(東京大学大学院工学系研究科) 北森武彦

1. はじめに

エネルギーや空間を高い効率で利用することは次世代化学技術に強く求められている要件であり、さらに分析技術には、超微量の試料に含まれる超微量成分を短時間に精度よく求める能力に加え、非常に多数のサンプルをハイスループットに処理していく能力も求められている。環境、医療、健康、食品、ナノテクや材料開発などに関連して社会や科学技術、自然のあらゆる場面で同様な技術が要請され、さらに生活関連物質から生物・化学兵器に至るまで化学物質の安全性や危険性の判定と管理など、極めて高度な技術を必要なときに必要な場所で即座に利用することが望まれている。しかし、これまでの分析技術の大半が、高度であるほど複雑で大きく重い。こうした相反する難題を解決する方法として、マイクロチップに複雑で高度な分析や合成などの化学プロセスを集積するマイクロ化学テクノロジーが期待されている。

我々は、分析や化学合成、あるいは細胞を用いたシステムなど、さまざまな化学プロセスやバイオプロセスをマイクロチップに集積化する技術を開発し、試料や試薬量の低減だけでなく、これまでのマクロな方法に比べて桁違いな高速高効率なプロセスを実現してきた。マイクロ空間の物理特性を利用した設計・制御法や、この技術に必須な超高感度検出法、マイクロチップの作製法などの基盤技術を確立してきた。この技術を新しい産業創成つなげるプロジェクトがスタートし、また、マイクロ・ナノ空間を積極的に制御して新しい化学機能空間を創成するナノ生物物理アーキテクチャを目指した基礎研究へも展開している。本講演では、この技術の概要を解説し、現状と展開について述べる。

2. 化学プロセスのマイクロ集積化手法

電気泳動分離と電気浸透流による流体制御を機軸とした分離分析法のマイクロチップへの集積化が世界中で進められ、ポストゲノムテクノロジーやプロテオミクスを支える技術として注目されている。ゲルなどの分子篩い機構をナノテクで制御構築した高度な分離技術はこれまでの電気泳動分析を大きく展開させる可能性があり大いに期待されている。

しかし、電気泳動に基盤をおく限り、その用途は生体成分の分離分析が中心になる。我々は科学技術を支えている様々な分析法を集積でき、さらに、化学合成やバイオ系の技術にも対応できる我々独自の汎用的な化学プロセスのマイクロ集積化手法を開発してきた。この手法は下記のようにまとめることができる。

- 1) 設計法：マイクロユニットオペレーションと連続流化学プロセス
- 2) 制御法：3次元マイクロ多相層流制御
- 3) 検出法：熱レンズ顕微鏡

設計法と制御法はマイクロ空間の持つ物理的特性、例えば、高い比界面積、短い分子輸送時間、微小体積、低熱容量、界面張力支配、低レイノルズ数流体などの特性を利用して開発してきたものである。これらの特性を総合すると、エネルギーや分子の高速高効率な輸送制御につながり、化学プロセスの2～3桁の高速化を実現した。つまり、従来1時間かかっていたプロセスを数十秒に、数日かかっていたプロセスが数分に短縮できる。

一方、検出技術については、例えば $1\mu\text{m}^3$ の検出領域に 1nM の溶液があった場合、検出領域に存在するアナライト分子の数は 10^{24}mol 、すなわち 0.6 分子となり、超々高感度な検出法が必須となる。我々は熱レンズ顕微鏡を開発することで、非蛍光性の分子でも単一分子レベルで検出定量できるようになり、マイクロ化学技術の汎用的な検出法として確立することができた。

3. 集積化マイクロ化学システムの実証と実用化施策

以上のような技術を総合して、分析や化学合成について実用に近い技術基盤を構築してきた。例えば、ヒト血清の実サンプルで超高速ガン免疫診断を臨床的に実証したり、トン/年の生産量が期待できるデスクトップマイクロチップ化学プラントや、複雑な機構を持つ細胞バイオアッセイチップなど、約 60 種類に及ぶ様々マイクロ化学システムを構築してきた。

こうした基礎研究をもとに、マイクロ化学チップを用いた産業的な実用技術を開発するために、いくつかの国家的な研究プロジェクトがすでに推進されている。電気泳動主体の欧米で研究開発がむしろ減速している傾向に比較して、我が国では汎用科学技術の集積化を目指し、大きなプロジェクトが軌道に乗りつつあり、世界的な視野に置いてこの技術を先導していくよう期待している。マイクロ/マクロインターフェースやバルブやコネクタなどのシステム化要素技術の確立が急務で、標準化や規格化なども優位性の確保には重要な戦略となろう。

4. 次世代マイクロ・ナノ化学チップへの展開 — ナノ生物物理化学アーキテクチャー

上述のように、この技術開発はマイクロ空間の物理的な特性から帰結されるエネルギーや物質輸送の高速高効率制御から得られた。しかし、マイクロ空間の化学的特性を積極的に制御するようなコンセプトではない。数十 μm ~ 100 μm 程度の空間では分子にとってはまだまだマクロ空間で化学反応に関連するようなサイズ効果は現れない。しかし、我々は高速高効率なエネルギーや物質輸送に加えて、化学的特性も制御できるようになると、全く新しい科学技術の方法論に展開することができると考え、 μm スケールの空間に nm スケールのインフラを構築する「ナノ生物物理化学アーキテクチャー」の研究に着手した。この構想は主として 2 つのナノ微細加工技術を用いる。一つは粒子線などを用いたトップダウン型ナノ加工技術を利用し、もう一つは自己組織化など物理化学的なボトムアップ型ナノ加工技術を用いる方法論である。

前者の方法論ではすでにナノ液相空間やナノ液相リアクターの加工に成功し、数百 nm スケールのメソ空間における溶液物性でもマクロ空間とは全く異なり、水では準固体的な振る舞いを発現することなどを見いだしてきた。また、細胞機能を利用したバイオアクチュエーターや臓器機能デバイスなどの基礎実験を進めている。制御された人工ナノ空間でなければできない新しい科学研究のツールとして期待している。

代表的な論文と解説

- 1) *Anal. Chem.*, 75, 350-354 (2003).
- 2) *Anal. Chem.*, 74, 1565-1571 (2002).
- 3) *Anal. Chem.*, 74, 1724-1728 (2002).
- 4) *Anal. Chem.*, 74, 6170-6176 (2002).
- 5) *Lab on a Chip*, 2, 193-196 (2002).
- 6) *Lab on a Chip*, 2, 188-192 (2002).
- 7) *Anal. Chem.* 73, 2112-2116 (2001).
- 8) *Anal. Sci.* 17, 89-93 (2001).
- 9) *Anal. Chem.*, 73 4037-4044.(2001).
- 10) マテリアルインテグレーション, 15(2), (2002).
- 11) 現代化学, 7月号 14-20 (2002).