

平成18年度 学術創成研究費 研究終了報告書 (事後評価用)

平成18年3月31日

ふりがな	きたもり たけひこ		所属研究機関・ 部局・職	東京大学・大学院工学系研究科・教授				
研究代表者 氏名	北森 武彦							
研究課題名 (英訳名)	マイクロチップ集積化による反応・機能制御システムの開発 (Development of Reaction and Function Control Systems by Microchip Integration)							
研究経費 (千円未満切捨)	年度	研究経費(千円)		使用内訳(千円)				
		交付額	支出額	設備備品費	消耗品費	旅費	謝金等	その他
	平成13年度	80,000	80,000	24,176	53,195	1,988	478	161
	平成14年度	80,000	80,000	7,139	54,818	5,650	54	12,338
	平成15年度	80,000	80,000	23,435	40,970	3,178	0	12,415
	平成16年度	70,000	70,000	0	46,992	5,624	13,182	4,200
	平成17年度	70,000	70,000	8,056	41,852	6,648	12,041	1,401
	総計	380,000	380,000					
研究組織 (研究代表者及び研究分担者)								
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担 (研究実施計画に対する分担事項)					
研究代表者 北森武彦	大学院工学系研究科・ 教授	マイクロチ ップ集積化 と応用・分光 分析化学	研究の統括及び機能性微小空間の創製					
研究分担者 小林 修	大学院薬学系研究科・ 教授	有機合成・コ ンピケム	チップ内高効率化学反应用不斉触媒の開発					
松本和子	早稲田大学・理工学 部・教授	バイオチッ プの開発	超高性能診断チップ用機能化チャンネルの作製					
北川 進	京都大学・大学院工学 研究科・教授	マイクロチ ップ機能化 学	外場応答微小構造体の創製					
庄子習一	早稲田大学・理工学 部・教授	計測工学	コンピケムデバイス用マイクロバルブ及び流体制御技術の開発					
魚住泰広	自然科学研究機構・分 子科学研究所・教授	有機化学・薬 化学	チップ内高効率化学反应用ナノ構造触媒の開発					
金 幸夫	工学部附属総合試験 所・助教授	マイクロ科 学と応用・分 光分析化学	微小多層流制御法の確立					
久本秀明	兵庫県立大学・大学院 物質理学研究科・助教 授	マイクロチ ップ集積化 と応用・機能 分子合成	チップ内多層流を利用した合成反応場の創製					
火原彰秀	大学院工学系研究科・ 講師	マイクロ科 学と応用・分 光分析化学	微小流体中化学反応プロセスの検出・解析					
上野雅晴	大学院工学系研究科・ 助手	有機化学・マ イクロリア クター	新規微小空間内化学反応の開発					
計 10名	[H15より]							

当初の研究目的

マイクロファブリケーションにより数 cm 四方のガラス基板上に数十 μm 幅の溝(マイクロチャネル)を作製し、化学システムを集積化する技術は、現在 DNA の電気泳動分析などゲノム解析に重点を置いた研究が世界的に主流となっている。しかしながら、我々のこれまでの集積化化学システムの研究成果に基づき、マイクロ空間が分子輸送や化学過程にもたらす特徴を積極的に活用することができれば、新規高機能分子や材料の創製、有用物質の効率的合成経路開発、診断と医薬品合成、創薬など、広範な分野に飛躍的な進歩をもたらす、**新しい学問研究分野の創成と新産業創出のシーズ**となるものと考えられる。

本研究では、マイクロチップ内の微小空間を高機能分子や機能性微粒子で化学修飾することで、化学的な機能を付与した「機能性微小空間」を創製する。この機能性微小空間における反応や物性を電場・磁場などの外場によって制御し、新規機能物質の創製、コンビケム手法による高速高効率な反応経路開発、タンパク機能解析(プロテオミクス)、ハイスループット合成、超高性能診断チップなどを開発する。これは卓上製薬・合成装置や携帯健康・環境モニターなど、**新しい学問研究分野の創成とマイクロ化学チップ新産業の創出**に直結するものである。具体的には以下の研究を行う。

