

「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」
平成 16 年度採択研究代表者

生田 幸士

(名古屋大学大学院工学研究科 教授)

「光駆動ナノマシンを用いた新原理バイオ計測ツールの研究」

1. 研究実施の概要

本研究の最終目的は、申請者らが概念提案し、第 1 次実証モデルの開発に成功している「光駆動マイクロ・ナノマシン」を基盤技術とした「細胞内操作ナノマニピュレータ」と「新原理バイオ化学 I C チップ」の開発にある。

研究開始 1 年半の時点で、細胞内操作の光駆動ナノマニピュレータを設計作製できる目処を立てた。最終目標までの前段階として、試作光駆動マニピュレータの細胞内への導入法と細胞内光駆動法を研究した。ナノマニピュレータの形状、運動自由度の最適化を行い、高精度かつ時間遅れのない制御システムの構築、校正ツールの評価などを行った。操縦者の手元の 10 cm 動作が顕微鏡下の 10 ミクロン動作に対応する操縦システムが構築できた。

上記と並行して、生化学分析系と合成系に必要な装置をすべてマイクロ化し、モジュール化する新概念のバイオ化学 I C チップ群の開発を進めた。本研究室で開発したハイブリッドマイクロ光造形法をさらに進化させ、より集積度が高く複雑な形状のバイオ化学 L S I と呼べる構造が得られた。

バイオ応用を加速する新発想のバイオマイクロデバイスの創製をめざし、ポリ乳酸薄膜で構成された薄膜マイクロ流路と、その作製手法として「MeME (ミーム) プロセス」を提案開発した。膜厚 5 ミクロン直径 50 ミクロンの薄膜マイクロ流路で構成されたネットワーク流路の作製と、流路内での細胞培養にも成功した。

今後、上記の基盤研究と平行し、共同研究者の細胞生物学者、医工学研究者らと応用ターゲットを絞った開発もさらに進めてゆく。

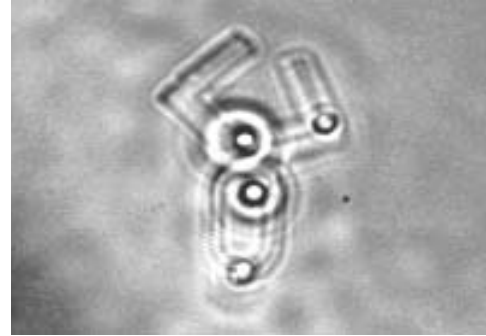
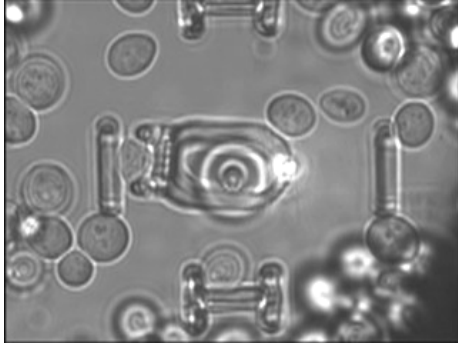
2. 研究実施内容

(1) 光駆動ナノマシンの製作と駆動システムの構築

本プロジェクトの基礎となる光駆動によるナノマシン、ナノロボットの製作手法と、リアルタイムでの遠隔駆動・制御技術の確立をめざした研究を進めた。

1) 細胞操作と細胞変形の実証

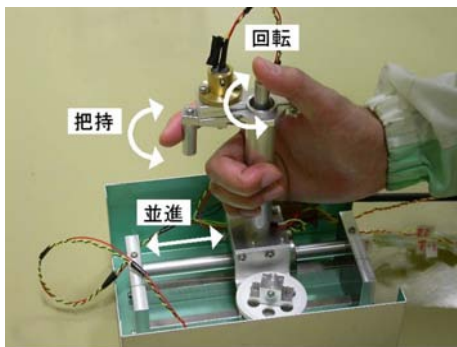
光駆動ナノマシンの一種である「光駆動ナノムーバ」を試作し、数ミクロン径のイースト菌を選択的に補足移動させ、10 ミクロン長の壁面に押しつけることにより、細胞膜を有限変形させた。画像解析を行えば、細胞膜の粘弾性特性が算出可能となった。



(光駆動ナノムーバ) (3自由度光駆動ナノマニピュレータ: 10ミクロン長)

2) 多自由度光駆動ナノマニピュレータのリアルタイム遠隔制御の実証

ハンド、リスト、アームの3自由度を赤外レーザで光駆動する遠隔操縦システムを開発した。光学顕微鏡の対物レンズ近傍に置かれたスライドグラス上の液滴内に、全長約10ミクロンの本ナノマニピュレータを沈め、1本の赤外レーザを高速時分割制御し、3自由度を独立に駆動するシステムになっている。顕微鏡画像を見ながら3自由度をリアルタイムで制御する特殊な操縦桿（マスターアーム）が製作され、数ミクロン径の微小物体の補足や、従来の透明ビーズを用いた光ピンセットでは不可能な巧みかつ多自由度の細胞操作を実証した。



