

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：12611

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18669

研究課題名（和文）変形可能な骨格構造の導入による組織様材料から成るアクチュエータの設計

研究課題名（英文）Design of actuators consisting of tissue-like material by applying deformable skeletal structures

研究代表者

矢菅 浩規（Yasuga, Hiroki）

お茶の水女子大学・基幹研究院・特別研究員(PD)

研究者番号：10844582

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、液滴ネットワークを用いた微小ソフトロボットの実現に向け、動物の骨格や関節に習ったアクチュエータの開発に取り組んだ。具体的には、微小な骨格構造が介在した液滴ネットワークを形成し、骨格部分に工夫を施すことで特定の変形を生じやすくし、刺激応答性ゲルを用いて変形させるというものである。研究成果として、骨格となるマイクロスケールの格子構造中でゲルビーズの接合を実証し、ゲルビーズのネットワークの温度変化によって微かながら変形を確認した。さらに、設計自由度の向上と微小化に向け、2光子造形法を用いて製作した構造中での微小液滴の生成も実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、液滴ネットワークを用いたアクチュエータの研究はシンプルな曲げ変形の実証に留まってきた。これは、これまでの多くの研究では、化学・材料のアプローチが注目されアクチュエータの研究に本来必要な機構学や機械力学、材料力学の視点が欠けていたからであると考えられる。本研究では、液滴ネットワークに変形可能な骨格構造を介在させるという機械工学的なアプローチによって、アクチュエータの設計性の向上に取り組んだ。本研究の成果は、アクチュエータ研究において本来重要である機械工学に立ち返って液滴ネットワークを考えることを提案するものであり、当該研究分野の流れを変えるという学術的意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted the development of actuators for micro-scale soft robots using droplet networks, inspired by the skeletal structure and joints observed in nature. The proposed design of actuators includes a droplet network with embedded micro-scale skeletal structures whose deformable characteristic is modified by the design in the skeletal part. The actual deformation is triggered by using stimuli-responsive hydrogels. As a result of our research, we successfully demonstrated the networking of gel beads within the microlattice structure and observed the slight deformations caused by temperature changes in the hydrogel bead network. Furthermore, we demonstrated the generation of micro-scale droplets within structures fabricated using two-photon polymerization, aiming to improve design flexibility and miniaturization.

研究分野：マイクロ流体工学

キーワード：微小液滴 脂質二分子膜 マイクロ構造 液滴ネットワーク 微細加工

1. 研究開始当初の背景

多数の微小な液滴を接続してネットワークとし、液滴を細胞と見立てた組織様材料を形成する研究が行われている。液滴ネットワークに生物由来のタンパク質などを導入することで、分子センシングや分子情報処理の機能を実装した研究の報告も行われている。さらに、液滴ネットワークにアクチュエータ機能を統合することができれば、センサと情報処理、駆動系というロボットの要素が揃い、液滴を組み上げて形成できる新たな微小ソフトロボットの創出につながることを期待される。昨今、人々の健康寿命の延伸に向け、多様化する疾病へのテーラーメイドの治療システムの必要性が議論されているが、その一つの方法として、生体内で自律して働く液滴ネットワークから成るロボットによる診断・治療が提唱されている。

これまで、液滴ネットワークを用いた分子センサ・分子情報処理の研究は、がん由来の RNA 検出とその結果を処理して治療分子を生成する統合システムへと発展を遂げている。一方、アクチュエータの研究はシンプルな曲げ変形の実証に留まる。これは、前者に求められるのは分子や溶液組成の設計等の化学・材料のアプローチであるのに対し、後者には更に機構学や機械力学、材料力学の知見が必要となるのだが、これまでの研究ではそれらが着目されて来なかったからであると考えられる。液滴ネットワークの機械的な側面に関する研究は全くないわけではないが、液滴や油相をゲル化して液滴ネットワークを固体化する方法など構造の安定化の研究に留まる。

本研究では、液滴ネットワークに変形可能な骨格構造を介在させ、外部刺激で膨張または収縮する材料を組み込むことで、骨格構造の変形特性に合わせてその変形を規定可能なアクチュエータの実現に取り組んだ。本研究は、アクチュエータ研究において本来重要である材料力学等の変形や破壊の学問に立ち返って液滴ネットワークを考えることを提案し、当該研究分野の流れを変えるという学術的意義がある。

