	廣瀬宏一	テーマ1-2　高精度チップ開発

「協力者」

協力機関名	具体的な協力内容
アイシン精機株式会社	マイクロ分注システムに関する技術開発について、前臨床新薬装置への応用の意見を抽出
協和メデックス株式会社	マイクロ分注システムに関する技術開発について、臨床検査装置への応用の意見を抽出。
ニプロ株式会社	輸液ポンプ用滴下センサへの応用展開に関する技術開発について、製造販売メーカーとして現場の意見を抽出。
セルスペクト株式会社	分析装置メーカーであり、本装置の臨床現場ニーズについて注システムに関する技術開発について、意見を抽出。
岩手医科大学	マイクロ分注システムに関する技術開発について、最終ユーザとして現場の意見を抽出。

「管理体制」

事業管理機関：公益財団法人　いわて産業振興センター

企業：㈱アイカムス・ラボ　、㈲イグノス

大学：岩手大学

協力機関：アイシン精機㈱、協和メデックス㈱、ニプロ㈱、セルスペクト㈱、岩手医科大学

１－３　成果概要

テーマ名	当初の目的及び目標	実施結果
テーマ1-1 高トルクモータ開発	ロングモータ（L30） トルク1mNm（従来比2倍）	摩擦・コイルの検討解析を行い、同等の耐久性を有する、L30トルク1mNmのモータの開発に成功
テーマ1-2 高精度チップ開発	残渣１μL以下	微細加工およびバリレスチップ加工を有する事で、残渣１μL以下の量産ピペットチップの開発に成功
テーマ2 画像処理による液滴計測	３μLの測定精度CV値0.1%	液滴2段階差分比較アルゴリズム開発により、CV0.1%の目標達成
テーマ3 マイクロ分注システム開発	３μLの吐出精度のCV値1%	高精度チップを用いて３μL時CV1%を有するピペットを備えた、4連ピペット開発に成功
テーマ4 画像処理による点滴装置開発	測定精度±5%	液滴2点間平均比較アルゴリズム開発により、測定精度±5%の目標達成

すべて目標を達成し、開発を完了した。

１－４　当該研究開発の連絡窓口

所属：株式会社アイカムス・ラボ　開発部

氏名：小田島尚行

TEL：019-601-8228

FAX：019-601-8227

E-mail：n.odashima@icomes.co.jp

第２章　本論ー（１）

「研究開発内容および成果」

【サブテーマ１】 微量・精密分注技術の開発

【サブテーマ1-1】高トルクステッピングモータの開発

摩擦・コイルの検討解析を行い、従来製品と比して高トルクなステッピングモータの試作開発を行い、2000PPS時0.5mNm以上モータ試作開発に成功した。

〇開発内容

・現状の２倍程度のＬ寸のステッピングモータを開発

・トルクは現状の２倍以上

・コストは現状と同等程度

・モータ角度精度は現状と同等

・現状と同程度となる、10 万サイクルのモータ寿命を確認

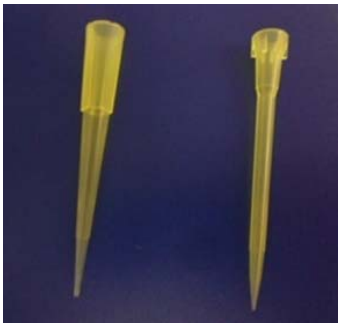
【サブテーマ1-2】高精度チップ開発

ピペットチップ内面および先端に微細加工を射出成型金型に転写することで、撥水性の向上に成功し、液滴残渣1μL以下を達成する事が出来た。

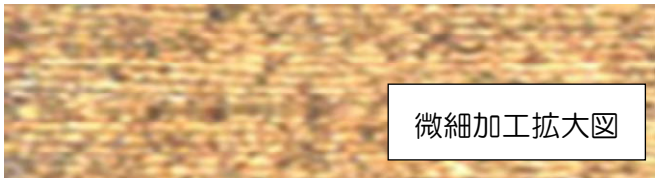
〇開発内容

・微細加工を有するピペットチップ

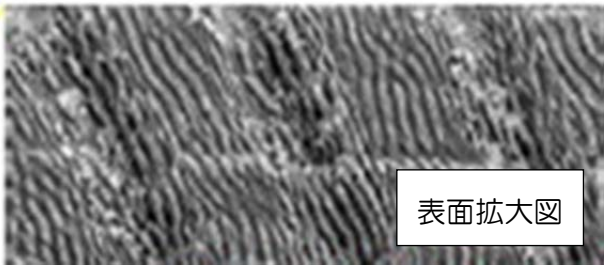
試作検討段階に於いて、微細加工により撥水性の向上が確認された。その本加工を射出成型金型に転写を実現した。



ピペットチップ内面に下図の様な微細加工の加工を施すと、撥水性が向上される。



また、内面だけでなく、チップ先端部分にも微細加工を施す事で、撥水性の向上を実現した。



・撥水機構による液滴残渣1μL以下を達成

本研究開発で開発した撥水機構の有用性を確認するため、20μLの吸排を行い、その際のチップ内残渣が1μL以下になる事を確認した。

	初期重量 (30mLを0g) (g)	20μL吸引後 変化した重量		20μL吐出後 変化した重量	
		(g)	(mg)	(g)	(mg)
開発品1	0	−0.01979	−19.790	0	0.000
開発品1再測	0	−0.01843	−18.430	−0.00016	0.160
開発品2	0	−0.01996	−19.960	−0.00018	0.180
開発品3	0	−0.01999	−19.990	−0.00020	0.200
現行量産品1	0	−0.01982	−19.820	−0.00027	0.270
現行量産品2	0	−0.020075	−20.075	−0.000312	0.312
現行量産品3	0	−0.019837	−19.837	−0.000133	0.133

【サブテーマ2】　画像処理による液滴の測定技術の開発

チップの成型精度などの外乱の影響を受けにくい液滴を2段階で差分を比較するアルゴリズム開発に成功し、当初目標仕様である測定精度　３μL時　CV値0.1%を画像処理再現テストで達成することができた。

〇開発内容

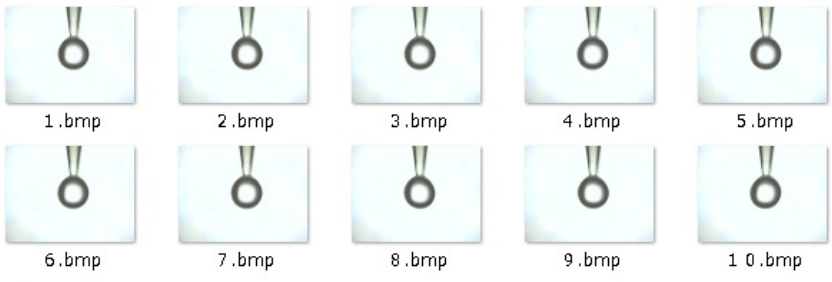
・差分比較アルゴリズムの開発

初期撮影として液の入っていないチップを撮影し、その差分から、液滴保持状態の体積と点着後の体積を求めており、チップの成型精度に影響されない。

・画像処理再現精度CV値0.1%以下の確認

概念的に、同じ液滴を撮影すれば全く同じ液量になると考えられるが、カメラ自体の精度もあり、ズレは生じる。そこで、本事業では、空状態で1回撮影→液滴保持状態で10回撮影→点着後1回撮影を行い、10回の再現精度が0.1%以下である事を確認した。

回数	μL
1	2.994065
2	2.998082
3	2.995139
4	2.996491
5	2.99504
6	2.992726
7	2.997184
8	2.998378
9	2.999661
10	2.993876
ave（μL）	2.9961
sigma	0.002251712
CV	0.08%



保持状態で１０回撮影

【サブテーマ 3】マイクロ分注システム試作機の開発

サブテーマ 1 で開発したチップの耐久試験として 1000shot チップの精度測定を行い、目標値である 3μL 時 CV 値 1%以下を達成した。また、本チップおよびサブテーマ 2 で開発された液滴測定システムを FIX した、最終製品である高精度バリデーション・マイクロ分注システムの開発に成功した。

