

令和元年6月12日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04307

研究課題名(和文) 気泡圧壊誘導による集中放電穿孔法による針なし気泡注射器の創成

研究課題名(英文) Investigation of needle-free bubble injector by focusing of electric discharge

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はこれまで確認されてきた高速発射気泡圧壊現象の先鋭形状ガスに放電現象を誘導かつ集中させて、物理的かつ電気的な穿孔を同時に達成し、これまでにない低侵襲かつ穿孔深度の深い穿孔能力を生み出す革新的技術を生み出すものである。気泡圧壊現象と気液界面に付着する薬剤や遺伝子を用いて細胞レベルの遺伝子導入を達成してきたが、より大きいスケールにおける注射器としての機能を十分に発揮させるためには、より深い穿孔能力と試薬輸送能力が求められる。本研究ではプラズマキャビテーション現象を制御しMEMS技術を用いた高密度多筒式インジェクタを作成することによって新しい気泡注射器を生み出すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的な特色・独創的な点として、放電加工等において従来どこに落ちるかどうかわか放電スパークが、マイクロバブルの圧壊現象という物理的現象を利用して、気泡圧壊時に発生するマイクロジェットと呼ばれる先鋭ガス領域に放電スパークが誘導され、位置決め精度良く、決まった場所に落ちるという点にある。この放電スパークを誘導出来るメカニズムを制御することによって、これまでにない気泡圧壊による穿孔能力と電気的な穿孔能力が融合した新しい穿孔技術を開拓した。この穿孔技術によって、これまでの気泡のみの穿孔では達成し得なかった低侵襲かつ深い穴の穿孔を達成し、針なし気泡注射器の技術へと繋げるものとする。

研究成果の概要(英文)：In this research, synergetic effect of electric discharge and high-speed bubble cavitation was investigated. Novel physical and electrical effect of ablation was confirmed, and minimally-invasive and deep perforation ability were evaluated. Bubble ablation and adhesion of chemicals on the air-liquid interface has been achieved simultaneously and found out enhanced more powerful ablation and transportation ability of reagent. In this research, MEMS technology was used to produced high-throughput injector by multiple injection head on a chip and produced novel needle free bubble injector.

研究分野：マイクロナノ工学, MEMS

キーワード：キャビテーション 放電 穿孔

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本は世界最大の医療用針輸出国としてリードしているが、その侵襲性においては例えば糖尿病患者が長期間インスリン注射を行うことによる皮膚の硬化や人工透析を行う患者において繰り返し透析を行う際の針を刺すことによる皮膚の疾患など大きな解決すべき問題を抱えている。特に小児歯科、障害者歯科のインジェクション技術はできるだけ低侵襲に行うことが求められており、針のない注射器の技術がそれに代わる技術として大きな期待が寄せられている。針なし注射器は過去十数年間着目されて続けている技術である。バネ駆動や高圧ガス駆動による高速水流ジェットなどの先行技術があるが(R. B. Kumar, *The Pharma Innovation Journal*, Volume 1(9), p.57-72, 2012), 高圧ガスポンベの用意が必要であったり、穿孔径が大きく神経を傷つけたりすることが多かった。またインジェクション時の痛みも大きく、極細針の注射器に比較して優位性が低いのが現状である。現在小型化などの技術開発が進められているが、物理的穿孔原理が高速水流であることより、低侵襲に穿孔を実現するためには、装置自体の強靱性や強力な流体抵抗に打ち勝つ必要がある。一方、マイクロニードル等の微細針を用いたインジェクション技術においてはMEMS技術を用いたマイクロニードル製作費が高コストであり、また穿孔時に壊れやすく実際にインジェクションできる量も十分な量に達していない等の問題があった。

### 2. 研究の目的

我々が発明した針なし気泡注射器技術は電界誘起による気泡を高速で発射させ、その気泡が圧壊することによる衝撃で対象物に穴をあけると同時に、気泡界面に付着した試薬が導入されるというこれまでにない革新的な導入技術である。放電加工等において従来どこに落ちるかどうかわか放電スパークが、マイクロバブルの圧壊現象という物理的現象を利用して、気泡圧壊時に発生するマイクロジェットと呼ばれる先鋭ガス領域に放電スパークが誘導され、位置決め精度良く、決まった場所に落ちるという点にある。この放電スパークを誘導出来るメカニズムを制御することによって、これまでにない気泡圧壊による穿孔能力と電氣的な穿孔能力が融合した新しい穿孔技術の学理を開拓するものとする。この独創的な穿孔技術を利用することによって、これまでの気泡のみの穿孔では達成し得なかった低侵襲かつ深い穴の穿孔を達成し、針なし気泡注射器の技術へと繋げるものとする。

