

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26249027

研究課題名(和文) オプトケモメカニカル変換機能をもつ生命機械融合ウェットロボティクスの創製

研究課題名(英文) Creation of Opto-Chemo-Mechanical Livingmachined Wet Robotics

研究代表者

森島 圭祐 (Morishima, Keisuke)

大阪大学・工学研究科 教授

研究者番号：60359114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,600,000円

研究成果の概要(和文)：光・化学・力学エネルギー変換機能をもつ生命機械融合バイオアクチュエータを創製するため、光照射により細胞内外でイオンの流入を引き起こす役割を持つタンパク質である光感受性イオンチャネルを持つ筋細胞を遺伝子工学を駆使して分化制御し、作製する技術確立した。MEMSデバイスとの融合及び筋組織の光駆動実験を行い、光駆動型のバイオアクチュエータによるマイクロロボットの駆動実験に成功した。生命機械融合ウェットロボティクスや光応答性人工筋肉の設計ツールとなる基盤技術確立すること、及び光刺激が筋細胞の分化機構にどのように関わっているかを解明すること等、基盤技術の構築と基礎研究による成果をあげることができた。

研究成果の概要(英文)：In order to create a livingmachined wetrobotics with a photo-chemo-mechanical energy conversion function, we used genetic engineering for myocytes with photosensitive ion channels, which is a protein that plays a role of causing ion influx inside and outside the cell by light irradiation. We combined the MEMS device with its muscle cell and experimented the photocontrol of muscle tissue and succeeded in driving the microrobot by the optically driven bioactuator.

研究分野：バイオMEMS

キーワード：ウェットロボティクス バイオアクチュエータ 筋細胞 マイクロマシン チャネルロドプシン オプトジェネティクス 生命機械融合 化学エネルギー

### 1. 研究開始当初の背景

これまでに電気や機械エネルギーに依存しない新たな駆動原理によるマイクロデバイスを創製するため、生体の筋細胞を用いることにより、化学エネルギーを力学エネルギーに高効率で変換して駆動するマイクロデバイスの開発に成功してきた。培養条件が寛容であり、環境のコントロールを必要としない昆虫の細胞に注目し、室温で駆動可能なバイオアクチュエータに成功した。このバイオアクチュエータの利点として、外部電源が不要、高エネルギー変換効率、柔軟な構造、環境に対してロバストといった点が挙げられる。しかしながら、これらのバイオアクチュエータは、筋細胞の自律的な拍動を駆動源としており、駆動の完全な ON/OFF 制御を行うことができず、制御方法に課題が残されている。これまでに電気刺激や化学刺激によるバイオアクチュエータの制御が報告されているが、これらの方法では、時間、空間分解能が低い、非接触制御が不可能であるという問題点がある。そこで、本研究では、これらの問題を解決し、バイオアクチュエータの研究を進展させるための新たな制御方法として、生物の感覚機能に着目し、光化学力学エネルギー変換機能をもつ生命機械融合バイオアクチュエータとその駆動を精密制御する高分解能光刺激法の確立と精密に構造制御し、機能発現させる筋細胞分化機構の解明を目指すことを着想した。

### 2. 研究の目的

本研究では、光を照射されると、細胞内外でイオンの流入を引き起こす役割を持つタンパク質である光感受性イオンチャンネルに着目し、光感受性イオンチャンネルを持つ筋細胞を作製し、光で非接触に筋細胞バイオアクチュエータを制御する手法の確立を目指し、遺伝子操作によってオプトメカノケミカル変換機構を発現したセンサ&アクチュエータ機能を持つ生命機械融合ウェットロボティクスを創製することを目的とした。さらに光刺激が筋細胞分化機構にどのように影響を及ぼすかを解明することを目標とした。

### 3. 研究の方法

まず、光を照射されると、細胞内外でイオンの流入を引き起こす役割を持つタンパク質である光感受性イオンチャンネルに着目し、高効率な光感受性イオンチャンネルを持つ筋細胞を遺伝子工学を駆使して分化制御し、作製することを試みた。次に、遺伝子操作によってオプトメカノケミカル変換機構を発現した筋細胞をマイクロマシンの部品としてアセンブリし、光で非接触に筋細胞バイオアクチュエータを制御する実験を行い、動作評価を行った。