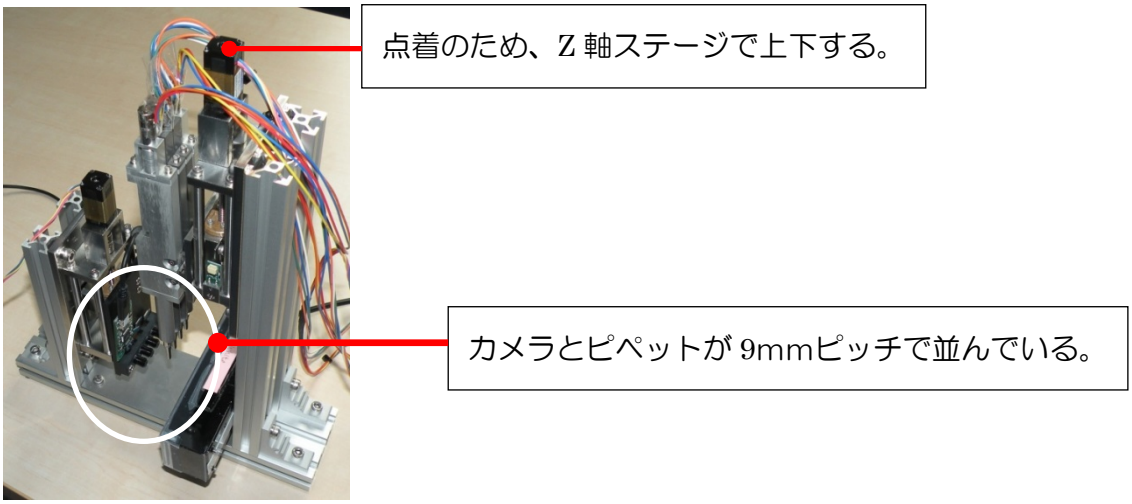
〇開発内容

・耐久試験および精度測定試験

サブテーマ1で開発した、微細加工およびバリレス形状を備えたピペットチップを1000shot品で精度測定を行い、目標値である3μL時CV値1%以下を達成した。

・4 連型マイクロ分注システム試作機の開発

本事業の最終目標である、「画像処理による液滴測定可能な高精度バリデーション・マイクロ分注システム」の試作機の開発のため、サブテーマ 1 で開発した高精度マイクロチップ、サブテーマ 2 で開発した画像処理システムを FIX し、9mm ピッチで点着可能が、マイクロ分注システム試作機の開発に成功した。



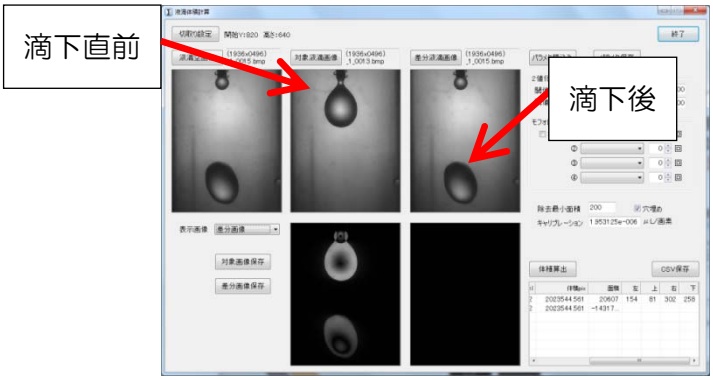
【サブテーマ4】画像処理による液滴測定をフィードバックする輸液装置の開発

液滴の切れるタイミングを予測するアルゴリズムを開発に成功し、精度目標値である演算結果実測値比較±５%以内を達成できた。

〇開発内容

・差分比較アルゴリズムの高精度化

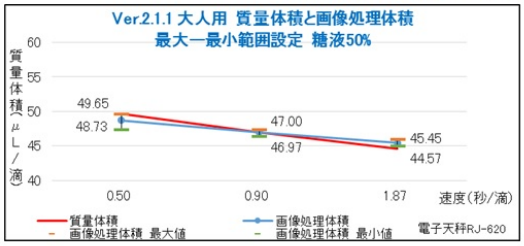
初期段階としては、液滴測定方式は滴下を数点取得し、その平均値で測定していたが、岩手東芝事業撤退に伴い量産性・コストを重視したカメラ再選定を行った。この結果カメラ仕様は画素数減少、シャッター速度低下となったがこの仕様でも滴下量精度よく測定できるアルゴリズムを開発した。（特許出願中）

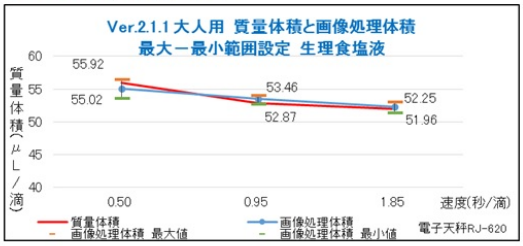


・滴下精度測定

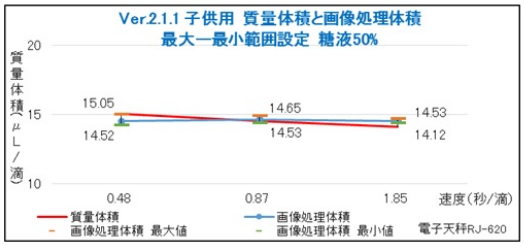
この新仕様カメラと新アルゴリズムによる精度測定試験を行い、目標値である±0.5%を達成した。

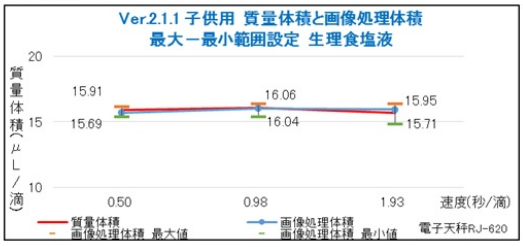
大人用：20滴/ml（糖液50%、生理食塩水）





子供用：60滴/ml（糖液50%、生理食塩水）





最終章　全体総括

「複数年の研究開発成果」

【サブテーマ１】 微量・精密分注技術の開発

【サブテーマ1-1】高トルクステッピングモータの開発

H26 年度結果

・L 寸 16mm のステッピングモータを開発。

・トルクは現状の２倍程度。

・コストは現状と同等程度。

〇具体的な開発内容

①同コスト化

既製品のステッピングモータの各部品のＬ寸を延ばす設計を行ったが、磁界を発生させるインナーヨークに関して、現状では、板金加工の抜き→絞りの工程により作製されている。

・既存品

しかし、現状の作製方式ではＬ寸に限りがあるため、別方式によりＬ寸２倍以上のインナーヨークの作製を行う必要がある。また、コストを同等程度とするため、切削加工ではなく、板金加工とした。

具体的には、抜き加工までは同じであり、その後、絞る工程ではなく、単純な曲げ工程で形状を整え、カシメで最終形状へと加工した。この方式により、コストを同程度に抑える事が可能である。

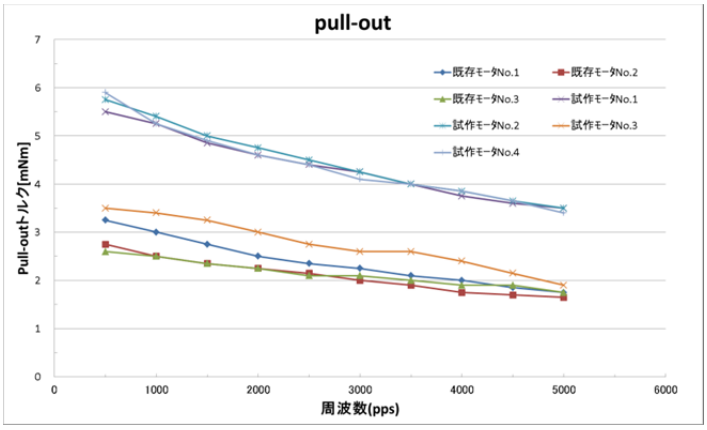
③評価

既製品のステッピングモータと、本試作品の各速度時のトルクを測定し、トルクの２倍化が成功したか確認を行った。

駆動方式：定電流駆動

150mA

トルク測定方式：プーリ法



結果として、４台中３台が高トルク化に成功した。これにより、おおむね２倍化は可能の目途がついた。

<u>H27 年度結果</u>

・モータ角度精度は現状と同等

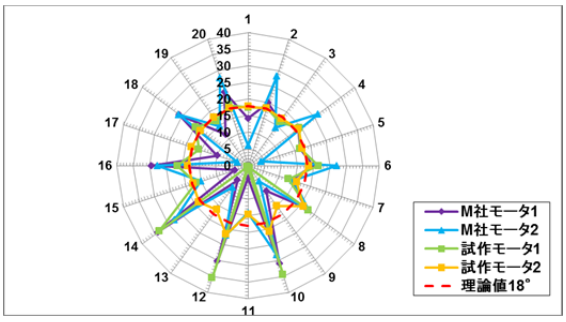
・現状と同程度となる、10 万サイクルのモータ寿命を確認

※最終目標仕様は H26 年度に開発完了。H27 年度年度は製品化に向けた機能を追加評価し、本サブテーマを完了とした。

〇具体的な開発内容

①角度評価

モータのステップ角度評価試験治具を用いて、ステッピングモータを 1 ステップ動かし、その際の理想値 18° に対してどれだけの差が発生しているか測定し、1 ステップ当たりの角度精度を現行品と比較した。