(1) 機能性微小空間の創製と高効率化学反応の開発

立体選択的の化学合成が可能微小空間マイクロ界面不斉場の創成

選択的分子捕捉・吸蔵及び特異的凝集化による化学合成を可能とする外場応答マイクロ界面の創成

マイクロチップ反応場に適用可能なナノ構造触媒の創製

高機能物質・材料の高速・高収率合成法

(2) マクロでは実現できない高性能化学機能を持つ下記マイクロチップの開発

マイクロポンプ・バルブを用いた超高性能コンビケムデバイスの創製

超高性能コンビケムデバイスに基づいた効率的反応経路探索と多品種少量合成

疾病が発症する前に化学物質変化として、迅速かつ高感度に診断可能な超高性能診断チップの開発

研究成果の概要

研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。

マイクロチップ内の微小空間に化学修飾などで化学的な機能を付与し機能性分子を導入することにより、学術的には高立体選択的の化学合成や高機能物質の新規合成法を開発し、産業技術として高速・高感度分析を利用する疾病診断デバイスや、超高性能コンビケムデバイスの開発に基づいた多品種少量迅速合成の迅速化を目標とする。これらは何れも次世代の新しい研究分野技術体系の創成と発展につながる。さらに新たな学問体系を創成するための反応場制御や超効率プロセス創成、すなわち今までになかった反応プロセスや桁違いな性能を持つ合成・分析技術の開発を達成するため、マイクロチップを用い要素技術の開発に主眼を置いて研究を行ってきた。これまでに得られた主な成果を以下に述べる。

(1) マイクロチップに適用可能な化学機能物質の創成に成功した(魚住、小林、北川)

チャンネル内への固定化を可能とする触媒分子・補足分子など、化学機能マイクロチップ作製に必要な高機能分子・構造体として、微粒子担持ナノ～メソサイズパラジウム、コバルト錯体6両体の創成に成功した。これらの化学機能物質はマイクロチャネルの提供する大きな比界面積を利用した合成反応に極めて有用であり、これらの機能分子のマイクロチャネル導入による機能化チャンネル作製、及びそれを利用した水溶液系不斉合成の実現が可能である。

(2) 微小空間での流体制御法を確立した(庄子)

集積に向けて必要となる流体制御法として、マイクロチャネル内チェックバルブを開発した。これまで化学反応に使える有効なバルブは無かったが、バルブは送液を止めて反応時間をコントロールできるため、合成反応や免疫診断において極めて重要な要素技術である。本バルブはフォトリソグラフィーの技術を利用してテフロン製バルブを液体流動口に作成したものである。バルブにかかる圧力と流体の流量の関係を調べた結果、可逆的に動作することを確認した。

(3) 化学機能高分子膜の作製に成功した(北森、金、久本)

マイクロチップ内液液界面形成と界面重合法に基づく高分子膜作製法を開発した。高分子膜を作成することは非常に狭い空間では極めて難しいが、機能分子の担体としても重要であり、その一例として酵素による表面修飾に基づいて物質分離・触媒反応機能を有する化学機能高分子膜を作製することに成功した。この膜を用いることで、チャンネル内物質移動・引き続く酵素触媒反応をマイクロチャネル内で実現することができ、膜透過機能と化学反応機能を集積化したマイクロ膜化学システムが構築できることを明らかにした。

(4) チップ上でコンビケムを実現した(北森、金、久本)

これまで開発したマイクロ化学プロセスを利用し、最も単純化されたコンビナトリアル合成システムのモデルとして、 2×2 ライブラリー間の反応を行う場合を想定し、4種類の原料溶液を導入する導入口及び、それらの組み合わせによって生成する4種類の生成物排出口を持つ3次元マイクロチャネルチップを設計した。2種類のアミン化合物と2種類の酸クロリドから4種類のアミド化合物の同時合成を試みたところ、4つの取出し口から、異なる4種の化合物が数秒で得られ、高効率なコンビナトリアル合成がチップ上で実現できることを示した。

