



図3 プロトタイプ採血器の評価

生体試験に関しては、本機構倫理委員会の承諾を得たのち実施した。実施に際して、被検者に対してインフォームド・コンセントを行った。

### C. 研究結果

#### C.1. プロトタイプ採血補助装置の評価

プロトタイプ採血補助装置の評価を行った。図3に評価時の様子を示した。採血を行う上腕部に駆血帯を巻き、腕台座の上に腕を置いた。その後採血部周辺を撮影するようにカメラの位置を調整して血管の近赤外像をモニタに表示した。表示された血管像を確認しながら、採血モジュールの微細針(図4)を皮膚に穿刺し、皮内静脈血管内へと導いた。なお、微細針は図4中のICクリップを介し電圧計に接続されており、微細針電位が血管像



図4 採血モジュール

を表示するモニタの一部に表示される。したがって、針が血管に到達すると微細針電位が変化し、血管への到達を知ることができる。針が血管に到達すると、静脈圧により採血モジュール内の血液貯留パイプに血液が自動的に導かれていき、約6 $\mu$ Lの血液を採取することができた。また、本研究で試作したプロトタイプ採血補助装置において、血管モニターを含む血管検知機構の小型化が図れた。

#### C.2. 試作診断チップの予備的評価

凍結乾燥された試薬を純水に溶解した後、これを診断チップの試薬槽に注入した(図5)。本チップの使用法の詳細は、分担研究者である(株)アドビックの小川洋輝氏の報告にある。被検者の血液測定に先立ち、プール血清を用いて、測定対象項目のひとつである中性脂肪値の検量線を作成した(図6)。その結果、中性脂肪値の正常範囲を(50~150mg/dL)を含み、600mg/dLの高濃度までを直線性良く吸光度(本試薬では600nmの波長の光)との相関があることが確認できた。

被検者の血液検査に際しては、採血モジュール

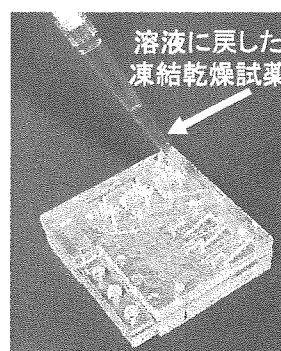


図5 液相にした試薬の投入

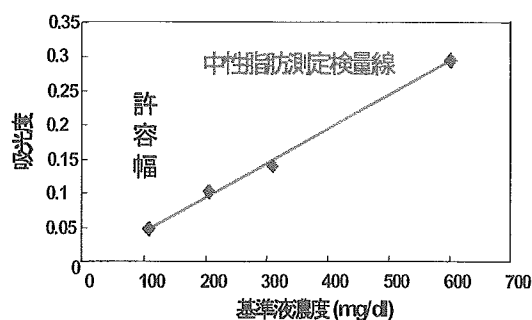


図6 中性脂肪の検量線

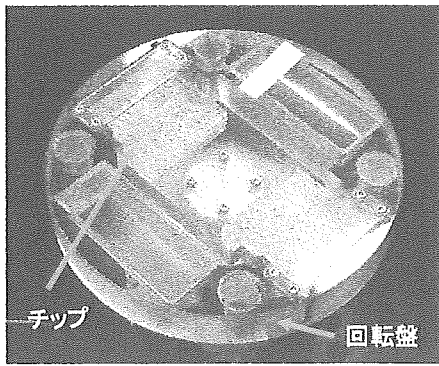


図7 チップ回転の様子

に貯溜された血液を診断チップに注入し、チップを回転させ、血球と血漿の分離、ならびに分離した血漿の秤量を行った。同時に、注入された試薬の秤量も行った。その後、回転軸をずらしてチップを再回転させ試薬と血漿を混合し、光学測定を行うセルに混合液を導き、吸光度測定を行った。図7には回転装置とチップの概観を示す。

高脂血症被験者の血液をプロトタイプ採血補助装置と採血モジュールにて採取し、中性脂肪値を診断チップで測定した。図8に測定値の経時的変化を示す。被験者は、高脂血症治療薬であるメバロチニン®(三共製薬製)を内服しており、診断チップにより治療効果をモニタリングすることができた。すなわち、メバロチニン服用前の中性脂肪値は406 mg/dLと高値であったが、メバロチニン内服開始に伴い、中性脂肪値の漸減されていく様子が観察された。従来検査法による検証を行って

いないため、診断チップによる測定値の精度・誤差に関して今後検討する必要があるものの、高脂血症治療薬による中性脂肪値の減少を捉えることに成功しており、本チップが簡易診断・モニタ法として有用であることが示された。

#### D. 健康危険情報

とくになし。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 菊地眞、守本祐司、石原美弥、藤田真敬、萩沢康介、石原雅之、佐藤俊一、佐藤正人、丸山一雄. 分子細胞医療における医工学技術. 血管医学 5. 2004.
2. Woo-Dong Jang, Nobuhiro Nishiyama, Guo-Dong Zhang, Atsushi Harada, Dong-Lin Jiang, Satoko Kawauchi, Yuji Morimoto, Makoto Kikuchi, Hiroyuki Koyama, Takuzo Aida, and Kazunori Kataoka. Supramolecular Nanocarrier of Anionic Dendrimer Porphyrins with Cationic Block Copolymers Modified with Polyethylene Glycol to Enhance Intracellular Photodynamic Efficacy. *Angewandte Chemie International Edition*. 44. 419-423. 2005.
3. 守本祐司、中島伸二. フリーラジカルと NF- $\kappa$ B - 基礎的な観点から -. *Brain Rescue*. 10. 18-19. 2005.
4. Masanori Fujita, Masayuki Ishihara, Yuji Morimoto.

