

平成 30 年 6 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02763

研究課題名(和文) 機械刺激のフィードバックを利用した生体・機械融合ロボットの自律分散制御

研究課題名(英文) Decentralized Control for Bio-machine Hybrid Systems Exploiting Mechanical Stimulation

研究代表者

清水 正宏 (Shimizu, Masahiro)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号：50447140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、機械刺激のフィードバックを利用した生体・機械融合ロボットの自律分散制御である。このロボットは、コラーゲンゲル薄膜上に培養される筋細胞群の協調的な収縮によって移動運動を行う。心筋細胞はロボットのアクチュエータであると同時に、機械刺激センサの役割を果たす。ロボットは、自己の動きによって能動的に筋細胞への機械刺激をつくり出し、筋細胞の空間配置や収縮能を自己改良する。コラーゲンシートの長さを変えることで、自律分散的に、心筋細胞により駆動するロボットのロコモーションを制御できることが明らかとなった。生体由来材料をロボットの部品として活用するための新展開のために重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to control bio-machine hybrid systems in decentralized manner by exploiting mechanical stimulations. This type of robots locomote by utilizing cooperation between cardiac cells Here, cardiac cells play a role of not only actuators for locomotion but also sensor for detection of mechanical stimulation. The propose robots can improve their body structure dynamically during cell culturing. We found that we may control locomotion style of the proposed robots by changing the collagen sheets as the substrates of cardiac cells.

研究分野：バイオロボティクス

キーワード：心筋細胞 非線形振動子ネットワーク 相互引き込み現象 ロコモーション

1. 研究開始当初の背景

従来の知能ロボットにおいて、形態は、あらかじめ設計されるものであり、機能は、形態に依存して設計されるものであるという、設計の主従関係とでもいえるべき構造が一般的である。しかし、生物では、自己の運動が機械的な刺激を作り出し、それに細胞が応答して、形態も機能も同時発生的に改良される。そこで申請者は、生体素材である細胞をロボットの構成部材として直接組みこみ運動させることで、機械系も制御系も成長する知能ロボットを実現できると考えた。

近年、生物学では、細胞への機械刺激が形態と機能分化に大きな影響を与えることが明らかにされつつある。国内では曾我部(名古屋大)・成瀬(岡山医大)らによって、機械刺激によって短時間に筋細胞の配向が変化することが明らかになった。国外ではEngler(ペンシルバニア大, USA)らによると間葉系幹細胞は、接着した場所の機械的な強度を認識することができ、足場の固さに応じて遺伝子の改変なしに骨・筋肉・神経に分化する。これらの知見は、現在、再生・移植医療、ガン医療を初めとする医療分野から大きな関心を集めている。ロボット工学の観点からは、骨=機構、筋肉=アクチュエータ、神経=制御回路の図式として、生体素材のみから造られるロボットの実現可能性を示唆し非情に興味深い。ロボット工学においては、国内では森島(阪大)、神崎(東大)らによって、国外では、筋肉クラゲ(UCLA, USA)ら、Potterら(ジョージア工科大, USA)、ハリー浅田ら(MIT, USA)により生体とロボットのハイブリッドシステムが研究されている。しかし、細胞の機械刺激応答による自己組織化に関しては言及されておらず、申請者の研究の新奇性は高い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、機械刺激のフィードバックを利用した生体・機械融合ロボットの自律分散制御である。このロボットは、コラーゲン膜上に培養される筋細胞群の協調的な収縮によって移動運動を行う。筋細胞はロボットのアクチュエータであると同時に、機械刺激センサの役割を果たす。ロボットは、自己の動きによって能動的に筋細胞への機械刺激をつくり出し、筋細胞の空間配置や収縮能を自己改良する。これは、細胞の機械刺激応答による自己組織化能力を直接ロボットに埋め込む新奇な技術である。身体の動きを機能的に連動させるために、筋細胞群の収縮を非線形振動の協同現象としてモデル化し自律分散的に制御する。本研究は、バイオロボットの制御技術を創出するのみならず、次世代再生医療に必要な生体素材の知能化にも貢献する。

3. 研究の方法

本申請の研究計画では、初動段階から複数の手段を勘案した。これにより、一部の計画が当初計画どおりに進まない時であっても多角的かつ迅速に研究を遂行できる。

【H27-1: 心筋細胞群の非線形振動子ネットワークモデル】

に示したように、H26年度までに達成した成果として、機械刺激により成長する心筋細胞ロボットを実現した。ここでは、ラットの心筋細胞は身体構造(コラーゲン膜)を駆動するためのアクチュエータとして働く。ここでは、心筋細胞は、身体構造に適した関節を駆動するように自律的に配置を変更することができた。しかしながら、現状では、機械刺激による細胞の振る舞いを利用したに過ぎず、心筋細胞群の拍動タイミング(アクチュエータの駆動タイミング)を制御できていない。そこで、H27年度においては、ギャップジャンクションを介して構成される心筋細胞群の拍動を非線形振動子ネットワークとしてモデル化し、身体構造に依存して変わる心筋細胞群の分布からどのように拍動リズムが自発生成されるかの理論を形成する。具体的には、既に高い評価を得ている非線形リズムの協同現象を利用した粘菌型ロボットの制御の議論を応用する。ここでは、振動子間の相互作用の違いに依存して、進行波や螺旋波が起こることを確認している。また、同様の議論が心筋細胞ネットワークでも適用できることが知られている。心筋の拍動リズムは、これをアクチュエータとして駆動しそれを自身へのアクティブな機械刺激として利用する心筋細胞ロボットにとってきわめて重要であり、細胞の機械刺激応答を応用した細胞制御のために必要不可欠である。

