



令和2年度研究助成 【サウンド技術振興部門】より

超音波による細胞コーティング技術

同志社大学 理工学部 電気工学科
教授

小山 大介

1. はじめに

「音を使って物を動かす研究をしています」と言うと小首を傾げられることが多い。高校物理で学習する音波はこれも同じく高校数学で学習する三角関数の $\sin \omega t$ (ω は音波の角周波数、 t は時間)の様な圧力変動(粗密波)として紹介される。この様な音波がある物体表面に入射した場合について考える。単純に考えると連続正弦波は1周期にわたって平均すると正の部分と負の部分が相殺されて0となるため、物体表面の圧力の時間平均は0である。どれだけ長い時間の平均をとってもやはり0となる。しかしながら、(詳細は割愛するが)音波の非線形効果を考慮すると理論的には周波数が0の直流成分が発生し、実際に強力な音波ではその直流成分を目にすることができる。この音波の直流成分は「音響放射力」(もしくは単位面積あたりの力として「音響放射圧」と呼ばれ、音響放射力を用いると物体を移動、変形、攪拌することができる。

例えば空気中で超音波送波器と反射板を向かい合わせ、それらの距離を音波の半波長の整数倍に調整すると空気中には定在波が発生する。そこに径数mm程度の発泡スチロール粒子の様な軽い物体をいくつかピンセットで挿入すると、粒子は等間隔に整列して浮遊する。

さらにその超音波の圧力分布を何らかの方法で変化させると、物体は浮遊した状態を保ったまま空中を移動し、結果的に「音を使って物を動かす」ことができる。

著者らはこの様な超音波を使った物体の非接触搬送技術について研究しており、一般的には超音波マニピュレーションとも呼ばれている。本稿では特に、超音波による非接触搬送技術とその医用・バイオテクノロジー分野への展開について紹介する。

2. 音でものを運ぶ

前述の通り空中に超音波定在波を発生させ、物体を浮遊させた状態でその音場を空間的・時間的に制御することによって物体を非接触搬送できる。もちろん音源となる超音波送波器を移動させることでも実現可能であるが、実際は複数個の音源をあらかじめ用意し、それらの送波条件によって制御する。用いる周波数は20~50 kHzのいわゆる低周波超音波を使うことが多く、これは周波数が高いほど空気中における音波伝搬時の減衰が大きくなるためである(20 kHz以下は可聴域となるので避ける)。

図1は超音波によって粒子が非接触搬送される様子である¹⁾。超音波振動する金属板(振動板)と平行に反射板を設置している。振動板の両端には超音波振動を発生させるための超音波

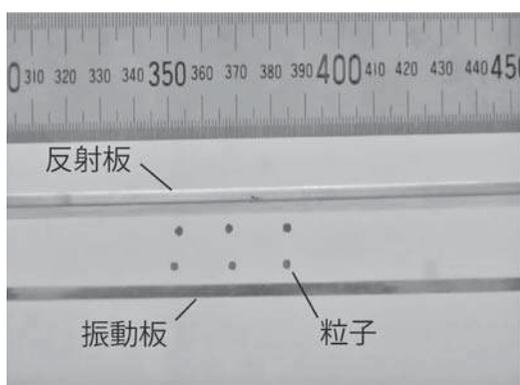


図1 超音波による粒子の搬送

振動子が取り付けられており、この振動子に連続正弦波の電気信号を入力すると、振動板は肉眼では確認できないほど小さい数 μm ほどの振幅でたわむ様に振動し空中に超音波が放射される。これにより、超音波の半波長の整数倍の距離に設置された反射板との間には強力な超音波定在波が形成される。写真では、板間の垂直方向に1波長の定在波が発生し、2箇所の音圧節部（音圧変動が常に0の位置）に径数mmのポリスチレン粒子が浮遊している様子が確認できる。また水平方向には振動板に発生するたわみ振動の半波長と同じ間隔で粒子は浮遊する。

次にこの状態から両端の振動子間の振動位相差（振動するタイミング）を変化すると、板間の超音波定在波は水平方向に移動し、それに伴

い物体も板間に沿って直線搬送することができる。従って2つの超音波振動子の入力信号を微調整することによって、物体の位置をマイクロメートルオーダの精度で制御することも可能である。また水平方向に進行波を発生させることによって浮遊物体を高速に搬送することもできる²⁾。本技術は固体のみならず液体も非接触搬送できる³⁾ため、今後バイオテクノロジー分野への応用展開が期待される。

3. 音で細胞を操る

細胞を用いた薬効評価実験などでは、細胞にストレスを与えることなく操作可能な非接触マニピュレーション技術が求められる。音響放射力は音響的に異なる2つの媒質間に作用するため、細胞操作技術にも応用することができる。操作することができる物体の大きさは超音波の波長と相関があり、超音波の周波数が高い（すなわち波長が短い）ほどその物体は小さくなる。先の径数mmの粒子と比較すると細胞の大きさは通常2桁ほど小さい数 $10\mu\text{m}$ であるため、細胞操作の場合は2桁ほど高い数MHz～数10MHzの高周波超音波を用いる。図2は液体で満たされたマイクロ流路内の細胞の様子であり、流路中に超音波定在波を発生させると細胞に音響放射力が働き、細胞はその音圧節部に向かって集合することがわかる。また、細胞が移動する速度は細胞の音響特性によって異なる

