

## 論文審査の結果の要旨および担当者

|      |               |
|------|---------------|
| 報告番号 | ※ 甲 第 12764 号 |
|------|---------------|

氏 名 木原 直人

### 論 文 題 目

Plasma processes for circulating tumor cells isolation devices  
(血中循環がん細胞捕捉デバイスに向けたプラズマプロセス)

### 論文審査担当者

|    |       |      |       |
|----|-------|------|-------|
| 主査 | 名古屋大学 | 教授   | 堀 勝   |
| 委員 | 名古屋大学 | 教授   | 岩田 聡  |
| 委員 | 名古屋大学 | 准教授  | 新津 葵一 |
| 委員 | 名古屋大学 | 特任教授 | 石川 健治 |
| 委員 | 名城大学  | 教授   | 熊谷 慎也 |

## 論文審査の結果の要旨

木原直人氏提出の論文「Plasma processes for circulating tumor cells isolation devices (血中循環がん細胞捕捉デバイスに向けたプラズマプロセス)」は、疾患に関連した遺伝子診断技術において、患者への負担が小さく、既往歴によらず検査を繰り返し可能な方法の開発を目指している。特に、血液中に循環しているがん細胞 (Circulation tumor cell, CTC) に着目し、他の血液細胞に比べわずかにサイズが大きながん細胞をフィルターを用いてトラップし、その捕獲したCTCから遺伝子解析を行うデバイスとそのプロセス技術の確立について、体系的に研究した結果をまとめたものであり、全6章から構成されている。

第1章は、序論で、CTCを含む血中バイオマーカーおよびCTC捕獲方法の現状と課題を示すとともに、現状のフィルター法によるがん細胞のトラップを陵駕する新たな技術として、プラズマを用いた微細加工技術の位置づけについて記述している。

第2章では、本研究に用いたプラズマ技術としてのスパッタリング法およびドライエッチング法、微細加工技術としてのフォトリソグラフィ法の原理と適用方法を詳述している。さらに、基板として用いたフィルムとして、ポリエチレンテトラフルオレート (PET) と低自家蛍光であるフッ素樹脂であるエチレンテトラフルオロエチレン (ETFE) の特性とともに、これらの評価方法についても述べている。

第3章では、光学的に透明なPETフィルムにフォトリソグラフィとプラズマエッチングによって、直径4 $\mu\text{m}$ から12 $\mu\text{m}$ の貫通孔38万孔を0.85 $\mu\text{m}$ /分の高いエッチング速度で実現するプロセス技術を開発した。同プロセス技術において、垂直形状の貫通孔を実現するために、チタンによるマスク材料と酸素プラズマとの化学的相互反応を詳細に解析し、新たなプロセス技術を構築している。この成果は、プラズマエッチングの物理化学反応に関する学術的な面においても高く評価されている。

第4章では、第3章で構築したデバイスにおいて、捕獲したがんを評価するときに、細胞核染色試薬の紫外発光領域で自家傾向が大きいなどの課題があることを見出した。これを改善するために、低自家傾向のETFEを用いることを提案し、ETFEのプラズマエッチングを行っている。貫通孔の側面があるという課題が見つかったが、エッチング反応生成物を特定するなどの知見を集積し、荒れのない貫通パターン形成を実現するためのプラズマエッチング技術を構築するに至っている。

第5章では、作製したフィルター (PETとETFE) の患者検体を用いた臨床試験に向けたシステムの構築を開発した。具体的には、フィルター形状については、孔径とピッチをパラメーターとして、血液中からのモデルがん細胞の補足率と白血球の補足率を評価するとともに、フィルターに掛かる圧力の最適化を行い、孔径7 $\mu\text{m}$ 、ピッチ20 $\mu\text{m}$ のフィルター形状にてモデルがん細胞の補足率96%以上で白血球の補足率0.01%以下の高選択比を実現することに成功した。さらに、フィルターで補足したモデルがん細胞からの遺伝子解析が可能であることも示し、補足したCTCから肺がん治療までの一連のプロトコルを達成した。本技術におけるプロセス技術は、プラズマ科学においても有用な知見を呈しており、学術的にも工業的にも意義があると考えられる。

第6章では、本研究の結果を総括し、今後の課題および展望について述べている。

以上のように、本研究では、CTC補足率および白血球との高い選択比を有する樹脂フィルターの作製技術を目的として、プラズマプロセス技術によるプラズマと物質との相互反応を深く洞察しながら、実用的なプロセス技術を開発して、CTC遺伝子診断が可能なシステムおよびプロトコルを構築した成果を示している。本技術は、今後CTCだけではなく、重要性が増しているリキッドバイオプシーを切り拓くものであり、学術上、又工業上寄与するところが極めて大きいと判断できる。よって、本論文提出者である木原直人氏は博士 (工学) の学位を受けるに十分な資格があると判断した。