

化学とマイクロ・ナノシステム

第12巻 第2号

解説・総説

DNA ナノテクノロジーから分子ロボティクスへ	村田 智	1
第27回研究会 若手企画特集		
オンチップロボティクスによる高速・高精度細胞操作	佐久間 臣耶、金子 真、新井 史人	3
1分子レベルでの生体分子解析	内藤 豊裕、矢崎 啓寿、水谷 真夕、馬場 嘉信、大塚 浩二	7
電気化学と微細加工によるソフトウエットデバイスの開発	吉野 修平、小川 雄大、三宅 丈雄、西澤 松彦	11
マイクロ流体技術のタンパク質化学への応用	真栄城 正寿	19
ガラスでチップを作ってみたけど何か質問ある？	山下 忠紘、福山 真央、白井 健太郎	23
平成24年度ケミナス奨励賞		
超高感度検出法の開発とマイクロ・拡張ナノ化学への展開	馬渡 和真	27
平成24年度ケミナス若手優秀賞		
極微小デバイス・ナノ操作システムによる生体分子極限計測	新田 英之	29
マイクロリアクターによる有機リチウム化学への新展開	永木 愛一郎	30
レドックスサイクルによる高感度・網羅的電気化学チップデバイスの開発	伊野 浩介	31
トピック 生細胞内の圧力を測定する	清水 一憲	32
研究会報告		
化学とマイクロ・ナノシステム学会 第27回研究会(仙台)	西澤 松彦、梶 弘和	33
化学とマイクロ・ナノシステム学会 第27回研究会 若手企画 佐久間臣耶、白井健太郎、 内藤豊裕、福山真央、真栄城正寿、山下忠紘、吉野修平、川井隆之		35
第27回研究会 ポスター賞		
マイクロカラムを有するマイクロ流体チップを用いたウイルス核酸抽出	新美京、益田泰輔、開発邦宏、加藤修雄、中村昇太、中屋隆明、新井史人	36
超高密度電極デバイスを用いた局所レドックスサイクルによるバイオイメージング	菅野 佑介、伊野 浩介、珠玖 仁、末永 智一	38
試薬放出キャピラリーと試薬含有ハイドロゲルを組み合わせた糖質分解酵素活性の 簡便・高感度アッセイデバイスの開発	安倉 直希、末吉 健志、遠藤 達郎、久本 秀明	40
細胞遊走関連遺伝子スクリーニングのためのマイクロデバイス	榎本 詢子、長崎 玲子、藤田 聡史、福田 淳二	42
ハイドロゲル製マイクロ流路を利用した管腔組織作製の試み	岩瀬 優輝、山田 真澄、関 実	44
多角度共焦点観察のための磁場による単一接着細胞ハンドリング技術の構築	手島 哲彦、尾上 弘晃、青沼 宏佳、嘉糠 洋陸、竹内 昌治	46
お知らせ、平成25年度定時社員総会議事録、ほか		48

DNA ナノテクノロジーから分子ロボティクスへ

村田 智^{*1}¹ 東北大学大学院工学系研究科,

From DNA Nanotechnology Toward Molecular Robotics

Satoshi Murata^{*1}¹ Graduate School of Engineering, Tohoku University

Abstract

The rapid progress of molecular nanotechnology leads us toward Molecular Robotics, which uses molecules as robot components. The molecular robotics emerges in the intersection of various fields including chemistry, biophysics, DNA nanotechnology, systems science and robotics. Last year, a research project focusing on Molecular Robotics was awarded a Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (FY2012-16), MEXT, Japan. In this report, a brief summary of a trend toward Molecular Robotics based on recent development of DNA nanotechnology is presented.

Keywords: Molecular Robotics, DNA nanotechnology, Molecular Computation, DNA nanostructure.

1. はじめに

物質を構成する分子そのものの性質をプログラムすることにより, その物質自身が望みのものに「なる」ボトムアップのアプローチが注目を集めている[1]. 分子そのものを設計し, 分子の自己集合によって, 原子分解能をもつ人工物を作り上げるこの方法論の出現は, ものづくりの方法論を根本的に変える可能性を持っている. これにより, あらゆる人工物が分子レベルの精度を持つようになれば, 生体機能を人工的に再構成できるだけでなく, 分子レベルの自己修復, 自己改変といったことが可能となり, ささまざまな分野への波及効果は計り知れないものとなるだろう. このような技術のなかで, 核酸のハイブリダイゼーション反応を基本に, 極めて複雑な分子システムの構築を可能にしつつある技術が「DNA ナノテクノロジー」である[2]. この技術により, たとえば, 溶液の中にコンピューターを創ることが可能になっている(分子コンピューティング). また, DNA のもつプログラム性をナノスケールのものづくりに生かす方向の研究も行われており, DNA タイル, DNA オリガミなど新しいナノ構造の構築技術が次々に開発されている(DNA ナノ構造). さらにここ数年, DNA 計算デバイスとDNA ナノ構造を組み合わせて分子サイズのロボットをつくる研究が進んでおり, DNA を素材として設計可能な分子システムの複雑性(システムの含む塩基数)は, ムーアの法則に従って指数的に増大している. これら

の学術的・技術的成果をシステム工学・情報工学の方法論によって統合することで, 分子システム構築の方法論を一段上の階層に引き上げ, 分子レベルでの設計原理に基づいて自己集合した分子システムにより望みの動的挙動を実現する試みが「分子ロボティクス(分子ロボット工学)」[3]である. この小文では, DNA ナノテクノロジーから分子ロボティクスへ向かう研究の流れについてかいつまんで紹介を試みる.

