

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03547

研究課題名(和文) マイクロ・ナノ医療デバイス実装技術

研究課題名(英文) Jisso Technologies for Micro-Nano Medical Devices

研究代表者

三木 則尚 (MIKI, NORIHISA)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授

研究者番号：70383982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：人工臓器、バイタルセンサなど、小ささを活かした体内留置もしくは装着型デバイスなど、医療分野へのマイクロ・ナノ工学の大きな貢献が期待されている。しかし実用化に至った例は少ない。そこで我々は、実用化へのミッシングリンクとして、マイクロ・ナノ医療デバイスの実装技術を提言した。具体的には、デバイスと生体間の「界面」そして、治療法やUIまでを含んだ「システム」に関する技術である。本研究期間において、インプラント人工腎臓と、微小針電極を用いた脳波計測システムを例にとり、界面技術としての表面処理技術や評価方法、血管との接続機構から治療法、デバイス固定方法まで、実装技術を網羅的に抽出し、体系化した。

研究成果の概要(英文)：Micro/nano technologies can develop implantable and wearable medical devices, such as artificial organs and vital monitoring sensors. To make the micro/nano medical devices to be practically applicable, we consider that "jisso technologies" for micro/nano medical devices need to be developed, which are interface technologies between the device and human and system technologies including treatment procedures and user interface. In this study, we focused on implantable artificial kidney and brain wave measurement system with micro needle electrodes, both of which are enabled by micro/nano technologies. Surface treatment technologies to secure the biocompatibility were experimentally investigated along with the evaluation methods as the interface technology. Protocols to implant the device and fixing mechanisms of the device to the subjects were developed as the system technology. These newly acquired technologies were summarized as the jisso technologies for micro/nano medical devices.

研究分野：マイクロ・ナノ工学

キーワード：マイクロ・ナノ 医療デバイス 実装技術 システム 生体適合性 界面

1. 研究開始当初の背景

マイクロ・ナノメートルスケールでの現象解明、これと微細加工技術を用いたマイクロ・ナノデバイスの医療分野における積極的な利用が、その小ささを利用した低侵襲治療や、インプラント、ウェアラブルでのバイタルモニタリング、さらにはマイクロフルイデイクスを活用した MicroTAS (Micro Total Analysis System) による検査や創薬など、多くの期待が寄せられている。しかしながら、実用化まで至った研究例は多いとは言えない。

我々のグループでは、国内 30 万人を超える透析患者の QOL を劇的に改善するインプラント人工透析システムならびに、バイタルモニタリングから芸術分野まで応用可能な脳波計測システムの研究を行っていた。どちらも、マイクロ・ナノ工学を駆使することで初めて実現できるものである。そこで、これらの開発を通じて、マイクロ・ナノ医療デバイスを実用化に至らせるためのミッシングリンク、すなわちマイクロ・ナノ医療デバイスの「実装技術」の研究開発ならびに体系化ができるのではないかと考えた。特に、これまでの研究により、デバイスと生体との「界面」に関する技術、ならびに治療法やユーザーインターフェースを含む「システム」に関する技術こそが、「実装技術」の核となることを提唱した。

2. 研究の目的

本研究には、マイクロ・ナノ医療デバイスであるインプラント人工透析システムと、微小針電極を用いた脳波計測システムの開発を通じて、マイクロ・ナノ医療デバイスの実装技術の抽出、研究開発、体系化を目的とした。

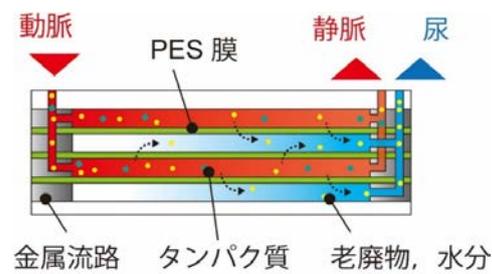
3. 研究の方法

インプラント人工透析システムは、チタン製のマイクロ・流路ならびにナノ多孔質膜であるポリエーテルスルホン膜からなる。チタンを始めとする生体適合性材料に関して知見が豊富な小茂鳥ならびに、透析技術の臨床研究を行っている菅野と共に、要素技術開発を進めながら、最終的には動物実験での *in vivo* での評価まで行う。