結果：既製品と比較して、同等の角度精度を有する。

・平均角度精度

既製品：18.0°

試作：18.0°

・最大ばらつき角度

既製品：16.0°

試作：17.4°

②モータ寿命試験

ピペット耐久試験治具を用いて、モータ寿命を測定した。

耐久条件	
励磁方式	2-2 相
電流値	150mA
駆動速度	4000PPS
駆動サイクル	CW:6400STEP CCW:6400STEP
試液	純水

モータを表記の駆動サイクルで動かし、純水を吸引⇔排出の動作を行う。これを１サイクルとして動作不可能まで駆動させ、駆動不能となったサイクル数を測定した。

弊社ピペット耐久標準：10 万サイクル以上

結果：10 万 2 千サイクルで動作が不可能となり、10 万サイクル以上の耐久性を有する。

【サブテーマ1-2】高精度チップ開発

H26年度結果

・各接触角の測定を行い、粘性・表面張力に対するチップ表面の関係を数値化する指標として、接触角ヒステリシスを最適と判断した。

・量産化を見据えた高精度マイクロチップ金型および成形品を開発。

〇具体的な開発内容

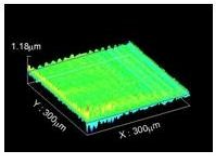
①静的接触角測定

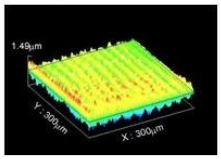
精製水を用いて、本装置の接触角の測定方法を確立し、加えて、表面粗さを変化させた試験片を用いて、表面粗さと接触角の関係を検討した。

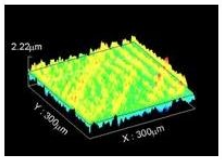
表面粗さとして、4 段階の表面粗さを準備した。

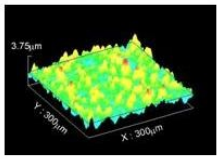
成形品表面粗さ

	Sa [um]	Sz (St,Sy) [um]	Sq [um]	SDq	SSk	SKu
鏡面A	0.06200	1.18000	0.07820	0.05490	0.05480	3.91000
鏡面B	0.12300	1.49000	0.16700	0.12000	-0.351	4.51000
研削加工面	0.21600	2.22000	0.27700	0.16100	-0.176	3.30000
MKS表面	0.35300	3.75000	0.44700	0.13700	0.24300	3.30000

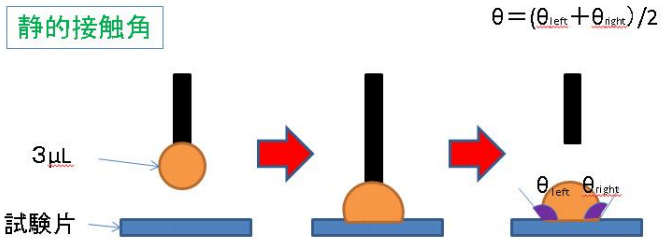








これらに、それぞれ３μＬの精製水を滴下し、静的接触各の差を比較した。

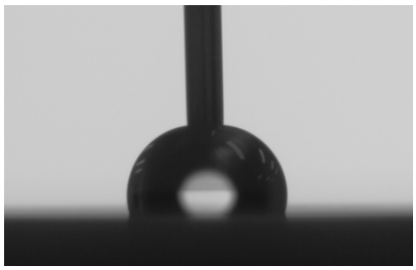


結果

決定的な差が見られず、静的接触角では数値化するのは困難である。

②動的接触角とヒステリシス

数値化検討のため、動的接触角の前進角と後進角を測定し、接触角ヒステリシスから表面粗さと接触角の関係の数値化を検討した。

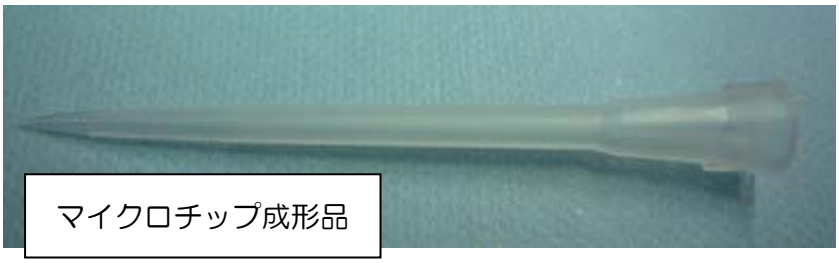


前進角：0.06μL/s で断続的に滴下し、接触角の変化を 1 秒間に 3.29 回測定
後進角：0.06μL/s で断続的に吸引し、接触角の変化を 1 秒間に 3.29 回測定

結果

表面粗さによって、接触角ヒステリシスに大きな差異が見られた。これにより、粘性・表面張力に対するチップ表面の関係を数値化する指標として、接触角ヒステリシスが有効である事が分かった。

③既存のマイクロチップの構成を測定し、高精度可能点および要高精度化点を選別し、射出成型品を開発した。



<u>○H27年度結果</u>

・超短パルスレーザーによる微小な溝を加える事で、添加剤に因らない超撥水状態を確認。

・射出成型金型のセンターコアピンに超短パルスレーザー加工を行い、転写状態を確認。

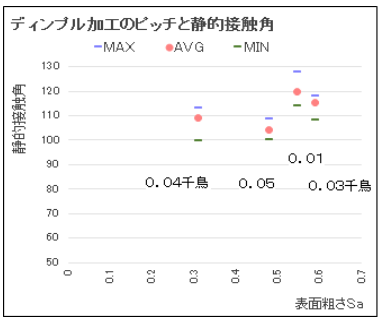
○具体的な開発内容

①ディンプル加工の撥水効果確認

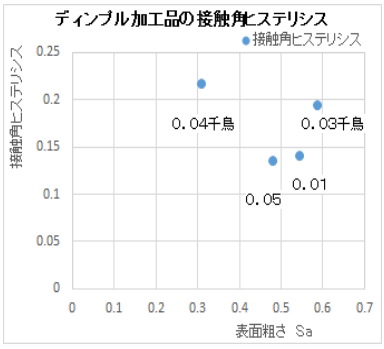
各種ディンプル加工を行った成形品サンプルを用いて、静的接触角と動的接触角を測定した。

結果

静的接触角



動的接触角

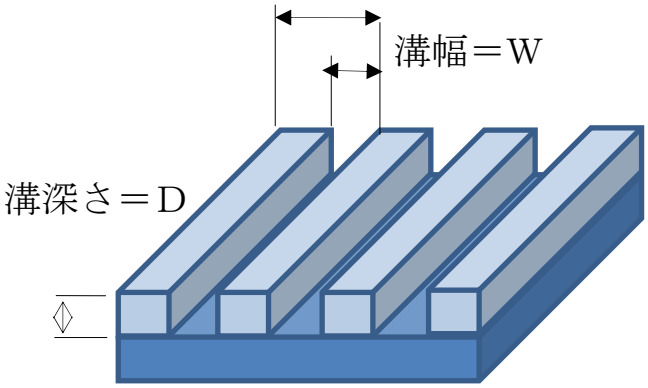


H26 年度の実験では静的接触角に差を見る事は困難であったが、H27 年度の実験で静的接触角による影響が確認され、静的接触角に於いてはピッチが広い方が接触角は小さくなる事が判明した（撥水性が高い）。

