

氏名(本籍)	こ しま けん いち (神奈川県)			
学位の種類	博 士 (工 学)			
学位記番号	博 甲 第 6407 号			
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	数理物質科学研究科			
学位論文題目	<b>1 電極系の混成電位制御に基づく自律的マイクロフルーイディックデバイスの構築</b>			
主	査	筑波大学教授	博士(工学)	鈴木博章
副	査	筑波大学教授	理学博士	中村潤児
副	査	筑波大学准教授	工学博士	小林正美
副	査	筑波大学客員教授	工学博士	堀池靖浩

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

近年、医薬、環境、食品、化学・バイオ分野等、幅広い分野の分析法を革新する新技術として、分析システムを微小なチップ上に実現する微小化学分析システム ( $\mu$ TAS) に注目が集まっている。これまでの  $\mu$ TAS では、サンプルや試薬の送液制御はチップ外部のバルブやポンプにより行われてきた。これらを集積化する試みも行われてきたが、多くの場合、これらの素子は外部信号により駆動される。しかし、次世代デバイスの実現に向け、集積化素子による自動的あるいは自律的な溶液操作は重要な課題の一つと考えられる。本研究では 1 電極系を基礎とし、送液、反応、検出等の一連の操作を自律的に行えるインテリジェントマイクロフルーイディックデバイスの構築を目的とした。

まず、微小流路中の毛細管現象による送液を制御するバルブを金電極のエレクトロウエッティングを利用して作製し、これを自律的に動作させることを試みた。これまでのエレクトロウエッティングバルブでは、金電極の濡れ性の制御をポテンショスタットによる電位印加により行ってきたが、デバイス内に銀/塩化銀電極と亜鉛電極で構成される電池を集積化し、これにより電位をバルブ電極に印加することにより、制御用流路中の溶液の動きに連動して、自律的送液が行えることを示した。ここで、亜鉛電極電位により金電極のエレクトロウエッティングが起こっているのであれば、電池を構成する銀/塩化銀電極を取り除いても同じ効果があると推測し、そのような電極構成での溶液の動きを調べた。その結果、亜鉛と金から構成される 1 電極系においても同様の自律的送液が行えることが確認された。さらに、酵素反応と組み合わせることにより、グルコースならびにエピネフリンの生化学分析が自律的に行えることを示した。

次に、読み取り専用メモリー (ROM) のように、流路寸法や 1 電極系バルブの位置の情報をチップ上に書き込まれたプログラムとして用い、決められたタイミングで自律的に送液・混合し、化学分析を行うデバイスの実現を試みた。送液用流路および制御用流路中の金および亜鉛電極の配置を変えるだけで、自由に溶液排出の順序を変えられることを示した。また、遅延流路構造を組み込むことで、送液のタイミングを正確に制御する機構が実現できることを示した。さらに、論理回路として基本的な OR、AND、NOT 回路を 1 電極系バルブと流路形状で実現し、この 3 つを組み合わせることで NOR、NAND、XOR 回路も作製できることを示した。これらにより、従来のマイクロフルーイディックデバイスでは難しかった高度な溶液操作が実

現された。

続いて、1電極系バルブの高機能化を目的として、デバイス上に集積化した水素電極と1電極系バルブを結合し、これらの混成電位の変化により動作するpH応答性バルブの構築を試みた。集積化した水素電極のpH依存性を評価した結果、直線的な傾向が認められ、その傾きは $-60.9 \text{ mV/pH}$ であり、理論値( $-59.2 \text{ mV}$ )とほぼ一致することが示された。水素電極を構成する白金黒電極を送液用流路に配置する構成にすることで、バルブ応答時間は約1/4に短縮された。また、様々な幅の流路を用いてバルブが開く閾値電位を調べた結果、バルブ幅 $200 \mu\text{m}$ ではpH 10以上、バルブ幅 $400 \mu\text{m}$ ではpH 5以上の溶液でバルブが開くことが示された。さらに、白金黒電極上に酵素ウレアーゼを固定化することにより、酵素反応に伴い生成するアンモニアの局所的な濃度上昇を検出する尿素応答性バルブシステムを作製した。バルブの通過時間は尿素濃度 $100 \text{ mM}$ では174秒、 $5 \text{ mM}$ では556秒であり、基質濃度に応じたバルブの動作が示された。

