

令和元年6月12日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K18857

研究課題名(和文) 遺伝子操作情報トレーシングのための細胞スケール非接触磁気タグの研究

研究課題名(英文) Non-contact Cellular-scale Magnetic Tag for Tracing Genetic Information

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はこれまで高額かつ複雑なMEMSプロセスより製作したICタグをウェットな環境下においても安価でロバストな発信が期待できる磁場を使用した新しいタグについての研究を行った。従来法より安価かつ2次元情報を一度にセンシングできる磁気光学系のMOセンサを採択し、マイクロ磁気タグの磁気フィールドイメージング情報を得ることに成功した。着磁して埋め込みセンシングを行うこれまでの方法は時間とともに磁束密度の低下により、数ヶ月以上の磁気情報の保持には問題があったが、今回新たに磁気アシスト法による磁場増幅センシング法を考案し、着磁不要で計測時に着磁しながらセンシングを行う新計測法を具現化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

ゲノム編集等の発展とともに識別個体数が激増し、さらに動き回る個体もあって、より効果的な多数・多品種識別・トレーシング技術が求められてきている中において、このようなウェットな環境下においても微小で安定なタグシステムは高い付加価値を生み出し拡張性の高い技術となることが期待できる。本技術は、他の通信機器との連携を行ないリアルタイムで生体情報等をネットワーク化することが可能になる。本技術はトレーサブルネットワーク社会実現へ向けた挑戦的研究として意義あるものになると考える。

研究成果の概要(英文)：In this research, novel tag system under wet environment has been investigated to overcome the conventional IC tag which is highly in cost and complex and fragile structure and not suitable to be used under wet condition fabricated by MEMS technology. In this research the optical magnetic sensor (MO sensor) was employed to obtain 2D magnetic distribution simply and quickly. We have succeeded in obtaining 2D magnetic flux distributions of micro-magnetic tag. Compare to the magnetic system using pre-magnetized tag which has a problem of time decay of magnetic flux, this system has strong advantages because the magnetization is not required. This novel magnetic sensing system can be magnetized automatically when the information is read and we have confirmed it works perfectly.

研究分野：マイクロナノ工学, MEMS

キーワード：磁気タグ BioMEMS 磁気センサ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究の学術背景として、これまで IC タグ等の技術は商品流通の分野では大変広く使用されている技術である一方で、生体へ埋め込む細胞スケールまで小さいタグについては、安価なタグをどのように作成し、どのように埋込み、長期間安定に発信させるかについての学術は発展途上にあり、今後大きく発展が見込まれる領域である。本申請は、これまで高額かつ難解な MEMS プロセスにより製作させていた IC タグを、ウェットな環境下においても安価でロバストな発信が期待できる磁場を使用した新しいタイプのタグを生み出すことは、挑戦的研究として大変意義あるものになると考える。本研究の学術研究としてのポイントは、微小なサイズに磁気情報をパターンニングし、それを高精度に読み込むメカニズム(フェイズドアレイ磁気センサ)と、情報を高集積するための磁気パターンニングの手法(QR 磁気コード)が中心にある。本研究では動き回るトレーシング対象の向きに関係なくセンシングを行うために、2次元 QR コードのような磁気パターンニングを創成し、マイクロスケールのタグに対応する高精度センシングを達成するため、センサをアレイ型にして位相をずらしてスライドさせてスキャンするフェイズドアレイセンサ方式を磁気センサに適用することによって、高精度かつ高解像度な新しい磁気センシング技術を構築することを目標とする。この技術は申請者が保有するインジェクション技術により多筒式に大量にハイスルー プットにあらゆる対象へ埋め込むことが可能であり、今後大きな発展を迎える IoT 社会に向けたコア技術として発展する新しい学際領域を作り出すものとする。

