令和４年度生体医歯工学共同研究拠点

成果報告会

令和５年３月３日(金)

東京工業大学　すずかけ台キャンパス
大学会館「多目的ホール」・「ラウンジ」

〈文部科学省共同利用・共同研究拠点〉

目 次

令和4年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会に際して …… 1

会場案内 …… 2

プログラム …… 3

ポスター発表

ポスター発表者へのご案内 …… 4

演題番号 …… 6

口頭発表 …… 19

ポスター発表

セッション１ …… 24

セッション２ …… 91

令和４年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会に際して

平成２８年４月に活動を開始した文部科学省ネットワーク型共同研究拠点である生体医歯工学共同研究拠点は順調に活動を進め，令和４年３月にＳ評価をもってその第１期を終えました。また，成果をまとめた英文書籍を刊行することができました。そしてそれらの成果を引き継ぎつつ新たな発展を期して第２期の活動を本年度から始めました。

令和４年度は２４５件の共同研究が実施され，多様な新しい成果を生んでおります。昨年１１月２５日には第７回生体医歯工学拠点国際シンポジウムを開催し，来賓として文部科学省研究振興局大学研究基盤整備課の黒沼一郎課長をお迎えするとともに，海外からの招待講演者４名を含む口頭講演１２件，ポスター講演１４６件の発表が行われました。令和２年のはじめからCovid-19の影響でシンポジウムや成果報告会はWeb開催とせざるを得ませんでしたが，今回の成果報告会は久しぶりでface-to-faceの交流・意見交換が行える機会となります。共同研究拠点の成果について８件の口頭発表と１６１件のポスター発表が予定されています。

これまで積み上げた成果と実績，ネットワークを生かし，より実りある拠点活動を展開したく皆様のご活躍を期待します。

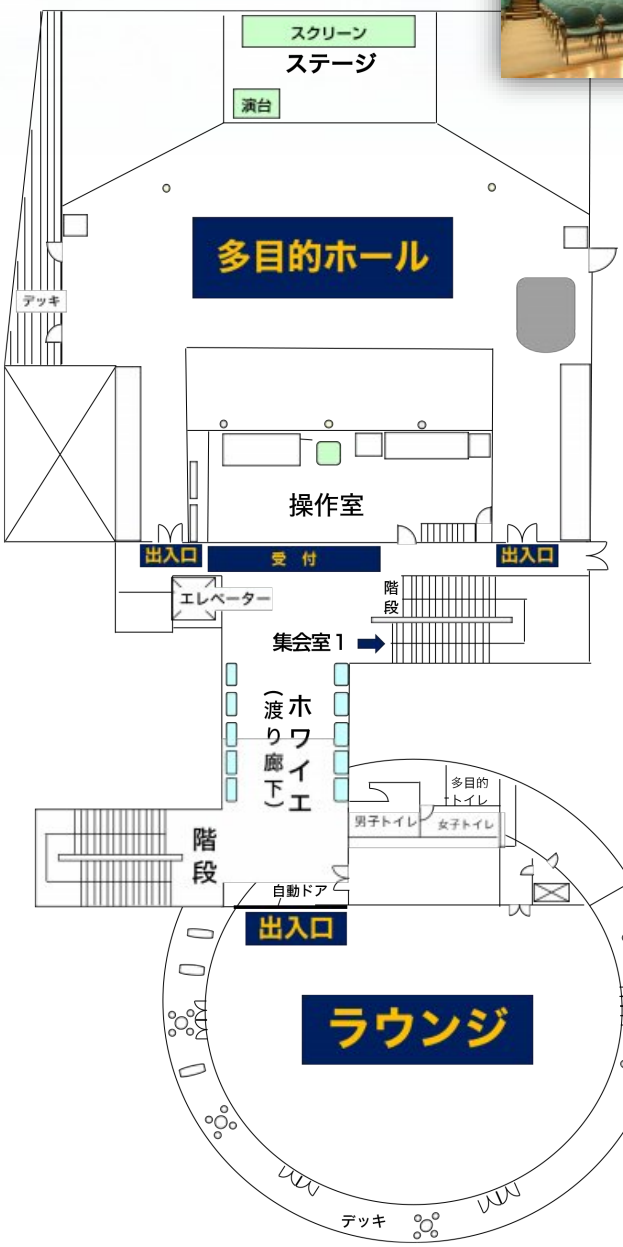
皆様方の積極的な活動により実り多い拠点活動でありますが，活動期間については来年度を含めてあと２年となり，そろそろ次期の拠点活動について考える時期になってきました。これまでの成果と実績，ネットワークを生かし，発展的な拠点活動に結びつくことを願ってやみません。

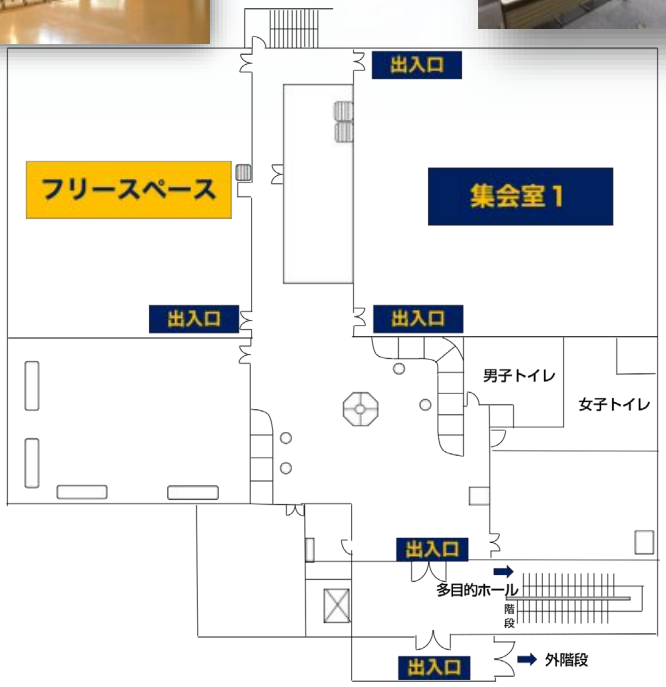
令和５年３月３日

東京工業大学　未来産業技術研究所
所長　中村 健太郎

会場案内

口頭発表　　：多目的ホール（Ｈ２棟３階）
ポスター発表　　：ラウンジ（Ｈ１棟３階）・集会室１（Ｈ２棟２階）
ネットワーキング：ラウンジ（Ｈ１棟３階）





令和４年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会

日時：令和５年３月３日（金）13:00～19:20

成果報告会会場	すずかけ台大学会館　多目的ホール（Ｈ２棟３階）
ポスター発表会場	すずかけ台大学会館　ラウンジ（Ｈ１棟３階）・集会室１（Ｈ２棟２階）
ネットワーキング会場	すずかけ台大学会館　ラウンジ（Ｈ１棟３階）

12:00～	受付開始（多目的ホール前）
開会の辞	**司会：進士 忠彦・細田 秀樹（東京工業大学）**
13:00～13:05	開会の挨拶 **大竹　尚登**（東京工業大学　科学技術創成研究院・院長）
13:05～13:15	今年度活動状況および来年度計画報告 **影近　弘之**（東京医科歯科大学　生体材料工学研究所・所長）
13:15～13:20	移動
ポスター発表	**※オンサイトのみ**
13:20～14:20	ポスターセッション１
14:20～14:30	ポスター入れ替え
14:30～15:30	ポスターセッション２
15:30～15:40	移動・休憩
15:30～15:40	写真撮影会
口頭発表	**※Zoomでの視聴も可能　　司会：進士 忠彦・細田 秀樹（東京工業大学）**
15:40～15:55	**渡辺　賢一**（九州大学・教授） 「生体医歯工学への応用を志向した放射線誘起蛍光体と光導波路に関する基礎研究」
15:55～16:10	**池田　浩也**（静岡大学・教授） 「材料情報科学に立脚した自己発電型生体情報センサ用高効率熱電材料の開発」
16:10～16:25	**安田　俊朗**（オー・エイチ・ティー株式会社・研究員） 「近接容量イメージセンサを用いた皮膚発汗測定」
16:25～16:40	**岩坂　正和**（広島大学・教授） 「水生生物の体表近傍の振動体における光学現象について」
1640～16:55	**岡田　正弘**（岡山大学・准教授） 「生体軟組織用の自己接着型チタン製デバイスの開発」
16:55～17:10	**木村　雄亮**（東京医科歯科大学・助教） 「音波刺激による、がん発生機序解明を目的としたin vitroモデルの開発」
17:10～17:25	**栗田　伸幸**（ベイラー医科大学・准教授） 「小児用体内埋込型磁気浮上人工心臓の開発」
17:25～17:40	**曽根　正人**（東京工業大学・教授） 「ウェアラブルデバイスへの応用のための超臨界二酸化炭素を用いた繊維材料のメタライゼーション」
閉会の辞	
17:40～17:50	**中村健太郎**（東京工業大学　未来産業技術研究所・所長）
ネットワーキング	
17:50～19:20	

ポスター発表

ポスター発表者へのご案内

・ポスターは発表者が印刷のうえ，ご持参ください。
・ポスターサイズは縦Ａ０サイズでご用意ください。
・ポスター会場に設置のボードに演題番号が示されておりますので，番号をご確認のうえ，貼り付けてください。ポスターの掲示は必ず事務局で用意したピンを使用してください。
・ポスターは発表後，発表者が片付けをお願いいたします。回収されなかったポスターは，運営側で破棄させていただきますのでご了承ください。
・盗難防止のため，貴重品は手元から離されないようにご注意ください。万が一，貴重品等の盗難が発生しても運営側では一切の責任を負いませんのでご了承ください。

高さ：118.9cm 幅：84.1cm

（ポスターボードサイズ：高さ 176.5cm 幅 130cm）

＜ポスター発表の流れ＞

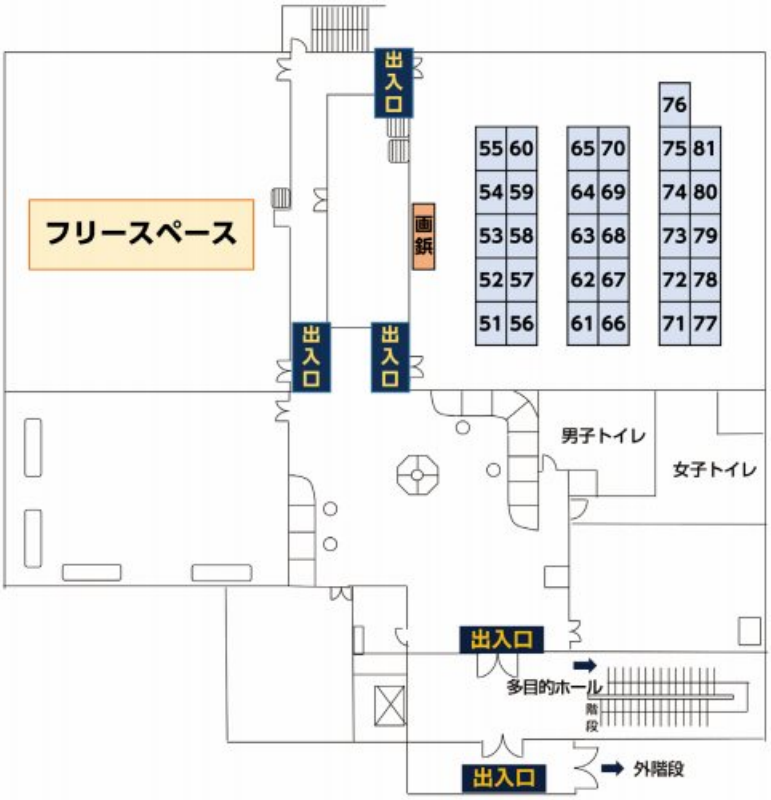
	準　備	発　表	片付け
ポスターセッション１	12:20～13:20	13:20～14:20	14:20～14:30
ポスターセッション２	14:20～14:30	14:30～15:30	15:30～15:40

※ポスター受付は多目的ホール前

ポスター会場

■ポスター番号1～50　ラウンジ（Ｈ１棟３階）

■ポスター番号51～81　集会室１（Ｈ２棟２階）



セッション1　13:20～14:20

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
1-01	○明連広昭[1)]，増岡佑人[1)]，成瀬雅人[1)]，雨宮嘉照[2)] [1)] 埼玉大学，[2)] 広島大学	蛍光時間相関分光システム用超伝光子検出器
1-02	○富永依里子[1)]，岡村好子[1)]，阪口利文[2)]，真木祥千子[3)] [1)] 広島大学，[2)] 県立広島大学，[3)] 東北大学	＜非公開＞
1-03	○Hang Song[1)]，Bo Wei[2)]，Takamaro Kikkawa[3)] [1)] 東京工業大学，[2)] 早稲田大学，[3)] 広島大学	Performance and penetration loss evaluation of mmWave radar for subsurface imaging towards biomedical applications
1-04	○新田誠英[1)]，原明人[1)]，田部井哲夫[2)] [1)] 東北学院大学，[2)] 広島大学	ガラス基板上の4端子多結晶シリコン薄膜トランジスタのpHセンサ応用
1-05	宮坂皆永[1)]，○松本聡[1)]，雨宮嘉照[2)] [1)] 九州工業大学，[2)] 広島大学	3次元power supply on chipの研究
1-06	○松尾直人[1)]，山名一成[1)]，住友弘二[1)]，部家彰[1)]，田部井哲夫[2)] [1)] 兵庫県立大学，[2)] 広島大学	放射線によるDNA損傷がトランジスタ特性に与える効果の解明　-ゲート電圧／ソースドレイン電圧変調の観点から-
1-07	○後藤哲也[1)]，寺本章伸[2)] [1)] 東北大学，[2)] 広島大学	バイオマテリアル上へのコーティングのためのミラー磁場閉じ込めプラズマ源
1-08	○熊木武志[1)]，濱野甫[1)]，荒井聡太[1)]，佳山綾吾[1)]，蔭山享佑[2)]，小出哲士[3)] [1)] 立命館大学，[2)] 近畿大学，[3)] 広島大学	1000を超える並列処理を可能とする連想メモリベースコアによるエッジAI向け視覚処理システムの提案
1-09	○吉本哲也[1)]，岡田和志[2)]，水野恭司[2)]，山田真司[2)]，田部井哲夫[2)]，黒木伸一郎[2)] [1)] Indiana University School of Dentistry，[2)] 広島大学	＜非公開＞
1-10	○笠間敏博[1)]，小出哲士[2)] [1)] 東京大学，[2)] 広島大学	＜非公開＞
1-11	○荻原光彦[1)]，雨宮嘉照[2)] [1)] 株式会社フィルネックス，[2)] 広島大学	＜非公開＞
1-12	○Oksana Podshyvalova[1)]，Oleksandr Kulyk[2)]，Viktor Tkachenko[3)]，Oksana Andrieieva[3)]，Volodymyr Gnatyuk[4)]，Toru Aoki[5)] [1)] National Aerospace University “Kharkiv Aviation Institute”，[2)] V.N. Karazin Kharkiv National University，[3)] Kharkiv Institute of Physics and Technology，[4)] V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics NAS of Ukraine，[5)] 静岡大学	Simulation of the fluid physics environment of microgravity by the method of inclusions in a crystal

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
1-13	○Oleksandr Kulyk[1)], Viktor Tkachenko[2)], Oksana Podshyvalova[3)], Oksana Andrieieva[3)], Volodymyr Gnatyuk[4)], Toru Aoki[5)] [1)] V.N. Karazin Kharkiv National University, [2)] Kharkiv Institute of Physics and Technology, [3)] National Aerospace University “Kharkiv Aviation Institute”, [4)] V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics NAS of Ukraine, [5)] 静岡大学	Bunching of steps during the evolution of the vicinal surface
1-14	○片山大輔[1)], 呉泳飛[1)], 小出哲士[1)], 玉木徹[2)], 吉田成人[3)], 森元晋[4)], 岡本由貴[4)], 岡志郎[4)], 田中信治[4)], 杉原利彦[5)], 杉原尚樹[5)] [1)] 広島大学, [2)] 名古屋工業大学, [3)] ＪＲ広島病院, [4)] 広島大学病院, [5)] 有限会社システムクラフト	大腸NBI内視鏡 画像診断支援のためのがんの進行度を考慮したJNET分類器の開発
1-15	○小田川真之[1)], 小出哲士[2)], 玉木徹[3)], 吉田成人[4)], 岡本由貴[5)], 森本晋[5)], 岡志郎[5)], 田中信治[5)] [1)] 日本ケイデンス・デザイン・システムズ社, [2)] 広島大学, [3)] 名古屋工業大学, [4)] ＪＲ広島病院, [5)] 広島大学病院	ナビゲーション機能によるリアルタイム大腸内視鏡診断支援システムの機能拡張
1-16	片山大輔[1)], ○呉泳飛[1)], 小出哲士[1)], 玉木徹[2)], 吉田成人[3)], 森元晋[4)], 岡本由貴[4)], 岡志郎[4)], 田中信治[4)], 杉原利彦[5)], 杉原尚樹[5)] [1)] 広島大学, [2)] 名古屋工業大学, [3)] ＪＲ広島病院, [4)] 広島大学病院, [5)] 有限会社システムクラフト	診断支援のための大腸がんNICE所見分類に基づく病変識別システム
1-17	○玉木徹[1)], 片山大輔[2)], 呉泳飛[2)], 小出哲士[2)], 吉田成人[3)], 森元晋[4)], 岡本由貴[4)], 岡志郎[4)], 田中信治[4)] [1)] 名古屋工業大学, [2)] 広島大学, [3)] ＪＲ広島病院, [4)] 広島大学病院	大腸NBI拡大内視鏡画像診断支援のための可視化アルゴリズム
1-18	○福永淳[1)], 織田好子[2)], 青山裕美[3)], 小出哲士[4)] [1)] 大阪医科薬科大学, [2)] 神戸大学, [3)] 川崎医科大学附属病院, [4)] 広島大学	Impression mold（IM）画像の自動解析システム（AAMS; Automatic Assessment for skin Microstructure and Sweating）を用いたアトピー性皮膚炎患者レジストリの発汗機能に関する解析研究
1-19	○藤澤拓海[1)], 小出哲士[1)], 高橋真生[2)], 稲松睦[2)], 立野（向谷）知世[2)] [1)] 広島大学, [2)] 株式会社フェニックスバイオ	ヒト肝細胞キメラマウスの品質管理のための深層学習を用いた定量的評価手法
1-20	○碇智徳[1)], 益田純奨[1)], 山中郁哉[1)], 渡邊美紀[1)], 黒木伸一郎[2)] [1)] 宇部工業高等専門学校, [2)] 広島大学	加熱による$Pt/[EMIm]Tf_2N/SiC$表面の構造観察
1-21	○太田樹[1)], 宮地悠馬[1)], 片山大輔[1)], 小出哲士[1)], 中元健太[2)], 林田優季[2)], 青山裕美[2)] [1)] 広島大学, [2)] 川崎医科大学	Impression Mold法の自動画像分析のための深層学習を用いた皮表微細構造のグレード評価
1-22	○村上秀樹[1)], 森琢馬[1)], 小出哲士[2)] [1)] 久留米工業高等専門学校, [2)] 広島大学	真空ポンプの異常検知を行うニューラルネットワークのハードウェア実装
1-23	○山本奈菜[1)], 樫本裕輔[1)], 小川敦史[2)], 小出哲士[3)] [1)] 株式会社オーク, [2)] 秋田県立大学, [3)] 広島大学	可視･近赤外分光法によるハツカダイコンのカリウム含有率の非破壊計測の試み

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
1-24	○蔭山享佑[1)]，熊木武志[2)]，小出哲士[3)] [1)] 近畿大学，[2)] 立命館大学，[3)] 広島大学	表情及び肌生体情報に基づく深層感情検知手法の検証
1-25	○井上一成[1)]，小出哲士[2)] [1)] 明石工業高等専門学校，[2)] 広島大学	防災・減災DXと地域型IoT
1-26	Michael Vynnycky[1)]，Milton Assunção[1)]，Kevin Moroney[1)]，Gujji Reddy[2)]，Jose Cuminato[3)]，Sean McKee[4)]，Sean Mcginty[5)]，Kamen Kanev[6)]，Vygantas Mizeikis[6)]，○金武佳明[6)] [1)] University of Limerick，[2)] Birla Institute of Technology and Science，[3)] University of São Paulo，[4)] University of Strathclyde，[5)] University of Glasgow，[6)] 静岡大学	Modelling for microfabrication and biomedical applications
1-27	Bill Kapralos[1)]，Adam Dubrowski[1)]，KC Collins[1)]，Alvaro Uribe-Quevedo[1)]，Celina DaSilva[1)]，Eva Peisachovich[1)]，Fahad Alam[1)]，Michael Jenkin[2)]，Kamen Kanev[3)]，Vygantas Mizeikis[3)]，○金武佳明[3)] [1)] Ontario Tech University，[2)] York University，[3)] 静岡大学	Virtual Psychomotor-Based Skills Development Using Pseudo-Haptics
1-28	○Paolo Bottoni[1)]，Enrico Tronci[1)]，Emanuele Panizzi[1)]，Maria De Marsico[1)]，Tiziana Castrignanò[2)]，Maria Letizia Palomba[2)]，Kamen Kanev[3)]，○金武佳明[3)] [1)] Sapienza University of Rome，[2)] University of Tuscia，[3)] 静岡大学	Interactive methods for querying and browsing (meta)data from sequence archives
1-29	脇谷尚樹[1)]，川口昂彦[1)]，○坂元尚紀[1)]，鈴木久男[1)]，山田智明[2)] [1)] 静岡大学，[2)] 名古屋大学	＜非公開＞
1-30	脇谷尚樹[1)]，川口昂彦[1)]，○坂元尚紀[1)]，松田晃史[2)] [1)] 静岡大学，[2)] 東京工業大学	＜非公開＞
1-31	増澤智昭[1)]，○山田貴壽[2)] [1)] 静岡大学，[2)] 産業技術総合研究所	α粒子を用いた多結晶ダイヤモンド中のキャリア輸送評価
1-32	○増澤智昭[1)]，三村秀典[1)]，若家冨士男[2)]，阿保智[2)]，山田貴壽[3)] [1)] 静岡大学，[2)] 大阪大学，[3)] 産業技術総合研究所	焦電体を用いた中性子源とダイヤモンド中性子センサの検討
1-33	○Volodymyr Gnatyuk[1)]，Serhii Levytskyi[1)]，Dmytro Gnatyuk[1)]，Olena Maslyanchuk[2)]，Oleksandr Kulyk[3)]，Toru Aoki[4)] [1)] V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine，[2)] Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University，[3)] V.N. Karazin Kharkiv National University，[4)] 静岡大学	Modification of the defect structure and surface state of CdTe crystal s with electrodes to form diode type X/γ ray detectors

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
1-34	Russian Federation[1], Petr Gnatyuk[1], Iana Fomicheva[1], ○Volodymyr Gnatyuk[2], Toru Aoki[3] [1] ITMO University, [2] V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine, [3] 静岡大学	High voltage pulse generation driver with nanosecond change of voltage polarity
1-35	久保田雄太[1]，安達信泰[2]，塩田忠[3]，松下伸広[1]，松田晃史[1]，Jeffrey S. Cross[1]，木口賢紀[4]，後藤民浩[5]，倉科佑太[6]，大野智也[7]，平井慈人[7]，増田淳[8]，入江寛[9]，荻野拓[10]，新井貴司[11]，山田智明[12]，朝倉裕介[13]，脇谷尚樹[14]，○坂元尚紀[14]，川口昂彦[14] [1] 東京工業大学，[2] 名古屋工業大学，[3] 岡山大学，[4] 熊本大学，[5] 群馬大学，[6] 東京農工大学，[7] 北見工業大学，[8] 新潟大学，[9] 山梨大学，[10] 産業技術総合研究所，[11] 沼津高等専門学校，[12] 名古屋大学，[13] 東北大学，[14] 静岡大学	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
1-36	塩田忠[1]，安達信泰[2]，松下伸広[3]，松田晃史[3]，久保田雄太[3]，Jeffrey S. Cross[3]，木口賢紀[4]，後藤民浩[5]，倉科佑太[6]，大野智也[7]，平井慈人[7]，増田淳[8]，入江寛[9]，荻野拓[10]，新井貴司[11]，山田智明[12]，朝倉裕介[13]，脇谷尚樹[14]，○坂元尚紀[14]，川口昂彦[14] [1] 岡山大学，[2] 名古屋工業大学，[3] 東京工業大学，[4] 熊本大学，[5] 群馬大学，[6] 東京農工大学，[7] 北見工業大学，[8] 新潟大学，[9] 山梨大学，[10] 産業技術総合研究所，[11] 沼津高等専門学校，[12] 名古屋大学，[13] 東北大学，[14] 静岡大学	生体応用を目指した高機能セラミックスナノ材料の創生に関する研究
1-37	○和宇慶朝陽[1]，河野直樹[1]，加藤匠[2]，福嶋宏之[2]，竹渕優馬[2]，柳田健之[2]，岡田豪[3] [1] 秋田大学，[2] 奈良先端科学技術大学院大学，[3] 金沢工業大学	Eu添加$Ca_{22}BO_{33}Cl$の熱蛍光及び輝尽蛍光特性
1-38	○竹林文夫[1]，岡田豪[1]，南戸秀仁[1]，越水正典[2] [1] 金沢工業大学，[2] 静岡大学	Eu添加リチウムケイ酸カルシウムのRPL特性と重元素化に向けた試み
1-39	○立岡浩一[1]，志村洋介[1]，根尾陽一郎[1]，三村秀典[1]，岡田至崇[2]，玉置亮[3] [1] 静岡大学，[2] 東京大学，[3] 神奈川県立産業技術総合研究所	＜非公開＞
1-40	○野上光博[1]，人見啓太朗[1]，青木徹[2] [1] 東北大学，[2] 静岡大学	＜非公開＞
1-41	○N. Kadowaki[1]，A.R. Ajeawah[1]，J.D. John[1]，K. Okano[1]，T. Masuzawa[2]，T. Yamada[3]，D.H.C. Chua[4] [1] International Christian University，[2] 静岡大学，[3] National Institute of Advanced Industrial Science and Technology，[4] Department Of Materials Science and Engineering	a-Se超格子の量子効果によるシリコンフォトダイオードの感度向上
1-42	○尾崎信彦[1]，小野篤史[2] [1] 和歌山大学，[2] 静岡大学	＜非公開＞

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
1-43	黒江晴彦[1)]，○板谷清司[1)]，大柿真毅[2)]，佐々木哲朗[3)] [1)] 上智大学，[2)] 株式会社日立ハイテクサイエンス，[3)] 静岡大学	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
1-44	○田中律羽[1)]，藤本裕[1)]，浅井圭介[1)]，越水正典[2)] [1)] 東北大学，[2)] 静岡大学	＜非公開＞
1-45	○Feng Zhang[1)]，Miriding Mutailipu[1)]，Tetsuo Sasaki[2)]，Keisuke Tominaga[3)]，Michitoshi Hayashi[4)] [1)] 中国科学院新疆物化技術研究所，[2)] 静岡大学，[3)] 神戸大学，[4)] 国立台湾大学	Resolving the Crystal Structure of a F/OH-containing Compound using Terahertz Spectroscopy
1-46	○中村友哉[1)]，香川景一郎[2)] [1)] 大阪大学，[2)] 静岡大学	符号化開口化撮像素子チップを用いたレンズレスイメージング
1-47	○大塚裕太[1)]，河野博史[1)]，菊地聖史[1)]，佐々木哲朗[2)] [1)] 鹿児島大学，[2)] 静岡大学	メカノケミカル法によるストロンチウム炭酸アパタイトの合成とテラヘルツ分光法によるキャラクタリゼーション
1-48	○石飛秀和[1)]，小野篤史[2)] [1)] 大阪大学，[2)] 静岡大学	光を用いた生体組織・細胞の硬さ計測
1-49	○西沢望[1)]，口丸高[2)]，田中真二[3)]，島田周[3)]，原和彦[4)] [1)] 北里大学，[2)] 自治医科大学，[3)] 東京医科歯科大学，[4)] 静岡大学	円偏光散乱法による新規がん評価技術の開発 ―早期がん深達度計測とスキルス胃がん検出―
1-50	○人見啓太朗[1)]，野上光博[1)]，青木徹[2)] [1)] 東北大学，[2)] 静岡大学	＜非公開＞
1-51	○渋川敦史[1)]，孫政孝[1)]，三上秀治[1)]，三村秀典[2)] [1)] 北海道大学，[2)] 静岡大学	＜非公開＞
1-52	里園浩[1)]，○秋山高一郎[1)]，佐々木哲朗[2)] [1)] 浜松ホトニクス株式会社，[2)] 静岡大学	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THz放射特性と結晶性の評価
1-53	○坂本知昭[1)]，佐々木哲朗[2)] [1)] 国立医薬品食品衛生研究所，[2)] 静岡大学	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
1-54	○佐藤弘明[1)]，髙根亮[1)]，山本竜爾[1)]，猪川洋[1)]，辻寧英[2)] [1)] 静岡大学，[2)] 室蘭工業大学	SPアンテナ付シリコン細線フォトダイオードを用いた屈折率測定のFDTD解析
1-55	○岡田成仁[1)]，中野貴之[2)] [1)] 山口大学，[2)] 静岡大学	深紫外線SHG発光デバイスに向けたAlNの極性制御と両極性AlNの結晶成長
1-56	杉拓磨[1)]，○臼杵深[2)] [1)] 広島大学，[2)] 静岡大学	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
1-57	K. Hashimoto[1)]，H. Satoh[1)]，T. Sasaki[1)]，H. Inokawa[1)]，○S. R. Tripathi[1)]，E. Bründermann[2)] [1)] 静岡大学，[2)] Karlsruhe Institute of Technology	Dielectric properties characterization of human sweat in the terahertz frequency region