### 3. 研究の方法

本研究の目的を達成するために以下の3つの方法をとった。(a)導入量を増加させるためのMEMS技術を利用した多筒式針なし気泡注射チップの実装技術の向上 (b)高精度低侵襲穿孔を達成するための印加電気パルス制御を行い、発生気泡のサイズ制御・気液界面の厚さ制御・高解像度加工の開発を司る制御系・電気回路系を向上するとともに放電と気泡圧壊の電氣的・物理的穿孔メカニズムを観察・解析した。(c)高速発射気泡や放電技術による生体適合性評価などのバイオ評価についても行った。

### 4. 研究成果

本研究はこれまで確認されてきた高速発射気泡圧壊現象(キャビテーション)の先鋭形状ガスに放電現象を誘導かつ集中させて、物理的かつ電氣的な穿孔を同時に達成し、これまでにない低侵襲かつ穿孔深度の深い穿孔能力を生み出す革新的技術を生み出すものである。これまでの研究において気泡圧壊現象と気液界面に付着する薬剤や遺伝子を用いて細胞レベルの遺伝子導入を達成してきたが、より大きいスケールにおける注射器としての機能を十分に発揮させるためには、より深い穿孔能力と試薬輸送能力が求められる。本研究ではプラズマキャビテーション現象を制御し、またMEMS技術を用いた高密度多筒式インジェクタを作成することによって皮内注射器等実用化レベルの新しい気泡注射器を生み出すことを目標として研究を行った。

1年目の研究成果として、2次元多筒式気泡噴出チップのプロトタイプを完成し、それぞれの筒からの気泡発射を確認し、さらに薬液放出機構を追加し、オンデマンド薬液放出チップを達成した。2-3年目の成果として、未解明であったプラズマ誘起気泡の発生メカニズムの解明に努め、気泡発生の制御性の向上を目指すため、気泡発生のメカニズムについて詳細に計測を行った。特に超高速カメラを用いることによって、気泡とプラズマの発生する順番や、これまで熱分解か電気分解によって発生していたと考えられていた気泡発生メカニズムを解明することができ、結果としてより効率的に気泡を発生する安価な最適化設計について数多くの知見を得ることができた。気泡発生時におけるプラズマ放電による気液界面には数多くの機能性を有することもわかり、それを用いた新たなアプリケーション(めっきペン等)を生み出すことにも成功し、最終的には生体試料へのアプローチへと導くことに成功した。

具体的な研究成果については下記に記載する。

我々はインジェクションデバイスとして電界誘起気泡メスというデバイスの作製・研究を行ってきた。本デバイスは金属線からなる電極部とガラス管を用いた絶縁部からなり、先端部に空隙を有するのが特徴となる(図1)。本デバイスはパルス電圧の印加により液中でマイクロバブルの生成・射出が可能であり、本バブルは圧壊時のマイクロジェットに起因する強い穿孔力や吸着力を有することが判明している。このマイクロバブルを発生させ

る現象を本研究では電界誘起気泡現象と称する．図2には本現象を利用した対象への試薬導入方法のコンセプトを示す．

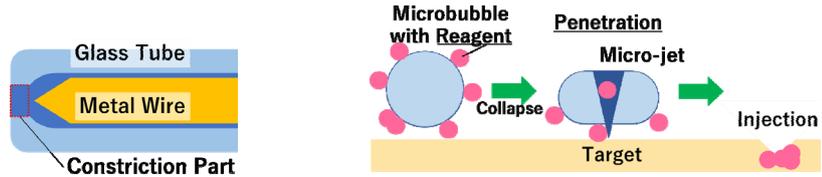


Fig.1 Schematic of the electrically-induced bubble knife Fig.2 Concept of bubble injection

電界誘起気泡メスはプローブ型のデバイスであり局所的な試薬導入しか行なえず，複数・広範囲の対象へとインジェクションする際に処理能力が不十分である問題点が存在した．そこで，本研究ではデバイスをチップ状に集積化させることで一度に複数または広範囲の対象へとインジェクション可能とする改善案を提案した(図3)．実際に作製したデバイスとデバイスを用いた気泡生成の様子を図4に示す．