より複雑な化学分析を行うためには、毛細管現象による送液の制御だけでなく加圧による送液機構も必要不可欠である。そこで、自律的エレクトロウエットングバルブの研究で得られた知見を活かし、1電極系を応用した電気化学的マイクロポンプの構築を試みた。デバイスは3本の流路で形成され、流路中にはマイクロポンプ用の電極として亜鉛、白金黒、銀をそれぞれ配置した。微小流路に順次溶液を導入することにより、亜鉛電極に接続した白金黒電極で水素ガスを発生させ、次に亜鉛-銀電極に接続した白金黒電極で水素ガスを収縮させる。水素ガスの生成時には直径 $1 \text{ mm}$ の区画を満たすのに約3分要し、収縮は膨張より5.3倍遅かった。さらに、このマイクロポンプを前記の金-亜鉛バルブと遅延流路を組み合わせたタイミング機構に接続し、自律的に送液し、ポンプ動作が行えることを示した。

最後に、簡易診断用デバイスへの可能性を示すため、1電極系バルブ、論理回路、pH応答性バルブを統合したデバイスを作製した。デバイスは尿素応答性バルブ、クレアチニン応答性バルブの下流に配置した亜鉛電極をAND回路の入力用流路に接続した構成とした。尿素とクレアチニンの濃度に応答し、別の流路の溶液を排出できることを示した。

本研究では、1電極系の混成電位制御を利用し、外部装置を必要としない自律的マイクロフルーイディックシステムについて提案した。次世代 $\mu\text{TAS}$ の要素技術として、エレクトロウエットングバルブ、論理回路、pH応答性バルブ、電気化学的マイクロポンプの実現可能性を示した。

## 審査の結果の要旨

本論文では、医療診断や在宅治療またはベッドサイドにおける検査用デバイスへの応用を目指した1電極系の混成電位制御に基づく自律的マイクロフルーイディックデバイスについて述べている。

まず、微小流路中の毛細管現象による送液を制御するエレクトロウエットングバルブをデバイス内に集積化した電気化学セルにより制御し、さらにデバイス構造を簡略化した金-亜鉛複合電極でもバルブシステムを構築可能であることを示している。1電極系を利用した微小流体溶液の制御は従来の研究には見られなかったアイデアであり、オリジナリティーも高く、評価できる。さらに、水素電極をデバイス上に集積化し、エレクトロウエットングバルブと接続することで、pH応答性バルブを実現している。これらの操作はこれまでチップ外のポンプ、バルブを用いて行われてきたが、本研究の成果を用いればこれらが不要になる。この点において $\mu\text{TAS}$ の今後の設計に影響を与えうる画期的な成果である。

本論文では1電極系を応用した電気化学的マイクロポンプについても述べている。亜鉛-白金黒複合電極により水素ガスを発生させて溶液を排出し、次に亜鉛-白金黒-銀の複合電極で水素ガスを収縮させ、溶液を吸引している。ここでは溶液操作によりこのようなポンプ機能を実現しているが、このアイデアはこれまでにないものであり、斬新で興味深い。

本論文では流路形状と電極配置によりチップ上にプログラムを書き込み、これにより様々な自律的溶液操作が可能であることを示している。また、遅延機構を付加することで正確な時間間隔でバルブを開けることができる機構も実現している。これらは電子素子により実現される様々な電子回路に相当するものをマイクロフレイディスクで実現したもので、高度な溶液操作の基礎となりうるものである。

本論文では、最終的に自律的送液素子を集積化した統合的デバイスの実現可能性について述べている。pH 応答性バルブ、AND 回路により、サンプルを導入するだけで溶液操作とセンシングを行えるマイクロチップが実現できたことは、今後の研究に一つの方向性を示すものと考えられる。

平成 25 年 2 月 14 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。