



ムーンショット目標 1

2050年までに、人が身体、脳、空間、時間の制約から
解放された社会を実現

実施状況報告書

2023年度版

生体内サイバネティック・アバターによる

時空間体内環境情報の構造化

新井 史人

東京大学 大学院工学系研究科



1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

体内の健康状態を可視化できる生体内サイバネティック・アバター(生体内 CA)を開発する。ミリ・マイクロ・ナノスケールの複数種の生体内 CA を分散協調させて時空間体内環境情報を構造化し、健康モニタリングや超低侵襲な診断を実現する。2050 年までには人の健康維持・診断・病気の予防に役立ち、人が日常生活で利用することで、健康長寿社会への貢献を目指す。

(2) 研究開発プロジェクトの実施状況

生体内 CA による健康モニタリングに必要な要素技術の研究開発を行い、コンセプト実証に必要な設計、試作、基礎実験を行った。体内環境を動的かつ正確に計測、モニタリングし、必要に応じてピンポイントに投薬するために必要な要素技術を開発した。採取が困難な組織・細胞の生体組織診断のために必要な要素技術や、遠隔操作を想定したシステムとその操作性を向上するための技術を開発した。

研究開発項目1:生体内 CA の構築

生体内 CA に必要な要素技術の研究開発を行った。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、システム統合に必要な要素技術を開発した。

分散遠隔操作による生体内 CA では、ヘリカル・リング型生体内 CA の例として、Shape Memory Polymer(SMP)のヘリカル構造体を用いたコンセプトを実現する基本構成を示し、特許出願した。ジュール加熱により展開することを実証した。ステント型生体内 CA に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た。

協調遠隔操作による生体内 CA では、ESD(Endoscopic Submucosal Dissection/内視鏡的粘膜下層剥離術)を想定し、内視鏡の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のコンセプトを示し、特許出願した。足場モジュールによって牽引動作が有効に作用することを確認した。らせん形状足場や、MEMS 技術による配線方法について試作評価を行った。臓器モデルを対象とした形状計測と局所的なひずみの計測手法を試作し、組織操作制御手法の検討を行い、協調操作、自律化機能に寄与する基盤技術を開発した。

バイオマテリアル技術として、生体内 CA の樹脂材料表面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た。Biomaterials Science 誌の Cover Art に採用され、Hot Article に選ばれた。

センシング技術として、22nm ULL(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た(1/36,400 の消費電力、世界最高クラスの性能)。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る。22nm ULL 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た。12nm LP+(Leading Performance Plus) FinFET 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た。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た。

位置計測技術については、11.3MHz 帯の受信磁界を位置測定に用いたシステムを構築し、空気中のほぼ同様の伝搬特性が得られることが示された。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(RMSE)が 10 mm 以下を達成した。複数の生体内 CA の同時位置計測に関しては、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 1cm での複数生体内 CA の同時位置推定方式を実現した。

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

生体内の環境状態など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基盤技術を開発した。

まずは、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 からの情報のデータベースを基に、簡易的な消化管内環境モデルを構築した。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た。生体内 CA の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、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った。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た。

操作インタフェース技術として、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を構築した。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た。

臓器モデルとして、ハイドロゲルモデ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技術について特許出願した。消化管の CAD データを用いて、ハイドロゲル製消化管モデルの作製を行い、生体内 CA の基礎的な評価環境が整った。

研究開発項目3:生体内 CA の健康モニタリング実証

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、その効果を実証する実験を行った。応用例に対応した E³LSI 課題を抽出するとともに、それらの解決方法について検討を進めた。

まず、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明確化し、安全性、診断機能、社会基盤を確立するための人工臓器モデルおよび動物による実験を開始した。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仕様を設定し、実証評価方法を示した。複数の E³LSI 課題の解決方法を示すと同時に、First in human (FIH) 試験を実施するための薬事戦略相談を進めた。

つぎに、胆管内や十二指腸を中心とした消化管内の pH、温度と心身健康との関係、服薬による変化を明らかにするため、名大病院での継続的な検体収集を行った。疾患との関連としては乳頭部腫瘍が進行する(良性腺腫→早期癌→進行癌)につれて細菌叢組成に有意な変化が認められた。

pH 関連では、経時的な胆汁 pH 測定において食事後、胆管炎発症時には pH が上昇する傾向があることが少数例の検討で一定して認められた。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た。脂肪組織由来幹細胞(ASCs) 分離濾液(アラミン)、ヤシの実から抽出した天然マンノース(MN)を抗炎症、健康維持目的に局所投与する薬剤の候補として評価し、抗腫瘍効果を確認した。

実証検証として、分散 CA では、体温特化型の生体内 CA のシステムを試作し、in-vitro にて動作確認した。カプセル状に包埋する樹脂封止に成功した。カプセル型の共通プラットフォームのシステムを試作し、プロジェクト内で共有して共同開発の体制を整えた。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、技術的な検証を行った。ステント型では、チップ搭載のための、ステント固定技術を開発した。

協調 CA では、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た。E³LSI 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、検討を進めた。

研究開発項目4:生体内 CA の基礎研究・技術

消化器系に限らず生体内 CA に関連する競合技術・新規技術の最新技術動向を把握するため、調査を行った。生体内 CA のコンセプトに類似するような研究事例は見つからなかったが、生体内での関連研究が実施されており、要素技術として関連するものがでてきている。派生技術の応用展開の考察も必要である。体内で起こる物理・化学反応に基づく相互作用を、生体内 CA がデジタル情報変換する必要性を議論した。その例として、抗体に着目し、基礎研究・技術の調査を行った。

