

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21074

研究課題名(和文)超塑性変形とその破壊現象を利用した医療・生化学用導電性金属マイクロニードルの開発

研究課題名(英文) Fabrication of Conductive Metallic Micro needles by Superplastic Deformation and Its Fracture for Medical and Biochemical Applications

研究代表者

古島 剛 (FURUSHIMA, TSUYOSHI)

東京大学・生産技術研究所・准教授

研究者番号：30444938

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)：本研究では、金属材料の中空マイクロニードルを作製するため、超塑性変形・破壊による革新的な加工原理を提案した。外径分布を各種の所望テーパ形状に速度比を可変させることで制御することが可能であることを示し、破断を利用することで先端径約50 μm の超極細先端径の金属中空マイクロニードルを創製することに成功した。以上の結果より、超塑性材料の大変形を引き起こし、最後に強制的に破断させることでガラスのように細いニードル先端を金属材料でも実現する革新的な加工法の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新しい金属マイクロニードルを使うことで、1個の細胞のメカニズム解析による細胞が変化する瞬間を効率的に顕微鏡下にて瞬間的に拾い上げることができ、今後、疾患など体内で生じるメカニズムを調べる上で、この手法が主流となりえる。またライフサイエンス研究を推進させることができる。また本研究のアイデアはこれまでの塑性加工の常識を覆し、あえて変形の先にある破壊現象を制御することによって新たな塑性加工の価値を創出することにあり、学術的な研究面としても非常にこれまでにない発想に基づいており、従来の変形加工技術の概念を覆す可能性は十分に備えているといえる。

研究成果の概要(英文)：In this study, an novel manufacturing process of superplastic deformation and fracture to fabricate tubular microneedles of metallic materials was proposed. The outer diameter distribution can be controlled by varying the speed ratio to various desired taper shapes, and ultrafine metal tubular microneedles with a tip diameter of approximately 50 μm were successfully fabricated by using fracture phenomenon. These results indicate that we have succeeded in developing an innovative fabrication method to realize metal tubular microneedles with ultra-fine tip diameter by inducing large deformation of the superplastic material and finally forcing it to fracture.

研究分野：塑性加工

キーワード：ダイレス引抜き 超塑性変形 破壊 金属マイクロニードル ライフセルアトラス

1. 研究開始当初の背景

近年、ライブセルアトラス (Live Cell Atlas (LCA)) に関するプロジェクトが日本のみならず世界的に盛んに行われており、生体の基本単位である個々の細胞を、種類・状態・系統などを分類・カタログ化することにより、ヒトの健康状態を理解し、病気の診断・検査・治療への応用が期待されている。特に外径が 1mm 以下の中空マイクロニードルは、医療・生化学分野への応用はもとより、細胞を操作するためのツールとして有効である。細胞内に穿刺するマイクロニードルのほとんどがガラス管である。一方、最近では図 1 に示すように針自体の物理的な穿刺性に加えて、導電処理したマイクロニードルに電気パルス信号を加え針電極として扱うことで細胞膜への穿刺特性をさらに向上させる電気穿刺法が提案されている¹⁾。導電性マイクロニードルは、その他、生体信号を測定するための電極、電子やイオン液体のエミッターへの使用が期待されている。細胞を扱う導電性金属マイクロニードルを作製するためには、下記の要件を満たさなければならない。(a) 物質を外部から輸送するため中空形状 (先端外径 70 μm, 内径 50 μm) であること。(b) マイクロニードルは外部との接続のために根本は外径 1mm の太さを持ち、先端に向かうにつれて外径が細く変化するテーパ中空形状であること。(図 2) (c) 導電性特性を有し、かつ強度とじん性に優れた金属材料であること。

一般的な金属材料の中空マイクロチューブは、ダイスを使った引抜き加工で行われる。現状、100 μm 程度のマイクロチューブは市販されているが、テーパ形状を作ることができない。一方で図 3 に示すように局部加熱したヒータ内で高粘性のガラス管を引張り切るガラス細工で、容易に先端が 70 μm 程度のマイクロニードルの作製が可能である。しかしながら、当然、ガラス管であるがゆえに導電性を有してはいない。またガラス管のマイクロニードル作製法は、高粘性を持っていない金属材料には適用できないといった問題がある。



