

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24360094

研究課題名(和文) 微細射出機構による高粘度マイクロカプセル生成システムの開発

研究課題名(英文) Development of micro injection system for high viscous liquid

研究代表者

青山 尚之(AOYAMA, HISAYUKI)

電気通信大学・情報理工学(系)研究科・教授

研究者番号：40159306

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では同軸のガラスピペット内にさまざまな高粘度液体または微小固体を充填し、それらを極細ロッドで精密に押し出ししながら、直径が100 μ m以下のマイクロカプセルを生成させる方法を提案し、その特性や性能および応用を実験的に検証することを目的とした。単一液体を用いた射出法によるマイクロ液球生成法の特性について実験的に検討し、芯材料と殻材料を用いたカプセル化に関して射出端の直径や粘度などと生成されるカプセルの大きさなどの関係を明らかにした。この微細射出機構では極細ガラスピペットを精密に位置決めする直駆動機構とその内部を貫通する極細タングステンロッドの駆動機構で構成され、独立で高速位置決め制御される。

研究成果の概要(英文)：In this project, the new method that is composed of thin glass pipette and tungsten needle has been proposed so that micro capsules with the size less than 100 micro meter in diameter. In this mechanism, the thin needle can push out the small amount of the high viscous liquid in the tube to the target surface. Then the liquid at the tip end can be transferred on the target surface and it can be capsule in another liquid. In the experiments, the conditions such as the tube diameter and the viscosity were surveyed to get the appropriate size of the capsule and droplet. This simple mechanism is unique so that it can provide the small amount of the high viscous liquid with 50,000mPas with high repeatability.

研究分野：精密機器

キーワード：マイクロカプセル 微小液滴塗布 マイクロ音叉 機械共振点 圧電励起 膜粘弾性 ガラスピペット
タングステンニードル

1. 研究開始当初の背景

現在、マイクロカプセルに関する研究は医薬分野、工業製品および食品の分野などでさまざまな製造方法が提案されてきた。主に(a)化学的方法、(b)物理化学的方法、(c)機械的方法などが知られている。化学的方法は化学反応を利用してカプセル壁を形成する方法で、界面重合法と in-site 重合法がある。また物理化学的方法では凝固、析出現象を利用し、カプセル壁が形成される。機械的方法では噴霧乾燥法と乾式混合法が知られており、芯物質を溶剤に溶かし、空气中に噴霧乾燥させ生成している。さらに(d)流体的な方法でカプセルを生成する方法も近年、研究開発されており、特に微小流路のオリフィスを利用して、連続的にカプセルを生成する方法や気液界面で重合反応をさせて微細な中空のマイクロカプセルを生成させる方法などが提案されている。

研究では従来の方法では未だ実現が難しいとされている"高粘度または固体"の芯材料を微細射出機構で殻材料内に所定量を精密に押し込み、新しい機能を有する直径 100 μ m 以下のマイクロカプセルや微小液滴塗布の法を検討する。ここではラスピペット内を貫通する極細ロッドの精密位置決め制御技術とマイクロカプセル径の計測制御システムが重要となり、特に化学的重合反応ができない組み合わせの材料を対象にしており、多くの課題を解決する必要がある。

2. 研究の目的

本研究ではガラスピペット内にさまざまな高粘度液体または微小固体を充填し、それらを極細ロッドで精密に押し出しながら、直径が 100 μ m 以下のマイクロカプセルや液滴塗布を実現する方法を提案し、その特性や性能および応用を実験的に検証することを目的としている。

1 年目：高粘度液体用極微小量精密射出式カプセル生成機構の設計試作：溶媒内で高粘度液体を吐出させて、精密な微小液球の生成システムを確立させる。すでに基礎実験においてはその可能性を示したが、液球の直径をまだ精密に制御するには至っておらず、直径 100 μ m 以下の単一物質の液球に着目し、使用するピペット内径、高粘度液体を押し出すタングステンロッド径、押し出す高粘度液体の粘度などの関係を明らかにし、微小液球の大きさを精密に制御する。

2 年目：微小カプセル膜の機械的特性の精密計測法の検討：圧電励起されるマイクロ音叉に微小 tip を取り付け、これを対象物に精密接触させた時、その振動減衰や位相変化を計測し、入力との差分信号のうなり成分を DSP 信号処理し、ニードルに付着している液量やマイクロカプセルの外殻の粘弾性機械特性を計測する方法を検討する。

