

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05513

研究課題名(和文) マイクロファイバの自己折り畳みによる複合ゲル3次元構造構築

研究課題名(英文) Self-folding of microfibers for constructing complex 3D structures

研究代表者

尾上 弘晃(Onoe, Hiroaki)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授

研究者番号：30548681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、外部刺激により変形可能な刺激応答性ハイドロゲルをマイクロファイバ状に成形し、マイクロファイバの自己折りたたみにより複雑な3次元構造を形成する技術を確立することである。マイクロ流体デバイスを利用し、一部分が膨潤・収縮する機能を持つ機能性マイクロファイバ形状を構築した。このマイクロファイバを温度およびpHで刺激することにより、伸縮をするスプリング型のソフトアクチュエータや送液可能なチューブ状マイクロポンプ、バンドル構造をもつ人工筋肉アクチュエータの構築に成功した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to establish a technology to form complicated three-dimensional structures by self-folding of stimuli-responsive swelling/shrinking hydrogel microfibers. Using microfluidic devices, hydrogel microfibers where stimuli-responsive materials were spatially patterned were fabricated. By stimulating those microfibers by changing temperature or pH, we successfully demonstrated spring-shaped soft actuators that largely expands and contracts, tubular micropumps that can deliver liquid inside, and artificial muscle actuators composed of bundled microfibers.

研究分野：マイクロナノ工学

キーワード：自己折りたたみ 刺激応答性ゲル マイクロ流体デバイス ハイドロゲル マイクロファイバ

1. 研究開始当初の背景

機能性高分子材料の中でも特にハイドロゲル材料は、その生体適合性の高さと環境への親和性などから、食料品・医療用材料・細胞培養の器材・環境センサ・ソフトロボティクスなどとして応用が期待されており、主に高分子材料化学の分野で活発に素材開発が進んでいる。通常、これらハイドロゲルの素材としての評価は、単体としてバルク（マクロスケール）での特性計測で行われている。ところが実際に材料として応用に利用する場合、複合的な機能を持つハイドロゲル構造を構築することが求められる事が多い。例えば、温度・pH・化学物質など複数種の情報をセンシングする環境センサや、細胞付着性と機械強度を両立した細胞培養スキャフォールド、センサとアクチュエータを備えたマイクロゲルロボットなど、どれも1種類の素材では構築が困難なものであり、複合ゲル材料による3次元構造の構築が待ち望まれている。

複数種類のハイドロゲルを3次元的に加工する手法としては現在、3Dゲルプリント法とマイクロモルディング法が代表的である。しかし、3Dゲルプリント法は複雑な3次元構造が構築できるものの、使用可能な材料に厳しい制限がある。マイクロモルディング法は適用可能な素材が多いものの、構築可能な構造の自由度に制限が強い。つまり、多種多様な特性を持つ機能性ゲル素材を3次元構造として集積するのは、現実的には不可能であるのが現状である。

2. 研究の目的

様々な材料が3次元的に配置された複合ハイドロゲル構造の構築のために、マイクロゲルファイバーを自己折り畳みすることで3次元構造を構築する方法を提案する。具体的には、マイクロ流体デバイス技術を利用することで、アルギン酸ゲルファイバー内に空間的に膨潤・収縮をするゲル材料をパターンニングする。これらの空間的パターンが素材の形状情報となり、それに基づきゲルファイバーが自発的に折り畳まれ（Self-folding）、3次元構造を形成する。この複合ゲル材料による3次元構造を再生医療・環境センサ・ソフトロボティクスなどの応用展開することを通じ、ファイバーのfoldingを利用した新規3次元構造構築法の創生を目指す。

