

## 審査の結果の要旨

氏 名 田 中 陽

本論文は「Creation of bio-microdevices using cardiovascular cells (心血管細胞を用いたバイオマイクロデバイスの創成)」と題し、心筋・血管細胞の機能をマイクロデバイスに組み込んだバイオマイクロデバイスの開発に関する研究結果をまとめたものである。

第1章では、近年の $\mu$ -TASやLab-on-a-chipといわれる類似的研究の歴史的背景とその意義をまとめ、マイクロ化学システムの有用性を示した。また微小空間で細胞を操作する有用性や開発されている細胞操作デバイスについてまとめた。そして、これらの研究に対し、心筋・血管細胞の力学的・化学的機能をマイクロ化学システムに組み込むことの意義を明確にし、本研究の目的を明らかにした。

第2章では、心筋細胞バイオマイクロアクチュエータの原理を検証した。心筋細胞を用いた流体デバイス作製にあたり、心筋細胞の駆動性能の見積もりが必要と考え、心筋細胞によってマイクロ構造物を駆動させ、その変位から性能を評価した。構造物の形状は、駆動が容易で鋳型鋳造法により作製可能なピラー構造とした。心筋細胞の伸展、接着能力を利用して基板とピラーに心筋細胞を接着させ、その伸縮運動で駆動する。単位断面積あたりの力は、これはマイクロポンプの素子として用いられるピエゾ素子とほぼ等しく、心筋細胞が流体駆動素子として使用できることを実証できたといえる。

第3章では、心筋細胞マイクロポンプを開発した。前章で得られた知見を基に、心筋細胞機能をマイクロチップへ実装し、マイクロポンプを作製可能と考えたが、単一の細胞では流体の駆動は困難である。そこで、心筋細胞シートの利用を着想した。これは、温度応答性高分子を固定化した培養皿表面を、温度を下げることで細胞接着性から非接着性へと変化させ、細胞をシート状で剥離したものである。まずバルブなしで流体駆動を実証し、性能評価し、次に、ポリイミドを材料とするチェックバルブを開発した。最後に、開発した心筋細胞アクチュエータとバルブを組み合わせ、ポンプ機能を実証した。本実験は、細胞を駆動素子として用いた流体駆動およびポンプの最初の実証例である。

第4章では、擬似心臓デバイスを開発した。前章のポンプは機械加工で作製するダイヤフラム型ポンプが原型となっており、複雑な構成要素が微小化の妨げとなっていた。そこで、実際の心臓を参考にし、球形の擬似心臓デバイスを考案・作製した。擬似心臓デバイスの駆動を確認するために、細管内の流体をポリスチレン粒子で可視化し、粒子の変位を測定した。粒子の拍動が観察され、デバイス体積は一桁小さくなり、微小化に成功した。本デバイスの構造は、原初的な動物の一心室の心臓に似たものであり、バルブや複数チャンバーの作製・細胞シート積層などにより高度な心臓デバイスへと発展させる予定である。

第5章では、血管細胞マイクロ流体制御デバイス開発のための基礎検討を行った。血管は、平滑筋細胞の内側を内皮細胞が覆っており、内皮細胞が血液中の化学・力学刺激を感知して様々なシグナル物質を放出し、これが平滑筋細胞に作用して血管を弛緩・収縮させ、血流を制御している。血管細胞機能の利用により、マイクロデバイスに流体制御機能を付与でき、不安定になりがちな心筋ポンプの流量制御などに応用できると考えた。本章では、まずセンサーの役割をする内皮細胞のマイクロチャネルでの培養・刺激を実証し、またアクチュエータの役割をする平滑筋細胞の駆動性能を見積もることにより、血管細胞マイクロ流体制御デバイス作製のための基礎的技術・知見を確立した。まず、血管内皮細胞をマイクロチャネルに培養・刺激実証し、内皮細胞に関する血管デバイスの基礎的技術を確立した。次に、血管平滑筋細胞駆動型マイクロデバイスの原理を検証した。次に、平滑筋細胞のマイクロデバイスへの組み込みにあたり、化学刺激による細胞の駆動性能を評価した。以上より、血管平滑筋細胞に関する血管デバイス作製のための基礎的な知見が得られた。

第6章では、第2章から第5章までで開発した心血管細胞マイクロデバイスの意義についてまとめ、展望を示した。

以上要約したように、本論文は、心血管細胞の機能を利用したバイオマイクロデバイスの創成により、細胞がマイクロフルーディックデバイスの素子として使用できることを実証したものである。今後、開発したデバイスの性能向上と心筋・血管デバイスの有機的な結合により、自律駆動細胞マイクロフルーディックデバイスとして様々な分野への応用が期待される。

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。