2. 研究の目的

近年、遺伝子組換え技術が高いレベルに達しているが遺伝子操作した対象に対するトレーシング技術は発展途上にある。特にイオン性溶液下で長時間安定に発信できるものが少ない上、小さいサイズ程高額なこともあって普及が進んでいない。ゲノム編集等の発展とともに識別個体数が激増し、より効果的な多品種識別技術が求められている。安価なタグをどのように作成し、埋込み、長期間安定に発信させるのかの技術は発展途上にあるが、本研究では、微小なサイズに磁気情報をパターンニングし、それを高精度に読み込むメカニズム(フェイズドアレイ磁気センサ)と、情報を高集積するための磁気パターンニングの手法によって解決する。製作したタグは、申請者がすでに保有するインジェクション技術によりハイスルー プット導入が可能である。実際の生体への評価実験は、動植物の形質転換に携わる共同研究者のネットワークを活かして行う。本研究はインジェクションされたタグとしての機能だけでなく、タグとセンサ機能を埋め込むことにより、他の通信機器との連携を行ないリアルタイムで生体情報等をネットワーク化を可能にし IoT 社会におけるトレーサブルネットワークのコア技術となる。

3. 研究の方法

本研究の学術研究としてのポイントは、微小なサイズに磁気情報をパターンニングし、それを高精度に読み込むメカニズムと、情報を高集積するための磁気パターンニングの手法(QR 磁気コード)が中心にある。本研究では動き回るトレーシング対象の向きに関係なくセンシングを行うために、2次元 QR コードタイプの磁気パターンニングを創成し、マイクロスケールのタグに対応する高精度センシングを達成するため、センサをアレイ型にしてタグの位置とセンサのストライプをスキャンし、精度向上とスキャン時のノイズ低減を可能にすることで、高精度かつ高解像度な新しい磁気センシング技術を構築することを目標とする。申請者はこれまでの携わった数多くのプロジェクトにより動植物の形質転換に携わる共同研究者のネットワークが構築されており、実際の生体への評価実験についてはアフリカツメガエルへのタグの埋込と長期評価については産業総合研究所にて生体への磁性タグ導入と評価を行う予定である。本技術は細胞のような柔らかい対象だけでなく、金属の固さに亘る幅広い対象へのインジェクションが可能であり、インジェクションされたタグとしての機能だけでなく、タグとセンサ機能を埋め込むことにより、他の通信機器との連携を行ないリアルタイムで生体情報等をネットワーク化することが可能になる。本申請は IoT 社会におけるトレーサブルネットワーク実現へ向けたコア技術として発展する新しい学際領域を作り出すものとする。

4. 研究成果

これまで IC タグ等の技術は商品流通の分野では大変広く使用されている技術である一方で、生体へ埋め込む細胞スケールまで小さいタグについては、安価なタグをどのように作成し、どのように埋込み、長期間安定に発信させるかについての技術は発展途上であった。本研究は、これまで高額かつ難解な MEMS プロセスより製作させていた IC タグを、ウェットな環境下においても安価でロバストな発信が期待できる磁場を使用した新しいタイプのタグを生み出すことを目標として研究を行った。

研究の初期ステージではホール素子等を原理とした TMR センサをアレイ状に並べてセンシングを行う予定であったがコストやハイスルー プット製において将来的に実用化へ結びつくために、より安価かつ 2次元情報を一度にセンシングできる磁気光学系の MO センサを採択した。その結果、自作したマイクロ磁気タグの磁気フィールドイメージング情報を得ることに成功した。さらにこれまで自作した磁気タグを前もって着磁して埋め込んでからセンシングを行うことをしていたが、その方法であると時間とともに磁束密度の低下が観察されてしまうため、数ヶ月

以上の磁気情報の保持には問題があったが、今回新たに磁気アシスト法による磁場増幅センシング法を考案し、着磁不要で、計測時に着磁しながらセンシングを行うといった新しい計測方法を具現化することに成功し、その問題を解決した。最終年度にはナノ粒子を埋め込み高周波電場を印加することによる新たなタグセンシング手法の可能性とその実証実験を行うことに成功し、磁場だけでなく温度によるセンシング法を追加することにより、より高性能高精度なタグ技術へとつなげる可能性を示すことに成功した。具体的な研究開発成果は下記に示す通りである。