3. 研究の方法

(1) マイクロ流体デバイスを用いた刺激応答性ゲルファイバーの形成

温度とpHに応答する刺激応答性ハイドロゲルであるp(NIPAM-co-AAc)とアルギン酸カルシウムゲルの混合マイクロゲルファイバーを、ガラス微細管を用いたマイクロ流体デバイスにより作製した。具体的には、2.4% (w/w)

p(NIPAM-co-AAc)と0.6% (w/w) NaAlg溶液の混合溶液をシリンジに充填した。このときファイバーの可視化のため、混合溶液に緑色の蛍光ビーズを分散させた。シリンジに接続するガラス管(外径1.5 mm, 内径0.9 mm)の先端をプーラで引き延ばし、先端を50-200 μm 程度に調整した。上述の混合溶液をシリンジに充填し、シリンジポンプを用いて1000 mM CaCl₂溶液に射出することでマイクロファイバーを得た。形成された刺激応答性マイクロゲルファイバーの観察と評価のために、まずファイバーをカットしサンプルを用意した。サンプルをホットプレートで加熱した1000 mM CaCl₂溶液に投入し、収縮する様子をデジタル顕微鏡および倒立型蛍光顕微鏡を用いて観察した。

上記の均一な材料でのゲルファイバーの他に、自己折り畳みをするため刺激応答性ゲルのファイバー内のパターンニングに取り組んだ。まず、ゲルファイバーの断面方向の左右に刺激応答性ゲルをパターンニングするために、マイクロ流体デバイス内部に二層の層流を形成し、片方を上記のp(NIPAM-co-AAc)とアルギン酸カルシウムゲルの混合ゲル、もう片方を刺激応答性のないアルギン酸カルシウムゲルのみで形成した二層ゲルファイバーを形成した。二層ゲルファイバーの評価も同様に顕微鏡で観察し、その動作を画像解析ソフトにより評価した。

ゲルファイバーの断面方向でなく、軸方向に刺激応答性ゲルをパターンニングするために、空気圧駆動バルブを有するマイクロ流体デバイスの作製を行った。バルブにより異なる種類の溶液を流路内に短い間隔で導入することで、刺激応答性部をアルギン酸カルシウムゲルのファイバー内に配置した。形成したマイクロゲルファイバーは蛍光顕微鏡による観察で評価した。

(2) スプリング形状のハイドロゲル構造体の形成

マイクロ流体デバイスの先端を竹槍状にすることによりゲル化のタイミングをずらすことで、スプリング形状のハイドロゲル構造体の自発的な形成を行った。径の異なる2つのフッ素樹脂チューブ(内径:300 μm ・外径:500 μm , 内径:200 μm ・外径:400 μm)を用意し、先端をチューブカッターで角度をつけて切断したもの(角度は20°~50°)を竹槍状先端として使用した。この竹槍状先端を有するデバイスを用い、5% (v/v)の赤色蛍光ビーズ(直径0.2 μm)を含む1.5% (w/w)のアルギン酸ナトリウムを塩化カルシウム水溶液(50-500 mM)内に射出した。形成されたゲルの構造の形状評価のために、5回連続でスプリングの構築を試み2回以上スプリングが構築できた場合、スプリングが構築可能とした(●)。また、スプリングが1回だけ構築できた場合は形成条件が不安定(▲)とし、0回の際はスプリングが構築できない(x)とした。

(3) ソフトアクチュエータへの応用

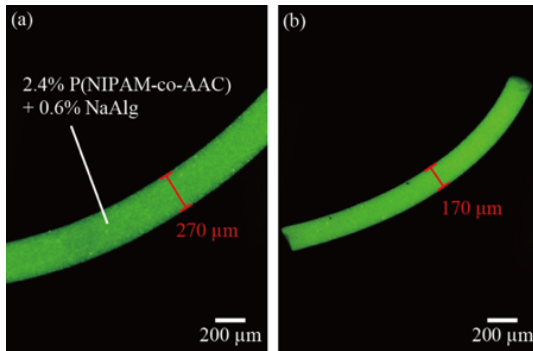


図1 刺激応答性ゲルファイバ。(a) 刺激前。(b) 刺激後。

①中空構造による送液システム

3次元形状の刺激応答性ハイドロゲル構造体の応用例として、中央部分が空洞な中空刺激応答性ゲルファイバの収縮による送液を行った。中空ゲルファイバの作製には、同軸二層マイクロ流体デバイスを用い、外側の流れに pNIPAM-AAc と Na-alginate の混合溶液、内側の流れに 20%ポリビニルアルコール(PVA)を流して作製した。送液の様子を観察するために、PVA 中に蛍光で標識したマイクロゲルビーズを分散させた。

