

令和 3 年 4 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23488

研究課題名(和文)筋細胞の4Dプリンティング技術の確立

研究課題名(英文)Towards 4D printing technology for muscle cells

研究代表者

大橋 ひろ乃(Ohashi, Hirono)

大阪大学・基礎工学研究科・特任研究員(常勤)

研究者番号：60853562

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文):本研究の目的は、ソフトロボットの実現に向けた筋細胞の印刷技術の開発であった。近年、生物の柔軟性や環境適応性を持ったロボットを開発するため、素材に筋細胞を用いたロボットの開発が行われている。しかしその作製にあたっては、作製者の知識や熟練した技術が必要である。そこで作製の一部を3Dプリンタに置換することを考え、その技術開発に着手した。1年目は、3Dバイオプリンタで印刷した筋細胞入りゲルが電気刺激に対して収縮することが確認できた。しかし、その収縮は筋肉の表面の一部でしか確認できなかったため、最終年度の2年目はより収縮力の高いゲルの組成について検討した。その結果、前年度より大きな収縮が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ソフトロボットの実現に向けた筋細胞の印刷技術の開発にあたり、3Dバイオプリンタを用いた筋細胞の印刷および収縮力の高いゲルの組成条件の探索を行った。ここでいう筋細胞とは、筋芽細胞のことを指す。筋芽細胞は増殖し、分化が進むと筋管、筋線維となる。本研究成果は、印刷した筋細胞を培養し、電気刺激による収縮が起きたこと、さらに強い収縮が生み出せるゲル(筋芽細胞と混合して打ち出す素材、本研究では筋芽細胞の足場となる足場タンパク質)の組み合わせを見出したことである。これにより、生物の柔軟性や環境適応性を持ったロボットの開発に貢献できる。また、再生医療や創薬分野においても有用であるといえる。

研究成果の概要(英文):The purpose of this study was to develop a printing technology with muscle cells for soft robots. Recently, in order to develop robots with the flexibility and environmental adaptability as living organisms, muscle cells have been used as a material. However, it is need researchers knowledge and technique to create muscle cell robots. In the first year, printed muscle cells by the 3D bioprinter contracted in response to electrical stimulation, but the contraction occur only in a part of the muscle surface. In the second year, we investigated the composition of the gel to increase contraction force. We observed the contraction in response to electrical stimuli was larger than that of the previous year.

研究分野：行動生理，神経科学，ソフトロボティクス，生体工学

キーワード：筋細胞 4Dプリンティング ソフトロボット 筋アクチュエータ

1. 研究開始当初の背景

従来のロボットは正確性を追求した結果、からだは硬質・頑丈であり既知空間では高速かつ高精度に動作が可能である。一方で未知空間に遭遇すると、途端にシステムが崩壊してしまう。この問題に対して生物が有する「しなやかさ」が、今後のロボット分野のカギになると申請者は考える。生物は多様な刺激を処理し、それに適応した動作をし、時には身体を変化させて環境に適応していく。ここでは、生物の有する「しなやかさ」とは、柔軟性のある知能・動作・からだのことを指す。そのなかで「しなやかな」からだを持ったロボットの実現のための材料として、筋細胞が注目されている。筋細胞のモトとなる筋芽細胞は、分化誘導を行うことで細胞同士が融合し筋線維を形成していく。また細胞は生存環境によりその性質を変えることが報告されている (Cell (2006) 126: 677-689.)。このため、筋細胞を用いることは単に物理的な柔軟性だけでなく環境に対して順応性を持つことが期待できる。実際、筋細胞から成るアクチュエータ (筋アクチュエータ) の開発は、複数報告されている (Science Robotics (2018) 3:eaat4440, Adv Mater Technol. (2019) 4: 1800631)。しかし、ロボットの一部を細胞に置換するに留まり、なおかつその作製においては一部の技術者の知識や卓越した経験を要するため実用化には至っていない。そこで 3D プリンティングに動的要素という軸を加えた 4D プリンティング技術の開発に着手する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「人工的な造形物に動的要素の埋込み可能な 4D プリンティング技術の確立」である。4D プリンティング技術は、細胞が容易に印刷可能なバイオ 3D プリンタを基盤とし、プリンティングする筋細胞の配置構造とその機能を網羅的に調査し、そのデータを集積することである。これにより、筋細胞ロボットに最適なデザイン法を明らかにする。ロボットの材料として筋細胞を扱うことは、ロボットの構成要素自体に動的作用を持たせることができるため、ロボットの状況適応性を高めることができると期待される。

