

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24651159

研究課題名(和文)非平衡場を利用したマイクロハイドロゲルの時空間動的セルフアセンブリ

研究課題名(英文)Spatio-temporal dynamic self-assembly of microhydrogels based on nonequilibrium

研究代表者

瀧ノ上 正浩(Takinoue, Masahiro)

東京工業大学・総合理工学研究科(研究院)・講師

研究者番号：20511249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：従来の自己組織化システムは、系の安定点に収束させることで、ある構造を構築する“self-assembly”を利用したものが一般的であったが、この場合、結晶などの均一な構造を作ることが限界であり、生命システムなどの複雑で自律的なシステムを構築することができなかった。本研究では、動的な自己組織化としての“self-organization”を目指して研究を行った。すなわち、非平衡環境下で、分子のスケールの反応から、マイクロ・ミリメートルスケールのシステムまで階層的に結びつく非常に複雑な動的な自己組織化現象を利用した、新しいシステム構築、新しいものづくりの方法を発展させることに貢献した。

研究成果の概要(英文)：Self-assembled systems usually use a process of transition to an equilibrium stable state. In this case, only stable and homogeneous structures such as crystal structures can be constructed in a controlled manner. On the other hand, by this mechanism, complex and autonomous systems such as living systems cannot be constructed. In this study, we contributed to the development of a novel method to build up microstructures based on self-organization as dynamic self-assembly like living systems. In this method, nanometer-sized molecular reactions and micro/millimeter-sized structures are controlled under nonequilibrium condition.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学・マイクロ・ナノデバイス

キーワード：自己組織化 タ 自律システム マイクロマシン マイクロ流体 生物物理 分子ロボット DNAコンピューター

1. 研究開始当初の背景

生命システムに見られる自己組織化や自律性を備えた現象の原理を解読し、それらの機能を取り入れた人工システムを構築することは、工学的にも物質科学・生命科学的にも重要である。このような自己組織化した自律システムは、分子のスケール（ナノメートル）の反応から、マイクロ・ミリメートルスケールのシステムまで階層的に結びつく非常に複雑な動的な自己組織化現象である。現在まで、様々な自己組織化システムが構築されてきたが、現状ではその多くが静的な自己組織化現象に基づくものであり、上記のような動的な自己組織化現象を工学的に応用することは未だ実現されていない。

2. 研究の目的

本研究では、上記の背景のもと、動的な自己組織化としての“self-organization”を目指す。すなわち、非平衡環境下で、分子のスケール（ナノメートル）の反応から、マイクロ・ミリメートルスケールのシステムまで階層的に結びつく非常に複雑な動的な自己組織化現象を利用した、新しいシステム構築、新しいものづくりの方法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

分子スケール（ナノメートルスケール）をコントロールする分子自己組織化として分子ナノテクノロジーを、マイクロ・ミリメートルにおける自己組織化としてマイクロゲル構造体の自己組織化を用いて実現する。

具体的には、異方性・非対称性のある複雑形状マイクロゲル粒子を作製した。マイクロゲル粒子の材料としては、アルギン酸カルシウムゲルとアガロースゲルを利用した。アルギン酸カルシウムゲルは、アルギン酸ナトリウムゲル水溶液（0.5-3%程度）と塩化カルシウム水溶液（0.1-3M程度）が反応すると形成されることが知られている。また、アガロースゲルは、アガロース水溶液（1%程度）を熱して溶解し、4℃程度まで冷却することによって形成される。

大きさ・形状が制御されたマイクロゲル粒子を作製するために、研究代表者らが開発した遠心型マイクロ流体デバイス（図1）を利用した。この遠心型マイクロ流体デバイスのキャピラリーに、アルギン酸ナトリウム水溶液およびアガロース水溶液を導入し、遠心力を加えることにより、マイクロゲル粒子を生成した。キャピラリー構造を複雑化することで、複雑な形状のマイクロゲル粒子を生成する。また、生成したマイクロゲル粒子の一部を除去することでより複雑な形状のゲル粒子を作製した。