2. DNA ナノテクノロジー

DNA でナノ構造をつくるという発想は, 1983年に米国のN. Seeman がはじめて提唱したもので, 枝分かれをもつDNA断片をつくり, これを粘着末端でつなぎ合わせてナノ構造をつくるというものである. その後, 1998年頃からDNAタイルなどのさまざまなDNA構造モチーフが開発されたことを契機に, ささまざまな研究が発展してきている. DNA ナノ構造の作り方には大きく2つの方法がある. ひとつはモチーフと呼ばれる小さな構造単位をつくり, これの自己集合により構造を組み立てる方法, もうひとつはDNAオリガミと呼ばれる, 一本の長い一本鎖DNAを, 多数の短い一本鎖DNAにより折り畳む方法である. 特に, 後者の方法では, 平面形状だけでなく, 複雑な3次元形状を作る方法が相次いで開発されている. DNA ナノテクノロジーは, ある意味で, ものづくりの方法論の革命であるといってよい. つまり, これまで望みの形を

オンチップロボティクスによる高速・高精度細胞操作

佐久間臣耶^{*1}, 金子真¹, 新井史人²

¹大阪大学大学院工学研究科, ²名古屋大学大学院工学研究科

1. はじめに

マイクロ/ナノ技術の発展とともに、単一細胞レベルでの操作・解析が可能となっており、細胞・組織・微生物の外部刺激に対する、様々な応答解析に注目が集まっている[1-3]. 従来の細胞・組織・微生物の操作は、シャーレ等の開空間において、ロボット技術による高精度・高出力・多自由度作業を特徴とする機械式マニピュレータを用いて行われていたが、その作業の多くは人の手によるものであり、再現性の向上、技術の習熟などの課題や、流体中に生じる乱流や、熱による流体移動、振動や、コンタミネーションなどの諸要因により、単一細胞レベルの操作は困難であった。そこで、これらの問題を解決するために、マイクロフルイディクスを適応したマイクロ流体チップによるバイオ操作が提案されている[4]. マイクロ流体チップによる細胞の操作・解析は、流体力やチップ内に配置された電極などによって行われ、細胞の搬送・選別・分離などに応用されている。これらの操作は、マイクロ/ナノスケールで特徴的な、安定した低レイノルズ数環境の環境制御性の高さから、極めてハイスループットな細胞操作・解析を実現してきた。しかしこれらの操作は、例えば単一細胞の機械的的特徴量計測のような、細胞を機械的に操作することが求められる操作に適応す

ることは難しかった。

そこで我々は、環境制御性の高いマイクロ流体チップに、高精度・高出力操作が可能なロボット技術を適応することで、細胞・組織・微生物の操作・解析することを目的とする、オンチップロボティクスを提案してきた(図 1)[5-7]. オンチップロボティクスのアプローチとしては、大きく以下の 3 つに分類される。