3 年目：微小マイクロカプセルの流体を用いた非接触マニピュレーション

提案された方法で生成された微小カプセ

ルは生体細胞と同様に外殻の機械的、化学的特性が脆弱であり、カプセルを接触させて把持することは困難であると想定された。そのため微小カプセルや微小液滴に機械的な接触による損傷を与えないために、複数の微小流の圧力を用いた非接触把持方法を提案し、実験的にその可能性や条件を調べ、この方法の有効性について論じることを目的とした。

3. 研究の方法

平成 24 年度：研究計画・方法

これまでの基礎実験で得られていた知見に基づき、高粘度または固形物質のマイクロカプセル生成法を実現させるために、まず図 1 のような微細射出機構を設計試作し、下記の課題について検討を行った。この微細射出機構では 極細ガラスピペットを高速精密に位置決めする直駆動機構とその内部を貫通する極細タングステンロッドの駆動機構で構成されており、それぞれが独立で FPGA を用いた高速デジタル信号処理により位置決め制御される。それぞれの位置は同軸で取り付けられているリニアエンコーダでリアルタイムで計測され、位置と速度が精密に制御される。極細ガラスピペットに高粘度液体や固形物を充填し、極細タングステンロッドで精密に押し出すことで、溶媒中に微小液球やカセルを生成することができると予想された。また初年度は溶媒に水を用い、カプセル材料にシリコン系液体を用いて基本的な特性に関して検討した。ここではまず極細ガラスピペットと極細タングステンロッドで構成される同軸式微細射出機構を試作し、これを用いたマイクロカプセルの生成方法について、さまざまな観点から検討を行った。特に従来の化学的方法では困難であったカプセル径の精密な制御方法について、使用する液体と溶媒の粘性、液体を充填するガラスピペット内径、押し出すタングステンロッドの外形および押し出す速度との関係をモデルと実験的に明らかにした。目標とするカプセル径は 100 μ m 以下とし、この生成法を実現するために各機械要素の精密なアライメント方法や高速精密位置決め制御などの検討を行った。

(1) 極細ガラスピペットと極細タングステンロッドで構成される同軸式微細射出機構の設計と試作および精密位置決め制御(青山・電通大・教授、大学院生 2 名)：本機構では極細ガラスピペットと極細タングステンロッドを同軸でしかも同期させて相対位置と絶対位置を精密に位置決めさせる必要があり、まずはリニアモータとリニアエンコーダ[購入]でそれぞれを駆動し、閉ループで位置決めするシステムを設計試作する。これらの機構を試作するため、各種機械鋼材、電子回路部品を購入する。ガラスピペットはプラー[現有設備]で加工し、超深度形状計測顕微鏡[現有設備]で精密な寸法計測を行った。

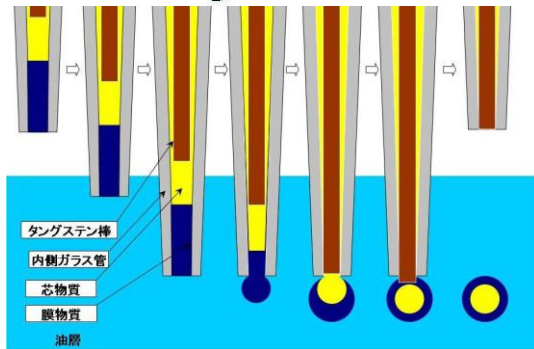
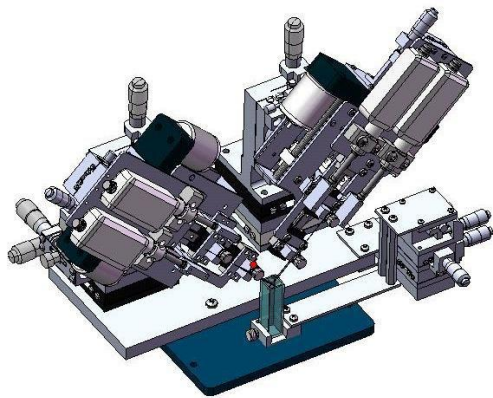