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
1-58	Stefan Robu[1)]，Ia. Gutu[1)]，Victor Suman,[1)]，Ion Lungu[1)]，○Tamara Potlog[1)]，Hidenori Mimura[2)] [1)] Moldova State University，[2)] 静岡大学	Zinc Phthalocyanine-Dextran Conjugate for Antimicrobial Activity
1-59	Farzana Hossain[1)]，Masahito Yamazaki[1)]，○Md. Zahidul Islam[2)] [1)] 静岡大学，[2)] Jahangirnagar University	Single-cell analysis of the antimicrobial and bactericidal activities of the antimicrobial peptides
1-60	○Arturs Medvids[1)]，Patrik Scajev[2)]，Kazuhiko Hara[3)] [1)] Riga Technical University，[2)] Vilnius University，[3)] 静岡大学	Quantum Cone - Nano Source of Light with Dispersive Spectrum, Distributed in Time and a Space
1-61	大野智也[1)]，平井滋人[1)]，○鈴木久男[2)]，川口昂彦[2)]，坂元尚紀[2)]，脇谷尚樹[2)] [1)] 北見工業大学，[2)] 静岡大学	全固体型Liイオン薄膜電池の作製とバイオデバイスへの応用
1-62	○平井信充[1)]，三輪有平[1)]，岩田太[2)] [1)] 鈴鹿工業高等専門学校，[2)] 静岡大学	微細金属パターン電極上におけるバイオフィルム生成
1-63	○中村篤志[1)]，佐藤弘明[1)]，猪川洋[1)]，久保野敦史[1)]，影島博之[2)] [1)] 静岡大学，[2)] 島根大学	インクジェット印刷した酸化銅ナノ粒子非酵素型グルコースセンサー
1-64	○丹波之宏[1)]，杉田直哉[1)]，寺田美花[1)]，山崎昌一[2)] [1)] 鈴鹿工業高等専門学校，[2)] 静岡大学	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膜面積の減少とその解析
1-65	○大野拓人[1)]，松嶋雄太[1)]，松本聡[1)]，小南裕子[2)]，原和彦[2)] [1)] 山形大学，[2)] 静岡大学	減圧下におけるCeO_2ナノ粒子表面上へのガス吸着特性
1-66	○大多哲史[1)]，中村篤志[1)]，平野陽豊[2)] [1)] 静岡大学，[2)] 藤田医科大学	磁性ナノ粒子の磁気緩和時間の実測と解析
1-67	○西村浩二[1)]，粟井光一郎[2)] [1)] 島根大学，[2)] 静岡大学	植物液胞タンパク質の膜交通因子のトランスゴルジ網への局在化機構
1-68	○星治[1)]，岩田太[2)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] 静岡大学	染色体の凝縮におけるカルシウムイオンの役割
1-69	○新井貴司[1)]，大野智也[2)]，鈴木久男[3)]，符徳勝[3)] [1)] 沼津工業高等専門学校，[2)] 北見工業大学，[3)] 静岡大学	透明圧電体薄膜の創製と健康監視デバイスへの応用に関する研究
1-70	吉原晶子[1)]，○小林康一[1)]，粟井光一郎[2)] [1)] 大阪公立大学，[2)] 静岡大学	植物の黄化芽生えの発達と緑化における色素体酸性脂質の役割
1-71	○近藤敏彰[1)]，小野篤史[2)] [1)] 愛知工科大学，[2)] 静岡大学	アノード酸化による規則ナノ構造配列の形成と生体分子検出への応用
1-72	○河崎秀陽[1)]，岩田太[2)] [1)] 浜松医科大学，[2)] 静岡大学	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

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
1-73	Ipsita Chakraborty[1)]，阿部晃成[1)]，○加野裕[1)]，松林大揮[1)]，川田善正[2)] [1)] 室蘭工業大学，[2)] 静岡大学	日常生活における唾液の屈折率変動：表面プラズモンセンシングによる唾液中バイオマーカー検出に向けて
1-74	○小嶋郁穂[1)]，嶋田雄介[1)]，飯久保正弘[1)]，都木利之[2)]，小池昭史[2)]，青木徹[2)]，森井久史[3)] [1)] 東北大学病院，[2)] 静岡大学，[3)] 株式会社ANSeeN	骨内造影剤の可視化と定量化に関するファントムのCT画像評価
1-75	○小池昭史[1)]，奥之山隆治[1)]，寺尾剛[1)]，森井久史[1)]，都木克之[2)]，都木利之[2)]，青木徹[2)] [1)] 株式会社ANSeeN，[2)] 静岡大学	ペロブスカイトセンサを採用したX線イメージャの開発
1-76	○石田未夢[1)]，渡邊晶斗[1)]，藤本裕[1)]，浅井圭介[1)]，越水正典[2)] [1)] 東北大学，[2)] 静岡大学	＜非公開＞
1-77	○山本拓実[1)]，山田梨詠[1)]，山田魁[1)]，橋本真里[1)]，尾沼猛儀[1)]，本田徹[1)]，山口智広[1)]，中野貴之[2)] [1)] 工学院大学，[2)] 静岡大学	Mist CVD成長 -Ga_2O_3薄膜の放射線検出応用に向けた基礎検討
1-78	○Benjamin C. M. Fung[1)]，Patrick C. K. Hung[2)]，Carolina Velasco[2)]，Marco Cano[1)]，Akira Tokuhiro[2)]，Alvaro Uribe-Quevedo[2)]，Kamen Kanev[3)]，Masakatsu Kimura[3)]，Hidenori Mimura[3)] [1)] McGill University，[2)] Ontario Tech University，[3)] 静岡大学	Augmented Data Glove for Advanced Hand and Finger Motion Interactions
1-79	○飯久保正弘[1)]，藤澤純也[1)]，石橋浩志[1)]，佐々木啓一[1)]，青木徹[2)]，小池昭史[3)] [1)] 東北大学，[2)] 静岡大学，[3)] 株式会社ANSeeN	X線エネルギー下限値の異なるCT画像を用いた根管充填材によるArtifact出現程度の定量評価
1-80	○福司康子[1)]，Eugene V. Golanov[2)]，Min Thura[3)]，井原勇人[4)]，小泉慎一郎[5)]，山本清二[5)] [1)] 静岡大学，[2)] Houston Methodist Hospital，[3)] Agency for Science, Technology and Research，[4)] 和歌山県立医科大学，[5)] 浜松医科大学	ラット小脳室頂核電気刺激による脳保護効果に関連したUCP4発現誘導メカニズムの解明

セッション2　14:30〜15:40

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
2-01	○當麻浩司[1)]，飯谷健太[2)]，三林浩二[2)] [1)] 芝浦工業大学，[2)] 東京医科歯科大学	術後心筋梗塞の早期発見を目指した表面プラズモン増強蛍光免疫センサ
2-02	○鈴木美加[1)]，木村剛[1)]，橋本良秀[1)]，岸田晶夫[1)]，高橋宏信[2)]，清水達也[2)]，岡田正弘[3)]，松本卓也[3)]，中村奈緒子[4)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] 東京女子医科大学，[3)] 岡山大学，[4)] 芝浦工業大学	硬-軟組織構築を目指した石灰化脱細胞化組織の骨親和性評価
2-03	○梨本裕司[1)]，堀武志[1)]，梶弘和[1)]，伊野浩介[2)]，珠玖仁[2)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] 東北大学	ミニ組織モデルに対する経血管刺激の電気化学的定量評価
2-04	益谷美都子[1)]，○木村雄亮[2)]，池内真志[2)] [1)] 長崎大学，[2)] 東京医科歯科大学	新型コロナウィルス感染早期診断用ポータブルデバイスの実用化検証
2-05	○飯谷健太[1)]，三林浩二[1)]，土戸優志[2)]，武田直也[2)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] 早稲田大学	＜非公開＞
2-06	○中村奈緒子[1)]，樋口亮平[2)]，木村剛[3)] [1)] 芝浦工業大学，[2)] 東京医科歯科大学	＜非公開＞
2-07	○松本大空[1)]，長峯邦明[1)]，梶弘和[2)] [1)] 山形大学，[2)] 東京医科歯科大学	細菌間相互作用の計測・制御を目指したin vitro電気化学デバイスの開発
2-08	○寺薗英之[1)]，田畑美幸[2)]，宮原裕二[2)] [1)] 鹿児島大学，[2)] 東京医科歯科大学	＜非公開＞
2-09	木村-須田廣美[1)]，赤澤敏之[2)]，横井太史[3)]，○黒山かれん[3)] [1)] 公立千歳科学技術大学，[2)] 北海道立総合研究機構，[3)] 東京医科歯科大学	＜非公開＞
2-10	矢野和義[1)]，○荒川貴博[1)]，飯谷健太[2)]，三林浩二[2)] [1)] 東京工科大学，[2)] 東京医科歯科大学	唾液中の尿酸の無線計測を目指したマウスガード型バイオセンサに関する研究
2-11	○荒川貴博[1)]，Dzung Viet Dao[2)]，Jarred Fastier-Wooller[3)]，川瀬源太郎[4)]，飯谷健太[4)]，三林浩二[4)] [1)] 東京工科大学，[2)] Griffith University，[3)] 東京大学，[4)] 東京医科歯科大学	＜非公開＞
2-12	○薮塚武史[1)]，高井茂臣[1)]，藤林俊介[1)]，赤澤敏之[2)]，横井太史[3)] [1)] 京都大学，[2)] 北海道立総合研究機構，[3)] 東京医科歯科大学	生体活性ポリエーテルエーテルケトンの高機能化
2-13	○木村剛[1)]，石垣瑠梨[1)]，梁枕[1)]，萩原萌子[1)]，橋本良秀[1)]，岸田晶夫[1)]，野村渉[2)]，中村奈緒子[3)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] 広島大学，[3)] 芝浦工業大学	ゲノム編集マクロファージを用いた生体材料評価

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
2-14	○平野智也[1)]，影近弘之[2)] [1)] 大阪医科薬科大学，[2)] 東京医科歯科大学	特定の環境で機能する光分解性保護基の開発
2-15	○馬悦[1)]，石田典良[1)]，影近弘之[1)]，棚谷綾[2)]，Li-Na Wei[3)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] お茶の水女子大学，[3)] ミネソタ大学	CRABP1機能制御を標的とする新規レチノイドの創製
2-16	○谷内出友美[1)]，宮島友[2)]，影近弘之[2)]，藤井晋也[2)] [1)] 東京大学，[2)] 東京医科歯科大学	ホスフィンボラン構造を基盤とした生物活性物質の創製研究
2-17	○村山尚[1)]，呉林なごみ[1)]，影近弘之[2)]，石田良典[2)]，Montserrat Samso[3)] [1)] 順天堂大学，[2)] 東京医科歯科大学，[3)] Virginia Commonwealth University	１型リアノジン受容体（RyR1）修飾剤探索のための新規スクリーニング系の開発
2-18	○石田良典[1)]，影近弘之[1)]，城森啓宏[2)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] 琉球大学	低pH環境選択的がん細胞増殖阻害物質の探索
2-19	○秋澤拓弥[1)]，橋本良秀[1)]，木村剛[1)]，岸田晶夫[1)]，Jun Ishihara[2)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] Imperial College London	脱細胞化骨格筋を用いたハイドロゲルの作製とHSkMSCへの影響
2-20	大竹孝幸[1)]，○山田将博[1)]，江草宏[1)]，木村剛[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京医科歯科大学	＜非公開＞
2-21	○根岸淳[1)]，米原愛[1)]，橋本良秀[2)]，岸田晶夫[2)] [1)] 信州大学，[2)] 東京医科歯科大学	細胞分化を抑制する脱細胞化組織抽出物
2-22	○黒江晴彦[1)]，梶原奨平[1)]，板谷清司[1)]，佐々木哲朗[2)]，Ian J. Davies[3)]，横井太史[4)] [1)] 上智大学，[2)] 静岡大学，[3)] Curtin University，[4)] 東京医科歯科大学	可視光応答光触媒複合繊維リン酸カルシウムの合成とウィルス感染防止効果
2-23	○高橋正敏[1)]，高田雄京[1)]，坂詰花子[1)]，陳鵬[2)]，蘆田茉希[2)]，塙隆夫[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京医科歯科大学	Ti-20%Ag合金展伸材の抗バイオフィルム特性
2-24	○後藤知代[1)]，関野徹[1)]，大槻主税[2)]，横井太史[3)] [1)] 大阪大学，[2)] 名古屋大学，[3)] 東京医科歯科大学	非化学量論水酸アパタイト結晶の形態と光学特性Morphology
2-25	○宮崎敏樹[1)]，宮本樹奈[1)]，中村仁[1)]，横井太史[2)]，川下将一[2)] [1)] 九州工業大学，[2)] 東京医科歯科大学	磁性ナノ粒子の骨組織親和性及び発熱特性に与える合成プロセスの効果
2-26	○亀島欣一[1)]，西本俊介[1)]，川下将一[2)] [1)] 岡山大学，[2)] 東京医科歯科大学	A型およびX型ゼオライトのバルク形状体の作製
2-27	原光生[1)]，後藤知代[2)]，○横井太史[3)] [1)] 名古屋大学，[2)] 大阪大学，[3)] 東京医科歯科大学	＜非公開＞
2-28	○阿部博弥[1)]，梶弘和[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京医科歯科大学	超柔軟細胞培養基板の確立

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
2-29	○N. M. Hansaka[1)]，N. Thilakarathne[1)]，Hiroyuki Kagechika[1)]，Shinya Fujii[1)]，Nobutoshi Ito[1)]，Takashi Misawa[2)]，Yosuke Demizu[2)] [1)] 東京医科歯科大学， [2)] National Institute of Health Sciences	Development of novel non-secosteroidal VDR ligands based on diphenylsilane scaffold: Structure-activity relationship of hydrophobic core structure
2-30	安部広生[1)]，○藤里俊哉[1)]，澤田和也[2)] [1)] 大阪工業大学，[2)] 大阪成蹊短期大学	生体組織の超臨界流体抽出処理の研究
2-31	○中村仁[1)]，横井太史[2)]，大槻主税[3)] [1)] 九州工業大学，[2)] 東京医科歯科大学， [3)] 名古屋大学	水溶性ケイ酸イオン種のIn Vitro分子構造解析と細胞応答
2-32	○菅波孝祥[1)]，田中都[1)]，越智梢[1)]，松元亮[2)]，松本裕子[2)]，伊藤美智子[2)]，金井紗綾香[2)]，Kevin BARTHELMES[2)] [1)] 名古屋大学，[2)] 東京医科歯科大学	“貼るだけ”人工膵臓による革新的な糖尿病治療の実現
2-33	○岡村佳奈[1)]，南真梨果[1)]，棚谷綾[1)]，増野弘幸[2)]，影近弘之[2)]，平田尚也[3)]，諫田泰成[3)]，槙島誠[4)]，石澤通康[4)] [1)] お茶の水女子大学，[2)] 東京医科歯科大学， [3)] 国立医薬品食品衛生研究所，[4)] 日本大学	カルバメートを有する新規リトコール酸誘導体のビタミンD活性
2-34	○劉智志[1)]，大澤泰樹[1)]，徐茂[1)]，沖野晃俊[1)]，松村有里子[2)]，岩澤篤郎[2)] [1)] 東京工業大学，[2)] 東京医療保健大学	プラズマと紫外線の完全同時照射による殺菌および表面処理
2-35	○柳川由紀[1)]，末永祐磨[2)]，飯島勇介[2)]，相澤駿輝[2)]，沖野晃俊[2)]，光原一朗[3)] [1)] 千葉大学，[2)] 東京工業大学， [3)] 農業・食品産業技術総合研究機構	温度制御大気圧プラズマによる植物細胞へのタンパク質導入機構
2-36	○東海林敦[1)]，野村幸代[1)]，守岩友紀子[1)]，沖野晃俊[2)] [1)] 東京薬科大学，[2)] 東京工業大学	＜非公開＞
2-37	○土田和徳[1)]，高城徳子[1)]，沖野晃俊[2)] [1)] 日本薬科大学，[2)] 東京工業大学	大気圧低温プラズマの液体への照射による各種活性種の生成の条件検討
2-38	○田中佑樹[1)]，小椋康光[1)]，山岸由和[1)]，大澤泰樹[2)]，沖野晃俊[2)] [1)] 千葉大学，[2)] 東京工業大学	マルチガスプラズマジェットによる抗微生物薬分解
2-39	○丹野寛大[1)]，菅野恵美[1)]，金高弘恭[1)]，沖野晃俊[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京工業大学	＜非公開＞
2-40	○大澤泰樹[1)]，福智魁[1)]，福山陽平[1)]，沖野晃俊[1)]，松村有里子[2)]，岩澤篤郎[2)]，土田和徳[3)]，浦井一[4)] [1)] 東京工業大学，[2)] 東京医療保健大学 [3)] 日本薬科大学，[4)] 大同大学	大気圧低温プラズマ水中バブリング処理による殺菌およびウイルス不活化
2-41	○青木元秀[1)]，不破瞳[1)]，梅村知也[1)]，沖野晃俊[2)] [1)] 東京薬科大学，[2)] 東京工業大学	大気圧プラズマ処理が生物の脂質組成に及ぼす影響の解析

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
2-42	○小川覚之[1)]，平田岳史[2)]，沖野晃俊[3)] [1)] 獨協医科大学，[2)] 東京大学，[3)] 東京工業大学	大気圧低温プラズマによる生体分子イオン化装置の開発へ向けて
2-43	○守岩友紀子[1)]，東海林敦[1)]，沖野晃俊[2)] [1)] 東京薬科大学，[2)] 東京工業大学	大気圧プラズマソフトアブレーション法による単一粒子に吸着させた化合物の計測
2-44	○浦井一[1)]，安達彩乃[1)]，岡本侑大[1)]，沖野晃俊[2)]，劉智志[2)] [1)] 大同大学，[2)] 東京工業大学	樹脂表面の改質のための大気圧プラズマジェット装置製作
2-45	○高松利寛[1)]，吉田大輝[2)]，沖野晃俊[1)]，守岩 友紀子[3)]，東海林敦[3)] [1)] 東京理科大学，[2)] 東京工業大学，[3)] 東京薬科大学	組織深部の有機質量分析を目的とした注射プラズマプローブの開発
2-46	○島袋将弥[1)]，川下将一[1)]，海瀬晃[2)]，細田秀樹[2)] [1)] 東京医科歯科大学，[2)] 東京工業大学	電気メッキによるチタン表面の抗菌機能化
2-47	○渡邊武蔵[1)]，旭雄大[1)]，澤田宗興[1)]，端山航平[1)]，Yiming Jiang[2)]，Tso Fu Mark Chang[2)]，曽根 正人[2)] [1)] 立命館大学，[2)] 東京工業大学	MEMS構造作製に向けためっき金属に関する研究
2-48	○谷片暁[1)]，長弘基[1)]，佐々木卓実[1)]，細田秀樹[2)] [1)] 北九州市立大学，[2)] 東京工業大学	板状Cu-Al-Mn形状記憶合金素子の座屈挙動に及ぼす変形速度の影響
2-49	○上田正人[1)]，池田勝彦[1)]，稲邑朋也[2)]，細田秀樹[2)] [1)] 関西大学，[2)] 東京工業大学	電気抵抗率の精密測定による医療用Ti合金の組織解析
2-50	○松岡由貴[1)]，山本若奈[1)]，細田秀樹[2)] [1)] 奈良女子大学，[2)] 東京工業大学	結晶構造パラメーターからみるAu基マルテンサイト合金の機械的特性評価
2-51	○松永哲也[1)]，御手洗容子[1)]，片山郁文[2)] [1)] 物質・材料研究機構，[2)] 東京大学，[3)] 横浜国立大学	チタンを題材とした電子論に基づく新規固溶強化理論の構築
2-52	○寺本武司[1)]，田中克志[1)]，細田秀樹[2)]，田原正樹[2)] [1)] 神戸大学，[2)] 東京工業大学	X線非弾性散乱によるTiNi形状記憶合金のマルテンサイト相の単結晶弾性率測定
2-53	○三浦永理[1)]，西村直樹[1)]，細田秀樹[2)] [1)] 兵庫県立大学，[2)] 東京工業大学	Ti-Nb合金の疑似体液中におけるフレッティング摩耗痕のTEM観察
2-54	○古谷真衣子[1)]，金高弘恭[1)]，細田秀樹[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京工業大学	MRIアーティファクトを低減する形状記憶･超弾性合金の開発
2-55	○金高弘恭[1)]，謝国強[2)]，細田秀樹[3)] [1)] 東北大学，[2)] Harbin Institute of Technology [3)] 東京工業大学	生体吸収性を有するマグネシウム基金属ガラスの開発
2-56	○遠藤千晶[1)]，西村壽晃[1)]，喜瀬純男[2)]，稲邑朋也[3)] [1)] 東北大学，[2)] 株式会社古河テクノマテリアル [3)] 東京工業大学	＜非公開＞
2-57	○旭雄大[1)]，渡邊武蔵[1)]，澤田宗興[1)]，端山航平[1)]，山根大輔[1)]，Yiming Jiang[2)]，Tso Fu Mark Chang[2)]，曽根 正人[2)] [1)] 立命館大学，[2)] 東京工業大学	合金の機械特性評価に向けたマイクロ構造体に関する研究

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
2-58	Hsin-Jay Wu[1)]，○Wan-Ting Chiu[2)]，Masaki Tahara[2)]，Hideki Hosoda[2)] [1)] Department of Materials Science and Engineering, NYCU，[2)] 東京工業大学	＜非公開＞
2-59	王藝舒[1)]，謝靖蘭[1)]，井上慎[1)]，岡智絵美[1)]，秦誠一[1)]，○櫻井淳平[1)]，細田秀樹[2)] [1)] 名古屋大学，[2)] 東京工業大学	新規Ti-Ni-Hf高成形性形状記憶合金の物性評価
2-60	○髙橋実鈴[1)]，岸田明泉那[1)]，奈須野恵理[1)]，加藤紀弘[1)]，米田将太[2)]，柳田保子[2)] [1)] 宇都宮大学，[2)] 東京工業大学	高分子ヒドロゲル表面を利用する細胞集積制御システムの創製
2-61	真柳弦[1)]，鷲尾純平[1)]，高橋信博[1)]，○大関祥久[2)]，山田哲也[2)]，石原昇[2)]，柳田保子[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京工業大学	唾液組成のモニタリングに向けた全固体型イオン選択電極のマイクロ流路への統合
2-62	○倉科佑太[1)]，中村健太郎[2)] [1)] 東京農工大学，[2)] 東京工業大学	超音波による経皮ナノ薬剤投与時の皮下音圧の測定
2-63	○石幡浩志[1)]，尾股慧[2)]，小黒草太[2)]，高瀬圭[2)]，小山二三夫[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京工業大学	＜非公開＞
2-64	○清水祐哉[1)]，福智魁[1)]，太田高志[1)]，沖野晃俊[1)]，青木元秀[2)]，前本佑樹[2)]，梅村知也[2)]，川田善正[3)] [1)] 東京工業大学，[2)] 東京薬科大学，[3)] 静岡大学	単一細胞内微量元素分析のためのハイスループット赤外線脱溶媒装置の開発
2-65	○篠原寛明[1)]，伊東京太[1)]，郷倉ひかり[1)]，柳田保子[2)] [1)] 富山大学，[2)] 東京工業大学	親水化マイクロポアシートと誘電泳動を組み合わせた医用細胞工学技術の開発
2-66	○阿部晃成[1)]，加野裕[1)]，大澤泰樹[2)]，吉田大輝[2)]，山崎顕一[2)]，沖野晃俊[2)] [1)] 室蘭工業大学，[2)] 東京工業大学	表面プラズモンセンシング基板の銀表面上に形成したポリマー保護極薄膜の膜厚均一性評価
2-67	○上田麻理[1)]，春澤恒輝[1)]，中村健太郎[2)]，Jongkwan Ryu[3)] [1)] 神奈川工科大学，[2)] 東京工業大学，[3)] Chonnam National University	ダミーヘッドを用いたVHF領域の耳介周りの音響計測
2-68	○丸山旦人[1)]，田原麻梨江[1)]，森田剛[2)]，荒川元孝[3)] [1)] 東京工業大学，[2)] 東京大学，[3)] 東北大学	30MHz帯における線集束超音波トランスデューサの製作および超音波顕微鏡への応用検討
2-69	○西村壽晃[1)]，里見和紀[1)]，田原麻梨江[2)]，中村健太郎[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京工業大学	超音波を用いた骨吸収抑制薬関連顎骨壊死治療法
2-70	○星野拓真[1)]，船倉智久[1)]，田原麻梨江[1)]，齋藤慎一郎[2)]，平田慎之介[2)]，木之村史織[3)]，小川徹[3)]，庄司憲明[3)]，土谷昌広[4)] [1)] 東京工業大学，[2)] 千葉大学，[3)] 東北大学，[4)] 東北福祉大学	Shear Wave Elastographyによる慢性・急性疲労を模擬した等尺性筋収縮前後の咬筋弾性の評価
2-71	○駒野　賢太[1)]，田原麻梨江[1)]，石河睦生[2)]，三嶋竜也[3)] [1)] 東京工業大学，[2)] 桐蔭横浜大学，[3)] 杏林大学	細胞刺激を目的とする超音波デバイスに関する研究

演題番号	著者名（○：発表者） 所　　属	ポスター題目
2-72	○成原大衣智[1)]，依田信裕[1)]，江草宏[1)]，市川健太[2)]，土方亘[2)]，伊藤浩之[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京工業大学	静電誘導型発電シートを用いた咬合力測定装置の開発
2-73	西村久明[1)]，花房真理子[1)]，河原智樹[1)]，藤原武男[1)]，小磯拓哉[2)]，竹元幸亮[3)]，高橋応明[3)]，中越一真[4)]，倉持仁[5)]，○神田海都[4)]，山田哲也[4)]，柳田保子[4)] [1)] 京医科歯科大学，[2)] 東京大学，[3)] 千葉大学，[4)] 東京工業大学，[5)] インターパーク倉持呼吸器内科	マイナスイオンと電界を用いた飛沫遮断装置の開発
2-74	○天川修平[1)]，伊藤浩之[2)]，李尚曄[2)]，K. K. Tokgoz[2)] [1)] 広島大学，[2)] 東京工業大学	＜非公開＞
2-75	○荒井昌和[1)]，小山二三夫[2)] [1)] 宮崎大学，[2)] 東京工業大学	中赤外波長帯センシング用光源と受光素子のためのInAsSb/InAsP超格子の有機金属気相成長による作製
2-76	○宮原悠[1)]，山下昂洋[1)]，柳井武志[1)]，福永博俊[1)]，中野正基[1)]，Chao Qi[2)]，進士忠彦[2)] [1)] 長崎大学，[2)] 東京工業大学	生体適合性の高い厚膜磁石のＭＥＭＳ応用
2-77	○夏原大悟[1)]，齋藤亮吾[1)]，佛生智哉[1)]，岡本俊哉[1)]，永井萌土[1)]，柴田隆行[1)]，初澤毅[2)] [1)] 豊橋技術科学大学，[2)] 東京工業大学	マルチプレックス遺伝子診断システムの開発
2-78	○遠藤弥生[1)]，勝田悠介[1)]，山田将博[1)]，江草宏[1)]，Jin Dingnan[2)]，熊澤逸夫[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京工業大学	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
2-79	相澤秀紀[1)]，○小池康晴[2)] [1)] 広島大学，[2)] 東京工業大学	＜非公開＞
2-80	○小関健由[1)]，小池康晴[2)] [1)] 東北大学，[2)] 東京工業大学	歯科保健行動の「力の見える化」による身体動作の把握と評価法の開発
2-81	○Saha Chaity，Marie Tabaru 東京工業大学	The Digital Masterclass: Unlocking the Mysteries of Kotsuzumi Professional Player Action via ML for Training and Performance Enhancement