(3) プロジェクトマネジメントの実施状況

プロジェクト内で、進捗状況の把握と、重要事項の伝達を迅速に行うために、各機関の課題推進者及び参加者との連絡は、Slack と電子メールを用い、ZOOM による Web 会議や対面での会議を行った。研究課題推進者全体が参加する定例会議は毎月 1 回、分散 CA と協調 CA の会議はそれぞれ毎月 1 回開催した。知財の扱いを議論する知財管理委員会は、毎月 1 回開催した定例会議で、状況確認および出願に関する基本方針の審議を行い、研究課題推進者全員の合意を得て進めた。PD やアドバイザーへの報告は、適宜行い、助言を受け、確認をとりながら進めた。リアルタイムに情報共有するために、研究課題推進者の研究機関のサイトビジットを 4 回行った。新たに研究開発が必要な研究開発課題が発生することを想定し、新規 Pf 追加の検討を継続的に進めた。

2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 研究開発項目1:生体内 CA の構築

研究開発課題1:分散・協調遠隔操作による生体内 CA の駆動技術

当該年度実施内容:

本研究開発課題では、分散・協調遠隔操作による生体内 CA の駆動技術に関する研究開発を行っている。分散遠隔操作による生体内 CA では、小型 CA 群が体内環境を動的

かつ正確に計測、モニタリングし、適切かつピンポイントに投薬する技術を確立する。協調遠隔操作による生体内 CA では、消化器系の予防・診断・投薬を想定した検査に対して、時空間体内環境情報と連動して、組織・細胞・細菌の採取・生検を行う技術を確立する。それらを実現するための要素技術として、消化器系の時空間体内環境マップを生成する分散遠隔操作による生体内 CA を特定の位置で展開・配置する機構と、最終的に回収する機構が必要である。消化器系で採取・生検を行う協調遠隔操作による生体内 CA の採取や計測のための位置決め・操作機構が必要である。当該年度においては前年度に引き続き下記の内容を実施した。

① 分散遠隔操作による生体内 CA の配置・回収技術

策定した分散遠隔操作による生体内 CA の展開・配置・回収機構の要求仕様に基づき、Shape Memory Polymer (SMP)のヘリカル構造体を用いた生体内 CA プラットフォームのコンセプトと、それを実現する基本構成を検討した。その一部構成である、SMP 製ヘリカル構造体に加熱ワイヤを組み込んだプロトタイプを作製し、ジュール加熱により展開が可能であることを実証した。

② 協調遠隔操作による生体内 CA の位置決め・操作技術

策定した協調遠隔操作による生体内 CA の仕様に基づき、ESD (Endoscopic Submucosal Dissection/内視鏡的粘膜下層剥離術)を想定した、大腸内で従来内視鏡を1st CA、その先に固定した足場モジュールを2nd CAとして協調動作を行うESD-CAシステムのコンセプトを検討し、分散遠隔操作による生体内 CA プラットフォームとしてのシステム構築に着手した。2nd CAに搭載すべき要素として1st CAとの着脱機構、固定視点映像を得るための複数の小型撮像素子、バルーン定置機構、一部切除した患部を牽引補助する回転牽引アクチュエータツールを挙げ、各要素について試作、選定、統合を行った。統合したプロトタイプを用いて、2nd CAによる患部の牽引と、1st CAおよび2nd CAによる複数視点による観察の実証を行った。一連のプロセスを試行し、牽引と観察が有効に機能することを確認した。

課題推進者:新井史人(東京大学)

研究開発課題2:協調遠隔操作による生体内 CA の協調制御技術

当該年度実施内容:

生体内 CA の構築においては、生体内 CA により検出された疾患可能性のある部位に到達し、その後の病理診断等の各種確定診断手法に供する必要がある。そのため協調する複数の生体内 CA を遠隔制御し、確定診断に用いる生体試料を採取する(生体組織診断を行う)システムを構築する。遠隔操作を基本とするが、一定の自律的な協調制御機能を複数の生体内 CA に持たせることが効率的な作業には重要である。消化管等の柔軟で複雑な形状を有する対象に対して採取部位の視野展開、採取操作部位展開を行うための生体内 CA の最適操作法を遠隔操作する操作者に提示、あるいは一定の自律制御により実現し、生体内 CA による生体試料採取作業を効率的に支援する技術を開発する。

当該年度は以下の4項目を実施した。

① 画像計測に基づく対象組織の3次元形状ならびに変形計測法の開発

想定する CA の操作空間より数 10 倍の大きさを持つ作業空間(数 10cm 立方)を対象とし、通常の工業用カメラを複数台からなる画像計測系を用いた、CA による生体組織診断を模擬した動作により変形する臓器ファントム(ハイドロゲルなど)を対象とした形状計測と局所的なひずみの計測手法の試作。

② 組織変形計測に基づく力学負荷状態評価技術の開発

血管、腸間膜など様々な実験で得られた材料の弾性率と材料の破断エネルギーの関係の整理結果に基づく、個々の組織特性に合わせて組織の弾性率から破断強度を推定する手法の考案。

③ 視野展開のための生体内 CA 協調制御技術の開発に関する基礎検討

シミュレーションによる視野展開制御手法の実証と複数のロボットアームと組織ファントムを用いる視野展開実験系の構築。

④ 操作環境制御のための生体内 CA 協調制御技術の開発

生体組織診断に適した作業環境条件の調査と上記③の研究成果を用いたシミュレーションによる組織操作制御手法の検討。

課題推進者:佐久間一郎(東京大学)

研究開発課題3:協調遠隔操作による生体内 CA の機能デバイス技術

当該年度実施内容:

