

生体医歯工学共同研究拠点

Research Center for Biomedical Engineering

2020 年度 成果報告会 (オンライン開催)

2021年3月5日 (金)



東京医科歯科大学
生体材料工学研究所



東京工業大学
未来産業技術研究所



広島大学
ナノデバイス・バイオ
融合科学研究所



静岡大学
電子工学研究所

**生体医歯工学共同研究拠点
2020年度（令和2年度）
成果報告会（オンライン開催）**

プログラム

生体医歯工学共同研究拠点 2020年度(令和2年度)成果報告会 (オンライン開催)

プログラム

 プログラム(2021年3月5日(金) 13:00-18:30)		
12:00		受付
開会の挨拶		
	司会：三林 浩二，中島 義和（東京医科歯科大学）	Zoom ウェビナー
13:00-13:10	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 影近 弘之 所長	
ポスターセッション		
13:25-13:55	ポスターセッション（１）	Zoom ブレイクアウト ルーム
14:00-14:30	ポスターセッション（２）	
14:35-15:05	ポスターセッション（３）	
15:10-15:40	ポスターセッション（４）	
15:45-16:15	ポスターセッション（５）	
招待講演セッション		
	座長：三林 浩二，中島 義和（東京医科歯科大学）	Zoom ウェビナー
16:25-16:40	水酸アパタイトー天然高分子系複合材料のテラヘルツ分光とイメージングー リン酸化オリゴ糖カルシウムの加水分解過程の追跡ー 板谷 清司（上智大学・名誉教授）	
16:40-16:55	ガラクト脂質？なにそれ？おいしいの？ 粟井 光一郎（静岡大学・准教授）	
16:55-17:10	細胞機能解析プラットフォーム構築に向けたナノ デバイスの開発 遠藤 達郎（大阪府立大・准教授）	
17:10-17:25	液晶性を用いた近赤外線有機フォトダイオードの開発 ーフレキシブル静脈センサを目指してー 飯野 裕明（東京工業大学・准教授）	
17:25-17:40	乳がん検査用CMOS近接場インパルスレーダーLSIの開発 外谷 昭洋（呉工業高等専門学校・准教授）	
17:40-17:55	シリコンカーバイド(SiC)極限環境エレクトロニクスの研究開発 原子炉廃炉対応から医療応用まで 黒木 伸一郎（広島大学・教授）	
17:55-18:10	1型糖尿病の新規治療方法開発の基盤研究 松本 征仁（東京医科歯科大学・准教授）	
18:10-18:25	変位センサによる肺機能評価手法の研究 小野木 真哉（東京医科歯科大学・准教授）	
閉会の辞		
	司会：三林 浩二，中島 義和（東京医科歯科大学）	Zoom ウェビナー
18:25-18:30	東京工業大学 未来産業技術研究所 大竹 尚登 所長	

生体医歯工学共同研究拠点 2020年度（令和2年度） 成果報告会（オンライン開催）

ポスターセッション一覧

生体医歯工学共同研究拠点 令和2年度成果報告会（オンライン開催）

ポスターセッション一覧

セッション1 13:25-13:55

ポスター番号	論文タイトル	講演者	所属	アブストラクト公開の可否
P1-01	歯を切削する技能を可視化/スコア化した評価システムの開発	奥山 弥生	東北大学大学院歯学研究科	可
P1-02	Deep Learning を用いた鉗子動作推定	源 雅彦	Tokyo Metropolitan College Of Technology	可
P1-03	活性を損なうことなく可逆的にタンパク質を PEG 化可能な変幻自在型超分子素材の設計	東 大志	熊本大学	否
P1-04	新規1型リアノジン受容体 (RyR1) 阻害剤の開発	村山 尚	Juntendo University	可
P1-05	ラジオクロミズムを呈する生体等価線量計開発	越水 正典	東北大学	否
P1-06	SPRイメージングとインピーダンスセンサによる生細胞応答解析	宇野 重康	立命館大学	可
P1-07	医用画像診断への応に向けた新規ハフニウム複合酸化物シンチレータの開発	福嶋 宏之	奈良先端科学技術大学院大学	可
P1-08	自己発電型生体情報センサのためのフレキシブル熱発電デバイス	池田 浩也	静岡大学	否
P1-09	大気圧プラズマを用いた歯冠補綴材料の表面処理におけるガス種と 接着強さの関係	依田 信裕	東北大学病院	可
P1-10	合金の機械特性評価に向けたマイクロ構造体検討	澤田 宗興	立命館大学	可
P1-11	新規インテリジェント繊維の高次構造解析	神野 有沙	奈良女子大学大学院	可
P1-12	新規医療用Ti-Ni-Hf高成形形状記憶合金 のコンビナトリアル探索	井上 慎	名古屋大学	否
P1-13	人工歯周組織ユニットの創製のためのナノバイオセラミクス化表面処理法の開発	岡田 正弘	岡山大学大学院	可
P1-14	次世代型の人工膵臓による革新的な糖尿病治療機器の開発	菅波 孝祥	名古屋大学	可
P1-15	大気圧低温プラズマの水への照射による各種活性種の生成	安西 和紀	日本薬科大学	可
P1-16	板状Ti-Ni形状記憶合金素子の座屈後特性に及ぼす熱処理の効果	長 弘基	北九州市立大学	可
P1-17	生体親和性を有するアルミナ被服の低温合成	脇谷 尚樹	静岡大学	可
P1-18	セキュリティおよび診断機器のための高分解能Cd(Zn)Te系X/ガンマ線検出器の開発	Volodymyr Gnatyuk	The National Academy Of Sciences Of Ukraine	可
P1-19	ソルボサーマル処理による有機修飾型リン酸八カルシウムの結晶学的特性変化	後藤 知代	大阪大学	可
P1-20	自己組織化プロセスにもとづいた 自己組織化プロセスにもとづいた 自己組織化プロセスにもとづいた 金属 ナノ ロッドアレイ の形成と 形成と SERS応	近藤 敏彰	愛知工科大学	可
P1-21	仮想環境を用いた音声関連忠実知覚の効果調査研究	Bill Kapralos	Ontario Tech University	可
P1-22	Effect Of Membrane Potential On Entry Of Lactoferricin B-Derived Antimicrobial Peptide Into Single Bacterial Cells And Lipid Vesicles	Farzana Hossain	Shizuoka University	可
P1-23	ナノ粒子を用いたアップコンバージョンによるバイオイメージングの開発	川井 秀記	静岡大学	可
P1-24	多孔性チタン膜間の細胞移動を利用した葉系幹積層培養	向阪 幸彦	東北大学	可
P1-25	高速・解像度三次元イメージングによる全神経細胞活動の一括定量技術の開発	臼杵 深	静岡大学	可
P1-26	非鉛圧電体チタン酸ジルコン酸バリウム薄膜の電気特性に及ぼす残留応力と組成の影響	鈴木 久男	静岡大学	可

生体医歯工学共同研究拠点 令和2年度成果報告会（オンライン開催）
ポスターセッション一覧

セッション2 14:00-14:30

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所属	アブストラクト 公開の可否
P2-01	高強度と高加工性を両立する生体用マグネシウム合金の開発	峯田 才寛	弘前大学	可
P2-02	医療及び生物医学用途イメージングデバイスと光符号	Michael Vynnycky	University Of Limerick	可
P2-03	系統的な相互システムとバイオメトリクスデバイスの開発統合	Paolo Bottoni	Sapienza University Of Rome	可
P2-04	符号化開口化イメージセンサを用いた広視野レンズレスカメラの開発	中村 友哉	大阪大学	可
P2-05	表面プラズモンセンシング基板における周期的微小活性領域の形成法	阿部 晃成	室蘭工業大学大学院	可
P2-06	ナノ構造化PPy電極の作製と細胞の電気穿孔への応用	金子 新	東京都立大学	可
P2-07	ビタミンD活性を有するリトコール酸アミドの創製と構造活性相関	棚谷 綾	お茶の水女子大学	可
P2-08	光合成の修復におけるチラコイド膜脂質の機能	和田 元	東京大学	否
P2-09	反応性ポリマーを用いたプラズモン共鳴制御による高感度生体分子検出	石飛 秀和	大阪大学大学院	可
P2-10	可塑性を添加したフレキシブル酸化物固体電解質複合膜の電気化学特性	鈴木 久男	静岡大学	可
欠番:P2-11				
P2-12	Portable Visible And Near-Infrared Spatial Frequency Domain Imaging System To Measure Skin Reactivity In Response To Noxious Heating Using A Multi-Spectral Compound Eye Camera	Rolf Saager	Linköping University	可
P2-13	鉄酸化物ナノロッド 鉄酸化物ナノロッド のグルコース検出性能比較 グルコース検出性能比較 グ	中村 篤志	静岡大学大学院	可
P2-14	身近な糖を燃料とするバイオ バイオ 発電 デバイス デバイス の開発	三宅 丈雄	早稲田大学	可
P2-15	成体ブタと胎児脱細胞化組織の機能比較	根岸 淳	信州大学	可
P2-16	歯科臨床技能小型学習器による歯周治療の手技学修システムの開発	小関 健由	Tohoku University Graduate School Of Dentistry	可
P2-17	和室素固溶により安定化した「相を磁気回路に利用した磁性アタッチメントの開発	高田 雄京	東北大学	可
P2-18	試作Ti-20%Ag合金鑄造体の表面解析	高橋 正敏	東北大学	可
P2-19	医療用排ガスの大量処理を目的とした多層型誘電体バリア放電処理装置の開発	森 結登	東京工業大学	可
P2-20	LED照明用途に向けた回折樹脂レンズにおける温度依存が回折効率に与える影響評価	志智 亘	静岡県工業技術研究所	否
P2-21	新規プロセスおよび表面処理による高耐食ステンレス鋼の開発	堤 祐介	物質・材料研究機構	可
P2-22	電気抵抗率の精密測定による医療用Ti合金の組織解析	上田 正人	関西大学	可
P2-23	Injection Molding を用いたコアモルファス製剤の設計 :分子間相互作用と結晶化傾向の解析	田仲 涼真	武蔵野大学	可
P2-24	バイオメディカル応用に向けた微小光源の検討	荻原 光彦	株式会社フィルネックス	可
P2-25	Au基およびAg基マルテンサイト合金の不安定化に関する研究	松岡 由貴	奈良女子大学	可

生体医歯工学共同研究拠点 令和2年度成果報告会（オンライン開催）
ポスターセッション一覧

セッション3 14:35-15:05

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所属	アブストラクト 公開の可否
P3-01	電子顕微鏡による含水サンプルの観察のためのDLC薄膜の開発	上月 具拳	広島国際大学	可
P3-02	レーザ加熱焦電結晶を用いた中性子源の開発	阿保 智	大阪大学	否
P3-03	緑茶由来フラボノイド により誘起される 巨大単一膜ベシクル の 破裂張力による 力による 力による 力による阻害	丹波 之宏	鈴鹿工業高等専門学校	否
P3-04	円偏光散乱によるがん識別の検証	西沢 望	東京工業大学	可
P3-05	生体応用のための卓越した機能を有するセラミックプロセッシングに関する研究	坂元 尚紀	静岡大学	可
P3-06	マウス脳深部での狙い撃ち光操作に向けた超高速空間光変調器の開発	渋川 敦史	岡山大学	否
P3-07	オンチップ細胞機能制御プラットフォーム	日比野 直也	豊橋技術科学大学	可
P3-08	仮想環境を用いた音声関連忠実知覚の効果調査研究	金武 佳明	静岡大学	可
P3-09	疎水効果による折りたたみを利用する種重合	大城 宗一郎	名古屋大学	可
P3-10	運動器再生を指向した脱細胞化心膜の再細胞化	鈴木 美加	東京医科歯科大学	可
P3-11	脱細胞化血管上での内皮細胞、平滑筋細胞の挙動	小林 真子	東京医科歯科大学	可
P3-12	深層学習による脱細胞化組織の分類と評価に関する研究	木村 剛	東京医科歯科大学	可
P3-13	機能性高分子ヒドロゲル表面の細胞接着特性評価	岸田 明泉那	宇都宮大学	可
P3-14	医薬品・生体分析への適用を目指した有機非線形光学結晶の低温THz分光による評価 2	里園 浩	浜松ホトニクス株式会社	可
P3-15	生体ガスの分布計測を目指したイメージングシステムの開発	飯谷 健太	早稲田大学	否
P3-16	多層HfNxゲート絶縁膜を用いたMISFETに関する研究	井原 爽生	東京工業大学	可
P3-17	生体表面を均一処理するための大気圧面照射型プラズマ装置の開発	野口 剛	東京工業大学	可
P3-18	生体試料への親和性向上に向けた表面プラズモンセンシング基板のプラズマ表面処理	加野 裕	室蘭工業大学大学院	可
P3-19	内視鏡用止血デバイスのための小型プラズマジェットの開発と血液凝固実験	石川 雄大	東京工業大学	可
P3-20	口腔内マルチイオン計測に向けた全固体イオン選択電極の開発	大久保 信吾	東京工業大学	可
P3-21	生命科学応用のための高速温度制御マルチガスプラズマジェットの開発	相澤 駿輝	東京工業大学	可
P3-22	超音波を用いた骨吸収抑制薬関連顎骨壊死治療法	西村 壽晃	東北大学	可
P3-23	無損失フィードバックを用いた増幅器の設計理論	天川 修平	広島大学	可
P3-24	EMS 用太陽電池SPICE モデリングの温度因子の検討	小熊 博	富山高専	可
P3-25	生体模倣チタンナノ表面によるヒト歯根膜細胞の石灰化過程の制御	山田 将博	東北大学	否

生体医歯工学共同研究拠点 令和2年度成果報告会（オンライン開催）
ポスターセッション一覧

セッション4 15:10-15:40

ポスター 番号	論文タイトル	講演者	所属	アブストラクト 公開の可否
P4-01	構造ベース創薬に基づくCOVID-19治療薬候補化合物の探索研究	辻 一徳	分子機能研究所	可
P4-02	大気圧プラズマの照射によるマグネシウム合金の溶出特性の制御-第2報	上本 道久	明星大学	可
P4-03	TiNi形状記憶合金におけるマルテンサイト変態初期の応力緩和挙動の解析	寺本 武司	神戸大学	可
P4-04	プラズマによる紙幣付着細菌の殺菌およびウイルス不活化	大澤 泰樹	東京工業大学	可
P4-05	液胞輸送経路の膜交通因子のトランスゴルジ網への局在化	西村 浩二	島根大学	可
P4-06	金属ナノ粒子を用いた単電子整流デバイスの高周波特性評価	岩田 賢明	静岡大学	否
P4-07	TiO ₂ -X熱電材料の単結晶化による高性能バルク熱電材料の作製	田中 克志	神戸大学	可
P4-08	流通医薬品の品質確保に向けたテラヘルツ分光法を用いた医薬品の品質評価手法の開発	坂本 知昭	厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所	可
P4-09	薄膜デバイスを用いた人工網膜の研究	木村 睦	龍谷大学	可
P4-10	放射線によるDNA損傷とトランジスタ特性変動の相関解明	吉田 一輝	兵庫県立大学大学院	可
P4-11	単一細胞分析のための近赤外線脱溶媒ドロブレット ICP 分析装置の開発	柳井 優作	東京工業大学	可
P4-12	生体内細胞環境計測に向けたデジタル周波数領域蛍光寿命イメージングへのPCAの適用	小寺 美月	静岡大学	可
P4-13	生体応用へ向けた細胞機能評価スクリーニング用マイクロ・ナノパターンの試作	宮内 昭浩	東京医科歯科大学	否
P4-14	半導体製造原料ガスのテラヘルツ分光による分析～人体への影響の観点から～	安田 新	鶴岡工業高等専門学校	可
P4-15	ガラス、アクリル、フッ素樹脂上への模擬バイオフィルム濡れ挙動評価	平井 信充	鈴鹿工業高等専門学校	可
P4-16	CaSi ₂ をテンプレートとしたMg ₂ SiO ₄ 及びCaF ₂ ナノシート束の作製	立岡 浩一	Shizuoka University	可
P4-17	非侵襲的評価のための脱細胞化組織のマーキング技術の確立	大家 溪	工学院大学	可
P4-18	Ti-Ni超弾性合金を用いた介護等補助具の形状最適化に関する研究	北村 一浩	愛知教育大学	可
P4-19	生体適合性を目指した3d遷移金属深赤色蛍光体の開発	松嶋 雄太	山形大学	可
P4-20	体外循環で利用可能な細胞捕集デバイスの開発	中村 奈緒子	芝浦工業大学	可
P4-21	埋込み層成長条件によるInAs量子ドットの発光波長制御および近赤外広帯域光源への応用	尾崎 信彦	和歌山大学	否
P4-22	3次元VR空間を利用した運動関連疾患の診断補助：予備的研究	李 鍾昊	公立小松大学	否
P4-23	電子線励起電流を用いた高空間分解能イオンイメージングシステム	居波 渉	静岡大学	可
P4-24	蛍光時間相関分光システム用超伝導ナノワイヤ集中定数型KID 光子検出器の設計	明連 広昭	埼玉大学	可

生体医歯工学共同研究拠点 令和2年度成果報告会（オンライン開催）

ポスターセッション一覧

セッション5 15:45-16:15

ポスター番号	論文タイトル	講演者	所属	アブストラクト公開の可否
P5-01	微生物を利用した半導体の合成	富永 依里子	広島大学	否
P5-02	導電性高分子からなる紙製アンモニアガスセンサの開発	藤枝 俊宣	東京工業大学	可
P5-03	医学的応用のための乾燥血液スポットの老化の研究	Kateryna Zelenska	Shizuoka University	可
P5-04	Amorphous Se Superlattice Structures For Future X-Ray Detectors	ジョシュア D ジョン	International Christian University	可
P5-05	A型ゼオライト基質のバルク状材料の開発	亀島 欣一	岡山大学	可
P5-06	大腸がんリアルタイム診断支援のためのJNET 所見分類に基づく画像解析	道田 竜一	広島大学	可
P5-07	マイクロニードル穿刺解析用の振動支援ナノ圧子の開発	マニガネシュクマル	Tokai University	可
P5-08	ワイヤレスPHセンサモジュールの高感度化	石原 昇	東京工業大学	可
P5-09	Time-Of-Flight PETに向けたMPPCのクロストーク確率評価	中森 健之	山形大学	可
P5-10	ハanks液中のMg合金のトライボコーロージョン機構	三浦 永理	兵庫県立大学	可
P5-11	機能化オーサイトの電気生理学的解析	中尾 賢治	株式会社アクバリエ	可
P5-12	特定の環境で機能する光分解性保護基の開発	平野 智也	大阪薬科大学	可
P5-13	表現形質計測システムによるシロイヌナズナの生育調査-大気圧プラズマ処理による植物の生育促進機構の解明を目指して-	柳川 由紀	理化学研究所	否
P5-14	眼内内視鏡保持ロボットを用いた眼底のリアルタイム 3 次元復元	武山 隼人	東京工業大学	可
P5-15	生育に依存したシアノバクテリアの窒素欠乏応答	小林 康一	大阪府立大学	可
P5-16	マルチモダリティプローブによるてんかん発作の病態性脳活動計測	山川 俊貴	熊本大学	否
P5-17	細胞不均一性のリアルタイムセンシング技術の開発	寺園 英之	鹿児島大学	可
P5-18	走査型イオン伝導顕微鏡による生体組織イメージング法の高精度化 ～帯電試料表面の形状イメージングの影響～	岩田 太	静岡大学	可
P5-19	Inhomogeneous Microscale Acoustofluidics And Its Application For Separation Of Bacteria From Blood Lysate	Wei Qiu	Lund University	否
P5-20	環境半導体Mg 2 Si結晶の自由キャリア過渡吸収	北浦 守	山形大学	否
P5-21	IPS細胞におけるウイルス感染抵抗性機序の解析の試み-ナノスーツ法と走査型イオン伝導顕微鏡を用いて	河崎 秀陽	浜松医科大学	可
P5-22	SPアンテナ付SOIフォトダイオードを用いた生体分子間相互作用の観測における光照射系の簡素化	佐藤 弘明	静岡大学	可
P5-23	医用超音波トランスデューサへの応用に向けた水熱合成KNbO3圧電膜とそのアドミタンス特性評価	石河 睦生	桐蔭横浜大学	可
P5-24	速度-応力時間領域差分法を用いた組織表面近傍の剪断波伝搬シミュレーション	田原 麻梨江	東京工業大学	可
P5-25	The Characterisation Of Tetrahydroxysubstituted Zinc Phthalocyanine Derivative Assembled With (3R)-3-Hydroxy-4-(Trimethylamino) Butanoic Acid For Use In Photodynamic Therapy	Tamara Potlog	Moldova State University	可
P5-26	架橋 グラフェン グラフェン を用いた共振質量センサ 共振質量センサ 共振質量センサ によるウイルス イルス の非標識検出	高橋 一浩	豊橋技術科学大学	可

口頭発表

水酸アパタイト-天然高分子系複合材料のテラヘルツ分光とイメージング ーリン酸化オリゴ糖カルシウムの加水分解過程の追跡ー

Terahertz spectroscopy and imaging of hydroxyapatite-natural polymer composite materials
ーTracking of hydrolysis process of phosphoryl oligosaccharides of calciumー

上智大学理工学部

板谷清司・黒江晴彦

静岡大学 電子工学研究所

佐々木哲朗

1. 研究目的

馬鈴薯デンプンより抽出されるリン酸化オリゴ糖カルシウム (POs-Ca) は、オリゴ糖に含まれるリン酸基に Ca^{2+} が結合した構造を示している。そのため、POs-Ca を加水分解すると分子内のリン酸基と Ca^{2+} によってオリゴ糖を含有した水酸アパタイト ($s\text{-Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$: $s\text{-HAp}$) が生成する。この $s\text{-HAp}$ は動物実験によって骨再生を促す効果のあることを確認しているが、 $s\text{-HAp}$ の性質を引き出すには生成する相を正確に把握し、それらのデータを基に POs-Ca の加水分解条件を制御する必要がある。相の同定には、一般的に X 線回折 (XRD) や赤外分光 (IR) 等が利用されるが、 $s\text{-HAp}$ のような無機・有機複合化合物の場合には、両化合物を同時に検出できる新たな分光学的手段の確立が課題となっている。

本研究では、多くの無機・有機化合物が特徴的なパターンを示すテラヘルツ (THz; 100GHz~10THz) スペクトルを利用して、各種リン酸 (水素) カルシウムのデータを収集するとともに、それらのデータを基に POs-Ca の加水分解過程を検討した結果を報告する。

2. 研究成果

2.1 各種リン酸水素カルシウムの THz スペクトルの収集

$\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ 系化合物には $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ (Ca/P 比:0.5), $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (1.0), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (1.5) および $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ (2.0) が、また $\text{CaO-H}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ 系化合物には $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Ca/P 比:0.5), $\text{CaHPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.0) および HAp (1.67) が存在することから、それぞれの THz スペクトルを収集した。HAp の場合、カルシウムが欠損して Ca/P 比が 1.67 (化学量論) から 1.50 へと低下すると、THz スペクトルのピークは 2.98 から 2.84 THz にまでシフトすることが分かった。

2.2 THz スペクトルによる POs-Ca の加水分解過程の追跡

POs-Ca は 85°C 付近から加水分解して HAp を生成したが、140°C まで昇温すると HAp は消失し、代わって CaHPO_4 の生成が確認された。エネルギー分散型 X 線微小分析 (EDX) によって Ca/P 比を調べたところ、その値は 85°C から 100°C へと温度が上昇すると 1.52 から 1.62 まで増大したが、110°C において 1.51 にまで低下した。いずれの場合も Ca/P 比は HAp の化学量論比 (=1.67) よりも低い値を示し、HAp がカルシウム欠損型であることを示していた。一方、THz スペクトルには、POs-Ca に起因するピークが 1.05~1.14 と 1.63~1.76THz に、また HAp に起因するピークが 2.85~2.92THz に現れたが (図 1)、温度の上昇に伴ってピークはシフトした。これらのピークシフトは POs-Ca の加水分解による短鎖長化と、HAp からの Ca^{2+} の脱離を示唆するものと考えられる。

以上、THz スペクトルを用いることによって、POs-Ca の加水分解過程で生成する無機・有機化合物に関わる情報が得られることが分かった。

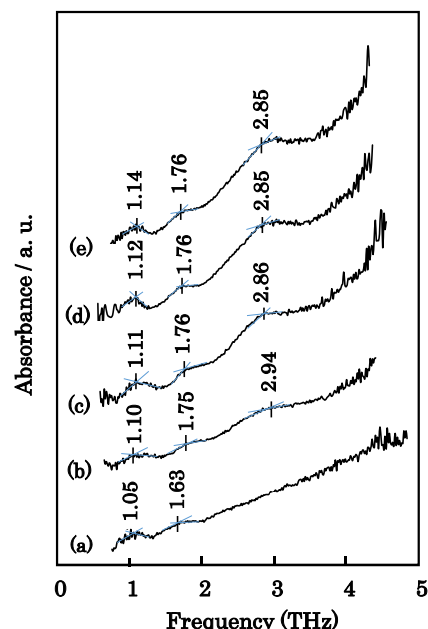


Fig. 1 Terahertz spectra of (a) POs-Ca and its products obtained by the hydrolyses at (b) 100°C for 5 h, (c) 110°C for 5 h, (d) 120°C for 2 h and (e) 130°C for 2 h.

ガラクト脂質？なにそれ？おいしいの？

Galactolipids? What's that?

静岡大学電子工学研究所, 栗井光一郎

1. 研究目的

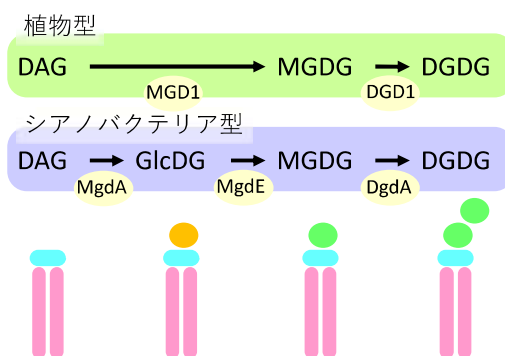
ガラクト脂質は「おいしい」のか？試した限り無味無臭でおすすめできる味ではない。しかし、ガラクト脂質は我々ヒトを含む動物の主要なガラクトース供給源としても知られている。それは植物、特に葉などの緑色組織に非常に多く含まれているためである。なぜ葉にはガラクト脂質が多いのか。

光合成をおこなう葉緑体には、光合成反応の場となるチラコイド膜が存在する。チラコイド膜を構成する膜脂質のおよそ8割はガラクト脂質であり、植物全体で見てもおよそ6割を占める。このことから、ガラクト脂質は光合成に必須だと考えられてきた。我々は、葉緑体と共通の祖先をもつと考えられているシアノバクテリアを用いて、光合成におけるガラクト脂質の役割の解明に取り組んでいる。

2. 研究成果

2. 1 ガラクト脂質合成経路の解明

原生のシアノバクテリアと葉緑体は、同じガラクト脂質を持つにも関わらず、その合成経路や反応を担う酵素が異なることがわかっている。植物では、ジアシルグリセロール (DAG) にUDP-ガラクトースから直接ガラクトースを転移することでモノガラクトシルジアシルグリセロール (MGDG) を合成するが、シアノバクテリアでは、まずUDP-グルコースからDAGにグルコースを転移し、合成されたモノグルコシルジアシルグリセロール (GlcDG) をエピメラーゼによって異性化することでMGDGを合成する2段階反応を行う。我々は、シアノバクテリアのガラクト脂質合成に関わる全ての遺伝子を同定し、葉緑体と合成経路が異なることを遺伝子レベルで明らかにした。



MGDGを合成する2段階反応を行う。我々は、シアノバクテリアのガラクト脂質合成に関わる全ての遺伝子を同定し、葉緑体と合成経路が異なることを遺伝子レベルで明らかにした。

2. 2 ガラクト脂質は光合成に必須か

GlcDGエピメラーゼ遺伝子 (*mgdE*) の破壊株の解析から、破壊株では両ガラクト脂質MGDG、ジガラクトシルジアシルグリセロール (DGDG) が消失し、代わりに前駆体であるGlcDGが蓄積していること、破壊株では光合成による成長とチラコイド膜の構築が可能であることを明らかにした¹⁾。このことは、ガラクト脂質は光合成に必須ではなく、少なくともグルコースを持つ脂質で代替可能であることを示している。

2. 3 なぜ葉緑体とシアノバクテリアでガラクト脂質合成経路が異なるのか

原生のシアノバクテリアに植物型のガラクト脂質合成経路を導入し、内在性のガラクト脂質合成経路を破壊して植物型の合成経路に置き換えた株を作出したところ、全く問題なく生育することがわかった²⁾。つまり、少なくともシアノバクテリアにとってガラクト脂質の合成経路は重要ではなく、合成されたガラクト脂質そのものが重要であることがわかった。さらに、ガラクト脂質合成の前駆体であるDAGの合成経路も葉緑体とシアノバクテリアで異なり、こちらも植物型の合成経路で相補できる³⁾。このようなシアノバクテリアの可塑性が、原始シアノバクテリアから葉緑体への進化を可能にしたのではないかと考えている。

3. 参考文献

- 1) Awai K, Ohta H and Sato N (2014) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 111:13571-13575.
- 2) Apdila ET, Inoue S, Shimojima M and Awai K (2020) Plant Cell Physiol. 61: 1661-1668
- 3) Matsumoto T and Awai K (2020) Biochem. Biophys. Res. Commun. 528: 473-477.

細胞機能解析プラットフォーム構築に向けたナノデバイスの開発

Development of nanodevice for cell analysis platform

大阪府立大学大学院 工学研究科 遠藤達郎
東京工業大学 未来産業技術研究所 柳田保子

1. 研究目的

細胞は、薬剤・熱・光等種々の外部刺激に対して代謝・収縮・伸長という化学的・機械的応答を示す。この化学的・機械的応答を測定することは、細胞自身の生理活性、すなわち機能を知ることにつながり⁽¹⁾、疾病発症メカニズム解明等への応用が期待できる。

細胞の化学的・機械的応答を測定し、細胞機能を解析する手法は、これまでに電気化学測定⁽²⁾、原子間力顕微鏡⁽³⁾やマイクロパターン⁽⁴⁾を用いた手法・デバイスが提案されている。しかしこれら手法は、①操作が煩雑、②分解能が低い、という課題があった。

一方で我々は、ナノメートルサイズの周期的な屈折率分布を有する光学デバイス「フォトリソニック結晶 (Photonic crystal: PhC)」をポリマーや二酸化チタン等を基材として用い、ナノメートルサイズの構造を転写する技術であるナノインプリントソグラフィにて作製することに成功している。加えて作製したPhCは、種々の疾病関連マーカー分子を高感度に検出・定量可能なバイオセンサーとして応用した実績を有する^(5,6)。PhCは、構造・サイズ・基材の屈折率に依存して特定波長の光を回折・反射する。またPhCの光回折・反射特性は、周辺の屈折率変化に対して鋭敏に変化する。我々がこれまでに開発したバイオセンサーは、抗原抗体反応等種々の生化学反応によって誘起される周辺屈折率変化をPhCの光回折・反射ピーク波長・強度シフトとして測定するものである。

我々のこれまでの実績から本研究の目的は、PhCを用いて前述した課題を解決し、①デバイス上で細胞培養するだけで、②ナノメートルサイズの分解能で、細胞の化学・機械的応答を観察可能な細胞機能解析プラットフォームを開発することにある。

2. 研究成果

2. 1 二酸化チタン製PhCの作製

本研究で作製した二酸化チタン製PhCは、直径230 nmのピラーが230 nmの間隔で配列したピラーアレイ構造を有する。本PhCは、鋳型に対して液相析出法を用いて二酸化チタンを鋳型上に析出・堆積させたのち、接着剤を介してガラス基板上へ接着、鋳型を離型することによって作製した。

2. 2 PhCを用いた細胞代謝産物の検出

図1に作製したPhCの走査型電子顕微鏡像を示す。本研究では、細胞代謝産物であるインターロイキン6 (IL-6) に対して特異的に結合する抗体をあらかじめ固定化した後、HeLa細胞 (1×10^6 cells/ml) 懸濁液を滴下、接着させた。そして腫瘍壊死因子TNF- α 溶液を滴下、細胞刺激によるPhCの光学特性変化観察を行った。その結果本PhCは、細胞刺激によって光学特性変化を示すことが明らかとなり、細胞機能解析プラットフォームへの応用が可能であること示唆された。

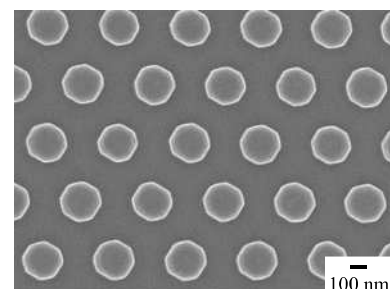


図1 PhCの走査型電子顕微鏡像

3. 参考文献

- (1) B. Ladoux *et al.*, *Trend. cell boil.*, 26 (6), 420-433 (2016)
- (2) J. Clausmeyer *et al.*, *TrAC. Trends Anal. Chem.*, 79, 46-59 (2016)
- (3) Y. Dufrene *et al.*, *Nanoscale*, 5 (10), 4094-4104 (2013)
- (4) L. Trichet *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Soc. USA.*, 26 (6), 420-433 (2016)
- (5) T. Endo *et al.*, *Sens. Actuator B: Chem.*, 148 (1), 269-276 (2010)
- (6) K. Aono *et al.*, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 55, 08RE01 (2016)

液晶性を用いた近赤外線有機フォトダイオードの開発 -フレキシブル静脈センサを目指して-

Development of near infrared organic photodiode using liquid crystalline materials -Toward realization of flexible vein image sensor-

東京工業大学 未来産業技術研究所 飯野裕明

1. 研究目的

700nmから900nmの近赤外線光は生体組織の透過率が高く、静脈などのイメージングを行いやすい。常時、静脈の情報を取得するためには皮膚に貼り付けが可能なフレキシブル近赤外線イメージセンサの実現が期待される。フレキシブル化の実現には①曲げることが可能な $1\mu\text{m}$ 以下の薄膜半導体でシリコンのフォトダイオード（受光感度 $R=0.5\text{A/W}$ 、比検出能力 $D^*=10^{13}\text{cmHz}^{1/2}/\text{W}$ ）と同レベルの特性を示すこと、②耐熱性の低いフレキシブル基板であるプラチックにダメージを与えないために 120°C 以下の温度でフォトダイオードおよび画素選択用の薄膜トランジスタが作製できることが必要となる。本研究では、上記の特性を満たす材料として自己組織的に分子が並ぶ液晶性の有機半導体材料を用い、溶液プロセスでフォトダイオードおよび薄膜トランジスタの実現を目指した。

2. 研究成果

2. 1 液晶性フタロシアニン誘導体材料の開発

有機半導体材料の中でもフタロシアニンはQバンドと呼ばれる600nmから800nmに特異的に吸収を有する材料であるが、その溶解性の低さと分子配向制御性の困難さに課題であった。特殊な位置にアルキル鎖で置換したフタロシアニン誘導体 $8\text{H}_2\text{Pc}$ (Fig.1(a))に注目したところ、溶解性が高く、自己組織的にカラム構造を形成する液晶性を発現した。この材料の電荷輸送特性を過渡光電流測定で評価したところ、有機半導体としては高移動度である $0.3\text{cm}^2/\text{Vs}$ を示した¹⁾。この薄膜の吸光係数は波長600から800nmで 10^5cm^{-1} に達し、この近赤外線領域においては、シリコンよりも高い吸光係数を有する(Fig.1(b))。この $8\text{H}_2\text{Pc}$ を用いると300nmの薄膜でも90%以上の光吸収を実現できる。

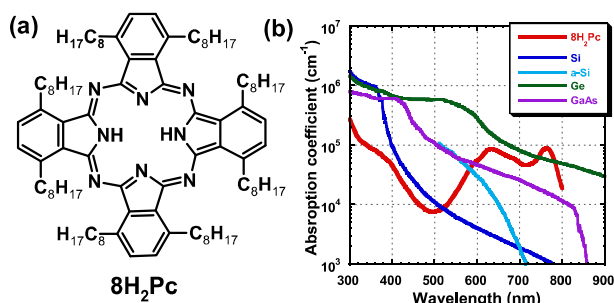


Figure.1 Characteristics of a liquid crystalline phthalocyanine derivative. (a) Chemical structure. (b) Absorption coefficient.

2. 2 液晶性フタロシアニン誘導体を用いた近赤外線フォトダイオード

フォトダイオードの半導体層に液晶性フタロシアニン誘導体 $8\text{H}_2\text{Pc}$ の薄膜（約200nm）を溶液プロセスであるスピコート法にて製膜した。半導体層にアクセプタ分子であるフラーレン誘導体を混合させることで、大幅に光電流が増加した。これは、フタロシアニン誘導体が近赤外光を吸収し励起状態になったのちに、フラーレン誘導体がフタロシアニン誘導体から電子を引き抜くことで高いキャリア生成効率が実現したためである。受光感度は 0.3A/W 、比検出能力は $D^*=3 \times 10^{12}\text{cmHz}^{1/2}/\text{W}$ を実現し、シリコンフォトダイオードと同程度の特性を $1\mu\text{m}$ 以下の薄膜のフォトダイオードで実現できた。

2. 3 液晶性有機半導体材料を用いた薄膜トランジスタ

液晶性有機半導体材料であるフェニルベンゾチエノベンゾチオフェン誘導体Ph-BTBT-10を用いて、液晶性を活用した溶液プロセスで平坦性・配向性が高く、さらに 120°C の熱アニールにより、結晶性を高めた多結晶薄膜を作製した²⁾。この多結晶薄膜を用いて薄膜トランジスタを作製したところ、駆動電圧2Vで移動度が $4.9\text{cm}^2/\text{Vs}$ を示す薄膜トランジスタが実現できた。

3. 参考文献

1) H. Iino et al., *Appl. Phys. Lett.*, **87**, 132102 (2005). 2) H. Iino, T. Usui, J. Hanna, *Nature Communications*, **6**, 6828 (2015).

乳がん検査用CMOS近接場インパルスレーダーLSIの開発

Development of Near-field Impulse Radar for Breast Cancer Detection Using IR-UWB

呉工業高等専門学校 電気情報工学科, 外谷昭洋
 広島大学 ナノデバイスバイオ融合科学研究所, 吉川公磨
 広島工業大学 電子情報工学科, 升井義博

1. 研究目的

乳がん細胞の検査手法として、正常細胞とがん化した細胞の誘電率の差異に着目した超広帯域(UWB)電磁波による検査手法を提案している^[1]。本研究では、インパルス型超広帯域信号(IR-UWB)を時間領域で測定し解析するレーダーシステムを、半導体集積回路(CMOS-LSI)で実現することにより、乳がん検査システムの小型化を目指している。本稿ではこれまでの評価結果について報告する。

2. 研究成果

2. 1 乳がん検出システム

乳がん検査システムについて、図1に示す^[1]。このシステムでは、送信回路から出力されたUWBインパルスを送信マトリクスで切り替えながら体内に照射し、散乱波を高速でアナログ-デジタル(AD)変換することにより散乱波の波形取得を行う。使用するパルスはパルス幅が200ps以下であるため、本研究では、サンプリング間隔10ps以下で高速AD変換を行うことを目標に研究を進めている。

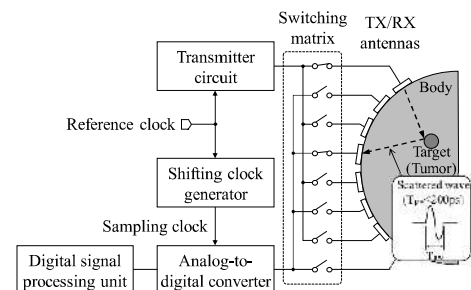


図1 乳がん検出システム

2. 2 試作チップと評価について

本システムでは、一定周期の入力信号についてAD変換を行うため、入力信号と同期し、わずかなずつ位相をずらしたクロックでAD変換を行う等価時間サンプリング技術(図2)を採用した^[2]。この技術を用い、位相シフト量を10ps以下とすることで、高速サンプリングを実現している。本研究では、図3の試作チップを用いて、クロック信号の生成手法について検討を行った^[3]。

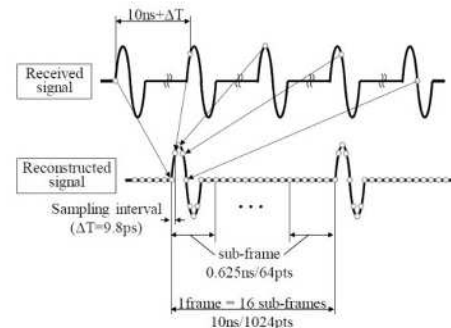


図2 等価時間サンプリング

3. 参考文献

- [1] H. Song, S. Sasada, T. Kadoya et al., "Detectability of Breast Tumor by a Hand-held Impulse-Radar Detector: Performance Evaluation and Pilot Clinical Study". Sci. Rep. 7, 16353, 2017.
- [2] A. Toya, Y. Masui et al., "Shifting Clock Jitter and Phase Interval for Impulse-Radar-Based Breast Cancer Detection," Proc. of 2019 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference, Nara, Japan, 2019, pp. 1-4.
- [3] T. Kikkawa, Y. Masui, A. Toya et al., "CMOS Gaussian Monocycle Pulse Transceiver for Radar-Based Microwave Imaging," IEEE Trans. on Biomedical Circuits and Systems, vol. 14, no. 6, pp. 1333-1345, 2020.

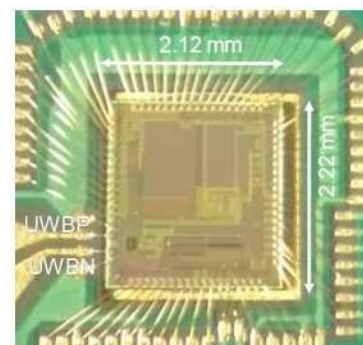


図3 試作チップ

シリコンカーバイド（SiC）極限環境エレクトロニクスの研究開発： 原子炉廃炉対応から医療応用まで

Silicon Carbide Harsh Environment Electronics for Decommissioning of Nuclear Power Station and Medical Applications

広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所, 黒木 伸一郎, 目黒 達也, Vuong Van Cuong
産業技術総合研究所 先進パワーエレクトロニクス研究センター, 田中 保宣
量子科学技術研究開発機構 高崎量子応用研究所, 武山 昭憲, 牧野 高紘, 大島 武

1. 研究目的

半導体エレクトロニクスの適用範囲を大幅に拡大するシリコンカーバイド半導体による極限環境エレクトロニクス（放射線耐性 > MGy, 最大動作温度 500℃）の研究を進めている。福島第一原子力発電所の廃炉作業や粒子線医療で必要とされる高い放射線環境下でも動作可能なエレクトロニクスである。これまでの成果を紹介し、これからの研究開発を展望する。

2. 研究成果

2. 1 SOI-Si/ 4H-SiCハイブリッド画素デバイス[1-2]

耐放射線イメージセンサとして、SOI基板とSiC基板の異種基板接合を行い、高い放射線耐性を持つ4H-SiC MOSFETsとSiダイオードをそれぞれの基板層に作ることで、SOI-Si/4H-SiCハイブリッド画素デバイスを実現した。

2. 2 フル4H-SiC UVイメージセンサ[3]

福島第一原発でのデブリ取り出し作業などより極限的な環境での使用を念頭に、耐放射線性より向上させてフル4H-SiC UVイメージセンサのための画素デバイスを提案し、研究開発を進めている。

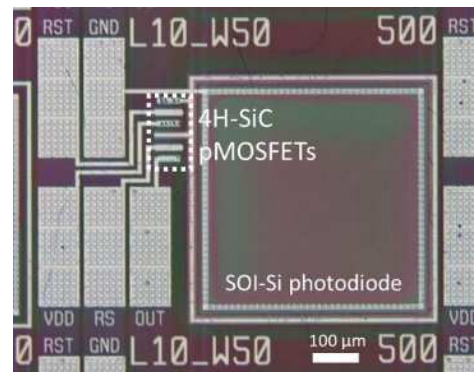


図1 SOI-Si/ 4H-SiC画素デバイス

2. 3 4H-SiC集積回路とプロセス技術[4-8]

各種デバイス提案に加えて、SiCによる集積回路構築および、新規プロセスの研究を進めている。特に回路の高周波動作化と、SiC上の高信頼金属電極形成等の研究を進めている。

3. 謝辞

本研究の一部は文部科学省「国家課題対応型研究開発推進事業 英知を結集した原子力科学技術・人材育成推進事業 戦略的原子力共同研究プログラム」(H28-30年度), 科研費基盤研究 (A) JP20H00252, 基盤研究 (B) JP17H03253, 国際研究加速基金 (国際共同研究強化) JP15KK0240の支援のもと実施した。

4. 参考文献

- 1) T. Meguro, F. Hasebe, A. Takeyama, T. Ohshima, Y. Tanaka, and S.-I. Kuroki, ICSCRM2019, Th.P.30 (2019).
- 2) T. Meguro, F. Hasebe, A. Takeyama, T. Ohshima, Y. Tanaka, and S.-I. Kuroki, ECSCRM2018, TU-P-RQ11 (2018).
- 3) K. Nishigaito, T. Meguro, A. Takeyama, T. Ohshima, Y. Tanaka and S.-I. Kuroki, ICSCRM2019, TH.P.44 (2019).
- 4) V. V. Cuong, S. Ishikawa, T. Maeda, H. Sezaki, T. Meguro, and S.-I. Kuroki, Jpn. J. Appl. Phys. 59, 126504-1 (2020).
- 5) K. Muraoka, S. Ishikawa, H. Sezaki, T. Maeda, S. Yasuno, T. Koganezawa, S.-I. Kuroki, Materials Science in Semiconductor Processing, 121(2021), 105343-1 (2020).
- 6) V. V. Cuong, T. Miyazaki, S. Ishikawa, T. Maeda, H. Sezaki, S. Yasuno, T. Koganezawa and S.-I. Kuroki, Jpn. J. Appl. Phys. 59, 056501-1 (2020).
- 7) K. Muraoka, H. Sezaki, S. Ishikawa, T. Maeda, T. Makino, A. Takeyama, T. Ohshima and S.-I. Kuroki, Jpn. J. Appl. Phys. 58, 081007-1 (2019).
- 8) J. Inoue, S.-I. Kuroki, S. Ishikawa, T. Maeda, H. Sezaki, T. Makino, T. Ohshima, M. Östling, C.-M. Zetterling, .Mat. Sci. Forum, 963, pp. 837-840 (2019).

1型糖尿病に対する革新的新規治療法の開発

Development of a novel innovative therapeutics towards type 1 diabetes

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所生体材料機能医学/先進バイオ分子医学分野 松本征仁
順天堂大学 難病の診断と治療研究センター客員准教授

1. 研究目的

今日の1型糖尿病(T1D)の治療法は、主にインスリン注射や膵島移植が行われている。しかし、インスリン注射は血糖管理の負担が大きく、過剰なインスリン投与が原因となり低血糖による昏睡状態に陥ることが臨床的な課題である。一方の膵島移植治療はドナー不足や免疫応答による拒絶反応が起こり、1回の移植でインスリン離脱ができないことから対処療法に過ぎず全てのT1D患者に満足いく治療を提供できない。近年、iPS/ES(embryonic stem cell)細胞などの幹細胞を用いてインスリン産生(膵β)細胞の製造法が確立され、糖尿病の再生医学アプローチ法に期待が寄せられている¹⁾²⁾。しかし、腫瘍化リスクの回避・再現性・コスト軽減・免疫拒絶などの多くの課題が残されている。私たちはこれらの課題を回避し得る新たな治療法を開発を行うことを目的としている。この他破骨細胞や骨芽細胞など、さまざまな細胞分化モデルを用いて細胞分化とは何ぞや?との生命原理の命題に対して普遍性と特異性決定の基本原理を追究し、臨床応用への橋渡しを行いたいと考えている。

2. 研究成果

2. 1 T1Dに対する革新的新規治療法の開発

皮膚や間葉系幹細胞などの体細胞からインスリン産生細胞を作製するために、私どもは体細胞から未成熟な幹細胞を経ることなくインスリン産生細胞を作出する方法を開発しました。この方法はどのような細胞からも細胞の運命を変換でき、かつ従来の作出技術を凌駕する分化誘導効率と安全面を担保する可能性があることが期待されます。

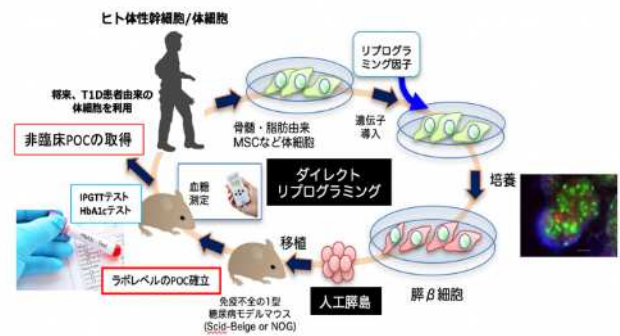


図1. 1型糖尿病の新たな治療法の開発研究の概略

2. 2 骨芽細胞分化の新規分子機序

これまでに骨芽細胞分化を制御する新たな因子KinesinファミリーKif11を同定しました。興味深いことに、Kif11の発現を低下させると分化が促進され(loss of function)、過剰発現させると分化抑制されたことより、Kif11が重要な分化調節因子であることが判明した。将来、Kif11が骨粗鬆症など脆弱な運動器障害の新たな治療標的として期待される。

3. 参考文献

- 1) A. Rezaei, J.E. Bruin, et al., Nat. Biotechnol. 32, 1121-33 (2014)
- 2) F.W. Pagliuca, J.R. Millman, et al., Cell 159, 428-39 (2014)
- 3) Y. Yamashita-Sugahara, M. Matsumoto, et al., Sci. Rep., 6, 335908 (2016)
- 4) C. Nakajima, K. Kamimoto, K. Miyajima, M. Matsumoto, et al., Tissue Eng., 24, 480-5 (2018)
- 5) J. Ohki, A. Sakashita, E. Aihara, A. Inaba, H. Uchiyama, M. Matsumoto, et al., Biosci. Biotechnol. Biochem. 84(5), 936-42 (2020)
- 6) 「1型糖尿病の最前線」 神戸新聞 p18, 6月17日 2019年
- 7) 「人工膵島や細胞転換-糖尿病の最新研究紹介」 中部経済新聞 p16, 7月19日 2019年
- 8) 「1型糖尿病治療で最新研究紹介」 岐阜新聞 p22, 7月20日 2019年
- 9) Y. Yasuoka, M. Matsumoto, et al., Mol. Biol. Evol. 37(1), 100-0, 2020
- 10) A. Tanaka, A. Watanabe, Y. Nakao, M. Matsumoto, et al., Genes Cells 25(5), 302-11, 2020

変位センサによる肺機能評価手法の研究

Research of lung function assessment by using displacement sensors

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 小野木真哉, 杉野貴明, 川瀬利弘, 中島義和
東京医科歯科大学 呼吸器外科 小林正嗣, 大久保憲一
ヤマハ株式会社 技術本部 研究開発統括部 和田洋平, 奥宮保郎

1. 研究目的

呼吸器疾患は、さまざまな合併症や慢性閉塞性肺疾患などの基礎疾患を伴うケースが多い。肺機能回復術後の肺は正常状態と低機能状態が入り混じりながら機能するケースが多いため、手術や治療の後にも肺機能状態をモニタリングし、機能低下時には迅速に治療を開始する必要がある。また、現在、流行しているCOVID-19は肺疾患のひとつであり、重篤化する場合において急速に症状が悪化すること、治療期間が数週間であり長期に渡ることから、頻繁な症状確認、重篤化してから治療を開始するまでのタイムラグの短縮、医療従事者の負担軽減などの観点より、肺機能自動モニタリングへの期待が高まっている。そこで、本共同研究では、第6-8肋骨を横断するように貼付した変位センサ¹⁾を用いて肋間距離変化²⁾から肺機能相の検出を試みた。

2. 研究成果

2. 1 呼吸信号の計測および前処理

東京医科歯科大学呼吸器外科にて肺切除術を施行した呼吸器疾患症例13例を対象とし、先行研究²⁾と同様、変位センサ (GummiStra, ヤマハ株式会社) ¹⁾を第6-8肋間に貼付することで、術後1-3日間の呼吸信号をサンプリング周波数10Hzで計測し、医師の診断により正常肺相と低機能肺相を示す部分を抽出した。抽出区間数は正常肺相が159、低機能肺相が90であった。

2. 2 提案手法

各抽出区間の呼吸信号のウェーブレットスペクトル (WS) を算出した。続けて、周期を30-90秒の間で1秒毎に変化させて、それぞれの周期におけるWSの自己相関を求め、最も相関が高かった周期を各抽出区間における呼吸の周期とした。正常肺相と低機能肺相それぞれに対して処理を施し、次いでそれぞれの抽出区間における平均呼吸信号と平均WSを求めて比較した。

2. 3 結果

正常肺相と低機能肺相における平均呼吸信号と平均WSの算出結果の例をFig. 1に示す。横軸は時間、縦軸は周波数を示し、縦一列の値は各時刻でのWSである。最も相関が高くなった周期は正常肺相で80秒、低機能肺相で60秒であった。正常肺相において、WSの明らかな経時変化は認められず安定であった。一方、低機能肺相におけるWSは経時変化を示した。

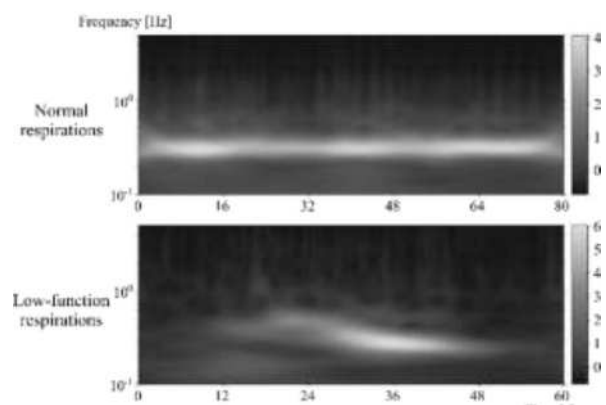


Fig. 1 Calculation result of mean respiratory patterns

3. 参考文献

- 1) Suzuki K, Yataka K, Okumiya Y, et al. Rapid-response, widely stretchable sensor of aligned MWCNT/elastomer composites for human motion detection. *Acs Sensors* 2016;1: 817-825.
- 2) 小林正嗣, 角田悟, 石沢遼太, ほか. 変位センサーを用いた肺切除後周術期呼吸状態の評価. 第36回日本呼吸器外科学会学術集会 2019;33: RO6-4

ポスター発表

セッション 1

歯を切削する技能を可視化/スコア化した評価システムの開発 -2020年度報告

Development of a visualization/scoring-based evaluation system for clinical skills in preparation -2020 report

東北大学大学院歯学研究科 奥山弥生, 勝田悠介, 山田将博, 江草 宏 東
京工業大学 未来産業技術研究所 柳瀬和也, 熊澤逸夫, 吉岡勇人

1. 研究目的

近年、歯科医学ではシミュレーション教育の重要性がますます高まっている¹⁾。しかしながら、歯を切削する技能の評価方法はまだ確立されていないのが現状である。口腔内スキャナーによる光学印象の臨床応用が可能となり、支台歯形成直後、実習模型上でデジタルデータが取得できる今日、その測定値に基づいて学生の切削技能を自動的かつ定量的に評価するシステムの確立が望まれている。

本研究は、学生が切削した人工歯の3Dデータ（STLデータ）を対象に、採点用ルーブリックの評価項目である「形成面の性状」および「咬合面の削除量」の2項目について、より精度の高い形成技能評価の予測値を求めるため、採点用ルーブリックに基づいて指導者が評価した結果を「教師」とした「教師あり学習」を様々な解析条件下でCNN解析を繰り返し行い、最適条件を探索し、最適アルゴリズムを確立することを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 試料

用いた試料は、2016年度から2020年度までの5年間、学生が模型上で切削した人工歯合計561本を東北大学所有のデンタルスキャナーで、専用測定台を用いて測定した3Dデータである。一方、切削した人工歯について、今後解析を進め、指導者（3～12名）が採点用ルーブリックを用いて評価を行い、その評価結果を「教師」として用いた。

2. 2 成果 評価項目「形成面の性状」

歯軸に対し垂直な断面形態による検討を試み、Data Augmentationを行い、データ数の少なさを補完し、180°回転させたデータも利用した試料を対象とし

て、CNNを行った²⁾（図1、図2）。その結果、最も高い予測値0.71を得た。しかしながら、他の条件下の結果とは大きな差異は認められなかった。本項目については、より最適な解析手法を調査する必要があることが示唆された。

STLデータの重ね合わせ精度を確認した後（図3）、断面作成の方向や測定箇所を選択など、実際の

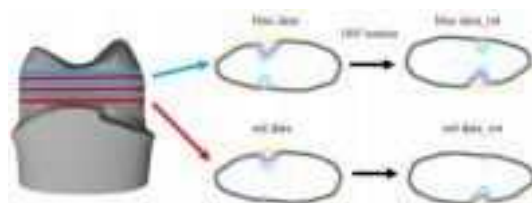


図1 測定断面とData Augmentation



図2

CNNのモデル
図2 CNNのモデル

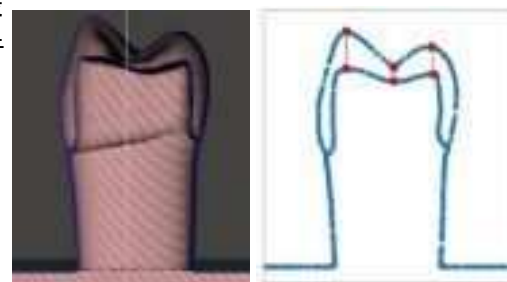


図3 重

ね合わせ面像 図4 Slice Image

める上で汎用性を満足できる有益な検討ができた（図4）。次元を減らした任意の断面におけるデータ取得の結果、逆に空間における三次元データの解析の可能性が示唆された。

3. 参考文献

- 1) Taichi Tenkumo, et al. Eur J Dent Educ 2019, 3(1), 1-15.
- 2) Jie Yang, et al. 2018 42nd IEEE International Conference on Computer Software and Applications 2018, 492-497.

