

Oral presentation | 12 Organic Molecules and Bioelectronics : 12.7 Biomedical Engineering and Biochips

🏠 Wed. Sep 18, 2024 9:00 AM - 11:30 AM JST | Wed. Sep 18, 2024 12:00 AM - 2:30 AM UTC 🏠 C31
(Hotel Nikko 3F)

[18a-C31-1~9] 12.7 Biomedical Engineering and Biochips

Shigeyasu Uno(Ritsumeikan Univ.), Toshiya Sakata(Univ. of Tokyo)

9:00 AM - 9:15 AM JST | 12:00 AM - 12:15 AM UTC

[18a-C31-1]

Evaluation of a boronic-acid based fluorescent hydrogel for microneedle sensors

○Masahiro Fukuhara¹, Yukihiro Kanda^{1,2}, Hiroaki Takehara^{1,2}, Kevin Barthelmes³, Akira Matsumoto^{1,3}, Takanori Ichiki^{1,2} (1.Tokyo Univ., 2.iCONM, 3.Tokyo Medical and Dental Univ.)

9:15 AM - 9:30 AM JST | 12:15 AM - 12:30 AM UTC

[18a-C31-2]

Introduction of a nanomaterial dispersion for functionalization of self-folding thin film

○Touichiro Goto^{1,2}, Yuya Sato¹, Koji Sakai^{1,2}, Yosuke Mizuno^{1,2}, Masumi Yamaguchi^{1,2} (1.NTT BRL, 2.NTT BMC)

9:30 AM - 9:45 AM JST | 12:30 AM - 12:45 AM UTC

[18a-C31-3]

Development of an ECoG sheet for simultaneous multisensory responses in mice

○Yasuhiro Hamataka¹, Takuya Hikima², Ryota Kanda¹, Noriaki Ohkawa², Hiroto Sekiguchi¹ (1.Toyohashi Tech, 2.Dokkyo Med.)

9:45 AM - 10:00 AM JST | 12:45 AM - 1:00 AM UTC

[18a-C31-4]

Development of a microfluidic device for automated separation of extracellular vesicles

○Kento Toyoda¹, Chiharu Mizoi¹, Naohiro Seo¹, Takanori Ichiki^{1,2} (1.Tokyo Univ., 2.iCONM)

10:00 AM - 10:15 AM JST | 1:00 AM - 1:15 AM UTC

[18a-C31-5]

Microelectrode structure considerations for single cell monitoring using electrochemical impedance Spectroscopy

○Yuto Matsubayashi¹, Kenji Sakamoto², Yuki Yanase³, Shigeyasu Uno¹ (1.Ritsumeikan Univ, 2.Kyushu Institute of Tech, 3.Hiroshima Univ)

10:30 AM - 10:45 AM JST | 1:30 AM - 1:45 AM UTC

[18a-C31-6]

Development of self-adhesive and stretchable on-skin nanosheet electrodes

○(M2)Chiaki Ushimaru¹, Ryota Fukuzawa¹, Kento Yamagishi¹, Takao Someya¹, Tomoyuki Yokota¹ (1.UTokyo)

🎯 Presentation by Applicant for JSAP Young Scientists Presentation Award

10:45 AM - 11:00 AM JST | 1:45 AM - 2:00 AM UTC

[18a-C31-7]

Deflection Simulation of Ring-Shaped Multi-Biosensor for in vitro Fertilized Egg Quality Test using Finite Element Method

○(M2)Riho Kakinuma¹, Keisuke Wada¹, Kanto Arai¹, Akiko Saito², Hui Zhang¹, Toshiya Sakata², Hayato Sone¹ (1.Gunma Univ., 2.Univ. of Tokyo)

11:00 AM - 11:15 AM JST | 2:00 AM - 2:15 AM UTC

[18a-C31-8]

Fabrication of Textile Electrodes for Electrocardiography with Skin-following Property by Fluffy Structure

○Ryo Masuda¹, Yusaku Tagawa¹, Kento Yamagishi¹, Tomoyuki Yokota¹, Takao Someya¹ (1.Univ. of Tokyo)

◆ English Presentation

11:15 AM - 11:30 AM JST | 2:15 AM - 2:30 AM UTC

[18a-C31-9]

Quantum Stochastic Resonance-Based Reservoir Computing System for Hypertensive and Diabetic MCG Diagnosis

○Xiaoyu Shi¹, Zhiqiang Liao¹, Hitoshi Tabata¹ (1.Tokyo Univ.)

マイクロニードルセンサへの応用に向けたボロン酸蛍光 ハイドロゲルの機能評価

Evaluation of a boronic-acid based fluorescent hydrogel for microneedle sensors

東京大学¹, ナノ医療イノベーションセンター², 東京医科歯科大学³

○福原真拓¹, 神田循大^{1,2}, 竹原宏明^{1,2}, Kevin Barthelmes³, 松元亮^{1,3}, 一木隆範^{1,2}

Tokyo Univ.¹, iCONM.², Tokyo Medical and Dental Univ.³

○Masahiro Fukuhara¹, Yukihiko Kanda^{1,2}, Hiroaki Takehara^{1,2}, Kevin Barthelmes³, Akira Matsumoto^{1,3}
and Takanori Ichiki^{1,2}

E-mail: fukuara@bionano.t.u-tokyo.ac.jp

【緒言】生体吸収性ポリマーは、体内で用いられる医療デバイスの材料として有用であり、デバイス小型化に向けた精密加工技術の開発が進められている[1]。特に生体吸収性ポリマー製マイクロニードルは、安全性の観点から低侵襲な経皮薬剤送達技術として注目されている。本研究では、マイクロニードル技術を生体計測用デバイスへ応用することを目指した研究に取り組んでいる。これまでに、マイクロニードル先端での蛍光検出システムの実現に向けて、先端に蛍光ハイドロゲルを充填した光測定用マイクロニードル型デバイスを作製した[2]。今回、デバイスの原理実証のためにニードル先端に充填可能なグルコース応答性のボロン酸蛍光ハイドロゲルの機能評価を行った。

