研究開発項目

1. 生体内 CA の構築

2023年度までの進捗状況

1. 概要

本研究開発項目では、生体内サイバネティック・アバター（生体内 CA）を実現するために必要となる小型 CA の主な機能にかかわる要素技術の研究開発を行います。また、応用課題として、分散遠隔操作による生体内 CA（分散 CA）および協調遠隔操作による生体内 CA（協調 CA）に対して、システム統合を念頭において、設計、試作、基礎実験を行います。これまで、生体内 CA に必要となる要素技術の研究開発を行ってきました。また、上記の応用課題に対して、システム統合に必要な要素技術を開発しました。

2. これまでの主な成果

分散 CA では、ヘリカル・リング型の例として、Shape Memory Polymer(SMP)製ヘリカル構造体を用いた基本構成を示し、ジュール加熱により展開する機構を実証しました。また、ステント型の実装技術として、新規材料を被覆膜としてステントに固定する技術を開発しました（図１）。

協調 CA では、Endoscopic Submucosal Dissection/内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を想定し、内視鏡先端に固定した足場モジュールを協調動作させるシステムによって、剥離する組織の牽引動作が有効に作用することを確認しました（図２）。足場の固定方法としてはバルーン形状やらせん形状を試作し、固定力を評価しました。臓器モデルを用いた評価実験により、牽引動作の効果が医師によって確認されました。また、牽引動作による局所的なひずみの計測は、画像計測による方法を提案し、有効性を確認しました。

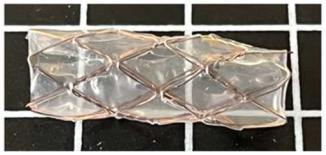

図１　ステント型の外観

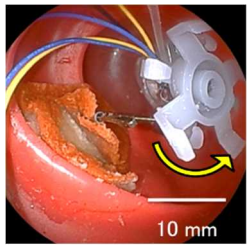

図２　牽引動作の様子

小型 CA に共通する技術として、バイオマテリアル技術、センシング技術、位置計測技術を開発しました。

バイオマテリアル技術として、小型 CA の表面の樹脂材料に表面グラフト共重合を実施することで、生体内 CA を固定するための表面修飾技術を開発し、小型 CA の体内固定技術として有効性を確認しました。また、新規光架橋性ゲルを作製し、フィブリン糊と同等以上の組織接着性を有することを示しました。

センシング技術として、超低待機電力 CMOS プロセスを用いて、消費電力 0.9 pW での温度・pH センシングを達成し、世界最高クラスの性能を達成しました。今後の低消費電力生体内センシングの発展に寄与すると期待できます。このセンサチップの pH 感度を測定するため、半導体集積回路上にシリコンナイトライド膜を保護膜として用いて pH を計測する技術を開発し、超純水と胃酸模擬溶液を判別することに成功しました。さらに、生体適合膜を搭載することにも成功しました。

また、CMOS プロセスを用いて、温度センシング・無線データ送信を達成しました。（図３）。これらは全てサブ平方 mm 角の回路面積に収め、小型集積化を達成しました。

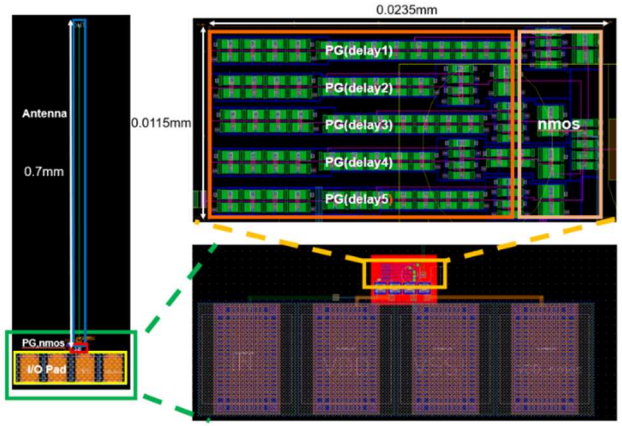

図３　温度センシング・無線データ送信デバイス

位置計測技術については、11.3 MHz 帯の受信磁界を位置測定に用いたシステムを構築し、送受信間距離 160 mm までの範囲で、位置推定の二乗平均平方根誤差 10 mm 以下を達成しました。また、複数の生体内 CA の同時位置計測に関して、信号到来時間（TOA: Time of Arrival）方式に信号分離技術を適用し、目標推定精度 1 cm での複数生体内 CA の同時位置推定方式を実現しました。

3. 今後の展開

生体内での健康モニタリング、診断技術の開発において、時空間的な制約が大きな課題です。ミリ・マイクロ・ナノスケールの小型 CA の構築に必要な要素技術が開発できました。システム統合に向けたチャレンジングな技術課題も含めて、今後もシステム統合を念頭において、要素技術の研究開発を継続し、設計、試作、基礎実験を行っていきます。

