

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02113

研究課題名(和文) 生体へのフレキシブル情報埋込及びトレーシング技術の研究

研究課題名(英文) Research on embedding information into flexible biological tissue and its tracing technology

研究代表者

山西 陽子 (YAMANISHI, YOKO)

九州大学・工学研究院・教授

研究者番号：50384029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は柔軟性を有する3次元構造体への電気回路作成の達成と、その機能運用(生体へのマーキング・トレーシング技術)を目標としており、磁性タグを打ち込むための気泡噴出部構造の試作や、気泡噴出部である誘電体先端部構造の最適化、エッチングとデポジションの可視化と定量化、幅広い柔軟材料への侵襲性評価などを行った。仮想電極を瞬間的に発生させる誘電体設計の最適化と機能性界面を生じる気泡と電界集中の関係性を明らかにした。水分含有率(インピーダンス)の異なる生体試料へ幅広いサイズや3D形状に対応するための情報埋込を行い、光学磁気センサーによるセンシング能力を評価することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

3次元造形技術の発展に伴い、多様な材質、形状の物体を短時間かつ簡易に作製することが可能となった現在において、柔軟性を有する3次元造形物に高解像度かつロバストな電気回路を付与することは産業発展に大きく貢献できる技術と成り得る。一方、従来プラスチック等の非導電性物質への回路形成に使用される無電解めっき法は、事前処理やめっき浴の調整が困難である。事前基板処理・洗浄が不要であり、廃液がほとんど発生せず、金属・ポリマー・生体等、幅広い材質へ配線を行うことのできる本技術はその背景にあるメカニズムや制御性も含めて学術的意義が大変大きい研究である。

研究成果の概要(英文)：This research aimed to achieve the creation of electrical circuits in flexible 3D structures and their functional operation (marking and tracing technology for living organisms). Visualization and quantification of position, and evaluation of invasiveness on a wide range of flexible materials. Optimization of dielectric design for instantaneous generation of virtual electrodes and the relationship between bubbles that produce functional interfaces and electric field concentration were clarified. Information embedding for a wide range of sizes and 3D shapes in biological samples with different water content (impedance) was successfully performed to evaluate the sensing capability of the optical magnetic sensor.

研究分野：マイクロナノ工学

キーワード：電界誘起気泡 プラズマ放電 圧潰 キャピテーション 気液界面 タグ トレーシング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、遺伝子工学分野の発展に伴い、ゲノム編集に使用される生体のサンプル数は増加しており、これらの生体材料を個体識別することが求められている。ゲノム編集において、特に、アフリカツメガエル（体長 5~10 cm 程度）が適用されることが多く、低コストかつ、水環境下でのハイスループットな小型水棲生物の個体識別が必要とされている。

原始的な個体識別方法としてマーキング法があり、人の手によって個体一つ一つに識別のための処理を施すため、低効率である。また生体分野に限らず、現在普及している識別技術として代表的なものに QR(Quick Response)コードなどの二次元シンボルを用いた識別方法や RFID(Radio Frequency Identification)、バイオメトリクス技術などがある。QR コードは、水中ではスキャナーで読みとった画像の解像度が下がるため識別が困難になってくる。RFID タグは送信機とタグとの間で電磁波を介して通信を行っているが、水環境では電磁波が吸収され減衰してしまうため通信可能な距離が短くなるという難点がある。また、高コストな電子部品で構成されているため、長期間水環境下に存在する場合、故障に繋がりがかねない。バイオメトリクス技術は生体情報を読み取るために高精度なセンサーが必要になることが多く、装置が大型・高価になることが多い。これら従来の識別技術の欠点より、小型水棲生物の個体識別は困難となっている。