【実験方法・結果】光重合によりボロン酸蛍光ハイドロゲルを作製した[3, 4]。Figure 1 に、ボロン酸蛍光ハイドロゲルの化学構造式及びボロン酸溶液の励起波長 378 nm における蛍光スペクトルの測定結果を示す。

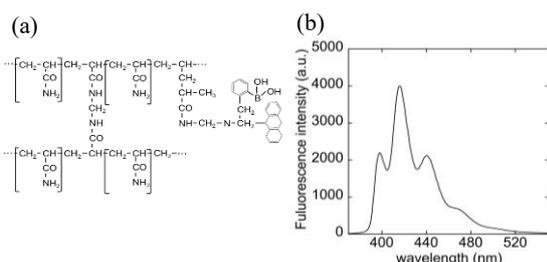


Figure 1. (a) Structural formula of borosensor hydrogel. (b) Fluorescence spectrum of 0.44 mM borosensor monomer solution ($\lambda_{\text{ex}}=378$ nm).

Figure 2.(a)に示すように、光測定用マイクロニードルを用いて蛍光測定を行うための光学系を構築し、ボロン酸蛍光ハイドロゲルに対する蛍光感度を実測した。Figure 2.b に示すように、直径 5 mm、厚さ 100 μm のゲル試料に GRIN(Gradient Index)レンズ(NA: 0.54, 直径 1.8 mm, 長さ 2.0 mm)を用いて励起用レーザー光を集光することで(382 ± 7 nm, 8.5×10^{-2} $\mu\text{W}/\mu\text{m}^2$, $1/e^2$ 幅: 50 μm)、ゲルの励起体積を 0.79 nL とし、

アバランシェフォトダイオード(Thorlabs, APD410A2/M, 増倍率 $M = 50$)により蛍光強度を測定した。Figure 3 に示すように、SN 比は 6.6 であった。以上より、本測定システムを用いて蛍光測定が可能であることが示唆された。今後、先端にボロン酸蛍光ハイドロゲルを充填した光測定用マイクロニードルの蛍光測定を行う予定である。

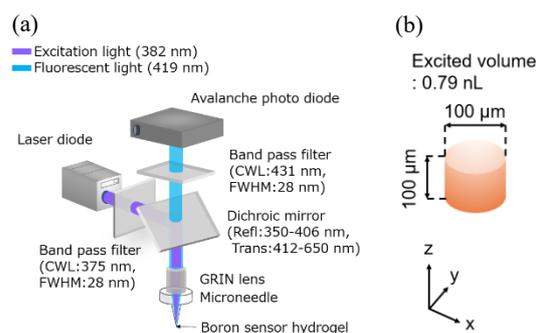


Figure 2. (a) Light path diagram of optical system for fluorescence measurement using optical microneedle.

(b) The excited part of the borosensor gel sample with 100 μm in diameter and 100 μm in thickness in the fluorescence measurement.

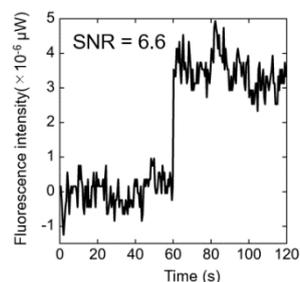


Figure 3. Fluorescence intensity measurement of boron sensor hydrogel using an optical system for fluorescence measurement. Laser diode was turned on 60 seconds after the start of the measurement.

[1] M. Hecke, *et al.*, J. Micromech. Microeng., **14**, R1–R14, 2004. [2] H. Takehara, *et al.*, J. Photopolymer Sci. Technol. in press, 2024 [3]福原他、春季応用物理学会、25a-1BL-4, 2024. [4] S. Xu, *et al.*, Front. Chem. Sci. Eng., **14**, 112-116, 2020.

自己組立薄膜の機能化に向けたナノマテリアル分散体の導入

Introduction of a nanomaterial dispersion for functionalization of self-folding thin film

¹ NTT 物性基礎研, ² NTT バイオメディカル情報科学研究センター

○後藤 東一郎^{1,2}, 佐藤 有弥¹, 酒井 洸児^{1,2}, 水野 陽介^{1,2}, 山口 真澄^{1,2}

¹ NTT Basic Research Laboratories, ² NTT Bio-Medical Informatics Research Center

○Toichiro Goto^{1,2}, Yuya Sato¹, Koji Sakai^{1,2}, Yosuke Mizuno^{1,2}, Masumi Yamaguchi^{1,2}

E-mail: toichiro.goto@ntt.com

【緒言】近年、円筒などの立体形状を足場に細胞を培養し、オンチップ臓器に代表される生体デバイスに応用することが注目されている[1]。我々はこれまで、グラフェンとパリレン薄膜から成る薄膜の自己組立により円筒電極を得て[2]、その中で神経細胞の培養と信号の計測に成功しているが[3]、生体デバイスに応用するためには、用いる細胞に応じた柔軟な設計自由度や物理化学的特性を持たせることが望ましい。しかし、自己組立にはグラフェンとパリレンとの機械特性が肝要であり、これに代わる材料の置き換えは容易ではない。そこで本研究では、グラフェン転写と比べて成膜が容易で、自己組立の過程に機械的な影響を及ぼさずに他の二次元材料を導入する手法として、ナノマテリアルの分散体をスピコートする手法を提案する。今回、その一例としてグラフェン分散体を用いて自己組立への影響を評価した。

