

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21300173

研究課題名（和文）再生医療移植技術支援のためのマイクロマシン基盤技術の研究開発

研究課題名（英文） Research on micromachine technology for transplantation surgery based on tissue engineering

研究代表者

小西 聡 (KONISHI SATOSHI)

立命館大学・理工学部・教授

研究者番号：50288627

研究成果の概要（和文）：本研究では、再生医療移植技術支援のためのマイクロマシン基盤技術の確立を目標に、特に移植支援技術に着目し、その基盤技術となるマイクロバルーンアクチュエータ（ S^3 マイクロマシン）の設計開発技術の確立に取り組んできた。ターゲットとして取り上げている眼球内への細胞シート移植技術自体の工程に関する課題の整理・検証を経て、要求仕様を決め、移植デバイスおよび S^3 マイクロマシンの設計開発基盤技術研究を進めた。 S^3 マイクロマシンであるPDMS材料製のマイクロバルーンアクチュエータ（PBA）について、固体力学に基づいた数値解析技術に対する検討と実デバイスの試行評価実験を有機的にリンクさせる研究を推進し、知見を拡充した。非線形性の強いPDMS材料の物性値計測システムを用いて、実際の移植デバイスの特性を考慮したアクチュエータ変形動作のFEM解析を行い、知見を得ている。マイクロバルーンアクチュエータ（PBA）について、バルーンの形状パラメータ依存性、複数バルーンの組み合わせ効果等の評価が進んだ。移植デバイス設計の際に重要となる所望機能のための動作実現と小型化等の制約条件への対応において有用な知見となる。評価に関しては、連携研究者の協力を得て実証評価を実施し、実用的な観点からの検証も実施し、応用についても展望した。

研究成果の概要（英文）：Recently, transplantation surgery based on tissue engineering is strongly expected to cure inextirpable disease or congenital failure effectively. Transplantation surgery in an eye is one of the most challenging medical technologies because an eye has only tiny surgical field and is very fragile. Therefore, it is expected to develop the minimally inversion medical technology for transplantation surgery in an eye. We have interested in the Retinal Pigment Epithelium (RPE) sheet transplantation and developed a transplantation surgical tool using pneumatic balloon actuator (PBA).

Toward design optimization of pneumatic balloon actuators (PBAs), we have performed FEM simulation and demonstrated its applicability to compute and characterize the bending motion of PBAs fabricated from PDMS (polydimethylsiloxane)-based materials. It is shown that typical PBA motions could be successfully captured in the present simulation through the comparison of the computational results obtained in the linearly-elastic region with the actual motions of fabricated devices. Successive ex-vivo and in-vivo experiments through collaborations will verify the practical usability of the improved tool.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2010年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2011年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、医用生体工学・生体材料学

キーワード：再生医療移植技術・マイクロマシン・細胞シート・バルーンアクチュエータ

1. 研究開始当初の背景

本研究のコア技術である S^3 マイクロマシンは MEMS 技術等の微細加工技術により製作することから小さく (Small)、構造材料に PDMS (polydimethylsiloxane) 等の材料を用いていることから柔らかく (Soft)、圧力駆動等の採用により安全な (Safe) 特長を持っている。 S^3 マイクロマシンとして、現在バルーンアクチュエータ、特に PBA (Pneumatic Balloon Actuator の略) を研究代表者らは提案しており、特許を出願所有している。PBA は、片持ち梁構造等に配したマイクロバルーンの膨張時に発生する応力を曲げ動作に用いている。

一方、研究代表者の小西と連携研究者の大和と高橋は、網膜下部組織である網膜色素上皮 (以降 RPE と称す) の移植治療について研究を進めてきた。眼球内移植応用をはじめ、

研究代表者らは、さまざまな観点から S^3 マイクロマシンの技術改良を 8 年以上かけて進めてきていた。これまで実験的アプローチを重視して進めてきた S^3 マイクロマシンの研究開発に関し、今回の申請研究では、PBA を基本デバイスとした S^3 マイクロマシンの設計開発技術を系統化し、バイオメディカル分野の応用からの要請に応えるべく、その基盤技術を確立するという学術的な意義をもつ。従来は主として実験的アプローチによる研究開発が進められてきた。解析的アプローチを取り入れた PBA の設計開発に関しては世界的にも報告例が少なく、設計基盤技術の整備が進んでいない状況にあった。