2. 研究の目的

本研究提案は、動物が骨格と関節によりその運動を規定しているように、予め変形特性が設計された骨格を導入することにより、変形を自在に設計できる組織様材料を用いたアクチュエータを実現しようというものである。ここでの組織様材料とは、多数の液滴から構成されるネットワークである。

3. 研究の方法

本研究には、研究代表者がこれまでの研究で開発した構造介在型液滴ネットワーク (Structure-mediated droplet network: SMDN) という、八面体状の柱をユニットとする格子構造中に微小液滴が配置され、それらが接続された構造を用いた。本研究では、(1) 液滴間で相対的に体積変化を生じさせる機構の提案、SMDN 中の格子構造に切り込みを入れ自由度を上げるという方法で、(2) 変形が自在に設計可能なアクチュエータの実装方法の検討に取り組んだ。また、上記の研究項目に加え、将来的な SMDN の設計自由度の向上と微小化に向け、(3) 2 光子造形法を用いた超微細構造中での液滴生成にも取り組んだ。

4. 研究成果

(1) 液滴間で相対的に体積変化を生じさせる機構の提案

ゲルビーズから成るネットワークの形成方法の確立のため、アルギン酸ナトリウムを用いた液滴のゲル化の実証とゲルビーズの接続方法の検討を行った。まず、アルギン酸ナトリウム水溶液を塩化カルシウム水溶液中に滴下し、液滴の生成とイオン架橋によるゲル化を同時に行うという方法で、液滴のゲル化を確認した。次に、ゲルビーズの接続を実証した。具体的には、二つのピペットを隣接した状態で、それぞれのピペットからアルギン酸ナトリウム水溶液を塩化カルシウム水溶液中に射出した。顕微鏡下で観察を行ったところ、アルギン酸ゲルビーズが接続されていることが確認された。

(2) 変形が自在に設計可能なアクチュエータの実装方法の検討

ゲルビーズを含む格子構造の積み重ねによる液滴ネットワークの形成の実証と、切り込みを加えた格子構造と刺激応答性ゲルを用いた変形の実証を試みた。

まず、格子構造内でのアルギン酸ゲルビーズの形成を行った。格子構造の製作は、当初 3D プリンタを用いて行う予定であったが、材料のヤング率が高く変形させることが困難であったため、低ヤング率の光硬化性樹脂を用いて多方向フォトリソグラフィという方法で製作を行うこととした。論文で記載された方法に従って、製作した格子構造中にアルギン酸ナトリウム水溶液を満たし、ミネラルオイルで置換することで、アルギン酸ナトリウム水溶液の液滴アレイを生成することに成功した。続いて、ミネラルオイルを揮発性のあるノマルヘキサンに置換し揮発させることで液滴アレイを気中に露出させた後、塩化カルシウム水溶液に浸漬させることで、アレイ化されたアルギン酸ゲルの形成を実証した (図 1(a))。

次に、2層の液滴アレイで構成される液滴ネットワークの形成を実証した。具体的には、アルギン酸ナトリウム水溶液の液滴を含む2層の液滴アレイを、ミネラルオイル中で積み重ねた後、ノマルヘキサンへの置換とその揮発により、空气中に暴露した。その後、塩化カルシウム水溶液に浸漬させることで、液滴アレイのゲル化とネットワーク化を同時に行った(図1(b))。形成した液滴アレイのネットワーク化の確認のため蛍光観察を行った。一般的な蛍光分子は非常に小さくアルギン酸ゲルのネットワークを透過してしまうため、ゲルビーズ中に100 nmスケールの大きさを持つ蛍光ビーズを混合し、ゲル化とともに固定した。蛍光顕微鏡観察を行ったところ、それぞれの層で異なる蛍光を確認した(図1(c))。

次に、刺激応答性ゲルの添加と格子構造への切り込みの適用による、液滴ネットワークの変形の実現可能性を検討した。具

体的な方法として、2層のゲルビーズで構成される液滴ネットワークの内、1層のゲルビーズを刺激応答性ゲルが含まれるアルギン酸ゲルに変更した。さらに、刺激応答性ゲルを含む層とは別の層の格子構造に図2のような切り込みのパターンを入れることで、格子の自由度を上昇させた。今回使用した刺激応答性ゲル poly(Nisopropylacrylamide-co-acrylic acid) (p(NIPAM-co-AAc))は、温度上昇とともに収縮する特性を有する。したがって、刺激応答性ゲルを含む層が収縮層となり、その収縮に応じてもう一層の切り紙構造が伸びることで曲げを実現する設計となっている。切り込みは、カッターまたは剪刀を用いて、積み重ねの前に形成された。