【実験と考察】グラフェン分散体/パリレン薄膜が自己組立を生じないことを調べるために、ガラス基板にアルギン酸カルシウムゲル層(犠牲層)とパリレンC層を順に堆積し、その上にグラフェン分散体をスピコートで成膜した。グラフェン分散体は成膜後もフレーク状の表面形状を示した(Fig.1a)。フォトリソグラフィと酸素プラズマ処理により長方形薄膜パターン(300×600 μm)を得て犠牲層を溶解したが、この薄膜では自己組立が誘起されなかった(Fig.1b)。一方で、単層グラフェンを犠牲層上に転写してパリレンC層を形成した上にグラフェン分散体を成膜した薄膜では、円筒形状への自己組立が引き起こされた。グラフェン分散体の有無による円筒形状の曲率半径は、分散体有りで35 μm、分散体無しで34 μm というほぼ等しい値になり、グラフェン分散体が薄膜の自己組立に影響しないことが示された(Fig.1c)。以上より、グラフェン分散体をスピコートすることで、自己組立に影響しない範囲でグラフェンフレーク層を形成できることを確認した。

[1] Leung, C.M. *et al.*, *Nat. Rev. Methods Primers* 2, 33 (2022) [2] T. Teshima *et al.*, *Nano Lett.* 19, 461 (2019)

[3] K. Sakai *et al.*, *Adv. Funct. Mater.* 2301836 (2023)

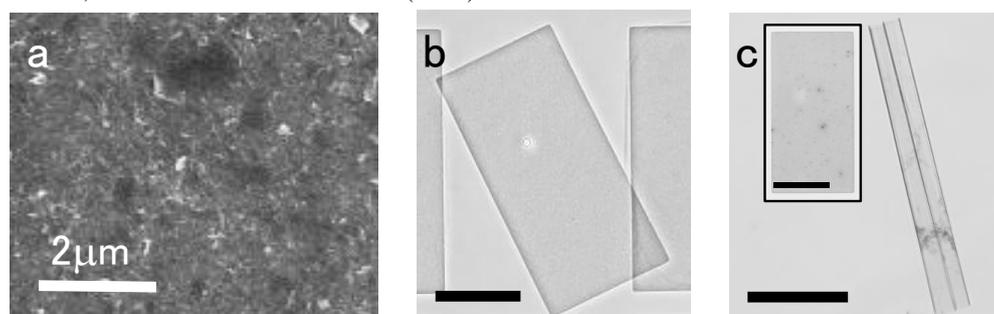


Fig.1(a) SEM image of spin-coated graphene dispersion. (b) Self-folded graphene-dispersion/parylene film pattern after self-folding. (c) Self-folded graphene-dispersion/parylene/graphene film pattern. Inset is a rectangular film pattern (300×600 μm) before self-folding. Scale bars in (b) and (c) are 200 μm.

多感覚応答の同時記録を可能にする多点皮質脳波電極シートの開発

Development of an ECoG sheet for simultaneous multisensory responses in mice

豊技大¹, 獨協医大², [○]濱高 靖浩¹, 引間 卓弥², 神田 稜太¹, 大川 宜昭², 関口 寛人¹

Toyohashi Tech¹, Dokkyo Med.², [○]Y. Hamataka¹, T. Hikima², R. Kanda¹, N. Ohkawa², H. Sekiguchi¹

E-mail: hamataka.yashuiro.jk@tut.jp, sekiguchi@ee.tut.ac.jp

近年、老化に伴う感覚機能の低下と認知症発症リスクとの関連が指摘されており、脳内での感覚情報統合システムの障害による認知機能の破綻が考えられる。しかしながら、脳内で複数の感覚情報がどのように統合され、認知機能を発揮するのか明らかではない。感覚情報の統合システムを理解するためには、感覚情報処理を司る脳の広範囲をカバーする生体計測技術が必要である。皮質脳波計測は、時空間分解能に優れ、広範囲の皮質領域を計測できる技術である。しかし、皮質脳波の適用はヒトやサルに限定されており、遺伝子工学技術や行動実験系の神経科学研究が進んでいるマウスなどのげっ歯類では、頭蓋骨と側頭筋が障害となることから頭頂領域の計測にとどまっていた。本研究では、頭頂から側頭領域にわたる広範囲の皮質脳波を計測可能な多点皮質脳波電極シートを独自に開発し、多感覚応答の同時記録に成功したので報告する。

側頭領域の計測手法として、フレキシブルな皮質脳波記録シートをマウスの頭蓋骨と硬膜の隙間に滑り込ませ設置する手法を提案した¹⁾。側頭部への設置に要求される曲げ剛性と大脳皮質への密着性を両立するために、パリレンシート上に Ti/Au 電極を形成した、幅 3.0 mm、厚さ 23 μ m の皮質脳波記録シートを作製した (Fig.1)。シートには視覚野・聴覚野・嗅覚野・体性感覚野を同時計測するために列間 1.9 mm の 2 つの電極列を配置し、電極サイズは 80 \times 80 μ m² とした。1kHz におけるインピーダンスは約 0.4M Ω であった。作製した皮質脳波記録シートを麻酔下のマウスに設置後、視覚・聴覚・嗅覚・体性感覚に対する各 50 回のランダム刺激を行い (fig.2 左下)、誘発電位を記録した。刺激のタイミングを基準とした加算平均により Fig.2 に示す誘発電位が抽出され、視覚野・聴覚野・嗅覚野・体性感覚野の感覚情報を同時に取得できることが示された。嗅覚刺激に対する誘発電位は応答のタイミングが異なり加算平均では応答を確認できないが、刺激試行毎のイベントトレースにより応答が確認された。本研究で開発した計測技術により、多様な感覚情報を統合する脳システムの仕組みが理解され、認知症やアルツハイマー病の病態メカニズム解明への寄与が期待される。

参考文献：[1]S. Setogawa, *et al.*, *Molecular Brain* **16**, 38 (2023).

謝辞：本研究の一部は、本研究の一部は、科研費(B)(23H01465)、キヤノン財団、NEDO(22100970-0) 豊秋奨学会、立松財団、中部電気利用基礎研究振興財団の援助を受けて行われた。

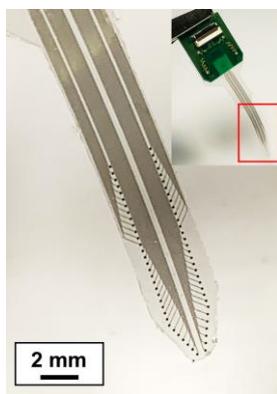


Fig. 1: ECoG recording electrode sheet.