図 1 1 個細胞を扱う電気穿刺法

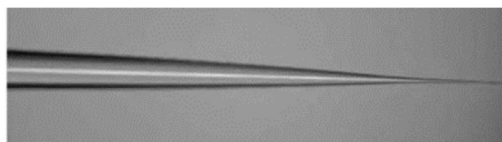


図 2 テーパーマイクロニードル

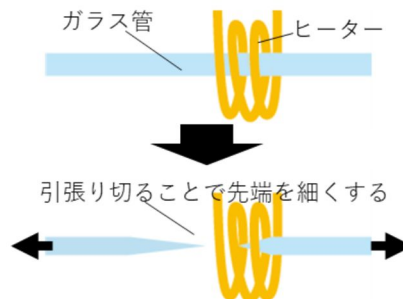


図 3 ガラス管ニードル作製法

2. 研究の目的

そこで本研究では、導電性金属材料の中空マイクロニードルを作製する新手法を開発することを目的とする。そのための革新的な加工原理として、従来から知られている金属材料が数百%の大きな伸びを示す超塑性変形現象の枠組みをさらに拡張させた超塑性変形・破壊現象を本研究では新たに提唱する。超塑性変形・破壊現象を利用し、金属材料をまるでガラス管の加工のように引張り切ることで、これまでにない新たな加工原理による超極細先端径を有する導電性金属マイクロニードルの創製を実現する。

3. 研究の方法

本研究はガラス管の一部をヒータによって局部加熱によって軟化させ、引張り切ることによってマイクロニードルを作製する手法を金属管に応用し、導電性金属マイクロニードルの創製を行う。提案する革新的なダイレス加工法の応用によるマイクロニードル創製法の原理を図 4 に示す。図 4(a)は、基本的なダイレス引抜きの概略図であり、基本的な考え方は従来のダイレス引抜きを踏襲している。すなわち、加熱コイルと冷却コイルによる局所加熱をしながら、金属管を後方から供給速度 V_2 で供給しながら、前方は、引張速度 V_1 で引き抜いていく。このように速度差を与えて引張変形を加えながら、材料を局部加熱帯を通すことによって、体積一定則に従って、所望の断面減少率で引き抜くことが可能である。従来のダイレス引抜きは、破断しないように供給速度 V_2 と引張速度 V_1 の速度比を調整し、主に縮管・縮径を目的として加工を行っていた。本研究では逆転の発想により、安定して破断しない加工をするのではなく、加工中に供給速度 V_2 に対して引張速度 V_1 を大幅に大きく増大させることで、あえて破断させることを利用して、破断部の先端径を急激に細くさせ、それをマイクロニードルの先端部に使うことが加工原理であり、従来のダイレス引抜きと大きく異なる点である。しかも破断までの外径については、体積一定則により、供給速度 V_2 と引張速度 V_1 の速度比によって基本的には制御できるため、テーパ形状等の形状の制御も同時に行うことが可能である。

基礎的な加工原理と供給速度 V_2 と引張速度 V_1 のモーション例については図 4(b) に示す。基本的に供給速度 V_2 は一定にし ($V_2 = V_0$)、引張速度 V_1 を可変させる。本モーションは大きく分

けて2つに分かれており，(1)のテーパ形状の成形部と(2)の引張速度 V_1 を一気に加速させ破断させて極小先端径を実現するモーションの2つのステージを経て加工される．