口頭発表

生体医歯工学への応用を志向した放射線誘起蛍光体と光導波路に関する基礎研究

Basic study on radiation-induced phosphors and optical waveguide for biomedical engineering applications

九州大学，渡辺賢一
静岡大学，青木徹
金沢工業大学，岡田豪
ISIS, Science and Technology Facilities Council, UK, Winfried Kockelmann

１．研究目的

医療診断等の分野で、放射線誘起蛍光体（シンチレータ、光刺激蛍光体、熱刺激蛍光体等）は医療診断、中性子等を用いた放射線治療をはじめとした生体医歯工学の分野で数多く利用されている。本研究では生体医歯工学への応用を志向して放射線誘起蛍光体を用いた放射線検出器の基礎研究を行う。特に放射線誘起蛍光体から発せられる光を効率よく収集すべく、光導波路に関する研究を行う。一般的に、放射線誘起蛍光体から発せられる光量は非常に少なく、これを効率よく収集することが非常に有用である。特に生体医歯工学への応用を目指す場合には、放射線被ばく量の低下が求められるため、当該共同研究で目指す効率化という観点は重要な検討項目である。放射線誘起蛍光体への、光ファイバ光学系を含む、光導波路の適用に関する検討を進める。

２．研究成果

２．１　透明コンポジットLiガラスシンチレータの開発

研究代表者のグループでは、小型中性子シンチレータを光ファイバ先端に配した光ファイバ型中性子検出器の開発を進めてきた[1-3]。シンチレータを小片化することで、ガンマ線起因の高速電子はそのエネルギーの一部のみしか付与できないが、中性子が引き起こす^{6}Li(n,t)反応で生じる重荷電粒子は阻止能が高く小型シンチレータ内でも全エネルギーを付与することができる。結果として、信号波高値により中性子イベントとガンマ線イベントを容易に区別することが可能となる。しかしながら、現状では、シンチレータ形状を制御して小片化する技術が確立できておらず、形状制御することが現状における課題となっている。そこで、極小片Liガラスシンチレータと紫外線硬化透明樹脂を混合した透明コンポジットLiガラスシンチレータの開発を進めた。結果として、信号波高分布中に中性子イベントに対応するピーク構造を形成可能なシンチレータを実現するに至った。

２．２　透明コンポジットLiガラスシンチレータを用いた光ファイバ型中性子検出器の開発

上述の透明コンポジットLiガラスシンチレータを紫外線硬化する前に光ファイバ先端に塗布し、表面張力を利用して形状制御し、その後紫外線照射によりシンチレータを固化した。製作した光ファイバ型中性子検出器により取得した信号波高分布を**Fig. 1**に示す。集光効率の高くない光ファイバ光学系を介しているにも関わらず、中性子イベントのピーク構造が確認できる。

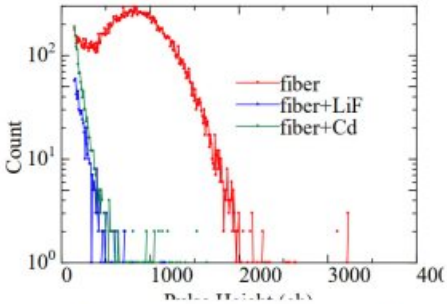


Fig. 1 光ファイバ型中性子検出器で得られた信号波高分布

３．参考文献

1) K. Watanabe *et. al.*, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **802** (2015) 1-4.
2) A. Ishikawa *et. al.*, *Sensors and Materials*, **32** (2020) 1489-1495.
3) A. Ishikawa *et. al.*, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **1025** (2022) 166074.

近接容量イメージセンサを用いた皮膚発汗測定

Skin perspiration measurement using proximity capacitance image sensor

オー・エイチ・ティー株式会社／広島大学大学院 先進理工系科学研究科　安田俊朗
広島大学 ナノデバイス研究所　寺本章伸

１．研究目的

アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患は基礎発汗障害に起因していることがある[1]とされており、発汗を観察することは皮膚疾患の治療に有用である。現状、発汗を観察する方法としてImpression mold法[2]（以下、IM法）やSkinChip®[3]が用いられている。但し、IM法は基礎発汗を正確に観測することは出来るが、測定に手間が掛かり、リアルタイム性がない。また、SkinChipは容易且つリアルタイムに皮膚表面の水分分布を観察できるが、解像度が低く、微量な基礎発汗を観察することは難しい。そこで、我々が開発した高感度、高解像度、高速の近接容量イメージセンサ[4]（以下、本センサ）を用いた、容易且つ安全に基礎発汗を測定する方法を提案する。

２．研究成果

２．１　近接容量イメージセンサ

図１に本センサの外観写真を示す。約13mm□のエリアに1080x1080の検出電極が12μmピッチで配列されており、その各検出電極と検査対象物間の静電容量の二次元分布を測定することができる。また、安全に測定を行うためにセンサ表面には生体適合性の高いパリレン膜のコーティングを施した。

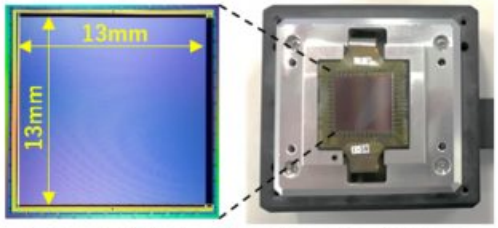


図１　近接容量イメージセンサの外観写真

２．２　従来方法との比較

図２に本センサとSkinChipでの前腕部の測定画像を示す。SkinChipの解像度は50μmに対し、本センサの解像度は12μmのため、明らかに鮮明な画像が得られた。

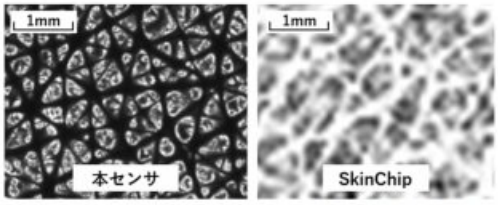


図２　本センサとSkinChipの前腕部測定画像

２．３　発汗測定

図３に本センサを用いた前腕部の発汗前後の測定画像を示す。発汗場所は白く浮かび上がるため、容易に発汗を検出することができた。さらに、高い解像度を有するため、基礎発汗と思われる微量な発汗も検出することができた。また、本センサは1秒間に10枚の撮影が可能であり、リアルタイムに発汗を観測することが可能である。

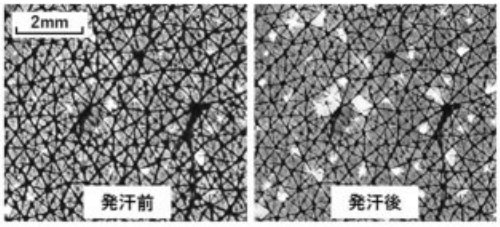


図３　発汗前後の前腕部測定画像

３．参考文献

1) 塩原哲夫，“汗をかかないとアレルギーになる”，Vol. 67，pp. 923-926，2018.
2) 井櫻星二，道田竜一，小出哲士，青山裕美，林田優季，“発汗機能検査Impression Mold 法のための深層学習を用いた発汗滴検出の一手法”，第27回画像センシングシンポジウム論文集(SSII2021) 1-6 2021年6月9日
3) Dominique Batisse, Franck Giron and Jean Luc Le´ve´que, “Capacitance imaging of the skin surface”, Skin Research and Technology 2006; 12: 99-104
4) Sugama Y., Watanabe Y., Kuroda R., Yamamoto M., Goto T., Yasuda T., Hamori H., Kuriyama N. and Sugawa S.: “Two High-Precision Proximity Capacitance CMOS Image Sensors with Large Format and High Resolution,” Sensors, 22, 2770 (2022)

水生生物の体表近傍の振動体における光学現象について

On the optical phenomena of vibrating tissues in aquatic living organism

広島大，岩坂正和

生物の体表に見られる色合いは構造色として知られており、近年も様々な研究報告が行われている。その研究の歴史は19世紀の画家の文献[1)]にまで遡ることができ、過去120年ほどの間に様々な生物の体表の色素あるいはフォトニックなナノ・マイクロ構造体の解明が進んだ。魚の体表の色彩の原理については、厚み100nm程度のグアニン微小板(guanine platelet)が周期的に配列した表皮組織がその構造色を制御することが知られてきた[2)]が、グアニン微小板を構成する結晶部分の構造解析や新奇なナノ構造の発見は15年ほど前から報告されてきている[3)]。構造色のような体表の光反射特性に限らず、生体表面の偏光特性(polarizing bio-optics)や生物発光の研究は、それぞれ独立した分野発展を示しており、これらの分野融合は新たな研究の切り口を生むと期待できる。本研究では、生きた状態で生物の体表を顕微観察することで、静的な生体光特性に加え新たな生体ダイナミクス情報を得る手法のヒントを予期している。

魚体表の色素胞によるダイナミックな色調変化の速度は数分かかるものが多い。近年、1秒以内で色を変化させる魚種は2種類発見されている。そのうち、ヤクシマイワシ(およびトウゴロウイワシ)が、数Hzの周波数の速度で色合いおよび光反射強度を変化させる色素胞塊を持つことを報告した[3)]。この色素胞塊は直径が約100ミクロンの円形スポット等の形状であり、魚の体の各所に分布している。高速な光点滅を引き起こすメカニズムは現在解明中であり、神経系に関連する側線系のマイクロ流路等の関与が疑われている。体表組織のマイクロ構造体の運動に伴う色と光反射強度の変化が、魚の行動、特に個体間コミュニケーションに用いられているという仮説が可能であり、今後、動物行動学的に調べる必要がある。この魚の光点滅に類似した生物光学現象として、クシクラゲの櫛板の振動現象がある。櫛板は直径30nm程度の微小管タンパクが配列して構造色を呈するが、その光反射強度はヤクシマイワシの光反射スポットに比べて弱い。魚の光反射が他の生物よりも強い理由は、グアニン微小板を持つからである。生物体表の振動体がどのようにしてグアニン微小板を含む色素胞を動かしているのか?そのメカニズムを現在解明している。現在人類が用いている光学的表示デバイス方式とは全く異なるバイオMEMS方式である可能性が高い。

バイオ光学素子としてのグアニン微小板の特異性はその内部構造にある。従来、グアニン微小板は一枚板の結晶として構造解析と議論が進められてきたが、太さ30nm程度の梁によるナノ三角形構造と厚み50nm程度の膜で覆われた層状構造を持つことを発見した[3)]。この構造をモデル化した電磁界シミュレーションを行い、グアニン微小板の周囲に指向性の高い光反射・光回折パターンが生じることを明らかにした[3)]。魚由来のグアニン微小板を介した反射光・回折光ビームは、レンズフリーのCMOSイメージ素子上で強い光スポットとして観察可能である。厚みが100nmで数ミクロン角の水中に浮遊したグアニン板をプラットフォームとした新規な生化学反応分析可視化ツールの開発も期待できる。

参考文献

1) A. Thayer, The law which underlies protective coloration. Auk 13, 124–129, 1896

2) E. J. Denton, Review Lecture: On the organization of reflecting surfaces in some marine animals, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 258, 285–313, 1970

3) M. Iwasaka, JAP, 107 (9), 09B314, 2010; AIP Advances 10 (9), 095133, 2020; Royal Society Open Science 8 (4), 201578, 2021; JJAP, 60 (7), 077003, 2021; JJAP, 61 (2), 027002, 2021

生体軟組織用の自己接着型チタン製デバイスの開発

Development of self-adhesive titanium devices for biological soft tissues

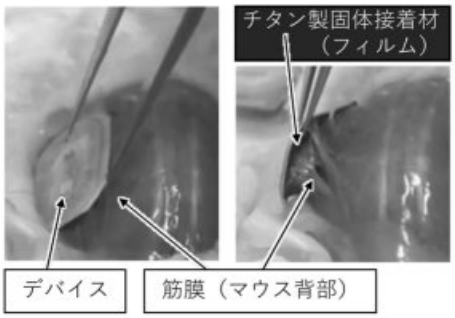
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科　岡田正弘，松本卓也
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所　木村剛，岸田晶夫

１．概要

固体でありながら被着体と接触させるだけで接着する材料は「固体接着材」と呼ばれる。この具体例としてヤモリ足裏の微細構造による分子間力に着想を得たヤモリテープが挙げられ、その他にも陰圧やアンカー効果等を利用した固体接着材が開発されているが、これらの素材は有機系材料がほとんどである[1)]。有機系材料以外の素材として、いくつかの金属酸化物ナノ粒子（水分散体の状態）が検討された[2)]が、生体軟組織に対する接着強さは低く、ナノ毒性も懸念される。さらに、金属を素材とした固体接着材はこれまでになかった。

金属系生体材料であるチタンは、機械的特性に優れ、生体適合性、耐食性、軽量という特徴を持つことから、硬組織と接触した状態で（人工骨などとして）使用される。チタンは、さらに、軟組織と接触した状態で（例えば、筋膜に接触するペースメーカー・ジェネレーターケースや歯肉上皮と結合組織に接触する歯科用インプラント・アバットメントなどとして）使用される場合も多い。これらの用途において、チタンを周囲の軟組織に密着させて固定することは、デバイス関連合併症と呼ばれる不具合（デバイスの植込み位置からの移動や感染症など）の発生を防止するために必要である。つまり、チタンを用いた固体接着材を開発できれば、デバイスを直接的に軟組織と接着できることから、簡便かつ緊密に固定可能な「自己接着型デバイス」が創出できる。

このような現状において著者らは最近、リン酸カルシウム製固体接着材[3,4)]の開発を通じて、表面処理を施したチタンが真皮などのいくつかの軟組織に対して瞬時に（数秒間で）強く接着することを報告した[5–7)]。本発表では、これまで報告された固体接着材を簡単に紹介した後、我々が開発を進めている「自己接着型チタン製デバイス（右図）」についてこれまで得た知見をまとめる。



２．謝辞

本研究は、JSPS 科研費（JP21H03123、JP21K18828）および JST CREST（JPMJCR22L5）、ならびに2022年度生体医歯工学共同研究拠点（歯根膜組織をもつハイブリッドインプラントの創製）の支援を受けて行われた。

３．参考文献

1) 岡田正弘, 松本卓也, 化学 75(8), 12-16 (2020).
2) 岡田正弘, 松本卓也, セラミックス-日本セラミックス協会誌 55, 180-184 (2020).
3) M. Okada *et. al.*, Acta Biomater. 57, 404-413 (2017).
4) Y. Sugiura and M. Okada *et al.*, Adv. Mater. Interfaces 8, 2002032 (2021).
5) M. Okada *et. al.*, Adv. Mater. Interfaces 7, 1902089 (2020).
6) Y. Wang and M. Okada *et. al.*, J. Mater. Chem. B 9 8348-8354 (2021).
7) A. Yabe and M. Okada *et. al.*, Colloids Surf. B: Biointerfaces 211, 112283 (2022).

音波刺激による、がん発生機序解明を目的としたin vitroモデルの開発

Development of *in vitro* model to elucidate the mechanism of cancer development by sound wave stimulation

東京医科歯科大学　生体材料工学研究所，木村 雄亮，池内 真志

１．研究目的

喉頭がんなどのいくつかのがんは、その発生や悪性化の過程において、発声などの音波による高周波振動刺激が影響を与えていると考えられるが1)、これまでそのような検討を可能とするin vitroモデルは存在しなかった。そこで本報では、音波刺激によるメカノストレスを再現可能なin vitro細胞培養モデルの開発を目的とする。

２．研究成果

２．１　開発デバイス

図1に、開発したプロトタイプデバイスを示す。このデバイスは、1: 培地を添加するための培養層を搭載した上面フレーム、2: 細胞シート固定用のPDMSフレーム、3: 実際に細胞培養を行うPDMS製細胞シート、4: 細胞シートの3次元形状決定を行う底面フレーム、5: マイクロスピーカ、の5層から構成される。各パーツは、マイクロ光造形装置により作成し、造形分解能50 μm以下での詳細な形状再現が可能である。デバイスを構築した際、細胞シートはマイクロスピーカに直接接触し、マイクロスピーカからの音波振動刺激を、細胞シートにダイレクトに伝達しながら、培養を実施できる。

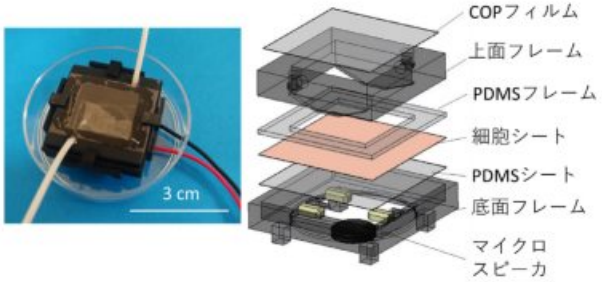


図1 開発した音波振動刺激デバイス

２．２　開発デバイスでの音波振動刺激試験

本デバイスを用い、培養細胞に音波刺激を付与しながら培養を行った場合に何らかの変化が生じるか、検証実験を行った。HepG2がん細胞株をデバイス上に播種し、ヒト発声周波数域である500 Hzの振動を、12時間付与しながら培養した。培養後細胞からRNAを抽出し、qRT-PCRによる遺伝子発現解析を行った。その結果を図2に示す。図2は、振動刺激を行わなかった細胞と、振動刺激を行った細胞のACTB及びACTa1遺伝子の相対発現レベルを示す。図2に示すように、振動刺激を与えた場合、ACTBの発現レベルに大きな変化は見られなかったが、ACTa1の発現レベルが有意に減少した。ACTa1は細胞骨格の構成成分としての機能だけでなく、様々ながん種において、発現変動が報告されている遺伝子であり、がんの悪性化との関係が示唆されている2)。

以上より、音波刺激による、発声などのメカノストレスを模倣したin vitroモデル開発に成功した。開発デバイスを用いての培養実験結果から、がん細胞に対する振動刺激は、がんの悪性度合に影響を与える事が示された。今後は本デバイスを更に発展させ、特に咳や発声などのメカノストレスの影響を多く受ける、喉頭組織を模倣した、in vitroモデルの開発を行う予定である。

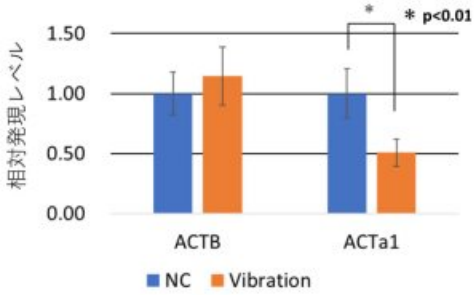


図2 HepG2がん細胞への音波刺激付与時の遺伝子発現解析結果

３．参考文献

1) O Bayer et. Al., *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 273 (2016) 1. https://doi.org/10.1007/s00405-014-3321-y

2) Ke Yang et. al., *Int J Clin Oncol*. 24 (2019) 9. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01435-9

ウェアラブルデバイスへの応用のための超臨界二酸化炭素を用いた繊維材料のメタライゼーション

Supercritical Carbon Dioxide Assisted Metallization of Textile Toward Application into Wearable Devices

東京工業大学　科学技術創成研究院，曽根正人，Tso-Fu Mark Chang，陳君怡，邱琬婷
奈良女子大学　工学部，黒子弘道

１．研究目的

ウェアラブルデバイス技術において期待されている分野の一つに、衣服や椅子などの構成要素である織物繊維に化学的・物理的センシング機能や物理的な応答を誘起させる機能を付与した双方向ウェアラブルデバイスシステムがある。織物繊維に電子デバイスを搭載するための問題は、ポリマー繊維のメタライジングであると言える。著者らは、金属とポリマーをハイブリッド化する方法として超臨界二酸化炭素（Sc-CO_2）を用いたメタライジング方法を提案している[1)]。この方法によりポリマーと金属との密着強度と被覆金属の均一性・緻密性・機械的強度を向上することができる。本講演では、生体適合性の高い金属を生体適合性の良い繊維へめっきする最近の研究成果を報告する。

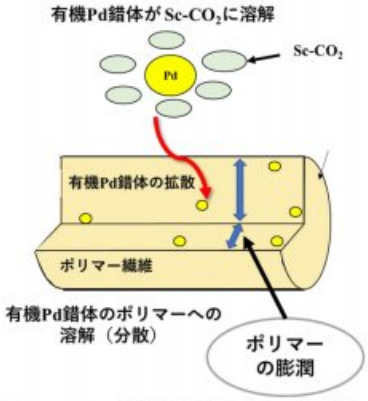


図1. Sc-CO_2触媒化法を用いた場合の繊維内部への有機Pd錯体の移動

２．研究成果

２．１　Sc-CO_2を用いたメタライジング方法

Sc-CO_2は、拡散性の高い気体と高密度および様々な溶質の高溶解性を持つ液体の中間状態の性質を有する。Sc-CO_2は無極性の物質を溶解すると同時に、気体のようにナノ空間に物質を移動することができる。図１にSc-CO_2を用いた有機パラジウム錯体の繊維への担持方法を示す。まずSc-CO_2が有機パラジウム錯体を溶解する。同時にSc-CO_2が繊維を膨潤させる。この状況において有機パラジウム錯体は繊維のナノ領域に拡散し、繊維内部に析出する。こうして、その表面張力のために担持不可能なナノ領域にパラジウム触媒を担持できるのである。以下では、Sc-CO_2触媒化法と呼ぶことにする。Sc-CO_2触媒化された繊維を無電解めっき液に浸すことで良質なメタライジング化が可能である。

２．２　生体適合性繊維への生体適合性金属の被覆

我々は、有機金属触媒パラジウム・ジアセチルアセトナート（Pd(acac)$_2$）を用いたSc-CO_2触媒化法を利用して、生体適合性の高いナイロン6,6繊維やシルクにプラチナ無電解めっきを行うことで良質な金属皮膜を作成する技術を確立した（図２参照）。生体適合性繊維としてはシルク、ナイロン、綿、PETがあり、生体適合性金属としてはPtや金の組み合わせの被覆が可能である。興味深いことは、繊維と金属の組み合わせで、有機金属触媒種類を含む反応プロセスを変える必要があることが明らかになった。これは有機金属触媒種の繊維ナノ空間への相溶性と関係している。

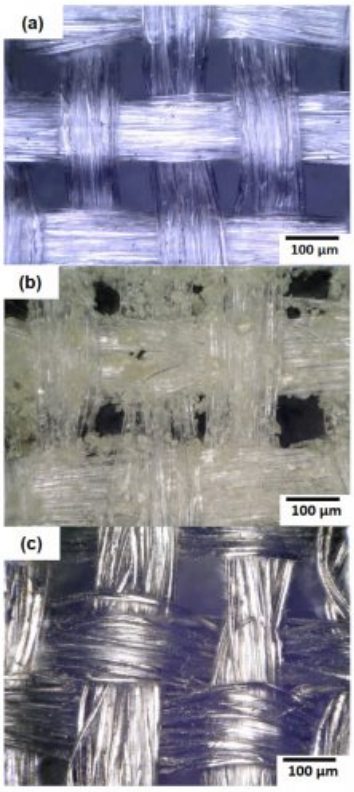


図2. Sc-CO_2触媒化法を用いた場合のPtメタライゼーション; (a)絹、(b) Sc-CO_2触媒化後, (c)Pt被覆絹[1)]

３．参考文献

1) Wan-Ting Chiu, et al., J. Surf. Finish. Soc. Jpn, 74, 14-18 (2023)

ポスター発表

セッション1

蛍光時間相関分光システム用超伝光子検出器

Design of Superconducting Photon Detector for Fluorescence Time Correlation Spectroscopy System

埼玉大学院理工学研究科　明連　広昭，増岡　佑人、成瀬　雅人
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10μm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。NbN薄膜を用いた集中定数型KID(LEKID)[2]の測定結果より、1 K冷凍機を用いて中赤外光の単一光子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。

本研究は、光ファイバーアレイを用いた蛍光入力と想定し超伝導転移温度4 KのTiN薄膜を用いたLEKIDを設計・試作し特性評価を行った。

２．研究成果

２．１　TiN薄膜を用いたLEKIDの作製

TiN薄膜(20 nm)は単結晶MgO(100)基板上にArとN_2混合ガスによる反応性スパッタリングにより室温で堆積した。LEKIDのパターニングは通常のフォトリソグラフィーを用い反応性イオンエッチングにより行った。

２．２　TiN薄膜を用いたLEKIDの測定結果

作製したLEKIDのマイクロ波吸収特性を図1に示す。2～3 GHzの間でLC共振による6本の吸収ピークが確認でき、Q値は10^4以上と高い数値が得られた。共振周波数の温度依存性はTiN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を検出するためには薄膜化及びナノワイヤー化の必要性が示唆された。

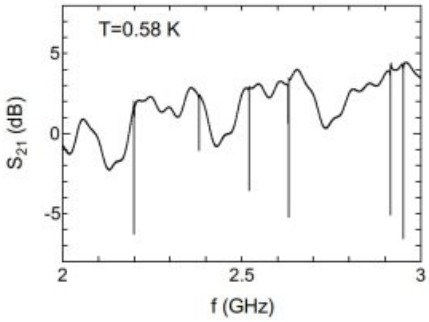


図1　マイクロ波吸収ピーク

２．３　TiN薄膜を用いたLEKIDによるX線検出結果

図2はLEKIDにCs-137線源から放射される32 keVのX線を照射した時のパルス応答を示す。パルス高さのヒストグラムから得られるエネルギー分解能は4.1 keVを示しX線検出器の可能性を示した。

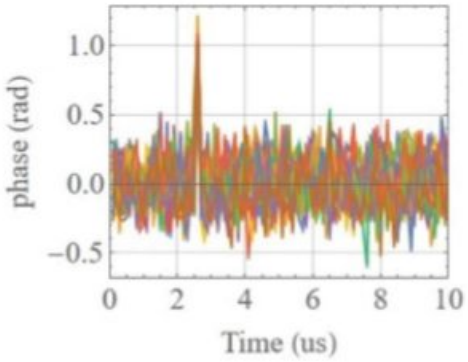


図2　X線に対するパルス応答

３．結論

膜厚20 nmのTiN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、さらなる薄膜化と電子ビーム露光によるナノワイヤー化が必要であることが示唆された。また、X線検出器の可能性も示唆された。

４．参考文献

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).

Performance and penetration loss evaluation of mmWave radar for subsurface imaging towards biomedical applications

Hang Song[1], Bo Wei[2], and Takamaro Kikkawa[3]
[1]Department of Transdisciplinary Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology
[2]Department of Computer Science and Communication Engineering, Waseda University
[3]Research Institute for Nanodevices, Hiroshima University

1．研究目的

Due to the dielectric differences among various tissues [1], microwave has been utilized for various biomedical usages such as the breast imaging [2]. Recent research mainly focused on the several GHz microwave, which limits the detectability of small objects. Therefore, in this study, the mmWave is utilized to investigate the performance for subsurface imaging towards biomedical applications. In this study, the frequency-modulated continuous wave (FMCW) radar with the frequency from 77 GHz to 81 GHz is exploited [3]. The performance of the radar is evaluated and the penetration loss of the mmWave is studied.

2．研究成果

2．1　Distance resolution evaluation

The fundamental performance of the radar was evaluated. As shown in Fig. 1 (a), the distance between two box edges is about 15 cm. The radar was put in front of the box and the measurement was conducted. As shown in Fig. 1 (b), in the FFT results of intermediate frequency (IF) signal, the first two peaks correspond to a distance difference of 13.4 cm which is close to the actual distance between two box edges. The performance was confirmed. It is considered that this radar can be used for the subsurface imaging by considering that the second edge is hidden by the first one. The third peak should be reflections from other objects in the environment. Since the wavelength of this radar is around 3.8 mm in the air, the object with millimeter size is promising to be detected.