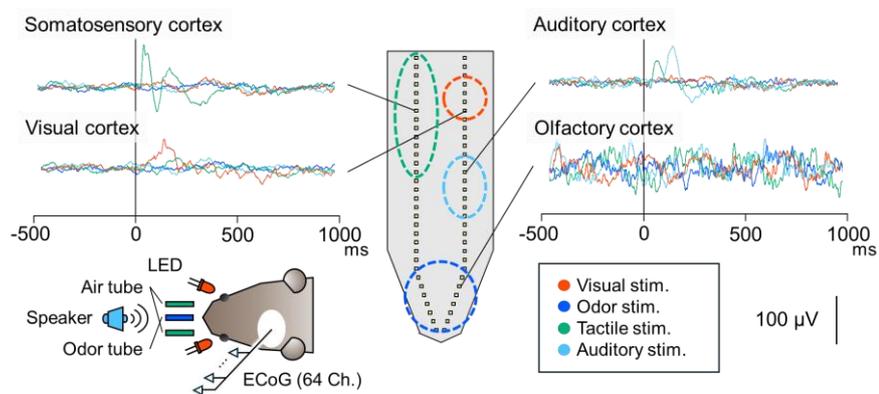


Fig. 2: Multisensory stimulation-evoked LFPs and the experimental system.

細胞外小胞自動分離のためのマイクロ流体デバイスの開発

Development of a microfluidic device for automated separation of extracellular vesicles

東大院工¹, ナノ医療イノベーションセンター²○樋田健斗, 溝井千春¹, 瀬尾尚弘¹, 一木隆範^{1,2}The University of Tokyo¹, Innovation Center of NanoMedicine(iCONM)²○Kento Toyoda¹, Chiharu Mizoi¹, Naohiro Seo¹, Takanori Ichiki^{1,2}

E-Mail: toyoda@bionano.t.u-tokyo.ac.jp

【緒言】エクソソームは脂質二重膜構造を持つ細胞外小胞と呼ばれる生体内粒子の一種で50~150 nm程度の大きさを持つ不均質な集団である。細胞間の情報伝達を担っていることが知られているエクソソームは診断や解析、DDSなど医用材料としての利用が期待されている。しかし、エクソソームを高効率に分取する技術の不在が課題であった。エクソソームとは別の細胞外小胞の集団であるマイクロベシクルは表面のリン脂質ホスファチジルセリンの割合が異なると報告されており^[1]、エクソソームとマイクロベシクルのゼータ電位は異なり分離が可能であると考えられる。本研究では、ナノ粒子のゼータ電位の違いを用いてエクソソームを分取する陰イオン交換クロマトグラフィ法に注目した。この手法では、カラムに吸着した粒子と溶出液の静電相互作用で分離をする。陰イオン交換カラムを使用した手法はすでに確立されており^[2]、大量のサンプルが回収できるが、手間や時間がかかり検出用デバイスには向いていない。本研究では、少量のサンプルから高効率かつ自動でエクソソームを分取するため、陰イオン交換膜(東洋紡CATAROSEV[®])を用いたマイクロ流体デバイスを設計・試作した。

【実験方法】本研究では必要最低限のエクソソームを高効率で分取するため、陰イオン交換膜と流体デバイスを組み合わせた新デバイスを考案した。まず陰イオン交換膜を用い、エクソソームを回収するマイクロ流体デバイスの設計および試作した。本デバイスはFig.1(a)のように4枚の基板からなる。流路とバルブをそれぞれ別の基板に加工し、上下から薄い基板で挟みこむ構造である。外部装置に繋ぎ、バルブと吸引ポンプで流路上の溶液・サンプルの流れを制御する。80 mm×100 mmの厚さ2または5 mmのメチルメタクリレート・スチレン樹脂基板を3Dモデリングマシン(Roland MDX-540)で両面切削加工した。続いて基板にディスペンサー(武蔵エンジニアリング SHOTMASTER 200DS-S)でPDMS(ポリジメチルシロキサン)を注入し、エラストマーバルブを作製した^[3]。バルブの作製には表面張力を利用し、柔軟性と強度を兼ね備えた薄い膜をつくる。空圧で膜が変形し、流路を塞ぐ。陰イオン交換膜は直径5 mmにカットし、内部に固定した。リモネン雰

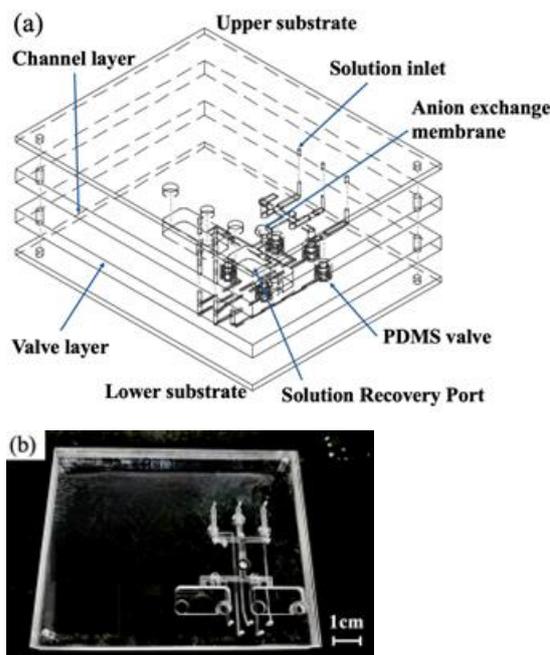


Fig.1 (a) design and (b) prototype of a microfluidic device for automated separation of extracellular vesicles

