

## 佐々木 直 樹 氏

(Naoki SASAKI)  
東洋大学理工学部応用化学科講師



1980年3月北海道苫小牧市に生まれる。2002年東京大学工学部応用化学科卒業、2004年同大学院工学系研究科応用化学専攻修士課程修了、2007年同博士課程修了。2007年理化学研究所基礎科学特別研究員を経て、2010年日本女子大学理学部物質生物科学科助教。2013年東洋大学理工学部応用化学科講師に着任し、分析化学研究室を設立・主宰。学生時代は北森武彦教授の指導を受け、2007年に「電極を集積化したマイクロ流体化学システムに関する研究」で博士（工学）の学位を取得。現在は、マイクロ流体デバイスを基盤技術とし、生命のしくみを理解して利用するバイオ分析法の開発に取り組んでいる。趣味は、男声合唱（キャリア20年）、西洋古楽（特にマドリガーレ）、アイスホッケー観戦。

### 【業 績】

#### 演繹的及び構成的アプローチに基づくマイクロバイオ分析デバイスの開発

佐々木直樹君は、マイクロ流体デバイスに種々の材料や構造を組み込んで機能化を図り、理論に基づいて演繹的に新たなバイオ分析法を開発するとともに、生体の構成要素を組み込んだマイクロ生体モデルをつくり、生体内の薬剤動態を構成的に明らかにする実験系を創出した。以下に同君の主な業績を記す。

##### 1. 演繹的アプローチに基づくマイクロバイオ分析

マイクロ流体デバイス上で生体分子を分析する場合、溶液混合は試料・試薬の濃度や化学反応を制御する上で重要な操作である。しかし、マイクロ流路内の混合は拡散で制限されるので、タンパク質をはじめとする生体分子の場合には、分子量が大きく拡散係数が小さいために多くの時間を要する。そこで同君は、マイクロ交流電場下で特異的に誘起される流動・泳動現象を利用した独自の方法論を開発してきた。高度な技術を要するガラス基板マイクロ流体デバイスへの電極集積化法を開発し<sup>1)</sup>、電極に交流電圧を印加して交流電流とよばれる溶液流れを発生させ、既存法に比べ単純な操作で高速混合を実現した<sup>2)~4)</sup>。

溶液混合に加え、その逆操作にあたる試料濃縮も極めて重要である。一般に、マイクロ流路に導入できる試料量は微量であり濃度感度は低い。したがって、微量試料を高感度に分析するには、分析前に試料を流路内で濃縮する操作が重要となるが、これまでの報告例はDNAや水溶性タンパク質の濃縮に限られていた。そこで同君は、医学・生物学分野での重要な分析対象であり、量的にも希少な生体膜分子の濃縮に取り組んだ。疎水性の生体膜分子を非イオン性界面活性剤のミセルに取り込み、交流電場下で凝集させる独自の方法論に基づき、流路中で生体膜分子を濃縮することに初めて成功した<sup>5)~7)</sup>。

生体分子のみならず、細胞をマイクロ流路内で観察して分析することも有用である。通常は細胞を流路壁面に接着させて観察するが、接着に時間を要し、浮遊細胞に適用できないという欠点があった。そこで同君は、光応答性分子のベンゾフェノンと細胞膜の架橋反応を利用する細胞固定化法を開発した。ベンゾフェノン修飾ガラス基板に通常の蛍光顕微鏡下で紫外光を照射するだけで、接着・浮遊細胞ともに固定化に成功した。さらに、これをDNA分析法の一種であるPadlock Rolling Circle Amplification法に応用し、特定の塩基配列を細胞内で増幅して可視化・蛍光検出することにも成功した<sup>8)</sup>。本法はDNAのみならずmRNAやタンパク質にも適用できるため、マイクロ流路と顕微イメージングを組み合わせた次世代の細胞分析法として発展が期待される。

個々の細胞を分析するのみならず、細胞間の相互作用や物質移動を分析することも重要である。しかし通常のマクロ系での共培養では同種・異種の細胞が複雑に相互作用するため、特定

の細胞間のみ着目することができない。そこで同君は、マイクロ流路に細胞懸濁液を流すだけで、異種細胞が必ず対をなす独自のトラップ構造を着想し原理を実証した。さらにこれらの細胞を人為的に融合し、融合後の細胞内の物質移動を顕微観察できることを示した<sup>9)</sup>。

##### 2. 構成的アプローチに基づくマイクロバイオ分析

マイクロ流路は毛細血管と同等のサイズであるため、ここに細胞を培養して擬似血管とする研究が盛んである。しかし一般に、デバイスに比べ大型のポンプを外付けする必要があり、装置構成や操作が煩雑であった。そこで同君は、小型の拍動流ポンプを組み込んだ手のひらサイズの培養システムを開発した。本システムは操作が容易であり、また外部接続が不要なシステムとしては世界最小である。流路内に内皮細胞を培養したところ、細胞間の膜タンパク質をマクロ系と同様に発現させることができ、擬似血管の構築に成功した<sup>10)</sup>。本実験系は通常の培養フラスコに比べてサイズや流れの点で生体内に近い状況をつくり出しており、創薬分野等への幅広い応用が期待できる。

最近細胞を用いずに血管と周辺組織のモデルを構築し、ナノ粒子に薬物を封じこめた「ナノ薬剤」の血管漏出性を評価する研究を進めている。腫瘍近傍の血管壁には $\mu\text{m}$ ~ $\text{nm}$ サイズの孔が存在し、ここからナノ薬剤を漏出させて選択的に送り込む研究がさかんに進められている。しかし、血管壁の孔のサイズやナノ粒子のサイズ、さらには血管内外の圧力差と、ナノ粒子の透過性の関係は明らかになっていない。そこで同君は、多孔膜を組み込んだデバイスを作製し、ナノ粒子の透過性を評価した。透過性が孔径と圧力差に依存することを実験的に示し、さらに同君が構築したモデルに基づく理論値が実験結果と良く一致することを示した<sup>11)</sup>。血管周囲に存在する間質のモデルを構築し、ナノ粒子の透過速度を磁気共鳴画像法で定量評価することにも成功している<sup>12)</sup>。これらの実験系は*in vivo*分析と*in vitro*分析とをつなぐ新たな生体モデルとして、分析化学分野に留まらず幅広い分野において応用できると考えられる。

このように、佐々木直樹君の極めて独創的なバイオ分析法の開発と応用面での成功は、今後のマイクロバイオ分析の基盤技術及び方法論となるものであり、分析化学の発展に貢献するところが大きい。

〔京都大学大学院工学研究科 大塚浩二〕

#### 文 献

- 1) *J. Electroanal. Chem.*, **577**, 47 (05).
- 2) *Lab Chip*, **6**, 550 (06).
- 3) *Anal. Sci.*, **26**, 815 (10).
- 4) *Electrophoresis*, **33**, 2668 (12).
- 5) *Lab Chip*, **9**, 1168 (09).
- 6) *Electrophoresis*, **33**, 3159 (12).
- 7) *ibid.*, **36**, 424 (15).
- 8) *Anal. Sci.*, **28**, 537 (12).
- 9) *Jpn. J. Appl. Phys.*, **51**, 030206 (12).
- 10) *Electrophoresis*, **33**, 1729 (12).
- 11) *Proc. Micro Total Analysis Systems 2013*, 1818 (13).
- 12) *Anal. Biochem.*, **458**, 72 (14).