

## 機械学習によるナノ粒子流の制御と一分子識別技術への応用

Dynamical flow control of nanoparticles by machine learning and its application to single molecule identification technologies

課題番号：18H05242

川野 聡恭 (KAWANO, SATOYUKI)

大阪大学・基礎工学研究科・教授



### 研究の概要（4行以内）

Nanofluidicsによる一分子識別の学理構築とデバイス創製を目指し、従来の流体力学体系に「熱揺動と大偏差原理」「電気泳動、熱泳動および光圧」「機械学習による最適設計と制御」に関する知識と技術を融合する。ナノ粒子流の *in situ* 電流計測、動的解析および機械学習を高速・高精度化し、分子流体力学およびAIの援用によるゲノム医療の基盤技術創成に資する。

研究分野：流体力学

キーワード：分子流体力学、Nanofluidics、ナノ粒子流、一分子計測、機械学習

### 1. 研究開始当初の背景

ゲーティングナノポア（微小孔の側壁面に對電極を設置した狭小流路）を用いた分子識別における技術障壁の核心は熱流体力学の問題に帰着される。ポアへの分子誘導、ポア通過時の分子揺動、電気計測速度と分子流動速度との整合、レア/再現的確率事象の発現が大きな課題とされ、これらの克服と利導に向けた研究開発が世界中で活発化している。

### 2. 研究の目的

これまで培った荷電微粒子の流動制御、MEMS加工、数値解析技術に、ナノ電極より得られる時空間電流信号のビッグデータ解析や機械学習を融合して、*Moelectro-Fluid Sciences & Informatics* なる新融合学術の創成を目指す。これにより、花粉アレルギーやウイルス検出、さらには、DNAシーケンシングの高速AI解析への道筋を付ける。

### 3. 研究の方法

Theme 1として、揺動散逸定理の前提を超える拡張型力学量を定義し、レア/再現的確率事象の評価と制御法を大偏差原理に基づき構築する。Theme 2では、粒子Fluxと等価なイオン電流と量子力学効果であるトンネル電流計測を高速化し、広域/局所イオン濃度場の同時流動計測技術に挑戦する。Theme 3では、光圧と熱泳動力を駆動源とした選択的な分子操作技術を確立する。また、研究期間を通して、3テーマの融合を加速し、一分子識別に関する新学術創成とナノポアDNAシーケンサーの創製・実証試験を目指す。

### 4. これまでの成果

・ レーザー誘起熱泳動によるナノ粒子濃縮  
集光レーザー誘起マイクロ熱泳動によって発生した収縮流路入口近傍のナノ・マイクロ粒子流動について可視化計測実験を系統的に行った。収縮流路はナノポア検査部を模しており、その入口付近では、熱泳動力と流体抵抗の拮抗により、粒子分布のリング状パターン、すなわち、粒子の高濃度領域が形成される。本システムの応用によって、粒子を選択的に移動させ、粒子数密度の増加によるセンシング性能を向上させることが可能である。また、レーザー誘起熱泳動の非接触性と低侵襲性により、ナノポアセンサーの大幅な性能向上が期待される。本技術によるナノ粒子の濃縮度は10分で約100倍にも達し、一粒子識別の高収率化に大きく貢献できる。

・ 光渦によるナノ粒子の公転運動制御とダブルスリット流路での反復的イオン電流計測  
*Laguerre-Gaussian* ビームの光渦（レーザーによる高周波電磁場で、軌道角運動量を持つ光として知られる）によって生ずる誘電体ナノ・マイクロ粒子の公転運動を実験的および理論的に解明した。その結果、誘電体ナノ粒子流における安定挙動の本質的要因は、ナノ粒子間の流体力学的相互作用とスリット状 *Microfluidic* デバイスによる特殊電磁場への閉じ込め効果であることが定量的に示された。さらに、軌道内の粒子数が増大すると、流体力学的な粒子間相互作用が公転運動を加速し、ナノスケールで顕著となる熱揺動を

克服できることが初めて示された。可視化観察技術、シミュレーション、流体理論を駆使して、粒子の拡散係数、光圧場、流体力学的粒子間相互作用等に対する熱揺動の寄与を定量化するとともに、光マニピュレーション技術における流体力学の重要性を明示した。さらに、直径 150 nm の金ナノ粒子が光渦により公転運動し、ダブルナノスリットを連続的に通過するときの反復的なイオン電流計測に成功した。1 秒間に 19 回のシグナル検出が可能で、これは、当研究室の先行研究に比べて、約 1900 倍の粒子検出性能を達成できたことに相当する。このような時系列ビッグデータの取得により、大偏差原理による特徴量抽出と機械学習の統合研究が加速される。

