

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：34416

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23656188

研究課題名(和文) 蚊の穿刺動作にヒントを得た負剛性ばねメカニズムの提案と無痛穿刺デバイスへの応用

研究課題名(英文) Proposal of Equivalent Negative Stiffness Mechanism Inspired by Mosquito Inserting Motion and Its Application to Painless Puncturing Motion

研究代表者

青柳 誠司 (AOYAGI, SEIJI)

関西大学・システム理工学部・教授

研究者番号：30202493

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)：蚊の口器は複数の針により構成されているが、そのうち穿刺に主要な役割を持つ上唇と小顎2本の合計3本の協調動作について、定性的な解析モデルを構築し、上唇の穿刺に関して理論的に針が皮膚に「ずぶずぶ」と入っていく「負剛性ばね」が実現されていることを提案した。有限要素法を用いたシミュレーションとマイクロマシニングで作製された針を用いた実験により、提案モデルの妥当性を確認した。

研究成果の概要(英文)：Mosquito proboscis consists of plural needles, among which central straight labrum and side jagged maxillae, i.e., three needles, play important role of inserting the proboscis into the skin. A model of these three needles motion is constructed theoretically. Using this model, it is elucidated that a negative stiffness model is realized in the labrum insertion, which eases its insertion with even small driving force near zero. Finite element method (FEM) simulation and insertion experiments using three bundled micromachined needles imitating mosquito labrum and maxillae were conducted, the results of which indicates the validity of proposed model.

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：バイオメカニクス

1. 研究開始当初の背景

人間が蚊に刺されてもほとんど痛みを感じない理由の1つは、蚊の口針の直径が約30~50 μmと非常に小さく皮膚の痛点を避けやすいことであると言われている。これに基づき、概ね直径300 μm以上と比較的太い現状の金属製の針を細くする方向で無痛針を目指す試みが国内外を問わずに多数行われてきている。例えば、金属プレス加工を応用して最近直径200 μmの金属製の微細針が商品化されているが(テルモ社 <http://www.terumo.co.jp/>)、痛みが和らぐものの、無痛の穿刺は実現できていない。

蚊の針は単一ではなく、血液の通り道である上唇、唾液の通り道である咽頭、大顎2本、小顎2本の合計6個の器官が口針を構成し、口針が鞘状の下唇に納まる構造を有する(図1)。また小顎の先端にはギザギザ形状の突起がある(図2)。

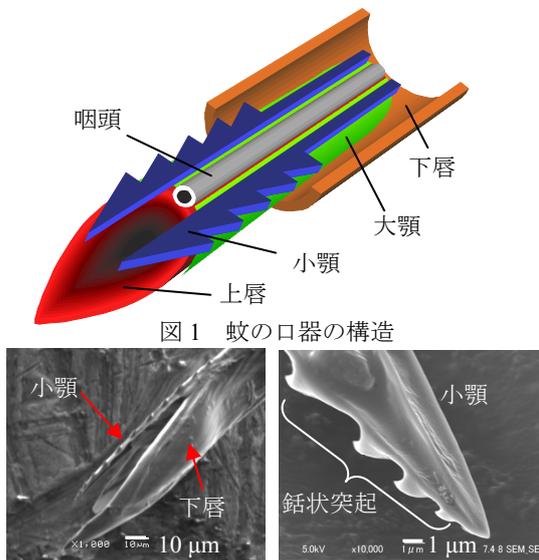


図1 蚊の口器の構造

図2 蚊の口器のSEM画像

申請者は、高速度カメラと長作動距離拡大レンズを組み合わせたシステムを用いて、蚊の皮膚への穿刺行動を詳細に観察することに着手している。また、申請者はマイクロマシニング技術を援用して、蚊の小顎を模擬した鋸歯状(ギザギザ状)の突起を有するマイクロニードルの作製に成功している。

