

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：17104

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2016

課題番号：26709014

研究課題名(和文) マイクロロボットの高速駆動によって実現される非接触マニピュレーション技術の創出

研究課題名(英文) Non-contact Single Cell Manipulation by High Speed On-chip Microrobot

研究代表者

川原 知洋 (Kawahara, Tomohiro)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・准教授

研究者番号：20575162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マイクロ流体チップ内のマイクロロボットを高速駆動して流体場を生成することで、単一の細胞や微生物等を非接触操作するマニピュレーション技術について研究を行なった。まず、新たに構築した実験プラットフォームを用いて密閉された流体場の中でロボットが動作する際の流体との相互作用について調査し、外乱によって流体場の再現性が低下する問題点について明らかにした。その知見を踏まえた上で、単一微粒子を位置決めする制御方法を新たに提案し、実際の単一微粒子の高精度位置決めを達成した。最終的に、実際の微生物に応用して刺激応答特性を調査するとともに、開発した技術の有用性と問題点について考察した。

研究成果の概要(英文)：In this research, we have developed a non-contact manipulation method by using fluid field generated by on-chip microrobot for fine positioning of single particle and living cell. The newly developed experimental platform with a high-speed actuator and a high-speed camera was used to investigate the basic characteristics of the generated fluid field. As a result, we found that it is highly required to compensate the disturbance of fluid flow for improving the positioning accuracy of single target during the manipulation. By adjusting the control parameter (amplitude and frequency) of the microrobot in real time, we succeeded in 10 μm order positioning of single microparticle by non-contact actuation. Finally, the developed manipulation technique was applied to stimulate a single swimming-microorganism under the stable environment of closed microchip. The unique dynamic behavior of Paramecium was observed after the local point stimulation.

研究分野：バイオメディカルロボティクス

キーワード：マイクロロボット 流体制御 マイクロ流体チップ

1. 研究開始当初の背景

近年、マイクロ流体チップの内部に細胞や微生物を導入し、Lab-on-a-chip 技術を用いてその機能等を詳細に調査する試みが盛んに行われている。その際、マイクロ流体チップ内部の汚染を防ぐために、入出力ポートを除いて完全に閉じられた系で実験が行われるが、この場合、外部からマニピュレータ等を用いて内部にアクセスできないという本質的な問題がある。一方で、細胞への力学的な操作や刺激は非常に重要であることが明らかになっているが、現状では外部からポンプなどで入力した流体力(せん断力)を用いる方法が主流であり、狙った単一細胞を精密に操作して局所的に力学的な刺激を加えることは困難である。

以上の点を踏まえ、我々はマイクロ流体チップの内部に小型化したロボットを組み込み、細胞への力学的な操作を可能とする、オンチップロボティクス技術に関する研究を行ってきた。これまでの研究において、微生物のダイナミックなセンシングを行うためにマイクロロボットの高速化を行った際、ロボットを数10 Hzの周波数で高速駆動させると、ロボット先端部分の周りに渦などの流れ場を発生できることを発見した(通常、マイクロ流体場ではレイノルズ数が小さくなり、乱流が起こりにくいことが知られている)。この現象は、流体が密閉されたマイクロ環境下において機械要素を高速で動作させることで初めて見えてきたものである。一方で、所望の流れ場を得るためのロボットの駆動条件などについては明らかになっておらず、さらなる検討が必要であった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、マイクロ流体チップ内のマイクロロボットを高速駆動して所望の流体場を生成する条件について調査するとともに、それを応用することで細胞や微生物等の対象物を操作するマニピュレーション技術を開発することを目的としている。具体的には、密閉された流体場の中でロボットが高速動作する際の流体との相互作用を明らかにした上で、対象物を非接触で移動・回転させる操作へ発展させ、細胞等に適用して有用性を示すことを目指して研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) ロボット - 流体の相互作用の考察: XY 方向と回転方向に高速駆動可能なマイクロロボットを作製し、マイクロ流体チップにパッケージングする。また、流体場計測用のプラットフォームを作製し、ロボットを高速動作させた場合の流体の流れを詳細に計測・評価する。

(2) 非接触マニピュレーション: マイクロロボットを用いて所望の流体場(例えば、渦・引き込み流れ)を形成し、直径 100 μm 程度の微粒子の位置制御や回転制御を行うこと