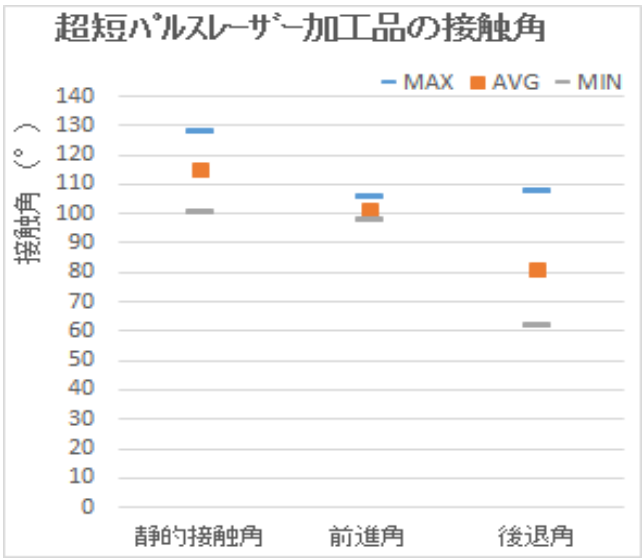
課題として、ディンプル加工は平面形状への加工技術であり、チップ先端の様なテーパ形状への加工が困難である。

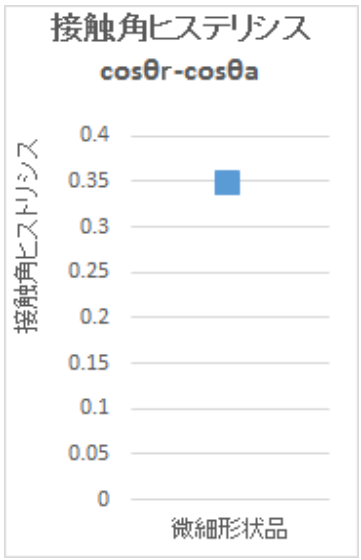
②超短パルスレーザー加工の撥水効果確認

ディンプル加工がチップ先端への加工が困難である事より、超短パルスレーザー加工で溝加工を施した成形品サンプルで評価を行った。



結果





ディンプル加工と比して、静的接触角では接触角が小さくなったが、接触角ヒステリシスは大きくなる事が確認された。これにより、超短パルスレーザー加工でも撥水性が低減しない事が証明された。

〇H２８年度結果

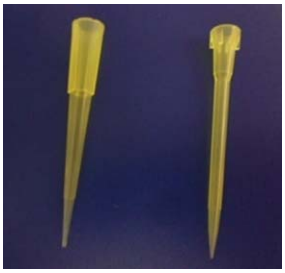
・ピペットチップ内面および先端に微細加工を射出成型金型に転写することで、撥水性の向上に成功した。

・ピペットチップ先端のバリ発生を抑える金型構造及び成形技術を確立し、液滴残渣１μL以下を達成する事が出来た。（特願2017-044076）

〇具体的な開発内容

①微細加工を有するピペットチップ

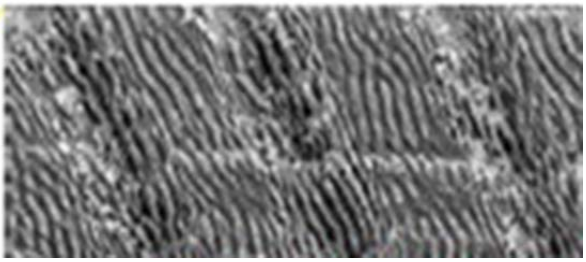
試作検討段階に於いて、微細加工により撥水性の向上が確認された。その本加工を射出成型金型に転写を実現した。



ピペットチップ内面に下図の様な微細加工（ピッチ１０μm、幅５μm）の加工を施すと、撥水性が向上される。

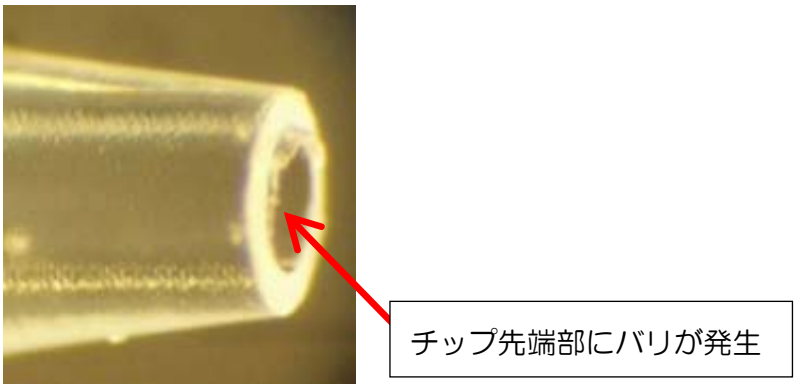
微細加工拡大図

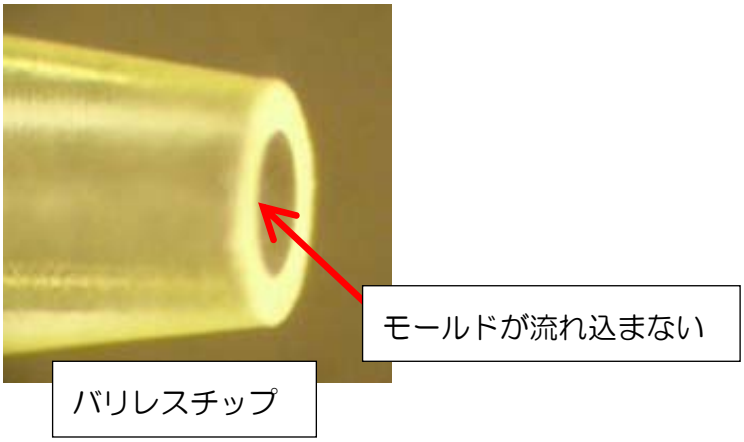
また、内面だけでなく、チップ先端部分にも微細加工を施す事で、撥水性の向上を実現した。



②バリレスチップの開発

射出成型金型作製の際、チップ先端部にバリが発生し、撥水性に影響を与える事が確認された。そこで、バリレス形状を検討し、バリ発生を抑える形状を開発した。





③撥水機構による液滴残渣1μL以下を達成

本研究開発で開発した撥水機構の有用性を確認するため、20μLの吸排を行い、その際のチップ内残渣が1μL以下になる事を確認した。

	初期重量 (30mLを0g)	20μL吸引後 変化した重量		20μL吐出後 変化した重量	
	(g)	(g)	(mg)	(g)	(mg)
開発品1	0	−0.01979	−19.790	0	0.000
開発品1再測	0	−0.01843	−18.430	−0.00016	0.160
開発品2	0	−0.01996	−19.960	−0.00018	0.180
開発品3	0	−0.01999	−19.990	−0.00020	0.200
現行量産品1	0	−0.01982	−19.820	−0.00027	0.270
現行量産品2	0	−0.020075	−20.075	−0.000312	0.312
現行量産品3	0	−0.019837	−19.837	−0.000133	0.133