2. 研究の目的

本申請では新たに蚊にヒントを得て、理論的に針が皮膚に「ずぶずぶ」と入っていく「負剛性ばねモデル」を提案する。具体的な目標は以下の通りである。

- 1) 体全体と口針との協調動作を、高速度カメラ複数台を同期させて計測する。
- 2) 口針のうち、穿刺に主要な役割を持つ上唇と小顎2本の合計3本の協調動作について、解析モデルを構築し、上唇の穿刺に関して「負剛性ばね」が実現されていることを提案する。
- 3) 皮膚の変形・破壊の問題が扱える有限要素法(FEM)を用い、蚊の穿刺動作をシミュレーションする。

レーションする。

4) マイクロマシニング技術を用いて蚊を模倣した3本組のマイクロニードルを作製し、これらの協調動作の穿刺抵抗力低減に対する効果を実験的に検証する。

3. 研究の方法

1) 蚊の頭部と口針の協調動作の、複数台の高速度カメラによる同期計測

協力関係にある大日本除虫菊(株)から蚊の供給を受け、高速度カメラ(ナック社、秒1,000コマ)と最大光学倍率115倍の長作動距離レンズ(ライカ社)とを組み合わせて口針の動作を観察しているが、小顎のギザギザ形状(数μm)が判別できる倍率では、筋肉がある針の根元および頭部まで観察することができない(図3)。このため、本研究では口針を高倍率で詳細観察しながら、コマを同期させた別の高速度カメラにより、小顎を動かす筋肉の動きや、頭部の動きを観察する。

図4に実験装置の概要を示す。人工皮膚として人間の皮膚と力学的特性が近く、口針が皮膚内を進行する様子が観察できるよう透明な樹脂を用いる。蚊は可視光を嫌がるため、

口針先端の詳細観察ができる範囲で倍率を落としても、1枚の画像では口針先端と子顎髭(子顎を動かす筋肉と連動して動作する)が納まるのがやっとならなく、この図では2枚の画像を継ぎ合わせている。

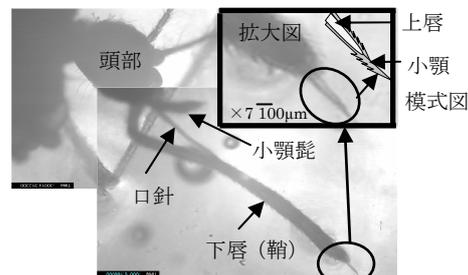


図3 蚊の頭部と口針の観察画像

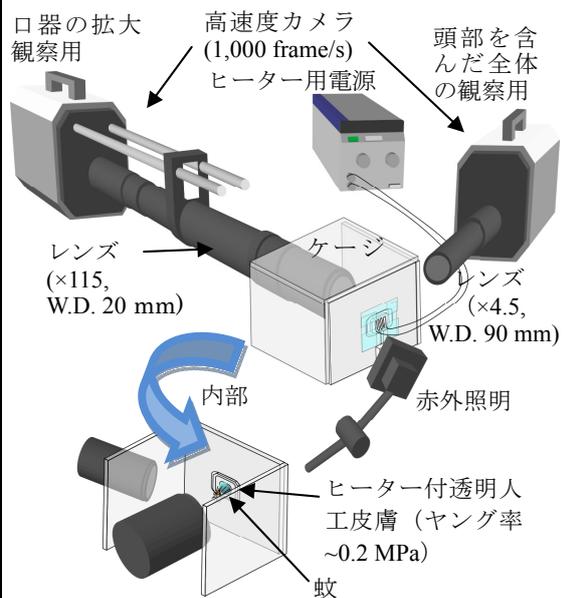


図4 高速度カメラを用いた蚊の穿刺動作観察装置

赤外光を用いた照明装置を採用する。蚊は人間の体温である 37°C 付近の温度を検知してそこに集まるため、人工皮膚を抵抗線ヒータでこの温度になるように加温する。

2) 負剛性ばねモデルの提案

高速度カメラによる観察により明らかにされた蚊の口針の協調動作について、力学的なモデルを作成し、上唇の穿刺に関して「負剛性ばね」が実現されていることを提案する。すなわち、小顎を引く際の摩擦係数を大きくすることで、上唇を駆動する際のみかけの剛性を小さくでき、場合によっては負にすることもできる。この場合、理論的には上唇の推進力が僅かな力でも「ずぶずぶ」と勝手に針が皮膚に入っていくことになる。

