

## 細胞ビルドアップ型ウエットナノロボティクスの構築と機能創発に関する研究

### Construction and Function Emergence of Cellular Build up Wet Nano Robotics

森島 圭祐 (MORISHIMA KEISUKE)

大阪大学・大学院工学研究科・教授



#### 研究の概要

細胞レベルで生体を用いた「室温で制御可能なバイオアクチュエータ」による細胞ビルドアップ型ウエットナノロボティクスを構築する。外部環境に対してロバストで室温での動作が可能な昆虫細胞に着目し、自由自在に形を再構成できる、化学エネルギー駆動型の自己再生能力をもつ機能創発ウエット&ソフトナノロボティクスの分野を新たに開拓し、異分野融合による新たなバイオロボティクス分野を創製することを目的とする。

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・知能機械学・機械システム

キーワード：マイクロ・ナノメカトロニクス・バイオロボティクス

#### 1. 研究開始当初の背景

これまでバイオMEMS技術と生体組織工学を組み合わせ、マイクロ空間において細胞の生命を維持するバイオペロセスを集積化した生命機械システムを目指し、バイオMEMS技術によるバイオペロセスを集積化したマイクロバイオ化学システムの開発とバイオアクチュエータの基礎研究を行ってきた。しかしながら、これまで実証してきた哺乳類の筋細胞を用いたバイオアクチュエータは、心筋細胞の自発的収縮に依存しており、さらに、心筋細胞の自発的拍動を維持するためには、環境（温度、湿度、pH）の厳密な管理が不可欠である。ラットのような哺乳類の細胞を用いる場合、人為的に制御することが困難で、さらに、使用可能環境が37℃とpHが中性付近と限られており、CO<sub>2</sub>がない環境、室温での動作は非常に困難であるため、将来的に、屋内外で用いるシステムに組み込まれるデバイスや自律駆動型機械システムとしての機能性に問題点がある。

#### 2. 研究の目的

そこで本研究では、世界初の細胞レベルで生体を用いた「室温で制御可能なバイオアクチュエータ」による細胞ビルドアップ型ウエットナノロボティクスを構築する。外部環境に対してロバストで室温での動作が可能な昆虫細胞に着目し、自由自在に形を再構成できる、化学エネルギー駆動型の自己再生能力をもつ機能創発ウエット&ソフトナノロボティクスの分野を新たに開拓し、異分野融合による新たなバイオロボティクス分野を創製することを目的とする。

#### 3. 研究の方法

細胞培養が確立されたラットのような実験動物を用いるのではなく、ロバストな耐環境性がある昆虫の筋細胞を駆動源として用

いることで、駆動環境が広がり、将来的に室温で動作するシステムを構築でき、革新的なシステムが期待できる。細胞の自己修復・自己複製・分化能力を制御する構造体を作製し、室温で動作実験を行う。これらの条件を検討し、最終的に昆虫の筋細胞の駆動力で動作する構造体を構築し、さらに自己再生可能な生命機械システムの例として、細胞ビルドアップ型ウエットナノマイクロロボットの制御の基礎実験を行う。

#### 4. これまでの成果

##### ・昆虫筋細胞のバイオアクチュエータとしての耐環境ロバスト性の実証に成功

昆虫筋細胞培養の最適化の結果、昆虫筋細胞バイオアクチュエータに関するデータと、これまでに報告されているラット心筋細胞を用いたアクチュエータやマイクロデバイスのデータの性能比較をおこなった結果、駆動期間は、ラット心筋細胞が6日間程度であるのに対して、昆虫筋細胞の場合、137日以上と20倍以上長寿命であった。駆動期間と駆動周波数の積で表される駆動寿命は、 $2.4 \times 10^6$ 回以上であり、ラット心筋細胞の $5.2 \times 10^5$ を上回った。また、収縮力に関しては、背脈管が35  $\mu$ Nとラット心筋細胞の3.5  $\mu$ Nのちょうど10倍であった。また、ラット心筋細胞が、2~3日置きに培地交換および37℃を保つ必要があるのに対して、昆虫筋細胞バイオアクチュエータは、当初予想された通り、室温(25℃)かつ培地交換無しで、最大137日間の自律的に駆動し続けた。これまでバイオアクチュエータに用いられてきたラット心筋細胞と比べ、耐環境性に優れるだけでなく、長寿命かつ高出力であった。これらの結果により、昆虫背脈管組織および細胞を用いることにより長期間メンテナンスフリーで室温で駆動し続けるバイオデバイ