研究成果の概要 つづき

(5) 高効率な α -ケトエステルのアルキル化反応の開発に成功した(小林)

マイクロチャンネル内の創り出す大きい比界面積を利用して合成的にも有用な炭素-炭素結合生成反応の開発を行った。4級アンモニウム塩を相関移動触媒とする α -ケトエステルのアルキル化反応をマイクロチップで行うと、フラスコ中で反応を行うのと比較して反応性が向上することを見いだした。基質一般性に関しても広範囲の α -ケトエステルやアルキル化剤に適用可能であり、いずれの場合もマイクロチップの方がフラスコの中よりも高い反応性を示した。

(6) 微小流体制御に基づく免疫診断デバイスの開発を行った(庄子、北森、金、久本)

マイクロチャンネル内に無効体積がなく、リークフリー構造のパッシブバルブを作成し、微小流体を制御しながら免疫反応が可能であることを示した。本手法により、疾病やアレルギー診断、環境ホルモン分析や創薬等に広く使われる免疫分析法である ELISA と呼ばれる分析法を熱レンズ顕微鏡と組み合わせることで高速・超微量に集積化した μ -ELISA 法を世界で初めて作成した。この技術はマルチチャンネル化することで 32 検体同時に測定でき、更なるハイスループット化が期待できる。

(7) 迅速かつ高感度な超高性能診断チップの開発に向けたシステム開発を行った(北森、松本)

超高性能診断チップの開発にあたり錯体の安定性、蛍光強度、蛍光寿命、水溶性、生体分子の標識能が従来より優れた新規 DNA 蛍光ラベル化剤を開発した。また、このような蛍光寿命の長い希土類錯体に適した検出装置の開発を行い、 10^{-7} M の錯体溶液がわずか 15nL でも検出可能となった。本技術はマイクロチップ上での迅速なイムノアッセイ実現に大きな指針を与える。

(8) 電場・磁場の印可による新たな反応制御法の開発を行った(北森、久本)

マイクロチャンネル内に半田線を導入、電場を直接印可することに成功した。また、マイクロチャンネルを構築したガラス板を磁石で挟み込むことで、微小空間内に強力な磁場をかけることに成功した。これにより溶媒のかご効果をより顕在化することができ、通常では散逸化合物しか得られない分子間反応においてマイクロチャンネル内で反応を行うとかご生成物を得ることができる。

(9) 新規化学機能微小空間の創成とマイクロチップ内合成反応を行った(北森、小林、上野)

高活性なマイクロカプセル化パラジウム触媒をマイクロチャンネル壁面修飾により固定化し、気体/液体/触媒固定壁面が関与する水素ガスを用いた還元反応を行なうと、三相が非常に近接した理想的な空間が創成され、高速な還元反応が実現できた。さらに、本反応を超臨界二酸化炭素中で実施することにより、チャンネル内滞在時間わずか 1 秒という短時間で反応が完結することを見出した。

(9) チャンネル壁面のぬれ性を制御することにより気/液・液/液制御を実現した(北森、火原、上野)

従来困難であった混在した気体と液体あるいは水相と油相といった相分離を、チャンネルの構造及び部分的な表面修飾を利用することで実現させることができた。本成果は基液混在系の反応や反応後の抽出・分離操作をマイクロチップ内で実現できることにつながり、高度集積化マイクロチップの創成に大きな道を拓いた。

(10) システム化に向けた様々な機能を持つチップを開発した(庄子、北森、金、久本)

ニューマチックマイクロバルブを用いた高速マイクロリアクタ、オールプラスチックマイクロフィルタ、スパイラルミクス、薬液をピンポイントで導入できる 3 次元シースフローキャナ等、マイクロ流体素子の高機能化を実現した。

(11) 高性能コンビケムデバイスを開発した(魚住、北森、上野)