3) 陽解法有限要素解析による蚊の穿刺メカニズムの検討

陽解法有限要素法解析ソフトウェア (LS-DYNA, サイバネット社) を用いて、皮膚を粘弾性材料でモデル化し、針の陥入とともに破壊強度を考慮して微小有限要素が削除されていくシミュレーションを行う。

皮膚に針が挿入されていく際に針に加わる力 (各要素に加わる鉛直方向の力を総和することで求められる) を、穿刺距離をパラメータとして評価することで、針の穿刺抵抗力の推移が評価できる。小顎を皮膚に挿入する時と抜く時の、鋸歯状突起が穿刺抵抗性に与える影響を評価する。

メモリおよび解析時間の制約から、3次元モデルではなく、簡易な 2.5次元モデル (解析領域の奥行き方向の厚さを定義できる) を採用した。さらに、左右の対称性を考慮して片側部分だけを抽出した 1/2モデルを採用した (図5)。小顎として突起のないストレート針と、突起のあるギザギザ針を想定した。ただし、やはりメモリおよび解析時間の制約から、突起は1個、その形状も返りのない、すなわち、鉤状ではないものとなっている。

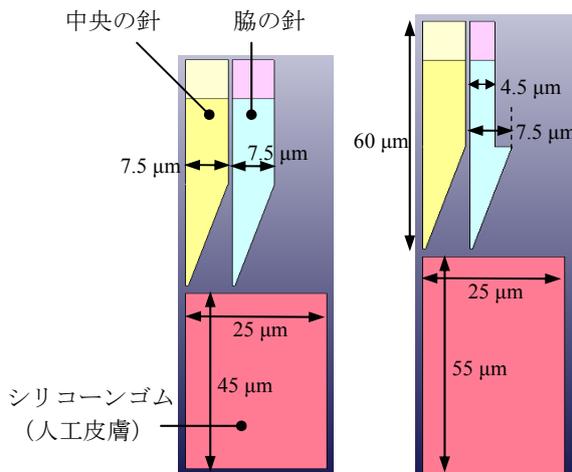


図5 FEM シミュレーションモデル

4) 三本のマイクロニードルを用いた協調穿刺実験

3本が組となった単結晶シリコン (Si) 製のマイクロニードルを作製し、これを実際に人工皮膚に穿刺した際の穿刺抵抗力の検証

実験を行う。蚊の観察結果から定量的に求められた3本の針の動作を強制変位として与えた場合に、1本の針を単純に挿入する場合に比べて、トータルとしての穿刺抵抗力が低減する度合いを、ロードセルを用いて評価する。

4. 研究成果

1) 蚊の穿刺動作の観察結果

2台のカメラの同期撮影の結果、頭部と上唇は一体として動いていることが明らかとなった。これより頭部と上唇は首部の筋肉により動かされ、小顎は顎部の筋肉により動かされていることが判明した。

蚊の上唇、小顎、および頭部の協調動作を観察した結果を図6に示す。小顎と上唇 (頭部と連動) は、位相差をもって協調的な動作をしており、それらをまとめると以下のよう