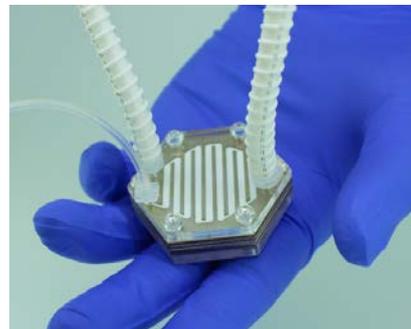
脳波計測電極は、キャンドル型の微小針電極を用いることで、有毛部からも前処理なしで高品質な脳波計測を実現する。獲得した脳波を利用し、脳活動の基礎研究や疲労モニタリングなどの応用研究を行う。

4. 研究成果

図 1 にインプラント透析システムの概要を示す。血液が動脈から導入され、濾過後静脈に戻る。濾液は膀胱へ接続され、尿として排出されるシステムになっている。水や老廃物を継続的に除去でき、透析治療回数を提言することが期待されている。



(a)



(b)



(c)

図 1. インプラント透析システム。(a)構造, (b)写真, (c)生体への接続例。

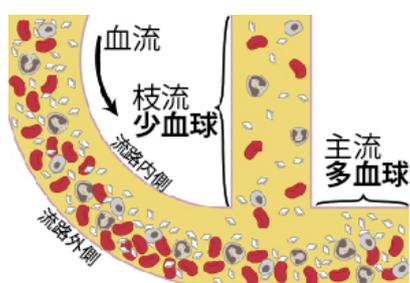
本システムは血液と接触するため、界面技術として、生体適合性の確保が不可欠である。まず、流路壁面について、金属製流路の加工方法に依存する表面粗さが、血液成分の付着に与える影響を *in vitro* 実験により導出した。電界エッチングにより表面粗さを $Ra < 0.1\mu m$ であれば、血液成分の付着を大幅に提言できることを明らかにした。

次にシステムとして、従来の透析液を用いる人工透析ではなく、透析液を用いない血液濾過を用いる事とした。血圧で導入できる血液と異なり、透析液を用いる場合は、透析液の保管場所の確保ならびに駆動のための動力の確保が困難である。本システムが有効であることをラットを用いた *in vivo* 実験系により証明した。このとき濾液は、血漿と同じ成分を有することが明らかになった。これは患者の血中成分を採血せずに、尿より検出できるということであり、検査が容易になる。尿を定量採取できる微細構造を有する紙片形状のストリップの開発を行った。

また、デバイスへ導入される血液の血球成分を提言する流体力を用いた血漿分離装置

の開発(図2),人工血管同士を生体適合性を維持しながら接続するためのコネクタの開発を行った。これらの技術により,装置寿命の延伸ならびに装置交換手術の簡素化が見込まれ,本技術の実用化,導入が加速すると考えられる。これらの技術については,特許出願も行った。

最後に,開発したインプラント透析システムが長期安定して性能を維持できることを証明するための,動物実験準備を行った。図3に動物実験の様子を示す。血管へのアクセスや装置保管場所,デバイスとの接続方法など,短期の動物実験を繰り返すことで,ノウハウ,知見として蓄積した。このようなノウハウを体系化することは,マイクロ・ナノ医療デバイスの実用化に向けた有益な情報となるだけでなく,技術を実用化にもっていくためのエンジニアリング分野において学術的な意義も高いと考える。



(a)



(b)