さらに応用については、再生医療における培養細胞組織の移植技術を重点化ターゲットとし、実用化を進めていく上でも S^3 マイクロマシンの特徴を最大限活かすための設計開発基盤技術を確立することが求められていた。

2. 研究の目的

バイオメディカル応用にこれまで研究開発してきた S^3 マイクロマシンを基盤技術とし、解析と実験を併用して体系的な設計開発技術を確立することにより、再生医療分野のニーズを満たすマイクロマシンの実現を研究目的とする。再生医療の決定打の一つとして注目されている培養細胞組織 (細胞シート) 移植技術を臨床応用する際に不可欠となる移植ツールの実現を重点ターゲットとする。マイクロバルーンアクチュエータ (PBA)

を基本とする S^3 マイクロマシンの設計開発技術を系統化し、バイオメディカル分野の応用からの要請に応えるべく、その基盤技術を確立することを目指す。特に、PBA の設計開発基盤研究として、デバイスの作製技術・試行評価実験と数値解析技術との併用を基本とし、要求機能を実現する S^3 マイクロマシンの効率的な設計環境の構築を目的とする。

3. 研究の方法

研究期間を三つのフェーズに分けて研究を進め、研究目的の達成に取り組む。

第一フェーズでは、これまで実績を培ってきた眼球内移植治療用マイクロマシンの研究を土台に、ターゲットの選定、設計開発基盤技術研究を開始する。

第二フェーズでは、FS (試験研究)、設計対象の明確化、研究中の設計開発手法の適用、の研究内容をリンクさせて研究を進める。

第三フェーズでは、第二フェーズの成果を反映させて新規マイクロマシンツールを構成し、実験的に評価し成果検証を行う。

重視する PBA の設計開発基盤研究については、これまで応用を重視し実験研究的要素の強かった当該研究に対して、設計に関する基盤技術を充実させ、今後様々な要求仕様が出てきた際に十分に対応可能な基盤技術を確立することを目指す。設計開発技術の研究においては、解析技術と実験評価技術の連携が重要となる。本研究では、PDMS などの高分子材料の大変形を含めた複雑な動作モードに対応可能な解析技術の構築を開始する。実験評価に不可欠な S^3 マイクロマシンの製作、評価については研究代表者らの多くの実績を活用するとともに、本研究で開発を進める解析的なアプローチを検証するための実験的評価を推進し、より実用的なものとする。デバイス特性の実験的評価との連携を十分に有効活用し、解析モデルの妥当性を定性的・定量的に評価する。

4. 研究成果

連携研究機関との共同検討により、ターゲットとして医療寄与が大きく、課題としてもハードルが高い眼球内移植を選定し、研究を推進することにした。図 1 に眼球内移植デバイスの基本構成を示す。マイクロバルーンアクチュエータ (PBA) を複数配置し、平面構造と円筒構造の形態をとることができる。円筒内に細胞シートを格納し、眼球内に導入し

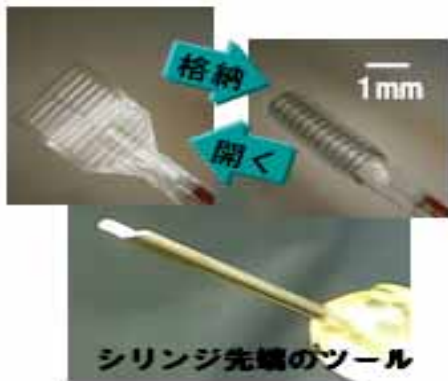


図1 マイクロバルーンアクチュエータ (PBA) により構成した眼球内移植デバイス。

た際に平面状態にもどし眼底への細胞シートを実現しようとするものである。

移植デバイスの設計には、要素構造となる PBA の特性を把握し、設計に用いることが重要となる。眼球内という狭小空間における動作が求められるため (収納時サイズのダウンサイジング) バルーンの膨張による占有体積の変化についても把握し、極力小さくすることが重要となる。PBA に関する設計開発基盤研究に関して以下成果を述べる。