Deep Learningを用いた鉗子動作推定

Forceps Motion Estimation Using Deep Learning

東京都立産業技術高等専門学校 ロボット工学コース 源 雅彦, 堀 滋樹 東京

医科歯科大学 生体材料工学研究所 川瀬利弘

東京大学大学院 情報理工学系研究科 川嶋健嗣

リバーフィールド株式会社 菅野貴皓

1. 研究目的

執刀医頭部にセンサを搭載したり、アイトラッキングやマーカ等を用いることで視線方向を推定し、スコーピストの役割を果たすロボット1)を制御して腹腔鏡の方向やズーム操作を行うシステムが開発されている。しかしセンサ等を執刀医が装着する必要があったり、カメラ配置の関係で、執刀医との立ち位置がある程度限定されてしまうなどの課題がある。腹腔鏡画像から執刀医による鉗子の位置を計測し、機械学習を用いて、鉗子の将来の動きを予想するシステムを開発し、そのシステムを用いてロボッ

トを制御することで問題の解決することを検討した。ピックアンドプレイス作業や、縫合作業による検証実験において鉗子動作を精度良く予想できることが分かった。

2. 研究成果

2. 1 ピックアンドプレイス作業における実験

Fig. 1にSemantic SegmentationおよびDeep Learningの概要を示す。Fig. 2に示すように事前学習を行ったDeep Learningモデルを用いたオンライン学習において、ピックアンドプレイスを行う鉗子把持部領域の0.1(s)後の重心位置の推定について、高い精度で安定して推定できた。

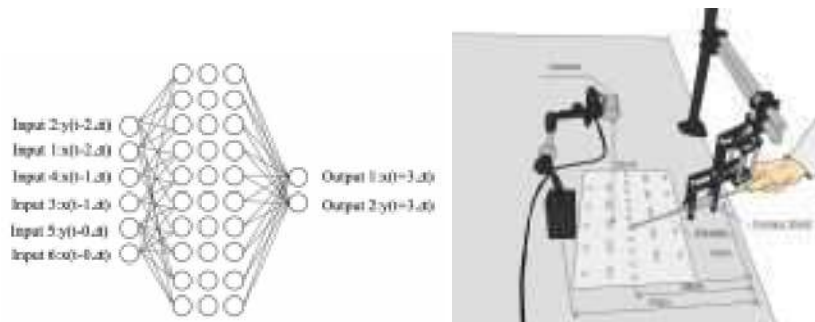


Fig.1 Overview of

Deep Learning Fig.2 Outline of the experiment 2. 2 縫合作業における実験

Fig. 3に示すような縫合実験を行い、事前学習を行った

Deep Learningモデルを用いたオンライン学習において、Needle holderの把持部領域の0.1(s)後の重心位置の推定について、高い精度で安定して推定することができた。

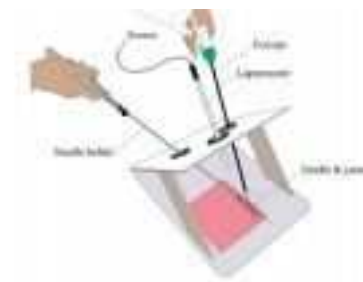


Fig.3 Outline of the experiment

3. 参考文献

- 1) K. Tadano, K. Kawashima, A Pneumatic Laparoscope Holder controlled by Head Movement, The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, pp. 331-340, 2015.
- 2) Masahiko Minamoto, Masaki Sato, Kenji Kawashima, Takahiro Kanno, Tele-Operation of Robot by Image Processing of Markers Attached to Operator's Head, IEEE ICMA 2018 conference, pp.2414-2419, Harbin, China, Aug.8th 2018.

新規1型リアノジン受容体 (RyR1) 阻害剤の開発

Development of a novel type 1 ryanodine receptor (RyR1) inhibitor

順天堂大学医学部薬理学, 村山 尚, 呉林 なごみ

東京医科歯科大学学生体材料工学研究所, 影近 弘之, 森 修一, 湯浅 磨里

1. 研究目的

1型リアノジン受容体 (RyR1) は骨格筋筋小胞体のCa²⁺遊離チャネルであり、筋収縮に重要な役割を果たしている。その遺伝子突然変異はチャネル活性を異常亢進し、悪性高熱症 (MH) の原因となる。MHは外科手術時の吸入麻酔により体温の急上昇が起こる致死的な疾患である。MH治療薬としては現在、ダントロレン (dantrolene) が使用されているが、水溶性が低いことや半減期が長いという欠点を持つ。本研究では、これらの欠点を克服する新しいRyR1阻害剤を開発することを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 小胞体内Ca²⁺測定による新規RyR1阻害剤のスクリーニング

RyR1をHEK293細胞に発現させると、チャネル活性に応じて小胞体内Ca²⁺が低下する。これを利用してハイスループットスクリーニング系を構築した (文献1, 3)。東京医科歯科大学保有の機能既知化合物ライブラリ (1,535化合物) を用いたスクリーニングにより、新規RyR1選択的阻害剤としてキノロン系抗菌薬であるオキシリン酸 (oxolinic acid) を見出した (文献1、図1)。

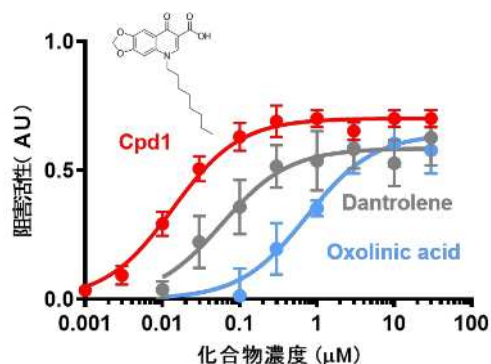


図1. 化合物のRyR1阻害活性

2. 2 新規RyR1阻害剤の構造展開

オキシリン酸のRyR1に対する親和性 (EC₅₀=740 nM) はダントロレン (EC₅₀=60 nM) より低かった。そこで、構造展開により親和性の増大を試みた。その結果、窒素原子に付加するアルキル鎖を2から8に延ばした誘導体 (Compound 1, Cpd1) では親和性が70倍近く上昇し (EC₅₀=12 nM)、ダントロレンを上回った (文献2、図1)。また、生理食塩水に対する溶解度はダントロレンに比べて30倍以上高かった。

2. 3 新規RyR1阻害剤 (Cpd1) の治療効果の検討

Cpd1の治療効果を、RyR1にヒトMH変異 (R2509C) を導入したノックインマウス (MHマウス) で検討した。このマウスは吸入麻酔により体温の急上昇を起こして死亡したが、Cpd1の前投与により体温上昇が強く抑制され、全例が生存した。MH発症後に投与した場合も体温低下をもたらし、救命した。MHマウスを35℃の保温箱に入れると熱中症を起こして死亡したが、Cpd1は体温上昇を抑制して救命した。Cpd1はマウス血中半減期が約10分と非常に短かった。これは肝による代謝であると考えられた。以上の結果から、Cpd1は親和性および水溶性が高く、半減期の短い新しいRyR1阻害剤であり、MH治療薬として極めて有望な化合物であると考えられる。

3. 参考文献

- 1) Murayama T, Kurebayashi N, Ishigami-Yuasa M, Mori S et al. Mol Pharmacol. 94: 722-730 (2018)
- 2) Mori S, Iinuma H, Manaka N, Ishigami-Yuasa M, Murayama T et al. Eur J Med Chem. 179: 837-848 (2019)
- 3) Murayama T, Kurebayashi N. Curr Protoc Pharmacol. 87: e71 (2019)
- 4) Yamazawa T, Kobayashi T, Kurebayashi N, Konishi M, Noguchi S et al. bioRxiv 2020.07.02.185520. (2020)

SPRイメージングとインピーダンスセンサによる生細胞応答解析

Living cell analysis by means of SPR imaging sensor and impedance sensor

立命館大学 理工学部電気電子工学科 宇野重康
広島大学 大学院医系科学研究科 柳瀬雄輝

1. 研究目的

医学・薬学での基礎研究の初期段階においては、疾病に関わる細胞を用いた *in vitro* の実験が欠かせず、細胞の動態や生理を正しく理解するためには、信頼性の高い細胞計測手段が欠かせない。我々は以前より生体医歯工学共同研究拠点での研究として、光を用いた表面プラズモン共鳴(Surface plasmon resonance: SPR)イメージングと電気を用いたインピーダンスセンシングによる細胞の非侵襲リアルタイム計測について基礎的な実験研究を行ってきた[1, 2]。また、実験結果のより深い理解とセンサー設計最適化のため、細胞インピーダンス計測の数値シミュレーション技術の研究開発にも取り組んできた[3, 4]。本報告では、以上の現在までの研究成果に加え、半導体集積回路チップ上での細胞インピーダンス測定に関する現状について報告する。

2. 研究成果

センサーの全体像は図1に示されており、ガラス基板上的の金薄膜楕円電極上で培養された細胞の抗原抗体反応による基板接着強化をイメージングとともにインピーダンス変化として観測する[1]。また、このような電極上でのインピーダンス変化をコンピュータで数値シミュレーションにより再現し[3, 4]、実験データ解釈やセンサー設計に役立てることができる。実験では、SPRイメージング観測とインピーダンス測定を同時かつリアルタイムに行えることが確認された。今後は電極を更に微細化し、半導体集積回路チップ上での計測につなげることを検討しており、そのためのチップ設計および数値シミュレーションを進めている。

3. 参考文献

- 1) Yuhki Yanase et al., Sensors, vol. 19, issue 9, p. 2067 (2019).
- 2) Shinya Tanaka et al., Analytical Sciences, vol 36, no 7, p. 853.(2020).
- 3) Pooja Kenchetty P et al., Jpn. J. Appl. Phys., vol. 59, p. SDDE02 (2019).
- 4) Pooja Kenchetty P, et al., Jpn. J. Appl. Phys., vol. 58, p. SBBG15 (2019).

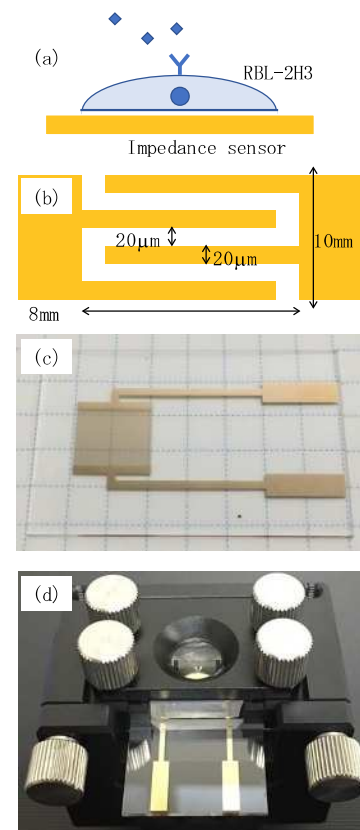


図1 SPRイメージング・インピーダンスセンサ概略。(a) センサー上に接着した血球細胞の抗原抗体反応による接着強度向上をセンシングする。(b) (c) センサーは金薄膜楕円電極構造となっている。(d) センサーをプリズム上に設置しインピーダンスセンシングと同時にSPRイメージングを行う。

医用画像診断への応用に向けた 新規ハフニウム複合酸化物シンチレータの開発

Development of novel complex hafnium oxide scintillators for medical imaging applications

奈良先端科学技術大学院大学, 福嶋宏之, 中内大介, 加藤匠, 河口範明, 柳田健之

静岡大学 電子工学研究所, 青木徹

東北大学大学院工学研究科 応用化学専攻, 越水正典

1. 研究目的

シンチレータとはX線やγ線といった高エネルギー光子を即時的に低エネルギー光子へと変換し、蛍光を生じる材料であり、X線コンピュータ断層撮影 (X線CT) や陽電子放出断層撮影 (PET) といった医用画像診断装置に応用されている。X線、γ線とシンチレータ間の相互作用の1つである光電吸収の確率はおよそシンチレータの密度 (ρ) と実効原子番号 (Z_{eff}) の4乗の積 (ρZ_{eff}^4) に比例するとされているため、LuやBiといった重元素を含有するシンチレータがこれまでに開発されている。現在のPET用シンチレータとして、 $(\text{Lu}_{1-x}, \text{Y}_x)_2\text{SiO}_5$ 単結晶が主に用いられているが、Luの天然放射線同位元素である ^{176}Lu が崩壊する際に放射線を放出するため、測定時にバックグラウンドノイズが大量に発生するという問題点がある。この問題点を解決するために注目されている元素がHfである。Hfにも天然放射性同位元素である ^{174}Hf が存在しているが、存在度は0.0016%と ^{176}Lu の2.56%よりも少ないため、測定時のバックグラウンドノイズの低減が期待されている。しかし、Hf系複合酸化物は融点が非常に高いため単結晶育成が困難であり、シンチレーション特性に関しては粉末またはセラミックスについての報告が主である^{1,2)}。本研究では最大約3000°Cまで加熱できるキセノンアークランプ・フローティングゾーン炉によってHf系複合酸化物単結晶を作製し、そのフォトルミネッセンス (PL) 及びシンチレーション特性を評価した。

2. 研究成果

2. 1 X線誘起シンチレーションスペクトル

図1に無添加、Ce添加、Ti添加 CaHfO_3 単結晶のX線誘起シンチレーションスペクトル及びCe添加 CaHfO_3 単結晶の外観を示す。いずれの組成でも透明な結晶が得られた。無添加及びTi添加サンプルでは410 nm付近に Ti^{4+} の電荷移動遷移に由来する発光が観測され、Ce添加サンプルでは430 nm付近に Ce^{3+} の5d-4f遷移に由来する発光が観測された。

2. 2 パルス波高分布スペクトル

図2にCe添加及びTi添加 CaHfO_3 単結晶のパルス波高スペクトルを示す。γ線源には ^{137}Cs を用いた。Ce、Ti添加の両方で光電吸収ピークが見られた。発光量が既知のCe添加 Gd_2SiO_5 の光電吸収ピーク位置との比較により算出した発光量は、Ce添加ではおよそ3,000 photons/MeV、Ti添加ではおよそ2,800 photons/MeVであった。我々の知る限り、本研究はHf系単結晶でγ線検出に成功した初めての例である。

3. 参考文献

- 1) A. Grezer, E. Zych, and L. Kpiński, Radiat. Meas. **45**, 386 (2010).
- 2) E. V. Van Loef, W. M. Higgins, J. Glodo, C. Brecher, A. Lempicki, V. Venkataramani, W. W. Moses, S. E. Derenzo, and K. S. Shah, IEEE Trans. Nucl. Sci. **54**, 741 (2007).

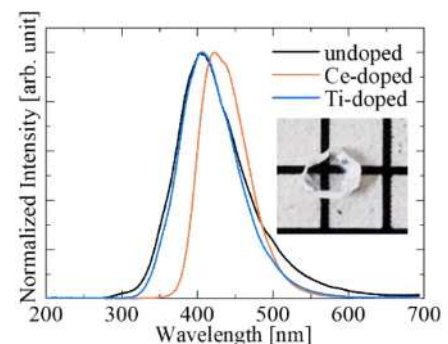


図1 無添加、Ce添加、Ti添加 CaHfO_3 単結晶のシンチレーションスペクトル及びCe添加 CaHfO_3 単結晶外観。

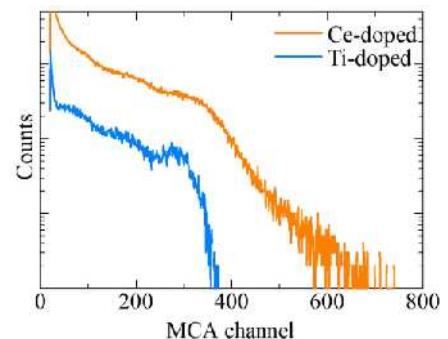


図2 γ線 (^{137}Cs) 照射時のCe添加、Ti添加 CaHfO_3 単結晶のパルス波高スペクトル。

大気圧プラズマを用いた歯冠補綴材料の表面処理におけるガス種と 接着強さの関係

Effect of gas species used for atmospheric plasma surface treatment on the surface of dental materials for prosthetic treatment

東北大学大学院歯学研究科 口腔システム補綴学分野
依田信裕, 松舘芳樹, 星野智大, 菅野武彦, 佐々木啓一
東京工業大学 未来産業技術研究所
阿部優凜, 守屋翔平, 末永祐磨, 沖野晃俊

1. 研究目的

ジルコニア (ZrO₂), ハイブリッドレジンブロック, ニケイ酸リチウム含有ガラスセラミックスを材料とし, CAD/CAM技術により加工された歯冠補綴修復は現在歯科臨床において広く応用されている. これらはスキャニングやミリング時の機械的な制約から, 従来適用されてきた保持・抵抗形態を支台歯, アバットメントに付与することは困難であり, 口腔内での維持には「接着処理」が非常に重要となる. したがって, これら材料と歯科用セメント間での接着強さをより強靱とする方略が必要とされている. 近年, プラズマを用いた表面処理手法が, 電子レベルでの汚染物質の分解・除去や表面エネルギーの活性化に有効であることが注目されている. しかしながら, プラズマがこれら材料表層に及ぼす詳細な影響やその機序, あるいは接着力向上に有効なプラズマ照射条件等は明らかではない.

本研究は, プラズマの温度を零下から100度以上まで±1度程度の精度で任意の値に制御でき, かつ様々なガス種でプラズマを生成できる, 大気圧温度制御マルチガスプラズマ装置²⁾を上記材料表面処理に応用し, プラズマのガス種の違いが上記歯科材料表層に及ぼす影響を調査し, 接着強さ向上に有効なガス種を検索することを目的とした.

2. 研究成果

表面を耐水研磨紙で十分に研磨された15×15×3 mmのジルコニア, ハイブリッドレジン, およびニケイ酸リチウム含有ガラスセラミックス片を処理対象とし, 対象の3 mm上方から大気圧低温プラズマを3秒または10秒間照射した. 表面処理後の各材料に対して, ステンレスロッドを歯科用接着性レジンセメントで接着した. 接着面は直径3 mmの円形とした. 各試料を24時間精製水中 (37±2℃) で浸漬保存後, 引張り試験を実施した. コントロールとして, ジルコニアに対しては表面未処理およびサンドブラスト処理, ハイブリッドレジンに対してはサンドブラスト処理+プライマー処理, ニケイ酸リチウム含有ガラスセラミックスに対してはプライマー処理とした.

結果として, 各ガス種間で接着強度に差異が認められた. ジルコニアにおいては, ガス種をN₂とし, 10秒間処理した場合にサンドブラスト処理と同等の接着力が発揮された. また, 各ガス種において, 照射時間が接着力に影響することも明らかになった. 一方, ハイブリッドレジンについては, プラズマ照射群に比較してコントロールにおいて接着力が大きくなり, ニケイ酸リチウム含有ガラスセラミックスについてはガス種をN₂, CO₂とした場合にコントロールと同等レベルの接着力が発揮された.

プラズマ照射による材料表面改質効果を調査するために, ジルコニアを対象に原子力間顕微鏡 (AFM) による表面解析を実施したところ, CO₂, N₂, Ar+H₂O使用時に特徴的な表面様相が観察され, 深さ1nm前後の凹部が認められた. プラズマ中の活性種 (ガス種により変化) により, ジルコニア表面に付着した有機物が除去され, 物理的なエッチング効果が発揮されること, あるいはジルコニア表面への官能基の付与効果が接着力向上へ寄与したと推察される. 今後はハイブリッドレジン, ニケイ酸リチウム含有ガラスセラミックスにおいてもプラズマ処理後の表面解析を実施していく予定である.

合金の機械特性評価に向けたマイクロ構造体の検討

A Study on Micro Structures for the Evaluation of the Mechanical Properties of Alloys

立命館大学 理工学部 機械工学科, 澤田 宗興, 端山 航平, 山根 大輔
東京工業大学 科学技術創成研究院 フロンティア材料研究所, Yiming Jiang,
Tso Fu Mark Chang, 曾根 正人

1. 研究目的

合金めっきプロセスで作製したマイクロ／ナノ構造体について、バルク材料と比較して異なる機械特性が報告されている[1]。本研究では、ウェアラブルセンサ応用に向けて、ポリマー繊維被膜用めっき合金材料の微小領域における機械特性を明らかにすることを目指す。特に、これまでマイクロ／ナノ領域の機械特性が未解明の合金材料を評価することで、ポリマー繊維を被膜する合金材料の最適化・高機能化が期待できる。今年度の研究目的は、機械特性評価に向けたマイクロ構造体の設計および試作プロセスの検討である。

2. 研究成果

2. 1 機械特性評価手法

マイクロ／ナノ寸法の材料の機械特性は、マイクロセンサやマイクロアクチュエータなどの素子設計・評価に用いられることが多い。例えば、MEMS (microelectromechanical systems) デバイスの設計、信頼性評価、安定性評価などには、バルク材料の機械特性に加えて、マイクロ／ナノ領域の機械特性も必要である。そこで、MEMS開発で用いられる材料評価手法を検討し、評価項目として可動構造の設計に必要なヤング率を設定した。本研究では、微小な金属構造体の評価手法として実績のある片持ち梁を用いた手法[2]を利用する。今回、ポリマー繊維に被膜するめっき厚（数 μm ）を考慮して、評価サンプルを検討した。

2. 2 マイクロ構造体の検討

今回、電解めっきを用いたNi系合金試料の作製を想定し、評価装置の仕様も踏まえて、サンプルとなるマイクロ構造体の設計とプロセス検討を行った。片持ち梁の幅はその厚さよりも十分に大きく設計することで、特性評価に必要な解析モデル[2]を適用可能とした。片持ち梁の長さは0.1 mm ～ 1 mmとして、静電駆動用の電極を片持ち梁の下に空気層を介して配置した。図1に設計したマイクロ構造体のフォトマスクレイアウトの一例を示す。2.5-inch径内の領域に、片持ち梁とその対向電極、および、電解めっき用の電極を形成した。Ni系合金の電解めっきを行うため、めっきシード層には金を用いる。また、作製プロセスでは、犠牲層（可動構造を形成するためにプロセス最終工程で除去する層）をドライプロセスで除去する。これにより、プロセス中に片持ち梁と基板が固着することを防ぐことができる。これまでにフォトマスク作製は完了しており、現在はマイクロ加工のプロセス条件最適化を実施中である。

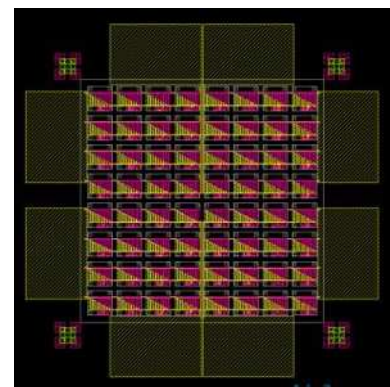


図1 評価サンプルのレイアウト例

3. 参考文献

- 1) Y. Jiamg et al., Electrochem 2, 1-9 (2021)
- 2) C.-W. Baek et al., Sensors and Actuators A 117, 17-27 (2005)

新規インテリジェント繊維の高次構造解析

Higher order structural analysis of new intelligent fiber

奈良女子大学大学院 人間文化総合科学研究科 神野有沙, 橋本朋子, 黒子弘道
東京工業大学 精密工学研究所 三本大貴, 徳岡賢一, Tso-Fu Mark, 曾根正人

1. 研究目的

近年衣服型ウェアラブルデバイスは、身につけるだけで心拍数や血圧など身体に関する複数の情報を得ることができるため、幅広い分野での活躍が期待されている。衣服型ウェアラブルデバイスは導電性繊維とセンサーからなるインテリジェント繊維を組み込んだものであり、本研究ではインテリジェント繊維の性能向上のために基盤の導電性繊維に着目する。本研究で用いる導電性繊維は超臨界CO₂(sc-CO₂)下で処理を行っており、従来のものよりも物性・繊維金属間の密着性の向上、人体に無害でより衣服材料として適応性が高いことが期待される。そこで各種処理によって本来の繊維が持つ構造や物性にはどのような変化が起きているのか、固体¹³C NMR測定および量子化学計算等の方法を用い詳細な高次構造の解析を行うことで構造と物性の関係を明らかにし、インテリジェント繊維開発のための指針を与えることを目的とする。

2. 研究成果

ポリエステル布をベースにsc-CO₂下でPdを用い触媒処理後、無電解めっき法にてNi-P、Ptをめっき金属としてめっき処理した導電性繊維の導電性測定と繊維表面の観察を行った。

2.1. Ni-Pめっきの評価

Ni-Pをめっきとした試料では、1hから1.5hへの処理時間の増加に伴い導電性が向上、距離と抵抗値が比例関係にあり、繊維表面の状態からもめっきが正常にされていることが示された。しかしながら、6hと長時間のめっきとなると導電性はごくわずかであり、繊維表面には無数の亀裂や剥離が存在していることが観察された。長時間の処理によってめっき金属は粒状にめっきを成長させ、より厚い金属膜を形成するが、繊維金属間に大きな内部応力が生じたことが亀裂や剥離の原因だと考えられる。

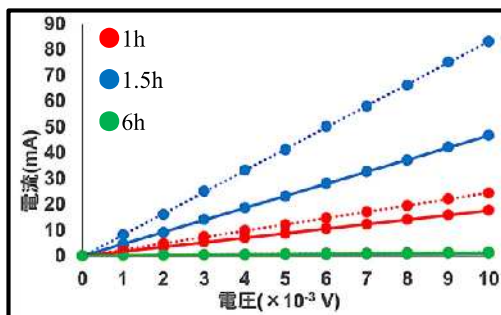


Fig. 1 Ni-Pめっき試料布面方向導電性測定結果

実線：1.0cm間隔 点線：0.5cm間隔

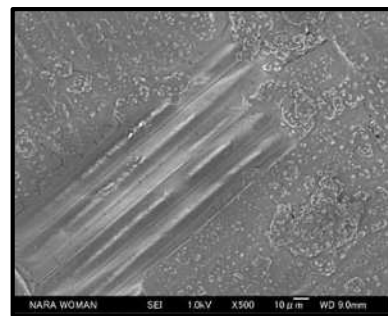


Fig.2 6h Ni-Pめっき試料

繊維表面SEM画像

2.2. Ptめっきの評価

Ptをめっきとした試料では付与されためっきが微量であり導電性が得られなかったことから、一部Ptめっき試料では触媒処理の過程においてε-caprolactamを添加剤として用いた。こうすることによりめっきの核となる触媒をより多く浸透させることができ、付着するめっき量が増加する。導電性測定の結果から、ε-caprolactamの添加・増量により導電性が向上することが明らかとなった。また、2hから4hへのめっき処理時間の増加によっても導電性が向上した。しかしながら導電性が得られたのは布の厚み方向のみで、布面方向ではいずれの試料においても導電性は得られなかったため、十分な導電性繊維を得るために今後さらなる条件検討を行う。

人工歯周組織ユニットの創製のための ナノバイオセラミックス化表面処理法の開発

Development of nano-bioceramic coating for novel artificial periodontal tissue units

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 岡田正弘, 松本卓也
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 木村剛, 岸田晶夫

1. 研究目的

欠損した歯根の補綴治療として、インプラント体を顎骨に埋め込む治療は欠かせないものとなっているが、インプラント周囲炎のリスクが存在する。このリスクを回避する方法として脱細胞化顎骨を用いたインプラント治療を提案している。この新しい治療法は、歯根膜マトリクスを脱細胞化顎骨に残存させて歯根膜組織を再構築し、この再構築歯根膜によって免疫機能の改善とインプラント周囲炎抑制を狙うものである。この際、再構築歯周組織とインプラント体の結合は必要条件であり、この条件に適応させるためにインプラント体表面をナノバイオセラミックス化することは有効な手段である。

我々はこれまでに、上記の新しい治療法に適応するインプラント体の創製に向けて、三次元造形・加工が可能なエンジニアリングプラスチック表面をナノバイオセラミックス化する技術の開発に取り組んできた。その過程で「迅速ナノバイオセラミックス化溶液」を開発し、少なくとも24時間（一般的には7日間以上）の処理時間が必要であった従来法に比べて、極めて短時間（約3分）でのナノバイオセラミックス化に成功している。

本研究では、このナノバイオセラミックス化条件についてより詳細に検討したので報告する。

2. 研究成果

2. 1 ナノバイオセラミックス化条件の検討

ナノバイオセラミックス化溶液として、酸性条件下においてカルシウムイオン、リン酸イオンおよびフッ素イオンを含む溶液を調製した。このナノセラミックス化溶液を基材表面に塗布し、約70℃の温風下で乾燥させた。乾燥に要した時間は約3分であった。乾燥後、余剰イオンを除去するために水洗し、この一連の操作（塗布-乾燥-水洗）を最大4回繰り返したところ、所要時間は約15分であった。

2. 2 ナノバイオセラミックス化表面の評価

処理後の基材表面をX線回折測定した結果、バイオセラミックスの一種であるモネタイトを主体とする結晶が確認された。走査型顕微鏡観察の結果、基材表面にの結晶が確認され（図1A）、処理溶液のpH（3.5～5.0）によって異なる形態に変化することを確認した。さらに緻密なナノバイオセラミックス化表面を得るために処理回数を増加させたところ、図1Bに示すように空隙の少ない緻密表面が得られた。ここで、ナノバイオセラミックス化表面の機械的特性を評価するためにヴィッカース硬さを測定したところ、緻密な表面にすることで硬さが増加することを確認した。

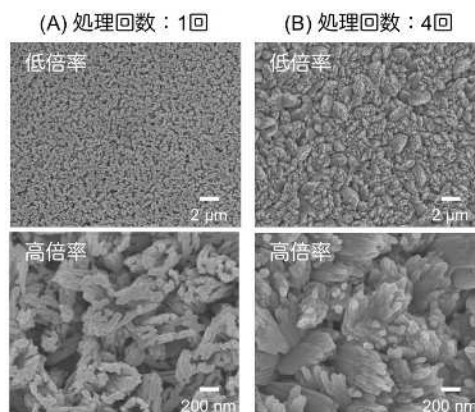


図1. ナノバイオセラミックス化した表面。
処理回数：(A) 1回；(B) 4回

3. 参考文献

- 1) 中村奈緒子, 木村剛, 岸田晶夫. 高分子論文集 75(2) 128–136 (2018).
- 2) Okada M, Hara ES, Matsumoto T. Biomaterialization—From Molecular and Nano-structural Analyses to Environmental Science (Endo K, Kogure T, Nagasawa H. Eds.), Springer, New York (USA), pp. 211–218 (2018).

次世代型の人工膵臓による革新的な糖尿病治療機器の開発

Development of the “smart” insulin-delivery device for treatment of diabetes

名古屋大学環境医学研究所 分子代謝医学分野

菅波孝祥、田中 都、木村真一郎、越智 梢、渡辺亜希子

東京医科歯科大学生体材料工学研究所 バイオエレクトロニクス分野

松元 亮、Siyuan Chen、松本裕子、宮崎拓也、伊藤美智子、金井紗綾香、宮原裕二

1. 研究目的

近年、糖尿病治療において、自律型の持続皮下インスリン注入療法（SAP 療法）が導入されているが、治療コストや操作の複雑さなどから十分に普及していない。そこで、エレクトロニクスフリーの形式で、人工膵臓様の機能を有するインスリンデバイスの開発を試みる。具体的には、グルコースと可逆的に結合するフェニルボロン酸（PBA）の特性を活かして高分子ゲルを作製し、グルコースセンサーおよびインスリン放出制御機構として利用することを着想した。既にシリコンカテーテルと PBA ゲルを組み合わせ、血糖値の変動に応じたインスリン放出、3 週間までの持続性、生体適合性などを確認し、1 型および 2 型糖尿病モデルにおける治療効果を実証した（*Sci. Adv.* 3: eaaq0723, 2017）。また、本デバイスは PBA ゲルの有効表面積に比例してインスリンが放出されるため、血液透析用素材として臨床応用されている中空糸 PBA ゲルを組み合わせることにより、格段のスケールアップを実現した（*Commun. Biol.* 3: 313, 2020）。現在、臨床応用を見据えて、*in vivo* におけるインスリン放出特性の評価や血糖値変動に対する効果、マイクロニードルを用いた侵襲の軽減などを検討した。

2. 研究成果

A. *in vivo* におけるインスリン放出特性の評価

ラットにグルコースクランプ試験を応用したところ、血糖値変動に応答して、デバイスから速やかにインスリンが放出されることを確認した。

B. 血糖値変動に対する効果

低用量ストレプトゾトシン（STZ）投与により、夜間活動期のみ血糖上昇を認める軽症糖尿病ラットを作製した。本モデルにおいてデバイスは、平均血糖値を低下させるのみならず、血糖値変動を有意に抑制した。

C. 大型動物における評価

ミニブタに STZ を投与して 1 型糖尿病を誘発し、デバイスの効果を検討した。ラット用デバイスを 8 個使用することで、血糖依存性に血中インスリンが検出されることを確認した。

D. マイクロニードル融合型デバイスの作製

再生絹フィブローインを用いて、水中で 2 ヶ月程度安定であり、多孔性でかつ連通孔様の微小構造を有する材料を新規に開発し、マイクロニードル融合型デバイスを作製した。

3. 参考文献

1. A. Matsumoto, *et al.* Synthetic “smart-gel” provides glucose-responsive insulin delivery in diabetic mice. *Sci. Adv.* 3: eaaq0723, 2017.
2. S. Chen, *et al.* Microneedle-array patch fabricated with enzyme-free polymeric components capable of a weekly on-demand insulin delivery. *Adv. Funct. Mater.* 1807369, 2018.
3. A. Matsumoto, *et al.* Hollow fiber-combined glucose-responsive gel technology as an *in vivo* electronics-free insulin delivery system. *Commun. Biol.* 3: 313, 2020.

大気圧低温プラズマの水への照射による各種活性種の生成

Formation of various reactive species in water by irradiation of cold atmospheric plasma

日本薬科大学, 安西和紀, 高城徳子, 土田和徳
東京工業大学未来産業技術研究所, 沖野晃俊

1. 研究目的

大気圧低温プラズマを医療分野や農業分野へ応用していこうという大きな研究の流れがあり、種々のメカニズムが提唱されているが、詳細についてはまだまだ不明な点が多い。我々は、これまで活性酸素・フリーラジカルが生体障害をもたらす機構について、分子レベルから丸ごとの動物のレベルまでの様々なレベルで研究してきた。大気圧低温ヘリウムプラズマにおいても、水への照射により様々な活性酸素種が生成していて、これは照射距離によって異なることを最近明らかにした¹⁾。ここでは、ヘリウムプラズマジェットの水への照射によって生じる様々な活性種に対するガス流量の影響および少量の酸素ガスの添加の影響を調べる。

2. 研究成果

2. 1 ヘリウムガス流量の影響

極細大気圧プラズマ発生装置 (PN-110TPG・TPN20, NUグローバル) を用い、純粋ヘリウムガスを用いてプラズマジェット (プラズマ) を発生させた。水にプラズマを照射した時の水中における、1) 酸化活性種の生成、2) 過酸化水素の生成、および3) リポソームの脂質過酸化について、ヘリウムガスの流量を3 L、4 Lおよび5 L/minと変化させて調べた。酸化活性種の生成は、フリック線量計溶液の Fe^{2+} から Fe^{3+} への酸化変化に伴う304 nmの吸光度変化で調べた。過酸化水素の生成は、プラズマを照射した水にフェノール、アミノアンチピリン、およびペルオキシダーゼからなる呈色試薬を加えて定量した。リポソームは卵黄ホスファチジルコリンを用いてLarge Unilamellar Vesicles (LUV)として作成し、脂質過酸化はチオバルビツール酸 (TBA) 法を用いて脂質過酸化で生じたTBA 反応産物 (TBARS) を定量した。

その結果、流量が5 L/minのときは、いずれの指標も3 L/minおよび4 L/minの時と比べて値が小さかった。一方、3 L/minと4 L/minでは差がなかった。得られた結果より、ヘリウムガスの流量としては3 L/minが適当であると判断した。

2. 2 酸素添加の影響

上記と同様な装置を用い、純粋ヘリウムガスに少量の酸素ガスを最大で5%まで混入させてプラズマを発生させ、プラズマを水に照射した時の水中における各種生成物を定量して酸素ガス添加の影響を調べた。測定対象は、上記1)～3)に加えて、4) ヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) 生成、5) スーパーオキシドアニオンラジカル ($\text{O}_2^{\cdot-}$) 生成、および6) 亜硝酸イオン (NO_2^-) 生成とした。 $\cdot\text{OH}$ および $\text{O}_2^{\cdot-}$ 生成は、スピントラップ剤の5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO) 水溶液にプラズマを照射したときのDMPOアダクトの生成をESRで測定することによって定量した。 NO_2^- はスルファニルアミドとナフチルエチレンジアミンによる呈色法で定量した。

その結果、1)～3)については、1%までの酸素ガスの添加で生成物は減少し、その後増大するという2相性が観察されたが、4)～6)については、酸素濃度の増大によって生成物量は減少した。

3. 参考文献

- 1) Kazunori Anzai, Tamami Aoki, Satoko Koshimizu, Reina Takaya, Kazunori Tsuchida, Tokuko Takajo, *J. Clin. Biochem. Nutr.* **64** (3), 187-193 (2019).

板状Ti-Ni形状記憶合金素子の 座屈後特性に及ぼす熱処理の効果

Effect of heat-treatment condition on the post-buckling behavior of tape-shaped Ti-Ni shape memory alloy

北九州市立大学, 長 弘基, 松岡 尚征, 佐々木 卓実
東京工業大学, 細田 秀樹

1. 研究目的

我々研究グループは、板状Ti-Ni形状記憶合金(SMA)素子が座屈変形後に示す負の剛性を用いたパッシブ除振装置の開発研究を行っている。昨年度は、これまでの実験装置による静的もしくは準静的な負荷力ではなく、実際の除震装置での負荷力と同様の衝撃力を付与した場合の板状SMA素子の座屈後特性について調査した。その結果、衝撃力にて座屈させた場合は準静的座屈と比較し、負剛性の傾きには明確な差が生じないものの、座屈応力は低下し、さらに座屈が開始する変位が増加する傾向にあることを明らかにした。しかしながら、これらの特性変化が生じる原因について調べることはできなかった。そこで本研究では、熱処理を施した板状Ti-Ni形状記憶合金素子の座屈後特性におよぼす変形速度の影響について調べることを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 座屈試験機

図1に接線剛性とたわみ量を計測した領域を示す座屈試験結果及びたわみ量の計測方法を示す。座屈試験はシリコンオイルに浸し環境温度を保った状態で変形速度を約0.1%~10%変化させた実施した。試験結果より座屈前の領域における接線剛性と座屈直前のたわみ量の計測・比較を行った。なお、たわみ量の計測は座屈試験中のSMA素子の形状をカメラで撮影し、変形量を計測した。

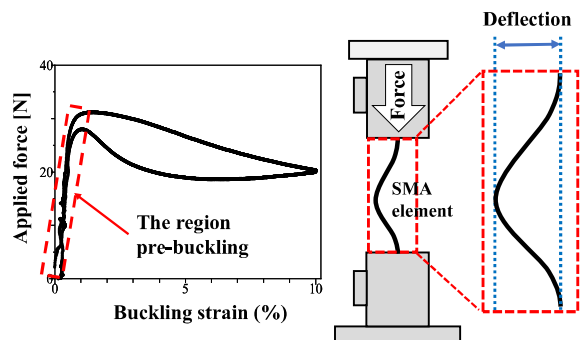


図1 板状SMA素子の座屈試験結果と、座屈試験時のたわみ量測定方法の模式図

2. 2 座屈試験結果

図2に座屈変形速度と座屈前の接線剛性および座屈直前のたわみ量の関係を示す。座屈直前の接線剛性は弾性変形領域であり、縦弾性係数に強く依存する。過去の研究にて、SMAの縦弾性係数の変形速度依存性は少ないことが明らかにされているため、接線剛性の変形速度依存性は少ないと予想された。しかし実験の結果、接線剛性は変形速度の増加にともない明確に減少する傾向にあった。このような傾向を示す原因は、変形速度の増加にともない座屈直前時のたわみ量(形状変化量)が増加していることから、SMA素子の構造的な剛性が低下することが原因であると考えられる。

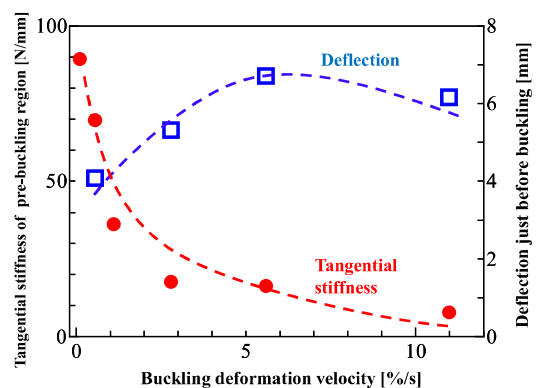


図2 板状SMA素子のたわみ量と接線剛性における変形速度の影響

3. 参考文献

- 1) 戸伏 壽昭, 山田 真也, 蜂須賀 孝, 田中 喜久昭, 日本機械学会論文集(A編), 64巻621号pp.158-164.

生体親和性を有するアルミナ被服の低温合成

Low temperature synthesis of alumina coating having bio-compatibility

静岡大学、脇谷尚樹、川口昂彦、坂元尚紀、鈴木久男
東京工業大学、松田晃史

1. 研究目的

α -アルミナの結晶化温度は約1,000 °C以上と高い。本研究室ではこれまでにゾル・ゲル法で分子設計して調製した前駆体溶液を蒸発乾固後に熱処理したところ、500 °Cという世界で最も低い温度で α -アルミナ粉末が結晶化することを見いだしてきた。しかし、この前駆体を用いてスピンコーティング法やディップコーティング法で作製した薄膜では α -アルミナの結晶化は認められない。そこで、基板上で蒸発乾固を行えば α -アルミナの薄膜が得られるのではないかと考えるに至った。本研究の目的は直流電界を印加したLiquid Source Mist Chemical Deposition (LSMCD) (静電LSMCD) 法により α -アルミナの薄膜が得られるか明らかにすることにある。また、 α -アルミナ薄膜の結晶化を促進するために、同じ結晶構造の α -ガリア (Ga_2O_3) 薄膜の作製やGaの一部をAlで置換した α -(Al,Ga) $_2\text{O}_3$ 薄膜、ならびにGaのすべてをAlで置換した α - Al_2O_3 薄膜の作製を試みた。溶液原料には、 $\text{Ga}(\text{acac})_3$ および $\text{Al}(\text{acac})_3$ 、塩酸を用いた。作製した前駆体溶液を用い、SUS430基板上へ成膜した。

2. 研究成果

Figure1に開発した静電LSMCD装置およびミスト供給部のイメージ図を示す。デポアップ方式を採用し、熱対流を抑制するとともにミストの凝集により形成された液滴が基板面への付着を防いだ。また、セラミックス製のホルダーおよびセラミックヒーターを用いることで基板付近の導電性をなくし、ノズル-基板間のみへ高電界を印加した。ノズルにマイナスの電荷を導入することで通過するミストに電子を付与しマイナスに帯電させ、基板をプラスに帯電させた。その結果、ミストを基板へ優先的に供給させることを可能とした。また、キャリアガスに酸素を用いつつ、基板のみを局所的に加熱し結晶化温度とし、成膜を行う。以上の利点から、酸化雰囲気下での有機物除去および連続成膜が可能である。

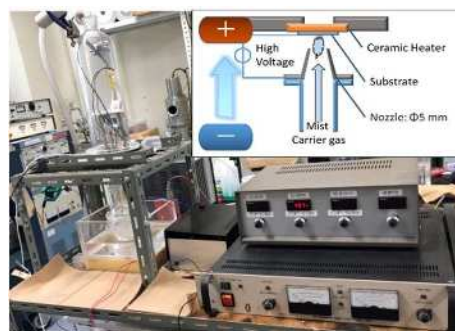


Fig.1 Photograph of electrostatic LSMCD apparatus.

XRD回折図形とSEM観察結果より α -ガリア薄膜の形成と結晶化が認められ、特に(104)面に優先的に成長していた。Pt上へ成膜した場合は結晶化が確認されなかったため、SUS430基板からの影響が存在すると予想される。SUS430基板のみを加熱した際に出現した33.3 °のX線回折ピークはコランダム構造酸化物(α - Fe_2O_3 と α - Cr_2O_3 に起因する)の(104)ピークである。LSMCD法では基板を加熱しながら成膜するが、SUS430基板が加熱酸化し、表面にコランダム構造酸化物の(104)面が結晶化し、薄膜は基板表面に存在する α - Fe_2O_3 または α - Cr_2O_3 の結晶構造を引き継いで成長したと考えられる。

α -(Al,Ga) $_2\text{O}_3$ 薄膜のXRDパターンを示す。 α -(Al,Ga) $_2\text{O}_3$ 薄膜の場合においても、(104)および(116)面に対し優先的に成長し結晶化することが確認された。

簡便でありながら様々な条件設定を行うことができる静電LSMCD装置は薄膜作製に対し有効な手段であることが示された。特に独自性である電界印加作用については、ミストの堆積量の大幅な変化が確認された。装置の改良、条件の最適化を続けることで、新たな条件下での薄膜作製への挑戦が期待できる。

セキュリティおよび診断機器のための高分解能Cd(Zn)Te系X/ガンマ線 検出器の開発

Development of Cd(Zn)Te-based X/gamma-ray detectors with high resolution for security and diagnostics instruments

V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Ukraine, Volodymyr Gnatyuk, Serhii Levytskyi

V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, Oleksandr Kulyk

Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Japan, Kateryna Zelenska, Toru Aoki

1. 研究目的 (Purpose of the research)

The project research purpose is to develop efficient techniques of fabrication of Cd(Zn)Te-based diode-type X/ γ -ray detectors with high energy resolution. The first elaborated technique included doping of a thin layer of CdTe crystals with an In impurity by backside laser irradiation and thus, In/CdTe/Au *p-n* junction-diode detectors were created. The second one consisted of formation of Schottky and ohmic contacts by deposition of different electrodes on the differently pre-treated CdTe(111) crystal surfaces to obtain Schottky-diode detectors.

2. 研究成果 (Research results)

Using low temperature thermal annealing of the In/CdTe/Au diodes fabricated with and without laser irradiation, it has been proved that backside laser irradiation of the In/*p*-CdTe structure results in doping of the near-interface semiconductor region with In atoms (donors), creates a thin *n*-CdTe:In layer and thus forms a shallow abrupt *p-n* junction. The electrical (*I-V* characteristics) and spectroscopic (^{57}Co and ^{241}Am isotope spectra) properties of the In/CdTe/Au diodes with a laser-induced built-in *p-n* junction did not deteriorate after heating, melting and solidifying the In contact in contrary with the unirradiated In/CdTe/Au structures (Schottky diodes) which significantly degraded after such thermal annealing [1, 2]. Excellent tolerance of the In/CdTe/Au *p-n* junction-diode detectors to thermal treatment has great importance because makes it possible to employ bonding, bumping, tiling and other post processing, which require heating of such type X/ γ -ray sensors.

Other type of CdTe-based X/ γ -ray detectors has been developed as Schottky diodes by employing various preliminary surface processing of semiconductor crystals (chemical etching, ion bombardment, laser irradiation, etc.), electrode formation methods (vacuum thermal and electron-beam evaporation, chemical deposition, and DC reactive magnetron sputtering) and different materials for creation of Schottky (Cr, Ti and TiO_x) and ohmic (Au and MoO_x) contacts, respectively [3, 4]. The charge transport mechanisms were analyzed in the obtained Schottky diodes depending on the CdTe parameters and employed fabrication techniques. The Cr/CdTe/Au Schottky-diode detectors, fabricated using CdTe with low uncompensated impurity concentration ($\sim 10^{10} \text{ cm}^{-3}$) demonstrated high detection efficiency and the best energy resolution (0.7-1.5 % @ 662 keV) [3].

The project results have been published in 4 articles [1-4] and presented in 2 conference abstracts.

3. 参考文献 (References)

- 1) J. Nishizawa, V. Gnatyuk, K. Zelenska, T. Aoki, Sensors and Materials 32(11) 3801-3812 (2020), doi: 10.18494/SAM.2020.3054
- 2) J. Nishizawa, V. Gnatyuk, K. Zelenska, A. Koike, T. Aoki, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 985, 164683-1-10 (2021), doi: 10.1016/j.nima.2020.164683
- 3) V.M. Sklyarchuk, V.A. Gnatyuk, P.M. Fochuk, T. Aoki, Proc. SPIE 11494, 1149419-1-9 (2020), doi: 10.1117/12.2568235
- 4) O. Maslyanchuk, M. Solovan, V. Brus, P. Maryanchuk, E. Maistruk, I. Fodchuk, V. Gnatyuk, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 988, 163920-1-8 (Feb. 2021), doi: 10.1016/j.nima.2020.164920

ソルボサーマル処理による有機修飾型リン酸八カルシウムの 結晶学的特性変化

Crystallographic property changes of organically modified octacalcium phosphate by solvothermal treatment

大阪大学 産業科学研究所, 後藤 知代, 関野 徹

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 横井 太史, 川下 将一

1. 研究目的

リン酸八カルシウム ($\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 以下OCP)は、層状構造を有するリン酸カルシウム的一种であり、骨の無機成分として知られる水酸アパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 以下HAp)に類似する層 (Apatitic layer)と、水和層 (Hydrated layer)が交互に積層する結晶構造を有する(図1)。水和層へは種々のジカルボン酸イオンを導入することができ、有機修飾型OCPが作製でき、構造を最適化することで薬剤徐放担体や硬組織修復材料への利用が期待される。近年、我々是有機修飾型OCPの水熱処理による結晶構造変化に注目しており、メソクリスタル構造を有するHApが得られることを報告している²⁾。OCPの構造変化は、高温高压下の液相との相互作用であり、溶媒条件によりその変化は異なると予想される。そこで本研究では、コハク酸 (Suc) およびスベリン酸 (Sub) を導入した有機修飾型OCPを合成し、ソルボサーマル処理による結晶学的特性変化を調べた。

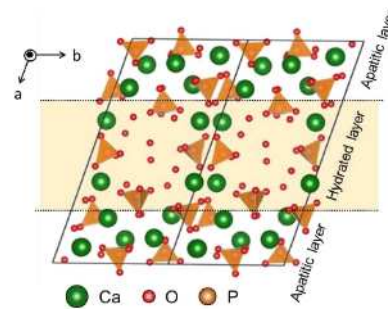


図1 OCPの結晶構造

2. 研究成果

2. 1 有機修飾型OCPの合成

OCP (Pure-OCP)、コハク酸導入OCP (Suc-OCP)、スベリン酸導入OCP (Sub-OCP) の低角度領域 ($2\theta=2^\circ\sim6^\circ$) でのX線回折 (XRD) パターンを図2に示す。すべての試料でOCPの100回折ピークが検出でき、Pure-OCPと比較してSucおよびSubを導入したOCPでは低角度側へピークがシフトした。これは積層方向である [100] での層間距離の拡張を示し、既報¹⁾と同様に有機修飾型OCPが合成できた。

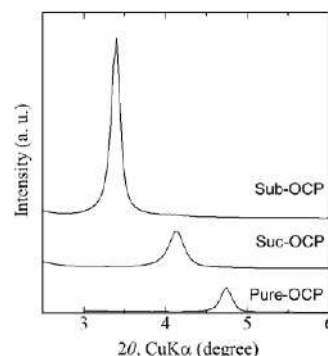


図2 OCP試料のXRDパターン

2. 2 ソルボサーマル処理による有機修飾型OCPの構造変化

得られた有機修飾型OCPを用いて、エタノール中でソルボサーマル処理を行った。図3に、120℃で24時間処理後のSuc-OCPおよびSub-OCPの低角度領域のXRDパターンを示す。ソルボサーマル処理後、Suc-OCPでは100回折ピークの強度低下と高角度側への明確なシフトが検出された。同様にSub-OCPでもピーク強度低下とわずかな高角度側へのシフトが見られた。ソルボサーマル処理後のすべてのOCP試料において、明確なHAp由来のピークは見られなかった。Suc-OCPの100回折ピークのシフトは、OCP構造中の水和層のジカルボン酸イオンおよび水分子の脱離による [100] 方向の層間距離の短縮と考えられる。一方、Sub-OCPではこのピークシフトの割合が小さいことから、Sucと比較してSubは結晶構造中に安定に存在する可能性が示唆された。

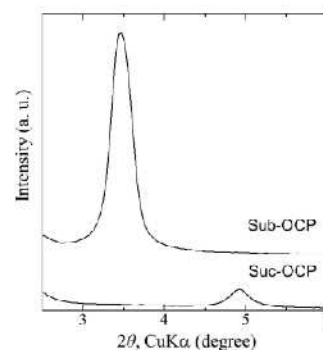


図3 ソルボサーマル処理後の有機修飾型OCPのXRDパターン

3. 参考文献

- 1) T. Yokoi, H. Kato, I.Y. Kim, K. Kikuta, M. Kawashita, C. Ohtsuki, Ceram. Int., 38 (2012) 3815-3820
- 2) T. Yokoi, T. Goto, T. Kato, S. Takahashi, J. Nakamura, T. Sekino, C. Ohtsuki, M. Kawashita, Bull. Chem. Soc. Jpn., 93 (2020) 701-707

自己組織化プロセスにもとづいた金属ナノロッドアレイの形成とSERS応用

Fabrication of Highly Ordered Metal Nanorod Array and its SERS Application

愛知工科大学 工学部 機械システム工学科 近藤敏彰
静岡大学 大学院 工学研究科 電子物質科学専攻 小野篤史

1. 研究目的

異方的な幾何学形状を有する金属ナノ構造体は、局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) による強い光電場増強効果を示すことが知られている。なかでも金属ナノロッドは、優れた光電場増強効果に加えて、ナノロッドの長さやアスペクト比の変化によりLSPR波長のチューニングを容易に行えるといった特徴を有しており、その応用範囲の広範さから金属ナノロッドの作製手法は大きな関心を集めている。我々はこれまでに、自己組織化材料の一つであるアノード酸化ポーラスアルミナにもとづいた金属ナノ構造配列の形成とプラズモニックデバイスへの応用に関して検討を行ってきた。本報告では、自己組織化材料の一つであるアノード酸化ポーラスアルミナにもとづいたAuナノロッドの規則配列構造の形成と表面増強ラマン散乱(SERS)測定用基板への適用に関する検討結果について述べる⁽¹⁾。

2. 研究成果

2. 1 金属ナノロッドアレイの形成

図1 (a)に、格子変形プロセスの模式図を示す。三角格子は、適切に変形することで、四角格子に変換される。自己組織的に形成されたアノード酸化ポーラスアルミナの細孔配列は三角格子状であるが、この三角格子配列をポリマー材に転写し、ポリマー材を適切に延伸することで四角格子配列を形成した。このポリマー材を鋳型とした電析法により、ナノメートルスケールの突起の四角格子配列を有するNiモールドを作製した。NiモールドをAl表面に押し付け、Al表面にくぼみ配列を形成した。その後、Alを酸性電解液中にてアノード酸化すると、それぞれのくぼみが細孔発生の開始点として機能し、ナノ細孔が四角格子状に規則配列したポーラスアルミナが得られた。ポーラスアルミナにウエットエッチング処理を施すことでポーラスアルミナのスルーホールメンブレンを得た。この時、ナノ細孔の断面は楕円形状であった。このアルミナメンブレンを蒸着マスクとしてAuを蒸着することで、Auナノロッドアレイを得た(図1 (b))。

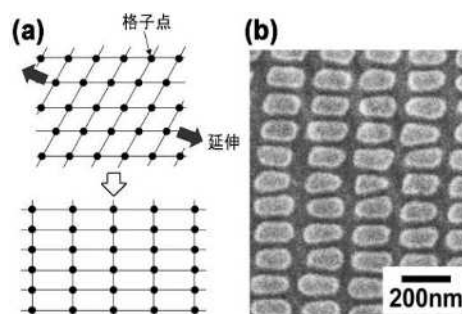


図1 (a) 格子変形にもとづく四角格子配列形成. (b) AuナノロッドアレイのSEM像

2. 2 SERS測定

本手法により得られたAuナノロッドアレイを用いて吸着ピリジン分子のSERS測定を行った。図2には、SERSスペクトルの測定結果を示す。Auナノロッドを用いた場合に、強いSERS増強が観察された。またSERS測定のために照射したレーザー光の偏光方向がナノロッドの長軸方向と同一の場合に、短軸方向の場合と比較して、大きなSERS信号が観察された。これは、ナノロッドの長軸方向において、光電場が強く増強されたためだと考えられる。

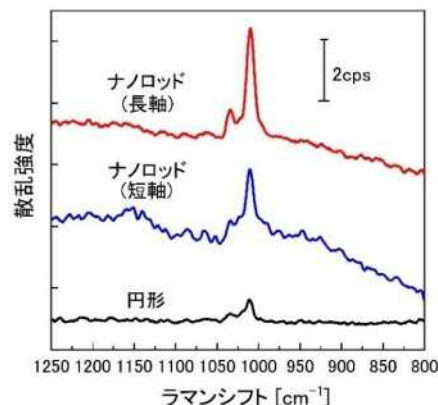


図2 ピリジン分子のSERS測定結果 (照射したレーザーの波長:633nm)

3. 参考文献

- 1) T. Kondo, H. Miyazaki, T. Yanagishita, H. Masuda, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **60**, 01907 (2021).

仮想環境を用いた音声関連忠実知覚の効果調査研究

Examining the Effect of Sound on Haptic Fidelity Perception in Virtual Environments

Ontario Tech University: Bill Kapralos, Patrick Hung, Miguel Vargas Martin, Andrew Hogue, and Alvaro Joffre Uribe

York University: Michael Jenkin, Robert Allison, Robert Codd-Downey

Shizuoka University: Kamen Kanev, Hiroshi Inokawa

1. 研究目的

The objective of the project during the current year was to examine the application of different immersive technologies in anesthesia training. Our work has predominantly focused on cognitive skills development (e.g., learning the steps of a procedure), and to this end, we have developed a serious game that focuses on the cognitive aspects of anesthesia-based crisis resource management (ACRM) training [1]. More recently, we developed the Unity Simulator for Epidural Insertion Training (USEIT) VR-based haptic-enabled cost-effective system that simulates an epidural procedure [2]. Here we describe the addition of the USEIT simulator to the ACRM serious game and also discuss ongoing work that will couple the USEIT simulator with a data glove to allow various manual dexterity tasks to be simulated.

