

令和元年6月12日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K18853

研究課題名(和文) バイオ燃料電池を搭載した超小型自己泳動マイクロロボットへの挑戦

研究課題名(英文) Challenge of Self-Propelled Swimming Micro-robot Having Biofuel Cell

研究代表者

新井 史人(Arai, Fumihito)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：90221051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：生体医用マイクロロボットの要素技術として適した新規自己推進機構を完成させることを目的に研究を実施した。生体内で供給可能なグルコースと酸素を燃料とするバイオ燃料電池と、その電位差による電気浸透流反力により推進する機構を考案した。紫外線硬化レジスト、銀ナノ粒子、酵素を材料とした100 μm プロトタイプのリソグラフィによる製造プロセスを確立した。光学顕微鏡、画像解析を用いた推進速度評価系を構築し、評価方法を確立した。実際にプロトタイプの評価を行い、理論値に近い推進速度の生成を確認し、本原理の有効性を実証した。更に10 μm に小型化するため3次元レーザーリソグラフィによる製作プロセスをほぼ確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体医用マイクロロボットが実現できれば、革新的かつ究極的な非侵襲の生体内治療が可能となる。そのためには生体環境における動力供給と泳動推進が重要な未解決課題である。これを解決するため、本研究の提案機構は、生体内で供給する物質を動力源とし、粘性が支配的なマイクロスケールの流体環境に有効な推進原理を用いており、更に微細化、集積化、無線化が可能となり、生体医用マイクロロボット技術のキーコンポーネントとして最適かつ革新的である。また本機構は、従来の医療処置の精度を高める推進機構としても応用できる可能性がある。例えば血管カテーテルガイドワイヤの先端に本機構を設置し、牽引・誘導する機能が考えられる。

研究成果の概要(英文)：The research was carried out to complete a new self-propelled swimming mechanism suitable as an element technology of biomedical microrobot. We proposed a new mechanism propelled by self-electroosmotic flow generated by a biofuel cell fueled by glucose and oxygen that can be supplied in vivo. Using the standard photolithography, we have established fabrication process of 100 μm prototypes consisting of UV-curable resist, silver nanoparticles, and enzymes. We developed an evaluation system of the propulsion velocity using an optical microscope and image analysis, and established its evaluation method. We evaluated the velocity of the 100 μm prototype by experiments and confirmed the generation of the propulsion velocity close to the theoretical value, and demonstrated the validity of this new mechanism. In addition, we have almost established the fabrication process of 10 μm prototypes by three-dimensional laser lithography.

研究分野：機械力学およびメカトロニクス関連

キーワード：マイクロ・ナノデバイス マイクロマシン 燃料電池 機械力学・制御 バイオ関連機器

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

手術用マニピュレータなどの医療ロボットシステムは実用段階にあるが、マイクロ・ナノスケールのロボットを用いた医療システムはいまだ未踏領域である。これが実現できれば、革新的かつ究極的な非侵襲の生体内治療、例えば患者に負担をかけない長期的薬物投与・ピンポイント手術などが可能となる。生体医用マイクロ・ナノロボットの実現には動力、推進、制御、航法、通信、操作などの手段が必要である。特にマイクロ生体環境における動力供給と泳動推進が最重要課題である。

従来のマイクロ泳動推進原理は、駆動力として磁場や超音波等の外部場、微生物の鞭毛、過酸化水素触媒反応で発生する泡等を利用している。しかし外部場には大型外部装置が必要となる。微生物は耐久性・小型化等に課題がある。また過酸化水素は生体内での毒性・燃料供給等に課題がある。従って生体医用マイクロロボットに適した動力供給と泳動推進は実現していない。