囲気下に15分曝露したのち、100°C、2 kNの条件で15分間加熱・加圧し基板同士を張り合わせFig.1(b)に示すデバイスを作製した。

【結言】エクソソームを高効率かつ自動で分取するための陰イオン交換膜を搭載したマイクロ流体デバイスを設計および試作した。このデバイスと吸引ポンプやコンプレッサーを用いた外部装置との連携システム構築を進め、NTA(ナノ粒子トラッキング解析)法を利用した装置(Ex400)^[4]によって本研究で開発したデバイスによる分離の可否を判断していく。本装置ではマイクロ流路チップに試料をセット、シートレーザーを照射し粒子の散乱光を暗視野観察し記録する。ナノ粒子のブラウン運動の軌跡と電気泳動度を測定し、1粒子ごとの粒径とゼータ電位の同時測定が可能である。

【参考文献】

- [1] Sarmiento, MJ, et al. *Front. of Cell Dev. Biol.* **8** (2020): 284.
- [2] N.Seo, et al. *J of Extracellular Vesicles* **11(3)** (2022): e12205.
- [3] S.Terane, et al. *J of Photopolim. Sci. and Technol.* **27.4** (2014): 471-476.
- [4] Akagi T, Ichiki T. *Methods Mol Biol.* **1660** (2017): 209-217.

電気化学インピーダンス法による単一細胞モニタリングのための 微小電極構造に関する検討

Microelectrode structure considerations for single cell monitoring using electrochemical impedance Spectroscopy

立命大¹, 九工大², 広島大³ ◯(M1)松林悠斗¹, 坂本憲児², 柳瀬雄輝³, 宇野重康¹

Ritsumeikan Univ.¹, Kyushu Institute of Tech.², Hiroshima Univ.³, ◯Yuto Matsubayashi¹, Kenji Sakamoto², Yuki Yanase³, Shigeyasu Uno¹. E-mail: suno@fc.ritsumei.ac.jp

即時型アレルギー事前診断のための有効な手法の一つとして、血液中の白血球を流体デバイスで分離し、抗原に対する反応をセンサにより検知する手法が提案されている[1]. 本研究ではそのセンサ部分をインピーダンス計測[2]に変更する研究として、電極の最適構造を、数値シミュレーションにより解析を行なった. 図 1(a) のような構造で COMSOL Multiphysics 6.2 を用いたインピーダンス周波数依存性のシミュレーションを行い、細胞固定化によるインピーダンス増加を再現した. 電極幅と電極間隔を $10\mu\text{m}$ とし、細胞は直径 $10\mu\text{m}$ の半球形であると近似した. 細胞有無によるインピーダンス変化を様々な細胞位置に対して調べたところ、図 1(b) のように細胞が電極上にあるときに最も大きな変化が得られ

ることがわかった. 細胞固定化後の抗原抗体反応により細胞の基板接着強度が向上すると、細胞の底面積増加によりインピーダンス増加が生じる. この変化は細胞有無での感度曲線が大きくなるのと同様の条件で大きくなることが期待される. 発表では、このような細胞基板接着強度向上によるインピーダンス増加に関する解析と、様々な異なる電極形状での変化率についての詳細を報告する.

本研究は JSPS 科研費 24K03309 の助成を受けたものである.

[1] K. Sakamoto, Y. Yanase, M. Hide, and R. Miyake, Proc. 18th Int. Conf. Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, 2014, p. 1059.

[2] Y. Yanase, K. Yoshizaki, K. Kimura, T. Kawaguchi, M. Hide and S. Uno, Sensors, vol. 19, issue 9, p. 2067 (2019).

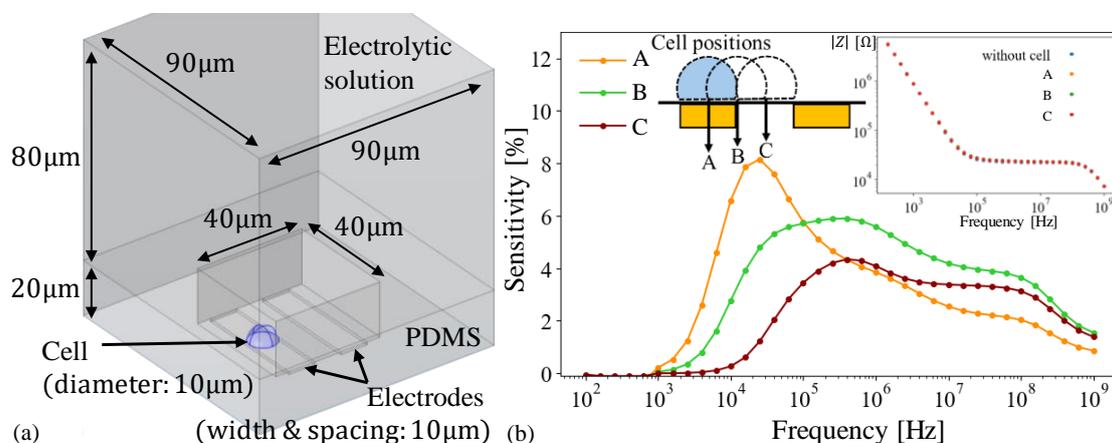


Fig.1. (a) Simulation model. (b) Sensitivity (impedance change rate caused by a single cell) as a function of frequency for different cell positions; A: center of electrode, B: edge of electrode, C: center of spacing

自己接着性と伸縮性を有する皮膚貼り付けナノシート電極の開発

Development of self-adhesive and stretchable on-skin nanosheet electrodes

東大院工¹, [○](M2) 牛丸 智晶¹, 福澤 亮太¹, 山岸 健人¹, 染谷 隆夫¹, 横田 知之¹

UTokyo¹, [○]Chiaki Ushimaru¹, Ryota Fukuzawa¹, Kento Yamagishi¹,

Takao Someya¹, Tomoyuki Yokota¹

E-mail: ushimaru@ntech.t.u-tokyo.ac.jp

近年、皮膚貼り付け電極を用いた生体電気信号の長期計測が注目されている。長期計測に適した電極として、皮膚に対する接着性・表面追従性・伸縮性を有する乾式電極がある。我々のグループは、これまでにポリウレタン-ポリジメチルシロキサン (PU-PDMS) ナノシートの片面に金を蒸着した極薄の乾式電極を開発した^[1]。PU-PDMS ナノシートは、接着性・表面追従性・伸縮性を有する一方、導電性を付与するために金を表面に蒸着する必要があるが、金の蒸着された部分の接着性が著しく低下する。また、金蒸着面は面内方向に高い導電性を有する一方、ナノシートの面直方向には導電性を持たないため、皮膚貼り付け電極として使用する際に皮膚と電極の間に配線する必要があり、皮膚の動きに対し配線部分から電極が破れやすいという課題があった。