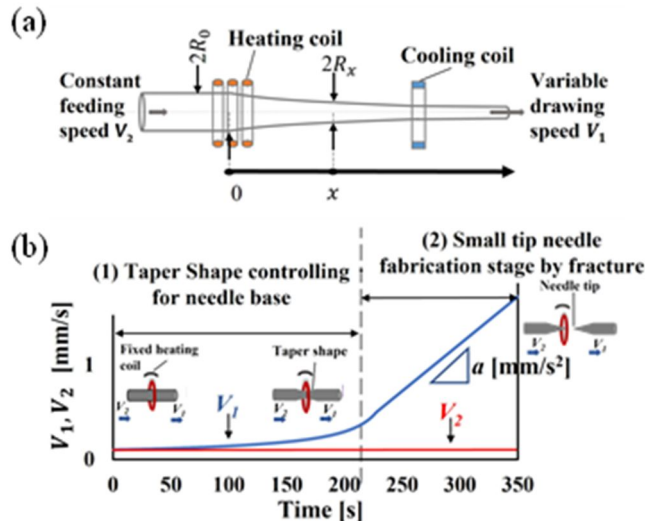


図4 ダイレス加工原理によるマイクロニードル創製法

(1)のテーパ形状の成形部に関しては，体積一定則から速度比によって外径形状の制御が可能である．すなわち軸方向に x 座標を取ると引張速度 $V_1(x)$ と外径分布 $R(x)$ の関係は，時間 t とすると下記のように表される．

$$V_1(x) = \frac{dx}{dt} = \frac{V_0 R_0^2}{R_1^2(x)} \quad (1)$$

次に， x 方向に対し $[0, x]$ の範囲で時間に対して積分すると，

$$t(x) = \frac{1}{V_0 R_0^2} \int_0^x R_1^2(\zeta) d\zeta \quad (2)$$

として時間 t を x の関数で表すことができる．次に外径分布としてのターゲット形状を線形的に変化するテーパ形状 $R_T(x)$ とここではおき，下記のように表す．

$$R_1(x) = -\frac{\Delta R}{l_R} x + R_0 \quad (3)$$

ここで R はターゲット形状の初期外半径と最終的な外半径の差を示し， l_R はテーパ形状の長さを表す．最後に式(1)から(3)と使って，式(3)で示すターゲット形状を作るための引張速度 V_1 の時間 t の関数，すなわちモーションは下記の式で表すことができる．

$$V_1(t) = V_0 \left(1 - \frac{3\Delta R V_0}{R_0 l_R} t \right)^{-\frac{2}{3}} \quad (4)$$

(2)の引張速度 V_1 を一気に加速させ破断させて極小先端径を実現するモーションについては，上記の(1)のステージである程度のテーパ形状を成形した後に，引張速度を加速度 a で一気に加速させることによって強制的な破断を促す．このようにすることで破断による極小先端径を得ようとするのが本手法の新しい加工原理である．

実験に用いる超塑性合金細管として，Zn-22Al 合金の素形管材をマイクロ押し加工装置を設計・制作し，外径 1mm，内径 0.7mm の極細細管の創製を行う．マイクロニードルを創製するためのマイクロダイレスフォーミング装置の開発を行った．創製した外径 1mm の Zn-22Al 素管を把持できる機構，また局所加熱できる加熱装置の適用，また局所的な温度分布を測定可能なサーモグラフィを備えたマイクロ創製装置の開発を行った．ダイレスフォーミングによる速度可変による外径を任意形状に制御するための基礎理論の導出を行った．供給速度 V_2 と引張速度 V_1 としたときの，外径の変化を予測できる予測式を導出する．

4．研究成果

(1) Zn-22Al 合金素形管材の作製

実験に用いる超塑性合金細管として，Zn-22Al 合金の素形管材をマイクロ押し加工装置を設計・制作し，外径 1mm，内径 0.7mm の極細細管の創製を行った．作製した押し出し管は，図 5，図 6 に示すように寸法精度が高く，また非常に長尺の微細母管が創製できていることがわかる．また押し出し加工時の加工速度，温度を変え，創製した押し出し素管の基本的な特性評価を行った．図 7 に示すように 4 押し出し温度や加工速度によって引張強さが 180MPa から 400MPa と幅広い強度の制御が可能であり，また伸びも 6.5% ~ 100%まで幅広く制御が可能であることを示した．

