

# 人工細胞デバイスの開発

## Development of Artificial Cellular Device

(研究プロジェクト番号：JSPS-RFTF 96I00103)

### プロジェクトリーダー

生田 幸士 名古屋大学大学院工学研究科・教授

### コアメンバー

曾我部正博 名古屋大学大学院医学研究科・教授

成瀬 恵治 名古屋大学大学院医学研究科・助教授

丸尾 昭二 名古屋大学大学院工学研究科・助手

鈴木 栄二 (財)地球環境産業技術研究機構・主席研究員

長倉 俊明 鈴鹿医療科学大学医用工学部・助教授

長谷川忠大 名古屋大学大学院工学研究科・リサーチ・アシスト



## 1. 研究目的

- 新概念に基づくマイクロ化学デバイス「化学IC」を開発し、妥当性と有効性を実証する。
- 化学IC内部で細胞と同様の生化学反応や蛋白合成を行い、生命科学の新しい研究ツールや、オーダーメイド医療に貢献する人工細胞デバイスを実証する。
- 化学ICの基盤要素技術と、化学IC群の機能シミュレーションと設計ツールの開発。
- 完全な3次元微細構造が製造可能な「マイクロ光造形法」を完成し、マイクロマシン技術にブレークスルーをもたらす化学反応を用いたコンピュータへの足がかりを得る。

## 2. 研究成果概要

- 人工細胞デバイスの基盤となる化学ICについては、複数のマイクロポンプを持つポンプチップを始め、リアクタチップ、切替バルブチップ、濃縮チップ、光学的検出チップなどの各種化学操作を行えるチップ群を開発した。専用ホルダー内で重ねて結合することで、外部ポンプや外部センサ無しでさまざまな化学・生化学反応を行えることを実験により確認。化学IC群を結合すれば、汎用的なマイクロ化学デバイスを容易に構築できる概念を実証した。さらに化学IC群を用いたDNAから無細胞的に蛋白を合成することに成功し、人工細胞デバイスの概念を実証した。各化学IC間の反応ネットワーク理論とシミュレーションCADの開発も行い、今後実用化の際に不可欠な設計手法の基礎を築いた。
- 人工細胞デバイスの製作手法である独自開発の「マイクロ光造形法」は、従来の造形手法の課題解決と機能進化を実現した「内部硬化手法」(樹脂内の焦点部だけをピンポイント硬化できる)の考案、開発によって200ナノメートルの加工分解能に到達した。14ミクロン径の立体的マイクロタービンやマイクロアーム等の可動機構を組み立て無しで一括製造する手法を確立し、一部はサイエンスにも掲載された。さらにレーザ光を用いて非接触で遠隔駆動することにも成功、光駆動マイクロマシンという新たな分野を開拓し

た。

- 細胞化学反応を用いた計算機に関しては、細胞レベルの情報伝達機構の解明は大きく進展したが、計算機としての具体的アーキテクチャー提案までは至らなかった。この理由は細胞内情報伝達の解明が当初予想していたよりも大きなテーマであったことである。今後計算理論の研究者を加えれば、理論、ハードウェア両面の総合的研究が可能なレベルには到達した。
- 化学ICが人工細胞だけでなく、微量リアルタイム分析、オンサイト(その場)合成、少量多品種製薬や生体モニタデバイスなど、多様な新規産業を生む起爆デバイスとなる可能性が出てきた。
- 複数の光硬化ポリマーを用いてマイクロ構造を作製できる光造形法を開発し、ポリマー製光導波路を試作したが、各方面から有効性が評価された。
- 生田らによって提案開発されてきたマイクロ光造形法が、フォトニック結晶、応用光学などの先端科学分野で利用され、革新的な成果が世界レベルで派生し始めた。
- 光による完全遠隔駆動が可能な「光駆動マイクロマシン」の第1歩が踏み出された。
- マイクロ光造形法を用いた化学ICの発展として、浸透膜によって血糖値の変化を捕らえ自律的にインシュリンを放出するスマートデバイスの試作と機能実証ができた。
- 人工細胞デバイスの機能をシミュレーションするために構築した理論が、実際の細胞の機能シミュレーションにも応用できる可能性が出てきた。

## 3. 結論

人工細胞デバイスと化学ICは、情報に加え、エネルギーと物質の3種の流れを境目無く扱う新次元のデバイスであり、細胞を模倣しつつ細胞機能を超えるチップとして各方面から注目を集めている。内部でDNAから無細胞的に蛋白が合成できることが実証されたため、埋め込み型人工臓器やオーダーメイド製薬を始めとする工学分野だけでなく、ゲノムと蛋白との関係を解明することが中心課題になるポスト

ゲノム研究など、21世紀の生命科学と医療の基盤技術として期待されるようになった。化学ICが実用化すれば、化学分析や生化学合成など多くの微小実験が、マイクロピペットから化学ICチップの結合で行えるようになり、研究速度が加速するだけでなく、マイクロスケールに特異な反応を探求することが容易になり、すでに一部の化学者間で使用され始めている。

さらにマイクロ光造形法の多様化と実用化の目処がついたため、今後マイクロマシンやマイクロデバイスのオーダーメイド短期試作が可能となり、研究開発サイクルが月単位から日または時間単位に短縮できた。

以上の成果は単に技術の進歩だけでなく、学界、産業界の研究開発スタイルに大変革をもたらす。

### 主な発表論文

- (1) Koji Ikuta, "3D Micro integrated fluid system toward living LSI," *Artificial Life (A-life V)*, (1996) 17-24
- (2) Shoji Maruo and Koji Ikuta, "Three-dimensional microfabrication by use of single-photon-absorbed polymerization," *Applied Physics Letters*, **76** • **19** (2000) 2656-2658
- (3) K. Ikuta, T. Hasegawa, T. Adachi and S. Maruo, "Fluid drive chips containing multiple pumps and switching valves for biochemical IC chip family - Development of SMA drive 3D micro pumps and valves in leak-free polymer package," *Proc. of IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS 2000)*, (2000) 739-744
- (4) K. Ikuta, A. Takahashi and S. Maruo, "In-chip cell-free protein synthesis from DNA by using biochemical IC chips," *Proc. of IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS 2001)*, (2001) 455-458
- (5) M. Kanzaki, M. Nagasawa, I. Kojima, C. Sato, K. Naruse, M. Sokabe, H. Iida, "Molecular identification of a eukaryotic, stretch-activated nonselective cation channel," *Science*, **285** • **5429** (1999) 882-886