

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 山田 真澄

本論文は、マイクロ流路を利用して、液体中に懸濁した微粒子を、その表面状態あるいはその大きさによって精密に分離するための方法について纏められたものである。表面状態による分離技術としては、マイクロ流路内の水性二相流を用いた手法が提案され、一方、大きさによる分離技術としては、ピンチド流路を用いた手法と、複数の分岐を有する流路を用いた手法が提案されている。

これらの手法では、粒子とほぼ同じスケールの微小な流路と、その中に安定的に形成される層流のプロファイルを利用した、新しい微粒子分離原理が用いられている。これらの手法に共通する最も重要な特長は、分離操作に外部からの精密な制御を必要とせず、純粋に流体力学的な要因によって粒子の分離が可能になる、という点である。さらに、分離操作が連続的かつ受動的であるため、シンプルなシステムが実現され、実用性も高いものと考えられる。

本論文では、提案された手法の分離機構、理論的な予測と実験値の比較、細胞等の生物学的粒子への応用などに関して、既存の手法との比較を交えて様々な側面から多角的に検討が行われており、科学的にも興味深く、工学的にも有意義であると考えられる。本論文は、全7章から構成されている。

第1章では、本論文の意義を明確にするために研究の背景について記述されている。微細加工技術の化学・生物プロセスへの応用、既存の微粒子分離法の特徴、マイクロフルイデクス(微小流体力学)の微粒子分離への応用の可能性などについて詳細に言及されている。

第2章では、細胞等の粒子の表面状態を利用した分離法に関して、水性二相流を用いた連続分離法が提案されている。従来の水性二相系を用いた分離法では、粒子分離に比重の影響が関与するため精度の高い分離が困難であった。そこで、本論文ではマイクロ流路内に水性二相系を導入し、その界面を重力と平行な方向に形成することで、比重の影響を受けない連続分離システムを実現している。実際に、植物培養細胞を用いた実験によって、細胞の表面状態に依存した分離が可能であることを示している。また、局所的に流路幅を絞ることで、分離精度を向上させることにも成功している。

第3章では、大きさによる粒子の分離手法として、局所的に幅の狭い流路を用いたピンチド・フロー・フラクショネーション(PFF)法が提案されている。本手法では、粒子懸濁液と粒子を含まない溶液を、特定の形状を有するマイクロ流路に連続的に導入するだけで、大きさによる連続的な分離が可能となる。そのため、外部からの操作を必要とする従来の分離手法と比較して、汎用性が高く極めて実用的な手法であると考えられる。実際に、

数ミクロン径のポリマー粒子や細胞など、様々な粒子の分離が可能であることを明らかにした。本手法は、微細加工技術の進展によって可能となったマイクロメートルサイズの精密な構造を利用して、純粹に流体力学的な要因による、連続的かつ受動的な粒子分級手法を初めて提示した研究と考えられる。第4章では、第3章で提案された PFF 法の分離精度をさらに向上させるための設計手法とその操作方法について詳述されている。

第5章、第6章では、大きさによる粒子の分離と、同時に濃縮を可能とする新規な手法であるハイドロダイナミック・フィルトレーション (HDF) 法とその改良について提案されている。この手法の特徴は、単に粒子の分級ができるだけでなく、粒子混合物の中から、存在割合の比較的小さな特定の粒子を濃縮することが可能であり、流量の正確な制御も不要であることにある。ここで示された新しい分離・濃縮の原理は、流路構造にのみ依存した分離手法であるため、簡単な構造と操作によって高精度の微粒子分級と濃縮が実現され、高い実用性も有しているものと考えられる。また、マイクロフルイディクスという新しい考え方を積極的に利用し、流路ネットワークを抵抗回路のアナログとして見積もることで複雑な流路設計が可能になることや、仮想的な流れの幅が濃縮・選抜される粒子の大きさを規定するという新しい現象も明らかにしている。さらに、実際の応用として、簡単な導入操作だけで赤血球と白血球のほぼ完全な分離を実現しているが、これは本手法の性能の高さを示したものと言える。

第7章においては、本研究を総括した上で、提案された新しい分離手法の応用分野や今後の展開について記述されている。

以上を総括すると、本論文は、精密な微小流路とその内部の流体の流れを利用した微粒子の分離手法について論述されたもので、本論文中で提案された手法が、新規な原理に基づく分離方法であることが明らかにされるとともに、その原理に基づいた設計・操作上の指針を示され、その応用の可能性も提示されたものである。ここで示された結果は、新規な微粒子の分離・分級原理を提案したものとして分離科学や微小流体力学(マイクロフルイディクス)、生物化学工学の発展に寄与すると同時に、その正確さ、簡便性、汎用性のために、実用的にも大きな意義を持つものと考えられる。また、細胞等の生物微粒子の分離・濃縮にも適用可能であり、医学や生物学などの基礎科学の発展にも幅広く貢献することが期待される。

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。