図 1 ガラスピペットとタングステンロッドを用いた微細射出式カプセル・液滴生成機構

(2) 振動共振信号処理を用いた極細タングステンロッドに付着した極微量液体質量の計測法開発(平田・電通大・助教、大学院生 1 名)：このような機構では極細タングステンロッド先端に付着している液体の量を光学的に計測することが困難であり、タングステンロッドに軸方向に微小な振動を与え、その振動を圧電センサー[購入]で計測し、入力信号と検出信号の位相差やその差分信号のうなり成分を DSP 信号処理[購入]し、タングステンロッドに付着している液量や状態を実時間で観察することを検討した。この観察記録のために高速オシロスコープ[購入]を使用した。

(3) 極細タングステンロッドの精密先端加工方法とその形状計測評価(岩田・静岡大・教授、大学院生 2 名)：この機構ではタングステンロッドの先端形状精度が特性に大きく影響を与えることが予想された。そのため、タングステンロッドの先端を精密に加工する必要がある、特に電解エッチングによる加工法では形状の制御が難しく、また表面粗さが一様でないため、実験データのばらつきが大きくなる。そのため、精密な回転と引き抜きが可能なシステムを設計試作し、極細タングステンロッドを実体顕微鏡[購入]で計測しながら、回転速度、引き抜き速度および印加電流を実時間で制御し、精密な電解加工法を実現することを試みた。

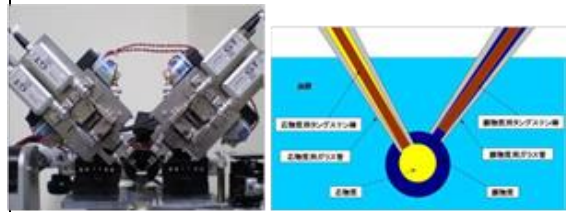


図 2 開発されたガラスピペットとタングステンロッドを用いた微細射出式カプセル・液滴生成機構とカプセル生成原理

平成 25 年度：研究計画・方法

(1) 微小カプセルや塗布液滴の膜の機械的特性の精密計測法の検討(青山・電通大・教授、大学院生 2 名、岩田・静岡大・教授、大学院生 2 名)：圧電励起されるマイクロ音叉に微小 tip を取り付け、これを対象物に精密接触させた時、その振動減衰や位相変化を計測し、入力との差分信号のうなり成分を DSP 信号処理し、ニードルに付着している液量やマイクロカプセルの外殻の粘弾性機械特性を計測する方法を検討する。

(2) また微小量精密射出式カプセル・液滴生成機構を小型化し、これを対象物に対して、空間的に任意の角度で接近できるように微細ワイヤーを用いたパラレル位置決め機構の提案と設計試作および基礎実験を行った。ここでは位置と角度を独立に制御できるようにワイヤーのレイアウトやアクチュエータを検討し、その性能を実験的に評価した。

平成 26 年度：研究計画・方法

(1) 微小マイクロカプセル・液滴の流体を用いた非触マニピュレーションの検討(青山・電通大・教授、大学院生 2 名)：

機械的に生成された微小カプセルや液滴は他の生体細胞と同様に外殻の機械的、化学的特性が脆弱であり、これらを機械的に接触させて把持することは困難であった。そこで対象物を複数の微小流で包囲し、その流量を精密に調整することで対象物を非接触把持方法を提案した。ここでは凹型の保持機構の設計や多数対向微小流などについて実験的にその可能性や条件を調べた。この方法では流路の最適配置やポンプの脈動などの影響についても調べる必要があった。

(2) 高粘度液体用極微小量精密射出式カプセル生成機構の高速化の検討(青山・電通大・教授、大学院生 2 名)：前年までの精密射出式の塗布機構ではリニアアクチュエータを使用していたため、カプセルや液滴の塗布速度は 10Hz が限界であった。そこで偏心カム機構と平行ばね保持機構を組み合わせた高速揺動機構を提案し、押し出し機構部の応答速度を 100HZ まで改善することを試みた。