(i) 一次的構造化環境

細胞操作・解析にあたって、直接的に作用する構成要素の設計・開発。

例) 細胞搬送系としてのマイクロ流路, オンチップロボット, オンチップセンサー。

(ii) 副次的構造化環境

一次的構造化環境を達成するために、副次的に必要な構成要素の設計・開発。

例) 顕微鏡, CCD カメラ, チップマウントステージ, 流体制御用ポンプ, オンチップロボット・センサー制御モジュール。

(iii) 非構造化環境

細胞操作・解析を行う上で、構造化されない不確定要素を含む構成要素の設計・開発。または、不確定要素に対応するための設計・開発。

例) ヒューマンマシンインターフェース, ユーザビ

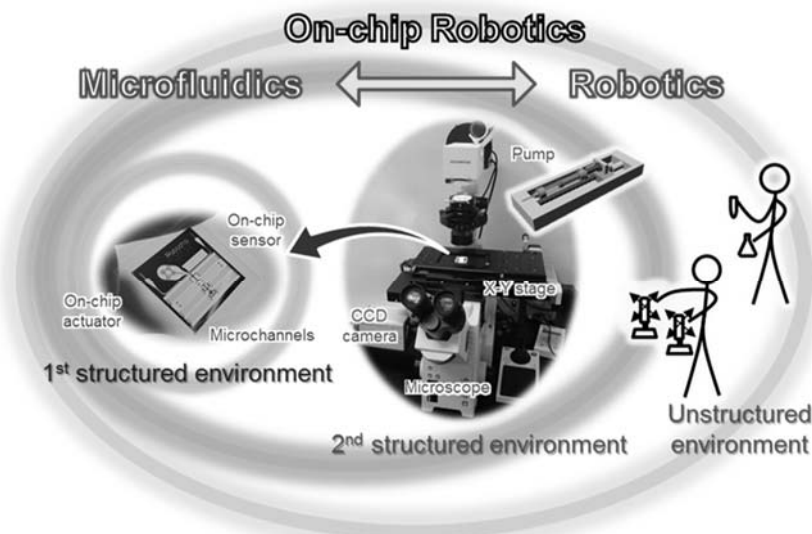


Figure 1. Outline of on-chip robotics

1 分子レベルでの生体分子解析

内藤豊裕¹, 矢崎啓寿², 水谷真夕², 馬場嘉信², 大塚浩二¹

¹ 京都大学大学院工学研究科, ² 名古屋大学大学院工学研究科

1. はじめに

生体分子および細胞の特異的な現象の解明, 病気の診断法や予防法の開発のためには, 膨大なバイオ情報を獲得することが重要である。名古屋大学馬場研究室では, 開発したナノ構造体やナノ材料とマイクロ・ナノ空間の観察法によって様々なバイオ情報を得ることを目指している。本稿では, 生体分子解析におけるマイクロ・ナノ空間を利用することの利点と, 特異的な現象やそこに至るまでの過程を観察する顕微鏡技術について紹介する。特に, マイクロ空間の観察に問題を抱えている読者や, これから新しい現象を観察しようとしている読者の参考になればと思う。

2. ゲル電気泳動からチップ電気泳動へ

分子生物学, 生化学, 医療分野において生体分子の分離・同定するため, 電気泳動法による核酸やタンパク質の分離分析は重要な手段として用いられている。電気泳動は, 溶液中の荷電物質が電場中において, 正 (または負) の電極方向へ一定速度で移動する現象のことで, その移動方向や速度の差を利用して生体試料の分離が可能になる。移動速度は電荷密度の違いによって決まるが, 溶液の代わりに支持体を用いることで, 核酸などの電荷密度が同じ試料でも, その分子の形状や大きさの違いによって分離することができる。これは支持体に用いられるゲルやポリマーが網目構造を形成しており, 生体試料の網目構造の通りやすさによって移動速度が変わるためである。網目構造の大きさ (ポアサイズ) は支持体の種類や濃度によって異なり, 様々な試料に対して適用可能である。電気泳動による分離では, 印加電場が高いほど分離能が向上するが, 電場印加によって発生するジュール熱が分離へ悪影響を及ぼすため, 電場印加時の放熱が課題となってくる。

キャピラリー電気泳動やチップ電気泳動では, 分離場を小さくすることで放熱効率を上げ, 高電場の印加を可能にしている。分離場のマイクロ化により, 熱容量 (体積に比例する) に対する, 放熱面積 (表面積に比例する) の割合が大きくなるためである。キャピラリーDNA シーケンサーはヒトゲノム解析に大きく貢献し, マイクロチップ電気泳動も Agilent 社

や島津製作所社から装置が販売されており, とくに島津製作所社から販売されている MultiNA は必要な試料をセットするだけで 108 サンプルまで自動分析することができる。しかし, これらの分析法は, 分離時間は数分だが, 支持体として使用されるポリマー溶液の調製や充填に数時間を要するという問題があった。

この問題を解決するために考えられたのが, 微細加工技術によって支持体そのものを作製するというものである。マイクロ・ナノ構造体を支持体としたチップ電気泳動では, 高電場の印加, 分析時間の大幅な短縮に加え, 支持体のポアサイズの精密制御が可能になる。支持体として使われてきたゲルやポリマーのポアサイズは微視的には数 nm から μm のサイズ分布を持っており, その不均一性のため分離性能, 繰り返し精度, 再現性の改善に限界があるが, 微細加工技術によって均一なポアサイズを有する支持体を作製することができる。この結果, 高分離度を維持したまま, 高速に生体分子解析ができるようになっている。

3. マイクロ・ナノ空間を利用した生体分子解析

当研究室では, 石英ガラス上に数百 nm の直径の円柱構造体 (ナノピラー) を流路内に配列したナノピラーチップを用いて, DNA やタンパク質の分離を行ってきた。DNA の分離分析では, 配列の間隔 (数百 nm) の最適化によって, 長鎖 DNA の高速分離 (7~200 秒) を達成している。また, 円柱構造体の 2 つの配列パターンの分離を比較したところ分離メカニズムが違うことが明らかになった[1]。比較した配列パターンは, 泳動方向の上流の列と次の列が間隙を埋めるように互い違いに配列してある tilted 型と, 全ての列が平行に並ぶ square 型である。Tilted 型ではサイズの小さい DNA から順に速く泳動するが, square 型において泳動速度の順序が逆転する現象が確認された。泳動中の 1DNA 分子の挙動を観察すると, tilted 型では DNA がナノピラーに引っかかりながら泳動したが, square 型では長い DNA がナノピラー領域で直進するのに対して, 短い DNA が領域内部でも動き回ることが観察された。泳動順序の逆転現象は, square 型ナノピラー領域では分子拡散がより強く影

電気化学と微細加工によるソフトウェットデバイスの開発

吉野修平*¹, 小川雄大¹, 三宅丈雄^{1,2}, 西澤松彦^{1,2}

¹東北大学大学院工学研究科, ²JST-CREST

1. はじめに

健康・病態・行動情報を常時モニタリングする生体計測デバイスやそのネットワークの開発が、高齢者の通院負担や医療コストの軽減に向けて急務となっている。そして、超小型センサ端末を違和感なく安全に生体搭載するために、生体親和性材料を駆使する「ウェット」なデバイス技術への期待も高まっている。

