

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K03931

研究課題名(和文) ソフトモバイルマイクロロボティック流体キャリアシステムの開発に関する研究

研究課題名(英文) Research on the development of soft mobile microrobotic fluid carrier system

研究代表者

黄吉卿(Hwang, Gilgueng)

東京大学・生産技術研究所・国際研究員

研究者番号：60870673

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではバイオ分析へ応用可能なソフトマイクロロボティックスイマーの開発を目指し、磁気駆動で可変モバイルマイクロロボティック流体キャリアシステムとバイオ応用に関する研究を行っている。主な成果は以下のように纏められる。
(1) 環境に優しく持続可能な流体キャリアのための小型化されたソフトな変形スイマー。(2) 3Dプリンティングによるソフトマイクロスイマーの小型化。(3) 磁気的に再構成可能な3Dプリントによるマイクロフラクタルピペットアレイ。(4) 4Dプリンティングによる光プローブアレイの作製。(5) ナノメートルアパーチャーと可変光スポットサイズを持つ4Dプリンティング光プローブアレイの製作

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代社会における感染症や病気などの早期診断は医療や社会・経済システムに最も重要である。特に近年新型コロナウイルス(COVID-19)などの高い感染力と致死率を持つ未知のウイルスによる感染の早期診断が強く求められている。本研究の成果はこのようなバイオ分析への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：This research aims to develop a soft micro-mobile robotic swimmer for bioanalytical applications, and is studying magnetically driven tunable mobile micro-robotic fluid carrier systems and their bio-applications. The main results are summarized as follows.
(1) Miniaturized soft deformable swimmers for environmentally friendly and sustainable fluid carriers. (2) Miniaturization of soft micro-swimmers by 3D printing. (3) Magnetically reconfigurable microfractal pipette array by 3D printing. (4) Optical probe array fabricated by 4D printing. (5) Fabrication of 4D printed optical probe array with nanometer aperture and variable optical spot size.

研究分野：マイクロナノロボティクス

キーワード：マイクロ流体システム マイクロスイマー 磁気駆動 流体マニピュレーション バイオメディカル応用 病理検査診断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初(2021年)は新型コロナウイルス(COVID-19)が流行していた真っ最中であり、社会全般で企業の遠隔勤務や学校の遠隔授業などに切り替わっていて、社会・経済への損害は大きく問題になっていたころである。現代社会における感染症や病気などの早期診断の重要性が強く認識されていた。このような感染症の診断には通常核酸増幅法(PCR)検査が用いられているが、感染が爆発的に広がる状況では大量の検査を迅速に行うことが大切であるが、現状は医療従事者の数や検査装置や資源が限られているため検査結果が出るまでの遅延が生じることが多い。PCR検査は医療機関などの検査施設で病気の疑いのある人から喉綿棒による分泌物や痰などにより採取した検体の検査装置までの搬送そして、検査装置での検査の流れで行われる。PCR検査装置での検査そのものは自動化されており、6時間程度で結果が出るが、未だに検体の採取そしてそのサンプルの分析装置への準備は医療従事者によるマニュアル的な操作に依存しているのが現状である。採取の際に感染者から検体を採取する医療従事者への感染のリスクが高いため、保護具を着用したまま、採取のプロセスを取るのが現状であり、採取者のスキル依存的でストレスも高い作業である。

2. 研究の目的

病理検査のために採取された検体の分析には近年加速的に発展してきているマイクロ・ナノ加工技術によるマイクロ流体デバイスをベースとする小型 Lab-on-a-Chip 診断技術が導入されている。マイクロ流路内部で診断が行われるため、微量の検体サンプルの必要性、低コスト、迅速性、安全性などの利便性から感染症などの病理検査への応用が期待されている。しかしながら、診断装置への投入のためには採取した微量の検体サンプルを遠心分離するなどの準備プロセスが必要である。そのようなサンプル準備プロセスは液状のサンプルをハンドリングする必要がある。通常このような作業は人間の手作業あるいはロボットによるピペット操作により行われている。また、微量のサンプルの準備をマイクロチップの中で行うためには精密な流動の制御をする必要があり、マイクロシリンジポンプやバルブなどが用いられている。このようなサンプルハンドリング装置が必要であるため、マイクロ技術により小型化されているマイクロ流体デバイスを用いながらもかかわらず、診断・分析に必要なサンプルの準備はいまだに医療機関や診断施設内で行われているのが現状である。このような既存のプロセスでは限られた医療従事者の数では診断室での迅速なサンプル分析に制約要素になる問題がある。このような問題に着目し、本研究では遠隔地でのサンプルの採取・準備を可能にするため「ソフトモバイルマイクロロボティック流体キャリア」という新たなシステムコンセプトの提案とその開発を目標とする。

