



微細加工・操作技術の生物学への応用 ～細胞計測用マイクロデバイスの開発～

創造工学部 創造工学科 教授 寺尾京平

研究シーズの概要

生物学の研究は、技術の発展に強く依存しており、新たな解析技術が新しい生物学的発見を生み、それが結果的に医療技術に波及していくという特徴があります。生体内では、複数種類の細胞が特定の配置をとることで臓器を形成しており、細胞同士が接触や分泌物を介して相互作用することによって、個々の細胞機能が調節を受けています。しかし、細胞間相互作用を計測する技術は現状では確立されておらず、細胞生物学の基礎研究において現在強く実現が望まれています。従来の方法では、細胞を培養しても、細胞の配置がばらばらであるため、相互作用を制御できないという問題が存在します(図1)。そこで我々は、細胞間相互作用を制御すべく、複数種類の細胞を人為的に配置する技術の開発に取り組んできました。また、近年患者数が急増している糖尿病の治療法の確立を目指して、血糖値の調整メカニズムに関する研究が細胞レベルで活発に進められています。そのメカニズムの解明に貢献するため、我々は周囲の溶液環境を制御した条件下で細胞機能を1細胞のレベルで高感度に計測する技術の開発を行っています。

微細加工技術を駆使して、開発を進めている「細胞操作デバイス」と「細胞計測用マイクロ流路デバイス」を紹介します。

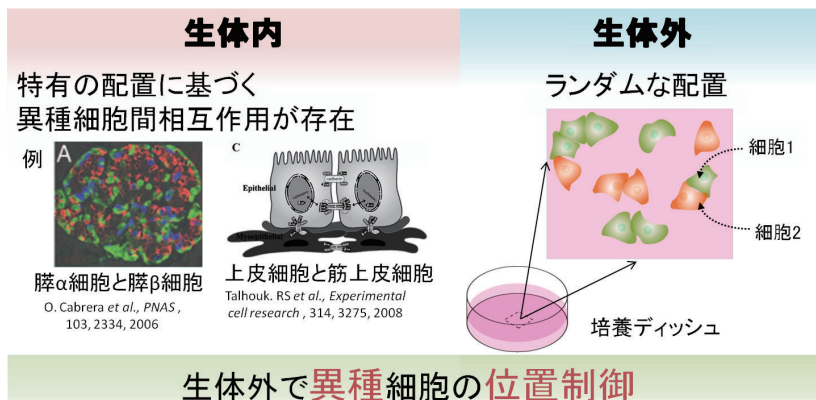
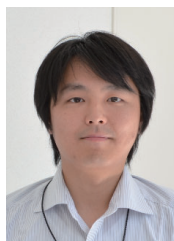


図1 生体内外での細胞位置制御の概念図

【利用が見込まれる分野】 基礎的な生物学研究の実験ツール、医療機器・薬剤の開発ツール

研究者プロフィール

寺尾京平 / テラオキョウヘイ



メールアドレス terao.kyohei@kagawa-u.ac.jp
 所属学部等 創造工学部 創造工学科
 所属専攻等 機械システムコース
 職位 教授
 学位 博士(工学)
 研究キーワード マイクロ・ナノデバイス、DNA、微細加工

問い合わせ番号：EN-11-014

本研究に関するお問い合わせは、香川大学産学連携・知的財産センターまで
 直通電話番号：087-832-1672 メールアドレス：ccip-c@kagawa-u.ac.jp

技術の紹介

●細胞操作デバイスの開発

複数種類の細胞を人為的に配置する技術は、微細構造に細胞を補足することで行います。微細加工技術により、細胞と同サイズの微細ポケット構造を培養ディッシュの底面に作製し、溶液流により細胞をポケット構造に誘導・トラップすることで配置を行うものです。さらに、電界駆動流により流れの向きを調整することで2種類の細胞をポケット構造に個別に配置することで、異種細胞を1細胞レベルで配置することが可能となりました。従来提案されている方法は複雑な構成で閉鎖型のデバイスでした。我々の開発したデバイスは上部がオープンであり、外部からのプローブ等により操作を可能にした点と、シンプルな構成のため顕微鏡によるイメージングにも適している点に特徴があります。この微細構造による細胞配置技術を、世界に先駆けて2004年に国際会議で発表しました。当時は酵母細胞でしたが、ヒト細胞でも本技術により細胞配置が可能なることを実証し、培養が可能なることを確認しました。さらに、2種類の細胞を個別に配置することで、異種細胞の配置・培養に成功し、細胞間相互作用計測への展開可能性を示しました。細胞を基板上に配置することが可能になれば、細胞間相互作用による細胞の調節機能を、顕微鏡観察やイメージングサイトメトリー等の既存の計測技術によって検出することが可能になります。

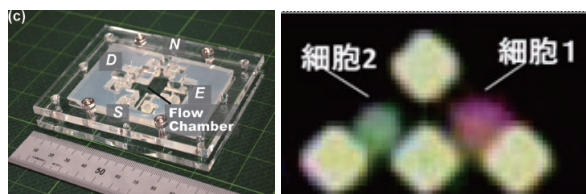


図2 左) 細胞操作デバイス 右) 異種細胞隣接配置結果

●細胞計測用マイクロ流路デバイスの開発

我々が開発したマイクロ流路デバイスは、ポリジメチルシロキサン（シリコンの一種）を材料として微細加工技術で作製されています（図3）。直径 $3\mu\text{m}$ という微細な開口部を通して、1細胞へ刺激液を流入し、その応答の計測に使用します（図4）。そうすることにより、周辺細胞へのシグナルの伝達方法の解明に繋がります。従来の細胞実験では、培養ディッシュ内の細胞群に刺激溶液を垂らして、その反応を目視し、解析するというマクロ的なものでした。本技術で、細胞内での微細な変化が測定できます。図5は、真核生物細胞の普遍的なシグナル媒体として広範な細胞機能の調節に関わっているカルシウムイオン (Ca^{2+}) の細胞内濃度の変化をモニタリングしたグラフです。

従来の方法では難しかった細胞1個に対して既定の濃度・タイミングで糖による薬剤刺激を与えることが可能なマイクロ流路デバイスを開発し、現在、インスリン産出細胞で評価を進めています。

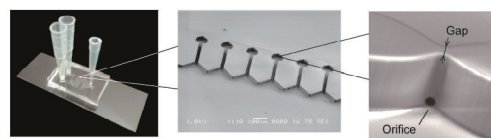


図3 マイクロ流路デバイスの拡大写真

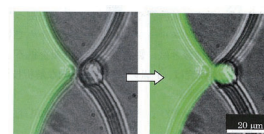


図4 マイクロ流路デバイスにより細胞1個に薬剤（図中緑色）が導入される様子。

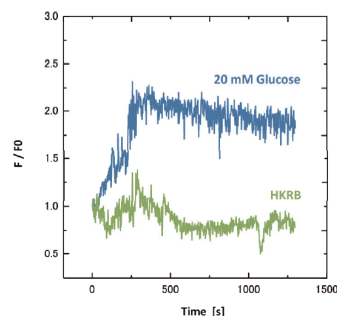


図5 細胞内 Ca^{2+} 濃度変化モニタリング

我々は、以上のような微細加工・操作技術の開発により、生物学への基礎研究用ツールを提供することによる医学・薬学への貢献を目指しています。