この状況に対し、本提案では、生体内で供給しうる物質を動力源とし、粘性が支配的なマイクロスケールの流体環境に有効な推進原理を用いる事に着目し、これまで解決されなかった上記課題を解決する新方式として、生体内で供給可能なグルコースと酸素を燃料とするバイオ燃料電池と、その生成電位差による電場で発生する電気浸透流により自己推進する自己電気浸透推進機構を考案した。図1にコンセプトを示す。バイオ燃料電池は液排出のための貫通孔を備えた酸化還元電極対から構成され、人体に存在する物質であるグルコースと酸素を燃料とする。一方の電極はグルコースを酸化するバイオアノードとして、もう一方は酸素を還元するバイオカソードとして作用する。バイオ燃料電池は酸化還元反応によって電極対の間に電位差を生成する。電気浸透推進機構は2電極間に配置された電氣的に絶縁性の管から構成される。電位差による静電力は管内に電気浸透流を生成する。その反力はボディを流れと反対方向に駆動する。この新機構を電気浸透推進と呼ぶ。

この提案する新方式は、上記の動力供給と泳動推進の課題を同時に解決でき、更に微細化、集積化、無線化が可能となる。また、既存の医療器具、例えば血管カテーテルなどに本方式によるマイクロ推進機構を適用することで、高精度な先端誘導や、新たな医療ミッションを創出する可能性がある。従って、将来の医用マイクロロボット技術のキーコンポーネントとして本方式のマイクロ推進機構の要素技術を確立することは挑戦する意義の大きい研究課題である。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究では、生体内で供給可能なグルコースと酸素を燃料とするバイオ燃料電池と、その電位差による電場で発生する電気浸透流の反力により自己推進する自己電気浸透推進機構とからなる新規マイクロ泳動ロボットを提案し、プロトタイプを用いた実験により、その推進速度を実証・評価し、生体医用マイクロロボットシステムの要素技術として完成させる事に挑戦する。この目標に対し、下記の研究項目を実施した。

- (1) 100 μm プロトタイプの製作
- (2) 推進速度評価システムの構築
- (3) 泳動推進原理の実証、推進速度評価
- (4) 高速プロトタイプ・高速推進速度評価システムの構想設計

3. 研究の方法

上記の目的を達成するため、研究項目(1)~(4)に対し、下記に示す方法で研究を実施した。

- (1) フォトリソグラフィ技術を用いて、紫外線硬化レジスト、銀ナノ粒子、酵素を材料とし、サイズが数 100 μm 以下のプロトタイプの製作方法を確立した。
- (2) 光学顕微鏡及び画像解析を用いた推進速度評価システムを構築し、評価方法を確立した。
- (3) 構築した推進速度評価システムを用いて、製作した 100 μm プロトタイプの評価を実施し、理論値に近い推進速度を確認した。
- (4) 本推進方式は、理論的に小型化するほど高速化が期待できるため、3次元レーザーリソグラフィ技術を用いて、更に小型化した 10 μm プロトタイプについて製作を行い、その製作プロセスがほぼ確立した。また、高速推進速度に適した評価システムとして、プロトタイプに磁性粒子を含ませ、その推進方向を外部磁場により制御しながら観察する方式について構想設計を実施した。

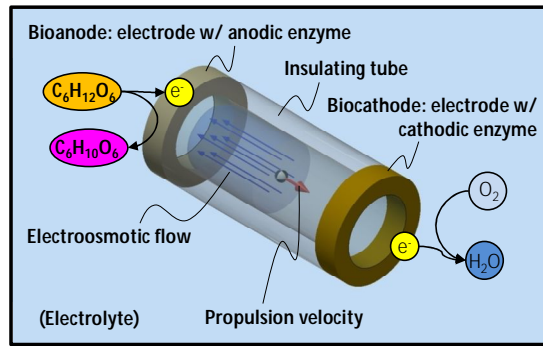


Fig.1 Concept sketch.

4. 研究成果

(1) 100 μm プロトタイプ製作

フォトリソグラフィ技術を用いて、紫外線硬化レジスト、銀ナノ粒子、酵素を材料とし、サイズが数 100 μm 以下のプロトタイプの製作方法を確立した。

プロトタイプの構成を図 2 (a) に示す。電気浸透流を発生させる絶縁管の材質は UV 硬化性フォトレジスト、特にフォトリソグラフィに適した SU-8 を用いた。絶縁管の両端に配置されバイオ燃料電池として機能するバイオアノードとバイオカソードの材質は金属微粒子と酵素を組み込んだ導電性 SU-8 コンポジットを用いる。微粒子は平均直径 1 μm の銀微粒子を用いた。グルコースを酸化するグルコースオキシダーゼ(GOx)をアノード酵素として、酸素を還元するラッカーゼ(LAC)をカソード酵素として用いた。また酵素から金属微粒子への直接的な電子伝達を促進するため、酵素は予め微粒子表面に固定されていることが望ましく、金属表面に形成されたアルカンチオール自己組織化単分子層を介して金属と酵素とを共有結合させる方法を用いた。

