

審査の結果の要旨

氏名 横山 景介

本論文は、「ナノ周期構造を用いたプリズムレス表面プラズモン共鳴法によるコルチゾール計測に関する研究」と題して、5章から構成されている。

日本の高齢化率の高まりと医療費の増加は大きな問題のひとつであり、両立の施策の一つとして、治療コストを予防により減らすという考え方がある。そのためには、健康診断や人間ドックを広く簡便に普及させる必要がある。また、うつ病のバイオマーカーの候補物質であるコルチゾールのように、低濃度で存在する低分子量物質を計測する必要がある。そこから計測装置には、ラベルフリー計測、小型、高感度、短時間計測、センサ基板の安定的供給という機能が求められる。しかしながら、従来研究はラベル化計測や感度不足という課題があった。

そこで本論文では、ナノ周期構造を用いたプリズムレス表面プラズモン共鳴法 (Surface Plasmon Resonance: SPR) を考慮する。SPR は原理的にラベルフリー計測が可能であり、ナノ周期構造を持つセンサ基板は、ナノインプリント技術で安定的に供給できる。ナノ周期構造を用いて原理を単純構成にすることにより小型化が可能であり、センサ基板形状の感度に影響を及ぼす設計パラメータを工夫して高感度化を目指すことができる。また、反応容積と流速を変化させることにより時間短縮を行うことができる。

第1章では、本研究で対象とする医療問題の背景及び計測装置の実態を踏まえ、本研究の目的と意義について述べている。

第2章では、ナノ周期構造を用いたプリズムレス SPR 装置のセンサ基板形状の開発について述べている。センサ基板を高感度化するために、スペクトル形状を考慮した感度性能指数に影響を及ぼす設計パラメータを抽出し、理論及び解析から高感度化したセンサ基板形状を考案し、実験で検証している。

第3章では、高感度化したセンサ基板を装置に組み込んで高精度に計測するために、コリメートレンズを適用し高精度化した計測装置の開発について述べている。そして、本装置のセンサ機能を評価するために、アビジン-ビオチン反応を定量的に計測し、アビジン濃度の反応速度に対する依存性を検証することで本装置の妥当性を評価している。

第4章では、低濃度かつ低分子量のコルチゾールを定量的に計測するために、反応容積と流速を考慮して計測時間を短縮し、コルチゾールと抗体の混合溶液を用いてコルチゾール濃度を計測している。そして、本装置と従来手法の ELISA を比較検討した。

第5章では、本研究で得た結論と今後の展開を述べている。

本論文では、プリズムレス SPR 装置として、ナノ周期構造を持つ高感度センサ基板形状を開発し、装置化する際にコリメートレンズを適用することで、より高精度に計測できるラベルフリーの計測装置を構築した。そして、低濃度かつ低分子量のコルチゾール濃度を計測し、感度、計測時間、装置サイズ及び重量の観点から、従来手法の ELISA と比較している。

感度性能指数を高めるセンサ基板形状を開発するために、安全で低コストの可視光の波長範囲に、鋭いシングルピークを持つスペクトル形状となるようなセンサ基板の設計パラメータを抽出した。設計パラメータである単位構造の周期、センサ基板の回転対称性、ホールの数、ホールの

直径, ホールの深さのスペクトル形状に及ぼす影響を理論及び解析から考察し, 実験で検証した. その結果, 一定の周期かつ種類の回転対称性を持つ中で, 単位面積当たりのホールの数を増加させる形状が重要であることを明らかにした.

センサ基板を組み込んで装置化する際に, コリメートレンズを適用し, 平行光を用いて光の拡散を抑え, 従来よりもピーク波長の標準偏差を 14 分の 1 に減少させ高精度化した. そして, 本計測装置のセンサ機能を, アビジン-ビオチン反応を用いて検証し, アビジン濃度の反応速度に対する依存性は定性的に理論と一致したことから妥当性を確認した.

本装置を用いてコルチゾール濃度の計測を行った. 計測時間を短縮するために, 反応容積の高さ及び流体の速度を変化させ, 平衡反応到達時間を約 23 分の 1 に短縮した. 既知量の分子量の大きな抗体を添加した混合溶液を用い, 抗体溶液で規格化してコルチゾール濃度を計測する手法を考案し, 計測を行った. そして, 本装置を従来手法の ELISA と比較した. その結果, 本手法の方が, データの標準偏差及び変動係数が非常に小さかった. 計測時間は同等であるが, 装置サイズは体積比で約 5 分の 1, 装置重量が 2 分の 1 以下と小型軽量化できた.

本研究では, 安定的にセンサ基板を作製し, ラベルフリー, 小型, 高感度かつ短時間の要求機能を満たした基本計測装置を検討した. 本装置により, 低濃度・低分子量のコルチゾール-抗体反応の計測が可能となったため, 他のバイオマーカーや物質の計測にも応用が期待できる. 今後は, 病気の予防・早期診断に利用することによって, 日本の高齢化社会と医療費の両立に貢献できる可能性がある.

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.