2. 研究の目的

本研究室では、水の透磁率が空気中と遜色なく、磁束密度が水環境に影響されにくい点に着目し、比較的安価な磁性体を用いた個体識別手法の確立を目指している。主に、磁性タグを作製し、生体内に埋め込む手法(磁性タグ埋め込み型)と磁性ナノ粒子を生体表面に物理的に埋め込む手法(磁性タグ直描型)の2種類について磁気光学センサーによる検討を行ってきた。磁性タグ埋め込み型に関しては、事前にタグの作製が必要であり非効率である。またタグの生体皮下導入に伴い、アフリカツメガエル（皮膚厚さ 600 μm ）において、FEM 解析によるセンシング距離の限界が 460 μm という結果があり、個体識別は現時点で不可能となっている。磁気タグ直描型に関しては使用する金属ナノ粒子懸濁液が高価であり、実用化に適していない。

本研究では先行研究の問題点を解決するために、電界誘起気泡メスの酸化還元能力を利用した小型水棲生物の個体識別手法確立を目指した。この手法は、使い捨て材料として金属イオン溶液とデバイス本体を用いるため低コストであり、生体表面に直描するため、事前のタグ作製、皮下導入、センシング距離などを考慮する必要がないという利点がある。

3. 研究の方法

本研究では、100 V 以上の直流パルス電圧を印加することで電界誘起気泡を生成・射出する電界誘起気泡メスと呼ばれるデバイスの作製を行っている。射出された電界誘起気泡は、圧壊時にマイクロジェットを発生させ、対象を穿孔することができる。また、電界誘起気泡はプラズマとともに生じ、酸化還元能力を有している。デバイス構造の概要を図 1 に示す。本研究では内部電極（タングステン線）を誘電体（ガラス管）に挿入したデバイスを使用している。デバイス先端部に関して、図 1 (a) に示す内部電極と誘電体の先端を一致させたデバイスや図 1 (b) に示す空隙部を設けてバーナーで狭窄させたデバイスを使用した。

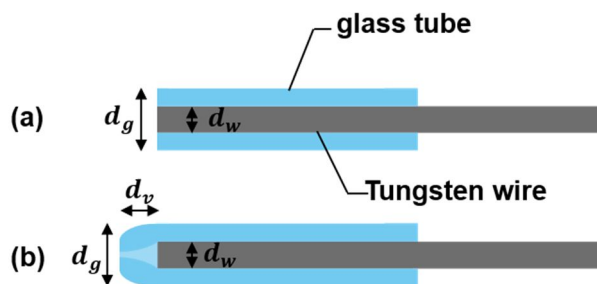


図. 1 Electrically induced microbubble device

電界誘起気泡メスを用いた金属イオン溶液中での磁性体直描コンセプトを図 2 に示す。このコンセプトは直流パルス電圧印加、気泡生成かつ酸化還元による磁性体析出、気泡の圧壊による対象の切削と磁性体の堆積の3工程になっている。電界誘起気泡中のプラズマにより水電子が分解され様々な反応活性種が発生し、その酸化還元能力で磁性体を析出させる。酸化還元反応どちらもおこなうので、磁性体である純金属や酸化した金属なども析出する。

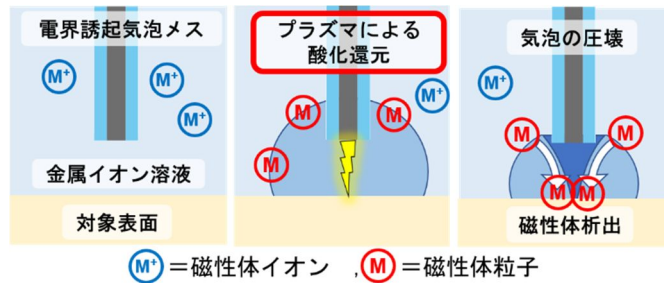


図. 2 Magnetic direct drawing concept by electrically induced microbubble device

小型水棲生物の個体識別コンセプトを図3に示す。生体表面に金属イオン溶液を滴下し、電界誘起気泡メスで情報量を持った磁性体による磁性体タグを直描する。この時、金属イオン溶液は電界誘起気泡メスで処置した際に磁性体を析出させることができるものを用いる。外部磁場を設置し磁性体タグに磁束密度を付与する。磁気光学センサーで着磁された磁性体タグをセンシングしてイメージ化する。