【サブテーマ2】　画像処理による液滴の測定技術の開発

〇H26年度結果

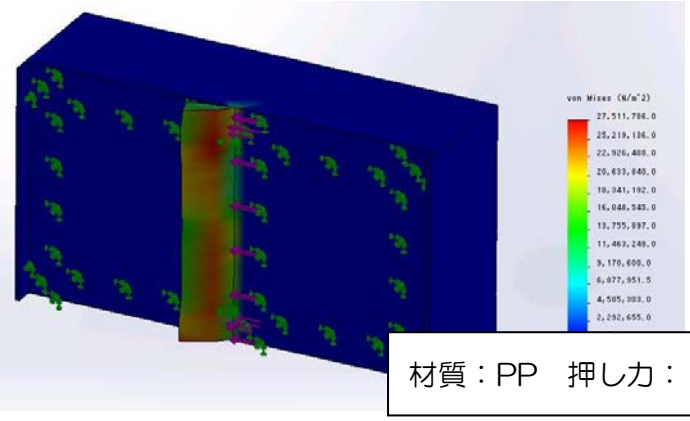
・カメラユニットおよびFPGA基板を開発。

・上記で開発したカメラユニットを用いて、滴下画像処理判断の可否を検討。

〇具体的な開発内容

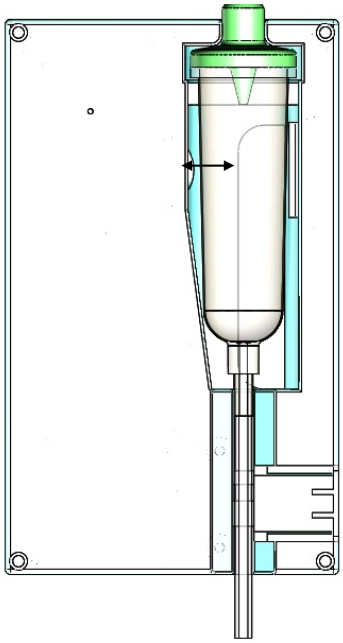
①カメラユニット開発

・9mmピッチに並べる事が可能なカメラユニットの幅を検討した。



材質：PP　押し力：１５N　として解析を行った。

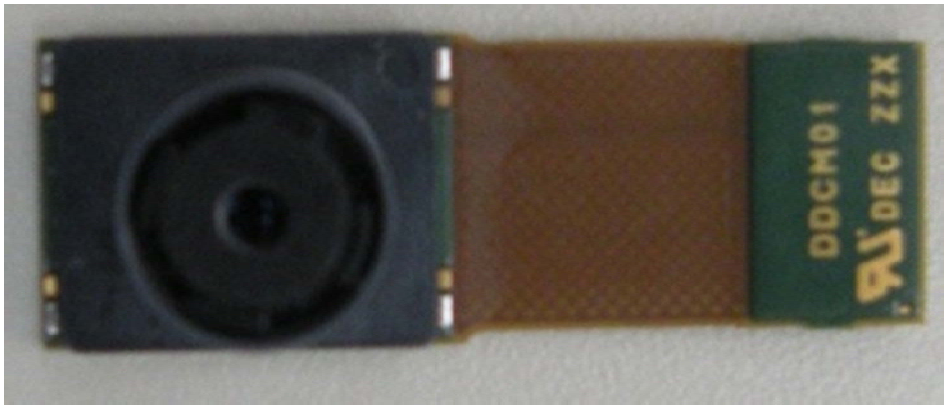
・カメラのワークディスタンス決定のため、本製品以外でのカメラユニットの使用を想定したニーズ調査を行った。



ニーズ調査の結果、点滴筒の液滴センサとして用いるのが、最大サイズとなった。

結果：以下の仕様として、岩手東芝製カメラユニットを開発した。

項目	開発目標	仕様
画素数	200 万以上	2008×1168≒234 万
フレームレート	90ｆｐｓ以上	120ｆｐｓ（VGA 時）
サイズ	9mm ピッチに並ぶ	8.84±0.1mm
焦点距離	点滴筒撮影可能	12～15mm 専用治具にて調整可能
コネクタ高さ	できるだけ低く	0.65mm Panasonic 製 AXE624124
撮像エリア	点滴液滴撮影可能	6mm×12mm



②FPGA 基板開発

本製品だけでなく、各製品への応用可能を見据えて、下記のポイントで開発した。

開発ポイント

・外部メモリを外付けとし、メモリ容量の多少に対応可能とした。

・LCD は備えず、製品に対応して付与可能とした。

・高速通信を可能とするため、USB３とした。

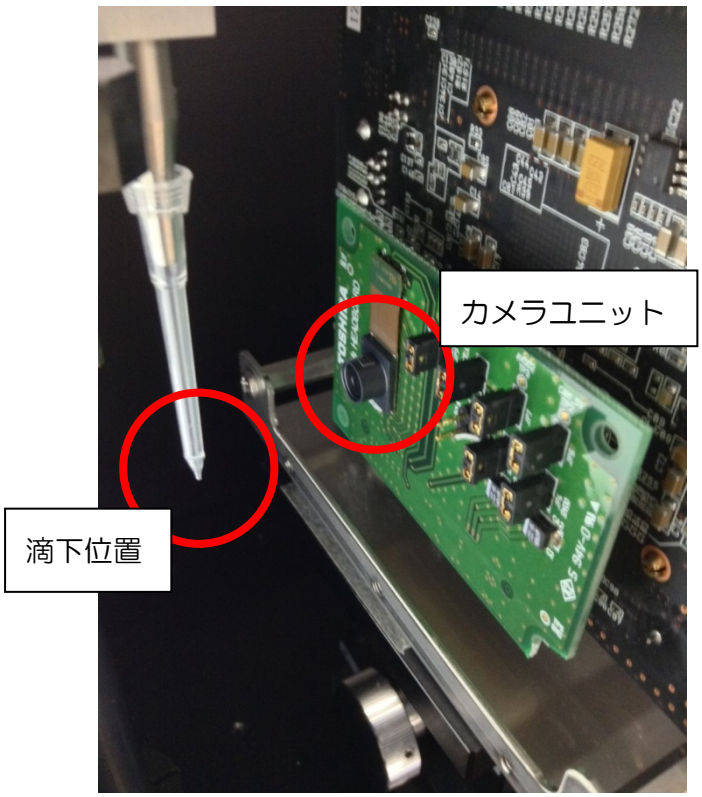
・アルゴリズム仕様検討のため、CPU は搭載せず、PC にて調整可能とした。

・高速通信を可能とするため、制御 I/F は I2C 400kHz(Max.)とした。

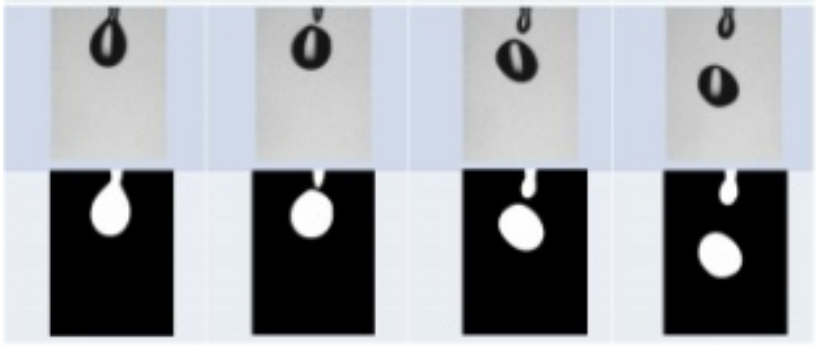
・高速通信を可能とするため、データ I/F は CSI-2 x2 レーン, Sub-LVDS x2 レーンとした。

③　C 言語による滴下を検出するシステムを開発

検出したデータを画像処理が可能となるアルゴリズムを確立した。



結果　各方式ともに、エッジの確認に成功した。



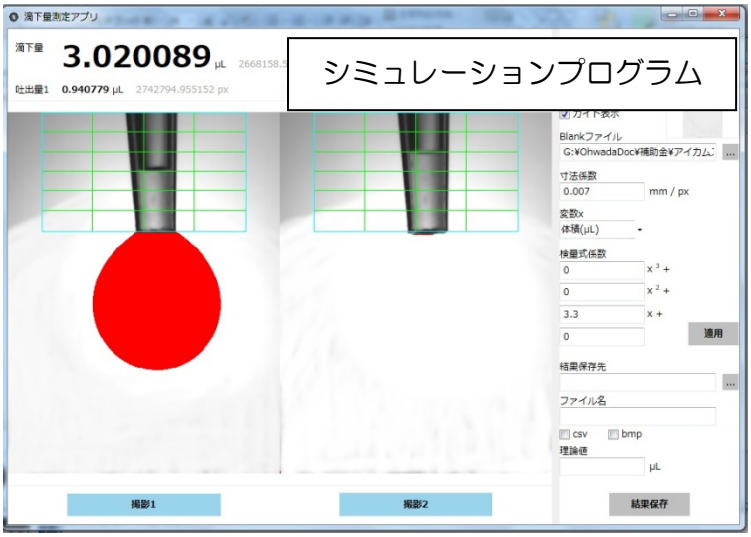
〇H27年度結果

・液滴測定アルゴリズムを確立し、3μL 時絶対精度 1%を確認した。

〇具体的な開発内容

事業開始時は飛翔での測定を想定していたが、液滴が安定しないため、点着による差分を測定する事とした。

にチップ先端に液滴を保持し撮影、次にチップを降下させ下板に液を点着、次にチップを上昇させ撮影。差分を滴下液量とするアルゴリズムを搭載したシミュレーションプログラムを開発し、液滴測定を行った。



