



京機短信

KEIKI short letter

No.402 2025.3.5

京機会(京都大学機械系同窓会)

tel. & fax. 075-383-3713

E-Mail: jimukyoku@keikikai.jp

URL: <http://www.keikikai.jp>

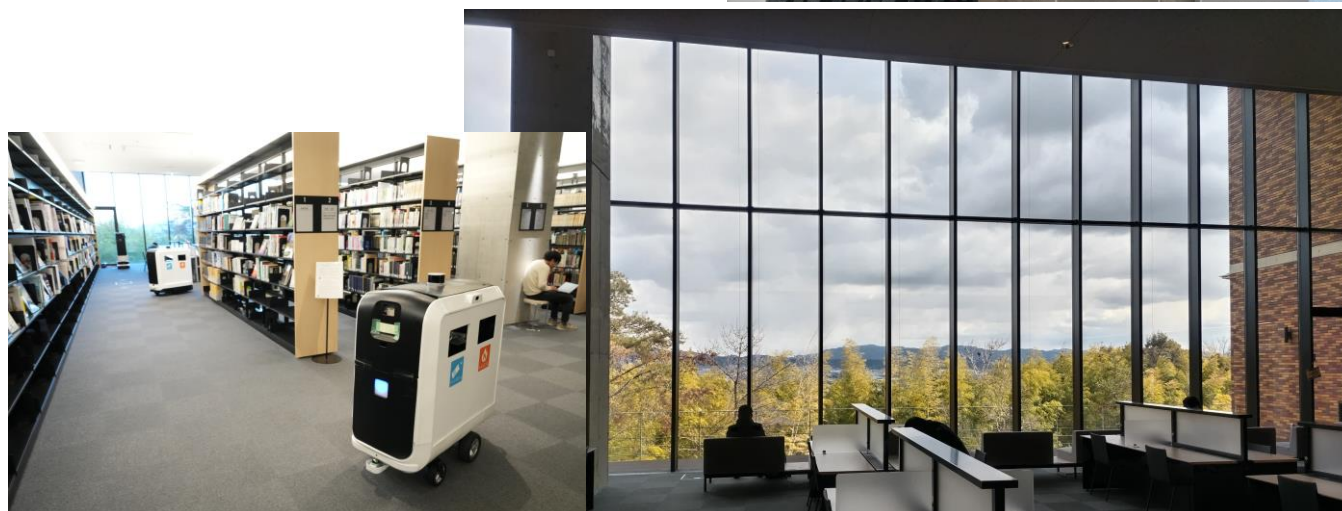
編集責任者 京機短信編集委員会

目次

- ・ 京都大学機械工学系教室125周年記念基金：ご報告……鈴木基史 (p.2)
- ・ マイクロ流体デバイスが切り拓く、次世代計測技術と新たな可能性……平井義和 (pp.3-12)
- ・ 昭和50年入学、昭和54年卒業の同期会を開催しました……坂口保彦 (p.13)

2020年に桂キャンパスBクラスターに開館した桂図書館の写真を集めました。

壁面の延長線上に京都タワーが見えます。銘板のロゴは、京都大学所蔵の国宝「今昔物語（鈴鹿本）」から集字してデザインされたものです。館内では桂の庭と命名された研究紹介や時期によっては三菱電機ロボットの実証実験が行われています。図書閲覧室からはガラスウォール越しに京都市街が一望できます。地下書庫には皆さんの卒論や修論が収められています。図書館見学会等の寄附特典のある桂図書館基金もあります。詳しくは京都大学桂図書館のホームページをご覧ください。



京都大学機械工学系教室 125 周年記念基金：ご報告

鈴木基史 (S61/1986卒)

令和 4 年に京都大学機械系工学教室創設 125 周年を記念して設立しました「京都大学機械工学系教室 125 周年記念基金」に対して、令和 7 年 2 月 26 日現在、のべ 257 名の皆様から 11,435,000 円のご寄附をいただきました。寄附者の多くが京機会の会員でいらっしゃいますので、京機短信の紙面をお借りして現状のご報告させていただくとともに、篤く御礼申し上げる次第です。

機械系工学教室では、国際的に活躍する若手研究者の重点的な育成を目的として、工学研究科 機械理工学専攻、マイクロエンジニアリング専攻に所属する助教、およびエネルギー科学研究科 エネルギー変換科学専攻、情報学研究科 情報学専攻システム科学コースの機械系関連研究室に所属する助教に対して、1 年程度の長期海外研修(在外研究)を行うための研究活動費を支援する制度を定めました。機械工学の将来をになう若手研究者・女性研究者の育成に本基金を有効に活用させていただきます。