を試みる。目標値としては、精度 10 μm 程度を目指す。

(3) 細胞・微生物への応用: 確立したマニピュレーション方法を浮遊細胞や微生物に対して応用し、実際の生物操作や計測への適用可能性を明らかにする。

4. 研究成果

・計測制御プラットフォームの構築: 図1に示すようなガラス製のマイクロ流体チップ(厚さ 1 mm 以下)の内部に磁性体で作製されたマイクロロボットを配置し、図2のように外部の精密 XY ステージの動作で駆動させるシステムを構築した。また、その際の様子をロボットの動作に同期させてオフライン高速カメラ(最大 4000 フレーム/秒かつ 1024 x 1024 ピクセル)を用いて撮影し、ロボットの動作で誘起される高速な流体の流れの変化を解析できる実験プラットフォームを構築した。一方で、数値流体力学(CFD)シミュレーションを行うことのできる環境も立ち上げ、実際のマイクロ場の粒子の振る舞いがコンピュータ内で確からしく再現できることを確認した。

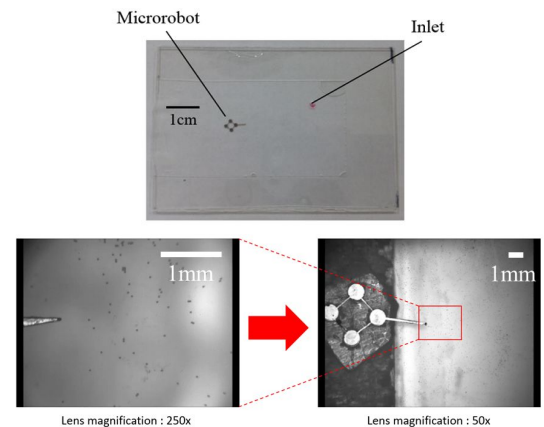


図1: 作製したマイクロチップとロボットの外観

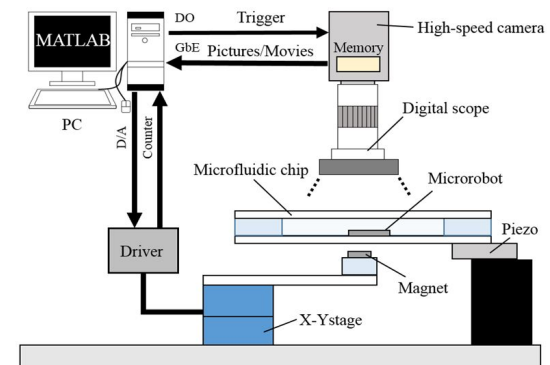


図2: 構築したプラットフォームの構成

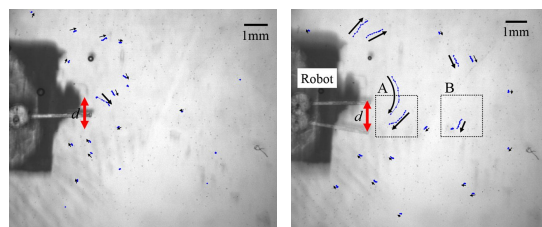
・流体場の解析: 液体とロボットを封入したマイクロ流体チップ中に直径 10 μm 程度の微粒子を分散させ、ロボットの駆動条件を様々に変化させた際の流体場の変化を評価した。この結果より、図3のようにロボットの先端付近には引き込むような流体場が生

成されており、ロボットから離れた場所でも流体が移動していることが分かった。また、ロボットの駆動条件や形状誤差、また、マイクロチップ壁面からの距離等によって流体場の振る舞いは大きく変化してしまい、同じ条件でロボットを駆動させたとしても再現性が低いということが明らかになった。