結果：3μL 時絶対精度 1%を確認した

3μｌ（吐出シーケンスを真値）→3.020089μl（シミュレーション結果）

6μｌ（吐出シーケンスを真値）→5.918112μl（シミュレーション結果）

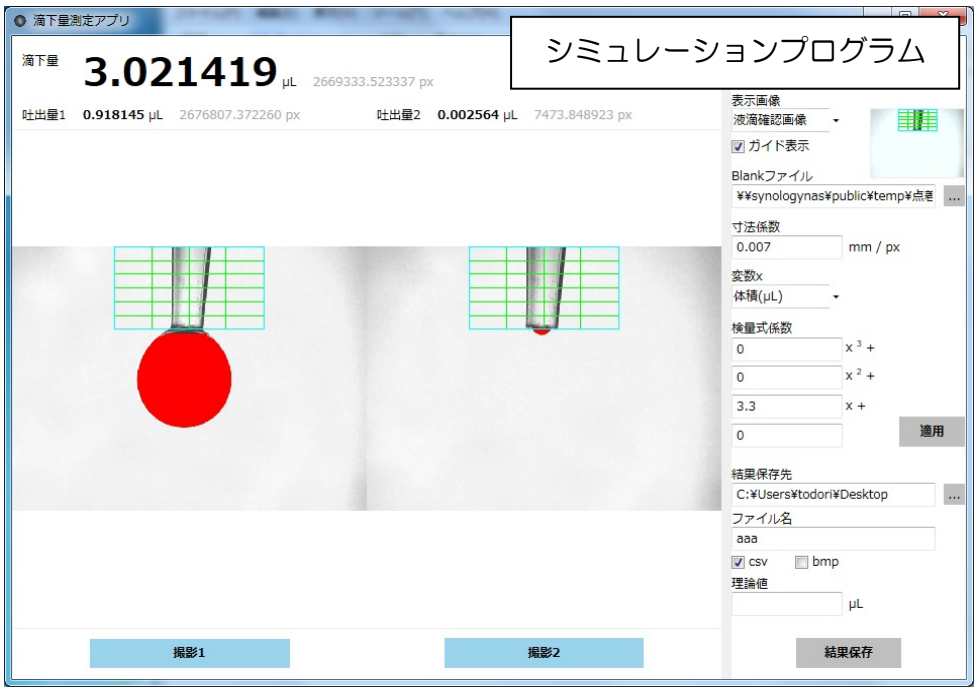
○H２８年度結果

当初採用した岩手東芝製カメラユニットは岩手東芝本事業から撤退に伴いカメラユニットおよび画像処理アルゴリズムの見直しが必要となった。その代替品として点着分注機用9mmピッチ搭載可能なカメラユニットとして㈱アサヒ電子研究所製カメラユニットを採用した。岩手東芝製カメラユニットと比較してフレームレート1/4(120→30FPS)、画素数1/3(100→30万画素)までカメラ性能を落としながら、システム仕様を点着専用システムに特化した事でアルゴリズムの大きい仕様変更を行い処理負荷を軽くした結果、当初目標仕様：薬の測定精度　３μL時　CV値0.1%を画像処理再現テストで達成することができた。（特願2016-220418）

○具体的な開発内容

・差分比較アルゴリズムの開発

初期撮影として液の入っていないチップを撮影し、その差分から、液滴保持状態の体積と点着後の体積を求めており、チップの成型精度に影響されない。



・画像処理再現精度CV値0.1%以下の確認

概念的に、同じ液滴を撮影すれば全く同じ液量になると考えられるが、カメラ自体の精度もあり、ズレは生じる。そこで、本事業では、空状態で1回撮影→液滴保持状態で10回撮影→点着後1回撮影を行い、10回の再現精度が0.1%以下である事を確認した。

回数	μL
1	2.994065
2	2.998082
3	2.995139
4	2.996491
5	2.99504
6	2.992726
7	2.997184
8	2.998378
9	2.999661
10	2.993876
ave（μL）	2.9961
sigma	0.002251712
CV	0.08%

【サブテーマ 3】マイクロ分注システム試作機の開発

OH26年度結果

- ピペット試作機を開発し、液滴の飛翔を確認
- カメラおよび照明を備えた、ピペット検討機を製作

○具体的な開発内容

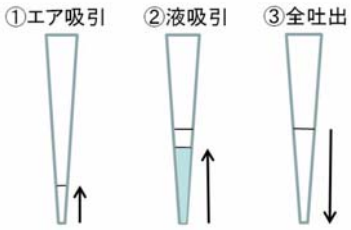
①飛翔確認

速度やトルクが可変可能な、自動分注装置を作製し、チップ内溶液が飛翔可能な条件の検討を行った。

項目	仕様	条件
直動変換	すべりねじ	M3×P0.5
減速比	1：8	吸排出時
吸入範囲	1-10[μL]	-
プランジャストローク	20[mm]	-
プランジャ直径	φ0.94 mm	-
吸入排出方式	Air cushion	-
最大吐出速度	8.67[μL/sec]	4000PPS 時

最大速度で吐出するも、チップ先端に液滴は残ってしまったが、初期状態で有る程度エア

を吸引し、エアごと全吐出する事で飛翔が確認された。



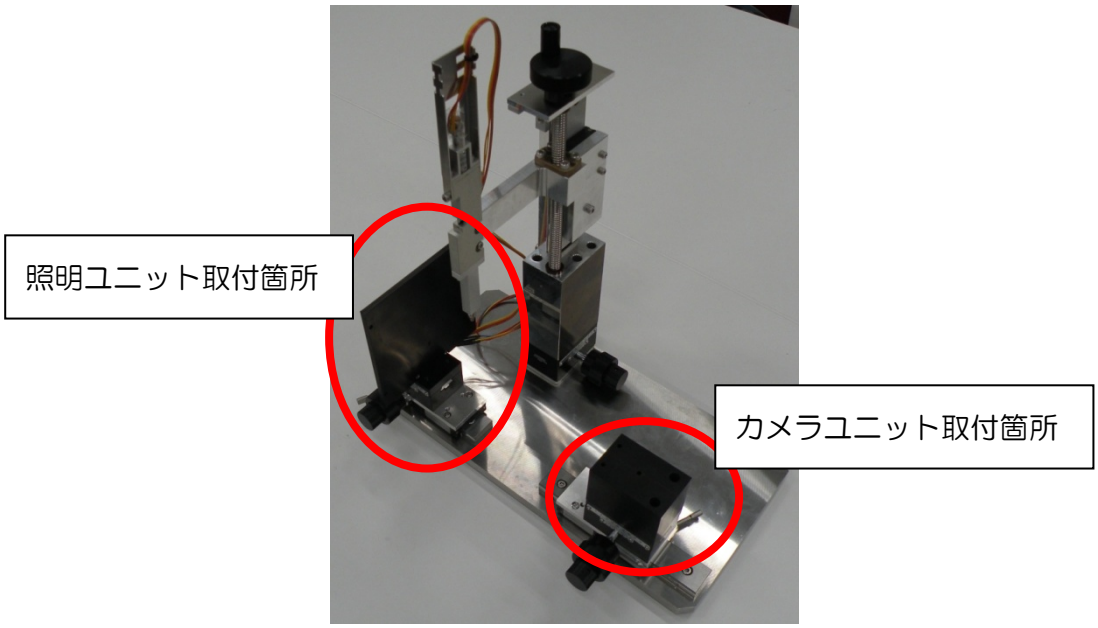
また、事前のエア吸引量の最適化を行い、エア吸引量が５μL 必要である事が確認された。

	エア吸引	液吸引	全吐出	飛翔可否
①	０μL	３μL	３μL	NG
②	４μL	３μL	７μL	NG
③	５μL	３μL	８μL	OK
④	10μL	３μL	13μL	OK

