

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K04316

研究課題名(和文)腸内フローラ解析のための腸内細菌回収磁気駆動体内カプセルロボットの研究

研究課題名(英文)Enteric Bacteria Collect Magnetically Driven Capsule Robot for Intestinal Flora Analysis

研究代表者

市川 明彦 (ICHIKAWA, AKIHIKO)

名城大学・理工学部・准教授

研究者番号：20377823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、腸内フローラ解析のための磁気駆動体内探索ロボットについて、2種類のタイプのロボットを作成した。1種は、腸液を回収するスポイトのようなタイプであり、もう1種は、腸壁に張り付き腸内フローラをそのパターン毎回収するものである。前者は、これまで板バネ機構であったが、それをバネ機構に変えた。これにより、体内で駆動した際に板バネで損傷することはなくなった。また、後者については、ウシの腸の中で駆動させ、駆動できることを確認した。また、磁気センサにより、磁石の位置確認について検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで腸内フローラの解析について、腸液の回収を主としていたが、腸内フローラのパターンの解析が必要であるため、新たなタイプとして、腸壁に張り付き、それを寒天培地に転写するような、菌群の分布を解析するものにした。これについては、更に研究を続けて行き、腸内細菌と免疫、健康効果について解明されるよう研究を続けてゆく。現在、腸内細菌の効果については、安眠効果があるものや、花粉症などアレルギー疾患を抑制するものが販売されており、非常に人気があり、潜在的にこのような腸内環境の改善に需要があることが分かる。適切な商品選択や、さらなる効果のある商品開発のためにも本研究が必要であると考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we created two types of robots for magnetically driven in-vivo exploration robots for intestinal flora analysis. One is a dropper-like type that collects intestinal liquid(type1), and the other is a type that sticks to the intestinal wall and collects the intestinal flora for each pattern(type2). The type1 used to be a leaf spring mechanism, but it was changed to a spring mechanism. As a result, it is no longer damaged by the leaf spring when driven inside the body. We also confirmed that the type2 can be driven by driving it in the intestine of cattle. We also examined the confirmation of the position of the magnet using a magnetic sensor.

研究分野：マイクロシステム

キーワード：腸内フローラ マイクロシステム マイクロロボット

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

現在、日本において、少子高齢化の流れは加速しており、QOLの向上により、健康に過ごすことが本人並びに医療費問題、介護問題を解決する一つの手法であるため、さまざまなQOL向上の手法を探る国家戦略が組まれている。その中で、食事や健康食品による健康増進は、そのようなプロジェクトに加え、一般的に非常に注目されているものである。その中の一つに、乳酸発酵食品の摂取による腸内細菌の増加と活性化がある。これまで、腸内細菌はビフィズス菌などをはじめとする乳酸発酵物を摂取することで増殖し、健康効果があるなどの研究成果が示されている。腸内の細菌は、特に回腸において、種類ごとにまとまって腸内にびっしりと張り付いており、その様子から腸内フローラと呼ばれている。しかしながら、これら研究結果は、大便内の死滅した細胞の数や状態を解析した結果である。従来の内視鏡などの機器では、口腔もしくは肛門から回腸に到達し、その内容物を回収することは困難であった。そのため、小腸内でどのように細菌が繁殖して活動しているか、詳細は不明であった。

そこで、本研究では、内視鏡カプセルに腸液回収のシステムを組み入れ、小腸の内容物を回収してそれを解析することで、腸内細菌の活動や、摂取したものによる細菌の増殖などを明らかにする方法を提案する。そのため、体内で駆動し、液体を回収可能な磁気駆動体内カプセルロボットを実現することを目的とする。このロボットは、磁力によって体外から駆動するものである。そのため、体への影響は少なく、ある程度の駆動力を得ることができる。このロボットの形状ならびに駆動の概要を図1に示す。体外に大型の磁石を置き、それにより、ばね機構がたわみ、ポンプを押し込む形になる。その後、磁石を離すことで、バネによりポンプの形状が戻りそこで腸液を吸引する。