製造プロセス(図 2 (b))は標準的なフォトリソグラフィによるパターン転写を用いた。はじめにガラス基板に水溶性のデキストランの犠牲層を塗布する。次にガラス基板に塗布された 3 層のそれぞれに円筒断面パターンを転写する。全プロセスにおいて酵素の失活回避のためベーク温度を 65 $^{\circ}\text{C}$ 以下とした。最後に現像と洗浄を行うと、基板にプロトタイプが得られた。走査電子顕微鏡によるプロトタイプの画像を図 2 (c) に示す。各直径の設計値は外径 90 μm 、内径 60 μm である。長さは SU-8 層の厚さに依存して 100 ~ 130 μm となった。導電 SU-8 コンポジット層は、予め酵素を固定した銀微粒子を約 10 体積%含み、厚さは約 5 ~ 10 μm であった。以上の方法でサイズが数 100 μm 以下のプロトタイプの製作方法を確立した。

(2) 推進速度評価システムの構築

光学顕微鏡及び画像解析を用いた推進速度評価システムを構築し、評価方法を確立した。

評価実験の実施手順は、はじめに 100 μm プロトタイプのグルコース溶液中の自己推進挙動を倒立顕微鏡を用いて観察する。次に顕微鏡画像から動作を計測し、推進速度を同定し、そのデータを分析する。実験構成を図 3 に示す。まず、ポリジメチルシロキサン(PDMS)の井戸構造をディッシュに形成する。ディッシュに酸素プラズマを照射し、PDMS 井戸構造の親水性を高めた後、100 μm プロトタイプを製作したガラス基板を井戸構造の底部に置き、2 mL のグルコース溶液(67 mM の D-グルコース、150 mM の NaCl、適量の蛍光ポリスチレン(PS)ビーズ、10 mM の 7.4pH リン酸緩衝液(PBS))を加える。グルコース濃度は、生体内の最大値として糖尿病患者の血液に近い値を設定した。デキストラン膜は水溶性であるため、グルコース溶液により 100 μm プロトタイプは基板から剥離される。ディッシュを蓋で覆い、倒立顕微鏡のすぐ上のステージに置き、溶液中の 100 μm プロトタイプの挙動を観察した。対流は PS ビーズを追跡することで観察することができる。

図 4 は、ボディ長さ 129 μm のプロトタイプがグルコース溶液中で示した自己推進挙動を撮影し、そのビデオから抽出したスナップショット画像である。赤い点と白い曲線はそれぞれ重心とその軌道を表し、“OpenCV”を用いてビデオに加えたものである。図 5 は更にオプティカルフロー処理を加えたビデオのスナップショット画像を示す。この処理による青い点と白い曲線で表された軌道は、周囲流体中の PS ビ

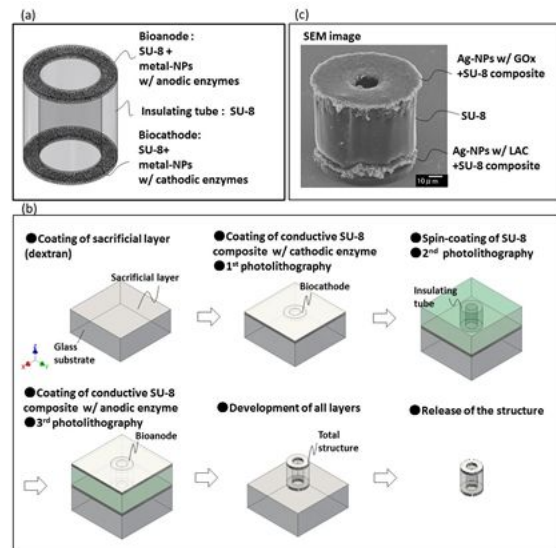


Fig.2 Microscale prototype. (a) Configuration. (b) Fabrication process. (c) Fabricated 100 μm prototype.