作製した複雑形状ゲル粒子の表面および内部に機能性分子等を封入することで機能性のあるマイクロゲル粒子を構築し、動的自己組織化に利用した。

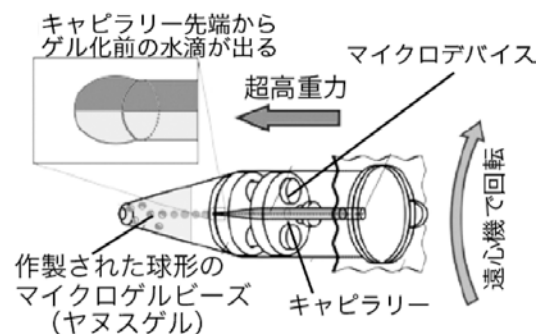


図1. 遠心型マイクロ流体デバイス

4. 研究成果

まず、遠心型マイクロ流体デバイスを利用し、遠心型マイクロ流体デバイスのキャピラリーに、アルギン酸ナトリウム水溶液およびアガロース水溶液を導入し、遠心力を加えることにより、アルギン酸ゲル・アガロースゲル製の様々な複数コンポーネントを持つ球形マイクロゲル粒子の生成に成功した（図2）。画像は、蛍光顕微鏡によって観察されたものである。この遠心型マイクロ流体デバイスにより、図で示されたような均一な径に制御されたマイクロゲル粒子を量産することが分かった。また、図にあるように、複数のコンポーネントを任意に制御できることも分かった。なお、ここで示しているのは、3分画を持つものと、7分画を持つものである。

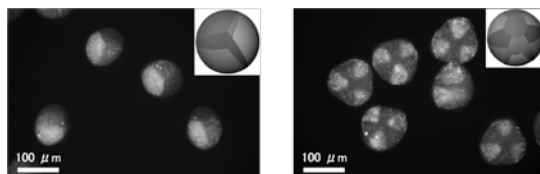


図2. 様々な複数コンポーネントを持つ球形マイクロゲル粒子

次に、アルギン酸ゲルおよびアガロースゲルでできた複数コンポーネントを持つ球形マイクロゲル粒子の一部を除去することで、タービン形状などの異方性・非対称な形状を持つ球形マイクロゲル粒子を作製することに成功した（図3）。図3左は、図2左の構造の一部分を除去して、2分画を残した形状である。また、図3右は、図2右のうち1つおきに3分画除去することによって構築したタービン型の構造である。蛍光顕微鏡による計測の結果、いずれも、均一な大きさと量産することが分かった。

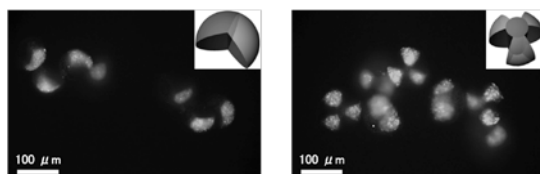


図3. 異方性・非対称な形状を持つ球形マイクロゲル粒子

さらに、非平衡条件をうまく利用した動的自己組織化により、より形状を複雑化させることに成功した。まずは、アガロースゲルの拡散（非平衡現象）によって、マッシュルーム状の突起のある形状の作製にも成功した（図4）。マッシュルーム構造の突起の大きさは、塩化カルシウム水溶液の濃度が小さい程大きくなることも分かり、その制御の可能性が分かった。

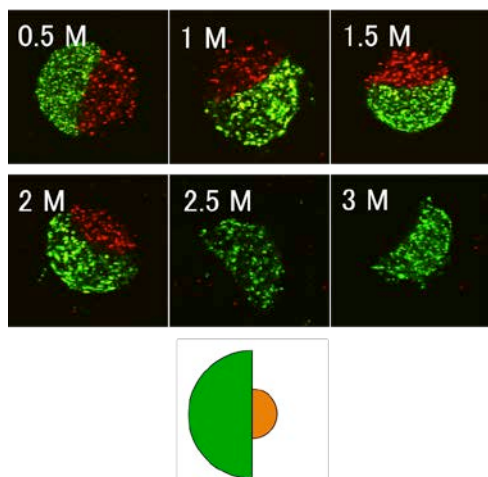


図4. 拡散現象によるマッシュルーム状のマイクロゲル粒子の生成

マイクロスケールでは、さらに、表面張力のバランスが崩れていると、マランゴニ流という対流現象が起こるため、これを利用することで粒子の変形が可能となると考えられる。実際に、表面張力のバランスが崩れた非平衡環境においては、図5のようなマイクロゲルの変形が観察された。共焦点レーザー顕微鏡による計測により、表面張力の差が大きい方が、変形の度合いも大きくなること分かり、変形の制御の可能性も示された。