我々の生体組織や細胞と人工デバイスが接する界面材料には、化学的に無害であることに加え、柔軟性、湿潤性や伸縮性等の物理的性質が要求される。当研究室ではこの次世代の「ウェット」な電気的デバイス実現に向けた研究を行っている。身体状況の計測・治療機能を備えたデバイスを、安全な電源、基板、配線、電極で構成するべく、当研究室ではグルコースから発電する安全な「バイオ燃料電池」、ゲルを支持基板とする導電性高分子電極、通称「ゲル電極」を微細加工・電気化学的手法を用いて開発してきた。本稿ではこれら研究の基礎技術と背景について具体例を交えながら概説してゆく。

2. 無害で安心な「バイオ燃料電池」

2.1 はじめに

バイオ燃料電池は、いわゆる通常の燃料電池の白金触媒を酵素に置き換えたものである。典型的な燃料電池は炭素電極に支持された白金が水素を酸化、そして酸素を還元することで電力を生み出しているが、バイオ燃料電池は触媒として酸化還元酵素を用い、その酵素が酸化還元できる基質(燃料)を用いて発電する。

Fig.1 にその模式図を示す。負極では酵素が酸化反応を触媒し電子とプロトンが放出される。一方、正極では流れこんできた電子とプロトンにより、酸素の還元反応(水の生成反応)が酵素によって行われる。この電子とプロトンの流れが最終的に電気エネルギーを発生させる(Fig.1)。

典型的なバイオ電池では負極にグルコース酸化酵素、負極には酸素を還元できるビリルビンオキシダーゼが用いられ、グルコースと酸素という極めて安

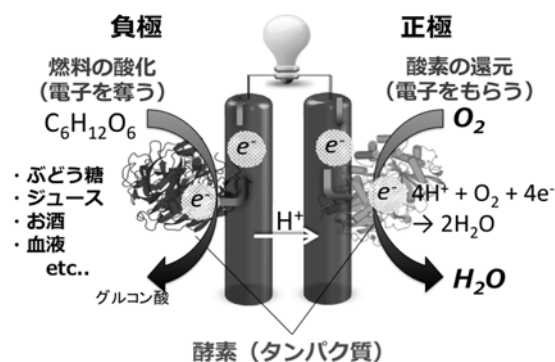


Fig.1 The Schematic illustration of biofuel cell

全な燃料から発電が可能である。また、酵素の基質特異性から、正負極を隔てる膜が不要であるため、電極のみで構成できるシンプルな電池である。燃料の安全性と、金属材料を使わない点から、体内でさえ駆動出来る、極めて安全な次世代の発電デバイスとして実用化が期待されている。

2.2 酵素

酵素とは、我々生物の中で働いている触媒である。触媒の定義通り、酵素は反応の活性化エネルギーを下げることで、生体内の化学反応を円滑に進めている。例えば消化酵素のペプシンは、胃液中でタンパク質を分解する酵素である。ペプシンは体温のもと、肉の消化を 2-3 時間で済ませてしまう。同量の肉を人為的に分解するには、高濃度、沸騰下の塩酸中で 24 時間必要である。実際多くの酵素の処理速度は、基質の拡散が律速段階であるほどに速い。また、基質特異性という利点もある。例えばグルコース酸化酵素(Glucose Oxidase, GOD)は正確にグルコースのみを酸化できるポケットを内部に有し、他の物質を酸化することはまずない。

酵素の内、電子のやりとりが出来る(酸化還元反応を行う)酵素がバイオ燃料電池に用いられる。燃料を酸化する電極には種々の酸化酵素(Oxidase)や脱水素酵素(Dehydrogenase)が適しており、グルコースやフルクトース、アルコールやアルデヒドを酸化、脱水素できる酵素が市販されている。電子とプロトンを使って酸素を還元する酵素は、ラッカーゼ(Laccase,

マイクロ流体技術のタンパク質化学への応用

真栄城 正寿

九州大学大学院 総合理工学府

1. はじめに

今回の若手企画の趣旨にもあるように、ケミナスは分野横断領域研究が主であり、様々なバックグラウンドをお持ちの研究者の方々が参加されています。私自身も学部4年生時には化学工学を専攻していたこともあり、“反応器”としての観点から研究を行っていました。その後、修士課程で九州大学に進学し、研修先の産業技術総合研究所で今回のテーマである“タンパク質”を扱いはじめました。そして、M1の時に第20回ケミナスに初参加し、幅広い研究分野の発表を目の当たりにして大変刺激を受けました。今回は、我々の研究室の中から“マイクロ化学”と“タンパク質化学”に関連したテーマの一部についてご紹介したいと思います。

2. 酵素反応への応用

マイクロ化学技術を酵素反応に応用した研究は数多く報告されていますが、今回はその中からプロテアーゼを固定化したマイクロリアクタについて紹介したいと思います。プロテオミクス解析において、プロテアーゼ（タンパク質加水分解酵素）によるタンパク質の加水分解は重要な過程です。一般的な酵素溶液中での消化反応は長時間を要すること、また自己消化物の混入等で同定率の低下が問題となります。プロテアーゼ固定化マイクロリアクタは酵素を高濃度で支持体に固定化するため、反応が迅速であり、また自己消化物の混入も低く、分析感度は高いと考えられます。酵素の支持体への架橋は、これまでに様々な方法が報告されています[1-3]。我々は、酵素分子表面のアミノ基をグルタルアルデヒドとパラホルムアルデヒドを用いて分子間架橋し、膜状に形成させて固定化する技術を用いて、酵素固定化マイクロリアクタの作製を行いました[4]。さらに、この固定化技術の汎用性を高めるため、アミノ基を表面にほとんどもたない酸性の酵素とポリリジンとの複合体を形成し、ポリリジンのアミノ基を介して凝集体を形成しマイクロリアクタ表面に酵素を固定化する技術の開発も行っています[5]。この固定化技術を用いたプロテアーゼ固定化マイクロリアクタは、合成基質を用いた速度論解析の結果、溶液反応と比