なお本基金は、令和 7 年(2025 年)3 月 31 日をもって募集を終了いたします。残り 1 ヶ月足らずの期間ではありますが、寄附をご希望の方は、京都大学機械工学系教室 125 周年記念基金運営委員会 (mech125th@t.kyoto-u.ac.jp) までご連絡ください。専用の振り込み用紙をお送りします。(寄附には専用の振替用紙をご利用ください。京大基金のホームページやご自身の銀行口座等から振り込まれますと、寄附金が京都大学機械工学系教室 125 周年記念基金に届きません。)

京都大学機械工学系教室 125 周年記念基金運営委員会

運営委員代表

鈴木基史 (075-383-3695, m-snki@me.kyoto-u.ac.jp)

松原 厚 (075-383-3675, matsubara@prec.kyoto-u.ac.jp)

蓮尾昌裕 (075-383-3644, hasuo.masahiro.6u@kyoto-u.ac.jp)

西脇眞二 (075-383-3598, shinji@prec.kyoto-u.ac.jp)

series 研究最前線 (22)

マイクロ流体デバイスが切り拓く、次世代計測技術と新たな可能性

平井義和 (H14 /2002 卒)



「マイクロ流体デバイスには、自由なクリエイションで異分野とつながり、新しいものを生み出す／知ることができる確かな技術力があるのか？」

1. はじめに

私の機能創成デバイス工学研究室（平井研究室）は、2021年9月に機械理工学専攻で新しくスタートしました。私は学部の卒業研究から博士号取得まで、リソグラフィ技術と呼ばれる光（紫外線・X線）を用いた加工技術を専門としてきました。この技術を駆使し、ナノ・マイクロメートル精度で高分子材料の立体構造を形成する3次元微細加工技術の研究に従事してきました（図1参照）。そこでは、加工装置の開発・製品化[1]をはじめ、所望の立体構造を形成するための加工条件のパラメータ最適化法[2]、さらには粗視化分子動力学シミュレーションによる高分子材料の物性[3]に関する研究を進めてきました。

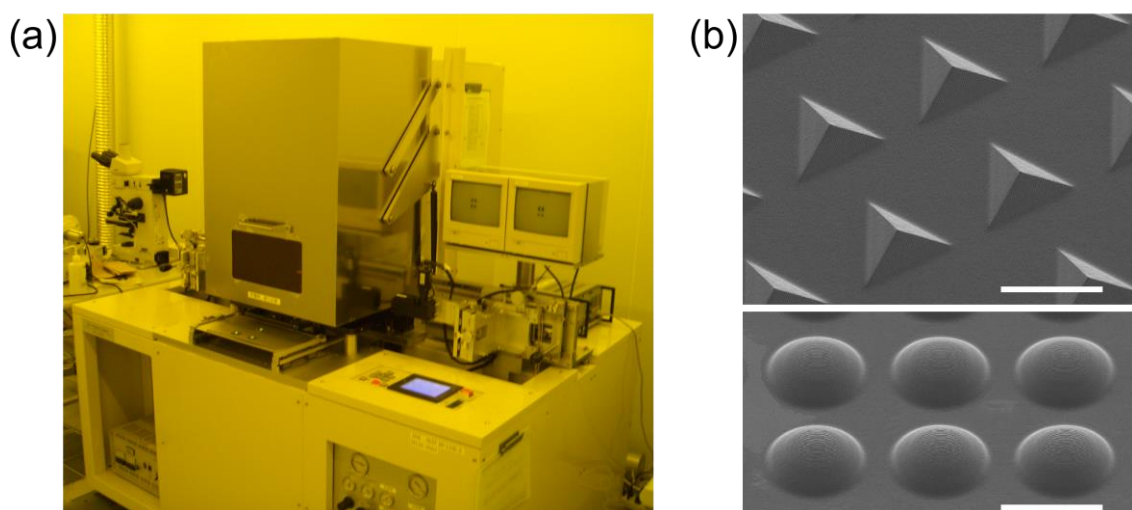


図1 (a) 桂キャンパス C3 棟の機械系共通クリーンルーム (cB1N03) に設置されている感光性樹脂（フォトレジスト）の立体構造を作製するための紫外線リソグラフィ装置。
(b) 三角錐とマイクロレンズ形状の立体構造の加工例。スケールバーは 50 μm 。

現在は、半導体製造技術を基盤としたシリコンや高分子材料の微細加工技術を活用し、センサ・アクチュエータ、マイクロ流体デバイスなどのナノ・マイクロデバイスの設計・作製に関わる基礎研究および応用研究を行っています。研究室の1つの特徴は、独自の技術を打ち出しそれを発展させつつ、機械工学の基礎と工学系技術の粋を結集するとともに、生物学・薬学・医学分野の研究者との出口を見据えた異分野融合研究と国際連携研究も積極的に推進しています。