(3) で得られた結果を基に、魚住と北森が共同研究を行った結果、高分子担持型遷移金属錯体触媒の創製と、有機-水の 2 相層流反応系に適用可能な安定性を確立した。また流路内への高分子膜状錯体触媒の導入に成功し、コンビケムデバイス開発に対する基礎を確立した。今後(4)の集積化技術と組み合わせることにより、高機能コンビケム合成が実現できる。

(12) 同時診断が可能な高性能診断システムを開発した(久本、北森、松本、庄子)

化学修飾角型キャピラリー埋め込みマイクロチップを用い、多種類化学機能微小空間を創成した。温度応答ポリマー、酵素、イオンセンサー膜等、機能固定キャピラリーを開発し、流体制御・酵素反応センシング機能、マルチイオンセンシング機能集積チップ開発に成功した。新規蛍光プローブを開発し、イオンセンシングデバイスを集積化したマイクロチップを創成した。

(13) 安定な過冷却流体の実現とそれを用いた不斉合成反応への展開を行った(北森、火原、上野)

液体の融点以下でも液体状態でいられる過冷却現象がマイクロ空間内で安定に実現できるという特異な現象を再発見し、安定形成のための条件検討を行った結果、水の場合 500 ~ 100 μ m 程度であればチャンネルサイズへの依存性よりも表面修飾による効果が大きいことが明らかとなった。また、水のみならず各種有機溶媒に関しても過冷却現象が観測され、活性化エネルギー差を利用する不斉合成反応に適用したところ過冷却現象下でより安定な遷移状態を経由する反応経路が優先された結果、より高い選択性を発現できることが明らかとなった。

特記事項

この研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。

(1) ミクロ空間特異的な化学合成を初めて実証

- ・ 「有機合成」と「マイクロチップシステム」という異分野の専門家が共同研究を進めた結果、学際的分野での成果が上がった。(Chem. Commun. 2003, 936-937.)。本研究はチップ内での反応効率が上がるだけでなく、微小空間のサイズ効果や基質一般性などマイクロチップ合成の本質を議論しているため大きく評価された。また、共同研究を推し進めた結果、小林らが開発した高活性なマイクロカプセル化パラジウム触媒をマイクロチャンネル壁面修飾により固定化し、気体/液体/触媒固定壁面が関与する水素ガスを用いた還元反応を行なうと、三相が非常に近接した理想的な空間が創成され、高速な還元反応が実現できた。本研究は世界的な注目を浴び、北森・小林の共著による本研究は Science 誌に掲載された (Science, 304(5675), 1305-1308)。

(2) マイクロチップ内化学機能高分子膜の作製に世界で初めて成功

- ・ 本プロジェクトの大きな課題の一つである「化学機能微小空間の作製」へ新たな道を拓いた (Digest of Papers, 2001 International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2001), 2001, October, Matsue, Shimane, Japan. p20-21, Anal. Chem. 2003, 75, 350-354.)。本成果は半導体加工技術以外にミクロ構造の化学的合成として初めてであり、高性能なデバイスに不可欠である。また、この膜作成技術を魚住らの開発した高分子パラジウム触媒に応用したところ、鈴木・宮浦カップリング反応を良好に進行させる、新規マイクロチャンネルリアクターを創成することができた。

(3) 世界初のマイクロチップ化学プラントの運転開始

- ・ 北森と共同で研究を行い (株) 東ソーが開発したマイクロチップ化学プラントは、分取用の 80 μ m ゲル微粒子を年間 150 トン生産する能力を持ち、現在実働化に向け検討されている。同じスケールの生産量を得るための従来のプラントは 20m \times 10m \times 4m の大きさであったのに対して、このマイクロ化学チッププラントは下駄箱の程度の大きさで、プラントの開発期間も約 2 年とこれまでに比べ大幅に短縮可能となった。

