

# 生物・化学実験室をチップ上に実現する

鈴木博章

数理物質科学研究科教授

## 1. はじめに

微小化学分析システムあるいは Lab-on-a-Chip という新技術の研究が進められています。これは従来の分析システムあるいは化学実験室を、例えば切手程度のチップ上に集積化してしまおうという試みです。微小化により単に持ち運びが容易になるだけでなく、迅速かつ効率的な溶液の混合ができる、高価な試薬の消費量が減らせて経済的、温度サイクルの高速化が可能、並列化によるハイスループット化等の利点があります。

この分野は典型的な学際領域です。基本はマイクロマシーニングと呼ばれる微細加工技術ですが、分析化学、合成化学、生化学、薬学、医学等、これまでは全然縁のなかった分野の研究者が、続々と入ってきています。その結果、意外なインパクトのある発想が続々と発表されています。

## 2. 集積化マイクロシステムの実現

この分野は1990年代前半から研究が始まり、現在、ますます活発化しつつあります。初期の頃には、キャピラリー電気泳動をウエハ上で行い、DNAを分離するという研究が主流でしたが、現在はその目的も実現形態も非常に多様化しています。

このような微小システムを実現する上で、肝心ではあるがなかなかうまくいっていなかった問題点があります。それは、ナノリットル、ピコリットルの溶液を操作できる送液系の集積化です。私たちは特に表面張力を用いてこの問題を解決することを試んでいます。ここで、エレクトロウエットイングという興味深い現象があります。これは電極表面の濡れ性が電極電位により大きく変わる現象です。表面張力をコントロールすることになるわけですが、これを用いますと、毛細管現象と組み合わせることにより、複雑な分岐した流路中でも、自由自在

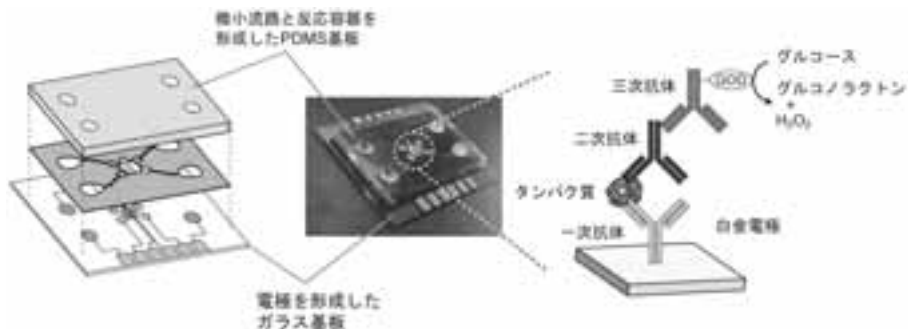


図1 プロテインチップ

に送液制御ができるようになります。

送液系が集積化されますと、ここにセンサを集積化して高度なマイクロシステムを構築することが可能になります。例えば、図1はガンマーカー等のタンパク質を検出するために作られた切手大のマイクロシステムです。タンパク質の検出には、抗原・抗体反応を利用します。ここでは、センシングに用いる抗体溶液の他、幾つかの溶液を用いて反応、洗浄を行います。単純な操作ではあっても、微量な溶液を用いて、これをチップ上で行うことは容易ではありません。しかし、このマイクロシステムでは、必要な試薬を順次送液して反応を進行させ、最終的に電気化学的手法を用いてタンパク質を検出することができます。私たちはこれ以外にもさまざまなマイクロシステムを実現してきましたが、高機能化を目指し、現在pH調節機能等、複数機能の集積化に取り組んでいます。

### 3. 細胞チップへの展開

この分野の最近の流行の一つは細胞チップです。近年、ゲノム情報を出発点として、生体物質を網羅的に解析し、創薬や新たな治療法へと応用することが、医学・生物学研究の主流の1つとなっています。その解析ツールの1つであるDNAチップは既に市販され、これに引き続くものとして、プロテインチップや、細胞そのものをセンサとする細胞チップの開発が注目されています。私達は、創薬への応用を考え、肝細胞を用いた肝細胞チップの研究を進めています。肝細胞は、生体内では数百種類の複雑な代謝機能を持っていますが、生体外に取り出すと数日でその機能が消失してしまいます。つまり、単に肝細胞を並べるだけでは、分析に利用できるチップは作れません。そこで、微小なウェルを規則正しく配列します。さらに、マイクロコンタクトプリンティングという方法で、ウェル底面の中央