本稿では、現在研究室で進めている研究トピックスの中から、「マイクロ流体デバイス」をキーワードとする3つの研究テーマを紹介します。マイクロ流体デバイスは、幅や深さが1 mm以下の流路を利用して液体や気体を制御・操作する技術であり、その応用は多岐にわたります。私たちの研究が切り拓く次世代計測技術の可能性について、ご紹介したいと思います。

2. ヒト生体模倣システム「ボディ・オン・チップ」

薬剤スクリーニングの新たなアプローチとして「組織チップ」が注目を集めています。これは、マイクロ流体デバイスを活用してヒトの臓器機能や生理的な仕組みを生体外で再現する新しい技術であり、世界中の研究機関がしのぎを削って開発に取り組んでいます。ヒト由来の細胞をデバイス内で培養し、その周辺的环境を精密に制御できることから、動物実験の限界や臨床試験の不確実性を補完し、創薬や毒性試験、さらには疾患機序の解明などにおいて重要な役割を果たすと期待されています。

私たちの研究グループでは、本学の物質-細胞統合システム拠点の亀井謙一郎准教授（現・ニューヨーク大学アブダビ校）らと連携し、ヒト体内の臓器間相互作用を再現する「ボディ・オン・チップ」を開発しました（図2参照）。このデバイスは上下二層構造を有し、上層にはヒト由来の臓器細胞を培養するためのチャンバ（部屋）と、それらを連結するマイクロ流路を配置し、下層には圧縮空気で駆動するペリスタ型マイクロポンプを組み込んでいます。このシンプルな構造を実現できた背景には、長年にわたって磨き上げてきた独自の3次元微細加工技術があります。本研究の成果は、電気学会・第73回電気学術振興賞 論文賞（2017年）や日本機械学会・関西支部賞 研究賞（2024年）などを受賞し、その有用性が高く評価されました。

