

# 講座 マイクロマシンシステムの医療応用〔第1回〕

政策研究院 教授 藤正 巖

医療が変わり始めた。21世紀に向かって、医療技術開発の方向は、計測や診断より、むしろ治療や介護に向けられ始めている。この講座では、マイクロマシンとナノテクノロジーのいくつかの重要な核となる概念を挙げながら、その方向を探ってみることにしよう。

## 現場主義的科学技術

医学の社会適用である医学は極めて現場主義的な科学技術を要求する。ことにその対象が健康や医療や介護となればでは、その技術適用の対象が「ひと」であることもあって、医療機関や健康維持のための組織さらには介護組織といった技術実施の現場からしか、新しい技術の需要が発見できない。「現場にもどり、現場に深く入り込め」という言葉は、新しい医療技術開発には必須の要件となる。しかし、医療では既に多くの技術がマイクロの世界にあり、医師達は取り立ててマイクロマシンと言わずにマイクロマシンを使ってきた。

一方、マイクロマシン技術は要素技術として工学現場から開発が進んできた。その技術はマイクロの世界からナノの世界へとより微細な高次加工技術へと変化しはじめた。1991年のScience誌に載った“Engineering a Small World: From Atomic Manipulation to Microfabrication” [1] から僅か10年でThe U.S. National Nanotechnology Initiativeが立ち上がったように [2]、加工寸法は1/1000に微小化し、生物機械の領域に入り始めた。サブミクロンに多くの本質的開発技術を持つ医療の現場に適合する技術が登場し始めたといえよう。

## 最新技術開発のための技術仕様とその翻訳者

現場から出てくる技術需要は多種多様である。しかし、科学技術の根本原理が、分子や原子の世界にまで及び、生物でもその基本設計図の遺伝子配列の全貌が明らかになる時代である。既に21世紀の初頭を飾る科学の成果として、ヒトゲノムの全情報がNature誌とScience誌で明らかになった [3, 4]。全ての疾病は遺伝情報による見直しを受けることになり、それに基づいた治療の方針は激変する可能性がある。マイクロマシンの取り扱う対象はナノの寸法の遺伝子断片やそれから作り出されるタンパク部品に移らざるを得なくなるだろう。そして、この領域を使った本質的治療が医療を激変させる可能性を含んでいる。

これからは全ての疾病を本質的に治療したいという医療需要の実現も近い将来可能であると考えられる必要がある。それを妨げるのは、需要に応ずることのできる技術仕様が、正確に描き得ないことにある。技術仕様を正確に書き上げるには、現在の科学技術を使用すると「何ができ、何ができないか」を明確

にする必要がある。したがってマイクロナノマシンには「最新技術の現場への翻訳者」が必要なのだ。

## 実需と最新技術を組み上げる技術開発螺旋

現場から得られた需要(実需)は、翻訳者により最新科学技術を持った技術者に適切に伝えられ、新しい技術仕様が描き出され、開発され、現場に適用する。これだけの帰還路では、新しい技術の深化は起こらない。必ず開発者は技術実施の現場に下り、医療現場の利用者は技術開発の場で、新しい技術仕様を書き直すことをせねばならない。そこには、新しい技術の種があり、より高度の他の技術開発が必要となり、新しい翻訳者が必要となろう。「技術の利用者と開発者と翻訳者の組み上げた技術螺旋」が、いままでになかった新しい技術開発体系をつくることになる。

日本は他のどの民族もできない「からくり」の伝統がある。最新技術を直ちに捉え、現場に下ろして、さらに深化させ、小さくし、繊細にし、誰でも使える技術とする能力である。この能力は日本人がいままで歴史の中で文化として獲得したもので、そう簡単に他の民族に作り出されるものではない。この能力を使って日本人は「手の技術の先駆者」として新しい文明を作り、自分達の独自性を主張してきた。さらに、その技術の中から、幾つもの新しい科学原理の発見をし、新しい独自の産業技術を作り出してきた。世界に先駆けてスタートしたマイクロマシンの国家プロジェクトは、この意味で正鵠を得ていたといえよう。これから始まるナノマシンの世界もその延長上にあるのは確かである。独自性のない文明は世界に普及し得ないし、世界に広がる共通用語を獲得することができない。マイクロナノマシンの世界はわが国独自の機械領域となる可能性を持っている。このようにしてみると、医療や生物工学という現場を持つバイオメディカル・マイクロマシン技術は、わが国の持つ特性を生かした科学技術開発の、最も有望な領域になる可能性を秘めている。わが国の先端医用生物工学者が医療の現場から、どのような技術をマイクロマシン技術の領域で発見し、生み出す可能性があるのだろうか。そして、それが医療にどのような影響を与えるのだろうか。幾つかの事例を掲げて次号に解説を試みる。