②バンドル型ゲルアクチュエータ

刺激応答性ゲルをバンドル状に束ねることにより、人工筋肉組織を模擬したバンドル型のゲルアクチュエータの構築を行った。20本の刺激応答性ゲルファイバをガラス管にかけることによって配列を行い、そのガラス管をねじることで20本のファイバのバンドルを構築した。束ねたバンドルの刺激による収縮力を評価するために、ファイバの片側を直径1mmのガラス管に、もう一方を直径0.12mmのクオート細管に固定し、収縮によるクオート細管を変位量よりバンドル型アクチュエータの収縮力を算出した。

③スプリング形状ゲルアクチュエータ

刺激応答性ハイドロゲルの構造的な大変形が可能である形状としてスプリング形状に着目し、ハイドロゲルスプリングの一部分に刺激応答性ゲルをパターンニングしたゲルスプリングを構築した。竹槍状先端を有する微細管から二種類の溶液(刺激応答性材料:0.43%アルギン酸ナトリウム+2.57% p(NIPAM-co-AAc)、非刺激応答性材料:1.5 wt% アルギン酸ナトリウム+1.5 wt% アルギン酸プロピレングリコール)で層流を形成し、1M塩化カルシウム水溶液に射出しすることでハイドロゲルマイクロスプリングを構築した。形成したゲルマイクロスプリングの刺激応答性検証実験のため、温度調整した1M塩化カルシウム水溶液を用い、構築したスプリングを23°Cから50°Cに加熱し30秒ごとに軸方向と断面方向の長さを計測した。

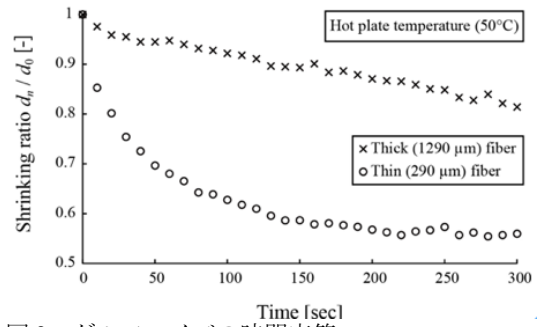


図2 ゲルファイバの時間応答。

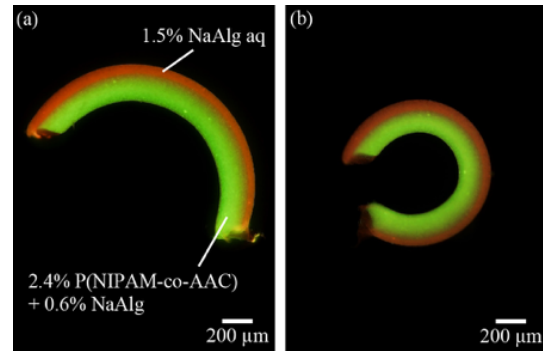


図3 二層ゲルファイバの刺激への応答。(a) 刺激前。(b) 刺激後。

4. 研究成果

(1) マイクロ流体デバイスを用いた刺激応答性ゲルファイバの形成

図1(a)に形成した刺激応答性マイクロゲルファイバの蛍光画像を示す。形成したファイバを50°Cに加熱することによりファイバが収縮している様子を図1(b)に示す。測定時のファイバ直径(d_n)、初期ファイバ直径(d_0)とし、収縮率を d_n/d_0 と定義し、3つのサンプルの収縮率と時間の関係を平均したものを図2に示す。このとき細いファイバの初期の直径は290μm、太いファイバの直径は1290μmのサンプルを用いた。これによりファイバ径を細くすると温度応答速度が向上することが確認された。つまりファイバ径を小さくすることで、温度応答速度が向上することが期待される。