本研究開発課題では、協調遠隔操作による生体内 CA の機能デバイス技術として協調遠隔操作生体内 CA の実用化へ向けた、環境状態把握のための光学画像センシング、各協調遠隔操作生体内 CA への腸内における足場提供と電源供給システム、バイオプシー技術などの、ミリ、マイクロ、ナノスケールの個別要素技術の開発およびシステム設計を行う。

当該年度は、環境状態把握のための光学画像センシング、各協調遠隔操作生体内 CA への電源供給システムを中心にミリ、マイクロ、ナノスケールの個別要素技術の開発を目指し試作評価を行った。

具体的には光学観察機能を備えた CA について、目的に適した接続インターフェースを用いて小型 CMOS イメージャーを駆動し、具体的な光学観察を確認した。留置と回収を考慮したらせん形状足場について複数種の具体的な試作評価を行った。さらに大腸内壁に働きかけ、生検、検体採取の基礎技術に関わる設計試作と基礎的評価を行った。

課題推進者:芳賀洋一(東北大学)

研究開発課題4:分散・協調遠隔操作による生体内 CA のバイオマテリアル技術

当該年度実施内容:

研究開発項目1では 3 種類の異なったタイプの生体内 CA を開発しており、これらの 3 種類の生体内 CA に必要なバイオマテリアルの開発と生体内 CA への実装を実施した。

ヘリカル・リング型生体内 CA のための消化管粘着材料の開発では、新規光架橋性ゲルの優れた細胞適合性とフィブリン糊と同等以上の組織接着性を確認するデータが得られた。本材料は、消化管粘着材料としての利用が期待される。ヘリカル型 CA 材料表面に対する

接着性の生体適合性材料の導入検討を行った。接触角測定や接着強度測定により、ヘリカル型 CA 材料表面に対する生体適合性と接着性が期待されるデータが得られた。

ステント型生体内 CA のピンポイント投薬システムの開発では、薬物キャリアに、蛍光を持つ薬剤を内封率 30% 程度で封入することに成功した。37 °C で保持した後に 42 °C に昇温して経時的にサンプリングした結果、温度応答性徐放が期待されるデータが得られた。新規材料をステント被覆膜としてステントに固定するための良好な結果を得た。

協調遠隔操作による生体内 CA が放出する消化管保護材料の開発では、生体材料ベースとして作製した新規消化管保護ゲル材料が、ブタ食道粘膜層（消化管ムチン層）や粘膜下層（消化管コラーゲン層）に対して接着性を示すことを確認した。新規消化管保護ゲル材料の構成要素になる新たな化合物を開発し、ブタ食道粘膜下層への接着力の増加が期待されるデータが得られた。予備検討として、新規消化管保護材料の組織治癒促進効果を評価する小型動物（ラット）モデルの作製に着手した。

課題推進者:伊藤大知(東京大学)

研究開発課題5:分散遠隔操作による生体内 CA のセンシング技術

当該年度実施内容:

分散遠隔操作可能な生体内センシング応用半導体集積回路試作の実施:分散遠隔操作可能な生体内 CA のセンシングに応用可能な半導体集積回路について、回路アーキテクチャの設計と試作による実デバイス検証を実施した。22nm ULL(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た。22nm ULL 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た。12nm LP+(Leading Performance Plus) FinFET 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た。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た。

課題推進者:新津葵一(京都大学)

研究開発課題6:分散遠隔操作による生体内 CA の位置計測技術

当該年度実施内容:

ミリ・マイクロ・ナノスケールのサイバネティック・アバターと時空間体内環境情報とを統合した生体内サイバネティック・アバター(CA)の開発には、生体内 CA の高精度な位置計測技術が必要となる。従来の生体内位置計測技術は生体内に留置された機器からの電磁応答に基づくためミリ・マイクロ・ナノスケールの CA に直接応用することは困難であり、本研究開発によりミリ・マイクロ・ナノスケール CA にも適用可能な位置計測技術の確立を行う。それに加えて、時空間体内環境情報の構築の要求に資する位置推定精度、及び複数の生体内 CA の同時位置計測の実現可能な技術を創出する。当該年度の研究開発では、生体内 CA から放射される準静磁界を外部から検出することによる位置推定技術の研究開発、及び、生体内の複数 CA 位置計測技術の基礎的な検討を行った。

① 生体内 CA 位置計測技術の基本原理の確立

準静磁界による高精度な生体内 CA 位置推定の基本原理構築を検討した。磁界成分のみを用いた生体内 CA 位置推定法の確立を目指し、理論解析、電磁界シミュレーションや実験による測定を実施した。人体の個体差による事前補正(キャリブレーション)を必要としない周波数帯の選定、高感度に準静磁界を測定可能なシステム構成を検討し、情報伝送を実現しながらも高い精度で生体内 CA 位置を計測可能であることを検証した。

② 生体内 CA の複数同時位置計測技術の実現

分散遠隔操作による生体内 CA の位置計測では、単体の生体内 CA の位置計測だけでなく複数の生体内 CA の同時位置計測が必要となる。当該年度は無線通信方式に基づいた複数の生体内 CA の位置計測技術の確立を行った。複数存在する生体内 CA から同時に信号が送信される状況を想定し、互いの無線信号を識別しながら複数 CA の位置計測技術を検討した。実測データに基づく計算機シミュレーション評価から、複数の生体内 CA からの無線信号が重畳した場合でも適切な希望信号を抽出し、推定精度の低下を伴わない複数生体内 CA の同時位置推定の実現可能性を実証した。

課題推進者:安在大祐(名古屋工業大学)

(2) 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

研究開発課題1:分散・協調遠隔操作による生体内 CA の時空間体内環境情報の構造化技術

当該年度実施内容:

