

電子・情報工学専攻	学籍番号	993221	指導教員氏名	石田 誠 教授
申請者氏名	野 田 俊 彦			澤田 和明 助教授

論 文 要 旨(博士)

論文題目	シリコン微細加工技術を用いた血液分析用集積化マイクロチップに関する研究
------	-------------------------------------

近年注目を集めている Lab. on a Chip による化学分析であるが、その応用が強く望まれているのが臨床医療である。これにより、“その場診断”が実現でき、医療のあり方も大きく変わる可能性がある。その一例が集積化血液検査チップである。集積化血液検査チップの実現に向け、本研究では吸光光度測定センサ中心とした分析用マイクロチップを開発し、ヘモグロビン量や C-反応性タンパク測定など重要な血液検査項目をマイクロチップで実現する事を目的とした。

まず、吸光光度測定をマイクロチップ内でいかにして実現するかについて検討した。マイクロチップの小型化と高感度のための長光路という相反する問題を解決する為、多重反射構造を提案した。流路や受光素子の作製条件を検討し、マイクロチップを作製した。完成させたマイクロチップの特性を評価したところ、受光素子の暗電流が大きいことが明らかになった。検証実験を行ったところ、作製プロセス中のダメージが特性劣化の原因であることが判明した。

多重反射型チップの特性測定を通じて、この構造に起因するいくつかの問題も明らかになった。そこで流路構造について検討し、45度ミラーを利用した新構造を提案した。この光路構造を実現する為、45度ミラーの形成方法について検討した。界面活性剤を微量添加した TMAH による異方性エッチングにより、ミラーとして利用可能な平坦性を持つ 45度傾斜面を露出させることに成功した。45度ミラーを利用し、かつ差動構成にした 2本の流路を持つ吸光光度測定チップを設計した。差動信号処理を行う MOS 差動増幅回路もマイクロチップ内に集積化した。設計したマイクロチップを作製し特性評価を行ったところ、良好な吸光特性が得られ、センサと信号処理回路の組み合わせでの動作にも成功した。さらにヘモグロビン量測定時の特性を評価したところ、ヒトの正常範囲を含む領域で良好な直線性が得られた。繰り返し測定における安定性の評価では、溶液の導入方法を検討することで、臨床検査で求められる安定性を満足する結果が得られた。

このマイクロチップを用いて C-反応性タンパク測定が可能かどうか検証したところ、溶液温度を一定に保つことで測定可能であることが確かめられた。そこでマイクロチップによる多項目測定の実現と利便性の向上などを目指してチップを設計した。まず、複数の光路長を持った吸光光度センサを組み合わせによる事により、参照溶液不要化の手法を提案し、その妥当性について議論した。つぎに、同期検波の導入により雑音除去能力を向上させる設計を行った。さらに溶液温度制御と試薬反応を含めた前処理部分の集積化を提案し、温度制御システムを設計した。このような特徴を持つチップの作製プロセスについて検討し、マイクロチップを完成させた。完成したマイクロチップの同期検波回路の周波数特性を測定したところ、良好な雑音除去特性を示した。また複数光路の組み合わせによる参照溶液不要化にも成功した。チップ内に集積化した個々の要素は良好な特性を示しており、複数項目の 1チップ測定が期待できる。また前処理機構の集積化によって測定の簡便性が向上するとともに、再現性の良好な測定が期待できる。

集積化血液検査システムを実用化する上ではいくつかの課題が浮上すると思われるが、本研究で得られた知見は集積化血液検査システム実用化への道を大きく切り開くものである。