### 2. 研究の目的

本研究では、小腸内の腸液を解析し細菌の増殖などを確認するための、体内で磁気により駆動し腸内の細菌を回収する磁気駆動体内カプセルロボットの実現を目的とする。また、これと連動した、体内で磁気などによりロボットの位置計測を実現するシステムの構築を合わせて目的とする。

### 3. 研究の方法

研究項目1. 腸内細菌回収磁気駆動体内カプセルロボットの設計及び作成（市川，中村）

磁気駆動体内カプセルロボットの設計及び作成を行う。これまで、ロボットの試作を行い、駆動距離は40[mm]程度、回収した液体は約0.5[ml]程度である。また、姿勢制御のために、複数の磁石を取り付けることで、腸壁に対して垂直に接することを実現している。しかし、駆動距離がまだ短く、この駆動距離を伸ばす必要がある。また、生分解性材料を用いたり、体内で駆動するために安全な素材を取り入れて作成を行っていく必要がある。また、体内での駆動を考慮して、現在はばねが変形すると大きく広がる形状になっているが、これが体内で小腸壁を傷つけないか、または、変形の変換方向を変えるなどして安全に駆動させる必要がある。

研究項目2. 腸内細菌回収磁気駆動体内カプセルロボットの位置計測（市川）

磁気駆動体内カプセルロボットの体内での位置計測の手法の検討、並びにシステムの作成を行う。ロボットの位置情報は、どの位置で回収された細菌であるか特定する必要があり、手法の一つとして、磁気センサを多数配置し、それぞれのセンサの磁気の強度を解析することで、位置情報を得る手法がある。これを用いることで、CTなど放射線などを使うことなく体内のロボットの位置情報を計測することができると考えられる。

研究項目3. 評価用小腸モデルの作成及びロボットの評価（市川，中村）

作成したロボットの評価のため、小腸など含めたモデルを作成する。小腸や回腸では柔毛と呼ばれる突起が表面を覆っており、そこから腸液を出している。現在はスポンジを用いてモデルを作成しているが、腸液の回収のためには、柔毛の隙間から吸引を行う必要がある、実際のウシやブタの腸を用いて評価実験を行う。

### 4. 研究成果

これまでの研究成果について、研究項目ごとに記載する。研究項目1および3は関連性が強いためはじめに記載し、研究項目2については後に記載する。

#### (1) 吸引型磁気駆動体内カプセルロボット

小腸内の様子や細胞の検査にあたって、従来は内視鏡検査や排泄物の検査、カプセル内視鏡検査等が用いられる。しかし内視鏡検査は小腸まで挿入することが非常に困難であるうえ、体液の回収は不可能である。また排泄物検査は小腸部体液のみの回収は困難である。これらの状況を鑑み、本研究の最終目標は経口摂取により小腸部の体液のみを回収可能なカプセルサイズのデバイスの作製とする。本デバイスにより患者の小腸内体液の回収は容易となり、医師の負担軽減も

期待できる。

デバイス作製における要求仕様

- ①任意のタイミングで駆動できる機構  
小腸内の任意の箇所での腸液回収動作を行うためである。
- ②外部磁石を用いる駆動方式  
人体への影響を考慮し、磁石によってマイクロデバイスを駆動させる。
- ③デバイスのサイズ制限(高さ 26[mm], 直径 11[mm]以下)

このサイズはカプセル内視鏡及び、パテンシーカプセルと同サイズである。

- ④回収可能な腸液量(0.2[m1]~1.5[m1])  
小腸内の細菌検査に必要な腸液の量である。

初めに、今回作製したデバイスを以下に示す。  
本デバイスは土台部・チューブ部・駆動用磁石からなる。右写真の状態が自然状態であり、外部磁力によって駆動用磁石が引寄せられチューブが収縮する。