本研究のセンシングコンセプトを図1に示す。磁性体の有無を個体識別情報として搭載した微小磁気タグを生体内に埋め込む。個体識別をする際には外部より磁場を印加し、磁性体を磁化させる。その際に磁性体が発する磁束を先端に磁気光学素子に取り付けられたMOセンサーにより2Dデータとして瞬時に取得することが出来る。これにより、予め生体内に入れる前に磁性体を磁化して入れておく場合に比べて、時間と共に磁化が弱くなる減磁の心配がなくなり、継続的に受ける磁場の影響が少なくなるため生体へのダメージも減らせる。一番のメリットは磁気水環境に強いので水が周囲にあってもセンシングアビリティが変わらないことである。

磁気光学センサーを用いたセンシングではセンシング対象物と距離（センシング距離）が大きく取れないことが課題とされている。タグを埋め込んだ際にはセンシング距離は対象生体の皮膚厚さに相当するパラメータであり、様々な生体への埋め込みを可能にするためにより大きなセンシング距離限界の実現が求められている。本研究ではFEM解析によりセンシング距離の向上に向けて、材料や磁場の変更を行い、250 μm 程度まで伸ばす事に成功した。更なる向上に向けてタグに磁束を収束させるためのヨーク層を設けて二層構造とすることでセンシングする磁束の量を増幅することを今回提案する。ヨーク付きのタグ周辺の磁場をFEM解析ソフトによって解析した結果を図2に示す。

磁気光学素子面に対して面直方向磁場の場合、ヨーク層の導入によってタグからの距離が500 μm の所でも磁性体区画の有無による磁束密度の差異が確認できた。これはセンシングアビリティを上げればタグの情報が読み取れることを示している。面内方向磁場の場合は中央の磁性体区画からのシグナルが小さく、ヨーク付きタグのセンシングには向いていない事が分かった。

