

氏名	阿部 岳晃
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	医工農博甲第115号
学位授与年月日	令和5年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	工学専攻 システム統合工学コース
学位論文題目	強化学習による学習型マイクロ流体システムの開発と 新規液中微粒子操作技術への応用
論文審査委員	主査 教授 藤 森 篤 教授 野 田 善 之 教授 石 川 陽 准教授 牧 野 浩 二 准教授 孕 石 泰 丈 准教授 浮 田 芳 昭

学位論文内容の要旨

マイクロ・ナノメートルスケールにおける現象の解明のため、微小物体の精密な操作技術の開発が行われてきた。これらの操作技術は、細胞生物学、分子生物学など、微小スケールの研究に貢献してきた。これまでに様々な操作技術が開発されており、その操作原理は、光、磁気、音響波など、多岐にわたる。しかし、これらのシステムは基本的に、光学機器などの高価な装置や複雑なシステム製造プロセス、高度なシステム制御技術を要する。また、細胞などを扱う場合は、熱や電磁場などが操作対象にダメージを与える可能性がある。したがって、低コストで生体物質への適合性を持ち、製造と制御が用意なプラットフォームは実現されていない。

マイクロ流体工学は、粒子操作技術に多数応用されてきた技術である。微小流路内の流れの制御は、流路構造そのものを利用する他に、デバイス外のポンプを利用して実現されることが一般的である。しかし、マイクロ流体システムを構成する、流体制御用の多数の機能要素は、送液や攪拌などの単位操作に一对一に対応する。そのため、単一のシステムが様々なタスクを実行するような、汎用的なシステムを開発することは困難である。また、複雑な機能を実現するためには、ポンプなどを多数使用し、正確に制御する必要がある、

システム全体の大型化や高コスト化、低いユーザビリティが課題である。

近年、深層学習技術のマイクロ流体システムへ応用が進んでいる。一つの方向性として、最適な動作を試行錯誤によって学習する強化学習の応用が提案されている。例えば、マイクロ流路構造の最適化や、安定な液滴生成技術がある。これらの研究により、強化学習を適用することで、システムの性能向上や環境変化への適応性が証明された。さらに、強化学習を用いて、システムの挙動を使用者の詳細な調整なしに柔軟に切り替えることができれば、より汎用的なマイクロ流体システムが実現できる。

そこで、本研究ではマイクロ流体工学の最も基本的なアクチュエータの一つであるマイクロバルブに着目した。これは、流路を開閉するだけでなく、バルブを複数用いることで、送液ポンプのような機能が実現できる。この機構に対して強化学習を適用することにより、これまで複雑な機構を必要としていた粒子操作などの動作を、単純な機構で実現できる可能性がある。加えて、強化学習により、より汎用的なマイクロ流体システムを実現する可能性を持つ。

本論文では、マイクロバルブと強化学習の特性に着目した制御技術の確立と、これを応用した新しい微粒子操作技術の構築を実証した。

第 1 章では、マイクロ流体システムへの強化学習の統合を実証する第一歩として、マイクロバルブを複数集積した機能モジュールであるマイクロペリスタルティックポンプを対象に、強化学習の適用性を検討した。この機構を搭載したマイクロ流体デバイスを作製し、バルブの動作機構やカメラなどの観察機構を統合した学習システムを構築した。ポンプの動作を Markov Decision Process (MDP) に基づいてモデル化・定式化した。原理実証として、流量が最大となるような動作シーケンスを得るために、流量を強化学習における報酬と定義した。動的計画法と Q 学習の 2 つのアルゴリズムによる最適化を実行し、従来提案されていた動作シーケンスに比べて大幅に流量が向上する動作を学習できることが示された。また、デバイスを含むシステムの動作特性を考慮した学習結果であることも示された。

第 2 章では、本システムの粒子操作技術への応用を試みた。システムの目的を単純な 1 次元粒子操作とすることで、マイクロバルブを用いた新しい粒子操作システムを実現する。ここでは、直線上の流路内の粒子を指定した位置へ運ぶタスクとして特徴量が定義された。Q 学習を用いた学習が行われ、流路内の任意の位置に粒子を操作できることを確認した。

第 3 章では、マイクロバルブのシール性能に必要な、半円形の流路断面構造の作製技術として、基板上に熱可塑性樹脂をパターンニングする手法を実証した。

第 4 章では、実用的な観点から、粒子操作システムでは 2 次元平面上での操作が要求されるため、2 次元平面上の粒子操作技術を実証した。まず、効率的な学習のため、学習用の

シミュレータを構築した。粒子操作タスクは、デバイス上のバルブの動作で粒子がどのように運動するかを予測できれば、シミュレータが構築できる。ここでは、操作領域内の流れを事前に CFD ソフトウェアで予測し、このデータをもとに 2D 物理エンジンによる粒子の運動を予測する手法を提案した。このシミュレータを用いて粒子の操作を実行し、学習結果を用いて実環境での粒子操作を実行した。ターゲットサイズが $20 \times 20 \mu\text{m}^2$ で、目標位置まで粒子を操作できることが確認され、2 次元平面における粒子操作技術が実証された。