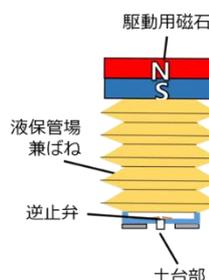


図1 作製デバイスの部品構成

デバイス駆動試験

作製したデバイスが要求仕様通りの屈伸動作・倒立状態からの立ち上がり動作・吸取り動作それぞれ問題なく可能であることを確認するため、動作試験を行った。



図2 動作実験写真

以上のとおり、デバイスの屈伸動作・倒立状態からの立ち上がり動作・吸取り動作が可能であることを確認した。また、スポンジのような軟接地面に対しても各種動作が問題なく可能であることを確認した。

ブタ小腸を用いるデバイス駆動試験

作成したデバイスを用いた実際の検査を想定し、ブタ小腸を用いた駆動試験を実施した。  
試験方法

デバイスをブタ小腸内に潜らせた状態でシャーレに設置し、下から外部磁石を近づけることでデバイスを駆動(吸取りのための屈伸運動)させる。駆動後は内容液を漏出させないように注意しつつ人力でデバイスを摘出し、吸取り量を測定する。

なお、腸内環境の変化による吸取り量変化を加味するため、[小腸を完全に水に沈めた場合・半分程度水に浸からせた場合・追加の水なし]の3ケースにおける吸取り量の変化を測定する。



図3 ブタ小腸を用いる駆動実験写真

結果は以下のとおりである。追加の水無しの場合に吸取り量目標である 0.2[m1]を達成できなかったが、検査に必要なだけの腸液の回収は可能であることを確認した。

表1 ブタ小腸を用いる駆動実験 実験結果

		ブタ小腸水量別			水シャーレ
		なし	半分浸る程度	完全に沈む程度	
吸取り量 [m1]	一度目	0.17	0.26	0.29	0.53
	二度目	0.13	0.18	0.31	0.51
	三度目	0.14	0.22	0.31	0.4
	四度目	0.14	0.2	0.35	0.58
	五度目	0.16	0.25	0.32	0.52
	平均	<b>0.148</b>	<b>0.222</b>	<b>0.316</b>	<b>0.508</b>

当結果を踏まえ、小腸を切開しシート状にしたのち水に沈めたものに対して吸取り実験を実

施したところ、平均して 0.354[ml]の液回収量を記録した。この吸取り量は Figure39 で示される水シャーレを対象とした際の吸取り量(0.508[ml])には及ばず、依然として理想的な量の液体を確保できないことが確認された。これらの結果から、予想した吸取り量を得られなかった原因は吸引口に腸壁が巻き込まれることによる目詰まりであると考察する。

## (2) 吸着式磁気駆動体内ロボット

(1)の結果を受け、また、腸内フローラのパターンも解析したいとの要望があることがわかり、腸液を吸引して回収するのではなく、腸内フローラそのものを回収する機構を提案する。磁気駆動ロボットについて

小腸内で磁気駆動するカプセルロボットは研究されているが、腸内フローラを一点の部分でしか回収できない。今回は広範囲の腸内フローラを回収できる磁気駆動ロボットを目指す。できるだけ多くの腸内フローラを回収するため、バッテリーなどは搭載していない。

### 磁気駆動ロボットの概要

図4は磁気駆動ロボットの構想図である。直径10[mm]高さ26[mm]の楕円形の形をしている。デバイスの外側には6×12[mm]の長方形の穴が空いており、ここで腸内フローラを回収する。内部の部品(腸内フローラを回収する部品)は、外部から磁石を近づけると回転して、回収した腸内フローラを収納できるようになっている。