(4) 「マイクロチップ反応場に適用可能なナノ構造触媒の創成」での達成目標 (原料転換効率 90%以上) を達成した。

- ・ 魚住は炭素 炭素結合生成反応のための汎用性に富む高分子固定化錯体触媒の開発を具体的な目標として、マイクロチップ内での化学反応システムに適用可能な高性能遷移金属触媒の創成を行ったところ、直径数ミリ単位のリアクターにおいて新規パラジウム触媒が鈴木・宮浦カップリング反応を良好に触媒し、当初の目標値を達成した。本触媒は現時点でも 8 \times 12 = 96 のライブラリーを達成できている上、反応溶媒として水のみを用いており、マイクロチップ利用という新規化学反応を実現すると同時に Green&Risk-Free プロセスの達成も可能である (Org Lett, 2002, 2997-3000)。また、水中だからこそ発現する分子間の疎水性相互作用によりこれまでの触媒よりも触媒活性が高くなることを見出しており、本プロジェクトにより計画当初予想し得なかった学術的に特記すべき成果が得られた。

(5) μ -ELISA プロトタイプを試作

- ・ 疾病やアレルギー診断、環境ホルモン分析や創薬等に広く使われる免疫分析法である ELISA と呼ばれる分析法を熱レンズ顕微鏡と組み合わせることで高速・超微量に集積化した μ -ELISA デバイスを世界で初めて作成した。マルチチャンネル化することで 32 検体同時に測定でき、これまで 2 日かかった分析がわずか 30 分で終了し、100 倍の高速化を達成した。本成果を踏まえ、医療機関に設置可能なプロトタイプの作成及び評価を行っている。

以上、当初の計画は達成されている。特に異分野間での共同研究を推し進めた結果、当初には想定していなかった共同研究による新成果が見出された。これは、学術創成研究の趣旨でもある「創造的・革新的・学際的学問領域」を新たに創成し、「社会・経済の発展の基盤を形成する先見性・創造性に富む」成果であるといえる。また、国際的に見ても既存の技術とは大きく異なる独自性を持っており、学術創成研究の国際会議からの招待講演数からも注目されている成果と考えている。

研究成果の発表状況

この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について、3頁以内に収めて記入してください。

[学術雑誌に発表した論文]

