

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 田中 有希

本論文は「生体機能を利用した高機能バイオマイクロ化学システムの開発に関する研究」と題し、マイクロチップを利用したマイクロ化学システム内で酵素、細胞などの生体機能を利用する場合に必要な基盤技術を開発し、マイクロ化学システムの生命科学分野への応用に新しい道を拓いたものである。全7章からなる。

第1章では、本論文の研究背景と研究目的が述べられている。マイクロチップ技術は、世界中で急速に研究が進められており、特に申請者の所属する研究室では、他の多くの研究がゲノム分析技術に偏っていることに対して、様々な化学プロセスをマイクロチップに集積化する独自の汎用的技術の研究を進めているが、このマイクロ化学システムの生命科学、バイオテクノロジー、医学分野への応用が期待されている研究開発動向を述べた後、酵素や生体の機能を組み込むには、マイクロチップ内微小空間の特性を明らかにし、空間特性を活用したチップ内で酵素反応を効率的に制御するため、あるいは細胞の機能を発現させたまま生命を維持するための基礎的な技術など、新たな知見と技術の蓄積が必要であるとしている。

第2章は、マイクロチップ内の微小空間における酵素反応の解析である。微小空間内では、酵素を利用した研究は行われているものの、酵素反応そのものの特性についてはこれまで研究例がない。微小空間内はマクロな空間とは異なる物理特性を持つことから、酵素反応にも影響が出ることを予想し、微小空間内での酵素反応について速度論的解析をこころみ、マクロな空間と比較して微小空間では反応が加速するという現象を新たに見出した。原因究明には至らなかったが、他の研究グループからも追試結果が報告され、新しい現象として注目されている。

第3章では、微小空間内で高速かつ局所的な温度制御法を提案し、実現している。加熱原理にジュール加熱ではなく、レーザー光照射による光熱変換効果を利用した新規な加熱法を提案し、実際に温度制御を行った。この方法を用いることにより、加熱体積 10 nL、加熱速度 1500 K/s/W、冷却速度 120 K/s という、局所的な超高速温度制御を達成した。また、蛍光色素を用いた微小空間内の非接触高速応答の温度計測法を開発し、温度制御法の温度の評価に成功している。

第4章は、マイクロチップ内で酵素反応の高速制御法の開発とそのPCRへの応用について述べている。酵素反応を局所的かつ高速に制御することを実現し、世界最短の0.6秒周期で酵素反応スイッチングを達成した。さらにそれをゲノムテクノロジーに必須の技術であるPCR法に応用し、従来法と比較して、反応全体に要する時間を大幅に短縮できること、試料量を5nLまで低減できることを実際に示した。

第5章は、マイクロチップ内で機能を維持した細胞培養を実現するための方法について述べている。従来、微小空間内では細胞を培養することが困難であったが、マイクロ流体

制御技術によりチャンネル内に培養液を流して生体内に近い環境を作り、良好に細胞を生存させることに成功した。また、マイクロチップの表面修飾や培養液の流れによる剪断応力が細胞へのストレスとなり、細胞の正常な形態や機能の喪失に至ることを見出した。そこで、それらの条件を検討して最適化した結果、肝細胞の機能を維持したまま培養することに成功した。さらに、初代培養細胞の培養に応用し、その機能維持にも成功している。

第 6 章は、マイクロチップ内での細胞の応用例を示している。前章で述べた微小空間内細胞培養技術を利用して、医療分野で実現が期待されている薬剤感受性評価システムのモデル系として、癌細胞を用いた抗がん剤の感受性アッセイを行い、従来の 100 分の 1 の少量細胞でのバイオアッセイがほぼリアルタイムで可能であることを示した。これにより、臨床現場では必要な細胞量が多いために実現できなかった薬剤選択のためのアッセイが可能となり、テーラーメイド医療の実現のために新しい道を拓いたといえる。

第 7 章は、本論文のまとめであり、さらに、本論文で開発された技術を応用した高機能バイオマイクロ化学システムに関する将来の展望が述べられている。実際に示したバイオアッセイのほか、高機能バイオリアクター、さらに基礎科学における研究ツールとしての利用例が提案されている。マイクロチップを利用することによって、操作の迅速化・簡便化がはかれるだけでなく、マイクロチップ上でしか実現し得ない新規な研究法についても示している。

以上のように本論文は、マイクロチップ内で酵素や細胞などの生体機能を利用する場合に必要となる基盤技術を提供したものであり、マイクロチップ技術、生命科学、バイオテクノロジー、医学分野に貢献するところが大きい。

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。