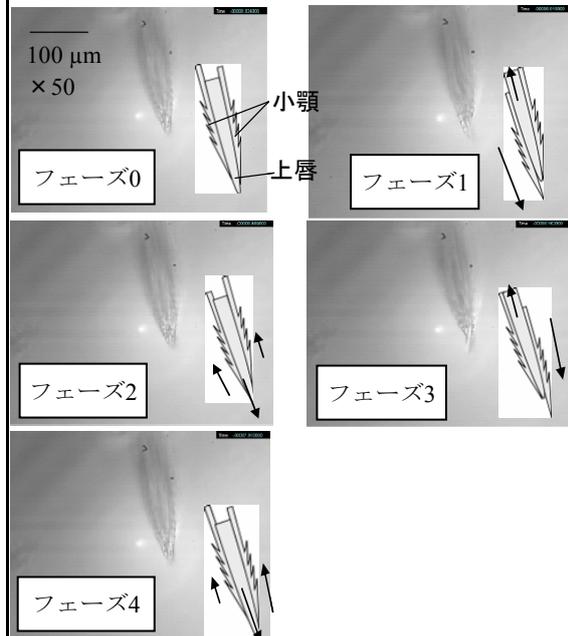


図6 上唇と小顎の動作の観察結果

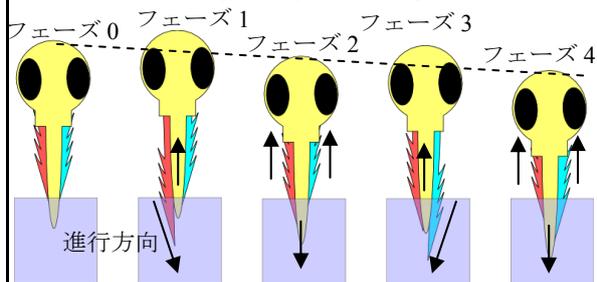


図7 上唇と小顎の協調動作の模式図

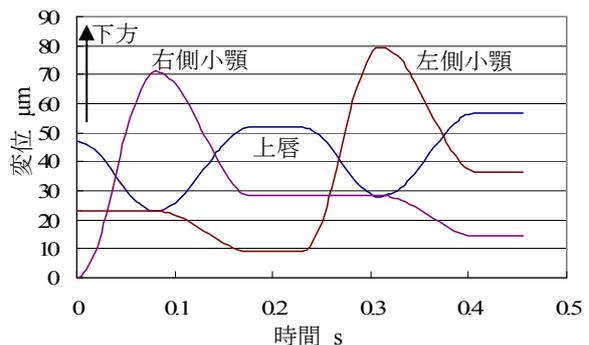


図8 観察による小顎、上唇の変位の時間推移

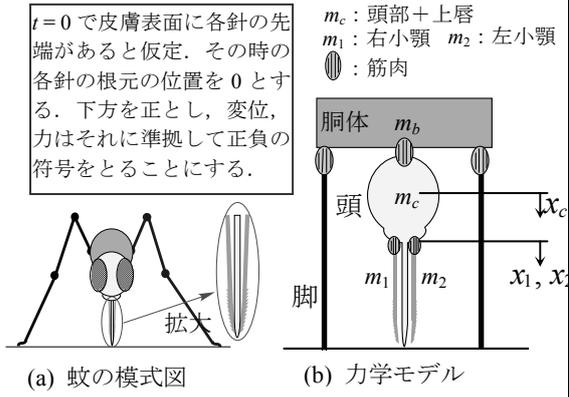


図9 蚊の穿刺動作における簡易力学モデル

になる(図7の模式図を参照)。1) 片側の小顎を突き出しながら上唇を引く。2) 上唇を引きながら両小顎を引く。3) 1)のときと反対側の小顎を突き出しながら上唇を引く。4) 上唇を突き出しながら両小顎を引く。1)~4)が1サイクルであり、蚊はこれを繰り返しながら少しずつ前進する。

観察から得られた上唇と2本の小顎の変位の時間推移を図8に示す。

2) 上唇の推進をアシストする等価的な負剛性ばねモデルの提案

蚊の穿刺動作を図9のような簡易力学モデルをもとに検討する。観察結果から確認された、蚊の口針の協調動作である「小顎を突き出すときに上唇を引き、上唇を突き出すときに小顎を引く」ことの力学的な意義を考える。

以下図11を参照する。小顎と頭部+上唇について以下の運動方程式が成立する。

$$m_i \ddot{x}_i = f_{i \text{ skin}} + f_{i \text{ muscle}}, \quad i=1,2 \quad (1)$$

$$m_c \ddot{x}_c = f_{c \text{ skin}} + f_{c \text{ muscle}} - f_{1 \text{ muscle}} - f_{2 \text{ muscle}} \quad (2)$$

