

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	肺胞の伸縮運動を再現するECF駆動形マイクロデバイスの開発
Title(English)	
著者(和文)	大友泰輝
Author(English)	Taiki Otomo
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第9号, 授与年月日:2024年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:金 俊完,吉田 和弘,柳田 保子,八木 透,石田 忠
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第9号, Conferred date:2024/12/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

大友 泰輝 博士論文 要約

本論文は、「肺胞の伸縮運動を再現する ECF 駆動形マイクロデバイスの開発」と題し、以下の 6 章から構成されている。

第 1 章「緒論」では、Lung-on-a-chip は、肺胞細胞を培養した PDMS (Polydimethylsiloxane) 製多孔質膜を周期的に伸縮することで、呼吸にともなう肺胞の動的細胞環境を高度に再現するマイクロ流体デバイスであり、医学、薬学、生物学への応用が期待されている一方で、従来の Lung-on-a-chip は、大形の空気圧ポンプとの接続が必須であるため、システムの小型化が妨げられると指摘している。また、高周波数駆動に限界があり、再現できる動的環境の範囲が狭いことに問題があると述べている。これらの問題を解決するため、本研究では、駆動源をデバイスに内蔵することで高周波数で駆動できる Lung-on-a-chip の実現を目的とすると述べている。

第 2 章「ECF 駆動形 Lung-on-a-chip の提案」では、小型かつ高周波数駆動が可能な Lung-on-a-chip に必要とされる技術について述べている。一つ目に、細胞培養用の PDMS 製多孔質膜の製作技術について、従来広く使われているソフトリソグラフィでは、鋳型が脆弱で膜の離型の際に破損する可能性があることを指摘し、より強固で堅牢性の高い鋳型の必要性を述べている。二つ目に、システムの小型化の技術について、直流高電圧の印加でジェット流を発生させる ECF (Electro-Conjugate Fluid) を用いたマイクロポンプを内蔵することで実現できると述べている。三つ目に、高周波数駆動を可能にする技術について、双方向のジェット流により陽圧と陰圧を交互に発生可能な ECF マイクロポンプとすることで PDMS 製多孔質膜の応答性が向上すると述べている。上記の三つをデバイスに統合することで、高周波数まで駆動できる Lung-on-a-chip を実現することを提案している。

第 3 章「多孔質かつ柔軟な細胞培養膜の新たな製作手法の開発」では、PDMS 製の柔軟で多孔質な細胞培養膜の製作を可能にするために、堅牢性が高い Ni マイクロピラーを鋳型として用いるソフトリソグラフィを提案している。Ni マイクロピラーは MEMS 技術と電鋳技術を組み合わせて製作され、未

硬化 PDMS を流し込み硬化させることで直径 $8\ \mu\text{m}$ または $10\ \mu\text{m}$ の孔を有する 2 種類の PDMS 製多孔質膜の形成に成功している。製作された PDMS 製多孔質膜と既製品の PET (Polyethylene terephthalate) 製多孔質膜に HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) を培養し、生死判別アッセイ法を用いて細胞の生存率を評価したところ、両者に有意差がないことを示している。この結果から、提案した手法で製作された PDMS 製多孔質膜が細胞培養膜として利用できることを述べている。

第 4 章「ECF マイクロポンプを搭載した Lung-on-a-chip の開発」では、システムの小形化のため、ECF マイクロポンプをデバイスに搭載し、その発生圧力で PDMS 製多孔質膜を周期的に伸展させることで、肺の呼吸運動を再現する Lung-on-a-chip を提案している。提案するデバイスは、上層 PDMS 流路、PDMS 製多孔質膜、下層 PDMS 流路、および三角柱—スリット形電極対を有する ECF マイクロポンプから構成され、その製作に成功している。製作したデバイスの評価実験により、生体内と同等のひずみ (10%) を PDMS 製多孔質膜に発生させるのに必要な圧力 (15 kPa) とその印加電圧 (1.5 kV) を明らかにしている。また、周期的な電圧印加で PDMS 製多孔質膜を伸縮させることに成功しており、デバイスとしての有効性を実証している。

第 5 章「高周波数で駆動可能な ECF 駆動形 Lung-on-a-chip の開発」では、高周波数で PDMS 製多孔質膜を伸縮可能な ECF 駆動形 Lung-on-a-chip を提案、開発している。駆動源としては六角柱形電極を挟んでスリット形電極を両側に配置した六角柱—スリット形電極対を有し、電圧印加する電極の切り替えで流動方向を自在に切り替え可能にした ECF マイクロポンプを提案している。有限要素解析に基づいた構造力学的な観点と培養実験における操作性の観点から、ECF ポート封止膜、上層 PDMS 流路、PDMS 製多孔質膜、下層 PDMS 流路、ポンプ封止用 PDMS プレート、および ECF マイクロポンプから構成されるデバイスを設計し、その製作に成功している。試作した ECF ポンプにおいて各方向の圧力特性と培養膜の伸展に必要なとされる印加電圧を明らかにしている。電圧印加する電極を周期的に切り替えることで、正常呼吸 (0.2~0.3

Hz) に対して高周波数 (5 Hz) で PDMS 製多孔質膜の伸縮が可能であることを示し、提案したデバイスの有効性を実証している。

第6章「結論」では、本研究で得られた結果を総括するとともに今後の課題について述べている。

以上要するに本論文は、高周波数で駆動できる Lung-on-a-chip を実現するため、柔軟かつ多孔質な細胞培養膜の製作、ECF マイクロポンプをデバイスに内蔵することによるシステムの小型化、および双方向流動可能な ECF マイクロポンプの三つの技術を統合し、高周波数駆動可能な ECF 駆動形 Lung-on-a-chip を実現し、その有効性を明らかにしている。