図2. 血漿分離装置。流体力を用いて,無電源で血球成分の多い血液と少ない血液に分離し,デバイスに血球成分の少ない血液を導入する。

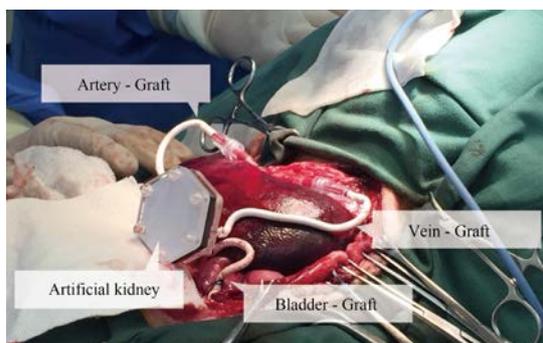


図3. 動物実験の様子。本実験ではイヌを用い,脾動脈,脾静脈,膀胱に装置を接続した。

キャンドル型微小針電極を有する脳波計測システムは,図4に示すように,髪の毛を避けるための幹部分と,角質層を貫くための先端の針部分からなっている。従来のウェット電極のように髪の毛をよけ,角質層を処理し,導電性ペーストで接着する,ということ不要になるため,使用者にとって負担が少なく,それゆえ脳波計測の応用可能性を大きく広げるものとする。検出できる脳波の品質を評価するために,オドボール課題によるERP(Event Related Potential)の計測を行った。その結果,従来のウェット電極と同等の品質で,すなわち同程度の繰り返し課題の加算平均により,ERPが検出されることを確認した。

一方で,電極をいかに頭部に安定的に固定するか,という点について検討を行った。これは,東京藝大,筑波大学と共同の脳波音楽プロジェクトの一環であり,不特定の使用者が,負荷なく,確実に,短時間に脳波電極を装着できることを目的としている。図5に示すような,帽子に機構を組み込んだ,脳波電極固定機構を開発した。脳波電極と頭皮の距離をコントロールでき,また先端には髪の毛を押し広げる機構が取り付けられている。今後,これを用いた脳波音楽生成を行う予定である。

以上のように,インプラント人工透析システム,キャンドル型微小針電極において,界面とシステムについて研究開発を行い,その実用化に大きく前進すると共に,本研究で抽出した実装技術をまとめ,発表を行った。この成果は,大きな期待を集めている,マイクロ・ナノ医療デバイスの実用化に大きく寄与すると考えている。

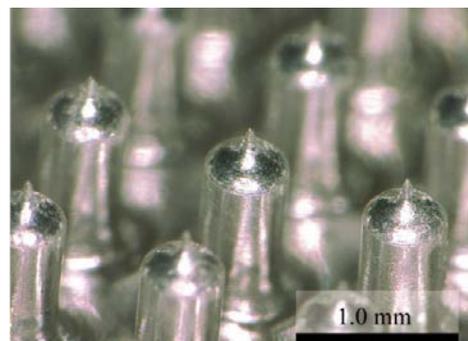


図4. キャンドル型微小針電極



図5. 脳波電極固定機構。電極と頭皮の間隔を変更することができる。

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 7 件)

- ① 三木則尚, 萱野義彦, 体内植込み式人工腎臓の現況と未来, *腎臓内科・泌尿器科*, 査読無, vol. 5, 482-487, 2017.
- ② Y. Kurashina, S. Miyata, J. Komotori, Effect of cooling stimulus on collection efficiency of calf chondrocytes cultivated on metal surface, *International Journal of Automation Technology*, 査読有, vol. 6, 925-931, 2017.
DOI:10.20965/ijat.2017.p0925
- ③ Y. Kurashina, M. Hirano, C. Imashiro, K. Totatni, J. Komotori, K. Takemura, Enzyme-free cell detachment mediated by resonance vibration with temperature modulation, *Biotechnology and Bioengineering*, 査読有, vol. 114, 2279-2288, 2017.
DOI: 10.1002/bit.26361
- ④ T. Ota, N. To, Y. Kanno, N. Miki, Evaluation of biofouling in stainless microfluidic channels for implantable multi-layered dialysis device, *Japanese Journal of Applied Physics*, 査読有, vol. 56, 06GN10, 2017.
DOI: 10.7567/JJAP.56.06GN10
- ⑤ R. David, N. Miki, Development of polymer based fully flexible electrode tip for neuronal micro-stimulation applications, *Japanese Journal of Applied Physics*, 査読有, vol. 56, 06GN02, 2017.
DOI: 10.7567/JJAP.56.06GN02
- ⑥ A. Ezura, H. Yoshimine, K. Ohkawa, K. Katahira, J. Komotori, Improvement in wear resistance of stainless steel by laser-induced local surface treatment, *Journal of Advanced Mechanical Design, Systems, and Manufacturing*, 査読有, vol. 10, JAMDSM0079, 2016.
- ⑦ N. To, I. Sanada, H. Ito, G.S. Prihandana, S. Morita, Y. Kanno, N. Miki, Water-permeable dialysis membranes for multi-layered micro dialysis system, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 査読有, vol. 3, 1-7, 2015.
DOI: 10.3389/fbioe.2015.00070