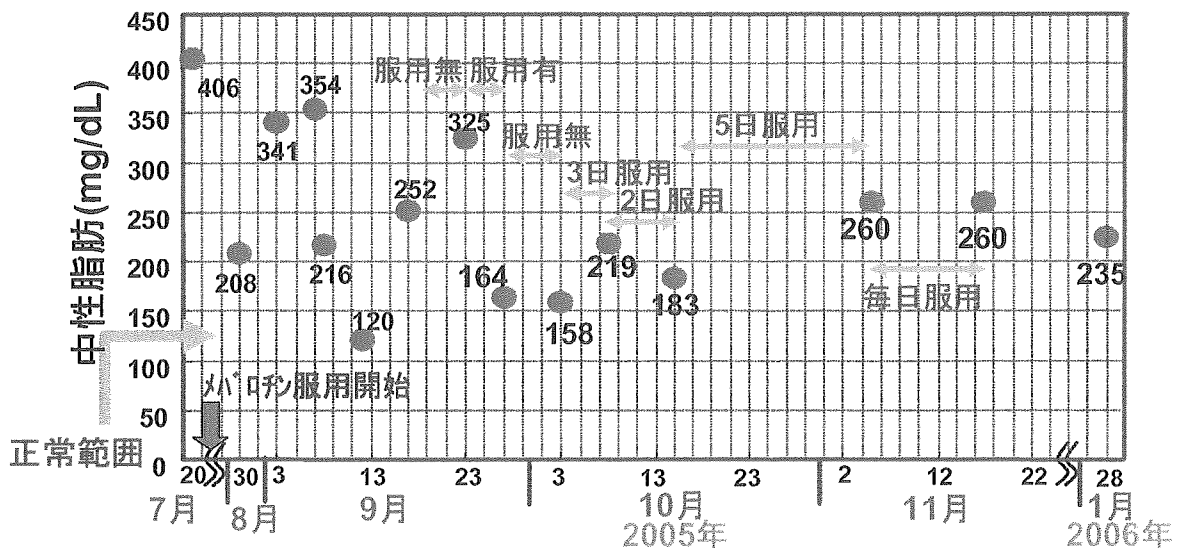


図8 診断チップによる測定の実際(高脂血症治療薬内服に伴う中性脂肪値の変化)

- Masafumi Shimizu, Yoshio Saito, Hirofumi Yura, Takemi Matsui, Bonpei Takase, Hidemi Hattori, Yasuhiro Kanatani, Makoto Kikuchi, Tadaaki Maehara. Efficacy of Photocrosslinkable Chitosan Hydrogel Containing Fibroblast Growth Factor-2 in a Rabbit Model of Chronic Myocardial Infarction. *Journal of Surgical Research*. 126. 27-33. 2005.
5. Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Yuji Morimoto, Makoto Kikuchi. Reaction dynamics during pulsed light activation of ATX-S10 Na(II)-sensitized cell cultures: analysis based on fluorescence-oxygen diagram. *Proceedings SPIE 5689*. 198-2004. 2005.
6. Yoshinori Nakagishi, Yuji Morimoto, Masanori Fujita, Yuichi Ozeki, Tadaaki Maehara, Makoto Kikuchi. Rabbit model of airway stenosis induced by scraping of the tracheal mucosa. *Laryngoscope* 115. 1087-1092. 2005.
7. Hiroshi Asanuma, Tsunenori Arai, Yuji Morimoto, Satoko Kawauchi, Hiroyuki Satoh, Kenji Seguchi, Makoto Kikuchi and Masaru Murai. PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PAD-S31, A NEW HYDROPHILIC CHLORIN PHOTOSENSITIZER, IN AN ORTHOTOPIC RAT BLADDER TUMOR MODEL. *Journal of Urology* 174. 2016-2021. 2005.
8. 中岸 義典, 守本 祐司, 藤田 真敬, 尾関 雄一, 東 隆一, 田部 哲也, 前原 正明, 菊地 眞. 気管擦過によるウサギ気道狭窄モデル. *日本気管食道科学会誌* 56. 431-438. 2005.
9. 中島伸二, 澤田正二郎, 守本祐司. フリーラジカルと NF- $\kappa$ B -臨床的な観点から- 11. 18-19. 2005.
10. Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Yuji Morimoto, Makoto Kikuchi. Intracellular kinetics of ATX-S10 · Na(II) and its correlation with photochemical reaction dynamics during a pulsed photosensitization process: Effect of pulse repetition rate. *Journal of Biomedical Optics* (in press)
11. 守本祐司. 紫外線 (narrow-band UVB) による血管内膜肥厚抑制効果の検討. *日本レーザー治療学会誌* 4. 19-24. 2005.
- 療法 (1)", 50 防衛衛生学会 (東京).
2. 藤田真敬、石原雅之、守本祐司、志水正史、高瀬凡平、松井岳巳、前原正明、菊地眞, "FGF-2 含有キトサンを用いた血管新生療法 (2)", 同上.
3. Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Yuji Morimoto, Makoto Kikuchi, "Reaction dynamics during pulsed light activation of ATX-S10 Na(II)-sensitized cell cultures: analysis based on fluorescence-oxygen diagram", International Symposium on Biomedical Optics '2005 (San Jose).
4. W.-D. Jang, N. Nishiyama, Y. Li, Y. Nakagishi, Y. Morimoto, S. Kawauchi, M. Kikuchi, T. Aida, K. Kataoka, "ENHANCED PHOTODYNAMIC EFFECT BY POLYION COMPLEX MICELLE ENCAPSULATING DENDRITIC PHOTOSENSITIZERS", 12 INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON RECENT ADVANCES IN DRUG DELIVERY SYSTEMS (Salt Lake City, Utah).
5. 増本一真、守本祐司、菊地眞、佐藤泰則, "組織オキシメータとレーザードップラーによる遊離移植組織循環状態のモニタリング", 59 日本口腔科学学会総会 (徳島).
6. M. Fujita, M. Ishihara, M. Shimizu, K. Obara, S. Nakamura, Y. Kanatani, Y. Morimoto, B. Takase, T. Matsui, M. Kikuchi, T. Maehara, "ANGIOGENESIS USING FIBROBLAST GROWTH FACTOR-2 INCORPORATED INJECTABLE CHITOSAN", 6th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering (Tsukuba).
7. Y. Nakagishi, Y. Morimoto, S. Kawauchi, W-D. Jang, N. Nishiyama, Y. Ozeki, T. Maehara, K. Kataoka, M. Kikuchi, "A STUDY OF PHOTODYNAMIC THERAPY USING MACROMOLECULAR POLYMERIC MICELLES ENCAPSULATING PHOTOSENSITIZERS IN VITRO.", 同上.
8. Y. Nakagishi, Y. Morimoto, S. Kawauchi, W-D. Jang, N. Nishiyama, Y. Ozeki, T. Maehara, K. Kataoka, M. Kikuchi, "STUDY FOR ANTI-TUMOR EFFECT OF PHOTOREACTIVE NANO- MICELLES USING A TUMOR XENOGRAFT ANIMAL MODEL.", 同上.
9. Yoshinori Nakagishi, Yuji Morimoto, Satoko Kawauchi, Woo-Dong Jang, Nobuhiro Nishiyama, Yuichi Ozeki, Kazunori Kataoka, Makoto Kikuchi, "Photodynamic