2．2　Penetration attenuation evaluation

Although the mmWave has the advantage of detecting smaller object, the high frequency results in high penetration attenuation in lossy material. Therefore, when developing the subsurface imaging techniques, the penetration loss should be considered and evaluated. In this study, the corner reflector was utilized as the target to evaluate the penetration loss of the mmWave. The setup is shown in Fig. 2 (a). The radar was set in front of the corner reflector and different materials were set between the radar and the reflector. The materials included the acrylic plate, acrylic plate with tile, and concrete. The measurement was also conducted when there was no object. The FFT results of different measurements are shown in Fig. 2 (b). Comparing with no object condition, the attenuation is about 2.2 dB and 5.1 dB when the acrylic plate and acrylic plate with tile were placed. While when the concrete was placed, the signal was almost blocked and no significant peak can be detected from the reflector. These results demonstrated that the mmWave may penetrate some low-lossy material, which is promising for certain biomedical applications where the loss is low and the imaging object is not deep in the human body.

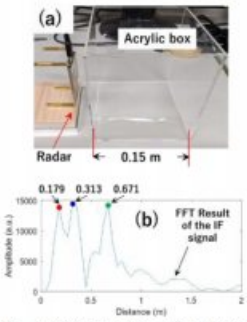


Fig. 1 (a) Test setup of mmWave radar and (b) Measurement result of the detection

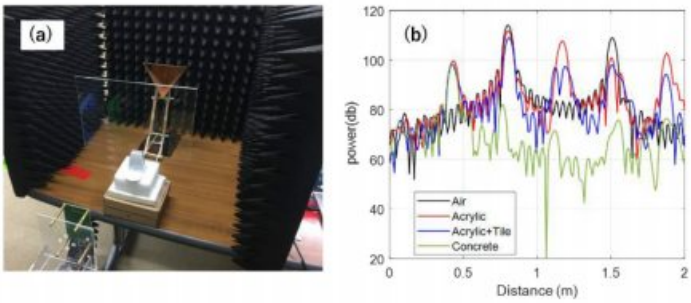


Fig. 2 (a) Experiment setup of mmWave radar penetration test and (b) Measurement results when different materials were placed

3．参考文献

1) Takumi Sugitani, et al., Appl. Phys. Lett., 2014, 104, 253702
2) Hang Song, et al., Sci. Rep., 2017, 7, 16353
3) Arthur Venon, et al., IEEE Trans. Intell. Veh., 2022

ガラス基板上の4端子多結晶シリコン薄膜トランジスタのpHセンサ応用

Four-terminal poly-Si TFTs on glass substrates as pH sensors

東北学院大学　新田誠英，原明人
広島大学ナノデバイス研　田部井哲夫

１．研究目的

ガラス基板上の多結晶シリコン（poly-Si）薄膜トランジスタ（TFT）は、電流駆動能力が高く低電圧で動作可能である。また、基板サイズを大きく出来ることから大量生産が可能であり、単価を低く抑えられる。

我々はガラス基板上の4端子（4T）poly-Si TFTを開発した[1-3]。このTFTはトップゲート（TG）とボトムゲート（BG）からなり、しきい値電圧（V_{th}）を制御することができる。本研究の目的は、このTFTを低電圧で動作可能なpHセンサに応用することである。

２．研究成果

２．１　TFT性能

4T poly-Si TFTのプロセスは先行研究で報告されている[4]。ゲート長は10 μm、幅は15 μmである。BG SiO_2の厚さは150 nmである。TGはプラズマCVDで形成されたSiO_2（10 nm）と反応性スパッタリングで成膜したHfO_2の二層構造である。図1は、BGをV_{th}制御ゲート、TGをトランジスタゲートとして用いた場合の4T動作のトランスファー特性である。V_D = 0.1 V、V_{BG}は0.2 Vから-0.2 Vまで0.1 Vステップで変化させた。V_{th}がV_{BG}により変化し、同一ゲート電圧で観察した場合、オン電流が変化していることが分かる。

２．２　pHセンサ

図2はpH測定に使った回路図である。市販のpHセンサで溶液のpH値を測定した。ガラス電極の出力端子をBGのV_{th}制御ゲートに接続した。V_{dd} = 1.0 V、抵抗2.0 MΩ、TGの電圧を0.3 V に固定したときのV_{out}の変化を測定した。測定結果を図3に示す。13 mV/pH の変化を感知することができた。

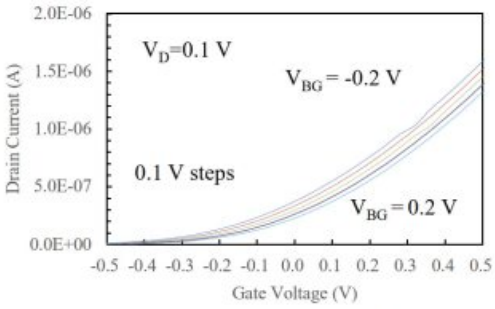


図1　トランスファー特性

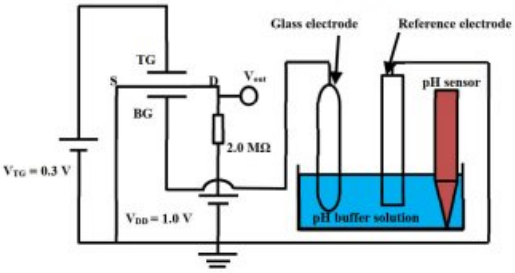


図2　pHセンサ回路図

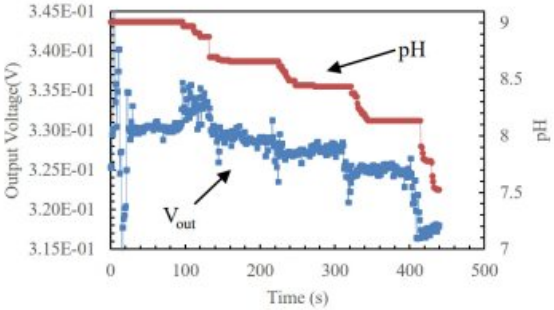


図3　pH測定結果

３．参考文献

1) A. Hara et al.: IEICE TRANS. on Electronics E97-C, 2014, 1048.
2) H. Ohsawa et al., Jpn. J. Appl. Phys., 2016, 55, 03CC01.
3) H. Ohsawa at al., ECS Trans., 2016, 75, 253.
4) K. Kudo et al., 28th AM-FPD, 2021, DOI: 10.23919/AM-FPD52126.2021.9499186

3次元power supply on chipの研究

Development of 3D power supply on chip

九州工業大学大学院　宮坂皆永，松本　聡
広島大学ナノデバイス研究所　雨宮嘉照

1．研究目的

電源の研究トレンドは小型化であり、小型化に対してスイッチング周波数の高周波化が有効な手段の１つである。GaNパワーデバイスは高周波で高効率動作するパワーデバイスとして期待が大きいが、高周波で動作させた場合従来のPCB(Printed Circuit Board)基板に実装すると寄生インピーダンスの影響によりGaNパワーデバイスの有する性能を引き出すことが困難である[1, 2]。我々の研究グループでは、GaNパワーデバイスとこれを駆動・制御するSi-LSIとパッシブ部品を１チップに積層した3Dパワー Supply on Chip(SoC)を提案した[3]。3DパワーSoCではGaNパワーデバイスとSiデバイスとを積層するため寄生インピーダンスを極限まで低減可能であり、高効率動作が期待できる[4]。本報告では、3DパワーSoCを実現する一環として、GaN/Si(111)基板とSi(100)基板(Si-LSI想定)を接合した後、GaN/Si(111)基板のSi(111)基板の除去プロセスについて検討した結果を報告する。

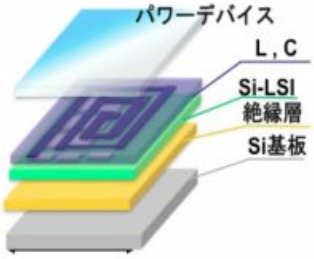


図１　3DパワーSoC

2．研究成果

図2にウエハー接合及び、接合後の薄層化プロセスのプロセスフローを示す。Si(100)基板及び、GaN/Si(111)基板上にp-CVD SiO_2を堆積した後、Ra＜0.5 nmを目標として CMP(Chemical Mechanical Polishing)により平坦化する。平坦化後、両ウエハーに原子レベルで平坦な膜であるALD(Atomic layer deposition)-Al_2O_3を堆積する。ALD-Al_2O_3を接着面として、表面活性化接合[5]により室温でウエハー接着する。その後、研削、研磨、CMP、SF_6によるドライエッチング、最後にウエットエッチングでSi(111)基板を完全に除去する。図3にSi(111)基板除去後の断面のSEM写真を示す。Si(111)基板が除去され、buffer層でエッチングが止まっている。

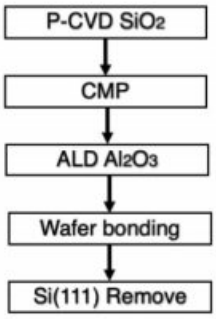


図2 プロセスフロー

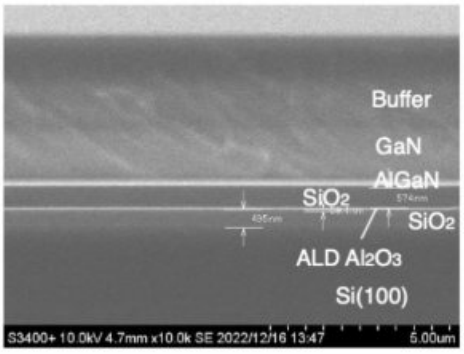


図3 Si(111)基板除去後の断面のSEM写真

3．参考文献

1) D. Reusch, Virginia Polytechnic Institute and State University Doctor Thesis, p.192, 2012.
2) T. Akagi, S. Miyano, S. Abe, and S. Matsumoto, , 2017 IEEE Applied Power Electoronics Conferece and Exposition(APEC), pp.1978-1982, 2017.
3) K. Hiura, Y. Ikeda, Y. Hino, and S. Matsumoto, Japanese Journal of Applied Physics, vol. 56, No.4, 04CR13, 2017.
4) R. Ishito, K. Ono, and S. Matsumoto, IEEE CPMT Symposium Japan 2019(ICSJ2019), ECR session 12, 2019.
5) H. Takagi, K. Ono, R.Maeda, T. R. Chung, and T. Suga, Applied Physics Letters, vol.68, pp.2222-2224, 1996.

放射線による DNA 損傷がトランジスタ特性に与える効果の解明−ゲート電圧/ソースドレイン電圧変調の観点から−

Study of influence of DNA damage by radiation to the performance of the DNA transistor −From viewpoint of the gate voltage/source drain voltage modulation−

兵庫県立大学　大学院工学研究科，松尾直人，山名一成，住友弘二，部家　彰
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 p,n 型半導体としての特性を示す[1]．DNA トランジスタが Si ゲートによるドレイン電流制御[2]をできる事，更にアンビポーラ特性[3]を示す事を報告した．又，DNA トランジスタが放射線被曝センサーへ応用できる事を示した[4]．今年度はゲート電圧変調が DNA トランジスタ特性に及ぼす影響を調査した．尚，本研究では，図１に示す様に SOI(silicon-on-Insulator)基板に λ-DNA をチャネルとする Si トランジスタを作製して，ゲート電圧変調実験を行った．使用した DNA は 400bp であり，n 型 SOI を使用した．これまでの我々の実験で n 型 SOI と p 型 SOI に作製した DNA トランジスタを比較するとドレイン電流は n 型 SOI の方が 1〜1.5 桁大きい事が判明している[5]．

２．研究成果

図 2 はゲート電圧変調実験の結果であり，ドレイン電圧印加中にゲート電圧を中断，再印加した場合のドレイン電流・ドレイン電圧特性（I_d-V_d）を示す.ドレイン電流は V_d=1V でゲート電圧を中断すると僅かに減少するが，V_d=2V でゲート電圧再印加する事により増加した.しかし，その電流値は V_g=-20 V における中断なしの場合（赤線）よりも小さい値を示した.ゲート電圧中断した場合に電流値が V_g=0 V の値に一致しなかった理由はチャンネル近傍に捕獲された電子[6]がゲート電圧印加に影響を及ぼした事が原因と考えられる.ドレイン電流が V_d= 1~2 V の範囲で減少する理由は捕獲された電子の放出によると考えられる.再印加後のドレイン電流が V_g= -20 V の値に回復しないのはチャネル近傍で捕獲されている電子数が少ないからである.DNA トランジスタではチャネル近傍に捕獲された電子が I_d-V_d特性に影響を与える事が判明した.

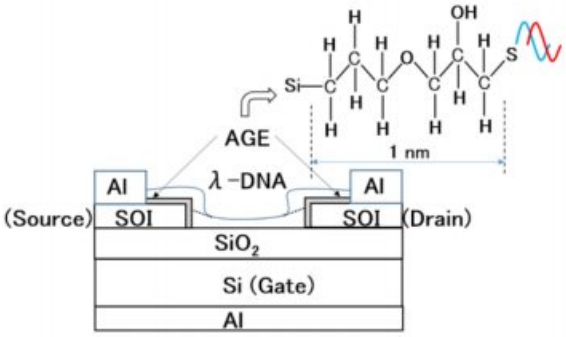


図 1 DNA トランジスタの構造

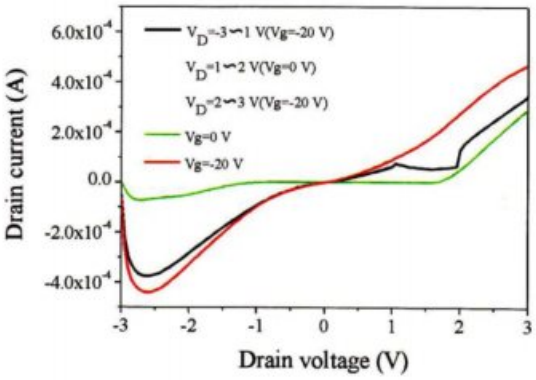


図 2 ゲート電圧変調実験の結果．黒線：ゲート電圧の中断，再印加をした場合．赤線：ゲート電圧を中断しない場合．緑線：ゲート電圧を印

参考文献

1) K. -H. Yoo, et al., *Phys. Rev. Lett.*, 2001, 87, 198102
2) S.Takagi, et al., *Nanoscale*, 2012, 4, 1975.
3) N.Matsuo, et al. , *IEICE Trans. Electron.*, 2022, E105-C, 369-374.
4)K.Yoshida, et al., *IEICE Trans. Electron. (Japan. Ed.)*, 2022, J105-C, 74-77.
5) 前野尚子，修士論文，兵庫県立大学, 2013.
6) S.Maeno, et al., *IEICE Electron. Express*, 2014, 11, 1-6.

バイオマテリアル上へのコーティングのための ミラー磁場閉じ込めプラズマ源

Magnetic-Mirror Confined Plasma Source for Conformal Coatings on Bio-materials

東北大学　未来科学技術所共同研究センター　後藤哲也
広島大学　ナノデバイス研究所　寺本章伸

１．研究目的

口腔インプラント体や人工関節等のバイオマテリアル上へのセラミックス薄膜コーティングは、金属過敏症患者への金属イオン放出のバリアや、耐摩耗性の向上を目的として広く研究開発が行われている。生体親和性が高くこれらの目的を満たす材料として、窒化チタンや窒化チタンニオブ等の、密度が高く化学的に安定な窒化物薄膜が知られている。窒化物は一般的に酸化物に比べて融点が高く、高品質な窒化物を形成するには大きなエネルギーが必要となる。このため、窒化物薄膜を成膜する際には、窒素を含むガスをプラズマ化して生成される活性な窒化種を利用するアーク放電プラズマを利用した物理的蒸着（PVD法）等が用いられている。PVD法は非常に成膜速度が速いという利点があるが、ターゲットから見て陰になっている領域や、細い穴を有するような複雑な３次元形状への成膜が難しいという欠点がある。

そこで、本研究において、電子デバイス製造分野で広く用いられ、PVD法に比べコンフォーマルな（付きまわりよく）成膜が可能な化学気相成長（CVD）もしくは原子層堆積（ALD）をバイオマテリアル上へのコーティングに適用することを検討する。特に筆者が開発した高密度な活性種を生成することが可能なミラー磁場閉じ込めプラズマ源[1]を活用して、バイオマテリアル向けのコーティングに適した成膜チャンバの実現を目指す。

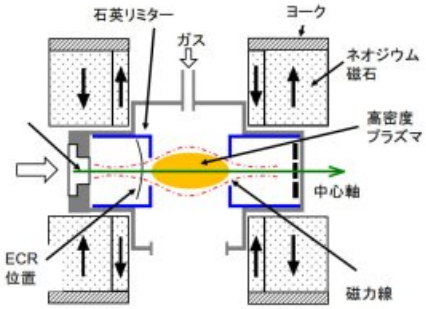


図1　ミラー磁場プラズマ源

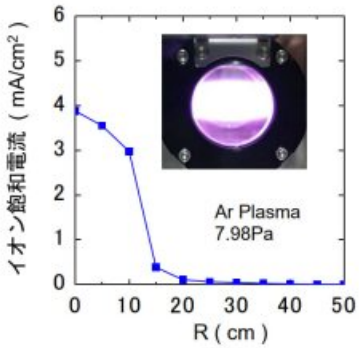


図2　イオン飽和電流の径方向依存性

２．研究成果

２．１　プラズマ源

図１に開発したミラー磁場プラズマ源の断面図を示す。円筒型のネオジウム磁石で形成したミラー磁場により、高密度な磁気ミラープラズマが形成される。プラズマ励起は5.8GHzのマイクロ波を導入し、電子サイクロトロン（ECR）法により生成される。

２．２　プラズマ計測結果

図２にラングミュアプローブにより測定した、プラズマ中心部のイオン飽和電流の径方向分布を示す。R=0cmが中心軸である。また、Arで励起したプラズマの写真も示す。イオン電流は径方向外側で急減し、良好なプラズマ閉じ込めが行われていることが分かった。電気的に中性な活性種は磁場閉じ込めを受けないので、プラズマの外側近傍にワークを設置することで、イオン照射ダメージを低減しながら活性種のみを選択的に供給する成膜が期待できる。

３．参考文献

1)　T. Goto et al., Rev. Sci. Instrum., 87 (2016) 123508.

1000を超える並列処理を可能とする連想メモリベースコアによるエッジAI向け視覚処理システムの提案

Proposal of visual processing system for edge AI computing with CAMX

立命館大学　電子情報工学科，熊木武志，濱野　甫，荒井聡太，佳山綾吾
近畿大学　電気電子通信工学科，蔭山享佑
広島大学　ナノデバイス研究所，小出哲士

１．研究目的

本研究は，組込みエッジ端末にAIによる視覚機能を付与し，センシングした画像等のデータに対して高次元分類や相関関係をはじめとする知的処理を可能とする．そのために1,000を超える超並列演算を可能とした連想メモリコアに，モルフォロジカル解析と自己組織化マップを実装すると共に，汎用組込みプロセッサのアクセラレータとして動作させるための基礎処理動作確認を目的とする．

２．連想メモリベース超並列演算コアについて

連想メモリベース超並列演算コア (Content Addressable Memory-based massive-parallel SIMD matriX processor: CAMX)は，我々がこれまで研究してきたものである．図1に示す様にエッジデバイスに組込む事を想定しており、処理能力の大幅な向上を実現することが可能となる。加えて、基本構成は1,024並列と高いながらも、シンプルな構造であるため、メモリのアドレスを増やすことで容易に並列度を向上させることが可能となる。提案しているプロセッシングアーキテクチャは、従来のCMOSテクノロジで実装可能であり、従来のプロセッサは、殆どが四則・論理演算を高速化することに注力していたが、我々は連想メモリをベースとすることでデータ変換処理である連想処理を両立することも可能とし，画像処理，暗号処理等で効果を確認してきた．

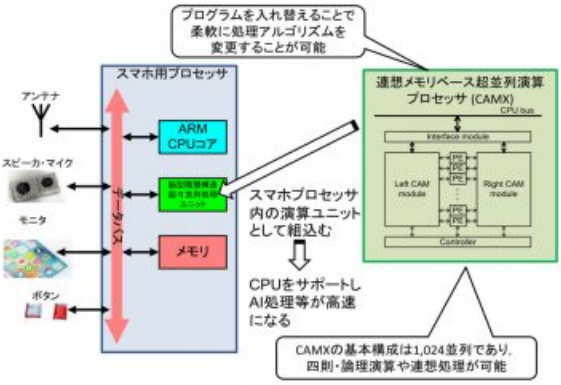


図1. 連想メモリベース超並列演算コア（CAMX）.

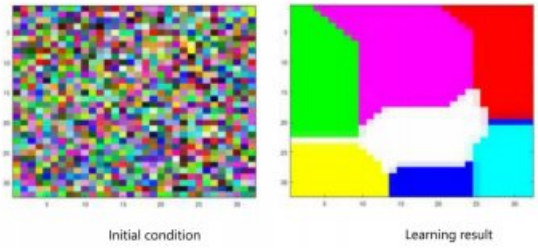


図2. 自己組織化マップのテスト実装

３．研究成果

エッジAI向け視覚処理システムを構築していくために，核となるアルゴリズムであるモルフォロジカルと呼ばれる画像解析によって対象物の特徴を抽出し，自己組織化マップによる識別処理をシミュレーションにて実装した (図2) [1]．そして，実機検証用に開発したFPGAボード (図3)を用いて，提案コアが汎用プロセッサのアクセラレータとして動作できるような基本APIを構築した．FPGA内部にメモリを作成し，SPI通信で超小型コンピュータから組込みバス経由でデータのやり取りが行えることを確認した．今後はCAMXライブラリをAPI化し，自己組織化のマップ動作とその処理能力の検証を行っていく．

図3. 実機動作検証用FPGAボード

４．参考文献

[1] H. Hamano, S. Arai, A. Hamai, K. Kageyama, X. Kong, T. Koide and T. Kumaki, "Implementation of self-organization map with content addressable memory-based massive-parallel SIMD matrix processing core,"WSCE2022, 2022.

結晶への包有法による微小重力の流体物理環境のシミュレーション

Simulation of the fluid physics environment of microgravity by the method of inclusions in a crystal

National Aerospace University “Kharkiv Aviation Institute”, Ukraine, Oksana Podshyvalova
V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, Oleksandr Kulyk
National Science Center "Kharkiv Institute for Physics and Technology" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Viktor Tkachenko, Oksana Andrieieva
V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Volodymyr Gnatyuk
Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Japan, Toru Aoki

１．研究目的（Purpose of the research）

The conditions of the fluid physics environment of microgravity, which minimize the negative effect of convective flows and provide diffusion-controlled mass transfer when growing protein and semiconductor crystals, can be simulated in terrestrial conditions by the method of liquid inclusion in a crystal. The purpose of the project was to develop a unified dynamic approach to describing the diffusion-controlled motion of inclusions in the field of forces of an inhomogeneously stressed crystal [1], in particular, taking into account convective mass transfer [2]. The dynamic models of inclusion motion, developed by the authors, were interpreted for inclusions of a saturated aqueous solution in KCl and DKDP crystals.

２．研究成果（Research results）

２．１　The role of convection in the inclusion motion induced by the temperature gradient

Based on the analysis of the forces acting in the inclusion, Rayleigh number calculation, and expressions obtained for the perturbed velocity and temperature of a cylindrical convective cell with solid boundaries in the inclusion, a dynamic model of the inclusion motion is proposed. The obtained analytical expressions for the dependences of inclusion velocities on their sizes adequately describe the experimental data. With the known characteristics of the crystalline medium and its solution in the inclusion, the model makes it possible to simulate the conditions for the occurrence and course of convection in the inclusion.

２．２　Inclusion motion induced by inhomogeneous distribution of dislocations

The motion of liquid inclusions in the direction of the dislocation density gradient occurs in order to reduce internal stresses in the crystal. In this case, the shape of the inclusions practically does not change that under isothermal conditions indicates a diffusion-controlled mode of their motion. The dynamic model developed on the basis of the probabilistic approach to atomic processes at the matrix-solution interface allows quantitative description of the kinetic regularities of inclusion motion observed in the experiment, including consideration of the threshold effect.

２．３　Inclusion motion induced by inhomogeneous distribution of point radiation defects

The diffusion-controlled spontaneous motion of inclusions in this case is spatially chaotic, without a threshold, and occurs presumably along dislocation lines. The nonmonotonic dependences of the inclusion velocity on their size were explained within the framework of the dynamic model based on a statistical approach and developed for an azimuthally symmetric inclusion.

３．参考文献（References）

1) O. Podshyvalova, O. Kulyk, V. Tkachenko, M. Shevchenko, V. Gnatyuk, T. Aoki, Diffusion-limited motion of inclusions in a crystal, The 7th Int. Symp. on Biomedical Engineering (ISBE2022), Program & Abstract Book, P053 (2022).
2) O.P. Kulyk, V.I. Tkachenko, O.L. Andrieieva, O.V. Podshyvalova, V.A. Gnatyuk, T. Aoki, INTER-ACADEMIA 2021. Lecture Notes in Networks and Systems, 422(14) 141-158(2022).

微斜面の進化中のステップのバンチング

Bunching of steps during the evolution of the vicinal surface

V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, Oleksandr Kulyk
National Science Center "Kharkiv Institute for Physics and Technology" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Viktor Tkachenko
National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute", Ukraine, Oksana Podshyvalova
V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Volodymyr Gnatyuk
Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Japan, Toru Aoki

１．研究目的（Purpose of the research）

The evolution of semiconductor crystal surfaces under nonequilibrium conditions can be accompanied by the formation of step bunches, on which self-organized growth of nanostructures is observed. The project purpose was to develop a unified approach to the description of the kinetic patterns of step bunching when the latter was the result of a shock in the kinematic density wave of elementary steps [1]. The results of theoretical studies of nonlinear step dynamics during crystal growth from the vapor leading to the formation of shock waves were interpreted for vicinal surfaces of some alkaline-halide crystals [2].

２．研究成果（Research results）

２．１　Bunching of steps in the competition of dissipative and dispersive effects with nonlinear ones

Analysis of the analytical solution of the Korteweg-de Vries-Burgers evolution equation, obtained for a one-dimensional diffusion-bound system of elementary steps, showed that in this case we should expect the formation of "simple" waves, i.e. monotonic shock waves without oscillations. On the vicinal NaCl(100) surfaces, such waves, represented by monoatomic steps with orientation [01], were found in accordance with theoretical criteria in the region of high temperatures (~1000 K) and very low supersaturation (~10^{-5}).

２．２　Bunching of steps under conditions of prevalence of dissipative effects over dispersive ones (Burgers shock waves)

Using the Cole-Hopf transformation, an analytical solution of the Burgers equation with boundary conditions, which model the directional source of adatoms entering the surface of a growing crystal from the vapor, was obtained. It is shown that, in accordance with the theoretical criterion, this solution adequately describes the spatial distribution of the [01] step density in bunches on NaCl(100) vicinal in the region of high temperatures at moderately low supersaturation (~10^{-3}). The dimensionless parameters of the observed shock waves were determined, in particular, the time of their formation and the "explosion" time.

２．３　Shockwave splitting

In confirmation of the wave theory, it is shown that the Burgers shock waves are not stable formations, and the process of vicinal surface evolution can be accompanied by the splitting of shock waves. Particular solutions of the Burgers equation with zero boundary conditions were obtained analytically and investigated, based on which it was interpreted the evolution during growth from the vapor phase of a macroscopic step formed by splitting the NaCl crystal in vacuum.

３．参考文献（References）

1) O. Kulyk, V. Tkachenko, O. Podshyvalova, V. Gnatyuk, T. Aoki, Journal of Crystal Growth 530, 125296-1-7(2020).
2) O. Kulyk, V. Tkachenko, O. Podshyvalova, V. Gnatyuk, T. Aoki, Bunching of steps on NaCl growth surfaces in the vicinity of (001), The 7th Int. Symp. on Biomedical Engineering (ISBE2022), Program & Abstract Book, P054 (2022).

