

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K21943

研究課題名（和文）自己推進と磁場操舵による生体医用マイクロロボットの位置制御への挑戦

研究課題名（英文）Challenge of Position Control of Biomedical Microrobot Using Self-Propulsion and Magnetic Steering

研究代表者

新井 史人（Arai, Fumihito）

東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・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、その電位差に伴い発生する電気浸透流反力による自己電気浸透推進機構と、外部磁場による操舵制御機能を統合した、自己泳動マイクロロボット及びその位置制御システムを実現することに挑戦した。2光子吸収3次元リソグラフィにより、ナノ粒子を含む光硬化性コンポジット多層膜を材料とする磁性マイクロロボット作製方法を確立した。作製した約10 μm のマイクロロボットによりグルコース溶液中で100 $\mu\text{m}/\text{s}$ 以上の自己推進速度を確認し、理論的に予想されていた小型化するほど高速化する特性を実証した。更に操舵制御用ヘルムホルツコイルシステムを設計・構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本方式のマイクロロボットでは、生体で動作する動力源と小型化するほど高速となる自己推進機構を備え、操舵にのみ磁場を用いるため均一磁場生成と方向制御のみの簡略な装置構成となる。従って本方式は従来のマイクロロボット技術に対し、医用マイクロロボットの駆動・制御方式として優位かつ革新的であり、新規医療システムの創出に貢献できる可能性がある。特に従来のロボットでは到達が困難であった数100 μm 以下の細く小さい領域での応用に適している。例えば、超極細の柔軟なカテーテルガイドワイヤ先端に配置し牽引・誘導するロボットや、所望の位置に薬剤などを搬送・投与する移動マイクロロボットなどが考えられる。

研究成果の概要（英文）：We tried to realize a new self-propelled swimming microrobot and its position control system. The microrobot is integrated with a biofuel cell that uses glucose and oxygen as fuels supplied in the living body, and an electroosmotic propulsion mechanism that uses the electroosmotic flow reaction force generated by the biofuel cell. The control system can steer the microrobot incorporated with magnetic nanoparticles by external magnetic fields. We established a fabricating method for the microrobots made of photocurable composites containing nanoparticles using two-photon absorption three-dimensional lithography. Using about 10 μm microrobots by the fabrication method, we confirmed the self-propulsion velocity of 100 $\mu\text{m}/\text{s}$ or more in a glucose solution. Therefore, we demonstrated the smaller and faster feature of that self-propelled mechanism expected theoretically. Furthermore, we developed a Helmholtz coil system for the steering control.

研究分野：機械力学、ロボティクスおよびその関連分野

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

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は実用段階にあるが、マイクロスケールのロボットを用いた医療システムは未踏領域である。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・ピンポイント手術が可能となる。生体医用マイクロ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。特に生体環境下での動力供給、泳動推進、無線制御が重要である。動力供給には生体内で動作する動力源が、泳動推進にはマイクロ流体環境下に適した推進原理が必要である。

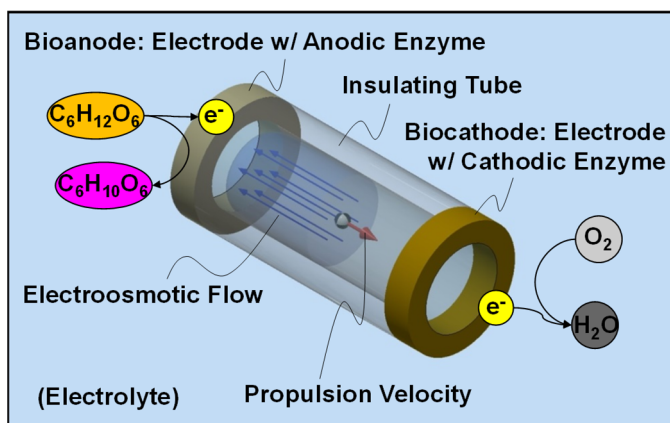


Fig.1 Concept of Micro Self-Propulsion

そこで申請者らは、未解決であ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、その生成電位差に伴い発生する電気浸透流反力により自己推進する自己電気浸透推進機構(Fig.1)を考案した。導出した物理モデルによると、その速度理論値はサイズが小さいほど速く、粘性が支配的なマイクロ環境に有利である。基板への材料塗布・アライメント・マスク露光を複数回行い製造した約100 μmのプロトタイプを用いて、グルコース溶液中で理論値に近い最大約30 μm/sの自己推進速度の実証に成功している。