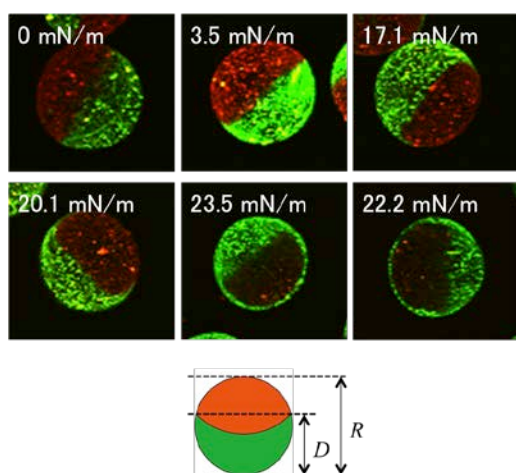


図5. マランゴニ流による変形マイクロゲル粒子の生成

以上のように、非平衡な環境下をうまく利用することによって、動的な自己組織化を誘起し、静的な自己組織化ではできないような

複雑な形状の構造を、制御しながら、自発的に生成できることを実証することに成功した。

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)

- ① 早川雅之, 尾上弘晃, 永井健, 瀧ノ上正造, "マランゴニ流と拡散流を利用した複雑形状マイクロハイドロゲル粒子高速生成システムの開発", 化学とマイクロ・ナノシステム, 査読無, vol. 13, no. 1, pp.29-30 (2014)
- ② 早川雅之, 尾上弘晃, 永井健, 瀧ノ上正造, "異方性をもつ複雑形状マイクロハイドロゲル粒子作製システムの開発", 電気学会研究会資料(バイオ・マイクロシステム研究会), 査読無, pp.41-44, No.BMS-13-043 (2013)
- ③ Masayuki Hayakawa, Hiroaki Onoe, Ken H. Nagai, Masahiro Takinoue, "Rapid formation of anisotropic non-spherical hydrogel microparticles with complex structures using a tabletop centrifuge-based microfluidic device", Proceedings of microTAS2013, 査読有, pp.630-632 (2013)
- ④ Kiichi Inamori, Hiroaki Onoe, Masahiro Takinoue, Shoji Takeuchi, "Centrifuge-based single cell encapsulation in hydrogel microbeads from ultra low volume of samples", Proceedings of microTAS2013, 査読有, pp.314-316 (2013)
- ⑤ Kazuki Maeda, Hiroaki Onoe, Masahiro Takinoue, Shoji Takeuchi, "Instantaneous Solidification of a Centrifuge-driven Capillary Jet with Controlled Hydrodynamic Instability in a Centrifuge-based Droplet Shooting Device through Observational Analysis", Proceedings of microTAS2012, 査読有, pp. 878-880 (2012)
- ⑥ 瀧ノ上正造, "コラム: 複雑な非対称性をもつマイクロ粒子", パリティ (丸善), 2012年, 査読無, 5月号, p. 20
- ⑦ 瀧ノ上正造 (訳), Amy Q. Shen, Perry Cheung (著), "閉じ込め系におかれた複雑流体の可能性", パリティ (丸善), 査読無, 2012年, 5月号, pp. 12-20

[学会発表](計15件)

- ① Masahiro Takinoue, "Microfluidic technologies toward the construction of non-equilibrium artificial cells and molecular robots", Prof. Utkan Demirci Lab. Seminar (MIT-Harvard medical school), 招待講演, Nov. 4, 2013, Boston, USA
- ② Masayuki Hayakawa, Hiroaki Onoe, Ken H. Nagai, and Masahiro Takinoue, "Rapid formation of anisotropic non-spherical hydrogel microparticles with complex structures using a tabletop centrifuge-based