1. Hideaki Hisamoto, Takumi Saito, Manabu Tokeshi, Akihide Hibara, and Takehiko Kitamori **Fast and High Conversion Phase-Transfer Synthesis Exploiting Liquid/Liquid Interface Formed in Microchannel Chip** *Chem. Comm.*, (24) 2662-2663 (2001).
2. Mariana Surmeian, Maxim N. Sladnev, Hideaki Hisamoto, Akihide Hibara, Kenji Uchiyama, and Takehiko Kitamori **Three-Layer Flow Membrane System on a Microchip for Investigation of Molecular Transport** *Anal. Chem.*, 74, 2014-2020 (2002).
3. Hideaki Hisamoto, Yuki Shimizu, Kenji Uchiyama, Manabu Tokeshi, Yoshikuni Kikutani, Akihide Hibara, and Takehiko Kitamori **Chemico-Functional Membrane for Integrated Chemical Processes on a Microchip** *Anal. Chem.*, 75, 350-354 (2003).
4. 久本秀明、渡慶次学、火原彰秀、北森武彦 **マイクロ空間における分子輸送と溶媒抽出・マイクロ化学システムの鍵・イオン交換学会誌**, 14(1), 38-43(2003).
5. 久本秀明、北森武彦 **反応と分析システムのマイクロチップ集積化 方法と応用** *ファルマシア*, 38(10), 937-941(2002).
6. Ichiro Komoto, Shu Kobayashi, S. **1-Dodecyloxy-4-perfluoroalkylbenzene as a Novel Efficient Additive in Aldol Reactions and Friedel-Crafts Alkylation in Supercritical Carbon Dioxide** *Org. Lett.* 4(7), 1115-1118(2002).
7. Masaharu Ueno, Hideaki Hisamoto, Takehiko Kitamori, Shu Kobayashi **Phase-transfer alkylation reactions using microreactors** *Chem. Commun.*, (8), 936-937 (2003).
8. Uozumi Yasuhiro, Taro Arii, and Toshihiro Watanabe **Double Carbonylation of Aryl Iodides with Primary Amines under Atmospheric Pressure Conditions Using the Pd/PPh₃/DABCO/THF System** *J. Org. Chem.* 66(15), 5272-5274(2001).
9. Yasuhiro Uozumi and Kazutaka Shibatomi **Catalytic Asymmetric Allylic Alkylation in Water with a Recyclable Amphiphilic Resin-Supported *P,N*-Chelating Palladium Complex** *J. Am Chem. Soc.* 123(12), 2919-2920(2001).
10. Heiko Hocke and Yasuhiro Uozumi **A simple synthetic approach to homochiral 6- and 6'-substituted 1,1'-binaphthyl derivatives** *Tetrahedron*, 59(5) 619-630 (2003).
11. Yasuhiro Uozumi, Yukinari Kobayashi **The Sonogashira Reaction in Water via An Amphiphilic Resin-Supported Palladium-Phosphine Complex Under Copper-Free Conditions** *Heterocycles*, 59, 71-74 (2003).
12. Heiko Hocke, Yasuhiro Uozumi **Polymer-Supported 2,2'-Bis(oxazol-2-yl)-1,1'-binaphthyls (boxax): Immobilized Chiral Ligands for Asymmetric Wacker-Type Cyclization** *Synlett* 2049-2053 (2002).
13. Yasuhiro Uozumi, Tsutomu Kimura **Heck Reaction in Water with Amphiphilic Resin-Supported Palladium-Phosphine Complexes** *Synlett*, 2045-2048 (2002).
14. Kazutaka Shibatomi, Yasuhiro Uozumi **New Homochiral Phosphine Ligands Having A Hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazolone Backbone: Preparation and Use for Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Cycloalkenyl Carbonates** *Tetrahedron Asymmetry* 13, 1769-1772 (2002).
15. Yasuhiro Uozumi, Yasushi Nakai **An Amphiphilic Resin-Supported Palladium Catalyst for High-Throughput Cross-Coupling in Water** *Org. Lett.* 4, 2997-3000 (2002).