較して高い加水分解効率を示しました。そこで、固定化マイクロリアクタを用いたチトクロム C および BSA に対するタンパク質消化反応を行い、同様に短時間かつ高効率で消化反応が進行することを確認しました。また、固定化マイクロリアクタによる消化反応は高濃度の変性剤存在下でも観測することができました。さらに、2種のプロテアーゼをそれぞれ固定化したリアクターを接続することで多段階反応も可能です[6,7]。他にも、タンパク質中のジスルフィド結合の迅速な解析にも応用しています[8]。以上のことから、本方法は構造未知のタンパク質の同定に有用であると期待されます。

3. タンパク質結晶化への応用

3.1 タンパク質の結晶化とは

次に、マイクロ流体技術のタンパク質結晶化への応用に関して紹介したいと思います。タンパク質の結晶化と結晶を用いた立体構造解析は、その機能に関する生化学的情報を与えるため、学術分野だけではなく創薬などの産業分野においても重要なテーマです。立体構造解析の主な手法は、タンパク質の単結晶を用いた X 線結晶構造解析であり、Protein Data Bank に登録されている立体構造の約 80%が本手法によって決定されています。一般的にタンパク質の結晶は、タンパク質溶液に沈殿剤（無機塩類、有機溶媒、PEG などの高分子化合物）を加えて、溶液を過飽和状態にすることで得ることができます。しかしながら、それぞれのタンパク質によって最適な結晶化条件が大きく異なるために、膨大な数の結晶化条件のスクリーニング（①タンパク質濃度、②沈殿剤の種類・濃度、③緩衝液の種類・濃度・pH、④添加剤、⑤温度、⑥結晶化方法、⑦・・・）が必要です。また、それに伴って消費サンプル量、労力、時間の増加が課題となっています。特に、結晶化が望まれているタンパク質サンプルは貴重であるため、消費サンプル量の低減は強く望まれています。これらの理由から、現状ではタンパク質の立体構造解析において結晶化の過程がボトルネックとなっています。これらの課題を解決する手段の1つとして、マイクロ流体技術を用いたタンパク質結晶化条件のスクリ

ガラスでチップを作ってみたけど何か質問ある？

山下忠紘, 福山真央, 白井健太郎

東京大学大学院工学系研究

1. はじめに

第 27 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会-若手研究者による技術チュートリアルにおいて、我々東京大学大学院工学系研究科の三人は、北森研究室、火原研究室で用いられているガラス製マイクロ化学チップを用いる流体操作の基礎技術について報告させて頂いた。この際、研究を始めたばかりの学部四年生から熟練の研究員まで、様々な参加者の方々が足を運んで下さり、素朴な疑問を頂きながら気さくにディスカッションを行うことができた。当日頂いた質問も含めて、その内容を本稿で紹介させて頂く。

2. ガラス製マイクロ化学チップ

ガラスは光の透過性、耐薬品性、物理的強度に優れ、古くから化学実験器具に最もよく用いられてきた素材である。今日、ポリジメチルシロキサン (PDMS) がマイクロ流体デバイスの素材として盛んに利用されているが、PDMS 製デバイスと比較したとき、ガラス製マイクロ化学チップは、超高压(数 MPa)による圧力流体操作が可能、有機溶媒の使用が可能、安定かつ均一な表面修飾が可能、繰り返し利用が可能、など特有のメリットを持つ。以下、これらの特性をどのように利用するかという点に着目しながら、ガラス製マイクロ化学チップにまつわる基礎技術と応用例について紹介していく。

3. ガラス製マイクロ化学チップの作製方法

ガラス製マイクロ化学チップの作製にあたり、まずガラス基板にエッチングプロセスを用いてマイクロ流路を加工する必要がある。一般的なガラス表面のマイクロ加工方法にはウェットエッチング法とドライエッチング法の二種類があり、それぞれ加工後の断面形状、加工可能な深さのスケールが異なるため、目的に応じてこれらを使い分ける必要がある。

【加工方法 1: ウェットエッチング法】

ウェットエッチング法とは、フッ化水素などの試薬を用い、水溶液中でガラス基板をエッチングする手法である。フッ化水素によるエッチングでは、式 1 のような化学反応によりガラスが溶解する。

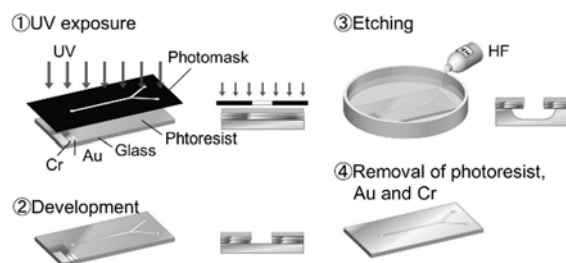


Fig. 1. An illustration of wet-etching process.