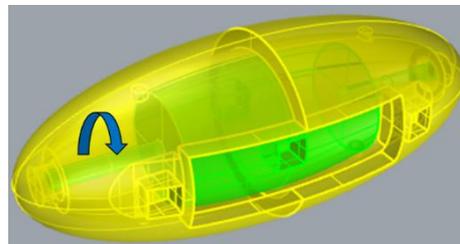


図4 磁気駆動ロボットの構想図

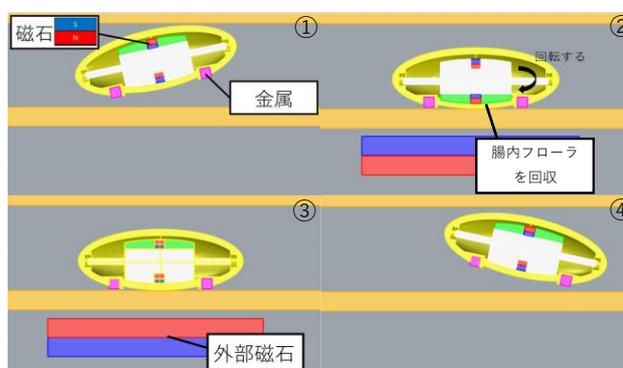


図5 磁気駆動ロボットの腸内での動き

### 磁気駆動ロボットの腸内での動き

- ① デバイスが小腸を流れる
- ② 外部磁石をデバイスに近づけると、デバイスが引き寄せられて内部の部品が回転する(ここで腸内フローラを回収)
- ③ 先ほどとは逆の極性の外部磁石を近づけると再び内部の部品が回転して回収した腸内フローラが収納される
- ④ 排泄の工程へと進む

### 磁気駆動ロボットを使う上での全体の動き

- ① デバイスを口から飲み込む
- ② あらかじめ小腸の位置をCTで撮っておき、その位置に磁石の入ったウェストポーチを身に着ける
- ③ ポーチに近づいたデバイスが引き寄せられて機構が作動する(ここで腸内フローラを回収)  
→約5分経過後ポーチを裏返しにする(腸内フローラ収納のため)
- ④ ポーチを外すとデバイスが排泄される



図6 作成した磁気駆動ロボット

### 製作した磁気駆動ロボット

図6は磁気駆動ロボットの実物である。このデバイスで72[mm<sup>2</sup>]の腸内フローラ(コロニー約180個分相当)を回収できる。磁石は2×2×2[mm<sup>3</sup>]のネオジウム磁石を採用している。デバイスの外側に付いている金属はスチール製を採用した。このデバイスの質量は1.2[g]である。

### 磁気駆動ロボットの動作範囲

図7は、表面磁束密度が320[mT]の外部磁石の磁束密度と距離との関係である。以下の実験ではこの外部磁石を用いており、最大で0.597[mT]まで動作することが分かった。

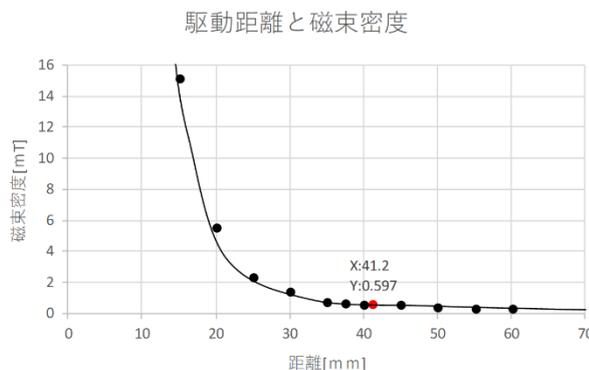


図7 駆動距離と磁束密度との関係

この外部磁石を使うと、41.2[mm]がこのデバイスの最小の駆動距離であることから、ウエストが58[cm]の人までが利用することができる。駆動距離をさらに伸ばすことが今後の課題である。

#### 牛の小腸を用いた実験

図8は、開いた牛の小腸を用いてデバイスに外部磁石を近づけたときに正常に動作するかの様子である。デバイスの内部の部品が小腸に引っかかるなどの問題が考えられたが、絡まることなく正常に動作した。