3. 研究の方法

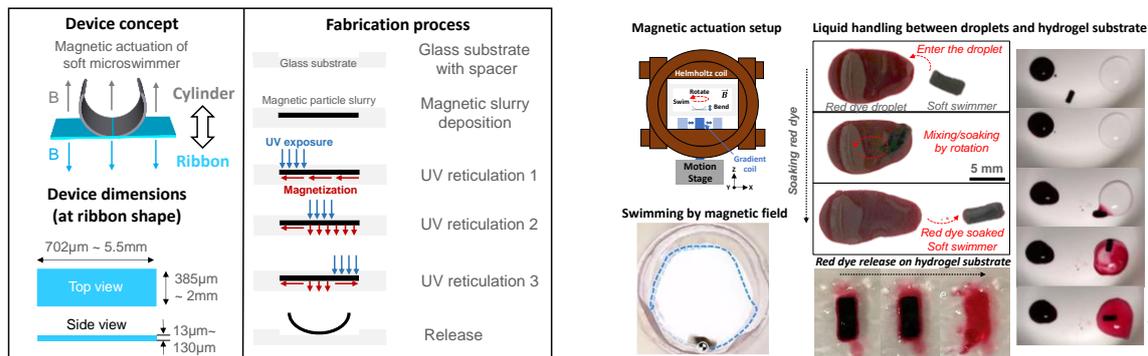
本研究は「マイクロロボティクス」と「マイクロ流体工学」の二分野間の学際的な融合研究であり、新たな感染症などの早期診断のための既存の病理検査プロセスの時間短縮と安全性向上などに貢献可能である。また、マイクロロボティクスの技術面でも、既存の形状変化のない受動的なシステムから無線で外部の命令による形状の変形が可能になる「ソフトモバイルマイクロロボット」の提案と開発が期待できるため、新規性を持つと判断できる。マイクロ流体デバイスの分野でもより小型化で移動性を持つ新たな流体デバイスとして位置付けできる。両分野ともデバイスを小型化するために、センシングやアクチュエーションなどの機能を統合しなかったのが現状であったが、本研究で提案するシステムは無線操作性、移動性、柔軟性、形態変異特性とマイクロ流体制御機能などを持つ「ラボオンロボット」と言える新たなシステムの提案と開発を目指すことで独自性を持つ。本提案システムは外部から3次元で磁場の制御を行うことでモバイルデバイスの磁気駆動を実現し、検体の採取、搬送そして検査試薬の注入と混合などの一連のサンプル準備などの広範囲での作業が必要であるため、作業スペースを拡張することを狙う。既存の磁気駆動マイクロロボットで用いられているヘルムホルツやグラジエントコイルは作業範囲が非常に狭く広範囲ではエネルギー転換効率が低下する問題があるため、本提案研究では電磁気コイルをロボットアームに搭載し、広範囲(10センチメートル以上)での作業の実現を目指す。また、ロボットアームにはCCDカメラも搭載することで実時間での画像認識によるフィードバック制御を行い位置決め精度の向上を狙う。本提案者は10年以上磁気駆動マイクロロボットの制御システムの研究開発の経験を持ち国際モバイルマイクロロボットチャレンジで7回参加の内5回優勝しているため、その経験を積極的に生かしながら本提案研究に貢献を狙う。

提案している「ラボオンロボット」は磁気駆動・変形層、マイクロ流体層とキャピラリー層などのマルチフィジカルな複数層構造であるため、MEMS加工工程と本提案研究で開発を予定している磁化選択性UVリソグラフィシステムにより作製した要素層(磁気駆動層、流体層、キャピラリー層)のアセンブリで実現を目指す。キャピラリー層は液体サンプルのデバイスへの注入のためであり、本研究提案者は近年、毛細管力による3次元モバイルマイクロピペットを開

