

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02090

研究課題名(和文)リアル・バーチャル連成MEMSレゾネーターによる細胞力学特性計測

研究課題名(英文) Measurement of mechanical properties of cells by real and virtual coupled resonators I

研究代表者

藪野 浩司 (Yabuno, Hiroshi)

筑波大学・システム情報系・教授

研究者番号：60241791

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,000,000円

研究成果の概要(和文)：微小物体の弾性力の計測を超高感度で行うため、バーチャルレゾネーター方式を提案し、実際に微小剛性計測を行い、その有効性を確かめた。レゾネータ(振動子)を測定対象に接触させて、その剛性を計測する。このレゾネーターと同種のレゾネーターを弱く連成させると、感度が向上することが知られている。このようなレゾネーターを実現するために、バーチャル方式(実際のレゾネーターを用いるのではなく、コンピューター内でそれを構築する方法)を提案し、弾性力を模擬できる原子間力を計測して、その有効性を確かめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、微小な弾性力の計測法が構築された。弾性力とは物体の硬さを意味する物理量である。とくに生体試料の硬さを調べることは、がん細胞などを識別したり、iPS細胞の優劣の識別など、医学的な分野への貢献度が高く、新しい生体工学の発展に大きく寄与するものと考えられる。すなわち、これまで化学的に行われてきた細胞の識別が、物理的に行われ、計測試料に影響を与えずにそれが可能になる。さらに、弾性力は質量と並ぶ基本的な物理量であり、微小弾性力計測の方法を確立したことは、物理学全般にわたり、これまで不可能であった、物性の特徴づけに新たな展開を生み出すことになる。

研究成果の概要(英文)：In order to measure the elastic force of a micro object with ultra-high sensitivity, we proposed a virtual resonator method, actually measured the microstiffness, and confirmed its effectiveness. A resonator is brought into contact with the measurement target and its rigidity is measured. It is known that weakly coupled resonators of the same kind as this resonator improve sensitivity. In order to realize such a resonator, we proposed a virtual method (a method of constructing it in a computer rather than using an actual resonator), measured the atomic force that can simulate the elastic force, and confirmed its effectiveness.

研究分野：機械力学・計測制御

キーワード：レゾネータ 弾性計測 共振 自励振動 モード局在化 弱連成

1. 研究開始当初の背景

近年、細胞の力学特性(弾性率など)は、細胞診断のマーカーとして利用されるなど、細胞固有の機能・性質を定量的に特徴づける上で、重要な物理量であることが、多くの研究から明らかになってきた(例えば、S.O. Kim, et al., Mechanical properties of paraformaldehyde treated individual cells investigated by atomic force microscopy and scanning ion conductance microscopy. Nano Convergence 4, 5 (2017))。すなわち、細胞の高感度力学計測技術の確立は、現状で広く行われている化学的手法を用いた細胞診断が細胞の大きな変質を伴う欠点を克服し、細胞を変質させることなく細胞診断を可能にする。たとえば、診断後体内に入れ戻す必要があるiPS細胞などの診断などに利用できることから、細胞診断法に大きな変革・転換をもたらすことが期待される。しかし現状の力学特性の計測原理は、1986年に発明された原子間力顕微鏡(AFM)の計測原理(単一レゾネーターを用いたFM法)を踏襲したもので、細胞の高感度な力学特性計測には対応できない。

2. 研究の目的

本研究では、力学特性計測における飛躍的な精度の向上を実現し(生理液中においてフェムト~ピコNオーダーの検出荷重下で線形および非線形弾性率の計測を可能にし)細胞診断にも利用可能な力学特性計測システムを実用化する。細胞の機能と力学特性との関係の定量的理解を目指した、これまでにない新たな計測方法を明らかにし、細胞診断技術をはじめ、細胞物性評価の新たな方向性を生み出す基盤センシング技術を確立する。