## 2. 学会発表

1. 藤田真敬、石原雅之、守本祐司、志水正史、高瀬凡平、松井岳巳、前原正明、菊地眞, "FGF-2 含有キトサンを用いた血管新生

- therapy combined with drug delivery system using a macromolecular polymeric micelle",96th Annual Meeting 2005-American Association for Cancer Research (Anahim).
10. 中島伸二、澤田正二郎、福島功二、守本祐司、川内聡子、"9.4T MRI で時系列経過を見た活性酸素消去薬の光血栓梗塞モデルに対する効果",30 日本脳卒中学会（盛岡）。
11. 工藤一弥、菊池義公、岡本三四郎、佐々木直樹、藤井和之、平田純子、高野政志、喜多恒和、古谷健一、守本祐司、井上順、稲澤譲治、"PI3K/Akt 阻害による Taxian 耐性卵巣癌細胞株の再感受性化",4 日本婦人科がん分子標的研究会（安比高原）。
12. 中岸義典、守本祐司、川内聡子、張祐銅、西山伸宏、尾関雄一、前原正明、片岡一則、菊地眞、"光線力学的治療のための高分子ミセル型ナノ DDS",26 日本レーザー医学会（東京）。
13. 飯塚 仁、守本 祐司、中岸 義典、増澤 幹男、菊地 眞、"マウス血管肉腫に対するフォトリンを用いた光線力学療法の効果",同上。
14. 増本一真、守本祐司、東隆一、菊地眞、佐藤泰則、"組織オキシメータとレーザードップラーによる遊離移植組織循環状態のモニタリング",同上。
15. 野上弥志郎、高瀬凡平、石原雅之、松谷哲行、守本祐司、石原美弥、磯田晋、志水正史、河瀬勇、中村伸吾、緒方嘉貴、金田伸一、松村光雄、菊地眞、前原正明、"出血性ショック時の心拍変動変化とこれに及ぼす人工赤血球（TRM645）の効果に関する実験的検討",22 日本心電学会（富山）。
16. 嶋田哲也、村岡 督、守本祐司、川内聡子、菊地 眞、中島伸二、"脳虚血関連治療薬の活性酸素産生抑制効果",17 日本脳循環代謝学会総会（名古屋）。
17. 野上弥志郎、高瀬凡平、石原雅之、松谷哲行、守本祐司、石原美弥、磯田晋、志水正史、中村伸吾、緒方嘉貴、金田伸一、松村光雄、菊地眞、前原正明、"出血性ショックにおける人工赤血球（TRM645）の効果に関する実験的検討；ショック時と TRM645 投与後の心拍変動指標の変化",43 日本人工臓器学会（東京）。
18. Y. Morimoto, Y. Nakagishi, S. Kawauchi, N. Nishiyama, W-D. Jang, K. Kataoka and M. Kikuchi, "Molecular imaging using gold nano-particles and a white laser",6th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering (Tsukuba).
19. Yuji Morimoto, Yoshinori Nakagishi, Satoko Kawauchi, Woo-Dong Jang, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka, Yuichi Ozeki, Tadaaki Maehara, Hitoshi Tsuda, Makoto Kikuchi. , "Antitumor effect of photoreactive nano-micelles on a tumor xenograft animal",96th Annual Meeting 2005-American Association for Cancer Research (Anahim).
20. 守本祐司, "UV の血管疾患への応用",17 レーザー治療学会（京都）。
21. 守本祐司, "疾患動物モデルへの細径内視鏡の応用：新たな診断・治療法の開発に向けて",1 日本生体医工学会 専門別研究会 第一回内視鏡研究会(大阪)。
22. Yuji Morimoto, "Molecular imaging using gold nano-particles and a white laser",16th World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine (Tokyo).
23. 守本祐司, 中岸義典, 川内聡子, 張祐銅, 西山伸宏, 尾関雄一, 前原正明, 片岡一則, 菊地眞, "高分子ミセル型ナノ DDS を用いた光線力学的治療の担癌マウスに対する効果",26 日本レーザー医学会（東京）。