## 文献

1. Microfabrication特集号. Science, 254, 1269-1424 (1991)
2. Nanotechnology特集号. Science, 290, 1453-1640 (2000)
3. The human genome. Nature, 409, 745-964 (2001)
4. The human genome. Science, 291, 1145-1434 (2001)

# 講座 マイクロマシンシステムの医療応用〔第2回〕

政策研究大学院大学 教授 藤正 巖

## マクロからマイクロへ

すでにいまから10年以上も前に始まったマイクロマシン技術の開発の当初から、医療はそのもっとも重要でしかも具体的な需要のあり得る領域と考えられてきた。しかも当時から医療はマイクロサージャリーに代表されるように、マクロからマイクロ即ち顕微鏡下の世界へと実用技術が移り始めていた。その最大の理由は医療が治療重視となってきたことに拠っている。医療はこの10数年薬の全身への投与とか不要になった臓器の切除といったマクロな古典的な医療から、対象とする相手を細胞や組織或いは臓器という少なくともセンチ以下の寸法の世界にし始めたからである。生命の基本素子は細胞であり、操作対象が小さくなればなるほどより生命に対する本質的な医療行為が可能になるということがわかりはじめ、いくつものマイクロの世界での治療技術が開発使用されるようになってきた。

例えばマイクロサージャリーに代表される外科では5割を越える領域が拡大鏡や顕微鏡下の操作となり、そこで扱われる機械は顕微鏡下のマイクロ鉗子やマイクロメスとなった。この10年で外科の領域をすっかり変えてしまった直達鏡下の手術も直径1cm以下の外套管(トリアカール)を通して行われる微小遠隔手術であった。最初は手工業的手法から始まったこれらの技術は、急速に発展した画像情報技術と組み合わせられ、さらに人工現実感の世界を取り入れて大きく変わりはじめた。微小の世界で具体的な体内操作をする機器や用具としては既にメスや注射針や微小なカテーテルのように多くのものが一度限りの使い捨てのものとして供給され、そのためにこれらに関係する多くの技術は工業技術を用いた量産過程を必要とするようになった。マイクロマシン技術に初めて産業の需要が生じたと言ってよい。

## マイクロからナノへ

治療対象がマクロからマイクロに変わり始めたのとほぼ軌を一にして、検査対象も顕微鏡下の細胞やある程度の濃度のある代謝産物から細胞内のオルガネラや遺伝子や微量の免疫物質へと、より生命制御に必要な本質的对象を相手にする検査へと変化が始まった。細胞内の物質の寸法がナノ領域にあり濃度もナノモルといった超低濃度を取り扱わなければならないことから、検査対象はマイクロからナノへと変化を始めたと言えるだろう。この10数年ゲムプロジェクトをはじめとするバイオメディカルの科学はすでにナノの世界を相手にしてきた経緯も無視できない。

これまでのマイクロマシン・プロジェクトでは生物医学系の検査素子や装置の開発は無視され続けてきたが、次世代のマイクロマシン技術としてバイオ素子やチップの技術が取り上げられるのは当然で、工業的に作られるDNAチップやタンパク・免疫チップ、さらにはベッドサイドで用いられる液体検査素子としてオンチップラボに代表される微小検査素子の急速な開発が数年前から始まったのは当然のことといえよう。バイオメディカルの領域ではポストゲム技術として、すでに1997年

のDNAチップの発表にみられるように、ナノの世界のターゲットとして技術開発が進められており、バイオインダストリーは21世紀の巨大な産業基盤を作ろうとし始めている。当然のことながら治療技術も組織や細胞を対象としはじめた。ことに遺伝子治療では数ミクロンから数百ナノの寸法の物質の細胞内投与手法が検討され始めたのは注目に値する。遠隔操作により標的となる細胞に所定のDNAプローブを送り込むことが出来れば、多くの病気の本質的な治療が可能となるからである。