本研究開発課題では、個人と一緒に成長・進化する時空間体内環境情報の構築手法の実現を目指す。特に、日常の健康モニタリングにおいて、自らの体内環境をコンピュータ上の仮想空間内に構築し、その環境を日々モニタリングすることができるための技術を開発する。ここでは、個人から得られる様々な情報を時間変化も含めて統合することで、時空間体内環境情報を構築する技術の研究開発を行う。

個々の時空間体内環境情報を構築するには、様々なセンシング情報を統合する必要がある。このセンシング情報は、本プロジェクト全体で実現されるサイバネティック・アバターによって観測される情報や日常の健康診断の情報などが含まれる(マルチモーダル情報)。これらの情報は、生検といったピンポイントでの情報(マイクロ情報)から、内視鏡検査によって得られる特定臓器の内部の情報(メゾスケール情報)、そして、体全体の外形(体型)情報といったマクロスケール情報まで様々なスケールでの情報が含まれる。さらには、これらの情報は、ある特定の時刻において一度に取得されるのではなく、時間的に分散して取得され、年単位(年間隔)で取得される情報もある。特定の時刻での情報から個々人の体内環境モデル情報を構築するだけでなく、生涯に渡って体内環境情報を取得し、個々人と一緒に成長する体内環境モデルを構築する必要がある。これによって健康モニタリングにより日常生活を変革し、誰でもどこでも、安全・安心に見守られる健康長寿社会の実現に貢献することができる。このような個々人の体内環境は、例えば個人のスマートフォンなどでも簡単に確認ができ、自分の臓器モデルがあたかもスマートフォンの中に再現されることになる。

当該年度は、個人の外形情報、健康診断などで取得される CT/MRI 画像、内視鏡検診映像などの画像情報から消化管に関する個人の形態に関する体内環境情報の構築、体内 CA から得られるセンシング情報を消化管に関する個人の形態に関する体内環境情報上へのマッピング手法の検討、消化管領域における CA 群の制御のために必要な経路情報の生成、消化管領域に関し 1 年程度のスパンにおいて時空間体内環境情報を成長進化させる手法の開発を進めた。

課題推進者: 森 健策 (名古屋大学)

研究開発課題2: 協調遠隔操作による生体内 CA の遠隔操作技術

当該年度実施内容:

本研究開発課題では、人が思い通りに生体内 CA を協調遠隔操作可能とする研究開発を行う。生体内 CA による組織・細胞の採取、生検の要素技術として、本研究開発プロジェクトへ貢献する。協調遠隔操作による生体内 CA の操作は、全ての人が初めて経験するものであり、スケールの違いによる身体・知覚能力の制約、認識・操作の限界を突破した CA 操作技術が求められる。そこで、体性感覚呈示や体幹誘導を行う新しい操作インタフェースを開発する。例えば、人の移動を拘束しない方法としては、着衣型能動デバイスが有効であると考えられる。着衣型能動デバイスを用いて、生体内 CA の遠隔操作法とヒューマンインタフェースの研究開発を推進することで、人の生体内世界への適応を促進させ、人が思い通りに協調遠隔操作による生体内 CA を操作できることを目指している。

当該年度は、前年度に引き続き、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、インタフェースに必要となる要素デバイスを統合し、1つの操作インタフェースとして機能させた。生体内 CA 操作法の構築に着手し、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進めた。さらに、開発されたインタフェースを共通プラットフォームとして整えた。

課題推進者: 青山忠義 (名古屋大学)

研究開発課題3: 分散・協調遠隔操作による生体内 CA の評価技術

当該年度実施内容:

本研究開発課題において、今年度は、「分散・協調遠隔操作による生体内 CA の機能評価技術」を実現するために、①分散遠隔操作の生体内 CA の機能評価技術の開発と実証実験、②協調遠隔操作の生体内 CA の機能評価技術の開発と実証実験を実施した。これらの項目において、2022 年度に策定した仕様を実現するためのハイドロゲル材料組成を評価した。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の作製を行い、他の研究開発課題 Pf に提供した。

課題推進者: 丸山央峰 (名古屋大学)

(3) 研究開発項目3:生体内 CA の健康モニタリング実証

研究開発課題1:分散・協調遠隔操作による生体内 CA のシステム設計と実証評価

当該年度実施内容:

2030年までに、ミリ・マイクロ・ナノスケール CA 群と時空間体内環境情報とを統合した分散・協調遠隔操作による生体内 CA を用いて、生体内の微小部位に到達し、健康モニタリング、非侵襲の組織採取、ピンポイント投薬を行うため、当該年度は研究開発項目1(生体内 CA の構築)、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)のシステム設計に医学系研究者として参画し、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についての検討を重ねた。協調遠隔操作による生体内 CA の安全性、診断機能、社会基盤を確立するための人工臓器モデルおよび生体動物による実験を開始した。研究開発項目3(生体内 CA の健康モニタリング実証)のうち、分散・協調遠隔操作による生体内 CA の実証評価を行うために複数の E³LSI 課題の解決方法を示すとともに、他の Pf(吉田慎哉(芝浦工大))、連携企業(富士フイルム、大塚製薬)と共同して、First in human (FIH) 試験を実施するための薬事戦略相談を進めた。

課題推進者:藤城光弘(東京大学)

研究開発課題2:分散・協調遠隔操作による生体内 CA の投薬モニタリングと実証評価

当該年度実施内容:

