

補助事業番号 2021M-120

補助事業名 2021年度 超塑性破壊による導電性金属マイクロニードルの創製法の開発  
補助事業

補助事業者名 古島 剛

## 1 研究の概要

本研究では、導電性を有する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により、超極細先端径を有する金属のマイクロニードルの創製を実現する。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 $50\mu\text{m}$ 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。

## 2 研究の目的と背景

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<sup>1)</sup>。LCAプロジェクトにおいて、細胞一つ一つを操作するためには、マイクロニードルが、操作ツールとして有効である。しかしながら、LCAプロジェクトにおいて、細胞内に穿刺するマイクロニードルの先端は数十 $\mu\text{m}$ 程度でかつ中空テーパ構造(根本は $1\text{mm}$ 程度)が求められている。さらに現在使われているニードルの素材はガラス管が主であり、微細化と強度やじん性不足による穿刺時の先端の欠け等の問題が生じている。そのため、ガラスニードルに代わって強度やじん性に優れた金属マイクロニードルの開発がHCAプロジェクトの推進に大きく寄与すると考えられる。また最近ではニードル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をより少ない力で簡単に行える電気穿刺法が提案されている<sup>2)</sup>。導電性ニードルは、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。このように細胞を扱う導電性金属マイクロニードルを創製するためには、下記の要件を満たさなければならない。物質を外部から輸送するため中空形状(先端外径 $70\mu\text{m}$ 、内径 $50\mu\text{m}$ )であり、マイクロニードルは外部との接続のために根本は外径 $1\text{mm}$ 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、さらには導電性特性を有し、かつ強度とじん性に優れた金属材料であることが望まれる。

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、

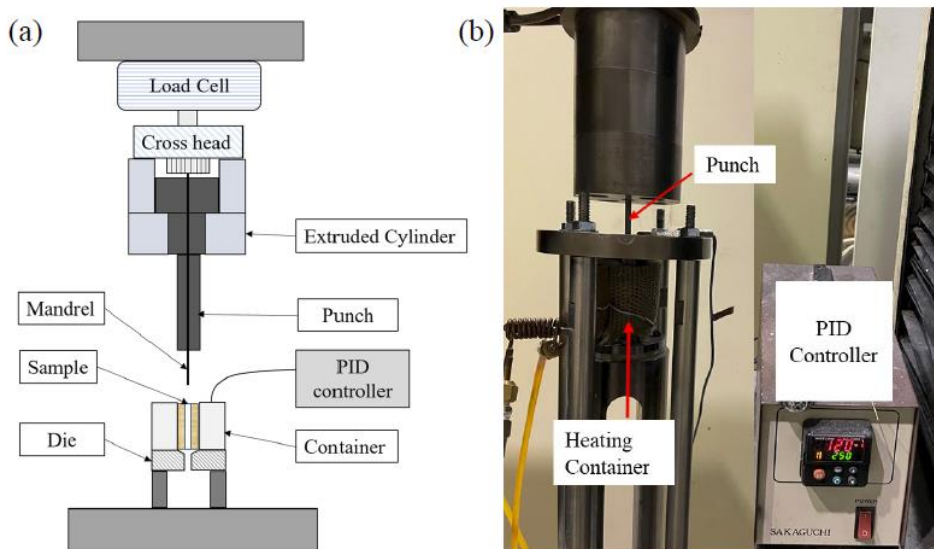
100  $\mu\text{m}$ 程度のマイクロチューブは市販されているが、テーパ形状を作ることができない。局部加熱したヒータ内で高粘性のガラス管を引張り切るガラス細工で、容易に先端が70  $\mu\text{m}$ 程度のマイクロニードルの作製が可能である。しかしながら、当然、ガラス管であるがゆえに導電性を有しておらず、また強度・じん性が低い。またガラス管のマイクロニードル作製法は、高粘性を持っていない金属材料には適用できないといった問題がある。

そこで本研究では、導電性を有する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により、超極細先端径を有する金属のマイクロニードルの創製を実現する。

