

「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」
平成14年度採択研究代表者

北森 武彦

(東京大学大学院工学系研究科 教授)

「ナノ生物物理化学アーキテクチャの構築と応用」

1. 研究実施の概要

研究代表者らは化学システムをマイクロチップに集積する技術を開発してきた。本研究では、この μm スケールの化学システムに、物理化学や生物化学を活用したボトムアップナノテクを融合し、マイクロの建屋にナノのインフラを構築する。これにより、メソ・ナノ空間領域の物理化学を究明し、化学・バイオ機能の発現機序となる秩序性や階層構造を人為構築し、高度疾病センサーや選択的機能人工臓器デバイスなど高機能化学・バイオ素子の創出を目指す。平成15年度には、ナノ加工技術の基盤を整備した。加工面では、ナノチャンネルや金属ナノ細線パターンニングなどが可能となった。また、100 μm オーダーのマイクロチャンネル内で細胞の生命維持・機能維持法を確立した。特に、接着細胞に対する流体の剪断応力の影響を初めて定量的に評価した。ナノ空間の水物性については、石英ガラス中ナノ空間中の純水を核磁気共鳴(NMR)法により解析し、物性の空間サイズ依存効果解明に繋がる結果を得た。平成16年度以降は、ナノ生物物理アーキテクチャの基盤技術であるマイクロ・ナノ複合構造作製法を確立し、ナノ空間の物性変化の解明および細胞の生命維持・機能維持とナノ構造の関係の解明を進める。

2. 研究実施内容

(a) ナノ加工設備の整備

クリーンルーム・電子線描画装置・ドライエッチング装置を導入した。本研究で開発を目指すナノ生物物理化学アーキテクチャの基盤となる「ナノパターンニング」方法の装置を立ち上げ、ガラスのナノメートルサイズ加工及び、金属薄膜のナノ細線化を実現した。

(b) マイクロナノ加工法融合に向けた基礎検討

マイクロ加工・流体グループがもつマイクロ加工システムにより作製したマイクロ空間を利用して、加工領域・精度が3桁のオーダーで異なるナノ加工とマイクロ加工を融合する手法の基礎検討を行った。具体的には、マイクロチャンネルの接合部分に混合機能を持つナノメートルサイズチャンネルを加工する方法、およびマイクロチャンネル内に金属ナノ細線パターンニングを行うプロセスを実現した。

(c) チャンネル内マイクロ空間で用いるボトムアップ手法の検討

ボトムアップ的手法として、パターニングされた金属膜上の自己組織化膜形成に成功した。

(d) ナノ物理化学計測に向けた基礎検討

石英ガラス中ナノ空間中の純水の物性について主に核磁気共鳴 (NMR) 法により解析した。水の構造は変化しないが、緩和時間に変化が現れることを明らかにした。プロトン交換速度が空間サイズに依存することを示唆している。また、最も単純な二分子反応モデルとして光電子移動反応の空間サイズ依存を測定し、拡散係数という観点からは空間サイズ効果が検出されないことを見出した。

(e) マイクロ空間内における細胞培養・制御法の検討

比較的大きな 100 μm オーダーのマイクロチャンネル中でのラット肝細胞およびマウスマクロファージの培養手法を確立した。また、培養条件がナノパターン電極上に局在した接着タンパクによりどのように影響を受けるかの検討し、培養中の形態がナノパターン

3. 研究実施体制

ナノ加工・バイオグループ

- ① 研究分担グループ長 : 北森 武彦 (東京大学大学院工学系研究科、教授)
- ② 研究実施項目 : ナノ加工設備の整備
チャンネル内マイクロ空間で用いるボトムアップ手法の検討
マイクロ空間内における細胞培養・制御法の検討

ナノ物理化学グループ

- ① 研究分担グループ長 : 金 幸夫 (東京大学大学院工学系研究科、助教授)
- ② 研究実施項目 : ナノ物理化学計測に向けた基礎検討

マイクロ加工・流体グループ

- ① 研究分担グループ長 : 渡慶次 学 ((財) 神奈川科学技術アカデミー、研究室長)
- ② 研究実施項目 : マイクロナノ加工法融合に向けた基礎検討

4. 主な研究成果の発表 (論文発表および特許出願)

(1) 論文発表

- **Nanochannels on a Fused-Silica Microchip and Liquid Properties Investigation by Time-Resolved Fluorescence Measurements**

Akihide Hibara, Takumi Saito, Haeng-Boo Kim, Manabu Tokeshi, Takeshi Ooi, Masayuki Nakao, Takehiko Kitamori

Anal. Chem., 74, 6170-6176 (2002).

- **Microchannel-Assisted Thermal-Lens Spectrometry for Microchip Analysis**
Eiichiro Tamaki, Akihide Hibara, Manabu Tokeshi, Takehiko Kitamori
J. Chromatogr. A, 987, 197-204 (2003).
- **Spectroscopic Analysis of Liquid / Liquid Interfaces in Multiphase Microflows**
Akihide Hibara, Masaki Nonaka, Manabu Tokeshi, Takehiko Kitamori
J. Am. Chem. Soc., 125, 14954-14955 (2003).
- **Drug Response Assay System in a Microchip Using Human Hepatoma Cells**
Yuki Tanaka, Kiichi Sato, Masayuki Yamato, Teruo Okano, Takehiko Kitamori
Anal. Sci., 20, 411-423 (2004).