

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第 10623 号
------	-----	-----------

氏 名 岳 涛

論 文 題 目

Three-dimensional Cell Structure Assembly by On-chip Fabrication
and Manipulation

(オンチップ作製と操作による三次元の細胞構造体アセンブリ)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	准教授	関山 浩介
委員	名城大学	教授	福田 敏男
委員	名古屋大学	教授	新井 史人
委員	名古屋大学	准教授	丸山 央峰
委員	名古屋大学	教授	本多 裕之

論文審査の結果の要旨

岳涛君提出の論文「Three-dimensional Cell Structure Assembly by On-chip Fabrication and Manipulation (オンチップ作製と操作による三次元の細胞構造体アセンブリ)」は 7 章から成っており、三次元の細胞構造体を構築するための新たな多機能マイクロ流体システムを提案し、そのシステムを用いた細胞構造体のオンチップ作製及び組み立てについて論じたものである。

第 1 章では、現在の組織工学について、組織の構築方法およびマイクロテクノロジーを調査し、三次元の細胞構造体アセンブリの必要性とモチベーションを示した。細胞を三次元構造へと組み立てることで、実際の生体組織と類似する環境を体外で実現することができる。これにより、細胞の増殖や細胞間の相互作用を高めることが可能となる。三次元の細胞構造体を構築するための従来手法における主要な問題を指摘し、本研究のロードマップを提示している。

第 2 章では、多機能マイクロ流体システムの背景を紹介し、オンチップ細胞操作及び組み立て方法の有効性について詳述した。また、人工血管を目標組織として、血管の基本構造および細胞の培養方法について示した。マイクロ流体デバイスの作製方法について説明をし、本研究で用いるオンチップ三次元細胞構造体アセンブリのための多機能マイクロ流体システムを提案した。

第 3 章では、マイクロ流体システム内でのオンチップ細胞培養を行うために、光硬化性樹脂を用いたマイクロ構造体のオンチップ作製とアセンブリについて記述している。任意形状のマイクロ構造を流路内で光硬化性樹脂を用いて作製し、オンチップ溶液交換方法によって作製した構造物の高速操作を実証した。さらに、細胞ケージを作製しオンチップでの細胞長期培養を実現した。

第 4 章では、細胞など微小粒子を包埋した二次元可動マイクロ構造体の製造方法について示している。誘電泳動による細胞のパターン化と光硬化性樹脂によるマイクロ構造体作製を統合するためのマイクロ流体デバイスを提案した。細胞を 3 本の直線パターンに配置し、その配置を保持したままマイクロ構造体を作製することで細胞パターンの構造体への包埋を実現した。さらに、細胞のパターニングと構造体作製を別々の場所で行うことを可能とした新たな誘電泳動マイクロ流体デバイスを提案し、可動マイクロ構造体を作製した。

第 5 章では、二次元可動マイクロ構造体を三次元的に組み立てるための二つの方法を提案した。一方はマイクロマニピュレーションに基づいた組立方法で、他方は流体力による自己組織的な組み立て方法である。自己組織的な組み立て方法では、二層構造のマイクロ流体デバイスを用いて二次元の構造体を 90 度回転させ、構造体を立たせる方法を提案した。この二層構造のマイクロ流体デバイスはポリジメチルシロキサン (PDMS) で作製した。マイクロチャネルのテーパ構造と三つマイクロ溝を用いることで、構造体の流体デバイス内での回転及び自己組織的な組み立てを実験的に実証した。流路設計における重要なパラメータと自己組織的な組み立ての成功率を実験から検討し、提案手法により高効率で三次元多層管状構造体を構築できることを示した。

第 6 章では、血管のようなマイクロチューブを構築するため、細胞を含む二次元可動構造体のオンチップ組み立てを実現する四層 PDMS マイクロ流体デバイスを新たに提案した。このデバイスは、オンチップ作製、セルフアセンブリ、及び組み立てた構造体の取り出しの三つの機能を有する。作製された細胞を包埋した二次元可動構造体は、流体デバイス内で組み立てられ、ノーマルクローズ (NC) マイクロバルブによってデバイスから取り出された。また、印加圧力と NC マイクロバルブの駆動量を実験により評価した。このマイクロ流体デバイスを用いて、4 ミリメートル以上の長さを持つマウス線維芽細胞 NIH/3T3 を包埋

論文審査の結果の要旨

した血管状マイクロチューブを構築した。さらに、生分解性材料であるゼラチンメタクリレート (gelatin methacrylate: GelMa) をアセンブリシステムに応用するため、細胞を含む GelMa マイクロ構造体を作製し、GelMa の分解性を長期観察により評価した。その結果、血管状マイクロチューブの構築に使用可能であることを示した。

第 7 章は結論であり、論文のまとめと今後の課題、展望について述べている。

以上、本論文で提案した手法及び得られた知見は、三次元細胞構造体アセンブリ技術及び組織工学への応用に寄与するところが大きく、論文提出者の岳涛君は博士 (工学) の学位を受けるに十分な資格があるものと判定した。