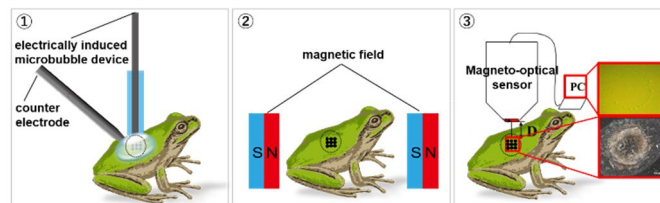


図. 3 Individual identification concept of small aquatic organisms

磁性体タグのパターンコンセプトを図4に示す。一定区画(正方形)内の磁性体の有無で1bitの情報を出出力する。個体識別システムとしてはゲージ内の500体のアフリカツメガエルを個体識別することを目標としているため、9bitすなわち512通りのナンバリングを可能とした。それぞれの識別コードに個体情報を登録・照合させるシステムを検討している。また、タグの方向を判別するために、方向決め区画を設けている。磁性体タグのサイズは磁性体単体のサイズと磁性体中心間距離で決定され、これらはタグの情報密度を決める要素となっている。タグサイズに関しては生体の侵襲性を低くするため、9 bit/mm²を目標値としている。

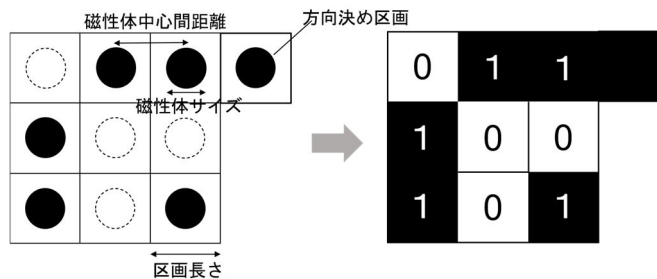


図. 4 Magnetic Tag Concept

4. 研究成果

4-(1). 結果と考察

ウェットな環境下でも使用可能な磁性体を用いて生体の個々の情報を長時間識別できる埋め込み型微細磁気タグを実現し、そのタグに適したセンサである磁気光学(MO)センサを用いたセンシング技術を構築するにあたり、電界誘起気泡メス(高速発射され指向性を有するマイクロ気泡の圧潰による穿孔)とその気泡界面上の還元作用による金属析出により対象に磁性体を凝着させる独自の技術についての詳細を図5に記載する。このエッチングとデポジションを同時に行うことができる新しいめっき法は、これまでの電解・無電解めっきとは性質のまったく異なるものであり、局所的に狙った箇所に限定的に金属を埋め込むことができる技術であり、埋め込む対象は金属・ガラスはもちろんのこと、従来技術では困難であったポリマー、生体など幅広いものへの埋込みが可能であることが直近の結果において判明しており、産業界へのブレークスルーが大きく期待できる技術である。これまでのめっき技術やスパッタ技術の長い歴史の中でエッチングとデポジションを同時に行い、制御をおこなった例はない。その解像度向上や制御性のた

めのメカニズムの根底にあるものは、非定常かつ高速な化学・物理現象であり大変興味深い現象が発生していると考えられ、その瞬間を捉えて計測し、制御することは学術研究としての価値がひじょうに高いものとなり得る。