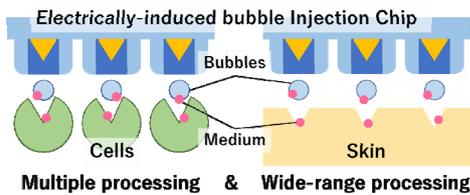


Fig.3 Merits of multiple injection

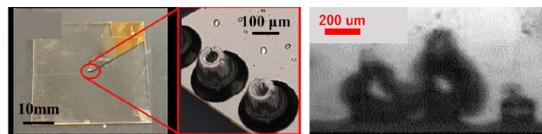


Fig.4 Fabricated a 2D-chip bubble knife (Left) & Photo of electrically-induced bubbles(Right)

上記のチップ型デバイスであるが，作製プロセスの煩雑さが課題として残った．本研究ではデバイスの簡素化を図り，従来デバイスをモデル化しシンプルな機構へと作り変えるよう試みた．本研究ではモデル化として，電界誘起気泡メス先端部の各領域の電気抵抗に着目した．各領域での電気抵抗を導体部 ( $R_1$ )，空隙内の液体 ( $R_2$ )，周囲液体 ( $R_3$ ) と定めると，導体部はもちろん抵抗が小さく，空隙内の液体は周囲液体と比較して断面積が極端に小さいため抵抗が大きくなる(図5(a))．このため，空隙内の液体には高電圧がかかり，電界が集中する．これを本研究では，微小孔を有する誘電体板で浴槽内の液体を遮る構造でモデル化した．微小孔部は狭くなっており，微小孔内の液体は浴槽内の周囲液体と比べ抵抗が大きく，高い電圧がかかる(図5(b))．

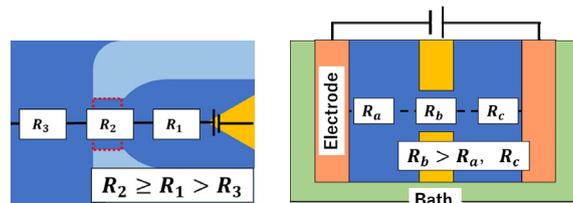


Fig.5 Model of electrically-induced bubble

(a)bubble knife, (b)electric-field concentration structure

本研究では実際に微小孔を有する誘電体板を作製，気泡生成を確認した．今回，厚さ  $30 \mu\text{m}$  のポリイミドのテープに対しドリルを用いて  $200 \mu\text{m}$  の穴を穿ち，誘電体板に微小孔を設けた．作製した誘電体板は上下に分かれる浴槽に挟み，浴槽内には  $0.9\% \text{NaCl}$  水溶液を充填，電極と電源を接続し，気泡の発生を観察した(図6)．本セットアップでは微小孔の正面から気泡発生を観察する．結果として気泡の生成を確認でき，印加電圧の上昇に伴い  $450 \text{V}$  で孔の縁部分から発生し始めた気泡は  $750 \text{V}$  で孔全体を塞ぐように成長した(図7)． $750 \text{V}$  印加時に気泡の射出も確認されており，気泡が孔全体を塞ぐことが本デバイスにおいて気泡の射出つまり穿孔能力の高い気泡の発生に重要な条件であると考えられる．便宜的に最初に気泡が発生する電圧を **FBV**，気泡が孔全体を塞げるほど成長する電圧を **DBV** と呼称する．また，本実験では複数個の孔を穿った際の気泡生成についても観察した．先程と同様に  $100 \mu\text{m}$  の孔を3つ穿ち実験を行い，結果として孔3つの場合でも気泡の生成を確認することができた(図8)．

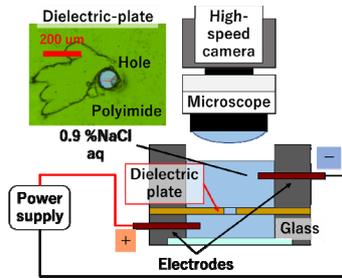


Fig.6 Setup of observing and generating bubbles

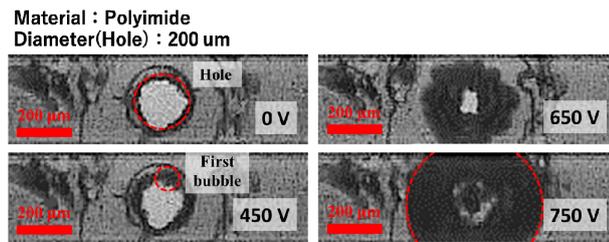


Fig.7 Result of generating electrically-induced bubbles by dielectric-plate (one hole)