3. 研究の方法

従来のレゾネーターを用いた弾性計測の方法は、試料にレゾネーターを接触させて、レゾネーターの固有振動数の変化から、試料の弾性計測を行うものである。その計測感度を大幅に上げるため、複数のレゾネーターを弱連成させて、レゾネーターのモード変化から弾性を計測するのが本研究での提案手法である。この際、連成を弱くすることと同じ特性のレゾネーターを用意する必要がある。機械加工精度が有限であることから、この要求を満たすことは厳密には不可能であるが、機械加工に頼らず、他の方法でより要求仕様に近い計測システムを構築することが必要である。そのために本研究では以下の3つの方法を提案した。

(1) 試料に接触させるリアルカンチレバーと同じ物理特性を有するマクロカンチレバーをオーバーハング構造により弱連成させて弱連成レゾネーターを製作する。

(2) 試料に接触させるリアルカンチレバーと同じ物理特性を持つカンチレバーをコンピューター内に製作することを考える。しかしながらリアルカンチレバーがマイクロスケールになり、固有周波数が高くなった場合に計算速度が追い付かない。そこで、アナログ回路でリアルカンチレバーと同一のレゾネーターと弱連成系を実現する方法を次に提案する。

(3) アナログ回路方式を採用しつつパラメーターの調整を容易にして、より要求仕様に近づけるため、FPGA(Flexible Programmable Gate Array)を用いて、バーチャルレゾネーターとバーチャル弱連成を実現する。

上記の方法で作成したそれぞれのリアル・バーチャル連成レゾネーターを使って、実験により以下のようにしてその有効性を確かめる。

(4) 上記(1)に関しては、試料との接触の代わりに磁石を近づけることにより、レゾネーターの剛性を変化させ、その変化を上記手法によって計測する。上記(2)に関しては、計測の簡易化のため、弾性計測と等価な質量計測により、提案手法の有効性を実験的に検討する。さらに上記(3)に関しては、実際の物質分子の微小弾性計測を目指して、マイクロカンチレバーを使って、原子間力の変化を計測する。

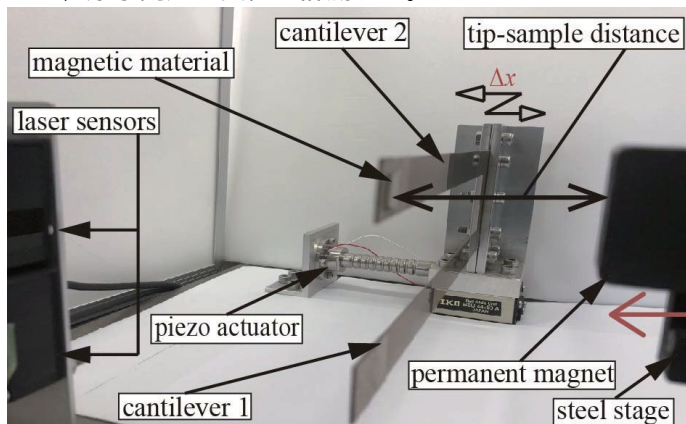


図1 マクロカンチレバーを用いた実験装置

4. 研究成果

(1) 弱連成マクロカンチレバーを用いた弾性計測結果

3.(1)の方法により、弾性計測を行う。図1は実験装置を示す。上方の梁に磁石を作用させることによって弾性を変化させて、二つのカンチレバーの振幅比からモード変化を計測し、磁気力の強さの違いによるその弾性変化を計測した。計測結果を図2に示す。

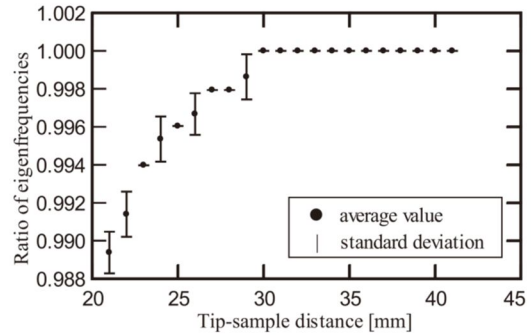
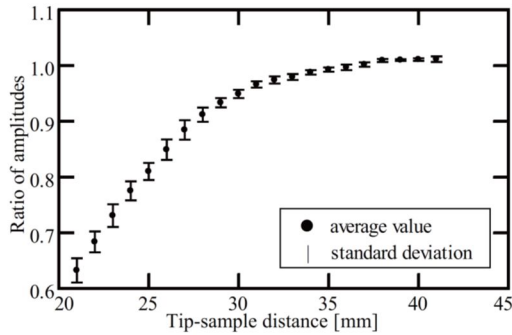


