

審査の結果の要旨

氏名 高小放

本論文は細胞機能（腎臓機能）を組み込んだバイオミメティックなマイクロ分離デバイスの創成に関する研究をまとめたものである。近年、半導体の微細加工技術を利用して、一辺数センチの基板（マイクロチップ）上にマイクロ流路を形成してさまざまな化学プロセスを集積化し、従来の分析・診断・合成を飛躍的に微量・短時間・高機能にするマイクロ化学の研究が世界中で展開されてきた。これら化学プロセスを構成する化学操作の中でも分離操作は中心的な役割を果たし、これまで電気泳動やクロマトグラフィ、溶媒抽出など、さまざまな分離法が実現されてきた。分離原理としては、電荷や親水・疎水性、分子の大きさの違いなどが用いられてきたが、血清や尿など多種多様な分子で構成され電荷や分子の大きさなどが類似する分子が混在する生体試料においては、十分な選択性を有する分離法はマイクロ空間においてこれまで困難であった。そこで、本研究では細胞の機能、特に腎細胞の機能に着目して、細胞機能をマイクロ空間内で発現させる方法を実現して、細胞機能をデバイスに組み込む新しい分離デバイス工学を創成することを目的として、以下のような構成とした。

第1章 本研究の背景と目的

第2章 細胞機能を組み込み可能なマイクロ分離デバイス技術の開発

第3章 デバイスの作製と分離機能の実証

第4章 細胞マイクロ分離プロセスのモデル化

第5章 まとめ・今後の展開

以下、各章について簡単に説明する。

第1章では近年のマイクロ化学による分離法の発展および分離法に対する要求をまとめた。さらに、従来の分離法の問題点を整理して、細胞機能を組み込んだ新しいマイクロ分離デバイスを提案するとともに、その課題として（1）細胞機能を組み込んだデバイスの設計・製作法の実現、（2）細胞培養条件の確立と分離機能の実証、（3）細胞を組み込んだマイクロ分離プロセスのモデル化を挙げ、本研究の意義を明確にして、目的を明らかにした。

第2章では細胞機能をマイクロ空間で発現させるためのマイクロ分離デバイスを設計・

製作した。従来のガラス製マイクロ化学チップに細胞を利用した分離機能を組み込むために、マイクロ流路を有するガラス基板の間に膜を挟み込み、膜上に細胞を培養することで、細胞の分離機能を組み込んだマイクロ分離デバイスを設計した。しかし、このデバイスの実現においては、高温（1060℃）でガラス基板を熱融着していた従来の接合法では膜が焼失する問題があった。そこで、酸素プラズマとアンモニアによる化学結合を着想して、低温（100℃）で接合する新しい方法を実現した。その結果、培養液の送液に必要な圧力条件に対してリークなく細胞を膜上に培養可能なマイクロ分離デバイスをはじめて実現した。本方法はさまざまな細胞機能の組み込みに展開可能な汎用的な手法になると期待される。

第3章では尿細管上皮細胞を組み込んだデバイスを設計・製作して、分離機能を実証した。最初に膜上に尿細管上皮細胞を培養するための細胞外マトリックスを選定して、培養条件（流速など）を検討した結果、尿細管上皮細胞を膜上に密に培養することに成功した。この細胞マイクロ分離デバイスを用いて、グルコースやクレアチニンなどの分離性能を確認したところ、*in vivo*と同等の選択性が得られ、バイオミメティックなマイクロ分離デバイスとして機能していることを実証した。

第4章では、細胞機能を組み込んだマイクロ分離プロセスを化学工学的にモデル化した。対流や拡散などを考慮した分離モデルを構築して、細胞の有無で比較することで、細胞による分子輸送を定量化した。その結果、細胞がある条件の方が全体の拡散抵抗が小さく、細胞が効率的に分子輸送を実現していることを実証した。また、従来せん断力で細胞の分離機能が活性化することが予測されていたが、本デバイスを用いることで実際に起こることをはじめて実証した。

第5章では、本研究の学術上の意義をまとめた。細胞機能をマイクロデバイス化する方法論を構築して、従来のマイクロ化学では実現できない新しい分離法を実現した。また、基盤技術として有機材料と無機材料を接合する接合方法を開発した。透析治療やドラッグスクリーニングなどの応用展開も期待される。

以上、マイクロ化学の分野に新しい方法論を創成して、細胞生物学などの基礎学術領域や人工透析を利用する医療分野にバイオミメティックなバイオデバイスを提供する本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。