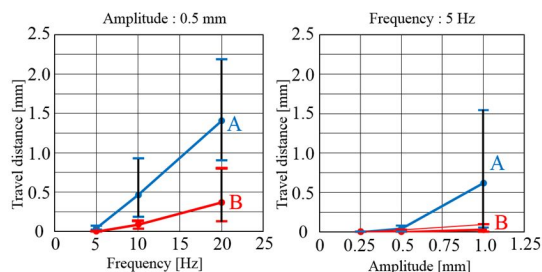
・非接触マニピュレーション：構築した実験プラットフォームを用いて、マイクロロボットによって対象物の位置を非接触操作する方法を検討した。上述したように、ロボットによって生成される流体場はマイクロチップの形状やロボットのわずかな作製のバラツキによってその大きさや流速に大きな変化（誤差）が生じてしまい、解析的に微粒子の動きを予想することは難しいということが分かった。これにより、非接触マニピュレーションが難しくなる本質的な原因は、同一条件でロボットを動かしたとしても、全く同じ流体場が得られないためであることが明らかになった。そこで、予備実験での検討を踏まえ、流体場の誤差をステップ状の外乱とみなし、外乱を補償するためにロボットの動作パラメータ（振幅と駆動周波数）を適応的にオンライン調整する制御方法を新たに提案した。結果として、図4に示すように実際に対象物を所望の場所に10 μm 程度の誤差で位置決めできることを確認した。この際、対象物の周囲をロボットが適応的に移動することで、操作者が希望する経路（パス）に沿って図5のようにターゲットの対象物のみを非接触操作できることも確認した。

・位置決め精度の向上：これまで最大で10 μm レベルの位置決め精度が達成できていたが、さらに精度を向上させるためのマニピュレータの駆動方法について再検討を行なった。結果として、中空でスティック状の直径50 μm ツールを用いる方法を採用し、そのたわみを補償するために外部から永久磁石によりチップ中のツールに磁場を加えて、位置決め精度を向上させる方法を新たに提案した。また、ツールをマイクロ流体場で駆動させた際の位置決め性能について評価を行った。結果として、流体抵抗が大きい場合でも永久磁石のサイズと配置位置を適切に調整することで、ツールの位置決め性能を向上させることができることを確認した。

・単一微生物操作への応用：実際の微生物に対して操作を行うことで、構築した基盤技術の応用可能性を検証した。対象とする微生物としては、普遍的な生命現象の研究に用いられるモデル生物であり、かつ、単細胞水圏微生物の中でもユニークな運動特性を有するゾウリムシを選定した。マイクロ流体チップ中を1 mm/s程度の速度で遊泳するゾウリムシを高速ビジョンでトラッキングするシステムを構築し、追跡を行ないながらマイクロ



(a) $A=0.5 \text{ mm}$, $f=10 \text{ Hz}$ (b) $A=0.5 \text{ mm}$, $f=10 \text{ Hz}$



(c) 微粒子の移動距離

図3：ロボットの駆動条件と流れの関係

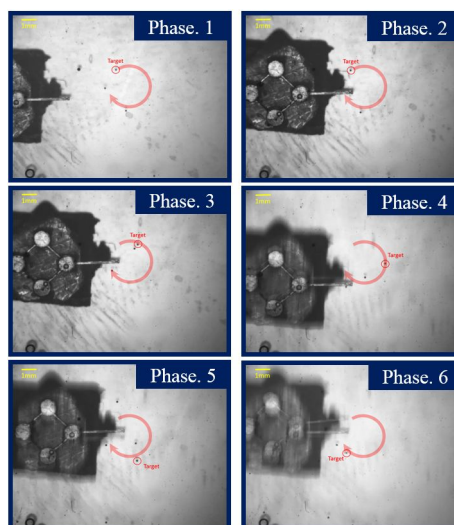


図4：微粒子の非接触マニピュレーションの一例

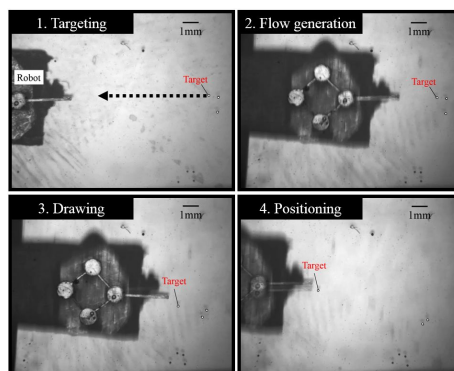
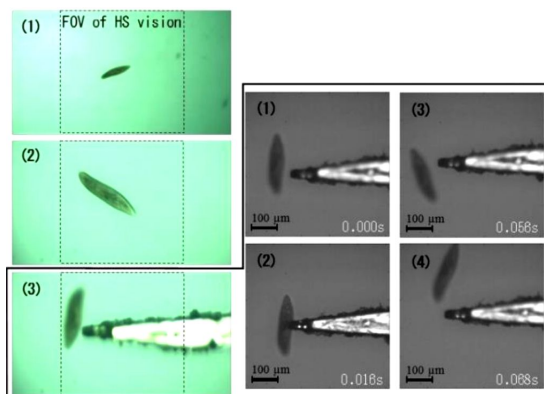


