

**京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書**

2019年 5月 13日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 工学研究科マイクロエンジニアリング専攻

職 名 助教

氏 名 平 井 義 和

助 成 の 種 類	<b>平成30年度 ・ 研究活動推進助成</b>			
申請時の科研費 研究 課 題 名	概日リズムをMEMS技術で模倣した革新的「ボディ・オン・チップ」の開発			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容				
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名)			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) Jiaxu Wu <i>et al.</i> , IEEJ Trans. SM, Vol. 139-E, No. 7 (2019), accepted Yusuke Tsuji <i>et al.</i> , IEEE-NEMS 2019, Bangkok, Thailand (Apr., 2019), pp.409-411 Yusuke Tsuji <i>et al.</i> , 2018 MRS Fall Meeting, Boston, MA (Nov., 2018), BM05.06.03			
成 果 の 概 要	<b>研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、 添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)</b>			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円		
	使用した助成金額	1,000,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		消耗品費	30,979	
		旅費	4,280	
		その他(修繕費)	82,004	
		旅費(19年度使用)	400,000	
		学会参加(19年度使用)	81,000	
施設利用料(19年度使用)		293,737		
論文掲載料(19年度使用)	108,000			
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 助成金の利用に関して、次年度に本研究に関連する国際会議での研究発表、また本年度末に投稿した論文の掲載料など、年度を超えての使用をお認め頂いているところは非常に有難かったです。自由な発想に基づくボトムアップの研究費として今後も本研究助成制度を継続いただけますよう、強く希望いたします。			

# 研究成果の概要／平井 義和

## 1. 研究の背景

マイクロ流体デバイス内で細胞培養を行いヒト体内の生理学的環境を模倣する「臓器チップ (Microphysiological Systems: MPS)」に関する研究が近年世界中で盛になっている。こうしたマイクロ流体デバイスを用いた実験系では、培養細胞周辺をセンサやアクチュエータを使って制御し、ヒト体内を模倣した微小環境を作り出すことが求められている。特にデバイス内に異種臓器の細胞組織とマイクロポンプを搭載したMPSは、従来の細胞培養プレートをを用いた実験系で不可能であった薬剤や代謝物を含む培養液の循環・灌流による「臓器間相互作用」を模倣できる優位性がある。

本研究では、MPSでヒトの体内循環をより正確に再現して生物学サイクル「生体リズム」を付与するため、デバイス内の流れ場・圧力場の時間変動を計測・制御する「イオン液体型圧力センサ」の開発と作製した圧力センサの性能評価を行った。本研究のイオン液体型圧力センサは、シリコン樹脂であるPolydimethylsiloxane (PDMS) で作製したマイクロ流体デバイスへシームレスに集積可能であり、ソフトリソグラフィと呼ばれる成形加工と接合で作製された3層のPDMS構造である (図1)。その計測原理は、上下のマイクロ流路間に圧力差が生じると柔軟なPDMS薄膜が変形し、イオン液体流路の断面積が変化するため、この断面積変化によるイオン液体流路の電気抵抗値変化を計測して圧力の変化を求める。本研究では、ヒト体内を模倣するために必要なセンサ性能を得るために、イオン液体流路を成形加工するマイクロモールドの断面形状を3次元微細加工する方法も開発した。

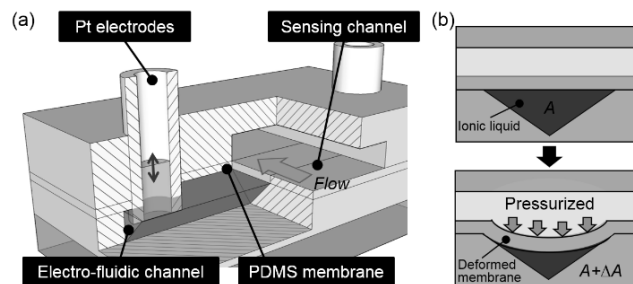


Fig. 1. Schematic illustration of the IL-based pressure sensor embedded in PDMS microfluidic device.

## 2. 圧力センサの作製

イオン液体流路の断面形状 (矩形・半円・三角形) に依存するセンサ出力特性を、まず有限要素解析で見積もった。本解析において印可圧力によるPDMSの「応カーひずみ」関係は非線形であるため、超弾性体モデルを用いて非線形性を考慮した。解析したイオン液体流路のモデル寸法は、幅400  $\mu\text{m}$ 、高さ25  $\mu\text{m}$ 、PDMS薄膜の寸法は幅400  $\mu\text{m}$ 、厚さ20  $\mu\text{m}$ 、長さ200  $\mu\text{m}$ とした。またイオン液体には、1-ethyl-3-methylimidazolium dicyanamide ( $\sigma = 2.7 \text{ S/m}$ ) を用いた。解析の結果、三角形断面を有するセンサが最も高感度であり、次いで半円形、矩形の順となった。