#### ・微小ガラス電極による溶媒の局所的な電場、導電率および pH の高速・高精度計測

Micro-/Nanofluidic デバイスにおける狭小流路での局所電場の測定技術は、複雑な動電現象に起因するため、未だ確立されておらず、本研究においても大きな障壁となっていた。ここでは、直径 1  $\mu\text{m}$  の先端を持つ微小ガラス電極を使用して、局所電場の高精度測定に成功した。微小ガラス電極で液体をスキャンすることで、電位差を電極先端径の空間分解能で計測することもでき、その結果、サンプル溶液における導電率の定量的評価が可能になった。さらに、異なる濃度の緩衝液で満たされた 2 つのガラス毛細管を組み合わせ、プロトンの伝導方向を整流するイオンダイオードを構築し、局所 pH 測定の可能性も実証した。定電流条件下では、pH 値が 1.68 から 9.18 の範囲において、平衡条件下でのガラス電極のプロトン選択性に依存する従来の方法よりも迅速かつ安定して決定できることが明らかになった。本システムは、イオン溶媒中で数 10 pA の精度と 100 kHz のサンプリングレートを有することも確認できた。

#### ・先導的な Nanofluidic デバイスの創製に向けた独創的流動制御技術の開発

集光レーザーで捕捉されたナノ粒子が集積化と集団脱離を繰り返す再現的確率流動に関し、独自開発のプログラムによるコンピュータシミュレーションを行った。ナノ粒子への光圧による拘束力と流体抵抗による駆動力が拮抗する場合に、熱揺動の効果で本現象が発現することを確認した。一方、イオン交換膜越しに陽イオン過剰な極性溶媒を生成し、安定な Electrohydrodynamics 流れを実現するプロトコルを確立した。2 V の低電圧で平均流速 50  $\mu\text{m/s}$  の流動を生成可能である。従来法では溶媒を帯電させるために 10 kV 程度の印加電圧が必要であり、エネルギー効率としては約 5000 倍を達成したことになる。これらは、検体のナノポア検査部への流入制御に応用できる重要な独創的技術である。

#### 5. 今後の計画

Nanofluidic デバイス創製と微小電流計測に長足の進展があり、当初の予想を超えて、直径 150 nm のナノ粒子に対し、暗視野観察とイオン電流計測の同時実行に成功した。信号の同期加算処理が可能になり、揺らぎの本質を利導したノイズ低減の Key Technology を得た。代表径数 nm の検体 (DNA を蛍光粒子で曳航する形での計測から始める) におけるトンネル電流計測と AI 識別は前人未踏の難題であるが、当初計画通り、多電極化ナノデバイス創製と大偏差原理を援用した機械学習により達成を目指す。光圧、ナノ振動子、陽イオン誘起流れおよび負の熱泳動に関する学術知の融合が Breakthrough の鍵となる。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

・ K. Doi, N. Asano, S. Kawano, Development of glass micro-electrodes for local electric field, electrical conductivity, and pH measurements, **Sci. Rep.** 10 (2020), 4110 1–12.

・ T. Tsuji, R. Nakatsuka, K. Nakajima, K. Doi, S. Kawano, Effect of hydrodynamic inter-particle interaction on the orbital motion of dielectric nanoparticles driven by an optical vortex, **Nanoscale**, in press.

・ T. Tsuji, Y. Matsumoto, S. Kawano, Flow with nanoparticle clustering controlled by optical forces in quartz glass nanoslits, **Microfluid. Nanofluid.** 23 (2019), 126 1–11.

・ K. Setoura, T. Tsuji, S. Ito, S. Kawano, H. Miyasaka, Opto-thermophoretic separation and trapping of plasmonic nanoparticles, **Nanoscale** 11 (2019), 21093–21102.

・ T. Tsuji, Y. Matsumoto, R. Kugimiya, K. Doi, S. Kawano, Separation of nano- and microparticle flows using thermophoresis in branched microfluidic channels, **Micromachines** 10 (2019), 321 1–16.

・ R. Nagura, T. Tsujimura, T. Tsuji, K. Doi, S. Kawano, Coarse-grained particle dynamics along helical orbit by an optical vortex irradiated in photocurable resins, **OSA Continuum** 2 (2019), 400–415.

・ T. Tsuji, Y. Sasai, S. Kawano, Thermophoretic manipulation of micro- and nanoparticle flow through a sudden contraction in a microchannel with near-infrared laser irradiation, **Phys. Rev. Appl.** 10 (2018), 044005 1–18.

・ 名倉諒, 若手優秀講演表彰, 日本機械学会 2018 年度年次大会 (2018).

・ 二戸郁賀, 若手優秀講演フェロー賞, 日本機械学会 2018 年度年次大会 (2018).

#### 7. ホームページ等

<https://bnf.me.es.osaka-u.ac.jp/>