そこで本研究では、PU ナノファイバーを導電性エラストマー溶液にディップコーティングすることで、自己接着性・表面追従性・伸縮性を有するナノシート電極を開発した。導電性エラストマー溶液は、導電性高分子である自己ドーブ型ポリ (3,4-エチレンジオキシチオフェン) (Self-doped PEDOT, S-PEDOT) [2] とエラストマーである水分散ポリウレタン (Waterborne PUs, WBPU) を混合し作製した。Figure 1a に異なる S-PEDOT 濃度 (wt%) の S-PEDOT/WBPU 溶液を用いて作製したナノシート電極のシート抵抗を示す。S-PEDOT の濃度が高いほどシート抵抗が低くなっていることが確認できるが、いずれの条件でも初期抵抗は 10 kΩ/sq. 以下であり、S-PEDOT 濃度を 1.75 wt% 以上にするだけで、生体電気信号の計測に十分な導電性を有することがわかった。Figure 1b にナノシートの接着力の評価のため、人工皮膚を用いてプローブタック試験を行った結果の試験力推移を示す。S-PEDOT 濃度が低い (WBPU の割合が多い) ほど高い接着力を示すことが確認できた。

本研究は、AMED の課題番号 JP243fa627001 の支援を受けた。本研究で使用した S-PEDOT は東ソー株式会社よりご提供いただいた。

[1] Y. Wang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **118**, e2111904118 (2021). [2] H. Yano *et al.*, *Sci. Adv.* **5**, eaav9492 (2019).

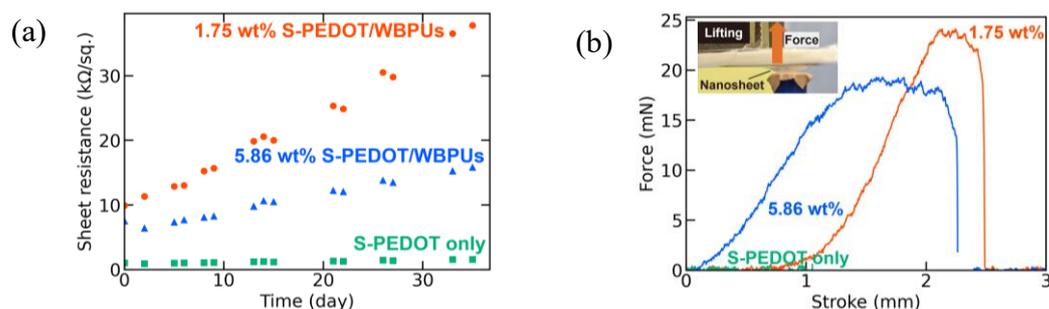


Figure 1. (a) Sheet resistance dependence on the ratio of S-PEDOT. (b) Force stroke curves of the nanosheets.

有限要素解析法による体外受精卵評価用 リング型マルチバイオセンサの変位量解析

Deflection Simulation of Ring-Shaped Multi-Biosensor

for *in vitro* Fertilized Egg Quality Test using Finite Element Method

°(M2)柿沼 李帆¹, 和田 圭祐¹, 新井 貫人¹, 齋藤 暁子², 張 慧¹,
坂田 利弥², 曾根 逸人¹(群馬大院理工¹, 東京大院工²)

°Riho Kakinuma¹, Keisuke Wada¹, Kanto Arai¹, Akiko Saito², Hui Zhang¹,
Toshiya Sakata², Hayato Sone¹, Gunma Univ.¹, Univ. of Tokyo²

E-mail: t231d021@gunma-u.ac.jp

【研究背景と目的】 近年、晩産化を背景として、不妊治療のための生殖補助医療の需要が高まっているが、出生に至る割合が低いことが課題となっている。改善策として、受精卵の形態観察による評価に加えて、定量的な評価が検討されている。先行研究では、マイクロタクトイルによるヒト胚の弾性測定[1]、バイオトランジスタの表面電位測定によるマウス受精卵の成長モニタリング[2]が報告されている。当研究グループでは、人の成長を体重で評価するように受精卵の質量測定を目指してホルダ型カンチレバセンサを作製し、2細胞期のマウス受精卵の質量を測定して4.4 ngを得た[3]。しかし、この値は体積と密度から見積もった値より大幅に小さいことから、2方向観察沈降測定法を開発して、マウス受精卵の質量が2細胞期420 ngから胚盤胞485 ngまで増加することを確認した[4]。さらに、受精卵分割過程の質量及びイオンの測定を目指して、リング型マルチバイオセンサを作製した。そして、マウス受精卵と直径が同等のポリスチレンビーズ (PSB) 搭載時の出力を測定し、センサの梁長の増加に伴う出力の増加を確認した[5]。本研究では、COMSOL Multiphysics の有限要素解析法を用いて、リング型マルチバイオセンサの梁長変化に伴う変位量を調べた。また、実測値である出力から得られた変位量との比較により検証した。

【実験方法】 リング型マルチバイオセンサは、Silicon on insulator (SOI) 基板に5回の重ねフォトリソグラフィを実施して作製した。リング状の受精卵搭載部を4本の梁で支える構造で、梁の根元部分はネッキングしてピエゾ抵抗を埋め込み、受精卵の搭載による変位を電気信号で検出可能とした。ここでは、COMSOL Multiphysics を用いてリング型マルチバイオセンサの3次元モデルを作成して、シミュレーションした。まず、センサの4本の梁長のみを変化させ、自重による梁のたわみ量とPSB搭載に伴う梁の変位量を調べた。そして、受精卵の質量測定は溶液中で行われるため、浮力を差し引いて疑似的な液中環境下での計算を実施した。