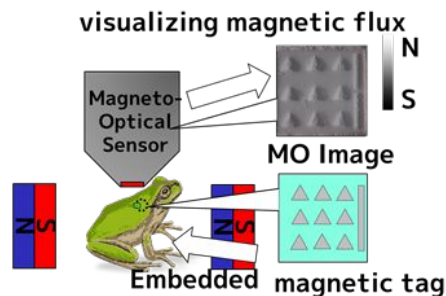


Figure 1. Concept of sensing with MO sensor

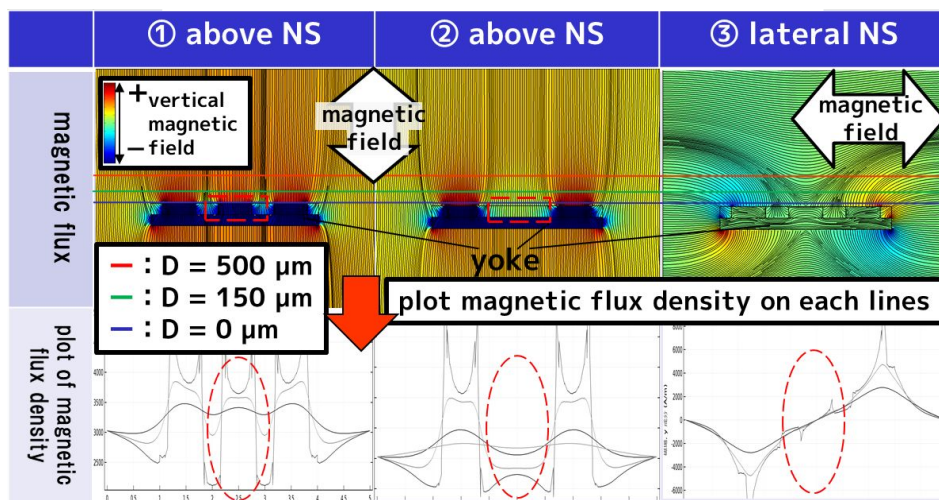


Figure 2. FEM analysis of density of magnetic flux around magnetic tag and

次にFEM解析の結果に基づいて、図3に示すプロセスでヨーク付きのタグを作成した。感光性樹脂であるSU-8でフォトリソグラフィをし、タグの型としてPDMSと磁性体を成型して取り出すとマイクロ磁気タグとなる。作製したタグ(図3右下)は二層構造となっており空隙はあるものの、ヨーク付きのタグが出来た事が分かる。

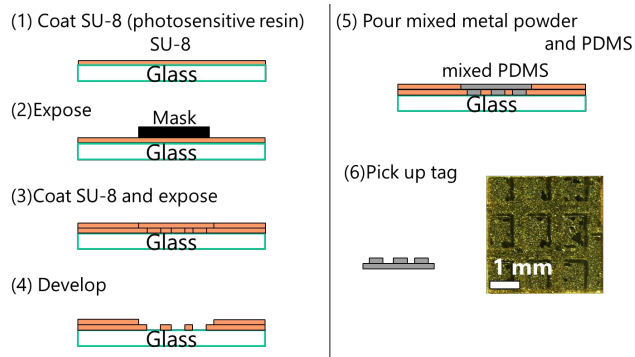


Figure 3. Process flow of tag with yoke module.

作成したヨーク付きタグとヨーク無しタグに面直方向磁場と面内方向磁場を印加してタグ内の磁性体を磁化させて MO センサーによりセンシングした。実験では磁石を配置して静磁場を印加した(図 4)。面直方向磁場用に S 極を素子側へ向けてタグの下に配置したものを上下 NS 型とし、面内方向磁場用に NS 両極を対向させてタグの左右に配置したものを左右 NS 型として 2 パターンで実験を行った結果を図 5 に示す。センシング距離 D が $0 \mu\text{m}$ の時はすべての場合でタグが識別できたが、 $200 \mu\text{m}$ の時はヨーク無し上下 NS、ヨーク付き上下 NS、左右 NS の順でタグ識別が困難となった。これは上下 NS 型の磁場印加方法では外部磁場自体もセンシングしてしまうため、磁性体を大きく磁化できなくなり、発する磁束も少なくなるため外部磁場との明確な差が表れないと考えられる。左右 NS 型の場合、外部磁場は面内方向なので素子によってセンシングされることはなく、磁性体を大きく磁化させることができる。発する磁束が多くなることでセンシングアビリティが向上したと考えられる。

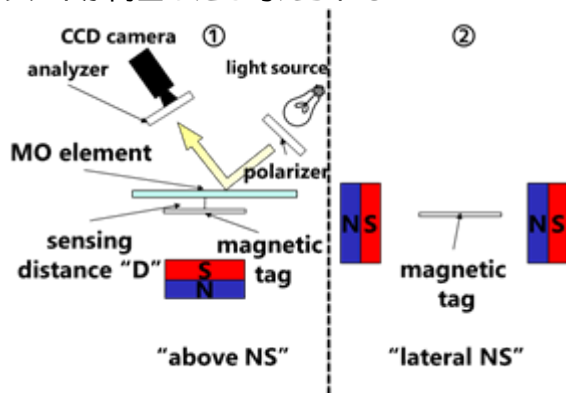


Figure 4. Set up of micro magnetic tag sensing experiment. magnet lies under magnetic tag. magnet lies both lateral sides.