ウェットエッチング法の簡単な手順を Fig. 1 に示す。金・クロム薄膜を蒸着したガラス基板にフォトリジスト (OFPR-800) を塗布し、紫外光を露光する。その後、現像液 (NMD-3) を用いて現像する。そして、フッ化水素酸 (49%) 中でガラスエッチングを行う。最後に、レジスト・金・クロムを除去することで、マイクロパターンがエッチングされたガラス基板が得られる。

本手法で作製できるパターンサイズは、深さ方向は 10 nm – 100 μm 程度、幅方向は 1 μm 以上である。エッチング速度は、フッ化水素 (49%) で 6 μm/min 程度、バッファーフッ酸 (フッ化水素酸とフッ化アンモニウムの混合溶液) で 60 nm/min 程度である。本手法ではガラスは等方的にエッチングされるため、かまぼこ型の断面図になる。

本手法の利点としては試薬・設備が安価であること、操作の所要時間が短い (数時間) であることが挙げられる。一方で、フッ化水素酸を用いるため、非常に危険を伴うため、操作プロセスの安全性の向上については十分に留意する必要がある。

【加工方法 2: ドライエッチング法】

ドライエッチング法は、反応性ガスを用いて材料をエッチングする方法である。ガラスのエッチングでは CHF_3 、 C_3F_8 、 SF_6 などのフッ素系ガスをプラズマ化し、活性種 (イオンやラジカル) を発生させてエッチングする。非晶質であるガラスは、シリコンのように薬液を用いた結晶異方性エッチングによる異方性の形状加工ができないが、ドライエッチング法を用いるとプラズマ中の電界によって加速された活性種が基板に対して垂直に衝突するため、異方性の高いエッチングが可能である。この特長を利用し、電子線リソグラフィによるパターン形成を組

超高感度検出法の開発とマイクロ・拡張ナノ化学への展開

馬渡 和真

東京大学大学院工学系研究科

この度は平成 25 年度の奨励賞を受賞させていただき大変光栄に思っております。今後もこの賞に恥じないように、マイクロ・ナノ化学分野の先進的な研究を推進して行きたいと思っております。また、本受賞にあたり、これまでご指導いただきました東京大学澤田嗣郎先生・北森武彦先生、ならびに澤田研究室・北森研究室ご関係の皆様、(財) 神奈川科学技術アカデミーの皆様、さらには 5 年間お世話になりました旭化成株式会社研究開発本部の皆様には厚く御礼申し上げたいと思っております。

もともと私がマイクロチップを始めたのは、1996 年に東京大学工学部応用化学科の澤田研究室に配属されたのがきっかけでした。物理や数学が好きで化学はあまり好きではなかったのですが、敢えて化学の学科に進み、「極限」や「量子」をキーワードとしており、比較的物理との接点がありそうな分析化学の研究室である澤田研究室を選びました。研究室では北森先生がすでにマイクロチップの研究に着手されていました。今思えばものすごく先進的だったと思っております。また、その微小空間の超高感度・汎用検出器として「熱レンズ顕微鏡」が開発されており、私はこのテーマを与えていただきました。光らない分子を一分子で測るという「極限計測」に学士課程・修士課程で取り組んできました。研究室でプロジェクトが当たった時期と重なったこともあり、学生ながらいろいろと光学部品を購入させていただき、幾何光学や波動光学を一から勉強しながらではありましたが、専用の光学系を設



計・製作しました。その結果、はじめて単一分子レベルの定量を可能にしました。ナノ粒子であれば、一個ずつ数えることも可能になりました。光る分子の単一分子検出が *Science* や *Nature* に発表されていく中、非常にわくわくしながら研究をしていたのを覚えています。また学生時代に自分で考えものづくりをして装置を仕上げたことは大きな自信になりました。

このまま博士で研究を継続することも考えたのですが、現在と比べて博士に対する金銭的補助は不十分であったこと、また理系である以上製造業の現場を知りたいという思いもあって、1998 年に旭化成株式会社に就職しました。当初は本当の分析の仕事がしたいと思い、配属希望は「解析センター」に出しました。もともと希望通りに配属される予定だった(らしい)のですが、ちょうど研究開発本部で「樹脂製マイクロチップを用いた生化学医療診断システムの開発」プロジェクトが始まる時期であり、入社前の人事異動でそちらに配属になりました。私のテーマは何の縁(?)か「熱レンズ顕微鏡の小型実用化」でした。テーマ全体としては、試薬をすべて封じ込めた樹脂製チップ(all-in-one)・圧力送液・熱レンズ検出という組み合わせで、これらをシステム化した血液生化学診断装置の実用化でした。5-6 年前に確立された電気泳動・蛍光検出という方法のシステム実用化がようやく可能になるかならないかという状況下、方法としても未だ開発中の技術のシステム実用化は非常に挑戦的なテーマでした。実際のプロジェクトでは、バイオ、樹脂加工、エレクトロニクスの研究者、さらには樹脂製造やエンジニアリング部門の専門家が社内から集められ開発が進められました。特に現場のプラントや装置を設計し