【実験結果と考察】 Fig. 1は梁長が $L=500 \mu\text{m}$ のセンサにPSBを搭載したときの変位の結果を示している。このとき、センサ自体とPSBに働く重力により、リング部で最大変位量0.83 nmが得られた。また、溶液中で鉛直上向きに働く浮力を差し引いたシミュレーションを実施したところ、変位量0.23 nmが得られた。さらに、溶液中で梁長 L を変化させた計算を行い、実験[5]と比較した結果をFig. 2に示す。梁長の増加に伴って、変位量が加速的に増加する傾向は一致することを確認した。

本研究はJSPS 科研費 (課題番号 26282143, 18H03547) の助成を受けて実施した。

[1] 乾裕昭ほか, 日本受精着床学会雑誌, **25** (2008) 116-119.

[2] T. Sakata et al., Anal Chem., **85** (2013) 6633-6638.

[3] H. Sone et al., Sensors and Materials, **30** (2018) 2369-2382.

[4] 菊池直樹ほか, 第80回応用物理学会秋季学術講演会講演予稿集, (2019) 11-301.

[5] 和田圭祐ほか, 第84回応用物理学会秋季学術講演会講演予稿集, (2023) 11-294.

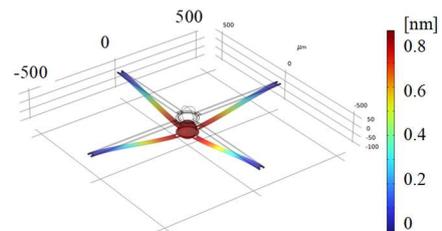


Fig. 1 Simulation results of Ring-Shaped Multi-Biosensor

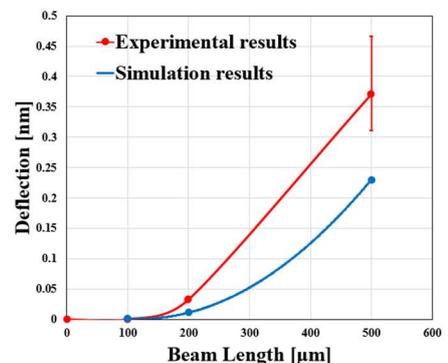


Fig.2 Sensor beam length dependence of deflection change with PSB mounting.

毛羽立ち構造による皮膚への追従性を持つ心電図計測向け布型電極の作製

Fabrication of Textile Electrodes for Electrocardiography with Skin-following Property by Fluffy Structure

東大工¹, ○(M2) 増田凌¹, 多川友作¹, 山岸健人¹, 横田知之¹, 染谷隆夫¹

Univ. of Tokyo¹, ○Ryo Masuda¹, Yusaku Tagawa¹, Kento Yamagishi¹, Tomoyuki Yokota¹, Takao Someya¹

E-mail: masuda@ntech.t.u-tokyo.ac.jp

心電図計測 (Electrocardiography, ECG) は、心拍による皮膚表面の電位の変化を取得し病気の診断に役立つものである。ECG に用いられる非侵襲型電極のうち、乾式電極は粘着性のゲルを用いないため皮膚の炎症を起こしにくく、長時間の使用に適している。一方で、皮膚との密着性が悪いため電極のずれによる Motion artifact (MA) と呼ばれるノイズが観測信号に乗りやすい。この問題に対し、電極に柔軟性を持たせることで皮膚の動きに追従できるようにするアプローチが報告されている。先行研究では、めっきにより導電化したスポンジを用いたり[1]、接着剤を塗布した布表面に導電性の短繊維を垂直に吹き付けたり[2]することで柔軟性を有する電極を実現してきた。しかし、これらの構造と伸縮性・通気性を併せ持つ電極の報告例はなかった。

本研究では、毛羽立ち構造による皮膚への追従性と布本来の伸縮性・通気性を併せ持つ電極の開発を目標に、①銀めっき導電繊維 AGfit (Mitsufuji co.) を平編みした布の表面を紙やすりで擦り毛羽立たせた電極、②非導電繊維でできたベロア生地を PEDOT:PSS でコーティングし導電化した電極、の2種類を作製・評価した (Fig.1.a, b)。

作製した電極の MA に対する耐性評価を行ったところ、①、②ともに、コントロールとして用いた AGfit の平編みの布に比べ MA が小さいことが確認された (Fig.1.c)。

(参考文献) [1] A. Gruetzmann, et al., *Physiol. Meas.*, 28, 1375 (2007). [2] T. Takeshita, et al., *Sci Rep.*, 12, 19308 (2022)

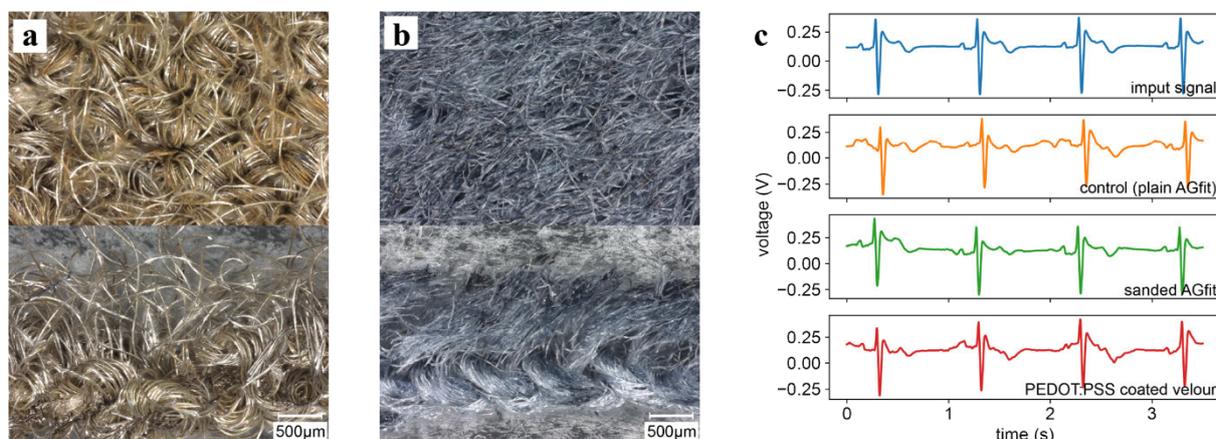


Fig.1. (a) Microscopic image of sanded AGfit electrode. Top view (top) and sectional view (bottom). (b) PEDOT:PSS coated velour electrode. (c) Evaluation of fabricated electrodes. The contact pressure between electrodes and skin was 200 Pa.

