

平成 21 年 3 月 23 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19700386

研究課題名（和文） 機能性を有するマイクロ針創製技術の開発

研究課題名（英文） Development of multi functional microneedle

研究代表者

槌谷 和義(TSUCHIYA KAZUYOSHI)

東海大学・工学部・准教授

研究者番号：50399086

研究成果の概要：

申請者らは、ミミズの躯体構造の動作である蠕動運動を模倣し、その運動が液体に伝播可能であれば、流動用管に、ポンプ機能を付加することが可能であると考えた。リング型 PZT 素子に電圧および周波数の異なる波形を印加した場合の流速を求めた結果、周波数の変化により、最大および最小流速は、初期流速に対し 3.8%増加および 1.4%減少を確認したことから、世界初の管自体を流路とするバルブレスのポンプの流速制御に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,700,000	0	2,700,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	180,000	3,480,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：マイクロポンプ、バルブレス、圧電材料、バイオセンサ、酵素、グルコース

## 1. 研究開始当初の背景

医療用針穿刺時の痛みの軽減を克服するための手段としては、針の形状の最適化であるが、針の創製手法である既存の切削加工や塑性加工では、針用極細管の創製は困難である。最近話題になった痛みのない注射針においても、外径 200 $\mu\text{m}$ にとどまっている。また、自動で極微量の血液をナノリットルオーダーで制御し、吸引時間の最短化・デバイスの小型化を実現するためには、血液吸引アクチュエータの小型化にも問題が残る。さらには血糖値等の測定器自身に関しても、針とポンプ部が別離されていることから小型化が困難

である。

一方、世界の動向としては、シリコンプロセスを用いた数 $\mu\text{m}$ 程度の外径を有するマイクロ針アレイの研究開発が盛んであるが、提案者らによって、針内径は液体吸引量に対し高い寄与率を示すことを確認したことより、シリコンプロセスを用いた上記の手法は、ポンプの高出力化が検討課題として大きな比重を示す。

しかし、ほとんど無痛で血液を採取することが可能な雌蚊の血液吸引メカニズムを模倣して設計された血液採取デバイスの創製が可能となれば、極微量の人血液を極細針で

採血することで被検者の負担を軽減し、血糖値を測定することが可能となる。これが本研究の着想に至った経緯である。

## 2. 研究の目的

申請者らは、生体適合材料、かつ高強度で知られているチタンを用いて、蚊の針と同寸法を有する外径 50 $\mu\text{m}$ 、内径 25 $\mu\text{m}$  の極細管創製を可能にした。そこで同手法を用いて、アクチュエータ材料となる圧電材料の薄膜創製が可能なることから、機能材料を極細管表面に等間隔に成膜することで、極細管形状型液体流動機能を有するアクチュエータの開発が可能となり、既存のポンプの構成である注射針とポンプが別離されている問題が克服可能となる。そこで研究項目を3つに大別し以下に示す。①流体流動性の向上を目的とした、アクチュエータに印加する電圧と周波数に関する基礎実験を行う。さらには、0.5 $\mu\text{l}$ 程度の液体流動が可能なる機能材料への新規液体流動制御法の構築を行う。②小型化を目的とし極細管へ流動機能を付加するために、極細管上に機能材料の新規三次元機能性薄膜創製手法の探索を行う。③極細管へセンサ機能を付加するために、極細管への酵素固定化手法ならびに新規センシングシステム法の構築を行う。

## 3. 研究の方法

極細管へ流動機能を付加するために、極細管創製技術の開発における研究実績を用い、アクチュエータ材料となる圧電材料の薄膜創製が同手法で可能なることから、機能材料を極細管表面に等間隔に成膜することで、極細管形状型液体流動機能を有するアクチュエータの開発が可能となる。Fig. 1にその概要図を示す。まずその制御法の確立を行うため市販の8個の円筒型PZT素子とシリコンチューブを用い、そのチューブ上にPZT素子を10mm間隔に設置した構成を用いた。PZT素子は市販されている中で高い圧電定数( $d_{33}=718\text{pm/V}$ )を示す富士セラミック社製バルク材C-9を用いた。また、PZT素子の寸法は内径 12.5mm、外径 13.5mm、幅 5mm、シリコンチューブは内径 10mm、外径 12mm、長さ 200mmのものを使用し、PZTとシリコンチューブは、市販の接着剤にて固定した。

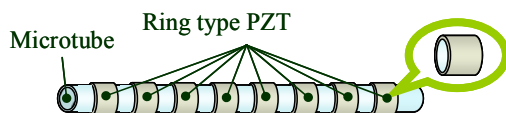


Fig. 1 Schematic diagram of micropump.

