

細胞を包む、並べる、創る

マイクロマシン(MEMS*1)の分野では、1~10ミクロン程度のモノのハンドリングを得意としている。細胞の大きさもその周辺にあり、MEMS屋が腕試しをするには格好の材料だ。丁度、細胞生物学や再生医学の分野では、三次元培養、異種細胞間相互作用、一細胞レベルでの観察などがホットなトピックだという。ならば、細胞一つをMEMSの“部品”として扱い、自由に細胞を組み立てる設計論が展開できないか考えることにした。初期の取り組みであるが経過をご紹介します。

MEMSプロセスを利用して細胞を扱うにはどうしたものか。均一直径のマイクロビーズの扱いは、マイクロ流体デバイス*2ではお手のものだ。しかし、サイズや形がまちまちで、おまけに自由に變形する細胞は、そのままでは、なかなか手ごわい。そこで、一つ一つを均一直径のハイドロゲルで包み、ビーズとして扱うことにした。T-junctionやFlow-focusing流路*3を使えば、均一直径のエマルジョンができる。その要領で、細胞の入ったアルギン酸カルシウムのゲルビーズを作った[1](図-1)。直径は最小30ミクロン程度から300ミクロン程度まで変化させられる。また、ゲルの組成を変えればポアサイズも調整でき、物質の交換もできるようになった。次に、このビーズを使って組み立てを行うために、これらを整然と並べるマイクロ流路を考案した[2](図-2)。直線の流路とジグザクの流路を融合させ、流量比を調整すると、流すだけでビーズを所望の位置に配列できるようになった。この方法では、それぞれの位置に配置するビーズの個数も正確に制御できるため、異種細胞間の相互作用も定量的に見られそうだ。そもそもゲルで包まれた細胞は、あたかも3次元空間に存在すると錯覚してくれ、体内の状態に近い反応を見せてくれるだろう。こうした技術で、活きのいい細胞を組み上げてみたい。

ところで、こうして細胞と戯れていると、細胞の動きや代謝機能、センシング能力などは、これまで扱ってきたマイクロマシンとは比べ物にならないほど高性能であると実感するようになった。そこで、細胞のようにウェットな有機材料からなるマシンが創れないのか検討している。そもそも細胞とは? といわれると「The CELL」の目次にあるような多様な機能を全て満たすものだろう。無論、到底難しい話だ。考えた挙句、研究室では「見た目」を重要視することから、まずは、細胞のように見える膜構造から作ることにした。細胞膜を人工的に構成する研究はLangmuirの時代からあるが、MEMSを利用した膜形成法は提案されていない。そこで我々では接触法とよばれる膜形成法を確立し(図-3ab)、マイクロ流体デバイス内で安定した脂質2重膜を形成することに成功した[3]。平面の脂質2重膜ができれば、シャボン玉のようにして、球体の膜も作れるだろう。実際、微小なジェット流を平面膜に当て、球体膜を作ることに成功した[4](図-3c)。ジェット流の中に、所望の物質を入れれば効率的にカプセル化できる。例えば、タンパク質、DNAなどを含む細胞質を入れておけば、生成された球体膜が、あるとき細胞のような振る舞いをしてくれないだろうか? そんなことを夢見ながら研究を続けている。



竹内昌治
Shoji Takeuchi
東京大学生産技術研究所
マイクロメカトロニクス国際
研究センター 准教授

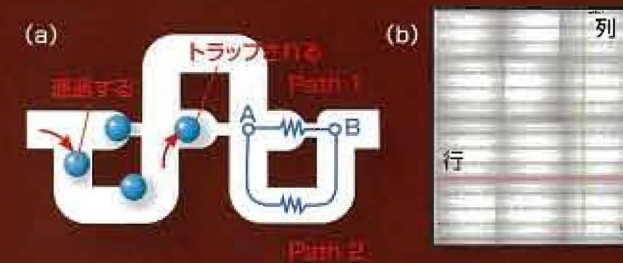
図-1 ゲルで細胞を包む



(a) T-junction流路を利用して、アルギン酸ナトリウムと炭酸カルシウム粒子が混入した溶液をコーンオイル中に分散させ、均一直径の水滴を作る。その後、コーンオイルと酢酸を混ぜた溶液に接触させると、水滴のpHが低下し、炭酸カルシウムからカルシウムイオンが解離する。このカルシウムイオンがアルギン酸をゲル化させ、均一ゲルビーズが完成する。回収されたビーズは遠心分離を経て、水溶液中で保存できる。