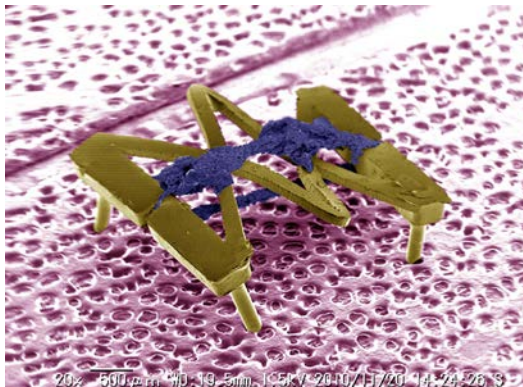
ス創成ができる可能性が示された。

#### ・昆虫筋細胞組織の生体外再構築に成功

昆虫筋細胞組織を酵素を用いて解離し、培養開始直後から細胞が遊走を繰り返す、再組織化していく様子が確認することができた。さらに、培養3日目には拍動を確認することに成功した。その後、温度応答性培養皿を用いて、昆虫筋細胞組織の再構築を行い、昆虫筋細胞シートの作製に成功した。この結果は、本研究の目的である「外部環境に対してロボラストで室温での動作が可能な昆虫細胞に着目し、自由自在に形を再構成できる、化学エネルギー駆動型の自己再生能力をもつ」ウェットロボットのパーツとして、昆虫筋細胞が有効であることを初めて実証した例である。

#### ・昆虫筋細胞によるバイオアクチュエータを用いたウェットロボットの動作に成功

昆虫の筋肉を使って電源なしで動く微小なウェットロボットを作ることによって世界で初めて成功し、長期間動作することを確認した。また、化学刺激、温度刺激、電気刺激による制御性の実験を行い、マイクロロボットの制御実験に成功した。下図に昆虫筋細胞バイオアクチュエータを搭載したマイクロロボットのSEM写真を示す。