結果：５μL 以上のエアを事前に吸引し、その後吸引した溶液を、エアごと全吐出する事で溶液を飛翔吐出する事が可能である事が確認された。

②画像処理ピペット検討機の開発

各種カメラユニットおよび照明を比較するため、ピペットにカメラユニットと照明を備える事が可能な検討機を作製した。



設計のポイントとしては、カメラユニットおよび照明ユニットの比較ができる様、取付箇所にはユニバーサルなネジ穴を加工し、臨機応変にユニットを取り換えられる形状としている。

○H27年度結果

・酵素免疫測定法（EIA 法）として 19 種類の試薬で 10μCV 値 1%達成した。

・微細加工チップで当初目標の純水で 3μCV 値 1%達成の目途が立った。

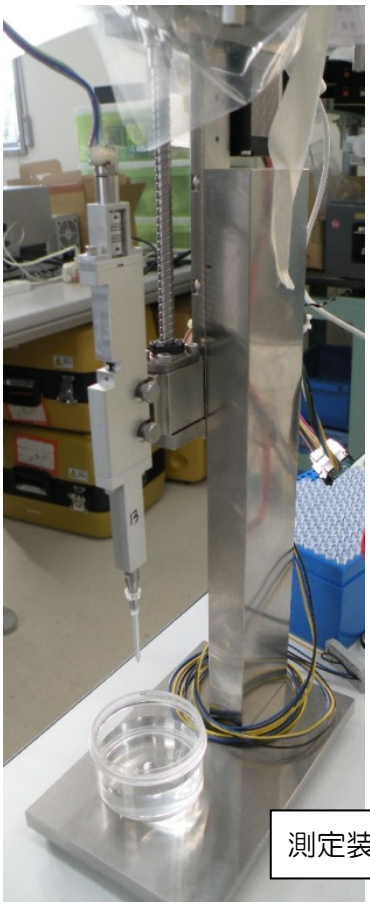
○具体的な開発内容

（※事業開始時は飛翔での測定を想定していたが、液滴が安定しないため、点着による吐出での測定・評価に変更。）

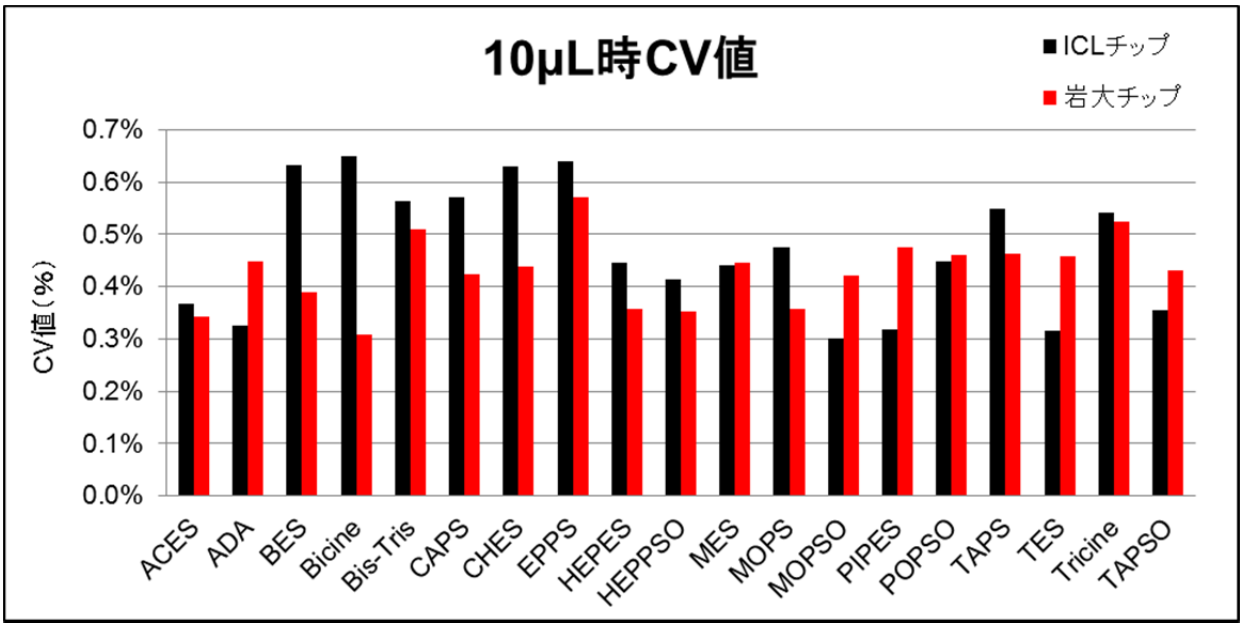
①19 種類の試薬評価

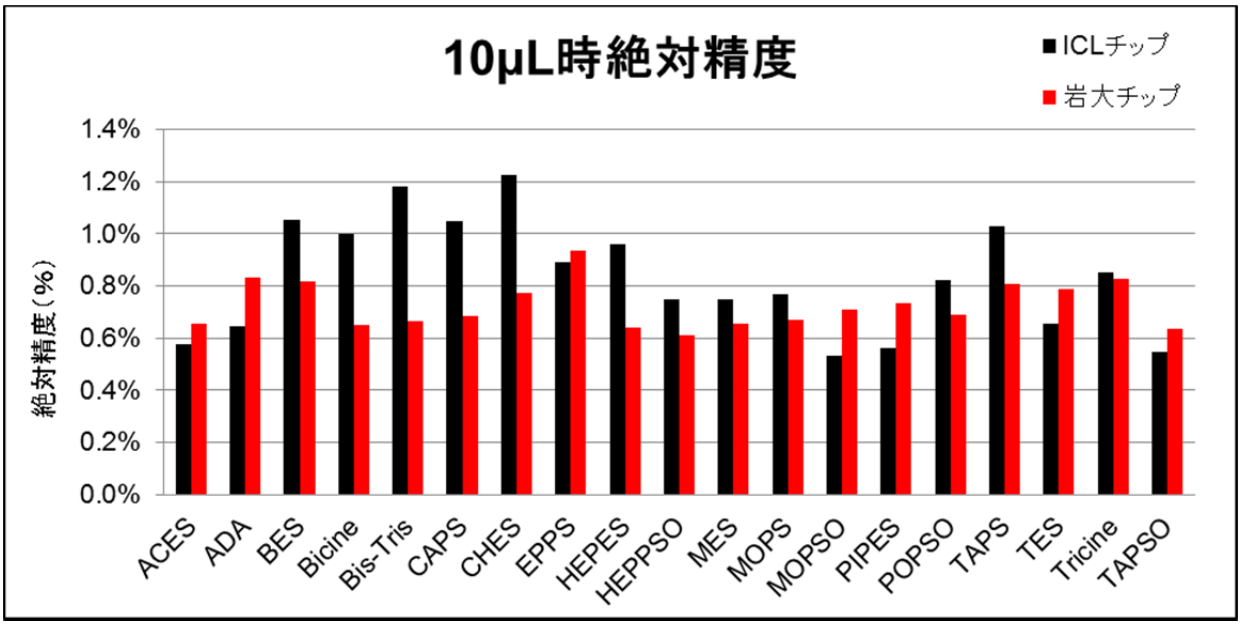
最終製品として検討している、酵素免疫法測定装置としての有用性を確認するため、汎用的な試薬 19 種類の 10μL 時の精度測定を行った。使用チップとしては、アイカムス・ラボで販売しているチップおよび、H26 年度に岩手大学にて開発したチップ（鏡面磨き加工を施す）を用いた。