## F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 とくになし

診断チップシステム技術、チップ信頼性研究

分担研究者 小川 洋輝

研究要旨

3項目測定用チップを設計・試作した。本チップ上で第1の回転軸を中心とした回転で、約 $6\mu\text{l}$ の全血を血球・血漿分離し、この分離し血漿を $0.4\mu\text{l}$ ずつ3分割秤量した。また同時に3項目分の試薬Aの秤量を行った。第2の回転軸を中心としたチップの回転で、上記秤量した血漿・試薬Aを一次混合槽へと導き、また導入した3項目分の試薬Bを秤量する。そして最後に一次混合した血漿・試薬Aと秤量した試薬Bを混合流路を経て均等に混合し、光学測定セルへと導く。以上の動作を確認した。

A. 研究目的

昨年度に行ったチップシステム構築のための基礎的な検討結果を踏まえ、本年度は実際に3項目測定用のチップを設計・試作する。そして本試作したチップの評価を行う。

B. 研究方法

設計・試作を行うチップの仕様を以下に示す。

- 1)約 $6\mu\text{l}$ の全血より血球と血漿の分離を行い、また抽出された血漿の秤量を行う。
- 2)多項目検査を考慮して、3項目測定可能とする。
- 3)2種類(試薬A、B)×3項目(=6種)の液相の試薬の秤量を行う。
- 4)試薬A・血漿と試薬Bの均質混合を行う。
- 5)すべての液体(全血、血漿、試薬など)の移送には、チップを回転したときに生起する遠心力により行う。

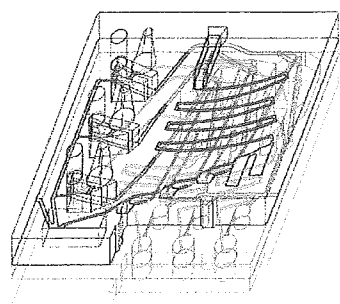


図1 試作チップの鳥瞰図

本研究での試薬は、試薬の保存性を考慮し、液相の試薬を乾燥させてドライ化した試薬を用い、使用時に当該試薬に純水を供して、液相試薬として用いる。現段階では他の分担研究者が鋭意液相試薬のドライ化の研究を行っている最中であり、その仕様が固まっていないので、ここでは各検査項目当たり2種類の液相試薬をそのまま用いるチップを設計した。このように液相試薬を用いた場合でも、後にドライ試薬を水に溶解して得られた液相試薬とほぼ同様の手順で秤量や混合を行うことになるので、チップ自体のデザインはほぼ同様のままで対応することができる。設計したチップの構造は3層構造になっている(図1)。この図1に示したチップの動作を以下説明する。まず、約 $6\mu\text{l}$ の全血を満たした採血アセンブリを第1層目の挿入穴に差し込む。(図3にて後述)また検査3項目のそれぞれの第1の試薬Aを試薬A槽に注入する。その後第1回転軸を中心にチップを回転させる。すると採血アセンブリにあった全血は、遠心力の印加される方向、すなわちチップ流路へと向かって導かれていく。この全血は図4中の右往左往して流路長を長くしている分離流路を通過中に、血球と血漿の分離が進行し、当該分離流路の下流に配設されている2つの血球溜槽に血球が分画され、血漿成分はそのさらに下流に配設されている3つの血漿溜槽に分画される。こ

の血漿溜槽に蓄積される血漿の喫水線は、第1回転軸の位置と血漿溜槽の構造から予め予想できるので、当該槽寸法を適切に決定すれば、血漿の秤量ができる。以上のようにして1回の回転で、①全血からの血球と血漿の分離と、②分離した血漿の複数区画への分画秤量ができる。また同時にこの回転により、3種の試薬Aは、試薬A槽よりそれぞれの遠心加圧方向に配設された秤量槽へと導かれ、血漿秤量の場合と同様に、予め予想される喫水線と秤量槽寸法から一定の量の試薬がそこに蓄積され、余分の試薬はさらに遠心加圧方向に配設されている廃液溜槽に蓄積される。

次に3つの検査項目に対応するそれぞれの第2の試薬Bを第1層目から第2層を介して第3層に配設されている試薬B溜に供給する。然る後に第2の回転軸を中心にしてチップを回転させる。すると第1層にある秤量された血漿と試薬Aは、連結流路を経て第2層の遠心加圧方向に配設されている一次混合槽へとそれぞれ導かれ、混合される。また同時に第3層に注入された試薬Bも、同じく第3層の遠心加圧方向に配設されている秤量槽へと導かれ、秤量される。余分な試薬は廃液溜槽に蓄積される。次に再度第1回転軸を中心にしてチップを回転させると、第2層の一次混合槽に蓄積されていた血漿・試薬Aの混合溶液と第3層の試薬B秤量槽に蓄積されていた試薬Bは、それぞれ第3層の遠心加圧方向に配設されている右往左往した混合流路を経て均質に混合された後に光学測定を行うセルへと導かれる。そして最後に本光学測定セルに光を導入して透過測定により被測定血漿・試薬混合液体の吸光度を調べる。

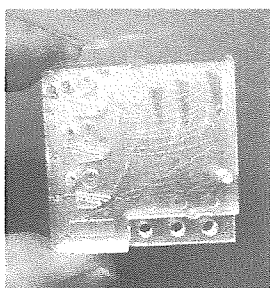


図2 試作したチップの外観写真

以上が設計したチップの操作手順である。実際のチップは金型を作製し、射出成形により作製した。チップサイズは40×40×12.5mmであり、ポリカーボネート(PC)で作られている。そして図2のチップを作製し、これを用いてチップシステムの評価を行った。

