OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	マクロアクチュエータを用いた On-Chip 細胞マニピュレーション
Author(s)	溝上, 浩司
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69564
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　溝上　浩司　）	
論文題名	マクロアクチュエータを用いた On-Chip 細胞マニピュレーション

論文内容の要旨

赤血球の大きさは6～8μmであるため，毛細血管を通過する際には，自分自身の形を30%程度変形させる必要がある．したがって，赤血球が変形能を失うことは，極細毛細血管内での赤血球の通過抵抗が増大することを意味し，結果的に心臓の負担増につながる．このように赤血球がその変形能を失った時点で生命を維持し続けること自体困難になる．赤血球変形能を知る意義がここにある．このような背景を踏まえた上で，本論文では，最新のメカトロニクス技術を駆使してOn-Chip上で赤血球マニピュレーションを行い，バイオサイエンス分野に新しい発見をもたらすための基礎技術研究を行うことを目的とした．

この目的に対して本論文では特に以下の疑問に対する答えを模索した．マイクロ流路を用いた赤血球駆動系の伝達関数はどのように表現することができるのだろうか，その振る舞いはkHzオーダの入力周波数に対しても普遍的なのだろうか，実システムで赤血球1個分の水柱ヘッドで駆動することができるのだろうか，赤血球はどのくらいの時間スケールで静止させ続けることができるのだろうか，そのシステムを実現するにあたりどんな点に留意する必要があるのだろうか．これらの疑問について，8章に分けて研究成果をまとめた．各章の中身を要約すると以下のとおり．

第1章「序論」では，背景，目的，各章の概要，論文構成について説明するとともに，本研究の学術的意義についてまとめた．

第2章「従来研究」では，マイクロ流路内の赤血球を操る方法としてアクチュエータを付加しない受動的方法とアクチュエータを付加する能動的方法に分類し，本論文ではマイクロ流路内の赤血球をマクロアクチュエータと高速カメラを用いて能動的に操る方法を中心に論じることを確認した．

第3章「PZTに準拠したOn-Chip赤血球マニピュレーション」では，マクロアクチュエータとしてPZTを用いることを前提に，関数発生器を使ってPZTに正確な正弦波入力を印加し，マイクロ流路内の流体の平均流速が細胞の移動速度と同じになるという仮定の下，マイクロビーズの動きを高速カメラで捕えることにより，マイクロ流路の入出力伝達特性を300Hzまで実験的に確認し，入出力伝達特性が積分形で近似できることを説明した．

第4章「マイクロ流路高周波数伝達特性計測に向けて」では，関数発生器を使ってさらに入力正弦波信号を高周波数領域（3000Hz）まで上げ，高周波数帯域でのマイクロ流路入出力伝達特性の計測に成功した．

第5章「干渉型ハイブリッドアクチュエーション」では，長時間の赤血球ローディングを意識し，ドリフト流補償用の重力差動型アクチュエータとPZTを組み合わせた干渉型ハイブリッド細胞アクチュエータを提案し，両アクチュエータの干渉度合いの調整方法を含めて基本設計コンセプトを示すとともに，実験的に30分以上のローディングを実現することに成功した．

第6章「同位相ノイズ除去型重力差動型細胞マニピュレーション」では，分解能100mPaの圧力制御を目指し，同位相ノイズ除去型重力差動型細胞マニピュレーションシステムを提案し，100mPa分解能圧力制御が実現できることを実験的に検証した．これにより．圧力センサを使わなくても細胞１個分の水柱ヘッドを与えることで細胞マニピュレーションを行うことができることを示唆した．

第7章「考察」では，マイクロ流路の硬さやマクロアクチュエータとマイクロ流路を繋ぐチューブ長を変えたときに入出力伝達特性にどのような影響が現れるかについて実験的に考察し，マイクロチップの硬さを変えることによって共振点を２倍程度変えることができることを示した．またチューブ長を長くするとゲインが大きく低下することも実験的に示した．

第8章「まとめ」では本論文を総括するとともに今後の研究展望について，医療応用にまで踏み込んで整理した．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（溝上浩司）

	(職)	氏　名
論文審査担当者		
主査	教授	金子　真
副査	教授	大須賀　公一
副査	教授	山田　克彦

論文審査の結果の要旨

本論文では，太さ3㎛程度の毛細血管を模擬した人工血管内に生理食塩水で希釈した血液を流し，赤血球変形能を調べることを目指し，MEMS技術を駆使してマイクロ流路を内蔵したチップを試作し，その外側にマクロアクチュエータと高速カメラを配置したOn-Chip細胞マニピュレーションシステムの基本動作特性について論じている．

第2章「従来研究」では，従来研究を整理し，細胞マニピュレーションにはアクチュエータを配置しない受動方式とアクチュエータを配置する能動方式がある中で，本論文ではマイクロ流路の外側にマクロアクチュエータと高速カメラを配置し，細胞を能動的に制御するマニピュレーション法が細胞の特性を引き出す上で有効であることを指摘している．

第3章「PZTに準拠したOn-Chip赤血球マニピュレーション」では，アクチュエータとしてPZTを用いることを前提に関数発生器を使ってPZTに正確な正弦波入力を印加し，マイクロ流路内の流体の動きをマイクロビーズの動きとして高速カメラで可視化することにより300Hzまでのマイクロ流路の入出力伝達特性を実験的に確認し，ゲイン特性が概ね積分形で表現できることを示している．

第4章「マイクロ流路高周波数伝達特性計測に向けて」では，第３章の結果を踏まえて，PZTへ正弦波入力を3000Hzまで上げ，高周波数領域においても，概ね積分形のゲイン特性が維持できていることを実験的に示している．

第5章「干渉型ハイブリッドアクチュエーション」では，長時間赤血球ローディングを意識し，ドリフト流補償用スライダとPZTを組み合わせた干渉型ハイブリッド細胞アクチュエータを提案し，PZTアクチュエータが高速細胞マニピュレーションを担当し，スライダがドリフト流補償を担当するという設計コンセプトを示すとともに，両者を組み合わせることによって30分以上のローディングが実現できることを実験的に検証している．

第6章「同位相ノイズ除去型重力差動型細胞マニピュレーション」では，分解能100mPaの圧力制御を目指し，同位相ノイズ除去型重力差動型細胞マニピュレーションシステムを提案し，赤血球一個分の水柱に相当する100mPa分解能圧力制御が実現できることを実験的に検証している．さらに高分解能特性を利用して，赤血球のヤング率を見積もり，別の手法で推定された結果と整合性がとれることを確認している．

第7章「考察」では，マイクロ流路の硬さと入出力特性の関係について考察し，マクロアクチュエータとチップ間を繋ぐチューブの長さを長くすると，積分形の伝達特性を維持したままゲインが全体的に低下すること，さらにマイクロチップを硬くすると共振点が高周波数側にシフトすることを実験的に確認している．

第8章「まとめ」では，本論文を総括するとともに，医学分野にまで踏み込んで，今後の研究展望について言及している．

以上のように，本論文はマクロアクチュエータを用いたOn-Chip細胞マニピュレーションで使用するマイクロ流路の入出力伝達特性を明らかにした上で，長時間保持制御法，細胞の高分解能位置決め法，及び赤血球のヤング率推定法について示している．よって本論文は博士論文として価値あるものと認める．