第 5 章では、ニューラルネットワークを用いることで、あらゆる流路形状に対応可能な 2 次元の粒子操作シミュレータを提案し、本技術のスケラビリティを実証した。さらに、デバイス形状の改良により、複数粒子の同時操作を実証した。提案したシミュレータは、バルブ動作に対する粒子の動作をニューラルネットワークで予測する。実際のデバイスからサンプリングされたデータを用いるため、第 4 章で用いたような物理的な理論を必要としない。シミュレータの予測精度が確認された後、第 4 章と同じ流れで実験が行われた。強化学習による粒子の操作の学習が行われた。操作精度は、2 粒子の同時操作の場合は $10 \mu\text{m}$ となった。

本研究で確立した技術は、低コストな微小粒子操作技術として、細胞生物学を始めとした分野での利用に期待できる。また、粒子操作だけでなく、強化学習による自律的な動作の獲得により、目標を設定するのみで複雑な動作が可能となることも同時に示した。これは、制御が構造に依存し、汎用性に乏しいという問題があった、マイクロ流体システムの課題解決に貢献するものである。

論文審査結果の要旨

本論文は、マイクロ流体システムの自律制御に関する独自の研究をまとめたものである。マイクロ流体システムは化学・バイオ分野における様々な多段階操作からなる工程の自動化、微量化、高度化への活用が検討されている。一方、個別の研究開発においてはその有用性が実証されてはいるものの、製品の用途が特殊化しすぎることから、実用化のハードルは高く、実用化の事例は数例程度である。本研究では、マイクロ流体システムの最も基本的な機能要素であるマイクロバルブと、この集積化により構成したマイクロポンプへの強化学習の適用により、マイクロ流体システムの用途拡大と汎用性の向上を志向している。このような着想から行われた研究成果が以下の通りまとめられている。

序章では、マイクロ流体工学分野における一般的な課題を概観するとともに、本論文に

関連する研究課題が抽出されている。特に細胞配列に関する技術課題に焦点が当てられており細胞へのダメージや汎用性の観点から、より柔軟な技術が求められることが説明されている。また、柔軟性を実現する上でのアプローチとして機械学習による自律制御の活用が期待されることから、一般的な機械学習の研究動向と当該分野における機械学習の活用事例が説明されている。

第 1 章では、当該分野でも最も広く用いられるマイクロポンプの形式である、蠕動型マイクロポンプへ強化学習を適用した研究成果について述べられている。この検討では、マイクロポンプの流量の最大化や、目標流量や環境の変化に対して自律的に動作を適応させる自律制御が研究されている。特にシステムに実装されたソレノイドバルブの特性に応じて、最適化した動作が獲得されるなど従来の設計方法では見落とされがちな事象へも対応できることが示されている。

第 2 章では、マイクロポンプへの強化学習の適用による、新しいマイクロマニピュレーションが提案されている。直線上流路内での粒子配置タスクに応じて、高効率かつ高い再現性で粒子を配置する動作が自律的に獲得されることが示されている。

第 3 章では、本技術の適用性を向上させる上で重要なデバイス作成技術の開発について報告されている。マイクロ流路を鋳型とする新しい熱可塑性樹脂の成形技術を実現し、4 章以降では本技術を基盤としてデバイス開発が進められている。

第 4 章では、第 2 章で提案された粒子操作を 2 次元平面上での粒子操作に拡張する試みが報告されている。特に、粒子操作を実現するために、深層強化学習のフレームワークの開発に取り組みこの成果を中心に報告している。特に、数値流体力学と物理シミュレーションを基盤技術として仮想的な環境モデルを開発することで、仮想環境での学習を実現している。微細な面空間上で 1 粒子を任意位置に配置するマニピュレーション操作を学習したエージェントを実際のシステムに実装することで、実験においても粒子操作が実現できることが証明されている。

第 5 章では、より高度な粒子操作の実現を目指し、2 粒子同時操作の実現が報告されている。粒子が増えることにより、必要バルブ数が増加する。このため、第 4 章で報告された、数値流体力学を基盤とする環境モデルの構築が実質的に不可能であることから、ニューラルネットワークによる粒子挙動予測モデルを新たに開発し、より高次元の粒子操作に対応可能な環境モデルを実現している。このモデルを活用することにより、仮想環境において学習したエージェントを、実際の装置に実装することで、1 粒子のマニピュレーション操作並びに 2 粒子の同時マニピュレーションを実現できることを示している。

第 6 章では、総括として本論文で述べられた成果が簡潔にまとめられている。

以上の様に、本学位論文は阿部岳晃氏が本学に在学中に取り組んだ優れた研究を纏めたものであり高い学術的価値が認められる。よって、博士論文最終審査において審査委員の合議によって、博士(工学)を授与するに相応しいものであると判断した。