

審査の結果の要旨

氏名 沖明男

21世紀に入り我が国では急速な高齢化が進み、医療費の急増をもたらしている。その結果、高齢者医療費は全医療費の3分の1を占め、国家財政をも圧迫する深刻な状況になっている。その問題の一解決策としては、高齢者がいつまでも健康で生活し働けるよう、健康は自らが管理し、病気を予防する社会を早急に作り上げることが肝要であると考えられる。本論文は、半導体微細加工技術を用いて、在宅で極微量の血液から日々の健康状態を診断できる「ヘルスケアチップ」の創製を目指している。本論文は7章からなる。

第1章は序論であり、本研究の背景として、エレクトロニクスとバイオテクノロジーの両技術の間に存在する深い溝を埋め、両技術を融合することが新しい学問・技術、新産業の創出をする上で重要であると述べている。また健康管理上の血液分析の重要性、従来の血液自動分析装置の概略、 μ TAS(Micro Total Analysis System)と微量血液分析との関連性、ヘルスケアチップを創製する上で開発すべき要素技術について、そして本研究の目的、学問的意義について述べている。

第2章では、石英板でヘルスケアチップを試作しその基本特性を評価している。特にマイクロキャピラリ内壁を生体適合化するには 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine(MPC)ポリマーをコートすることが有効であることを、FTIR-ATR(フーリエ変換赤外分光)測定、血清注入によるキャピラリ寿命測定、血清注入速度測定から確かめている。また血清をマイクロキャピラリに注入するために電気浸透流(EOF)ポンプを用いているが、ポンプをセンサであるISFET(イオン感応電界効果トランジスタ)の下流に配置することによりセンサの電氣的ダメージをなくすようにしている。

第3章では、ヘルスケアチップを安価で使い捨て可能とするために PET (poly(ethylene terephthalate))で作製しその評価を行っている。マイクロキャピラリ反転パターンを石英で作製しているが、NLD(磁気中性線放電)によるエッチング時に発生した穴欠陥生成を、エッチングガスと電圧印加方法を最適化することで解決している。また MPC ポリマーを PET 製ヘルスケアチップのマイクロキャピラリ内壁にコートし、赤血球の吸着を抑制する効果があることを確かめている。

第4章では、無痛針、石英製低電圧駆動 EOF ポンプ、高選択性イオンセンサをヘルスケアチップに組み込み、それを実際に動作させている。無痛針は外径

100 μm のステンレス管の先端を CMP(化学的機械研磨)により 10 度に研磨し、その後リン酸溶液中で電界研磨しさらに先鋭化して作製している。EOF ポンプの駆動には通常は 1~数 kV の高電圧が必要とされるが、マイクロキャピラリの中央部に狭ギャップ構造を形成することにより、10V と極めて低い電圧で血液を搬送するのに十分な圧力を示している。センサのイオン選択性を向上させるためにイオン感応膜中のイオノフォアとアニオン排除剤の混合比を最適化したところ、 Na^+ センサでは K^+ イオンに対して 1000 倍、 K^+ センサにおいて Na^+ イオンに対して 100 倍の高選択性を得ている。試作したヘルスケアチップで、採血から測定まで一連の動作を示している。

第 5 章では、マイクロ電気泳動チップにおける電圧印加時のリザーバ・ウェステ内電解液の pH 変化について述べている。本チップのリザーバ・ウェステまたはキャピラリ内に ISFET を組み込み、電解液が電圧印加時間と共に pH 変化していく過程を詳細に測定している。本チップ内の pH 変化を抑制する方法として (1) マイクロキャピラリ両端に挿入した塩橋電極を通じて電圧を印加すること (2) 電解液を中和しながら電圧を印加することを提案し、チップを作製、評価している。この pH 変化の問題は高集積化マイクロ電気泳動チップにおいて本質的であり、その有効な解決策を示している。

第 6 章では、微量血液から肝機能診断上重要な γ -GTP、GOT、GPT を比色法を用いてこれらの活性度を測定できるマイクロチップについて述べている。一般的にマイクロ流路内では層流が支配し、液体同士の混合は困難であるが、遠心力を利用した混合チップを用いて血漿と基質緩衝液を揺動させ 60 秒で均一に混合している。マイクロチップ上での比色測定では、断面 500 μm x 500 μm の測定用チャンネル内壁をテフロン樹脂でコートすることにより測定光が全反射して試料中を効率的に伝搬するようにしている。このマイクロ比色チップで成人正常値のみならず、異常値領域においても γ -GTP、GOT、GPT の測定に成功している。

第 7 章は総括である。

以上要するに、本論文は在宅医療、その場診断等に必要不可欠な極微量採血と重要マーカの検出に関する要素技術を開発、評価している。またマイクロ電気泳動チップにおける新しい分析方法を提案しており、バイオデバイス工学への貢献が大きい。

よって本論文は博士 (工学) の学位請求論文として合格と認められる。