

審査の結果の要旨

氏名 後藤 真紀子

本論文は、液相微小空間を利用したマイクロ化学実験システムを発展させ、マイクロ空間で細胞機能を制御・利用する新しい細胞実験システムの開発に関する結果をまとめたものである。

第1章では、近年急速に進歩しているマイクロ化学システムの世界的動向をまとめ、マイクロ化学システムで細胞を扱う有用性を示した。そして、細胞の様々な機能を制御・利用可能な細胞実験システムを開発する意義を明確にし、本研究の目的を明らかにした。

第2章では、細胞を用いたマイクロバイオアッセイシステムを開発した。新薬探索などにおける重要な検定手法であるバイオアッセイは、高価な試薬や細胞の消費量が多く、また操作が煩雑で所要時間が長いなどの問題がある。これらの問題点はシステム全体をマイクロチップへ集積化し、培養から測定まで連続流で行うことで解決できると考え、マイクロバイオアッセイシステムを実現するための基盤技術を確認した。具体的には、集積化マイクロチップ内で安定に細胞を培養できる細胞培養法を確認した。また、細胞培養や複数の反応温度を個別に制御可能な局所温度制御装置を開発した。バイオアッセイの一例として、免疫系活性化物質を探索する標準的な系である、マクロファージ活性化物質のスクリーニングシステムを開発した。マイクロチップ中で培養、活性化したマクロファージから放出される一酸化窒素のモニタリングに成功した。従来のマイクロプレートで行うバッチ方式の培養・測定と比較して、検出反応時間の短縮、検出下限・感度の向上、細胞数の大幅な削減に成功した。バッチ方式困難であった細胞応答の経時変化測定を実現した本システムは、マイクロチップでのみ実現できる極めて有効なマイクロ化学システムであり、本研究を参考にしたマイクロシステムが次々に報告されている。

第3章では、接着性細胞を制御する新規ナノパターン表面を開発した。第2章で開発したマイクロシステムをさらに精密かつ高機能にするために、細胞が接着した表面を利用して細胞の数や形態を制御することを考えた。接着表面と細胞との関係は非常に重要で、細胞接着を制御した生体材料や細胞マイクロアレイやパターンニングが報告されている。これらの制御は経験的な結果が多く、近年細胞-表面接着をより精密に制御するために、ナノメートルスケールでパターンニングした表面の開発が進められている。これまで研究されてきたパターン表面は、ナノスケールで形状を制御するものがほとんどであったが、本研究では形状だけではなく化学修飾により細胞接着/非接着のコントラストをつけた新規ナノパターン表面を開発した。微細加工プロセスと化学修飾により、細胞接着時に足場となるタンパク質の吸着/非吸着の高コントラスト化に成功した。接着や生存、機能発現で重要な役割を果たしている細胞接着斑のスケールで精密なパターンニングを実現した。

第4章では、第3章で開発したナノパターン表面で繊維芽細胞を培養した。細胞が表面と接触して接着斑を形成して接着、伸展する挙動に注目し、ストライプパターンにより細胞接着の制御に成功した。またマイクロチャンネル内にナノパターン表面を構築し、流れの中でもパターン表面による配向制御に成功した。また長時間培養して増殖の制御にも成功した。表面より制御した脂肪前駆細胞は脂肪細胞への分化能を保持していることを確認できた。バイオアッセイやバイオリクターなどの応用だけでなく、単一細胞レベルでの細胞解析など生命科学の基礎研究のツールとなると期待できる。

第5章では、第2章から4章で開発したマイクロ・ナノ細胞実験システムの意義についてまとめ、展望をまとめた。

以上要約したように、本論文の成果は、細胞機能を制御・利用したマイクロチップ特有の新しいシステムを開発し、マイクロ化学システムに大きな進展をもたらした。さらに新しい細胞研究のツールを与え、今後生命科学や医学分野に貢献すると期待できる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。