### 3 研究内容 <https://www.furulab.iis.u-tokyo.ac.jp/research.html>

#### 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。押し実験装置を図1に示す。作製した押し管は、図2、図3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。また押し加工時の加工速度、温度を変え、創製した押し素管の基本的な特性評価を行った。図4に示すように4押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。



(a) Schematic and (b) photograph of direct microextrusion setup

図1 マイクロ押し加工装置

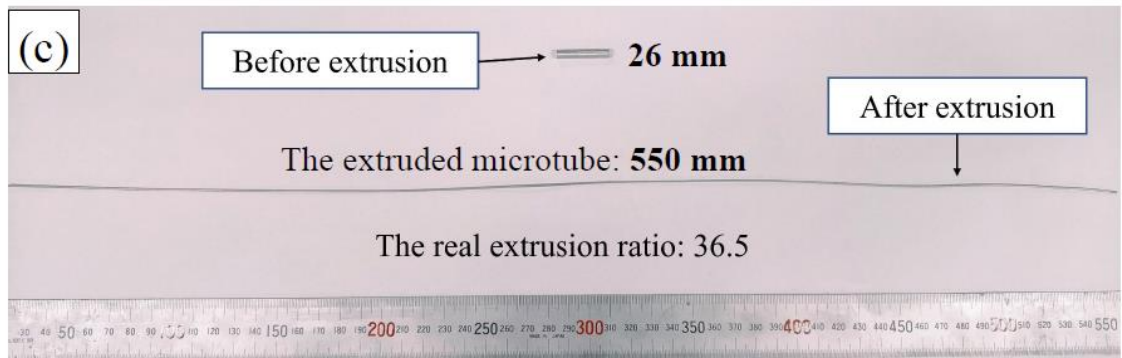


図2 押し出し管の外観図

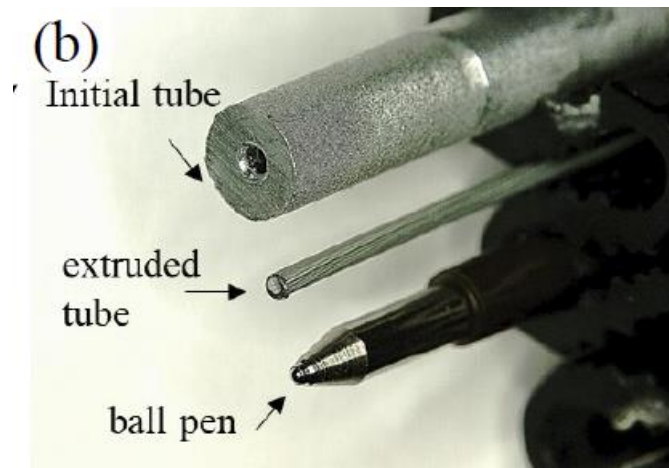


図3 押し出し管拡大図

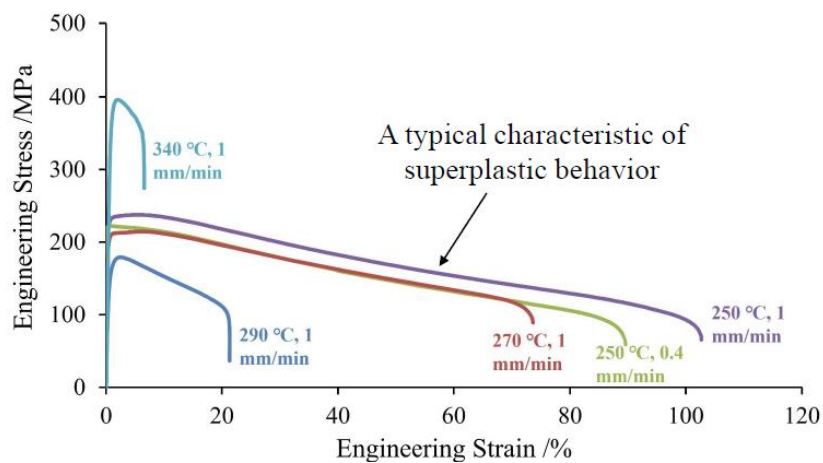


図4 押し出し管の応力—ひずみ曲線

## ② 超塑性変形・破壊を利用したダイレス引抜きの実理と形状制御モデルの構築

本加工原理では、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再現することが基本的な加工

原理である。加工原理を図5に示す。図5(a)は、基本的なダイレス引抜き概略図であり、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V2で供給しながら、前方は、引張速度V1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V2と引張速度V1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V2に対して引張速度V1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V2と引張速度V1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V2と引張速度V1のモーション例については図5(b)に示す。基本的に供給速度V2は一定にし ( $V_2 = V_0$ )、引張速度V1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V1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。