大腸NBI内視鏡画像診断支援のための がんの進行度を考慮したJNET分類器の開発

Development of JNET Classifier Considering Cancer Progression in Computer-Aided Diagnosis for Colorectal NBI Endoscopic Imaging

広島大学 ナノデバイス研究所　片山 大輔，呉 泳飛，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
広島大学病院 消化器内科　森元 晋，岡本 由貴，岡 志郎
広島大学病院 内視鏡診療科　田中 信治
システムクラフト　杉原 利彦，杉原 尚樹

１．研究目的

大腸腫瘍の診断において腫瘍・脾腫瘍の進行度の診断は極めて重要である．現在，NBI（Narrow Band Imaging）によって病変をより速く動画像によって診断が可能となった．本研究では，NBIで診断を行う際に，定量的な推論結果を医師に提示システムを開発することを目的とした．このシステムによる定量的な 推論結果によって，医師の経験による診断のばらつきや，負担を減らすことが見込まれる．

２．研究成果

２．１　がんの進行度を考慮した深層学習による分類手法の開発

識別器のネットワーク構造としてInception v3 [1]を採用し，出力層の活性化関数をSigmoidに，出力の数を4つに変更して最適化を行った．各出力では表1で示すJNET分類 [2]を基本として，Type1以上かどうか，Type2a以上かどうかのような進行度に合わせて2分類を行う形で病変の状態を評価し，分類を行う．損失関数にはBinary Cross Entropy Lossを用いた．

２．２　従来の分類手法とがんを考慮した分類手法の比較検証

提案した分類手法と一般的な多分類問題で使用されている分類手法を，深層学習を用いて分類器を作成し，比較検証を行った．2.1節で行った分類手法で作成したモデルをSigmoidモデル，従来の方法で作成したモデルをSoftmaxモデルとする． 分類結果を表2，表3に示す．全体のAccuracyは，Sigmoidモデルが89.7%，Softmaxモデルが89.1%となり，Sigmoidモデルが0.6%ほど高い結果となった．また，Type 3をType 1に．Type 2BをType 1に誤分類するようながんの進行度が離れている誤分類の画像枚数が減っている．これは，Softmaxモデルでは無視されていたラベルの連続性がSigmoidでは2分類によって学習できるようになっているためであると考えることができる．

２．３　まとめ

進行度の連続性を考慮して学習を行った分類器の開発を行った．従来のSoftmaxによる多分類モデルと比較すると，進行度が連続しない誤分類の数を減らし，全体の正確度を上げることに成功した．

３．参考文献

1) Christian Szegedy, Vincent Vanhoucke, Sergey Ioffe, Jonathon Shlens, Zbigniew Wojna : "Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision",2015

2) 斎藤 豊，他 :"The Japan NBI Expert Team（JNET）大腸拡大Narrow Band Imaging（NBI）分類の紹介"，日本消化器内視鏡学会雑誌, 58(11)：2314-2322, 2016.

表1. JNET分類

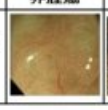
JNET 分類	Type 1	Type 2a	Type 2b	Type 3
病理タイプ	非腫瘍	腺腫	早期がん	浸潤がん
NBI内視鏡画像例				

表2. Sigmoidモデルの識別結果

		識別器の識別タイプ				
		N	1	2A	2B	3
ラベル	N	1173	10	0	0	0
	1	7	736	28	13	2
	2A	1	19	774	105	0
	2B	0	7	156	753	66
	3	0	6	5	63	823

表3. Softmaxモデルの識別結果

		識別器の識別タイプ				
		N	1	2A	2B	3
ラベル	N	1162	21	0	0	0
	1	10	742	15	17	2
	2A	0	34	728	136	1
	2B	1	24	113	786	58
	3	1	10	2	71	813

ナビゲーション機能によるリアルタイム大腸内視鏡診断支援システムの機能拡張

A Practical Extension of the Real-Time Computer-Aided Diagnosis System for Colorectal Tumor Classification with Navigation Capabilities

日本ケイデンス・デザイン・システムズ社　小田川真之
広島大学　ナノデバイス研究所　小出哲士
名古屋工業大学　情報工学科　玉木徹，　JR広島病院　消化器内科　吉田成人
広島大学病院　消化器・代謝内科　岡本由貴，森本晋，岡志郎
広島大学病院　内視鏡診療科　田中信治

1．研究目的

我々の研究チームでは，CNN (Convolutional Neural Network) と SVM (Support Vector Machine) により，JNET (Japan NBI (Narrow Band Imaging) Expert Team) 分類 [1] に基づき大腸内視鏡画像による大腸がん分類を行う診断支援(CAD)システムを報告した．

リアルタイム診断ではロバストなシステムが必要とされており，例えば，大腸内視鏡画像には，大腸がんの分類精度に影響を与えるぼやけ，色ずれ，光の反射などを伴う不明瞭なフレームが観察される． 不明瞭な領域を回避すると，分類精度が向上する(図 1) [2]．したがって，CADシステムにおいて不明瞭な領域を回避するナビゲーション機能は，臨床医の診断に有用である．本研究では，2種類のナビゲーション方法を提案する．

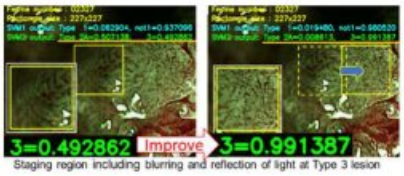


図 1 不明瞭領域回避による精度向上

2．研究成果

2．1　提案手法

提案手法 1) 図 2に示すように，(1) 不明瞭な領域を検出した後，分類領域が不明瞭な領域と重なっている場合，CADシステムは医師に赤い四角で通知し，(2) 赤い矢印で明瞭な領域の方向を提示する． 医師は分類領域を移動し，(3) 大腸がんの分類を実行する．

図 2 提案手法 1

提案手法 2) 図 3 に示すように，1フレーム内に複数の分類領域を重ねて設定する． 大腸内視鏡での観察時に分類を行い，分類領域に病変が含まれていない場合や不明瞭な領域が含まれている場合は，Type 1の確率を0.5以上とする．分類領域を示す四角形の色は，分類タイプの確率によって変化する．これらの色は，大腸内視鏡観察のためにどの領域を観察すべきかを医師に提示する．

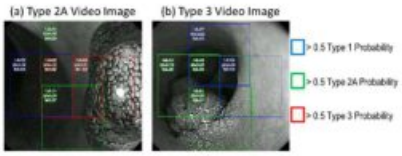


図 3 提案手法 2

2．2　結論

大腸NBI拡大内視鏡のビデオ画像を用いた大腸がん分類CADシステムにおいて，2種類のナビゲーション機能を提案した． 提案したナビゲーション機能がリアルタイムに実行可能であることを確認し，これによりCADシステムの改良・実現が可能であることを示した．

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, vol.28, 2016.

2) M. Odagawa, et al., “A Hardware Implementation on Customizable Embedded DSP Core for Colorectal Tumor Classification with Endoscopic Video toward Real-Time Computer-Aided Diagnosis System,” IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, 2020.

診断支援のための大腸がんNICE所見分類に基づく病変識別システム

Lesion Detection System based on NICE Findings Classification of Colorectal Tumor for Computer-Aided Diagnosis System

広島大学ナノデバイス研究所　片山大輔，呉泳飛，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
広島大学病院 消化器内科　森元晋，岡本由貴，岡志郎
広島大学病院内視鏡診療科　田中信治
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，多くの医師により行われているが，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客観的指標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，医師の主観にとらわれず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．本研究では，NBI（Narrow Band Imaging）で診断を行う際に，定量的な推論結果を医師に提示するシステムの開発を目的とし，システムの定量評価によって，医師の経験による診断のばらつきや，負担を減らすことを目指した．

２．研究成果

２．１　内視鏡動画像から病変特定のためのデータベースとラベルの作成

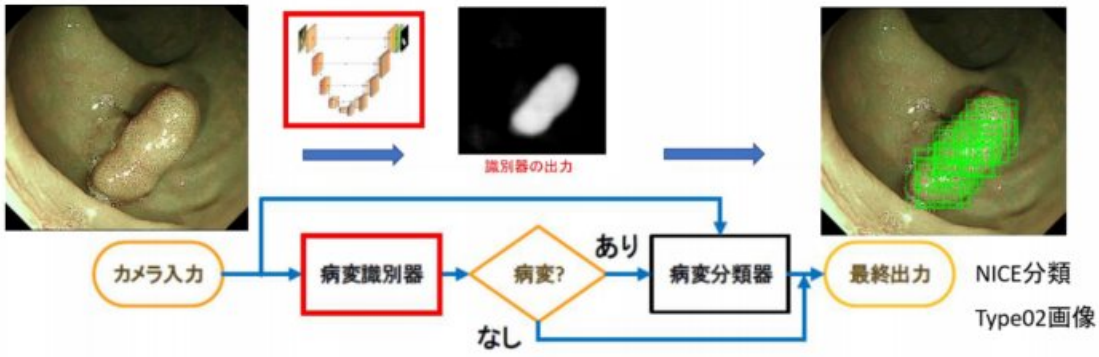
大腸NBI拡大内視鏡にて，腫瘍性病変および非腫瘍性病変の撮影および動画像の保存を行い，病理組織診断のできる臨床データの集積を行った．でも，大量の画像に対して、人手によるセグメンテーションラベルの作成は難しいため，データクリーニングメソッドを使用して，より効率的にデータを使用する方法を開発した．

２．２　深層学習を用いた病変特定のための識別器の構築と検証

最新の内視鏡による学習用内視鏡画像の集積を行い，深層学習を用いた全画面画像から大腸がん病変識別のための学習アルゴリズムの開発と識別器を構築し，セグメンテーション用評価指標の平均F-measureは80%を達成した．

２．３　病変識別器とがん進行度分類器の連動と検証

病変識別できる上でNICE（NBI International Colorectal Endoscopic）所見分類に基づいたがん進行度を定量的に提示する分類器との連動を行った．



３．参考文献

1)　斎藤 豊，他 :"The Japan NBI Expert Team（JNET）大腸拡大Narrow Band Imaging（NBI）分類の紹介"，日本消化器内視鏡学会雑誌, 58(11)：2314-2322, 2016.

2)　Ronneberger, O., Fischer, P., Brox, T.: U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: MICCAI. pp. 234–241. Springer (2015).

大腸NBI拡大内視鏡画像診断支援のための可視化アルゴリズム

Visualization Algorithms of Colorectal NBI Endoscopy Images for Computer-aided Diagnosis

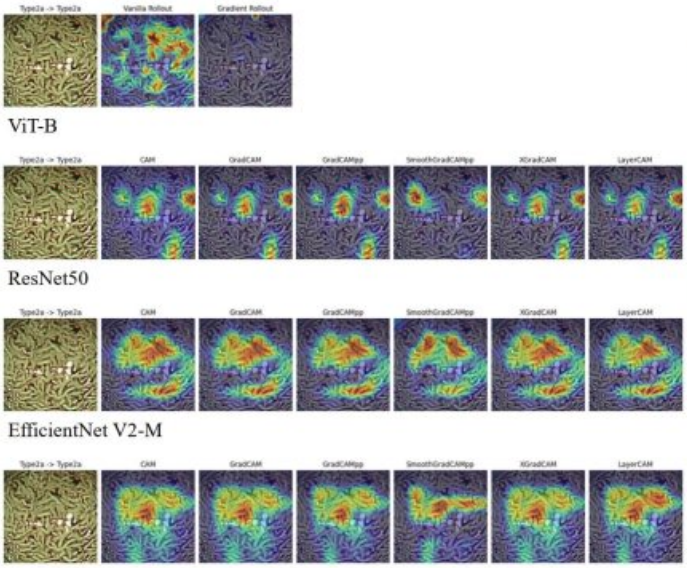
名古屋工業大学工学研究科　玉木徹
広島大学ナノデバイス研究所　片山大輔，呉泳飛，小出哲士
JR広島病院　吉田成人
広島大学病院 消化器内科　森元晋，岡本由貴，岡志郎
広島大学病院 内視鏡診療科　田中信治

１．研究目的

大腸Narrow Band Imaging（NBI）拡大内視鏡診断支援実現のためには，識別器の出力結果を可視化する方法が有効である．これまでの研究において，大腸内視鏡画像の所見分類の識別に畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を用いた結果を報告しているが，結果の可視化は行っていない．本研究ではCNNの出力の可視化手法を検討する．また新たな識別器としてVision Transformer（ViT）を採用し，その出力結果を比較する．

２．研究成果

学習データは，広島大学病院・ＪＲ広島病院にて専門医師により大腸内視鏡診断時に撮影収集された，NBI拡大内視鏡画像（JNET所見分類）から病理タイプの特徴が明確に確認できる領域をトリミングした画像4156枚を用い，これとは異なる120枚を評価に用いた．CNN識別器にはResNet50，EfficientNet-B1，EfficientNet v2-Mを，ViTはViT-Bを用いた（いずれもImageNet-1k/21k事前学習済み）．学習設定は同一に設定し，最適化手法はAdam，学習率は1e-4，重み減衰は5e-4，学習エポック数は100とした．学習後のCNN識別器の出力の可視化には，TorchCAM[1)]で利用できるCAM，Grad-CAM，Grad-CAM++，Smooth Grad-CAM++，XGrad-CAM，LayerCAMを用いた．ViTの可視化には，Attention RolloutとGradient Attention Rollout[2)]を用いた．評価画像の可視化結果を左図に示す．



ViTとResNetの可視化結果では局所的な部分に大きい重みが与えられているが，2つのEfficientNetでは重みが広範囲に分布していることがわかる．また同一画像に対しても異なるモデルは異なる可視化結果を与えることから，これらの可視化を今後統合する必要がある．

３．参考文献

1) F.-G. Fernandez, https://github.com/frgfm/torch-cam (2020)
2) J. Gildenblat, https://github.com/jacobgil/vit-explain (2020)

Impression mold (IM)画像の自動解析システム（AAMS; Automatic Assessment for skin Microstructure and Sweating）を用いたアトピー性皮膚炎患者レジストリの発汗機能に関する解析研究

A study on the sweating function of atopic dermatitis patients registry evaluated by automatic assessment system for skin microstructure and sweating (AAMS).

福永淳（大阪医科薬科大学皮膚科、神戸大学皮膚科）
織田好子（神戸大学皮膚科）
青山裕美（川崎医科大学附属病院皮膚科）
小出哲士（広島大学ナノデバイス研究所）

１．研究目的

アトピー性皮膚炎（Atopic Dermatitis; AD）の悪化因子として発汗が指摘されている一方、ADでの発汗量低下が報告されつつある。発汗機能に関しては定量化、可視化することは難しかったが、共同研究者である青山や小出らのチームが近年になり開発したIM画像の自動解析システム（AAMS; Automatic Assessment for skin Microstructure and Sweating）は発汗機能の定量化、可視化の課題を大幅に改善した画期的な解析手法である。本研究においては、アトピー性皮膚炎患者と健常者からIM画像の元となるIM検体を非侵襲的に回収し、AD患者と健常者における発汗機能をAAMSにより解析し比較検討することを目的とした。

２．研究成果

２．１　AD患者と健常者における発汗機能のRegistry（Atopic Dermatitis Sweat Function Registry: ADSF Registry）の構築

アトピー性皮膚炎患者と健常者からIM画像の元となるIM検体を非侵襲的に回収しAD患者と健常者における発汗機能のRegistry（Atopic Dermatitis Sweat Function Registry: ADSF Registry）を構築した。

２．２　ADSF Registryに登録されたIMサンプルのAAMSでの解析

ADSF Registryに登録されたIMサンプルをAAMSを用いて解析し（図1）、AD患者の皮疹部と無疹部、そして健常者における発汗機能を比較検討し、AD患者の皮丘や皮溝からの基礎発汗と温熱性発汗に特徴的な傾向が認められた（図2）。

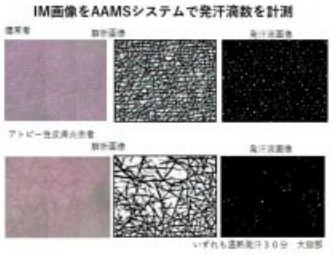


図1

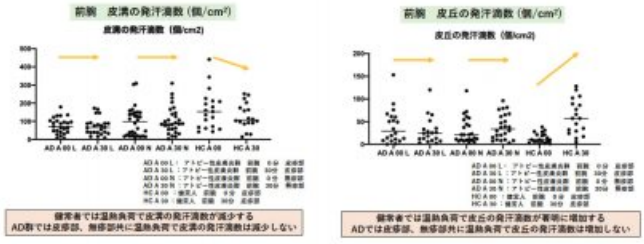


図2

３．参考文献

1) Shimoda-Komatsu Y, Sato Y et al. Exp Dermatol. 2018;27:386-392.
2) Shimoda Y, Sato Y, Hayashida Y, et al. Br J Dermatol. 2017; 176: 1308-1315.

ヒト肝細胞キメラマウスの品質管理のための深層学習を用いた定量的評価手法

Quantitative Evaluation Method Using Deep Learning for Quality Control of Chimeric Mice with Humanized Livers

広島大学 ナノデバイス研究所　藤澤 拓海，小出哲士
株式会社フェニックスバイオ　高橋 真生，稲松 睦，立野（向谷） 知世

１．研究目的

新薬開発過程における非臨床試験では動物を使って新薬の有効性と安全性を確認するが，ヒトと動物で薬物代謝酵素活性などが異なるので，正確に検証することが難しい [1]．そこで，図1のように，マウスにヒト肝細胞を移植してヒト肝細胞キメラマウスを作製し，このマウスから採取したヒト肝細胞を用いることで，高い確率でヒトでの有効性や安全性を予測することが可能になる [1]．しかし，ヒト肝細胞には細胞の状態が不均一であり，それによってヒト肝細胞の品質（Grade）もS, A, B ,Cの4つに分類される．現在は専門家が顕微鏡からヒト肝細胞のGradeを判断しているため，判断する人の経験や主観により左右される．そこで，私たちは深層学習を用いて，ヒト肝細胞のグレードを判定する識別器を作成した．本研究では，ヒト肝細胞キメラマウスの出荷基準となるGrade SとGrade Aを一つのグレードとして扱う3-class分類について報告する．

２．研究成果

２．１　深層学習を用いたヒト肝細胞識別器の学習

本研究では，ResNet34 [2]をベースとした識別機を作成し，最適化手法として Momentum SGD を用い，損失関数として Cross Entropy を用いて100エポック学習を行った．また，評価指標として，Testデータ全体に対する正答率である Accuracy，各グレードに対する正答率である Recall，誤判定がどれだけないかを示す Precision を算出し，評価を行った．

２．２　ヒト肝細胞識別器による分類結果

表2にヒト肝細胞識別器の各評価指標の結果を示す．Testデータに対するAccuracyは90％を超え，Grade S+AとGrade CのRecallは90％を達成することができた．Grade BのRecallが低いのは，Grade Bの判断基準がGrade AとGrade Cの間という曖昧な基準となっていることが原因だと考えられる．

２．３　まとめ

本研究では，ResNet34を用いた識別器を深層学習により作成し，ヒト肝細胞のグレード判定を行った．識別器によって，ヒト肝細胞キメラマウスのグレードを定量的に分類することができ，開発したヒト肝細胞の3-class分類の識別器では，Accuracyが93.2%となり，基準となる90%以上を達成した．

３．参考文献

1) Chise Tateno, et al. Generation of Novel Chimeric Mice with Humanized Livers by Using Hemizygous cDNA-uPA/SCID Mice. pp.1-2. 2015
2) Kaiming He, et al. Deep Residual Learning for Image Recognition. pp.1-6. 2015

図1 ヒト肝細胞キメラマウスの作製

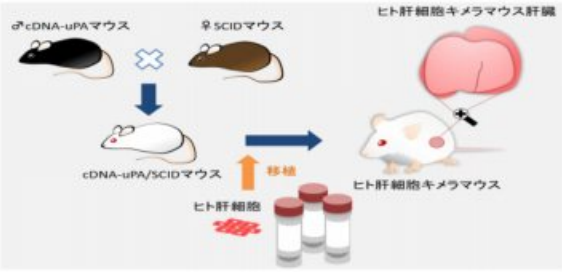


表2 各評価指標の結果

	Accuracy	Precision	Recall
All	93.2	-	-
Grade S+A	-	94.2	99.1
Grade B	-	86.7	61.9
Grade C	-	91.2	91.7

加熱によるPt/[EMIm]Tf_2N/SiC表面の構造観察

Observation of Pt/[EMIm]Tf_2N/SiC surface structure with annealing

宇部工業高等専門学校　碇智徳，益田純奨，山中郁哉，渡邊美紀
広島大学　ナノデバイス研究所　黒木伸一郎

１．研究目的

シリコンカーバイド(SiC)は、基板加熱により、表面からシリコン(Si)が脱離することで、カーボンナノチューブ(CNT)やグラフェンのようなナノカーボン材料を形成することが分かっている[1]。これらのナノカーボン材料は、熱的や機械的強度に優れた特徴を持つため、多様な分野で応用が検討されている。さらに、nmスケールの特異な構造により発現する電気的な性質に加えて、SiC基板表面上で自己組織的に成長することから、基板への密着性も優れているため、デバイス分野において性能の向上を期待することができる。そのため、ナノカーボン材料の特異な構造を制御する必要があるが、材料形成プロセスにおいて、低温化や構造の均一化といった幾つかの課題がある。それらを解決し、構造制御が可能なナノカーボン材料形成法の確立を目的とした。本研究では、高配向で高密度なナノカーボン材料を形成できるSiC表面分解法に注目し、材料形成を促すために金属触媒とイオン液体を用いて、SiC表面の構造変化を観察した。さらに、加熱によるに基板表面上での各原子や分子の挙動を調べた。

２．研究成果

２．１　室温でのPt/[EMIm]Tf_2N/SiC(000-1)表面の観察

イオン液体(IL)として[EMIm]Tf_2Nを選び、大気中でSiC(000-1)基板に滴下した。その表面にマグネトロンスパッタリング法により白金(Pt)を5~40[nm]の膜厚で蒸着した。それぞれの表面に対して、構造を走査型電子顕微鏡(SEM)/エネルギー分散型X線分光法(EDS)と原子間力顕微鏡(AFM)により観察し、電子状態を準安定原子誘起電子分光法(MIES)により観測した。SEM/EDSによる観察結果から、SiC基板上のSi-richな表面において、イオン液体よりもPtが優先的に吸着していることが分かった。また、EDS測定によりSiの分布が確認できない表面には、イオン液体分子が凝集し、その中でPtが分散している可能性を得た。

２．２　加熱温度に伴うPt/[EMIm]Tf_2N/SiC(000-1)表面の観察

Ptの膜厚を5[nm]としたPt/[EMIm]Tf_2N/SiC表面とその基板を600[°C]まで加熱した際のMIESによる観測結果を示した。Pt/[EMIm]Tf_2N/SiC表面では、イオン液体に起因するピークP_1及びP_2が出現したことから、真空中においても基板表面上のイオン液体の吸着を確認した。200[°C]の基板加熱では、P_1とP_2のピーク強度は減少し、P_3が出現した。これは、イオン液体の脱離にも伴いPt原子が表面に露出したことを示している。さらに加熱温度を上昇するとイオン液体及びPtのピーク強度が減少し、新たにC由来の構造が出現することから、加熱温度600[°C]では、C-richな表面を形成していることが分かった。

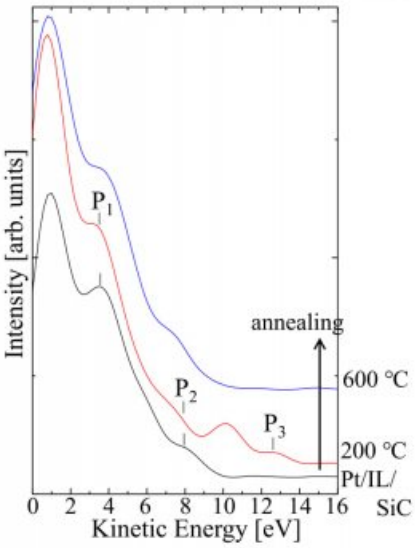


図１　加熱温度に伴うPt/IL/SiC表面のMIES観測結果

３．参考文献

1)　M. Kusunoki, et al., *Chem. Phys. Lett.*, 366, 458–462 (2002).

Impression Mold法の自動画像分析のための深層学習を用いた皮表微細構造のグレード評価

A Skin Surface Microstructure Grading Method using Deep Learning for Automated Assessment of Impression Mold Images

広島大学 ナノデバイス研究所　太田 樹，宮地 悠馬，片山 大輔，小出 哲士
川崎医科大学 皮膚科学　中元 健太，林田 優季，青山 裕美

１．研究目的

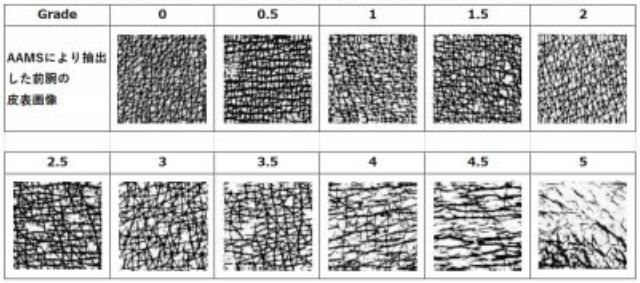
人の皮膚表面には，溝状の皮溝，皮溝に囲まれた皮丘と呼ばれる構造がある．アトピー性皮膚炎患者の皮表構造は，皮溝が少なく，皮丘の占める割合が多いためキメが粗いというのが特徴の一つである．Impression mold法は，基礎発汗の検出ができる唯一の発汗試験である [1]．本研究チームでは，採取したImpression mold法によるサンプルの顕微鏡画像（IM画像）に対して，皮丘・皮溝・発汗状態の自動化画像解析システムAAMSの開発を進めている [2]．治療によって，皮膚のキメの状態が改善されるが，これまでに定量的にキメの状態を評価する方法がなかった．そこで，本研究では，深層学習を用いてIM画像のキメの状態のグレード評価手法の開発を行う．

２．研究成果

２．１　皮膚のキメの細かさの分類

キメの細かさを数値化する方法として，IM画像をAAMSにより自動解析し，皮丘・皮溝抽出したグレースケール画像（皮表画像と呼ぶ）を用いてきめの細かさをグレード分類した．図1に前腕の各グレードの皮表画像を示す．AAMSにより得られた皮表画像を，複数の専門医が分析し，0（きめが細かい）から5（キメが荒い）まで0.5刻みずつの11グレードに分類した．また，皮表画像には前腕，額，腰背，大腿の4部位の画像を用意した．

図1：前腕の各グレードの皮表画像の一例（0が最もキメが細かい）



２．２　深層学習を用いた識別器の作成

本研究では，深層学習を用いてグレード識別器の作成を試みた．学習に使用したデータは前腕，額，腰背，大腿の4部位の皮表画像を，Trainingに472枚，Validationに125枚にわけて使用した．識別器のネットワーク構造としてDensenetやResNet等 [3]を用いた．Validation画像の識別結果は，おおよそ正解グレード前後のグレードと推測することができたが，4つの部位の識別をしているため，部位や特定のグレードの皮表画像に対して誤判定する場合もあった．今後は，学習手法の更なる改良により，より精度の高い識別器の作成が挙げられる．

３．参考文献

[1] Chieko Katayama, et al.,"Prurigo nodularis as a sweat gland/duct-related disorder: resolution associated with restoration of sweating disturbance", Archives of Dermatological Research, (2019)
[2] Ryuichi Michida, et al., "An Image Segmentation Method for Automatic Analysis of Skin Surface Structure in Atopic Dermatitis by the Impression Mold Technique", Proc. of MWSCAS2021 (2021).
[3] Seth Weidman, "Deep Learning from Scratch: Building with Python from First Principles", Oreilly & Associates Inc (2019).