2. 研究成果

We have developed a virtual scenario as part of the ACRM serious game where the trainee must insert the epidural needle (using the USEIT simulator) into the spine of the virtual patient. Formal testing of the usability and effectiveness of the system coupled with multimodal (sound, haptic, and vision) interaction effects will be conducted once the COVID-19 situation permits so. The present system focuses on the epidural procedure while the simulations of other psychomotor skills, particularly those that involve manual (hand) dexterity, have still to be added. For this, we are examining the employment of a novel data glove conceived at the Research Institute of Electronics and commercialized by Yamaha [3]. The use of this data glove and its thin, non-bulky makeup will provide trainees the ability to not only naturally grab/grasp objects but also hold the object in a manner similar to how they would in a real world setting. This will support the simulation of a large range of actions including the common anesthesia-based task that involves grasping a medication vial with one hand and "popping" the cap off with the thumb and withdrawing the medication into a syringe with a safety needle using the other hand. Although formal testing is still required, we anticipate that the USEIT simulator and data glove will position our ACRM serious game system as a more complete anesthesia training solution that can be used in practical tasks.

3. 参考文献

- [1] K. Wilcocks, B. Kapralos, A. Uribe-Quevedo, F. Alam, and A. Dubrowski, "The anesthesia crisis scenario builder for authoring anesthesia crisis-based simulations," *IEEE Transactions on Games*, 12(4):361-366, 2021. [2] J. Moo-Young, B. Kapralos, A. Uribe-Quevedo, F. Alam, C. Matava, and A. Dubrowski. Virtual reality consumer-level haptic epidural simulator. *Annual American College of Surgeons (ACS) Surgical Simulation Summit*, Chicago, IL, USA, March 11-13, 2021 (to appear).
- [3] K. Suzuki, K. Yataka, Y. Okumiya, S. Sakakibara, K. Sako, H. Mimura, Y. Inoue, Rapid-Response, Widely Stretchable Sensor of Aligned MWCNT/Elastomer Composites for Human Motion Detection, *ACS Sensors*, 1(6):817-825, 2016.

Effect of membrane potential on entry of lactoferricin B-derived antimicrobial peptide into single bacterial cells and lipid vesicles

Shizuoka University, Farzana Hossain, Hideo Dohra, Masahito Yamazaki
Jahangirnagar University, Md. Zahidul Islam

1. Purpose of research

Bacterial cells have a negative membrane potential ($\Delta\phi$). Recently, we reported that the rate constant of antimicrobial peptides (AMPs)-induced damage to lipid bilayers (i.e., lactoferricin B-induced local rupture of a lipid bilayer) increased with increasing negative $\Delta\phi$ [1]. On the other hand, we also found that the rate of entry of another type of peptide, a cell-penetrating peptide (CPP) TP10, into the lumen of single GUVs increased with increasing negative $\Delta\phi$ [2]. However, data on the effect of $\Delta\phi$ on the action of AMPs remains limited. Especially, there has been no study on the effect of $\Delta\phi$ on the action of CPP-type AMPs. In this study, we investigated the effect of $\Delta\phi$ on activities of the CPP-type AMP LfcinB (4-9) which is derived from lactoferricin B, using single live *E. coli* cells and single spheroplasts obtained from *E. coli* cells and also using single GUV. Here, we inspected the interaction of rhodamine labeled LfcinB (4-9) (Rh-LfcinB (4-9)) with live single *E. coli* cells and with spheroplast containing calcein into its cytoplasm, using CLSM. Here, we also studied the interaction of Rh-LfcinB (4-9) with single GUVs composed of *E. coli* lipid which has a similar lipid composition to the *E. coli* cell membrane, containing AF647 and small vesicles of DOPG/DOPC (molar ratio: 1/1), using the single GUV method. Then we investigated the effect of membrane potential on the entry of this peptide into single GUVs, *E. coli* cells and spheroplasts.

2. Results and Discussions

First, we investigated the interaction of Rh-LfcinB (4-9) with live single *E. coli* cells and spheroplast containing calcein using CLSM. We found that, at low peptide concentrations, Rh-LfcinB (4-9) entered the cytosol of single *E. coli* cells and spheroplasts without damaging the cell membranes. Further, we assessed the effect of the H⁺-ionophore carbonyl cyanide *m*-chloro-phenylhydrazone (CCCP), which can induce the dissipation of $\Delta\phi$ in *E. coli* cells, on these interactions and observed that, CCCP suppressed its entry. The studies using the time-kill method indicate that these low concentrations of peptide exhibit antimicrobial activity but CCCP inhibits this activity.

Next, we investigated the effect of $\Delta\phi$ on the interaction of Rh-LfcinB (4-9) with single GUVs comprising *E. coli* lipid and containing a fluorescent probe, AF647 using the single GUV method. At low concentrations (0.2–0.5 μ M), Rh-LfcinB (4-9) showed significant entry to the single GUV lumen without pore formation in the presence of $\Delta\phi$. The fraction of entry of peptide increased with increasing negative membrane potential, indicating that the rate of peptide entry into the GUV lumen increased with increasing negative $\Delta\phi$.

These results indicate that $\Delta\phi$ enhances the entry of Rh-LfcinB (4-9) into single *E. coli* cells, spheroplasts, and GUVs and its antimicrobial activity. Based on these results, we discuss the effect of $\Delta\phi$ on the mode of entry of Rh-LfcinB (4-9) into the cytoplasm of cells and its translocation across the cell membrane and the lipid bilayer.

3. References

- 1) F. Hossain, M.M.R. Moghal, M.Z. Islam, M. Moniruzzaman, M. Yamazaki, J. Biol. Chem. 294, 10449-10462 (2019).
- 2) M.M.R. Moghal, M.Z. Islam, F. Hossain, S.K. Saha, M. Yamazaki. Biophys J, 118, 57-69 (2020).

ナノ粒子を用いたアップコンバージョンによる バイオイメーjingの開発

Development of bioimaging by the up-conversion using nanoparticle

静岡大学工学部化学バイオ工学科 川井秀記

静岡大学大学院総合科学技術研究科 分部友紀

静岡大学電子工学研究所 三村秀典

1. 研究目的

三重項-三重項消滅(triplet-triplet annihilation : TTA)を利用したアップコンバージョン(up-conversion : UC)は、低出力の光でもエネルギーの低い長波長の光を短波長に変換できることから、様々な分野での応用が期待されている。なかでも、EPR(enhanced permeability and retention)効果を用いたドラッグデリバリーシステムの技術に応用することで、部分選択的ながん細胞のイメージングが可能である。本研究では、生体透過性の高い近赤外域に吸収を有する色素を内包した高分子ミセル(Fig. 1)を用いて、水溶液中におけるTTAに基づくUCの評価を行った。

2. 研究成果

増感剤にパラジウムを配位したメソテトラフェニルテトラベンゾポルフィリン (PdTPPTBP) およびパラジウムを配位したオクタブトキシフタロシアニン (PdPc(Obu)₈)、発光剤に 9,10-ビスフェニルエチニルアントラセン (BPEA) およびテトラフェニルテトラセン (rubrene) を用いた。高分子ミセルには、ポリエチレン-ポリエチレングリコール共重合体 (PE-PEG) を使用した。色素と高分子ミセルをクロロホルムおよびトルエンに溶解させ、真空乾燥により有機溶媒を留去した後、精製水を加え色素内包高分子ミセルを作製した。高分子ミセルの粒径の最頻値は 153 nm であり、溶液内の多くの粒子が EPR 効果 (10~200 nm) の発現を期待できるといえる。

PdTPPTBP-BPEA 系の高分子ミセルを凍結脱気処理を行い、640 nm の半導体レーザーで励起を行うと、PdTPPTBP のリン光が著しく消光され、450~550 nm 付近に BPEA の発光が生じた。これは、高分子ミセルの疎水部に取り込まれた PdTPPTBP から BPEA へのエネルギー移動が生じ、さらに生成した励起三重項の BPEA 同士の TTA が生じていることを示唆している。

近赤外域に吸収を有する PdPc(Obu)₈-rubrene を内包した高分子ミセルを 724 nm の半導体レーザーで励起したときの発光スペクトルを Fig. 2 に示す。570 nm 付近に rubrene 由来の発光が観測され、水溶液中において UC が生じているといえる。生体透過性が高い近赤外光が、目視できる長波長の可視光に波長変換することができ、バイオイメーjingへの応用が可能であることが示された。

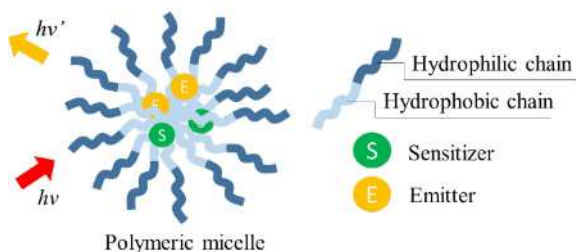


Fig. 1 Up-conversion in polymeric micelle.

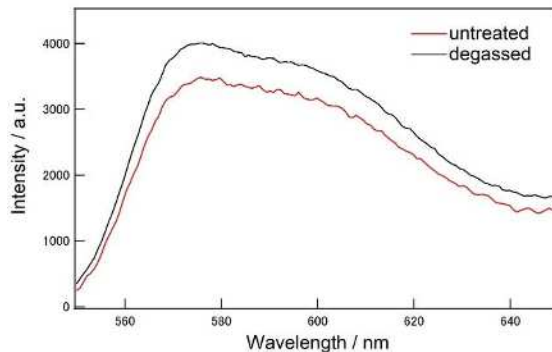


Fig. 2 Emission spectra of PdPc(Obu)₈ (50 μM) / Rubrene (3000 μM) in aqueous solution containing PE-PEG (1.5 wt%) excited at 724 nm.

多孔性チタン膜間の細胞移動を利用した間葉系幹細胞の積層培養

multi-layer cultivation of mesenchymal stem cells using cell migration between porous titanium membranes

東北大学大学院歯学研究科, 向阪 幸彦, 丸山 顕太郎, 石幡 浩志, 根本 英二,
佐々木 啓一, 山田 聡

株式会社長峰製作所, 井上 拓, 千葉 茂樹

東京工業大学 未来産業技術研究所, 初澤 毅

1. 研究目的

本研究では我々が開発したチタンメンブレン上にて細胞が生着・増殖する知見に着目し、従来の培地からの細胞の剥離を伴う継代方法とは全く異なる新しい細胞培養法の確立を目指す。すなわちチタンメンブレン上にて培養した細胞を他の培地に遊走・定着（以下、アウトグロース）させる技術確立させる。さらに、チタンメンブレンから別のチタンメンブレンへ細胞が遊走するために必要な要素を検証し方法論を確立することで、細胞に対して低刺激・低侵襲的な培養法の確立を目指す。

2. 研究成果

2. 1 チタンメンブレンの製作

厚さ20 μ mの純チタン膜に剣山型パンチを用いて大きさ25 $\times$ 25 μ m²で間隔50 μ mの貫通孔が形成された多孔性の新規チタン製メンブレンを開発した（図1）。以後の培養実験では貫通孔形成によるバリがない方を上面として細胞の播種を行った。

2. 2 チタンメンブレン上への細胞生着

マウス胚細胞由来の間葉系幹細胞株C3H10T1/2をチタンメンブレン上に播種し、1日培養した後に免疫染色法を用いて解析を行ったところ、メンブレン上面に細胞の生着を確認した。また貫通孔群においてはメンブレン下面にも少量の細胞生着を認めた（図2）。

2. 3 チタンメンブレンから積層した別のチタンメンブレンへのアウトグロース

C3H10T1/2の生着を確認したチタンメンブレンを別のプラスチックカルチャーディッシュに移し、その際上下に新たに別のチタンメンブレン2枚で挟むようにして計5枚を重ねた状態で培養を開始した。10日間の培養後に免疫染色法を用いてメンブレンを解析したところ、それぞれのメンブレン上下面に貫通孔群を起点とした細胞の生着および増殖を確認した（図3）。

以上、本研究では貫通孔を通じて細胞が上下に積層したメンブレン上にアウトグロースすることを明らかにした。

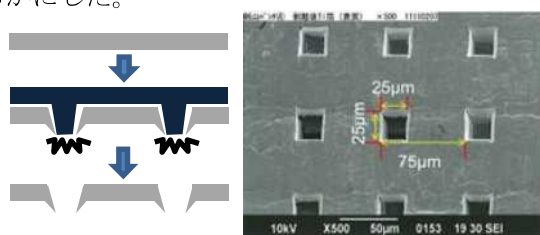


図1. チタンメンブレン

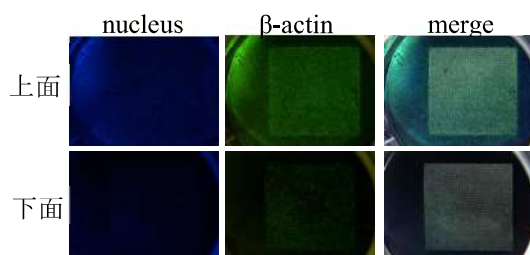


図2. C3H10T1/2 の生着

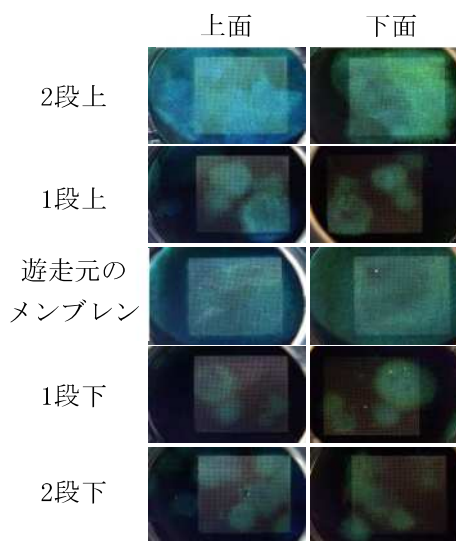


図3. 重ねたチタンメンブレンへの遊走

高速・高解像度三次元イメージングによる全神経細胞活動の一括定量技術の開発

High-resolution, high-speed volumetric neural circuit imaging

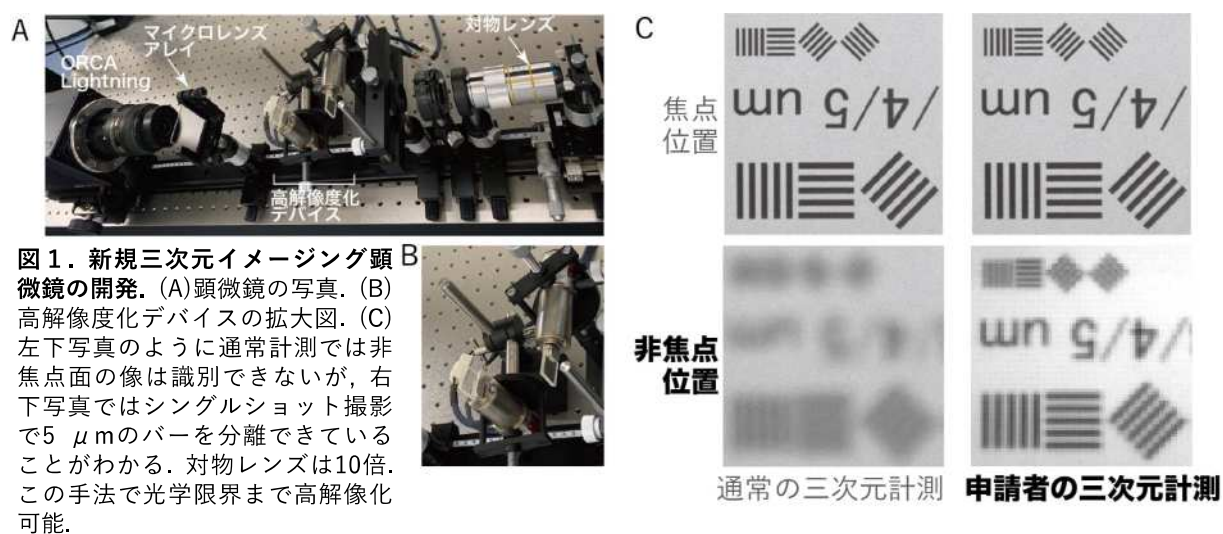
広島大学大学院 統合生命科学研究科 杉 拓磨
 広島大学大学院 統合生命科学研究科 執行 航希
 静岡大学 電子工学研究所 臼杵 深

1. 研究目的

行動を規定する神経回路の動作原理を理解するためには、行動中の動物個体の全神経細胞の活動を非侵襲に一括定量することが最も効果的である。¹⁾²⁾³⁾ そのためには、各神経細胞に発現させたカルシウムインディケータの蛍光を高速かつ高解像度に3次元で捉える技術開発が必要となる。このような開発目的において、我々が独自開発したライトフィールドイメージングの高解像度化技術⁴⁾は有望な技術である。本研究では、この技術を世界に先駆けて、モデル動物の1つである線虫*C. elegans*に応用し、非侵襲に行動中の動物の全脳イメージングを実現することを目的とする。

2. 研究成果

新規三次元イメージング顕微鏡として高解像度ライトフィールド顕微鏡を開発した。(図1)さらに、線虫*C. elegans*に応用し高解像度化について生物細胞による検証実験を行った。(図2)



3. 参考文献

- 1) Sugi T*, Ito H*, Nishimura M, Nagai KH*, *C. elegans* collectively forms dynamical networks, *Nature Commun* Vol.10 No.1, 683, 2019.
- 2) Sugi T*, Igarashi R*, Nishimura M, Noninvasive mechanochemical imaging in unconstrained *Caenorhabditis elegans*, *Materials* Vol. 11 No.6, 1034, 2018.
- 3) Sugi T*, Okumura E, Kiso K, Igarashi R, Nanoscale mechanical stimulation method for quantifying *C. elegans* mechanosensory behavior and memory, *Analytical Sciences* Vol. 32 No.11, 1159-1164, 2016.
- 4) Usuki S*, Miura K, High-Resolution Tolerance Against Noise Imaging Technique Based on Active Shift of Optical Axis, *International Journal of Automation Technology* Vol.5, No.2, pp.206-211, 2011.

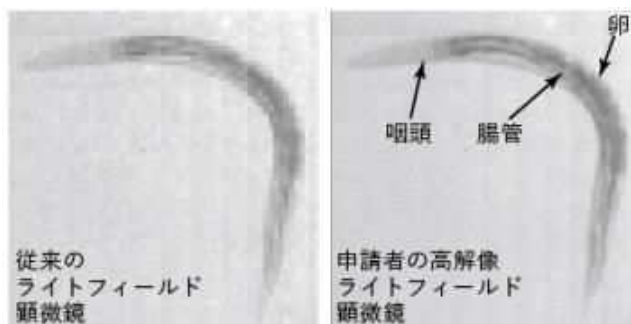


図2. 線虫*C. elegans*のライトフィールド顕微鏡像

非鉛圧電体チタン酸ジルコン酸バリウム薄膜の電気特性に及ぼす

残留応力と組成の影響

Effect of Residual Stress and Compositions on the Electrical Properties of Alkoxide-Derived Lead-Free Piezoelectric Barium Zirconate Titanate Thin Films

北見工業大学 大野智也, 平井慈人, 松田 剛, 沼津高専 新井貴司, 大川政志
静岡大学 電子工学研究所 片山敬章, 川口昂彦, 坂元尚紀, 脇谷尚樹, 鈴木久男

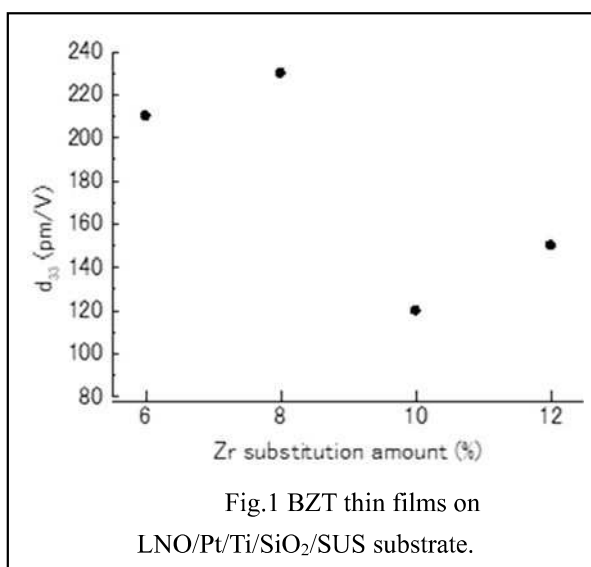
1. 研究目的: 強誘電体は誘電性・圧電性・焦電性・電気光学効果など幅広い特性を示し、近年これらの特性を活用したデバイス応用のためにSi基板上などの安価な基板上への薄膜化が重要となっている。Ba(Zr, Ti)O₃; BZTは非鉛圧電体材料の中でも高い圧電性を示すことから薄膜化によるMEMS用の圧電素子への応用が期待されている。本研究では工業的に利点の大きい化学溶液法(CSD法)を用いて、優れた電気特性を示すBZT薄膜の作製を目指した。強誘電体薄膜の電気特性は基板からの残留応力の影響を大きく受けるが、系統的な研究がなされていない。本研究では、基板構造の効果について明らかにすることを目的とした。熱膨張係数の異なるPt/Si基板とSUS基板上にBZT薄膜を作製し、電気特性を比較することで、圧縮残留応力が印加された薄膜の電気特性に与える組成の影響を調査した。

2. 研究成果

2. 1 実験方法: 金属バリウムとジルコニウム-n-プロポキシド、チタンイソプロポキシド、化学修飾用の酢酸を出発原料とし、2-メトキシエタノールを溶媒として部分加水分解法により0.1MのBZT(Zr:Ti=10:90)前駆体溶液を調製した。この前駆体溶液を用いてLNO/Pt/Ti/SiO₂/Si(Si基板)及びLNO/Pt/Ti/SiO₂/SUS(SUS基板)上へBZT前駆体薄膜(Zr:Ti=6:94~12:88まで変化)をスピコート法に(回転数; 2500 rpm, 30秒間)、150℃で10分間乾燥させた後、酸素雰囲気下600℃で10分間仮焼を行った。その後、Pt/Si基板は昇温速度40℃/s、酸素雰囲気下900℃で5分間本焼成を行い、この工程を繰り返すことでBZT薄膜を作製した。SUS基板は耐熱性の問題により昇温速度40℃/s、酸素雰囲気下750℃で5分間焼成を行い、この工程を繰り返し、所定の膜厚に到達した後、真空炉にて900℃、2時間45分間焼成を行い、BZT薄膜を作製した。得られた薄膜の微構造および電気特性を評価した。

2. 2 結果と考察: SUS基板上に作製したBZT薄膜はSi基板上のBZT薄膜と比較して強誘電特性が向上した。これは、Si基板よりも大きな熱膨張係数を有するSUS基板とBZT薄膜との熱膨張係数差により大きな圧縮応力が印加され、分極軸の面外方向成分が増加したためであると考えられる。

また、SUS基板上BZT薄膜ではZr置換量が増加するにつれて圧電定数と残留分極値が増加し、Zr=8及び10において極大値を取った。バルクにおいてZr=10、室温域に相境界は見られないため、SUS基板による圧縮応力によりバルクとは異なる相境界を有している可能性が示唆された。
結言: Si基板及びSUS基板上にプロセス因子を制御して分子設計された前駆体溶液から柱状晶BZT薄膜を作製し、残留応力が電気特性に与える影響を調査した。その結果、熱膨張係数の大きなSUS基板上に作製したBZT薄膜は、Si基板上に作製したBZT薄膜よりも高い残留分極値と圧電性を示した。そして、Zr=8において非常に大きな圧電定数約230 pm/Vを示した。



ポスター発表

セッション 2

高強度と高加工性を両立する生体用マグネシウム合金の開発

Biocompatible magnesium alloy with high strength and deformability

弘前大学, 峯田才寛, 佐藤裕之
東京工業大学, 細田秀樹

1. 研究目的

Mg合金は高い生体親和性、比較的骨に近いヤング率等の性質を有しており、生体インプラント材料としての応用が期待されている。その応用のためには、機械特性と体内での腐食挙動を適切に制御する必要がある、著者らはこれまでに特定のMg合金における上記特性の同時改善に成功している¹⁾。また本研究計画の一環として、巨大ひずみ加工による高強度化を達成している²⁾。しかしながら、実用化に向けては更なる機械特性の向上が必要となる。本研究では、Mg-Li-Al合金の機械特性に対する熱処理条件の影響を探索し、生体インプラント材料として求められる材料特性の改善を試みた。

2. 研究成果

2. 1 機械特性の熱処理条件依存性

本研究ではMg-14mass% Li-3mass% Al を用いた。Ar雰囲気において熱処理温度523-573 K、熱処理時間1-100 hの条件で熱処理を施した。機械特性は引張試験およびVickers硬度試験により調査した。図1に各試料の力学特性と平均結晶粒径の関係を示す。図1の T は熱処理温度、 t は熱処理時間である。機械特性は明確に熱処理条件に依存することが明らかとなった。引張試験後の破面観察から、比較的高温での熱処理を施した試料では延性破壊と脆性破壊の複合的な破壊が生じていることが明らかとなった。

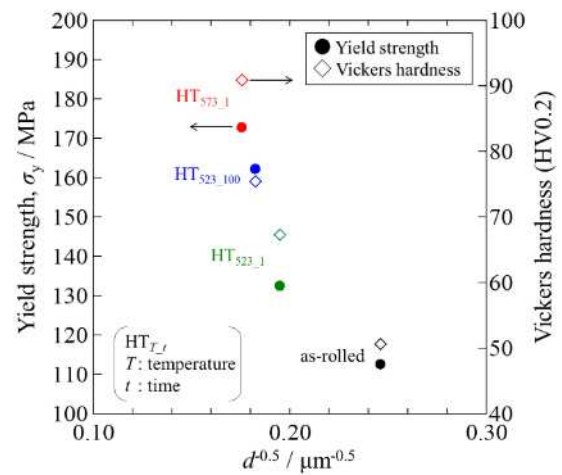


図1 Mg-Li-Al合金における試料の粒径および機械特性³⁾

2. 2 微細組織

図2にWAXS分析(BL19B2、SPring-8)を行った結果を示す。二次元検出器で得られたピークの状態は熱処理条件により明確に異なることが明らかとなった。これは、第二相の周期性に形成過程が存在することを示唆している。また、比較的高温での熱処理により完全な周期性が確認されたことから、熱処理による析出相の制御により本研究でのMg合金の力学特性を制御可能であると結論される。

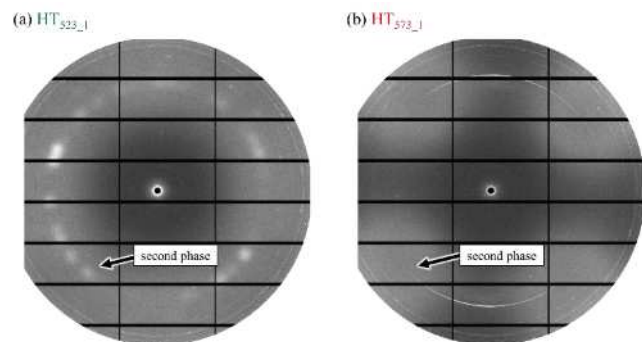


図2 Mg-Li-Al合金における各試料でのWAXS分析結果³⁾

3. 参考文献

- 1) T. Mineta, H. Sato, Mater. Sci. Eng. A 735 (2018) 418–422.
- 2) T. Mineta, K. Hasegawa, H. Sato, Mater. Sci. Eng. A 773 (2019) 138867.
- 3) T. Mineta, et al., in revision.

医療及び生物医学用途イメージングデバイスと光符号

Imaging Devices and Optical Codes for Medical and Biomedical Applications

University of Limerick: Michael Vynnycky

Universidad Autonoma de Madrid: Kostadin Koroutchev, Alberto Suarez

Shizuoka University: Kamen Kanev, Vygantas Mizeikis

1. 研究目的

Direct ophthalmoscopy, or fundoscopy, is a routine examination whereby a health professional examines the eye fundus using an ophthalmoscope. Despite advances in eye examination tools, there is a growing concern regarding a decline of fundoscopy skills. Immersive technologies, virtual and augmented reality in particular, are capable of providing interactive, engaging, and safe training scenarios, showing promise as complementary training tools. However, current virtual fundoscopy training solutions typically fail to provide an effective training experience. With respect to this, our research examines different possibilities and approaches for augmented training of medical professionals through immersive technologies in virtual reality settings. Following this line we explore the use of a data glove as a hand exergame human interface device to elicit physical activity and provide engaging experiences that augment the training outcomes.

2. 研究成果

We have conducted a preliminary study that examines three different methods of simulating a direct ophthalmoscope and its employment in the training of medical professionals [1]. The approach uses different virtual and augmented reality user inputs. Preliminary results suggest that the operation of a physical controller that maps finger movement to direct ophthalmoscopy operation allows for more usable interactions and lower cognitive load than handtracking gestures, which are limited to pinching. To complement this study, experiments with high-fidelity hand and finger motion tracking employing a Data Glove conceived at RIE and currently marketed by Yamaha have been carried out. We have developed and employed for this an experimental exergame that connects to the Data Glove and supports direct finger and hand based interactions [2]. It allows, for example, controlling a virtual arcade crane in addition to interactive sessions with a social robot called ASUS Zenbo Junior. The preliminary quantitative and qualitative data suggest that motion capture data requires further processing and customization to tailor the experience to each user to improve usability and cognitive load affected by suitable tracking hand gestures. The exergame also requires additional cues to ease the experience and maintain users within a state flow.

3. 参考文献

- [1] Chan, M., Uribe-Quevedo, A., Kapralos, B., Jaimes, N., Jenkin, M., Kanev, K., A Preliminary Usability Comparison of Augmented and Virtual Reality User Interactions for Direct Ophthalmoscopy, 2020 IEEE 8th International Conference on Serious Games and Applications for Health (SeGAH), Vancouver, BC, Canada, 2020, pp. 1-8, doi: 10.1109/SeGAH49190.2020.9201804.
- [2] Demoe, M., Uribe-Quevedo, A., Salgado, A. L., Mimura, H., Kanev, K., Hung, P. C. K., Exploring Data Glove and Robotics Hand Exergaming: Lessons Learned, 2020 IEEE 8th International Conference on Serious Games and Applications for Health (SeGAH), Vancouver, BC, Canada, 2020, pp. 1-8, doi: 10.1109/SeGAH49190.2020.9201747.

系統的な相互システムとバイオメトリクスデバイスの開発統合

Systematic Development and Integration of Interactive Systems and Biometric

Devices

Sapienza University of Rome: Paolo Bottoni, Maria De Marsico, Massimiliano Pedone

The University of Aizu: Michael Cohen, Shigaku Tei, Rentaro Yoshioka, Yutaka

Watanobe Shizuoka University: Hidenori Mimura, Kamen Kanev, Federico Gelsomini

1. 研究目的

The present project focuses on multimodal and multimedia augmented interactions with enhanced physical objects and surroundings, analyzing and developing proper methodologies and technological means to realize such experiences. In this context, a novel Data Glove with embedded carbon nanotube (CNT) stretchable sensors developed at the Research Institute of Electronics, Shizuoka University has been made available to the project team. We have found the Data Glove particularly suitable for teaching and learning of sign languages and are thus conducting research and experiments along this line. Specific educational settings are being considered when experimenting and evaluating the practical aspects of the research, with particular reference to technology-enhanced learning. In this line, the project is developing novel educational scaffolds employing advanced mobile technologies for augmented interactions.

2. 研究成果

Within the scope of this cooperative research project we have focused on the design and development of an advanced framework for high-fidelity finger motion tracking based on specialized carbon nanotube (CNT) stretchable sensors developed at RIE [1]. Earlier versions of the CNT sensors have been employed in the high-fidelity finger motion tracking Data Glove commercialized by Yamaha, Japan. The framework encompasses our continuing research and development of more advanced CNT-based sensors and the implementation of novel high-fidelity motion tracking products based on them. The CNT sensor production and communication framework components have been studied in detail and wireless motion tracking experiments with the developed hardware and software components integrated with the Yamaha Data Glove have been carried out. Another aspect of the conducted research is related to instructional training. In this respect we consider a business-oriented framework that employs innovative technological means to facilitate the online teaching engagements of the instructors and improve the interactions with the learners [2]. In particular, the framework takes into consideration the trainees forgetting curves and utilizes dynamic technology enhanced interactions to improve the post-training learning retention. The framework is based on micro-learning rationales prompting learners to interact with engaging content provided as just-in-time learning opportunities and based on optimized training scaffolds.

3. 参考文献

[1] Gelsomini, F., Hung, P. C. K., Kapralos, B., Uribe-Quevedo, A., Jenkin, M., Tokuhiko, A., Kanev, K., Hosoda, M., Mimura, H., Specialized CNT-based Sensor Framework for Advanced Motion Tracking, The 54th Hawaii International Conference on System Sciences (HICSS-54), Symposium: Computing

in Companion Robots and Smart Toys, Grand Wailea, Maui, Hawaii, January 7-10, 2021. [2]

Gelsomini, F., Kanev, K., A Business Oriented Framework for Augmented Instructional Support and Improved Training Guidance and Retention, 2020 Business Research Consortium, NY, USA, April 25, 2020.

符号化開口化イメージセンサを用いた広視野レンズレスカメラの開発

Wide field-of-view lensless camera using coded-aperture-type image sensors

大阪大学産業科学研究所, 中村友哉
静岡大学電子工学研究所, 香川景一郎

1. 研究目的

近年、情報科学技術の進展を背景に、画像再構成処理を駆使したレンズレスカメラ技術が注目されている¹⁾。レンズレスカメラの撮像系は符号化マスクとイメージセンサの積層により構成され、画角は 180° 未満に制限される。この制約を解決するため、本研究では、イメージセンサの有効画素領域上に符号化開口を実装し、これを複数対向配置することで、小型かつ広視野な新設計レンズレスカメラを提案する。概念図を図1に示す。これにより、小型性と広視野を同時実現する新しいカメラデザインを創出するとともに、医用カメラとしての有用性を実証する。

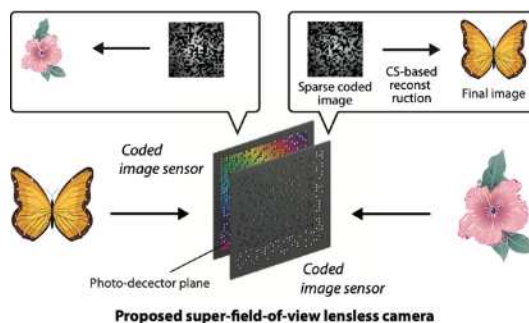


図 1 提案撮像系の概念図

2. 研究成果

2. 1 模擬光学系による実証

符号化開口化されたイメージセンサによるレンズレスイメージングについて、開口化された画素の信号欠落を画像処理で模擬することで、提案撮像原理の実環境下での実現可能性を検証した²⁾。図2に構築した模擬光学系を示す。空間光振幅変調のための符号化マスクは、ガラス板へのクロム蒸着により実装した。図3に計測及び画像再構成結果を示す。ディスプレイ表示像及び一般拡散物体に対して、現実の撮像環境下で良好なイメージングを実現できることを実証した。

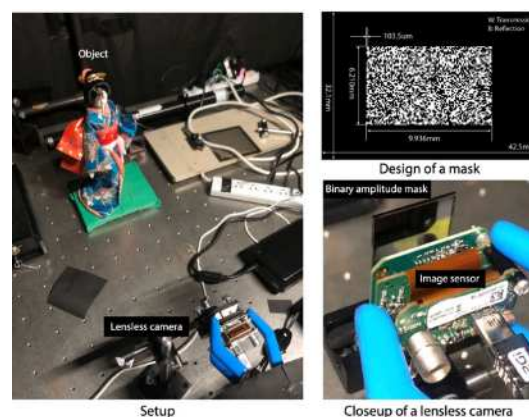


図 2 構築した模擬光学系

2. 2 符号化開口化されたイメージセンサの実装

提案撮像系のプロトタイプ構築のため、符号化開口化されたイメージセンサの実装に取り組んでいる。これまでに、画素の開口化を前提としたイメージセンサの設計、試作までを完了しており、今後センサの開口化加工及びプロトタイプ実証を実施する予定である。

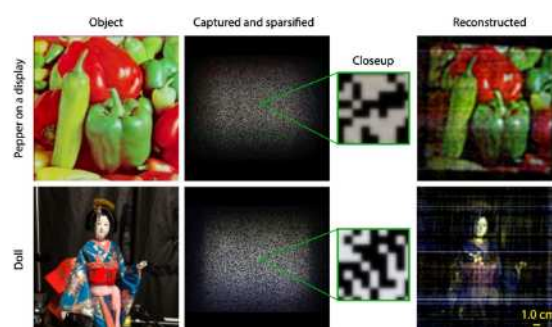


図 3 計測及び画像再構成結果

3. 参考文献

- 1) 中村友哉, “コンピュータシミュレーションレンズレスカメラ”, 映像情報メディア学会誌 74(6), 951-954 (2020).
- 2) T. Nakamura, K. Kagawa, S. Torashima, and M. Yamaguchi, “Super Field-of-View Lensless Camera by Coded Image Sensors,” Sensors 19(6), 1329 (2019).

表面プラズモンセンシング基板における周期的微小活性領域の形成法

室蘭工業大学大学院 情報電子工学系専攻 阿部 晃成, 加野 裕

静岡大学 電子工学研究所 川田 善正

1. 研究目的

表面プラズモンは金属表面における自由電子の集団振動の量子であり, その伝搬定数は金属に接する媒質の屈折率によって変化する. この伝搬定数変化は, 金属表面に結合した分子を検出できるほど大きい. この現象を利用したセンサーは, 生体関連分子間相互作用の計測に用いられる. 分子を蛍光標識して検出する方法と異なり, 分子本来の結合特性が得られる点に優位性がある. 本研究では, 検出対象の分子に対するリガンドを配置した活性領域の近傍に, コントロール測定を行う非活性領域を設け, それぞれの領域の差分計測を行うことで, 溶液の温度やpHなどの変化がもたらす影響を取り除き, 実効的な検出限界を高めることを検討した.

活性領域と非活性領域を同時計測することを考えたとき, 表面プラズモンを局在化させた集束表面プラズモンを用いると, 活性領域のサイズをサブマイクロメートルのオーダーまで縮小することができ, 検体容量の低減において優位性を得ることができる. その場合, 2次元走査によって屈折率分布を取得するが, 走査領域に活性領域が確実に入るように, 周期的に活性領域を形成すると測定のスループットが向上すると期待できる. そこで, この周期的微小活性領域の形成プロセスを考案し, その主要なプロセスについて実験的な検証を行った.

2. 研究成果

本研究では, 周期的な活性領域の形成に, 光解離性分子を用いることを検討した. 光解離性分子は特定の分子と結合することで, その分子の結合サイトを保護し, 特定の波長の光照射による解離によって, 保護された結合サイトを活性化させることができる. たとえば, 活性サイトにアミノ基を選択すると, 容易にビオチン化させることができるため, 最終的にさまざまなリガンドで修飾することができる. また, 保護基の解離のための露光に干渉法を用いると, 容易に周期的な微小ドットパターンを生成することができるため, 周期的な微小活性領域の形成が見込める.

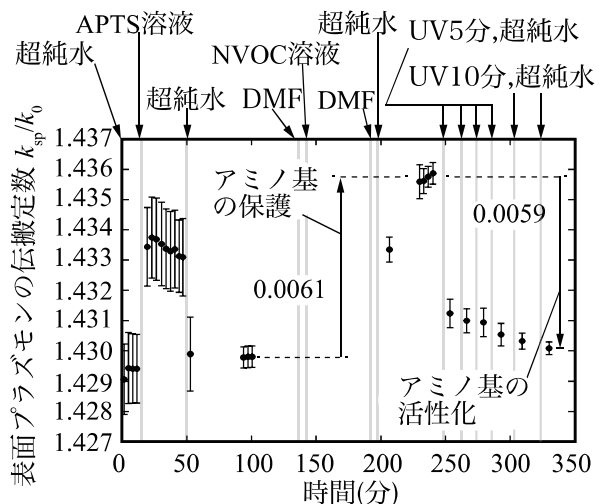


図1 非活性領域の形成と領域活性化に関する実験の結果

図1は, 表面プラズモン励起する基板 (表面はシリカ薄膜層) に APTS (3-Aminopropyltriethoxysilane) をシラン結合により固定し, APTS のアミノ基を光解離性分子である NVOC (4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl chloroformate) で保護した後, さらに紫外光照射によってアミノ基の結合サイトが回復されることを検証した結果である. 図1の規格化伝搬定数 (縦軸) は, 導入した分子の結合や解離によって生じる屈折率変化を反映する. 測定開始から約52分で APTS 溶液 (APTS 溶液と超純水を調合したもの) によって APTS を反応させ, その後, バッファー (DMF (N,N-Dimethylformamide)) を介して NVOC 溶液 (DMF を溶媒として NVOC と DIPEA (N,N-Diisopropylethylamine) を調合したもの) を導入した. NVOC と APTS の反応時間を1時間設け, 再びバッファーによってリンスした後に超純水を導入し, 表面プラズモンの伝搬定数を測定すると, NVOC 溶液導入前と比較して0.0061の増加がみられた. その後, 水銀ランプによる紫外光照射と超純水によるリンスを繰り返した結果, 表面プラズモンの伝搬定数は0.0059減少し, アミノ基を保護する直前の状態をほぼ回復した. これにより, NVOC によるアミノ基の保護に伴う非活性領域の形成と, NVOC の解離による活性領域の生成を確認することができた.

ナノ構造化PPy電極の作製と細胞の電気穿孔への応用

Electroporation of cell using nano-structured poly-pyrrole electrode

東京都立大学・システムデザイン学部, 金子 新, 加藤陽平, 数藤智美
東京工業大・未来産業技術研究所 初澤 毅

1. 研究目的

iPS細胞の生成など, 細胞への分子・遺伝子導入の応用が進んでいる. 電気穿孔法は, 電界 (高電圧パルス) によって細胞に可逆的な細孔を生成し, 細孔を通して遺伝子等の分子を導入させる. この手法は多数の細胞への一括処理が可能などの有効性が認められるが, 一方で低侵襲かつ高効率なシステム・条件の確立が求められている. マイクロ流体デバイスやマイクロピラー電極の応用が試みられ^{1,2)}, 電界集中の効果などが実証されている. 著者らは, 生体適合性の高い導電性高分子 (ポリピロール, PPy) のナノドット作製に成功しており, その細胞接着性も確認している³⁾. そこで本研究では, ナノ構造化PPy電極を用いた電気穿孔を行い, その効果について調査を行っている.

2. 研究成果

ピロール (C_4H_5N , 0.025 M), ドーパントのNaDBS, および純水を混合させた溶液を作製し, 同溶液中で矩形波電圧を印加し, 作用電極 (ITO膜付きガラス) 上にPPyを電気化学重合した. 矩形波電圧によって断続的に高い電界強度が発生し, PPyの核発生密度が高くなる. その結果, 直径および高さともに数10nmのPPyナノドットで覆われた表面が作製される (図1). このPPyナノドットと直流電圧で重合した比較的平滑なPPy膜もあわせて作製し, 以降の電気穿孔実験の電極として使用した.

電気穿孔は極板間距離100 μm の平行平板電極をもつチャンバを作製し, 上部電極に作製したPPyまたはITO膜付きガラスを, 下部電極にはHeLa細胞を接着したITO膜付きガラスを配置した (図2). PI (Propidium Iodide) 溶液を添加した培地内で, パルス電圧 (10V, パルス幅100 μs) を 1×10^4 回印加した後20分間静置し, 次いでCalcein-AM溶液を添加した培地と交換して30分間静置した. このプロセスで細胞が生存可能な細孔が生成され, かつPI分子が導入されれば, 細胞はCalceinとPIの双方で染色される. 電極表面を蛍光顕微鏡観察から, 電気穿孔後の細胞生存率 R_V とPI分子導入率 R_I を求めた (図3). 上記のパルス電圧条件では, いずれの上部電極でも細胞生存率 R_V は100%近い数値であったが, 分子導入率はITOやPPy膜に比べてPPyナノドット電極の方が高くなった.

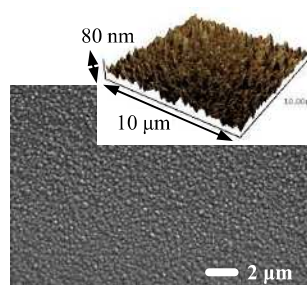


図1 PPyナノドットの作製結果

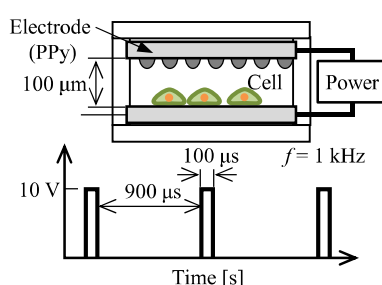


図2 PPy電極の電気穿孔装置

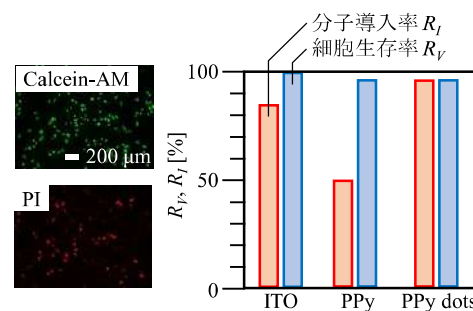


図3 HeLa細胞への電気穿孔結果

3. 参考文献

- 1) Y. Zu et al., Scientific Reports, 6, 38661, (2016), 1-10.
- 2) 後田ほか, 2018年度精密工学会秋季大会講演論文集, (2018), 457-458.
- 3) Y. Kato et al., Proc. 8th 8th International Conference of ASPEN, (2019).

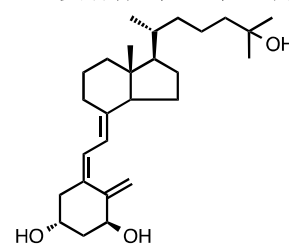
ビタミンD活性を有するリトコール酸アミドの創製と構造活性相関

Development of novel lithocholic acid amides with potent vitamin D activity and their structure-activity relationships

お茶の水女子大学理学部化学科, 吉原綾菜, 川崎波留, 吉原沙織, 棚谷綾
 国立医薬品衛生研究所, 平田尚也, 諫田泰成
 東京医科歯科大学生体材料工学研究所, 増野弘幸, 影近 弘之

1. 研究目的

ビタミンDは、生体内で代謝されて $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Figure 1) となり、ビタミンD受容体 (VDR) を介して特異的遺伝子の発現を制御することにより、生理作用を発揮する。ビタミンD誘導体は皮膚疾患や骨疾患に用いられているものの、一方で、これまでに創製された、ほとんどの高活性誘導体は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同じセコステロイド骨格を有しており、その低い化学的安定性、煩雑な合成などがビタミンDの幅広い医療展開の足かせとなっている。そこで、本研究では、ビタミンDの新たな医療展開をめざして、天然のビタミンDとは異なる骨格構造を有する、新規誘導体の開発することを目的とした。



1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃
[1 α ,25(OH)₂D₃]

Figure 1. Structure of 1 α ,25(OH)₂D₃

2. 研究成果

演者らは、VDRの第二の内因性アゴニストとして同定されたリトコール酸¹⁾が $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と比べてVDR結合親和性やビタミンD活性が非常に弱いことに着目して構造展開したところ、リトコール酸の数千倍で、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも高いビタミンD活性を有する誘導体 1 を見出した²⁾。一方で、化合物 1 は血中からの消失が速く、体内動態の改善が必要であることが示唆された。そこで、化合物 1 をリード化合物として、そのアミド誘導体 2 を合成し、ビタミンD活性を評価した (Figure 2)。

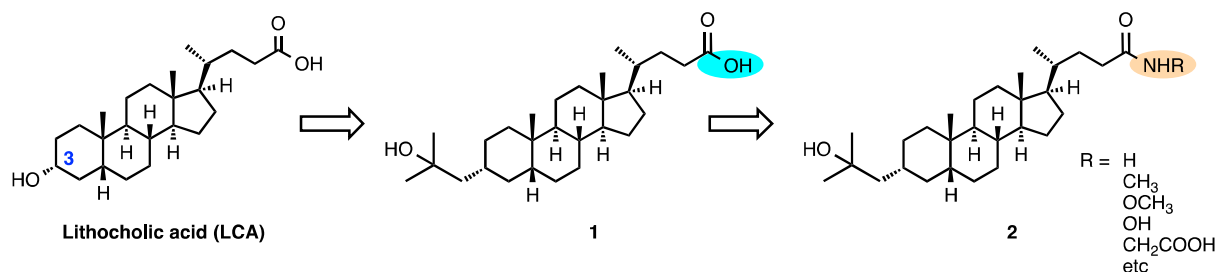


Figure 2. Structure of LCA, highly active derivative 1 , and novel derivatives 2 synthesized in this study.

リトコール酸を出発原料として15工程で化合物 1 を合成した。化合物 1 のカルボキシル基を窒素原子上に種々の置換基を有するアミド基に変換することで目的の化合物 2 を合成した。化合物 2 のビタミンD活性を、ヒト急性前骨髄球性白血病細胞HL-60の細胞分化誘導作用により評価した。その結果、化合物 2 のうち、いくつかの化合物に、化合物 1 や、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同程度の活性を有していることがわかった。現在、詳細なビタミンD活性や体内動態に関する検討を進めている。本化合物は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ や既存の誘導体とは異なる高活性ビタミンD誘導体であり、ビタミンDの医療応用に有用な化合物となると考えている。

3. 参考文献

- 1) Makishima, M. et al. Science 296, 1313-1316 (2002).
- 2) Sasaki, H. et al. J Med Chem. 64: 516-526 (2021).

光反応性ポリマーを用いたプラズモン共鳴制御による 高感度生体分子検出

Highly sensitive detection of bio molecules by active control of plasmon resonance using photo-responsive polymers

大阪大学大学院 生命機能研究科、石飛 秀和
静岡大学 電子工学研究所、小野 篤史

1. 研究目的

これまで生体分子の高感度検出には、表面プラズモンセンサー、水晶発振子マイクロバランス法、酵素結合免疫吸着法が用いられてきた。これらの測定法は非常に高感度に微量の環境物質や生体分子を検出可能であるが、1分子を検出できる検出感度はない。本研究では、局在型表面プラズモン共鳴 (Localized Surface Plasmon Resonance: LSPR) の共鳴波長を制御することで、1分子レベルで生体分子を検出できる測定法の開発を目指す。具体的には、金ナノダイマーを構成する金ナノ粒子の間隔を光反応性ポリマーを用いてナノスケールで制御することでプラズモン共鳴波長を制御し、それぞれの生体分子の共鳴 (吸収) 波長にプラズモン共鳴波長を一致させることで共鳴ラマン散乱を誘起し、ラマン散乱光スペクトルを検出する。分子固有のラマン散乱スペクトルから分子種を同定するとともに、その濃度を散乱光強度から測定する。金ナノダイマー構造によるギャップモードプラズモンと共鳴ラマン現象を掛け合わせることで、1分子検出感度を実現する。

2. 研究成果

昨年度までは、基板を直接FIB加工することで、穴を作製し、その穴に金ナノ粒子を挿入することで、金ナノダイマー構造の作製を試みてきた。本手法では、金ナノ粒子の動きが穴によって阻害される可能性があるため、より平坦に基板上に金ナノダイマー構造を作製することが理想的である。そこでアゾ分子を金ナノ粒子に直接化学修飾し、アゾ分子の光異性化に伴う分子構造変化を駆動力として利用した光駆動方式によって、金ナノ粒子を操作して、金ナノダイマー構造の作製を行うことにした。そのため、今年度は特にアゾ分子の金ナノへの修飾・合成手法について検討した。

アゾ分子として、末端にチオール基を有するDR1チオールを用いた。まず、アセトン中に粒子径20 nmの金ナノ粒子を含む水溶液を加えた。そこにDR1チオールを加え、48時間攪拌した。その後、遠心分離フィルターを用いて、遠心分離を行い、未反応のDR1チオールを取り除いた。最終的に得られたDR1-Auの溶液量は非常に少なく、吸収スペクトルを測定しても、有意な結果が得られなかった。そこで、未反応のDR1チオールの分離方法を変更した。アセトン中で金ナノ粒子とDR1チオールを反応させた後、混合溶液を一週間放置すると沈殿が発生していることに気づいた。吸収スペクトル測定から、沈殿物は金ナノ粒子に結合していないDR1チオールであることがわかった。水より先にアセトンが蒸発することによって、DR1チオールが沈殿したと考えられる。沈殿を取り除いた溶液は、波長385nmに吸収ピークを持つことが分かった。このピークはDR1-Auのトランス体の吸収ピークである。この溶液を用いて光異性化実験を行ったが、光照射による退色が激しく、光異性化を確認することができなかった。

新たな合成手法として、金イオンを還元剤で還元することで金ナノ粒子を合成し、同時にDR1チオールを混合することで、DR1-Auを合成することを試みた。この合成法では、相関移動触媒を使用して金イオンを有機溶媒中に移動させて、その後DR1チオールの存在下で還元を行うことによってDR1チオールで保護された金ナノ粒子を作製することができる。その結果、金イオンに対する還元剤の量を最適化することによって、DR1-Auを合成することに成功した。光異性化による吸収スペクトル変化が確認できたため、合成したDR1-Auは確かに光異性化することが確認できた。また、TEM観察によって直径約20 nmの金ナノ粒子が合成されていることが分かった。

可塑剤を添加したフレキシブル酸化物固体電解質複合膜の電気化学特性

Electrochemical Properties of Flexible Oxide Solid Electrolyte Composite Films by adding Plasticizer

沼津工業高等専門学校 新井貴司, 大川政志, 北見工業大学 大野智也, 平井慈人, 松田 剛,
静岡大学 電子工学研究所 山崎達也, 川口昂彦, 坂元尚紀, 脇谷尚樹, 鈴木久男

1. 研究目的: 次世代の全固体型リチウムイオン二次電池 (ASLIB) の開発には、優れた固体電解質の開発が不可欠である。本研究では、固体電解質の最も有望な候補の1つであるTaドーパしたランタンジルコン酸リチウム $\text{Li}_{7-x}\text{La}_3\text{Zr}_{2-x}\text{Ta}_x\text{O}_{12}$ ($x=0.25$: LLZTO) とLiイオン伝導性のある有機ポリマー (バインダー) LiPAAとの複合膜を無焼成で作製するプロセスを開発した。この方法により作製した固体電解質複合膜を用いて電池を組み特性を測ると、充放電を繰り返すことでサイクル特性が低下してしまうことがわかった。その原因は、充放電に伴う体積変化により電解質膜と電極界面の構造が壊れてしまうためだと考えられる。そこで本研究では、柔軟性を付加するために新たなバインダーと可塑剤を添加する方法で固体電解質複合膜のサイクル特性の改善を試みた。

2. 研究成果

2. 1 実験方法: 本研究では、二段階固相反応法によりc-LLZTO粉末を調製した。一方固体電解質複合膜は、Liイオン伝導性のある有機ポリマーとして水系バインダーのポリアクリル酸とリチウム塩としての硝酸リチウムを混合した溶液 (Li-PAA) を用いて作製した。c-LLZTOにバインダーとしてポリビニルブチラール (PVB)、可塑剤としてフタル酸ベンジルブチル (BBP)、溶媒として無水エタノールとアセトンを加え原料スラリーを調製した。スラリーを銅箔上に塗布した後、50℃で1h、80℃で2h乾燥させて固体電解質複合膜を作製した。作製した膜はXRDやSEM観察あるいは交流インピーダンスアナライザによるイオン伝導度の測定などにより評価した。その後アルミ箔上に正極材料である $\text{Li}(\text{NiMnCo})\text{O}_2$ を製膜し、LLZTOスラリーを塗布して半電池を作製後特性の評価を行った。

2. 2 結果と考察: 作製した固体電解質複合膜のイオン伝導度を調べた結果、可塑剤を添加した固体電解質複合膜のイオン伝導度は 2.65×10^{-5} と比較的高く、固体電解質膜として機能すると思われた。これまでに研究室で得られている可塑剤等を添加しない固体電解質複合膜のイオン伝導度より一桁近くイオン伝導度が低いことが分かるが、これは新たに可塑剤を添加した複合膜の密度が低下したためと思われた。そのため製膜時に圧力をかけるなどをする必要があるのではないかと考えられる。また本研究では固体電解質粉末とバインダーと可塑剤の割合を変化させていないため、今後は割合を変化させて行き最適条件な割合を求めていく必要があると考えられる。一方、作製した固体電解質複合膜は柔軟性を示した。したがって新たに添加したバインダーと可塑剤により膜質の改善が出来たと考えられる。その結果、シンメトリックセルによるサイクル特性は非常に良好であった。(右図)

3. まとめ: 本研究では、固体電解質複合膜を柔軟にするために可塑剤を添加することによる影響を調査し、柔軟な膜を作製することが出来た。その結果、サイクル特性の改善に成功した。今後イオン伝導度の改善をすることで、実用化が期待される。

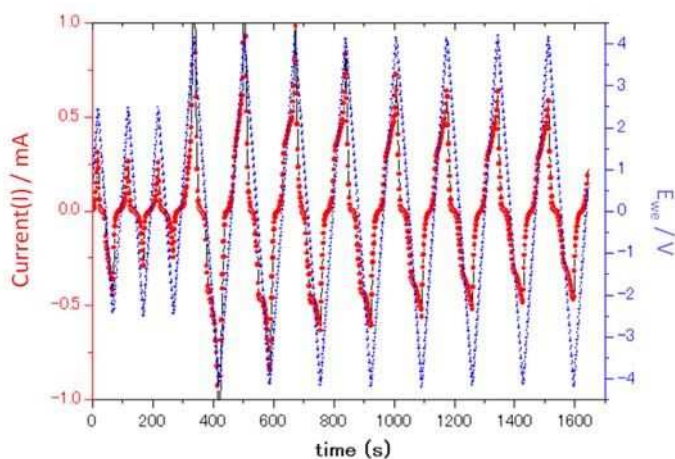


Fig. シンメトリックセルのサイクル安定性

Portable visible and near-infrared spatial frequency domain imaging system to measure skin reactivity in response to noxious heating using a multi-spectral compound eye camera

Nandan Das^a, Keiichiro Kagawa^b, Jun Tanida^c, Rolf B Saager^a

^aDepartment of Biomedical Engineering (IMT), Linköping University, Sweden

^bResearch Institute of Electronics, Shizuoka University, Japan

^cOsaka University, Japan

Abstract

We have developed and characterized a compact spatial frequency domain imaging (SFDI) system based on a modified micro-projector and a custom multispectral camera. This compound-eye camera detects nine different wavelength bands from visible to near infrared simultaneously. To cover this spectral range, an LED-driven micro-projector has been modified to house a broadband source (Quartz-Tungsten-Halogen) as the primary light source. The design of this system and the spectral bands selected have been developed to differentiate depth-specific functional responses in skin (leveraging the penetration depths of visible versus near-infrared light), isolate functional chromophores from that of others present in normal skin (e.g. melanin, carotenoids), and characterize dynamic structural changes in skin reactivity (e.g. inflammation, edema), all while maintaining a handheld form-factor that can be seamlessly integrated in clinical settings. We performed a preliminary *in-vivo* investigation to evaluate the imager's ability to characterize and quantify the dermal response under a noxious heating protocol. Here, quantifying the vasodilation and inflammatory response become key indicators of skin reactivity and hypersensitization (e.g. pain) in tissue. This SFDI design shows the potential to reliably detect these skin reactivity parameters under a wide array of provocations in addition to noxious heating.

