

論 文 要 旨

2025 年 3 月 11 日

※報告番号	甲第 365 号	氏 名	西方 洸太郎
主論文題名 模擬微小重力下における灌流培養が可能な血管 Organ-on-a-chip の実現			
内容の要旨 宇宙空間，特に微小重力環境は，筋萎縮や骨量の減少，心血管系の変化等の影響を人体に与える．これらの影響は，長期間の有人宇宙探査ミッションにおける宇宙飛行士の健康リスクを増加させるだけでなく，宇宙旅行を今後普及させるうえで大きな障害となる．微小重力環境が人体に与える影響のメカニズムを理解するために，国際宇宙ステーション(ISS)上での細胞培養・小動物実験，宇宙飛行士の身体変化のモニタリングが行われてきた．しかし，ISS における細胞培養実験は，輸送コストや実験機会の少なさから，限られた回数しか行えない．そこで，地球上で微小重力環境を模擬し，細胞の振る舞いを研究する方法として，3D クリノスタットを用いた細胞培養実験が有効な代替方法として実施されている．3D クリノスタットは，2 軸のジンバル機構を用いて培養試料に加わる重力を分散させるように回転運動する装置である．多くの 3D クリノスタットは模擬微小重力以外の培養条件を維持するために，CO₂インキュベータを要するため，耐湿性が求められ，製作コストは極めて高い．加えて，3D クリノスタット下で実施されてきた細胞培養の多くは静置かつ 2 次元培養であり，微小重力が生体に対して与える長期的な影響を正確に再現するのは困難である．宇宙空間の生体への影響を多方面から時間をかけて調べるためには，模擬微小重力下での 3 次元組織の灌流培養を現実的なコストで実現できるようにすることが求められる． 本研究では，On-Chip-CO₂ Incubation システム(以下 OCI システム)と点字デバイスを用いたマイクロポンプを有した血管 Organ-on-a-chip を開発し，ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いた毛細血管網の灌流培養を通して，その培養安定性と血管新生やリモデリングの過程を評価した．また，血管 Organ-on-a-chip を 3D クリノスタットに統合することで，模擬微小重力環境が血管網の形態，遺伝子発現量に与える影響を調べた． 本論文は，以下の 5 章で構成される． 第 1 章では，本研究の背景，目的についておよび，本論文の構成について述べた． 第 2 章「逆流や脈動のない点字マイクロ流体駆動の実現」では，点字セルを利用したマイクロポンプの欠点である脈動や逆流を抑制することを目指し，点字セルを駆動するバイモルフアクチュエータに印加する電圧をアナログ電圧波形にすることに加え，点字ピンの変位による流路体積の変化量が一定となるような印加電圧波形(定流量波形)を採用することで，脈動の大幅な抑制を達成した．また，3 つの点字ピンから構成される点字ポンプ(3 ピンポンプ)では，脈動のある流れが 76%減少し，逆流が 63%減少した．加えて 3 ピンポンプを 2 つ並列に配置し，各ポンプの駆動を半周期ずらして駆動させる方式(6 ピンポンプ)をとることで逆流の完全な排除を達成した．			

※印欄記入不要

論 文 要 旨

2025 年 3 月 11 日

※ 報告番号	第 号	氏 名	西方 洸太郎
内容の要旨 第 3 章「長期間の培養が可能な血管 Organ-on-a-Chip の実現」では、オンチップで培養雰囲気を持続することができる On-Chip CO₂ incubation システムと、点字マイクロ灌流系を取り入れた血管 Organ-on-a-Chip を開発し、長期間の安定した灌流培養を可能にし、血管網の形成過程である脈管新生、血管新生、リモデリングを観察可能にした。また、セマンティックセグメンテーション、数値流体解析、ネットワーク分析を取り入れることで、毛細血管網のリモデリング過程の最適化が、WSS で重み付けしたネットワークの媒介中心性の減少と、流量で重み付けしたネットワークの次数中心性の増加によって説明できることが示された。この結果は、管腔形成過程をネットワーク最適化の観点から説明できる可能性を示しており、血管網の発生過程の理解に実用的なアプローチである。 第 4 章「模擬微小重力環境下における血管網培養」では、3D クリノスタット部品の大部分を 3D プリンタによって製作し、マイクロコントローラ、ステッピングモータ等の電装部品を容易に購入できる市販品のものにするすることで、量産化が容易かつ低コストで製作可能な 3D クリノスタットを開発した。この 3D クリノスタットは市販品と同様 10⁻³オーダーの微小重力を再現可能であり、加えて、第 2 章にて開発した点字マイクロポンプを用いることで、模擬微小重力環境でも 1G 環境と同等の灌流性能で培養を行えることを示した。 また、第 3 章で開発した血管 Organ-on-a-Chip を利用することで、模擬微小重力環境下で高度な 3 次元組織の灌流培養を実現した。培養初期の毛細血管網は模擬微小重力環境によって血管形成とそれにかかわる酵素である一酸化窒素合成酵素(eNOS)発現量が促進した。また、模擬微小重力環境が成熟した毛細血管網の形成過程に影響を及ぼすかの調査をした結果、模擬微小重力環境下では培養チャンバを通過する流量を増加させた際に崩壊した毛細血管網が再形成されないことがわかった。加えて、宇宙飛行における体液シフトを再現するために、1G 環境下で培養した血管網を模擬微小重力環境に移し、流量を増加させて培養を継続したところ、アポトーシスや老化現象に関連した活性酸素種(ROS)の生産量が増加し、管腔網の形態が崩れる傾向が得られた。この結果は、宇宙飛行時における網膜血管の減少と酷似しており、宇宙環境が生体に与える現象を模擬することができた可能性がある。 第 5 章ではこれまでに述べた 4 章を総括している。本論文にて開発した培養系が将来的に模擬微小重力下細胞培養にとってのスタンダードになれば、ISS 上で実験を行うより低コストかつ、多くの研究者に実験機会を提供でき、宇宙医学研究の活発化に貢献できる可能性がある。			