

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24680023

研究課題名(和文) 自己の運動により成長する筋細胞バイオロボットの実現

研究課題名(英文) Bio-robot that grows by self-movement

研究代表者

清水 正宏 (Shimizu, Masahiro)

大阪大学・基礎工学研究科・准教授

研究者番号：50447140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,000,000円

研究成果の概要(和文)：生体筋・機械融合技術を高度化し、バイオロボットを実現した。第一に、アフリカツメガエルの後脛骨筋-坐骨神経標本を電気刺激によって制御しロボットに実装することで、アフリカツメガエルの生体力学を模倣する水中遊泳ロボットを開発した。第二に、ラットの初代培養心筋細胞をコラーゲン薄膜上で培養し駆動するマイクロロボットを開発した。

研究成果の概要(英文)：This project achieved two types of robots driven by biological muscle cells. First, the robot is consisting of both a mechanical skeletal system and biological muscle actuators. This robot can swim under water by two real muscles. Actually, each actuator is consisting of a plantaris-longus muscle and a sciatic nerve taken from an African clawed frog. Second, micro scale robot has been developed driven by cardiomyocytes, which is taken from primary culture of neonatal rats.

研究分野：バイオロボティクス

キーワード：バイオロボット 筋細胞

1. 研究開始当初の背景

従来の知能ロボットにおいて、形態は、あらかじめ設計されるものであり、機能は、形態に依存して設計されるものであるという、設計の主従関係とでもいえるべき構造が一般的である。しかしながら、生物では、自己の運動が機械的な刺激を作り出し、それに細胞が応答して、形態も機能も同時発生的に改良される。そこで申請者は、生体素材である細胞をロボットの構成部材として直接組みこみ運動させることで、機械系も制御系も成長する知能ロボットを実現できると考えた。

近年、ロボット工学において、国内では森島(東京農工大)、神崎(東大)らによって、国外では、Xi(UCLA, USA)ら、Potterら(ジョージア工科大, USA)により生体とロボットのハイブリッドシステムが研究されている。しかし、細胞の機械刺激応答による自己組織化に関しては言及されておらず、申請者の研究の新奇性は高い。一方で、生物学では、細胞の機械刺激応答が徐々に明らかにされつつある。国内では曾我部(名古屋大)・成瀬(岡山医大)らによって、短時間に細胞の内部状態と形態が変化することが明らかになった。また、Engler(ペンシルバニア大, USA)らによると、幹細胞は接着した場所の機械的強度を認識することができ、足場の固さに応じて遺伝子の改変なしに骨・筋肉・神経に分化する。これらの知見は、現在、再生・移植医療、ガン医療を初めとする医療分野から大きな関心を集めている。ロボット工学の観点からは、骨=機構、筋肉=アクチュエータ、神経=制御回路の図式として、生体のみからなるロボットの実現可能性を示唆し非情に興味深い。

申請者は、非線形リズムの協同現象が粘菌型ロボットの制御に適応性を生むことを明らかにし高い評価を得た(IROS2004 Best Paper Award, IROS2009 Best Paper Finalist, 等)。一方で身体にも適応性を生むためには、生体の直接活用が有効だという認識に至った。そして、東北大学 脳科学 GCOE 異分野奨励費(H21)、東北大学 工学研究科 若手研究者萌芽プログラム(H21~H22)の獲得につながった。

上記の着想に基づき、申請者はこれまでに、筋細胞に着目した。マウス培養筋芽細胞株 C2C12 に伸展機械刺激を印加し、同時に筋分化誘導を行うことで、筋線維への分化が促進されるといった興味深い現象を確認した。そして、電気刺激、光刺激による単純な収縮駆動も実現した。これは、科研費 若手(B)(H22~H23)、東北大学 脳科学 GCOE 異分野奨励費(H22)の成果の一部である。筋細胞群は、増殖・分化の過程をたどり、形態を変化させながら筋肉としての機能を獲得する。細胞群の中でいち早く筋肉として成熟した部分が運動し、さらなる機械刺激を生み出す。これが他の未成熟な細胞の分化を促すと考えられる。結果として細胞群全体が、成長する。