(1) 光反応性チャンネル分子を発現する筋細胞を持つ遺伝子組換えショウジョウバエ、及び GFP などの蛍光分子でラベルされた筋細胞

をもつ遺伝子組換えショウジョウバエの開発、(2) オプトジェネティクスを用いた光駆動制御法の構築、(3) MEMS デバイスとの融合及び培養筋細胞、筋組織の光駆動実験、光刺激によるサルコメアの形成制御を行った。

### 4. 研究成果

光を照射されると、細胞内外でイオンの流入を引き起こす役割を持つタンパク質である光感受性イオンチャンネルを持つ筋細胞を遺伝子工学を駆使して分化制御し、作製する技術を確立した。MEMS デバイスとの融合及び筋組織の光駆動実験を行い、光駆動型のバイオアクチュエータによるマイクロロボットの駆動実験に成功した。また、遺伝子工学を用いて作製した光応答性筋細胞を光刺激することで、筋収縮の最小単位構造であるサルコメアの形成制御を試み、筋細胞内でサルコメアが構築される現象のリアルタイム観察に成功し、その過程を解析した。MEMS、メカトロニクス、オプトジェネティクス、発生生物学、幹細胞生物学の異分野融合研究チームを構成し、工学と生物学の両面からアプローチすることで、生命機械融合ウェットロボティクスや光応答性人工筋肉の設計ツールとなる基盤技術を確立すること、及び光刺激が筋細胞の分化機構にどのように関わっているかを解明すること等、基盤技術の構築と基礎研究による成果をあげることができた。

### 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7件)

Yalikun, Y., Kanda, Y. & Morishima, K., A Method of Three-Dimensional Micro-Rotational Flow Generation for Biological Applications, Micromachines, 査読有、Vol.7, 2016, pp.140, 10.3390/mi7080140

Yalikun, Y., Kanda, Y. & Morishima, K. Hydrodynamic vertical rotation method for a single cell in an open space, Microfluid Nanofluid, 査読有、Vol.20, 2016, pp.74, 10.1007/s10404-016-1737-y

Uesugi Kaoru, Shimizu Koshi, Akiyama Yoshitake, Hoshino Takayuki, Iwabuchi Kikuo, Morishima Keisuke, Contractile Performance and Controllability of Insect Muscle-Powered Bioactuator with Different Stimulation Strategies for Soft Robotics, Soft Robotics, 査読有、VOL.3, 2016, pp.13-22, 10.1089/soro.2015.0014

Kan Shoji, Yoshitake Akiyama,  
Masato Suzuki, Nobuhumi Nakamura,  
Hiroyuki Ohno, Keisuke Morishima,  
Biofuel cell backpacked insect and its  
application to wireless sensing,  
Biosensors and Bioelectronics, 査読有、  
Vol.78、2016、pp.390-395、  
10.1016/j.bios.2015.11.077

Toshifumi Asano, Toru Ishizuka,  
Keisuke Morishima, Hiromu Yawo,  
Optogenetic induction of contractile  
ability in immature C2C12 myotubes,  
Scientific Reports, Vol. 5, 8317,  
doi:10.1038/srep08317, 1, (2015).

Sara Romanazzo, Giancarlo Forte,  
Keisuke Morishima, and \*Akiyoshi  
Taniguchi, "IL-12 involvement in  
myogenic differentiation of C2C12 in  
vitro", Biomaterials Science, DOI:  
10.1039/c4bm00315b, (2014) 査読有

上杉薫, 森島圭祐, "バイオマテリアル  
とマイクロナノマシンが拓く生命機械融  
合ウェットロボティクス", バイオマテ  
リアル・生体材料, Vol. 32, No. 4, pp.  
272-281 (2014) 査読有

[学会発表](計 27 件)

森島圭祐, 生命機械融合ソフト&ウェット  
ロボティクスの創製、  
第 29 回マイクロプロセス・ナノテクノ  
ロジー国際会議(MNC2016)(招待講演)(国  
際学会), 2016.11.8、  
ANA クラウンプラザホテル京都(京都府  
京都市)