(1) 物性値評価

実デバイスに用いる PDMS 薄膜の物性値評価のための実験系 (図2) を構築した。構築に際して、高精度レーザ変位計を導入した。特に、レーザ変位計による変位量測定の精度を高めるため、試験片作製方法に改良を重ね、データ間のばらつきを抑えた。こうして実験的に推定されたヤング率を PBA の変形動作解析に組み込み、実デバイスの動作特性を予測するフレームワークとした。解析に関しては、解析用ワークステーション、解析用ソフトウェアを導入した。

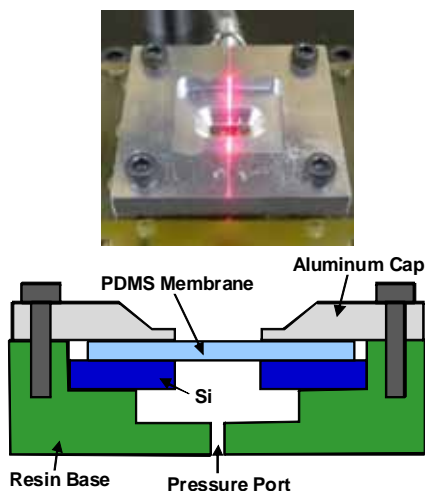


図2 PDMS 薄膜の物性値評価実験。レーザ変位計による変位測定(上)、試料固定部の模式図(下)。

(2) 解析

・FEM 解析、実験結果との比較

商用の有限要素解析ソフト (COMSOL Multiphysics 3.5) を用いた PBA の動作解析を行った。PDMS 薄膜は超弾性体とし、構成則には Neo-Hookean モデルを用いた。デバイスの左端部を固定境界とし、印加圧力をバルーン部・流路部壁面における境界条件として与えることで、カンチレバー型 PBA の動作解析を行った。

本解析により典型的な PBA の動作モードを微小変形領域においては定性的に再現できることがわかった。さらに、狭小空間での曲げ動作を実現する観点から、分割バルーン型 PBA を提案し、その動作解析を行った (図3)。

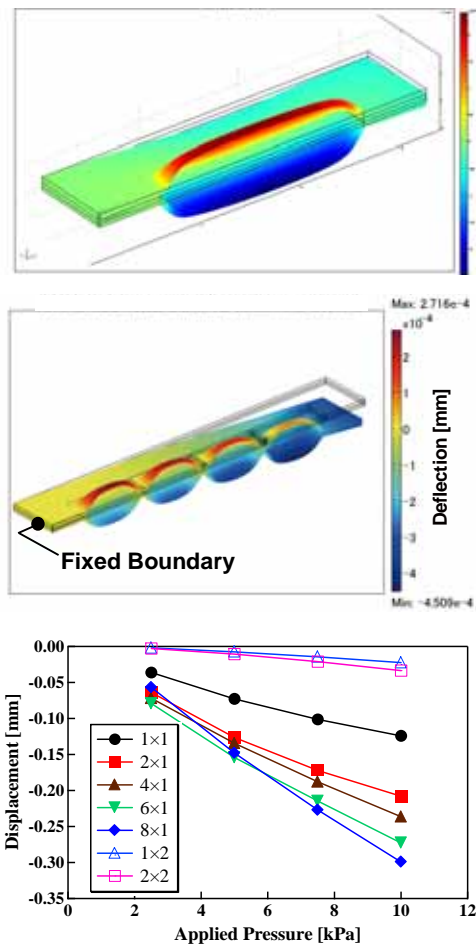


図3 PBA の動作解析。単一バルーン型 PBA (上) 分割バルーン型 PBA (中(4×1)、下)。

なお、本解析においてバルーン部の総面積は 8 mm × 1 mm で一定、長手方向、横断方向の分割数をそれぞれ m 、 n とし、分割パターンを $m \times n$ と表すものとする。各分割バルーンは微細流路を介して結合している。本解析においても下方への曲げ動作 (図4 右) を捉えていることがわかる。同一の印