(1)のテーパ形状の成形部に関しては、既に他文献4)で紹介されている通り、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V1(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。

次に

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

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R1(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ΔR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、lR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。

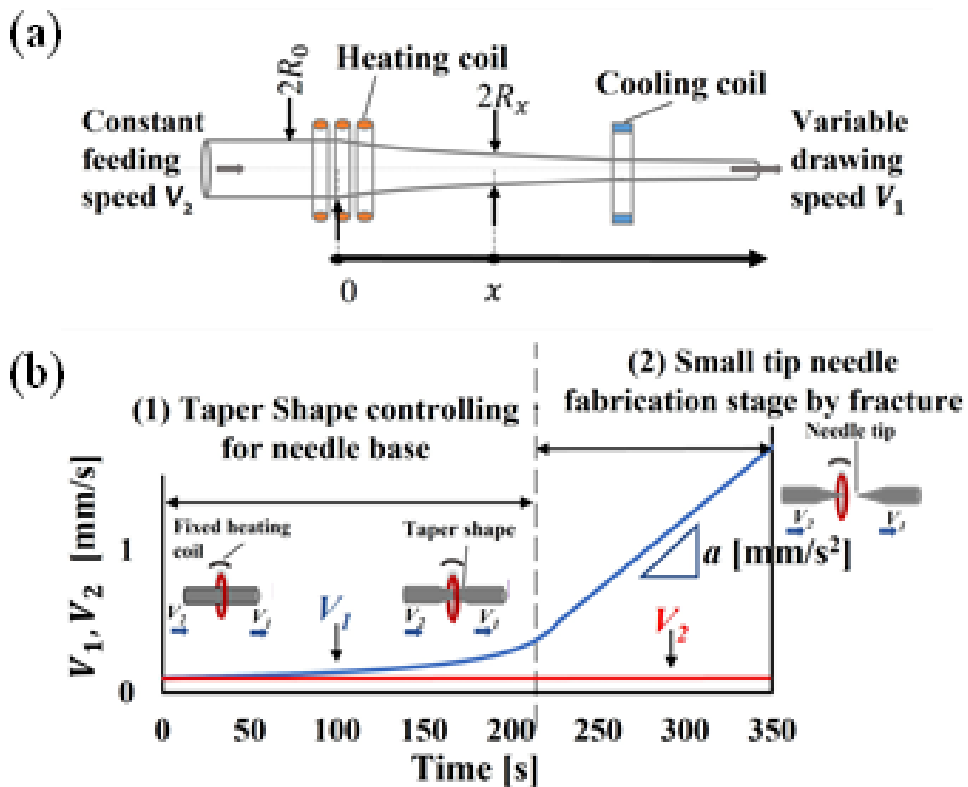


図5 ダイレス引抜き加工原理

### ③ マイクロニードル創製実験

図5 (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も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6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V1とV2の速度比のみで制御が可能であることがわかる。

次に図5(b)のステージ(2)の引張速度V1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7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 $\mu$ 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V1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8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 $\mu$ 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。