針先端にギザギザ形状の突起を持つ小顎を引く時は、鉤状のアンカー効果により摩擦力が増大する。このため穿刺距離に対する皮膚から受ける摩擦力は以下のように表される。ここで k_{forward} , k_{back} は突き出す時、引く時の係数であり、 $k_{\text{forward}} < k_{\text{back}}$ である。

$$f_{i \text{ skin}} = -k_{i \text{ forward}} x_i \quad (\dot{x}_i \geq 0), \\ -k_{i \text{ back}} x_i \quad (\dot{x}_i < 0) \quad (3)$$

同様に、上唇についても以下の関係式が成立する。ただし $k_{\text{forward}} \approx k_{\text{back}}$ である。

$$f_{c \text{ skin}} = -k_{c \text{ forward}} x_c \quad (\dot{x}_c \geq 0) \\ -k_{c \text{ backward}} x_c \quad (\dot{x}_c < 0) \quad (4)$$

小顎の質量は、頭部と上唇のそれよりも小さく無視できる ($m_i \ll m_c$)。また3本の針は位相を持ちながらも全体として進行していくので、ほぼ同じ位置にある ($x_i \approx x_c$)。これらの仮定の下、上唇が下方、片方の小顎が上方に動く時に、式(1)-(4)から x_c について整理すると、次式が得られる。

$$m_c \ddot{x}_c + (k_{c \text{ forward}} - k_{i \text{ back}}) x_c = f_{c \text{ muscle}} \quad (5)$$

この式で $k_{c \text{ forward}} - k_{i \text{ back}}$ が上唇の穿刺動作

における突き出しの際の等価ばね剛性を表す。 $k_{i \text{ back}}$ を大きくとればこの剛性を小さくでき、場合によっては負にすることもできる。この場合理論的には $f_{c \text{ muscle}}$ が僅かな力でも「ずぶずぶ」と勝手に針が皮膚に入っていくこととなる。その代わりに式(1), (2), (4)から $k_{i \text{ back}}$ を大きく設定するために大きな $f_{i \text{ muscle}}$ が出力されている。すなわちギザギザ状突起により小顎を引く方向の摩擦係数を大きくし、それに抗する力(小顎を引っ張る力)を頭部付け根の小顎を動かす筋肉で出力し、その反力を上唇を突き出す力に加えていることとなる。

3) 有限要素解析による穿刺のシミュレーション結果

① 鋸歯状突起の効果の検証

針挿入時のミーゼス応力の解析結果を図10に示す(青0 MPa~赤2.5 MPa)。穿刺抵抗力の穿刺距離に対する推移の解析結果を図11に示す。これより、鋸歯状針はストレート針と比較して小さい力で穿刺できていることがわかる。これは鋸歯状突起より接触面積が減少し、周囲摩擦力が低下したためである。

針を抜く時のミーゼス応力の解析結果を図12に示す。また穿刺抵抗力の解析結果を図13に示す。針を抜く方向の距離を正として横軸にとり、針を抜けないようにする抵抗力を負の値として縦軸にとっている。抜針時に鋸歯状針の抵抗力は、ストレート針のそれに比べて1.2倍である。これより確かに鋸歯状突起によりアンカー効果が得られていることが確認できた。