【H27-2: 触覚刺激強度の実験的同定】

に示したように、H26年度までに達成した成果として、過去に経験した触覚刺激を選択的に検出する細胞触覚センサを実現した。ここでは、細胞が外部からの機械刺激に応答して、カルシウムイオンを取り込む性質や、細胞の分布・配向を変える性質を利用することで、事前にトレーニングとして加えていた機械刺激を選択的に知覚する触覚センサを達成した。細胞からセンサとしての情報の取得は、G-CaMPと呼ばれる細胞とカルシウムの結合を可視化する特殊な遺伝子を利用し、細胞を蛍光観察することにより行っている。これは、生物の環境に適應して自己改変する能力を直接実装したセンサとなっており、非常に新奇性の高い技術である。しかしながら、現状では、機械刺激に応答する細胞の生理学的反応を観察しているに過ぎず、応力等の力学的な量との対応がとれていない。そこで、H27年度においては、外部から印可する機械刺激の入力を自動ステージ制御の機械刺激装置により定量化し、それと同じ状況を有限要素シミュレーションによって再現する

ことで、細胞の生理学的反応と比較し相関を解析することにより、触覚刺激強度の実験的同定を行う。具体的には、開発した機械刺激装置によって、PDMS 膜越しに細胞への機械刺激を印可し、G-CaMP の発光を計測することで、触覚センサとしての性能を評価する。装置は、ステップモータ制御による 2 軸自動ステージを有する。1 μm 単位での移動と最大 10 mm/s の速度で動作が可能である。細胞へ様々な力を高精度で印加し、垂直応力、せん断応力、振動への応答を定量的に計測する。

【H28, 29 - 1: 心筋拍動リズムの位相制御】

H27 年度に作成した、細胞成長と機械刺激の関係のモデルに基づき、心筋細胞により駆動されるロボットの実験を行う。心筋拍動リズムの位相は、ロボットの身体構造（心筋細胞培養の足場となるコラーゲンゲル薄膜）の形状に大きく影響を受けると予測される。そのため、 μm 単位でコラーゲンゲル薄膜を成形できる技術が必要である。ここでは、確実に計画を遂行するために、複数の方法を提案した。一つ目の方法は、あらかじめスピコートにより作成したコラーゲン薄膜を後から、 μm 単位で切削可能なマイクロ NC マシンを専用に開発し成形する方法である。この方法の利点は、ロボット工学的に設計がしやすく、迅速に成形が可能な点である。既に、マイクロナイフ（株）マイクロサポート社製）によるパイロット試験を実施し、加工精度は十分であることは確認済みである。しかしながら、この方法による生体適合性が十分であるかは検討の必要がある。一方で、二つ目の方法として、ソフトリソグラフィで既に形を成形されたモールド上にスピコートでコラーゲンゲル薄膜を作製する方法も検討している。この方法は、生体適合性は確認済みであるものの、モールドの成形に手間が必要である。これらの方法を並行して検討し、迅速に計画を遂行する。

4. 研究成果

平成 28 年度において明らかとなった、心筋細胞培養時の足場となるコラーゲンシートの長さが心筋細胞群の協調に関わる位相差を作り出す可能性に基づき、心筋細胞群の位相差に基づくロコモーション生成に取り組んだ。その結果、コラーゲンシートの長さを変えることで、自律分散的に、心筋細胞により駆動するロボットのロコモーションを制御できることが明らかとなった。このことは、心筋細胞といった、生体由来材料をロボットの部品として活用するための新展開のために重要な知見である。特に心筋細胞は、アクチュエータのみならず、CPU、センサの機能も併せもつことから、ソフトな生体機械融合システムを構築するための、従来とは異なる機械部品の観点からも新奇な特性を有することが期待される。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 16 件)

Masahiro Shimizu

Bio-machine Hybrid Robot Based on Mechanobiology

Human Brain Project Symposium: Building Bodies for Brains & Brains for Bodies

2017

Masahiro Shimizu, Daisuke Ishii, Hitoshi Aonuma and Koh Hosoda

Frog Cyborg Driven by Biological Muscle Actuators That Packaged Physiological Solution

AMAM2017

2017

Ippei Tashiro, Masahiro Shimizu, and Koh Hosoda

Cell Patterning Method by Vibratory Stimuli

Living Machines 2017

2017

Masahiro Shimizu, Daisuke Ishii, Hitoshi Aonuma and Koh Hosoda

Swimming Frog Cyborg Which Generates Efficient Hydrodynamic Propulsion with Webbed Foot

ICBS2017

2017

Daisuke Ishii, Masahiro Shimizu, Hitoshi Aonuma and Koh Hosoda

Implementation of Long Lifetime Dissected-muscle Actuator for Frog Cyborg

ROBIO2017

2017

清水正宏，川嶋大樹，Umakshi Sajnani，
細田耕

機械刺激を受容した細胞分布に依存するカルシウム伝搬の解析

第 30 回自律分散システム・シンポジウム

2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www-arl.sys.es.osaka-u.ac.jp/index_ja.html

6．研究組織

(1)研究代表者

清水 正宏 (SHIMIZU, Masahiro)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授

研究者番号：5 0 4 4 7 1 4 0