研究開発項目

2．時空間体内環境情報の構造化と遠隔操作

2023年度までの進捗状況

1. 概要

本研究開発項目では、個人の生体情報と履歴情報（診療、服薬他）が紐づいた、生体内の“時空間体内環境情報”を、わかりやすく提示する技術の研究開発を行います。また、小型サイバネティック・アバター（小型 CA）群を自由自在に操作するために、操作性に優れたインタフェースの技術の研究開発を行い、評価に必要な患者シミュレーション環境を設計し、試作します。これまで、生体内の環境状態や生体内の振る舞いを詳細にシミュレートしたサイバー空間、生体内 CA を操作するインタフェースや、生体特性を忠実に再現した臓器モデルの研究を実施しました。

2. これまでの主な成果

生体内サイバネティック・アバター（生体内 CA）の制御に必要な、時空間体内環境の情報を取得する手法を開発し、内視鏡画像から腸管の 3 次元形状を復元しました（図１）。また、個人の外形情報と健康診断などで取得される CT/MRI 画像、内視鏡映像、生体内 CA からの情報を基に、簡易的な消化管内環境モデルを構築する手法を実現しました（図２）。少数データによる腸管セグメンテーションモデルを構築し、1000 例以上の大規模データベースに適用しました。

また、腸管の健康機能に関する情報をマッピングできる手法の開発を進めました。位置情報をもとにした健康機能情報マッピングができるように、大腸形状の芯線を抽出し、芯線と変曲点に基づく 1 次元座標として表現できるようになり、これに様々なセンシング情報を容易にマッピングすることが可能となりました。さらに、1 年程度の間隔を経て撮影される画像から構築される時空間体内環境情報が解剖学的特徴点において適切な精度で対応付けられることが可能となりました。これらの時空間環境情報技術は、生体内 CA から得られる情報を統合する基盤となるとともに、人の健康を長期間モニタリングする方法へとつながります。

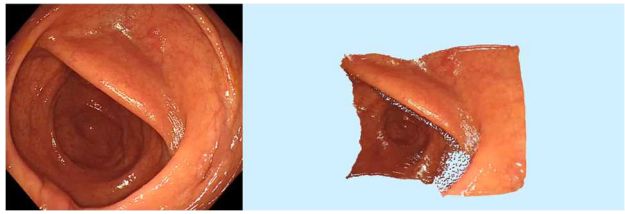

図１　内視鏡画像から腸内形状復元

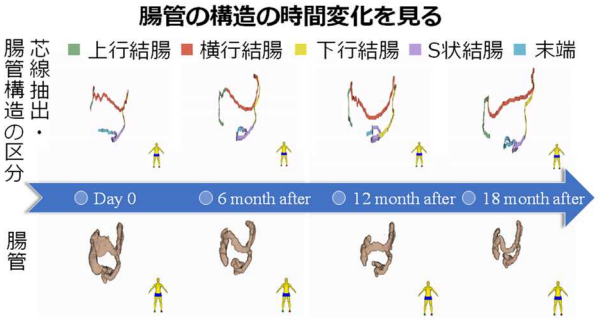

図２　腸管の時間変化モデル

操作インタフェース技術として、生体内 CA 操作を直感的に行う操作インタフェース、着衣型能動デバイスを用いた生体内 CA 操作インタフェースの開発を進め、着衣型能動デバイスの布地・人工筋の配向や構成の検討や遠隔操作実験系の構築を行いました（図３）。また、内視鏡カメラと汎用ロボットアームを用いた遠隔操作実験系を構築しました。長時間の内視鏡操作に適用し、負担軽減に貢献します。

図３　着衣型能動デバイスを用いた操作インタフェース

評価に必要な臓器モデルとしては、ハイドロゲルの材料組成を評価し、生体特性に忠実なモデルの設計と評価を行いました．また、ハイドロゲルの内部溶液を人体の電気インピーダンスを模擬した溶液に置換する模擬技術を開発しました。アメリカ国立衛生研究所が無償配布している消化管の CAD データや市販の解剖図に基づいた CAD データを用いて、ハイドロゲル製消化管モデルを作製し、各研究課題で評価に利用しています。

3. 今後の展開

生体内 CA を実現するには、システムからの情報を呈示し、小型 CA を操作する人を繋ぐためのインタフェースや、評価技術が必要です。必要な要素技術が徐々に開発できていますが、システム統合に向けたチャレンジングな技術課題が残されています。今後もシステム統合を念頭において、要素技術の研究開発を継続し、設計、試作、基礎実験を行っていきます。

国立研究開発法人 科学技術振興機構 Japan Science and Technology Agency

研究開発項目

３．生体内 CA の健康モニタリング実証

2023年度までの進捗状況

1. 概要

本研究開発項目では、生体内サイバネティック・アバター（生体内 CA）を実現するため、分散遠隔操作による生体内 CA（分散 CA）や、協調遠隔操作による生体内 CA（協調 CA）のプロトタイプの設計を行い、実証課題を明確化し、効果検証のための実験と評価を行います。また、応用例に対応した倫理・経済・環境・法・社会(Ethical、Economic、Environmental、 Legal、Social Issues: E^3LSI)に関わる課題を抽出し、解決方法を示します。これまで、生体内 CA のプロトタイプを実現するための課題を明確化し、ニーズを的確に捉えて、その効果を検証する実験を行いました。また、応用例に対応した E^3LSI 課題を抽出し、それらの解決方法について検討しました。