② 小顎と上唇の協調動作の効果の検証

蚊の観察結果に基づき、シミュレーションモデルにおける小顎と上唇に強制変位を与えて、各針に加わる穿刺抵抗力を評価した。結果を図14に示す。これより、小顎(ギ

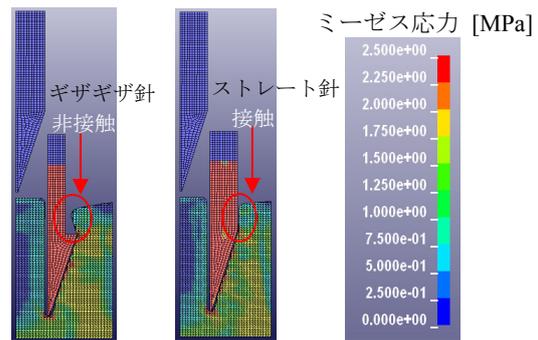


図10 針の挿入時の皮膚の応力分布

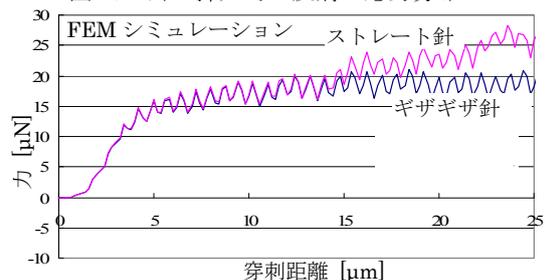


図11 接触面積減少による穿刺抵抗力の低下

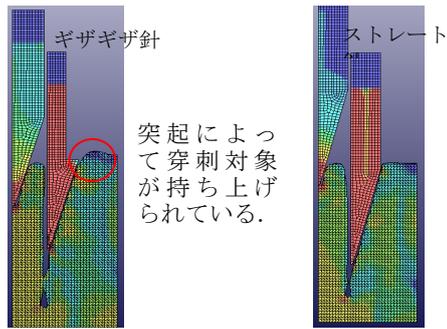


図 12 針の引き抜き時の皮膚の応力分布

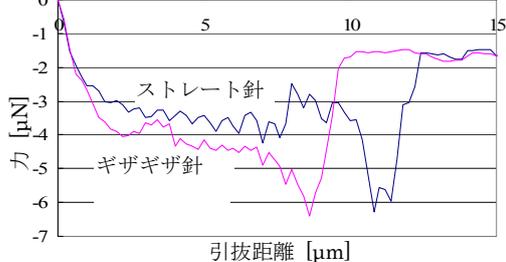


図 13 アンカー効果による引抜力の増加

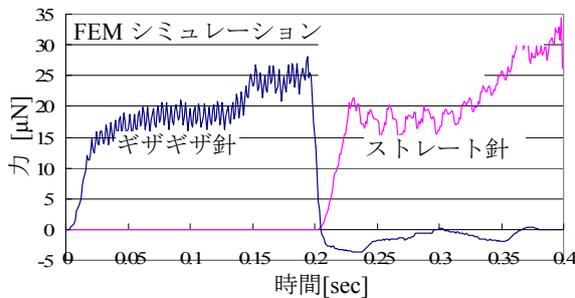


図 14 交互動作による穿刺抵抗力の低減

ギザギザ針), 上唇 (ストレート針) の順に皮膚に穿刺力が加わっている. 両者の切り換え時間, すなわち小顎を引きながら上唇を進める場合に, 小顎 (鋸歯状針) のアンカー効果 (負の穿刺抵抗) と, 上唇 (ストレート針) の穿刺力 (正の穿刺抵抗) が相殺されて, それらを加えた穿刺対象に鉛直方向に加わるトータルな力が低減されている. これより両脇の鋸歯状の小顎を引くことで, 中央の上唇を皮膚に打ち込みやすくしているという「負剛性ばねモデル」が妥当であることがわかる.

4) マイクロニードルを用いた穿刺実験

マイクロマシン技術を用いて 3 本が組になった単結晶 Si 製のマイクロニードルを作製した (図 15). そのうちの 1 本は上唇を模擬してストレート形状をしており, 2 本は小顎を模擬して鋸歯形状をしている.

3 本の針を用い, 図 16 に示すような穿刺実験装置により, PZT アクチュエータを用いてこれらを協調動作させながら, スライダを用いて 3 本全体を徐々に進める動作を実現し, その際の人工皮膚への穿刺抵抗力を測定した. XYZ ステージと θ 軸ステージを用いて, ズームマイクロスコープで観察しながら手動で 3 本の針を寄せて相対位置を決めている (図 16 中の拡大写真を参照).