(b) アルギン酸カルシウムゲルでカプセル化した細胞。

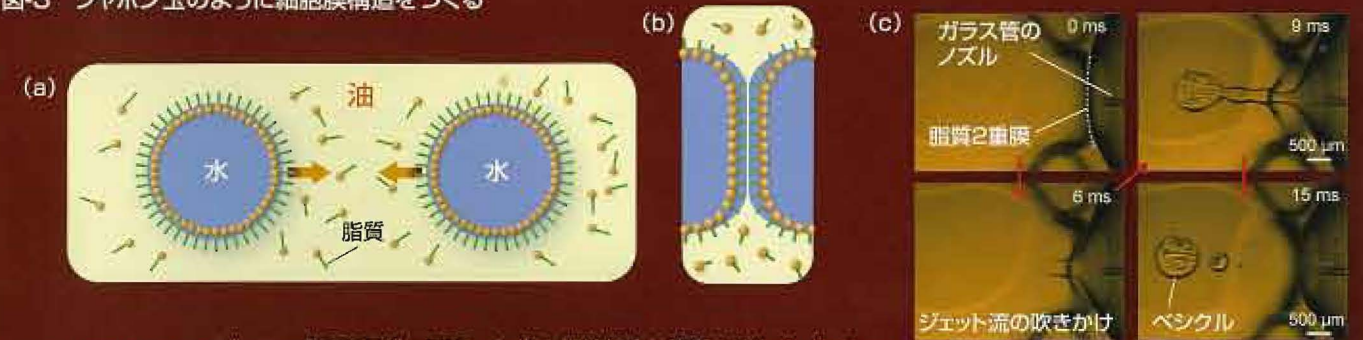
図-2 マイクロ流体デバイスでマイクロビーズを並べる



(a) マイクロビーズを流すだけでアレイ化するデバイスの原理。図のPath 1の流路抵抗よりもPath 2のほうが大きく設計しているため、最初に粒子は、Path 1を通るが、途中で狭窄しているため、トラップされる。Path 1に粒子がトラップされると、抵抗はPath 2の方が下がり、後続の粒子は、Path 2を通過し、次のスポットにトラップされていく。

(b) この流路を利用してアレイ化した一万個のビーズアレイ。

図-3 シャボン玉のように細胞膜構造をつくる



(a,b) 接触法により形成される脂質2重膜の原理。まず、有機溶媒中に脂質を溶かす。そこに水滴を導入する。脂質は、親水基と疎水基からなるため、水と有機溶媒との界面には脂質の一重膜が形成される(a)。こうした水滴を2つ用意し、双方をマイクロ流体デバイス内で接触させることで、脂質2重膜を再構成できる(b)。

(c) 接触法により形成された脂質2重膜に、ジェット流を当てベシクル*4を生成する様子。

用語解説

*1 MEMS

Micro Electro Mechanical Systemsの略。日本では、単にマイクロマシンとも呼ばれる。フォトソリッドプロセスなど半導体プロセスを利用して製作される微小なセンサやアクチュエータを有するシステムが盛んに研究されている。

*2 マイクロ流体デバイス

MEMSなどの微細加工技術を利用して、分析化学や生化学の実験用の微小な流路や穴、チャンバ、ピラーなどが作りこまれたデバイス。微小スケールでは、体積より表面積、慣性よりも粘性の割合が高くなる。このような微小スケールならではの性質をうまく使って、実験が行われている。

*3 T-junctionやFlow-focusing流路

均一エマルジョン(水の中の油滴、あるいは油の中の水滴)を生成するために一般的に利用されるマイクロ流路。前者は、T字型流路の一方から水、他方から油(有機溶媒)をある一定の流量比で流すことで生成できる。後者は十字型流路の上下から油、左から水を、中心に向かって集中(focusing)させると油によって水流が干切られ、右側から均一直径の水滴が大量に生成できる。

*4 ベシクル

溶液中における分子集合体の形態の一つで、完全に孤立した中空部を有する球体様の膜状構造体。実際には2次元状に広がった平面膜が丸まって閉じることにより生じる。

参考文献

- Wei-Heong TAN and Shoji TAKEUCHI: Monodisperse Alginate Hydrogel Microbeads for Cell Encapsulation, Adv. Mat., vol. 19, pp. 2696-2701, 2007.
- Wei-Heong TAN and Shoji TAKEUCHI: A Trap-and-Release Integrated Microfluidic System for Dynamic Microarray Applications, Proc. Natl. Acad. Sci., vol. 104, no. 4, pp. 1146-1151, 2007.
- Kei Funakoshi, Hiroaki Suzuki, and Shoji Takeuchi: Lipid bilayer formation by contacting monolayers in a microfluidic device for membrane protein analysis, Anal. Chem., vol. 78, pp. 8169-8174, 2006.
- Kei Funakoshi, Hiroaki Suzuki, and Shoji Takeuchi: Formation of giant lipid vesicle-like compartments from a planar lipid membrane by a pulsed jet flow, J. Am. Chem. Soc., vol. 129, pp. 12608-12609, 2007.