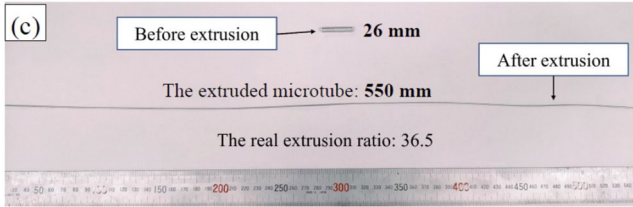


図5 押し出し管の外観図

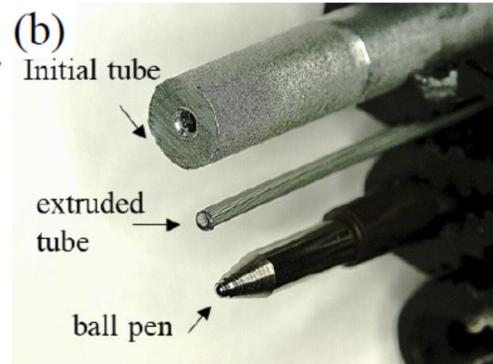


図6 押し出し管拡大図

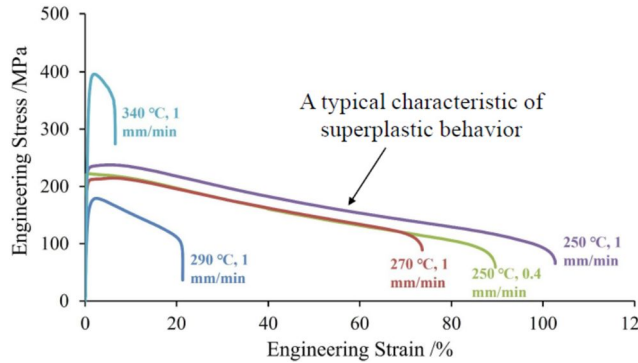


図7 押し出し管の応力 ひずみ曲線

(2) マイクロニードル創製実験

図4(b)のステージ(1)のテーパ成形部の形状制御性の妥当性を検証するために、ターゲット形状の外半径分布 $R(x)$ を以下5通りの式で定義したのに対して実験を行った。Type 1: $R(x) = -0.023x + 0.5$ 。Type 2: $R(x) = -0.013x + 0.5$ 。Type 3: $R(x) = -0.009x + 0.5$ 。Type 4: $R(x) = -0.006x + 0.5$ 。Type 5: $R(x) = -0.004x + 0.5$ 。結果を図8に示す。点線で示した理論線に比べて実験の外径分布は、テーパ形状の傾きによらず、おおむね再現できていると言え、破断前までの外径分布を引張速度 v_1 と v_2 の速度比のみで制御が可能であることがわかる。次に図4(b)のステージ(2)の引張速度 v_1 を一気に加速させ破断させて極小先端径を実現するモーションで創製した金属中空マイクロニードルを図9に示す。比較として、0.5mmのシャーペンの芯、また引き抜く前の初期管(押し出し材)も示す。根元が太く、先端にいくにしたがって非常に細くなっていることがわかる。また先端の拡大図のSEM写真を示す。先端部の破断径は $80\mu\text{m}$ 程度になっており、金属材料にもかかわらず非常に細い径が得られていることがわかる。引張速度 v_1 を急変させる加速度 a および加熱温度を変えたとき破断部の先端径を図10に示す。傾向としては加熱温度を低く設定すると、先端径は $50\mu\text{m}$ 程度になることがわかった。また加速度を低く設定したほうが、先端径は細くなる傾向を示すことがわかった。