加圧力に対する変位量を増大させる観点から単一バルーン構造 (1 × 1) との比較を行うと、横断方向への分割は逆効果であるのに対し、長手方向への分割は有効に作用し、例えば印加圧力 10 kPa のもとでは、(m, n) = (4, 1), (8, 1) の場合にそれぞれ 2 倍, 2.5 倍程度に変位が増加することがわかる (図 3 下)。直列に結合された各バルーン部の膨張により生じる曲げモーメントの総和が増加することにより変位の上昇が得られたものと考えられる。

分割バルーン型 PBA (図 4 右) を試作し、その変形動作を実験的に評価した。膨張バルーンサイズの比較 (図 5) から、分割構造を用いることで、眼球移植デバイスなどに適した狭小空間でのコンパクトな曲げ動作を得られることが示された。現状では、解析結果との定性的な一致は得られているものの、定量的な差は大きく、解析的な観点からは今後さらに検討を進める必要がある。

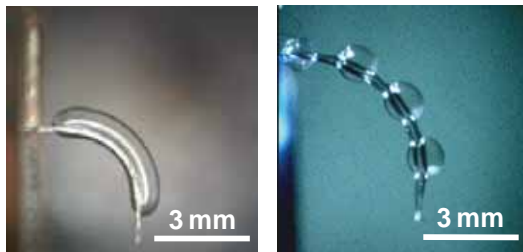


図 4 評価実験用 PBA デバイス。単一バルーン型 PBA (左)、分割バルーン型 PBA (右)。

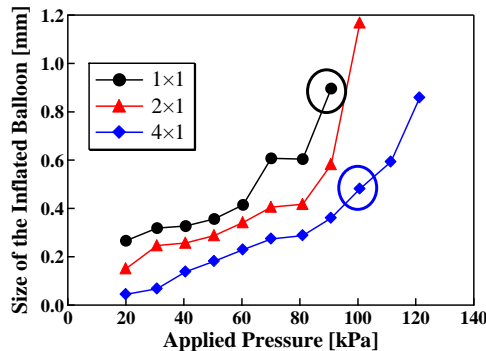


図 5 膨張バルーンサイズの比較

・解析手法、簡易物理モデルの検討

微小変形領域のみならず、幾何学的非線形を伴う屈曲動作までを解析的に扱うための解析手法の開発に向けた検討を開始した。

本研究成果は、PBA の屈曲動作特性を変形量に応じて階層化し、各領域をつなげる包括的な解析フレームワークを構築するためのマイルストーンとして位置づけられる。今後、様々な要求仕様に応じた PBA の設計開発をさらに加速するため、柔軟度の高い実用的な解析モデルの開発をさらに推進していく予

定である。以上、バイオメディカル応用にこれまで研究開発してきた S³ マイクロマシンを基盤技術とし、再生医療における眼球内移植デバイスを重要例題に、解析と実験を併用して体系的な設計開発技術を確立することにより、再生医療分野のニーズを満たすマイクロマシンの実現に貢献する研究の推進を行うことができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

著者名: T. Kobayashi, K. Shimizu and S. Konishi、論文表題: Investigation of Denaturation of Hydrophobic Perfluoropolymer Surfaces and Their Applications for Micropatterns on Biochip、雑誌名: IEEE/ASME Journal of Microelectromechanical Systems、査読: 有 巻: vol.21、発行年: 2012、ページ: 62-67

著者名: T. Kobayashi, K. Shimizu, Y. Kaizuma and S. Konishi、論文表題: Formation of Superhydrophobic / Superhydrophilic Patterns by Combination of Nanostructure-Imprinted Perfluoropolymer and Nanostructured Silicon Oxide for Biological Droplet Generation、雑誌名: Applied Physics Letters、査読: 有 巻: vol.98、発行年: 2011、ページ: 123706