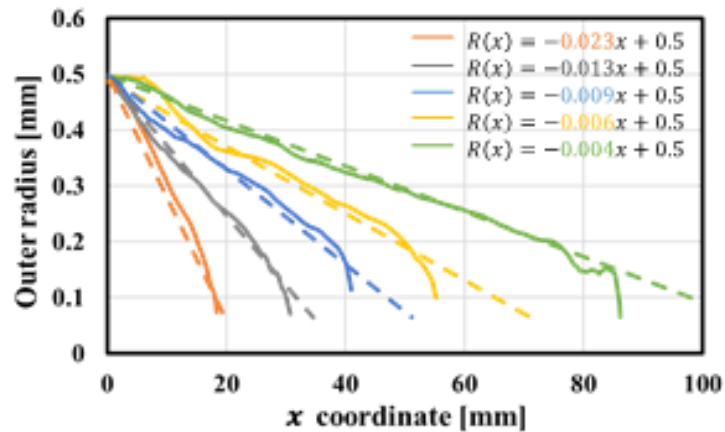


図6 テーパー形状の制御結果

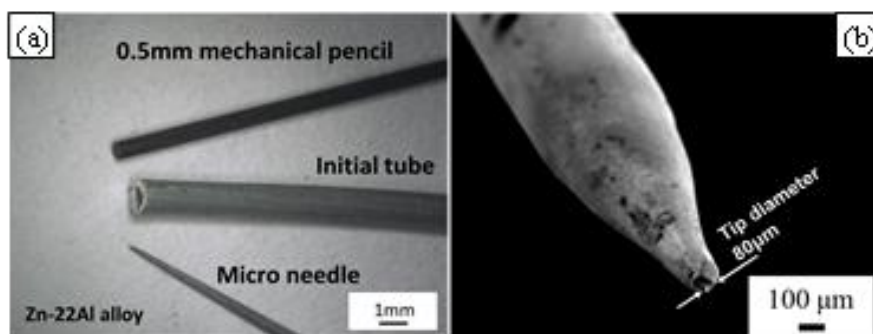


図7 マイクロニードル創製結果



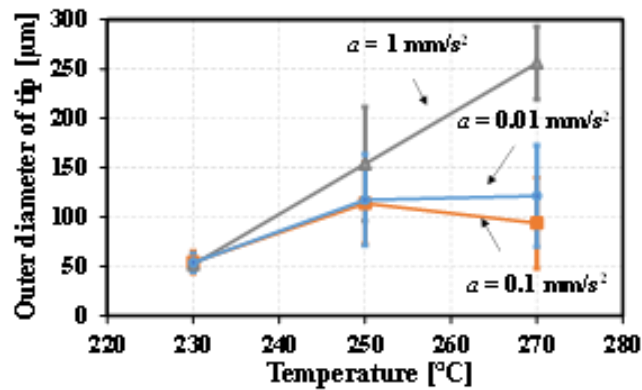


図8 マイクロニードル先端径の制御結果

#### ④ 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9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ニードルが創製できていることがわかる。

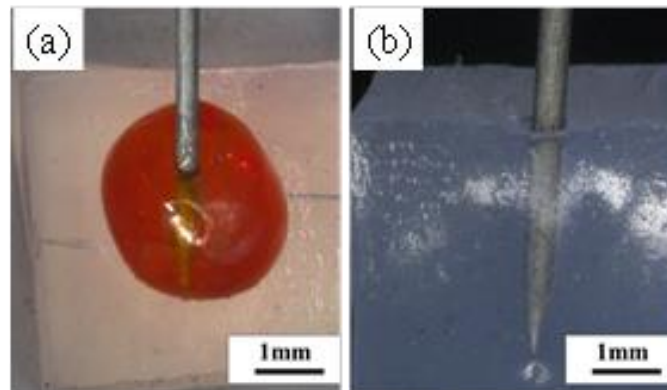


図9 魚卵とシリコンゴムへの穿刺実験結果

#### ⑤ まとめ

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・破壊現象による超極細先端径を有する金属のマイクロニードルの創製を試みた。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。

#### 4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

米国では、ヒトの全身細胞を 1 細胞レベルで見る“Human Cell Atlas”プロジェクトを推進し、欧州でも”Life Time initiative”という 1 細胞プロジェクトを開始するなど、世界のライフサイエンス研究において 1 細胞研究が最も盛んとなり莫大な予算が計上されている。日本においても 2018年JST-CRDSより”ライブセルアトラス”という 1 細胞レベルでの技術開発を重視していく報告書が発表されている。このようなライフサイエンス研究では、顕微鏡下で1個の細胞を拾い上げるという概念は、歴史的に顕微鏡メーカーや体外受精マニピュレーターメーカーが日本とドイツにしか存在してこなかった。特に顕微鏡下のマニピュレータに使用するニードルは、ガラスを使用することが常識化していた。本研究において高強度、高じん性の金属製のマイクロニードルを高効率生産することができれば、マイクロニードルメーカー、顕微鏡メーカーや細胞のマニピュレーターメーカーを巻き込んだ世界のライフサイエンス研究に要するツールの考え方を変革することができる。また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が進むことで、将来的な国民全体のQOL (Quality of Life) の向上に繋げることができる。