更に本機構をロボットとして生体中で自在に移動させるためには、毛細血管程度のサイズ(約10 μm)で血流に逆行する推進速度(数100 μm/s以上)、血流の粘性トルクに抗する無線操舵制御が必要である。本構想によれば約10 μmの超小型化による高速化と生体を透過できる磁場信号による操舵制御により、これらを解決できる。

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、その電位差に伴い発生する電気浸透流反力による自己電気浸透推進機構と、外部磁場による操舵制御機能とを組み合わせた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模擬生体環境下での実験により、その推進、操舵、位置制御性能を実証・評価し、生体医用マイクロロボット位置制御システムを実現する事に挑戦する。この目標に対し、下記の研究項目を実施した。

- (1) 磁性を備えた自己推進マイクロロボットの設計・製作
- (2) 磁場操舵制御システムの設計・構築
- (3) 模擬生体環境下での推進速度評価

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) フェムト秒レーザーを用いた2光子吸収3次元リソグラフィを用いて、ナノ粒子を含んだ光硬化性コンポジット多層膜をボクセル(集光した赤外波長レーザーの微小空間)で3次元走査することにより赤血球に匹敵するサイズである約10 μmの磁性マイクロロボットを製造した。所望の設計形状・ナノ粒子濃度に適したレーザー出力・スキャン速度を同定し、実験に必要な歩留まりを獲得した。
- (2) マイクロロボットを実時間で観察・位置制御することが可能なシステムを設計・構築した。特に磁場操舵制御システムとして任意方向に均一磁場を生成するヘルムホルツコイルシステム、ロボットの位置と姿勢を観察する顕微鏡・画像分析システムを設計・構築した。
- (3) 本マイクロロボットの生体応用における課題を抽出すべく、生体環境を模擬した条件下で、(1)の製造方法で得られた約10 μmのマイクロロボットと(2)で構築した評価システムを用いて、マイクロロボットの位置・推進速度の評価を行った。また、本マイクロロボット構造の派生技術としてフィルム状マイクロポンプを開発し、これを用いることで、マイクロロボットでは評価しづらいバイオ燃料電池の生成電位特性などを評価した。

4. 研究成果

- (1) 磁性を備えた自己推進マイクロロボットの設計・製作

紫外線硬化ポリマー，ナノ粒子(NPs)からなる光硬化性ポリマーコンポジット(PC)を材料とし，2光子吸収3次元リソグラフィを用いて，サイズが約10 μm の磁性マイクロロボットの製造方法を確立した．マイクロロボットの構成を図2に示す．電気浸透流を発生させる絶縁チューブの材質は，フォトリソグラフィに適した紫外線硬化フォトレジストであるSU-8と，絶縁性ナノ粒子からなる非導電性ポリマーコンポジット(NCPC)を用いた．絶縁チューブ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，酵素を組み込んだ導電性ナノ粒子とSU-8からなる導電性ポリマーコンポジット(CPC)を用いる．導電性ナノ粒子は平均直径30 nmの銀ナノ粒子を用いた．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．また酵素から金属ナノ粒子への直接的な電子伝達を促進するため，酵素は予めナノ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．