- microfluidic device”, The 17th International Conference on Miniturized Systems for Chemistry and Life Sciences (microTAS2013), oral, 27-31 October, 2013, Freiburg, Germany
- ③ Kiichi Inamori, Hiroaki Onoe, Masahiro Takinoue, Shoji Takeuchi, “Centrifuge-based single cell encapsulation in hydrogel microbeads from ultra low volume of samples”, The 17th International Conference on Miniturized Systems for Chemistry and Life Sciences (microTAS2013), poster M.086d, 27-31 October, 2013, Freiburg, Germany
- ④ 瀧ノ上正浩, “マイクロ非平衡場の制御による動的な細胞サイズ分子ロボットの創製”, 平成 25 年度・東工大挑戦的研究賞授賞式, 10 月 17 日, 2013, 東京工業大学大岡山キャンパス, 東京
- ⑤ 瀧ノ上正浩, “マイクロサイズの非平衡場の制御による動的な人工細胞の構築と異方性複雑形状粒子の作製”, 第 7 回自己組織化討論会, 招待講演, 6 月 29-30 日, 2013, 晴海グランドホテル, 東京
- ⑥ 早川雅之, 尾上弘晃, 永井健, 瀧ノ上正浩, “マランゴニ流と拡散流による微小液滴の変形原理の解明と複雑形状粒子の構築”, 日本物理学会第 69 回年次大会, ポスター発表, No. 30aPS-91, 3 月 27-30 日, 2014, 東海大学湘南キャンパス, 神奈川
- ⑦ 早川雅之, 尾上弘晃, 永井健, 瀧ノ上正浩, “マランゴニ流と拡散流を利用した複雑形状マイクロハイドロゲル粒子高速生成システムの開発”, 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第 28 回研究会, ポスター発表, No. 1P14, 12 月 5-6 日, 2013, イーグレひめじ, 姫路
- ⑧ Masayuki Hayakawa, Hiroaki Onoe, Ken H. Nagai, Masahiro Takinoue, “遠心力を利用した複雑形状マイクロハイドロゲル粒子の高速生成 (Centrifuge-based rapid synthesis of complex-shaped microhydrogel particles)”, 第 51 回日本生物物理学会, ポスター発表, No. 3P312, 10 月 28-30 2013 京都
- ⑨ 早川雅之, 尾上弘晃, 永井健, 瀧ノ上正浩, “異方性をもつ複雑形状マイクロハイドロゲル粒子作製システムの開発”, バイオ・マイクロシステム研究会, No.BMS-13-043, 10 月 8 日, 2013, 東京大学生産技術研究所, 東京
- ⑩ Masahiro Takinoue, “Nano/micro- technologies for the Construction of Non-equilibrium Artificial Cell Models”, French-Japanese Seminar on “Bioinspired Methods and Applications”, 招待講演, Feb. 4-6, 2013, Tokyo, Japan
- ⑪ 瀧ノ上正浩, “分子ロボットの感覚”, 計測自動制御学会 システム・情報部門学術講演会 2012, 招待講演, 3E2-2, 11 月 23 日, 2012, ういあいち, 名古屋
- ⑫ 瀧ノ上正浩, “分子ロボットへの生物物理学的アプローチ”, 人工知能学会合同研究会, 招待講演, 11 月 15 日, 2012, 慶応義塾大学日吉キャンパス, 横浜
- ⑬ Kazuki Maeda, Hiroaki Onoe, Masahiro Takinoue, Shoji Takeuchi, “Instantaneous Solidification of a Centrifuge-driven Capillary Jet with Controlled Hydrodynamic Instability in a Centrifuge-based Droplet Shooting Device through Observational Analysis”, The 16th International Conference on Miniturized Systems for Chemistry and Life Sciences (microTAS2012), poster No. T.1.6, October 28-November 1, 2012, Okinawa, Japan
- ⑭ 早川雅之, 尾上弘晃, 永井健, 瀧ノ上正浩, “自己駆動粒子への応用を目指した非球形マイクロゲルの作製法”, 「細胞を創る」研究会 5.0, ポスター, No. P-45, 11 月 21-21 日, 2012, 東京工業大学すずかけ台キャンパス, 横浜
- ⑮ Masayuki Hayakawa, Hiroaki Onoe, Ken H. Nagai, Masahiro Takinoue, “高重力を利用した非球形構造を持つマイクロハイドロゲル粒子の作製法”, 第 50 回日本生物物理学会, ポスター発表, No. 1PT224, 9 月 22-24 日, 2012, 名古屋大学東山キャンパス, 名古屋

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

該当無し

○取得状況 (計 0 件)

該当無し

[その他]

ホームページ等

瀧ノ上研究室ホームページ

<http://www.lifephys.dis.titech.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧ノ上正浩 (Takinoue, Masahiro)
東京工業大学・大学院総合理工学研究科
講師
研究者番号 : 20511249

(2) 研究分担者

尾上弘晃 (Onoe, Hiroaki)
東京大学・生産技術研究所
助教
研究者番号 : 30548681

(3) 連携研究者

該当無し