3. 研究の方法

筋細胞を印刷するための足場条件を決定する。筋細胞を印刷するには足場となるゲルが必要であるが、現段階の基本設定では形を維持したまま印刷ができないことが問題である。そこで、ゲルを構成するコラーゲン濃度を筋細胞の濃度に応じて網羅的に変化させることで、印刷物の形状維持性と柔軟性の両面を兼ね備えた最適配合率を算出する。これにより、印刷の自由度と印刷技術の安定化を確保する。印刷物の評価には、実際に印刷物に刺激を入力し、その出力をカメラで計測することで行う。

4. 研究成果

<1年目>

1年目の2019年度では、ゲル(細胞の足場となるタンパク質、足場タンパク)・細胞の密度の検討を行った。予備実験で、ゼラチンよりもコラーゲンのゲルに用いたほうが、分化が進

行ることが分かっていた。このため、コラーゲンベースのゲルを中心に、細胞の密度を変更して印刷実験を行った。その結果、印刷した細胞入りゲルで電気刺激に対する筋収縮が見られ、高い細胞密度ほど収縮しやすいことがわかった。つまり、3D プリンティングした筋細胞でも筋肉として機能を有することが示された。この研究結果は、国内学会で発表済みである。

<2年目>

2019年度は3Dプリンタで印刷した筋細胞入りコラーゲンベースのゲル（筋芽細胞+足場タンパク質）が電気刺激により収縮することが確認できた。しかし、その収縮範囲および収集率はわずかであり、ロボットに使用するには不十分であった。そこで2020年度は、収縮が大きい筋肉を作製するために最適なゲルの組成・細胞密度の検討を行った。その結果、何通りかのゲルの組み合わせで昨年度より電気刺激による筋収縮が確認できた。さらに収縮に必要な電気刺激は、昨年度が60Vだったのに対し、今年度は10Vであった。現在はこの筋アクチュエータを用い、筋細胞ロボットの開発に着手している。

ロボットに生物の環境適応性を付与する試みとして、昆虫の触角を用いた匂い源探索システムを開発した。このシステムは匂いセンサに昆虫の触角を利用しており、触角が検知した匂い情報（触角電位）を印刷電極により取得する。また触角には形態や性質の異なるカイコとマルハナバチの触角をそれぞれ用いた。本来、触角電位の取得には特殊な機器や実験者の経験が必要であるが、この方法では触角を電極に載せるだけで良い。また触角電位は数mVの電気信号であることからノイズの影響を受けやすいため、ARXモデルによりノイズと生体信号の分離を試みた。その結果、異なる形態の触角であっても匂いセンサとして使うことができることを実験的に明らかとした。この研究成果は、Sensors and Materials に報告済みである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Naoki Yamada, Hirono Ohashi, Takuya Umedachi, Masahiro Shimizu, Koh Hosoda, and Shunsuke Shigaki	4. 巻 In Prese
2. 論文標題 Dynamic Model Identification for Insect Electroantennogram with Printed Electrode	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors and Materials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18494/SAM.2021.3116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hirono Ohashi, Naoki Yamada, Natsuki Minakawa, Ryota Yanagisawa, Shunsuke Shigaki, Masahiro Shimizu, Koh Hosoda
2. 発表標題 Towards 4D printing technology for muscle cells
3. 学会等名 日本比較生理生化学会 第41回東京大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺前凌, 大橋ひろ乃, 清水正宏, 細田耕
2. 発表標題 幾何学的拘束により自己組織化する筋細胞ロボット
3. 学会等名 ロボメカ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirono Ohashi, Naoki Yamada, Natsuki Minakawa, Ryota Yanagisawa, Shunsuke Shigaki, Masahiro Shimizu, Koh Hosoda
2. 発表標題 Demonstration of Cell Arrangement Method and Gel for 4D Printing Technology
3. 学会等名 PRIME 2020 (ECS, ECSJ, & KECS Joint Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------