分散遠隔操作体内サイバネティック・アバター(CA)の開発を目的とし、胆管内や十二指腸を中心とした消化管内の pH、温度と心身健康との関係、服薬による変化を明らかにする。この目的を達成するため、名大病院での継続的な検体収集を行った。細菌叢関連では、唾液(43 検体)、十二指腸乳頭部(95 検体)、他の消化管(111 検体)、穿刺生検による膵組織(11 例)の解析を行った。解析可能検体率は約 80%であったが、膵組織では 55%と低い傾向が認められた。疾患との関連としては乳頭部腫瘍が進行する(良性腺腫→早期癌→進行癌)につれて細菌叢組成に有意な変化が認められたが、胆膵系の他疾患においては良性・悪性でも一定の傾向が認められなかった。

pH 関連では、胆汁 138 検体(108 例)、膵液 5 検体(10 例)を採取した。両者ともに疾患別での pH に有意な差は認められず、個人差が大きいことが分かった。経時的(断続的に胆汁を採取)な胆汁 pH 測定において食事後、胆管炎発症時には pH が上昇する傾向があることが少数例の検討で一定して認められた。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、その機序の解明を癌関連線維芽細胞を中心に進めている。他の課題推進者と連携し、分散遠隔操作体内 CA としてのメタリックステント作成にむけて医学側からの意見を伝えている。

協調遠隔操作体内 CA の開発を目指し、健康維持を目的とし投薬量を最小限にできる局所投薬法を開発する。この目的を達成するため、脂肪組織由来幹細胞(ASCs)分離濾液(アラミン)、ヤシの実から抽出した天然マンノース(MN)を抗炎症、健康維持目的に局所投与する薬剤の候補として検討した。アラミンの規格化をするためにバイオマーカーを解析し、その数値を用いて活性が最も高くなる pH、温度などの環境を検索した。アラミンと MN の創傷治癒の促進、健康維持効果、細胞活性を in vitro で検討し、動物試験

を開始した。協調遠隔操作体内 CA 作成に向けて他の課題推進者と情報を共有し、他の治療薬も含めて使用する薬剤の目的とする適性を模索した。

課題推進者:川嶋啓揮(名古屋大学)

研究開発課題3:分散遠隔操作による生体内 CA の実用化技術

当該年度実施内容:

当該年度は、体温特化型 CA の要求性能を検討し、それを満たすシステムを試作した。そして、その性能が発揮されていることを in-vitro にて評価した。CA の電子回路部や電源をカプセル状に包埋する樹脂封止法を探索した。多機能型 CA においては、pH センサなどを接続できるシステム検証用の評価基板を開発し、in-vitro にて動作確認を行った。分散 CA の共通プラットフォームの開発においては、分散 CA 用カスタム集積回路の設計・製造を行った。次に、共通プラットフォーム用受信システムを設計・試作し、動作確認を達成した。そして、デバイス、受信器、アンテナをセットとした共通プラットフォームを、優先順位の高い Pf に配布した。

課題推進者:吉田慎哉(芝浦工業大学)

研究開発課題4:分散遠隔操作による生体内 CA のセンシング技術の実証評価

当該年度実施内容:

分散遠隔操作による生体内 CA のセンシングに応用可能な半導体集積回路について、回路アーキテクチャの設計と試作による実デバイスのセンシング技術の向上や低消費電力化を図るうえで、新津 Pf と連携し、TSMC 22 nm ULL CMOS プロセスにより作成した CMOS プロセスで製造した半導体集積回路チップ(温度・pHセンシングが出来る)が社会実装可能か検討を行うため、デジタルピルに組み込まれた IC チップに搭載、或いは IC チップのある基盤に搭載可能か、大塚製薬内の研究所と技術的な検証を行ったが、デジタルピルのチップと京都大学製チップを単純に繋げることが難しいことから、デジタルピルの電力システムの製造工程と、互換性の目安として、チップの物理的要件を明確にして IC 設計に役立つ情報を提供し、新たな検討を開始した。

課題推進者:大西弘二(大塚製薬)

研究開発課題5:協調遠隔操作による生体内 CA の実証評価サポート

当該年度実施内容:

2030 年までに、ミリ・マイクロ・ナノスケール CA 群と時空間体内環境情報とを統合した協調遠隔操作による生体内 CA を用いて、生体内の微小部位に到達し、健康モニタリング、非侵襲の組織採取、ピンポイント投薬を行うため、当該年度は、研究開発項目3(生体内 CA の健康モニタリング実証)のうち、協調遠隔操作による生体内 CA の実証評価を行うために複数の E³LSI 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た。

課題推進者:小澤 聡(富士フィルム)

研究開発課題6:当該年度実施内容:

当該年度実施内容:

本研究課題では、各種センシングデバイスを搭載可能なベースステントの検討を行う。さらに伊藤 Pf と連携してベースステントへのバイオマテリアルの実装方法について検討を行う。臨床医師である川嶋 Pf や藤城 Pf が実施する POC 取得のために、ステント型生体内 CA の生体内へのデリバリーの観点から大型動物実験に協力する。

当該年度は、「センサチップのモックアップが搭載可能なベースステントのプロトタイプ」への予備検討として、新規材料をステント被覆膜として固定する方法の検討に着手した。伊藤 Pf に、ニチノールで作成された臨床使用可能な同等品をダウンサイジングしたベースステントを提供した。新規材料を用いて、センサチップモックアップをステントに固定することに成功した。

課題推進者:森 謙二(日本ライフライン)

(4) 研究開発項目4:生体内 CA の基礎研究・技術

研究開発課題1:生体内 CA の基礎研究・技術

当該年度実施内容:

消化器系に限らず生体内 CA に関連する競合技術・新規技術の最新技術動向を把握するため、最新の論文誌の精査や、学会への参加を行った。特に、国際学会 The 22nd International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers 2023), Kyoto, Japan に参加し、生体内 CA に関連する研究発表を調査した。生体内 CA のコンセプトに類似するような研究事例は見つからなかったが、分散型生体内 CA と関連するカプセル型デバイスにおいて、検出する物質や特性については細分化が進んでいる。関連技術としては、小型ロボットを体内に入れて手術を行う研究報告があり、派生技術の応用展開の考察が必要である。