## ナノ量子システムの登場

ナノの物質や物体を相手にするには、それ相応のハンドリング技術が必要で、それらの多くはマイクロマシン技術の対象となった。しかし、この世界には、マイクロマシンがすでに内包しているナノの領域の問題が潜んでいる。バイオチップが対象としているDNAの塩基対の寸法は数ナノメートルであり、オンチップラボが相手にする物質量はナノモル( $10^{-9}$ 乗)以下となる。最近多くの研究者たちが指摘しているように、マイクロ化に伴う寸法の減少は、物質単位からみると数分子の世界で、量子の領域に入らざるを得なくなるという。多くの医化学検査が対象としているのは、ナノモルの物質の世界である。1リットルの中に $6 \times 10^{23}$ 乗個の分子数が入っている溶液が1モルであるから、1ナノモルの溶液1ミリ立方の中には $6 \times 10^5$ 乗個の分子数が入っていることになる。したがって10ミクロンの寸法の素子を用いたナノモルの検査の世界では、1ナノモルの溶液が入る検査チャンパーの中にはその10の6乗分の1、すなわち0.6個の分子数しか入っていないことになる。最近開発が進められているマイクロTAS(トータル分析システム)などの技術はこの動的な開放系の世界を含んでいて、そこでは物理法則が古典論や確定論から不確定性を含む量子波動力学の世界に入ることが指摘されている。

一方すでに1ミクロンの壁を破ったマイクロ加工技術は、その作り上げる検査素子の大きさを1マイクロ立方の単位にまでサイズを下けている。1ミクロン近辺の寸法で作られたマイクロマシンでは、その構造の中で物質を取り扱い化学反応を引き起こさせるには、マクロの世界で取り扱う大数の法則が使えないことになる。現在最も普通に行われているマイクロモル領域の分析でも、タンパク構造などのある程度の大きさの物質を対象とする場合を除いて、通常行われている電気化学的な電子反応によって検査を行うシステムでは、電子系の持つ不確定性の問題を解決しなければならなくなるだろう。操作対象がナノモルになれば、この領域が現在普通に作られているマイクロマシンの一辺100ミクロンの世界にまで拡大することになるので、検査法や物質同定法に新しい技術が必要となる可能性も含んでいる。すなわちマイクロエレクトロメカニカルシステムズの世界は、一旦水溶液を含む生体の世界に入るとマイクロの世界ではなくナノの世界を生み始めるという意味であり、ここで言いたいのはバイオメディカルマイクロマシンがすでにナノマシンの領域を含んでいて、ナノ量子システムの世界へと変わらざるを得なくなるということである。



# 講座 マイクロマシンシステムの医療応用〔第3回〕

政策研究院 教授 藤正 巖

## 低侵襲への限らない挑戦 マイクロマシン手術システムの開発

医療用マイクロマシンは既に存在するといつてよい。すべての治療領域で低侵襲化が起こり始めたことが、医療のマイクロマシン適用に大きな市場を与えた。医療においては治療は生体に侵襲を与える行為に他ならないから、必要な侵襲は十分に不必要な侵襲は最低限にと考えると、侵襲となる外科手技は少なくなる。

マイクロマシンプロジェクトの始まった丁度同じ頃に腹腔鏡を用いた遠隔操作の低侵襲外科も始まり、やがてそれは手術革命の本流となった。そのキーワードも微小化である。しかしわが国ではこの領域での医療を手術の本流としなかった。その理由の一つには治療用具や機器の大半が輸入品で開発を引き受ける企業がなかったからにすぎない。そのうえにこの領域は医療の現場でも産業界でもマイクロマシンという認識があまりない。理由は単純である。道具の使用法が手技に頼っていて機械システムの認識が少ないからである。いままでの人の手によって行ってきた技術を、ただ単に狭い操作チャンネルを通した遠隔操作にただけに過ぎないからである。

しかし海外の医療技術開発者はそうは考えなかった。この領域こそもう一度外科の技術を治療機械システムとして再構築すべき領域と考えた。全ての外科操作を低侵襲システムに設計し直すために、生体の何を対象にどのような物理量を測りどのような観測をしてどのような操作をすれば良いかを決めようというのである。小さな外套管を通して行う手術は必然的に生体の計測と制御システムをマイクロマシンで構築せねばならない。腹腔鏡下の胆嚢摘出術から僅か10年後の1999年にはゼウス(Computer Motor社やダビンチ Intuitive Surgical社)と呼ばれる本格的遠隔ロボット手術装置がFDA(米国食品医薬品局)の許可を得、アメリカ・カナダ・ヨーロッパで各種の低侵襲手術を始めると共に、需要は多いが対象が小さく遠隔操作が困難な手術と考えられる冠動脈バイパス手術さえもシステム開発の対象とするに至った。人工心臓を使わないで心臓が拍動したまま冠動脈血管とバイパスグラフトを吻合する手術(ポンプ・オフ手術)がこれである。拍動する心臓にも血管吻合するための小型マイクロハンドを取り付け、遠隔から手の動きをモーションスケーリングを行って手術を行う手法が登場することになった。この領域には、もはや外科、内科といった区別は存在しない。あるのは、どのような病態にどのような手法で治療を行うかをロボット手術システムと、手術用のMRIやX線CT画像装置とのデータ統合によって手術を計画し実行するシステムを、統合した医療チームが使うことである。