発した。本研究では高い汎用性を持つ「ラボオンロボット製作プラットフォーム」の開発により提案デバイスの作製を行うことを目標とする。

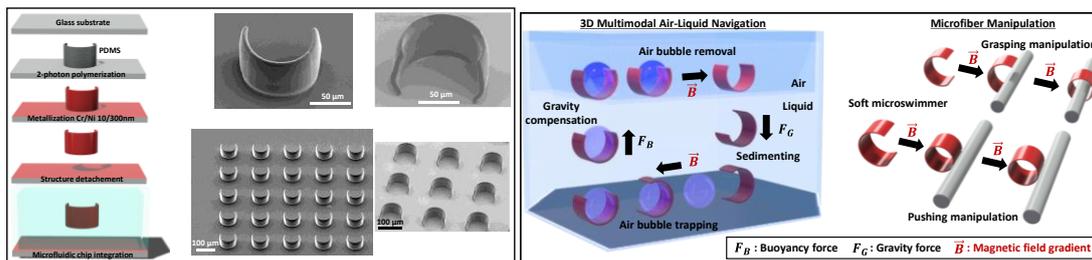
4. 研究成果

(1) 環境に優しく持続可能な流体キャリアのための小型化されたソフトな変形スイマー



環境にやさしく持続可能な流体ハンドリングのために、磁気で作動するソフトな変形可能なマイクロスイマーを開発した。このスイマーは、磁性微粒子と軟質 UV 硬化樹脂の複合材料で作られている。カスタム開発された製造システムにより、磁場による屈曲運動と表面ステイクションを最小化する表面微細構造の両方のために、UV 光照射により各分割領域の局所磁化をプログラムすることが可能である。製造可能なデバイス・スケールは、最小の $385 \times 702 \mu\text{m}^2$ から最大の $2.0 \times 5.5 \text{ mm}^2$ までである。我々は、液滴またはハイドロゲル基板間での液体サンプルのハンドリングに成功し、生化学的サンプル分析や薬物送達のための流体キャリアとしての大きな可能性を示した。

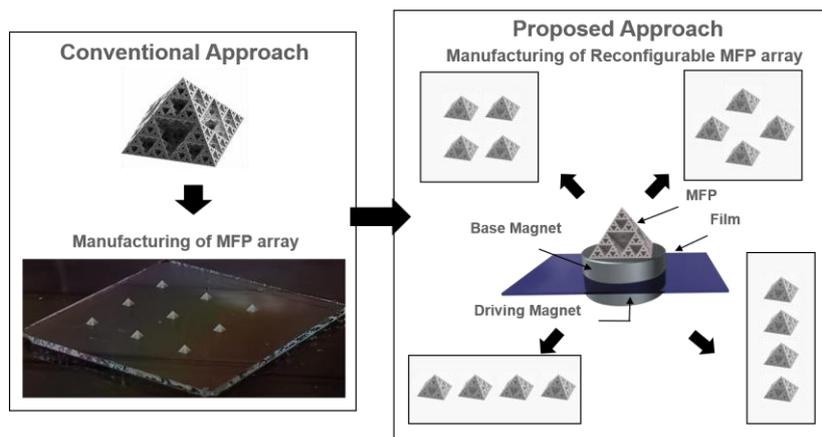
(2) 3D プリンティングによるソフトマイクロスイマーの小型化



バイオメディカル用途のマイクロスケールスイマーの主な課題は、気液ナビゲーション用の 3D モーションと、視覚サーボ制御およびマニピュレーション用の 2D 摩擦モーションである。我々は、気液環境におけるワイヤレスマイクロロボティックマニピュレーターとして機能する小型化されたソフトマイクロスイマーについて報告する。ポリジメチルシロキサン (PDMS) の 2 光子 3 次元ナノプリンティングと、磁気推進のための強磁性ニッケル層のメタライゼーションにより作製した。磁気推進と気泡閉じ込め重力補償のマルチモーダル推進により、初めて 3 次元気液ナビゲーションが可能になり、ミリスケールおよびマイクロスケールのソフトスイマーの選択的な運動制御も可能になった。さらに、ピエゾディスクによる高周波振動と磁力下でのソフトな形態により、スティック・スリップの低減による視覚的なサーボ制御が可能になり、大きなマイクロファイバーの操作も可能になった。この 3D プリントされ小型化された可動剤が、体外マイクロ流体工学から生物/化学アッセイへの応用領域を拡大することが期待できる。