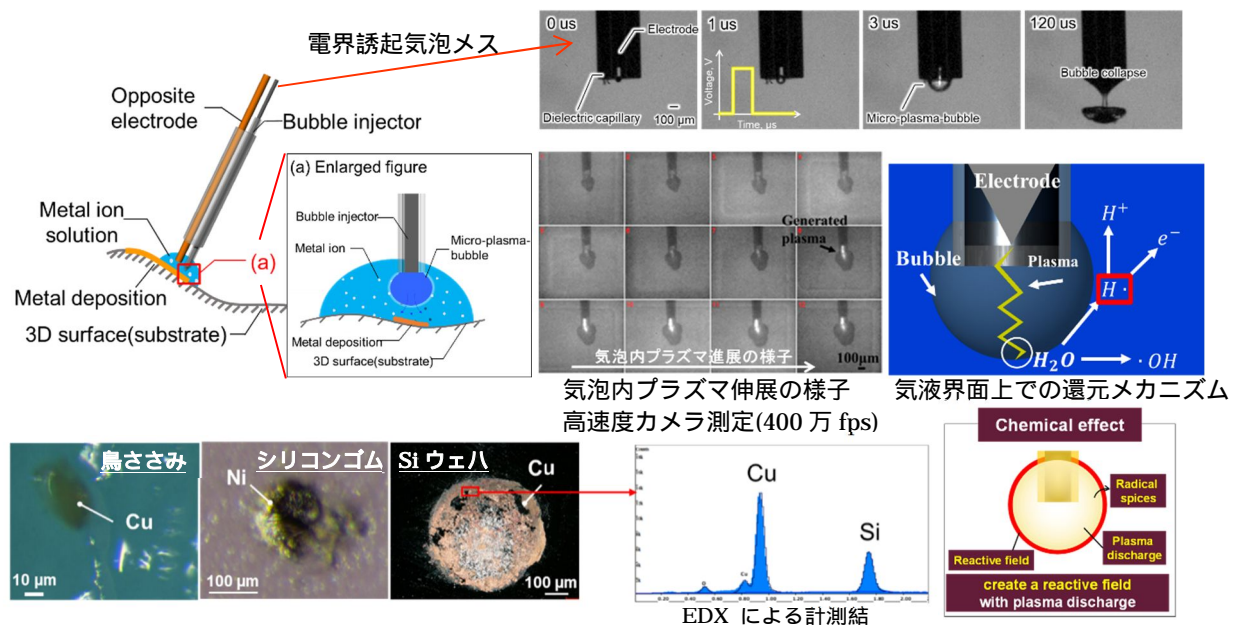


図. 5 Results of perforation of various targets by electric field-induced bubble scalpel and metal embedding in various targets

マイクロプラズマバブルは、電圧およびパルス幅の増加に伴い大きくなり、膨張収縮にかかる時間は増加する。つまり、投入されるエネルギーの増加に伴い、気泡の膨張収縮時間は増加する。したがって、膨張収縮までに印可されたパルス数によって決まる生成モードは、エネルギーとその周期によって決定されると考えられる。また、バブルインジェクターに投入された1パルス当たりのエネルギーEは式(1)によって示される。

$$E = IV_1 t_{\text{width}} = \frac{R_1}{(R_1 + R_2)^2} V^2 t_{\text{width}} \quad (1)$$

ここで、I は電流、V₁ はバブルインジェクターに印可された電圧、V は系全体に印可された電圧、t_{width} はパルス幅、R₁ は溶液を含むデバイス抵抗値、R₂ は溶液およびデバイスを除いた系全体の抵抗値である。溶液の抵抗値はバブルインジェクターのそれに比べて小さいため R₁ をバブルインジェクターの抵抗値とみなすと、マイクロプラズマバブル生成時の抵抗値を明らかにすることで上式を用いてエネルギーをパルス条件によって制御することが可能となる。次ページの図6に各種のパルス条件の詳細が記載されており、これにより非定常な液中放電下での安定性や制御性向上に繋がる知見を得ることができた。