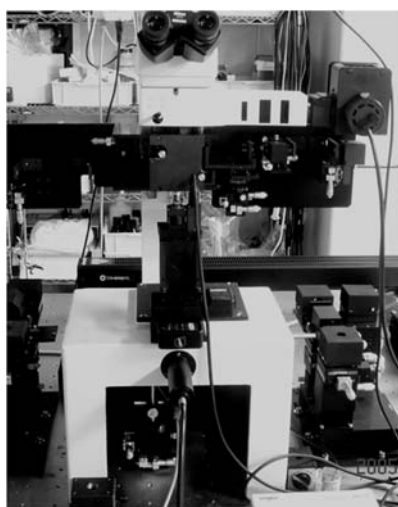


図 1 開発した熱レンズ顕微鏡 1 号機

化学とマイクロ・ナノシステム学会 第27回研究会（仙台）

西澤 松彦, 梶 弘和

東北大学大学院工学研究科 バイオロボティクス専攻

事後総括

2013年5月23日（木）、24日（金）の2日間、東北大学片平キャンパスさくらホールにおいて、化学とマイクロ・ナノシステム学会第27回研究会（27th CHEMINAS）が開催されました。仙台での開催は6年前（第15回）以来の2度目となります。前回の会場である青葉山キャンパスが、震災からの復旧工事などで混雑しているため、今回は仙台駅からのアクセスも良い、片平キャンパスでの開催となりました。さくらホール2階の大会議室で招待講演やフラッシュプレゼンテーションを行い、1階のフロアをポスター発表に利用しました。招待講演3件、奨励賞受賞講演1件、若手優秀賞受賞講演3件、ポスター発表88件、および6件の企業展示をいただき、のべ157名の参加者が集いました。

初日午前中には、「若手企画セッション：若手研究者による技術チュートリアル」が行われました。若手の代表者5名が、細胞操作、生体分子解析、電気化学、マイクロ流体、微細加工について解説し、その後のディスカッションを通して、要素技術に関連付けて理解しようという新しい試みでした。分野融合を特徴とする本会に相応しい企画であり、ベテランの先生方も興味をもって見守っておられました。

午後からは、開会の挨拶に続き、村田智先生（東北大学工学研究科）より、「DNA ナノテクノロジーから分子ロボティクスへ」という演題で1件目の招待講演をいただきました。DNAのプログラム性を活かすモノづくりの可能性と、さらに分子ロボティクスへの展開に渡るお話は皆の興味を大いにそそりました。次に、平成25年度CHEMINAS奨励賞の受賞記念講演として、馬渡和真先生（東京大学工学研究科）より、「超高感度検出法の開発とマイクロ・拡張ナノ化学への展開」というタイトルで、これまでのご研究の経緯と今後の展望をお話いただきました。その後、29件のフラッシュプレゼンテーション&ポスター発表による活発な討論を挟んで、川瀬三雄先生（東北大学医工学研究科）より、「STH法を活用した簡易・迅速遺伝子検査ツールの開発」と題する招待講演をいただきました。イムノクロマト法のDNA版として、シングルタグのハイブリダイゼーションを基本反応とするSTH法

の紹介がなされ、その簡易遺伝子検査ツールとしての可能性と開発課題を詳細に解説していただきました。

2日目は、午前中に30件のフラッシュプレゼンテーション&ポスター発表が行われ、その後、若手優秀賞（3件）の受賞講演として、新田英之先生（名古屋大学理学研究科）による「極微小デバイス・ナノ操作システムによる生体分子極限計測」、永木愛一郎先生（京都大学工学研究科）による「有機リチウム反応の高度制御に基づくフローマイクロ合成法の開発」、伊野浩介先生（東北大学環境科学研究科）による「レドックスサイクリングによる高感度・網羅的電気化学チップデバイスの開発」の講演がなされました。そして昼食後に、Hongkai Wu先生（The Hong Kong University of Science and Technology）より、「PDMS vs. Whole-Teflon Microfluidic Chips」と題して3件目の招待講演をいただきました。テフロン材料の微細加工技術と、テフロンの特性を生かしたマイクロ流体チップの応用について解説していただきました。次に、29件のフラッシュプレゼンテーション&ポスター発表による活発な討論が行われました。その後のポスター賞アワードセレモニーでは、栗田僚二先生（産業技術総合研究所）を審査委員長とする先生方の厳正な審査のもと、3回のセッションから各2名ずつ計6名が選ばれ、丹羽会長から表彰されました。最後に、次回研究会の実行委員長である安川智之先生（兵庫県立大学）より開催案内のアナウンスをいただき、閉会となりました。

ポスター賞受賞者

1P03 「マイクロカラムを有するマイクロ流体チップを用いたウイルス核酸抽出」

新美京, 益田泰輔, 開発邦宏, 加藤修雄, 中村昇太, 中屋隆明, 新井史人（名古屋大学大学院工学研究科, 大阪大学産業科学研究所, 大阪大学微生物病研究所, 京都府立医科大学）