このような装置に取り付けられるマイクロシステムの技術要素としては、必要とする操作に十分なトルクを発生する駆動手法と生体に無害な材料の提供を必要とする。液体を取り扱う際の粘性や血液凝固や気泡の付着に関する情報、滅菌、抗菌などの情報、これらの

情報から得られた多くの制限条件から、機械の設計を再度検討する必要が出てくるだろう。現在成功しているシステムの多くは、その根本に、それらをうまく回避した高度の科学的知識の集積があり、独自の産業技術があることを忘れてはいけない。

## 遺伝子治療はポストゲノム医療技術の本流 医療マイクロマシンで何ができるのか

近い将来、医療でもっとも本質的な治療を行うのは、個人の遺伝子を同定し、個人特有の遺伝子異常を発見し、その人に合わせた遺伝子的治療を行うことだと誰もが思っている。しかし、現状は疾病に特定の遺伝子を発見し、ウイルスなどのベクターにその遺伝子を乗せて、全身へ遺伝情報を送ってやることしかできない。マイクロナノマシニングによってDNAチップが完成しても、治療の手法が無い場合は、遺伝子治療は絵に描いた餅となる。したがってこの領域は、遺伝子治療用の道具を如何にうまく作るかに、その発展の行く末がかかっている。遺伝子の全情報が明らかになり、その発現形式が明らかになったのちのいわゆるポストゲノムの時代は予想外に早くくる可能性がある。この時には疾病の発現部の組織や細胞を特定して、その部分に遺伝子操作を加える必要があるが、いまのところ誰もそれをしようとはしていない。マイクロマシンの技術者がこのような医療現場に存在しないからである。

薬剤の特定部位への投与も、いまのところ汎用性のある技術が存在しない。すでに述べたように将来の医療画像装置によるデータ統合によって臓器や組織や細胞への微小注入カテーテルの遠隔挿入が可能となることは明らかだ。無侵襲よりむしろ低侵襲で操作の必要部分に特定のDNAや薬剤を送り込む技術の開発を大至急行う必要がある。この意味ではジョージア工科大学などで開発されている数十ミクロン四方に数ミクロンの針を無数に備えた注入装置の開発は大きな可能性を持っている。種々の形式の微小カテーテルの発想がこれからの医療現場から起こり始めるだろう。それはほんの僅か20年前の心筋梗塞の治療のためのPTCAやEPカテーテルの無かった時代の心臓内科と今日を比較して考えてみればよい。特定部位に接近し、そこで操作を加える機械的手法が登場することが如何に医療を変え得るかを知る必要がある。これらの技術は現場から登場した技術でもある。

このような目で見るとマイクロマシンやナノ技術の医療応用のための基礎技術は既に存在しているといつてよい。今、この世界で先端に立つには、広い視野を持ったエンジニアが医療現場に入ることに由るしかない。実現可能なすべてのマイクロナノマシン技術を引っさげて、医療の現場に入って行くエンジニアがいまこそ必要なのだ。

# 講座 マイクロマシンシステムの医療応用〔第4回〕

政策研究院 教授 藤正 巖

## 生体との情報インターフェイス、 マイクロ電極技術

機械産業はとすると電子系を借り物と考えることがある。しかし生体を考える場合は、複合系として最初から情報系の神経との接点を考えなければならない。基礎技術としての神経回路と外部機器との間に取られるインターフェースの開発技術はマイクロマシンに必須の開発技術となる。最近心臓ペースメーカーの開発で遅れをとったわが国に遅れを取り戻す千載一遇のチャンスが巡ってきた。

人工心臓ペースメーカーはすでに開発開始から40年が経ち、いまやもっともよく使われる人工臓器となった。普及したマイクロマシンの代表例でもあり、複雑な制御ができ、生体との適合性も高い。いままで心臓の徐脈対策に作られていたペースメーカーは、頻脈の治療のための埋め込み型の心除細動装置を組み込んだ装置が使われ始めている。