図2 磁石間距離とモード変化の関係 図3 磁石間距離と周波数変化の関係
 ギャップが 40 mm から 20 mm へ減少すると振幅比が 1 から 0.8 まで大きく減少している。従来法（振動数変化）に関する結果を図3に示す。この図からわかるように、ギャップが 40 mm から 20 mm へ減少するとき、振動数が 1.2% しか変化しておらず、提案法の高感度特性が明らかにされた。本実験はマクロカンチレバーを2つ使用しており、より精度・感度を上げるためには、連成をより弱くし、二つのカンチレバーの物理特性をさらに近づける必要がある。そこで実験2では実際の分子の弾性計測に向けて、カンチレバーをマイクロスケールにする。そこで、上記3.(2)で示したバーチャル方式を採用する。

(2) 弱連成マクロカンチレバーを用いたナノグラムオーダーの質量計測結果(アナログ回路を用いたバーチャル弱連成およびバーチャルカンチレバーを用いた方法)

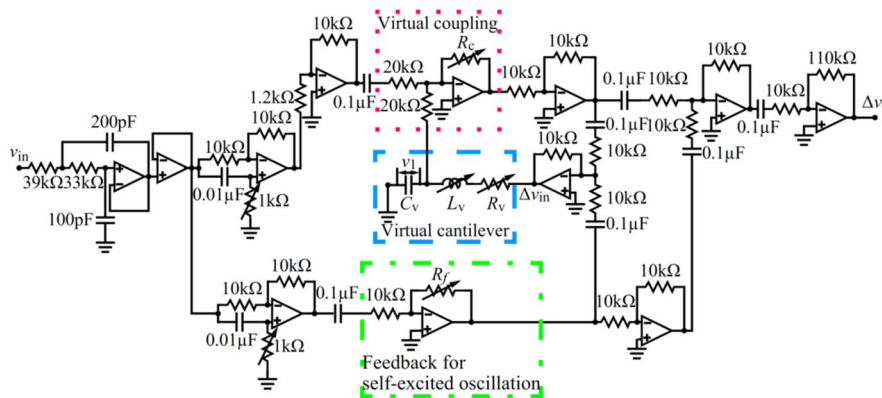


図4に示すような回路によってバーチャルカンチレバーとバーチャル連成を実現した。この回路は基本的にはRLC回路による振動系を基本にしたものであり、

図4 バーチャルカンチレバーを実現するアナログ回路
 リアルカンチレバーと同じダイナミクスを模擬するものである。また、リアルカンチレバーとして、図5に示すような長さ 450 μm のマイクロカンチレバーを用いる。図6は、実験結果であり、横軸が質量、縦軸がモードシフト及び周波数シフトを表している。図中赤い○が質量変化によるモードシフト、青い□が質量変化による従来法の周波数シフトを示している。同図から 50 ng の質量計測において従来法に比べて約 10 倍以上の感度で計測できていることがわかる。

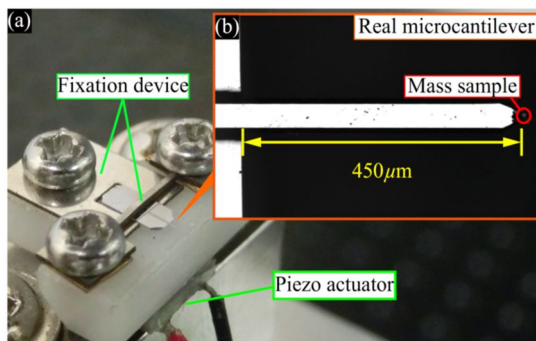


図5 マイクロカンチレバー

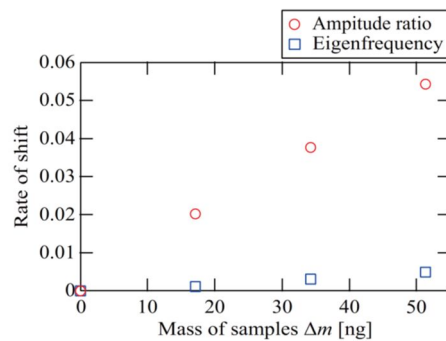


図6 質量とモード変化・振動数変化の関係

(3) 弱連成マクロカンチレバーを用いた原子間力に起因した弾性計測結果(FPGAを用いたバーチャル弱連成・バーチャルレゾネーターを用いた方法)