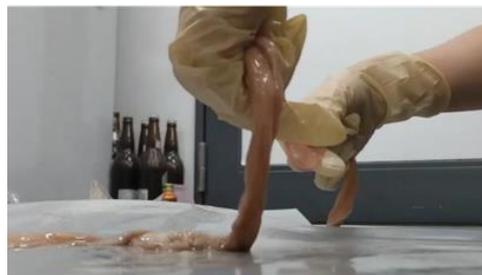


図8 牛の小腸での実験の様子

#### まとめ

以上が本研究の内容である。今後の課題は、5回に1回ほどデバイスが逆向きに腸壁に張り付いてしまう問題を改善することだ。原因として考えられるのは、デバイスにスチール製の金属を用いており、どの方向にもデバイスが引き寄せられてしまう点である。対策としてはデバイスの裏側に逆の極性を持つ磁石を取り付けることなどが考えられる。

最後に、作成したデバイスの一覧を記載する。



図9 作成デバイス一覧

#### 研究項目2. 腸内細菌回収磁気駆動体内カプセルロボットの位置計測 (市川)

小腸内の検査にあたって、従来は内視鏡検査や排泄物の検査、カプセル内視鏡検査等が用いられる。しかしこれらの検査は体液の回収が不可能である。また、排泄物検査は小腸部体液のみの回収は困難である。これらの状況から先行研究では腸液の回収を目的としたデバイスの研究が行われた。本研究では腸液を回収するデバイスを体外から検出するシステムの開発を目標とする。また、デバイスの腸液回収方法は外部磁石を使用しているため、外部磁石の影響を緩和する構造の検証を行う。

本研究で使用した磁気センサはホール効果を利用して磁束密度に比例した電圧を出力するホール素子を使用している。また磁気センサは磁束密度を電圧に変換し電圧の大きさでS極とN極を判別している。本研究での判別方法は2.5[V]未満でS極、2.5[V]以上でN極としている。課題となっている計測距離を算出するために磁束密度と距離の関係式を(1)示す。

$$B = \frac{Q_m}{4\pi r^2} [Wb/m^2] \dots (1) \quad B: \text{磁束密度}[Wb/m^2], Q_m: \text{磁束}[Wb], r: \text{距離}[m]$$

磁束密度は距離が離れるほど2次関数的に減少していく。次に磁気センサで計測したグラフを図10に示す。

理想値と同様距離が離れるほど2次関数的に減少し、誤差も少ない。しかし、磁束密度の計測限界値が95[Wb/m<sup>2</sup>]であるため、計測距離が7[mm]より近づけられない。また、計測距離が遠くなるほど誤差も大きくなるため確実な検証が必要となる。

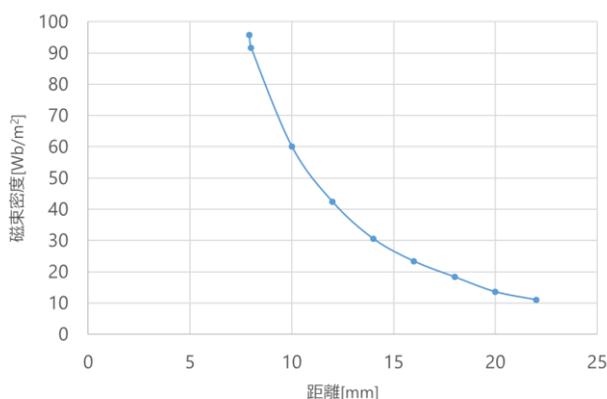


図10 φ10×6(計測値)

#### 学会発表並びに論文投稿について

本研究期間が新型コロナウイルスの影響で学会発表を行うことができなかった。現在、ウイルスの影響も収まってきたため、本年度より順次学会発表を行う。また、論文投稿も準備しており、でき次第投稿を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中村 正直  (Nakamura Masanao)  (60467321)	名古屋大学・医学部附属病院・講師    (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関