Development of spatial frequency domain imaging (SFDI) with nine compound-eye cameras

Assessment of tissue scattering, and absorption properties can provide crucial quantitative information about skin response to a wide range of injuries and provocations. Spatial frequency domain imaging (SFDI) is a method where spatially modulated light illuminates tissue at multiple spatial frequencies. The residual modulation from these patterns remitted from the tissue can then be fit to models of light transport and interpreted in terms of absorption and reduced scattering. An optimized multi-spectral compound eye camera (Shizuoka University) detects remitted light based on prior work translating quantitative tissue spectroscopy to multispectral imager design. Figure 1(a) shows the physical layout of this compact device, with the compound eye camera positioned above the compact micro-projector unit. Figure 1(b) shows the measured relative spectral response of the prototype camera.

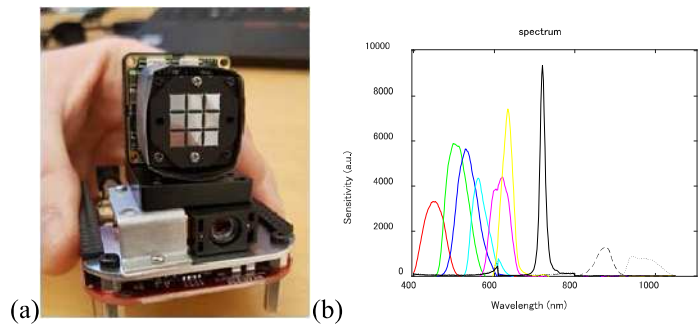


Figure 1: Compact SFDI device. (a) Combined projector and camera system for SFDI. (b) Spectral responses of nine compound-eye camera.

Application of developed SFDI system

In addition to spectral characterization and phantom validation of this device's performance, we performed *in-vivo* imaging by using our custom, compact SFDI system on several healthy subjects. We have recorded images before and after noxious heating on back of the hand to quantify the dermal response. In general, increases in hemoglobin concentration were observed in the absorption data, as expected. Figure 2(a) and (b) demonstrated reduced scattering for different wavelength bands before and after heating. Here, not only was an increase in scattering observed, but the slope of the scattering spectra was reduced, indicating that larger scattering objects were introduced to the tissue volumes as a result of the skin's response to noxious heating. The nature of these particular scattering changes fits with our hypothesis that alterations of reduced scattering spectra can be used as a novel indicator of inflammation in skin, complementary to hemodynamic changes. We are expecting to employ several layered model approaches that specifically take advantage of the vis/NIR spectral range to generate depth-resolved maps of these skin reactivity changes. These will be presented as preliminary quantitative results.

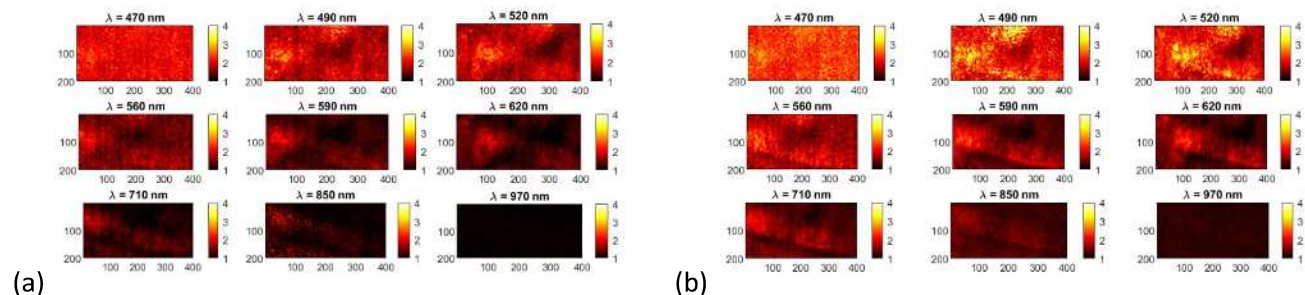


Figure 2: Spatial scattering coefficient from the back of the hand (40 mm x 20 mm field of view). (a) Pre-heating. (b) Post-heating.

鉄酸化物ナノロッドのグルコース検出性能比較

Comparison of glucose detection performance of iron oxide nanorods

静岡大学大学院総合科学技術研究科, 中村篤志, 町田泰紀, 久保野敦史

島根大学大学院自然科学研究科, 影島博之

静岡大学電子工学研究所, 佐藤弘明, 猪川洋

1. 研究目的

本研究の目的は、酵素模倣性を示す酸化鉄ナノロッドアレイの合成とそれを用いた非酵素型グルコースセンサーへの応用である。非侵襲的なグルコースレベルの検出手段として唾液に含まれるグルコース濃度の検量を目的にしている。唾液糖は血糖のおよそ100分の1程度の濃度範囲であることが知られている[1]。しかしながら、市販されている血糖センサーは血糖グルコース濃度範囲で最適化されており、グルコース検出酵素には天然の生体由来物質が用いられているために保存方法を含めてコスト高であることが課題である[2]。そこで、本研究では低濃度範囲のグルコースを検出するために、比表面積を大きくとることができる1次元酸化鉄ナノロッドアレイの合成とそれを用いたグルコース検出によって人工酵素作用の検証を行った。

2. 研究成果

2.1 酸化鉄ナノロッドアレイの合成

酸化鉄1次元ナノロッドアレイの合成は、ゾルゲル法によるZnOシード層を形成したFTO基板を用いて、水熱合成法により第一水酸鉄(FeOOH)ナノロッドを成長させた。さらに、大気中で 550°C の焼成により Fe_2O_3 ナノロッドを形成した。続いて、 Ar 雰囲気中で 550°C のアニールにより Fe_2O_3 ナノロッドから Fe_3O_4 ナノロッドを合成した。3種類の1Dナノロッド(FeOOH , Fe_2O_3 , Fe_3O_4)をそれぞれセンサー電極に用い、電気化学測定法でグルコース検出を行った。

2.2 グルコースの電気化学的検出特性

サイクリックボルタンメトリー測定では 0.5V 付近にグルコースの酸化ピークが確認された。そこで、センサー電極に 0.5V を印加し、連続攪拌しながら任意のグルコース濃度で滴定し、電流応答特性を調べた(図1)。作製したセンサーの酸化鉄種別で比較すると、 Fe_2O_3 ナノロッドが最も感度が高く、その検出範囲は血糖レベルと唾液糖レベルの範囲で検出感度があることが示された(図2)。

3. 参考文献

- 1) S.E. Abd-Elraheem, *et al.*, Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev., 11 (2017) S637-S641.
- 2) M. M. Rahman, *et al.*, Sensors, 10 (2010) 4855-4886.

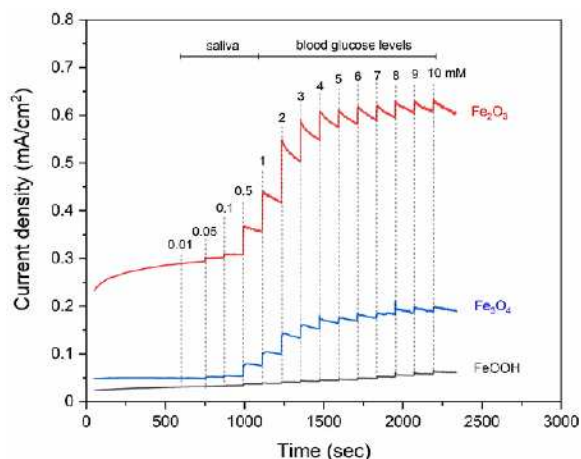


図1. 連続攪拌グルコース滴定による電流応答

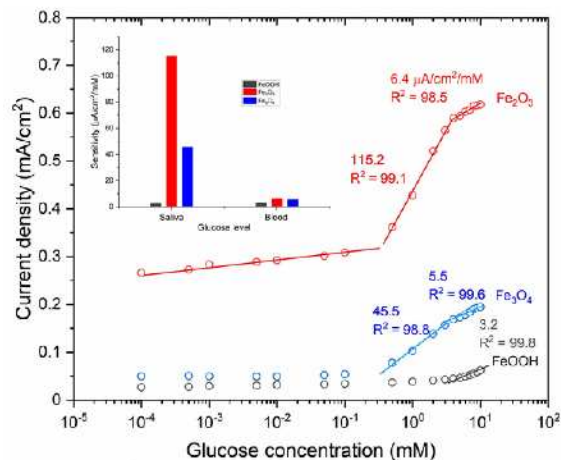


図2. グルコース濃度に対する感度曲線
内挿図はグルコースレベル別の感度比較

身近な糖を燃料とするバイオ発電デバイスの開発

Power generation from biofuels

早稲田大学 情報生産システム研究科、三宅 丈雄

静岡大学 電子工学研究所、堀 匡寛、小野 行徳

1. 研究目的

近年、携帯機器などを構成する電子デバイスの小型化や省電力化を反映して、振動や糖分など身の周りに分散している低密度エネルギーを有効利用するユビキタス発電システムが重要となっており、環境・生体適合性に優れるバイオ電池の有効利用が現実味を帯びてきている。本研究の最終目標は、生体触媒(酵素)とナノチューブの異種材料を有機的に統合した酵素ナノフィルムを作製し、本シートを貼ったり・巻くことで生体などに含まれる糖から直接発電できるユビキタス電源“バイオ発電デバイス”を開発することである。

本研究プロジェクトでは特に、デバイスの作製と測定技術の確立を目的とした。

2. 研究成果

本研究のコンセプトを図1に示す。体液中のグルコースと空気中酸素を燃料に用いるため、グルコース脱水素酵素(GDH)およびビリルビンオキシダーゼ酵素(BOD)を修飾したカーボン電極を作製した。発電性能を改善するため、親水化処理したCNTおよび撥水性CNTを組み合わせ、カーボンファイバーを作製した。これら酵素修飾ファーターは、衣類に縫うことができ、汗に含む糖(グルコース)から発電することが可能となる(図1a.b)。また、果物や生体から直接発電するための刺入用酵素電池を開発し、LEDの点灯を確認した(図1c)。本報告会では、その詳細を講演する予定である。

3. 参考文献

- [1] T. Miyake et.al, Biosensors and Bioelectronics, 141, 111471 (2019).
- [1] T. Miyake et.al, Biosensors and Bioelectronics, 165, 1122287 (2020).

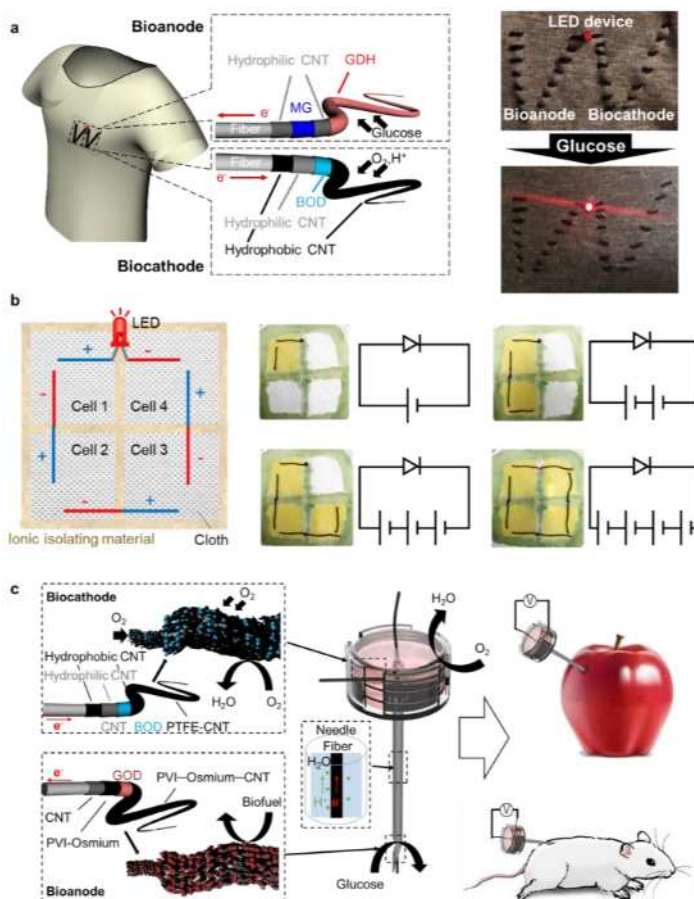


図1 酵素繊維を用いたオーダーメイド型バイオ電池

成体ブタと胎児ブタ脱細胞化組織の機能比較

Functional comparison of decellularized tissue between adult and fetal porcine

信州大学繊維学部，根岸淳，田中暖

東京医科歯科大学学生体材料工学研究所，岸田晶夫，橋本良秀

1. 研究目的

ヒトや動物から得られる生体由来材料の一つである脱細胞化組織は、生体に近い力学特性、分解吸収や自己組織との置換が利点とされている。また、可溶化した脱細胞化組織は細胞培養基材のコーティングなどにも使用され、原料組織によって細胞への影響が異なり、生体に類似した細胞挙動が誘導されることが報告されている。当研究グループでは、原料組織だけではなく原料動物の発生段階によっても脱細胞化組織の機能が異なることを見出している。

本共同研究では、研究用成体ブタと胎児ブタから脱細胞化組織を作製、特性評価及び細胞試験を行い、脱細胞化組織の機能と原料動物の発生段階の関係性、脱細胞化組織に含有される機能因子の解明に取り組んだ。特に、骨再生と骨格筋再生に適した脱細胞化組織の解明を目指した。

2. 1 成体ブタと胎児ブタ組織で含有量が異なるタンパク質の解明

研究用成体ブタと胎児ブタから作製した脱細胞化組織を凍結乾燥後、粉碎処理した脱細胞化組織粉末、脱細胞化組織粉末を生理食塩水に浸漬した抽出液の含有タンパク質をSDS-PAGEで解析した。胎児ブタ脱細胞化軟骨抽出液（FC）において、脱細胞化骨や骨髄抽出液では認められなかった100~150 KDaの特異的バンドが検出された（図1）。また、胎児ブタ脱細胞化骨格筋抽出液と比較し、成体ブタ脱細胞化骨格筋抽出液では高分子量のバンドが多く認められた。

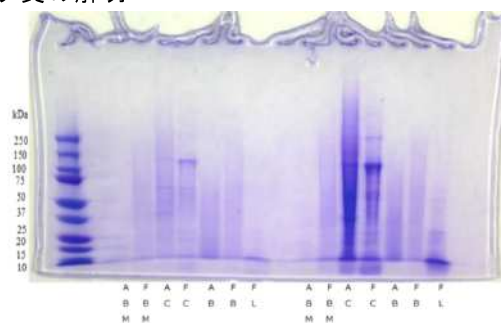


図1 脱細胞化組織抽出液のSDS-PAGE

2. 2 脱細胞化組織抽出液と脱細胞化組織粉末による骨分化誘導

各脱細胞化組織粉末または抽出液を骨芽細胞様細胞と脂肪由来幹細胞に添加、一定期間培養後に骨細胞分化を評価した。アルカリフォスファターゼ（ALP）活性評価において、脱細胞化骨/軟骨/骨髄抽出液添加群の活性上昇が認められ、成体ブタ脱細胞化組織と比較して、胎児ブタ脱細胞化組織抽出液添加群のALP活性が高いことが明らかになった。さらに、アリザリンレッド染色により、脱細胞化組織抽出液添加群において、石灰化が生じていることが確認された。

以上から、脱細胞化骨/軟骨/骨髄、特に胎児ブタ脱細胞化骨/軟骨/骨髄が高い骨形成誘導能を有することが示唆された。また、骨芽細胞様細胞と脂肪由来幹細胞によって、骨分化誘導を促進する脱細胞化組織が異なることが明らかになった。

2. 3 脱細胞化骨格筋の骨格筋再生誘導能

マウス横紋筋細胞に各脱細胞化組織抽出液を添加、一定期間培養後に筋管形成を評価した。脱細胞化肝臓抽出液添加群と比較して、脱細胞化骨格筋抽出液添加群において顕著な筋管形成が認められた。

以上から、脱細胞化骨格筋が高い骨格筋再生誘導能を有することが示唆された。

3. 参考文献

- 1) M. Tabuchi, et al., Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl., 56, 494-500 (2015)
- 2) J. Negishi, et al., J Tissue Eng Regen Med, 9 (11), E144-E151 (2015)

歯科臨床技能小型学習器による歯周治療の手技学修システムの開発

Development of training system of clinical skills of periodontal therapy with the Training Gadget for Dental Clinical Skills

東北大学 大学院歯学研究科 小関 健由
東京工業大学 未来産業技術研究所 小池 康晴

1. 研究目的

歯科の二大疾患である、う蝕と歯周疾患は、歯を持つ国民の大きな心配事で有り、年齢を重ねるとほぼ全員が何らかの問題を抱える疾患である。この治療には、歯科医師・歯科衛生士による専門的処置が必要となり、特に歯周疾患は、罹患硬組織を切削器具で削除して充填するう蝕治療とは違って、複雑な形態の根面に固着する歯石を全て丁寧に除去し（スケーリング）、根面を滑沢化（ルートプレーニング）して、軟組織の消炎を待たなければならず、その治療のための臨床手技の習得には、多くの時間と様々なレベルの努力を要する。この複雑で繊細な歯周治療の技能を学ぶ際に問題となるのが、力のかけ方・力のかけ具合を学習者に伝えることができないことである。学習者は時間をかけて自分の手指の感覚で、成功体験から自分で納得することで手技を身に付けていかなければならない。正に巧みの技を仙人修行の心意気で学んでいるが現状である。

このスケーリングとルートプレーニングの手法は、歯科医師・歯科衛生士が学習する臨床技能教育の場では、目に見えない力加減を学生は習得しなければならないが、通常の視覚素材を用いた座学や実際の教官のデモ視聴では、力のかかっている方向や大きさを直接伝えることができず、学生がそれを実感覚として会得する手法も無い。よって、この力加減を『見える化』し、繊細な手指感覚に頼る歯科臨床操作の技能訓練法を開発すると、劇的に教習を効率化できると考えられる。よって、効率的な歯周治療の実習を実施するために、臨床操作時にかかる力を可視化する方法を提案し、新しい臨床技能教育の技能訓練システムを創生する。

2. 研究成果

1. 歯科臨床技能小型学習器（Training Gadget）の製作

スケーリング操作時、及び、ルート・プレーニング操作時に歯にかかる力を計測するために、Training Gadget を制作・改良した。本装置は 8cmの立方体で上面に模型歯とレストを置くレスト座が突出し、側面に調整用の半固定抵抗器とUSB port を持つ。模型歯は下顎右側第一大臼歯のメラミン製人工歯（A2ARA-777、ニッシン、東京）を使用し、模型歯を固定する台座には6軸力センサを接続した。これとは別にレスト座も力センサを固定し、それぞれのセンサ出力をインストルメントアンプにて増幅し、それを50Hz、10bitでデジタル化してUSB port から出力する。読み出した力は、コンピュータ・スマートフォンの画面に表示した。

2. 臨床操作時の体位・姿勢が操作時に歯にかける力に与える離京

このシステムを活用して、歯周治療の臨床操作時に、作用点である歯にかかる力に影響を当てる要因に関して検索を行った。臨床の場では、高齢者の増加に伴って、有病者の歯科治療時などに患者の体位を変えることができないために、術者の体位・姿勢を工夫して対応する場面が増えてきた。体位・姿勢がスケーリングとルートプレーニング時に歯に掛ける力に及ぼす影響を調べるために、身体各部位にデジタル水平儀を装着して体位・姿勢の記録を取りながら臨床操作を実施した。背骨や肩の過度な屈曲や伸展は、歯に掛ける力に影響が現れなかったが、上腕と前腕の過度な屈曲や伸展は、歯にかける力に影響が現れた。これは、上腕と前腕の大きな肢位の偏位は、手関節の過大な屈曲や伸展を招き、結果として手指の動きに制限が生まれ、歯にかける力に影響が出てくることが考えられる。日常臨床の場で、あまり意識のなかった上腕・前腕の肢位の偏位に配慮しながら臨床操作を行うことによって、より正確で確実性のある質の良い治療ができることが示唆された。

和窒素固溶により安定化した γ 相を磁気回路に利用した 磁性アタッチメントの開発

Development of magnetic attachments using γ phase stabilized by nitrogen solid solution for magnetic circuits

東北大学大学院歯学研究科, 高田雄京, 高橋正敏, 坂詰花子
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 陳 鵬, 蘆田茉希, 塙 隆夫

1. 研究目的

磁性アタッチメントは、磁石の吸着力を利用した維持装置として利用されており、主流の閉磁路型は、磁性/非磁性材料を組み合わせた磁気回路を有する。現行ではニッケルを含む非磁性のオーステナイト系ステンレス鋼（SUS 316Lなど）が磁気回路の磁気遮蔽材として用いられている。磁性アタッチメントの国際標準規格ISO 13017では、0.1%以上のニッケルを含有する場合にはその申告が義務付けられている。磁性アタッチメント全体に含まれるニッケル量はわずか0.2~0.3%程度であるが、ニッケルを全く含有しない磁性アタッチメントの開発が切望されている。本研究では、フェライト系の磁性ステンレス鋼棒（SUS XM27）の周囲から窒素を固溶させ、ニッケルを全く含まない非磁性の γ 相をその外周に形成し、磁性/非磁性の積層構造の実現と磁気回路への応用を目的とした。今回は、 γ 相の機械的性質と耐食性を明らかにすると共に、その磁気回路を利用したニッケルレス磁性アタッチメントを試作し、その吸着力を評価した。

2. 研究成果

2. 1 α 相と γ 相の積層化

SUS XM27 (Fe-26Cr-1Mo) の丸棒 ($\phi 2.02 \sim 4.22\text{mm}$) をそれぞれ1atmの窒素雰囲気中で1150°Cに加熱すると、1~3時間の範囲において外周から内部に向かって約100 $\mu\text{m/hr}$ の速度で γ 相の厚さが増加した。その後、同温度で真空 ($5 \times 10^{-2}\text{Pa}$ 以下) にすると、外周から約10 $\mu\text{m/min}$ の速度で脱窒素が進行し、 α 相に戻ることがわかった。この操作を行うことで、外周から内部に向かって α 相+ γ 相+ α 相の3層構造が可能となり、最外周の α 相を貼り代としてレーザー溶接が容易な磁石構造体を製作可能になった。

2. 2 γ 相の機械的性質と耐食性

窒素固溶で得られる γ 相は、非磁性を示すだけでなく、十分な引張強さ ($918 \pm 15\text{ MPa}$) と伸び (17~18%) を持ち、0.9%NaCl水溶液中では不動態化保持電

流密度がSUS XM27よりも減少し、1V (vs. NHE) を上回る破壊電位を示した。 γ 相の機械的性質及び耐食性は、歯科材料として十分であり、SUS 316Lに代わるニッケルを含まない磁気遮蔽材料として磁気回路に利用可能であることが示唆された。

2. 3 磁性アタッチメントの吸着力

$\phi 3.5\text{mm}$ の現行品と試作した磁性アタッチメントの吸着力を図1に示す。いずれも500gの吸着力を示し、有意差は見られなかった。すなわち、非磁性の γ 相が磁気回路の磁気シールド材として有効に機能していることが明らかになった。

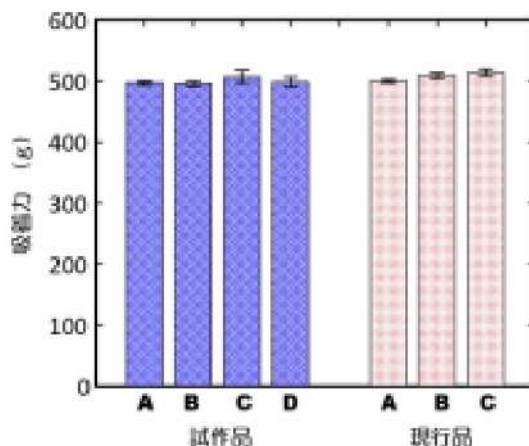


図1 試作品 (N固溶) と現行品の吸着力比較
(現行品: Hyper Slim 3513 相当品)

3. 参考文献

- 1) ISO 13017: 2012(E), Dentist — Magnetic Attachments.
- 2) ISO 13017 (ed.2): 2020(E), Dentist — Magnetic Attachments.

試作Ti-20%Ag合金鑄造体の表面解析

Surface analysis of experimental cast Ti-20%Ag alloys

東北大学 大学院歯学研究科, 高橋正敏, 高田雄京, 坂詰花子
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 陳 鵬, 蘆田茉希, 塙 隆夫

1. 研究目的

我々の開発したTi-20%Ag合金は、機械的性質が良好で¹⁾、切削性に優れており²⁾、さらに表面へのバイオフィーム付着を抑制する性質を有している(図1)³⁾。Ti-20%Ag合金の耐食性は良好でAgイオンをほとんど溶出せず⁴⁾、殺菌試験では殺菌性を示さない³⁾ことから、バイオフィーム付着抑制は殺菌とは異なる機能と考えている。しかしながら、そのメカニズムは不明である。表面への付着物(細菌および菌体外多糖)が水中で容易に取り除けることから、酸化チタンの超親水性化現象、もしくは、表面の電位が関係していると思われる。そこで本研究では、Ti-20%Ag合金を試作して合金相と金属組織を調べると共に、不動態皮膜の構造解析を試みた。

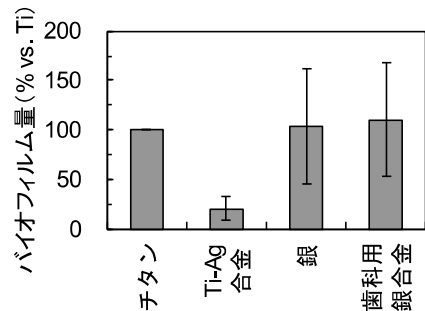


図1 表面のバイオフィーム量

2. 研究成果

2. 1 実験方法

Ti-20%Ag合金インゴットをアルゴンアーク溶解炉で溶製し、そのインゴットを歯科鑄造して板状試料を作製した。鑄造体の各面を250μm削除して表面硬化層を除去した後、X線回折装置(XRD)を用いて合金相を調べた。また、鏡面研磨後にエッチングした試料の金属組織を光学顕微鏡で観察した。さらに、研磨後に蒸留水→アセトン→エタノール→蒸留水の順に超音波洗浄し、37℃の蒸留水に1日間浸漬した試料を用意し、X線光電子分光装置(XPS)を用いてその試料の表面分析を行った。

2. 2 実験結果

XRDの結果、Ti-20%Ag合金の合金相はαチタンであった。一方、金属組織を観察したところ、ごく少量の金属間化合物(Ti₂Ag)の析出を認めた(図2)。これらの結果から、Ti-20%Ag合金のα相はマッシュ変態によりAgの過飽和状態であることが分かった。XPSのデータ解析は途中であるが、不動態皮膜のTiO₂はほとんどがルチル型であった。そして、不動態皮膜の中にAgはほとんど含まれていなかった。そのため、Agは不動態皮膜の直下に濃縮される形で存在していると思われる。このAgの濃縮が表面の電位を上げ、細菌が付着しづらい状況を作り出している可能性が考えられる。今後は自然電極電位や、表面のぬれ性を調べる予定である。

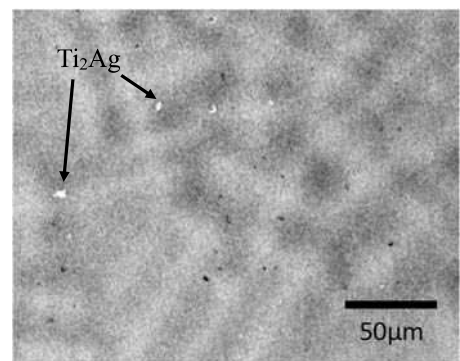


図2 Ti-20%Ag合金の金属組織

3. 参考文献

- 1) Takahashi M., Kikuchi M., et al. Dent Mater J 21(3), 270-280, 2002.
- 2) Inagaki R., Kikuchi M., et al. Dent Mater J 34(5), 679-685, 2015.
- 3) Nakajo K., Takahashi M., et al. Dent Mater J 33(3), 389-393, 2014.
- 4) Takahashi M., Kikuchi M., et al. Met Mater Int 17(1), 175-179, 2011.

医療用排ガスの大量処理を目的とした 多層型誘電体バリヤ放電処理装置の開発

Development of multilayer dielectric barrier discharge device for decomposition of large flow medical exhaust gas

東京工業大学 未来産業技術研究所 森結登, 中井一輝, 末永祐磨, 沖野晃俊
神戸芸術工科大学 名誉教授 大田尚作

1. 研究目的

揮発性有機化合物(Volatile Organic Compounds: VOC)は、医療や工業などの様々な分野で幅広く利用されている。しかし、これらのVOCは人体に有害な場合が多く、また光化学オキシダントや浮遊性粒子状物質の原因物質ともなるため、大気中へ放出する際には基準値以下まで分解して放出する必要がある。従来のVOCの分解方法としては、燃焼法や光触媒法等がある。燃焼法は燃料とともにVOCを600～800℃の高温下で分解処理する方法で、大流量かつ高濃度のガス分解には適しているが、消費エネルギーが大きいため低濃度のガス分解処理には適さない。一方で光触媒法は、光触媒の酸化作用によって分解する方法で、ランニングコストは低い、小流量かつ低濃度のガス分解に適している。そのため近年では、大流量かつ低濃度のガスを低消費エネルギーで分解する方法として、低温プラズマが注目されている。我々は、大型の誘電体バリヤ放電を用いた大量処理装置を開発している。

2. 研究成果

2. 1 誘電体バリヤ放電を用いた単層処理装置と2層処理装置の分解量の結果

図1に開発した単層処理装置の概略を示す。単層処理装置は高電圧電極、接地電極、誘電体から構成されており、2つの誘電体間にスペーサーを用いてガスの流れる空間を設け、その領域に処理したいガスを流してプラズマを生成することで分解処理を行う。単層処理装置でのプラズマ生成領域は幅100 mm、長さ450 mm、厚さ2 mmとなっており、2層処理装置では単層処理装置の2倍のプラズマ生成体積となる。今回、ガス分解の研究対象としてVOCの一種であるトルエン混合空気を用いた。各装置とも流量は50 L/min、濃度は100 ppm、印加電圧は14.4 kV, 18.6 kV, 21.6 kVとした。図2に単層処理装置と2層処理装置による分解量の結果を示す。印加電圧が21.6 kVのとき、単層処理装置で9.6 mg/minに対して2層処理装置では16.3 mg/minと約1.7倍の分解量を示した。この結果より、多層型にすることの優位性を確認した。

2. 2 10層誘電体バリヤ放電処理装置の設計と流体解析結果

多層化の優位性を確認できたので、1,000 L/minの処理を視野に入れて10層の誘電体バリヤ放電処理装置を設計した。発表では、10層処理装置の詳細と各層の流体解析結果等についても報告する。

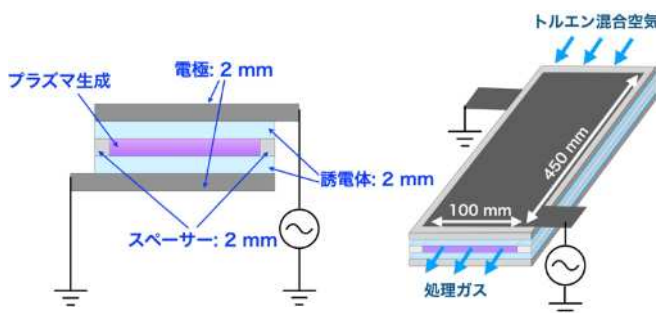


図1 単層処理装置

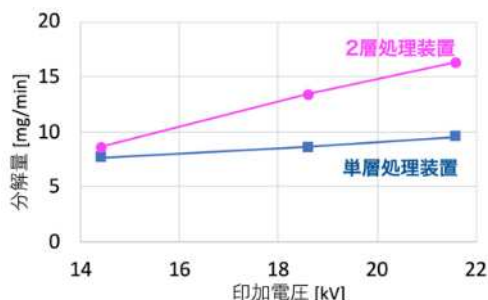


図2 単層処理装置と2層処理装置の分解量の比較

新規プロセスおよび表面処理による高耐食ステンレス鋼の開発

Development of corrosion-resistant stainless steels by novel process and surface treatment

物質・材料研究機構，堤 祐介

東京医科歯科大学，真中智世，陳 鵬，蘆田茉希，塙 隆夫

1. 研究目的

金属3Dプリンティングの名称により近年急速に認識が高まっている金属材料の新規製造プロセスの一つである、付加製造（AM: Additive Manufacturing）については、その特徴的な金属組織と機械的性質に関する研究が進められているが、耐食性に関する知見はその重要性にもかかわらず、不足している。このため、報告者らはAMと耐食性に関する研究に取り組んできた¹⁾。今年度は、昨年度に実施した、マルテンサイト型の代表的な鋼種であるSUS420J2において、レーザ積層造形（SLM: Selective Laser Melting）プロセスで作製した試料が市販の板材および棒材より優れ耐食性を示したことから、介在物分析によりその機序を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

SUS420J2の粉末から、SLMにより一辺11mmの立方体試料をXYスキャン方式で造形した。また、市販のSUS420J2棒材（直径10mmおよび20mm、950° C焼入材: HBW<235）も準備した表1に各試料の組成分析結果を示す。鋼中の介在物を可視化するため、電解抽出法を実施した。具体的な手順について次に示す。白金製の籠に試料を乗せ、電解抽出用の溶液中で適切な条件で通電することで試料中のマトリックスを電気化学的に溶解し、容器の底部に沈殿した残渣をフィルターで捕集し、乾燥した。図1にSUS420J2の積層造形体および市販材から抽出した介在物のSEM像を示す。市販材はフィルター上に大量の介在物が堆積していたのに対し、SLM材から抽出した介在物量は少なく、フィルターの表面が露出していた。電解抽出により溶解した総重量に対するフィルター上に捕集した介在物の重量の割合は、市販材で6.89%、積層造形体で2.96%であったことから、積層造形体では介在物形成が抑制されていたことが確認された。このことから、SLMプロセスにより作製したマルテンサイト型ステンレス鋼の耐食性が通常プロセスのものより高い耐食性を示したのは、腐食誘発性の介在物が超急冷の特異的な熱履歴により形成する金属組織中にほとんど存在しないためであることが実証された。

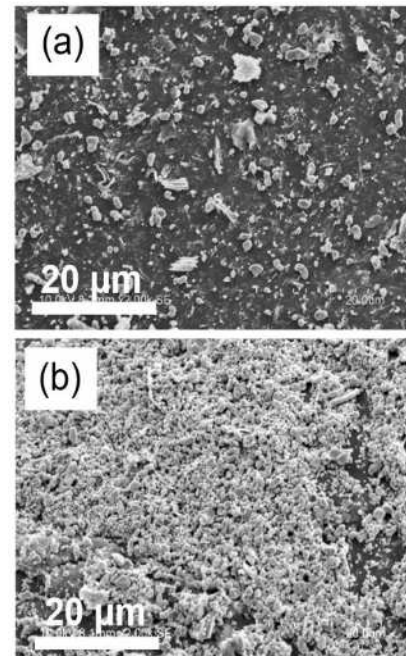


図1 SUS420J2中の介在物。

(a) SLM材, (b) 市販材

3. 参考文献

- 1) Sun SH, Ishimoto T, Hagihara K, Tsutsumi Y, Hanawa T, Nakano T. Excellent mechanical and corrosion properties of austenitic stainless steel with a unique crystallographic lamellar microstructure via selective laser melting. Scripta Materialia 159 (15), 89-93 (2019).

表1 SUS420J2各試料の組成分析値 (mass%)

Sample	C	Si	Mn	P	S	Ni	Cr	Fe
Powder	0.336	0.53	0.38	0.005	0.003	0.11	12.93	Bal.
Rod (Longitudinal)	0.35	0.5	0.42	0.022	0.017	0.22	12.18	Bal.
Rod (Transaxial)	0.28	0.29	0.44	0.030	0.013	0.25	12.02	Bal.
Standard (JIS G4303)	0.26-0.4	<1	<1	<0.04	<0.03	<0.6	12-14	Bal.

電気抵抗率の精密測定による医療用Ti合金の組織解析

Micro-structural analysis by precise measurement of resistivity in Ti alloys for medical applications

関西大学 化学生命工学部 上田正人, 池田勝彦
東京工業大学 未来産業技術研究所 稲邑朋也, 細田秀樹

1. 研究目的

材料設計において、原子空孔、転位など格子欠陥の密度や振舞い、組織を把握することは非常に重要である。近年、新たな透過型電子顕微鏡観察技法などにより、非常に詳細な格子欠陥、組織の解析が可能となっている。一方、電気抵抗率測定によっても、各種格子欠陥濃度・密度を推定することが可能¹⁾であることが知られている。また、試料体積が比較的大きいことから、平均化された情報を得られることが特徴である。本研究では、発達した集合組織より推定した圧延方向から0°, 30°, 45°, 90°の4方向を選択し、引張変形過程の電気抵抗変化をその場測定することにより、組織と電気抵抗率の異方性を関連付けることを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 マティーンセン経験式²⁾の作成

JIS2種相当の工業用純Ti (CP Ti) の引張試験片 (標点間: $L50 \times W 2 \times T1$ mm) を室温にて、弾性ひずみを含めた全ひずみが5-20 %まで引張変形し、速やかに除荷した。引張方向は、集合組織より推定した圧延方向から30°, 45°, 90°の4方向をその試験片ゲージ部から、短冊状の電気抵抗測定用試験片を採取した。長手方向垂直断面の寸法差が2.5 μm 以下になるようエメリー紙を用いて整形した。77 Kと300 Kにおける電気抵抗率を測定し、マティーンセンプロットを作成した。傾き α と切片 β において強い引張方向依存性が認められた。

2. 2 引張変形中の電気抵抗測定

同様の引張試験片を氷水 (273 K) に浸漬し、クロスヘッド速度0.25 mm/minで引張変形した。所定のひずみ量に到達すると、50 Nまでは7.0 mm/min、それ以下5 Nまで0.01 mm/minで除荷した。この過程の電気抵抗変化を直流四端子法 (通電電流: 100 mA) で連続的に測定した。弾性的な引張変形を与えると、電圧接点間距離が増加すると共に、通電方向に対する垂直断面積が減少するため、一般的に、電気抵抗は増加する。しかしながら、圧延方向 (0°) では引張変形によって電気抵抗値は減少した。他の3方向では増加したが、45°方向で小さな傾きを示す特異な現象を示した。このように引張り変形過程の電気抵抗変化においても強い組織依存性が観察された。

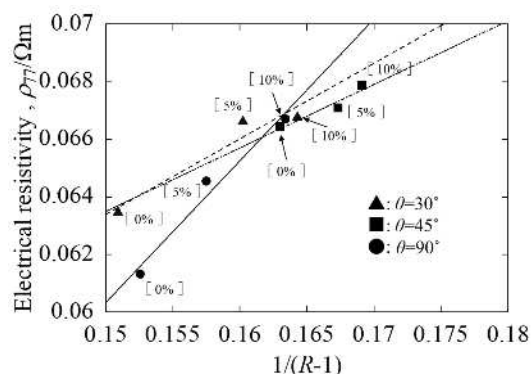


図1 引張変形後のマティーンセンプロット

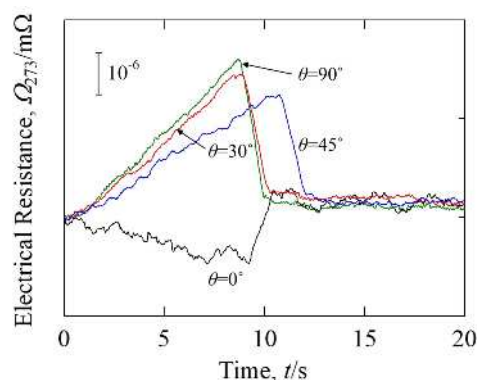


図2 引張方向に依存した変形中の電気抵抗変化

3. 参考文献

- 1) S. Komatsu, J. JSTP 46, 813-817(2005).
- 2) S. Komatsu, S. Fujikawa, J. JILM, 47, 170-181(1997).

Injection Moldingを用いたコアモルファス製剤の設計:

分子間相互作用と結晶化傾向の解析

Injection-Molded Coamorphous Tablets: Analysis of Intermolecular Interaction and Crystallization Propensity

武蔵野大学 大学院 薬科学研究科 ○田仲涼真, 薬学研究所 服部祐介, 大塚誠 静
岡大学 大学院 光医工学研究科 石原聡恵, 電子工学研究所 佐々木哲朗

1. 研究目的

非晶質複合体 (コアモルファス) の製剤設計については依然として課題が残る. これは, コアモルファスを合成した後の粉碎や造粒, 打錠などの製剤化工程において, 機械的あるいは化学的ストレスにより結晶化するリスクや各成分が解離する恐れがあるためである. 本研究では, 射出成形法 (injection molding, IM) を利用することでコアモルファスと最終製品 (i.e., 錠剤) の同時形成を試み, そのキャラクターゼーションを行った. モデル化合物は溶解性の改善が必要な弱塩基性薬物のloratadine (LOR) とした. ここで薬物及び添加剤の pK_a 差はacid-base間の相互作用の形成につながると考え, 低分子酸をカウンター分子として選択した. また, 非晶質の安定性は相互作用の強さや分子運動性に依存するため, 得られた錠剤中の分子間相互作用と結晶化傾向を評価した. 目的は (i) IMによるコアモルファスの形成, 及び (ii) 添加剤による非晶質安定化効果のメカニズムについて調査を行うことである.

2. 研究成果

2.1 錠剤の溶出性プロファイル

スクリーニングにより, 4種のカウンター分子 [citric acid (CIT), succinic acid (SUC), tartaric acid (TAR), 及びmalic acid (MAL)] を選定した. 得られたIM錠剤は, これらの低分子酸を用いることで非晶質LORの可溶化効果を向上した.

2.2 コアモルファスの結晶化傾向

すべてのIM錠剤はハローパターンを示し, 非晶質状態であった. 40°C/75%RHの環境下では, LOR-acidコアモルファスの形成により非晶質LORの結晶化を抑制できることが明らかとなった.

2.3 分子間相互作用について

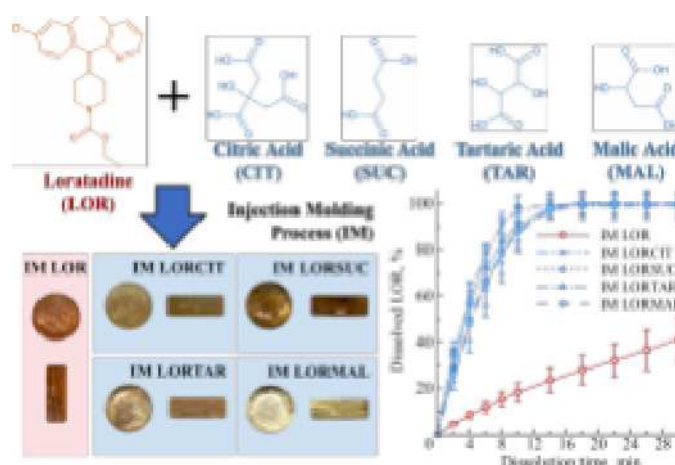


Figure 1. Schematic representation of the research work.

赤外スペクトルの測定において, コアモルファス中のLORとacidはイオン結合により相互作用していることが明らかになった ($\text{NH}^+\cdots\text{COO}^-$). また, コアモルファスではガラス転移点の実測値と理論値の

乖離が見られ, その差 (相互作用の強さ) はLOR-SUC (0.2°C) < LOR-MAL (14.3°C) < LOR-TAR (30.9°C) < LOR-CIT (34.5°C) であった. テラヘルツスペクトルはコアモルファス中の分子運動性を検知し, 分子同士が強く結合しているほど動きにくく, よりピークがブロードになっていることが分かった. このように, IMを通じて形成するコアモルファス及び添加剤の役割 (相互作用と結晶成長抑制) に関する知見は, コアモルファスと錠剤の同時形成の重要な手がかりとなる. さらにIM法は医薬品の工業的生産に貢献するだけでなく, 金型を自由に設計することでテーラーメイド医療に応用できると考える.

3. 参考文献

- 1) R Tanaka, S Ishihara, T Sasaki, Y Hattori, and M Otsuka, "Injection-Molded Coamorphous Tablets: Analysis of Intermolecular Interaction and Crystallization Propensity", *J Pharm Sci*, submitted (2021)

バイオメディカル応用に向けた微小光源の検討

Micro light source for Biomedical Application

(株) フィルネックス, 荻原 光彦

広島大学 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所, 雨宮 嘉照

1. 研究目的

バイタルモニターなどウェアラブルデバイスでは、低消費電力、データ通信のスピードなどの特性要素に加え、小型・薄型が重要な要素である。我々は、バイオメディカル応用が可能で小型化・薄型化にも特長を発揮するEpitaxial Film Bonding (EFB)技術を使った異種材料・異種機能デバイスの集積化を研究してきた^{1,2)}。本研究ではバイオメディカル応用に向け、さらなる微小サイズの光源の作製について検討した。

2. 研究成果

2.1 微小GaN-LEDメサの作製

微小サイズの光源作製の検討にあたり、GaN-LEDを使ったメサの作製について調べた。GaN-LEDのメサエッチングをドライエッチングで行うためのマスクとしてSiO₂薄膜を用いた。微小なメサを作製するため、EB露光を使ったフォトリソグラフィとRIEを使ったSiO₂薄膜のエッチングを行った。塩素系ガスを用いたICPエッチングを使って、GaN-LEDのメサエッチングを行った。既に40×100 μm²の矩形GaN-LEDの作製実績があるため^{1,2)}、横方向の長さが縦方向の2.5倍で、縦方向の長さが1~40 μmの種類の微小な矩形メサを作製した。

2.2 微小GaN-LEDメサの形状

図1に今回作製したGaN-LEDメサのSEM像を示す。図1(a)が20×50 μm²、(b)が5×12.5 μm²の場合で、微小サイズの場合でも良好な形状の矩形メサを作製できた。縦方向サイズが3 μm以下の場合には、EB露光条件を最適化することで良好な形状の矩形メサを作製できる見込みを得た。今後、3 μm以下の素子についても良好な形状のメサの作製を検証するとともに、微小サイズのGaN-LEDの特性を評価する。

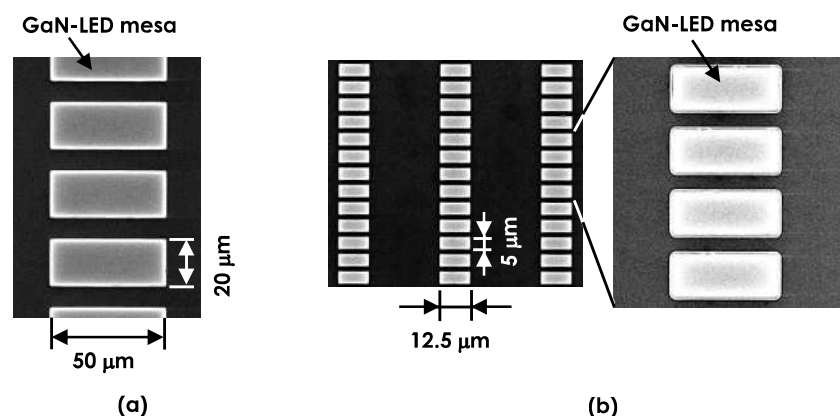


図1 : GaN-LEDメサのSEM像

3. 参考文献

- 1) M. Ogihara, Y. Amemiya and S. Yokoyama, ISBE 2019, P1-41, 2019.
- 2) M. Ohihara, Y. Amemiya and S. Yokoyama, ECTC 2020, 1703-1710, 2020.

Au基およびAg基マルテンサイト合金の不安定化に関する研究

Research of unstabilized factors for the Au- and Ag-based noble martensite alloys

奈良女子大学, 松岡由貴
東京工業大学, 細田秀樹

1. 研究目的

Au基およびAg基マルテンサイト合金は熱弾性型でヒステリシス幅が小さく、形状記憶効果を示すことでも知られている。生体医療材料として有力視されているAu-Cu-Alと同様、Au-Cd、Ag-Cd、Au-Cd-Agはいずれも母相 β 相のマルテンサイト合金であり、Au-47.5at.%Cd-x at.%Ag合金は $x \leq 41$ の組成領域では250 K以上で母相 β 相が単相で存在する。しかし、粉末化による歪み導入、もしくは単結晶に応力を加えると、応力誘起相が現れる。^{1,2)} この応力誘起相は粉末化後の時間経過や熱処理など、応力を除去することによって消滅してしまうため、詳細な構造及び、どの結晶方位に加わる応力によって誘起されやすいかが不明である。

我々は応力誘起相を観測するのに最も適した組成及び測定条件を決定するため、Au-47.5at.%Cd-x at.%Ag（以下、xAgと記す）を粉末化したときの応力誘起相の残留度合いの時間変化、また応力誘起相の結晶構造解析を行う事が可能となる応力負荷条件それぞれに対する組成依存性を調べてきた。

これまでに行った15Ag、38Agの圧縮試験の結果、26Agと38Agの応力誘起相の残留度合いの時間変化の比較から、応力誘起マルテンサイトの結晶構造解析には β 相の結晶構造の規則性がL2₁よりも低いB2構造を持つAu-richの組成の合金が適していると考えられた。今回はこの条件を良く満たす15Agについて、残留応力誘起相の時間変化を調べた。

2. 研究成果

2. 1 時間変化からみる応力誘起相の安定性の組成依存性

26Ag、38Agの実験結果は前回報告したが、今回は15Agを粉末化し、その際に生じる応力誘起相が時間経過により減少する様子を粉末X線回折実験で調べた。応力誘起相と β 相のピーク強度の時間変化を図1に示す。

15Agは応力誘起相と β 相の強度が逆転するまでにおよそ800,000 secを必要とした。化学当量に近い組成を持ち β 相が最も安定な26Agは応力の緩和も早くおよそ50,000 sec、Ag-richである38Agはおよそ210,000 sec（図2）であったが、これらと比較すると、Au-richの方が緩和に非常に長い時間を必要とする事が明らかである。

以上の結果より、化学当量に近い組成でL2₁構造の26Agに対し、15Agと38AgはいずれもB2構造でAu-rich側とAg-rich側に対称的に組成をずらした試料であるが、Au-richの方が緩和が遅く、応力誘起相の結晶構造解析に用いるにはAu-rich組成のB2構造を持つ試料がより適している事が確かめられた。

3. 参考文献

- 1) Y. Matsuoka and M. Fujita, *Materials Transactions* 57 (2016) 624
- 2) S. Miura, F. Hori N. Nakanishi, *Phil. Mag. A* 40 (1979) 611

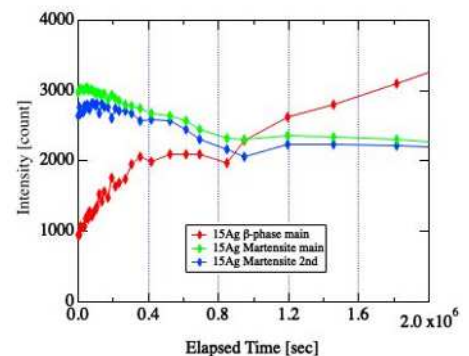


図1 15Agの β 相及び応力誘起マルテンサイト相ピーク強度の時間変化

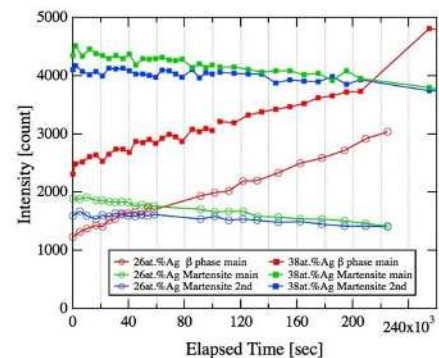


図2 26Ag及び38Agの β 相及び応力誘起マルテンサイト相ピーク強度の時間変化

ポスター発表

セッション 3

電子顕微鏡による含水サンプルの観察のためのDLC薄膜の開発

Development of DLC thin film for observation of hydrous samples by electron microscope

広島国際大学, 上月具挙, 中山寛尚

静岡大学, 居波渉

広島大学, 田部井哲夫

1. 研究目的

近年, 電子顕微鏡技術でも生体試料を観察すべく研究開発が進んでいる. 生体試料の観察において求められることは, 試料を生きたままの状態を観察することである. 特に, ウイルスなどの非常に小さな試料は, 生きたままの状態を観察することが非常に困難であるため, 感染・増殖過程など動きの全容解明には至っていない. そこで, 我々は電子銃を真空中, 観察試料を大気中にセットすることで, 生きたまま (活性化) の状態で生体細胞や菌類, ウイルスを走査型電子顕微鏡 (SEM) にて観察する手法の研究を進めている. 真空と大気をDLC膜で分離する手法について報告する.

2. 研究成果

2. 1 DLC(Diamond Like – Carbon)膜上におけるがん細胞の接着培養

電子顕微鏡による大気中含水サンプル観察において解像度向上のためにはDLC膜 (電子透過膜) と観察サンプルを密着させることが効果的である. 本実験ではDLC上に乳がん細胞を接着培養することで, 膜とサンプルの密着を試みた. 図1は3日間培養したがん細胞を蛍光顕微鏡で観察したものである (青く光っている箇所ががん細胞の核). このように, がん細胞はDLC膜上においても増殖することが確認できた.

2. 2 SiNとDLCの電子透過率評価

膜厚50nm, 100nmにおけるSiNとDLCの電子透過率のシミュレーション結果を図2に示す. 膜厚50nm, 100nmともSiNに比べ, DLCの方が低い加速電圧で電子が透過し始めている. このことから, 電子の透過性は, SiNよりもDLCのほうが優れていることが分かった.

2. 3 電子透過膜の作製と強度向上

作製した電子透過膜はDLC膜および Si_3N_4 により構成されSiで保持されている. 電子透過部のサイズは50~100 μm , 膜厚は約70nmとした (図3). しかし, 本法では電子透過膜の強度を十分に保つことが難しく, DLCと Si_3N_4 による応力キャンセルの方法について課題が残される結果となった.

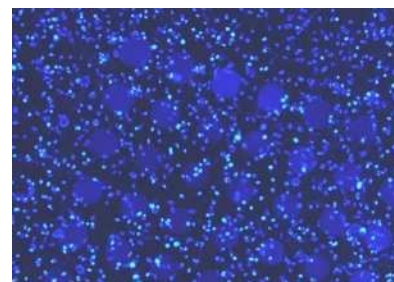


図1 DLC膜上で接着培養した乳がん細胞の核

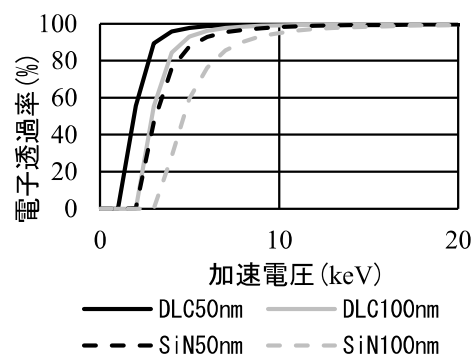
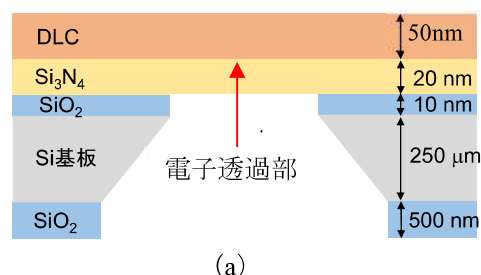
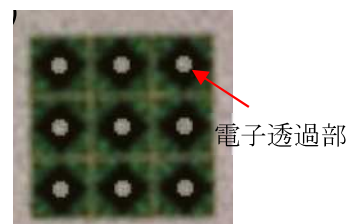


図2 DLC と SiN の電子透過率



(a)



(b)

図3 電子透過膜の断面 (a) と表面 (b)

円偏光散乱によるがん識別の検証

Verification of cancer identifications with circular polarized light scattering

東京工業大学 未来産業技術研究所, 西沢望, 宗片比呂夫,
パレスチナ工科大, B. Al-Qadi, 自治医科大学 口丸高弘, 静岡大学 電子工学研究所, 原 和彦

1. 研究目的

生体組織に円偏光を照射し、その散乱光の偏光状態を解析することによってがんなどの組織異常の検出が期待されており[1]、近年、人の肺組織に対する実験的実証も報告された[2]。我々は円偏光を照射・検出可能なSpin-LED[3]とSpin-PD[4]をこの検出技術に導入することによる生体内で非侵襲かつ深さ分解能を持ったがん診断技術の創出を提案している[5]。本年度は、円偏光散乱を用いたがん検出の空間的分解能の検証を行った。面内分解能は薄片化した生体試料に対して実験的に、深さ方向の分解能は表層及び深部がんを模した生体模型に対するモンテカルロシミュレーションにより検証した。

2. 研究成果

2. 1 面内分解能の実験的検証 [6]

円偏光($\lambda=914\text{ nm}$, $P=0.5\text{ mW}$)を生体試料に照射し、散乱光の円偏光度(Degree of circular polarization: DOCP)を偏光計によって測定した。生体試料としてヒトすい臓がん細胞SUIT2を異種移植したマウスから作成した肝転移検体の $40\text{ }\mu\text{m}$ 厚の薄片化試料を用い、健常組織部とがん転移部に跨る領域に対してラインスキャン測定を行った。Fig.1に入射角依存性の結果を示す。健常部とがん転移部との間で0.2程度の円偏光度差が検出され、組織状態の判別が可能であることが示された。これらの結果からスポット径 $200\text{ }\mu\text{m}$ に対して面内分解能は少なくとも 0.3 mm 程度と見積もられた。

2. 2 深さ分解能の数値計算的検証

表層から $t\text{ mm}$ だけがん化した生体模型に対して散乱光の偏光状態をモンテカルロシミュレーションにより検証した。結果をFig.2に示す。検出角に依存して散乱深さが線形的に変調すること反映して散乱光の偏光度ががん層厚 t および検出角 ϕ に対して変化した。一方、組織中に内在するがん組織に対しても同様に検証を行い、深さに応じた偏光度が得られることが明らかとなった。いずれにおいても健常部での散乱光の偏光度および検出角依存性を比較することによってがん層厚およびがんの深さを見積もることが可能であることが示された。

3. 参考文献

- [1] V. Backman *et al.*, IEEE JSTQE **5**, 1019 (1999). [2] B. Kunnen. *et al.*, J. Biophotonics **8**, 317 (2015).
[3] N. Nishizawa *et al.*, PNAS **114**, 1783 (2017). [4] R. Roca *et al.*, JJAP **56**, 04CN05 (2017).
[5] N. Nishizawa *et al.*, JJAP **59**, SEEG03 (2020). [6] N. Nishizawa *et al.*, J. Biophotonics **3**, 380 (2021).