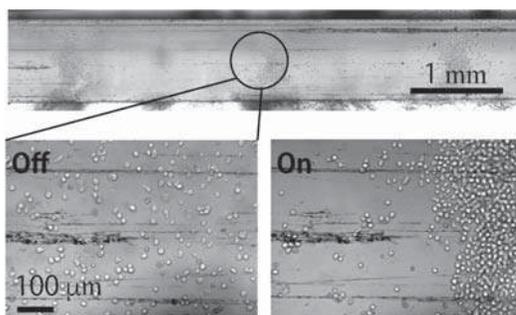


図2 マイクロ流路中で細胞が移動する様子

ため、細胞の種類や健康状態を識別することもできる⁴⁾。

細胞操作技術に加えて、本技術は細胞培養技術にも応用できる。一般的な細胞培養ディッシュに超音波振動子を組み合わせることにより、細胞の成長制御が可能となる⁵⁾。図3において超音波駆動前は培養ディッシュ上に均一に存在している細胞が、超音波駆動開始15分後にはある円周上に集合していることがわかる。ディッシュの超音波振動分布と細胞成長の様子を比較すると、その後24時間にわたって細胞はディッシュ中心から遠ざかる方向へと成長し、振動振幅が比較的大きい中心部分では細胞成長が抑制されることが確認できる。この技術を応用すれば、細胞の向きや成長方向を超音波によって揃えることも可能となる。例えば培養ディッシュに同心円状の超音波振動を発生させることにより、

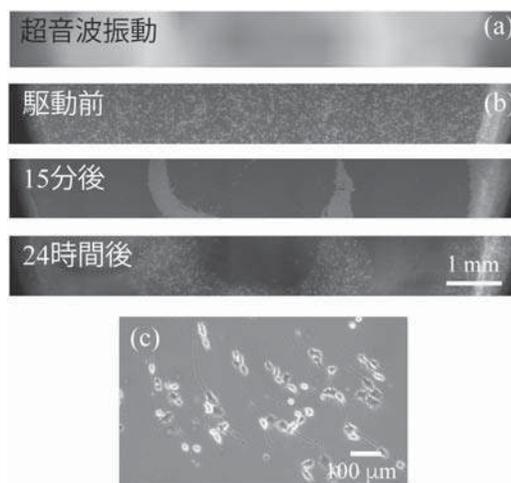


図3 超音波による細胞培養制御

神経細胞からの神経突起の成長方向を同じく同心円状に配向することも可能である(図3(c))。

著者らは現在本技術の医用分野への応用を目指している。例えば人工関節手術では患者の生体骨への親和性を考慮し、人工関節表面をハイドロキシアパタイトでコーティングを行うが、人工骨コーティングと生体骨界面における骨の配向(組織の向き)関係は、癒合までの治療期間および癒合界面の強度に強く影響を与える。そこで事前に患者から採取した幹細胞を用い、超音波によって組織配向を制御した細胞コーティングを人工関節に施すことで、治療期間短縮に貢献することが期待される。また細胞の超音

波応答メカニズムを解明し、細胞分化誘導技術を確立できれば、今後の再生医療技術に大きく寄与するものと確信している。

4. おわりに

本稿では主に、著者が現在行っている超音波マニピュレーション技術について簡単に紹介した。エコー診断や魚群探知機のように超音波を通信技術として用いる一方で、超音波洗浄器のように超音波はエネルギー応用としても様々な産業分野で用いられている。著者らは現在、この超音波のエネルギー応用を医用分野に展開すべく日夜研究を行っており、今後の各分野への発展の一助となれば幸いである。なお本研究はカワイサウンド技術・音楽振興財団を始めとする各財団からの研究助成によって行われた。ここに謝意を表する。

参考文献

- 1) D. Koyama, K. Nakamura : Noncontact ultrasonic transportation of small objects over long distances in air using a bending vibrator and a reflector, IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr., Vol. 57, No. 5, pp. 1152 – 1159 (2010)
- 2) Y. Ito, D. Koyama K. Nakamura : High-speed noncontact ultrasonic transport of small objects using an acoustic traveling wave field, Acoust. Sci. & Tech., Vol. 31, No. 6, pp. 420 – 422 (2010)
- 3) M. Ding, D. Koyama, K. Nakamura : Noncontact ultrasonic transport of liquid using a flexural vibration plate, Appl. Phys. Express, Vol. 5, No. 9, p. 097301 (2012)
- 4) T. Otsuka, D. Koyama, M. Matsukawa : Transportation and discrimination of cells using ultrasound flexural vibration of a glass substrate, Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 58, No. SG, p. SGGD10 (2019)
- 5) K. Tani, K. Fujiwara, D. Koyama : Adhesive cell patterning technique using ultrasound vibrations, Ultrasonics, Vol. 96, No. 7, pp. 18 – 23 (2019)