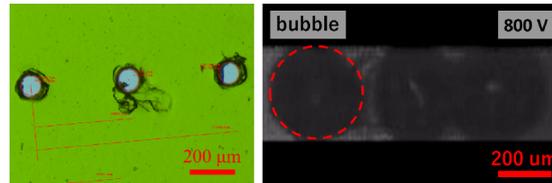


Fig.8 Result of generating electrically-induced bubbles by dielectric-plate (three holes)

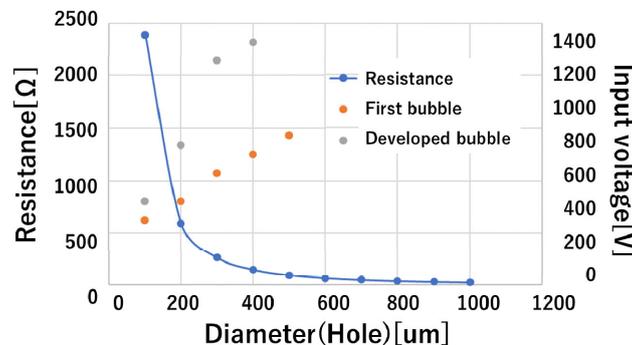


Fig.9 The relationship of resistance at electric-field concentrate structure and FBV, DBV to diameter (hole)

パラメータ設定として微小孔の孔径を  $100 \sim 500 \mu\text{m}$  で振り、各孔径での気泡発生の様子を観察した。結果として、各孔径において気泡の発生および孔径の増加に伴う FBV, DBV の上昇を確認した。ここで微小孔部での抵抗と FBV と DBV をグラフにまとめた(図9)。抵抗値  $R (= \rho \cdot L/A)$  は誘電体板の厚さ  $L = 30 \mu\text{m}$  と溶液の電気抵抗率  $\rho = 0.625 \Omega \cdot \text{m}$ , 孔面積  $A$  は各孔径から算出した。図9より、FBV, DBV とともに孔径の増加に伴い上昇していることがわかる。これは孔径の増加に伴い微小孔部での抵抗が減少、このため印加電圧のうち微小孔にかかる割合が低下したと考えられる。この結果から、微小孔径は可能な限り小さい方が本デバイスに適すると考えられる。ただし、孔への水の侵入には孔径や厚み、表面張力等の影響が存在する[3]。本研究では、従来デバイスをシンプルにモデル化し、誘電体板に微小孔を設けた簡易なデバイスを作製した。また、本デバイスを用いた複数孔からの同時気泡発生も確認し、使用材質の柔軟性も合わせ目標とする多数または広範囲の対象に対するインジェクション技術の確立への可能性も示唆することができた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Keita Ichikawa, Natsumi Basaki, Yu Yamashita and Yoko Yamanishi, "Plasma-Induced Bubble Microjet Metallization of Elastomer", *Micromachines*, 査読有 (2019). Accepted
- ② 市川啓太, 山西陽子, "電界誘起気泡の放電現象を用いた 衝撃波及び膨張波の生成と収束機構の開発", *電気学会論文誌*, (2019), 査読有, Accepted.
- ③ Koji Matsuura1, Yoko Yamanishi, Chao Guan and Shinichiro Yanase, "Control of hydrogen bubble plume during electrolysis of water", *Journal of Physics Communications* 3, 035012, 査読有 (2019). Doi: 10.1088/2399-6528/ab0c30
- ④ Keita Ichikawa, Shingo Maeda, Yoko Yamanishi, "Evaluation of invasiveness by breakdown phenomena of electrically induced bubbles for a needle-free injector", *Journal of Microelectromechanical Systems (JMEMS)*, (2018), vol.27(2), pp.305-311., 査読有 doi: 10.1109/JMEMS.2018.2793314