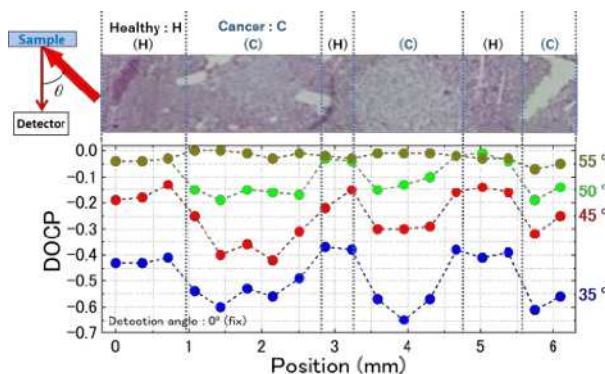


Fig. 1: Results of line scans with different incident angles (θ) along the red arrow shown in Fig.1. The micrograph of scanning area shown at the upper part corresponds to the probing points of the graph.

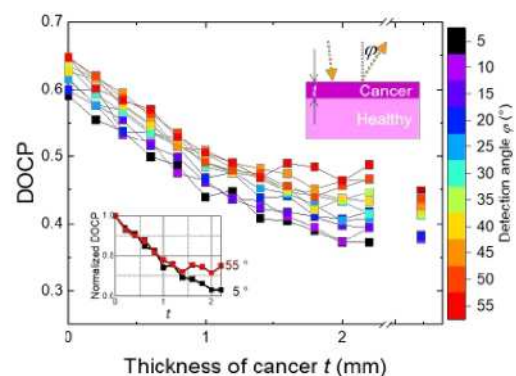


Fig. 2: Thickness of cancer t dependence of resultant DOCP values of light scattered from pseudo-tissues with different detection angle ϕ . The inset graph on the bottom left shows the t dependence of normalized DOCP values with the values at $t=0$.

生体応用のための卓越した機能を有する セラミックプロセッシングに関する研究

Research on ceramic processing with excellent properties useful for applications of
biological application

名古屋工業大学, 安達 信泰 (代表)

東京工業大学, 北本 仁孝、中川 茂樹、篠崎 和夫、吉本 護、松田 晃史、塩田 忠、Jeffrey S. Cross、水谷 惟恭、群馬大学, 花屋 実、後藤 民浩、富山大学, 佐伯 淳、(株)富士通研究所, John David Baniecki、千葉大学, 西山 伸、東北大学, 木口 賢紀、独立行政法人産業技術総合研究所, 増田 淳、山梨大学, 入江 寛、キヤノン株式会社, 榊原 悌互、三浦 薫、沼津高等専門学校, 新井 貴司、北見工業大学, 大野 智也、湘南工科大学, 木枝 暢夫、名古屋大学, 生田 博志、宇治原 徹、山田 智明、大研化学工業株式会社、大研化学工業株式会社、荻原 隆、TDK株式会社、崔 京九、静岡大学, 鈴木 久男、脇谷 尚樹、坂元 尚紀、川口 昂彦
(順不同)

1. 研究目的

本研究では、薄膜、微粒子、バルク等幅広い形態の種々の機能性セラミックスについてプロセッシングを最適化することにより生体応用のための卓越した機能を発現させることを目指している。セラミックス材料の中でも特にフェライトをはじめとする磁性材料はハイパーミミア特性やドラッグデリバリーシステムとしての応用などにより生体応用が期待できるが、本研究の代表者はこれまでに、一般的な金属の磁界観察プローブでは困難なGHz帯の電磁界を磁気光学的手法により可視化する技術開発に取り組んでおり、市販IC上部における高周波磁界分布の測定に成功している。一般的にセラミックス材料は、その合成手法（プロセッシング）により特性に大きく影響を受けることが知られている。例えば、圧電体や磁性体には異方性があり、特定の方位に結晶の方位を制御することにより最高の性能を実現することが可能になる。また、単に方位を制御するのみならず、応力等の外的な要因を与えることによりその性能はさらに高めることが可能になる。そのため、上記の強誘電体材料等の生体応用のためにはプロセッシングに関する深い理解と幅広い知識が必要不可欠となる。

本研究では国内における種々のセラミックス研究において最先端の研究を行っている研究者（大学・国立研究所・企業等）の集うワークショップを開催する。ワークショップでは多くのセラミックスの研究者による講演を通してプロセッシングが結晶構造、微構造、ナノ構造、バンド構造やその他の物性に及ぼす影響について議論・検討を行う。またワークショップで得られた知見や技術等を元にしたセラミックスのさらなる高機能化や生体応用の可能性検討を行う。

2. 研究成果

生体応用のための卓越した機能を有するセラミックプロセッシングの開発を目指し、広くセラミックスに関わる多くの研究者が参加し、オンラインで開催された（開催日：令和3年1月9日（土）講演者：鈴木久男、水谷惟恭（敬称略））。コロナ禍の影響によりリモート

会議となったが、幅広い分野にわたる有意義な議論ならびに親密な交流の機会となった。※本研究会は令和元年度静岡大学電子工学研究所機能強化共同研究プロジェクト(「生体応用を目指した高機能セラミックス材料のナノ構造解析に関する研究（代表者：木口賢紀）」)と共同で開催された。

オンチップ細胞機能制御プラットフォーム

A Microfluidic Platform for On-Chip Regulation of Cellular Functions

豊橋技術科学大学 機械工学系

日比野直也, 柴田健生, 服部光治, 手島 (石井) 美帆, 永井萌土, 柴田隆行

東京工業大学 未来産業技術研究所 初澤 毅

1. 研究目的

細胞への遺伝子導入技術は、高度先進医療技術および革新的医薬品開発における基盤技術として重要な役割を担っている。本研究では電気穿孔法による遺伝子導入に着目し、マイクロ流体チップ上で油中水滴内への細胞の封入および細胞への電気刺激（電圧印加）を連続的に行うオンチップ微小液滴電気穿孔システムの開発を行っている。既報¹⁾では、液滴内のDNA挙動や液滴形成条件の基礎的な検討を行った。本報では、電気穿孔プロセスにおける双極性パルス電圧印加条件を検討した。また、ヒト胎児腎細胞への遺伝子導入を行い、緑色蛍光タンパク質の発現の可能性を調査した。

2. 研究成果

2. 1 双極性パルス電圧印加条件の検討

液滴電気穿孔実験には、シリコーン樹脂（PDMS）製のマイクロ流路デバイス（流路幅50 μm 、高さ27 μm ）を使用した。電気穿孔プロセスにおいて、直流電圧を印加した条件下では、電極表面に付着物が堆積し、長時間安定した実験が行えないという問題があった。図1に電気穿孔実験後の典型的な電極表面の様子を示す。なお、写真（蛍光顕微鏡像）は、付着物の種類を同定するために、核酸（DNA）を赤色に蛍光染色するエチジウムホモダイマーIII（EthD-III）および脂質二重膜（細胞膜）を緑色に蛍光染色するCellBriteTMによって染色している。図から、主な堆積物はDNA（赤色）であることがわかる。また、一部、死細胞の残骸と思われる細胞膜（緑色）も確認できる。これまでの実験から、意図的に電極の極性を入れ替えることで付着物が除去できることがわかっていた。このため、双極性パルス電圧の印加効果を検証した。その結果、パルス周波数10 kHzの条件下では、長時間（～1 h程度）の実験においても付着物が堆積せずに安定した電気穿孔プロセスが行えるようになった。

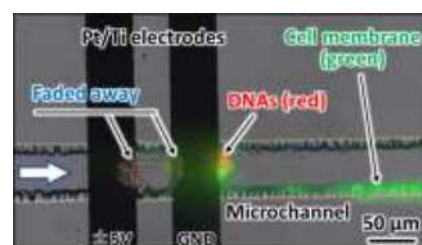


図1 電気穿孔後の電極表面の状態

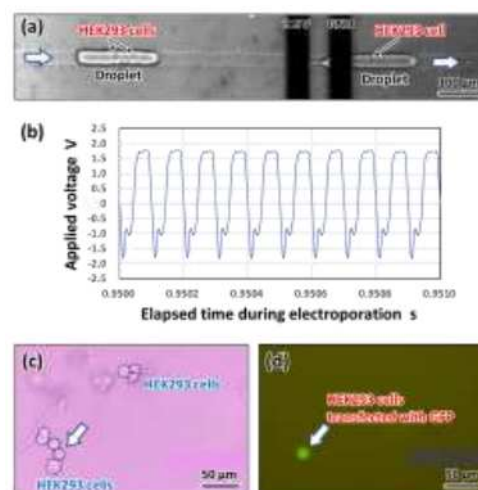


図2 HEK293細胞へのGFP遺伝子導入実験

2. 2 HEK293細胞への蛍光遺伝子（GFP）導入実験

図2に緑色蛍光タンパク質（GFP）をコードしたプラスミドDNAをヒト胎児腎細胞（HEK293）へ導入した結果を示す。電気穿孔条件は、印加電圧 ± 5 V（10 kHz, Duty比50%）とした。図(a)に電気穿孔の様子を示す。液滴長さは約200 μm 、液滴生成頻度は6.3 Hzである。図(b)に示すように、パルス幅0.05 ms（周期0.1 ms）の規則正しいパルス電圧が液滴に印加されていることがわかる（電極対に直列に挿入した抵抗100 k Ω の電圧値）。図(c)および(d)は培養1日後の細胞の明視野像と蛍光像である。緑色に発光している細胞がGFP遺伝子の発現を示している。現段階では、遺伝子発現確率は1.2%と低いですが、双極性パルス電圧印加による細胞への遺伝子導入が確認できた。

3. 参考文献

1) 手島 (石井) 美帆ほか, 平成30年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会, p. 41.

仮想環境を用いた音声関連忠実知覚の効果調査研究

Examining the Effect of Sound on Haptic Fidelity Perception in Virtual Environments

Ontario Tech University: Bill Kapralos, Patrick Hung, Miguel Vargas Martin, Andrew Hogue, and Alvaro Joffre Uribe

York University: Michael Jenkin, Robert Allison, Robert Codd-Downey

Shizuoka University: Kamen Kanev, Hiroshi Inokawa

1. 研究目的

The objective of the project during the current year was to examine the application of different immersive technologies in anesthesia training. Our work has predominantly focused on cognitive skills development (e.g., learning the steps of a procedure), and to this end, we have developed a serious game that focuses on the cognitive aspects of anesthesia-based crisis resource management (ACRM) training [1]. More recently, we developed the Unity Simulator for Epidural Insertion Training (USEIT) VR-based haptic-enabled cost-effective system that simulates an epidural procedure [2]. Here we describe the addition of the USEIT simulator to the ACRM serious game and also discuss ongoing work that will couple the USEIT simulator with a data glove to allow various manual dexterity tasks to be simulated.

2. 研究成果

We have developed a virtual scenario as part of the ACRM serious game where the trainee must insert the epidural needle (using the USEIT simulator) into the spine of the virtual patient. Formal testing of the usability and effectiveness of the system coupled with multimodal (sound, haptic, and vision) interaction effects will be conducted once the COVID-19 situation permits so. The present system focuses on the epidural procedure while the simulations of other psychomotor skills, particularly those that involve manual (hand) dexterity, have still to be added. For this, we are examining the employment of a novel data glove conceived at the Research Institute of Electronics and commercialized by Yamaha [3]. The use of this data glove and its thin, non-bulky makeup will provide trainees the ability to not only naturally grab/grasp objects but also hold the object in a manner similar to how they would in a real world setting. This will support the simulation of a large range of actions including the common anesthesia-based task that involves grasping a medication vial with one hand and "popping" the cap off with the thumb and withdrawing the medication into a syringe with a safety needle using the other hand. Although formal testing is still required, we anticipate that the USEIT simulator and data glove will position our ACRM serious game system as a more complete anesthesia training solution that can be used in practical tasks.

3. 参考文献

- [1] K. Wilcocks, B. Kapralos, A. Uribe-Quevedo, F. Alam, and A. Dubrowski, "The anesthesia crisis scenario builder for authoring anesthesia crisis-based simulations," *IEEE Transactions on Games*, 12(4):361-366, 2021. [2] J. Moo-Young, B. Kapralos, A. Uribe-Quevedo, F. Alam, C. Matava, and A. Dubrowski. Virtual reality consumer-level haptic epidural simulator. *Annual American College of Surgeons (ACS) Surgical Simulation Summit*, Chicago, IL, USA, March 11-13, 2021 (to appear).
- [3] K. Suzuki, K. Yataka, Y. Okumiya, S. Sakakibara, K. Sako, H. Mimura, Y. Inoue, Rapid-Response, Widely Stretchable Sensor of Aligned MWCNT/Elastomer Composites for Human Motion Detection, *ACS Sensors*, 1(6):817-825, 2016.

疎水効果による折りたたみを利用する種重合

Hydrophobicity-driven folding and seeded polymerization in aqueous media

名古屋大学 大城宗一郎, 深谷菜摘, 川城翠, 山口茂弘
東京医科歯科大学 田畑美幸, 宮原裕二

1. 研究目的

種(たね)重合は超分子ポリマーの構造要素を精密に制御するのに有効な手法である^[1]。種重合の達成には、自発的に起こる核形成・伸長過程を一時的に抑制する必要がある。我々はこれまでに、汎用分子骨格であるアミノ酸ジアミドの集合特性について熱力学的、速度論的に評価を進めてきた。その結果、低極性溶媒中において分子内水素結合の形成によりフォールディングし、分子間水素結合による集合過程が一時的に抑制されることを見出している。また、準安定な折りたたみ構造が形成される誘導期に種を添加することで、種重合に成功している^[2]。さらに、アミノ酸ジアミド骨格をジスルフィド結合により二量化すると、単量体と比べて分子内水素結合が強く働き、折りたたみ構造が速度論的に安定化されることを見出した。この準安定な折りたたみ構造を利用して、フロー・マイクロリアクター中、拡散条件下における種重合を達成している^[3]。しかし、水媒体中ではジアミド部位が水和され、分子内水素結合が阻害されるため、準安定なモノマーを発現させるには新たなアプローチが必要となる。そこで、我々は疎水効果によるフォールディングに着目した。本研究では、C末端とN末端にピレニル基とフェニル基を導入したシスチン誘導体を設計、合成し、水媒体中における構造変化と超分子重合について理論的、実験的に評価した(図1)。

2. 研究成果

単分散状態の安定な構造について知見を得るため、水媒体中とメタノール媒体中で分子動力学(MD)計算および量子化学計算を行った。その結果、アミド基は溶媒分子に囲まれ、分子内水素結合を形成しないことがわかった。一方、末端アリール基に注目すると、メタノール中では構造の秩序性が低いのに対し、水中では集まった構造を形成した。これは、疎水効果による構造変化であり、水中ではこの折りたたみ構造が抑制状態として働くと考えた。そこで、加熱冷却処理後、時間依存吸収スペクトル測定により超分子ポリマーの形成過程を追跡した。その結果、単分散状態の吸収スペクトルが観測される誘導期を確認し、自発的な集合化が一時的に遅れることを見出した。この誘導期に超分子ポリマーの断片である種を添加したところ、超分子重合を開始できた。疎水効果による折りたたみ構造の形成が種重合に有用であることを実証した^[4]。

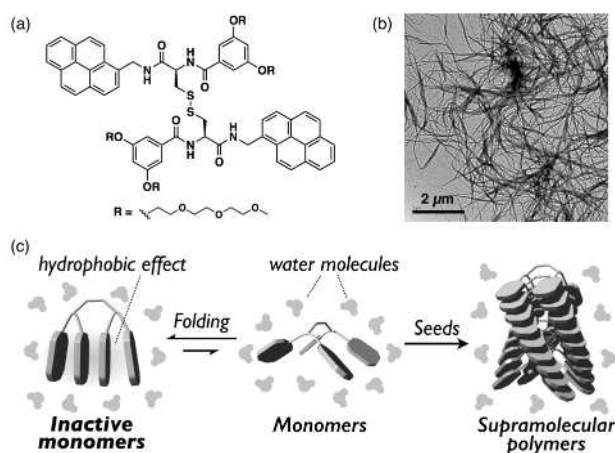


図1. a) 化合物 **1** の分子構造, b) **1** が水媒体中で形成する超分子ポリマーのTEM画像, c) **1** の集合挙動。

3. 参考文献

- 1) G. Ghosh, P. Dey, S. Ghosh, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 6757–6769.
- 2) S. Ogi, K. Matsumoto, S. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2339–2343.
- 3) S. Ogi, A. Takamatsu, K. Matsumoto, S. Yamaguchi, **2020**. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12643166.v1>
- 4) N. Fukaya, S. Ogi, M. Kawashiro, S. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12901–12904.

運動器再生を指向した脱細胞化心膜の再細胞化

Recellularization of decellularized pericardium for locomotive tissue regeneration

東京医科歯科大学生体材料工学研究所, 鈴木美加, 橋本良秀, 木村剛, 岸田晶夫

東京女子医科大学先端生命医科学研究所, 高橋宏信, 清水達也

芝浦工業大学システム理工学部, 中村奈緒子

1. 研究目的

要支援・要介護になる原因の約25%は運動器の障害であり、運動器機能維持による健康寿命の延伸が大きな課題となっている。運動器系軟組織の腱・靭帯の治療としては、外科治療(自家移植、人工腱・靭帯移植)、保存療法で行われる。外科治療として自家移植が最も広く用いられているが、長期経過しても組織採取の影響によりドナー筋の活動低下が残存することが報告されており、人工腱・靭帯は一定の効果はあるが再断裂しやすい。したがって、腱・靭帯に対する再生が期待されており、組織工学的手法や細胞治療などが試みられている。そのひとつとして、生体組織から細胞成分を除去した細胞外マトリックスである脱細胞化腱・靭帯が代替組織として検討されている。良好な機械的特性を示すものの高密度の繊維組織から構成されているため、表面の再細胞化は比較的容易ではあるが組織の内部への再細胞化は困難な場合が多い。このことから、我々は膜状の脱細胞化ブタ心膜表面を再細胞化し、立体成型することで細胞を均一に有した組織の立体構築を目指している。本研究では、種々の運動器系細胞による脱細胞化ブタ心膜の再細胞化について、細胞の形態・増殖性等の基礎的な知見を深めた。

2. 研究成果

ブタ心膜を高静水圧処理(HHP)法、界面活性剤(SDC+SDS)法にて脱細胞化処理後、HE染色、および走査型電子顕微鏡(SEM)による表面構造観察を行った。脱細胞化ブタ心膜上に、運動器系細胞としてhMSC, NIH3T3, C2C12を $2.0 \times 10^4 \text{ cells/cm}^2$ の播種密度で細胞を播種し、4日間の培養における細胞の形態および増殖性を観察した。

HE染色の結果では、HHP法、界面活性剤法のいずれの脱細胞化心膜でも細胞核が除去されており脱細胞化が達成された。また、SEM観察では、細胞の除去と表面繊維形状の維持が示された。細胞播種後のカルセイン染色では、いずれの細胞種も心膜上への細胞接着が示され、脱細胞化心膜表面の繊維に沿った高い配向度での接着が観察され、その配向性を維持しながら増殖することが明らかとなった。腱や靭帯では、細胞は組織の繊維配向に沿って存在している事が知られており、今回明らかとなった再細胞化が可能であり配向性を維持しながら増殖するという点においては、脱細胞化心膜が腱・靭帯の代替組織として使用できる可能性が示唆された。

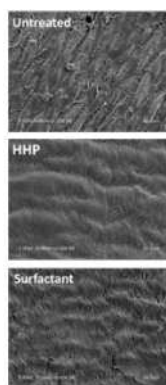


Fig. 1 SEM observation of the surface of various decellularized pericardiums.

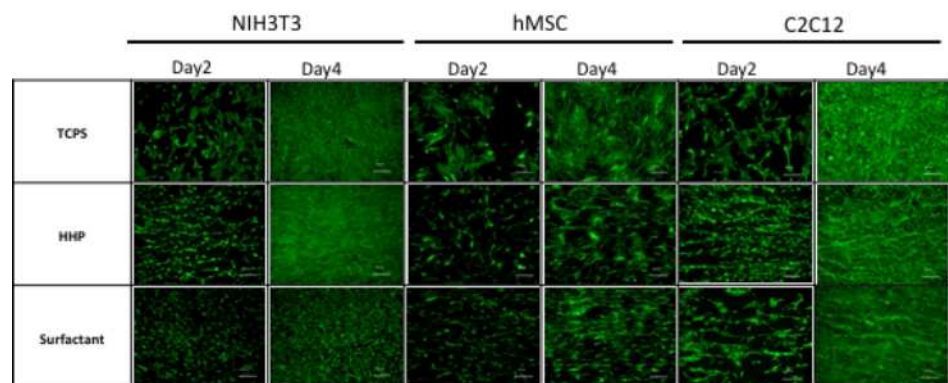


Fig. 2 Calcein staining of NIH3T3, hMSC and C2C12 cells seeded on Various decellularized pericardiums after 2 and 4 days culture.

脱細胞化血管上での内皮細胞、平滑筋細胞の挙動

Behavior of endothelial and smooth muscle cells on decellularized aorta

東京医科歯科大学生体材料工学研究所, 小林真子, 橋本良秀, 木村剛, 岸田晶夫

東京大学大学院バイオエンジニアリング専攻, 寺村裕治

芝浦工業大学 システム理工学部, 小原雅子, 中村奈緒子

1. 研究目的)

循環器系疾患の増加に伴って, 再手術の必要がなく成長性を有する人工弁や人工血管が求められている. 近年, 異種動物組織から細胞成分を除去して得られる細胞外マトリクス(ECM)である脱細胞化組織の開発が進められている. 我々も高静水圧法(HHP法)により調製した脱細胞化組織のin vivoにおける高い組織再構築能を報告してきた^{1, 2)}. 脱細胞化組織を用いた心臓弁や血管については, 同種組織では数量の確保が困難であり, 異種動物組織由来の脱細胞化循環器系組織が必要である. 本研究では, 脱細胞化循環器系組織の更なる実用化のために必要な課題を検証することで, 脱細胞化組織を用いた循環器系デバイスの開発を目指した. そのひとつ目として, 脱細胞化血管の高い機能性の要因を解明するために, 血管内腔表面構造に着目し, 内皮細胞挙動への影響を検討した.

2. 研究成果

2. 1 脱細胞化血管の調製と構造解析

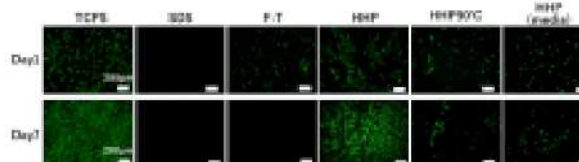
ブタの大動脈を直径15mm, 厚さ1mm程度に成型し, 界面活性剤法(SDS法), 凍結融解法(Freeze thawing; FT法), HHP法の3種類により脱細胞化処理することで種々の脱細胞化血管を作製した. 得られた脱細胞化血管について, 残存DNA定量, 免疫組織染色にて評価を行なった. DNA定量およびH-E染色により, すべての脱細胞化血管において脱細胞化が確認された. 免疫組織染色の結果により, SDS脱細胞化血管では内腔表面形状が崩壊し, 基底膜の主成分であるtype IVコラーゲンが消失していた. 一方で, FT法やHHP法で作製した脱細胞化血管では内腔表面形状や組成が比較的維持されていた.

2. 2 種々の脱細胞化血管上での内皮細胞、平滑筋細胞の挙動

作製した脱細胞化血管上にヒト血管内皮細胞(HUVEC)、ヒト血管平滑筋細胞(HVSMC)を播種した. 培養1日後, 7日後にCalcein染色により細胞の接着性, 増殖性を評価した(Fig.1, 2). HHP脱細胞化血管では良好な初期接着性および高い増殖性を示した. 一方で, FT脱細胞化血管では, 初期の接着性はHHP法と同等であったが, 培養日数の経過に伴い細胞数が減少した. SDS脱細胞化血管では, 細胞接着が確認できなかった. そこで, HHP脱細胞化血管の加工により異なる表面構造を有する加熱処理、内腔を剥離した中膜を調製し、細胞の接着性、増殖性についてさらに検討した. 加熱血管、中膜では、

HUVEC、HVSMCともに培養1日目に接着が確認された. 培養7日後では、HUVECは若干の減少を示し、HVSMCでは増殖を示さなかった. これらの

結果をまとめると、HUVEC、HVSMCともに、HHPでは接着、増殖が示され、加熱血管、中膜では、初期接着は示されるものの増殖は示されなかった. これらの結果は、細胞が血管表面特性を認識したためと考えられ、脱細胞化血管を調製する上では表面構造に注意を払う必要があるといえる.



1) Biomaterials. 2010; 31: 3590-3595.

2) Materials Science and Engineering:C. 2015; 56: 494-500

Fig. 1. Photographs of Calcein-AM stained HUVEC on TCPS and decellularized aortas at 1 and 7 days.

3. 参考文献

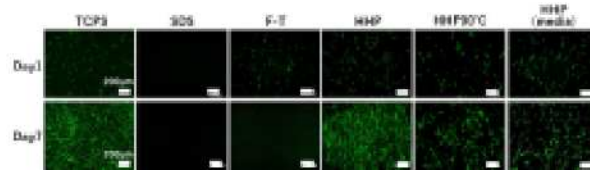


Fig. 2. Photographs of Calcein-AM stained HVSMC on TCPS and decellularized aortas at 1 and 7 days.

深層学習による脱細胞化組織の分類と評価に関する研究

Classification and evaluation of decellularized tissues by deep learning

東京医科歯科大学学生体材料工学研究所, 木村剛, 橋本良秀, 岸田晶夫

芝浦工業大学システム理工学部, 安田英莉, 中村奈緒子

東北工業大学大学院工学研究科, 松田直毅, 鈴木郁郎

1. 研究目的

脱細胞化組織は移植材料や再生医療の足場材料, 創傷治療用材料などとして用いられている. 脱細胞化を組織切片染色像の観察や残存DNA定量で評価することが多い¹⁾. それぞれ一長一短があり, 特に, 染色像の観察では, 染色の手技により差異が生じること, 評価者の主観に委ねられていることが問題である. 本研究では, 深層学習を用いて脱細胞化を客観的に判断する方法を開発すること, 脱細胞化組織の評価結果を可視化することを目的とし, 未処理組織と脱細胞化組織の分類, 脱細胞化の度合いの客観的評価, 評価結果のヒートマップ表示を行った.

2. 研究成果

2. 1 深層学習を用いた脱細胞化組織の分類

ブタ大動脈の未処理組織とHHP脱細胞化組織, SDS脱細胞化組織, ブタ角膜の未処理組織とHHP脱細胞化組織を作製した. 組織切片をHE染色することで染色像を取得し, 学習画像と評価画像として用いた. 本実験では畳み込みネットワークのAIであるAlexnetを使用した. 元のAI(Alexnet)に学習と学習の評価を行い, 学習済みAIを取得した. その後, 学習済みAIで学習染色像とは異なる染色像を評価し, 未処理組織と脱細胞化組織の二分類と三分類を行い, 分類精度であるAccuracyを求めた. Accuracyは, 全体の画像数のうちの正しく分類された画像数の割合として得た. 深層学習を用いた脱細胞化組織の分類について未処理組織と脱細胞化組織の二分類では95%以上の高い精度を示し, 三分類で精度が低下したものの94.05%を示し, 動脈画像で学習したAIによる未処理角膜とHHP脱細胞化組織の分類も94%と高いAccuracyで分類できた.

2. 2 脱細胞化組織の評価結果を可視化

二分類によって精度が確認されたAIを用いて未処理組織, HHP脱細胞化組織, SDS脱細胞化組織の各一枚の染色像を評価させ, ヒートマップ表示した (Fig.1). 脱細胞化の度合いを濃淡で表し, 薄いほど脱細胞化度合いが高い. 未処理組織では全体的に濃い色であり, HE染色像と一致して内腔側の細胞が少ない部分は脱細胞化組織と判別された. HHP脱細胞化組織のヒートマップは全面にわたり薄い色で表されており, 斑なく脱細胞化されていることが示された. SDS脱細胞化組織のヒートマップの大部分は薄い色であるが, 染色像の中膜で未処理組織と判断された部分があった. しかしHE染色像上の該当する部分では細胞がほとんど観察されなかった. これはヒトには判断できない部分をAIが判別しているのではないかと考えられる.

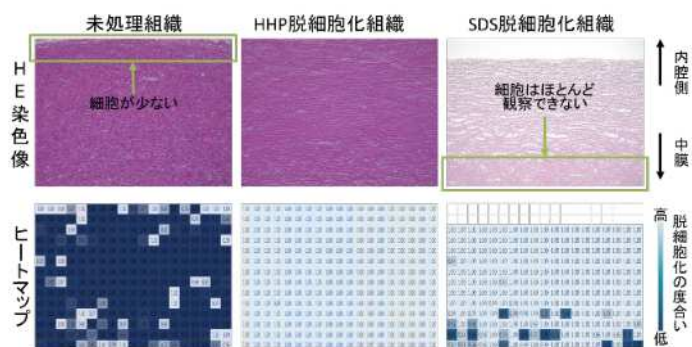


Fig. 1 ヒートマップ表示の結果

3. 参考文献

- 1) 岸田 晶夫, 脱細胞化生体組織の現状と将来展望, Organ Biology, 25(1), pp.27-34, 2018.

機能性高分子ヒドロゲル表面の細胞接着特性評価

Evaluation of Cell Adhesion Characteristics on the Functional Hydrogel

宇都宮大学工学部 基盤工学科, 岸田明泉那, 福島脩平, 奈須野恵理, 加藤紀弘
東京工業大学 科学技術創成研究院 未来産業技術研究所, 柳田保子

1. 研究目的

異方性ヒドロゲルフィラメントのマイクロ構造の設計は、細胞の存在空間を適切に制御する細胞配置技術へ応用される。これまでに同軸型マイクロ流体デバイスに水性二相分離したw/wエマルションをプレゲル溶液として通液するゲルフィラメントの合成法を提案してきた。数百から数千本のゲルフィラメントが同時合成可能となり、架橋剤溶液との接触によりこれらのゲルフィラメントは互いに接着したバンドル構造を形成する。この紡糸には、架橋されるメインポリマーと繊維構造構築のためのサポートポリマーを必要とするが、サポートポリマーの役割の詳細やフィラメント形成における作用機序には未解明な点もある。そこで本研究では赤色発色団で標識したサポートポリマーとしてpolyvinyl alcohol (Red-PVA)を合成し、アルギン酸(Alg)/Red-PVA混合二相系から紡糸し、吸光度測定、高分子会合体の粒径解析、プレゲル溶液の粘性のせん断速度依存性、相分離温度解析、ゲルフィラメントのモルフオロジーなどからサポートポリマーがゲルフィラメント形成に及ぼす作用をstep-by-stepに解析した。さらに、ヒト胎児腎細胞293(HEK293)を用いて、バンドルゲルを足場とする細胞接着試験を実施した。

2. 研究成果

2. 1 標識PVAの合成とAlg/PVA/NaCl二相系を用いるゲルフィラメント合成

Reactive red 120で標識したRed-PVAを合成し、Alg /Red-PVA /NaCl系の相分離におけるRed-PVAの分配、ゲルフィラメントへの残存量を解析しサポートポリマーの挙動を追跡した。NaClの添加によりイオン強度を調節すると水性二相分離を誘導可能である。遠心分離により上相と下相を分取し吸光度解析すると、各相に分配されたPVA量が見積もれる。各相における粘度のせん断速度依存性を測定すると、どちらも擬塑性流体として振る舞いせん断により高分子会合体のコンフォメーション変化が誘導されることが示唆された。w/wエマルションを通液し、Algの架橋剤となるCa²⁺水溶液を同軸型マイクロ流体デバイスのSheath flowに通液すると、無色透明のAlgゲルフィラメントのバンドル構造が観察された (図 1)。Sheath flowとしてPVAと反応性のtitanium(IV) (triethanolaminate)isopropoxideを通液すると赤色のPVAゲルフィラメントのバンドル構造が観察された。

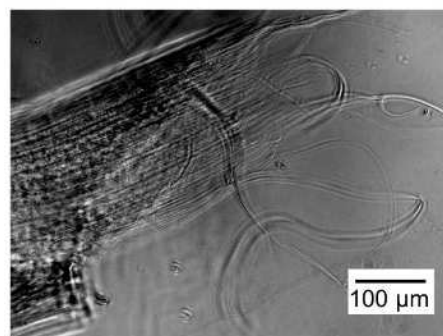


図1 Alg/PVA二相水溶液から紡糸したゲルフィラメントのバンドル構造。

2. 2 ゲルフィラメントの形成機構の解析

架橋剤を変えることでAlgゲルフィラメント、PVAゲルフィラメントが形成したことは、流れ場のせん断によりAlg会合体、PVA会合体が共に流れ方向に伸長変形しフィラメント状ドメインを形成していることを示す。サポートポリマーが形成するフィラメント状ドメインは、架橋剤と接触しゲルを形成する過程で、メインポリマーのフィラメント表面間の架橋を抑制し互いをパーティションするため、合一したシームレスなゲルとなるのを抑止する効果を発現している。

3. 参考文献

- 1) S. Fukushima, Y. Takayama, E. Nasuno, Y. Yanagida, and N. Kato, Macromol. Mater. Eng. 2000586 (2020).
- 2) Y. Takayama, L. Matějka, and N. Kato, Carbohydr. Polym. 234 115880 (2020)

医薬品・生体分析への適用を目指した有機非線形光学結晶の 低温THz分光による評価 2

Evaluation of organic nonlinear optical crystal for pharmaceutical and biological analysis using low temperature THz spectroscopy 2

浜松ホトニクス株式会社, 里園浩, 秋山高一郎
静岡大学, 佐々木哲朗

1. 研究目的

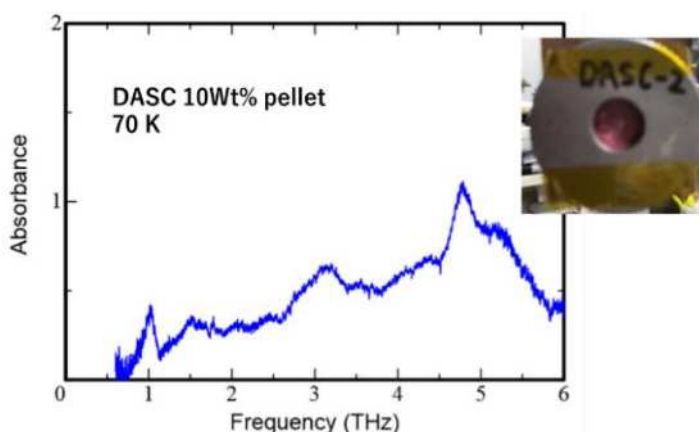
THz波分析は、分子間に働く弱い相互作用を評価可能であると言われており、医薬品・生体分野の新しい分析ツールとして期待されている。THz波技術を医薬品・生体分析へ適用するためには、さらなる広帯域、高出力なTHz波放射源が必要となってくる。有機非線形光学(Organic Non-Linear Optical_ONLO)結晶は、広帯域、高出力なTHz波放射を可能にする物質として広く知られていが、同じ分子構造を持った結晶であっても、結晶それぞれで異なるTHz波スペクトルが観測されるなどの問題を抱えている。個々の結晶間で起こるTHz波スペクトルの差異は、特定の周波数域に限定し発生する。THz帯では、結晶品質の低下によりTHz波吸収特性が変化するが、変化の度合いは周波数により大きく異なる¹⁾。そこで我々は、静岡大学佐々木研所有の高分解能かつ冷却可能なTHz波分光装置³⁾を用いてONLO結晶を測定し、発生したTHz波スペクトルとTHz帯の吸収特性を比較から、結晶品質とTHz波スペクトルの関連性を評価している。

昨年は、作成した結晶をそのまま用いて測定を行ったが、測定条件を満たすサイズの結晶を作成することが困難で、研究を進める上での障害となっていた。本年度は、結晶の粉末をペレット化した試料で同じ評価ができないかを検討した。

2. 研究成果

今回用いたONLO結晶は、4-N,N-dimethylamino-4'-N'-methylstilbazolium 4-chlorobenzenesulfonate(DASC)結晶²⁾である。サンプルは図中右上のようにセットし測定した。図に、ペレット化したDASC結晶粉末のTHz波分光計測結果を示す。今回のDASC結晶粉末試料においても、一般的なDASC結晶³⁾と同様に、約1.0、3.1 THzに吸収ピークが確認され、本評価法でONLO結晶の評価が可能であることを示すことができた。

課題として、発生したTHz波スペクトルに影響を与えるほど吸収ピークは小さくなく、結晶粉末にしたことによる結晶性の低下を反映している可能性も考えられる。今後、粉末にしたことによる影響を評価し、本来の目的である作成法によるTHz吸収特性の違いについて検討したい。



3. 参考文献

- 1) T. Sasaki, T. Sakamoto, M. Otsuka, Anal. Chem. 90 1677-1682(2018).
- 2) T. Taniuchi, S. Ikeda, Y. Mineno, S. Okada, H. Nakanishi, Jpn. J. Appl. Phys. 44, L932-934(2005)
- 3) T. Matsukawa, M. Yoshimura, Y. Takahashi, Y. Takemoto, K. Takeya, I. Kawayama, S. Okada, M. Tonouchi, Y. Kitaoka, Y. Mori, T. Sasaki, Jpn. J. Appl. Phys. 49, 075502(2005)

多層HfN_xゲート絶縁膜を用いたMISFETに関する研究

The investigation of MISFET with multilayer HfN_x gate dielectrics

東京工業大学 工学院 井原爽生, 大見俊一郎

静岡大学 電子工学研究所 小野行徳

1. 研究目的

近年、MOSFETの微細化に伴い、高い誘電率を持つhigh-k材料を用いたEOTの低減が要求されている。これまで我々は、ECRプラズマスパッタ法を用いて、HfN_{1.3}/HfN_{1.1}/Si(100) 積層構造をin-situプロセスにて形成することにより、比誘電率18.4およびEOT 0.55 nmが得られたことを報告している[1-2]。この2層のゲート絶縁膜構造を多層化することによって、各界面における界面分極の効果により絶縁膜全体の誘電率が増加し、EOTの低減が可能であると考えられる。そこで、本研究では、この多層構造をMISFETの絶縁膜として用いることによる、電気特性の検討を行った。

2. 研究成果

2. 1 多層HfN_xゲート絶縁膜を有するMISダイオード

図1に、絶縁膜として、HfN_{1.1}およびHfN_{1.3}を交互に堆積したMISダイオードのC-V特性およびJ-V特性から得られた、比誘電率およびゲートリーク電流特性を示す。各層の膜厚はそれぞれ1.3 nmである。図1より、積層数を増やすにつれて比誘電率が増大し、1層および4層の場合におけるEOTはそれぞれ0.56 nmおよび0.69 nmであり、顕著な変化が見られないことがわかる。これは、界面分極によるものであると考えられる。その一方で、ゲートリーク電流が低減していることもわかる。これは、物理膜厚が増大しているためである。この結果より、絶縁膜を多層構造にすることで、EOTを増大させることなく、ゲートリーク電流を低減できることがわかった[3]。

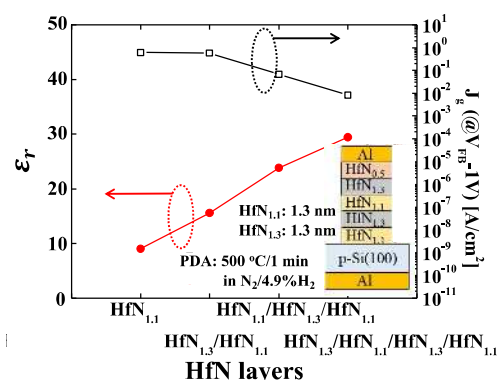


図1 比誘電率(ϵ_r)およびゲートリーク電流(J_g)のHfN_x積層数依存性。

2. 2 多層HfN_xゲート絶縁膜を有するMISFET

図2に、HfN_{1.1}およびHfN_{1.3}を用いた2層および4層積層構造を有するMISFETのI_D-V_G特性を示す。抽出されたサブスレッショルド係数(SS)は、それぞれ、2層の場合71.6 mV/dec.、4層の場合72.5 mV/dec.であり、急峻なS値が得られた。さらに、抽出されたオンオフ比は、2層の場合 2.5×10^5 であるのに対し、4層の場合 7.8×10^6 であり、1桁以上向上している。これは、物理膜厚が厚くなることにより、オフリーク電流が2層の場合と比較して4層の場合に低減していることに起因していると考えられる[4]。

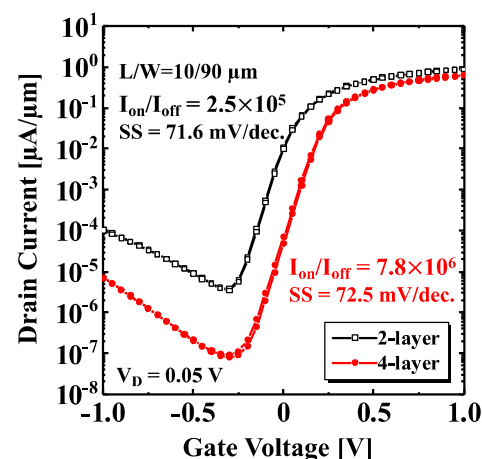


図2 多層HfN_xゲート絶縁膜を有するMISFETのI_D-V_G特性。

3. 参考文献

- [1] N. Atthi and S. Ohmi, IEICE Electron. Exp., **13**, 20160054 (2016).
- [2] S. Ohmi and S. Kudoh, JSVS Sputtering & Plasma Processes, 158th Meeting, **33**, pp. 39- 48 (2018). [in Japanese]
- [3] S. Ohmi and Y. Ding, 77th Device Research Conference Dig., pp. 181-182 (2019).
- [4] A. Ihara *et al.*, IEEE International Symposium on Semiconductor Manufacturing 2020, PO-048 (2020).

生体表面を均一処理するための大気圧面照射型プラズマ装置の開発

Development of atmospheric shower head type plasma source
for uniform treatment of biological surface

東京工業大学 未来産業技術研究所 野口剛, 飯島勇介, 山崎顕一, 末永祐磨, 沖野晃俊
農業・食品産業技術総合研究機構 柳川由紀, 光原一朗

1. 研究目的と経過

大気圧低温プラズマは、プラズマ照射による熱損傷や放電損傷を与えず、様々な活性種を生成できるため、プラスチックや半導体などの材料の表面処理だけではなく、皮膚や植物などの生体の表面処理にも応用されている。プラズマが処理対象に与える様々な効果にはプラズマ中で生成される活性種が寄与しており、その種類や濃度はプラズマ化させるガス種によって変化する。我々のグループでは、様々なガス種で安定したプラズマを生成でき、ガス温度も制御できる大気圧マルチガス温度制御プラズマ装置を開発し、植物細胞に損傷を与えないプラズマ処理を可能にした。そして、ゲノム編集に向けた植物細胞へのタンパク質導入実験を行ってきた。タンパク質導入実験におけるタバコ葉へのプラズマ処理の様子を図1に示す。一枚の葉を切り分けた数cm角のサンプルを図1のようにプラズマ処理し、タンパク質を含む溶液に浸すことで導入を行った。その結果、窒素や二酸化炭素のプラズマでタンパク質導入を確認し、論文等で発表してきた¹⁾。

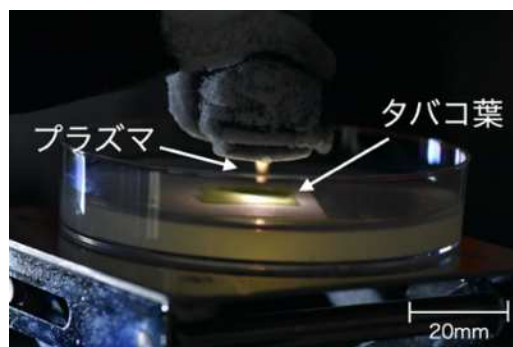


図1 タバコ葉へのプラズマ処理

しかし、従来のジェット型のプラズマ装置では直径数mm程度の処理しかできないため、タンパク質導入される面積が小さく、広い面積の処理には二次元的な走査が必要であった。そこで本研究では、面照射型のプラズマ装置を開発している。

2. 大気圧面照射型プラズマ装置

本研究では、大気圧下で大面積のプラズマ生成が可能な誘電体バリア放電に注目した。誘電体バリア放電では、対向する2枚の電極の片側もしくは両側を誘電体で覆い、電極間にガスを流し、高電圧を印加することにより、大面積で比較的均一なプラズマを発生できる。このバリア放電をベースに開発した面照射型のプラズマ装置の概略を図2に示す。

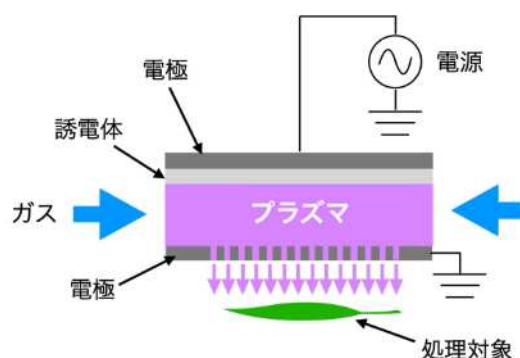


図2 面照射型プラズマ装置の概要

上部の誘電体と下部の電極間にプラズマを生成し、下部の電極に設けた複数の小孔からプラズマを外部にシャワー状に放出する。これにより、広範囲のプラズマ照射が可能となる。また、処理対象に放電が直接触れないため、放電損傷のないプラズマ照射が可能である。今回設計した装置では、照射範囲は直径約40mmとなっている。

発表では、設計した装置の全体構造とガス流の流体解析の結果などについて報告する。

文献

1) Y. Yanagawa, A. Okino *et al.*, *PLoS ONE*, 12, 2, e0171942 (2017).

生体試料への親和性向上に向けた表面プラズモンセンシング基板の プラズマ表面処理

室蘭工業大学大学院 情報電子工学系専攻 阿部 晃成, 加野 裕

室蘭工業大学 情報電子工学系学科 副島 陸斗

東京工業大学 未来産業技術研究所 末永 祐磨, 山崎 顕一, 沖野 晃俊

1. 研究目的

集束表面プラズモンは、金属薄膜が成膜された基板表面の局所領域における集団的電子振動の量子であり、基板表面の局所的な屈折率の高感度測定プローブとして有用であることが知られている。集束表面プラズモンを利用することで、細胞と基板の間隙に形成される接着斑を無染色でイメージングしたり、インフルエンザウイルスとモノクロナール抗体の結合を、蛍光2次抗体を用いずにリアルタイムで検出したりすることができる。この測定に用いる基板は、表面が銀や金などの金属であるため、強い疎水性を示し、主要な生体試料との親和性が低い。本研究では、生体試料への親和性を高めることを目的として、センサー基板表面を大気圧低温プラズマの照射によって改質することを試みた。

2. 研究成果

本研究では、顕微鏡用カバーガラス表面に54nmの膜厚でAgをスパッタリングした基板を作製し、Arガスの大気圧低温プラズマ（印加電圧15kV、周波数8kHz、Arガスの流量10 L/min）を照射した。このとき、プラズマバレットからの距離はおよそ3cm、照射時間は5秒であった。プラズマを照射する前後で、滴下した超純水の水滴の形状を確認すると、図1に示すように広がりを見せ、顕著ではないものの親水化されることを確認した。それぞれの基板の表面プラズモン励起特性を調べるため、波長632.8nmのHe-Neレーザーを用いて、基板の入射角対反射率曲線を測定した。図2に示すように、プラズマ照射前の基板では、入射角（ガラス側からAg薄膜との境界面に入射する角度） 43° 付近に現れた光吸収ディップによって表面プラズモンの励起を確認できた。プラズマ照射後の基板については、同様に光吸収ディップが現れたものの、半値幅は広がり、測定角度域の全域で反射光強度の低下と強度変動の増大が測定された。この結果は、プラズマ照射によって、Ag薄膜表面での光散乱が顕著に増大することを示している。今後は、この原因を解明し、表面プラズモンの励起特性を維持しつつ、基板表面を親水化する手法の確立を目指す。



(a) プラズマ照射前



(b) プラズマ照射後

図1 大気圧低温プラズマ照射による入射角対反射光強度曲線の変化

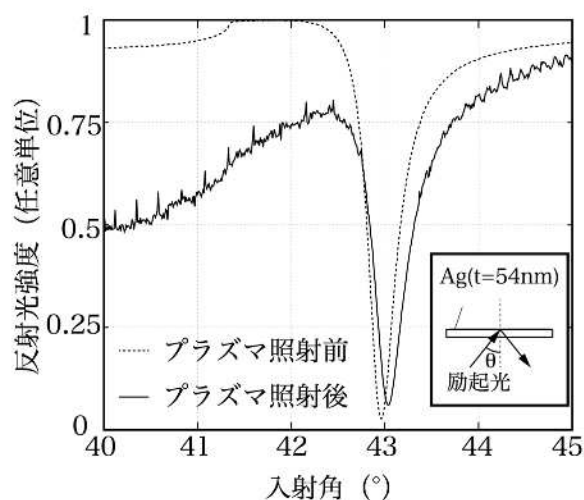


図2 大気圧低温プラズマ照射による入射角対反射光強度曲線の変化

内視鏡用止血デバイスのための小型プラズマジェットの開発と血液凝固実験

Development of miniature plasma jet for endoscopic hemostatic device and blood coagulation experiment

東京工業大学 未来産業技術研究所, 石川雄大, 末永祐磨, 沖野晃俊
国立がん研究センター, 東京理科大学 生命医科学研究所, 高松利寛

1. 研究目的

近年, 室温から100℃程度の大気圧低温プラズマの血液凝固作用が報告され, 低侵襲な止血法として注目されている^[1]。我々のグループでは, 内視鏡下止血術用に直径2.8 mmの小型低温プラズマジェットを金属の3Dプリンタを用いて製作した^[2]。これは, 内視鏡の直径3.2 mmの鉗子口に入れて使用することができる大きさである。しかし, 鉗子口内で他の機能と併用しようと考えた場合, この径のジェットは使用できない。そこで本研究では, 直径1.45 mmの小型プラズマジェットを開発し, ブタの血液を用いてジェットの血液凝固効果を評価した。

2. 研究成果

2. 1 小型プラズマジェットの開発

開発したプラズマジェットは, 図1のように直径1.2 mmのアルミナ製の管の内部に直径0.25 mmの導線を配置し, その管の外側から内部に回り込むように導線を配置したものである。プラズマ生成ガスには実際の医療現場で使われ, 生体への吸収性が良く, 血栓を生じにくい二酸化炭素を使用した。流量1.5 SLPMの二酸化炭素を管内に流しながら, 電極間に50 Hz, 4.0 kV以上の高電圧を印加することで安定にプラズマを生成できることを確認した。

2. 2 ブタの血液に対する *in vitro* 凝固実験

開発したプラズマジェットの血液凝固効果を調べるため, ブタの血液を用いた血液凝固実験を行った。低発塵不織布にピペットを用いて2.0 μ Lの血液を滴下し, 上方3 mm から流量1.5 SLPMの二酸化炭素および, 5.0 kVで生成した二酸化炭素プラズマを照射した。照射後に同様の不織布を上から被せ, シリコンゴムでスタンプして凝固していない血液を転写した。転写された不織布に血液が全く付着しない状態を0, 血液を滴下した直後に転写した状態を5として転写された血液の量を6段階で目視評価することで, 血液凝固効果を評価した。その結果, 図2に示すように, ガスでは血液が完全に凝固するまでに15秒以上かかるのに対し, プラズマを照射した場合は2秒で完全に凝固した。この結果より, 開発したプラズマジェットが高速な血液凝固効果を有する事を確認した。今後は, 生体豚を用いた *in vivo* 止血実験を実施する予定である。

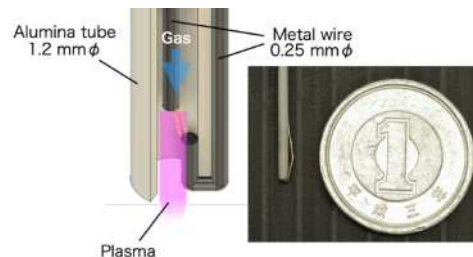


図1 開発したプラズマジェットの先端部

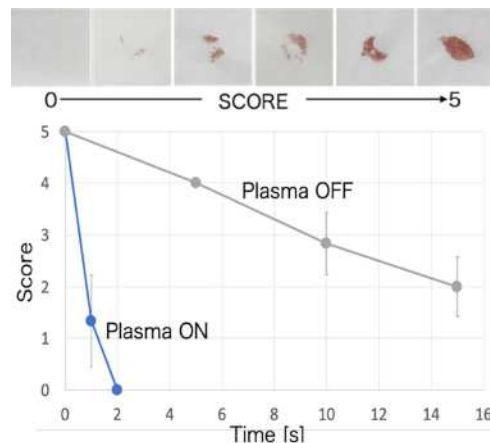


図2 開発したプラズマジェットの血液凝固効果

3. 参考文献

- 1) Y. Nomura, T. Takamatsu, H. Kawano, T. Azuma, A. Okino *et al.*, *J. Surg. Res.*, 219, pp.302-309 (2017).
- 2) M. Kurosawa, T. Takamatsu, H. Kawano, M. Yoshida, A. Okino *et al.*, *J. Surg. Res.*, 234, pp.334-342 (2019).