Quantum Stochastic Resonance-Based Reservoir Computing System for Hypertensive and Diabetic MCG Diagnosis

University of Tokyo, School of Engineering, Xiaoyu Shi, Zhiqiang Liao, Hitoshi Tabata

E-mail: x-shi@bioxide.t.u-tokyo.ac.jp

Cardiovascular diseases (CVDs) have become the biggest threat to human health, and they are accelerated by hypertension and diabetes[1]. The best way to avoid the many complications of CVDs is to manage and prevent hypertension and diabetes at an early stage. Thus, developing an accurate and automatic diagnosis method becomes important. Magnetocardiography (MCG) is a noninvasive contactless method to measure the magnetic field generated by the same ionic currents that create the electrocardiogram (ECG)[2]. However, compared with ECG, 3-dimensional MCG is a faster and contactless method with higher spatial and temporal resolution. Therefore, this study explores the applicability of three-axes MCG in hypertension and diabetes diagnosis.

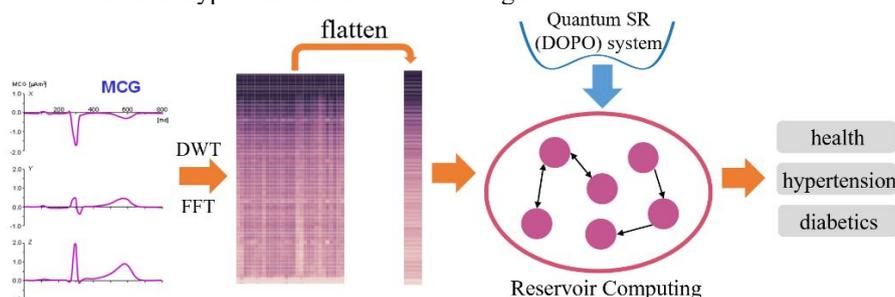


Figure 1. Schematic of the hypertensive and diabetic MCG diagnosis process.

In order to reach the goals of accuracy and high speed at the same time, I proposed a machine learning method for automatic hypertension and diabetes MCG diagnosis. The method is based on a system using quantum stochastic resonance-based reservoir computing system (QSRRC). This system innovatively leverages the strong memory and nonlinearity characteristics of QSRRC to memorize and learn from hypertension and diabetes features [3]. Figure 1 is a schematic diagram showing the structure and flow of this system. There are mainly three steps: (1) 3-dimensional MCG data preprocessing, (2) feature extraction, and (3) classification.

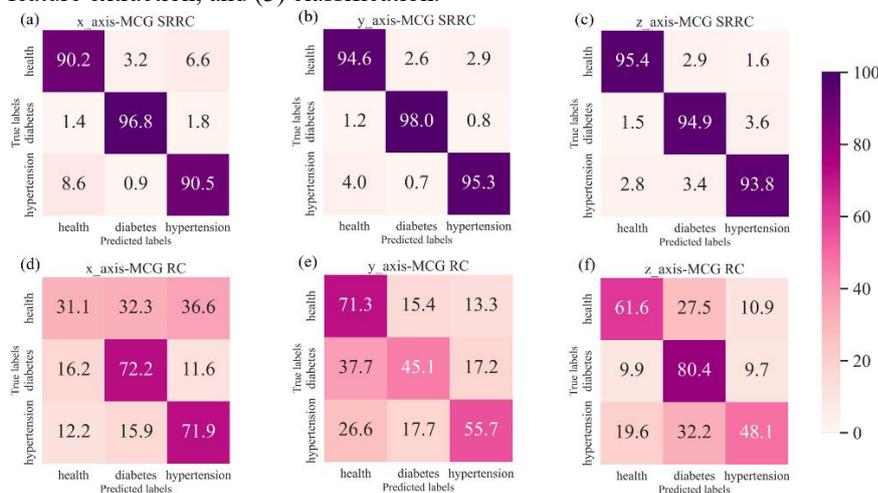


Figure 2. Confusion matrices for 3-dimensional hypertensive and diabetic MCG classification using (a-c) QSRRC method and (d-f) traditional RC method.

Instead of human, we chose to apply the proposed method on rats' MCG dataset first. We measured ten each of hypertensive (SHR/lzm), type 1 diabetic (KDP/Slc), and healthy (Slc:SD) 8-week-old male rats with optically pumped magnetometers (OPM) inside a shielded box. When we used the MCG signals of x, y, and z axes separately for diagnosis, the average diagnostic accuracies reached 92.50%, 95.96%, and 94.73%, respectively, which were on average 34% higher than that of the traditional RC system. Furthermore, the STM and PC tasks were benchmarked and compared on traditional RC system and QSRRC model, highlighting the memory effect of proposed system and explaining the better performance.

Reference:

- [1] Mendis, S., Puska, "Global atlas on cardiovascular disease prevention and control," *World Health Organization: Geneva, Switzerland*, 2011.
- [2] R. Fenici, D. Brisinda, and A. M. Meloni, "Clinical application of magnetocardiography," *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 5, no. 3, pp. 291–313, May 2005. doi: 10.1586/14737159.5.3.291.
- [3] Z. Liao, Z. Wang, H. Yamahara, and H. Tabata, "Echo state network activation function based on bistable stochastic resonance," *Chaos, Solitons*