刺激応答層と非刺激応答層の二層を持つファイバの場合の、温度により刺激したときの様子を図3(a),(b)に示す。刺激応答層のみ収縮することにより自己折り畳みがゲルファイバで生じることが確認できた。

マイクロバルブ付きのマイクロ流体デバイス(図4)により、刺激応答性部と非刺激応答部を交互に流路内に流すことで、ファイバ軸方向に刺激応答性材料がパターンニングされたファイバの形成が確認された。パターンニングの精度と空間配置の周波数の向上のためには、流速およびバルブ駆動圧力の向上が必要であった。

(2) 竹槍状微細管によるゲルスプリングの形成

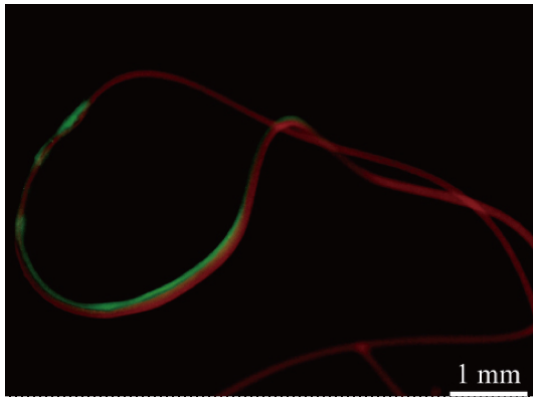
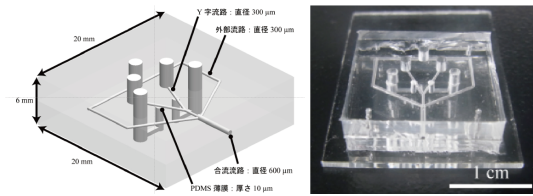


図 4 軸方向への刺激応答性ゲルのパターンニング. (上) デバイスの概念図と写真. (下) 形成されたゲルファイバ.

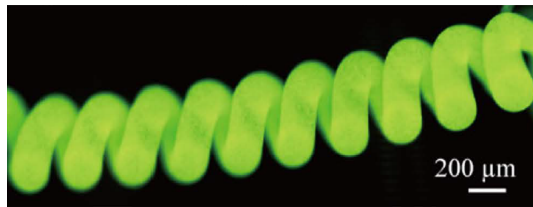


図 5 ハイドロゲルマイクロスプリング

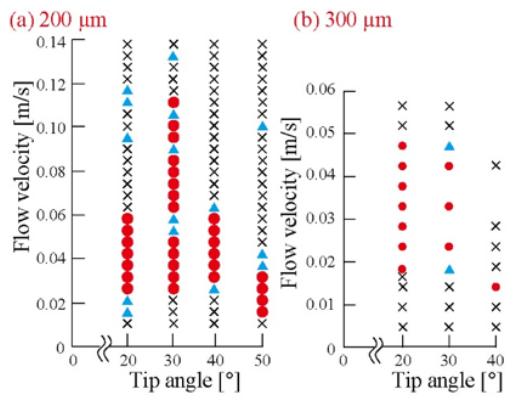


図 6 先端傾斜角に対するスプリングの形成条件

形成されたハイドロゲルスプリングを図 5 に示す. 竹槍状の先端を有する微細管により, ゲル化のタイミングをファイバの左右でずらすことにより, スプリング形状のハイドロゲルが形成可能であることを世界で初めて見出した. スプリング形状のハイドロゲルの形成条件として, 竹槍状先端周囲における左右のゲル化時間差 t とゲル化時間 T のパラメータを変化させるため, アルギン酸ナトリウムゲルの流速を変化させて, スプリングの構築可否を検証した. まずゲル化開始時間差 t を変える実験を行った. ここで, ゲル化距離差 l は先端角度 θ に依存しているため, θ をパラメ