真空ポンプの異常検知を行うニューラルネットワークのハードウェア実装

Hardware Implementation of a Neural Network for Anomaly Detection in Vacuum Pumps

久留米工業高等専門学校 電気電子工学科　村上秀樹，森琢馬
広島大学 ナノデバイス研究所　小出哲士

１．研究目的

発電機，ボイラ，ポンプ，医療情報機器などの駆動機器，回転機器は、さまざまな機器の駆動力として利用されている．特に、半導体製造装置においては、莫大な数の真空ポンプが利用されており、その管理コストも膨大となる．特に量産工場でない大学や研究機関においては、管理のために労力やコストを十分割くことができない．そこで本研究では、真空ポンプの振動の測定データをもとに、その場でニューラルネットワークを用いてリアルタイム処理を行うことで、簡便かつ低コストで導入可能な真空ポンプの異常検知ハードウェアを開発することを目的としている．

２．実験方法・結果

図１に、システム全体の概要を示している．ハードウェア化に際しては、Sony製Spresenseを、AI処理機能を有するマイコンとして用いた．測定対象として小型のメンブレンポンプを用い、ピエゾ素子（圧電ブザー）を貼り付け、振動を電圧信号として計測した．この電圧信号を、サンプリングレート48kHzでA/D変換を行った．さらに、高速フーリエ変換（FFT）した周波数スペクトルのうち、6kHz以下の領域（128サンプル）を、信号の特徴量として用い、ニューラルネットワークであるAutoencoder(オートエンコーダー)（図２）[1]へ入力し、異常検知を行う．上記A/D変換、FFT、Autoencoder演算は、すべてSpresense内で、逐次実行する．図３に正常時および吸入口を一部閉塞させた場合の入力波形、スペクトルを示す．ネットワーク構成（図２）は、入力出力層はそれぞれ128ニューロン、中間層は、32-8-32構成をとっている．オートエンコーダーの学習は、あらかじめ測定、フーリエ変換、保存を行なったデータを用いて、別途パソコン上でシミュレーションを行い、学習を行うことでモデルを構築した．得られた学習済みモデルをマイコン（Spresense）に戻し、推論処理および異常判定をループさせ、定常運転させる．オートエンコーダの出力と入力信号の二乗和誤差の値を、異常度を表す数値として利用すると、正常運転時は、～0.5、ポンプ停止時～2.2、ポンプの吸気口を塞ぎ、ポンプ負荷を意図的に増加させた場合0.8~1.0程度となった．例えば閾値を0.7程度にすることで、異常を適切に検出できることが明らかとなった．

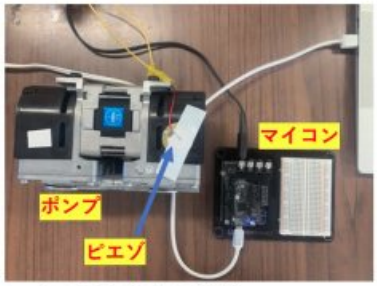


図１　システム全体の概要

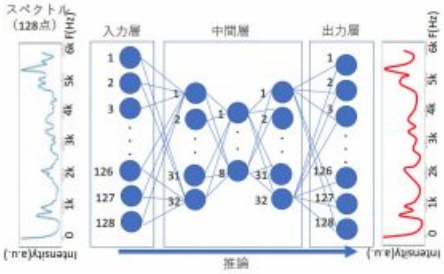


図２　ニューラルネットワーク構成

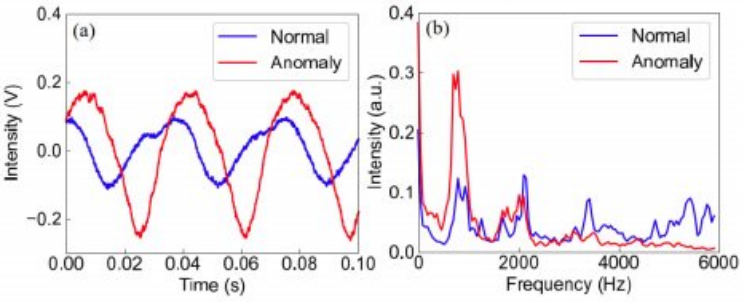


図３　(a)時系列波形　(b)FFTにより得られた周波数スペクトル

３．参考文献

1) G. E. Hinton and R. R. Salakhutdinov, Science, Vol 313, Issue 5786, pp. 504-507 (2006).

可視・近赤外分光法によるハツカダイコンの カリウム含有率の非破壊計測の試み

Non-destructive measurement using visible near infrared spectroscopy for determining potassium content in radish.

株式会社 オーク，山本 奈菜，樫本 裕輔
秋田県立大学，小川 敦史
広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所，小出哲士

１．研究目的

日本において年々増加している腎臓病透析患者向けに，カリウム含有量が少なくなるように栽培された野菜“低カリウム野菜”が開発された．現在流通している低カリウムレタスは，気温や日照量，湿度などの生育環境が一律に保たれた工場内で栽培され，出荷される際に抜き取り調査を行うことによってカリウム含有量の低下を保証しているが，抜き取り調査では品質を担保できているとは言い難い．品質を保証するには全数検査が望ましいが，カリウム含有量の測定には破壊的な操作が伴うため全数検査は不可能であり，非破壊的かつ手軽にカリウム含有量を測定できる方法の開発が必要である．そこで本研究では，糖度[1] をはじめとした様々なものの非破壊分析に用いられる可視・赤外光反射率を利用し，発表者らの研究グループが研究対象としている低カリウムハツカダイコンにおいて，カリウム含有率の非破壊測定法について検討した．

２．研究成果

２．１　実験方法

供試材料にはハツカダイコンの「ニューコメット（タキイ種苗株式会社）」を用い，水耕で栽培した．栽培途中に培養液の成分濃度を調整することによってカリウム含有率がばらつくように調整した[2]．収穫後，胚軸の可視・近赤外光反射率を測定した．可視光反射率（400 nm～700 nm）の測定には小型分光測色計（Spectro 1TM, Variable, Inc.）を，近赤外光反射率（1100 nm～1350 nm）の測定には超小型近赤外分光センサモジュール（NIRONE S 1.4，Spectral Engines GmbH）を用い，10 nm間隔で3反復ずつ測定した．次に同一試料についてICP発光分光分析機（IRIS Adventure ICAP，日本ジャーレルアッシュ）を用いてカリウム含有率を破壊的に測定した．可視・近赤外光反射率を説明変数，カリウム含有率の実測値を目的変数として重回帰分析のステップワイズ法にて検量線を作成した．

２．２　結果

ハツカダイコン120サンプルを用いて検量線を作成した結果，相関係数Rは0.820となり，0.01%水準で有意な相関が見られた（図1）．この結果により胚軸表面の可視・近赤外光反射率からカリウム含有率の非破壊測定が可能であることが分かった．

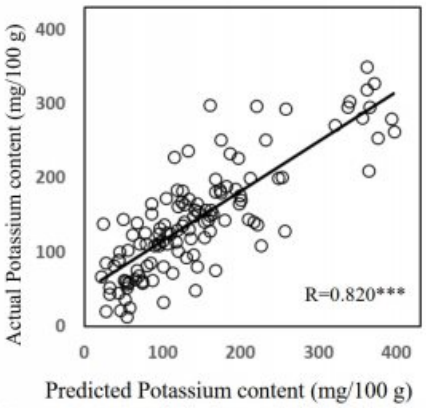


図１　カリウム含有率の予測値と実測値の関係
*** は0.01 %水準で有意であることを示す．

３．参考文献

1)　岩元睦夫．日本食品工業学会誌．27(9):464-472．1980.
2)　谷垣陽介，樫本裕輔，小川敦史．日本生物環境工学会 松山大会80-81．2017.

表情及び肌生体情報に基づく深層感情検知手法の検証

Verification of Facial Expression- and Skin Biometric Information-based Deep-emotions Detection

近畿大学　電気電子通信工学科，蔭山　享佑
立命館大学　電子情報工学科，　熊木　武志
広島大学　ナノデバイス研究所 (RIND)，小出　哲士

１．研究目的

近年，テレワークの利用増加により，対面での会話に比べて意思疎通が困難となっている．我々はこれまでに，表情と肌表面に表れる生体情報によって感情を読み取る手法に着目し，それぞれの手法を組み合わせることによる深層の感情検知手法を提案してきた [1]．本論文では，提案手法における被験者の感情変化について検証する．

２．研究方法

実験では図1のように，10人の被験者に対して，カメラにより顔の表情を撮影しつつ（以下，顔実験とする），手の肌表面に表れる心拍数をスマートフォンのカメラにより計測する（以下，肌実験とする）．さらに，実験中，被験者は視聴開始40秒後に驚きを促す画像が表示される60秒間の動画を視聴する．顔実験では，カメラで撮影した顔の特徴点変化から7種類の感情（幸せ，嫌悪，驚き，哀しみ，怒り及び無感情）を検知可能なPython dlib libraryを利用して感情を評価する．肌実験では，血中のヘモグロビンが緑成分の光を吸収しやすいことを利用し，緑色のLED照明を手の肌表面に照射した状態でスマートフォンのカメラから取得した緑成分の平均輝度値変化を計測することにより心拍数を検知する．

３．研究結果

2人の被験者に対する顔実験及び肌実験の結果を図2に示す．横軸は時間であり，縦軸は顔実験における感情変化の割合及び肌実験における平均輝度値を示す．図2 (a)-(c)から，被験者が驚きを促されたことで40秒後に大きな感情変化が表れていることを確認できた．しかし，図2 (d)においては，40秒後に平均輝度値が変化していないことが確認できた．

図1．実験概要

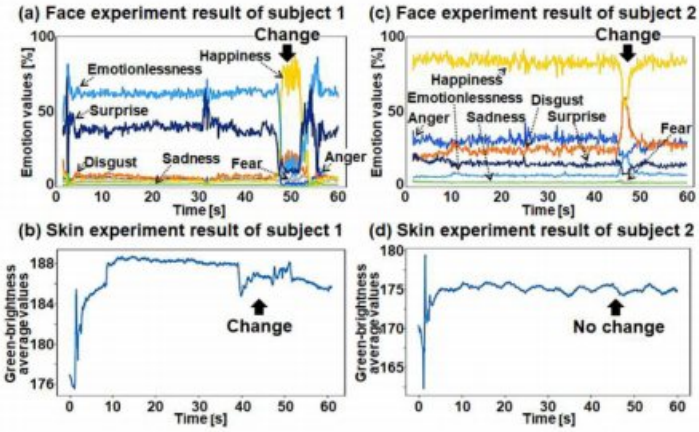


図2．顔実験と肌実験の結果

４．まとめ

被験者によって，表情と心拍数が同時に変化しない場合があることを確認した．以上から，顔実験と肌実験を組み合わせることで，深層の感情を検知できることが確認できた．

５．参考文献

防災・減災DXと地域型IoT

A Region IoT for the Disaster prevention and mitigation

明石工業高等専門学校電気情報工学科　井上　一成
広島大学ナノデバイス研究所　小出　哲士

１．研究目的

内閣府の防災4.0に見る国家や行政が示す災害対策の方向性に対し、備えや避難救助という具体行動は地域が主体となる．本論はこのような地域主導で取組む数10km範囲を扱う．災害発生時も分断されない防災・減災DX通信を検討する．軽量、低コストで有益なDX情報を可視化するセンサーを研究する．

２．研究成果

２．１　重量情報をDXへ

大きな通信データ量を消費するカメラと動画配信を代替する．本研究では、安価な重量センサーを活用し、防災・減災DXへの応用を検討する．開発した重量センサーは、次の二種である．

・荷重位置と重量に精度が期待できるが、即応性にやや難のあるロードセル式センサー
　数回/時間、あるいは数回/日の間欠型通信により観測位置の重量情報を経時的に可視化．

・取得する重量絶対値の正確さは乏しいが、変化に過敏で即応性が期待できる抵抗膜式センサー
　観測位置での荷重の変化をイベントとする通信を行い、人感の変化情報を可視化．

２．２　防災・減災DXへの活用

備蓄倉庫の物資管理と防犯を目的として、二種の重量センサーを併用適用する．通常、水や食料、生活必需品、資機材など災害救助物資単位で積層される．これらはロードセル式センサーによって在庫の管理が可能である．また備蓄倉庫へは、数回/月程度での点検や補充作業が行われており、その他の時間帯では、防犯目的で抵抗膜式センサーの活用が可能である．

２．３　通信パケットの生成と通信

二種の重量センサーはデータの取得のみが目的であり、処理や加工といったインテリジェンスは一切機能しない．そのためシングルボードコンピュータ上に間欠通信処理及びパケットの構築を実装する．集約した重量情報を非IPであるLPWA (Low Power Wide Area) によってサーバへアップロードする．図１に地域型IoTシステム構成、図２に適用例を示す．

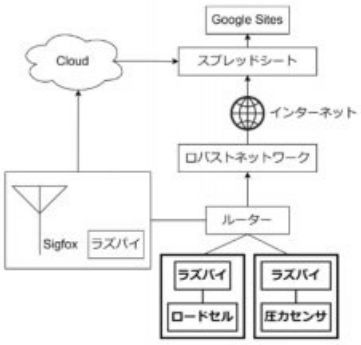


図１　地域型IoTシステム

図２　備蓄物資倉庫への適用例

３．参考文献

1)　熊谷,小野,” 率先避難者情報を津波避難トリガーとして活用する IoT 技術に関する一考察”
第 55 回土木計画学研究発表会・講演集, 2017.

2)　内平,梅野,岡田,”AI/IoTを活用するためのイノベーションデザイン手法の地域課題解決への適用”, IEICE論文誌, Vol.103, No.10, 2020.

Modelling for microfabrication and biomedical applications

University of Limerick: Michael Vynnycky, Milton Assunção, Kevin Moroney
Birla Institute of Technology and Science: Gujji Reddy
University of São Paulo: Jose Cuminato
University of Strathclyde: Sean McKee
University of Glasgow: Sean Mcginty
Shizuoka University: Kamen Kanev, Vygantas Mizeikis

１．研究目的

Recent years have seen an increase in the use of first-principles theoretical deterministic modelling techniques, employing a combination of analytical and numerical methods to solve highly-coupled systems of time-dependent and multidimensional nonlinear partial differential equations (PDEs), to solve a variety of problems that are of relevance in microfabrication and biomedical applications; moreover, such problems may be of direct type, in the sense that the governing equations are mathematically well-posed, or of inverse type, wherein the governing equations need to be appropriately regularized in some way. A further subdivision of the types of theoretical problems that occur is determined by whether they are of fixed-boundary type, meaning that the extent of the domain is known beforehand, or moving-boundary-type, in which case the solution domain itself evolves with time and must be determined as part of the solution. As a consequence, there is a greater need for a dedicated chain of activity involving modelling, mathematical analysis and computing in order to be able to effectively solve the full spectrum of problems that can arise; this is the focus of the project.

２．研究成果

During this year, earlier theoretical work on the Wheatley heart valve, whose design is intended to function in conjunction with a spiral flow pattern to aid valve opening while retaining spiral flow throughout the cardiac cycle in the expectation of reducing thrombogenicity, has been extended to take account of the stresses imposed on the valve as a result of a constant force field [1]. Also in the biomedical area, we have developed a suite of mathematical models for endovascular drug delivery [2,3]. On the other hand, in the field of inverse problems, we have continued our earlier work in developing numerical algorithms for inverse Stefan and Cauchy-Stefan problems [4,5], i.e., moving-boundary problems of the type that can occur in both microfabrication and biomedical applications.

３．参考文献

[1] Oliveira, H. L., McKee, S., Buscaglia, G. C., Cuminato, J. A., Stewart, I. W., Wheatley, D. J., A generalized mathematical representation of the shape of the Wheatley heart valve and the associated static stress fields upon opening and closing, IMA J. Appl. Maths. 87 (2022) 537-567.

[2] Escuer, J., Schmidt, A. F., Pena, E., Martinez, M. A., McGinty, S. Mathematical modelling of endovascular drug delivery: Balloons versus stents. Int. J. Pharm. 620 (2022) Article no. 121742.

[3] Jain, A., McGinty, S., Pontrelli, G., Zhou, L. (2022). Theoretical modeling of endovascular drug delivery into a multilayer arterial wall from a drug-coated balloon, Int. J. Heat Mass Trans. 187 (2022) Article no. 122572.

[4] Nanda, P., Reddy, G. M. M., Vynnycky, M., Inverse two-phase nonlinear Stefan and Cauchy-Stefan problems: a phase-wise approach, Comput. Math. with Appl. 123 (2022) 216-226.

[5] Nanda, P., Reddy, G. M. M., Efficient numerical solution of one-phase linear inverse Stefan and Cauchy-Stefan problems in two dimensions: A posteriori error control, Stud. Appl. Maths, 148 (2022) 1563-1585.

Virtual Psychomotor-Based Skills Development Using Pseudo-Haptics

Ontario Tech University: Bill Kapralos, Adam Dubrowski, KC Collins,
Alvaro Uribe-Quevedo, Celina DaSilva, Eva Peisachovich, Fahad Alam
York University: Michael Jenkin
Shizuoka University: Kamen Kanev, Hiroshi Inokawa

1. 研究目的

Pseudo-haptics uses vision and auditory cues coupled with standard hardware/devices (e.g., a computer mouse), to mislead the brain and provide the user with the impression of the sense of touch. Recent research in pseudo-haptics is examining its application to facilitate psychomotor skill development in virtual learning environments (VLEs) including virtual simulations and serious, which typically ignore psychomotor skill development given the need for expensive haptic devices. Despite the potential, the field of pseudo-haptics in medical education is relatively new and many questions remain, including the effect of embodiment. Our own prior work examined pseudo-haptics and found that sound, visuals, and simple kinesthetic cues with a basic computer mouse were able to simulate a drilling task, however, many questions remained. The objective of this study is to build upon our prior work and examine the effect of embodiment, that is, the experience of being inside a body, on a pseudo-haptic drilling task. We aim to answer the following question: What effect does the representation of a simulated hand have on the sense of embodiment and drilling depth when simulating drilling skills using a 2D mouse, headphone/earphone, and a monitor screen?

2. 研究成果

During the current fiscal year we have researched the effect of embodiment on pseudo-haptics using easily accessible (standard) computer equipment within virtual drilling tasks. In the course of the conducted experiments, participants are asked to perform virtual drilling tasks in a first-person perspective. Participants control the virtual drill using a standard 2D computer mouse where the left button activates the drill, moving the mouse positions the drill toward/away from the target block of drilled material, and releasing the left button causes the drill to stop. Their task is to drill different range (10, 12, and 14 cm) at random through a virtual piece of material under two visual conditions and three auditory feedbacks. The visual conditions are as follows: i) non-embodiment, where there is no hand grasping od the virtual drill, and ii) embodiment, where a hand (representing the participant's hand) grasps the drill and moves with the drill. The three auditory feedbacks are: i) no sound, ii) non-dynamic (non-contextual) sound where a constant drill sound is used that doesn't change as the drill bit moves through the material, and iii) dynamic (contextual) sound where the sound changes as the drill moves through the material. The drilling depth error (quantitative), the sense of presence (qualitative), and the sense of embodiment (qualitative) are recorded for consequent analysis. After the trials, participants provide feedback on their experience by completing a survey that measures (qualitatively) their perceived presence and embodiment in the virtual environment. The preliminary findings indicate that embodiment with a virtual hand controlling the drill leads to increased drilling task performance (accuracy).

3. 参考文献

[1] S. Abdo, C. Jensen, C.J. Sese, B. Kapralos, A. U. Quevedo, K.C. Collins, K. Kanev, and A. Dubrowski. "Developing Effective Virtual Learning Environments: Examining the Effect of Embodiment on Pseudo-Haptics". *Proc 7th International Symposium on Biomedical Engineering* (ISBE2022), November 25, 2022, pp. 1-2.

Interactive methods for querying and browsing (meta)data from sequence archives

Sapienza University of Rome: Paolo Bottoni, Enrico Tronci,
Emanuele Panizzi, Maria De Marsico
University of Tuscia: Tiziana Castrignanò, Maria Letizia Palomba
Shizuoka University: Kamen Kanev

１．研究目的

The NCBI Sequence Read Archive (SRA) is the largest primary archive of next-generation sequencing datasets. SRA provides raw sequencing data and their metadata available to the research community. The standard access interface is through the NCBI web portal, which allows direct queries on SRA but provides no adequate facilities for cross-linking data from other primary NCBI databases. To address this issue, the project focuses on the design and development of an experimental software package providing a collection of easy to use interactive methods to query and browse metadata and data from SRA in a more efficient way. The software employs memory-efficient libraries to allow SRA access and data management through a standard desktop interface, thus enabling researchers to profile large datasets for investigating hypotheses and models based on biological big data.

２．研究成果

As an outcome of the project, we have designed a generalized search tool capable of querying the entire SRA database and of filtering the results according to personalized and user-defined preferences based on bio-projects metadata. This is achieved with a Python application, based on the API provided by NCBI, offering an interactive terminal user interface (TUI). In particular, when a user enters a query, the tool downloads a local dataset containing all the relevant Bioprojects. Unwanted results may be filtered out through simple choices on the TUI, so that users can select items according to criteria such as phenotype, sequencing method, biological information and additional parameters. Finally, the results can be exported as a CSV file for further downstream analyses. An experimental version of the SRA-Finder software has been made available on GitHub [1] for testing and evaluations. We have also designed a GenomicFinder tool that can simultaneously mine genomic sequences and metadata information from multiple primary repositories of the National Center for Biotechnology Information (NCBI). This cross-db tool looks for genomic information concurrently in several databases (Nucleotide, Genome and Sequence Read Archive) for each organism under a given taxa name. As a result, it recovers which genomic resources have already been deposited for each organism and enables the filtering of genomic information among organisms. The data mined by the tool are given as CSV files for easy further downstream analysis. The query process is greatly accelerated even in the case of multiple searches for the same taxa name, due to the adopted caching mechanism that reduces the number of interrogations of the target databases. The software provides a user-friendly graphical interface developed in Python, using the tkinter framework. It enables users to visualize results in a compact way and to search by taxa and other filters, highlighting the key aspects for each result in a natural and easy to follow way. An experimental version of the GenomicFinder software has been made available on GitHub [2] for testing and evaluation.

３．参考文献

[1] SRA-Finder, https://github.com/ManuelArcieri/SRA-Finder
[2] Genomic-Finder, https://github.com/AlessandroPecchini/GenomicFinder

α粒子を用いた多結晶ダイヤモンド中のキャリア輸送評価

Carrier transport in polycrystalline diamond characterized by alpha particles

静岡大学電子工学研究所，増澤智昭
産業技術総合研究所ナノカーボン応用研究センター，山田貴壽

１．研究目的

ダイヤモンドは高移動度と長いキャリア寿命を持ち，高い放射線耐性をもつワイドバンドギャップ半導体であるため，放射線検出器への応用が期待されている[1,2]。我々は中性子イメージングへの応用を目指してホウ素(B)添加層／アンドープ層からなる積層構造を持つ多結晶ダイヤモンド放射線検出器を提案し，α粒子及び中性子検出を実証した[3]。検出器に入射した中性子は，^{10}Bの中性子捕獲反応[^{10}B(n,α)^{7}Li]によりα粒子に変換され，ダイヤモンド有感層内で検出される。本研究では，ダイヤモンド検出器内部のキャリア輸送特性を調べるため，中性子及びα粒子の直接照射による放射線信号特性評価を行った。

２．研究成果

２．１　ダイヤモンド放射線検出器の作成

ホウ素(B)添加層／アンドープ層積層構造ダイヤモンド放射線検出器は，熱フィラメント化学気相成長(HFCVD)法によるダイヤモンド合成と図1に示すように上下に二極電極を形成することで得られた。始めにSi(100)基板に，HFCVD法により厚さ約44 μmのアンドープ多結晶ダイヤモンド膜を合成した。反応ガスとしてメタン及び水素を用いた。その後，アンドープダイヤモンド膜成長面に，HFCVD法により表面にB添加層を形成した。ホウ素源としてホウ酸トリメチルを用いた。ダイヤモンドはラマン分光法によりグラファイト成分をほとんど含まない多結晶ダイヤモンドであることが確認されている。ダイヤモンド表面を酸素終端処理した後にアルミニウム電極(厚さ25 nm)を蒸着しブロッキング電極を形成した。

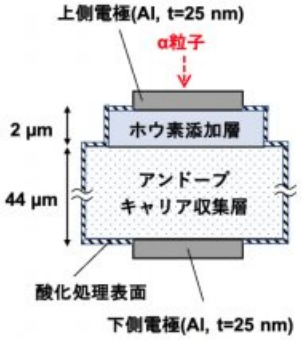


図1 積層構造多結晶放射線検出器の構造 ([3]より作成)

２．２　放射線検出特性の評価

放射線検出の評価には，α線源(^{241}Am)と中性子源(^{252}Cf)をそれぞれ用いた。ダイヤモンド検出器のB添加層側から放射線を入射させ，異なるバイアス条件で信号を読み出した。中性子検出特性評価により，ダイヤモンド検出器の積層構造のB添加層側で信号を検出する場合と，アンドープ層側で信号を検出する場合とで，放射線信号の検出効率が異なることが分かった。中性子は検出器内部でα粒子に変換されること，α粒子は物質との相互作用確率が高くダイヤモンド表面近くで捕獲されることから，α粒子を検出器に照射し，B添加層付近でのキャリア輸送特性を調べた。その結果，B添加層／アンドープ層積層型検出器では，B添加層も有感層として機能し，B添加層内でのキャリア輸送が放射線検出効率を向上することが示唆された。今後，本研究の知見をもとに，検出器構造の選択による放射線(特に中性子)検出効率向上を目指す。

謝辞

本研究の論文執筆にあたり，(株)ANSeeNの都木克之博士，三宅拓博士，静岡大学の中野貴之准教授，青木徹教授，三村秀典教授，中川央也博士に感謝いたします.

参考文献

[1] J. Isberg et al., *Science* **297** (2002) 1670
[2] P. Bergonzo, et al., *Diam. Relat. Mater.* **10** (2001) 631
[3] T. Miyake et al., *Physica Status Solidi A* **219** (2022) 2100315

焦電体を用いた中性子源とダイヤモンド中性子センサの検討

Consideration of neutron source utilizing pyroelectric crystal and diamond neutron sensor

静岡大学電子工学研究所，増澤智昭，三村秀典
大阪大学大学院基礎工学研究科，若家冨士男，阿保智

１．研究目的

中性子は電荷を持たない粒子であり，重元素を透過しやすく軽元素に感度を持つことから，医療や非破壊検査などの応用が期待される．しかし，中性子線を発生するには加速器や原子炉などの大規模な施設，または放射性同位元素(RI)を用いる必要があり，可搬性や放射線管理などの制約が存在する．我々は，焦電体へのレーザー照射によって発生する高電圧を利用して，重水素を含むターゲット表面に重水素イオンを衝突させ，D-D反応によって中性子を発生させる小型中性子線源を研究している．焦電体を用いることで，必要な時にだけ中性子線を発生させることができ，大型の高圧電源を必要としないなど，多くのメリットが期待される．

焦電体を利用した中性子源は，原子炉等と比べて中性子線量が限られるため，応用のためには高感度な中性子センサが必要となる．高感度中性子センサの候補として，ダイヤモンドを母材とした固体中性子センサを提案する．ダイヤモンドは5.47 eVの広いバンドギャップを持つ半導体であり，破壊電圧や耐熱性に優れることから，放射線センサとしての応用が期待される．また，炭素で構成され，ガンマ線によるノイズの影響を受けにくく中性子センサに適した材料である．我々はホウ素(B)添加層を中性子コンバータとして活用するダイヤモンド放射線検出器を提案し，α粒子及び中性子検出を実証した[1]. 中性子は，ダイヤモンドに添加された^{10}Bの中性子捕獲反応[^{10}B(n,α)^{7}Li]によりα粒子に変換され，電気信号として検出される．本研究では，焦電体中性子源からの中性子検出のために，ダイヤモンド中性子センサの感度の推定を試みた．

２．研究成果

２．１　ダイヤモンド中性子センサの作成

ダイヤモンド中性子センサは，熱フィラメント化学気相成長法により合成したダイヤモンド薄膜にホウ素添加層を形成した２層構造を有する．中性子はホウ素添加層に含まれる^{10}Bによって捕獲され，中性子捕獲反応によりα粒子とリチウム原子核が生成される．これらの粒子は荷電粒子であり，ダイヤモンド膜内で散乱されながら運動エネルギーを失い，多数の電子正孔対を発生させる．発生した電子正孔対を信号電荷として読み出すことで，中性子の検出が実現する．

２．２　中性子センサの感度推定

中性子線源としてカリホルニウム (^{252}Cf)を用いて中性子検出の実証実験を行なった．ダイヤモンド中性子センサを電荷増幅器に接続して電圧を印加し，中性子信号をパルス信号として読み出した．得られた信号をマルチチャンネルアナライザーに導入し，パルス信号の波高値と立ち上がり時間ごとに集計・プロットすることで，中性子検出特性を得る．中性子線源，ダイヤモンド中性子センサ及び増幅器をパラフィンブロックで囲み，減速された中性子がセンサに入射するよう配置した(図1)．中性子は周辺のパラフィンブロックで減速されたのち中性子センサに入射するため，入射した中性子の線量を正確に見積もることが困難であった．今後，中性子線量が決まっている原子炉を用いて中性子検出実験を行い，ダイヤモンド中性子センサの感度を見積もり，焦電体中性子線源と組み合わせた中性子検出系に必要な感度を実現しているかを検証する．

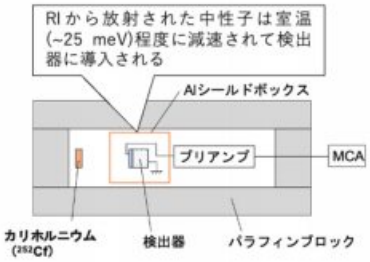


図1　実験配置図

参考文献

[1]　T. Miyake et al., *Physica Status Solidi A* **219** (2022) 2100315

CdTe結晶の欠陥構造と表面状態を電極で修飾して、ダイオード型X/γ線検出器を形成

Modification of the defect structure and surface state of CdTe crystals with electrodes to form diode-type X/γ-ray detectors

V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Volodymyr Gnatyuk, Serhii Levytskyi, Dmytro Gnatyuk
Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Olena Maslyanchuk
V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, Oleksandr Kulyk
Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Japan, Toru Aoki

１．研究目的（Purpose of the research）

The project research purpose was modification of the defect structure and doping of the surface region of detector-grade *p*- like CdTe crystals with In atoms (donors) by the frontside laser irradiation techniques to form a heavily doped *n*-CdTe layer, create an abrupt *p-n* junction for obtaining the diode-type X/γ-ray detectors [1, 2]. The feature of this study was that both In/CdTe structures with a deposited In dopant film (electrode) and already formed In/CdTe/Au structures (Schottky diodes) were subjected to nanosecond laser action, and the detector performance of such sensors was compared.