設計したイオン液体流路のマイクロモールドの作製は、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った。本加工法は、濃淡のあるマスクパターンと小型ミラーデバイスのDMD (Digital Micromirror Device) を用いてレジスト表面における紫外線露光量の分布を形成して感光性樹脂 (レジスト) の3次元形状を得る。一方、設計通りのレジスト製マイクロモールドを作製するためには、256階調のグレースケールマスクパターンや現像時間など、種々の加工パラメータをなど調整する必要があった。そこで本研究では、モールド形状を入力すると、設計寸法との加工誤差が最も小さくなる最適なプロセス条件を決定する独自のシミュレータで求めたプロセス条件で作製した。作製したマイクロモールドの断面形状を測定した結果、測定結果と目標形状との平均二乗誤差の平方根は、半円形のマイクロモールドは1.436  $\mu\text{m}$ 、三角形のマイクロモールドは1.231  $\mu\text{m}$ であり、目標形状を精度良く作製できた。これらのマイクロモールドを用いて、PDMSの成形加工とアライメント接合により、圧力センサを作製した。

### 3. 圧力センサの評価

図2に示した評価装置を用いて0~20 kPaの一定圧力を印加し、イオン液体流路における電気抵抗値の変化をLCRメータで測定した。センサ出力の測定結果と解析結果を図3に示す。グラフの縦軸は、0 kPaの測定値に対する電気抵抗値変化の割合を表す。これらの断面形状に依存した感度の傾向は、前述した解析結果と同様の傾向を示しており、提案手法によるセンサ性能の向上を達成した。

次にマイクロ流体デバイス内でヒト体内を模倣する際に必要となる圧力変動（動的応答）に対するセンサの応答性を評価した。ここでは三角形断面の圧力センサに、中心6 kPa、振幅4 kPaの正弦波を印加して測定した。図4に示す通り、本実験の三角形断面を有するセンサ構造と圧力範囲では、周波数に対して良好な応答性を示した。以上の結果から、イオン液体流路用のマイクロモールドの断面形状を3次元微細加工によって制御する方法の有用性を確認した。

### 4. まとめと今後の展望

本研究では、マイクロ流体デバイス内の流れ場・圧力場の時間変動を計測・制御するイオン液体型圧力センサの基本性能を明らかにした。センサ性能向上のために、グレースケールリソグラフィを使った3次元微細加工技術と数値解析法で圧力センサの構造を精密に設計・加工した。作製した圧力センサの出力特性を測定するとともに、MPSで体内環境を再現するためには必須である「圧力の時間変化（動的圧力）に対するセンサの応答性能」などを明らかにした。この圧力センサを実装する新しいBoCの特徴は、わずか数cm角の小さな領域に、デバイス内の培養液の流れを制御するセンサやポンプ・バルブの機構がコンパクトかつシームレスに集積される点である。これらの各流体制御機能を使ってデバイス内の微小環境を制御することで生体リズムを高度に模倣し、多臓器疾患の解明研究に向けた新規のアプローチや創薬基盤技術の構築へとつなげたい。

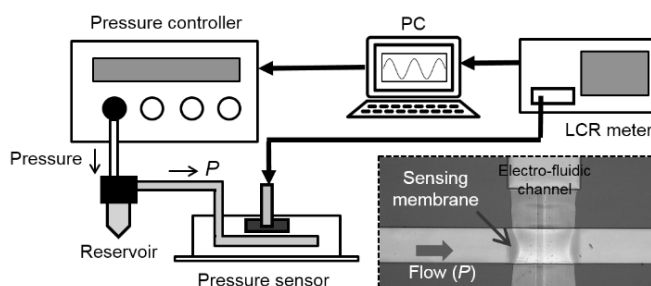


Fig. 2. Experimental setup for the pressure measurement. Inset is a closed-up view of the optical image of sensing membrane.

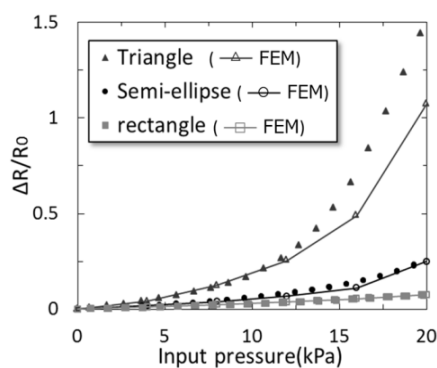


Fig. 3. Comparison of the sensor response for different cross-section channels.

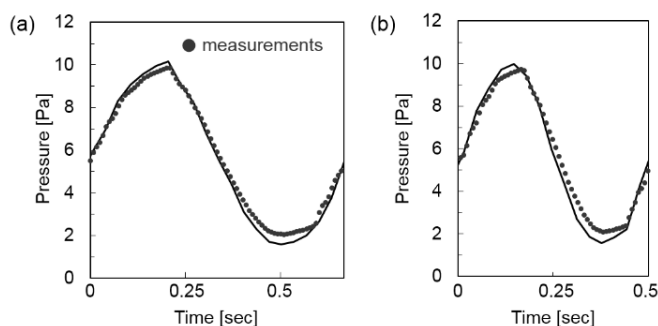


Fig. 4. Responses of the pressure sensor with triangular cross-section channels to dynamic pressure. (a) 1.5 Hz and (b) 2.0 Hz, respectively.