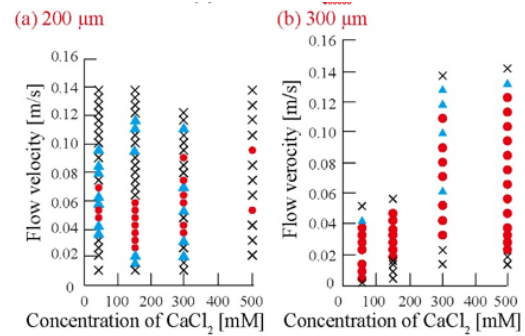


図 7 CaCl_2 濃度に対するスプリングの形成条件

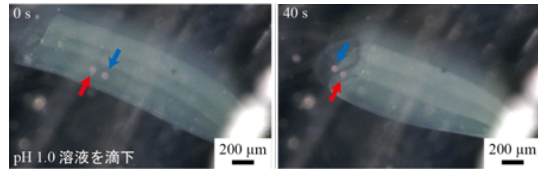


図 8 チューブ状ゲルの収縮による送液

ータとした実験を行った. 先端径 $200 \mu\text{m}$, $300 \mu\text{m}$ の竹槍状先端で角度を変えた実験の結果を図 6 に示す. 先端径が $300 \mu\text{m}$ の場合は, 20° が最も構築可能流速の幅が大きく, 角度が増大にするにつれて構築可能流速が狭まり, かつ構築可能流速の値が小さくなった. 先端径が $200 \mu\text{m}$ の場合, 20° よりも 30° の方が構築可能流速の幅が大きかった. 30° より大きくした場合は, $300 \mu\text{m}$ の場合と同様の傾向が見られた. 先端径 $200 \mu\text{m}$ と $300 \mu\text{m}$ の結果を比較すると, $200 \mu\text{m}$ の方が構築可能流速が大きいことが確認できた.

次に, ゲル化時間 T を変化させる実験を行った. ここで, ゲル直径 D は先端径 d に比例し, イオン拡散速度 u はカルシウムイオン濃度 c に依存すると予想されるため, 先端径 d とカルシウムイオン濃度 c を変化させる実験をそれぞれ行った. 先端径 $300 \mu\text{m}$, $200 \mu\text{m}$ の竹槍状先端で塩化カルシウム濃度を変化させた時の結果を図 7 に示す. 先端径 $300 \mu\text{m}$ に着目すると, 濃度が高くなると構築可能流速も大きくなる傾向が見られた. 先端径 $300 \mu\text{m}$ と $200 \mu\text{m}$ を比較すると 50 mM と 150 mM の場合は $200 \mu\text{m}$ の方が構築可能流速が大きかった. これにより, スプリング形状の形成できる条件を見出すことができた.

(3) 刺激応答性による 3 次元形状変化とソフトアクチュエータへの応用

① 中空構造による送液システム

中空ファイバの中空部分に高粘度の液体に封入されたマイクロビーズを入れ, pH 1.0 溶液をファイバに滴下することでマイクロビーズの送液を実現した (図 8). このときファイバの収縮から中空部分の体積が減少したことから, 内部のビーズが押し出されたと考えられる.

② バンドル型ゲルアクチュエータ

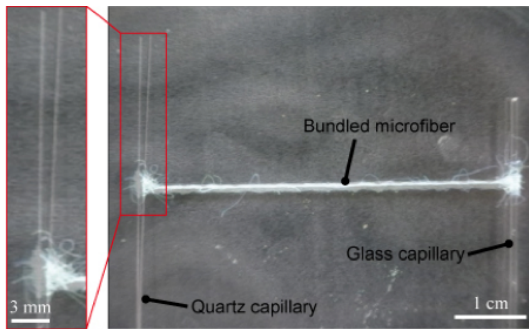
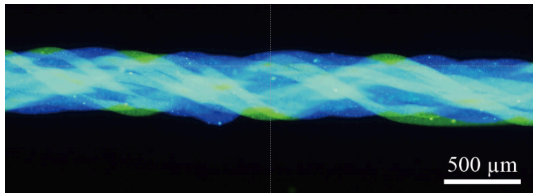