(3) 磁氣的に再構成可能な 3D プリントによるマイクロフラクタルペペットアレイ

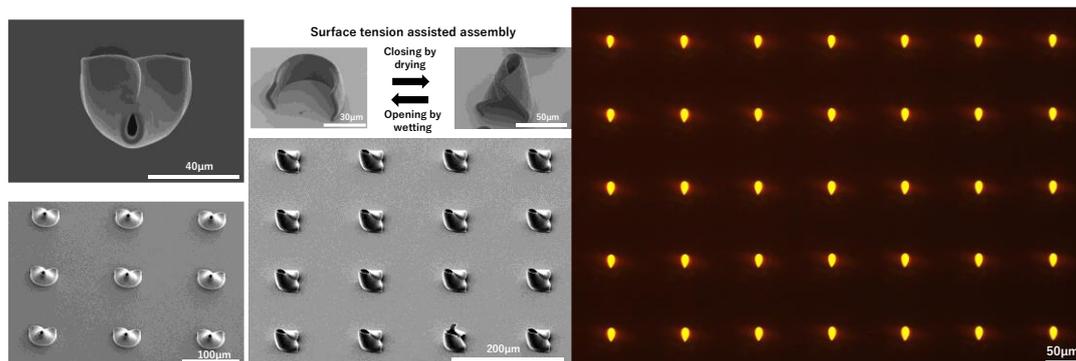
3D プリント MFP アレイの磁気再構成可能な製造方法を提案し、そのコンセプトとプロセスを示す。従来のように基板の上にアレイを作製するのではなく、基板の底面に配置された永久磁石によって変位可能な磁気 MFP を提案する。各磁性 MFP は選択的に移動し、異なる構成を形成することができる。異なる形状を高速に形成するためには、テンプレート形状と一緒に配置された駆動磁石を含む基板を使用することができる。個々の MFP を選択的に動かすためには、3 軸ロ



ロボットアームマニピュレーターに取り付けられた駆動磁石が使用される。我々は、4つのMFPの選択的な運動制御により、水ゲル基板への液体サンプルの選択的な取り込み、ハンドリング、注入/送達を実証した。提案する磁気再構成可能なMFPアレイの製造方法は、現在の液体ハンドリングマイクロシステムを革新し、バイオセンシングやドラッグデリバリーアプリケーションに有望な、より汎用的で小型化されたものにする可能性がある。

多孔質微細構造を含む小型化された針状デバイスは、様々な薬物送達やバイオセンシングの応用に有望である。金型鋳造、射出成形、3Dプリンティングなど、さまざまな製造技術が提案されている。なかでも、マイクロ/ナノスケールの3Dプリンティング技術の最近の進歩により、このような針状デバイスの革新的なデザインの作製が可能になった。二光子吸収法による3Dナノリソグラフィは、他の3Dプリンティング技術と比較して、より優れた解像度の微細加工を示した。このような技術によって最初の針状マイクロデバイスが開発されて以来、この直接描画技術は、主に1つのデバイスの作製時間が比較的長いという理由で、新たな製造上の課題に直面してきた。1つのデバイスに搭載できる液体の容量が小さいことを考慮すると、針状マイクロデバイスは複数のデバイスのアレイを作製する必要がある。実際には、このようなデバイス・アレイの作製には、構造の複雑さにもよるが、数時間から数十時間を要する。例えば、マイクロフラクタルピペット(MFP)は、高い空隙率と大きな表面開口部を持ち、毛細管力に基づく液体ハンドリングにいくつかの利点を持つことが最近提案された。これはバイオメディカルへの応用が期待されるものの、アレイの作製に数十時間も時間を要する可能性がある。さらに、アレイの構成を変更することは、さまざまな用途に適応させるために有用であるが、そのためには、アレイの形状を変更する必要がある。

