

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	マウス小腸組織内流れを計測するマイクロ流体デバイスの開発
Title(English)	
著者(和文)	栗生識
Author(English)	Satoru Kuriu
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11817号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:石田 忠,小俣 透,柳田 保子,山本 直之,八木 透
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11817号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	栗生 識	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	石田 忠	准教授	山本 直之	教授
	審査員	小俣 透	教授		
		柳田 保子	教授		
八木 透		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「マウス小腸組織内流れを計測するマイクロ流体デバイスの開発」と題し、和文全 6 章から構成されている。

第 1 章「序論」では、小腸組織が持つ免疫機能は、小腸組織内に存在する絨毛表面に微生物が付着することをきっかけに発現するが、微生物が絨毛表面に辿り着く流れは未解明であり、小腸組織内流れを調べる重要性について述べている。小腸組織内流れを調べるためのマイクロ流体デバイスについて概観し、生体の持つ絨毛、腸管運動、組織学解析を同時に実現したデバイスを開発し、小腸組織内流れをマイクロメートルレベルで調べることの重要性を導いている。その上で本論文では、マウス小腸組織を流路として用い、その小腸組織をアクチュエータで変形させ、それによって生じる小腸組織内流れをマイクロメートルレベルで可視化し、データ取得後の組織学解析を可能とするマイクロ流体デバイスを開発することを目的としている。

第 2 章「流路ごと生体組織をスライス可能なマイクロ流体デバイス開発」では、マイクロ流路材料であるポリジメチルシロキサン(PDMS)は切断面が荒れて組織学解析が困難なため、組織学解析用樹脂の一種であるエポキシ樹脂製の流路デバイスの開発を検討している。エポキシ樹脂製流路に生体組織を配置することで、組織学解析に必要な化学固定、脱水、樹脂包埋の工程を流路内で完結し、流路ごと組織を切断することを可能としている。本論文では、細胞の三次元培養モデルであるスフェロイドを例として、厚さ 18 μm で連続して切断し、その内部構造を三次元的に観察している。さらに、切断したスフェロイド断面に免疫蛍光染色を施すことでタンパク質分布を可視化している。このことから組織の三次元構造や分子の分布を調べることができることを実証している。

第 3 章「マウス小腸組織を流路化したデバイス開発」では、化学固定したマウス小腸組織を流路として使用し、小腸組織内の流れを可視化できるデバイスの開発を検討している。小腸組織を直線化しその姿勢を維持するジグに小腸組織を配置し、液漏れのないコネクタに接続し、小腸組織の半分を切除して透明な PDMS 製矩形流路に置換することで、小腸組織内部の流れを顕微鏡観察可能としている。直径 1 μm の蛍光ビーズを模擬微生物として小腸組織に流したところ、小腸組織中央では軸方向に一樣な流れが形成されているのに対し、絨毛付近では低速で柔毛を迂回するような流れが発生する様子を確認している。絨毛付近を流れる蛍光ビーズの一部は減速し、絨毛表面に付着する様子も観察している。また、実験後の小腸組織の組織学解析により、絨毛間距離が 50 μm 以上あれば絨毛の根元から 50 μm 以内に蛍光ビーズの付着が多いのに対し、絨毛間距離が 50 μm 未満では絨毛の根元から 110 μm から 150 μm の範囲に蛍光ビーズの付着が多いことを観察している。

第 4 章「腸管運動模擬のための空圧アクチュエータ開発」では、小腸組織を変形するためのバルーン式空圧アクチュエータの開発を検討している。小腸組織が閉塞する程度の変形を付与するためにバルーン式空圧アクチュエータの変位を小腸組織内腔半径の 1 mm とし、様々な流れパターンを発生させるためにバルーン式空圧アクチュエータの数を 3 つと定めて、第 3 章で開発した小腸組織流路に実装するための設計をしている。開発した 3 つのバルーン式空圧アクチュエータは、空気圧 40 kPa 印加により 1 mm 程度の変形量とそれぞれの連動した動作を達成している。

第 5 章「腸管運動模擬可能な小腸流路デバイスの開発」では、腸壁を機械的に変形可能な小腸組織流路の開発を検討している。第 2、3、4 章で開発した技術を統合することで、3 つのバルーン式空圧アクチュエータを連動して小腸組織を変形させ、その時に生じる小腸組織内流れを観察している。小腸組織の閉塞変形時には絨毛周辺を流れる蛍光ビーズが押し出され、開放変形時には逆流することで、蛍光ビーズがその場にとどまる様子を確認している。この際、小腸組織変形直後には 10 mm/s 程度で動く蛍光ビーズがあっても、絨毛が蛍光ビーズの流れを妨げることで 1 mm/s 程度まで減速し、絨毛の間を縫うように流れることを観察している。また、小腸組織に存在する窪み領域の変形は大きく、そ

れに起因して小腸組織内部において巡回するように蛍光ビーズが流れることを観察している。

第6章「結論」では、本論文で得られた研究成果を総括し、今後の展望を述べている。

以上を要するに、本論文は、小腸組織を流路として用い、アクチュエータで小腸組織を変形させることで、小腸組織内で生じる流れをマイクロメートルレベルで可視化するマイクロ流体デバイスについて提案・実証することで、医学の研究領域での工学の有用性を示したものであり、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって本論文は、博士（工学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。