

審査の結果の要旨

氏名 清水久史

本論文は、非蛍光の単一分子検出を目的とした微分干渉熱レンズ顕微鏡の創成と、拡張ナノ (10^1 - 10^3 nm) 分析システムへの応用についてまとめたものである。近年、マイクロチップや単一細胞分析に代表されるように微小空間内の分析化学が大きく発展している。微小空間では、体積が小さくなることから検出分子数も少なくなり、単一分子検出という極限の性能が求められている。しかし、分子の大多数を占める蛍光を持たない分子については単一分子検出法の実現は困難であった。また、拡張ナノ空間というマイクロ空間よりも3桁も小さな極限分析場についてもどのように検出は困難であった。そこで本研究では、非蛍光性分子を高感度に測定できる熱レンズ顕微鏡に着目して、従来の熱レンズ顕微鏡が有するバックグラウンドが高いという原理的な問題を解決する新しい原理を創成して、さらに拡張ナノ分析システムへ応用すべく、以下のような章構成とした。

第1章 歴史的背景と今後の分析手法への要求および研究の目的

第2章 微分干渉熱レンズ顕微鏡の創成

第3章 単一分子カウンティングへの応用

第4章 拡張ナノ空間内の濃度定量への応用

第5章 拡張ナノクロマトグラフィーへの応用

以下、各章について簡単に説明する。

第1章では、まずマイクロ・ナノ化学の発展について歴史的背景を述べ、今後の分析手法に対する要求を述べた。次に、微小空間に適用可能な検出法についてまとめ、この要求を満たす分析手法として有望な熱レンズ顕微鏡の開発過程について述べた。更に、従来の熱レンズ顕微鏡が抱える問題点を明らかにし、1) バックグラウンドフリーを実現する熱レンズ顕微鏡の開発、2) 単一分子カウンティング、3) 拡張ナノ空間内の濃度定量への応用、4) 拡張ナノクロマトグラフィーへの応用の4つを課題として、研究の目的と意義を明らかにした。

第2章では、バックグラウンドフリーを実現する微分干渉熱レンズ顕微鏡を創成した。具体的には、光学顕微鏡の観察法の1つとして知られている微分干渉観察法を熱レンズ顕微鏡に導入し、微分干渉熱レンズ顕微鏡を開発した。特に、熱レンズ測定専用の微分干渉プリズムを新たに設計・製作することで、液相中で微分干渉の原理を初めて実現した。そして、この原理を実現する装置を構築し、この原理を検証した。その結果、レーザー誘起

蛍光法と同様に非蛍光性分子のバックグラウンドフリー測定が初めて可能となった。これにより従来の熱レンズ顕微鏡の原理的限界を打破する新しい方法を実現した。

第3章では、微分干渉熱レンズ顕微鏡をカウンティング測定に応用した。まず、金ナノ粒子を試料として条件の最適化を行い、カウンティングの性能を評価したところ従来の熱レンズ顕微鏡に比べて10倍向上していることが分かった。更に、非蛍光の単一分子と考えられる信号を検出することに初めて成功した。また、カウンティング性能を更に向上するための光学系の改良に成功した。これにより、従来蛍光分子しか扱えなかった単一分子化学の対象となる分子を、近赤外から紫外までの波長領域に吸収を持つ分子に大きく拡大し、非蛍光の単一分子化学という新たな領域を開拓した。

第4章では、微分干渉熱レンズ顕微鏡を拡張ナノ空間内の濃度定量に応用した。拡張ナノ空間内の熱レンズ測定における問題点を明らかにし、これを解決するために条件を最適化することで、拡張ナノ空間内で光吸収による高感度な濃度定量に初めて成功した。また、流路の大きさと信号値の関係を実験と計算の両面から明らかにすることで、より小さな空間内で、より高感度な測定を実現するための指針を得た。これにより、拡張ナノ空間にこれまで存在しなかった非蛍光の検出器の開発を通じて、拡張ナノ化学という新たな分野を創成した。また、熱レンズ顕微鏡を用いて単一のナノポアやナノチューブ内の化学を解明するための基盤を築いた。

第5章では、微分干渉熱レンズ顕微鏡を拡張ナノクロマトグラフィーに応用した。クロマトグラフィーに必要な時間応答および定量性能について検証し、拡張ナノ空間内に分離・検出を初めて集積化することに成功した。これにより、拡張ナノ空間を用いた革新的流体デバイスの開発が大きく進展した。

第6章では、これまでの研究をまとめた。また、今後の展望として、励起光に紫外光を用いた微分干渉熱レンズ顕微鏡と、拡張ナノ流体デバイスを用いた単一細胞分析について紹介し、今後生命科学の研究を始め医療分野にも大きく貢献できることを示した。

以上、従来の熱レンズ顕微鏡の限界を打破する新しい原理の熱レンズ顕微鏡を創成して、装置開発から拡張ナノシステムへの応用まで展開した本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。