

生体外実験モデルの構築に向けた高精度イオン液体型圧力センサ

京都大学大学院工学研究科

平井 義和

新しい医薬品の開発費高騰と臨床試験の成功率の低下が問題となっている。その1つの要因が実験動物を用いた薬効評価や毒性検査を行う前臨床試験にあり、実験動物とヒトとの種差(ギャップ)が原因である。そこで細胞組織とマイクロ流体技術を使ってヒトの薬物動態を部分的にでも模倣し、薬剤試験を効率的に行う「生体外実験モデル (Microphysiological systems: MPS)」の構築を目指した研究が世界的に進んでいる。これまでに我々は、マイクロオーダーの成形加工法で作製したわずか数 cm サイズのマイクロ流体デバイスを使って、異なる臓器間の相互作用(抗がん剤代謝物の心毒性)の再現に世界で初めて成功した。この「ボディ・オン・チップ」と呼ばれる流体デバイスは、心臓と肝臓の臓器組織とそれを連結する流路(血管)、さらに薬剤や代謝物を含んだ培養液(血液)を循環灌流するためのマイクロポンプがオンチップ上に構成されている。MPS の高精度化には、このようなマイクロ流体デバイスの製造技術の確立と合わせて、マイクロポンプで形成された培養液の循環流による圧力場を、正確に測定・制御する必要がある。

そこで本研究は、シリコーン樹脂 (Polydimethylsiloxane: PDMS) 製のマイクロ流体デバイスに埋め込み作製可能な圧力センサの開発を行った。この圧力センサは、流路の圧力を測定位置の下部に導電性材料の「イオン液体」が充填された流路を形成し、その立体交差部に設けられた約 20 μm の柔軟な隔膜(メンブレン)が培養液の流れで変形することを圧力検出に利用する(図1)。イオン液体を「電気抵抗」とみなし、流路の断面積が変化して発生する電気抵抗の変化を電気信号に変換して圧力を測定する。したがってセンサの感度は、PDMS 薄膜の変形によるイオン液体流路の断面積の変化で決まるため、PDMS の成形加工に使うレジスト(感光性樹脂)製モールドの断面形状にセンサ感度が依存する。ここではセンサの感度や分解能の向上を目指して、Digital Micromirror Device (DMD) マスクレス露光装置によるグレースケールリソグラフィを使い、イオン液体流路用モールドの断面形状を傾斜や曲面を有する三次元形状に加工した。その結果、MPS でヒト体内を模倣するために必要な分解能を得ることができた。また、ヒトの血圧を想定した圧力変動として、正弦波の圧力を流路に印加して測定したところ、良好な追従性が得られた(図2)。

今後は、圧力センサからオンチップのマイクロポンプをフィードバック制御する実験システムを構築し、培養細胞の機能の圧力依存性を評価(細胞アッセイ実験)していくことで、MPS におけるヒト体内の再現度の高精度化へとつなげる。

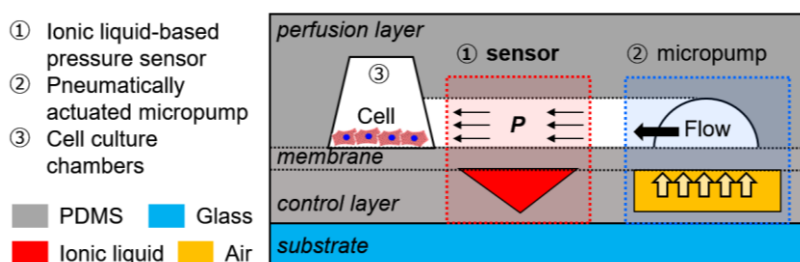


図1 流路に埋め込んだイオン液体型圧力センサの模式図

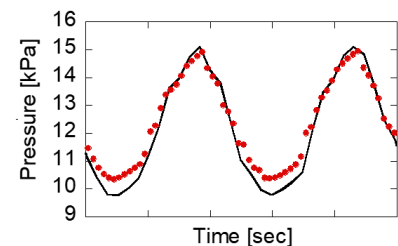


図2 圧力センサの追従性 (周波数 2 Hz)