4-(2). 結果とまとめ

3次元造形技術の発展に伴い、多様な材質、形状の物体を短時間かつ簡易に作製することが可能となった現在において、柔軟性を有する3次元造形物に高解像度かつロバストな電気回路を付与することは産業発展に大きく貢献できる技術と成り得る。一方、従来プラスチック等の非導電性物質への回路形成に使用される無電解めっき法は、事前処理やめっき浴の調整が困難である。本研究では、事前基板処理・洗浄が不要であり、廃液がほとんど発生せず、金属・ポリマー・生体等、幅広い材質へ電気配線を行うことのできる新たな技術の創生を目的として研究を行った。具体的には分解能の向上、生体組織等様々な柔軟性を有する3次元構造体への電気回路作成の達成と、その機能運用(生体へのマーキング・トレーシング技術)を目標としており、デバイス小型化などを目標として、具体的には磁性タグを打ち込むための気泡噴出部構造の試作や、気泡噴出部である誘電体先端部構造の最適化、エッチングとデポジションの可視化と定量化、幅広い柔軟材料への侵襲性評価などを行い数多くの知見を得ることができた。その知見に基づき様々な柔軟性を有する3次元構造体への電気回路作成のための小型な描画システムを構築した。さらに仮想電極を瞬間的に発生させる誘電体設計の最適化と機能性界面を生じる気泡と電界集中の関係性を明らかにした。幅広い材料へ対応するため、水分含有率(インピーダンス)の異なる生