	10μL 時			
	ICL チップ		岩大チップ	
	CV 値	絶対精度	CV 値	絶対精度
ACES	0.37%	0.58%	0.34%	0.66%
ADA	0.33%	0.65%	0.45%	0.83%
BES	0.63%	1.05%	0.39%	0.82%
Bicine	0.65%	1.00%	0.31%	0.65%
Bis-Tris	0.56%	1.18%	0.51%	0.66%
CAPS	0.57%	1.05%	0.42%	0.68%
CHES	0.63%	1.22%	0.44%	0.77%
EPPS	0.64%	0.89%	0.57%	0.93%
HEPES	0.45%	0.96%	0.36%	0.64%
HEPPSO	0.41%	0.75%	0.35%	0.61%
MES	0.44%	0.75%	0.44%	0.66%
MOPS	0.47%	0.77%	0.36%	0.67%
MOPSO	0.30%	0.53%	0.42%	0.71%
PIPES	0.32%	0.56%	0.48%	0.73%
POPSO	0.45%	0.82%	0.46%	0.69%
TAPS	0.55%	1.03%	0.46%	0.81%
TES	0.31%	0.66%	0.46%	0.79%
Tricine	0.54%	0.85%	0.53%	0.83%
TAPSO	0.35%	0.55%	0.43%	0.64%



測定装置





結果：両チップともに CV 値 1%以下を達成した。

絶対精度的は岩手大学製チップが高精度であった。

〇H２８年度結果

・量産化を見据えた 1000shot チップの精度測定を行い、目標値である３μL 時 CV 値 1%以下を達成した。

・最終製品である高精度バリデーション・マイクロ分注システムの開発に成功した。

〇具体的な開発内容

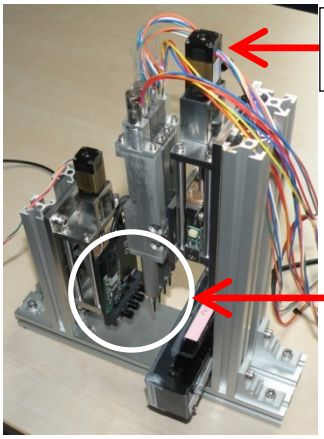
・耐久試験および精度測定試験

サブテーマ1で開発した、微細加工およびバリレス形状を備えたピペットチップを1000shot行い、精度に問題が無い事を確認した。

微細加工を施したピペットチップの試作開発段階および、試作金型でも本事業の目標値の3μL時CV値1%以下を実現しており、加えて、1000shot成型金型品も同等のCV値を満たす事が確認され、本ピペットチップは量産可能である事が確認された。

・４連型マイクロ分注システム試作機の開発

本事業の最終目標である、「画像処理による液滴測定可能な高精度バリデーション・マイクロ分注システム」の試作機の開発のため、サブテーマ１で開発した高精度マイクロチップ、サブテーマ２で開発した画像処理システムを FIX し、9mm ピッチで点着可能が、マイクロ分注システム試作機の開発に成功した。



【サブテーマ４】画像処理による液滴測定をフィードバックする輸液装置の開発

本開発で試作したカメラを用いて、各種製品への応用のマーケティングを行った。その結果、画像処理による流量測定可能な輸液装置に対する市場のニーズが非常に強いことが分かった。これにより、開発商品を見直しして、輸液装置を開発する必要があると判断した。そこで、H27 年度以降の研究開発では、本サブテーマを追加し、輸液装置の応用の取り組みを行った。

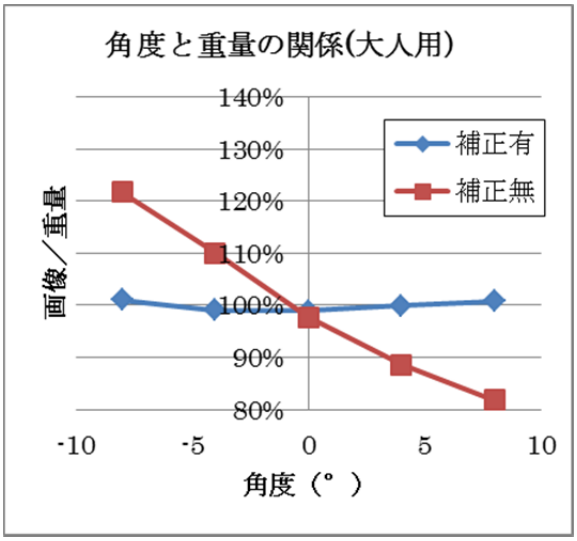
〇H２７年度結果

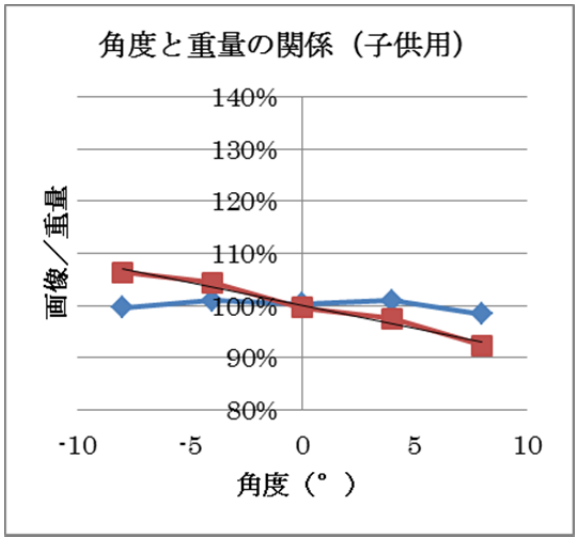
・傾き補正アルゴリズムの開発

〇具体的な開発内容

①傾き補正アルゴリズムの開発

H26 年度に開発した、ピペット用飛翔液滴測定アルゴリズムを輸液装置へ移植したが、装置の傾きが発生する事によって、画像処理精度が悪くなる事が確認された。改善のため、角度による補正アルゴリズムを開発し、傾き補正処理をする事で高精度化に成功した。





<u>OH２８年度結果</u>

岩手東芝事業撤退に伴い、サブテーマ２と同様に㈱アサヒ電子研究所製カメラユニット採用する事となり、本カメラユニットで滴下する液滴装置の滴下量を画像処理計測し、目標値（演算結果実測値比較±５％以内）を達成できた。

〇具体的な開発内容

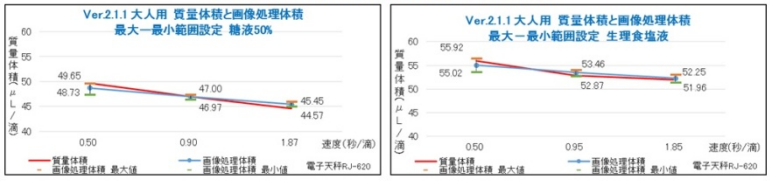
・差分比較アルゴリズムの高精度化

初期段階としては、液滴測定方式は滴下を数点取得し、その平均値で測定していたが、岩手東芝事業撤退に伴量産性・コストを重視したカメラ再選定を行った。この結果カメラ仕様は画素数減少、シャッター速度低下となったがこの仕様でも滴下量精度よく測定できるアルゴリズムを開発した。（特許出願中）

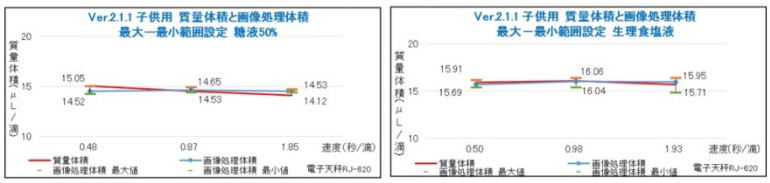
・滴下精度測定

この新仕様カメラと新アルゴリズムによる精度測定試験を行い、目標値である±0.5%を達成した。

大人用：20滴/ml（糖液50%、生理食塩水）



子供用：60滴/ml（糖液50%、生理食塩水）



「研究開発後の課題」

・高精度化チップの量産化体制への移行。

・様々な液種を想定した画像処理アプリケーションデータの取得。

・４連ピペットのマーケティング向けとして最適化。

・ピペット動作ソフトウェアの最適化。

「研究開発後の事業化展開」

・バリデーション・分注技術

市場規模 7.5 億円/年　に対し、平成 33 年度を目標に年間 250 台（2.5 億円）程度の売り上げを見込む。

・分注バリデーション

市場規模 75 億円/年　平成 33 年度を目標に年間 3,000 台/１０万円程度を見込む。

展示会等で医療・検査関係市場以外にも鉱工業用分野における需要が見込めることが判明し、この分野においても今後市場開拓を実施していく。

・点滴装置

点滴コントローラー市場規模 37.5 億円/年　製品価格@５万円程度で１万台程度を見込む。

製品化に向けて、医療器メーカーとの連携を促進し製品開発を引き続き実施する。