森島圭祐, 生命機械融合ウェットロボテ  
ィクス、第 33 回「センサ・マイクロシ  
ンと応用システム」シンポジウム  
(Hirado)の一般公開セッション「山、  
海、空とセンサと」(招待講演)、  
2016.10.25、平戸文化センター(長崎県  
平戸市)

Y. Ishibashi, K.Uesugi, K.Morishima,  
Effect of Mechanical Stimulation on  
Neurite Outgrowth of Dorsal Root  
Ganglion Neurons toward Integrative  
Integrative Integrative、IEEE/SICE  
International Symposium on System  
Integration (SII 2016)、2016.12.13~  
15、札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

石橋雄弥, 上杉薫, 森島圭祐, 機械刺激  
による末梢神経細胞の神経突起の促進、  
日本機械学会 ロボティクス・メカトロニ  
クス講演会 2016、2016.6.8~10、パシフ  
ィコ横浜(神奈川県横浜市)

沖野友樹、庄司観、森島圭祐、螺旋状微  
生物を用いたマイクロ構造体のアセンブ  
リに関する研究、ロボティクス・メカト  
ロニクス講演会 2016、2016.6.9~10、パ  
シフィコ横浜(神奈川県横浜市)

K. Ogawa, K. Uesugi, K. Morishima,  
On-chip internalization process of an  
intracellular nanobot into a single  
cell, The 30th International Conference  
on Micro Electro Mechanical Systems  
(MEMS2017)、2017.1.22~26、Las Vegas  
(USA)

小川幸太, 上杉薫, 森島圭祐, 細胞内  
での駆動を目指した磁気駆動型ナノマシ  
ンに関する研究、第 34 回日本ロボット学  
会学術講演会、2016.9.7~9.9、山形大学小  
白川キャンパス(山形県山形市)

小川幸太, 上杉薫, 森島圭祐, マイクロ  
流体デバイスを用いた単一細胞へのナノ  
マシンの導入、第 23 回化学とマイクロ・  
ナノシステム研究会、2016.9.6、千葉幕  
張メッセ(千葉県千葉市)

小川幸太, 森島圭祐, 細胞内刺激を目指  
した磁気駆動型ナノマシンに関する研究、  
日本機械学会ロボティクス・メカトロニ  
クス講演会 2016、2016.6.9~6.10、パシ  
フィコ横浜(神奈川県横浜市)

平井皓基, 平塚祐一, 上杉薫, 森島圭祐,  
生体分子の自己組織化によるマルチスケ  
ールのバイオアクチュエータ構築 張力  
評価及び関節機構へのアセンブリ、日  
本機械学会ロボティクス・メカトロニク  
ス講演会 2016、2016.6.9~6.10、パシフ  
ィコ横浜(神奈川県横浜市)

平井皓基, 平塚祐一, 上杉薫, 森島圭祐,  
生体分子モータ集積人工筋肉を用いた外  
骨格型駆動システムの設計と制作、日本  
機械学会ロボティクス・メカトロニクス  
講演会 2017、2017.5.12、ビッグパレッ  
トふくしま(福島県郡山市)

上杉薫, 日浦綾美, 塚本佳也, 島史明,  
明石満, 森島圭祐, 3 次元組織の機械的  
特性評価を目的とした試験システムの統  
合、およびその操作性の向上、第 34 回ロ  
ボット学会学術講演会、2016.9.7~9.9、  
山形大学小白川キャンパス(山形県山形市)

上杉薫, 福本健, 島史明, 明石満, 森島  
圭祐, 集積型マイクロバキュームチャッ  
クシステムを用いた 3 次元組織の機械的  
特性測定、日本機械学会 ロボティク  
ス・メカトロニクス講演会 2016、2016.6.9

~6.10、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

K.Uesugi、K.Fukumoto、F.Shima、S.Miyagawa、Y.Sawa、M.Akashi、K.Morishima、Micro fluidic vacuum chunk system for handling of regenerative three dimensional tissue、the 20th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences(μTAS 2016)（招待講演）2016.10.9~13、Dublin(IRELAND)

上杉薫、塚本佳也、日浦綾美、福本健、島史明、明石満、森島圭祐、機械刺激付加時の iPS 細胞由来 3D 心筋組織の拍動特性評価、第 16 回日本再生医療学会総会、2017.3.7~9、仙台国際センター（宮城県仙台市）