本研究で提案しているマイクロポンプの液送には、進行波を用いる原理である。その原理をFig. 2に示す。この進行波による液体

輸送機構は蠕動運動として古くから知られており、PZT素子に交互に位相の異なる交流電圧を印加することで、PZT素子直下の流体に定在波を生成し、2つの定在波の重ね合わせにより進行波が生じ、極細管の内壁面の任意の点に発生する楕円運動と流体との摩擦により液体を流動させる原理である。この進行波により、流体は初期位置からのずれに伴って液送される。そこで本研究では、血糖値測定において、効率的なセンシングを可能にするために0.5 $\mu\text{l}$ 程度の液体流動が可能なる機能材料、特に人の腸やミミズなどで見られる蠕動運動を模倣した新規流動機能制御法の確立を行う。

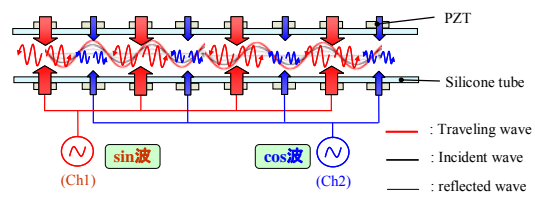


Fig. 2 Schematic diagram of hollow type micropump.

またFig. 3に本研究で使用した実験装置の構成を示す。マイクロポンプは常盤上に固定し、その内部は流体で満たされている。流体は、マイクロポンプに接続されている貯水タンクから供給され、その流量はマイクロ天秤によって測定する。まず、マイクロポンプのアクチュエータであるPZTに交流電圧および周波数を印加しない場合を定常状態として定義する。つぎに、PZTに交流電圧および周波数を印加した場合の流速を流量、時間から算出する。また、測定は5回行い、その平均値と定常状態との流速変化の比較を行う。さらには、アクチュエータ機能を持った中空管を創製するために、創製技術であるスパッタリングの最適条件の探索を行い、機能性極細管の機能をXRDを用いて結晶学的に評価する。

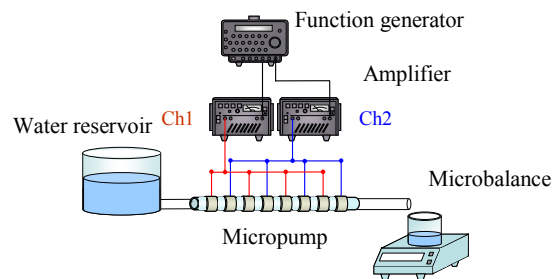


Fig. 3 Evaluation set up for flow rate measurement by micropump.

また極細管内にセンサの実装を行うためにグルコースと選択的に反応する酵素セン

サシステムの開発を行う。特に極細針の穿刺により皮下組織の破壊を最小限に抑えることが可能な極細管上にそのシステムを組み込むために、小型化が可能な2電極法を採用し、新規センシングシステム法の構築を行う。特に、同システムを用いた血糖値等の定評評価を可能にするために、理論電流の算出式の構築を行う。

#### 4. 研究成果

本研究では、①中空管マイクロポンプの駆動条件である電圧、初期流速、評価流体を変更し高い流動性が得られる条件について探索、②小型化を実現するには液送機能に密接に関与しているPZTの薄膜化および高機能化について、③小型測定システムの開発を目指し、2電極法による電流測定法を提案し、電極反応モデルを用いた理論電流値の算出、の3つに大別して研究を行った。以下にその詳細を示す。

##### (1) 中空管マイクロポンプの高機能化

まず、マイクロポンプの定常状態の流速変化、つまり初期流速変化の流動性への影響について探索を行った。本実験では定常状態の流速と、マイクロポンプ駆動時の流速の比較により評価を行っている。そのため、定常状態の流速の変化が流動性の変化に影響することが考えられる。そこで、基準となる定常状態の流速を1.00ml/s、2.00ml/s、3.00ml/sと変化させた流動機能の評価を行った。また、印加電圧は80Vpp、40Vppとし、さらにPZT素子の振動方向を圧縮方向に限定するよう印加する電圧をマイナス側へオフセットし流動性への影響について探索を行った。ここで、Ch1から発信する周波数を3.0kHz、Ch2から発信する周波数を2.0kHzとした。また、評価する流体には純水を用い検証を行った。

