

審査の結果の要旨

氏名 佐野 大樹

本論文はナノ流体デバイス工学の流路開閉バルブに関する研究をまとめたものである。10-100 μm 空間を利用して分析を超微量化・超高感度化するマイクロ流体デバイス工学が進展している。しかし、世界で報告されている大多数はポリジメチルシロキサン (PDMS) 製のデバイスであり、材料の柔らかさを利用した流路開閉バルブにより高度な流体操作が可能であるものの、耐薬品性、光学特性の低さから電気泳動など水溶液系かつ単純な分析に用途が限定される。一方、本学位申請者が所属する研究グループは、耐薬品性、光学的特性に優れたガラスを材料とするマイクロ流体デバイスの研究を推進し、化学操作を集積化する方法論を世界に先駆けて確立して、環境分析、免疫分析 (ELISA) など汎用的かつ高度な分析を実現してきた。また、ガラスはナノ流路の加工が可能であることから、細胞よりも小さい 10-1000 nm 空間に研究を展開してナノ流体デバイス工学を創始し、 $\text{fL} \cdot 1$ 分子という分析化学の極限を追求してきた。更に、マイクロ流路とナノ流路を階層的に配置したマイクロ・ナノ統合流体デバイスを創成し、体積 pL の細胞プロセッシング、体積 fL の分子プロセッシングを全て集積化することでバイオ・医療分野で切望されている 1 細胞プロテオミクス分析を実現した。しかし、現状では高度な流体制御に必須の流路開閉バルブがないため、試薬の輸送・切替の際に全ての流路間の圧力バランスをとる極めて困難な操作を要する。そのため熟練者しかデバイスを扱うことができず、分析の高度化の限界を迎えている。そこで本研究では、ガラスの流路開閉バルブを創成し、デバイスの設計概念を根本から転換して、ユーザーが誰でも簡便・確実に操作できる極限分析デバイスを実現することを目的とする。以上、本学位論文は次の構成とした。

第 1 章 本研究の背景と目的

第 2 章 ガラスの微小変形を用いたナノ流路開閉バルブの提案と動作検証

第 3 章 ナノ流路開閉バルブによる基本流体操作の検証

第 4 章 ナノ流路開閉バルブを集積化した流体制御システムの構築

第 5 章 フェムトリットル極限分析への応用

第 6 章 まとめ・本研究の意義

以下、各章について簡単に説明する。

第 1 章ではマイクロ・ナノ流体デバイス工学の現状など本研究の背景をまとめた。ガラスのマイクロ・ナノ流体デバイスの問題点を整理して、流路開閉バルブの重要性を指摘し、本研究の意義を明確にして、その目的を明らかにした。

第 2 章では、ガラスの流路開閉バルブを提案し動作を検証した。微小なガラス変形であってもナノ流路であれば開閉できると着想し、材料力学および流体力学にもとづき、ガラスを破断せず弾性変形させナノ流路の流れを停止するバルブの工学的設計を提案した。ガラスのたわみ形状に合わせた 4 段ナノ構造、押圧部、変形するガラスの厚さをそれぞれ設計して作製し、動作を検証した。その結果、バルブ閉／開の流量比 0.1%（要求：1%未満）、応答時間 0.06 秒（要求：0.1 秒）、繰り返し利用回数 100,000 回以上（要求：1,000 回以上）という分析の要求を満たす性能を実証した。また、fL/s の超高精密流調弁として利用できることも明らかにした。

第 3 章では、分析で必須の液液系、気液系の流体操作をナノ流路で実現するため、曲面形状バルブ、表面修飾バルブをそれぞれ提案し検証した。第 2 章で提案した 4 段ナノ構造に撃力を加えてガラスを塑性変形させ、ガラスのたわみ形状と一致する曲面形状を実現し、拡散によるリークを抑制することを着想した。1.1 N (3.2 GPa) の力を 2 万回以上繰り返し印可することで曲面形状バルブを加工し、拡散によるリークを分析化学の要求（1%未満）を満たす 0.5%未満に抑制することに成功した。4 段ナノ構造バルブでの拡散によるリークは 42%であったことから、ナノ流路では分子拡散によるリークさえ致命的であり、曲面形状バルブが重要であることを明らかにした。一方、ナノスケールで支配的な表面張力を活用して気液界面を制御するためにバルブを疎水修飾し、更にバルブを瞬時に閉じることで動圧（4.3 MPa）を発生させ気液界面を操作すること着想し、気液系流体操作を検証した。以上より、耐薬品性に優れ、分析化学の要求性能を満たすナノ流路開閉バルブを初めて実現した。

第 4 章では、極限分析への応用に向けて複数のナノ流路開閉バルブを集積化した流体制御システムを開発した。小型ピエゾアクチュエータにより複数のナノ流路開閉バルブを 3.5 mm 間隔で集積化し、個々のバルブを独立に動作可能なシステムを設計した。複数のバルブとアクチュエータの位置合わせプロセスを考案し、複数バルブを動作させる際のデバイス変形を抑制する治具を材料力学にもとづき設計した。以上の設計にもとづき、バルブを集積化した流体制御システムを構築し、複数バルブの独立動作に成功した。

第 5 章では、第 4 章で開発した流体制御システムを fL 極限分析に応用した。1 細胞が産生する超微量タンパクの ELISA 分析を想定し、細胞から分子に至る 11 の化学操作を集積化したマイクロ・ナノ統合流体デバイスを設計した。疎水、親水、非特異吸着防止、捕捉抗体の 4 種の表面、7 つのナノ流路開閉バルブを組み込んだデバイスを作製し、体積 25 pL の超微量試料に含まれる炎症促進性サイトカイン (IL-6) 1500 分子 (2.5 zmol) の検出に成功した。以上、ナノ流路開閉バルブによる流体制御法を確立し、全てのユーザーが使用可能な極限分析デバイスを初めて実現した。

第 6 章では本研究の学術上の意義をまとめた。ガラスの微小変形を用いたナノ流路開閉バルブを創成して、これを用いた流体操作と超微量分析を実現した。本研究は、ガラスのマイクロ・ナノ流体デバイスの設計概念を根本的に転換し、ユーザーが誰でも操作可能なデバイスに必須の基盤技術を初めて創成したものである。また、ガラスの優れた特性を活かした汎用的かつ複雑なマイクロ・ナノ分析のツールを初めて実現したものである。バイオ・医学のユーザーが切望する単一細胞プロテオミクス分析デバイスの開発においても極めて重要な研究であり、癌の発生や発現など生命現象の分子レベルでの理解に大きく寄与すると期待される。

以上、本論文はナノ流体デバイス工学の高度な流体制御に必須のナノ流路開閉バルブを創成して、分析化学、バイオ・医学に新たなツールを提供し応用化学に貢献するものである。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。