製造プロセスを図3に示す．ガラス基板側からCPC(カソード層)/NCPC(絶縁層)/CPC(アノード層)/SU-8(バッファ層)の順にコーティングし，その多層膜内にフェムト秒レーザーで3次元走査することにより，チューブ状のマイクロロボットが得られた．フェムト秒レーザーの条件について試行錯誤の結果，絶縁層の材料としてNCPC，最上面にバッファ層としてSU-8が必要であることがわかった．これはフェムト秒レーザーの設定条件に対し，多層膜内の光学的/機械的特性の連続性が必要であるためだと考えられる．この方法で製造した約10 μm サイズのマイクロロボットプロトタイプを図4に示す．NCPCを含む絶縁性ナノ粒子として，フラーレン(C_{60})もしくはマグネタイト(Fe_3O_4)を用いた．マグネタイトを用いれば，磁性マイクロロボットとして機能することができる．ただし，フラーレンを使った場合より，マグネタイトを使った場合の形状のばらつきが大きく，歩留まりの課題が残った．これはNCPC内のナノ粒子の分散性の不均一さに起因すると考えられ，分散工程を改善することで解決できると考えられる．

(2) 磁場操舵制御システムの設計・構築

磁性マイクロロボットを操舵制御するため，任意方向に均一磁場を生成するヘルムホルツコイルを顕微鏡下に設計・構築した(図5)．特に，数Aの高電流を流す仕様で安全対策を行い，コイル発熱による温度上昇が20~30K以内となるよう設計した．実時間制御が可能なコントローラ(CompactRIO, National Instruments)の信号に基づき，複数のバイポーラ電源から同期した電流をそれぞれのコイルに印可することができる．また，顕微鏡から得られた画像からマイクロロボットの位置・速度をOpenCVを用いて分析し，評価することができる．