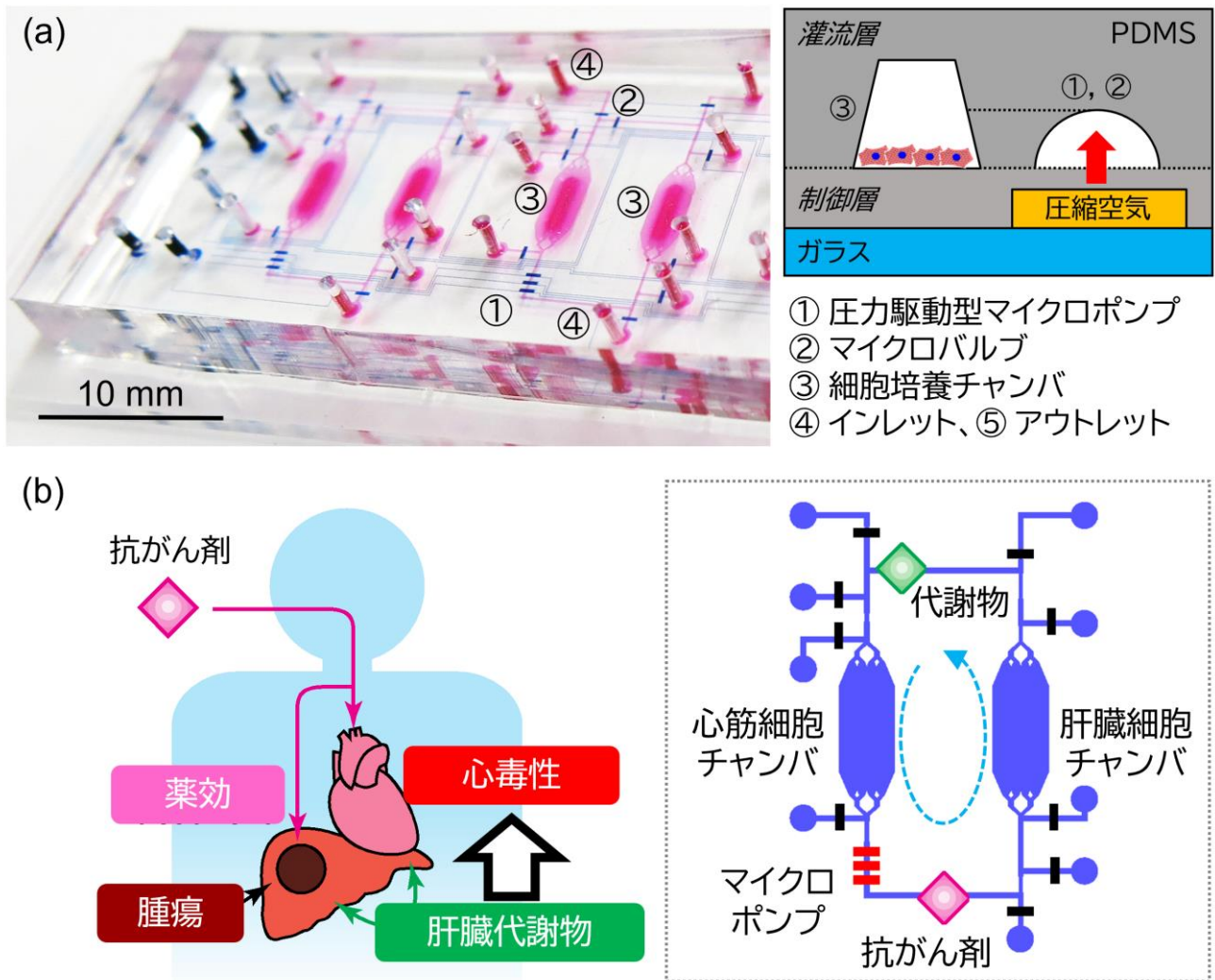


図2 (a) ボディ・オン・チップの写真とデバイス構造の概要（断面図）。(b) 「心臓－肝臓」連結モデルによって抗がん剤の肝臓代謝物の心筋細胞へのダメージを再現した実証実験の概要

このボディ・オン・チップを用いた最初の実証実験として「心臓－肝臓」連結モデルを構築し、抗がん剤であるドキソルビシンの毒性試験を実施しました[4]。ヒト由来の心筋細胞と肝がん細胞をデバイス内に培養し、マイクロポンプを用いて抗がん剤を循環させた結果、肝細胞が代謝物であるドキシルビシノールを分泌し、それが心筋細胞に毒性を示すことを確認しました。これは、従来のウェルプレートを使った試験では観察できなかった臓器間の相互作用を再現するものであり、ボディ・オン・チップが薬剤の副作用の検出に有効であることを示す成果となりました。

次に、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の発症メカニズムを解明するため、「小腸－肝臓」連結モデルを構築しました[5]。NAFLDは、肝硬変や肝がんへ

と進行するリスクが高い慢性肝疾患ですが、その発症過程は完全には解明されていません。そこで、小腸細胞と肝細胞をデバイス内で培養し、遊離脂肪酸を投与することでNAFLDの発症過程を再現しました。その結果、小腸および肝細胞内で脂肪酸の蓄積が確認され、NAFLDの初期段階および進行段階に相当する細胞状態を再現に成功しました。さらにこの実験結果では、小腸・肝臓細胞ともに細胞死誘導への抵抗性が向上したことを確認しました。これはウェルプレートを使った実験系とは異なる結果であり、ボディ・オン・チップの実験系では、小腸・肝臓細胞が私たちの生体により近い機能を発現している新しい知見を得ることができました。

これらの研究成果を基盤として、現在はボディ・オン・チップ内の細胞の状態や機能を非侵襲的にリアルタイムで計測するためのセンサ技術の集積化に取り組んでいます。従来、臓器細胞間の相互作用の可視化には蛍光免疫染色による細胞工学的イメージング一般的に用いられていますが、ボディ・オン・チップにセンサを組み込むことで、例えば心筋細胞の長時間にわたる電気的活動を計測し、不整脈のリスク評価をその場で行うことが可能になります。この技術発展により、薬剤スクリーニングの自動化や高効率化が期待され、ボディ・オン・チップは次世代の創薬・医療分野における計測技術としての役割を担うことができると考えています。

3. 蛍光ナノダイヤモンドの粒子塊による高感度温度マッピング技術

ダイヤモンド窒素-空孔中心（NV中心）は、ダイヤモンド格子中に存在する格子欠陥であり、窒素原子とそれに隣接する空孔によって構成されています。このNV中心を有する蛍光ナノダイヤモンドは、室温で機能する量子センサとして注目されており、細胞や電子デバイスの温度、磁場、化学環境の変化を高感度に計測できる新しい技術として研究が進められています。しかし、蛍光ナノダイヤモンドのゼロフォノン線（ZPL）の温度依存性を用いた温度計測では、個々の蛍光ナノダイヤモンドのセンサ素子としての感度が低いため、温度変化を正確に捉えることが難しいという課題があります。さらに、同じ粒径の蛍光ナノダイヤモンドであっても特性にばらつきが生じるため、多点での温度マッピング計測を行う際の精度が大きく低下することも問題となっていました。