1P22 「超高密度電極デバイスを用いた局所レドックスサイクルによるバイオイメージング」

菅野佑介, 伊野浩介, 珠玖仁, 末永智一（東北大学大学院環境科学研究科, 東北大 WPI-AIMR）

2P06 「試薬放出キャピラリーと試薬含有ハイドロゲルを組み合わせた糖質分解酵素活性の簡便・

高感度アッセイデバイスの開発」

安倉直希、末吉健志、遠藤達郎、久本秀明（大阪府立大学大学院工学研究科）

2P08 「細胞遊走関連遺伝子スクリーニングのためのマイクロデバイス」

榎本詢子、長崎玲子、藤田聡史、福田淳二（横浜国立大学大学院工学府、産業技術総合研究所）

3P20 「ハイドロゲル製マイクロ流路を利用した管腔組織作製の試み」

岩瀬優輝、山田真澄、関実（千葉大学大学院工学研究科）

3P21 「多角度共焦点観察のための磁場による単一接着細胞ハンドリング技術の構築」

手島哲彦、尾上弘晃、青沼宏佳、嘉糠洋陸、竹内昌治（東京大学生産技術研究所、東京慈恵会医科大学）

懇親会・若手交流会

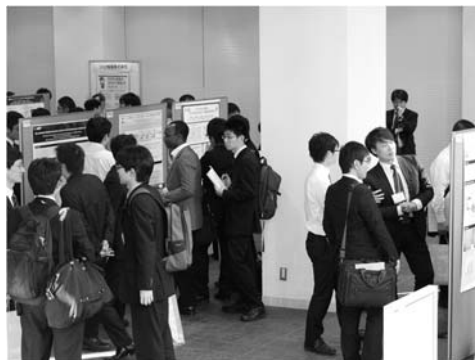
懇親会には56名の先生方にご参加いただきました。また、並行して行われた若手交流会には、39名が集いました。焼き笹かまぼこや東北大酒「萩丸」、そして伊達武将隊による乱入パフォーマンスが大いに場を盛り上げました。研究者の交流の場として和気あいあいとした有意義な機会となりました。

最後に、今回の研究会開催にあたり、多忙なスケジュールの中ご講演下さった先生方に深く感謝申し上げます。また、CHEMINAS 理事会ならびに事務局の方々には多くのご支援を賜りました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。そして、研究会の実施に快く協力してくれた東北大バイオロボティクス専攻バイオマイクロマシン工学講座のスタッフと学生諸君にも感謝申し上げます。

化学とマイクロ・ナノシステム学会の益々のご発展を祈念いたします。



講演会場



ポスター会場



懇親会-1



懇親会-2

化学とマイクロ・ナノシステム学会 第 27 回研究会 若手企画

佐久間臣耶¹, 白井健太郎², 内藤豊裕³, 福山真央², 真栄城正寿⁴, 山下忠紘², 吉野修平⁵, 川井隆之^{6,7}

¹大阪大学, ²東京大学, ³京都大学, ⁴九州大学, ⁵東北大学, ⁶University of Illinois, ⁷名古屋大学

1. 若手セッションの目的

第 24 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会の理事会において, 若手研究者の積極的な学会運営参加を支援する新企画が決定された. 若手セッションにの主な目的は以下の 4 つである. (1) 若手研究者の視点から自由に新企画を打ち出し, 学会の活性化に貢献. (2) 若手研究者が自由に活躍できる場を用意し, 積極的な人材へと育成. (3) 学会の企画・運営の経験. (4) 若手研究者同士の交流. 第 27 回研究会においては, 博士過程学生を中心としたワーキンググループにより, 「若手研究者による技術チュートリアル」が開催された.

2. 若手研究者による技術チュートリアル

化学とマイクロ・ナノシステム学会の最もユニークな特徴の 1 つとして, 化学・生物学・微細加工・機械工学・バイオ・ロボティクスなどの様々な分野の学際領域における技術交流が挙げられる. すなわち, 化学とマイクロ・ナノシステム学会は, ある事柄に対して研究者それぞれが違った視点でディスカッションできる場であると言える. 逆に言えば, 様々な分野のベースとなる技術を知る絶好の機会である. この学際領域における知見の交流を促進し, 自身の研究へとフィードバックすることを目的として, 「若手研究者による技術チュートリアル」を企画した. 「目からウロコのセッション」を目指し, チュートリアルにおいては, 以下の 5 つのコンテンツで若手研究者による発表・討論が行われた. セッション A: オンチップロボティクスによる高速・高精度細胞操作, セッション B: 1 分子レベルでの生体分子解析, セッション C: 電気化学と微細加工によるソフトウェットデバイスの開発, セッション D: マイクロ流体技術のタンパク質化学への応用, セッション E: ガラスでチップを作ってみたけど何か質問ある?

3. 当日の様子

若手研究者による技術チュートリアルは, フラッシュプレゼンテーションによる各セッションの概要説明, および, 各ブースにおけるチュートリアルの 2 段階で

(a)



(b)



図 1 若手セッションの様子. (a)フラッシュプレゼンテーションによる各セッションの概要説明, (b)若手研究者による各ブースにおけるチュートリアル.

行われた. この若手研究者企画セッションは平成 25 年 5 月 23 日午前中に開催され, 非常に多くの参加者が訪れた. 各ブースにおいては, 専門分野の垣根を越えたインタラクティブな議論が行われ, 本研究会の活性化にも少なからず貢献できたと考えられる (図 1).

4. 謝辞

本企画の立案に際し, 様々なご意見・ご指導を賜りました, 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 27 回研究会実行委員長の東北大学 西澤松彦先生をはじめとして, 理事会・実行委員会の先生方に厚く御礼申し上げます. また企画遂行にあたり, 多大なご援助を頂きました関係者の皆様へ厚く御礼申し上げます.