研究成果の発表状況

16. Ryo Kitaura, Kenji Seki, George Akiyama, Susumu Kitagawa **Porous Coordination-Polymer Crystals with Gated Channels Specific for Supercritical Gases** *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (4) 428-431 (2003).
17. Shin-ichiro Noro, Ryo Kitaura, Mitsuru Kondo, Susumu Kitagawa, Tomohiko Ishii, Hiroyuki Matsuzaka, and Masahiro Yamashita **Framework Engineering by Anions and Porous Functionalities of Cu(II)/4,4'-bpy Coordination Polymers** *J. Am. Chem. Soc.* 124(11), 2568-2583(2002).
18. Shigeyuki Yagi, Tomoko Morinaga, Tetsutaro Nomura, Toru Takagishi, Tadashi Mizutani, Susumu Kitagawa, and Hisanobu Ogoshi **Solvent Effect on Helicity Induction of Zinc Bilinone Bearing a Chiral Auxiliary at the Helix Terminal** *J. Org. Chem.* 66(11), 3848-3853(2001).
19. Shigeyuki Masaoka, Shuhei Furukawa, Ho-Chol Chang, Tadashi Mizutani, Susumu Kitagawa **A New Class of Cyclic Hexamer: [Co₆L₆]²⁴⁻ (H₆L=hexaazatriphenylene hexacarboxylic acid)** *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (20) 3817-3819 (2001).
20. Kazuko Matsumoto, Takahiko Nojima, Hiroki Sano, Keisuke Majima **Fluorescent lanthanide chelates for biological systems** *Macromolecular Symposia*, 186 (1), 117-121 (2002).
21. Wanzhi Chen and Kazuko Matsumoto **Pivalamidate-bridged dinuclear platinum and platinum-palladium complexes: synthesis, NMR and X-ray structural characterization of *cis*-[Pt(NH₃)₂(NHCOTBu)₂] · 2H₂O, and *cis*-[Pt(NH₃)₂(NHCOTBu)₂MLL']_n (M=Pt, LL'=cod; L=L'=dmsol; L=Cl, L'=dmsol; M=Pd, L=L'=NH₃; X=ClO₄⁻, NO₃⁻)** *Inorg. Chim. Acta.*, 342, 88-96 (2003).
22. Kazuko Matsumoto and Masahiko Ochiai **Organometallic chemistry of platinum-blue derived platinum(III) dinuclear complexes** *Coord. Chem. Rev.*, 231 (1-2), 229-238 (2002).
23. Wanzhi Chen, Kazuko Matsumoto **Synthesis and Structural Characterization of Trinuclear, Amidate-Bridged Heterobimetallic Complexes [Pt(NH₃)₂(NHCOTBu)₂]₂M]_n (M = Mn, Fe, Co, Ni, Cu; X = BF₄⁻, ClO₄⁻; n = 2 or 3)**, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (10), 2664-2670 (2002).
24. Wanzhi Chen, Biao Wu and Kazuko Matsumoto **Synthesis and crystal structure of *N*-heterocyclic carbene complex of silver** *J. Organomet. Chem.*, 654 (1-2), 233-236 (2002).
25. Wanzhi Chen and Kazuko Matsumoto **Synthesis and Structural Characterization of *N,N*-Dialkylimidazolium Tetrachloroplatinate and Monoaquatrachloroplatinate Salts** *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 75 (7), 1561-1562 (2002).
26. Masahiko Ochiai and Kazuko Matsumoto **1,4-Dihydroxylation of 1,3-Conjugated Dienes Promoted by the Pt(III) Dinuclear Complex** *Chem. Lett.*, (3), 270-271, (2002).
27. N.Honda, S. Syouji **Prototype of Micro Flow Cell for Multi-Analyte Sandwich Immunoassay** *Proceedings of Microprocess & Nanotechnology* 24-25 (2001).
28. Yoshikuni Kikutani, Hideaki Hisamoto, Manabu Tokeshi, and Takehiko Kitamori **Micro Wet Analysis System Using Multi-Phase Laminar Flows in Three-Dimensional Microchannel Network Lab on a Chip**, 4(4), 328-332 (2004).
29. Juta. Kobayashi, Yuichiro Mori, Kuniaki Okamoto, Ryo Akiyama, Masaharu Ueno, Takehiko Kitamori, Syu Kobayashi **A microfluidic device for conducting gas-liquid-solid hydrogenation reactions** *Science*, 304(5675), 1305-1308 (2004)
30. Hideaki Hisamoto, Yura Nakashima, Chihiro Kitamura, Shun-ich Funano, Midori Yasuoka, Keisuke Morishima, Yoshikuni Kikutani, Takehiko Kitamori, Shigeru Terabe **Capillary-assembled microchip for universal integration of various chemical functions onto a single microfluidic device** *Anal. Chem.*, 76(11), 3222-3228 (2004).
31. 橋野仁一、松本和子, **希土類蛍光錯体を用いる時間分解遺伝子検出システム**, *ぶんせき*, (11), 646-648, (2004).