実験結果をFig. 4およびFig. 5に示す。Fig. 4より、定常状態の流速の増加に伴い、マイクロポンプによる流速の増加量が減少する結果となった。また、定常状態の流速が1.00ml/sのときに最大5.91%の流速の増加量を示した。この結果より、定常状態の流速が遅い場合に高い流速の変化を得ることができると考えられる。また、Fig. 5は、各初期流速に対する定常状態の差を示す。これより、初期流速が変化しても、その差に変化は現れなかった。ここで、定常状態の初期流速がどの条件においても、標準偏差内であるため、本研究で提案しているマイクロポンプは定常状態の流速の影響を受けず進行波により一定の流量が液送されていると考えられる。よって、 $\mu$ TASやLab-on-a Chip用に小型化した際においても一定流量を液送可能であることが示唆された。またFig. 4より、電圧をマイナス側へオフセットした場合、最大

0.82%の流速変化を確認したため、オフセット電圧は流動性向上に有効であると考えられる。

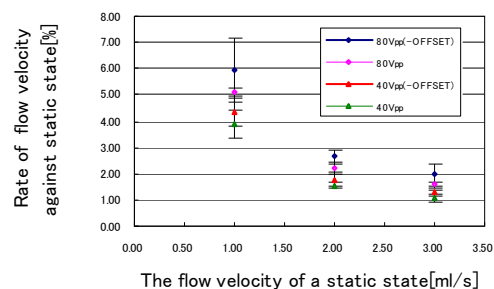


Fig. 4 The amount of change of the flow velocity.

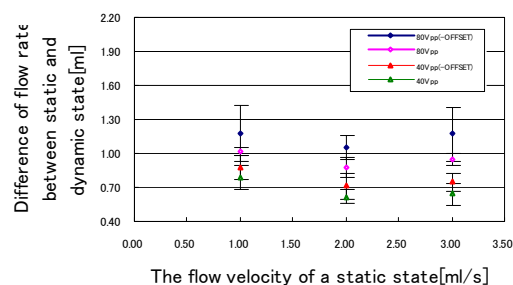


Fig. 5 Change of flow rate in each flow velocity.

##### (2) 小型化のための3次元PZT薄膜創製

本実験ではマイクロポンプの小型化を目的とし、そのアクチュエータ材料となるPZT薄膜をペロブスカイト結晶構造に成長させることを目的とする。本研究では、PbO添加量を36.1、42.1、47.1、51.2、54.8mol%、熱処理温度550、600、650、700℃と変化させてPZT薄膜を成膜した。ただしPbO添加量は、PZT粉末に対するPbO粉末のモル分率で表記した。得られた薄膜をXRDで分析し、ピークデータから結晶成長を比較検討した。結晶成長の評価手法には、XRDで得られたすべてのピーク強度の和を分母にとり、成長したPZTのピーク強度の和を分子にとった値を評価値として用いた。さらに評価値に対する因子の最適化手法には応答曲面法を採用した。応答曲面法は評価値と因子の近似関数を求め、最適化に使用する統計学的な解析手法である。本実験では最小2乗法により近似関数求めた。その解析結果の等高線図をFig. 6に示す。Fig. 6より、PZTを成長させるためのPbO添加量および熱処理温度の最適条件は51.8mol%および602℃であった。

つぎに前章で得られたPZTおよびPZT(111)結晶成長最適条件で、Au/Cu管材上にPZT薄膜を成膜した。なお本実験では、管材に(株)日

本特殊管製作所のAuクラッド管(直径 0.30mm, 内径 0.23 mm, 長さ 3.00mm)を使用した. 成膜されたPZT薄膜のXRD分析結果をFig. 7に示す. Fig. 7より, 管上に成膜したPZTは, PZT(111)の結晶成長を確認した.

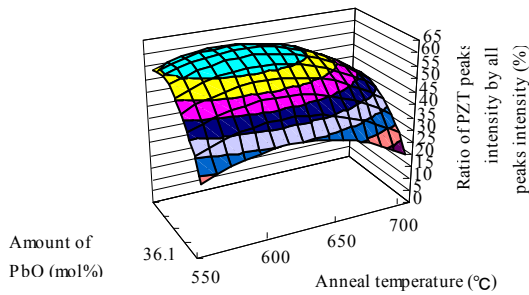


Fig. 6 PZT peaks intensity ratio by all peaks intensity as a function of amount of PbO and anneal temperature.