[学会発表] (計 20 件) 招待講演 5 件, 国際学会 15 件

- ① N. Miki, T. Ota, A. Watanabe, Y. Miyaoka, Y. Kanno, Implantable micro/nano medical devices, *NMJ2018*, 招待講演, Nara, Japan, Jul 2018. (発表決定)
- ② A. Watanabe, T. Ota, Y. Kanno, N. Miki, Enfold-type connecting system of artificial blood vessels for micro implantable dialysis

device, *EMBC 2018, Hawaii, US, Jul 2018*. (発表決定)

- ③ 三木則尚, マイクロ・ナノ医療デバイスとしてのインプラント人工腎臓, 日本医工学治療学会第 34 回学術大会, 招待講演, 大宮, 埼玉, 3 月 2018.
- ④ T. Ota, M. Nakayama, Y. Kanno, T. Suzuki, N. Miki, In vitro and in vivo tests of nanoporous membrane coated with biocompatible fluorine-doped diamond-like carbon for hemofiltration treatment, *MEMS 2018, Belfast, North Ireland, Jan 2018*.
- ⑤ N. Miki, Stepping out of the comfort zone, *International Symposium on Micro-Nano Science and Technology 2016*, 招待講演, Tokyo, Japan, Dec 2016.
- ⑥ T. Ota, N. To, Y. Kanno, N. Miki, Long-term evaluation of biofouling in microfluidic channels for implantable artificial kidney, *MNC 2016, Kyoto, Japan, Nov 2016*.
- ⑦ N. Miki, Jisso technology for micro/nano medical devices, *International Conference on Nanojoining and Microjoining 2016*, 招待講演, Niagara Falls, Canada, Sep 2016.
- ⑧ T. Ota, N. To, Y. Kanno, N. Miki, Evaluation of biofouling for implantable micro dialysis system, *EMBC 2016, Orlando, USA, Aug 2016*.
- ⑨ N. To, I. Sanada, H. Ito, S. Morita, Y. Kanno, N. Miki, Development of implantable hemodialysis system using PES membranes with high-water permeability, *EMBC 2015, Milano, Italy, Aug 2015*.

他 11 件

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称: 血漿分離装置

発明者: 三木則尚, 藤直也, 大田能士, 大月斐南子

権利者: 慶應義塾大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2017/044635

出願年月日: 2017 年 12 月 12 日

国内外の別: 国外

名称: 医療用チューブの接続装置

発明者: 三木則尚, 渡邊藍, 大田能士

権利者: 慶應義塾大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-081009

出願年月日: 2017 年 4 月 17 日

国内外の別: 国内

名称：インプラント血液透析装置
発明者：三木則尚, 渡邊藍, 大田能士
権利者：慶應義塾大学
種類：特許
番号：特願 2018-022097
出願年月日：2018 年 2 月 9 日
国内外の別： 国外

○取得状況（計 0 件）

[その他]
ホームページ等
<http://www.miki.mech.keio.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三木 則尚 (MIKI, Norihisa)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号：70383982

(2) 研究分担者

菅野 義彦 (KANNO, Yoshihiko)
東京医科大学・医学部・教授
研究者番号：30276232

小茂鳥 潤 (KOMOTORI, Jun)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号：30225586

(3) 連携研究者

森田 伸也 (MORITA, Shinya)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：10365364