実験結果を図 17 に示す. 3 本の針 (トータ



図 15 単結晶 Si 製マイクロニードル

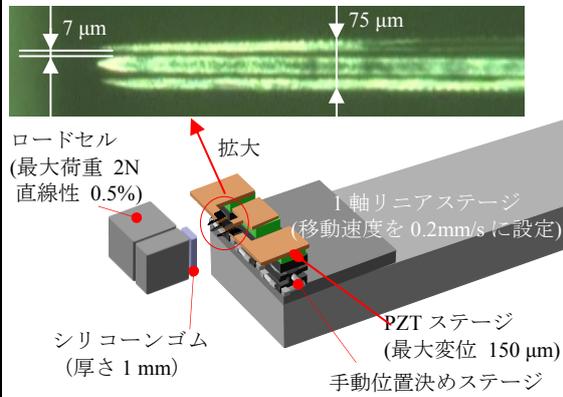


図 16 三本針の駆動と穿刺抵抗力の測定を行う装置

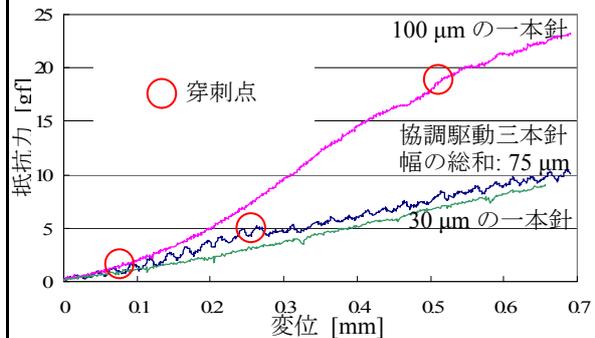


図 17 人工皮膚に針を穿刺する際の抵抗力の時間推移

ルの幅 $75 \mu\text{m}$) を穿刺しているにもかかわらず, 幅 $30 \mu\text{m}$ のストレート針 1 本と同程度の穿刺力を実現できた. これは中央のストレート針と両側の鋸歯状針を交互に協調させて動かすことにより, これらの穿刺抵抗力が相殺され, 負剛性ばねモデルが働いて, 中央の針が穿刺しやすくなっていることを示している. 本研究で提案した穿刺メカニズムの妥当性が, 実験によっても確認された.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① 青柳誠司: 蚊の生体模倣による痛みの少ない針の工学的実現, 日本臨床麻酔学会誌, 査読無, Vol. 33, 697-702 (2013).
- ② 青柳誠司: 蚊の口器を模倣したマイクロニードルの開発-実用化のインパクトと生まれる研究開発テーマ-, 研究開発リーダー, (株)技術情報協会, 査読無, 第 88 号 (第 10 巻第 4 号), 34-38 (2013).
- ③ 青柳誠司: マイクロニードルの開発における可視化 ~蚊を模倣した痛みの少ない注射針の開発~, 可視化情報学会誌, 査読無, Vol. 33, No. 131, 145-148 (2013).
- ④ 黄志濠, 田中隆寛, 高沖 穰, 泉 隼人,

高橋智一, 鈴木昌人, 青柳誠司: 電解メッキによる金属微細針の作製と電解エッチングによる先鋭化, 電気学会論文誌, 査読有, Vol. 131, No. 11 Sec. E, 373-380 (2011).

[学会発表] (計 12 件)

