

新任教員紹介

機械工学科・講師 木村啓志

略歴

1980.02 神奈川県生まれ
2002.03 法政大学 工学部 電気電子工学科 卒業
2004.03 法政大学大学院 工学研究科 電気工学専攻 修士課程 修了
2007.09 東京大学大学院 工学系研究科 環境海洋工学 博士課程 修了
2007.10 東京大学 生産技術研究所 特任研究員
2009.04 東京大学 生産技術研究所 特任助教
2012.04 現職



担当科目

材料工学・加工学基礎特論, 基礎製図, 機械工学実験, 機械工学ゼミナール, 入門ゼミナール

研究活動内容

1. はじめに

筆者は、マイクロ流体デバイス技術をバイオや医療の分野と融合することによって、新しい研究分野や産業応用への可能性を創出しようとする異分野融合型の研究に取り組んでいます。半導体の微細加工技術を応用して微小な空間を自在に設計・加工し、その中で生化学反応や細胞操作を行うことによって、生体機能再構築の実現や未知の生命現象の解明を目指しています。本稿では、筆者の取り組んでいる研究内容の概要と今後の展開についてご紹介させていただきます。

2. マイクロ流体デバイスの細胞研究応用

筆者の研究の基盤技術であるマイクロ流体デバイスとは、1990年代からMEMS(Micro Electric Mechanical Systems)や μ TAS(Micro Total Analysis Systems)と呼ばれる分野で研究が進められている、微小な流路構造に各種の機能が集積化されたシステムの総称です。光を使った微細加工法によって、機械加工では困難なサブミクロンオーダー(10^{-7} m)の加工も可能な特殊技術です。もともとマイクロ流体デバイスは、化学や生化学の分野への応用が期待されて研究が進められてきた技術であり、DNAやタンパク質を分離する電気泳動装置として実用化された例もあります。

他方、筆者はマイクロ流体デバイスの新たな展開として、2000年代前半からこの技術を細胞研究分野に応用する試みを始めました。一般的な細胞研究で利用されているディッシュやフラスコをはじめとする培養系は、酸素や栄養素、老廃物などの物質輸送が主に拡散によって行われます。そのため、細

胞の持つ本来の機能が低下・喪失してしまう、また、ある一定規模以上の組織構築が困難であるといった問題おこります。これに対して、マイクロ流体デバイスを用いて能動的に血流に対応するマイクロスケールの流れを作り出せば、こうした物質輸送に関する問題が解決できます。同時に、微小構造自体が、細胞組織を三次元的に構築する際のサポート構造となり得るので、従来の培養系では実現が難しかった大規模な組織構築も期待できます。加えて、マイクロ空間で起こるユニークな流体现象や微細加工による機能集積化の技術は新たな細胞実験系の創成を予感させてくれます。筆者はこのようなマイクロ流体デバイスの特徴を活かして、細胞を取り巻く微小な環境をいかにして「整えるか」、「制御するか」、「計るか」というテーマを軸に、先端技術のバイオ・医療分野への展開を探る研究を進めています。

3. 細胞外微小環境を整える

ここでは、肝臓の例をご紹介します。肝臓の実質細胞である肝細胞は、薬効毒性を調べるためによく利用される細胞ですが、その際、肝細胞機能の恒常性の不十分さがしばしば問題となります。生体外に取り出された肝細胞の機能を維持するための一つの方法として、バイオミメティクス的手法が挙げられます。この手法は、細胞が本来存在する生体内の環境を模擬し、細胞をある意味“だます”ことで生体内同様の機能維持が可能になるのではなかろうかというものです。肝臓は、肝細胞と内皮細胞や線維芽細胞などの非実質細胞が血管や胆管などのマイクロスケールの物質輸送系とともに構造化することで形成されています。その中でも、筆者が注目したのは肝臓の最小ユニットである、肝細胞索と呼ばれる構造です(図1a)。この最小ユニットの

構造を再現すれば、肝細胞をだまし、生体内同様の機能発現を実現できるのではないかと考えたわけです。図1bは、作製した肝細胞索モデルデバイスのSEM(Scanning Electron Microscope)画像です。このデバイスは、肝細胞の培養部、生体内では類洞(毛細血管)に相当する培養液灌流用流路、そして、血管内皮の機能を模擬するためのスリット構造から構成されています。この肝細胞培養部にラットの初代肝細胞を導入し、灌流培養したところ、細胞間に直鎖状の毛細胆管を形成させることに成功しました(図1c)。また、免疫染色などによる細胞機能の解析結果から、培養した肝細胞は生体内同様の細胞極性を発現していることが確認されました。このような微細加工を使ったバイオミメティクス的アプローチは肝臓に限らず、様々な臓器に適応が可能だと考えています。現段階では、創薬における細胞アッセイモデルへの適応を目指していますが、微細構造の多層化・高密度化を進めていくことによって、再生医療への応用期待も高まります。