そこで私たちは、機械理工学専攻の四竈泰一准教授らと連携し、蛍光ナノダイ

ヤモンドの粒子塊を基板上に配列し、アンサンブル計測による蛍光強度の増強によってSN比（Signal-to-Noise）の向上を図るとともに、計測点ごとのばらつきを抑え、校正作業を不要とする温度マッピング技術を開発しました[6]。この技術のポイントは、温度センサの素子として機能する直径10 μm 程度の蛍光ナノダイヤモンドの粒子塊を配列するために、シリコンの1種であるポリジメチルシロキサン（PDMS）を成形加工したマイクロ流体デバイスをテンプレートとして活用する点にあります。PDMSが持つガス透過性と柔軟性を利用することで、ターゲット基板上に粒子塊を少量の蛍光ナノダイヤモンド懸濁液から一括形成できる方法を確立しました（図3参照）。

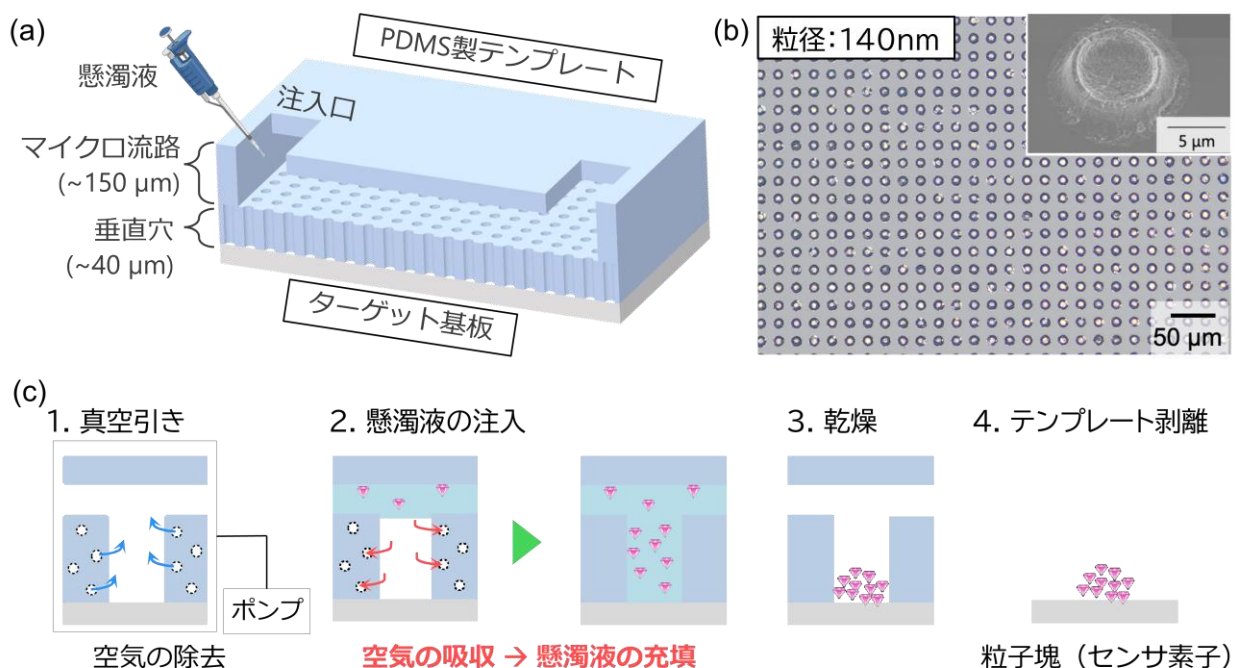


図3 (a) 蛍光ナノダイヤモンドの粒子塊を配列するためのPDMS製テンプレートの概要。
 (b) ターゲット基板上に配列された粒子塊の写真と粒子塊の拡大写真（右上）。
 (c) テンプレートを用いた粒子塊の形成方法。

具体的な手法として、まずPDMSテンプレートをターゲット基板上に設置し、デシケーター内で真空排気を行うことで流路構造およびPDMS内部の空気を除去します。その後、真空チャンバから取り出したテンプレートに蛍光ナノダイヤモンド懸濁液を注入すると、垂直穴に残存する空気がPDMSに吸収され、その圧力差によって懸濁液が微細な穴の内部に充填されます。最終的に、懸濁液を乾燥させることで蛍光ナノダイヤモンドが垂直方向に凝集した粒子塊が形成され、柔軟

なPDMSテンプレートを剥離することで温度マッピング用の基板が完成します。

ターゲット基板上にミリメートル領域の全面にわたって配列した粒子塊の特性について倒立顕微鏡を用いた光学系で評価した結果、粒子塊の平均高さに依存して蛍光強度が増強され、粒子塊の垂直方向への凝集によってSN比を向上させることに成功しました。これによりZPLの温度依存性を用いた温度変化の高感度検出が可能となりました。また、粒径100 nm程度の蛍光ナノダイヤモンドで形成した粒子塊を用いた温度マッピングでは、単一粒子を用いた場合と比較してZPLの面内ばらつきが大幅に低減し、計測精度がサブKレベルに向上することも実証しました。