図9 バンドル型ゲルアクチュエータ (上). 収縮力の計測の様子

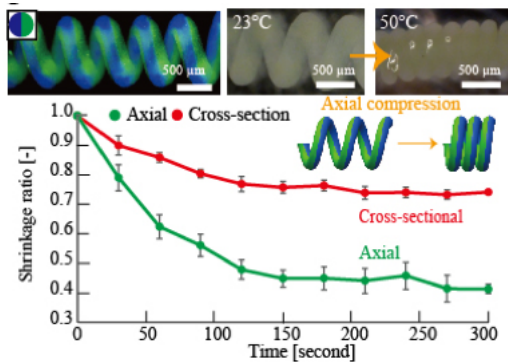


図10 スプリング形状ゲルアクチュエータの刺激による変形

20本の束ねたファイバ(図9上)でクォーツ細管を引っ張ることにより(図9下),ファイバの引張による力を算出した. この実験の場合ファイバの収縮により, Δx が 0.72 mm となりファイバの収縮力がおよそ 17 μN (30 $\mu\text{N}/\text{mm}^2$) と判明した.

③スプリング形状ゲルアクチュエータ
形成したスプリング形状のゲルアクチュエータを熱により刺激したところ主に軸方向への収縮が確認できた(軸方向の収縮率:0.4, 断面方向の収縮率:0.8, 図10). この変形量は, 刺激応答性ゲルそのものの収縮量の2倍の変形量であり, このようなスプリング形状の材料を加工することにより, 変形量を拡大することが可能であることが示された.

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 4件)

(1) Koki Yoshida, Shunsuke Nakajima, Ryuji Kawano, Hiroaki Onoe, "Spring-shaped stimuli-responsive hydrogel actuator with large

deformation," Sensors and Actuators B-Chemical, accepted (2018). (査読有り)

(2) Shunsuke Nakajima, Ryuji Kawano, Hiroaki Onoe, "Stimuli-responsive hydrogel microfibers with controlled anisotropic shrinkage and cross-sectional geometries," Soft Matter, Vol. 13, pp. 3710-3719, 2017. (Back Cover of the issue) (査読有り)

(3) Koki Yoshida, Hiroaki Onoe, "Functionalized core-shell hydrogel microsprings by anisotropic gelation with bevel-tip capillary," Scientific Reports, Vol. 7, 45987, 2017. (査読有り)

(4) 吉田光輝, 尾上弘晃, "竹槍状微細管を用いたハイドロゲルマイクロスプリングの構築とアクチュエータへの応用," 電気学会論文誌E, Vol. 136, No.9, pp. 398-403, 2016. (査読有り)

[学会発表] (計 17件)

(1) 吉田光輝, 中島駿介, 川野竜司, 尾上弘晃, "二重マイクロスプリング形状の刺激応答性ハイドロゲルによる変位拡大," BMS 研究会, 東京, Mar. 5, 2018.

(2) Koki Yoshida, Shunsuke Nakajima, Ryuji Kawano, Hiroaki Onoe, "Spring-shaped stimuli-responsive hydrogel actuator for magnifying compression and expansion motions," The 31st International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), Velfast, UK, Jan. 21-25, 2018.

(3) Hiroaki Onoe, "Hydrogel Microfibers for Biochemical Applications," The 28th International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS 2017), Nagoya, Japan, Dec. 3-6, 2017, invited.

(4) 中島駿介, 川野竜司, 尾上弘晃, "内部パターンを有する刺激応答性マイクロゲルファイバ," 第8回マイクロ・ナノ工学シンポジウム, 広島, Oct. 31-Nov. 2, 2017.

(5) Hiroaki Onoe, "Hydrogel microfibers for biomedical applications," The 10th Vietnam-Japan Scientific Exchange Meeting (VJSE2017), Tokyo, Japan, Sep. 9, 2017, invited.

(6) 吉田光輝, 中島駿介, 川野竜司, 尾上弘晃, "大変形可能な刺激応答性マイクロスプリングゲルアクチュエータ," 日本機械学会 2017 年度年次大会, 埼玉, Sep. 3-6, 2017.