口腔内マルチイオン計測に向けた全固体イオン選択電極の開発

Study of all-solid-state ion selective electrodes for multi-ion monitoring in the intraoral

東北大学院歯学研究科 真柳弦、鷺尾純平、高橋信博

東京工業大学未来産業技術研究所 大久保信吾、山田哲也、石原昇、柳田保子

1. 研究目的

歯面に付着するバイオフィルム中の細菌が糖代謝し、産生した酸により歯の表面が脱灰されてう蝕が生じる。従って、う蝕の発症過程やその抑制効果を検討するためには唾液や口腔バイオフィルム内のpHやカルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度などを同時かつ連続的に測定することが必要である。現在、イオン濃度を測定する方法として、全固体イオン選択電極 (Solid contacts Ion selective electrode, SC-ISE) の開発が進んでいる¹⁾。本研究は、口腔内微小環境下で連続的に Ca^{2+} 濃度を測定可能なマイクロデバイスの開発を目的とし、複数種のイオンを計測できるSC-ISEセンサデバイスの作製について検討するとともに、口腔内に近い環境での性能評価を行った。

2. 研究成果

2. 1 全固体イオン選択電極 (SC-ISE) の製作

図1(a)に、作製したSC-ISEとその概略図を示す。唾液に含まれる Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} イオンの各々に感応するイオノフォアを含むイオン選択膜 (ISM) を作製し、真空蒸着法、ラミネート加工法とドロップキャスト法を用いてSC-ISEとした。代表的な口腔内環境として、成人唾液を模擬したイオン濃度を含む溶液を作製し、センサの動作範囲、電位安定性、繰り返し特性、感度と夾雑イオンの影響を評価した。全てのSC-ISEは、使用前に1.5時間のコンディショニングを行った。

2. 2 実験結果

図1(b)に、各イオン濃度に対してSC-ISEから得た測定電位を示す。 Ca^{2+} イオンの測定濃度範囲は、成人唾液の Ca^{2+} イオン濃度範囲²⁾を含む1.0–4.0 mMとした。図1(b)より、作製した Ca^{2+} SC-ISEのネルンスト応答 S は24.8 mV/decade の感度を有し、ネルンストの式から求まる理論値 (29.6 mV/decade) と近い値を得た。また、ISM内のイオノフォアを変更し、 Mg^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} イオンを検出するSC-ISEを作製した。これらの電極を用いて複数種のイオン濃度を計測し、各イオンに対する選択性を評価して、夾雑イオンの影響について検討した。また本研究では、イオン-電子交換体として用いる導電性ポリマーをPEDOT(PSS)からPEDOT- C_{12} へ変更することにより、電位測定が安定化することを見出した。

3. 参考文献

- 1) D. R, Felipe Dias et al., Analytical Methods **12**, 1702–1710, (2020)
- 2) M. Urbanowicz et al., ELECTROANALYSIS **29**, 2232–2238, (2017)

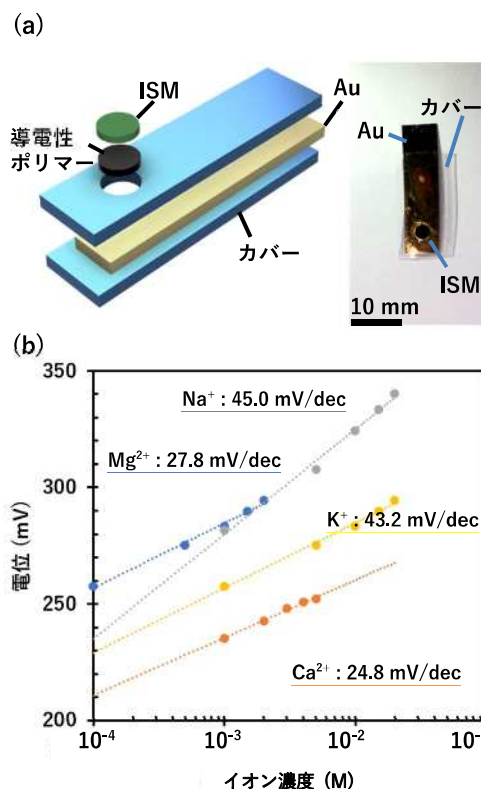


図 1 作製したSC-ISE及びその性能

生命科学応用のための高速温度制御マルチガスプラズマジェットの開発

High-speed temperature controllable multi-gas plasma jet for life science applications

東京工業大学 未来産業技術研究所, 相澤駿輝, 飯島勇介, 末永祐磨, 沖野晃俊

日本薬科大学, 安西和紀 理化学研究所, 柳川由紀

農業・食品産業技術総合研究機構, 光原一朗

1. マルチガス温度制御プラズマジェット

近年, 室温から100℃程度の低温のプラズマを大気圧下で安定に生成することが可能になり, 様々な分野への応用が進んでいる。気圧の調整が不要であり, 照射対象に熱損傷を与えないことから, 接着性強化などの工業応用だけでなく, 生命科学分野等への応用も期待されている。我々の研究室では, 放電電力とは独立にプラズマのガス温度を精密制御できる温度制御プラズマ装置を開発してきた。図1に, 従来のマルチガス温度制御プラズマジェットの構造を示す。温度を制御した温度制御流体を金属製のプラズマジェット筐体に流し, 筐体内での熱交換でプラズマ生成用ガスの温度を制御し, 結果的にプラズマの温度を制御する。開発した装置では, プラズマのガス温度を15℃から91℃まで制御することに成功している。また, この装置を用いて植物細胞へのタンパク質の導入を実現した¹⁾。しかし, プラズマの温度が安定するまでの時間が長く, プラズマのガス温度の精密制御が容易ではないという問題があった。そこで本研究では, プラズマの高速な温度制御手法について検討を行った。

2. 温度制御機構の改良

まず, 従来の温度制御方式について3 L/minの20℃の乾燥空気を10℃上下させるために要する時間を調べた。ガス温度は, プラズマガス出口から1 mmの位置に熱電対を固定して測定した。温度制御流体は水道水またはエタノールを用い, チラー(TOKYO RIKAKIKAI, MCB-1210B)によって温度を制御した。ガス温度を上昇させる場合, 20℃から30℃に上昇させるまでに9.3分を要した。一方, ガス温度を下降させる場合では, 20℃から10℃に降下させるには19分を要した。これは, チラーで温度を制御する4 Lの温度制御流体の熱容量が大きく, 所望の温度に変化させるまでに長時間を要していた事が主な要因である。

本研究では, チラーは低温に制御してガスと装置を冷却しておき, ガスのみを所望の温度までヒーターで加熱する温度制御機構を組み込んだ新しいプラズマ装置を製作した。その温度制御機構を図2に示す。温度制御流体はチラーの最低温度まで冷却しておき, プラズマ装置に導入する直前のプラズマ生成用ガスをヒーターで加熱する。熱容量の大きい温度制御流体の温度を変化させず, プラズマ生成用ガスのみを直接加熱するため, 温度制御速度の向上が期待できる。さらに, プラズマ生成直前のガス温度を常に測定し, ヒーターをフィードバック制御することで温度制御の安定性を図る事ができるため, 例えば温度変化に敏感な植物の表面処理精度の向上が見込まれる。発表では, 新しい温度制御方式における, 温度追従性と温度制御の精度などについて報告する。

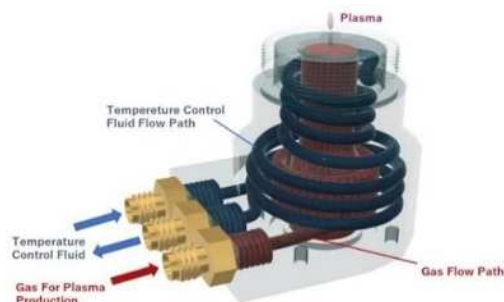


図 2 マルチガス温度制御プラズマジェット

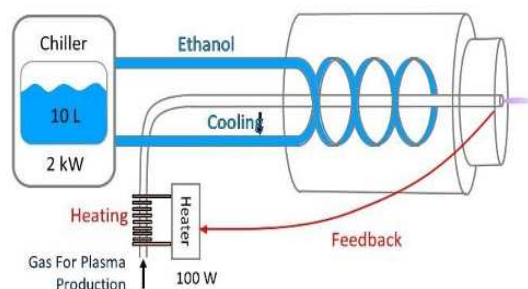


図 1 高速な温度制御が可能なマルチガスプラズマジェット

3. 参考文献

- 1) Y. Yanagawa, H. Kawano, T. Kobayashi, H. Miyahara, A. Okino, I. Mitsuhashi, *PLoS ONE*, 12, 2 (2017).

超音波を用いた骨吸収抑制薬関連顎骨壊死治療法

Impact of ultrasound therapy on medication related osteonecrosis of the jaw

東北大学大学院歯学研究科 頭蓋顔面先天異常学分野, 西村壽晃, 里見和紀
東京工業大学 未来産業技術研究所, 田原麻梨江, 中村健太郎

1. 研究目的

ビスホスホネート、デノスマブなど骨吸収抑制剤投与患者において観血的歯科治療を行った場合、顎骨壊死を発症することがある。骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(MRONJ)が報告されて以来、20年近くが経過しているが、その予防法・治療法は確立されていない。MRONJ発症後の初期段階では抗菌薬、鎮痛薬による治療、進行期では腐骨除去、顎骨切除が必要となり長期化、重篤化する場合もある。MRONJ患者は基礎疾患を持つ高齢者も多く、現在の治療では多剤耐性菌、薬の副作用などの問題点もあり、薬剤の使用を最小限とする新たな治療選択肢、治療方法の確立が望まれている。一方、超音波には骨治癒促進、バイオフィーム破壊効果などが知られており、MRONJの新たな治療選択肢の可能性が考えられる。しかし従来から使用されている骨折治療器では口腔外からの照射となり十分な効果が得られるかは不明である。また治療法の確立に際し適切な周波数、出力、照射時間の決定、および口腔内という様々な組織が存在する狭い領域で3次元的に的確な照射位置を決定する方法などの条件検討が重要となる。

本研究は、MRONJマウスモデルを使用して超音波のMRONJ予防・治療効果を検討し、将来的なヒトへの臨床応用の為の基礎データの収集を行い、超音波発生装置の作製・開発を行うことが目的である。

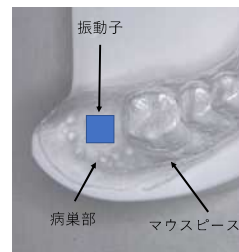
2. 研究成果

2. 1 超音波によるMRONJ予防効果

マウス用に作製した振動子(frequency: 3 MHz, pulse width: 200 μ s, PRF: 1 kHz, effective active area: 8 mm², I_{spta} : 363 mW/cm²)を使用して、超音波(20min/day 2weeks)によるMRONJ予防効果を検討した。MRONJ群に比較し超音波照射群では有意に治癒率が高かった。また、歯肉組織中のサイトカイン量を検討したところ、MRONJ群はKeratinocyte Growth Factor (KGF) 産生量が有意に低下し粘膜治癒が遅延していた。また、超音波照射群ではKGF産生量がコントロールレベルまで回復し粘膜の良好な治癒が認められた。一方、骨芽細胞の分化抑制機能を持つことが知られているSema4Dの産生量がMRONJ群では、コントロール群に比べ有意に上昇しているが、超音波照射によりコントロールレベルまで回復していた。

2. 2 ヒト用マウスピース型治療器の試作

患者が病巣部に確実に超音波を照射するために、マウスピースに振動子を埋め込んだ治療器の試作を行った。今後は、病巣部周囲への超音波の伝播シミュレーションを行い、病巣部および周囲の組織への作用・副作用の可能性を検討する予定である。



3. 参考文献

- 1) H Mawarid et al. JDR 1339-1345(2011)
- 2) A Movila, H Mawardi, K Nishimura et al. BBRC 42-47(2016)
- 3) M Tabaru, K Fujii, K Nakamura, M Ishikawa, K Nishimura USE (2019)
- 4) K Satomi, K Nishimura, M Tabaru, K Nakamura, et al. IOC(2020)

無損失フィードバックを用いた増幅器の設計理論

Theoretical study of design of low-noise amplifier with lossless feedback

広島大学 先端物質科学研究科 天川修平, 小野孝祐
東京工業大学 科学技術創成研究院 未来産業技術研究所 伊藤浩之

1. 研究目的

It is known that designing a low-noise amplifier (LNA) for its minimum noise figure (NF) is not the best if the design goal is the lowest NF of the entire receiver (RX) circuit for biomedical applications. A better LNA performance metric is the noise measure (NM). The NM of a two-port is given by $M = (F - 1)(1 - G_a)^{-1}$, where F is the NF and G_a the available gain¹⁾. However, if feedback is allowed, the minimum NM can be realized with different combinations of NF and available gain, depending on which the RX NF changes. We theoretically studied the low-noise performance limit of an RX when lossless feedback is applied to its LNA²⁾.

2. 研究成果

2. 1 Minimum-noise-measure-based feedback LNA design

The minimum possible value of the NM is a so-called “general noise invariant”, in the sense that the value does not change by lossless feedback³⁾. If an RX is represented by two cascaded two-ports, its overall NF is given by

$$F_{12} = 1 + (1 - EG)(F_2 - 1), \quad (1)$$

where $EG = (1 - M_1(F_2 - 1)^{-1})(1 - G_{a1})^{-1}$, M_1 and G_{a1} are NM and available gain of the first two-port (LNA), respectively, and F_2 is the NF of the second two-port (rest of the RX). M_1 should be minimized¹⁾. But even when that has been done, there still is a degree of freedom (i.e., combination of values of F_1 and G_{a1}) the designer can play with. Provided F_2 can be assumed fixed, to make F_{12} lower, EG must be made as large as possible. To that end, G_{a1} must be maximized. We developed a way to find the maximum value of G_{a1} and required circuit element values of a feedback network²⁾.

2. 2 Stationary value of RX NF

It turned out that the value of F_{12} found by the method mentioned in the previous section is actually not the absolute minimum value. However, the latter is very close to the former, and the design method of the previous section works well for most practical purposes²⁾.

2. 3 Conclusion

We studied how the noise performance limit of an RX is dictated by its LNA. The NM works much better as an LNA performance metric than the noise figure (NF). The invariance of the minimum NM by lossless feedback can be exploited to design feedback network for better RX noise performance.

3. 参考文献

- 1) H. A. Haus and R. B. Adler, *Circuit Theory of Linear Noisy Networks*, MIT Press, 1959.
- 2) K. Ono and S. Amakawa, “Theoretical study of optimal feedback LNA design,” *International Symposium on Radio-Frequency Integration Technology (RFIT)*, pp. 201–203, Sep. 2020.
- 3) J. L. Dietrich, “Unified theory of linear noisy two-ports,” *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.*, vol. 61, no. 11, pp. 3986–3997, Nov. 2013.

EMS 用太陽電池 SPICE モデリングの温度因子の検討

Investigation of Temperature Factors in SPICE Modeling of Solar Cells for EMS

富山高等専門学校 電子情報工学科 小熊 博, 伊藤 美彩
東京工業大学 未来産業技術研究所 石原 昇

1. 研究目的

第 5 世代携帯電話の応用の一つとして医療用ロボットによる遠隔手術を始めとする高信頼に動作する制御機器への適用が検討されている。医療用制御機器は、人を対象とするため高信頼に動作しかつ手術中の故障は絶対に許されない。本研究では、医療用制御機器を想定した自然エネルギーを確保するための EMS (Energy Management System) の太陽電池の温度因子に注目し、温度に関するパラメータを考慮した場合の影響について評価した SPICE モデル[1]の検討を行う。

2 研究成果

外気温が高く日照時間が長い夏季を対象として、温度に関するパラメータを設定した発電量シミュレーションを行う。太陽電池モデルに入力する日射量には、2016 年 7 月 1 日の 1 時間ごとのデータを設定する。温度には、SPICE のデフォルト値である 27℃, 1 時間毎の外気温, 太陽電池モジュールの表面温度の 3 パターンを設定する。外気温には富山地方気象台で測定されたデータを使用し、太陽電池モジュールの表面温度 SAT (Sol-Air Temperature)は式(1)を用いて算出する。

$$SAT = t_A + \frac{a \times I}{a_0} \dots (1)$$

t_A は外気温, a は日射吸収率, I は日射量, a_0 は熱伝達率である。日射吸収率は 0.8 とし、熱伝達率はユルグスの式[2]より時間ごとに算出した。図 1 に温度を 27℃, 外気温, 太陽電池の表面温度に設定した場合のシミュレーション結果を示す。精度評価には、実測発電量に対するシミュレーション結果の誤差比率を表す誤差率を用いる。外気温の結果はデフォルト値の結果とほぼ変化がなく、モジュール表面温度は温度変動の激しさから結果に与える影響が非常に大きいため、デフォルト値である 27℃の設定が適当であることが分かった

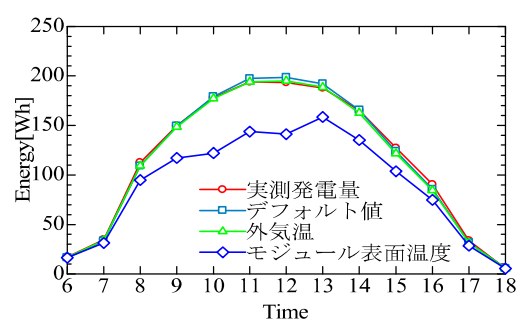


図 1 実測と温度によるシミュレーション結

3. 参考文献

- [1] N.Ishihara et al, "Energy Management System Modeling and Simulation Techniques with SPICE," ICEE 2016, 2016.
- [2] 田中 他, "太陽電池一体型外装材の開発" 田中技術研究報告会, No.71, 2015.

ポスター発表

セッション 4

構造ベース創薬に基づくCOVID-19治療薬候補化合物の探索研究

Development of COVID-19 drug candidates using structure-based drug design

分子機能研究所, 辻一徳
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 影近弘之

1. 研究目的

新型コロナウイルス（重症急性呼吸器症候群-2[SARS-CoV-2]）はCOVID-19の病原ウイルスとして同定された。SARS-CoV-2はその強力な飛沫、接触、あるいは空気感染力により、世界中に蔓延し、パンデミックを引き起こした。各国で治療薬開発とワクチン開発は熾烈な競争下にあり、国内ではエボラ出血熱治療薬のレムデシビルと抗炎症薬のデキサメタゾンが特例的に承認されているものの、より効果的な治療薬の承認には至っていないのが現状である。演者の辻はドラッグリポジショニングの観点から、承認医薬品から開発段階の医薬品を含む生物活性化合物データベースChEMBL（約200万化合物）のインシリコスクリーニングに取り組み、世界初の大規模仮想スクリーニングによるSARS-CoV-2薬の医薬品候補化合物をリスト化した論文発表を行った¹。発表した医薬品候補化合物は多岐の疾患に対する治療薬であり、例えば、抗菌剤、抗生物質、抗糖尿病薬、抗エストロゲン薬、抗感染症薬、抗炎症薬（NSAIDs）、抗腫瘍薬、心血管疾患薬、胃腸薬、抗エイズ薬、抗精神薬などが含まれていた。今回、核内受容体リガンドにフォーカスしたライブラリーを用いて、SARS-CoV-2メインプロテアーゼ（M^{pro}）を標的としたバーチャルスクリーニングにより、有望化合物もしくは有望骨格化合物を見出す。目的化合物にはSARS-CoV-2構成タンパク質阻害によるウイルス複製増殖抑制効果による感染経路遮断効果ならびに核内受容体を介した遺伝子転写レベルでの炎症や免疫機能改善によるサイトカインストーム抑制効果によるCOVID-19治療効果を期待する。

2. 研究成果

先行研究の大規模仮想スクリーニングの結果を踏まえ、フォーカスライブラリーとして27種類の核内受容体のリガンドライブラリー（7,390化合物）を対象としてM^{pro}を標的とした高精度なドッキングシミュレーションによるバーチャルスクリーニングを実施、クラスタ解析を行った。その結果、11種類の骨格からなる88化合物のヒット化合物を得た。得られたヒット化合物は、主に、ER、GR、LXR、PPARリガンドであった。これら特定の核内受容体リガンドのみがヒットとして得られてきた理由としては、触媒活性部位にフィットできる十分な分子サイズと自由度が重要と考えられた。

得られた11種類の骨格化合物のドッキングモードを解析した結果、骨格化合物毎に共通のドッキングモードを採用することが分かった。そこで、各骨格化合物の代表的なヒット化合物について、フラグメント分子軌道法による電子相関MP2/6-31Gレベルでの相互作用解析を実施した。結果、Catalytic DyadのCys145とHis41だけでなく、触媒活性部位に複数存在する別のHis残基との静電相互作用が結合親和性に寄与していることが分かった。

3. 参考文献

1) M. Tsuji, FEBS Open Bio 10, 995-1004 (2020)

発表番号

大気圧プラズマの照射によるマグネシウム合金の溶出特性の制御 -第2報

Elution Characteristics of Magnesium Alloys after Irradiation of Atmospheric Plasma -the Second Report

明星大学大学院理工学研究科 上本道久

東京工業大学未来産業技術研究所 末永祐磨, 大澤泰樹, 沖野晃俊

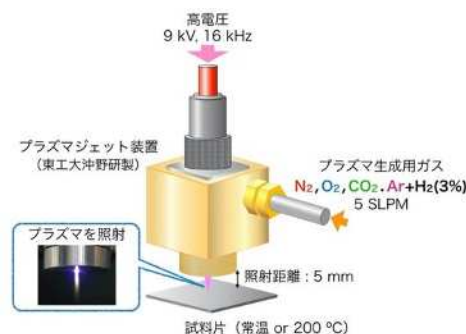
1. 研究目的

金属材料を用いた医療用インプラントには軽量で強度のあるステンレス製や、更に耐アレルギー性の高いチタン合金製などがあるが、一時埋込型では治癒後に除去手術（抜釘術）を受ける必要があり患者の負担は大きい。留置型では表面が生体組織に置き換わっていくことが望ましいもののインプラントによる異物反応が回避できない。そこでマグネシウム合金の低い耐食性を逆に利用して‘生体吸収性’材料としてのインプラント開発が行われているが、著しい腐食を抑制することが容易ではないことが判明している。本研究では、新たな表面処理法として大気圧下で照射できるプラズマを用いて、汎用マグネシウム合金の表面改質による溶出特性への影響を調べた¹⁾。第2報として合金種による違いを評価したので報告する。

2. 研究成果

2. 1 プラズマ処理実験

図1にプラズマ照射実験の概要を示す。照射条件の詳細は既報¹⁾の通りである。常温および200℃に加熱した試料（Mg合金薄板材、20 mm x 50 mm、両面を#2000耐水研磨紙で研磨）に、5 mm上方より各種ガスのプラズマを照射した。試料片全体を処理するため、試料片を動かして側面を含む6面を合計2分間プラズマ照射した。



2. 2 溶出試験

照射後の試料を 37℃で疑似体液(0.9 % NaCl 水溶液)に 60 分 浸漬して溶出させた。溶出液中のマグネシウム、アルミニウム、亜鉛を ICP 発光分析装置で定量した。

2. 3 溶出特性の評価

マグネシウム合金は成分と用途の異なる次の3種類を使用した。AZ31 合金（Al を 3 %、Zn を 1%含む Mg 合金）、AZ61 合金（Al 6 %, Zn 1%）、および AZ91 合金（Al 9 %, Zn 1%）である。各合金の未照射試料に対する溶出割合(%)を表に示す。未処理の時は AZ31>AZ61>AZ91 の順であった溶出量が、照射後は AZ61 が最も低い溶出割合を示す結果となった。

	N ₂		O ₂		CO ₂		Ar+H ₂		未処理
	加熱処理		加熱処理		加熱処理		加熱処理		Mg 溶出量*
AZ31	-	-	74	77	62	56	59	60	0.22 mg
AZ61	32	38	35	38	32	36	32	31	0.16 mg
AZ91	-	83	86	166	56	69	69	76	0.07 mg

*未照射試料の溶出量(100 cm³ 当たり)

3. 参考文献

(1) 上本、沖野他：令和1年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会要旨集（2019）。

TiNi形状記憶合金におけるマルテンサイト変態初期の 応力緩和挙動の解析

Stress relaxation of TiNi shape memory alloy in initial stage of martensitic transformation in TiNi shape memory alloy

神戸大学工学研究科機械工学専攻, 寺本武司, 永平和也, 田中克志
東京工業大学未来産業技術研究所, 田原正樹, 細田秀樹

1. 研究目的

手術用ロボットは国、地域間の医療格差を是正する手段として期待され、患者への負荷軽減のためにはより小型かつ高性能なアクチュエータの開発が必要とされている。形状記憶合金は材料そのものがアクチュエータとして機能し、単位体積あたりに発生する力が大きいため既存の複雑な駆動系を材料で代替する小型・ハイパワーなアクチュエータとしての応用が期待される。しかし本材料は繰り返し動作させると材料内部に転位が蓄積し、形状回復能力に劣化が生じ、動作に支障をきたすことが知られている。転位は形状記憶合金の駆動時に内部組織であるマルテンサイト相が形成される過程において発生する応力集中により発生するため、マルテンサイト変態時の応力緩和挙動を理解することは、駆動時の転位抑制の観点から重要である。本研究ではTiNi合金のマルテンサイト変態において変態初期の応力緩和挙動をマイクロメカニクス[1]により解析した。

2. 研究成果

2. 1 解析方法

マルテンサイト組織はバリエーションと呼ばれる板状の結晶により構成されており、変態初期にはバリエーションのペアに限られた方位関係をもって形成されることが報告されており、変態初期には強い組織選択メカニズムの存在が示唆されている。このバリエーションペアは母相から最初に形成されたバリエーションが発生する応力場をもう一つのバリエーションが



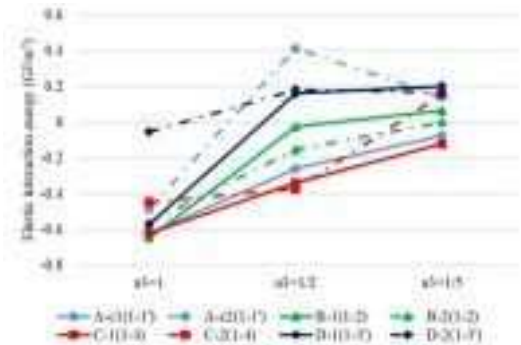
図1 バリ

アントペアの形成過程

形成されることで緩和することで発生していると考えられる。(図1)したがって、最も効率的に応力場を緩和するバリエーションとその配置を弾性相互作用エネルギーにより評価することでマルテンサイト変態初期の組織緩和挙動を評価することが可能である。マルテンサイト変態初期のバリエーションの形状を実験的に観察することは技術的に困難であるため異なるアスペクト比をもつ複数の扁平楕円体形状と仮定して解析を実施した。

2. 2 解析結果

数学的に存在し得るすべてのバリエーションペアの配置に対して、楕円体の軸比が変化した際の弾性相互作用エネルギーの変化を図2に示す。横軸の a_3 は扁平楕円体の短軸長さを示し、それ以外軸の長さは1である。弾性相互作用エネルギーが負であるほどその配置でバリエーションペアが形成された際に効率的に応力場を緩和することが可能であることを示す。いずれの a_3 においてもC-1ペアは弾性相互作用エネルギーが比較的小さく、効率的に応力場を緩和することが示されている。C-1ペアは実験的に観察される組織選択メカニズムが妥当であることを支持している。



3. 参考文献

図2 バリアン トペアの弾性相互作用 エネルギー

- 1) J.D. Eshelby, Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci. 241 (1957) 376–396.

プラズマによる紙幣付着細菌の殺菌およびウイルス不活化

Inactivation of viruses and sterilization of bacteria attached to banknotes
by plasma treatment

東京工業大学 未来産業技術研究所 大澤泰樹, 末永祐磨, 沖野晃俊
東京医療保健大学 岩澤篤郎, 松村有里子
ローレルバンクマシン株式会社 中西秀行, 小澤茂樹

1. 研究目的

紙幣は不特定多数の人々が触れるため、様々な細菌やウイルスが付着している。微生物の伝播を防ぐためには、殺菌やウイルス不活化を行う必要がある。現在、機器の殺菌やウイルス不活化には、化学薬品や熱、紫外線を用いる手法が広く使用されている。しかし、紙幣の材質は紙であるため、これらの処理は適さない。また、銀行などで紙幣を保存する際には一度に大量に取り扱うため、高速に殺菌およびウイルス不活化処理を行うことが求められる。

我々のグループでは、大気圧低温プラズマを利用した殺菌処理を研究しており、プラズマによって生成された活性種が殺菌効果に寄与していることなどを明らかにしてきたが、従来のジェット型の装置ではピンポイントしか処理できないため、紙幣の処理には適さないという問題があった。そこで本研究では、広い面積のプラズマを生成できる、誘電体バリア放電 (Dielectric Barrier Discharge: DBD) を利用する事とし、DBD を用いた紙幣装置を製作して模擬紙幣に付着した細菌の殺菌およびウイルスの不活化の実験を行った。

2. 研究結果

試作した紙幣の DBD 処理装置の概略を図 1 に示す。ガス種は Air, N₂, O₂, CO₂ を用い、電極に 18.6 kV, 50 Hz の電圧を印加して、2 mm の処理空間にプラズマを生成した。模擬紙幣を図のように配置し、殺菌およびウイルス不活化の実験を行なった。

1 万円札と同様の大きさの模擬紙幣を 1/8 サイズに切断した紙片を 10⁴⁻⁵ CFU/mL に調整した黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* ATCC25923) の菌液に浸漬後、乾燥させた。その後、図 1 の装置を用いて各ガス種で生成したプラズマで処理を行なった。処理後に紙片を寒天培地に 10 秒間貼り付け、紙片を剥離した寒天培地を 36℃ で 24 時間培養し、コロニーカウント法で生菌数を求めた。ウイルスには、ノンエンベロープウイルスであるコクサッキーウイルス A 群 6 型 (CA-6) を用いて実験を行なった。プラズマ処理後に回収液を用いてウイルス液を回収し、段階希釈を行い、96 ウェルプレートに播種させた細胞に 10 μL ずつ滴下し、37℃ の 5% CO₂ インキュベータで 4~6 日間培養して細胞変性効果から TCID₅₀ を算出した。

S. aureus の処理結果を図 2 に示す。O₂, CO₂ で生成した DBD でのプラズマ処理では、顕著な殺菌効果は確認できなかった。一方、Air では 3 分間の処理で生菌数が 1 桁減少し、N₂ では 2 分間で生菌数が 2 桁以上減少した。

CA-6 は 2 分間の処理で約 90% の不活化が確認された。詳しくは発表の際に報告する。

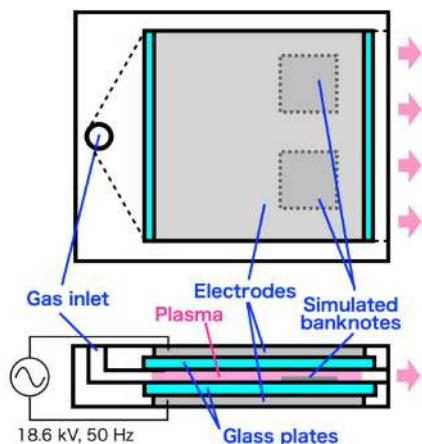


図 1 試作した DBD 処理装置

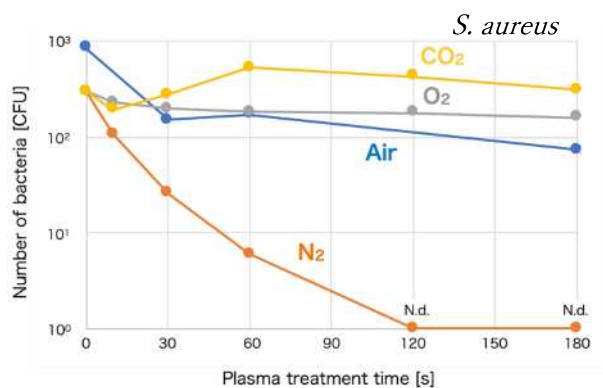


図 2 紙幣に付着した *S. aureus* の殺菌結果

液胞輸送経路の膜交通因子のトランスゴルジ網への局在化

Localization of membrane trafficking components to the *trans*-Golgi network for vacuolar-sorting pathway

島根大学生物資源科学部生命科学科, 西村浩二

静岡大学電子工学研究所, 栗井光一郎

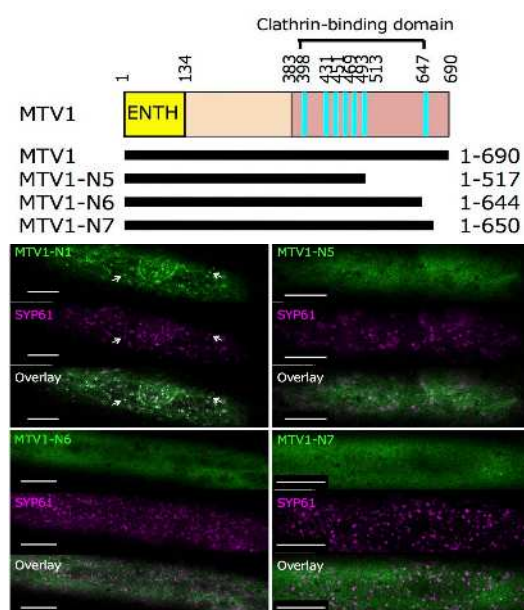
1. 研究目的

植物の液胞タンパク質は、小胞体で合成された後に、COPII、クラスリン被覆小胞（CCV）などの膜輸送小胞によりトランスゴルジ網（*trans*-Golgi network, TGN）などのエンドソームを経由し、液胞まで輸送される。哺乳動物のEpsin N-terminal homology（ENTH）タンパク質は、そのENTHドメインが特定のホスファチジルイノシトールリン酸（PIP）と結合することで、膜上の小胞形成部位に局在し、被覆小胞タンパク質が細胞質から膜へと動員されて膜輸送小胞が形成される。この過程で、輸送されるべきタンパク質（積荷タンパク質）は膜小胞に詰め込まれ、目的の細胞内区画へと輸送される。植物のENTHタンパク質は、液胞タンパク質の輸送を担うCCVの被覆タンパク質を細胞質から小胞形成部位へ動員するのに重要な役割を果たすことが報告されている。*Arabidopsis* MODIFIED TRANSPORT TO THE VACUOLE1（MTV1）はTGNでCCVと共局在し、12Sグロブリンのような液胞タンパク質を液胞へ輸送させるが¹⁾、MTV1がTGN上のCCV出芽位に動員される分子機構は明らかではない。そこで本研究では、MTV1のTGNへの局在化の分子機構を明らかにすることを研究目的とした。

2. 研究成果

MTV1は、N末端側のENTHドメイン（MTV1-ENTH）がTGN膜上にあるPIPとの結合を介して、CCV形成に関与することが想定されている。しかしこれまでの我々の研究からMTV1-ENTHだけではMTV1はTGNに局在できないことがわかってきた。そこでTGNの局在化に必要なMTV1の領域を調べた。

MTV1のC末端欠損体の細胞内局在解析



MTV1はENTHドメイン以外の領域でCCVの被覆タンパク質であるクラスリン分子と相互作用する。この領域にはクラスリンとの相互作用に関わるモチーフを7個含むクラスリン結合ドメインが存在するので、C末端側領域を欠損した変異体に対し、N末端側の6個のモチーフを順次付与したMTV1-N1からN5を作成し、その細胞内局在を解析した結果、いずれのC末端欠損体もTGNに局在しないことを昨年報告した。今年度はさらに7番目のモチーフ前後の領域を含む欠損体N6,N7を解析した結果、いずれもTGNに局在しなかった。従って、MTV1がTGNに局在するには全長の領域からなる立体構造を必要とすることが強く示唆された。ENTHドメインを除く領域はMTV1の積荷タンパク質（液胞タンパク質受容体）との結合が示唆されており、MTV1のTGN局在にはPIPに加え、積荷タンパク質も必要とされることが示唆された。今後は、MTV1と積荷タンパク質の相互作用を含めた詳細な解析を行う必要がある。

3. 参考文献

- 1) M. Sauer, M. O. Delgadillo, J. Zouhar, et. al. Plant Cell 25(6) 2217-2235 (2013)

TiO_{2-x}熱電材料の単結晶化による高性能バルク熱電材料の作製

Fablication of high efficiency bulk thermoelectric materials of TiO_{2-x} by growthing mono-crystals

神戸大学 工学研究科, 田中克志, 寺本武司

東京工業大学 未来産業技術研究所, 田原正樹, 細田秀樹

1. 研究目的

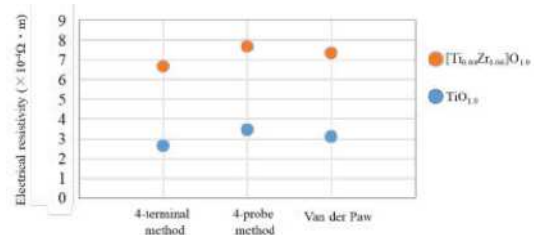
熱電材料は振動, 騒音や有害物質などを発生させずに発電することができ, 小型で軽量であり, メンテナンスフリーであるといった多くの長所がある. しかしながら, 現在実用化されている多くの熱電材料の構成元素にはBi, Te, Pbといった埋蔵量が少なく, 毒性を持つ元素が用いられており, 人体や環境に悪影響を及ぼす可能性がある. チタン酸化物TiO_{2-x}は人体に対する毒性がなく身につける熱電発電材料, または電気伝導体として期待される材料である.

本研究ではZrを添加した試料のホール測定を行い, 電気抵抗率の要素であるキャリア密度, キャリア移動度を測定し, Zrを添加に伴う電気抵抗率の上昇原因を調査する. また, TiO_{1.75}で起こる低温での電荷整列⁽¹⁾をZrが阻害することで, 電気抵抗率が上昇を抑える効果があると期待される. そこで, TiO_{1.75}にZrを添加した試料を作製しその電気特性の温度変化を明らかにする.

2. 研究成果

2. 1 TiO_{1.9}の電気特性におよぼすZr添加の効果

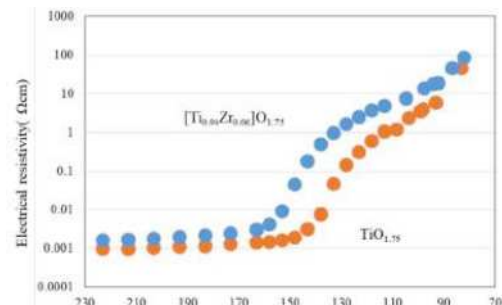
作製したTiO_{1.9}とZrを6mol%添加した試料の電気抵抗を3種類の測定方法を用いて測定した結果を示す. Zr添加により電気抵抗は2倍以上の値となり, 熱電材料としては望ましくない結果となった. この変化の原因を明らかにするため, ホール測定を行なった結果, Zr添加によりキャリア密度は上昇する一方, 移動度が大幅に低下することで電気



抵抗が増加していることが明らかとなった. TiO_{2-x}において, キャリア密度は酸素欠損量で制御できることは知られているが, 酸素欠損量が同じでも添加元素によってキャリア密度が変化することが明らかとなった. この変化の原因は明らかではないが, X線回折測定によって格子定数が増加していることが明らかとなっている. したがって, このキャリア密度の増加は格子定数の増加によるバンド構造の変化によって引き起こされていると考えられる.

2. 2 TiO_{1.75}の電気特性におよぼすZr添加の効果

作製したTiO_{1.75}とZrを6mol%添加した試料の電気抵抗の温度変化を示す. 温度の低下によりいずれの試料の電気抵抗も室温の値の10万倍程度まで大きくなる. Zrは4価の元素であり, 結晶内にランダムに固溶していることがこれまでの研究で明らかになっている. そのため, TiO_{1.75}の電荷整列を妨げるのではないかと期待したが, 120Kあたりの中間相と呼ばれる領域への遷移温度はZr添加により高温側にずれて



いる. これはZrが起点となって短距離の電荷の整列が促進されていると考えると説明することができるが, 詳細を明らかにするためにはさらに研究を進める必要がある.

3. 参考文献

1) M. Taguchi et al. Phys. Rev. Lett. **104**, 106401 (2010).

流通医薬品の品質確保に向けたテラヘルツ分光法を用いた医薬品の品質評価手法の開発

Development of quality evaluation approach for pharmaceuticals on the market using terahertz spectroscopy

国立医薬品食品衛生研究所, 坂本知昭, 知久馬敏幸
静岡大学, 佐々木哲朗

1. 研究目的

新規分析手法を医薬品の公定試験法として導入するために標準化研究は不可欠である。現在、公定試験法としての活用を目指して標準化を進めているテラヘルツ分光法は、主としてフォノン振動を反映するスペクトルを得ることができ、局所振動を得る中・近赤外スペクトル及びラマン分光法と異なり1本の吸収線から化合物の同定が可能である。しかし、一方で医薬品品質評価において設定が要求される化合物同定のための規格試験（確認試験）では、スペクトルとの化学構造の一致性が要求されることが多く、結晶形や計測条件でスペクトルの相似性が変化することがあるテラヘルツスペクトルにおいては、規格試験法として規定された条件設定の妥当性を示すために様々な技術的要件を検討することが必要である。この技術的要件は、医薬品承認申請時において申請者ならびに審査当局の両者にとって、規格試験の適格性を示し、また判断するために重要である。規格試験法としてテラヘルツ分光法を適用する際の技術的要件を本研究によって示すことで、申請側ならびに当局側の双方に客観的な導入アプローチの一例を示すことが可能となる。そこで標準的テラヘルツスペクトルならびにその計測条件を示すことを目的のひとつとして本研究を行った。

2. 研究成果

2. 1 標準的スペクトルの取得と公表

本研究では、主として日本薬局方に収載されている医薬品を対象として、条件検討を行った。例えば、ポリエチレンへの希釈濃度、計測時温度（10 K, 70 K, 140 K, 210 K, 300K）などを中心に、医薬品原薬、医薬品添加剤、ビタミン剤などについて検討した。なお、新型コロナウイルス感染症治療薬として期待されている化合物、ならびに、今後、流行の可能性もある新興・再興感染症発生時の新薬開発への貢献も考慮して様々な抗菌薬や抗原虫薬も標準的スペクトルの測定対象とした。これらのスペクトルデータは静岡大学 電子工学研究所 佐々木研究室に設置したスペクトルデータベース（THz Spectral Databases for Pharmaceuticals, https://www.rie.shizuoka.ac.jp/~thz/shizuoka_univ_sasaki_lab_database/）に併せて掲載した。

3. 参考文献

- 1) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 遠赤外／テラヘルツ分光法－スペクトル集（1）－, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 51 (11) 628-633 (2020)
- 2) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 遠赤外／テラヘルツ分光法－スペクトル集（2）－, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 51 (12) 694-699 (2020)
- 3) 坂本知昭, 佐々木哲朗, 遠赤外／テラヘルツ分光法－スペクトル集（3）－, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 52 (1) 62-66 (2021)

薄膜デバイスを用いた人工網膜の研究

Research on Retinal Prosthesis using Thin-Film Devices

龍谷大学 先端理工学部, 木村 睦, 豊田 航平, 内藤 直矢
広島大学大学院 先端物質科学研究科, 東 清一郎

1. 研究目的

人工網膜は、網膜色素変性症や加齢黄斑変性症といった視覚障害患者の眼球に埋植し、失われた視細胞の代替として照射光を電気刺激に変換する電子デバイスである。従来は、体外カメラと刺激電極や積層Siチップによる研究開発が進められてきたが、眼球と画像の範囲が不一致、有線または無線の信号伝送システムが必要、デバイス材料の生体適合性、眼球曲面へ接触が困難、などの課題があった。いっぽう、薄膜デバイスは、液晶や有機ELディスプレイや薄膜太陽電池などに広く使われている。低温作製可能で、ガラスやプラスチックや高分子フィルムなどの透明で可曲な基板に形成可能である。

我々は、薄膜デバイスを用いた完全埋込型の人工網膜の研究開発をすすめている。これまで、チップを試作し、実験室環境にて動作を確認し、無線電力伝送およびIn Vitroでの動作を別個に確認した。本共同研究では、無線電力伝送しながらのIn Vitroでの動作およびIn Vivoでの動作の確認を目指す。今年度は、画素回路に対する特性比較・照射光強度や照射光波長に対する光誘起電流評価・眼球ファントムを利用するIn vitro実験などを行った。特に本報告では、照射光強度や照射色に対する光誘起電流評価を報告する。

2. 研究成果

2. 1 照射光強度に対する光誘起電流評価

図1に人工網膜の画素回路を、図2に照射光強度に対する光誘起電流評価を示す。照射光強度の増加とともに出力周波数が増加することを確認した。これは、人工網膜として必要十分な特性である。ただし、さらなる感度向上と、より低照度での特性を確認する必要がある。

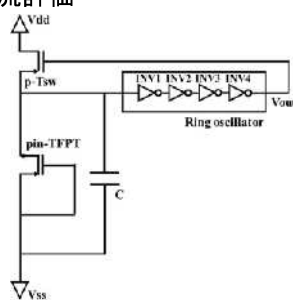


図1 人工網膜の画素回路

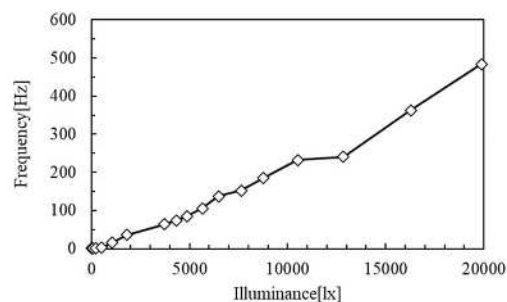


図2 照射光強度に対する光誘起電流評価

2. 2 照射色に対する光誘起電流評価

図3に照射色に対する光誘起電流評価を示す。青色・緑色・赤色の順に出力周波数が高いことを確認した。これは、青色・緑色・赤色の順に薄膜フォトトランジスタの光吸収率が高いことに起因していると思われる。

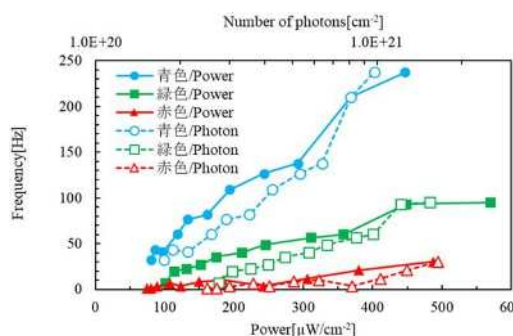


図3 照射色に対する光誘起電流評価

3. 参考文献

- 1) K. Toyoda, K. Tomioka, K. Misawa, N. Naitou, T. Noda, J. Ohta, and M. Kimura, Comparison of Pixel Circuits in Pig Eyeball Experiment of Artificial Retina using Thin-Film Devices, AM-FPD '20, 6-2, Sep. 2020
- 2) ベストペーパーアワード：豊田 航平, 内藤 直矢, 市川 涼太, 森 真崇, 木村 睦, LTPS-TFT人工網膜の光照射実験におけるスイッチングTFT動作比較, 薄膜材料デバイス研究会 第17回研究集会, pp. 52-55, 2020年11月
- 3) N. Naito, K. Toyoda, Y. Okano, and M. Kimura, Biological Environment Imitation Experiment of Artificial Retina using Thin Film Device, IMFEDK 2020, Nov. 2020
- 4) 内藤 直矢, 豊田 航平, 岡野 仁夫, 木村 睦, 薄膜デバイスを用いた人工網膜の生体環境模倣実験, 電子情報通信学会, EID2020-2, pp. 5-8, 2020年12月

放射線によるDNA損傷とトランジスタ特性変動の相関解明

Study of relationship between DNA damage by radiation and change of the characteristic of DNA transistor

兵庫県立大学大学院 工学研究科 吉田一輝, 松尾直人, 住友弘二, 部家彰, 山名一成
 兵庫県立大学 高度産業科学技術研究所 原田哲男, 渡邊健夫
 広島大学 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 田部井哲夫

1. 研究目的

DNAは半導体としての性質があり, ゲート電圧を変化させることで, トランジスタ特性を示すことが知られている^{1,2)}. 我々は過去にDNAを用いたトランジスタに軟X線照射を行うことで, DNA損傷に起因すると思われるドレイン電流値の減少を確認した³⁾. 本研究では, DNAの放射線損傷メカニズムを検討することを目的とし, 全電子収量軟X線吸収分光 (TEY-XANES) を用いて一本鎖DNAの放射線損傷の解析を試みた.

2. 研究成果

2. 1 実験方法

乾燥状態poly-dA (polydeoxyadenylic acid), dT (deoxythymidylic acid), dG (deoxyguanylic acid), dC (deoxycytidylic acid) を鎖長30 merで用意し, 超純水を用いて濃度を約0.7 mMに調整した. Si基板上に調整したDNA水溶液を滴下し薄膜状にした. この試料に対し光子エネルギー435 eV, 560 eVの軟X線を照射し, その前後で炭素K殻吸収端全電子収量軟X線吸収分光測定を行った.

2. 2 実験結果と考察

435, 560 eV照射前後のpoly-dCのCK-XANESスペクトルを図1に示す. 図1(a)より, 286 eV付近のピークb, b' 強度が相対的に減少していることがわかった. ピークb, b' は塩基内のC=Cの $1s \rightarrow \pi^*$ 遷移に対応するため, この炭素近傍で構造変化が起きた可能性がある. 予想される構造変化の候補のとして, 塩基内C=Cが開裂して起こるピリミジン二量体の形成が挙げられる. 560 eVの軟X線照射時(図1(b))には上述の変化はみられないため, 435 eV照射時に頻繁にこの構造変化が起きている可能性がある.

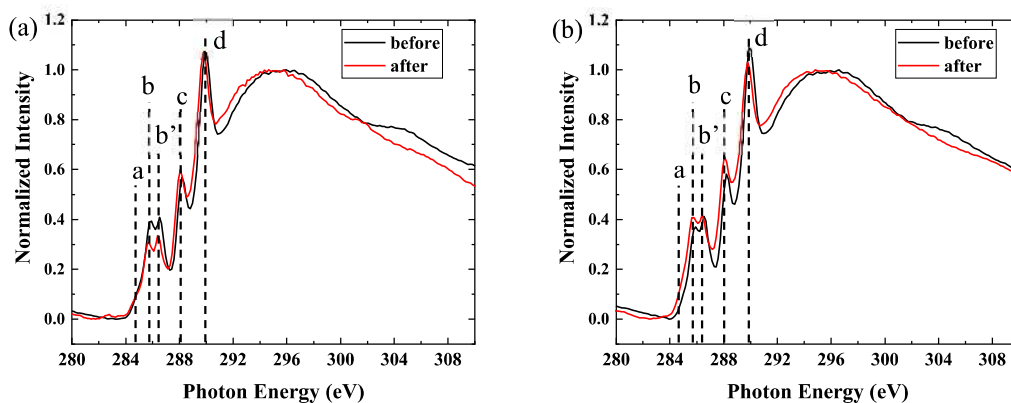


図1 (a)435 eV, (b)560 eVの軟X線照射時のpoly-dCのCK-XANESスペクトル

3. 参考文献

- 1) S. Takagi, et al. : Nanoscale 4, 1975 (2012).
- 2) N. Matsuo, et al. : IEEE Electron Device Lett. 37(2), 224-227 (2016).
- 3) K. Yoshida et al. : Proc. The 4th International Symposium on Biomedical Engineering, Nov., 2019, Hamamatsu, Japan, p190.

単一細胞分析のための 近赤外線脱溶媒ドロプレット ICP 分析装置の開発

Development of droplet ICP-MS/AES for single human cell analysis using near infrared
droplet desolvation device

東京工業大学 未来産業研究所 柳井優作, 吉田真己, 太田高志, 末永祐磨, 沖野晃俊
静岡大学 電子工学研究所 川田善正

1. 研究背景

一つの細胞に含まれる微量元素の高感度分析が実現すれば、再生医療や創薬の分野に大きな貢献ができると期待されている。我々のグループでは、単一細胞の元素分析を目的として細胞一個を内包した微小な液滴を高温の誘導結合プラズマ (Inductively Coupled Plasma: ICP) 中に導入する、ドロプレット試料導入装置を開発してきた。この装置は、ドロプレット射出部と、溶媒を気化させるための脱溶媒部で構成される。射出部では、細胞を含んだ直径 70 μm 、体積 180 pL の液滴を射出する。液滴は細胞の安定な射出を実現するためのものであるが、この水分はプラズマの負荷になり、分析感度低下の原因となる。このため、脱溶媒部では加熱部で水を蒸発させ、その水蒸気を冷却部で凝結させて除去する。この脱溶媒を行う事で、分析対象元素の信号強度は 100 倍以上増加した。我々はこの装置を ICP 発光分析や質量分析装置に適用し、HeLa 細胞などのヒト単一細胞の分析を行ってきた。しかし、従来の脱溶媒装置は金属円筒をヒーターで加熱して円筒内のガス温度を上げることで脱溶媒を行っていたため加熱効率が低く、細胞導入は 1 秒あたり約 0.5 細胞であるという問題があった。

2. 研究成果

本研究では、ハイスループットな細胞分析を実現するため、近赤外線を用いたドロプレット用脱溶媒装置を開発した。図 1 のようにドロプレット試料導入経路を石英ガラス製にし、外部に長さ 100 mm の近赤外線ヒーターを配置してシリンドリカルレンズでドロプレットの飛行経路上に集光した。ガラス管は近赤外線の透過率が 90%以上である一方で、水の近赤外線吸光係数は可視光よりも 3 桁以上高いため、高速なドロプレットの加熱方法として有望であると考えられる。近赤外線ヒーターには出力 750 W のハロゲンヒーターを用いて、脱溶媒の実験を行った。近赤外線ヒーターとガラス管の距離を 50 mm、ドロプレットの射出周波数を 200 Hz とし、10 分間に加熱部を通過した液滴重量を計量して、近赤外光学系や照射条件の調整と脱溶媒の効果を検証した。

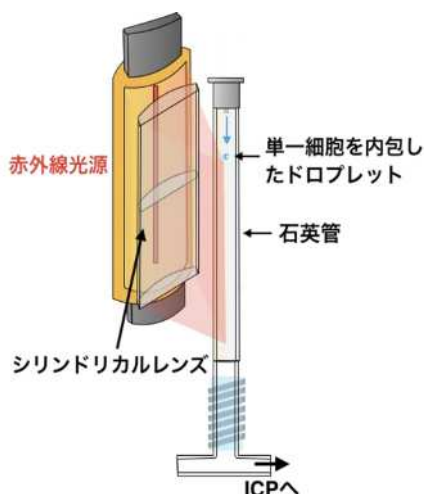


図1 赤外線によるドロプレット試料脱溶媒装置



図2: 脱溶媒されたHela細胞群

また、細胞を ICP に導入すると原子化されるため、同じ細胞を 2 回測定する事ができない。そこで、単一細胞中の高濃度から低濃度の元素の情報を一度の測定でできるだけ多く確実に得るため、多元素同時発光分光分析、時間分解発光分光分析、質量分析を同時に行うシステムの試作を行った。これにより、広いダイナミックレンジでの分析と、異なる分析法でのクロスチェックが期待できる。

生体内細胞環境計測に向けた デジタル周波数領域蛍光寿命イメージングへのPCAの適用

Application of PCA to digital frequency domain fluorescence lifetime imaging for in vivo cell environment measurement

静岡大学 小寺美月, 安富啓太, 川人祥二, 香川景一郎
電気通信大学 正本和人

1. 研究目的

本研究では短パルス励起により計測した蛍光強度の時間減衰波形をデジタル領域でフーリエ変換して複素平面上に表示するデジタル周波数領域フェーザー法¹⁾に基づき、複数の周波数成分から主成分分析(PCA)により未知の複数の蛍光分子を分離する方法を検討する。蛍光とは励起された蛍光分子が基底状態に戻る際に発する光であり、光強度のピーク値から $1/e$ までの減衰時間を蛍光寿命と呼ぶ。蛍光寿命は励起光強度に依存せず、周囲の分子環境により決まるため、蛍光寿命の測定により分子レベルの環境が定量計測できる。しかし、多くの蛍光物質は複数の減衰波形が組み合わされた寿命をもつため、寿命分離だけでは未知の蛍光分子成分を特定できない。

デジタル周波数領域フェーザー法では、計測波形をフーリエ変換により複素周波数成分に変換し、線形空間である複素平面上にヒストグラムとして表示する。これにより、蛍光寿命分布が可視化され、複数の蛍光分子から成る蛍光発光は、それらに対応するフェーザー上の座標の線形結合で表される。測定試料に含まれる蛍光分子が既知であれば蛍光の含有比率を推定できる。しかし、未知の蛍光分子が含まれる場合、一つの周波数に対するフェーザー表示から構成成分を分離することはできない。そこで、本研究ではフェーザー法が TCSPC と同等の情報量を保持していることに注目し、複数の周波数に対するフェーザー上の座標を PCA により解析することで、蛍光寿命を知ることなく構成成分を分離可能であると考えた。

2. 研究成果

2. 1 デジタル周波数領域フェーザー法による各蛍光物質の蛍光寿命プロット

測定試料として、サフラニンとファストグリーンにより染色されたスズランの主茎部の固定細胞を用いた。固定細胞の8か所を測定し、閾値処理により蛍光強度が一定以上の画素値のみを解析に用いた。図1に測定箇所1の基準周波数(1次)に対するフェーザー表示を示す。二つの寿命のピークが確認され、上側の長い寿命のピークがサフラニン、下側の短い寿命のピークがファストグリーンと考えられる。

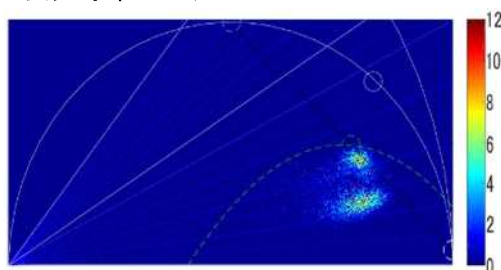


図1)フェーザー表示.

2. 2 主成分分析を用いた多成分分離

1~3次の周波数成分をPCAにより解析した。1つの周波数成分は実部と虚部の2つのパラメータをもつため、1画素のデータは6次元のベクトルとなる。これを閾値処理後の画素数×測定箇所数(8か所)集めたものを入力データとし、PCAを適用した。図1と同じ測定箇所について、PCAにより得られた第1, 第2主成分の分布をそれぞれ図2(a), (b)に示す。図2(a)はファストグリーン、(b)はサフラニンで染色された部分を示していると考えられ、PCAを用いた成分分布の可視化に成功した。

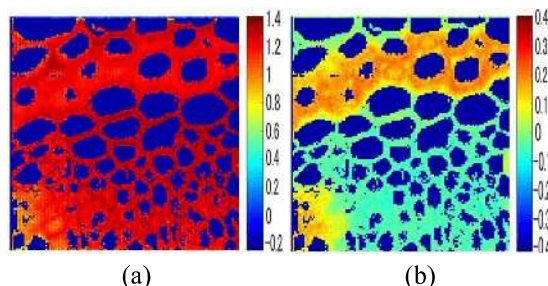


図2 (a) PCAによる第1主成分 (b) 第2主成分

3. 参考文献

- 1) R. Colyer *et al.*, Microscopy Res. and Tech. 71, pp. 201-213, 2008.
- 2) M. Seo *et al.*, IEEE JSSC 53, pp.2319-2330, 2018.