このように、マイクロ流体デバイスを活用することで、新しい物理量センサの開発が可能となります。本研究で使用した蛍光ナノダイヤモンドは、優れた光安定性と生体適合性を有します。そのためマイクロ流体デバイスを応用した粒子塊の配列技術により、マイクロメートルからミリメートルのスケールで温度や磁場の分布や遷移をリアルタイムで計測できるセンサ技術が進展すれば、新しい診断技術の開発や電子デバイスの性能向上に貢献できると考えています。本研究を通じて、量子センシング技術の発展が加速し、生命科学やナノテクノロジーの分野における社会実装につながることを期待しています。

4. イオンチャネルの動きを可視化する1分子計測技術

イオンチャネルは、細胞膜に存在する膜タンパク質であり、大きさは約10 nmと極めて小さいものの、私たちの生命活動において重要な役割を担っています。外界からの物理的刺激（圧力、温度など）や化学的な刺激（pH、化学物質など）に応答し、機械のようにイオン透過路を開閉することで、細胞内外のイオン透過を制御します。このイオンの透過を調整する働きは、ヒトの生理機能と深く関わっているため、近年のX線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡技術の発展によって、イオンチャネルの分子立体構造が次々と解明されています。しかし、これらの研究は、イオンチャネルの特定の状態を「静止画」として捉えたものであり、その過渡的なダイナミクス（例：閉→開状態の分子立体構造の遷移）、すなわち刺激を受けた際の構造変化を「動画」として観測する技術は確立されていません。イオンチャネルの生理機能を本質的に理解するためには、1分子レベルでの刺激応答前後の動的変化をリアルタイムで計測する技術が不可欠です。このような1

分子計測が可能になれば、イオンチャネルの動きの情報を指標にした薬剤（鎮痛剤や遺伝性疾患の治療薬）の開発にも応用できると考えられます。

そこで私たちは、福井大学の清水啓史講師と連携し、マイクロ流体デバイスを用いて中性と酸性刺激を任意に制御しながらイオンチャネルの応答運動をリアルタイムで記録する「X線動態計測システム」を、大型放射光施設・SPring-8のビームラインに構築しました（図4参照）。このX線動態計測では、大きさ約20 nmの金ナノ結晶を観測プローブとし、放射光白色（連続）X線を観測光として用いることで、金ナノ結晶のX線回折点の変化からイオンチャネルの屈曲やねじれ運動を可視化します。標的イオンチャネルをマイクロ流体デバイスの観測窓に固定し、その逆側に金ナノ結晶を取り付けることで、イオンチャネル1分子の構造変化とX線回折点の軌跡が連動するように設計されています。高速カメラを用いてX線回折点を追跡することで、高い時空間分解能でイオンチャネルの動きを記録し、その分子立体構造の変化を解析することが可能になりました。