図5：選択した単一微粒子の引き寄せ操作

アクチュエータを用いて刺激を加える実験を行なった。また、その際のゾウリムシの挙動を調査した。結果として、図6に示すようにゾウリムシを追跡しながら刺激を加えることには成功したが、流体場の乱れなどの影響により高精度な操作の実現には至らなかった。これらの実験により、ゾウリムシの局所力学刺激に伴う回避動作などの特徴的な動作をはじめ観察することができた。

・今後の課題：本研究において対象物にアクセスする際の流体の乱れの影響を考慮する必要があることが分かったため、外乱の影響を踏まえた制御方法や操作戦略を検討し、操作や刺激の成功率を向上する必要がある。また、ゾウリムシやミドリムシなどの単一の運動性微生物の刺激応用特性評価へ応用し、刺激受容性レセプターや遊泳モードの機能解明を進める予定である。



(a) 追跡と刺激操作 (b) 刺激の瞬間の様子
図 6：微生物局所刺激への応用

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計9件)

B. Ahmad and T. Kawahara, Motile Cell Tracking and Stimulation using High Speed Microrobotic Platform, 3rd International Conference on Computational Methods in Engineering and Health Sciences, Kyushu Institute of Technology, Tobata Campus (Kitakyushu, Japan), 2016.12.18.

B. Ahmad, T. Kawahara, T. Yasuda, and F. Arai, Real-time Observation and Stimulation of a Single Motile Cell using High-speed Microrobotic Platform, IEEE International Symposium on Micro-Nano Mechatronics and Human Science, Noyori Conference Hall (Nagoya, Japan), 2016.11.29.

川原知洋, アヒマドベラル, 安田隆, 新井史人, 遊泳微生物の高速・高倍率トラッキング, 日本機械学会 2016 年度年次大会, 九州大学伊都キャンパス (福岡市), 2016.9.12.

B. Ahmad, T. Kawahara, T. Yasuda, and F. Arai, Single Motile Cell Analysis using High Speed Microrobotic Platform, 第 32 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会, 北九州国際会議場 (北九州市), 2015.11.27.

T. Kawahara, B. Ahmad, and F. Arai, High-Speed Microrobotic Platform for Mechanical Manipulation of Single Microorganism, 17th International Symposium on Robotics Research, Centro Congressi Media Terraneo (Genova,

Italy), 2015.9.13.

T. Kawahara, Microrobotic Platform for Biomedical Applications, 1st International Symposium for Women Researchers on Advanced Science and Technology, Nakamura Centenary Memorial Hall (Kitakyushu, Japan), 2015.7.14.

B. Ahmad, T. Kawahara, T. Yasuda, and F. Arai, On-line Tracking and Stimulation of Swimming-Microorganism by On-Chip Microrobot, IEEE International Symposium on Micro-Nano Mechatronics and Human Science, Noyori Conference Hall (Nagoya, Japan), 2014.11.11.

B. Ahmad, T. Kawahara, T. Yasuda, and F. Arai, Microrobotic Platform for Mechanical Stimulation of Swimming-Microorganism on a Chip, IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, The Palmer House Hilton (Chicago, USA), 2014.9.17.

B. Ahmad, T. Kawahara, T. Yasuda, and F. Arai, Mechanical Stimulation of Swimming Microorganism by On-Chip Microrobot, 第 32 回日本ロボット学会 学術講演会, 九州産業大学 (福岡市), 2014.9.4.

〔図書〕(計2件)

川原知洋, 新井史人, コロナ社, 磁気駆動マイクロロボットによる操作, 新井史人(編著), 細胞の特性計測・操作と応用(2.2節), 2016, pp. 110 - 125.

M. Hagiwara, T. Kawahara, and F. Arai, WILEY, On-Chip Microrobot Driven by Permanent Magnets for Biomedical Applications, Y. Sun and X. Liu (Eds.), Micro- and Nanomanipulation Tools (Section 6), 2015, pp. 141 - 167.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.lsse.kyutech.ac.jp/~kawahara>

<http://www.kyutech.ac.jp/ttacademy/>

受賞等

Best Presentation Award, International Conference on Computational Methods in Engineering and Health Sciences, [2016.12.18]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川原 知洋 (KAWAHARA, Tomohiro)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・准教授

研究者番号：20575162