4. 研究成果

図 2 に開発されたガラスピペットとタングステンロッドを用いた微細射出式カプセル

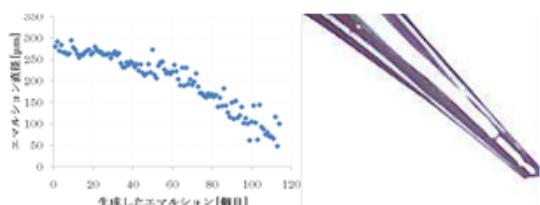


図 3 単層エマルジョンの生成実験と直径現象の原因

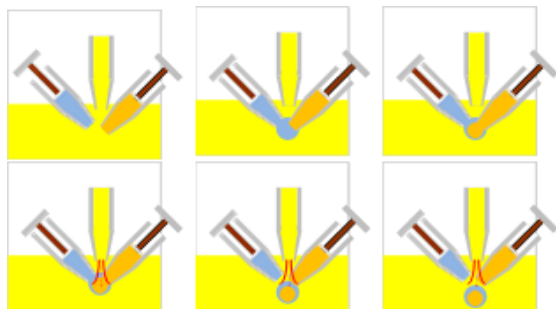


図 4 2層エマルジョン(カプセル)の生成原理

ル・液滴生成機構とカプセル生成原理を示す。ガラス管と同軸上に配置されたタングステン棒がリニアアクチュエータで駆動され、ガラス管内の試料を機械的に押し出すことで、単相エマルジョンを生成する。さらに対向に配置された2つの単相エマルジョン生成機構が、膜物質の単相エマルジョン内部に芯物質の単相エマルジョンを生成することで、カプセルを生成することができる。

まず単層エマルジョンつまりカプセルの核に相当する部分の生成について実験的にその特性を調べた。精製水をガラス管に充填し、エマルジョンを生成する油層には油と界面活性剤 span80 を 20:1 で混合したものを用いた。用いるガラス管の先端内径は $42 \mu\text{m}$ 、タングステン棒の先端外径は $30 \mu\text{m}$ とした。図 3(a)に、生成した単相エマルジョン 114 個の直径の変化を示す。エマルジョンの直径が徐々に小さくなり、114 個を超えた時点で、エマルジョンは生成されなくなった。連続生成の間に、図 3(b)のように徐々に油がガラス管先端に侵入していることが確認された。ガラス管から吐き出される液体の体積が一定の場合、油の侵入量が増えるほど水の吐き出し量は減少し、エマルジョン直径が減少していくと考えられる。

図 4 にマイクロシリッジとポンプを用いた 2 層エマルジョン生成の原理を示す。マイクロシリッジ先端に外径 $150 \mu\text{m}$ のガラス管を接続し、後端をリニアアクチュエータでステップ駆動することで膜物質を吐出する。膜物質は表面張力により球状になる。続いて芯物質を膜物質内に射出することで、2 層構造の液滴を形成する。ポンプに接続されている

外径 $250 \mu\text{m}$ の上方ガラス管からの流れによって、吐出された試料はガラス管先端から切り離され、表面張力で油層にカプセルが形成される。

図 5 にカプセルの生成実験結果を示す。ガラスピペットの相対位置を精密に位置決めし、膜物質を先に液体内で形成し、そこに核物質を射出させて、カプセルを生成させた。膜物質に精製水を、芯物質にシリコンオイルを用いている。芯物質管を(0,100)に、膜物質管を(100,0)に配置した。10 秒間隔で 5 回 2 相エマルジョンの生成工程を行い、その様子を高速カメラ顕微鏡 VW-6000 で観察したその後、紙面上方からの流れを用いて、ピペット先端から離脱させている。

次にエマルジョン生成装置によって 2 相エマルジョンを生成し、その後エマルジョンを硬化させることで、紫外線硬化樹脂を用いたマイクロカプセルの生成について検証する。膜物質用ガラス管に紫外線硬化樹脂 SPR-WV120 を充填し、芯物質用ガラス管には赤色に着色した粘度 5 cP のシリコンオイルを充填した。芯物質管を(0,100)に、膜物質管を(100,0)に、配置した。膜物質吐き出しの 1 秒後に芯物質を吐き出し、3 秒後に 3 秒間だけポンプを作動させた。その様子を高速カメラ顕微鏡 VW-6000 で観察した。また、芯物質を、赤色に着色した油に変更して実験を行った。