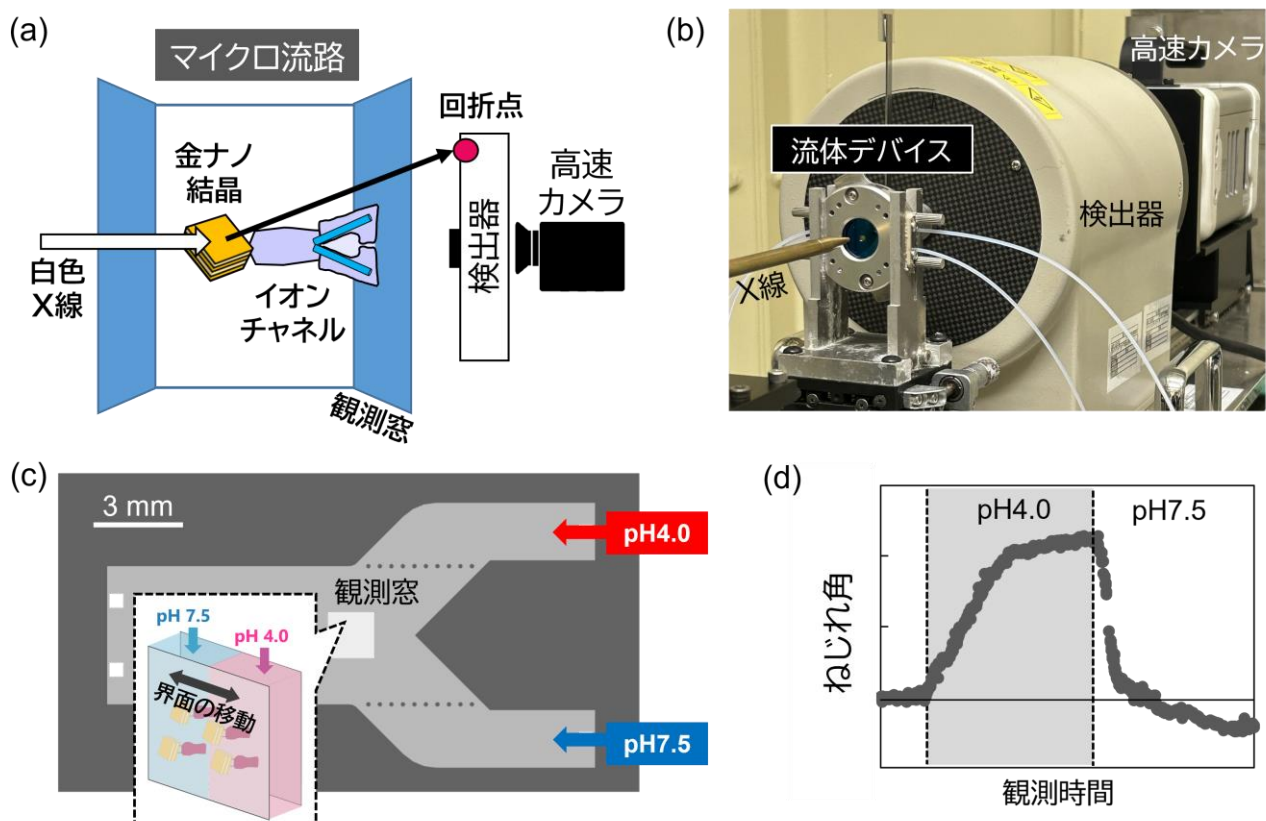


図4 (a) X線動態計測の原理。(b) SPring-8に設置したX線動態計測システム。(c) 1分子計測中に酸性刺激を制御するためのマイクロ流体デバイスの概要。(d) 観測されたKcsAチャネルのねじれ角の解析結果。

具体的な実験例として、カリウムを選択的に透過するKcsAチャンネルに注目しました。このチャンネルは、pHに応答して開閉し、中性では「閉」状態を維持し、酸性刺激を与えるとイオン透過路の分子立体構造が大きくねじれて「開」状態になります。この酸性刺激で活性化される特性を利用し、シリコン微細加工で作製したマイクロ流体デバイスを用いて中性（pH 7.5）と酸性（pH 4.0）を交互に繰り返すサイクルでpHを変化させながら、KcsAの応答運動を計測しました。その結果、実時間動画の解析から、KcsAチャンネルが酸性刺激と同期して「開」状態となる明確なねじれ運動を示すことを確認しました[7]。また、酸性刺激から中性に戻した際には、酸性刺激で生じたねじれ運動は逆方向の動きが高速で生じて「閉」状態になることが計測されました。このような同じKcsAチャンネルの活性化による運動とその逆運動（往復するねじれ運動）を直接可視化し比較した実験結果は、これまで誰も見ること、そして知ることがなかった、世界で初めての成果となりました。

マイクロ流体デバイスを応用した1分子計測は、今後、イオンチャンネルの機能解明に大きく貢献すると考えられます。これまで私たちの研究グループではKcsAチャンネルの計測を進めてきましたが、最近では温度感受性TRP（Transient Receptor Potential）チャンネル群の1つであるTRPV1チャンネルに注目し、微細加工技術やセンサ技術を駆使して、その刺激応答運動の計測に取り組んでいます。TRPV1は、43°C以上の熱（物理的刺激）に加え、トウガラシに含まれるカプサイシンなどの辛み成分や酸（化学的刺激）によっても活性化されることから、「生体マルチセンサ」として機能することが知られています。異なる刺激因子によって引き起こされる活性化と分子立体構造の変化の相関を明らかにすることで、TRPチャンネルの持つマルチセンサ機能のメカニズムだけでなく、より広範囲なイオンチャンネル蛋白質の活性化機構の理解にも迫ることができると期待しています。

5. 最後に

当研究室では、MEMSセンサやバイオ応用製品の開発の支援するため、民間企業との共同研究を積極的に進めています。さらに、社会課題の解決や未来社会の創造に貢献することを目的として、国内外の最新の研究成果を企業に提供する場として、「有機機能材料のリソグラフィ加工コンソーシアム」を2011年9月に設立しました (<https://mdde.me.kyoto-u.ac.jp/lithoconso/>)。本コンソーシアムでは、年