- ① 青柳誠司: 蚊を模したマイクロニードルの加工, 2014 年度砥粒加工学会 ATF2014 講演会, 東京, (2014. 3. 7). [招待講演]
- ② 青柳誠司: 蚊の口器を模倣したマイクロニードルの作製, 日本ペインクリニック学会第 14 回群馬ペインクリニック懇話会, 前橋 (2013. 9. 30). [招待講演]
- ③ 青柳誠司: 蚊の穿針行動に学ぶ痛みの少ない注射針の研究開発, 第 201 回有機エレクトロニクス材料研究会 (JOEM), 大阪, (2013. 9. 27). [招待講演]
- ④ 宮崎寛之, 鈴木昌人, 高橋智一, 青柳誠司, 松本真一: 蚊を模倣したステンレス製鋸歯上ニードルのマイクロ機械加工および穿刺評価, 2013 年度精密工学会秋季大会 学術講演会講演論文集, 595-596, 関西大学, (2013. 9. 12-14).
- ⑤ 青柳誠司: 蚊を手本とした痛みの少ない注射針の開発ー糖尿病患者への適用の可能性ー, 第 13 回南大阪サイエンス, 堺, (2013. 9. 5). [招待講演]
- ⑥ 高柳弘輝, 田中隆寛, 中尾 健, 鈴木昌人, 高橋智一, 青柳誠司; アルギン酸ゲルを用いた模擬皮膚組織の開発およびこれを用いた蚊の穿刺動作の観察, 日本機械学会第 4 回マイクロ・ナノ工学シンポジウム 講演論文集, P-OS3-6, 北九州, (2012. 10. 22-24).
- ⑦ S. Aoyagi, Y. Takaoki, H. Takayanagi, C-H. Huang, T. Tanaka, M. Suzuki, T. Takahashi, T. Kanzaki, T. Matsumoto: Equivalent Negative Stiffness Mechanism Using Three Bundled Needles Inspired by Mosquito for Achieving Easy Insertion, 2012 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2012), 2295-2300, Algarve, Portugal (2012.10.7-12).
- ⑧ 青柳誠司: 蚊の穿刺メカニズムの解明から究極のマイクロマシーンをつくる!, NPO「テクノ未来塾」第 142 回ニューテクノ・フォーラム, 大阪, (2012. 9. 1). [招待講演]
- ⑨ 青柳誠司: メスの蚊がもたらす不思議なかゆみを科学が解明する～生体に学ぶ工学的な応用より～, 第 57 回 (社) 日本透視医学会学術集会・総会ランチオンセミナー, 札幌, (2012. 6. 23). [招待講演]
- ⑩ 漆畑雄也, 高沖 穰, 田中隆寛, 高橋智一,

鈴木昌人, 青柳誠司, 神崎 務, 山口哲, 今里聡: 陽解法有限要素法解析による蚊の穿刺メカニズムの検討, ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012 論文集, 1A1-R07, 浜松, (2012. 5. 27-29).

- ⑪ 高柳弘輝, 高沖穰, 高橋智一, 鈴木昌人, 青柳誠司, 神崎 務: 蚊の観察に基づいた鋸歯状マイクロニードルの作製およびアンカー効果の検証, 第 29 回日本ロボット学会学術講演会文集, RSJ2011AC1D1-4, 芝浦工業大学, (2011. 9. 7-9).
- ⑫ 高沖穰, 青柳誠司, 鈴木昌人, 高橋智一: 蚊の小顎を模倣したマイクロニードルの作製およびアンカー効果の検証, ロボティクス・メカトロニクス講演会' 11 論文集, 2P1-M11, 岡山, (2011. 5. 26-28).

[産業財産権] 出願状況 (計 3 件)

- ① 名称: 座屈防止シート及び穿刺器具セット
発明者: 青柳誠司, 鈴木昌人, 高橋智一
権利者: 同上
番号: 特願 2013-188780
出願年月日: 2013/9/11
国内外の別: 国内
- ② 名称: 中空微細針及びその作製方法
発明者: 青柳誠司, 鈴木昌人, 高橋智一
権利者: 同上
番号: 特願 2012-119865
出願年月日: 2012/5/25
国内外の別: 国内
- ③ 名称: 穿刺ユニット
発明者: 青柳誠司
権利者: 同上
番号: 特願 2011-116550
出願年月日: 2011/5/25
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青柳 誠司 (AOYAGI, SEIJI)
関西大学・システム理工学部・教授
研究者番号: 30202493

(2) 連携研究者

鈴木 昌人 (SUZUKI, MASATO)
関西大学・システム理工学部・准教授
研究者番号: 70467786

高橋 智一 (TAKAHASHI, TOMOKAZU)
関西大学・システム理工学部・助教
研究者番号: 20581648