図 5 2層エマルジョン(カプセル)の生成実験

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

①Sungwan Boksuan, Taworn Benjanarasuth, Chisato Kanamori and Hisayuki Aoyama, Design and Control of Magnetic Driven Active Handheld Medical Micromanipulator with Explicit Model Predictive Control, Proc. of New Actuator and 8th Exhibition on Smart Actuators and Drive Systems, Vol. 14, pp. 377-380 (2014) 査読有

②Sungwan Boksuan, Taworn Benjanarasuth, Chisato Kanamori and Hisayuki Aoyama, Robust hybrid control for two-dimensional handheld micro manipulator, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol. 26, No. 3, pp. 331-340 (2014) 査読有

<https://www.fujipress.jp/finder/xslt.ph>

p?mode=present&inputfile=ROBOT002600030006.xml

③Asa Ichinozuka, Aya Toyoshima, Zhang Qin, Huang Weijun and Hisayuki Aoyama, DEVELOPMENT OF NONCONTACT HYDRODYNAMIC MICRO HANDLING SYSTEM, Proc. of Annual Meeting of American Society of Precision Engineering, Vol. 27, pp.282-284 (2013)

④Sungwan Boksuwan1, Ryo Kikuchi, Chisato Kanamori and Hisayuki Aoyama, An optimal steering of a two-dimensional handheld micromanipulator using real-time model predictive control, Proc. of Asian Society of Precision Engineering and Nano Technology, No.1145(2013) 査読無

⑤Yuuka Irie, Shinnosuke Hirata, Kanamori Chisato, Hisayuki Aoyama, Micro dispensing mechanism with vibrated taper needle and pipette, Proc. of Asian Society of Precision Engineering and Nano Technology, No.1208(2013) 査読無

⑥ Xiaobei Jing, Yuuta Simizu, Suwilai Areejit, Anurak Jansri, Shinnosuke Hirata and Hisayuki Aoyama, Development of mechanical dynamic measurement system for soft materials with micro tuning fork, Proc. of Asian Society of Precision Engineering and Nano Technology, No.1159(2013) 査読無

⑦Naoyuki Oko, Syuuhei Takahashi, Tubasa Takaya, Hisayuki Aoyama, Development of multiple wires driven mechanism for flexible manipulation, Proc. of Asian Society of Precision Engineering and Nano Technology, No.1123(2013) 査読無

⑧Montree PAKKRATOKE, Shinnosuke HIRATA, Chisato KANAMORI and Hisayuki AOYAMA, Development of microscopic hardness and stiffness investigation system with microrobot 2nd report, vision based precise navigation, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol. 25, No. 1, pp. 97-105 (2013) 査読有

<https://www.fujipress.jp/finder/xslt.php?mode=present&inputfile=ROBOT002500010010.xml>

⑨ A. OTA, Y. Kobayashi, O. Takano, N. Kasai, Development of digital demodulator for laser vibrometer standard, Proc. of XX IMEKO World Congress, pp.551-556(2012) 査読有

⑩ Shinnosuke Hirata, Kazuki Hirose, Yuuka Irie, Hisayuki Aoyama, Evaluation of micro-gap control of the needle-type dispenser for precise micro-droplet dispensation, Proc. of International Workshop on Piezoelectric Materials and Applications, 2aB05(2012) 査読有

⑪ Shinnosuke Hirata, Takuya Shigeta, Hisayuki Aoyama, High DOF Micro-

manipulation Using the Multi needle type Capillary Resizable Capillary Tip for Pick-and-place Operation, Proc. of ACTUATOR 12 International Conference and Exhibition on New Actuators and Drive Systems, pp.587-590(2012) 査読有

⑫ Asa Ichinozuka, Hisayuki Aoyama, Contact-Free Handling System for a Red-Blood Cell Using Multiple Micro Flows, Proc. of 5th International Conference on Positioning Technology, pp.14-15(2012) 査読無

⑬ Takuya Shigeta, Hisayuki Aoyama, Shinnosuke Hirata, Development of multi needle type capillary; High DOF micromanipulator using surface tension, Proc. of IEEE International Conference on Mechatronics and Automation, pp.819-824 (2012) 査読有

⑭ Masahiro Shinoda, Shinnosuke Hirata, Hisayuki Aoyama, Development of wire connected mechanism for precise positioning, Proc. of 14th International Conference on Precision Engineering, pp.645-649(2012) 査読有