以上の技術調査とプロジェクトメンバーとの意見交換により、分散型生体内 CA において、ターゲットとすべき検出パラメータと健康モニタリングとの相関について、特定の仮説に基づいてそれを実証するための技術課題に関して議論する必要性がでた。今後の課題の議論を行った結果、体内で起こる物理・化学反応に基づく相互作用を、生体内 CA がデジタル情報変換し、ソシオ CA と情報接続するには、体内と体外をつなぐ適切なインタフェースを開発する必要があることが強く認識された。そこで、体内で起こる物理・化学反応に基づく相互作用の例として、人の健康維持に大きく関与する抗体に着目し、基礎研究・技術の調査を行うとともに、新規 Pf の追加検討に必要な調査を行った。ターゲットとすべき検出パラメータと健康モニタリングとの相関について、継続して調査を進める。

消化器系以外を対象とした生体内 CA としては、血管内 CA が考えられる。研究項目1において、生体内 CA の定置機構として、バルーン、Shape Memory Polymer(SMP)のヘリカル構造体や、ステント型を検討しており、腸管と血管でサイズは異なるものの、共通技術と

なりうる可能性がある。そのため、血管内センシング技術で先行している金井プロジェクトの関谷 Pf と技術交流を開始し、消化器系および血管系において、定置技術とセンシング技術の相乗効果の議論を行った。

課題推進者:新井史人(東京大学)

3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

○ 代表機関の PM 支援体制チーム

代表機関(東京大学)での PM 支援チームを構築した。メンバーは、PM 含む 4 名。

PMのもとに、プロジェクトの事務局を置いた。メンバーは、PM 含む 5 名。

契約にかかる手続きについては、東京大学の部局担当の支援を受け、各大学の部局とも連携しながらマネジメントを行った。

プロジェクト内で、進捗状況の把握と、重要事項の伝達を迅速に行うために、各大学の課題推進者及び参加者との連絡は、Slack と電子メールを用いた。このための Slack 専用アドレスとチャンネル、メーリングリストは昨年度準備したものをアップデートして利用した。研究課題推進者全体が参加する定例会議は毎月 1 回、分散 CA と協調 CA の会議はそれぞれ毎月 1 回開催した。研究課題推進者同士の連携に必要な連絡、情報共有、意見交換は、Slack を通じて行い、必要に応じて、ZOOM による Web 会議や対面での会議を行った。知財の扱いを議論する知財管理委員会は、毎月1回開催した定例会議で、状況確認および出願に関する基本方針の審議を行い、研究課題推進者全員の合意を得た。

○ 重要事項の連絡・調整(運営会議の実施等)

東京大学内部に事務局会議を設置し、週2(原則、月曜日、木曜日)以上のペースでオンライン会議を開催し、進捗確認・情報共有・連絡・調整を行った。事務局会議のメンバーは、PM 含む 5 名(他、必要に応じて追加)とした。

プロジェクト全体の PM 支援チームを構築し、月1回の定例会議にあわせて、連絡・調整や、プロジェクト内での進捗の確認を行った。メンバーは、PM 含む4名。

プロジェクトにかかわる全メンバーを対象とした、連絡・調整を目的として、昨年度構築した Slack をアップデートして利用した。Slack のチャンネル機能と、ダイレクトメッセージ機能を活用して、円滑化した。

本研究開発プロジェクトは、協働とリスクマネジメントが極めて重要である。研究プロジェクト全体としての方向性に沿うように、進捗を管理した。PDやアドバイザーへの報告は、JST からの依頼に基づいて、月1回のペースで PD との定例会議にて行い、助言を受けながら研究開発プロジェクトを推進した。なお、PD との定例会議は、合計 12 回(4/25、6/5、7/4、8/1、8/29、10/10、10/30、11/28、1/15、1/22、2/27、3/26)行った。PD による東京大学サイトビジットを4/11に行った。12/26、27にJST,PD 主催の合宿に他の Pfメンバーとともに参加し、他の PJ メンバーも交えて、今後の課題の議論を行った。さらに、これに関連して、他の PJ メ

ンバーとの会議を複数回開いて、PJ 間連携に関して意見交換を行った。

○ 研究開発機関における研究の進捗状況の把握(サイトビジット、課題推進者会議等)等、進捗把握に関する実施内容。

プロジェクトにかかわる全メンバーを対象とした、連絡・調整を目的として、昨年度構築した Slack をアップデートして利用し、情報共有を行った。Slack のチャンネル機能と、ダイレクトメッセージ機能を活用して、円滑化した。特に、関連性の強いテーマに関する特定のチャンネルを設けて、PM、Pf 他の適切なメンバーを登録し、Slack のセキュリティ機能を活用して、登録メンバー間で、限定的な情報共有と議論を行った。

リアルタイムに情報共有するために、研究課題推進者の研究機関のサイトビジットを 4 回行った。

研究開発プロジェクトの展開

○研究開発機関を互いに競わせ、あるいは研究開発の進展にともなって、研究の中止も含めた体制の再構築を行うなど、研究開発体制における競争と協働について

プロジェクトゴールに対して、最低限の人数で、なるべくオーバーラップがないように Pf を配置した。プロジェクト期間が短いため、競合はなく、協働でシステムを統合する必要がある。PDやアドバイザーへの報告は、適宜行い、助言を受け、確認をとりながら準備を進めた。