- ⑤Tasuku Sato, Yoko Yamanishi, Vito Cacucciolo, Yu Kuwajima, Hiroki Shigemune, Matteo Cianchetti, Cecillia Laschi, Shingo Maeda, “Electrohydrodynamic Conduction Pump with Asymmetrical Electrode Structures in the Micro-channels”, *Chemistry Letters*, (2017) , pp.950-952. , 査読有 doi:10.1246/cl.170217
- ⑥Naoyuki Kurake, Hiromasa Tanaka, Kenji Ishikawa, Kae Nakamura, Hiroaki Kajiyama, Fumitaka Kikkawa, Masaaki Mizuno, Yoko Yamanishi, and Masaru Hori, “Synthesis of calcium oxalate crystals in culture medium irradiated with non-equilibrium atmospheric-pressure plasma”, *Applied Physics Express* 9, 096201, (2016). 査読有 <http://doi.org/10.7567/APEX.9.096201>  
〔学会発表〕(計 20 件)
- ① “Emerging Functions of Plasma-induced Bubbles”, Yoko Yamanishi, IS Plasma 2019/IC-PLANTS2019, 19pD151, (2019). (発表日: 2019. 3. 19@名古屋工業大学). (Invited Lecture: Bioapplications4)
- ② “Investigation of Plasma-induced Bubble Metallization”, Yoko Yamanishi, Keita Ichikawa, Yudai Fukuyama, 第 28 回日本 MRS 年次大(MRS-J), C2-K18-008, (2018). (発表日: 2018. 12. 18@北九州国際会議場). (Invited key note Talk)
- ③ “Wiring on Stretchable Material by Agglutination and Adhesion of Metallic Nanoparticle using Electrically Induced Microbubbles”, R. Masuda, K. Ichikawa, Y. Fukuyama, Y. Yamashita and Y. Yamanishi, Proc. of the 22st Int. Conf. on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (micro-TAS 2018), p. 272-274, (発表日: 2018 年 11 月 14 日@台湾・高雄 kaohshun).
- ④ K. Ichikawa, Y. Yamashita, Y. Fukuyama, R. Masuda, and Y. Yamanishi, “Simultaneous Nanoparticle Synthesis and Metallization Using Plasma and Microbubbles”, International Conference on Manipulation, Automation and Robotics at Small Scale(MARSS2018), paper30, (発表日: 2018 年 7 月 6 日@名大)
- ⑤ Y. Yamanishi, Emerging Functions of Electrically-induced Bubbles”, 8th World Congress of Biomechanics, O0639, (発表日: 2018 年 7 月 9 日@ダブリン・アイルランド)(Invited)
- ⑥ Yudai Fukuyama, Keita Ichikawa, Shingo Maeda, Yoko Yamanishi, Fundamental Study on Electrically-Induced Bubble Catalytic Plating Technology”, 2017 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2017), pp.367-369, (2017). (発表日: 2017.12.6).
- ⑦ Yudai Fukuyama and Yoko Yamanishi, Implantable Drug Delivery Systems (IDDS) with Release-on-demand by Electrically Induced Bubbles”, Proc. of the 21st Int. Conf. on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (micro-TAS 2017), pp.1191-1192, 2017 (発表日: 2017.10.22-26).
- ⑧ Yoko Yamanishi, Emerging Functions of Plasma-induced Bubbles”, The 15<sup>th</sup> International Conference of Advanced Materials (IUMRS-ICAM 2017), (発表日: 2017.9.1). (Invited Talk)
- ⑨ Y. Yamanishi, R. Tanaka, Y. Arakawa and Y. Nakatsu, “Gene transfer by circulating plasma-bubble flow”, The 28th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS2017), Las Vegas, U.S.A, 22-26 January 2017, pp. 444-447. (発表日: 2017.1.23).
- ⑩ Y. Yamanishi, “Emerging Functions of Plasma-Induced Bubbles”, 2016 MRS Fall Meeting&Exhibit, Boston, November 27 - December 2, 2016, Boston, U.S.A. (発表日: 2016.11.28), PM2.2(Plasma Processing via Liquid for Life Sciences and Environmental applications), Oral, 2016. (Invited)
- ⑪ Y. Yamanishi, Y. Arakawa, K. Ohtonari, “Gene transfer by circulating plasma-bubble flow”, 6th International Conference on Plasma Medicine (ICPM-6), September 4-9, 2016, Bratislava, Slovakia. (発表日: 2016.9.6), O-22, Oral, 2016
- ⑫ Takuya Kambayashi, Yoko Yamanishi, “Fabrication of 3D-Electrode as Injector of Reagent-laden Bubbles”, Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-NanoTechnology 2016 (APCOT2016), Kanazawa, Japan, 26-29<sup>th</sup> June (発表日: 2016.6.29). p.257-258, 6c-6, Oral, 2016
- ⑬ Yudai Fukuyama, Keita Ichikawa, Yu Yamashita and Yoko Yamanishi, “Investigation of Mechanism of Electrically-induced Bubbles and its Optimizing”, 第 7 回バイオメカニクスセンター, エレクトロニクス実装学会九州支部合同研究会, p. 9 (2018. 3. 2, 九大西新プラザ, 福岡), 2 月 8 日, (2019), 口頭発表.
- ⑭ 道本大雅, 福山雄大, 市川啓太, 三輪佳子, 山西陽子, “多孔誘電体シートを用いた電界集中による気泡生成の研究”, 第 38 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会(札幌市民交流プラザ, 北海道), 2P04, 2018 年 10 月 31 日(2018), P. 35, ポスター.
8. 馬崎夏美, 福山雄大, 市川啓太, 山西陽子, “電界誘起気泡によるパターンニング技術の基礎研究”, 第 38 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会(札幌市民交流プラザ, 北海道), 3P12, 2018 年 10 月 31 日(2018), P. 74, ポスター.
- ⑮ 福山 雄大, 市川 啓太, 山下 優, 山西 陽子, “電界集中構造を有する誘電体板を用いた電界誘起気泡の研究”, 日本機械学会第 9 回マイクロ・ナノ工学シンポジウム(札幌市民交流プラザ, 北海道), 30am3-PN-65, (発表日 10 月 30 日), (2018), ポスター.
- ⑯ 市川 啓太, 福山 雄大, 山下 優, 山西 陽子, “電界誘起気泡による表面処理不要な多種材質