#### 5. 今後の計画

昆虫筋細胞及び他の筋細胞のマイクロナノウェットロボットへの部品化及び力学的・化学的機能評価をさらに行い、最終的に集積化アセンブリされたウェットロボティクスの細胞ビルドアップ機械設計論を構築する。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- 1) "Room temperature operable autonomously moving bio-microrobot powered by insect dorsal vessel tissue", Y. Akiyama, T. Hoshino, K. Iwabuchi, and K. Morishima, *PLoS ONE*, accepted, (2012)
- 2) "Optical Controlled Microfluidic Components By Optogenetic Bioactuator", Takayuki Hoshino, Kiyofumi Suzumura, Taichi Kimura, Kei Funakoshi, Yoshitake Akiyama, Hidenobu Tsujimura, Kikuo Iwabuchi, and Keisuke Morishima, The 15th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science ( $\mu$ TAS 2011), Seattle (U.S.A.), pp. 1128-1130, (2011).
- 3) "Chemical Switching of Micro Jellyfish-Shaped Robot Consisting Only of Cardiomyocyte Gel", R. Takemura, Y. Akiyama, T. Hoshino, K. Morishima, The 16th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers 2011), IEEE, pp. 2442-2445, 2011.
- 4) "Construction of Mechano-Bionic System using an Environmentally robust Insect Muscle Tissue", K. Morishima, Takayuki Hoshino Y. Akiyama, The 2011 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA 2011), Shanghai (China), pp. 4110-4114, (2011)
- 5) Y. Akiyama, K. Odaira, K. Iwabuchi, K. Morishima, "Long-term and Room Temperature Operable Bio-microrobot Powered by Insect Heart Tissue," The 24th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS 2011), Cancun (Mexico), pp. 145-148 (2011).
- 6) K. Suzumura, K. Funakoshi, T. Hoshino, K. Iwabuchi, Y. Akiyama, H. Tsujimura, K. Morishima, "A Light Regulated Bio-Micro-Actuator Powered by Transgenic *Drosophila Melanogaster* Muscle Tissue," The 24th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS 2011), Cancun (Mexico), pp.149-152 (2011)
- 7) 森島圭祐, 秋山佳丈, 「筋細胞ビルドアップ型バイオアクチュエータの開発」(樋口俊郎, 大岡昌博編『アクチュエータ研究開発の最前線』NTS出版, 2011年), pp. 231-238.
- 8) "Electrical stimulation of cultured lepidopteran dorsal vessel tissue: an experiment for development of bioactuators", Y. Akiyama, K. Iwabuchi, Y. Furukawa, Keisuke Morishima, *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, vol. 46, pp. 411-415, (2010)
- 9) "Cell-driven Three-dimensional Manipulation of Micro-parts for a Micro-assembly", T. Hoshino, A. Higashi, T. Konno, K. Ishihara, Keisuke Morishima, *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 49, pp. 06GM03-1 - 06GM03-4, (2010)
- 10) "Rod-shaped Tissue Engineered Skeletal Muscle with Artificial Anchors to Utilize as a Bio-Actuator", Y. Akiyama, R. Terada, M. Hashimoto, T. Hoshino, Y. Furukawa, Keisuke Morishima, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, vol. 5, pp. 236-244, (2010)
- 11) "Muscle-powered Cantilever for Microtweezers with an Artificial Micro Skeleton and Rat Primary Myotubes", T. Hoshino, Keisuke Morishima, *Journal of Biomechanical Science and Engineering*, vol. 5, pp. 245-251, (2010)
- 12) "Design and Fabrication of Temperature-Tolerant Micro Bio-Robot Driven by Insect Heart Tissue", Y. Akiyama, T. Hoshino, K. Iwabuchi, K. Morishima, The 22th International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS 2010), Nagoya (Japan), pp. 115-120 (2010).
- 13) 森島圭祐, "3次元細胞ビルドアップ型バイオアクチュエータの創製", 未来を動かすソフトアクチュエータ—高分子・生体材料を中心とした研究開発—監修長田義仁, 田口隆久, シーエムシー出版, pp. 299-312, (2010).
- 14) "Fabrication and Evaluation of Reconstructed Cardiac Tissue and Application to Bio-actuated Microdevices", H. Horiguchi, K. Imagawa, T. Hoshino, Y. Akiyama, Keisuke Morishima, *IEEE Transaction on Nano Bioscience*, vol. 8, pp. 349-355, (2009)
- 15) "Live-Cell-driven Insertion of a Nanoneedle", T. Hoshino, T. Konno, K. Ishihara, Keisuke Morishima, *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 48, pp. 107002-1 - 107002-6, (2009)
- 16) "Long-term and room temperature operable bio-actuator powered by insect dorsal vessel tissue", Y. Akiyama, K. Iwabuchi, Y. Furukawa, Keisuke Morishima, *Lab on a Chip*, vol. 9, pp. 140-144, (2009)
- 17) 秋山佳丈, 寺田玲子, 岩淵喜久男, 古川勇二, \*森島圭祐, "日本ロボット学会 第23回論文賞", 昆虫背脈管組織を用いた長期間室温で駆動するバイオアクチュエータの創製, vol. 26, pp. 667-673, (2009.09).
- 18) "IEEE NANO (2009) Best Poster Award, T. Hoshino, H. Kuroda, R. Kometani, T. Konno, K. Ishihara, Keisuke Morishima, "Muscle-powered Nano Mechanical System Assembled by Optical Tweezers", (2009).
- 19) 日本科学未来館, 常設展示ブース「技術革新と未来」(2009)
- 20) 森島圭祐, "平成21年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞", 筋細胞を用いたバイオアクチュエータによる生命機械の研究, (2009).