○研究開発の進捗、成果を踏まえた時機を逸しない研究開発課題の大幅な方向転換や研究開発課題の廃止・追加について

新たに研究開発が必要な研究開発課題が発生することを想定し、新規 Pf 追加の検討を継続的に進めた。PDやアドバイザーへの報告は、適宜行い、助言を受け、確認をとりながら準備を進めた。

まず、分散遠隔操作による生体内 CA のベースデバイス技術として必要になる、消化器分野を対象とし、ステント技術を調査した。その結果、国内のステントメーカーで、ステント技術を有する日本ライフラインの開発生産本部および研究開発統括部で、研究開発統括部長と開発二部長を兼ねる立場にある森 謙二氏に参加を依頼した。5/13 に PM 主催の運営会議を開催して、2023 年度 7 月から Pf として参加することとなり、2023 年度以降の研究開発体制の修正を行った。

12/26, 27 に JST, PD 主催の合宿に他の Pf メンバーとともに参加し、他の PJ メンバーも交えて、今後の課題の議論を行った。この合宿がきっかけとなり、体内で起こる物理・化学反応に基づく相互作用を、生体内 CA がデジタル情報変換し、ソシオ CA と情報接続するには、体内と体外をつなぐ適切なインタフェースを開発する必要があることが強く認識された。体内で起こる物理・化学反応に基づく相互作用の例として、人の健康維持に大きく関与する抗体に着目することが重要であると判断し、基礎研究・技術の調査を行った。新規 Pf を追加するための候補者の調査および絞り込みを行い、計画案および予算案を検討した。具体化に関しては、2024 年度に検討することとした。

○研究開発プログラム計画の実現のため、研究開発プロジェクト全体の再構築について

プロジェクト全体の PM 支援チームを組織し、月1のペースでオンライン会議を開催し、プ

プロジェクト内での進捗の確認を行った。PM がリーダーシップを発揮し、利益相反に配慮して進めた。新規な研究開発課題の追加に関しても月1のペースでオンライン会議で意見交換した。

○世界中から研究者の英知を結集するための国際連携に関する取組みについて

月1のペースで、定例会、分散 CA、協調 CA のオンライン会議を開催し、国際連携の情報交換を行った。今年度は、具体的な実施には至っていないが、継続して議論をすすめる。

○研究開発の加速や社会実装に向けた ELSI/数理科学等に関する取組みについて等、成果や進捗状況を踏まえた研究開発プロジェクトの展開に関する実施内容について記載。

分散 CA の研究開発の加速を目的として、分散 CA 用の共通プラットフォームを開発することとし、吉田 Pf の研究開発課題に予算追加を行った。今年度は、まず分散 CA 用カスタム集積回路の設計・製造を行い、共通プラットフォーム用受信システムを設計・試作した。この共通プラットフォームの一時試作品を、早期使用を望む Pf に供給し、連携準備を行った。

協調 CA の研究開発の加速を目的として、協調 CA 用の共通プラットフォームを開発することとし、青山 Pf の研究開発課題に予算追加を行った。今年度は、協調 CA 共通プラットフォームとして、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を東京大学および名古屋大学の2拠点で使用可能とする準備を行った。

E³LSI に関する取組みとしては、研究開発項目3の中で、Pf が検討を行った結果を共有した。

(2) 研究成果の展開

○ 研究開発プロジェクトにおける知財戦略等について

月1回の定例会議で、知財戦略や知財出願の計画に関して、報告・審議事項とすることで、メンバーに周知することとした。実際に知財出願の必要性が発生した場合には、知財案件ごとに、知財運用会議を設定し、PM が適切なメンバーを選出し、審議・承認の上でメンバーを委嘱し、調整をはかることとした。その結果、今年度は3件の特許出願を行った。なお、知財の具体的な内容に関しては、知財運用会議メンバーに限る。

○ 技術動向調査、市場調査等について

PM からの依頼により、原則として、各 Pf が自身の専門性を生かして、自身の研究開発課題に関係する技術動向調査、市場調査等を行うこととした。ベンチマーク結果に基づき、研究開発プロジェクトが狙う技術開発のフォーカスをクリアにし、適宜修正しながらプロジェクトを運営することとした。実際には、Slack で情報を共有した。研究開発を行う前からプログラム終了後の出口を明確にし、プログラム終了後も成果が展開される仕組みを構築した。

○ 事業化戦略、グローバル展開戦略等の立案等

PM からの依頼により、原則として、各 Pf が自身の専門性を生かして、自身の研究開発課題に関係する事業化戦略、グローバル展開戦略の立案を行い、PM と情報共有する体制を整えた。プロジェクト全体の事業化戦略、グローバル展開戦略は、PM 支援チーム間もしくは、

定例会議、分散 CA、協調 CA の会議で議論を行い、PM が立案し、プロジェクトメンバーの合意を得ることとした。

○ 技術移転先、将来的な顧客開拓に向けた対応(試作品頒布、実機デモや展示会への出展等)について
等に関する実施内容を記載。

PM からの依頼により、原則として、各 Pf が自身の専門性を生かして、自身の研究開発課題に係る技術移転先、将来的な顧客開拓に向けた対応(試作品頒布、実機デモや展示会への出展等)に関する計画をたて、PM と情報共有することとした。プロジェクト全体の将来的な顧客開拓に向けた対応は、PM 支援チーム間もしくは、運営会議等で議論を行い、PM が立案し、プロジェクトメンバーの合意を得ることとした。展示会への出展に関しては、PJ メンバーと共同で、MEMS センシング&ネットワークシステム展に PJ の成果を展示した。2025 年開催予定の大阪万博での展示の準備を進めた。