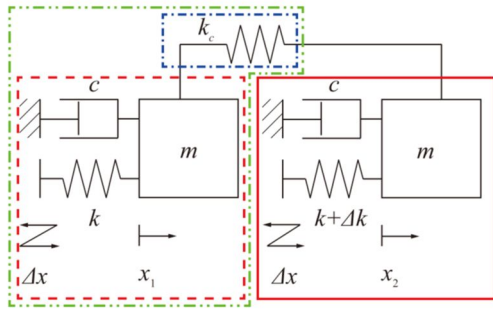


図7 連成カンチレバーの解析モデル

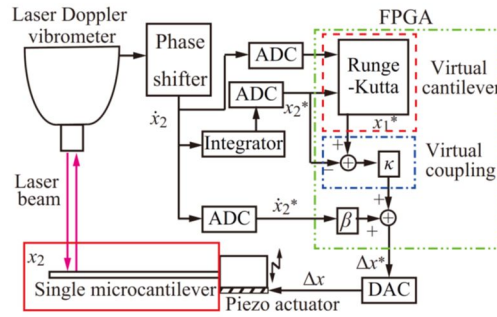


図8 図7に対応する実験システム

図7は連成カンチレバーのモデル図である。赤の実線で囲まれた部分がリアルカンチレバーであり、原子間力を受ける部分である。赤の破線はバーチャルカンチレバー、青の一点鎖線がバーチャルカップリングである。黄緑の2点鎖線で囲まれている部分がFPGA内部の計算で実現されるバーチャル部分である。ここではリアルタイムでバーチャルレゾネーターの振動とバーチャルカップリングの連成効果が計算される。図8は、これに対応する本研究で構築した実験システムである（赤の実線、赤の破線、青の一点鎖線、黄緑の2点鎖線は図7のそれらに対応する）。赤の実線は長さ450 μm の図9に示すリアルカンチレバーを表している（先端には高さ12.5 μm 、直径10nmの探針が付いており、この先端の分子と対向する物質表面の分子との原子間力によりリアルカンチレバーの剛性変化を作り出す。この変化は原子間距離に依存する）。リアルカンチレバーの振動速度をレーザードップラー振動系で計測し、そのデータをリアルタイムでA/D変換器を通してFPGAに送り、FPGAで上記のリアルタイム計算を行う。この結果を図10に示す。横軸は連成剛性、縦軸は振幅比で、原子間力が働かない場合の振幅比を1としたときの振幅比を示している。

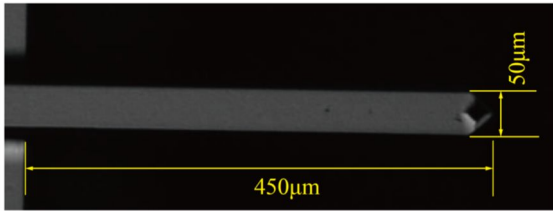


図9 リアルカンチレバー

実験結果は理論と一致する。その一方、提案する振幅変化法の方が振動数変化を用いた手法に比べて高感度であるものの、理論的に予測されるほどの感度は得られておらず、この点は今後の課題である。

図11はこれに対して縦軸を従来法の振動数変化に取ったもので、同じく原子間力が働かない場合の振動数を1としたときの振動数比を示している。図10の \times は、カンチレバーを物体に近づけて、振幅比が変化する原子間距離での振幅比変化を表している。図11の \times は同じ距離での振動数の変化を表している。連成効果がより低いほど感度が高くなっており、