２．研究成果（Research results）

The In/CdTe/Au *p-n* junction-diode X/γ-ray detectors were formed by frontside laser irradiation doping in two ways: (i) the In/*p*-CdTe structure with an In doping (electrode) film, thermally deposited in vacuum on the *p*-like CdTe(111)B crystal face, was irradiated from the In-coated side with KrF laser pulses in a distilled water environment, then an Au electrode was formed on the opposite side of the structure [2]; (ii) the fabricated In/*p*-CdTe/Au structure with two deposited electrodes forming Schottky (In/*p*-CdTe) and quasi-ohmic (Au/*p*-CdTe) contacts, was subjected to multiple irradiation in a similar manner. I.e., the In/CdTe/Au Schottky diode was transformed into the In/CdTe/Au *p-n* junction diode [1].

Both technologies of fabrication of the In/CdTe/Au *p-n* junction diode X/γ-ray detectors, based on the frontside laser irradiation doping technique, were significantly improved by introducing an additional procedure of low-temperature annealing of CdTe crystals prior to deposition of an In dopant film and electrode formation. The In/CdTe/Au diodes, created by both technologies, showed quite high rectification properties and commercially acceptable detection characteristics when tested using the emission spectra of ^{241}Am, ^{57}Cs, and ^{137}Cs isotopes, in particular FWHM < 2 % for 662 keV. However, higher energy resolution was demonstrated by In/CdTe/Au *p-n* junction-diode detectors formed by technology (i): FWHM = 0.99 % for 662 keV at reverse bias V = 300 V. Furthermore, high spectroscopic characteristics (detection efficiency, energy resolution, true energy position of the 662 keV peak) were observed (with a deviation no more than 20 %) at bias voltages within a wide range V =150-400V [2]. The advantage of technology (ii) was the possibility to transform fabricated In/CdTe/Au Schottky diodes with low characteristics or non-sensitive to X/γ-rays into In/CdTe/Au *p-n* junction-diode detectors with moderate or even high detection parameters.

The results on development of the *p-n* junction and Schottky diode detectors were presented at 4 conferences and published in 3 articles with acknowledgments to the RCBE and RIE projects [1-3].

３．参考文献（References）

1) V. Gnatyuk, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 1029, 166397-1-8 (2022).
2) V. Gnatyuk, O. Maslyanchuk, O. Kulyk, S. Shishiyanu, T. Aoki, Proc. SPIE 12241, 122410M-1-8 (2022).
3) V. Sklyarchuk, V. Gnatyuk, T. Aoki, Proc. SPIE 12241, 122410N-1-7 (2022).

電圧極性をナノ秒単位で変化させる高電圧パルス発生ドライバ

High-voltage pulse generation driver with nanosecond change of voltage polarity

ITMO University, Russian Federation, Petr Gnatyuk, Iana Fomicheva
V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Volodymyr Gnatyuk
Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Japan, Toru Aoki

１．研究目的（Purpose of the research）

The aim of the project was to continue and deepen the investigations on the development of the multifunctional Pockels cell drivers for operation in power solid-state lasers, in particular to design and fabricate the high-voltage pulse generation driver with nanosecond change of voltage polarity to ensure the “pulse picker“ mode with nanosecond duration. The research allowed to elaborate a Pockels cell driver to realize a "pulse picker" of less than one nanosecond duration, as well as to investigate the operating modes of the driver as a part of solid-state lasers to provide generation of high-power subnanosecond pulses [1-3].

２．研究成果（Research results）

The design and development of the Pockels cell driver was based on the original electrical circuitry and printed circuit board layout. The driver contains a symmetrical bipolar high voltage converter. The output cascade is based on special *n-p-n* avalanche transistors and pro-vides simultaneous reversal of polarity on both pins of the Pockels cell. Such transistors, which were capable of switching in less than 1 ns and carrying currents up to 20 A, were used as key components [3].

The Pockels cell driver PCD-51 with high performance has been fabricated, which forms reverse polarity change of voltage on the Pockels cell from the closed state with one polarity to the closed state with opposite polarity. During the polarity change, zero-open voltage appears on the Pockels cell outputs. The duration of the Pockels cell transmittance time can be less than one nanosecond [3].

The features of the PCD-51 driver are following: pulse picking, ultrafast optical beam modulation and deflection, laser regeneration amplifiers, Q-switch in solid-state lasers, nanosecond rise time, pulse jitter < 100 ps, DC or pulsed bi-polar voltage, output high-voltage pulse of symmetrical bipolar form in “switch-off” mode, built-in pulsed high voltage source, low voltage power supply, pulse amplitude adjustment by trimmer or external analog signal, enable logic input for switching on the bias voltage and SMA connector (50 Ω) for trigger, compact design and light weight, and remote control [3].

The developed drivers have been successfully tested and can be used in lasers for stable generation of power subnanosecond pulses without the use of feedback systems [2]. It is expected the application of the developed high-voltage pulse generation driver with nanosecond change of voltage polarity in solid-state lasers with electro-optic Q-switching will ensure enhanced efficiency and stability during emitting high-power short pulses as well as will reduce the sizes and cost of laser systems that will make them more attractive for science, industry, medicine, and other fields.

３．参考文献（References）

1) A.F. Kornev, A.M. Makarov, Yu.V. Katsev, V.V. Koval, E.A. Viktorov, 2022 Int. Conf. Laser Optics (ICLO), 21955305 (2022).
2) V.V. Koval, E.A. Viktorov, R.V. Balmashnov, Yu.V. Katsev, A.F. Kornev, 2022 Int. Conf. Laser Optics (ICLO), 21955779 (2022).
3) P. Gnatyuk, I. Fomicheva, V. Gnatyuk, T. Aoki, High-voltage pulse generation driver with nanosecond change of voltage polarity, The 7th Int. Symp.on Biomedical Engineering (ISBE2022), Program & Abstract Book, P065 (2022).

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

東京工業大学, 久保田雄太（代表）
名古屋工業大学，安達信泰， 岡山大学，塩田忠， 東京工業大学, 松下伸広， 松田晃史，
Jeffrey S. Cross， 熊本大学, 木口賢紀， 群馬大学, 後藤民浩， 東京農工大学， 倉科佑太，
北見工業大学, 大野智也， 平井慈人， 新潟大学, 増田淳， 山梨大学, 入江寛，
産業技術総合研究所, 荻野拓， 沼津高等専門学校, 新井貴司， 名古屋大学, 山田智明，
東北大学, 朝倉裕介， 静岡大学, 脇谷尚樹， 坂元尚紀， 川口昂彦

１．研究目的

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。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。セラミックス材料の中でも特に、溶液プロセスなどによって得られる磁性材料のハイパーサーミア特性やドラッグデリバリーシステムへの応用などが報告されている。本研究の代表者はこれまでに、溶液中の特異な結晶成長メカニズムを利用したナノ材料の合成や新規物性発現に関する研究に取り組んでおり、溶液を活用した新たな合成プロセスの提案を行っている。

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。

本研究はバルクセラミックスや薄膜の結晶構造あるいは微構造の解析と連携して進めることが必要である。本共同研究のメンバーはそれぞれが特徴のあるセラミックス合成技術や、成膜技術、および評価技術を有しており、メンバー間の情報交換や研究協力により、生体応用を目指した材料合成プロセス開発やプロセッシングとすぐれた機能発現との関係の解明などの課題解決につながる成果を得られると期待される。

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、開催される予定である（開催日：令和５年３月１９日（日））。各参加者から、研究概要の紹介ならびに質疑応答を行い、約4時間の会議を行う予定である。コロナ禍の影響によりリモート会議により実施する予定であるが、幅広い分野にわたる参加者からの有意義な議論ならびに親密な交流となるよう計画している。成果報告会では、参加者のこれまでの研究内容の一例を紹介する。

※本研究会は令和５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ナノ材料の創生に関する研究（代表者：塩田忠）」）と共同で開催される。

生体応用を目指した高機能セラミックスナノ材料の創生に関する研究

Research for nano-structured ceramics materials with excellent properties for novel biological application

岡山大学，塩田忠（代表）
名古屋工業大学，安達信泰， 東京工業大学，松下伸広， 松田晃史， 久保田雄太，
Jeffrey S. Cross， 熊本大学，木口賢紀， 群馬大学，後藤民浩， 東京農工大学，倉科佑太，
北見工業大学，大野智也， 平井慈人， 新潟大学，増田淳， 山梨大学，入江寛，
産業技術総合研究所，荻野拓， 沼津高等専門学校，新井貴司， 名古屋大学，山田智明，
東北大学，朝倉裕介， 静岡大学，脇谷尚樹， 坂元尚紀， 川口昂彦

１．研究目的

近年の電子デバイスの高機能化、小型化に伴い、セラミックスや半導体などの材料のナノ構造（格子歪、界面構造、表面構造、応力等）に着目し、このナノ構造に起因した新機能を発現させる研究が盛んに行われている。生体応用のためのセラミックス微粒子にも、ハイパーサーミア特性を有するアパタイト／フェライトハイブリッド材料等が注目されている。これらのナノ構造が材料の物性にどのように影響を与えているのかを理解するためには、適切な構造解析手法と、経験に裏打ちされた試料処理技術が必要不可欠である。これまで静岡大学電子工学研究所の全国共同利用により、セラミックスの構造解析と物性評価を目的とし、国内外の著名な研究者の集う研究会を開催してきた。本研究ではこの研究会を継続し、国内外における様々な分野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。高機能セラミックスの生体応用に向け、最新の研究動向についての情報共有ならびに新たな研究テーマの企画立案へとつなげることを目的とする。本研究は、金属材料等へのセラミックスの表面コーティングをはじめとする様々な薄膜材料の作製・評価ならびに各種セラミックス材料の物性評価を専門とする研究者、技術者が一堂に会し、相互交流を行うことにより生体材料の研究ニーズに合わせた形で新たな技術開発につながることが期待される。本共同研究のメンバーはそれぞれが特徴のあるセラミックス合成技術や、成膜技術、および評価技術を有している。またメンバーが作製したセラミックスや薄膜を結晶構造解析技術で解析し，情報交換することで、最新の材料研究ニーズに基づいた材料作製技術・解析技術の開発にもつながると期待できる。セラミックス材料の生体応用のためには材料そのものに対する深い理解も重要となることから、本ワークショップでは解析技術のみならず、幅広いセラミックス分野の研究者による講演を行い、材料物性解析技術とナノ構造解析技術の融合による新しい生体応用の可能性を検討する。

２．研究成果

生体応用のための卓越した高機能セラミックスナノ材料の創生を目指し、広くセラミックスに関わる多くの研究者が参加し、開催される予定である（開催日：令和５年３月１９日（日））。各参加者から、研究概要の紹介ならびに質疑応答を行い、約4時間の会議を行う予定である。コロナ禍の影響によりリモート会議により実施する予定であるが、幅広い分野にわたる参加者からの有意義な議論ならびに親密な交流となるよう計画している。成果報告会では、参加者のこれまでの研究内容の一例を紹介する。
※本研究会は令和５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（代表者：久保田雄太）」）と共同で開催される。

Eu添加Ca_2BO_3Clの熱蛍光及び輝尽蛍光特性

Thermally and optically stimulated luminescence properties of Eu-doped Ca_2BO_3Cl

秋田大学，和宇慶朝陽，河野直樹
奈良先端科学技術大学院大学，加藤匠，福嶋宏之，竹渕優馬，柳田健之
金沢工業大学，岡田豪

１．研究目的

ドシメータに使用される蛍光体材料は、照射された放射線のエネルギーの一部を吸収・蓄積した後、熱や光などの外部刺激を加えることで発光をする材料であり、個人被ばく線量計などの様々な用途で使用されている。これまで、生体等価性の観点からホウ酸化合物に注目した研究が活発に行われており、$Li_2B_4O_7$:Cuや$Li_3B_7O_{12}$: Cu等の材料が開発された[1]。近年、我々はホウ酸化合物の一種であるCa_2BO_3Clに着目した材料開発を行っており、これまでにDy添加Ca_2BO_3Clが110 °C及び250 °Cに熱蛍光グローピークを示し、さらに250 °Cのグローピーク強度が 0.1–100 mGyの範囲で高い線形応答性を示すことがわかった[2]。本研究ではCa_2BO_3Clに新たにEuを添加した試料を作製し、その熱蛍光特性及び輝尽蛍光特性を調べることを目的とする。

２．研究成果

２．１　熱蛍光特性

図1に、Eu添加Ca_2BO_3Clの熱蛍光グロー曲線を示す。グロー曲線測定前に、3 GyのX線を照射し、1 °C/sの昇温速度で測定した。作製したCa_2BO_3Clにおいて、250 °C付近においてグローピークが観測された。作製した試料の中で、1.0%Eu_2O_3添加試料が最も高い熱蛍光強度を示した。

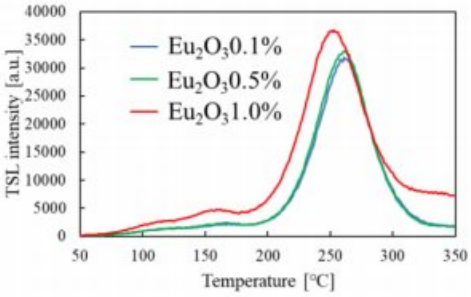


図1 熱蛍光グロー曲線。

図2に、Eu添加Ca_2BO_3Clの線量応答曲線を示す。作製したEu添加Ca_2BO_3Cl において、1 mGyから10000 mGyの範囲で高い線形応答性が示された。入射放射線線量を正確に測定する観点から、広範な線量領域における線形応答性は重要である。

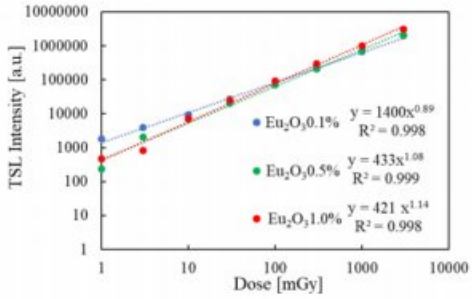


図2 熱蛍光線量応答曲線。

２．２　輝尽蛍光特性

図3に、Eu添加Ca_2BO_3Clの輝尽蛍光減衰曲線を示す。10 GyのX線を試料に入射した後、刺激波長700 nm、蛍光波長620 nmに設定して輝尽蛍光減衰曲線を測定した。指数関数の減衰曲線が観測された結果から、Eu添加Ca_2BO_3Clが輝尽蛍光を示すことを確認した。さらに、作製した試料の最低検出線量は0.1 mGyであることがわかった。

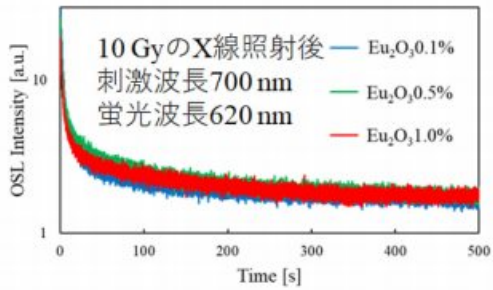


図3 輝尽蛍光減衰曲線。

３．参考文献

1) M. Takenaga et. al., Health Physics 44(4) 387-393(1983).
2) N. Kawano et. al., Opt. Mater. 112 110784(2021).

Eu添加リチウムケイ酸カルシウムのRPL特性と重元素化に向けた試み

RPL properties of Eu-doped Li_2CaSiO_4 and challenge for replacing cation by heavy elements

金沢工大，竹林文夫，岡田豪，南戸秀仁
静岡大，越水正典

１．研究目的

蛍光現象の一種であるラジオフォトルミネッセンス(RPL)とは、放射線の電離作用によって物質中に新たな発光中心が形成される現象と定義される。RPLによって形成される発光中心の数は照射線量に比例するとともに、発光中心の数と発光強度は比例する。そのため、RPLによる発光強度を測定することで照射線量を計測することが可能である。RPL材料である銀添加リン酸塩ガラスは実効原子番号が生体と近いことから、個人被ばく線量計に応用されている。一方で、RPL材料は報告例が少なく、現在では主に軽元素を用いたRPL材料の開発が行われている。そのため、重元素を用いたRPL材料についての知見は乏しい。そこで、我々は重元素を用いたRPL材料の開発とその応用展開について取り組んでいる。本研究では重元素RPL材料の開発の第一歩として、軽元素で構成されたLi_2CaSiO_4:EuのRPL特性について評価するとともに、その重元素化についても検討を行った。

２．研究成果

２．１　固相反応法によるLi_2CaSiO_4:Euの合成

本研究では、固相反応法によりLi_2CaSiO_4:Euを合成した。出発原料としてLi_2CO_3、$CaCO_3$、SiO_2およびEu_2O_3粉末を用い、化学量論比で20分間混合した。これを大気中において700°Cで4時間焼成した後、粉砕および混合を行い再度同条件で焼成を行うことで試料を得た。得られた試料のX線照射およびフォトルミネッセンス(PL)スペクトル測定はTSL/OSL/RPL自動統合計測装置(TORAIMS)[1)]を使用し、本材料におけるRPL特性を評価した。

２．２　Li_2CaSiO_4:EuのRPL特性

Eu添加濃度が0.2 mol%の粉末試料におけるX線照射前後のPLスペクトルを図1に示す。X線照射前のPLスペクトルでは570、590、615および700 nm付近にEu^{3+}の4f-4f遷移に帰属[2)]されるシャープなピークが確認された。一方で、X線照射後のPLスペクトルでは480 nm付近にEu^{2+}の5d-4f遷移に帰属[3)]されるブロードなピークが新たに出現した。このように、X線照射によって新たな発光が出現したことから本材料でRPL特性が認められた。また、X線照射によってEu^{3+}の発光強度は減少し、Eu^{2+}の発光強度は増加した。そのため、本材料のRPLではX線照射によって生成された電子がEu^{3+}に捕獲されてEu^{2}に価数変化を起こしたと考えられる。挿入図はUV光(365 nm)下におけるX線照射前後のペレット試料の発光の様子を示している。写真からもX線照射前ではEu^{3+}の赤色発光を示す一方で、X線照射後ではEu^{2+}の青色発光を示すことが確認された。

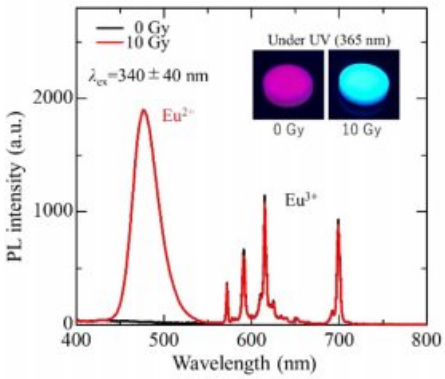


図1　X線照射前後におけるLi_2CaSiO_4:0.2%EuのPLスペクトル

３．参考文献

1) Go Okada *et al.*, *Sensors and Materials*, **33**(6), 2117–2128 (2021).
2) Mubiao Xie *et al.*, *ECS Journal of Solid State Science and Technology*, **2**(1), R29-R32 (2013).
3) Jie Liu *et al.*, *Materials Letters*, **60**(23), 2830-2833 (2006).

a-Se超格子の量子効果によるシリコンフォトダイオードの感度向上

Sensitivity Improvement of Silicon Photodiode with Quantum Effects of a-Se superlattice

Department of Physics, International Christian University (ICU), N. Kadowaki[1], A.R. Ajeawah[1], J.D. John[1], K. Okano[1]
Research Institute of Electronics, Shizuoka University, T. Masuzawa[2]
Nanomaterials Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, T. Yamada[3]
Department of Material Science and Engineering, National University of Singapore (NUS), D.H.C. Chua[4]

1. Purpose of this research

In conventional manufacturing of photodetectors, photo-receiving layers and detection layers are combined in one structure due to the advancement of Silicon process. In previous report, we proposed "add-on" structure of conventional photodetector and amorphous Selenium(a-Se) superlattice [1]. In this research, we added a-Se superlattice on commercially available Silicon photodiode (Si PD) to improve its sensitivity by adding quantum effects of a-Se superlattice. This "add-on" structure of a-Se superlattice is applicable to not only visible but also infrared, ultraviolet, and X ray photodetectors [1].

2. Research Results

2. 1 Materials and Methodology

A commercially available photodiode's backside plastic case is filed, and exposed electrodes are removed. Once exposed, Si surfaces are then cleaned in an ultrasonic cleaning bath with methanol and pure water. Se layers and As_nSe_{1-n} layers are deposited on the Si PD using a rotational evaporation machine at 80rpm. Dark current and photocurrent are measured applying reverse bias from 5V to 0.1V.

Figure 1 Device structure

2. 2 Results and Discussion

Figure 2 shows the current-voltage (IV) measurement result of the dark current. Dark current is suppressed one order. However, photocurrent multiplication is not observed. Signal to noise ratio of Si PD improves about two times. To achieve photocurrent multiplication, at least high electric field 170V/μm should be applied on a-Se superlattice [2]. Thus, it is necessary to design a new device structure that can apply high electric field on a-Se superlattice.

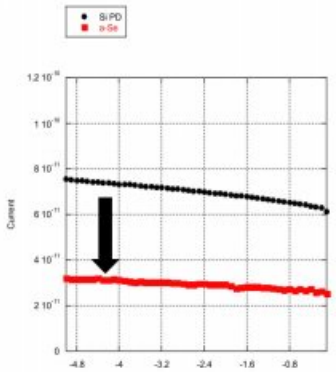


Figure 2 IV result of dark current

2. 3 Conclusion

In this research, "add-on" structure of Si PD and a-Se superlattice is introduced to achieve suppression of dark current and multiplication of photocurrent due to quantum effects. Suppression of dark current is observed, but multiplication of photocurrent is not observed. To achieve both photocurrent multiplication and suppression of dark current, we need to change a device structure that can apply high electric field on a-Se superlattice.

3. Reference list

1) J. D. John et al., Adv. Funct. Mater. 1904758 (2019)
2) T. Masuzawa et al., Appl. Phys. Lett.102, 073506 (2013).

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

Terahertz spectroscopy and imaging of hydroxyapatite-natural polymer composite

上智大学 理工学部 黒江晴彦・板谷清司
日立ハイテクサイエンス 大柿真毅
静岡大学 電子工学研究所 佐々木哲朗

1. 研究目的

骨切開手術では大量の出血を伴うが，有効な止血材料として蜜蝋のような動物性由来の材料が使われる。このような動物性由来材料は感染症のリスクがあることから，それらに代わって植物系天然高分子材料の利用が検討されている。代表的な植物系止血材料には，創傷止血材料として知られているアルギン酸塩 (AG) があるが，この化合物は例えばカルシウムイオン (Ca^{2+}) と化学的に強固な吸着能をもつ“エッグボックス構造”を形成するため，止血後の生体内での吸収性に乏しいことに課題がある。一方，アガロース (AGR) はAGと同様にCa^{2+}の存在下でエッグボックス構造をとるが，AGほどCa^{2+}と強い結合を形成しない。両者を併用することで止血性と生体吸収性を兼ね備えた骨止血材料の構築が期待できる。本研究ではAGとAGRの他，骨再生が期待できるリン酸化オリゴ糖カルシウム (POs-Ca) や，それを加水分解した糖含有水酸アパタイト (s-$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$: s-HAp) と複合化して新規骨止血材料の作製をめざした。相同定にはX線回折法 (XRD) の他，テラヘルツ (THz) 分光法を活用した。

2. 研究成果

2.1 THzスペクトルの収集

本研究で使用した一連の化合物 (AG, AGR, POs-Ca および s-HAp) の各種THzスペクトルを収集した。今後，これらのデータを基に相の同定の他，分子間相互作用についても検討していく予定である。

2.2 複合多孔体の作製と評価

AGおよびAGRを用いて調製したゲルを10 mass% POs-Ca水溶液に浸漬後，凍結乾燥させて複合多孔体を作製した。AGおよびAGRの質量濃度 (3 - 12 mass%) とAG/AGR比 (20/80，40/60，60/40，80/20および100/0) を基に複合多孔体の圧縮強度を調べた。AGとAGRの質量濃度を6 mass%に固定し，AG/AGR＝40/60の条件で作製すると，複合多孔体の平均圧縮強度は0.70 MPaを示し，更に走査電子顕微鏡 (SEM) 観察によって多くの気孔が存在することが確認された (**図1**)。XRDとTGの測定結果を基にHAp量を調べたところ，複合多孔体に含まれるHAp量は8.7 mass%と見積もられた。

2.3 複合膜の作製と評価

AG-AGRゲルにPOs-Caまたはs-HApを添加・乾燥させて複合膜を作製した (AGとAGRの質量濃度：2 mass%)。また，柔軟性と親水性を兼ね備えた膜を作製するため，エチレンオキサイド (EP) とプロピレンオキサイド (PO) の共重合体 (EPO) を1 mass%添加した。s-HApを添加したAG-AGR膜の場合，XRDとTGの結果から，HApの含有量は6.9 mass%と見積もられた。一方，水に対する接触角は4.9°と低い値を示し，作製した膜が優れた親水性を有することが分かった。

以上，本研究で作製した複合多孔体や複合膜は骨再生能を有する止血材料として期待できることが分った。

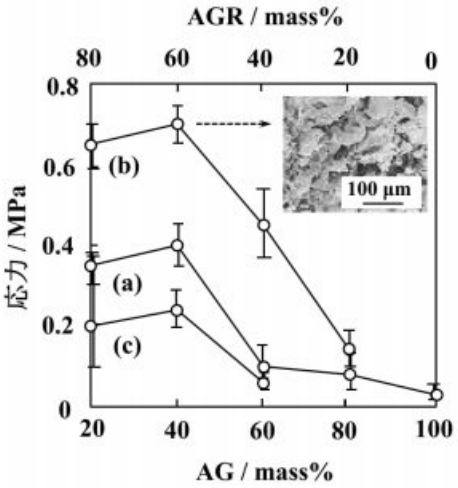


図 1 複合多孔体の AG/AGR 添加量と応力(圧縮強度)との関係と SEM 写真
AG と AGR の質量濃度：
(a) 3 mass%　(b) 6 mass%　(c) 12 mass%

Resolving the Crystal Structure of a F/OH-containing Compound using Terahertz Spectroscopy

中国科学院新疆物化技術研究所, Feng Zhang, Miriding Mutailipu
静岡大学, Tetsuo Sasaki
神戸大学, Keisuke Tominaga
国立台湾大学, Michitoshi Hayashi

１．研究目的

Fluoride molecules have attracted increasing attention in the diverse field due to their fundamentally distinct physical, chemical, and biological properties. Rational design using fluorinated amino acids has been successful in mapping ligand-receptor interactions, unveiling protein folding and dynamics, and creating extra-biological structures. On the other hand, oxyfluoride compounds are essential to solid-state chemistry. They show promising application potential in various fields ranging from nonlinear optical crystals and luminescent materials to high-energy cathodes.