(3) 広報、アウトリーチ

アウトリーチとして、日本ロボット学会学術講演会オープンフォーラムを 9/11 に仙台で開催した。フォーラムの内容を録画して WEB で公開した。新井 PM が、筑波大学附属坂戸高校 プロフェッショナル講話を 10/17 におこなった。

国際会議については、IEEE 2023 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2023)にて、オーガナイズドセッションを企画して実施した。専門家の同意を得ながら、アウトリーチ活動を通じたパブリックアクセプタンス(社会的合意)を十分考慮した上で、正しい理解のもとに適正にプロジェクトを遂行した。

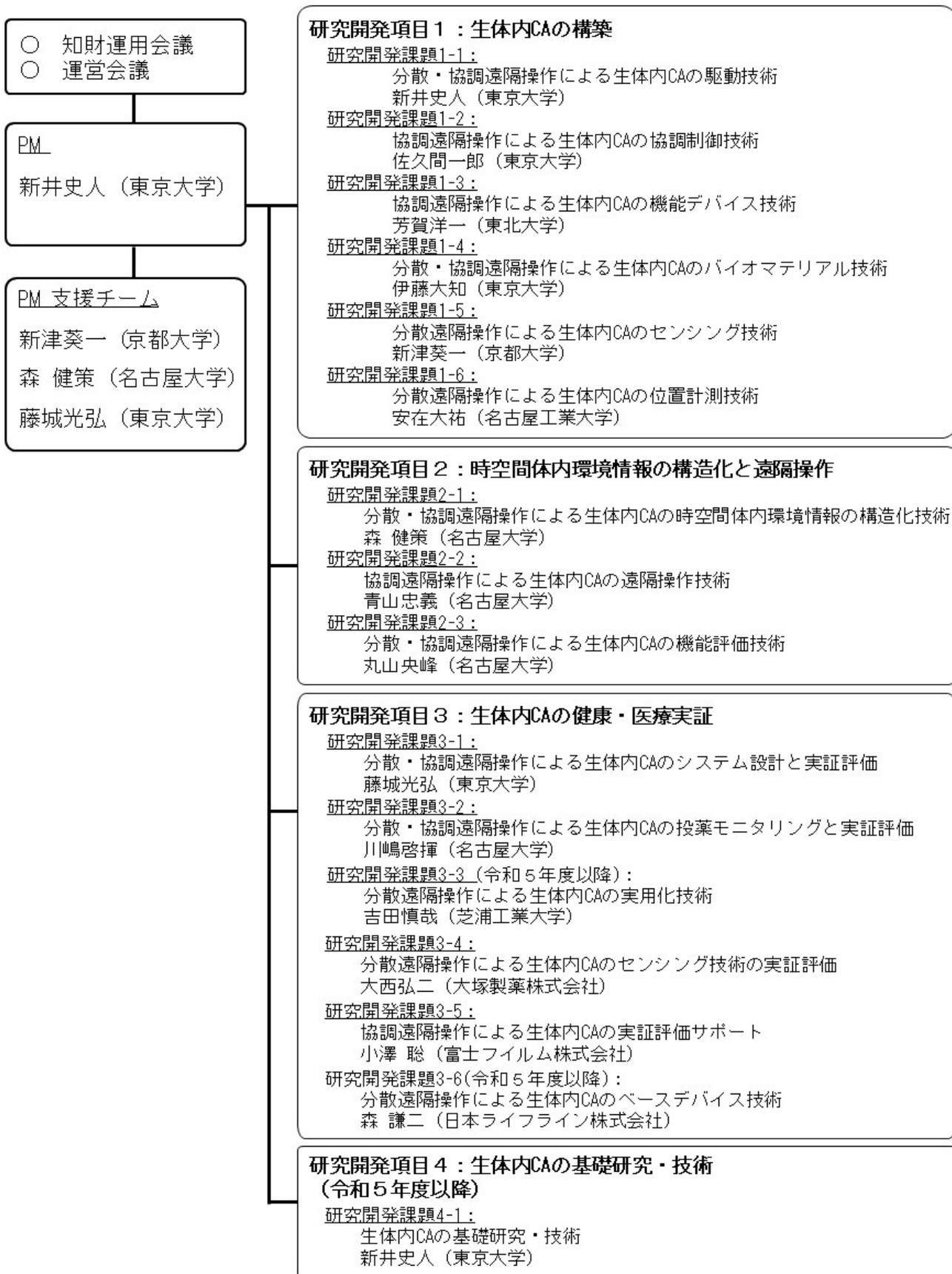
プロジェクトのホームページを独自に立ち上げ、2023 年 6 月から公開している(<https://in-body-ca.org/>)。WEB でも成果を宣伝し、広報活動を積極的に行った。本 PJ を紹介する動画を独自に制作し、WEB で公開している。さらに、広報用として、プロジェクトの概要を説明する案内を作成し、JST のムーンショット目標1のホームページにて公開している。

(4) データマネジメントに関する取り組み

【様式 405】研究開発プロジェクト年次計画書「3. (4) データマネジメントに関する取り組み」について、当該年度に実施した内容を説明してください。

データマネジメントについては、各 Pf が所属する機関の方針に基づき、各 Pf が責任をもって自身の研究課題に関連したデータの管理を行うこととした。

4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT含む)	国内	国際
未登録件数	3	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	3	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	8	2	10
口頭発表	17	18	35
ポスター発表	7	4	11
合計	32	24	56

原著論文数(※proceedingsを含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	10	10
(うち、査読有)	0	10	10

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	0	0	0
書籍	0	0	0
その他	0	0	0
合計	0	0	0

受賞件数		
国内	国際	総数
2	6	8

プレスリリース件数
0

報道件数
0

ワークショップ等、アウトリーチ件数
4