(3自由度操縦桿)

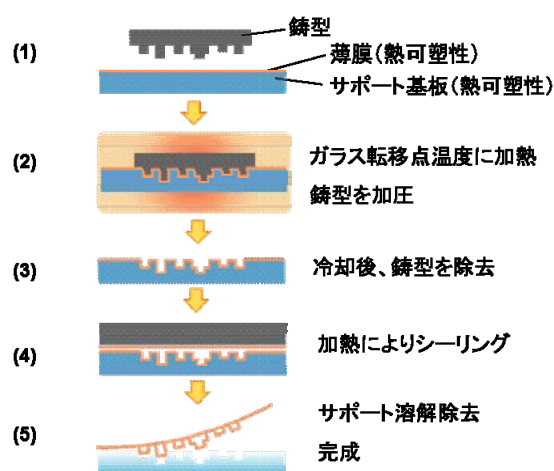


(顕微鏡下でのリアルタイム駆動制御の実証)

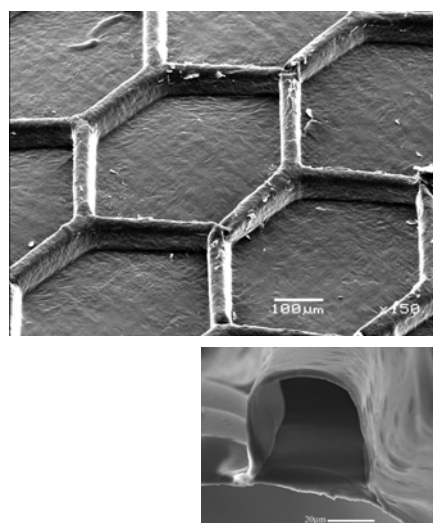
(2) 薄膜構造マイクロ流路デバイスの開発

従来不可能であったすべての壁面が薄膜から構成された原理的に新しいマイクロ流路デバイスの世界が拓けた。

3) 薄膜マイクロ流路作成法「MeME プロセス」の考案とマイクロ流路ネットワークの実現
 数ミクロン以下の膜厚の薄膜で4方の壁面を構成された「薄膜マイクロ流路デバイス」は、従来のマイクロ流路では不可能なユニークな機能を持つため、化学分析、化学合成などにブレイクスルーをもたらすことが期待される。しかしこれまで有効な作製手法は存在しなかった。そこで、「MeME（ミーム）プロセス」と名付けた新発想のマイクロプロセスを開発した。ポリ乳酸など生分解性ポリマーを用い、膜厚5ミクロンで流路径50ミクロンのマイクロ流路ネットワークの製作まで到達した。



(MeME プロセス)



(薄膜マイクロ流路ネットワーク)

3. 研究実施体制

生田幸士グループ

- ① 研究分担グループ長：生田 幸士（名古屋大学大学院工学研究科、助教授）
- ② 研究項目：
 - (ア) 細胞小器官操作のための光駆動ナノマニピュレータ・光駆動バイオ化学 IC の開発
 - (イ) 開発したデバイスの生命現象解明手段としての適用
 - (ウ) 近接場細胞観察手法を用いた計測システムの構築

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文（原著論文）発表

- 池内真志, 生田幸士, 人工毛細血管のための生分解性薄膜微細流路成型法 (MeME) の開発, 生体医工学, 43(4), 646-652, 2005
- 池内真志, 生田幸士, ポリマー薄膜を用いた三次元マイクロ流路デバイスの研究ー再生医療のための人工毛細血管の開発, 日本コンピュータ外科学会誌, 7(4), 587-592,

2005

- Amma, H., Naruse, K., Ishiguro, N., and Sokabe, M., Involvement of reactive oxygen species in cyclic stretch-induced NF- κ B activation in human fibroblast cells, *Br. J. Pharmacology*, 45, 364-373, 2005
- Sasamoto, A., Nagino, M., Kobayashi, S., Naruse, K., Nimura, Y., Sokabe, M., Mechanotransduction by integrin is essential for IL-6 secretion from endothelial cells in response to uni-axial continuous stretch, *Am J Physiol Cell Physiology*, 288, C1012-1022, 2005
- Wang, J.G., Miyazu, M., Sokabe, M., and Naruse, K., Stretch-induced cell proliferation is mediated by FAK-MAPK pathway, *Life Sciences*, 76, 2817-2825, 2005
- Zhu, X., Mills, K.L., Peters, P. R., Bahng, J. H., Liu, E. H., Shim, J., Naruse, K., Csete, M. E., Thouless, M. D., and Takayama, S., Fabrication of reconfigurable protein matrices by cracking, *Nature Materials*, 4, 403-406, 2005
- Zhi Qi, Shaopeng Chi, Xueyan Su, Keiji Naruse, Masahiro Sokabe, Activation of a Mechanosensitive BK Channel by Membrane Stress Created with Amphipaths, *Molecular Membrane Biology*, 22, 519-527, 2005

(2) 特許出願

平成 17 年度特許出願件数：1 件（CREST 研究期間累積件数：1 件）