半導体製造原料ガスのテラヘルツ分光による分析

～人体への影響の観点から～

Analysis of Source Gases of Semiconductor materials with Terahertz Spectroscopy -A research on Effect for Human body-

鶴岡工業高等専門学校 創造工学科 安田 新, 森谷 克彦
静岡大学 電子工学研究所 佐々木 哲朗

1. 研究目的

半導体製造プロセスガスは有機金属などで合成されており、人体に非常に危険であり、環境汚染の原因になることが知られている。そこで、そのようなガス類を瞬時にかつ正確に検出が可能にすることは産業の安全衛生上、極めて重要な課題である。本研究グループでは半導体原料ガスを構成する多くのガス分子そのものや官能基がテラヘルツ (THz) 帯に含まれることに着目し、本分野での応用が可能かどうか調査を行ってきた。その中でも硫黄 (S) は主に化合物半導体製造プロセスの中で母材やドーパントとして使われているだけでなく、医薬品としても広く応用されている物質であり、そのTHz分光測定の結果は産業上、広範な領域での応用が期待される。硫黄は通常、斜方晶として存在することが一般的であるが、比較的容易に同素体である針状の単斜晶やゴム状であるゴム状硫黄を作製することが可能である。本研究では単斜硫黄を作製し、そのTHz分光測定を通じてさらに深い知見を得ることを目的としている。本研究は学術的な意味だけでなく、同素体の混入比などを知ることで硫黄が介在する、半導体原料ガスだけでなく医薬品や大気汚染ガスの製造履歴や来歴を正確に知ることができるなど産業上も有用である。本研究では静岡大学電子工学研究所所有の連続波GaP THz分光スペクトル測定装置を使用する。本装置は周波数可変なコヒーレントかつ世界最高水準で高感度・高分解能であることが特徴で、過去例を見なかったような知見を得ることが期待される。

2. 研究成果

2. 1 実験方法

本研究では、単斜硫黄を一般的な作製方法である斜方硫黄をホットプレートで加熱し、ろ紙上に滴下し急冷させる方法により単斜硫黄を作製した。XRDおよびラマン分光法で測定し、斜方硫黄と比較した上で上述のTHz分光システム (0.6～6.0 THz) を使用してのTHz吸収スペクトルの調査を行った。

2. 2 実験結果と考察

粉末XRDでは単斜晶固有のピークを確認した。ラマン分光法及びTHz分光測定では吸収ピークについて斜方硫黄と単斜硫黄ではほぼ同様の位置での吸収ピークが確認され、単斜晶サンプルに多くの斜方晶が混入していることが分かった。これは乳鉢で粉碎や摩擦による加熱などで単斜晶の多くが斜方晶に変化したことが起因と考えられる。一方でラマン分光では220cm⁻¹付近、THz分光では2.5～4.0THz付近に緩やかな吸収ピークが単斜硫黄サンプルに観察された。これらのことをさらに分析し同素体の同定についてその可能性を探る。

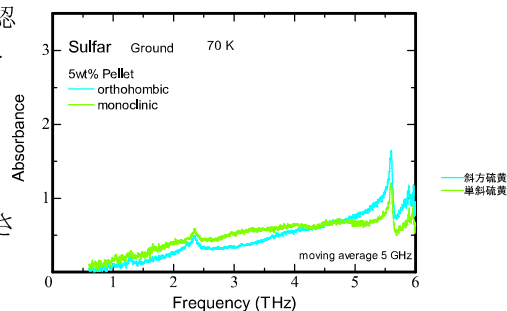


図 単斜硫黄と斜方硫黄のテラヘルツ吸収スペクトル

3. 参考文献

1) Arata Yasuda, Tetsuo Sasaki, "Multiple Sharp Terahertz Absorption Peaks in Rhombic Sulfur Detected Using High-resolution Terahertz Spectroscopy", Chemical Physics Letters, 739, 136944, 2020

ガラス、アクリル、フッ素樹脂上への模擬バイオフィルム濡れ挙動評価

Evaluation of wetting behavior of simulated biofilm on glass, acrylic, and fluoroplastics

鈴鹿高専 生物応用化学科, 平井信充, 鈴鹿高専 材料工学科, 兼松秀行
静岡大学 電子工学研究所, 岩田太

1. 研究目的

バイオフィルムは、水、細菌、細菌が生産する細胞外重合物質(EPS)などからなる、固体表面に形成される膜状物質である。バイオフィルムは、微生物腐食、虫歯、感染症、食品腐敗などの原因となるため、バイオフィルムの生成を抑制する材料の開発が強く望まれている。そのためには、材料との相互作用の影響を最も受けるバイオフィルム生成のごく初期過程を詳細に観察すると共に、バイオフィルムの濡れ挙動についての理解が必須である。前者については、昨年度までの生体医歯工学共同研究拠点における筆者らの共同研究により、走査型イオン伝導顕微鏡(Scanning Ion Conductance Microscopy: 以下SICM)による生理食塩水中、環境菌および海洋菌バイオフィルムの形態の観察を通じて明らかにしてきた。本稿では、今年度、バイオフィルムの濡れ挙動に関する知見を得る目的で、ガラス、アクリル、フッ素樹脂上への模擬バイオフィルムの濡れ挙動について観察、評価したので報告する。

2. 実験方法

濡れ挙動を観察、評価する液体には、純水に加え、アルギン酸Na水溶液(濃度1g/L~20g/L)、およびそれに各種アミノ酸(フェニルアラニン、L-アラニン、L-トリプトファン、L-アルギニン)を0.7M添加した溶液を用いた。基板には、アクリル、スライドガラス、フッ素樹脂に加え、スライドガラス上にポリシロキサン膜(パーミエイト、ディアドディ製)を形成した基板を用いた。濡れ挙動は

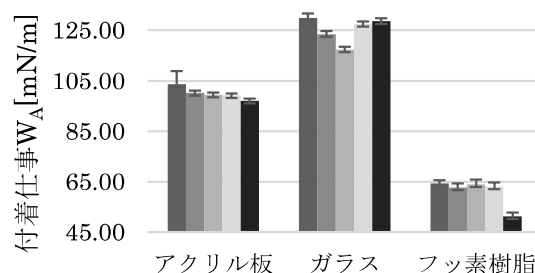


図1 算出したアルギン酸Na水溶液の付着仕事

接触角計 DMO-501(協和界面科学製)を用いて評価し、懸滴法による表面張力、静的接触角、滑落角などを測定すると共に、大気中ないし水中における基板上への濡れ広がり挙動や滑落挙動を観察した。

3. 研究成果

アルギン酸Na水溶液の表面張力や各種基板上の静的接触角を測定したところ、アルギン酸Na濃度による違いは殆ど見られなかった。一方、10g/Lアルギン酸Na水溶液にアミノ酸を添加することにより表面張力は若干減少し、その減少量はフェニルアラニン、L-アラニン、L-トリプトファン、L-アルギニンの順に大きくなった。図1に実測した表面張力と静的接触角から算出したアルギン酸Na水溶液の付着仕事を示す。グラフは左から順に10g/Lアルギン酸Na水溶液およびこれにL-フェニルアラニン、L-アラニン、L-トリプトファン、L-アルギニンを0.7M添加した結果である。エラーバーは標準偏差を示している。図1より溶液種に関わらず、ガラス、アクリル、フッ素樹脂の順に付着仕事が増加することがわかる。また、アミノ酸を添加した場合、アクリル基板の場合付着仕事に対する表面張力の影響が大きい、ガラスやフッ素樹脂基板は付着仕事に対する接触角の影響が大きいことがわかった。

次に、20g/Lアルギン酸Na水溶液の液滴について、ガラス、アクリル、フッ素樹脂上での大気中での接触角測定を行ったところ、液滴は安定して観察され、時間が経過しても濡れ広がることは無く、その接触角はガラス<アクリル板<フッ素樹脂の順であった。一方、20g/Lアルギン酸Na水溶液の液滴は、基板によらず最低でも1時間は水中でも観察可能であった。なお、3つの基板全てにおいて、水中では一定時間(20分程度)が経過すると広範囲に濡れ広がることもわかった。また、基板種により濡れ広がる速度に差が見られ、その速度はガラス>アクリル板>フッ素樹脂の順であることがわかった。大気中における滑落挙動等、その他の研究成果については当日発表する。

CaSi₂をテンプレートとしたMg₂SiO₄及びCaF₂ナノシート束の作製

Synthesis of Mg₂SiO₄ and CaF₂ Nanosheet Bundles using CaSi₂ as a Template

静岡大学大学院総合科学技術研究科, 立岡 浩一, 志村 洋介

静岡大学電子工学研究所, 根尾 陽一郎, 三村 秀典

東京大学先端科学技術研究センター, 玉置 亮, アーサン ナズムル, 岡田 至崇

1. 研究目的

層状ケイ酸塩は、その高い弾性率、高い耐熱性、小さなガス透過性と可燃性、および大きな生分解性のために、複合材料の構成要素のひとつとして関心を集めている[1]。一方、CaF₂ナノ粒子は診断分析、光学イメージング、細胞標識、ドラッグデリバリー、腫瘍治療などへの応用が試みられ、さらに歯科用途、抗菌活性が調べられてきた[2-4]。これらの材料のナノシート束は、CaSi₂結晶粉末より一方の元素を脱離させ、さらに第三の元素を添加する事により作製する事が出来る。今回、CaSi₂をテンプレートとして珪酸マグネシウム及びCaF₂のナノシート束を作製し、それらの構造と光学特性を評価した。

2. 研究成果

2. 1 Mg₂SiO₄ナノシート束の作製

大きさ1 μm程度の粉末状のCaSi₂結晶よりCa原子を脱離するとともにMg及びO原子を添加する事によりMg₂SiO₄ナノシート束を作製した。このナノシートはCaSi₂結晶粉末をMgCl₂粉末とともに10%程度のO₂を含むAr雰囲気下にて600 °C、10時間の熱アニールを施すことにより作製出来る。ナノシート束の表面には剥離したナノフレークが分布している (図1)。このナノシート束のCLスペクトルを図2に示す。不純物及び欠陥由来の発光の他、矢印で示すMg₂SiO₄の光吸収にほぼ対応する発光が見られた[5,6]。

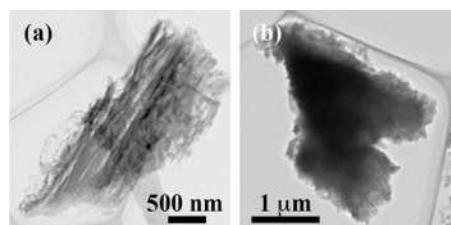


図1 ナノフレークを含むMg₂SiO₄ナノシート束の典型的なTEM像。

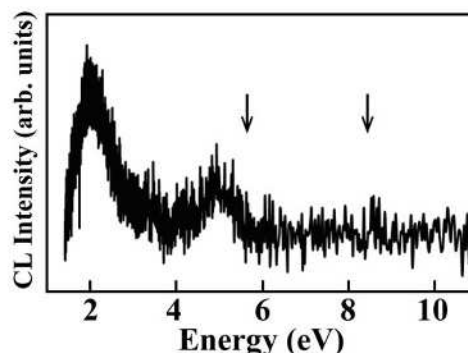


図2 ナノフレークを含むMg₂SiO₄ナノシート束のCLスペクトル。

2. 2 CaF₂ナノシート束の作製

一方、粉末状のCaSi₂結晶よりSi原子を脱離するとともにF原子を添加する事によりCaF₂ナノシート束を作製した (図3(a))。このナノシートはCaSi₂結晶粉末を、HF水溶液 (0.3~3 mol/L) に室温にて15~60分程度浸すことにより得られる。このナノシートは大きさ10 nm程度のドメインからなる多結晶であり、テンプレートであるCaSi₂の剥離面に生成する (図3(b))。

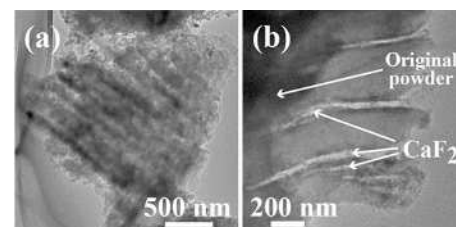


図3 (a) 溶液濃度 3 mol/L にて15分、(b) 0.3 mol/L にて15分のHF水溶液処理を施す事により得られたCaF₂ナノシートのTEM像。

3. 参考文献

- 1) Suprakas Sinha Ray, *et al.* Prog. Polym. Sci. 28, 1539-1641(2003).
- 2) Zhanjun Li, *et al.*, Theranostics 6, 2380-2393(2016).
- 3) Limin Sun, *et al.*, dent mater. 24, 111-116(2008).
- 4) Whitelin Annie Bala, *et al.*, J. Fluorine Chem. 193, 38-44(2017).
- 5) T. J. Shankland, Science 161, 51-53(1968).
- 6) B. Karthikeyan, *et al.*, Int. J. Chemtech Res. 7, 1445-1451(2014).

非侵襲的評価のための脱細胞化組織のマーキング技術の確立

Establishment of Marking Technique on Decellularized Tissue for Non-Invasive Observation

工学院大学 教育推進機構 大家 溪
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 岸田晶夫、橋本良秀

1. 研究目的

生体由来材料である脱細胞化組織は患者の体内に埋植後、非侵襲的に観察することが不可能になる。先行研究では脱細胞化組織にTiをドット状に製膜し、超音波エコーで観察した。その結果、厚く製膜した(膜厚2000 nm) 試料の方が容易に脱細胞化組織を観察できることがわかった。しかし、Tiの製膜により、スパッタ時に脱細胞化組織表面が熱変性を起こす可能性があり、細胞浸潤や接着が未スパッタのものとは異なる可能性が考えられた。結果として細胞浸潤が未処理の脱細胞化組織と比較して遅くなってしまうことが考えられる。そこで本研究では、細胞培養を行い、細胞浸潤の様子を観察した。

2. 実験方法

バランス型マグネトロンスパッタ (BMS) を用いて脱細胞化組織にTiを製膜した。3 mmの穴が等間隔に開いたマスクを脱細胞化組織上に被せ、金属製の基板押えで固定してドット状に製膜した。製膜における共通条件は基板：ウシ心膜由来脱細胞化組織、ターゲット材料：Ti (99.9%)、雰囲気ガス：Ar、Ar圧力：1.5 Pa、Ar流量：10 sccm、ターゲット-基板間距離：110 mm、DC電力：300 Wとした。膜厚は500 nmと2000 nmとし、全面スパッタまたは部分スパッタ(ドット)で行った。Ti製膜した脱細胞化組織にNIH/3T3(マウス線維芽細胞)を2週間および4週間培養した。走査型電子顕微鏡(SEM)で細胞の接着と脱細胞化組織の表面を観察した。さらに、組織観察(HE染色)を行い細胞の浸潤を観察した。

3. 結果と考察

HE染色を行ったところ、4週間培養した未スパッタの試料は表面に細胞が堆積していることが観察できた。一方、未培養と2週間培養の試料はほとんど細胞が接着していない様子が観察された。さらに、スパッタした試料の方が未スパッタの試料より組織の密度が低いことがわかった。また、すべての試料で組織内部への細胞浸潤は確認できなかった。

図1は2000 nmのTiを全面に製膜した脱細胞化組織とスパッタしていない脱細胞化組織上でNIH/3T3細胞を4週間培養し、その後、脱細胞化組織表面をSEMで観察した画像である。上の図がTiを2000 nmスパッタしたもの、下の図が未スパッタの脱細胞化組織の画像である。Tiを製膜した試料は表面で層状に細胞が接着していることがわかった。このことから、組織内部ではなく、Ti薄膜上に細胞が堆積していることがわかった。未スパッタの試料は脱細胞化組織内に細胞が絡んでいるように見えた。このことから、組織内に細胞が入り込んでいく段階である可能性が考えられた。このように、培養期間が同じでも、組織内また組織表面での細胞の接着・増殖の様子が異なっていた。以上の結果から、スパッタした試料と未スパッタ試料では細胞の接着・浸潤の様子が異なることがわかった。

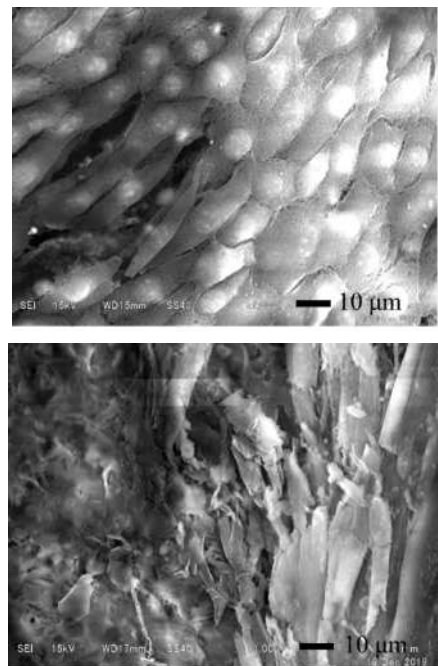


図1 4週間培養したTi薄膜2000 nmの脱細胞化組織(上)と未スパッタの脱細胞化組織(下)のSEM像

Ti-Ni超弾性合金を用いた介護等補助具の形状最適化に関する研究

Shape Optimization of Nursing Care Support Device Using Ti-Ni Superelastic Alloy

愛知教育大学 教育学部 技術教育講座, 北村 一浩
東京工業大学 未来産業技術研究所, 細田 秀樹

1. 研究目的

近年の急速な高齢化の進展に伴い、介護を必要とする高齢者の増加による介護の負担が高まっている。このような現状を改善するためには、介助の負担を軽減する必要がある。一方Ti-Ni超弾性合金は、広いひずみ範囲で応力がほぼ一定という特性があり、企業と我々の研究室の共同研究により、腰や首、腕の作業補助具が販売されている¹⁾。また、2017年度から、腕の負担を軽減する介護等作業補助具を開発も行っている。本研究では、腕の負担を軽減することを念頭に、昨年度作製した介護等作業補助具を改良することにより高寿命で筋活動量軽減効果の高い補助具を作製し、疲労特性とEMG（筋電）測定による筋活動量の軽減効果を明らかにすることを目的としている。

2. 研究成果

2. 1 改良した作業補助具の概要

改良した作業補助具は、腕を支える部分の両端に2箇所直径1.0mmのワイヤが各穴4本ずつ、真ん中の穴に直径1.0mmのワイヤが14本配置されている。本年度は、最大曲げひずみが1.0%以下とするために、超弾性合金ワイヤ長を180mmから200mmに変更した。改良した補助具の発生力は6.8Nで、2019年度製作の補助具より発生力が6%減少したが、2018年度製作の補助具より発生力は10%向上した。

2. 2 EMG測定による作業補助具の負荷軽減効果

本研究では、介護等補助具の負荷軽減効果を明らかにするために、EMG測定を行なった。EMG測定方法は、はじめに三角筋と上腕二頭筋、僧帽筋上部、僧帽筋中部に電極を配置し、ベッド上に置かれた5kgと10kgの2種類の重錘の下に腕を入れ、約40cm浮かしてベッド上を50cm程度左方向へ移動させる動作を行った。次に、「持ち上げ」、「移動」、「置く」の動作別にEMG測定結果を整理し、三角筋・補助具なしのEMGを100%とし、補助具による効果を検証した。5kgの測定の結果、「持ち上げ」、「移動」、「置く」のいずれの動作でも同程度の作業負荷軽減効果が認められた。10kgの測定の結果、特に僧帽筋上部において、作業負荷軽減効果が最も高いことがわかった。最も作業負荷が軽減した条件は、10kgの重錘を持ち上げた時の僧帽筋上部で、負荷が75%軽減された。

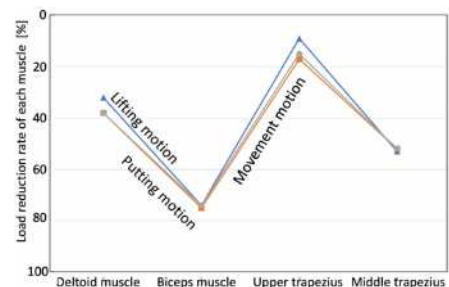


図1 重錘5kg時の負荷軽減率

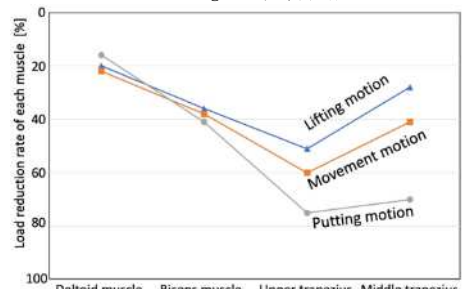


図2 重錘10kg時の負荷軽減率

3. まとめ

本研究で改良した介護等作業補助具に対して、疲労試験とEMG測定を行った。その結果、作業の負荷が最大75%軽減された。

4. 参考文献

- 1) 吉見幸春, 北村一浩, “形状記憶合金を使用した医用福祉機器の開発”, 金属, 85, (12) 21-25(2015)

生体適合性を目指した3d遷移金属深赤色蛍光体の開発

Investigation on deep-red phosphors based on 3d transition metal luminescent centers toward bio-compatibility

山形大学大学院理工学研究科, 松嶋雄太, 鎌田雄貴, 市川丈一郎

静岡大学工学部, 小南裕子

静岡大学電子工学研究所, 原和彦

1. 研究目的

現在、筆者らはアルミン酸リチウム化合物を母体に、 Fe^{3+} 、 Mn^{4+} または Cr^{3+} を発光中心として添加した3d遷移金属深赤色蛍光体の開発に取り組んでいる。これまでの研究で、 Fe^{3+} 発光中心は690～730nmの波長領域にややブロードな発光ピークを与え、 Mn^{4+} は660nm付近に比較的鋭い発光ピークを与えることがわかっている。また、 Cr^{3+} は706と716nmにピークトップを有する特徴的な双ピークを示し、これらの発光中心イオンはアルミン酸リチウム化合物中でそれぞれに特徴的な発光ピークを与える。図1に発光の様子と、その発光色をCIE色度座標上へプロットした図を示す。CIE色度座標が示す通り、 Fe^{3+} 、 Mn^{4+} 、 Cr^{3+} のいずれの発光中心も、深く純度の高い赤色を発していることがわかる。

本研究では、バイオマーカーなどへの応用を最終的な目標とし、アルミン酸リチウム関連化合物を母体とする3d遷移金属深赤色蛍光体の開発を行った。

2. 研究成果

新規母体化合物として、 LiAl_5O_8 組成の既存のアルミン酸リチウムを基に、酸素の一部をフッ素で置換し、ややリチウムリッチ組成とした新規フッ素ドーパドアルミン酸リチウム(ALFO)母体を開発したり。スピネル型化合物である LiAl_5O_8 中では、 Li^+ と Al^{3+} の陽イオン配列は秩序化しているが、結晶格子中にフッ素を導入することで $\text{Li}^+/\text{Al}^{3+}$ 配列が無秩序化し、それとともに蛍光特性が向上することがわかった。

Fe^{3+} 、 Mn^{4+} 、 Cr^{3+} の発光ピークは、「生体の窓」と呼ばれる生体構成物質の吸収が小さい波長領域600～900nm内に存在し、バイオイメージング分野への応用が期待された。

母体化合物はリチウム、アルミニウム、酸素およびフッ素によって構成され、そこに発光中心として微量の3d遷移金属が添加されている。有害性が懸念される重金属を含まない上、酸、塩基を含めほとんどの溶媒に溶解しないという化学的安定性を有することから、高い生体適合性が期待できた。また、これらの発光中心イオンによる深赤色領域の発光は、Q帯と呼ばれる葉緑素の吸収帯(600～700nm)と一致しており、青色LED光源と組み合わせることで植物育成用特殊照明への応用も可能であると考えられた。

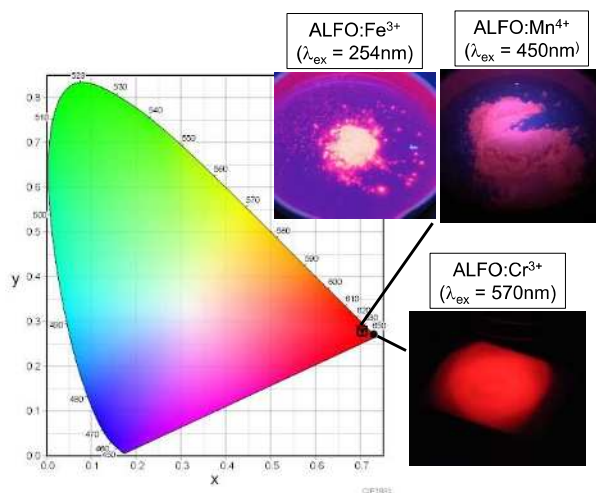


図1 ALFO母体の Fe^{3+} 、 Mn^{4+} 、 Cr^{3+} の発光の様子とCIE色度座標へのプロット

3. 参考文献

- 1) R. Kobayashi et al., ECS Trans., 88 [1], 225 (2018).

体外循環で利用可能な細胞捕集デバイスの開発

Development of cell capturable and detachable device under extracorporeal circulation

芝浦工業大学 システム理工学部 中村奈緒子, 中根貴道
 芝浦工業大学大学院 理工学研究科 赤岩拓未, 石山雄大
 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 木村剛, 岸田晶夫

1. 研究目的

免疫細胞である制御性T細胞(Treg)は、エフェクターT細胞(Teff)の自己細胞への過剰な攻撃を抑制する働きを持つが、本来生体から排除されるべきがん細胞に対する攻撃までも抑制してしまう。そこで近年では、TregのTeffに対する抑制効果を阻害する免疫チェックポイント阻害薬が、がん治療に用いられている。一方、Tregそのものの数を減少させることでTeffに対する抑制効果を減衰させる治療法の開発も行われている。われわれは体外循環させた血液から血中のTregを選択的に捕集するデバイスを開発することで、生体内におけるTregの減少を目指している。これまでに細胞の選択的かつ非侵襲的な捕獲・回収のための表面設計を二次元のフィルムを用いて行った³⁾。本研究では、体外循環環境下での細胞捕集デバイスの開発のため、デバイス内のフィルターの表面処理を行った。細胞捕集に適した流速の条件検討により、流動環境下での効率的な細胞の捕獲・回収を行うことを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 細胞脱着可能な捕獲フィルターの作製

非特異的な細胞接着の抑制のためにPEメッシュに2%アクリル酸を表面グラフト重合し、ポリアクリル酸(PAAc)メッシュとした。特異的な細胞脱着を可能にするためにamin-peg-desthiobiotinをPAAcメッシュに修飾し、avidinを介してbiotin-抗CD25抗体を修飾した。免疫組織化学染色(DAB染色)を行い、抗体の修飾を確認した。

2. 2 Treg捕獲評価

血液循環により細胞捕獲した結果をFig. 1に示す。PAAcとmCD25を比較したところ、mCD25では捕獲細胞が有意に増加したことより、血液からでも特異的な細胞捕獲ができることが示唆された(Fig. 1A)。また、mCD25にマウス全血、rCD25にラット全血を採取してから灌流させた結果と、rCD25にラット心臓から血液を直接灌流させた結果に有意な差がなかったことより、*in vivo*でも*in vitro*と同様の細胞捕獲が可能であることが示された(Fig. 1B)。心臓から血液を直接灌流させたrCD25に捕獲されたrCD25陽性細胞を蛍光染色したところ、捕獲細胞の44%が陽性であることがわかった(Fig. 1C)。血中にわずかに存在するrCD25陽性細胞を効率的に捕獲できていることが示唆された。メッシュ1枚と3枚での細胞捕獲を比較すると、3枚でフィルター化することで一度に多くの細胞を捕獲できた。以上より、メッシュを重ねることでより効率的に細胞を捕獲できることが示された。

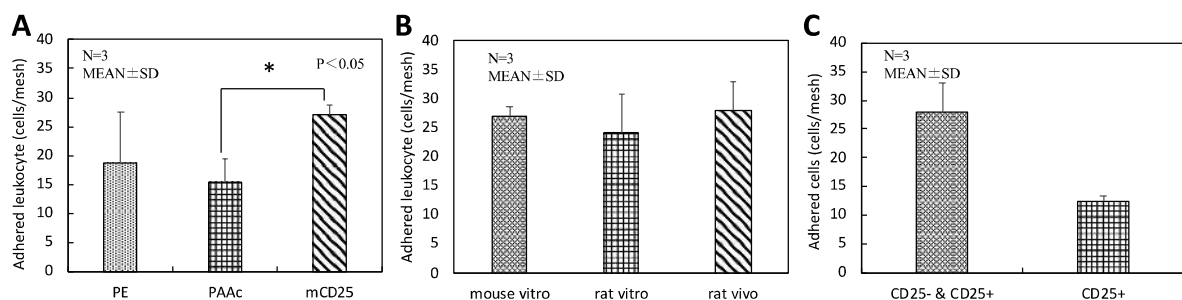


Fig. 1 Number of captured CD25-positive cells of blood. (A) Capturing of mCD25-positive cells of blood by respective device. (B) Perfusion method. (C) Selective capture of CD25-positive cells.

電子線励起電流を用いた高空間分解能イオンイメージングシステム

High spatial resolution ion imaging system using electron beam induced current

静岡大学大学院、居波 渉、新井 清久、柴野 暁、川田 善正
東京医科歯科大学、宮原 裕二

1. 研究目的

本研究で開発する電子線励起電流を用いた高空間分解能イオンイメージングシステムは、これまでのイオンセンサの空間分解能を飛躍的に向上させ、ナノスケール領域でのイオンの挙動を可視化する。電子ビームは数ナノメートルのスポットに簡単に集束させることができるため、空間分解能を向上させることができる。電子ビームがイオンをセンシングする基板内で散乱されると、空間分解能が低下する。したがって、高い空間分解能を実現するためには、イオンをセンシング部での電子線の散乱とキャリアの拡散距離を低減する必要がある。そこで、散乱と拡散距離を低減するために、イオンセンサー基板の膜厚を極薄にする必要がある。

2. 研究成果

2. 1 極薄イオンセンサー基板

図2に作製した極薄イオンセンサー基板の構造を示す、センサーの各層の厚さは、イオン感応膜のSiN層が50 nm、絶縁層のSiO₂が12 nm、Si層が50 nmである。イオンセンサーは、SOI（Silicon on Insulator）ウェーハから、減圧CVD、リソグラフィ、およびエッチング技術を用いて作製した。電圧を印加し空乏状態となったイオンセンサー基板に電子線を照射し、電子-正孔対を発生させる。イオン濃度により空乏層の厚みが変わるために、外部回路に流れる電流量はイオン濃度で変化する¹⁾。

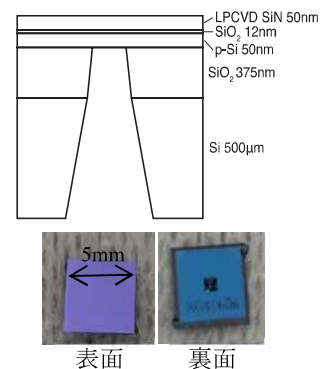


図1. 作製したセンサー基板

2. 2 空間分解能の評価

図2に作製したイオンセンサー基板を用いて空間分解能を評価した結果を示す。空間分解能を評価には、ナイフエッジ法を用いた。図2(a)は取得したイオン濃度分布像である。画像の中心から右部のみがフォトリソで覆われている。取得した画像から、中央部のフォトリソのエッジの左と右で画像のコントラストが変化していることから、イオン濃度分布の測定ができたことが分かる。

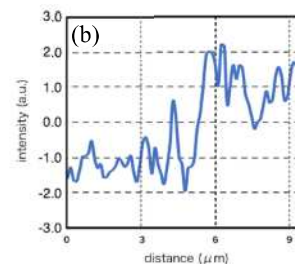
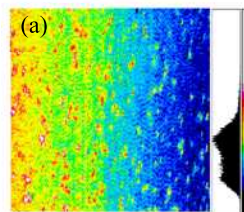


図 2. (a)イオン濃度分布像 (b)エッジ部の強度プロファイル

図2(b)にイオン濃度が変化したエッジ部分の強度プロファイルを示す。空間分解能はこの傾斜の度合いにより評価し、0.5 μm であることが分かった。光を用いたイオンイメージング²⁾に比べ、開発したイオンイメージングシステムでは、空間分解能を向上させることができた。

3. 参考文献

- 1) D. G. Hafeman, J. W. Parce and H. M. McConnell, Science, 240, 1182-1185 (1988).
- 2) L. Chen, Y. Zhou, S. Jiang, J. Kunze, P. Schmuki, S. Krause, Electrochem. Commun. 12, 758-760 (2010).

蛍光時間相関分光システム用超伝導

ナノワイヤ集中定数型 KID 光子検出器の設計

Design of Superconducting Nanowire Lumped Element KID Photon Detector for Fluorescence Time Correlation Spectroscopy System

埼玉大学院理工学研究科 栄元 雄大, 成瀬 雅人, 明連 広昭
広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 雨宮 嘉照

1. 研究目的

生体試料に導入された蛍光物質からの蛍光を時間相関分光することにより様々な情報を得ることができる。蛍光の時間相関は蛍光物質が置かれた生体試料の状態に影響されるため、生体試料の二次元イメージングへの利用が期待されている¹⁾。新たな波長領域として中赤外光(波長 $10\mu\text{m}$ 以上)の利用が検討され、中赤外光を検出可能な超伝導検出器の利用が検討されている。本研究は、その中でも集中定数型KID(LEKID)に着目した²⁾。特に、光ファイバーアレイを用いた蛍光入力と想定し、素子の小型化かつ鋭い共振ピークを持つLEKIDの作製し光子数検出可能な素子設計を目的とした。

2. 研究成果

2. 1 LEKIDの作製

NbNナノワイヤを用いた光学LEKIDアレイの1素子分のレイアウトを図1に示す。ミアンダ型のインダクタLを光検出部、インターデジタル型のコンデンサCと接続した、LC共振器を構成し、図の下部に配置された読み出し用コプレーナ線路と結合する。LEKIDの共振周波数はインターデジタル型のコンデンサのくし形状によって変化させ、MgO(100)基板上に堆積した20 nmのNbN薄膜を用いて電子ビーム描画による微細加工より作製した。

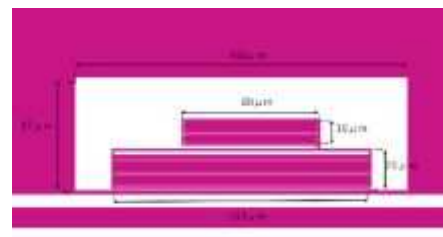


図1 LEKID1素子分のレイアウト

2. 2 測定結果

作製したLEKIDの4.59 GHz付近に現れるマイクロ波吸収特性の温度依存性を図2に示す。2.18~4.68 GHzの間でLC共振による11本の吸収ピークが確認でき、Q値38400~209000と高い数値を得られた。共振周波数の温度依存性はNbNの力学インダクタンスの温度依存性により説明できる。測定結果より、1 K冷凍機を用いて中赤外光の単一光子吸収による共振周波数の変化を検出するためには超伝導転移温度が4 K程度の5 nmのNbNやTiN薄膜を用いる必要があることが示唆された。

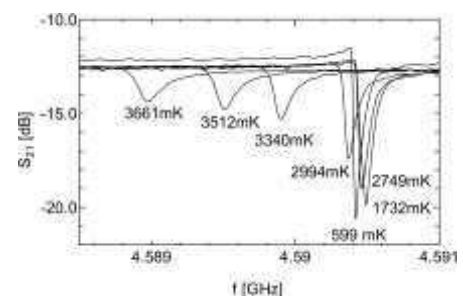


図2 4.59 GHz付近に現れるマイクロ波吸収特性の温度依存性

2. 3 結論

膜厚20nmのNbNナノワイヤを用いたLEKIDを作製し、共振ピークの測定を行った。測定結果より、中赤外光の光子数検出器を実現するためには、超伝導転移温度が5 K程度の極薄膜NbNやTiNの使用が示唆された。

3. 参考文献

- 1) S. Doerner, A. Kuzmin, K. Graf, I. Charaev, S. Wuensch, and M. Siegel, *Journal of Physics Communications*, vol. 2, no. 2, p. 025016(2018).
- 2) B. A. Mazin et al., *Publications of the Astronomical Society of the Pacific*, vol. 125, no. 933, pp. 1348–1361(2013).

ポスター発表

セッション 5

導電性高分子からなる紙製アンモニアガスセンサの開発

Development of paper-based ammonia gas sensor using conductive polymer

東京工業大学 藤枝俊宣, 藤田 創 早稲田大学 Hao Meiting, 武岡真司
東京医科歯科大学 宮原裕二 東洋大学 合田達郎

1. 研究目的

生体ガスは健康状態や疾病の有無を知るためのバイオマーカーとして有用であり¹、侵襲的な血液採取による分析方法が主流である²。また、分析にはガスクロマトグラフィーのような大型装置が必要となるため、ポイント・オブ・ケア・デバイスとしては不向きである。本研究では、可搬型のガスセンサの開発に向けて、紙を基材とする小型の抵抗変化型アンモニアガスセンサを作製した。

2. 研究成果

2. 1 ペーパーアンモニアガスセンサの開発

クロマトグラフィー紙に電極部としてカーボンインクをステンシル印刷した。次に、ガスセンサ部として、電極表面に導電性高分子PEDOT:PSS (poly(3,4-ethylenedioxythiophene):poly(styrenesulfonate))をインクジェット印刷した。

この時、センサ部を塩化鉄(III)水溶液に浸漬させ、オーブンにて乾燥させることで、アンモニアガスセンサを得た(**Fig. 1 (a)**)。走査型電子顕微鏡(SEM)を用いて表面を観察したところ、クロマト紙表面には繊維構造が観察され、その構造中には粥状のPEDOT:PSSの存在が示唆された(**Fig. 1 (b)**)。また、クロマト紙の比較対照群として、平滑な表面を持つポリイミドフィルム(カプトン®) (**Fig. 1 (c)**)を用いて、同様のガスセンサを作製した。

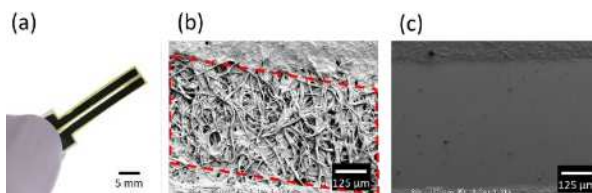


Fig. 1 (a) Paper-based ammonium gas sensor. SEM images of (b) chromatography paper and (c) Kapton® film.

2. 2 センサのガスセンシングの評価

クロマト紙およびポリイミドフィルムを基材とするガスセンサを密閉容器に入れ、標的ガスを容器内に注入した際の5分後の電流値変化率を評価した (印可電圧 : 0.5 V)。

塩化鉄(III)処理したガスセンサでは、アンモニア濃度の低下(19, 8, 2 ppm)に伴い、電流値の降下が認められた。一方、未処理群では、電流値変化率は処理群の約5分の1であった(**Fig. 2 (a), (b)**)。この時、塩化鉄(III)処理したクロマト紙の方が、同様に処理したポリイミドフィルムより、2 ppmでは5倍以上、19 ppmでは10倍以上の電流値変化率の上昇が認められた。また、塩化鉄(III)未処理のクロマト紙でも、塩化鉄(III)処理したポリイミドフィルムと同程度の反応性が認められた(**Fig. 2 (b)**)。最後に、異なる種類のガスに対するペーパーガスセンサの反応性を比較した。アセトンやエタノールでは、塩化鉄(III)処理の有無に関わらず電流値変化率は殆ど変わらなかった。一方、処理群ではアンモニアに対する選択性の向上が示された(**Fig. 2 (c)**)。以上の結果から、紙の繊維構造に伴う表面積の増加が、ガスセンサの反応性向上において重要であることが見出された。また、塩化鉄(III)は導電性高分子に対するアンモニアの親和性を向上させることが示唆された。

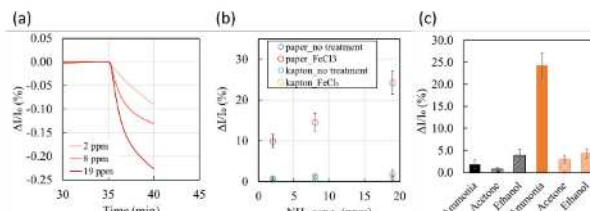


Fig. 2 (a) gas sensing data for 2, 8, 19 ppm ammonia gas. (b) The response of FeCl₃ treatment device of chromatography paper and Kapton® film.

4. 参考文献

- [1] D. Lv et. al., *Sens. Actuators B Chem.*, **298**, 126890 (2019).
- [2] S. Davies, et. al., *Kidney International*, **52**, 223-228 (1997).

法医学的応用のための乾燥血液スポットの老化の研究

Studies of ageing of dried blood spots for forensic medical applications

Kyiv Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Ukraine, Tetiana Zelenska
Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Japan, Kateryna Zelenska, Toru Aoki
Physiology Department, Bogomolets National Medical University, Ukraine,
Olena Vynohradova-Anik

1. 研究目的 (Purpose of the research)

Blood stains revealed at crime scenes can provide valuable information to solve the case in forensic medicine. The most interesting question, after determining the blood in the spots, is to determine their age and spread the objects in time, even without specifying the exact date of their formation. The purpose of this research project is to study biochemical and biophysical properties of dried blood spots and to develop techniques for on-site evaluation of blood counts, ageing and effect of environment in the bloodstains for clinical and forensic medical examinations. This project aims to solve a few problems on the different stage of implementation. On the first stage, tracing of the evidences of the ageing effect on the bloodstains under standard forensic medical blood tests were performed. On the second stage, studies of blood spots will be carried out employing electrochemical impedancemetry.

2. 研究成果 (Research results)

As known, hemoglobin can change its form under various factors in living beings and under ageing of dried blood spots. The samples of dried blood spots were taken on white medical gauze and stored in a dark dry place during different period of time (0, 1, 2, 7, 58 days and 1 year). A possibility to distinguish time of deposition of bloodstains under biochemical tests during forensic medical examination such as precipitation reaction and thin layer chromatography were estimated. The precipitation reaction allows determination of antigens and species of blood in the spot. In aged bloodstains, hemoglobin is usually present in the modified form of hematoporphyrin. Thin layer chromatography method aims to determine the presence of blood in the spot by hemoglobin markers.

Digital images of the dried blood spots were analyzed to estimate the time since deposition by color difference based on the changes of hemoglobin form. Color values from the images were extracted in the RGB color space. All the images were normalized by white space coordinates.

Amorphous Se superlattice structures for future X-ray detectors

Department of Physics, International Christian University, Joshua D John, Satoru Nishimoto, Naoya Kadowaki, Ken Okano

Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Tomoaki Masuzawa
Nanomaterials Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Takatoshi Yamada

1. Purpose of the research

Though it is a form of ionizing radiation, X-ray is a key medical imaging modality. To enhance safety, a possible solution is to reduce the dosage while maintaining the image quality. Currently available detectors need to be improved in terms of sensitivity. The High-gain Avalanche Rushing Photoconductor (HARP) camera has been demonstrated to show very high sensitivity in applications for visible photons [1]. The multilayer photoconductor was also demonstrated to have high quantum efficiency for ultraviolet (UV) photons [2]. The high sensitivity is attributed to carrier multiplication in the multilayer structure. In our work, we adopt the multilayer structure and attach it to a photon absorbing material to form a Separate Absorption and Multiplication (SAM) structure detector. As such, X-ray photons can be absorbed in a conventional materials, Si or Ge, or in a high-Z material. The resulting photocarriers are then multiplied in the multilayer Se, thus improving the sensitivity of the detector.

2. Research result

Using the simple method of rotational evaporation, we deposited a multilayer superlattice structure of amorphous Se/As₂Se₃ onto n-type Si substrates [3]. The energy structure of the multilayer superlattice was investigated using spectroscopic ellipsometry, revealing a staircase density of states associated with superlattice structures. The photoconductive properties were investigated using current-voltage (I-V) measurements under dark conditions and under irradiation with X-rays from the XM10-60-05 X-ray gun. The results, shown in Figure 1, show Si with multilayer Se showed at least two times improvement in signal to noise ratio (SNR) under X-ray illumination, compared to plain Si.

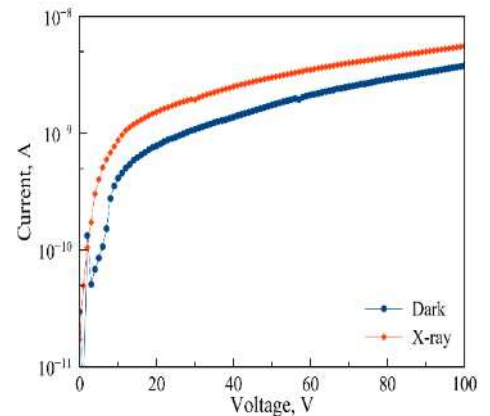


Figure 1. I-V characteristics of n-type Si with amorphous Se superlattice under dark conditions and illuminated by X-ray.

3. References

- 1) K. Tanioka, NHK Research News 54, 12(1994).
- 2) T. Masuzawa et al., Applied Physics Letters 102, 073506, 1–4 (2013).
- 3) J. D. John, et al., Applied Physics Letters 116, 192104 (2020).

A型ゼオライト基質のバルク状材料の開発

Development of bulk materials based on A-type zeolite

岡山大学大学院環境生命科学研究科 亀島欣一, 西本俊介, 三宅通博
東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 山下仁大, 川下将一

1. 研究目的

分離濃縮技術は、工業分野だけでなく医療関連分野でも重要な技術の1つである。無機材料の1つであるゼオライトを利用した分離は、ゼオライトのマイクロ孔を利用する方法が確立されているが、分離能は高くても透過流量が少なく、応用範囲は限られている。演者らはマクロ孔をもつZSM-5型ゼオライトのバルク体が高分離能と高透過量を発現することを見出してきた⁽¹⁾。ZSM5型ゼオライトはシリカが多い高シリカ型ゼオライトである。一方、低シリカ型のゼオライトであれば、分極の影響を受けるアルカリ金属が多いことからその影響がより顕著に発言することが期待される。本申請課題では代表的な低シリカ型ゼオライトであるA型ゼオライトについて、そのバルク体の作製条件を検討した。

2. 研究成果

2. 1 ゲル溶液の調製

ケイ酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アルミニウム、およびイオン交換水を用いて、溶液の組成（モル）比が $\text{SiO}_2 : \text{Al}_2\text{O}_3 : \text{Na}_2\text{O} : \text{H}_2\text{O} = 1.79 : 1 : 2.88 : 186$ となるように所定量の原料を混合して前駆体ゲル溶液①を調製した。このゲル溶液①に遠心分離を施し、上澄みと沈殿物に分けて、得られたゲル状の沈殿物を前駆体ゲル溶液②とした。

2. 2 ゲル溶液の水蒸気処理と水熱処理

得られた各ゲル溶液をアルミナボートに入れて、水を張ったガラス容器内において樹脂製のラップをかけた状態で、室温～80℃の温度範囲で水蒸気処理を、所定の時間施した。また、一般的なテフロンの内筒をもつステンレス製の耐圧容器に封じて、室温～80℃の温度範囲で所定の時間の水熱処理を施した。各熱処理後の試料は、イオン交換水で2回洗浄され、恒温槽で乾燥させた。次に、前駆体ゲル溶液②をシリコンゴム製の型に鋳込み、40℃で所定の時間の水蒸気処理を施した。処理後にイオン交換水で2回洗浄し、恒温槽で乾燥した。乾燥後、型の隙間に前駆体ゲル溶液②を流し込み、同様の処理を行った。これを2回繰り返して試料を得た。

2. 3 A型ゼオライトによるバルク体形成

前駆体ゲル溶液①を80℃で水蒸気処理した結果のXRDパターンを図1に示す。バルク化のためには長時間の熱処理に対する安定性が求められるが、5日の処理でソーダライトが形成した。そこで、ソーダライトの形成を抑制するためにNa量が少ない前駆体ゲル溶液②で同様の水蒸気処理を行った。その結果、ソーダライトの生成が抑制された。

前駆体ゲル溶液②のAl量を最適化することで、ほぼ単相のA型ゼオライトが得られた。このゲル溶液を用いて上述の繰り返し処理を鋳込み試料に施すことで、数mmのバルク形状の試料が得られた。

今後は、試料強度を高めて、分極処理に対応できるバルク体の形成を目指す。

3. 参考文献

1) E. Igi, et al., Microporous Mesoporous Mater., 208, 160-164 (2015).

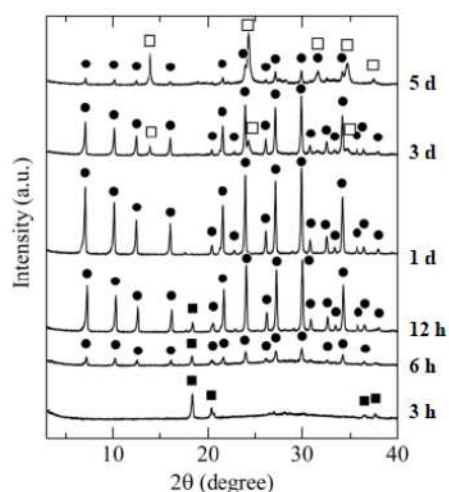


図1 80℃での水蒸気処理時間が異なる試料のXRDパターン：●=A型ゼオライト，□=ソーダライト，■=水酸化アルミニウム

大腸がんリアルタイム診断支援のための JNET 所見分類に基づく画像解析

Image Analysis based on JNET Findings Classification for Colorectal Tumor Real-Time Diagnosis System

広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所, 道田竜一, 片山大輔, 井櫻星二, 小出哲士
名古屋工業大学工学研究科, 玉木徹, JR広島病院, 吉田成人, 三重野寛, 広島大学大学院医歯薬総合研究科, 岡本由貴, 田中信治, 日本ケイテックス・デザイン・システムズ, 小田川真之,
戸石浩司, 辻雅之, システムクラフト, 杉原利彦, 杉原尚樹

1. 研究目的

消化管内視鏡検査は広く多くの医師により施行されているが, その診断は感性や経験に左右されることがある. コンピュータ診断支援(Computer-Aided Diagnosis: CAD)は医用画像に対してコンピュータ解析された定量的評価結果を「Second Opinion」として利用するものである. CADは定量的な数値や処理画像を医師に提示することによって, 病変の客観的判断を可能にし, 診断の正確度向上が期待できる. 我々研究グループはこのCADシステム実現を目指している.

2 研究成果

2.1 消化管画像強調観察内視鏡画像解析による客観的指標の構築

大腸NBI(Narrow Band Imaging)拡大内視鏡にて, 腫瘍性病変および非腫瘍性病変の撮影および動画の保存を行い, 病理組織診断を反映するコンピュータ診断に適したJNET(The Japan NBI Expert Team)所見分類¹⁾とNICE分類に基づいた診断基準を設定するための臨床データの集積を行った.

2.2 大腸内視鏡画像診断支援のための学習・認識アルゴリズムの改良

最新の内視鏡による学習用内視鏡画像の集積を行い, 一般画像を用いた学習済みCNN(AlexNet²⁾)による画像特徴量抽出を行う方法を適用し, Support Vector Machine(SVM)による学習・認識アルゴリズム改良を行った. 更に, 学習済みCNNにFine Tuningを使用して, 新しい識別器の学習・開発も行った

2.3 ソフトウェア・ハードウェア協調設計による画像処理システムの開発

画像処理の複雑度や並列度に合わせたアルゴリズムの柔軟な高速化(リアルタイム処理)が可能な画像処理向け再構成可能なIPであるVision DSP³⁾やFPGAをターゲットとし, ソフトウェア・ハードウェア協調設計が可能な設計支援ツールにより, 内視鏡動画画像診断支援システムの性能向上を図った(図1).

2.4 内視鏡動画画像診断支援のためのデータベース構築システムの開発と検証

臨床データから病変部を取り出し, 病変画像データと元の内視鏡画像を自動的に関連づけるデータベースと, 病変部のトリミングを医師が容易にできるソフトウェアと Deep Learning のための学習データ作成が容易にできるソフトウェアを開発し, 統合システムの拡充を行った.

3. 参考文献

- 1) Y. Sano, et al., "Narrow-Band Imaging (NBI) Magnifying Endoscopic Classification of Colorectal Tumors Proposed by the Japan NBI Expert Team," Digestive Endoscopy, 2016.
- 2) A. Krizhevsky, I. Sutskever, and G.E. Hinton, "ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks," in Advances in Neural Information Processing Systems 25, ed. F. Pereira, C.J.C. Burges, L. Bottou, and K.Q. Weinberger, Curran Associates, Inc., 2012, 1097-1105.
- 3) Cadence Design Systems Inc., Vision DSPs for Imaging and Neural Networks, [online] <https://ip.cadence.com/vision>

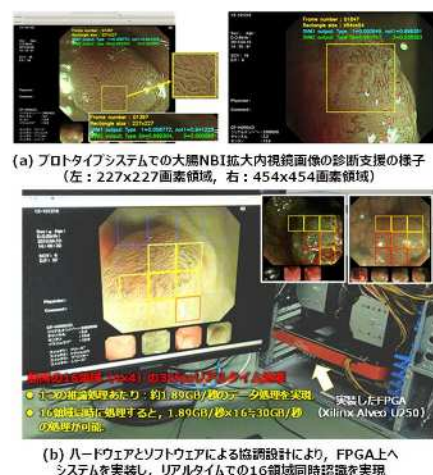


図1. プロトタイプシステム概要.

マイクロニードル穿刺解析用の振動支援ナノ圧子の開発

Development of Vibration Assisted Nanoindenter for Microneedle Puncture Analysis

Tokai University, Ganesh Kumar Mani

Miyahara Corporation, Tadahiko Matsubara

Miyahara Corporation, Keiji Matsubara

Tokyo Institute of Technology, Takeshi Hatsuzawa

Tokai University, Kazuyoshi Tsuchiya

ganeshnst@gmail.com; tsuchiya@tokai-u.jp

1. Introduction

Methods to rapidly analyze the single cell metabolic activity is a vital way to study in detail about the body dysfunction, cell proliferation, cell survival and carcinogenesis towards particular drug intake or any kind of diagnosis. Intracellular metabolites such as reactive oxygen species, glucose, carbon monoxide, nitrous oxide plays a crucial role in cellular activates. Many solutions exist for detecting extracellular concentrations of metabolites using chemical, enzymatic or protein-based assays. At present, single cell metabolites observation is required to analyze and clarify the behavior of new viruses accompanying metamorphosis. Furthermore, it highly difficult to access the single cell using microneedle, due to its softness. Hence, in this present work, we aim to develop vibration assisted automated puncturing system to puncture the single cell and analyze the in vivo testing. The developed system consists of automated three-dimensional axis system with vibration. Using this system, we demonstrated the efficiency to puncture the salmon fish egg with vibration assistance.

2. Materials and Methods

At first, solid cylindrical copper wire of 300 μm was taken and one end of the tungsten was electro polished under optimized conditions. The obtained tip diameter after electro polishing was around 5 μm . Further on the microneedle tip various pH sensing elements deposited via. RF magnetron sputtering. Before depositing the sensing elements, silicon nitride (SiN) was first deposited to protect the interference from the conducting Cu substrate. Finally, the electrical contacts were made for pH/temperature testing. The structural, morphological and topographical studies were investigated using XRD, FE-SEM, and Laser microscopes. Potentiostat and electrometer was used to conduct temperature and pH sensing studies.

3. Results and Discussion

The structural studies were carried out using XRD and found that all the deposited layers were crystalline. The morphology of the microneedle was examined using SEM. The image reveals that the monotonous distribution of sensing elements on the surface of microneedle, no aggregations and visible defects were noticed. To validate the pH sensing ability of the fabricated microneedle, we have carried out sensing performances at room temperature by potentiometric method using standard pH buffer solutions. For ease and handling, copper wire was bonded between microneedle and potentiostat. Connection area or bare Cu was not immersed in the solution to observe, the current changes only from the sensing electrodes. According to Nernst equation, the ideal pH electrode

potential can be denoted as,

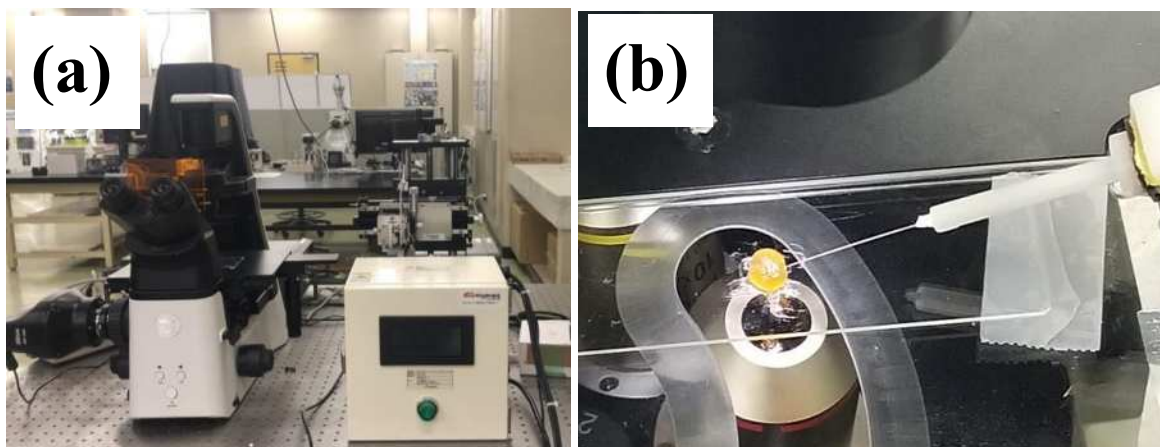


Figure (a) Developed nanoindenter system integrated with Nikon Eclipse Microscope and (b) Puncturing fish egg using vibration assisted microneedle

$$E = E_0 - \frac{2.303 RT}{F} pH$$

Where, E_0 is the standard electrode potential, R is the universal gas constant (8.314 J/mol K), T is the absolute temperature (298 K) and F is the Faraday constant (96487.3415 C mol⁻¹). At room temperature Nernst equation give a slope value of 59.1 mV/pH. But the obtained sensitivity using microneedle was around 43 mV/pH. Even though the sensitivity is lower than the ideal pH, the fabricated needle expected to work well in single cell measurements. Further to evaluate in vivo pH sensing performance, pH was measured using microneedle in single salmon egg. Photo image of the single cell testing was shown in Fig. 1 a & b. Still more work on increasing the sensitivity is on the road.

4. Conclusions

Successfully tested the microneedle pH in salmon egg. As a next step to test in single biological cell, at first the cell surface needs to be stiffened by using vibration. Hence the above instrumental setup was designed and successfully tested. Further improvement in the system is under progress.

References

1. Mani *et.al.*, ACS Appl. Mater. Interfaces, **2017**, 9(6), 5193–5203.
2. Mani *et.al.*, ACS Appl. Mater. Interfaces, **2017**, 2017, 9(26), 21651–21659

ワイヤレスpHセンサモジュールの高感度化

Higher Sensitivity of Wireless pH Sensor Module

東京工業大学 未来産業技術研究所 石原 昇, 伊藤 浩之,
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 田畑美幸, 宮原裕二

1. はじめに：我々はメンテナンスフリー（長寿命、電池交換不要）で、どこにでも設置でき、IoT(Internet of Things)デバイスとして活用可能な小型、低消費電力の無線信号反射型のワイヤレスpHセンサモジュールの研究開発を進めている[1,2]。今回、高感度化

が可能で、無線周波数帯を独立に設定できるワイヤレスpHセンサモジュールを新たに開発したので報告する。

2. 高感度センサインタフェース構成：図1に新規提案のpHセンサモジュールの構成を示す。3つの発振回路からなる構成で、pH回路とRef回路は同じ電圧容量変換回路（V2C）とRC発振回路で構成され、Ref回路の入力は常に0V（基準としてpH=0を想定）としている。この2回路の周波数差を取ると、pH電圧 V_{ph} に依存する周波数変化のみを取り出すことができる。さらに、この周波数変化を f_{ch} とミキシングさせると、任意の周波数 f_{ch} 上にpHの変化情報を重畳できる。この信号でFETスイッチをオンオフすることにより、無線信号反射によるpH情報のワイヤレス通信が可能となる。本構成では、① V_{ph} に対する周波数感度は、変化係数 α の増加とRC発振回路の周波数 f_o を高く設定することにより向上できる。また、②任意の周波数 f_{ch} に、このpH情報を重畳できる。 f_{ch} 設定の異なるモジュールを準備すれば複数箇所のpH同時計測への応用が期待できる。

3. 試作評価結果：提案回路技術の有効性確認のため、図1のセンサインタフェース回路を0.35 μm CMOS技術により集積回路化し、図2に示すpHセンサモジュールを試作した。ICはプリント基板上にペパチップ実装した。pHセンサには針状のIr/IrOx pHセンサデバイスを用いた[3]。図3に920MHzのRF信号をモジュールに照射した際の反射信号スペクトラムを示す。 f_{ch} は水晶振動子により149.5 kHzに設定した。pH=4の水溶液を計測した結果、149.5kHz離調した周波数を中心に $\pm 23\text{kHz}$ の信号を得た。pHが変化するとこの周波数間隔が変化する。pH変化に対する周波数変化量は、8.7kHz/pHであった。従来の感度は、2kHz/pH(@ $f_o=f_{ch}=440\text{kHz}$) [1]であったが、 $f_{ch}=149.5\text{kHz}$ の条件下で、容量変化率の大きいC2V1回路の採用とRC回路の $f_o=600\text{kHz}$ の高周波設定により約4倍の感度特性の改善に成功した。

今後はモジュールのさらなる小型化を追求し、口腔内のマルチpHモニタリングなどへ応用展開を進めて行く予定である。

〔謝辞〕本研究開発成果の一部は、NEDO「超低消費電力データ収集システムの研究開発」助成事業、および生体医歯学工共同拠点、JSPS科研費JP16H02337, JP17H01279, JP19H02191の助成によるものです。

〔参考文献〕[1] S. MORITA et al., Digest of The 3rd International Symposium on Biomedical Engineering, Poster 1-37, pp. 136-137, 2018/11/8., [2] ZiXuan LI et al., Digest of The 4th International Symposium on Biomedical Engineering, Poster 1-36, 2019/11/14. [3] M. Tabata et.al, Procedia Engineering, Elsevier, 168 (2016), pp. 598 - 601, 2016.