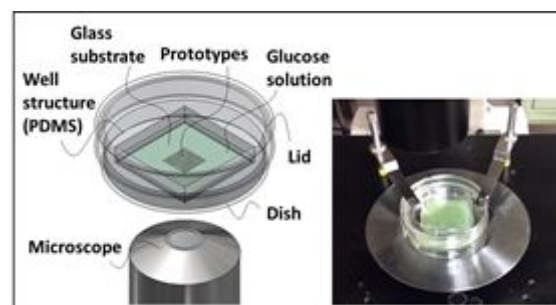


Fig.3 Experimental Setup.

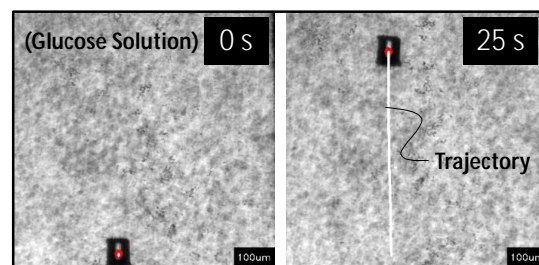


Fig.4 Self-Propulsion in Glucose Solution.

ーズや他の残渣によるものであり、周囲の対流を表している。図6はビデオから抽出した時刻 t に対する速度 v_p, v_{flow}, v_{eo} を示し、 v_p はプロトタイプ重心速度のボディ長手方向成分、 v_{flow} は周囲対流平均速度の同方向成分であり、自己推進速度 v_{eo} は $v_p - v_{flow}$ として同定した。以上の方法で、推進速度を評価することができる。

(3) 泳動推進原理の実証、推進速度評価

構築した推進速度評価システムを用いて、製作した $100 \mu\text{m}$ プロトタイプの評価を実施した。

マイクロ流体理論に基づく電気浸透流速と、プロトタイプ(質量 m , 密度 ρ_t)と絶縁管内バルク流体(質量 m_f , 密度 ρ_f)との運動量保存から、自己推進速度の物理モデル式は式(1)となる。

$$v_{eo} = -\frac{1}{1 + \frac{\rho_t}{\rho_f} \left\{ \left(\frac{R}{R_t} \right)^2 - 1 \right\}} \cdot \frac{\epsilon \zeta \Delta \phi_{ca}}{\eta L} \quad (1)$$

ϵ, η は流体の誘電率及び粘度、 ζ は絶縁管内側面のゼータ電位、 L, R, R_t はボディ全体長さ、ボディ全体半径、貫通孔半径、 $\Delta \phi_{ca}$ はバイオ燃料電池の生成電位差である。

上記物理モデル式を用いて、ボディ長 L に依存した推進速度の理論曲線が見積もられる(図7)。この結果は小型化するほど高速化が期待できることを示している。また同時にプロットしたプロトタイプによる推進速度は理論曲線の範囲に入っており妥当な結果であることがわかる。推進速度 v_{eo} は電位差 $\Delta \phi_{ca}$, ゼータ電位 ζ , 粘度 η に大きく依存するが、 L を $10 \mu\text{m}$ より小さくできれば約 1 mm/s 以上が期待でき、これは人間の毛細血管系の血流速度に近い値である。従って本原理はマイクロスケール推進原理として有効であり、 $L=10 \sim 100 \mu\text{m}$ でより効果的な原理であることが示された。

(4) 高速プロトタイプ・高速推進速度評価システムの構想設計

本推進方式は、理論的に小型化するほど高速化が期待できる。標準的なフォトリソグラフィでは製造精度に限界があるため、3次元レーザーリソグラフィ技術を用いて、更に小型化した $10 \mu\text{m}$ プロトタイプの製作を行い、その製作プロセスがほぼ確立した。また、高速推進速度に適した評価システムとして、プロトタイプに磁性粒子を含ませ、その推進方向を外部方向磁場により制御しながら観察する方式について構想設計を実施した。