への配線技術の研究”，日本機械学会第9回マイクロ・ナノ工学シンポジウム(札幌市民交流プラザ，北海道)，30am3-PN-63，(発表日10月30日)，(2018)，ポスター。

⑰福山 雄大，市川 啓太，増田 廉，山下 優，山西 陽子，“電界誘起気泡を用いた局所メタライゼーション手法の創生”，ROBOMECH 2018 in Kitakyushu，(社)日本機械学会ロボメカ部門，(1P2-M08)，北九州国際コンベンションホール，2018.6.2-5 (発表日6月4日)，(2018)，ポスター。

⑱市川 啓太，山西 陽子，“音響インピーダンス整合による衝撃波及び膨張波の生成と収束に関する研究”，ROBOMECH 2018 in Kitakyushu，(社)日本機械学会ロボメカ部門，(2A1-L08)，北九州国際コンベンションホール，2018.6.2-5 (発表日6月5日)，(2018)，ポスター。

⑲市川 啓太，増田 廉，福山 雄大，山下 優，山西 陽子，“マイクロバブルの絶縁破壊による金属ナノ粒子の合成とメタライゼーション法の研究”，第37回化学とマイクロ・ナノシステム研究会(2018.5.21-22，産総研つくばセンター)，3P21，2018年5月22日(2018)，P.88，ポスター。

⑳市川 啓太，福山 雄大，前田 真吾，山西 陽子，“電界誘起気泡とプラズマを用いたメタライゼーション法の創生”，第65回応用物理学会春季学術講演会，(2018.3.20，早稲田大学)，20a-C101-2，(2018)，口頭発表

〔図書〕(計 2 件)

Yoko Yamanishi，“Plasma Medical Science”，Edited by S.Toyokuni,Y. Ikehara, F. Kikkawa, M Hori, Chap4(Regulation of Cell Membrane Transported by Plasma), Chap4-4(Cell Membrane Transported via Pore Formation Enhanced by Micro-Plasma Bubble) p.206-214, 2018.Academic Press, ISBN:978-0-12-815004-7. (2018).

山西陽子，“第6節 気泡の応用～電界誘起気泡メスについて～”，書籍「材料表面の親水・親油の評価と制御設計」の4章，石井淑夫 監修，(株)テクノシステム，pp.213-218，2016年7月27日発行，総577ページ。

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

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：九州大学

種類：特許

番号：特願 2018-202368

出願年：平成30年

国内外の別：国内

名称：めっき方法、気泡噴出部材、めっき装置、および、デバイス

発明者：山西陽子，福山雄大，

権利者：九州大学

種類：特許

番号：特願 2017-202994，PCT/JP2018/38580

出願年：平成30年

国内外の別：国内 及び国外

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：川原 知洋

ローマ字氏名：Kawahara Tomohiro

所属研究機関名：九州工業大学

部局名：大学院生命体工学研究科

職名：准教授

研究者番号 (8桁)：20575162

(2) 研究協力者

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。