#### (倫理面への配慮)

本申請研究の初期特性確立への実施は物質・材料研究機構で行われる。本機構では人血の採取、採血具などについて外部の有識者を含む倫理委員会が設立されておりその厳格な規定に基づいて研究を進める。動物実験にあたっては、動物の愛護および管理に関する法律(昭和48年法律第105号)ならび実験動物の飼養及び保管等に関する法律(昭和55年総理府告示第6号)を遵守する。前臨床実験にあたっては、各研究機関のガイドラインに沿った計画を倫理委員会で検討、承認を得た後に、書面でのインフォームド・コンセントを確認する。

### C. 研究結果

#### C.1 血球血漿分離と血漿秤量

まず、血液を満たした採血モジュールをチップに挿入し、第1の回転軸で回転させたときに、血球と血漿の分離と、この分離した血漿を3つに分

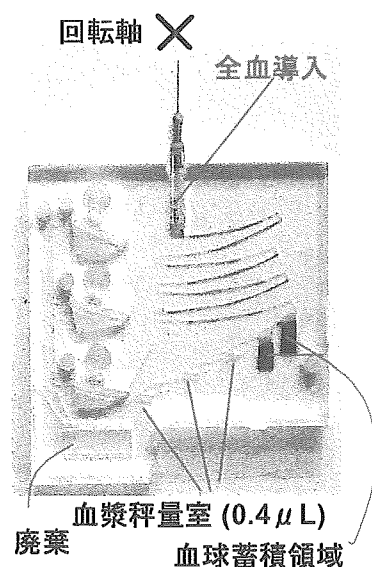


図3 血球血漿分離と血漿秤量

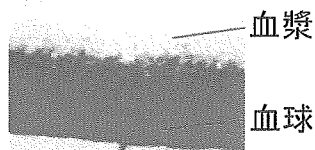


図4 血液通過時の分離流路中の様子

割秤量することができるかどうかを確認した。採血モジュールに約  $6\mu\text{l}$  の血液を静脈より採取して、これをチップに装着し、まず、チップを回転軸を中心に  $1600\text{rpm}$  で2分間回転させ、採血モジュール内で血液の血球血漿分離をある程度進行させた後に、チップの回転数を  $6500\text{rpm}$  に上昇させ、血液を分離流路へと導き、そこで血球血漿分離をさらに進行させて、下流へと流して行った後の写真を図3に示している。このように血球成分は、分離流路後2つ配設されている血球蓄積領域に蓄積され、その下流に3つ配設されている血漿秤量槽は、血漿成分のみで満たされ、余分な血漿は廃棄槽へと廃棄される。血漿秤量槽を満たすとほぼ  $0.4\mu\text{l}$  の血漿が秤量されたことになり、すなわちこのような量の血漿が3分画得られていることを示している。また図4には分離流路を血液が通過しているときにチップの回転を止め、その流路中の様子を観察した写真を示すが、流路の遠心加圧方向下側に血球成分が偏り、上側に血漿が偏っていることが分かる。このような状態のまま下流へと流れて行き、まず血球成分が捕獲蓄積された後に、血漿が秤量蓄積される。

## C.2 試薬の移送の確認

チップ回転時に生起する遠心力により、試薬や血液がどのように移動するのかの確認を行った。まず、試薬Aをチップ上の試薬A槽に注入する。ここでは見やすくするために試薬に色素を混合させている。その後に図5の回転軸C1を中心としてチップを回転させ、試薬Aを秤量する。図5はこの回転後の写真を示しているが、試薬Aは概ね予想される喫水線で秤量槽内に留まり、秤量がされていることを示している。また余分な試薬は廃棄槽へと流れて行き捕獲されており、おおむね所望の性能が得られていることを確認した。次に試薬Bをチップに注入し、今度は第2回転軸を中心としてチップを回転させ、前回転で秤量した血漿と試薬Aが、また今回注入した試薬Bがどのように移送されていくのかを調べた。この第