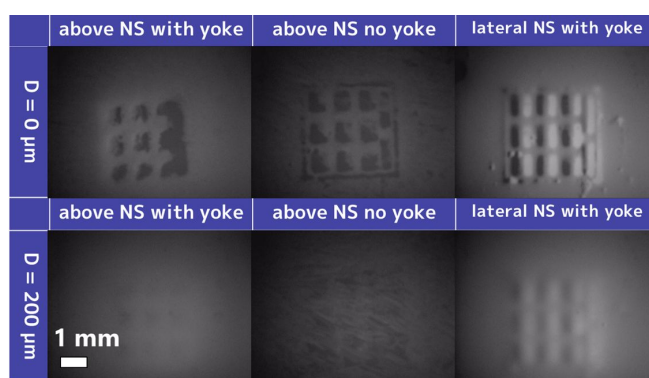


Figure 5. Comparison of magnet arrangement and yoke module.

本研究では生体を対象とする磁性体を用いた水環境に影響されにくい磁気タグを開発し、そのタグが発信する情報を素早く読み取るシステムを確立することを目的として研究を行った。磁気光学センサーのネックとなっているセンシング時のタグとの距離を延伸させるためにタグに磁束集束のためのヨーク層を設けることとした。FEM 解析によりタグを二層構造とするとセンシングアビリティが向上する結果が得られた。フォトリソグラフィ等の MEMS 技術を用いてタグを作成し、外部磁場を二種類のパターンで印加してみたところ、左右 NS 型が最適であると分かった。この技術は生体に埋め込んだ際に導入した試薬や遺伝子コード情報を搭載させることでトレーシング技術に貢献できると考えている。

引用文献

- [1] Mitsuo Usami, Scientific American, pp 68-71, 2008
- [2] Ryosuke Hashimoto et al., Journal of the Magnetics Society of Japan 39(5), pp. 213-215, 2015
- [3] Tehranchi et al., Sensors and Actuators A 172, pp.365-368, 2011.
- [4] Kohei Oguma et al., Robomech, pp.136,2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Keita Ichikawa, Natsumi Basaki, Yu Yamashita and Yoko Yamanishi, "Plasma-Induced Bubble Microjet Metallization of Elastomer", Micromachines, 査読有 (2019). Accepted

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.

Koji Matsuura, 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

〔学会発表〕(計 5 件)

Yoko Yamanishi, Daisuke Matsumura, Yuya Fujiwara, Takashi Ohgawara and Yoshikazu Haramoto, Local Magnetization and Sensing of Flexible Magnetic Tag for Long-Term Monitoring under Wet Environment", Transducers 2017, Kaohsiung, Taiwan, (W2A.001), p.460-463. (発表日: 2017.6.18-22)

大熊航平, 佐藤匡, 松村大輔, 川原知洋, 原本悦和, 山西陽子, "磁気光学顕微鏡を用いた 個体識別法", 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-57, (発表日 10月30日), (2018), ポスター.

大熊航平, 松村大輔, 佐藤匡, 川原知洋, 原本悦和, 山西陽子, "個体識別へ向けた微小磁気タグの研究", ROBOMECH 2018 in Kitakyushu, (社)日本機械学会ロボメカ部門, (2A1-L07), 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.

大熊航平, 松村大輔, 佐藤匡, 川原知洋, 原本悦和, 山西陽子, "個体識別用磁気タグと磁気光学センサーの研究", 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), 3P14, 2018年5月22日(2018), P.81, ポスター.

Kohei Oguma, Yoko Yamanishi, Daisuke Matsumura, Tasuku Sato, Yoshikazu Haramoto, Tomohiro Kawahara, "Investigation of micro magnetic tag for individual discrimination", バイオニクス研究センター実装学会 (2018.3.2, 椎木講堂), 3月2日, pp.25, (2018), 口頭発表

〔図書〕(計 1 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).

〔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）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔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

研究分担者氏名：原本 悦和
ローマ字氏名：Haramoto Yoshikazu
所属研究機関名：国立研究開発法人産業技術総合研究所
部局名：生命工学領域
職名：主任研究員
研究者番号（8桁）：30540869

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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。