4回の定例会を開催し（※2025年3月で55回を迎えます）、参画企業とアカデミアの若手・中堅研究者が交流し、新たなネットワークを構築できる機会を提供しています。また、本コンソーシアムを通じて共同研究や技術提携の機会を創出し、産学連携のさらなる推進にも取り組んでいます。特に、産学協創の視点を重視し、研究の成果を社会実装へとつなげることを目指していますので、本活動にご関心をお持ちの方は、ぜひお気軽にお声がけください。

最後になりましたが、今後もナノ・マイクロ工学分野の研究を深化させるとともに、異分野の知見を取り入れながら新たな価値を創出していきたいと考えています。

参考文献

1. Y. Hirai, Y. Inamoto, K. Sugano, T. Tsuchiya, O. Tabata, "Moving Mask UV Lithography for Three-Dimensional Structuring," *J. Micromech. Microeng.*, Vol. 17, pp.199–206, 2007, doi: 10.1088/0960-1317/17/2/003
2. X. Ma, Y. Kato, F. Kempen, Y. Hirai, T. Tsuchiya, F. Keulen, O. Tabata, "Experimental Study of Numerical Optimization for 3-D Microstructuring using DMD-Based Grayscale Lithography," *J. Microelectromech. Syst.*, Vol. 24, pp.1856–1867, 2015, doi: 10.1109/JMEMS.2015.2447548
3. H. Yagyu, Y. Hirai, A. Uesugi, Y. Makino, K. Sugano, T. Tsuchiya, O. Tabata, "Simulation of Mechanical Properties of Epoxy-Based Chemically Amplified Resist by Coarse-Grained Molecular Dynamics," *Polymer*, Vol. 53, pp.4834-4842, 2012, doi: 10.1016/j.polymer.2012.08.050
4. K. Kamei, Y. Kato, Y. Hirai, S. Ito, J. Satoh, A. Oka, T. Tsuchiya, Y. Chen, O. Tabata, "Integrated Heart/Cancer on a Chip to Reproduce the Side Effects of Anti-Cancer Drugs *in vitro*," *RSC Adv.*, Vol. 7, pp.36777–36786, 2017, doi: 10.1039/C7RA07716E
5. J. Yang, Y. Hirai, K. Iida, S. Ito, M. Trumm, S. Terada, R. Sakai, T. Tsuchiya, O. Tabata, K. Kamei, "Integrated Gut–Liver-on-a-Chip Platform as an *in Vitro* Human Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease," *Commun. Biol.*, Vol. 6, 310, 2023, doi: 10.1038/s42003-023-04710-8
6. K. Saikawa, M. Zetsu, D. Ueshima, T. Shikama, K. Kamei, O. Tabata, Y. Hirai,

“Microfluidics-Guided Fluorescent Nanodiamond Assembly Method for Highly Sensitive Thermometry,” *Sens. Actuator A-Phys.*, Vol. 386, 116312, 2025, doi: 10.1016/j.sna.2025.116312

7. Y. Asagoe, Y. Hirai, H. Shimizu, “Twisting Motion of a Single KcsA Channel in Response to Sequential Chemical Stimuli,” *Biophys. J.*, Vol. 124, 2025, 129a–130a, doi: 10.1016/j.bpj.2024.11.731

Profile

京都大学大学院工学研究科機械理工学専攻機能創成デバイス工学研究室 講師
1979年、京都府に生まれる。2002年、立命館大学理工部機械工学科を卒業。2004年に同大学物質理工学専攻博士前期課程修了。2007年、京都大学大学院工学研究科機械工学専攻博士後期課程修了後、博士号取得。2007年、同大学大学院工学研究科研究員、2009年、同大学先端医工学研究ユニット特定助教、2013年、同大学大学院工学研究科マイクロエンジニアリング専攻助教、2021年から、同機械理工学専攻講師。

研究室HP

<https://mdde.me.kyoto-u.ac.jp/>

昭和 50 年入学、昭和 54 年卒業の同期会を開催しました

昭和54年卒業学年評議員 坂口保彦 (S54/1979卒)

2月15日に東京で同期会を開催しました。

昨年8月31日に京都で同期会を企画しましたが、当日台風10号の影響で東海道新幹線が運転取り止めになったことから、近畿地方在住の方々を中心に縮小版で開催しました。これを受けて、東京での開催を企画して実施しました。

当日は関東在住の方々だけでなく、大阪、岡山からも参加いただき、19名が集まりました。

久しぶりの再開で、二次会へも繰り出し、大いに盛り上がりました。また、参加者からコメントをいただき、同期全員にメールで送致しました。

次回の同期会は8月30日に京都での開催を予定していますが、東京での開催の体制も整ったことから、東京も企画したいと思います。