2. これまでの主な成果

医学的見地から協調遠隔操作による生体内 CA に求められるマルチタスク工程を以下のように分類しました。１．体外から異常部位への到達、２．異常部位の観察、３．異常部位の組織・細胞・細菌等の採取、４．採取検体の診断、５．採取部位の修復、６．体外への排出、７．その他。上記のマルチタスク工程に必要な要素技術の検証を行うにあたり、３の工程に着目し、内視鏡トレーニングモデルを用いて、生体内 CA を模擬した牽引器具による複数協調操作によって組織採取時間の短縮と術者負担の軽減を示しました。さらに生体豚を用いて、牽引機能を有する内視鏡による複数協調操作を行い、組織採取時間の短縮と安全性の向上を示しました。複数の小型 CA の協調操作は、３に加え、２、４、５の工程においても有用と考えられ、今後検証していきます。

また、生体組織診断で必要になる内視鏡の遠隔操作デバイスの操作性を評価する方法を示し、通常では採取が困難な組織・細胞の生体組織診断を行うプロトタイプの仕様を設定し、実証評価方法を示しました。

つぎに、分散 CA による心身健康のモニタリングの指標を得るため、唾液（43 検体）、消化管壁（206 検体）、膵実質内（11 例）の細菌叢と健康状態・治療との関連を調査しました。十二指腸乳頭部腫瘍、炎症性腸疾患、肝細胞癌の進行度、活動性と治療反応性と腸内細菌叢が関係していることが示唆される結果が得られました。胆汁（138 検体）、膵液（10 検体）の pH と健康状態を調べてみると、疾患による相違はばらつきが大きく、個人の経時的な pH 測定が健康状態の把握に有用である可能性が示唆されました。基礎的検討では、抗がん剤の効果は腫瘍周囲環境の pH と関係するという知見が動物実験で得られており、その機序の解明を目指して、癌関連線維芽細胞を中心に調べています。

実証検証として、分散 CA では、深部体温とその時間変動を測定することを目的とした、体温特化型のカプセル型の CA のシステムを試作し、in-vitro にて動作確認しました。また、First in Human (FIH)の実施に向けて、安全かつ高品質を保証できる製造工程の開発を行いました。本生体内 CA は、胃酸電池で充電するため、その部分は胃液に触れる必要がありますが、他の部分は、内部を防水するために、樹脂封止する必要があります。そこで、生産性に優れた射出成型を採用し、汎用熱可塑性樹脂を用いてカプセル状に包埋しました（図１）。カプセル型の共通プラットフォームのシステムを 15 セット試作し（図２）、プロジェクト内で共有して共同開発の体制を整えました。この成果は、医療機器の承認・認証プロセスおよび FIH 実施への大きな一歩といえます。

また、温度・pH センシング可能な半導体集積回路チップが、デジタルピルに組み込まれた IC チップに搭載可能か、技術的な検証を行いました。ステント型の生体内 CA では、チップ搭載に必要となる実装技術を開発しました。

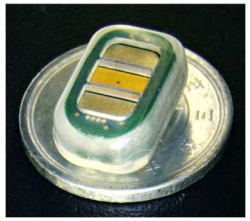

図１　射出成型によって封止した体温特化型生体内 CA

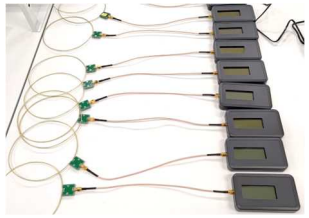

図２　体温特化型生体内 CA 共通プラットフォーム（受信器とアンテナ部）

実証検証として、協調 CA では、複数の E^3LSI 課題の解決方法を示すとともに、First in human (FIH) 試験を実施するための薬事戦略相談を進めました。医療機器開発に関する経験や知見等を基に、医療機器開発の際に遵守すべき安全規格や環境配慮設計への対応を確認しました。E^3LSI 課題対応として、①生体内 CA サービス利用者の個人情報の取得や安全管理等に関する課題、②誤情報・誤操作等により生体内 CA サービス利用者に発生しうる不利益に関する課題、③CA サービス利用者・提供者への教育に関する課題について、整理、検討を進めました。

3. 今後の展開

本研究開発項目は、ニーズを的確に捉えて、将来の方向性が正しいかどうかを吟味しながら研究開発を進める上で、重要な役割を担っています。研究開発項目１、２と強く連携し、実証実験を進めます。また、対応する E^3LSI 課題を抽出し、社会実装を見据えた研究開発を進めていきます。