このような現象を理解し、その特性をロボット工学的に解析・応用するためには、細胞への機械刺激の「外部からの印加」のみならず、細胞を埋め込んだロボットを運動させて機械刺激を「自己が作り出す」モデル実験系が必要不可欠であるという認識に至った。このようなモデル実験系は、細胞が入力(機械刺激)を受けて、内部処理(制御)をほどこし状況に応じて出力する(細胞の増殖、移動、配向、分化)という仕組みを有するバイオロボットを構成することで可能となる。特に、数多の細胞種の中から、筋細胞をターゲットとすることで、細胞自身がアクチュエータとして機械的な作用を作り出すと同時に、機械刺激を受け取る「生体センサ」の役割も果たす点が、世界中で申請者のみが有する着眼点である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、自己の運動により生起する機械刺激に応答して、形態と機能を改良する筋細胞バイオロボットの実現である。すなわち、ロボット自身の運動により身体が自発的に成長する人工システムである。生物は、自己が運動することにより機械刺激を細胞に伝えて成長する。そこで、本研究では、筋細胞と機械のハイブリッドシステムとしてバイオロボットを構成する。これにより、生物の有する成長する能力を直接ロボットに埋め込む。筋細胞はロボットのアクチュエータ兼、機械刺激センサの役割を果たす。本研究は、全く新奇なロボット工学技術を創出するのみならず、関節・筋肉組織の再生医療にも貢献する融合領域研究である。本プロジェクトにおいては、生体筋・機械融合技術を高度化し、バイオロボットを実現した。具体的には、第一に、アフリカツメガエルの後脛骨筋-坐骨神経標本を電気刺激によって制御しロボットに実装することで、アフリカツメガエルの生体力学を模倣する水中遊泳ロボットを開発した。第二に、ラットの初代培養心筋細胞をコラーゲン薄膜上で培養し駆動するマイクロロボットを開発した。

3. 研究の方法

(1) アフリカツメガエルの生体力学を模倣する水中遊泳ロボット

筋肉は各々の生体の運動に適した機能を発現するために進化しており、その機能の解明には、筋肉が本来活動していた生体の筋骨格構造が重要である。そこで、本研究では、優れた遊泳能力を有するアフリカツメガエルに着目し、アフリカツメガエルの筋骨格系を再現したこのカエルの生体筋で駆動されるロボットによる遊泳運動能力の実現を目的とした。

まず、研究の初動段階として、アフリカツメガエル後脛骨筋をアクチュエータとして、拮抗筋構造で配置した一自由度ロボットアームの駆動システムを構築した。アフリカツ

メガエルは、発生生物学におけるモデル生物としての知見が蓄積されており、生体の工学応用を目指すための初動段階として適切である。ここでは、膝下の2関節筋である後脛骨筋を坐骨神経とともに摘出し、リンガー液下にて坐骨神経を電圧刺激することを基本的な駆動方法とした。直接的な筋肉組織への電気刺激の印可は、高い侵襲性を伴うことから、神経を介した電気刺激を採用した。本取り組みでは、生体筋とロボット機械構造を融合しシステムを構成した。

(2) ラットの初代培養心筋細胞をコラーゲン薄膜上で培養し駆動するマイクロロボット

初動段階として、マウス由来筋芽細胞株 C2C12 にカルシウムイオン可視化のための G-CaMP 遺伝子を導入し、細胞への機会刺激応答を検出した。本研究の成長するバイオリボットの実現のためには、アクティブに外界を知覚するための触覚センサを生体由来デバイスにより達成することが必須であり、本取り組みにより、機械刺激を「自己が作り出す」モデル実験系の達成へ向けた基礎技術を構築した。機械系として、自己運動で成長した筋・関節構造を構成した。コラーゲン膜上に培養した心筋細胞によって駆動されるマイクロロボットを開発した。

4. 研究成果

(1) アフリカツメガエルの生体力学を模倣する水中遊泳ロボット

生体由来デバイスをより汎用的にロボットアクチュエータとして利用するために、筋肉組織を機械構造に取り付けた遊泳ロボットを開発した(図1参照)。ロボットは、カエルの後脚の筋骨格構造を再現し(図2参照)、この生体の遊泳時に主に駆動される後脛骨筋を駆動源とした。作製したロボットによる、生体の運動機能の実現を達成し、その遊泳能力に対する生体力学的評価を行った。PIV計測による流体解析により、適切な筋骨格構造がカエルの優れた遊泳に寄与していることを示した(図3参照)。