研究成果の発表状況

32. Akihide. Hibara, Shinobu Iwayama, Shinya Matsuoka, Masaharu Ueno, Yoshikuni Kikutani, Manabu Tokeshi, Takehiko Kitamori, **Surface Modification Method of Microchannels for Gas-Liquid Two Phase Flow in Microchips**, *Anal. Chem.* 77(3) 943-947 (2005).
33. 上野雅晴、北森武彦, **プレパレートが工場に！集積化マイクロ化学システムの現状と展望**, *月刊マテリアルステージ*, 39(6), 107-117 (2004).
34. 山田陽一、魚住泰広, **精密高分子錯体の環境触媒への応用**, *高分子*, 54(2), 83-83 (2005).
35. Kazuhiro Takenaka, Yasuhiro. Uozumi, **An N-C-N pincer palladium complex as an efficient catalyst precursor for the Heck reaction**, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 346(13-15), 1693-1696 (2004).
36. Kazuhiro. Takenaka, Yasuhiro. Uozumi, **Development of Chiral Pincer Palladium Complexes Bearing a Pyrroloimidazolone Unit. Catalytic Use for Asymmetric Michael Addition**, *Org. Lett.*, 6(11), 1833-1835 (2004).
37. Ryu Nakao, Hakjune Rhee, Yasuhiro Uozumi **Hydrogenation and Dehalogenation under Aqueous Conditions with an Amphiphilic-Polymer-Supported Nanopalladium Catalyst**, *Org. Lett.*, 7(1), 163-165 (2005).
38. Kuniaki. Okamoto, Ryo Akiyama, Syu Kobayashi **Suzuki-Miyaura Coupling Catalyzed by Polymer-Incarcerated Palladium, a Highly Active, Recoverable, and Reusable Pd Catalyst**, *Org. Lett.*, 6(12), 1987-1990 (2004).
39. Kuniaki Okamoto, Ryo Akiyama, Hisao Yoshida, Tomoko Yoshida, Syu Kobayashi **Formation of Nanoarchitectures Including Subnanometer Palladium Clusters and Their Use as Highly Active Catalysts**, *J. Am. Chem. Soc.*, 127(7), 2125-2135 (2005).
40. H.Sato, S.Ito, K.Tajima, N.Orimoto, S.Shoji, **PDMS microchannels with slanted grooves embedded in three walls to realize efficient spiral flow**, *Sensors and Actuators A*, 119(2), 365-371 (2005).
41. N. Honda, M. Inaba, T.Katagiri, S. Shoji, H. Sato, T. Homma, T. et. al., **High efficiency electrochemical immuno sensors using 3D comb electrodes**, *Biosensors and Bioelectronics*, 20(11), 2306-2309 (2005).
42. 石束真典、阿部昌昭、北條洋明、水野潤、庄子習一, **マクロ流体素子を目的とした金属電極埋め込み PDMS 三次元構造体組み立て技術**, *電気学会論文誌 E*, 125(9), 393-397 (2005).
43. Hideaki Hisamoto Shun-ichi Funano, Shigeru Terabe **Integration of Valving and Sensing on a Capillary-Assembled Microchip**, *Analytical Chemistry*, 77, 2266-2271 (2005).
44. Hideaki Hisamoto Midori Yasuoka, Shigeru Terabe **Integration of Multiple-Ion Sensing on a Capillary-Assembled Microchip**, *Analytica Chimica Acta*, 226, 164-170 (2006).
45. Kazuhiro Takenaka, Maki Minakawa, and Yasuhiro Uozumi, **NCN Pincer Palladium Complexes: Their Preparation via a Ligand Introduction Route and Their Catalytic Properties**, *Journal of the American Chemical Society*, 127(35), 12273-12281 (2005).
46. S. Kobayashi, H. Miyamura, R. Akiyama, T. Ishida, **Highly Active, Immobilized Ruthenium Catalysts for Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones. Preparation and Use in Both Batch and Flow Systems**, *J. Am. Chem. Soc.*, 127(25), 9251-9254 (2005).
47. M. Takeuchi, R. Akiyama, S. Kobayashi, **Polymer-Micelle Incarcerated Scandium as a Highly Active Polymer-Supported Catalyst for High-Throughput Organic Synthesis**, *J. Am. Chem. Soc.*, 127(38), 13096-13097 (2005).

[国際会議、学会などの発表状況]

International Conference on Miniaturized Chemical and Biochemical Analysis Systems (μ -TAS)、International Symposium on Microchemistry and Microsystems (ISMM)、International Symposium on Microscale Separations and Analysis (HPCE)など国際学会で 105 件(招待講演も含む)の他、化学とマイクロシステム研究会、日本分析学会、日本化学会年会などに 132 件発表するなど積極的に参加、成果を報告している。