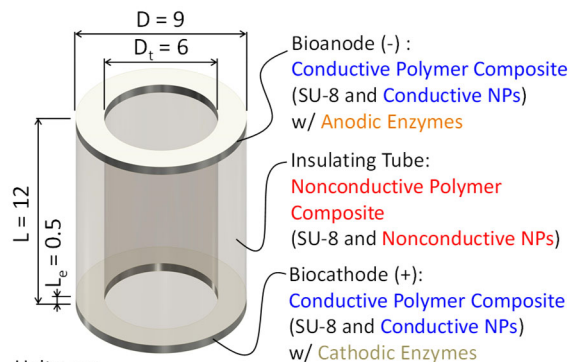


Fig.2 Design and Configuration

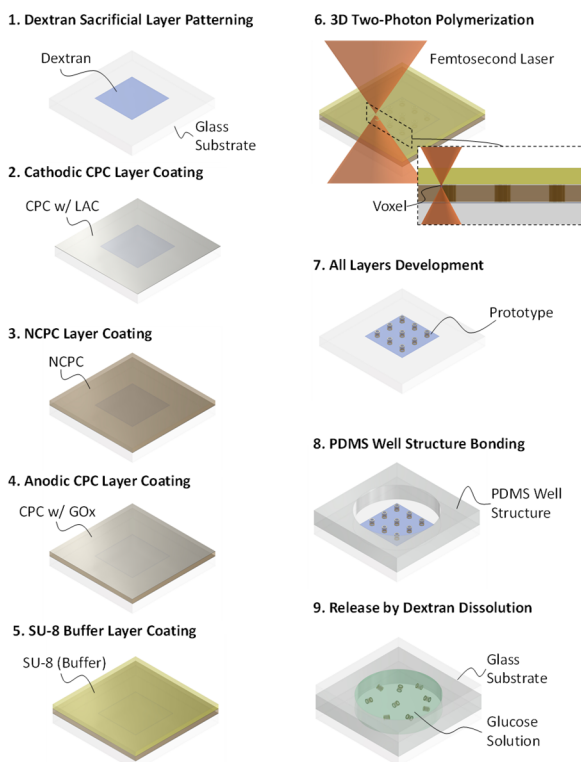


Fig.3 Fabrication Process

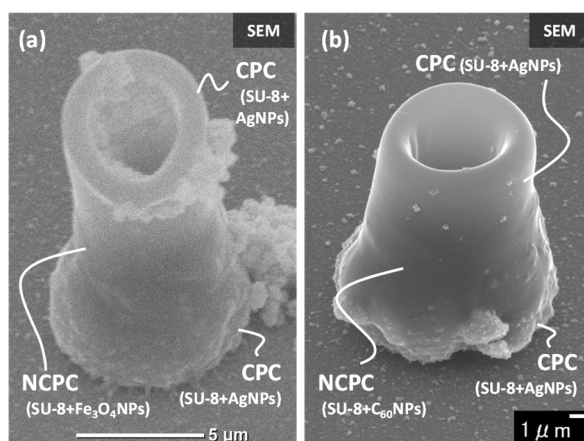


Fig.4 10 μm Prototypes

(a) NCPC:SU-8+ Fe_3O_4 NPs (b) NCPC:SU-8+ C_{60} NPs

(3) 模擬生態環境下での推進速度評価

本原理のマイクロロボットは、小型化するほど高速化することが理論的に予想されており、その特性は医用マイクロロボットへ応用する上で有効である。その特性を実証するため、図4(b)の構成のNCPCを含む絶縁性ナノ粒子材料としてフラーレンを用いた10 μm マイクロロボットプロトタイプを用いて、生体に近い濃度条件のグルコース溶液中でその推進速度を観察・評価した(図6)。理論的に予測されていたとおり100 $\mu\text{m}/\text{s}$ 以上の自己推進速度が得られた。また従来得られていた100 μm マイクロロボットプロトタイプの自己推進速度数10 $\mu\text{m}/\text{s}$ と併せて評価し、小型化するほど高速化する特性の実証に成功した(図7)。磁性マイクロロボットの制御特性評価、ウシなどの血液を用いた実験評価は今後の課題である。

また、本マイクロロボット構造の派生技術としてフィルム状電気浸透マイクロポンプを考案し、そのプロトタイプ(図8)を用いてグルコース溶液に浸すだけで面状の流れを生成可能であることを実証した。このフィルム状マイクロポンプのバイオ燃料電池としての生成電位OCPの計測を行った結果、約170mVの定常値で2000s以上の持続が確認され、生体応用のために必要な長時間駆動のための知見が得られた。また、このフィルム状マイクロポンプは、細胞、組織、生体などの内部や近傍で酸素や栄養を含む生体液を灌流するための自己駆動灌流ポンプとしての応用も期待される。

以上により、本研究では、バイオ燃料電池と、電気浸透流反力による自己電気浸透推進機構と、外部磁場による操舵制御機能を統合した新規自己泳動マイクロロボットの実現に挑戦した。赤血球のサイズに匹敵する約10 μm のマイクロロボットを製作し、グルコース溶液中で100 $\mu\text{m}/\text{s}$ 以上の自己推進速度を確認し、理論的に予想されていた小型化するほど高速化する特性を実証した。更に操舵制御用ヘルムホルツコイルシステムを設計・構築した。

今後は、10 μm より大きくしても数100 $\mu\text{m}/\text{s}$ 以上の自己推進速度を生成するため、複数の自己推進機構を備えたマイクロロボット、及びそれを用いた生体医用マイクロロボットシステムの実現を目指す。このマイクロロボットにより、様々な生体環境に対応した新規医療システムの創出に貢献できる可能性がある。例えば、超極細の柔軟なカテーテルガイドワイヤ先端に配置し牽引・誘導するロボットや、所望の位置に薬剤などを搬送・投与する移動マイクロロボットなどの実現が期待される。