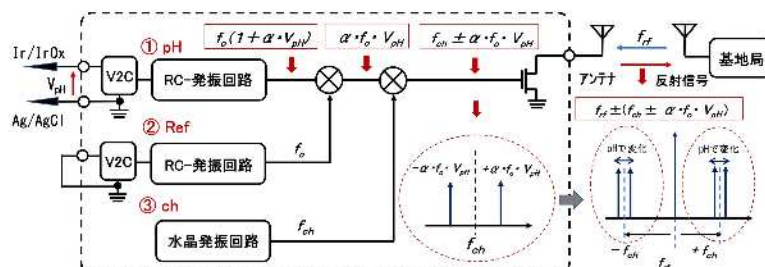


図1 新規開発のワイヤレスpHセンサモジュールの構成

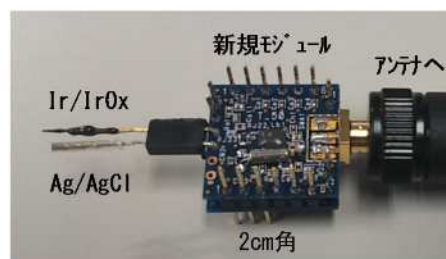


図2 ワイヤレスpHセンサモジュール

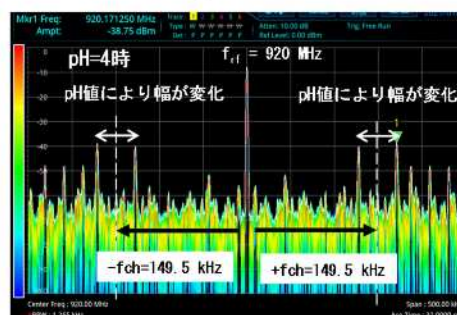


図3 pH4時のRF反射信号スペクトラム

Time-of-flight PETに向けたMPPCのクロストーク確率評価

Measurements of optical cross talk probability of the customized MPPC

山形大学学術研究院, 中森健之
静岡大学電子工学研究所, 青木徹

1. 研究目的

陽電子断層撮像はがんやアルツハイマーの早期発見だけでなく、陽子線・重粒子線照射時の飛程をリアルタイムに測定することもできる強力な診断技術である。いずれの利用法においてもガンマ線放出核種の位置分解能が技術面では重要である。我々はサブミリの分解能を目指し、高速応答性を有するプラスチックシンチレータを用いたtime-of-flight(TOF)型PETの開発を行ってきた(参考文献1-3)。

TOF-PETのガンマ線検出時刻の分解能は、再構成画像の質に直結する。プラスチックシンチレータの読み出しには浜松ホトニクス製のMPPCアレイを用いていたが、さらに高速応答する光センサの可能性を検討するために、カスタムMPPCを試作した。この素子はMPPCを構成するセルを独立に読み出せるようにしたものである。検出器容量の低下による出力信号の高速化が期待できるだけでなく、熱雑音レートも桁で低減できる。タイミング特性にのみ注目した性能評価を行い、過去の本拠点成果報告会でも報告している。

その一方で同時に1光子しか検出できないため、シンチレータでのエネルギーデポジットの計測が難しくなると予想される。また、MPPC (SiPM) は一般に、光子を検出してガイガー放電した近隣のセルに誘起されるOptical Cross-Talk (OCT) という現象が知られている。これは検出光子数を過剰に誤認するためエネルギー分解能を劣化させる。OCTの理解を深めることは、通常のMPPCを使用する際にも応用することができると期待される。セルごとに信号が取り出せるという試作センサの特性を利用し、本研究では通常のMPPCではできないOCTの直接測定を行った。

2. 研究成果

16セルからなるカスタムMPPCから出力される信号を1 G sampling/sで波形を記録する測定系を構築した。着目したセルのダークカウントによる信号に付随して、20 ns以内にパルスを出力したセルはOCTとみなした。また着目したセルに先行した他のセルからのパルスが存在しない条件で解析した。

図1にOCT確率のセル相関を示す。幾何学的に隣接するセルで確率が高いという定性的な予想と矛盾しない結果を得ただけでなく、定量測定した希少なデータを得た。

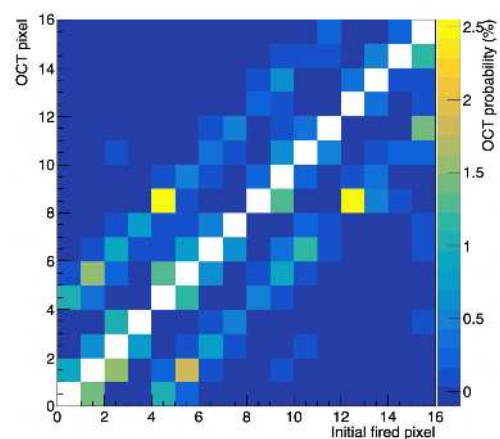


図1 OCT確率のチャンネル間相関。

3. 参考文献

- (1) M. Kuramoto et al., NIM A, 845, 668 (2006)
- (2) M. Kuramoto et al., JINST, 13, C01008 (2018)
- (3) T. Nakamori et al., IEEE/MIC, Conference Record (2019)

ハanks液中のMg合金のトライボコロージョン機構

Tribocorrosion mechanism of Mg alloys in Hanks' balanced salt solution

兵庫県立大学工，三浦永理，笹倉康平
東京工業大学 未来産業技術研究所 細田秀樹

1. 研究目的

Mg合金は金属の中では最も軽く高い比強度を示し，またCl⁻存在下や薄い酸性水溶液中で溶解しやすい．更に，Mgは生体必須元素であることから，医療用生体内分解性材料として冠動脈ステント素材として使用されており，また骨プレート材としての研究も行われている^{2,3)}．一方で，Mg合金の生体内における腐食挙動の報告例は少ない．本研究グループは，以前AZ31(Mg-3Al-1Zn)とWE43(Mg-4Y-3RE-1Zr)のHanks液中でのスライディング摩耗を調査したところ，比摩耗量が負荷荷重に依存するHolmの式に従わず，低荷重域で比摩耗の増加が見られた⁴⁾．これは腐食と摩耗の複合作用であるトライボコロージョン(Tribocorrosion)現象によると考えられる．トライボコロージョンが起こる原因として，接触部直下の隙間とその周辺溶液間の濃淡電池の形成が示唆されるが，摩耗部近位でのアノード分極測定による腐食特性の評価は困難である．そこで本研究では，酸化Wワイヤ電極を用いて摩耗部近位のpH測定を行い，Mg合金の疑似体液中におけるトライボコロージョン現象について考察した．

2. 研究成果

WE43(Mg-4Y-3RE)とAZ31(Mg-3Al-1Zn)について調査した．スライディング摩耗試験はボールオンディスク型摩耗試験機を用い，310KのHBSS中で行った．相手材はφ5 mmのZrO₂ボールとした．Fig. 1に無荷重および0.98 Nの荷重下で摩耗試験中に測定した動電位分極曲線を示す．腐食電位は0.98 Nの方が無荷重に比べ卑側へ移動した．また，W/WO_x電極をZrO₂ボールとMg合金の隙間に挿入し，摺動時の摩耗部近位のpHを測定した．摩耗部より離れた遠位部として，摩耗セル内壁付近のpHをpHメータで測定した．それぞれHBSSのpH変化を測定し比較した．Fig. 2に，摩耗試験直前から終了後までの近位と遠位のpH変化を示す．近位では摩耗試験前からpHが遠位より高く，摩耗試験開始によりpHが徐々に低下し，その後緩やかに上昇に転じた．一方で遠位ではpHは緩やかに上昇し，試験停止後安定した．すなわち，摩耗部近位と遠位では電位差が生じ得ることを示しており，摺動部付近では局所腐食が生じやすくなっている事が示唆される．

3. 参考文献

- 1) Y. F. Zheng: Functionalized Cardiovascular Stents, 6 - Bioabsorbable metallic stents, Eds. J. Gerard Wall et al., Woodhead Publishing, (2018) 99-134.
- 2) S-H. Byun et al: J Biomed Mater Res., 108B (2020) 2505-2512.
- 3) A. Chaya et al.: Acta Biomaterialia 18 (2015) 262-269.
- 4) 白石智大：兵庫県立大学修士論文, (2019).

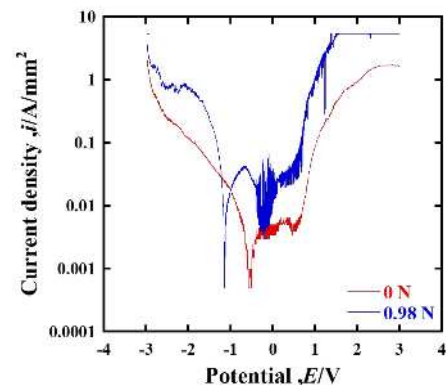


Fig. 1 in-situ potential dynamic polarization curve of AZ31 in HBSS.

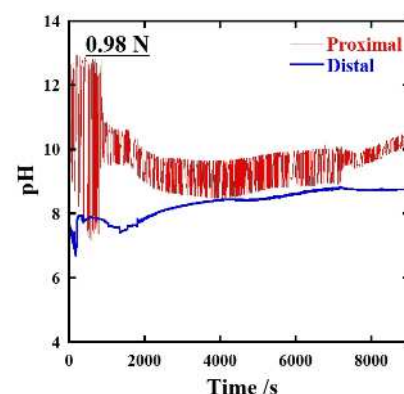


Fig. 2 pH curves against testing time measured at proximal and distal positions of sliding surface in AZ31.

機能化オーサイトの電気生理学的解析

Electrophysiological analysis of functionalized oocytes

株式会社アクパリエ, 中尾 賢治

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 田畑美幸、宮原裕二

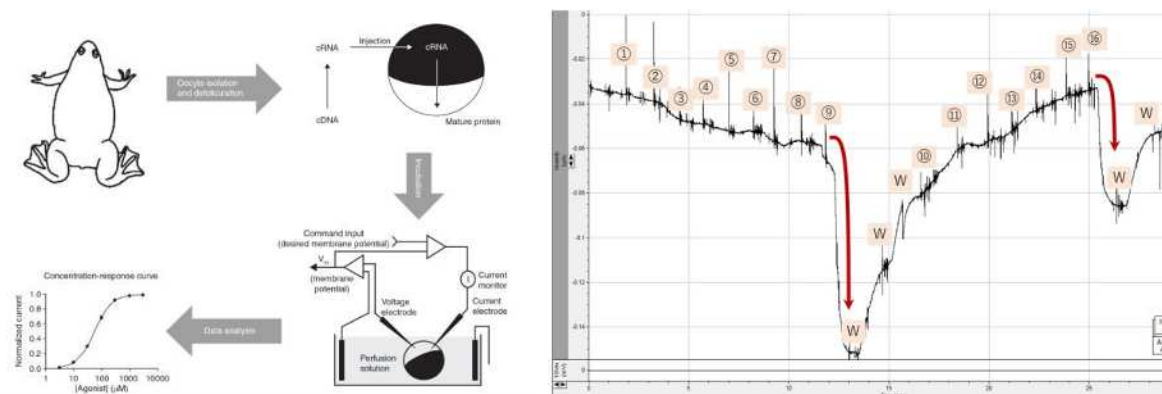
1. 研究目的

環境中の化学物質を特定するセンシング技術の開発が活発に行われている中、防災・テロ対策などの観点から近年ますますセンサの高技術化が求められている。センサは情報入力を担当しているシステム開発の根幹であり、質の高い情報を得るためにはセンサの高感度化検討は欠かせない。そこで本研究では、化学物質をセンシングするケミカルセンサの高感度化を検討する。具体的には、特定の膜たんぱく質を発現させた機能化オーサイトにリガンドである化学物質を作用させた際の電気生理計測を行う。リガンド濃度を変化させて電気生理計測を行い、得られた結果をオーサイト作製へとフィードバックし、高感度計測及び高速計測の達成を目指す。

2. 研究成果

【アミノ酸トランスポーターX,Yを用いたアミノ酸の選択的な電流検出】

昨年度はアミノ酸トランスポーターXを用いて、アミノ酸の1種であるAlanineの存在をその基質透過に伴う起電性によって電流としてセンシングすることができた。そこで、本年はアミノ酸の種類や類縁体を判別できるかを上記トランスポーターXと、いまだ透過するアミノ酸が未知のトランスポーターYを用いて検証した。トランスポーターX,YのmRNAをそれぞれ注入したオーサイトを用いて、二電極膜電位固定法によって細胞膜電位を-30mVに固定し、各種アミノ酸をチャンバーの流路に灌流した(左)。その結果、トランスポーターXはAlanineによって電流を惹起するが、その類縁体である2-methyl alanineはセンシングしなかった。また、トランスポーターYは、酸性アミノ酸であるGlutamate, Aspartateのみで電流シグナルが確認され、Alanineをはじめ他のアミノ酸ではシグナルは見られなかった(右)。以上の結果から、検出目的とするアミノ酸に合わせて、用いるトランスポーターを適宜選択・変更することで、それぞれのアミノ酸や類縁体を区別して検出できることが判明した。本技術の汎用性が示唆される。



左；トランスポーターを用いた基質輸送電流検出の方法(参考文献2参照)

右；トランスポーターYのアミノ酸による電流応答。9=aspartate, 16=glutamate

3. 参考文献

- 1) The use of *Xenopus laevis* oocytes for the functional characterization of heterologously expressed membrane proteins. Wagner CA et al., *Cell Physiol Biochem*. 2000. 10(1-2):1-12
- 2) The use of *Xenopus* oocytes in drug screening. *Expert Opin Drug Discov*. 2011. 6(2):141-53

特定の環境で機能する光分解性保護基の開発

Development of photoremovable protected group that could function under specific environment

大阪薬科大学, 平野智也

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 加藤大輝, 影近弘之

1. 研究目的

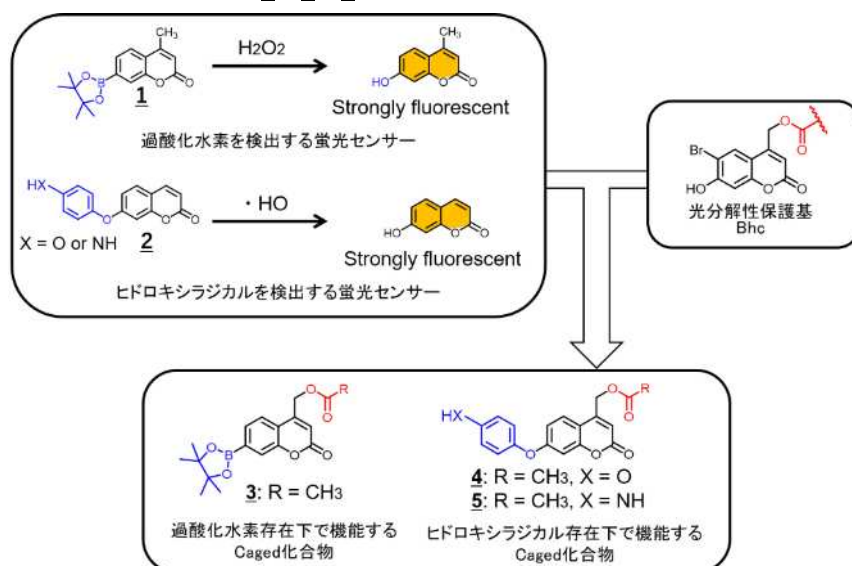
光照射を利用する実験手法を用いることができる機能性分子としてCaged化合物が挙げられる。Caged化合物とは、生理活性分子に光分解性保護基を導入した化合物であり、特定の波長の光を照射することで生理活性分子を放出することができる。一方で、光照射のみの制御では、照射する光を局限したとしても目的部位選択的な生理活性分子の放出は困難であるという問題がある。そこで、本研究では、光分解性保護基に外部環境変化を認識する部位を導入することで、特定の環境下でのみ機能する光分解性保護基の開発を目指す。

2. 研究成果

特定の環境下でのみ機能する光分解性保護基を開発するために、我々は蛍光センサーと光分解性保護基の双方の母核として用いられるクマリン骨格に着目した研究を行ってきた。クマリンを母核とし、pHの変化によって蛍光強度がOFF-ON-OFFと変化することにより、特定のpH領域を検出する蛍光センサーをまず開発した。その構造と、同じくクマリン骨格を母核とする光分解性保護基の構造を組み合わせることにより、特定のpH領域選択的に機能する光分解性保護基の開発に成功した¹⁾。今年度は、同様の戦略により、活性酸素種が存在する環境選択的に機能する光分解性保護基の開発を行った。

活性酸素種を検出する蛍光センサーとして、図に示す**1**のようなボロン酸ピナコールエステルを持つセンサーが報告されている。一方、ヒドロキシラジカルを検出するセンサーには、ジアリールエーテル構造を持つ**2**が報告されている。これらは各々、標的とする活性酸素種と反応することにより、蛍光性のヒドロキシクマリン誘導体へと変換される。そこで、本研究では、これらの分子構造を、光分化性保護基として用いられているBhcに組み込んだ化合物**3**、**4**、**5**をデザイン、合成した。

各化合物の光分解性保護基としての機能を解析した。化合物**3**は4種の活性酸素種各々が存在する条件下での光反応効率を比較、検討した結果、過酸化水素存在下で最も光分解反応が進行した。一方、化合物**4**、**5**はヒドロキシラジカル存在下で光分解反応が進行し、想定した選択的な機能を持つことが示唆された。



3. 参考文献

1) D. Kato, T. Shiraishi, H. Kagechika, T. Hirano, J. Org. Chem., in press. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02419.

眼内内視鏡保持ロボットを用いた眼底のリアルタイム3次元復元

Real-Time 3D Reconstruction of Fundus using Robotic Holder for Ophthalmic Endoscope

東京工業大学 未来産業技術研究所, 武山隼人, 只野耕太郎

九州大学 医学部 眼科, 園田康平

1. 研究目的

眼球内部を処置する手術である網膜硝子体手術において、医師は視野を確保する手段として視野が広く病片を拡大して観察可能な内視鏡を用いる場面が存在する。しかし内視鏡の操作時は片手での手術を余儀なくされてしまうため、我々は両手での手術を可能とするために、術者に代わり内視鏡の操作を行う眼内内視鏡保持ロボットシステムの開発が行われている。しかし現在ロボットシステムには

内視鏡と網膜間の距離が計測できておらず不意な接触を起こしてしまう恐れがある問題や、内視鏡自体の視野が狭く現在の内視鏡と眼球の関係がわかりづらいといった問題がある。そこでこれらを解決するためにロボット座標系での網膜の3次元位置をリアルタイムに復元することを目的とした。

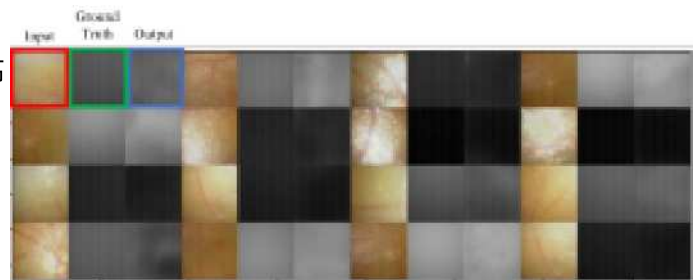
研究成果

2. 1 深層学習を用いた深度推定

眼内内視鏡は挿入孔を支点とした旋回運動とズーム移動を行うが、どちらの運動においてもステレオビジョン的に3次元復元を行うと精度が低下してしまうことがわかった。そこで深層学習を用いた深度推定とロボットアームの順運動学を組み合わせる手法を提案する。深度推定として

DenseDepthと呼ばれる単一のRGB画像から高解像度の深度

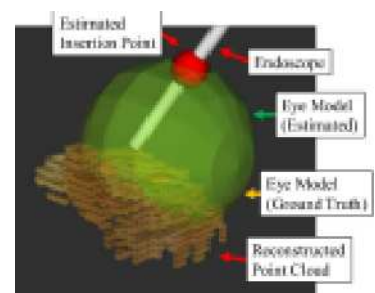
マップを計算するための畳み込みニューラルネットワークを改良および新たに学習することで、眼内内視鏡を用いた深度推定を行った。この深度推定によって眼球モデルを対象とした深度推定は誤差0.5～1.8 mm程度で実行できることが分かった。



2. 2 眼底の3次元復元

眼底の3次元マッピングは、深度推定された深度画像とロボットアームの順運動学から求めた点群に対して占有格子地図を作成することで行った。占有格子地図を用いる

ことにより、深度推定の誤差に対処すると同時に、眼球が移動をしてしまった場合にもロバストに対処することができる。3次元復元の評価を行ったところ、眼球モデルとの距離のRMSEは提案手法では2 mm程度、三角測量の手法では4 mm程度であり、提案手法の方が精度よく推定できることがわかった。また3次元マッピングも2 Hz程度でリアルタイムに実行できることが確認された。



2. 3 ロボットアプリケーション

3次元復元点群の有効性を示すために眼球の位置・形状推定や内視鏡の自動退避機能といったアプリケーションを導入した。眼球の位置・形状推定では、位置の誤差は2 mm程度、形状誤差は0.5 mm

程度で推定できることがわかった。内視鏡の自動退避では、内視鏡と網膜推定位置との距離が3 mm以下となった場合に内視鏡を自動的に抜去することが可能となった。

3. 参考文献

- 1) D. Zhou et al., “Eye Explorer: A robotic endoscope holder for eye surgery,” Int. J. Med. Robot. Comput. Assist. Surg., Oct. 2020, doi: 10.1002/rcs.2177.
- 2) I. A. Kaust and P. Wonka, “High Quality Monocular Depth Estimation via Transfer Learning.”

生育に依存したシアノバクテリアの窒素欠乏応答

Cell growth-dependent nitrogen starvation response in cyanobacteria

大阪府立大学 自然科学類 生物科学課程, 吉原 晶子

大阪府立大学 高等教育推進機構, 小林 康一

静岡大学 電子工学研究所, 粟井 光一郎

1. 研究目的

チラコイド膜はシアノバクテリアや植物の葉緑体に特有の生体膜であり、光合成電子伝達の間である。チラコイド膜は、脂質二重層を足場に、光合成膜タンパク質や色素などが配置されることで形成されるが、その発達や減衰を調節する仕組みは明らかでない。我々は、窒素栄養素を欠乏すると光合成が抑制され、チラコイド膜も速やかに減衰すること、特に、チラコイド膜に表在する光合成アンテナであるフィコビリソームの分解が急速に進むことを明らかにした¹⁾。一方で、チラコイド膜脂質合成の変異体 *pgsA* では、窒素欠乏下のフィコビリソーム分解が抑制されたが、その理由は不明であった。そこで、本研究では、窒素欠乏下でのフィコビリソーム分解の制御機構を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

2. 1 窒素欠乏下でのフィコビリソームの分解には光合成が必要である

pgsA 変異体では、光合成の電子伝達が著しく阻害される。そこで、光合成の阻害が窒素欠乏下のフィコビリソーム分解の阻害と関係があるかどうかを調べるため、窒素欠乏処理と同時に、光合成電子伝達阻害剤である DCMU を添加したときの、野生株におけるフィコビリソームの分解過程を解析した。その結果、光合成電子伝達が阻害されるとフィコビリソームの分解も阻害されることが判明した（図1）。さらにこの現象を確かめるために、窒素欠乏時に野生株をさまざまな光強度下で育てたところ、生育光が弱くなればなるほどフィコビリソームの分解も阻害されることが明らかとなった。

2. 2 窒素欠乏下でのフィコビリソームの分解は細胞の生育とともに起こる

光合成の阻害によりフィコビリソームの分解も阻害されたが、同時に、細胞の成長も止まっていた。そこで、窒素欠乏下での細胞の成長とフィコビリソームの分解にどのような関係があるかを明らかにするために、細胞壁合成の阻害剤であるカルベニシリンや、脂肪酸合成の阻害剤であるセルレニンにより細胞成長を止めた際の、窒素欠乏下でのフィコビリソームの分解を調べた。その結果、これらの薬剤により細胞成長が阻害されると、フィコビリソームの分解も阻害されることが分かった（図1）。また、リン欠乏や低温による細胞成長の抑制によっても、やはり窒素欠乏下でのフィコビリソームの分解は阻害された。これらの結果から、フィコビリソームの分解は細胞外（培地）の窒素濃度よりも、細胞成長の状態に強く影響を受けることが明らかとなった。光合成の阻害や *pgsA* 変異は、直接フィコビリソームの分解を阻害するのではなく、細胞成長の阻害を引き起こすことで二次的に影響している可能性が考えられる。

3. 参考文献

- 1) Kobayashi K., Osawa Y., Yoshihara A., Shimojima M. and Awai K. *Front. Plant Sci.*, 2020, 11:432.

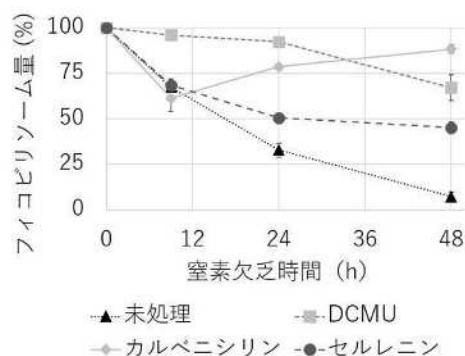


図1. 窒素欠乏後のフィコビリソームの分解

細胞不均一性のリアルタイムセンシング技術の開発

Development of real time sensing system of cell heterogeneity

鹿児島大学医歯学総合研究科薬物動態制御学, 寺藺 英之, 小八重 薫子, 武田 泰生 東京
医科歯科大学学生体材料工学研究所バイオエレクトロニクス分野, 田畑 美幸, 宮原 裕二

1. 研究目的

細胞集団は性質や遺伝的背景が一様ではなく1細胞レベルで見ると、細胞自身の代謝能力や遺伝背景は個々のバラツキをもって生存してことが近年分かってきた。個々の細胞の様子をリアルタイムで観察する事ができれば、例えばがん細胞を例にとってみると、どの細胞が集団の中でも高い増殖能力を持っているか把握することができる。この細胞集団内の個々の細胞が持つheterogeneity(不均一性)の様子をリアルタイムで観察しそれに対する抗がん薬の影響を調べる事で、これまで明らかにされて いないheterogeneityという指標を基にした新規抗がん薬の開発を進めることが可能になる。本研究では、

がん細胞をターゲットにがんのheterogeneityが抗がん剤耐性にどのように寄与するかを明らかにすることを目的とする。

2. 研究成果

2. 1 イオン応答性ゲル/超低融点ゲルを用いた細胞個別培養法の開発

がん耐性化のメカニズムとして細胞のheterogeneityを理解するには通常の細胞培養法は不向きである。カルチャーディッシュを用いた通常の培養法を用いた場合、細胞自身がランダムに増殖し、1細胞 毎の遺伝的背景を追うことは非常に困難になる。この課題を解決するために、外的な操作によりゲル ゾル相転移を操作できる高分子を利用し、その中で細胞を3次元的に同じ場所に留まらせ培養するクローン化した細胞塊(スフィア)を作製・回収できる技術の開発を行った。この技術が開発できれば、遺伝 的背景が同じクローン化されたスフィアを作製できる事に加え、抗がん剤暴露により生き残ったスフィアがどのような特徴を持っているか詳細を解析することが可能になる。

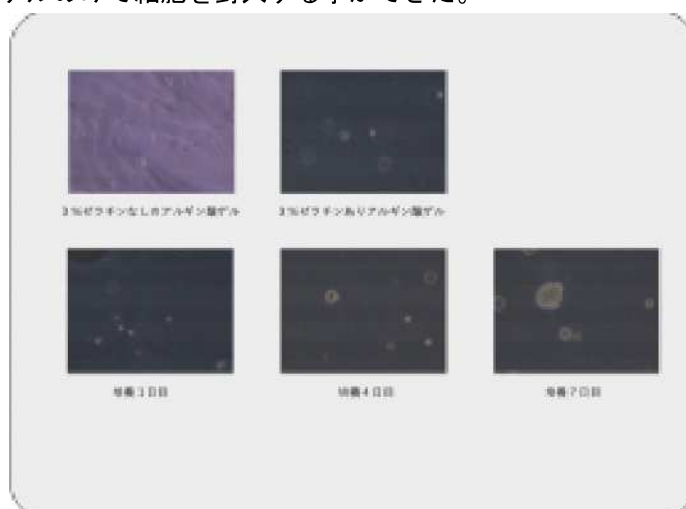
本技術を可能にする高分子として、2価イオンの有無により可逆的に相転移をおこすアルギン酸ナトリウムと温度応答性の超低融点ゼラチンを選びこの組合せでクローン化スフィアが作製可能か検証 した。アルギン酸ナトリウムのみで細胞の封入を行うとゲル化剤であるカルシウムイオン暴露でいび

つなゲルの形状になり、細胞が一部ゲル外部に放出される現象が認められたが、超低温ゼラチンと組合せ、一旦低温(4℃)でゲル化を行った後、カルシウムイオンにてゲル化することにより均一な細胞封入を行うことに成功した。また、超低温ゼラチンは細胞培養条件である37℃では簡便にゾル化することで最終的にアルギン酸カルシウムゲルのみで細胞を封入する事ができた。

脳腫瘍モデルであるT98G細胞にてスフィア化の検討を行った結果、ゲル埋包後1週間でスフィアの形成を確認する事ができた。また、そのサイズは分散しており、増殖スピードにおいてheterogeneityを確認する事ができた。今後はこの増殖スピードをターゲットにがん耐性を持つがん細胞がどのような性質を持っているかを検討する予定である。

3. 参考文献

H. Terazono, H. Kim, M. Hayashi, et. al. PLoS One, 2012;7(8): e42485. Epub 2012.



走査型イオン伝導顕微鏡による生体組織イメージング法の高精度化 ～帯電試料表面の形状イメージングの影響～

Improvement of imaging techniques for biological tissue samples
by scanning ion conductance microscopy: Influence of surface charge on SICM imaging

新潟大医、牛木辰男、早津学、北海道大学 水谷祐輔
静岡大電研 ○ルイスマサル、岩田 太、

1. 研究目的

生体試料をナノスケールで顕微観察可能な走査型イオン伝導顕微鏡（Scanning Ion Conductance Microscopy : SICM）¹⁾は、非接触で生体試料を生きたまま培養液中で観察できる。本研究はこのSICMを用いた細胞・組織構造イメージングに関する高精度化に取り組んでいる²⁻⁴⁾。今年度はSICMを用いた場合に測定が困難になる液中環境での帯電試料表面の測定法について、これまで本研究室で開発した手法における妥当性をシミュレーションで検証することを目標とした。

2. 研究成果

2.1.電気二重層の影響

従来のSICMの装置構成では試料表面が液中において帯電を示す場合、SICMで検出するイオン電流に影響を与えて測定が困難になる。この主な要因は帯電した試料表面付近に形成される電気二重層の影響である。すなわち、試料表面が負に帯電している場合はカチオンの濃度が高い電気二重層が表面に形成される。ここでピペット電極がバス電極を基準として正の電位を印加した状態で負帯電の試料表面に向けてナノピペットを近接させた場合、試料近傍の電気二重層の影響を受けてカチオンの流出が増強されピペット内でカチオン濃度が枯渇し、電流が減少する。一方、正帯電試料の表面にナノピ

ペットを近接させると表面の電気二重層の影響を受けてアニオンがピペット開口に流れ込み、開口付近のアニオン濃度が増加し、その結果、イオン電流が増加する。このように試料表面の帯電の影響により形成された電気二重層の影響を受け、イオン電流が増減してしまう。本研究ではまずその現象について定量的に評価できるようにシミュレーションで検証した。

2.2 シミュレーション結果

表面帯電がどのようにSICM測定に影響するかについて、これまで実験的にピペットを帯電試料に接近した場合の

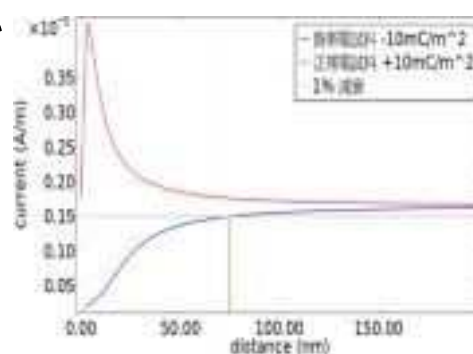
イオン電流の振舞いを示すアプローチ曲線を取得してきた。

本研究ではこの実験を再現するためにCOMSOLを用いてシ

ミュレーションを行った。図1は帯電試料表面にナノピ

ペットをアプローチさせた場合のアプローチ曲線の結果を示し

ている。以前、実験で得られた結果と同じように、ピペット電位を正とした場合に、負帯電の試料表面近傍ではイオン電流が減衰するのに対して、正帯電の試料表面近傍ではイオン電流が増加する様子が再現できていることがわかった。調査した。その他、様々な条件での帯電の影響について



3. 参考文献

1) P. K. Hansma, et. al., Science 243. (1989) 641-643
図 1 アプローチカーブのシミュレーション

2) T. Ushiki, M. Nakajima, M. Choi, S. J. Cho and F. Iwata, Micron, 43 (2012)

1390-1398 3)岩田 太, 牛木辰男, 応用物理, 86巻9号pp.791-795 (2017.9)

4) M. Nakajima, Y. Mizutani, F. Iwata and T. Ushiki, Seminars in Cell & Developmental Biology, 73, 125-131

iPS細胞におけるウイルス感染抵抗性機序の解析の試みー ナノスーツ法と走査型イオン伝導顕微鏡を用いて

Analysis of the virus infection resistance to human iPS cells by using NanoSuit method and Scanning Ion Conductance Microscope

浜松医科大学 光先端医学研究センター ナノスーツ開発研究部, 河崎秀陽
静岡大学電子工学研究所, 生体計測研究部門, 岩田 太

1. 研究目的

サイトメガロウイルス (CMV)は胎生期の感染で重篤な中枢神経障害を引き起こす。胎生期の如何なる時期に感染するのか未だ不明な部分が多い。以前我々はマウスのES/iPS細胞を使ってマウスCMVは多段階的に感染が抑制されていることを報告した。同様にヒトiPS細胞を使用してヒトCMV (HCMV)の感染感受性を解析した。まずCMVウイルスはiPS細胞に接着しにくいのではないかとこの仮説をたてた。まず感染直後の細胞表面にあるウイルス粒子をナノスーツ法(図1)で観察する。その後iPS細胞の表面電位を走査型イオン伝導顕微鏡で測定する。走査型イオン伝導顕微鏡(Scanning Ion Conductance Microscope :

SICM)は生きたまま生体試料を観察できるイメージングツールとして注目を集めている。今回はこれらの最新の技術を使用して、CMVのiPS細胞感染抵抗性の機序を調べることが目的とする。

2. 研究成果

2. 1 ヒトiPS細胞の樹立

ヒト線維芽細胞に山中因子 (Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc) を導入し、ヒトiPS細胞を作成 (図2)。マイクロアレイや免疫染色にて未分化マーカーの発現を確認。神経細胞、心筋細胞へ分化させ、樹立したiPS細胞は分化能があることがわかった。

2. 2 ヒトiPS細胞へのHCMV感染

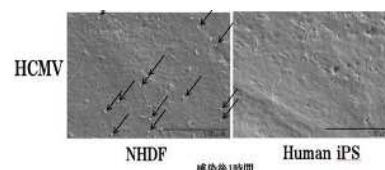
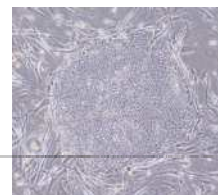
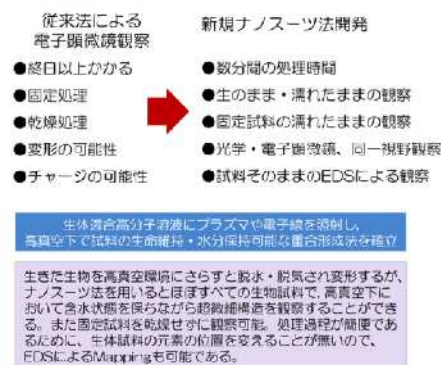
ヒト線維芽細胞とヒトiPS細胞にHCMVを感染させ、その感染感受性を比較した。感染後12時間では明らかなHCMV抗原の発現がヒトiPS細胞では抑制されていた。また細胞内に侵入したウイルスゲノム量の差はヒト線維芽細胞と比較して90倍低下していた。In situ hybridizationではHCMVのゲノムがiPS細胞内にはほとんど観察されなかった。またマイクロアレイによるmRNAの発現を比較した、両細胞に共通して発現する発現mRNAは観察されなかった。

2. 3 ナノスーツ法による細胞表面ウイルス粒子の観察

HCMV粒子接着段階において、細胞表面に付着したウイルス粒子の観察をナノスーツ法で試みた。ヒト線維芽細胞の表面にはウイルス粒子を多数認めたが、ヒトiPS細胞表面にはHCMV粒子をほとんど観察できなかった(図3)。現在SICMでの表面電位の測定予定。

3. 参考文献

1) A modified 'NanoSuit®' preserves wet samples in high vacuum: direct observations on cells and tissues in field-emission scanning electron microscopy. Yasuharu Takaku¹, Hiroshi Suzuki², Hideya Kawasaki³, et al. R Soc Open Sci. 2017 Mar 1;4(3):160887. doi: 10.1098/rsos.160887.



SPアンテナ付SOIフォトダイオードを用いた 生体分子間相互作用の観測における光照射系の簡素化

Simplified Light Irradiation System in Biomolecular Interaction Observation using SOI Photodiode with SP Antenna

静岡大学 電子工学研究所 磯谷滉希、佐藤弘明、猪川 洋
室蘭工業大学 大学院工学研究科 辻 寧英

1. 研究目的

高感度かつ高効率なラベルフリーのバイオセンシングを実現するため、ワンチップ上に集積可能な屈折率測定型バイオセンサーを開発している。これまでに、金の表面プラズモンアンテナ (SPアンテナ) 付SOI (silicon-on-insulator) フォトダイオード (図1) [1] を用いて屈折率変化を測定する方法を提案した[2]。屈折率の検出限界を実測によって評価したところ、代表的な光学バイオセンサーである表面プラズモン共鳴 (SPR) センサーと比肩しうる性能が得られ、生体分子間相互作用の観測にも成功している。一方で測定原理上、フォトダイオードに対して平面波の光が斜めに入射する必要があるため、光照射系が複雑であることや、検体置換に長時間必要となるなどの不都合があった。これらを解決するため、垂直入射で測定できる構造を改めて調査し、どの程度の感度が得られるか、有限差分時間領域 (FDTD) 法を用いて見積もった。

2. 研究成果

解析に用いた構造を図2に示す。入射光は波長685 nmの平面波とした。SPアンテナは周期構造で構成されるため、周期境界条件によって単位周期のみを計算した。検体となる生体分子は屈折率 $n_{\text{analyte}} = 1.5$ の均質膜とし、金のSPアンテナ周辺に選択的にかつ均一に固定化されることを想定し、分子間の結合を膜厚 t_{analyte} の増加として表現する。SPアンテナの周期は入射角 $\theta = 0$ 付近に量子効率のピークをもつ $p = 280 \sim 285$ nmとした。図3にそれぞれのアンテナ周期 p を有するフォトダイオードの量子効率 (SOI層の吸収効率と等価) の入射角依存性を示す。そのうち $p = 282$ nmと 283 nmは垂直入射に対して量子効率が最大となる。次にアンテナ周辺に生体分子が固定化されることを想定する。図4にアンテナ周辺に生体分子のない状態 ($t_{\text{analyte}} = 0$) を基準とした量子効率変化の検体膜厚依存性を示す。ここで、量子効率変化の検体膜厚依存性の傾きは、 $p = 283$ nmのとき最大となり、 $-3.45 \times 10^{-3} [\text{nm}^{-1}]$ となった。この値は従来の斜め入射系で得られている値と比較すると、3倍程度大きいことから、垂直入射系ではより高感度な測定が期待できる。垂直入射系で実際に測定を行い、生体分子相互作用の観測における有効性を検討していく予定である。

3. 参考文献

- [1] H. Satoh, et al., *IEEE Trans. Electron Devices*, 60, 812-818, Feb. 2013.
[2] 磯谷他, 電子情報通信学会技術報告, EST2020-16, July 2020.

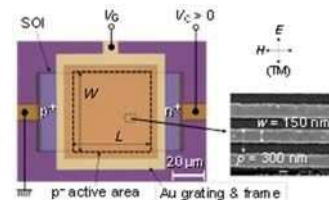


図1. 作製したSPアンテナ付SOIフォトダイオードの顕微鏡写真

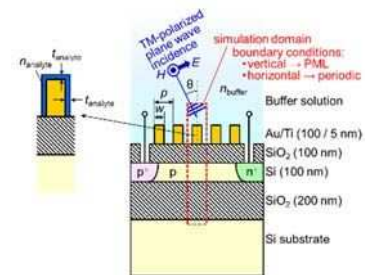


図2. FDTD解析における構造図。生体分子は金の表面に均質膜として固定化されることを想定した。

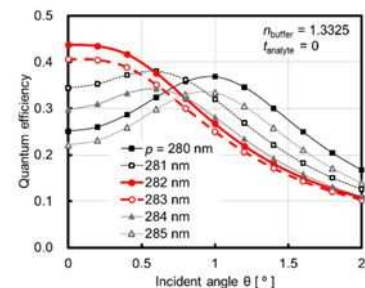


図3. 入射角 $\theta = 0$ 付近にピークをもつSPアンテナ周期のフォトダイオード量子効率の入射角依存性。

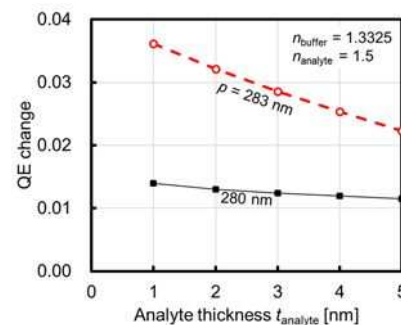


図4. 金周辺の検体膜厚に対するフォトダイオード量子効率の変化 (入射角 $\theta = 0$)。

医用超音波トランスデューサへの応用に向けた 水熱合成KNbO₃圧電膜とそのアドミタンス特性評価

Evaluation of piezoelectric characteristics of KNbO₃ films by hydrothermal Methods for ultrasonic transducers

桐蔭横浜大学, 石河睦生, 齋藤 直

東京工業大学, 村瀬貴一, 藤井健人, 田原麻梨江

1. はじめに

医療用の超音波治療機器や超音波診断装置に用いる超音波デバイス設計では、超音波トランスデューサの形状加工や、整合層、バッキング材料、音響レンズがその目的に応じて採用される。近年求められている超音波トランスデューサの高周波化では先ず圧電体の薄膜化が重要であるが、10MHzを超える高周波において求められる特性を実現できる圧電膜は入手が困難である。そこで我々は高周波超音波トランスデューサ材料として圧電体の薄膜を応用することを提案し、ニオブ酸カリウム系圧電単結晶の厚みと厚み振動モードの共振周波数の関係について、数MHz～1GHzまでの周波数帯で電氣的共振周波数の測定や水中における超音波送受信を行い、その特性を報告してきた^[1]。

現在までに、治療用と診断用の高周波超音波トランスデューサ材料として広帯域において出力特性と超音波受信感度が優れることが分かった。そこで、各種応用のためのデバイスの設計と開発に向けた圧電パラメータの特性について測定を行っている。今回はKNbO₃圧電膜と電極とからなる簡易構造の超音波トランスデューサを新規で製作し、アドミタンス特性の測定についての検討結果を報告する。

2. KNbO₃圧電薄膜の構造とアドミタンス測定結果

KNbO₃圧電膜は水熱合成法^[2]によりチタン酸ストロンチウム単結晶基板に製膜した。KNbO₃膜の両面に導電性接着剤を塗布し、銅線を接着した。実効的な振動面積は約0.8 mm²である。インピーダンスアナライザ(4294A, Agilent Technologies)を用いてアドミタンス特性の測定を行った結果をFig. 1に示す。18.7 MHzにおいて1次共振が観測された。Q値は低いが鮮明に共振反共振特性が観測できたと考えられる。次に、アドミタンス特性をMasonの等価回路^[3]を用いて計算した。計算結果をFig. 2に示す。等価回路に用いたKNbO₃のパラメータである密度、音速、比誘電率、圧電定数 d_{33} 、誘電損失、機械的Q値は現在までに実験により求めたものを使用した。

アドミタンス特性について実験値と計算値で共振半共振周波数付近での振る舞いは同様の特性が得られたが、アドミタンスの絶対値の大きさと位相に関してはフィッティング出来ていないことが分かった。この理由は今回用意した圧電結晶膜の残留分極が小さいか、銅線および導電性接着剤の影響が大きかったと考えられる。今後は更に負荷軽減を考慮したテストフィクスチャーを用意し、実験値と計算値のフィッティングを図り圧電パラメータを算出する。それによりKNbO₃圧電膜の大振幅特性の起源を明らかにし、またその特性を利用した超音波トランスデューサを設計する予定である。

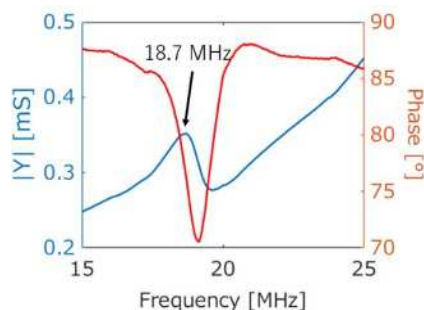


Fig. 1 Measured admittance characteristics of KNbO₃ piezoelectric films

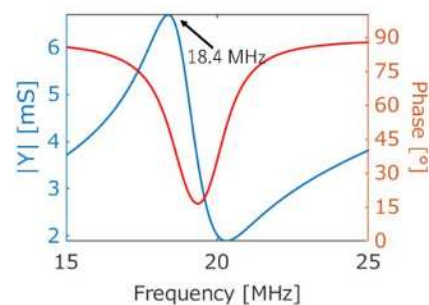


Fig. 2 Calculated admittance characteristics of KNbO₃ piezoelectric films

3. 参考文献

- [1] 石河 他, 令和元年度生体医歯工学共同研究拠点 成果報告会 抄録, 103, 2020.
- [2] Ishikawa *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys., 48, 2009.
- [3] Marco G Beghi, *Acoustic Waves – From Microdevices to Helioseismology*, InTech, 501-520, 2011.

速度-応力時間領域差分法を用いた組織表面近傍の 剪断波伝搬シミュレーション

Simulation of shear wave propagation near tissue surface by using velocity-stress FDTD

東京工業大学 未来産業技術研究所 岩井昇華、田原麻梨江

東北福祉大学 健康科学部 土谷昌広

東北大学大学院 歯学研究科 古内寿、庄司憲明

1. 研究目的

近年、高周波超音波やoptical coherence tomography (OCT)を用いた、病変組織の診断のための表面近傍の硬さ計測の研究が行われている^{1,2)}。体表から数mm以下の皮下近傍での硬さ計測では、生体組織を模擬したファントムの製作が難しく、実験的に弾性波の詳細な挙動を知ることが容易ではない。そこで、本報告では、速度-応力時間領域差分法³⁾を用いて組織表面近傍の剪断波伝搬シミュレーションを行った。特に、生体組織中に散乱体が存在した場合に着目し、検討を行った⁴⁾。

2. 研究成果

Fig. 1に剪断波伝搬シミュレーションモデルを示す。反射体としてワイヤが内包されたモデルとし、体表からの深さ Δl を2, 3, 4 mmとした。剪断波速度5 m/s、粘性係数0.022 Pa・s、空間分解能 1.0×10^{-5} m, 時間分解能 $\Delta t = 1.0 \times 10^{-6}$ sとした。また、振動源として、バースト波(正弦波2 kHz, 3波)を入力した。散乱体が存在する場合の剪断波伝搬の様子をFig. 2に示す。硬さ診断では、表面波の伝搬速度から硬さを推定するが、散乱体が存在する場合、散乱体からの反射波の影響により、散乱体の存在領域において速度が低下することをシミュレーションで示した。特に、剪断波の波長以内に散乱体が存在すると速度への影響が大きいことがわかった。

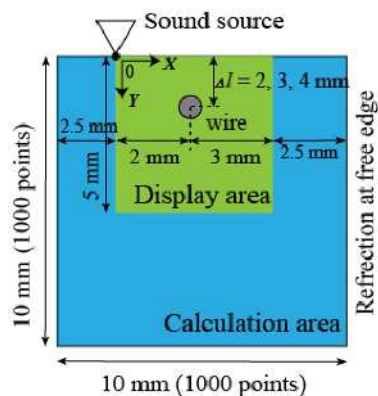


Fig. 1 Simulation setup of shear wave propagation near copper wire. Δl (=2, 3, 4 mm) is the depth from surface.

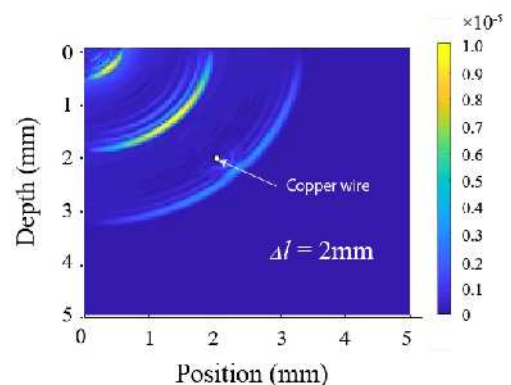


Fig. 2 The result of the FDTD simulations with a mesh plot of the particle velocity when $\Delta l = 2$ mm.

3. 参考文献

- 1) 山洞他, 令和元年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会抄録, 95(2020).
- 2) Koyama *et al.*, Proc. USE2017 37, 2P1-3(2017).
- 3) M. Orescanin *et al.*, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control. 58, 389(2011).
- 4) Iwai *et al.*, Proc. USE2020 41, 1Pa2-2(2020).

The Characterisation of Tetrahydroxysubstituted Zinc Phthalocyanine Derivative Assembled with (3R)-3-Hydroxy-4-(Trimethylamino) Butanoic Acid for use in photodynamic therapy

Tamara Potlog, Ana Popusoi, Galina Dragalina, Stefan Robu, Hidenori Mimura
Physics Department and Engineering, Moldova State University, Chisinau, R. of Moldova
Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Hamamatsu, Japan

1. Synthesis of photosensitizers

The zinc phthalocyanine (ZnPc) is currently being intensive investigated as potential photosensitizer (PS) for PDT [1, 2]. It is an excellent candidate as absorb strongly in the red and near infrared (NIR) regions of the visible spectrum that correspond to the tissue optical window, thereby allowing to be activated in deeper tissue regions. Generally, ZnPc is not soluble in water or aqueous solution. For this aim, ZnPc was functionalized with hydrophilic OH group. This work highlights the co-assembly of ZnPc non-functionalized and ZnPc(OH)₄ in DMSO/H₂O mixture with (3R)-3-Hydroxy-4-(trimethylamino) butanoic acid (HTBA) into a supramolecular architectures. The study of ¹H-NMR spectra for ZnPc: HTBA and ZnPc (OH)₄: HTBA solutions recorded at 400 Hz indicate donor-acceptor interactions. The ¹H-NMR spectrum of the self-organized supramolecular stable architecture ZnPc:HTBA made spontaneously indicates an intensification of the interactions by the carboxylate groups -C(=O)OH and -N⁺(CH₃)₃.

2. Spectroscopic characterization

The UV-Vis spectra of solutions were measured using a Perkin Elmer Lambda 25 UV-Vis from 200 nm to 800 nm. Absorption spectra were recorded at room temperature in DMSO/H₂O solutions of ZnPc concentration 1.5... 1.7x10⁻⁶ M. The absorption spectrum of ZnPc/DMSO/H₂O contains three absorption bands located in the UV-Vis region, which correspond to the n→π* and π→π* transitions. The band observed at 260 nm in the UV region is associated with the electronic transitions from the orbitals not linked by heteroatoms (nitrogen atoms) to the internal interface circuit of the macrocycle. It was found that the water concentration should not exceed 45% in the DMSO/H₂O mixture. Encapsulation of non functionalized ZnPc and ZnPc(OH)₄ with HTBA causes a shift and broadening of the absorption bands. The well-known Q-band splits for ZnPc:HTBA in three subbands, while for ZnPc(OH)₄:HTBA in two. The visible Q-subband absorption in ZnPc:HTBA shifts from 740 nm to 725 nm compared to ZnPc (OH)₄:HTBA solution.

The fluorescence spectra of the supramolecular self-organized complex ZnPc:HTBA excited with wavelengths of 620 nm and 740 nm show remarkable fluorescent properties at λ_{em} = 680 nm and λ_{em} = 825 nm, while of the ZnPc(OH)₄:HTBA exhibit fluorescence at 760 nm and 825 nm. The time resolved fluorescence spectra were collected on an Edinburgh FLS980 spectrometer by using time-correlating single photon counting method. The emission decay supposes a biexponential fitting of the experimental data associated with two lifetimes τ₁ and τ₂ for both assemblies. The time evolution of excited state signals for ZnPc:HTBA solution revealed shorter-lived excited state relaxation (1,5 μs și 11,6 μs) compared with ZnPc(OH)₄:HTBA that exhibited longer-lived excited state relaxation 1,8 μs și 15,7, respectively. The results presented herein support that both Pcs, ZnPc:HTBA and ZnPc(OH)₄:HTBA, have excellent properties that justify testing them in photodynamic processes.

3. References

- 1) Angélica M.García *et al.* *J Photochem Photobiol B* **163**, 385–390 (2016).
- 2) Chinna Ayya Swamy *et al.* / *Coordination Chemistry Reviews* 411, 213233, (2020).

架橋グラフェンを用いた共振質量センサによるウイルスの非標識検出

Label-free virus detection using suspended graphene-based resonant mass sensor

豊橋技術科学大学, 高橋一浩, 古澤絵里子, 喜種慎, 上坂淳平, 澤田和明

東洋大学, 合田達郎

東京医科歯科大学, 宮原裕二

1. 研究目的

本研究では、シリコン基板上に架橋したグラフェン上にレセプターを化学的に修飾し、高感度かつ選択的に分子検出を行うMEMSセンサを提案している。このセンサは、架橋グラフェン下部にキャビティを封止した構造をもち⁽¹⁾、抗原抗体反応を利用した選択的分子検出を実現してきた⁽²⁾。提案する架橋構造は化学修飾に必要な溶液処理に対してロバスト性を有するため、基板に固定されたグラフェンと同様の化学処理を行うことができる。そこで本研究では架橋グラフェン上にインフルエンザウイルスを特異的に吸着する糖鎖プローブを修飾し、固有振動数計測により選択吸着したウイルス質量を定量した結果を報告する。

2. 研究成果

提案するセンサはグラフェン表面をレセプターで機能化することにより、様々な分子に対して特異性を持った分子検出を行うことができる。インフルエンザウイルスが細胞に侵入する際のレセプターとして知られる 6'-sialyllactose をグラフェン表面に修飾して、ウイルスの検出実験を行った(図1)。糖鎖プローブが修飾されたサンプルをインフルエンザウイルスの終濃度 0.8 HAU (ヘマグルチニンユニット)の試薬に1時間反応させ、PBSで洗い流して乾燥させた。分子を処理する前後で架橋グラフェンの固有振動数を計測するために、強度変調をかけたレーザーを照射することによって架橋グラフェンを加振して評価を行った。架橋グラフェンは加振されているときに、シリコン基板との距離が変動するため、グラフェン-基板間の干渉特性が変化する。ここにプローブ光として加振用のレーザーとは異なる波長の光を照射すると、反射強度の変化が発生するため、グラフェンの固有振動数測定ができる。図2にインフルエンザウイルスを処理する前後の架橋グラフェンの固有振動数を示す。共振測定の結果、架橋剤と糖鎖固定化後の共振周波数が 10.12 MHz、そしてインフルエンザウイルスの処理によって 9.26 MHz の共振周波数が得られ、分子が架橋グラフェン上に吸着するごとに共振周波数が低下する結果が得られた。この結果は、6'-sialyllactose に修飾したグラフェン表面上にインフルエンザウイルスが結合し、可動膜の質量の増加による応答が得られていると考えられる。

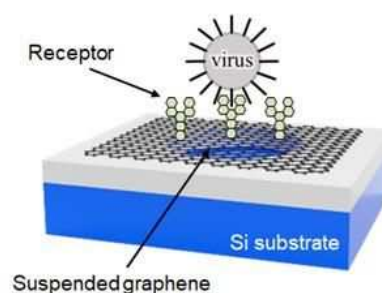


図1 グラフェン共振型質量センサの模式図

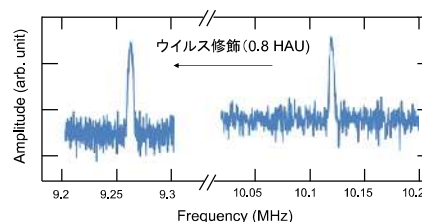


図2 ウイルス処理前後の共振特性

3. 参考文献

- 1) K. Takahashi, H. Ishida and K. Sawada, "Vacuum-sealed microcavity formed from suspended graphene by using a low-pressure dry-transfer technique," *Appl. Phys. Lett.* vol. 112, 041901 (2018)
- 2) S. Kidane, H. Ishida, K. Sawada, and K. Takahashi, "A suspended graphene-based optical interferometric surface stress sensor for selective biomolecular detection," *Nanoscale Adv.*, vol. 2, pp. 1431–1436 (2020)