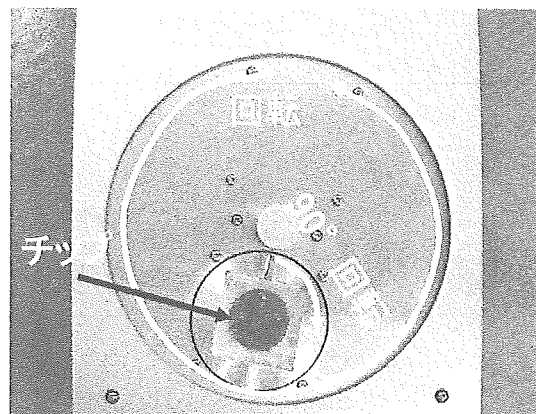


図6 チップの自動90°自転

### × 回転軸C1

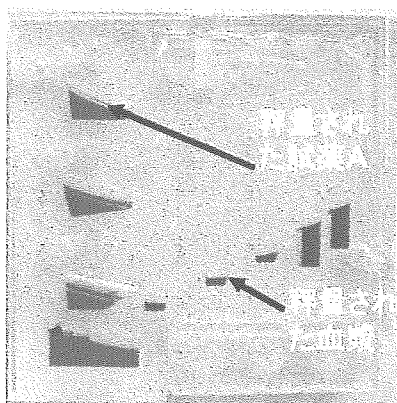


図5 試薬Aの秤量の様子

### × 回転軸C2

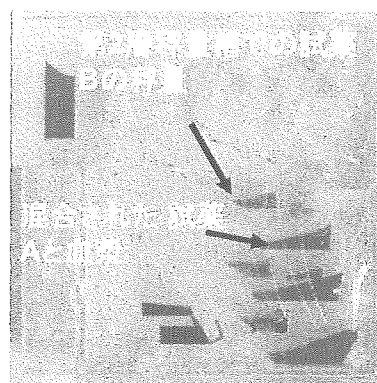


図7 血漿・試薬Aの一時混合、ならびに試薬Bの秤量の様子

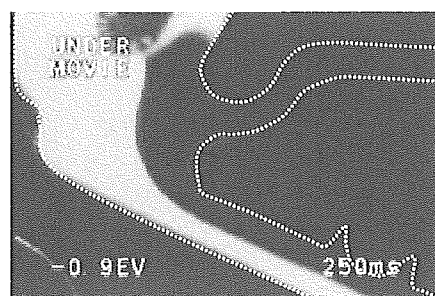
1 回転軸と第 2 回転軸の変換は図 6 に示すような構造のチップの自転と公転を可能とする装置を思索して実現した。そしてこの回転後のチップの様子を図 7 に示した。図 7 に示すように、秤量した血漿と試薬 A はそれぞれ一次混合槽へ導かれ、そこで混合される。また注入した試薬 B も、この回転で同じく第 3 層中の試薬 B 秤量槽を満たし、過剰な試薬は廃棄槽に廃棄されており、期待通りの動作をしていることが確認できた。

### C.3 混合流路と光学測定セルへの移送

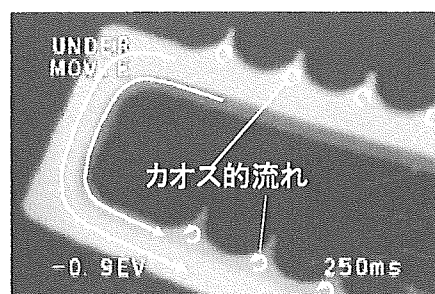
図 7 に示したように、一次混合槽中の血漿・試薬 A の混合液と、試薬 B 秤量槽の試薬 B を、最後に均等に混合し、光学測定セルへと導かなければならない。このような混合は、図 8 に示す混合流路中を血漿・試薬 A の混合液と試薬 B 秤量槽の試薬 B を通過させて、両者を均質に混合する。当該流路は流路の上部に突起構造を有し、このような流路構造が折り返すように多段に配設されている点が特徴である。そして本混合流路中で、血漿・試薬 A の混合液と試薬 B の混合が行われているか否かを確認するために、蛍光物質を含む液と含まない液を本流路に流し、観察した。その概略を図 9 に示す。同図(a)は合流部の様子で、左より蛍光を含む緩衝液が、右より含まない緩衝液が流れてきている。このような流路であるといわゆる層状に液体が流れる層流になっていることが明瞭に分かる。同図(b)では、1 段目の折り返し部の様子を示している。まだ本部分での流れは層流であるが、流路上部の突起形状の部分で局所的に流路幅が広がったり狭くなったりするため



図 8 混合流路部写真



(a)合流部



(b)1 段目折り返し部



(c)光学セル部

図 9 混合流路での混合過程の観察

に乱流が起き、また、折り返し部の前後で、それまで突起形状側に蛍光を含む緩衝液が流れていたのが、それ以降蛍光を含まない緩衝液が突起形状側を流れるようになっており、これらにより徐々に混合が進行することを期待している。最終的に光学測定を行うセル部の様子を同図(c)に示すが、このように光学測定セル部においては均質に混合されていることが確認された。

### D. 健康危険情報

特に無し。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

無し



2. 学会発表

1. Y. Horiike, A. Oki, M. Nagai, M. Takai, C.-H. Chang, H. Hisamoto, and H. Ogawa, "Development of Clinical Chips for Home Medical Diagnostics", 2005 International Conference on Solid State Devices and Materials (Kobe).
2. C.-H. Chang, H. Ogawa, M. Nagai, A. Oki, M. Takai, H. Hisamoto, and Y. Horiike, "Health Care Chip based on Integrated Electrochemical Sensors used for Clinical Diagnostics, Bun and Creatine", Proceedings of  $\mu$ TAS 2005 Conference, 2, 1312-1314, (2005).
3. R. Ogawa, H. Ogawa, A. Oki, S. Hashioka, and Y. Horiike, "Fabrication of fast DNA separation nono-pillar chips by plasma etching technique", International Symposium on Dry Process (Jeju).

4. 堀池靖浩、甲田裕子、小川洋輝, "ドライ比色法による微量血液分析在宅診断チップ", 平成 17 年度 厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 萌芽的先端医療技術推進研究 ナノメディシン研究成果発表会(2006).

3. 解説

小川洋輝、長井政雄、堀池靖浩、“ $\mu$ -TAS 応用によるバイオセンサ式ヘルスケアチップ”、電子材料、(2005) 11、pp.67-71.

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許出願  
特願 2005-234992 “検体分析チップおよび検体チップの使用方法”
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小川洋輝、 長井政雄、 堀池靖浩 (分担)	血球・血漿分離 チップ	馬場嘉信	ナノテク・バ イオ MEMS 時代のバイ オ分離・計測 技術	シーエ ムシー 出版	東京	2006	219-22 9

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Yamada, T. Uezono, K. Okada, K. Masu, A. Oki and Y. Horiike	RF Attenuation Characteristics for In Vivo Wireless Healthcare Chip	Japanese Journal of Applied Physics	44(7A)	5275-52 77	2005
T. Yamada, T. Uezono, K. Okada, K. Masu, A. Oki and Y. Horiike	In Vivo Batteryless Wireless Communication System for Bio-MEMS Sensors	Japanese Journal of Applied Physics	44(4B)	2879-28 82	2005
Chia-Hsien Chang, Hiroki Ogawaa, Akio Oki, Madoka Takaib, Masao Nagaia, Hideaki Hisamotoc and Yasuhiro Horiike	Healthcare Chip Based on Integrated Electrochemical Sensors Used for Clinical Diagnostics of Bun	Japanese Journal of Applied Physics			in press
C.-H. Chang, S. Hashioka, Hiroki Ogawaa, Akio Oki, Madoka Takaib, Masao Nagaia, Hideaki Hisamotoc and Yasuhiro Horiike	Healthcare Chip on Integrated Droplet Electrowetting Sensors used for Clinical Diagnostics	第 53 回応用物理 学関係連合講演会	3	1387	2006