以上により、本研究では、生体内で供給可能なグルコースと酸素を燃料とするバイオ燃料電池と、その電位差による電場で発生する電気浸透流の反力により自己推進する自己電気浸透推進機構とからなる新規マイクロ泳動ロボットについて、プロトタイプ製造方法を確立し、プロトタイプを用いた推進速度評価システムの構築を行い、その推進速度を評価・実証し、提案の機構が生体医用マイクロロボットシステムの要素技術として有効であることを示した。今後は更に提案の推進機構に外部方向磁場による方向制御機能を付加し、生体医用マイクロロボットシステムの実現を目指す。このシステムにより小型かつ高速、高精度の位置決めができ、既存の医療器具の高機能化や、更には新たな治療方法の創出など、様々な分野に貢献できると期待される。

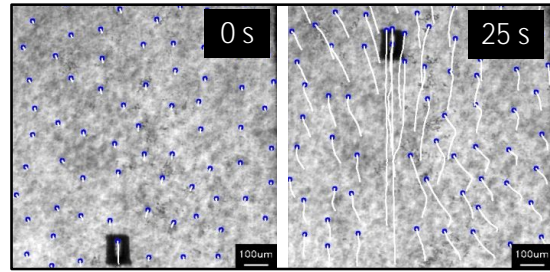


Fig.5 Surrounding Flows.

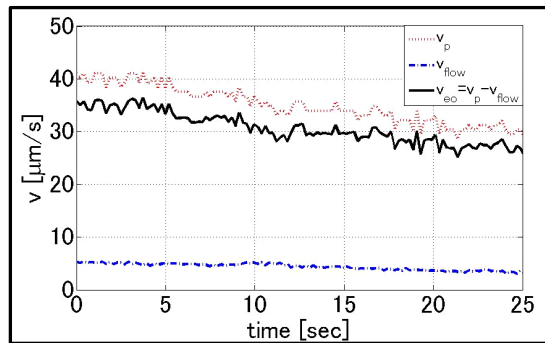


Fig.6 Propulsion Velocity.

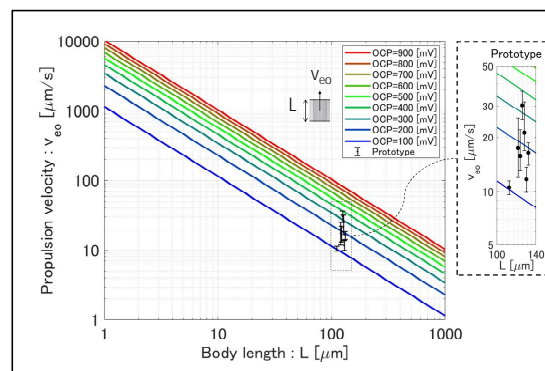


Fig.7 Propulsion velocity against body length: Theoretical curves and experimental results.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- [1] Toshiro Yamanaka, Fumihito Arai, “Self-Propelled Swimming Microrobot Using Electroosmotic Propulsion and Biofuel Cell”, IEEE Robotics and Automation Letters, 査読有り, Volume: 3, Issue: 3, 2018/7

〔学会発表〕(計 4 件)

- [1] 山中俊郎, 新井史人, 「バイオ燃料を利用した自己推進マイクロスイマー」, 第 23 回ロボティクスシンポジウム, 焼津, 2018 年 3 月.
[2] Toshiro Yamanaka, Fumihito Arai, “Self-Propelled Swimming Microrobot Using Electroosmotic Propulsion and Biofuel Cell”, International Conference on Robotics and Automation (ICRA2018), Brisbane, May. 2018.
[3] 山中俊郎, 新井史人, 「マイクロスイマー: 電気浸透流による自己推進原理」, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会, 北九州, 2018 年 6 月.
[4] 山中俊郎, 新井史人, 「赤血球サイズの超小型自己推進マイクロスイマー」, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会, 広島, 2019 年 6 月(予定).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 泳動マイクロロボットおよび泳動マイクロロボットシステム

発明者: 山中俊郎, 新井史人

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-149484

出願年: 2017 年

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.biorobotics.mech.nagoya-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。