体試料への配線，幅広いサイズや3D形状に対応するため，生体試料への情報埋込を行い，光学磁気センサーによるセンシング能力を評価することに成功した．

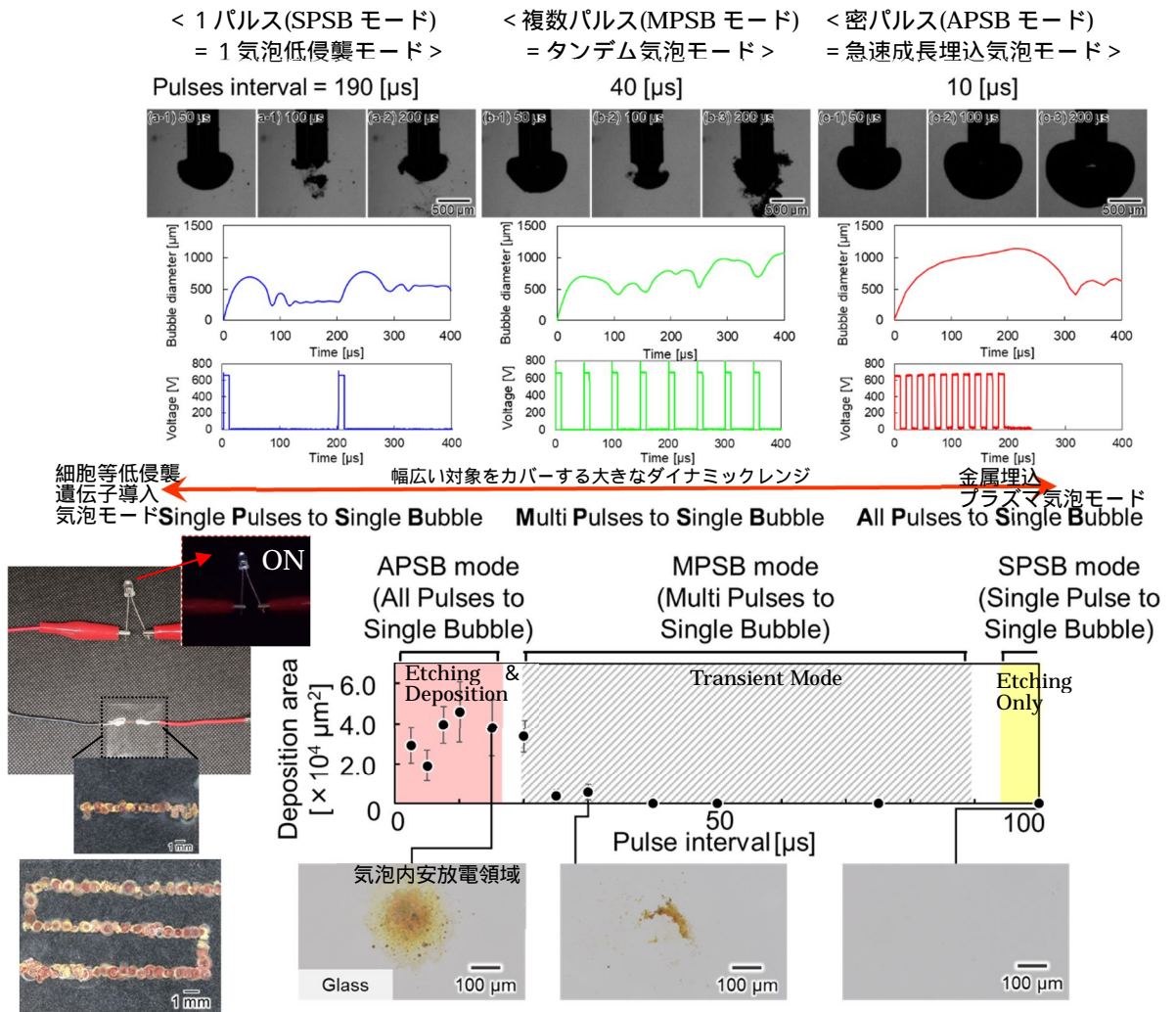


図 6 On electric field-induced bubble scalpels with a large dynamic range covering a wide range of target injections and control of stable discharge regions within the bubbles