上記の条件の2層の液滴アレイをシリコンオイル中で積み重ねた後、オイルから塩化カルシウム水溶液への置換を行うことで、ゲル化およびネットワーク化を行った。この液滴ネットワークを純水中に配置し、その温度を50°Cまで上昇させた。結果として、多数の気泡の発生により大きな変形は確認できなかったが、多少の変形は確認され、今後のアクチュエータ形成への足掛かりとなる結果を得た。

(3)2 光子造形法を用いた超微細構造中での液滴生成

生成可能な液滴の微小化に向け、2光子マイクロ光造形法にもとづく超高精細3D光造形装置を用いてマイクロ構造を製作し、内部での液滴生成を実証した。

図3(a)に示すように、論文で実証されている八面体状領域を有する格子構造の1ユニット(一辺が20 μm)をピックアップして実験を行った。この実験では、界面の進行方向とマイクロ構造の影響を調べるため、ユニット構造をもとに3種類の構造を製作した(図3(b))。図3(c)にOriginal-top形状のマイクロ構造のSEM画像を示す。製作後、これらのマイクロ構造の表面をシリコンレジンのディップコートで疎水化した。製作したマイクロ構造に流体界面を通過させる実験を行い、液滴生成条件の検討と生成液滴の評価を行った。本実験のため、以下の手順でマイクロ流体デバイスを製作した(図3(d))。まず、マイクロ構造が製作されたガラス基板に薄膜テープを貼り付け、溝状の領域を形成した。続いて、UV硬化性樹脂でこの基板を別のガラス板上に固定し流路を形成した。製作した流路を用いて、以下の手順で実験を行った。まず、蛍光分子を含むエタノール-水の混合液体(液体1)を流路に注入し、インレット部分にパー

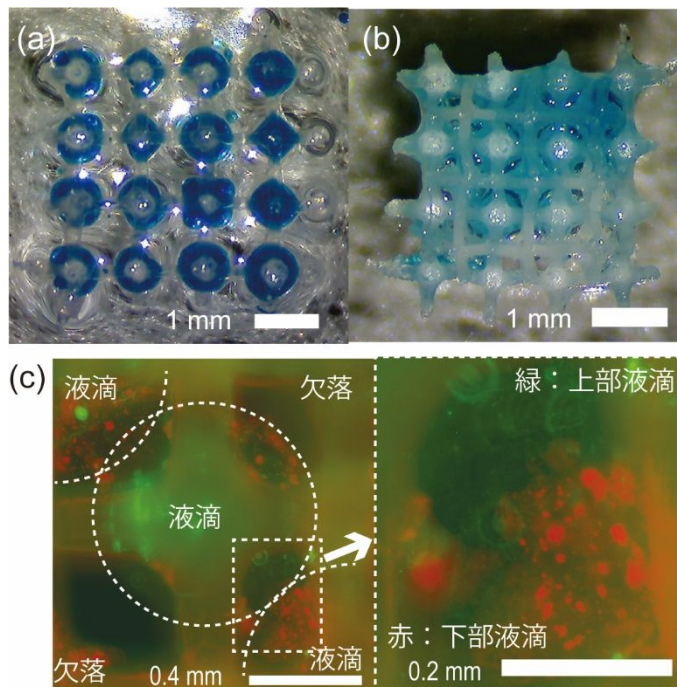


図1 アルギン酸ゲルビーズを用いた液滴ネットワークの形成。(a) アルギン酸ゲルビーズアレイ。(b) アルギン酸ゲルビーズで構成されるSMDN型の液滴ネットワーク。(c) 液滴ネットワーク内でのゲルビーズの接合の確認。