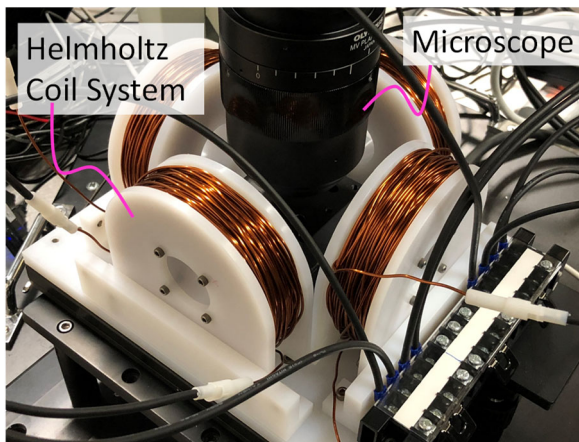


Fig.5 Helmholtz Coil System

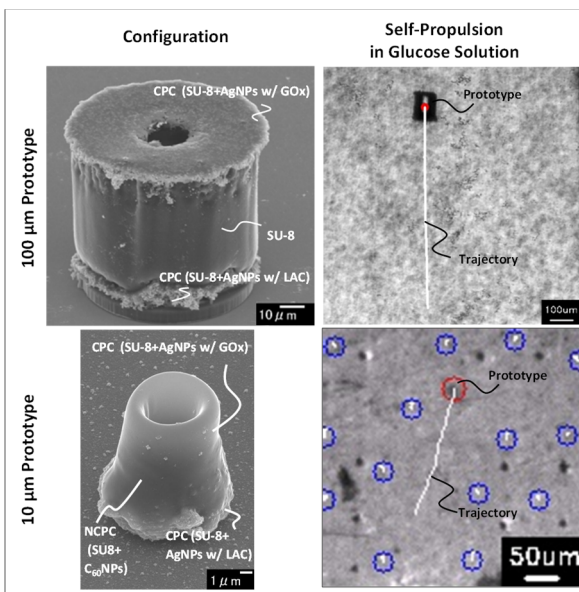


Fig.6 100 μm and 10 μm Prototypes for Proof of Self-Propulsion

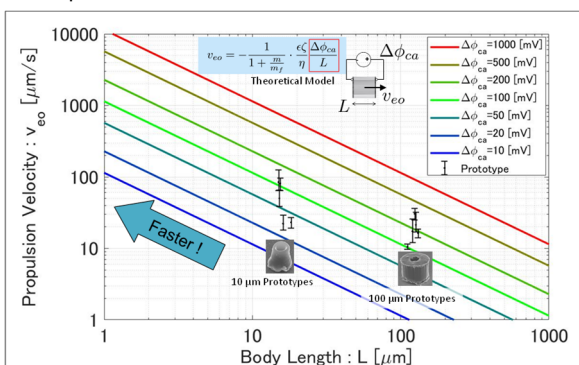


Fig.7 Self-Propulsion Velocities of Theory and Experiments of 10 and 100 μm Prototypes

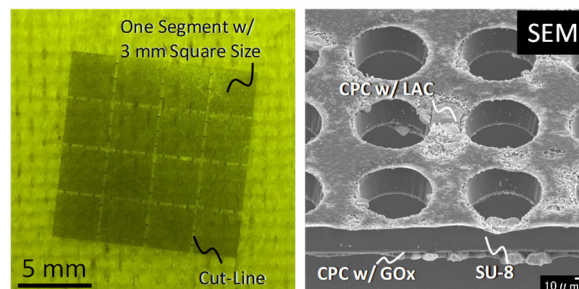


Fig.8 Prototype of film-shaped EO-Micropump Array

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Toshiro Yamanaka, Fumihito Arai	4. 巻 Volume: 6
2. 論文標題 Miniaturization effect of electroosmotic self-propulsive microswimmer powered by biofuel cell	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Robomech Journal	6. 最初と最後の頁 9 pages
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40648-019-0146-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Toshiro Yamanaka, Fumihito Arai
2. 発表標題 Glucose Powered Electroosmotic Pump Array Film
3. 学会等名 30th International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2019)（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Yamanaka, Fumihito Arai
2. 発表標題 ELECTROOSMOTIC MICROPUMP ARRAY FILM USING BIOFUEL CELL
3. 学会等名 33rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山中俊郎, 勝野翔太郎, 新井史人
2. 発表標題 フィルム型電気浸透マイクロポンプアレイ
3. 学会等名 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会, 金沢（オンライン）
4. 発表年 2020年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------