小川涼、沖明男、橋岡真義、加地範匡、馬場嘉信、堀池靖浩	DNA サイズ分離におけるナノピラー構造の影響	第 53 回応用物理学関係連合講演会	3	1387	2006
橋岡真義、小川涼、沖明男、堀池靖浩	DNA 捕獲・精製・診断のワンチップ化のための要素技術開発	第 53 回応用物理学関係連合講演会	3	1388	2006
沖明男、橋岡真義、小川涼、三井敏之、小川洋輝、堀池靖浩	ナノ孔を用いた 1 分子 DNA 塩基識別のための基礎的検討	第 53 回応用物理学関係連合講演会	3	1389	2006
堀池靖浩、甲田裕子、小川洋輝	ドライ比色法による微量血液分析在宅診断チップ	平成 17 年度 厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 萌芽的先端医療技術推進研究 ナノメディシン研究成果発表会			2006
S. Hashioka, R. Ogawa, A. Oki, Y. Miyahara and Y. Horiike	Simple and Quick Detection of Target DNA by Hybridization in Nano Gap Channel Array	Proceedings of $\mu$ TAS 2005 Conference	1	730-732	2005
N. Kaji, A. Oki, R. Ogawa, Y. Horiike, Y. Baba	Water Viscosity and Hydrodynamic Flow in Nanopillar Chips	Proceedings of $\mu$ TAS 2005 Conference	1	736-738	2005
R. Ogawa, A. Oki, S. Hashioka, N. Kaji, Y. Baba and Y. Horiike	Allocation Dependence of Nano-pillars for DNA Electrophoresis Separation	Proceedings of $\mu$ TAS 2005 Conference	2	1012-1014	2005
C.-H. Chang, H. Ogawa, M. Nagai, A. Oki, M. Takai, H. Hisamoto, and Y. Horiike	Health Care Chip based on Integrated Electrochemical Sensors used for Clinical Diagnostics, Bun and Creatine	Proceedings of $\mu$ TAS 2005 Conference	2	1312-1314	2005
R. Ogawa, H. Ogawa, A. Oki, S. Hashioka and Y. Horiike	Fabrication of fast DNA separation nono-pillar chips by plasma etching technique	Proceedings of International Symposium on Dry Process		417-418	2005
Y. Horiike, S. Hashioka, R. Ogawa, A. Oki	Separation, Trapping and Single Molecule Detection of DNA Employing Nanostructures	International Symposium on Surface Science and Nanotechnology		359	2005

Y. Horiike, A. Oki, M. Nagai, M. Takai, C-H. Chang, H. Hisamoto and H. Ogawa	Development of Clinical Chips for Medical Diagnostics	Extended Abstract of the 2005 Intern. Conf. on Sol. St. Dev. And Mat.		2-3	2005
橋岡真義、小川涼、 沖明男、堀池靖浩	デュアルマイクロアレとナノチ ャネルアレイによる免疫診断 DNA チップの作製	ナノ学会第3回大 会		152	2005
小川涼、沖明男、橋 岡真義、加地範匡、 馬場嘉信、堀池靖浩	電気泳動による DNA 分離にお けるナノピラー配列の効果	ナノ学会第3回大 会		175	2005
堀池靖浩	ナノテクノロジーによる医療の 変革	つくば発ナノバイ オ融合テクノロジー シンポジウム			2005
堀池靖浩	無痛針による在宅健康診断チッ プ	第43回茅コンフ アレンス			2005
堀池靖浩、小川洋輝	株式会社アドビック - 在宅で 健康診断できるヘルスケアチッ プの実用化開発 -	NIMS NOW	3	6	2006
堀池靖浩、C.-H. Chang、沖明男、小 川洋輝、長井政雄	在宅で健康診断できるヘルスケ アチップの開発	Bionics	5	30-34	2005
小川洋輝、長井政 雄、堀池靖浩	$\mu$ -TAS 応用によるバイオセン サ式ヘルスケアチップ	電子材料	11	67-71	2005
堀池靖浩	無痛針採血による在宅医療健康 診断チップ	第19回「大学と 科学」人体にやさ しい医療材料		52-60	2005
D. Kuroda, T. Hanawa, T. Hibaru, S. Kuroda, M. Kobayashi and T. Kobayashi	New Manufacturing Process of Nickel-Free Stainless Steel through Nitrogen Absorption Treatment	Journal of The Japan Institute of Metals	Vol. 70, No. 4	in press	2006
黒田大介	新しい金属系生体材料の開発と 高機能化	学術討論会--若手 生体材料研究者が 目指す金属とセラ ミックス、高分子 とのインテグレー ト生体多機能材料		92-114	2006

