

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 12786 号
------	---------------

氏 名 杉浦 広峻

論文題目

Mechanical Property Measurement of Single Cell Using Robot
Integrated Microfluidic Chip
(ロボット統合型マイクロ流体チップを用いた細胞の機械特性計測
に関する研究)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	新井 史人
委員	名古屋大学	教授	長谷川 泰久
委員	名古屋大学	教授	福澤 健二
委員	名古屋大学	教授	大岡 昌博
委員	名古屋大学	准教授	丸山 央峰

論文審査の結果の要旨

杉浦広峻君提出の論文「Mechanical Property Measurement of Single Cell Using Robot Integrated Microfluidic Chip (ロボット統合型マイクロ流体チップを用いた細胞の機械特性計測に関する研究)」は、マイクロ流体チップを用いた細胞の計測技術とその実証結果を示している。各章の概要は以下の通りである。

第1章では、研究背景について述べている。細胞の特性を決定づける要因として、力学的相互作用の特徴量である機械特性の評価手法を開発する意義を説明した後、マイクロ流体システムに統合可能な細胞の機械特性計測を実現するための技術的な枠組みを論じている。

第2章では、システムの基本構成とMEMS微細加工技術を用いてマイクロ流体チップを作成する技術について述べている。まず、システムの概要として、マイクロ流体チップを基盤中心として、その外部に撮像光学系、チップ内の微小構造物を駆動するための駆動源、細胞供給用途の流体システムを組み合わせた実験系を説明している。次に、マイクロ流体チップおよび内在する機械式の微小機械構造体を、半導体プロセスによって加工する方法について、体系的に説明、実証している。次に、チップ内のプローブの駆動方法として、位置決め精度、発生力、共振周波数の高さなどを考慮して、圧電素子を用いた微小構造物の位置決め制御について説明している。これは、アタッチメントを介してチップ外部から駆動対象の構造物に接触させ、さらに剛性の高い単結晶シリコンからなる予圧機構を用いて、高い復元力と拘束力を形成する方法である。これにより、圧電素子の特性を活かしながら、液中構造物の高速高精度な駆動を実現可能とした。以上より、マイクロ流体チップを用いた統合実験系の実現方法を明らかにした。

第3章では、カセンサの物理特性について重点的に述べている。カセンサは従来両持ちはり構造を採用していたが、線形性や構造形成時の熱応力の影響を低減するため、折返し梁構造を採用することで、静荷重計測に対する高い性能を得ることが可能となった。また、計測精度を担保することを目的として、モデルベースのパラメータ推定方法を用いてばね定数を校正する手法を確立した。チップの基板に周波数の異なる正弦波入力を加えた際の応答特性を利用し、各周波数における複素振幅から、機械インピーダンスに関する正規方程式の最小2乗解を得ることで、想定する物理モデルに対応するばね定数を同定することに成功した。本手法は、反力センサのばね定数に関して、加工工程で発生したばらつき誤差を補正するための有用な知見である。

第4章では、画像走査モアレ縞を利用した微小構造物の高精度変位計測について述べている。本論文において、マイクロ流体システムに搭載した、微小はり構造の機械式力センサは、準静的駆動条件において、その先端の変位を発生している反力に変換する作用を有する。そのため、変位計測精度が力計測精度に直結する。本研究では、画像モアレ縞の位相差検出を利用した高精度変位計測技術を開発した。顕微鏡で撮像した周期構造を持つ画像に対し間引きと線形補間を利用することで生成できるモアレ縞により、撮像格子の格子定数と位相の変化割合の積から、構造物の変位を計測する事が可能となる。本手法の優位点は、その利便性と、格子定数を用いて変位を算出するため、検出器としてのキャリブレーションが不要であるという点である。これより、10 nmオーダ相当の変位計測精度を実現することができ、カセンサとして1 nNオーダ以下の発生力計測を実現するための有用な知見である。

第5章では、計測結果の考察として、細胞変形モデルを提案している。従来のHertz理論はモデルとして適切ではないため、計測した弾性定数の値の妥当性や物理的意味付けが十分でなかった。そこで本研究では、大変形領域まで拡張可能な細胞の弾性変形モデルと弾性定数の評価方法を確立した。細胞の構造は細胞骨格と呼ばれる高分子のネットワークから構成されていることから、基礎方程式を高弾性論とし、幾何的拘束を考慮することで、本計測系における圧縮状態を再現する機械的なモデルを再現した。非線形モデルであることから、数値解析的な最適化手法によって弾性率を算出し、ニュートン法による数値解析から弾性定数を同定した。本手法は細胞の変形-反力特性をうまく説明しており、マイクロ流体システムを用いた細胞の機械特性計測系において普遍的にかつ有用な知見である。

第6章では、本研究の結論を与えている。

以上のように本論文ではマイクロ流体チップを用いた細胞の機械特性の計測技術、評価方法を明らかにしている。これらの評価方法並びに得られた結果は、単一細胞分析への応用を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である杉浦広峻君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。