これに対して他の神経系に対するマイクロマシンの適用は始まったばかりである。さらに心臓の神経系が起こす疾病と大脳系・末梢神経系の神経が起こす疾病には多くの電気信号としての共通点がある。生体機能のうち電氣的に制御が可能な領域は極めて多数あり、工学者もそれに興味を持ってきたが、あるものは生体に対する侵襲性をおそれて生体の外部からマイクロな機器でインターフェースを取ろうとしたため、わが国ではマイクロ電極を生体内に装着する実験のアプローチは残念ながら工学部での動物実験に留まり、臨床の場からの体内へのアプローチの発想は多く提案されたが、それを実用に向けた研究は少なかった。いま神経系の研究者たちは、21世紀が遺伝子ばかりでなく脳の時代でもあることを主張し始めている。神経系は21世紀に残された数少ない研究の聖域でもある。

体内に装着される微小電極の研究は大脳感覚領域を直接刺激する多チャンネルの針型電極の人体装着が視覚系・聴覚系の2領域で盛んに実行され、聴覚領域についてはある程度の臨床的成果が見られている。感覚器官と大脳間の求心性神経へのアプローチや感覚細胞への直接刺激は更に実現性が強く、聴覚では人工内耳が実用化され、視覚でも視神経への傾斜針電極での刺激実験が繰り返されている。大脳からの信号採取や大脳の機能部位決定には多チャンネルのマイクロセンサーの頭蓋内埋め込みがわが国でも高度先進医療技術に認定され、多数の臨床例が行われ健康保険適用も間近となってきた。

末梢神経へのアプローチはマイクロのスリーブ型電極や神経断端からの神経繊維成長部を電極に取り込む神経成長型電極の開発が多く行われ、体外又は体内の人工の機器との神経インターフェイス形成をめざして研究が行われている。これらのいずれのマイクロ電極や電子装置もマイクロ加工手法や材料の生体組織との適合性、さらに神経成長因子などの内分泌系物質の介在など、医工学にまたがった研究が必要で、新しい研究領域を作り出さなければならない。

## 微小流体機器は 医療計測用マイクロマシンの基幹技術となる

医学の対象は生体だがその7割が水で構成されていることはよく知られている。多くの医療計測は水溶液或いは細胞の入った液体を使って行われることが多い。オートアナライザーと呼ばれる自動生化学分析装置が作られた最初の発想が卓上の化学プラントの開発にあったことは有名な歴史的事実だ。そこには送液の手法、装置の洗浄の手法、検体の分離の手法、反応の検出の手法が、マイクロに近い寸法で検討され、プラントの超縮小を可能とした。

一方マイクロマシン開発の当初から、種々の微小流体装置の開発が提案されてきたが、いまだにそれは単発の部品としてしか機能していない。多用途を目指すには、すべてのシステム構成要素を再検討し再構築する必要がある。そのためには微小流体系の設計の基礎技術を獲得することから始めなければならない。それには高い粘性、粉体輸送に近い流体挙動を解析する理論、レオロジカルな分析の必要性といった生物の本質に迫る知識をも含んでいるだろう。この技術要素をシステムとして開発したもものが明日の検体検査装置を支配すると言っても過言ではない。マイクロTAS (Total Analysis System) や On-Chip-Lab といった検体微小計測装置が次世代のオートアナライザーとなり医療に役立つには、まだ数多くの機構部品の開発とマイクロシステムとしての検討が必要となる。

## 現場からのマイクロ化が新しい医療産業を作る

医療の大衆化や在宅化には医療用品を安く小さく作る技術が必要になる。具体的な医療機器のひとつひとつを取り上げ、そのマイクロ化の可能性と意味を探る必要が出てくるだろう。従来の医療機器は、手工業的な一品生産で作られているものが多く、高価なため市場が制限されてきた。そのマイクロ化は工業製品化と価格の低下をもたらす、大きな需要を作り出さう。既に在宅の血糖検査装置は、糖尿病の制御に新しい側面をもたらす、膨大な市場を生み出した。従来の薬剤の投与法に改革を加えたマイクロの在宅注射器や、さらにそれをもう一桁、二桁も小型化した注射採液装置など、これからの治療を根本的に変える可能性を秘めているものもある。いずれの場合も現場に深く関わり、それでいて先入観にとらわれない発想が必要なのは言うまでもない。どのマイクロマシンシステムも一旦使用され市場が形成されれば、一般の人が使用可能なものほどわが国独自の産業となることは、いままでの経験でも明らかだ。その対象は生活習慣病を主体とした一般大衆機器だろう。

マイクロマシンシステムは素子が小さいため、とすると情報系の回路を搭載することが困難のように思われがちである。しかし装置が小さくなり、大量に使われるようになればなるほど、装置や素子の情報処理を自動化することは不可欠となる。マイクロマシンにある一定の分散型の情報処理系を持たせ、これらをシステムとして統合するための研究が行われなければ、マイクロマシンが医療産業の基幹技術となる可能性は少なくなるだろう。