(4) 4Dプリンティングによる光プローブアレイの作製

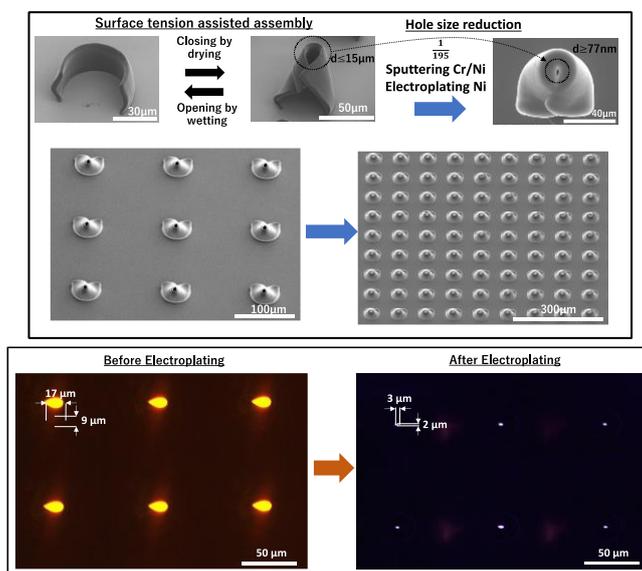


プローブは、生物学的、化学的試料の電氣的、機械的、光学的特性評価に不可欠な要素である。特に光プローブは、近接場サブ波長イメージング技術に有望である。光ファイバー上やカンチレバー上に様々な作製方法が提案されている。しかし、これらの作製には高度な微細加工技術が必要であり、光プローブアレイの一括生産は困難である。また、光プローブ内部の固体構造は、光吸収や光プローブ側壁からの光損失によってプローブを加熱する可能性がある。金属ミラーで囲まれた中空の光プローブを作製することは、効率的な光学アプリケーションの資産となり得る。バイオメディカル用光学マイクロニードルの作製に用いられる金型鋳造法と同様の技術が、光プローブアレイの作製にも適用できる可能性がある。あるいは、3Dプリンティングもマイクロプローブの直接作製に利用できるようになる。しかし、いずれの場合も、作製後の表面コーティングには時間がかかり、穴を通る光路を保証することは困難である。中空マイクロプローブは3Dプリンティングで作製できるが、穴内部のフォトリソの開発は困難である。本

研究では、表面張力による閉塞を利用した 4D プリンティングによる任意の光プローブアレイの新規作製を提案し、マイクロプローブの開口部を通して光を反射し導くミラーとして機能する金属層のスパッタリングによる閉塞構造の結合を行う。

表面張力によって自己閉鎖する U 字型マイクロリボン構造を示している。光硬化性ポリジメチルシロキサン (PDMS) (Photonic professional GT+, Nanoscribe, GmbH) の 2 光子重合により、垂直に立った U 字型リボン微細構造を作製した。その後、現像と洗浄を行った試料をイソプロピルアルコール (IPA) 溶液中に保存する。周囲の IPA を蒸発させることで、表面張力により、構造体の上端が閉じて U 字型から中空微細構造へと自己変形する。試料を完全に乾燥させると、閉じた微細構造が残り、図にしてシテいるようなマイクロニードル状の形状を形成する。それらを乾燥させた後、表面の反射層を形成するために、Cr/Ni 20/300nm を組み立てた構造体の表面にスパッタリングした。この金属層は、構造体の開口部に光を反射させるとともに、閉じた構造体を接合する役割を果たす。この金属化による永久接合の前に、閉じた構造を IPA で濡らすことにより、表面張力による閉塞を可逆的に行うことができる。100 個の構造体の可逆的な開閉過程を光学顕微鏡画像で示したものである。100 個の構造体の完全な閉鎖には約 2 秒かかり、開放には約 7 秒かかる。ここで注目すべきは、乾燥も開口も常温常圧で行われたことである。これは、PDMS-PDMS 結合が本質的に可逆的であるため、PDMS の多孔質を通して IPA が吸収され、剥離するのに時間がかかるためと理解できる。この可逆性は、組み立てのミスや失敗の場合に組み立てをやり直すことで、4D プリンティングの品質をさらに高めるのに役立つはずである。最後に、この 4D プリンティングされた光学プローブを通して光がどのように伝達されるかを示す。試料を倒立光学顕微鏡に取り付け、透過モードで試料下部から光を通過させた。光がもつぱらマイクロプローブの開口部を通過している顕微鏡画像である。これは、構造体がうまく組み立てられていること、表面コーティングされた金属層が内部伝播光をうまく反射し、構造体の開口部にうまく光を導いていることをよく示している。我々は、提案する 4D プリンティング・プロセスにより、バイオメディカル、マイクロ流体、または光学用途の中空 3D マイクロ構造体の大量生産を必要とする、より多くの用途を開拓できると考えている。構造体の寸法と機械的特性を最適化することにより、光学的開口サイズをさらに小型化することを目指している。これは、単一細胞・分子の光学イメージングなどの応用にも有望である。