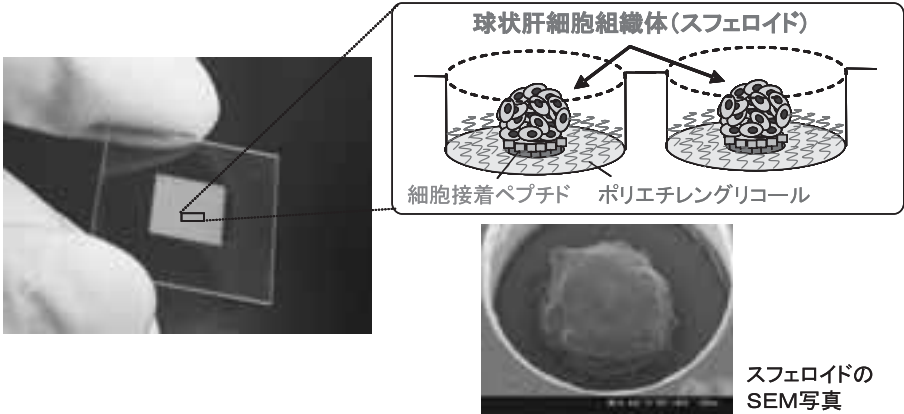


図2 肝細胞チップ

部に細胞接着ペプチドを修飾し、それ以外の部位に細胞の接着を抑制するポリエチレングリコールを修飾します。このようにすると、播種した肝細胞はすべてのウェルでその中央に集まり、球状細胞集合体(スフェロイド)を形成します(図2)。スフェロイドを形成した肝細胞は、生体外でも高い肝機能を長期間維持できます。今後、創薬スクリーニングなどへと応用していきたいと考えています。

#### 4. 工学系の研究

この分野は民間企業も続々と参入していますが、大学の果たすべき役割についても考えさせられることが多いです。近年、産学連携ということが言われますが、どのような研究でも、最終的に社会貢献しうる成果を挙げるのが工学系の役割であると考え

ています。ただ、人、予算、研究環境に関しては、大企業に全く太刀打ちできません。したがって、民間企業と同じテーマで競合することは避けるべきと考えています。民間企業ではまだやっていない、あるいはすぐにはできないが、5年後、10年後には企業に技術移転され、実用化されるようなテーマを手がけるのが大学の役割ではないかと思います。幸いにして、この分野には多数の関連分野から情報が流入してきますが、これが刺激になって新しいアイデアが生まれてきます。学際的な研究の必要性を示す良い例であると思います。

また、民間企業が流行に乗って参入し、多額の設備投資をして製品化までこぎつけたものの、実際に営業活動を始めてみると、全然売れなかった、誰も必要としていなかったという話をよく耳にします。大学

の先行的研究では、どこでどういう用途が出てくるか予測できないところはあるかもしれませんが、その研究が本当に必要とされているのかも見極めながら研究を進めなければならないと思います。

## 5. 将来展望

はじめに微小化学分析システム、Lab-on-a-Chip という用語を用いましたが、私たちはこれをさらに高度化した生物・化学集積回路とも呼ぶべきものを目指しています。つまり、電子工学的なアイデアをこのような超微量流体を扱うテーマ（マイクロフルーイディックスとも呼ぶ）に応用するわけです。私たちの回りに半導体集積回路はありふれていますが、私たちのデバイスもこのようになれば、いろいろ面白い可能性が拓けてくると思います。例えば、ワイヤレスで胃や腸の消化酵素等の分泌物を調べる錠剤型システムや、蚊が刺すように痛みを伴わずに血糖値を調べたり、インスリンを投与するマイクロシステム、あるいは究極的には体内で手術を行えるロボット（ナノロボット）のようなSF小説的なものまで考えられます。どこまで実現可能かはわかりませんが。

(すずき ひろあき/センサ・マイクロマシン工学)