図1：筋肉組織を機械構造に取り付けた遊泳ロボット。左が生体のアフリカツメガエルであり、右側がロボットである。

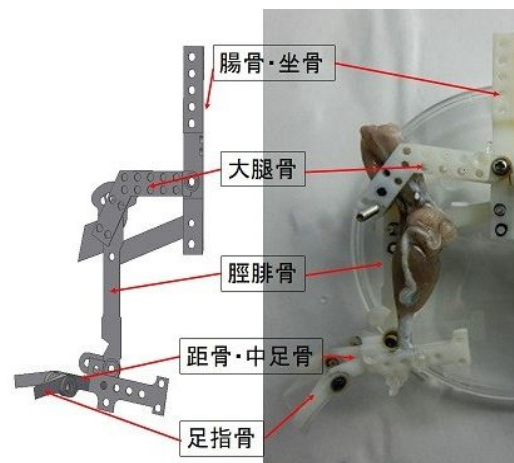
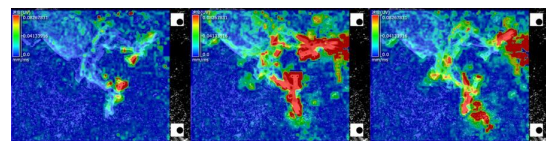
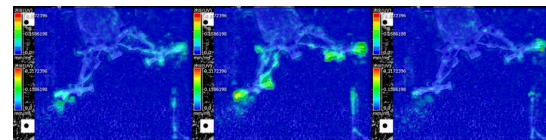


図2：ロボット脚部



(a) 適切な筋骨格構造の場合



(b) ハムストリングスが欠けている不適切な筋骨格構造の場合

図3：PIV計測による流体解析。画像中の色の違いはロボット周囲の流体の速度の大きさを表す。(a)の適切な筋骨格構造の場合には、推進力となる流れが生じているが、(b)のハムストリングスが欠けている場合は、泳ぐために必要な流れが生じていない。

(2) ラットの初代培養心筋細胞をコラーゲン薄膜上で培養し駆動するマイクロロボット

自身の運動により心筋細胞の自己組織化を促すマイクロロボットの開発を目的とした。このマイクロロボットは、コラーゲン薄膜をロボット身体と見立てて、その上で拍動する心筋細胞群によって駆動する(図4参照)。心筋細胞の自発的な拍動によってマイクロロボットの運動を引き起こした。この運動を持続させたまま1週間培養を継続した。培養初期は、マイクロロボットの身体であるコラーゲンシートは局所的にバラバラに動くことが確認された。培養を継続することで、一週間後には、機械構造的に弱い部分を支点とした折りたたみ運動が発現した(図5参照)。これは、心筋細胞群が拍動することで、能動的に機械刺激を作り出し、細胞自身にフィードバックすることで、得られた結果であると考えている。詳細な検討は、今後の課題ではあるが、自身の運動による能動的な機械刺激によって、アクチュエータである細胞の移動や、心筋細胞間のギャップジャンクシ

ンのリモデリングが要因となっていると考えている。

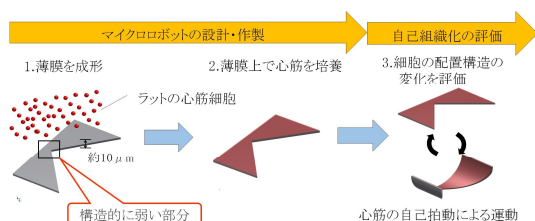


図4：マイクロロボットの作製の概要

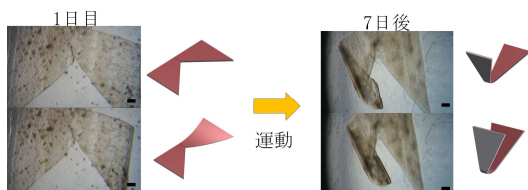


図5：機械的に弱い部分を関節構造とする運動の発現。

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0件)

〔学会発表〕(計21件)

R. Sakai, M. Shimizu, H. Aonuma, K. Hosoda, DPIV Approach for Swimming Frog Robot Driven by Living Muscle, The 6th International Symposium on Aero-aqua Bio-Mechanism (ISABMEC2014), 2014年11月13日~2014年11月16日, Honolulu Hawaii USA, 2014

N. Inoue, M. Shimizu, K. Hosoda, Self-organization of a joint of cardiomyocyte-driven robot, The 3rd International Conference on Biomimetic and Biohybrid Systems (Living Machines 2014), 2014年7月30日~2014年8月1日, Milan Italy, 2014

M. Shimizu, H. Aonuma, K. Hosoda, One-Degree-of-Freedom Arm Control with Dissected Gastrocnemius Muscles of *Xenopus Laevis*, The 2013 International Workshop on Soft Robotics and Morphological Computation, 2013年7月14日~2013年7月19日, Monte Verita Ascona Switzerland

清水正宏, 生体由来デバイスによるバイオロボットをつくる・動かす, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス部門バイオロボティクス研究会 第6回特別講演会(招待講演)2012年11月9日, 信州大学(長野県), 2012

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www-arl.sys.es.osaka-u.ac.jp/index_ja.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 正宏 (SHIMIZU, Masahiro)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授

研究者番号: 50447140