(7) Shunsuke Nakajima, Ryuji Kawano, Hiroaki Onoe, "Stimuli-responsive microfiber-bundle actuator with hierarchical alignment," The 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers 2017), Kaohsiung, Taiwan, Jun. 18-22, 2017.

(8) 中島駿介, 川野竜司, 尾上弘晃, "複合ハイドロゲル構造による温度・pH 応答性マイクロゲルファイバ," 第28回高分子ゲル討論会, 東京, Jan 26-27, 2017.

(9) Koki Yoshida, Shunsuke Nakajima, Ryuji Kawano, Hiroaki Onoe, "Stimuli-responsive hydrogel microsprings for multiple and complex actuation," The 30th International Conference on

Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), Las Vegas, USA, Jan. 22-26, 2017.

(10) 吉田光輝, 尾上弘晃, “竹槍状先端を用いた機能性コアシェルマイクロスプリングの構築,” 第33回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 平戸, Oct. 24-26, 2016.

(11) Koki Yoshida, Hiroaki Onoe “Functionalized core-shell hydrogel microsprings fabricated with bevel-tip microfluidic capillary,” The 20th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science (microTAS), Dublin, Ireland, Oct. 9-13, 2016.

(12) Shunsuke Nakajima, Ryuji Kawano, Hiroaki Onoe, “Stimuli-responsive microfiber fabricated with double-network hydrogel,” The 20th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science (microTAS), Dublin, Ireland, Oct. 9-13, 2016.

(13) Koki Yoshida, Hiroaki Onoe, “Size control and complex compartmentalization of hydrogel microsprings,” Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology (APCOT) 2016, Kanazawa, Japan, Jun. 26-29, 2016.

(14) 吉田光輝, 尾上弘晃, “多機能化に向けた複数区画断面ハイドロゲルマイクロスプリングの構築,” 化学とマイクロ・ナノシステム学会第33回研究会 (CHEMINAS 33), 東京, Apr. 25-26, 2016.

(15) 中島駿介, 川野竜司, 尾上弘晃, “複合ハイドロゲル構造による刺激応答性マイクロゲルファイバ,” 化学とマイクロ・ナノシステム学会第33回研究会 (CHEMINAS 33), 東京, Apr. 25-26, 2016.

(16) 吉田光輝, 尾上弘晃, “非対称ゲル化によるハイドロゲルマイクロスプリングの構築とアクチュエータへの応用,” 電気学会第32回センサ・マイクロマシンと応用システム, 新潟, Oct. 28-30, 2015.

(17) Koki Yoshida, Hiroaki Onoe, “Shape dependence of bevel-tip capillaries for continuously-formed hydrogel microsprings,” The 7th International Symposium on Microchemistry and Microsystem (ISMM2015), Kyoto, Japan, Jun. 8-10, 2015.

〔図書〕(計 2件)

(1) Hiroaki Onoe, Koki Yoshida, “Microspring Fabrication by Anisotropic Gelation,” Micro and Nano Fabrication Technology, Springer Nature Singapore, pp. 1-20, 2018.

(2) 中島駿介, 尾上弘晃, “ハイドロゲルをマイクロスケールで精密加工するには?”, ゲル化・増粘剤の使い方, 選び方 事例集, 技術情報協会, Feb. 28, pp. 374-382, 2018.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1件)

名称: 刺激応答性ファイバ, 刺激応答性ファイバの製造方法, 及び刺激応答性ファイバの製造装置

発明者: 尾上弘晃, 中島駿介

権利者: 学校法人慶應義塾

種類: 特許

番号: 特願 2016-199517

出願年月日: 平成 28 年 10 月 7 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

慶應義塾大学理工学部機械工学科

尾上研究室ホームページ

<http://www.onoe.mech.keio.ac.jp/index-j.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

尾上 弘晃 (Onoe, Hiroaki)

慶應義塾大学・理工学部・准教授

研究者番号: 30548681