上杉薫、塚本佳也、日浦綾美、島史明、明石満、森島圭祐、伸展刺激によるバイオエンジニアリング的評価を目指した 3 次元組織の機械的特性測定、日本機械学会第 29 回バイオエンジニアリング講演会、2017.1.19-20、ウインクあいち（愛知県名古屋市）

上杉薫、塚本佳也、日浦綾美、赤木隆美、宮川繁、澤芳樹、明石満、森島圭祐、引張刺激に対する iPS 由来 3 次元心筋組織の拍動特性、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2017、2017.5.12、ビッグパレットふくしま（福島県郡山市）

宮川彰平、上杉薫、森島圭祐、カーボンナノチューブ繊維の生体医療高感度力センシングへの応用に関する研究、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2016、2016.6.10、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

宮川彰平、小川幸太、上杉薫、森島圭祐、磁気駆動型ナノマシンの高効率細胞内導入を目指したデバイスの開発、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2017、2017.5.12、ビッグパレットふくしま（福島県郡山市）

麻生晃雄、上杉薫、神田寛行、不二門尚、森島圭祐、身体機能回復を目的とした機械的刺激による組織形状変形、関西学生会平成 28 年度学生員卒業発表講演会、2017.3.11、大阪大学吹田キャンパス（大阪府吹田市）

- 21 麻生晃雄、上杉薫、神田寛行、不二門尚、森島圭祐、機能回復を目的とした力学刺激による臓器圧整法の提唱、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会

2017、2017.5.12、ビッグパレットふくしま（福島県郡山市）

- 22 南方和之、平塚祐一、上杉薫、森島圭祐、生体分子モータを用いた積層型回転アクチュエータの設計と配向制御に関する研究、関西学生会平成 28 年度学生員卒業発表講演会、2017.3.11、大阪大学吹田キャンパス（大阪府吹田市）

- 23 南方和之、平塚祐一、上杉薫、森島圭祐、生体分子モータを用いた積層型回転アクチュエータの設計と作製、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2017、2017.5.12、ビッグパレットふくしま（福島県郡山市）

- 24 豊田和馬、上杉薫、森島圭祐、生体の行動原理に基づいたソフトマテリアルの動的自立加工法に関する研究、関西学生会平成 28 年度学生員卒業発表講演会、2017.3.11、大阪大学吹田キャンパス（大阪府吹田市）

- 25 吉田茂生、小川幸太、上杉薫、森島圭祐、細胞内特性評価をおこなう磁気駆動ナノマシンの細胞内導入と制御、関西学生会平成 28 年度学生員卒業発表講演会、2017.3.11、大阪大学吹田キャンパス（大阪府吹田市）

- 26 吉田茂生、小川幸太、上杉薫、森島圭祐、細胞内物性計測を目指した磁気駆動ナノマシンの細胞内導入と制御、日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2017、2017.5.12、ビッグパレットふくしま（福島県郡山市）

- 27 上杉薫、日浦綾美、塚本佳也、島史明、明石満、森島圭祐、3 次元組織の機械的特性評価を目指した試験システム、及び専用把持具の最適化、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、2016.11.21~22、福岡国際会議場（福岡県福岡市）

〔図書〕(計 2 件)

上杉薫、森島圭祐、シーエムシー出版、実用化に向けたソフトアクチュエータの開発と応用・制御技術、2017、235

Ryanto The, Shuichi Yamaguchi, Akira Ueno, Yoshitake Akiyama, \*Keisuke Morishima, "Rapid Single Cell Printing by Piezoelectric Inkjet Printer", Engineered Cell Manipulation for Biomedical Application, Springer, Editors: Misturu Akashi, Takami Akagi, Michiya Matsusaki, Pages 57-74 (2014) 査読有

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-live.mech.eng.osaka-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森島 圭祐 (MORISHIMA, KEISUKE)  
大阪大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：60359114

### (2) 研究分担者

浅野 豪文 (ASANO, TOSHIFUMI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・助教  
研究者番号：30552476

秋山 佳丈 (AKIYAMA, YOSHITAKE)  
信州大学・学術研究院繊維学系・准教授  
研究者番号：80585878