⑮ Hiroaki Shiratori, Hisayuki Aoyama, Development of the Miniature Hemispherical Tilt Stage Driven by Stick-slip Motion using Piezoelectric Actuators, Proc of 9th French-Japan Mechatronics Congress, pp.161-172(2012) 査読有

⑯ So Ito, Kenji Ito, Futoshi Iwata, Probe type micro magnetic manipulator utilizing localized magnetic field with closed loop magnetic path, Int. J. Nanomanufacturing, Vol. 8, No. 1/2, pp. 161-172(2012) 査読有

⑰ H. Nakao, S. Tokonami, T. Hamada, H. Shiigi, T. Nagaoka, F. Iwata, and Y. Takeda, Direct observation of one dimensional plasmon coupling in metallic nanofibers prepared by evaporation induced self-assembly with DNA, Nanoscale, Vol. 4, pp. 6814-6822(2012) 査読有,

Nanoscale. 2012 Nov 7;4(21):6814-22. doi: 10.1039/c2nr32076b. Epub 2012 Sep 26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011186>

⑱ Kazuki Hirose, Yuuka Irie, Shinnosuke Hirata, Hisayuki Aoyama, Improvement of the needle-type dispenser for precise micro-droplet dispensation- Gap measurement between the needle tip and the target surface based on needle vibration, Journal of Robotics and Mechatronics, Vol. 24, No. 2, pp. 284-290(2012) 査読有

<http://www.fujipress.jp/finder/xslt.php?mode=present&inputfile=ROBOT002400020002.xml>

[学会発表] (計 9 件)

- ① Hisayuai Aoyama, Xiaobei Jing, MEASUREMENT OF SURFACE MECHANICAL DYNAMIC CHARACTERISTICS BY PIEZO EXCITED MICRO TUNING FORK, 29th Annual Meeting of American Society for Precision Engineering, 2014年11月12日, Boston, Massachusetts USA
- ② Hisayuki Aoyama, Naoyuki Oko, Takashi Usuda and Nadine Le Fort-Piat, Precise Multiple Wires Driven Manipulation with Visual Image Measurement, International Conference 3M-NANO 2014, 2014年10月27日、台北、台湾
- ③ Hisayuki Aoyama, Asa Ichinozuka, Qin Zhang, Weijun Haung, Noncontact micro manipulation with multiple microflows International Conference on Precision Engineering, 2014年07月23日, Kanazawa, Ishikawa, Japan
- ④ 菊池綾、青山尚之, ペンシル型ハンドヘルド非接触マイクロニードルの位置制御機構の開発, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会, 2013年5月23日茨城県・つくば市
- ⑤ 景暁バイ、青山尚之, マイクロ音叉を用いた生体細胞の微小機械動特性計測システムの開発, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会, 2013年5月23日茨城県・つくば市
- ⑥ 往古直之、青山尚之, ワイヤ駆動式精密姿勢位置制御システムの開発, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会, 2013年5月23日 茨城県・つくば市
- ⑧ 平田慎之介, 廣瀬一樹, 入江優花, 青山尚之, ニードル式微少液滴塗布機構における塗布ギャップの制御による精密液滴塗布, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会, 2012年5月28日 静岡県・浜松市
- ⑨ Montree Pakkratoke, Nguyen Ngoc Tu, Shinnosuke Hirata, Chisato Kanamori, Hisayuki Aoyama, Precise Navigation Based on Double Vision Images for Microrobot with Surface Sensor, 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会 2012, 2012年5月28日静岡県・浜松市
- ⑦ Hisayuki Aoyama, Desktop Micro Robots Factory and Applications, The Royal Golden Jubilee PhD Congress XIII (招待講演) 2012年4月6日 タイ・バンコク

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.aolab.mce.uec.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青山 尚之 (AOYAMA HISAYUKI)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・教授

研究者番号：40159306

(2) 研究分担者

岩田 太 (IWATA FUTOSHI)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号：30262794

平田慎之介 (HIRATA SHINNOSUKE)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：80550970

大田 明博 (OOTA AKIHIRO)

産業技術総合研究所・計測標準部門・室長

研究者番号：80356641