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Beppu Kazusa, Izri Ziane, Sato Tasuku, Yamanishi Yoko, Sumino Yutaka, Maeda Yusuke T.	4. 巻 118
2. 論文標題 Edge current and pairing order transition in chiral bacterial vortices	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2107461118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2107461118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kohei Oguma, Tasuku Sato, Tomohiro Kawahara, Yoshikazu Haramoto, Yoko Yamanishi	4. 巻 19(15)
2. 論文標題 Identification of aquatic organisms using a magneto-optical element	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 3254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s19153254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Keita Ichikawa, Natsumi Basaki, Yu Yamashita and Yoko Yamanishi	4. 巻 10(6)
2. 論文標題 Plasma-Induced Bubble Microjet Metallization of Elastomer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 389
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/mi10060389	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 8件/うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Y. Yamashita, N. Basaki, S. Sakuma and Y. Yamanishi
2. 発表標題 ELECTRICAL PATTERNING SYSTEM UTILIZING ON-DEMAND MICRO-PLASMA-BUBBLES
3. 学会等名 Transducers 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yu Yamashita, Sakuma Shinya and Yoko Yamanishi
2. 発表標題 3D Electrical Patterning Utilizing Micro-plasma-bubbles
3. 学会等名 IEEE International Symposium on Micromechatronics and Human Science (MHS2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yu Yamashita, Sakuma Shinya and Yoko Yamanishi
2. 発表標題 Simultaneous Synthesis and Deposition by Utilizing Micro-plasma-bubbles
3. 学会等名 The Material Research Meeting 2021 (MRM2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 優, 佐久間 臣耶, 山西 陽子
2. 発表標題 マイクロプラズマバブルを用いた非導電性基板へのダイレクト配線
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第43回研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島内孝輔, 鳥取直友, 佐久間臣耶, 山西陽子
2. 発表標題 電界誘起気泡メスの酸化還元力を用いた磁性体直描による小型水棲生物の個体識別の研究
3. 学会等名 ロボティクス・メカトロニクス 講演会 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下優, 佐久間臣耶, 山西陽子
2. 発表標題 マイクロプラズマバブルを用いた安定な微細配線技術の構築
3. 学会等名 第12回マイクロ・ナノ工学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山西陽子
2. 発表標題 針なし気泡注射器とプラズマ誘起気泡の機能創発
3. 学会等名 日本ばね学会復元力応用分科会第31回講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山西陽子
2. 発表標題 プラズマ誘起気泡における機能創発
3. 学会等名 精密加工研究会 第109回例会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoko Yamanishi
2. 発表標題 Emergent Functions of Electrically-induced Bubbles
3. 学会等名 Interanational workshop on Molecular Cybernetics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山西陽子
2. 発表標題 針なし気泡注射器によるバイオメディカル機能創発
3. 学会等名 第29回日本医工ものづくりコモンズシンポジウム「医工連携の拡がり」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山西陽子
2. 発表標題 特別講演：電界誘起気泡応用の最前線！！電界誘起気泡による機能創発
3. 学会等名 E L I D 研削研究会・第88 回：E L I D 研削セミナー(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山西陽子
2. 発表標題 電界誘起気泡によるバイオメディカル機能創発
3. 学会等名 -RC-52- 第62 回 バイオ・マイクロ・ナノテク研究会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬崎夏実, 市川啓太, 山下優, 山西陽子
2. 発表標題 プラズマ誘起気泡による還元作用を用いた金属粒子埋め込みの研究
3. 学会等名 ロボティクス・メカトロニクス講演会2020 in Kanazawa (オンライン)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下優, 馬崎夏実, 佐久間臣耶, 山西陽子
2. 発表標題 マイクロプラズマバブルのオンデマンド生成
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐久間臣耶, 入船聡太, 市川啓太, 井手幸子, 鳥取直友, 山西陽子
2. 発表標題 マイクロプラズマバブルが拓く超高速機能性流体制御
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬崎夏実, 山下優, 佐久間臣耶, 山西陽子
2. 発表標題 マイクロプラズマバブルによる酸化還元作用を用いた金属成膜技術
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoko Yamanishi
2. 発表標題 Emerging functions of electrically-induced bubbles
3. 学会等名 The 6th Symposium on Theoretical and Applied Mechanics (第6回理論応用力学シンポジウム) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S. Sakuma, N. Basaki, K. Ichikawa, Y. Yamanishi
2. 発表標題 In-situ 3D writing of microelectrodes based on plasma-assisted microplating
3. 学会等名 The proc. of the 24th Int. Conf. on Miniaturized System for Chemistry and Life Sciences (micro-TAS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Oguma, T. Sato, T. Kawahara, Y. Haramoto and Y. Yamanishi
2. 発表標題 Magnetization-free micro-tag for biometric identification under water
3. 学会等名 Proc. of the 20th Int. Conf. on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大熊航平, 佐藤匡, 川原知洋, 原本悦和, 山西陽子
2. 発表標題 電磁誘導を用いた両生類の個体識別
3. 学会等名 ロボティクス・メカトロニクス講演会2019 (広島国際会議場, 広島)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬崎夏実, 市川啓太, 山西陽子
2. 発表標題 電界誘起気泡によるソフトマテリアル等への導線パターンニング技術の研究
3. 学会等名 ロボティクス・メカトロニクス講演会2019 (広島国際会議場, 広島)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市川啓太, 福山雄大, 山西陽子
2. 発表標題 電界誘起気泡の発生メカニズムと最適設計
3. 学会等名 ロボティクス・メカトロニクス講演会2019 (広島国際会議場, 広島)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大熊航平, 佐藤匡, 川原知洋, 原本悦和, 山西陽子
2. 発表標題 鉄ナノ粒子のネール緩和による発熱を用いた両生類の個体識別法
3. 学会等名 第10回 マイクロ・ナノ工学シンポジウム (浜松アクティシティ, 静岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Yamanishi
2. 発表標題 Emerging Functions of Plasma-induced Bubbles
3. 学会等名 the 8th International Conference on BioSensors, BioElectronics, Biomedical Devices BioMEMS/NEMS&Applications 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山西陽子 (丸山茂夫 監修)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 731
3. 書名 「マイクロ・ナノ熱工学の進展」の3章「バイオメディカル応用」	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 気泡噴出方法、気泡噴出用デバイス、および、気泡噴出装置	発明者 山西陽子, 山下優, 市川啓太, 福山雄 大, 増田廉	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/041260	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<http://bmf.mech.kyushu-u.ac.jp/>

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	原本 悦和 (Haramoto Yoshikazu) (30540869)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任 研究員 (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
---------	---------