従来の塑性加工は変形させて形状を創製することが常識であり、素材を破壊させることは当然NGである。しかしながら、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。また全く加工対象が異なるガラスの加工原理を、超塑性金属材料に応用する点についても従来の金属加工の枠組みを超える新たな試みであるといえる。またこのようなマイクロニードルを使った超微小液量操作は生物体を構成する化合物のほとんどが液体であることから、高感度化、省力化において非常に重要である。その中でも細胞を 1 個ずつ顕微鏡下で拾い上げる技術は従来行われてきたバイオ研究から飛躍的に精度の高い結果をもたらす技術となりうる。この技術は「次世代バイオ技術」として様々な新産業を創造し、特にライフサイエンス分野の「基礎研究」において正しく本質的な理解を生み出すことにつながることを期待され、申請者が重視する“ものづくり技術”の発展が他分野へ大きく貢献できる可能性が非常に高い。



## 5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

研究者は2006年に首都大学東京の研究員、2007年に同大学助教を経て、2008年に東京都立大学にて博士(工学)の学位を取得すし、2016年10月東京大学生産技術研究所に准教授として着任した。その間、ダイレスフォーミングに関する研究、マイクロ塑性加工への応用に関する研究に従事している。審査付論文70編、国際会議発表62件、国内会議発表100件をこれまでに発表している。また日本塑性加工学会の論文賞を2回、日本機械学会の奨励賞研究1回、国際会議での受賞2回を含む計13件の受賞歴がある。今回の研究は、特にダイレスフォーミングの研究の中で導電性を有し、超極細先端径を有する金属マイクロニードルの実現をテーマにしたものであり、当該分野のこれからの益々の発展が期待できる。

## 6 本研究にかかわる知財・発表論文等

### 【特許】

- 1) 古島 剛：微細金属中空針の創製方法の開発，四法：特許，出願番号 62/966626，出願国：アメリカ合衆国，出願日：2020年1月28日
- 2) 古島 剛：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：特願 2021-11413

### 【審査付き論文】

- 1) Y. Yi, K. Shinomiya, R. Kobayashia, H. Komine, S. Yoshihara, T. Furushima\*. “A novel superplastic dieless drawing using fracture phenomenon for fabrication of metal tubular microneedles.” *CIRP Annals Manufacturing Technology*, 2022 (Accepted) (IF=3.916)
- 2) Yushi Yi, Hisanao Komine, Tsuyoshi Furushima\*. “Effect of forming conditions on microstructure and room-temperature mechanical characterization of Zn-22Al superplastic microtubes fabricated by direct extrusion.” *Materials Science and Engineering: A* 844(2022) 143160. (IF=5.234)

### 【国内学会発表】

- 1) Yushi, Yi, 小峰久直, 古島剛：Effects of forming conditions on microstructure and mechanical properties of Zn-22Al superplastic microtubes fabricated by direct extrusion, 2021年度 塑性加工春季講演会論文集, (2021), pp. 91-92 (2021年6月3日～5日, WEB講演会)

7 補助事業に係る成果物

前述した論文が成果物として該当する.

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名: 東京大学生産技術研究所

(トウキョウダイガク セイサングジュツケンキュウジョ)

住 所: 〒153-8505

東京都目黒区駒場4-6-1

担 当 者: 准教授 古島 剛(フルシマ ツヨシ)

担 当 部 署: 機械・生体系部門(キカイ・セイタイケイブモン)

E - m a i l: tsuyoful@iis.u-tokyo.ac.jp

U R L: <https://www.furulab.iis.u-tokyo.ac.jp/>