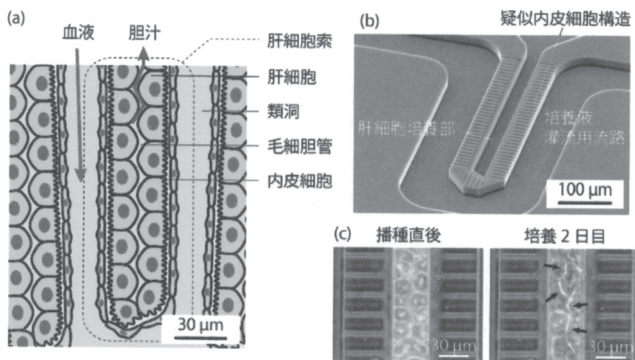


図1. 生体内の肝細胞索の模式図(a), マイクロ流体デバイス内部のSEM写真(b), デバイス内部の肝細胞の様子(矢印は毛細胆管を示している)(c)

4. 細胞外微小環境を制御する

マイクロ空間内の流れは、レイノルズ数が著しく小さいため、層流となります(図2)。層流は流量をコントロールすることによって厳密に制御することが可能です。この現象を利用すれば、マイクロ流路の底面に配置した細胞の一部だけを毒性物質や特定の液性因子に暴露するといった特殊な操作が可能になります。この技術は、多能性幹細胞の液性因子による時空間的な分化制御に非常に有効な手段であることが実験結果から明らかになっており、病理モデルの樹立や再生医療への応用が期待できます。今後は、マイクロポンプやバルブなどの流体操作系や特殊な微細形状などを組み込んだデバイスを開発することで、より厳密な微小環境の制御システムを実現したいと考えています。

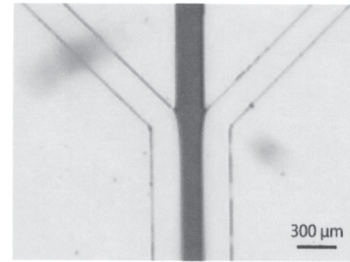


図2. マイクロ流路内で形成された層流

5. 細胞外微小環境を計る

細胞研究において、細胞状態の経時的变化を観察することは細胞動態を知る上で極めて重要です。従来、細胞動態の解析には、培養液をサンプリングして専用の装置で分析する方法や、蛍光染色した細胞を観察する方法などが用いられています。しかし、これらの方法は、取得できるデータが離散的であるばかりでなく、侵襲的で培養環境の恒常性が保てないという問題があります。一方、微細加工技術を適用して検出系と細胞培養系を一つのデバイスに集積化すれば、培養環境の恒常性を保ったまま細胞動態のオンライン計測が可能なデバイスを実現することができます。筆者はこれまでに、デバイスに集積化可能なマイクロ電気化学センサや光学センサを開発し、各種の細胞動態のオンライン計測を実現してきました。今後は、詳細な細胞動態の獲得に向けたマイクロセンサの開発にも力を入れていきたいと思っています。

6. おわりに

ここでご紹介した細胞研究のためのデバイス以外にも、病理診断デバイスをはじめとして医療に直接的に関連するデバイスの研究開発も進めています。このような複合領域の研究を進めていく上では、異分野の研究者同士の密接な関わり合いが必要不可欠です。そういった意味で、総合大学である東海大学の利点を活かし、他学科・他学部との垣根を越えた共同研究を積極的に推進したいと考えています。また、学生たちの新しいアイデアと行動力には大いに期待しており、彼らとの研究活動を通して工学のさらなる可能性を探っていききたいと思えます。

参考文献

- 1) H. Kimura, *et. al.*, Lab on a Chip, vol.8, no.5, pp.741-746, 2008.
- 2) H. Kimura, *et. al.*, IEEE Transactions on NanoBioscience, vol.8, no.4, pp.318-324, 2009.
- 3) H. Kimura, *et. al.*, Journal of Robotics and Mechatronics, vol.22, no.5, pp.594-600, 2010.
- 4) Y. Nakao, H. Kimura, *et. al.*, Biomicrofluidics, vol.6, 022212, 2011.