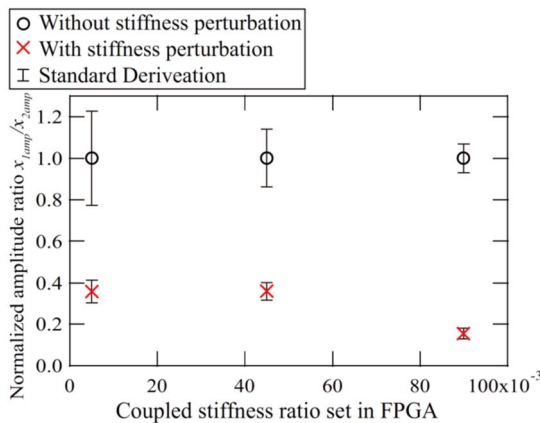


図10 原子間力によるモード変化

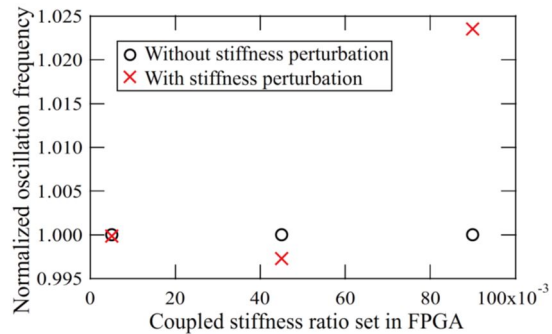


図11 原子間力による振動数変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Urasaki Shinpachiro, Yabuno Hiroshi	4. 巻 103
2. 論文標題 Identification method for backbone curve of cantilever beam using van der Pol-type self-excited oscillation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nonlinear Dynamics	6. 最初と最後の頁 3429 ~ 3442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11071-020-05945-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yang Jiahao, Yabuno Hiroshi, Yanagisawa Naoki, Yamamoto Yasuyuki, Matsumoto Sohei	4. 巻 102
2. 論文標題 Measurement of added mass for an object oscillating in viscous fluids using nonlinear self-excited oscillations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nonlinear Dynamics	6. 最初と最後の頁 1987 ~ 1996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11071-020-06087-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Lin, Y, Yabuno, H., Liu, X, Yamamoto, Y., and Matsumoto, S.	4. 巻 115
2. 論文標題 Highly sensitive AFM using self-excited weakly coupled cantilevers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Physics Letters	6. 最初と最後の頁 133105の1-5頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5115836	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kasai, Y., Yabuno. H., Yamamoto, Y., and Matsumoto, S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Ultra-Sensitive Minute Mass Sensing Using a Microcantilever Virtually Coupled with a Virtual Cantilever	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 1823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s20071823	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Eisuke Higuchi, Hiroshi Yabuno and Kiyotaka Yamashita
2. 発表標題 Destabilized Mode in the Fluid Conveying Pipe Depending on the Bending Stiffness
3. 学会等名 The ASME 2021 Virtual International Design Engineering Technical Conferences & Computers and Information in Engineering Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhou Keyu, Yabuno Hiroshi
2. 発表標題 Nonlinear Viscometer Based on a Cantilever Self- Excited in Rayleigh-Type Oscillation
3. 学会等名 The ASME 2021 Virtual International Design Engineering Technical Conferences & Computers and Information in Engineering Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yubo Lin, Hiroshi Yabuno, Xuan Liu, Yasuyuki Yamamoto, and Sohei Matsumoto
2. 発表標題 : Experimental Validity of Highly Sensitive Atomic Force Microscope (AFM)
3. 学会等名 Dynamical Systems Theory and Applications (DSTA 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Kasai, H. Yabuno, T. Ishine, Y. Yamamoto, & S. Matsumoto
2. 発表標題 , "Ultrasensitive mass sensing using a single cantilever coupled with a computational cantilever
3. 学会等名 Dynamical Systems Theory and Applications (DSTA 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究 分担者	山本 泰之 (yamamoto yasuyuki) (00398637)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・計量標準総合センター・主任研究員 (82626)	
研究 分担者	松本 壮平 (matsumoto sohei) (70358050)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・製造領域・副研究部門長 (82626)	

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