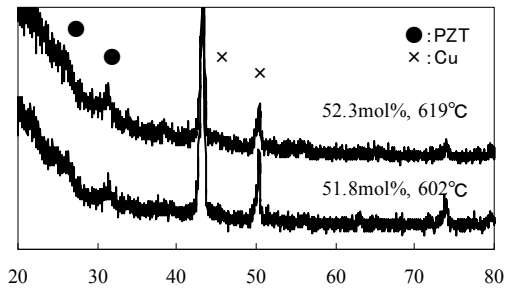


Fig. 7 XRD analysis of PZT deposited on Au/Cu pipe.

### (3) 小型化のためのセンシングシステムの開発

本研究では, マイクロポンプ内に搭載可能な小型測定システムの開発を目指し, 2 電極法による電流測定法を提案し, 過酸化水素を用いて測定システムの検証を行い, 電極反応モデルを用いて理論電流値の算出を行った. ここで本センシングシステムにおける電極反応は, 生成された過酸化水素の酸化作用によりアノード電極で余った電子が, カソード電極に移動することで, 電流が流れる. その電流を検出し, センシングの原理とする. ここで電極反応の速度式である, バドラー・ホルマー(下式)により, 理論電流値の算出が可能であることからその理論電流を算出する.

$$I = nFk_0 C_{Al}^{(1-\alpha)} C_{Pt}^{\alpha} \left[ A_{Al} \exp \left\{ \frac{\alpha n F}{RT} \eta \right\} - A_{Pt} \exp \left\{ -\frac{(1-\alpha) n F}{RT} \eta \right\} \right]$$

(I: Current, F: Faraday constant, R: Gas constant, T: Absolute temperature, C: Concentration)  
 (n: Electron number,  $\alpha$ : Transfer coefficient,  $\eta$ : Overvoltage,  $k_0$ : Standard rate constant)

しかし, これらの因子の中で, 移動係数  $\alpha$ , 標準速度定数  $k_0$  については電極系により各値

が異なり, 本システムで用いた電極であるAlおよびPtを用いた場合の値については報告されていない. そこで, まず, この2因子の値について検討を行った. 電極にイオン化傾向の異なる物質を用いた結果, 濃度 0~5[mmol/l]範囲において過酸化水素濃度の増加に伴い電流値が直線的に増加したことから, 2 電極法による測定が可能であることが分かった. また, 過酸化水素濃度 0~5[mmol/l]の範囲において,  $\alpha = 0.40$ ,  $k_0 = 8.07 \times 10^{-35}$ [cm/s]を用いることで, 理論電流値の算出が可能であり, 算出結果が測定値と同等の関係を示すことから, 理論式を用いた過酸化水素濃度の算出が可能であることが明らかとなった.

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① 植谷和義, スパッタリング法による極細管創製手法と医療への応用, コンバーテック, Vol. 36, No. 12, Page131-135, 2008年, 無し
- ② 植谷和義, 解説「リング型圧電バルブレスポンプの開発」, 油空圧技術, Vol. 47, No. 12, Page54-60, 2008年, 無し
- ③ 植谷和義, 特集「圧電素子とパイプを組み合わせたバルブレス流体制御」, バルブ技報No60, P. 33-37, 2008年, 無し

[学会発表] (計 20 件)

- ① Kazuyoshi Tsuchiya, Akifumi Morishima, Atsushi Takamata, Yasutomo Uetsuji and Eiji Nakamachi, Development of valve-less tube type micropump with PZT actuator, SPIE' s International Symposium on Smart Materials, Nano-and Micro-Smart Systems in Melbourne, 2008
- ② Kazuyoshi Tsuchiya, Keisuke Isobata, Miho Sato, Yasutomo Uetsuji, Eiji Nakamachi, Kagemasa Kajiwara and Minoru Kimura, Design of painless microneedle for blood extraction system SPIE' s International Symposium on Biomedical Applications of Micro-and Nanoengineering III in Canberra, 2007

[その他]

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

植谷 和義 (TUCHIYA KAZUYOSHI)

東海大学・工学部・准教授

研究者番号: 50399086