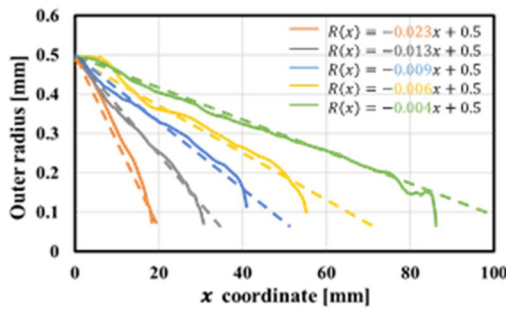


図8 テーパ形状の制御結果

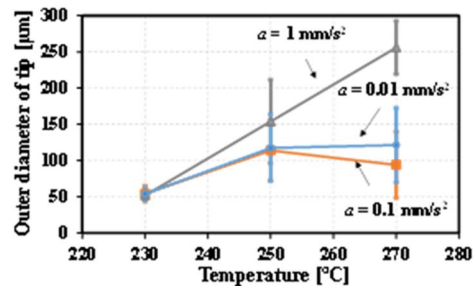


図10 マイクロニードル先端径の制御結果

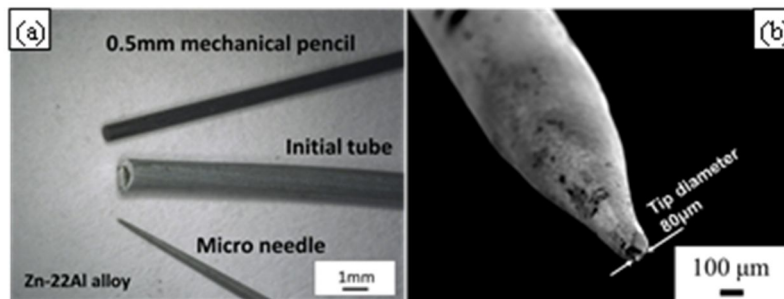


図11 マイクロニードル創製結果

(3) マイクロニードルの評価

創製したマイクロニードルの細胞への仮想的な穿刺実験として、魚卵とシリコンゴムに対して穿刺実験を行った。穿刺した後のマイクロニードルを図12に示す。魚卵については、魚卵

そのものがつぶれることなく、また針先も折れ曲がることなく穿刺に成功していることがわかる。またシリコンゴム（人間の皮膚相当の強度を仮定）を使用した穿刺実験についても折れ曲がることなく、約4mm程度、穿刺に成功していることがわかり、強度に優れた金属中空マイクロ針が創製できていることがわかる。

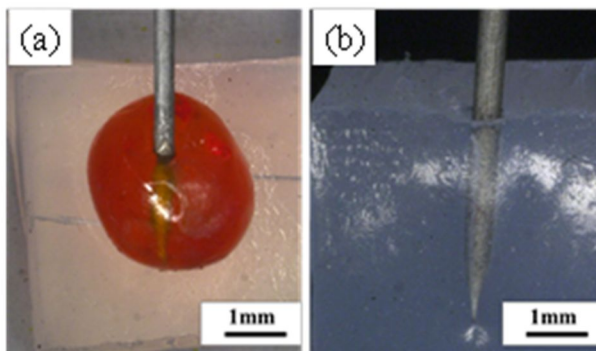


図12 魚卵とシリコンゴムへの穿刺実験結果

<参考文献>

- 1) R. Shirakashi.: Biochemical, Biophysical. Res. Comm. 2012 .

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 0件）

1. 著者名 Yi Y., Shinomiya K., Kobayashi R., Komine H., Yoshihara S., Furushima T.	4. 巻 71
2. 論文標題 A novel superplastic dieless drawing using fracture phenomenon for fabrication of metal tubular microneedles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CIRP Annals	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cirp.2022.03.037	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 Yi Yushi, Komine Hisanao, Furushima Tsuyoshi	4. 巻 844
2. 論文標題 Effect of forming conditions on microstructure and room-temperature mechanical characterization of Zn22Al superplastic microtubes fabricated by direct extrusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: A	6. 最初と最後の頁 143160 ~ 143160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.msea.2022.143160	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 Zheng Qiu, Furushima Tsuyoshi	4. 巻 94
2. 論文標題 Evaluation of high-temperature tensile behavior for metal foils by a novel resistance heating assisted tensile testing system using samples with optimized structures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Materials Science & Technology	6. 最初と最後の頁 216 ~ 229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmst.2021.03.061	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1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yushi, Yi, 小峰久直, 古島剛
2. 発表標題 Effects of forming conditions on microstructure and mechanical properties of Zn-22Al superplastic microtubes fabricated by direct extrusion
3. 学会等名 2021年度 塑性加工春季講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 金属製中空マイクロニードルの製造方法、および金属製中空マイクロニードル	発明者 古島 剛	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-11413	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京大学生産技術研究所変形加工学研究室 https://www.furulab.iis.u-tokyo.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
研究協力者	増田 範通 (Masuda Norimichi)	東京大学・生産技術研究所・技術専門職員 (12601)	

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