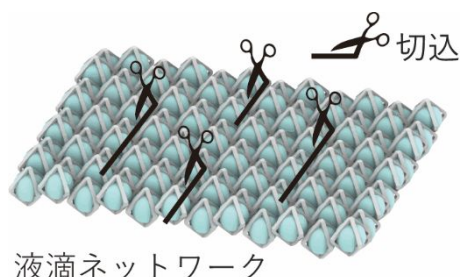


図2 SMDN型の液滴ネットワークへの切り込みの適用

フルオロカーボン液体（液体 2）を満たした。続いて、シリンジポンプで液体 1 と 2 の界面をマイクロ構造に通過させた。Full-pillars 形状では、液体 1 の注入時に気泡がトラップされたため評価は行わなかった。Original-lateral 形状では、液滴は生成されずに基板との間でドーム状の液体の残留が確認された。一方、同じ流速において Original-top 形状では直径で最大 15 μm 程度の球状の液滴が生成された（図 3(e)）。以上のように、製作した 3 種類の形状の内、Original-top 形状でのみ球状の液滴が確認された。さらに、このマイクロ構造に水と油の界面を通過させて、5 μm 程度の液滴を生成することに成功した。

この成果は、第 12 回マイクロ・ナノ工学シンポジウムで研究代表者が発表を行い、優秀講演論文表彰を受賞した。

M. J. Booth *et al.*, Functional aqueous droplet networks, *Mol. Biosyst.*, 13 巻, 2017, 1658 - 1691

M. Hiratani, M. Ohara, R. Kawano, Amplification and quantification of an antisense oligonucleotide from target microRNA using programmable DNA and a biological nanopore, *Anal. Chem.*, 89 巻, 2017, 2312 - 2317

G. Villar, D. A. D. Graham, H. Bayley, A tissue-like printed material, *Science*, 340 巻, 2013, 48 - 52

G. S. Venkatesan, S. A. Sarles, Droplet immobilization within a polymeric organogel improves lipid bilayer durability and portability, *Lab Chip*, 11 巻, 2016, 2116 - 2125

H. Yasuga *et al.*, Fluid interfacial energy drives the emergence of three-dimensional periodic structures in micropillar scaffolds, *Nat. Phys.*, 17 巻, 2021, 794 - 800

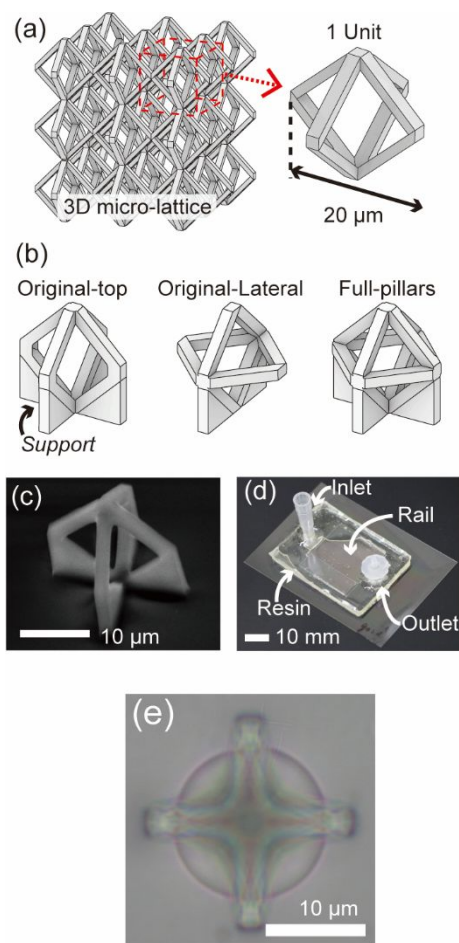


図 3 2 光子マイクロ光造形法で製作したマイクロ構造中での微小液滴の生成 . (a) 液滴生成が可能な八面体状領域を有する格子構造の模式図 . (b) 評価対象の 3 種類のマイクロ構造 . (c) Original-top 形状のマイクロ構造の SEM 画像 . (d) 実験に用いたマイクロ流体デバイス . (e) 生成された微小液滴 .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 矢菅浩規	4. 巻 62
2. 論文標題 FLUID3EAMS: マイクロ構造中での流体界面エネルギーによる3次元液滴周期構造の生成と生体工学への展開	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 110-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.62.110	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 -

1. 著者名 Hiroki Yasuga	4. 巻 -
2. 論文標題 Methods to spontaneously generate three dimensionally arrayed microdroplets triggered by capillarity for bioassays and bioengineering	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	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) 10.2142/biophysico.bppb-v20.0029	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 矢菅 浩規、篠原 一希、神谷 厚輝、三木 則尚
2. 発表標題 2光子造形法で製作したマイクロ構造中における微小液滴の生成
3. 学会等名 第12回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2021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
---------	---------