著者名: T. Kobayashi, K. Shimizu, Y. Kaizuma and S. Konishi、論文表題: Novel Combination of Hydrophilic/Hydrophobic Surface for Large Wettability Difference and its Application to Liquid Manipulation、雑誌名: Lab on a Chip、査読: 有 巻: Vol. 11、発行年: 2011、ページ: 639-644

著者名: 小西 聡, 堀江 寿彰, 来見 良誠, 谷 徹、論文表題: 吸着固定機構による生体と診断・治療用デバイスとの相対位置確保に関する研究、雑誌名: JJSCAS 日本コンピュータ外科学会誌、査読: 有、巻: Vol.11、発行年: 2009、ページ: 59-64

著者名: T. Kobayashi and S. Konishi、論文表題: Surface Adhesion Control of Patterned Perfluoro Polymer for Release Technology in the μ TAS Fabrication Process、雑誌名: 電気学会論文誌 E、査読: 有、巻: vol.129、発行年: 2009、ページ: 205-209

[学会発表] (計 7 件)

発表者名: K. Morimoto, A. Utsumi and S. Konishi、発表表題: A DESIGN OF LONGITUDINALLY-DIVIDED

BALLOON STRUCTURE IN PDMS PNEUMATIC BALLOON ACTUATOR BASED ON FEM SIMULATIONS、学会名等：The 16th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers'11)、発表年月日：2011年6月8日、発表場所：China,(Beijing)
発表者名：森本 賢一 那須 健一 小西 聡、発表標題：PDMS製圧力駆動バルーンアクチュエータの変形動作解析、学会名等：第27回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム、発表年月日：2010年10月15日、発表場所：くにびきメッセ（島根県）
発表者名：K. Morimoto, K. Nasu, and S. Konishi、発表標題：Numerical Simulation of Bending Motions of Pneumatic Balloon Actuators、学会名等：APCOT2010、発表年月日：2010年7月8日、発表場所：Western Australia (Perth)
発表者名：M. Tokida, T. Obara, M. Takahashi, M. Yamato, S. Konishi、発表標題：INTEGRATION OF CELL SHEET SUCKING AND TACTILE SENSING FUNCTIONS
TO RETINAL PIGMENT EPITHELIUM TRANSPLANTATION TOOL、学会名等：Proc. Of.23rd IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS'10)、発表年月日：2010年1月28日、発表場所：China (Hong Kong)
発表者名：T. Kobayashi and S. Konishi、発表標題：NANOLITER SCALE DROPLET EXTRACTION IN COMBINATION OF DEFORMABLE WALL AND SUPER HYDROPHOBIC PATTERN IN CHANNEL、学会名等：Proc. Of.23rd IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS'10)、発表年月日：2010年1月28日、発表場所：China (Hong Kong)
発表者名：S. Konishi、発表標題：Advanced medical tools based on micromachine or MEMS technology、学会名等：JUNBA2010、発表年月日：2010年1月12日、発表場所：USA (San Francisco)
発表者名：S. Konishi, S. Sawano, N. Fujiwara, Y. Kurumi, and T. Tani、発表標題：Outer Shell Actuator Driving Central Bending Shaft by Balloon Arrays Circumferentially-Arranged Inside of Shell、学会名等：The 15th

International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers'09)、発表年月日：2009年6月22日、発表場所：Colorado (米国)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小西 聡 (KONISHI SATOSHI)
立命館大学・理工学部・教授
研究者番号：50288627

(2) 研究分担者

森本 賢一 (MORIMOTO KENICHI)
立命館大学・理工学部・助教
研究者番号：90435777
(平成21年度～22年度)

小林 大造 (KOBAYASHI TAIZO)
立命館大学・立命館グローバル・イノベーション研究機構・ポストドクトラルフェロー
研究者番号：20557433
(平成22年度)

(3) 連携研究者

大和 雅之 (YAMATO MASAYUKI)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：40267117

高橋 政代 (TAKAHASHI MASAYO)
独立行政法人理化学研究所・発生再生科学総合研究センター・チームリーダー
研究者番号：80252443