黒田大介, 織田直樹, 埴 隆夫	粉末射出成形による低アレルギーNi フリーステンレス鋼の製造	第 27 回日本バイオマテリアル学会予稿集		120	2005
三部真智, 黒田大介, 檜原高明, 黒田秀治, 藤原昌樹, 埴隆夫, 金澤健二	Ni フリーステンレス鋼の N 吸収挙動に及ぼす Cr 添加量の影響	日本金属学会講演概要集(第 137 回)		431	2005
松尾太樹, 福本信次, 椿野春繁, 黒田大介	Ni フリーステンレス鋼の抵抗マイクロ接合	日本金属学会講演概要集(第 137 回)		433	2005
黒田大介, 織田直樹, 埴 隆夫	歯科用 Ni フリーステンレス鋼のマイクロ組織と力学的特性	第 49 回日本学会材料研究連合講演会講演論文集		82-83	2005
黒田大介, 織田直樹, 埴 隆夫	窒素吸収した Ni フリーステンレス鋼 MIM 材の力学的特性	日本金属学会講演概要集(第 136 回)		200	2005
奥田順子, 黒田大介, 山本玲子, 埴隆夫	生体用金属材料に対する細胞応答の遺伝子レベルにおける解析	日本金属学会講演概要集(第 136 回)		240	2005
D. Kuroda, T. Hanawa, T. Hibiru, S. Kuroda, M. Kobayashi and T. Kobayashi	New Manufacturing of Nickel-Free Austenitic Stainless Steel with Nitrogen Absorption Treatment	Proceedings of The 1st Japan-China Mini-Symposium on Biomaterials		98-101	2005
菊地眞、守本祐司、石原美弥、藤田真敬、萩沢康介、石原雅之、佐藤俊一、佐藤正人、丸山一雄	分子細胞医療における医工学技術	血管医学	5(6)	603-611	2004
Woo-Dong Jang, Nobuhiro Nishiyama, Guo-Dong Zhang, Atsushi Harada, Dong-Lin Jiang, Satoko Kawauchi, Yuji Morimoto, Makoto Kikuchi, Hiroyuki Koyama, Takuzo Aida, and Kazunori Kataoka	Supramolecular Nanocarrier of Anionic Dendrimer Porphyrins with Cationic Block Copolymers Modified with Polyethylene Glycol to Enhance Intracellular Photodynamic Efficacy	Angewandte Chemie International Edition	44(3)	419-423	2005
守本祐司、中島伸二	フリーラジカルと NF- $\kappa$ B — 基礎的な観点から —	Brain Rescue	10	18-19	2005

Masanori Fujita, Masayuki Ishihara, Yuji Morimoto, Masafumi Shimizu, Yoshio Saito, Hirofumi Yura, Takemi Matsui, Bonpei Takase, Hidemi Hattori, Yasuhiro Kanatani, Makoto Kikuchi, Tadaaki Maehara	Efficacy of Photocrosslinkable Chitosan Hydrogel Containing Fibroblast Growth Factor-2 in a Rabbit Model of Chronic Myocardial Infarction	Journal of Surgical Research	126	27-33	2005
Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Yuji Morimoto, Makoto Kikuchi	Reaction dynamics during pulsed light activation of ATX-S10 Na(II)-sensitized cell cultures: analysis based on fluorescence-oxygen diagram	Proceedings SPIE	5689	198-204	2005
Yoshinori Nakagishi, Yuji Morimoto, Masanori Fujita, Yuichi Ozeki, Tadaaki Maehara, Makoto Kikuchi	Rabbit model of airway stenosis induced by scraping of the tracheal mucosa	Laryngoscope	115(6)	1087-92	2005
Hiroshi Asanuma, Tsunenori Arai, Yuji Morimoto, Satoko Kawauchi, Hiroyuki Satoh, Kenji Seguchi, Makoto Kikuchi and Masaru Murai	PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PAD-S31, A NEW HYDROPHILIC CHLORIN PHOTOSENSITIZER, IN AN ORTHOTOPIC RAT BLADDER TUMOR MODEL	Journal of Urology	174(5)	2016-20 21	2005
中岸 義典, 守本 祐司, 藤田 真敬, 尾関 雄一, 東 隆 一, 田部 哲也, 前 原 正明, 菊地 眞	気管擦過によるウサギ気道狭窄 モデル	日本気管食道科学 会誌	56(5)	431-438	2005
中島伸二、澤田正二 郎、守本祐司	フリーラジカルと NF- $\kappa$ B - 臨床的な観点から -	Brain Rescue	11	18-19	2005

M. Fujita, M. Ishihara, M. Shimizu, K. Obara, S. Nakamura, Y. Kanatani, Y. Morimoto, B. Takase, T. Matsui, M. Kikuchi, T. Maehara	ANGIOGENESIS USING FIBROBLAST GROWTH FACTOR-2 INCORPORATED INJECTABLE CHITOSAN	IFMBE proceedings	8	CD-RO M	2005
Y. Nakagishi, Y. Morimoto, S. Kawauchi, W-D. Jang, N. Nishiyama, Y. Ozeki, T. Maehara, K. Kataoka, M. Kikuchi	A STUDY OF PHOTODYNAMIC THERAPY USING MACROMOLECULAR POLYMERIC MICELLES ENCAPSULATING PHOTSENSITIZERS IN VITRO.	IFMBE proceedings	8	CD-RO M	2005
Y. Nakagishi, Y. Morimoto, S. Kawauchi, W-D. Jang, N. Nishiyama, Y. Ozeki, T. Maehara, K. Kataoka, M. Kikuchi	STUDY FOR ANTI-TUMOR EFFECT OF PHOTOREACTIVE NANO-MICELLES USING A TUMOR XENOGRAFT ANIMAL MODEL.	IFMBE proceedings	8	CD-RO M	2005
Y. Morimoto, Y. Nakagishi, S. Kawauchi, N. Nishiyama, W-D. Jang, K. Kataoka and M. Kikuchi	Molecular imaging using gold nano-particles and a white laser	IFMBE proceedings	8	CD-RO M	2005
Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Yuji Morimoto, Makoto Kikuchi	Intracellular kinetics of ATX-S10 · Na(II) and its correlation with photochemical reaction dynamics during a pulsed photosensitization process: Effect of pulse repetition rate	Journal of Biomedical Optics			in press

守本祐司	紫外線 (narrow-band UVB) による血管内膜肥厚抑制効果の検討	日本レーザー治療学会誌	4(2)	19-24	2005
------	--	-------------	------	-------	------