(5) ナノメートルアパーチャーと可変光スポットサイズを持つ 4D プリンティング光プローブアレイの製作



ナノメートルのアパーチャーサイズと調整可能なレンズを有する光プローブの製造は、近傍サブ波長イメージング技術において直面する最大の課題の一つである。我々は、電解メッキによってナノメートルアパーチャーサイズを大幅に縮小し、さらにトラップされた液滴によってスポットサイズを調整した 4D プリンティングによる光プローブアレイを作製した。この光プローブは、ポリジメチルシロキサン (PDMS) の 2 光子 3 次元ナノプリンティングとスパッタリングによるニッケル層のメタライゼーションによって作製され、アパーチャー部を通して透過光を導くためのマスク層として機能し、さらにこのニッケル層はアパーチャー部サイズを 77nm まで縮小するための電気めっきのシード層としても機能する。さらに、液滴で満たされた光プローブは、液滴によるレンズ効果により、光透過を伴う光スポットサイズが 2 倍変化することが示された。最後に、強磁性層のおかげでプローブは外部回転磁場によって推進させることにも成功し、モバイルピペットとしてバイオサンプルのキャリアとしても利用可能性を示した。

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 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ugrinic Martina, Decanini Dominique, Bidan Nad?ge, Lazzari Gianpiero, Harouri Abdelmounaim, Hwang Gilgueng, Haghiri-Gosnet Anne-Marie, Mura Simona	4. 巻 267-268
2. 論文標題 Fabrication of high aspect ratio microfluidic devices for long term in vitro culture of 3D tumor models	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microelectronic Engineering	6. 最初と最後の頁 111898 ~ 111898
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mee.2022.111898	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamaguchi Takafumi, Usami Naoto, Misumi Kei, Toyokura Atsushi, Higo Akio, Ono Shimpei, Hwang Gilgueng, Larrieu Guilhem, Ikeuchi Yoshiho, Tixier-Mita Agnes, Saito Ken, Levi Timothee, Mita Yoshio	4. 巻 31
2. 論文標題 Self-Deformable Flexible MEMS Tweezer Composed of Poly(Vinylidene Fluoride)/Ionic Liquid Gel for Electrical Measurements and Soft Gripping	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Microelectromechanical Systems	6. 最初と最後の頁 802 ~ 812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/JMEMS.2022.3187428	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 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 D. Decanini, A. Harouri, A. Mizushima, B. J. Kim, Y. Mita, G. Hwang
2. 発表標題 3D Printed Miniaturized Soft Microswimmer for Multimodal 3D Air-Liquid Navigation and Manipulation
3. 学会等名 2023 IEEE 36th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 D. Decanini, A. Harouri, A. Mizushima, J. Park, B. J. Kim, Y. Mita, G. Hwang
2. 発表標題 Novel Fabrication of Arbitrary Optical Probe Array by 4D Printing
3. 学会等名 MNE 2023 Micro and Nano Engineering Conference（国際学会）
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 D. Decanini, A. Harouri, A. Mizushima, J. Park, B. J. Kim, Y. Mita, G. Hwang
2 . 発表標題 Novel Fabrication of 4D Printed Optical Probe Array with Nanometer Aperture and Optical Spot Size Tuning
3 . 学会等名 2024 IEEE 37th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) (国際学会)
4 . 発表年 2024年

1 . 発表者名 D. Decanini, A. Harouri, B. Kim, Y. Mita, G. Hwang
2 . 発表標題 Manufacturing of magnetically reconfigurable 3D printed micro fractal pipette array
3 . 学会等名 French symposium on emerging Technologies for Micro-Nanofabrication (JNTE 2022) (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 D. Decanini, A. Harouri, A. Mizushima, B. J. Kim, Y. Mita, G. Hwang
2 . 発表標題 3D Printed Miniaturized Soft Microswimmer for Multimodal 3D Air-Liquid Navigation and Manipulation
3 . 学会等名 IEEE MEMS (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 G. Hwang, A. Toyokura, A. Higo, B. Kim, Y. Mita
2 . 発表標題 Miniaturized Soft Transformable Swimmer for Environmentally Friendly and Sustainable Fluidic Carrier
3 . 学会等名 Design, Test, Integration & Packaging of MEMS/MOEMS (DTIP 2021) (国際学会)
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1件

国際研究集会	開催年
JFK 2023 Japan France Korea Workshop on Emerging Biomedical Science and Technology	2023年～2023年

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		
フランス	CNRS	Paris-Saclay University	