Determining the precise crystal structures becomes a vital challenge when F and OH coexist in a compound. Neither X-rays nor neutrons can directly distinguish O^{2-}, in particular, OH^-, from F^-. Although several complementary approaches, such as solid-state NMR, infrared, and Raman spectroscopies, have been proposed, neither provides unambiguous criteria against which the obscurity about the O^{2-}/F^- and OH^-/F^- ligands can be eliminated. Using hydroxyfluoride, a new generation short-wavelength material, as an example, we demonstrated that THz spectroscopy is a powerful tool for distinguishing OH^-/F^- ligands.[1,2]

２．研究成果

２．１　Establish a new approach to resolving the crystal structures of OH^-/F^- containing compounds.

The structure of the anion unit $B_3O_3(F, OH)_4$ in a guanidinium fluorooxoborate compound is still under debate regarding the exact OH^-/F^- ligand sites. Four ligand sites of the anion unit are particularly ambiguous concerning the OH^-/F^- substitution. Each site is occupied by either OH^- or F^-, resulting in 16 possible configurations of the anion unit. Against the experimental criterion of high-resolution THz spectroscopy, we proved that only one configuration exists (Figure 1), implying that the anion structure is well-ordered.

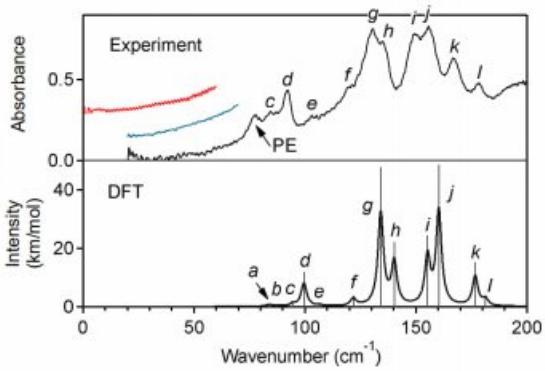


Figure 1 Comparison between the experimental THz spectra and THz spectrum calculated with the unit cell containing the 2F-1 anion unit.

２．２　Give new insight into the decent optical properties of the guanidinium fluorooxoborate compound.

Against the THz evidence, we justified that the cation units of guanidinium are rigid building blocks, while the anion units are less rigid. The rigidity induces the guanidinium cations to form optimal alignment and contribute cohesively to the macroscopic optical anisotropy and nonlinearity. On the contrary, less rigidity leads fluorooxoborate anions easily distorted by the crystal field, thereby, enhancing the local anisotropy and nonlinearity. This observation casts light on the structure-functional relationship of fluorooxoborate as a superior gene for building a nonlinear optical lattice.

３．参考文献

1. F. Zhang, I. Karimata, H.-W. Wang, T. Tachikawa, K. Tominaga, M. Hayashi, and T. Sasaki, Terahertz Spectroscopic Measurements and Solid-State Density Functional Calculations on $CH_3NH_3PbBr_3$ Perovskites: Short-Range Order of Methylammonium. *The Journal of Physical Chemistry C* 126, 339-348 (2022).
2. F. Zhang, H.-W. Wang, K. Tominaga, M. Hayashi, T. Sasaki, Terahertz Fingerprints of Short-Range Correlations of Disordered Atoms in Diflunisal. *The Journal of Physical Chemistry A* 123, 4555-4564 (2019).

符号化開口化撮像素子チップを用いたレンズレスイメージング

Lensless imaging using a coded-apertured image-sensor chip

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

内視鏡や配管検査などでは，狭小空間内で死角の少ない画像計測が求められる．しかしながら，広角撮像のためには，大型レンズ系やアレイ光学系が必要となり，撮像系が大型化する．我々は小型光学系と広角撮像を両立する撮像系設計として，符号化開口化撮像素子チップを複数台対向配置した光学設計と，圧縮センシング型画像再構成技術の組み合わせによる，光学素子レスコンピュテーショナルイメージングシステムを提案している．これまで撮像素子の符号化開口化を画像処理で模擬した原理実証実験を完了している[1,2]．提案する撮像系の有効性を示すために，次に符号化開口化撮像素子チップの物理実装に基づくレンズレスイメージングの実験実証が必要である．

２．研究成果

今年度は，符号化開口化撮像素子のためのCMOSイメージセンサチップを設計及び試作し，その後シリコン深掘り（DRIE: Deep Reactive Ion Etching）装置を用いて当該チップを符号化開口化した．設計段階において技術的な失敗があり，当該チップによる画像信号の読み出しは実現できなかったため，当該チップを符号化開口としてのみ用いた際のレンズレスイメージングについて実現性や撮像性能を実験的に検証した．

通常のクロム蒸着やリソグラフィにより物理実装される符号化開口[2]と異なり，イメージセンサチップの開口化により物理実装される符号化開口は開口の厚みが大きくなる．実機実験により，この開口の厚みがレンズレスイメージングにおいては画角に影響すること，また，その実効画角が幾何光学的な理論的見積もりと概ね一致することが確認された．また，当該符号化開口を用いた実環境下でのレンズレスイメージングによる物体画像計測及び再構成の実現を実験的に確認した[3,4]．この結果により，今後当該チップによる画像信号の読み出しが良好に実装できれば，符号化開口化撮像素子チップを用いた広視野レンズレスイメージングを実環境下で実現できる見込みを得た．

３．参考文献

1) Tomoya Nakamura, Keiichiro Kagawa, Shiho Torashima, and Masahiro Yamaguchi, “Lensless imaging by coded image sensors,” Proceeding of 4th International Workshop on Image Sensors and Imaging Systems (IWISS2018), No. 16 (Tokyo, poster, 2018.11). not-reviewed.

2) Tomoya Nakamura, Keiichiro Kagawa, Shiho Torashima, and Masahiro Yamaguchi, "Super Field-of-View Lensless Camera by Coded Image Sensors," Sensors **19**, 1329 (2019).

3) 細川風輝，香川景一郎，笹川清隆，太田淳，中村友哉，"超広視野小型レンズレスカメラのための連結可能なイメージセンサの設計，" 第22回情報フォトニクス研究グループ研究会予稿集，(北見市，ポスター，2022.9.27)．査読なし

4) Fuki Hosokawa, Keiichiro Kagawa, Kiyotaka Sasagawa, Jun Ohta, and Tomoya Nakamura, “Design of a linkable self-encoding CMOS image sensor for a compact lensless camera with an ultra-wide field of view,” Proceeding of 5th International Workshop on Image Sensors and Imaging Systems (IWISS2022), No. 7, (Hamamatsu, poster, 2022.12.12). not-reviewed.

メカノケミカル法によるストロンチウム炭酸アパタイトの合成とテラヘルツ分光法によるキャラクタリゼーション

Synthesis of strontium carbonate apatite by mechanochemical method and characterization by terahertz spectroscopy

鹿児島大学　医歯学総合研究科歯学系　大塚裕太，河野博史，菊地 聖史
静岡大学　電子工学研究所　佐々木哲朗

１．研究目的

骨粗しょう症患者へのストロンチウム含有製剤の投与による骨代謝の改善の治療法が研究されている[1]。ストロンチウムイオンを含むアパタイトが破骨細胞への分化を抑制することが報告されている[2]。本研究では、新しい骨補填材料とDDSの開発として、メカノケミカル合成法を用いてストロンチウム炭酸アパタイトを合成し、ストロンチウムイオン濃度の影響をテラヘルツ分光法にて評価することを目的とした。

２．研究成果

２．１ストロンチウム炭酸アパタイトの合成とテラヘルツ分光法によるキャラクタリゼーション

水酸化ストロンチウム八水和物、水酸化カルシウム、モネタイトから種々のストロンチウムイオン濃度の混合物を調製し純水を用いて粉液比0.5 g/mLで混合した。容量80 mLのアルミナジャーとアルミナボールφ=10 mm (10個)を用いて1時間粉砕し合成した。合成されたサンプルを40℃で24時間以上静置した。合成されたサンプルを各種分光法および熱分析計によって評価した。

XRDパターンの解析からCa/P=1.50とCa/P=1.34のサンプルは、低結晶性の六方晶を構成することが示唆された。また、アパタイト結晶内にストロンチウムイオンが固溶していることが示唆された。XRDパターンから格子定数を推定したところ、ストロンチウムイオン濃度に依存する線形的な変化は見られなかった。また、サンプルの熱分析の結果とFT-IRスペクトルから炭酸イオンを含むアパタイトであることが分かった。

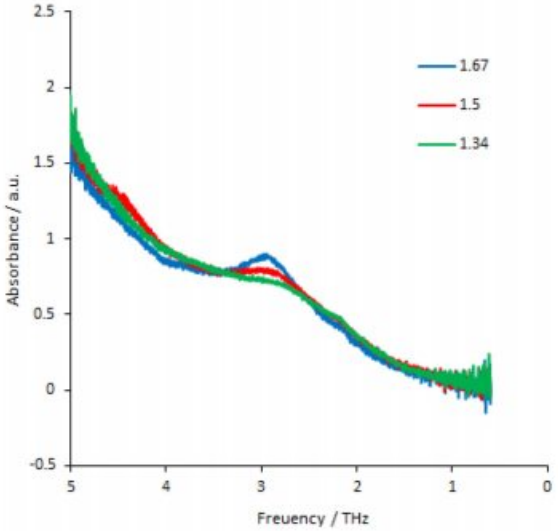


Fig.1 ストロンチウム炭酸アパタイトおよび炭酸アパタイトのテラヘルツスペクトル。凡例はCa/P比を示す。

Fig.1に調製されたストロンチウム炭酸アパタイトおよび炭酸アパタイトのテラヘルツスペクトルを示す。炭酸アパタイトは2.918 THz前後にピークを持つことが明らかとなった。また、アパタイト内のストロンチウムイオン濃度の増加に伴ってベースラインの変動および、2.918 THz前後でのピークが減少することが明らかとなった。この結果から、アパタイト系のサンプルにおいてテラヘルツ分光法によるキャラクタリゼーションが可能であることが明らかとなった。

３．参考文献

1) M. Pilmane, K. Salma-Ancane, D. Loca, J. Locs, L. Berzina-Cimdina, Mater. Sci. Eng. C. 78 1222–1230 (2017).
2) C. Wong, Q. Chen, W. Lu, J. Leong, W. Chan, K. Cheung, K. Luk, J. Biomed. Mater. Res. Part Off. J. Soc. Biomater. Jpn. Soc. Biomater. Aust. Soc. Biomater. Korean Soc. Biomater. 70 428–435 (2004).

光を用いた生体組織・細胞の硬さ計測

Measurement of stiffness of living tissues and cells using light

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

幹細胞は足場や細胞間基質など周囲の硬さに応じて分化する細胞種やその効率が決定される。また拡張型心筋症など組織の硬さに由来する病気が存在する。このように細胞レベルから組織レベルにおいて、生体細胞・組織の硬さが重要な因子となる。この硬さを非侵襲に測定することができれば、病理解明だけでなく、硬さに由来する病気の早期診断が可能となる。本研究ではブリルアン散乱分光法を用いて生体組織・細胞の硬さを非侵襲に測定することができる光学顕微鏡を開発するとともに、硬さに由来する様々な病気の早期診断を目指し、開発した顕微鏡を生体試料に適用することを目的とする。

２．研究成果

本年度は、網膜剥離や飛蚊症など眼の硝子体の硬さに起因する眼疾患の早期診断を目指し、硝子体の粘弾性を測定した。硝子体は主にコラーゲン、ヒアルロン酸、水で構成される。コラーゲン繊維の３次元網状構造によって硝子体の形状が維持される。ヒアルロン酸は水分を保持する役割を担う。加齢によってヒアルロン酸が分解されると、コラーゲンの凝集によって硝子体が収縮し、網膜剥離を発症する。また、部分的にヒアルロン酸が分解することで硝子体に液化が生じるため、飛蚊症を発症する。試料として、豚の眼球から取り出した硝子体を用いた。この硝子体にヒアルロン酸を加水分解する酵素であるヒアルロニダーゼを注入し、人工的に加齢した硝子体のモデルとした。対照実験用に、ヒアルロニダーゼの代わりにリン酸緩衝液(PBS)を注入した硝子体も用いた。両硝子体を37℃の環境化におき、その粘弾性の時間変化を測定した。図１に測定光学系を示す。励起光として波長532 nmの単一周波数レーザーを用いた。分光素子として、特殊設計されたエタロンであるVirtually-Imaged Phased Array (VIPA)を用いた。VIPAで回折された光をEMCCDカメラで検出することで、ブリルアン散乱スペクトルを測定した。測定の結果、PBSを注入した硝子体と比べ、ヒアルロニダーゼを注入して12時間後の硝子体のブリルアンピークは高振動数側に0.30 GHzシフトし、半値幅は0.14 GHz減少することが分かった。つまり弾性率は増加し、粘性は減少することが分かった。ヒアルロン酸の分解によるコラーゲン繊維の凝集によって弾性率が増加したと考えられる。またヒアルロン酸の分解によって水分を失うことで、粘性が減少したと考えられる。

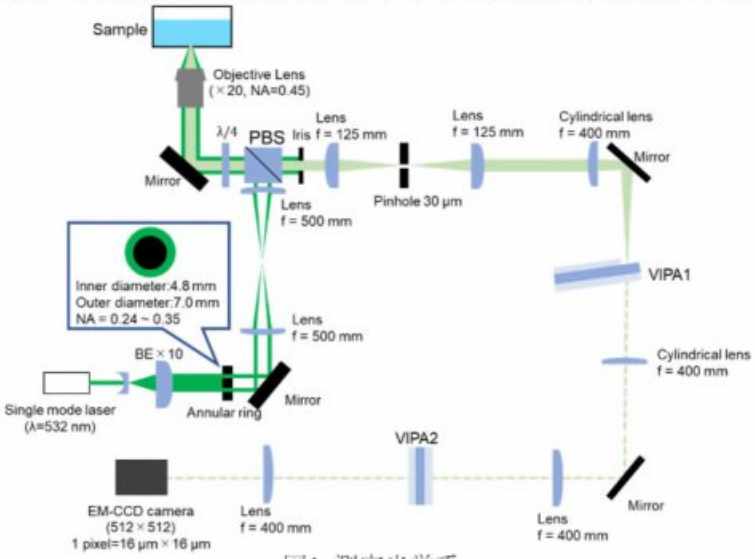


図1 測定光学系

３．参考文献

1) Giuliano Scarcelli and Seok Hyun Yun, Nature Photonics **2**, 39-43 (2008).

円偏光散乱法による新規がん評価技術の開発
—早期がん深達度計測とスキルス胃がん検出—

Developments of novel cancer estimation technique using circularly polarized light scattering
–Invasion depth measurements of early gastric cancer and detection of scirrhous cancer–

北里大学理学部　西沢望、自治医科大学　口丸高弘、
東京医科歯科大　田中真二、島田周、静岡大学 電子工学研究所，原 和彦

１．研究目的

円偏光散乱法によるがん検出・評価手法の確立を目指して、我々はこれまで生体試料を用いた実験的実証[1]および偏光散乱シミュレーションによる原理解明[2]を進めてきた。さらに、シミュレーションによる検証により早期胃がんの深達度計測[3]やスキルス胃がんのような瀰漫性がんの検出[4]が可能であることなどが示された。本研究では、それらを実験的に実証すべく深達度計測に関しては自治医大の口丸高弘博士に人工的に２層化したがん／健常組織を作製、提供いただき、またスキルス胃がんに関しては東京医科歯科大の田中教授、島田博士にスキルス胃がんのマウス検体を提供いただき、それぞれ円偏光の照射による散乱光の解析を行った。

２．研究成果

２．１　早期胃がんの深達度計測

マウスの筋組織およびヒト膵臓がん細胞株SUIT-2を移植して作成した皮下腫瘍を層状に重ねて作成した人工的な2層構造の生体試料に対して円偏光を照射し散乱光の円偏光度（DOCP値）を測定した。Fig.1にがん層厚 $t = 0.5$ mmと1.0 mmの生体試料の上面と側面からの写真と測定したDOCP値のカラーマップ、Fig.2に[3]で示した計算結果とともに測定結果（緑プロット）を示す。直接反射光の影響のため測定値の絶対値は合致しないが、がん層の厚さt に対する変化は計算と同傾向となった。

２．２　スキルス胃がんの検出

マウスのスキルス胃がん検体に対しても同様に円偏光散乱実験を実施した。シミュレーションにおいては正常組織内に分散しているがん細胞の比率に応じた散乱円偏光度の変化が得られている。実験ではスキルス胃がんと思われる箇所において計算と同傾向の偏光度変化が得られた。現在、組織状態を確認し実験結果との比較・検証を進めている段階である。

３．参考文献

[1] N. Nishizawa *et al*., J. Biophotonics, **14**, 202000380 (2020). [2] N. Nishizawa *et al.*, JJAP **59**, SEEG03 (2020). [3] N. Nishizawa *et al*., J. Biophotonics, **15**(10), 202200062 (2021). [4] N. Nishizawa *et al.*, 69th JSAP Spring Meeting, 25p-P08-3 (2022).

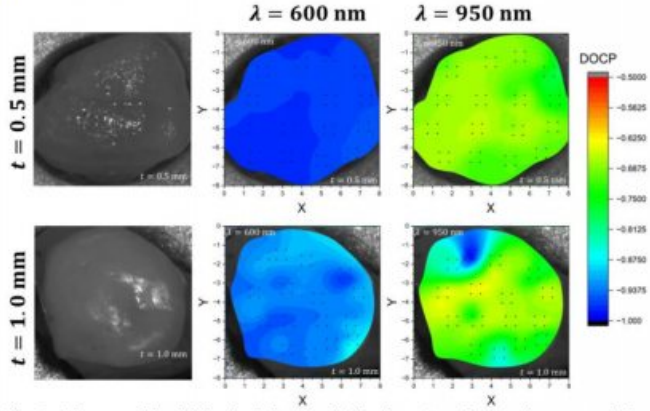


Fig. 1: Photos of the biological tissues (left column) and the colormaps of the distribution of the obtained DOCP values at $\varphi = 30°$ for $\lambda = 600$ nm (center) and $\lambda = 950$ nm (right). The photos and maps in the upper and lower row are for $t = 0.5$ and 1.0 nm, respectively.

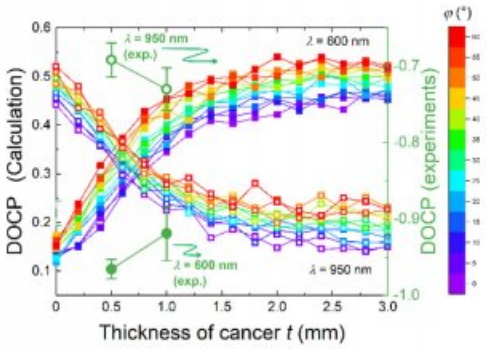


Fig. 2: The comparison with the calculation and experiments. Square plots denoted the calculated DOCP values as a function of thickness of cancer t for $\lambda = 600$ nm (closed squares) and $\lambda = 950$ nm (closed squares) on the left axis. Green circular plots at $t = 0.5$ and 1.0 show the experimental results on the right axis.

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THz放射特性と結晶性の評価

THz emission characteristics and crystallinity of organic nonlinear optical crystals for pharmaceutical and bioanalytical applications.

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

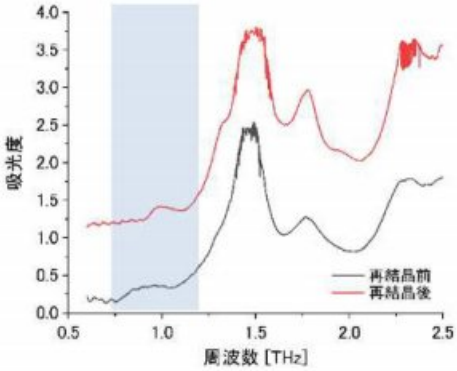
１．研究目的

テラヘルツ(THz)波分光計測は、医薬品分析、生体分析への適用が期待されている。しかしながら、それら分析の実現には、広帯域・高出力なテラヘルツ(THz)波光源が必要となる。有機非線形光学(Organic Non-Linear Optics :ONLO)結晶は、無機結晶と比較して高い非線形光学応答性能を有しているため、広帯域・高出力なTHz波放射可能な材料として期待されている。我々は、ONLO結晶からのTHz波発生特性の向上を目指し、高分解能かつ冷却可能なTHz波分光装置[1)]を用いてONLO結晶を測定し、THz波放射と結晶性の関係を評価している。

以前の研究において、我々は賦形剤である粉末ポリエチレンを用いないONLO結晶粉末100%のペレット作製に成功し、これを用いることでより明瞭なTHz波吸収特性を評価できることが分かっている。そこで、本年度の研究では、結晶性の違いによるONLO結晶の吸収特性の変化を評価するため、再結晶前後のONLO結晶100 %ペレットを作製し、それぞれのペレットのTHz分光特性を評価した。

２．研究成果

今回、ONLO結晶として、4-N,N-dimethylamino-4'-N'-methyl-stilbazolium 2,4,6-trimethylbenzene-sulfonate (DSTMS)結晶[2)]を新たに合成した。合成後に真空加熱乾燥することで、DSTMS結晶粉末を得た。再結晶は、メタノールに溶解させ溶媒蒸発法にて行った。再結晶前後の試料それぞれを乳鉢で粉砕し、ペレット成型機を用いてペレット化した。この時、ペレット厚が200 μm以下になるように試料量を調整した。



再結晶前後のTHz吸収スペクトル(70 K)を図に示す。図中の青の領域において、再結晶前後で吸収スペクトルに違いが観測された。この領域は、各結晶でTHz波放射スペクトルに異なりを示す領域であり、今回の結果は、THz波放射スペクトルの異なりが、結晶性に由来することを示唆している。実際に測定したTHz放射スペクトルと合わせ、詳細はポスターにて報告する。

３．参考文献

1) T. Sasaki, T. Sakamoto, M. Otsuka, Anal. Chem. 90 1677-1682(2018).

2) Z. Yang, L. Mutter, M. Stillhart, B. Ruiz, S. Aravazhi, M. Jazbinsek, A. Schneider, V. Gramlich, P. Günter, Adv. Funct. Mater. 17, 2018(2007)

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
静岡大学，佐々木哲朗

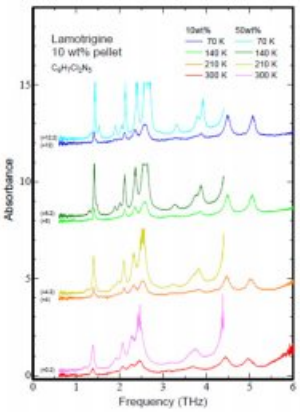
１．研究目的

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。本年度は、コロナ禍の影響で増加が懸念されているうつ病などの精神科領域の治療薬や結核などの感染症治療薬を中心として、これらの原薬の標準的スペクトルの調製を行った。

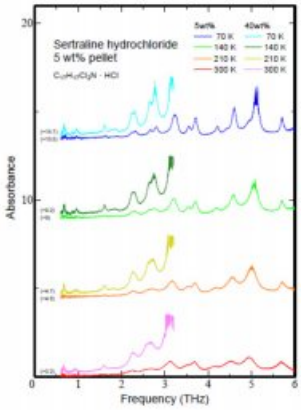
２．研究成果

標準的スペクトルの取得と公表

本研究では、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）などを中心に条件検討を行った。また、サブテラヘルツ領域の医薬品品質評価手法として適用性も併せて評価した。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。



てんかん発作、双極性障害の治療に用いられる
ラモトリギンのTHzスペクトル



うつ病や不安障害の治療に用いられる
セルトラリンのTHzスペクトル

SPアンテナ付シリコン細線フォトダイオードを用いた屈折率測定のFDTD解析

FDTD Analyses of Refractive Index Measurement using Silicon Wire Photodiode with SP Antenna

静岡大学　電子工学研究所　　佐藤弘明，髙根　亮，山本竜爾，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

表面プラズモン共鳴（SPR）センサに代表される光学バイオセンサーは、分子間相互作用を高感度に、かつ蛍光標識無しで計測できる汎用性に優れる。筆者らはセンサ集積が可能な方式として表面プラズモン（SP）アンテナと、絶縁膜上シリコン（SOI）フォトダイオードを組み合わせた新しい光学バイオセンサーを提案し、SPRセンサと比肩しうる性能を得た[1]。光学バイオセンサーは特定領域に存在する多数の分子間相互作用を総合的に評価するため、例えば作用した分子数を計数するなどは原理的に困難である。本研究ではフォトダイオードの小型化等によって計測する分子数を制限し、分子間相互作用を定量化するための検討を行っている。ここではSPアンテナ付Si細線フォトダイオードの基本特性と屈折率応答について、有限差分時間領域（FDTD）法を使って数値解析した結果を示す。

２．研究成果

２．１　デバイス構造と分光感度特性

図１にデバイス構造を示す。回折格子型のSPアンテナ周辺に導入されたバルク検体の屈折率変化に対してフォトダイオードが応答する。図２に分光感度特性を示す。波長688 nmに吸収効率のピークが現れ、このピーク位置はSPアンテナ周辺の屈折率で変調されるため、SPアンテナ付Si細線フォトダイオードの屈折率感度を解析した。

２．２　屈折率感度

屈折率感度は、図３に示すフォトダイオード吸収効率の屈折率変化依存性の傾きによって得られ、フォトダイオードへの入射角を15°とした場合に最大の1.67 RIU^{-1}となった。SOIフォトダイオードの実測値1.22 RIU^{-1}[1]と同程度であり、線幅1 μmのSi細線フォトダイオードにおいても屈折率測定が可能であることが示された。

３．参考文献

1) H. Satoh, et al., Sensors, 23, 568, 1-16 (2023).

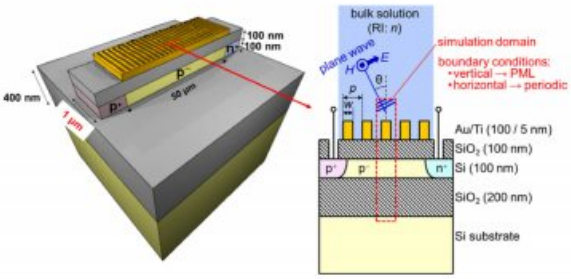


図１．SPアンテナ付Si細線フォトダイオードのデバイス構造とFDTD計算の構造

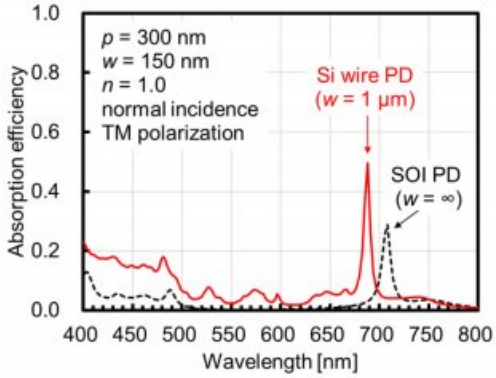


図２．SPアンテナ付Si細線フォトダイオードとSOIフォトダイオードの分光感度特性の比較

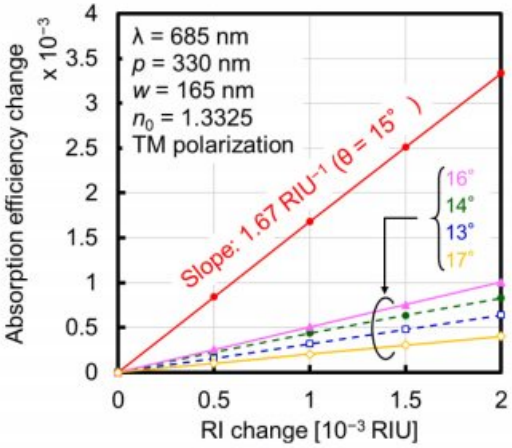


図３．SPアンテナ付Si細線フォトダイオードにおけるSPアンテナ周辺の屈折率変化に対するフォトダイオード吸収効率の変化。n_0は屈折率の初期値。

深紫外線SHG発光デバイスに向けたAlNの極性制御と両極性AlNの結晶成長

Controlling of polarity of AlN and growth of AlN with both Al and N-polarities for Deep-UV SHG optical devices

山口大学，岡田成仁
静岡大工　静大電研，中野貴之

１．研究目的

AlNは+c/－c軸方向にそれぞれAl/N極性を持ち，優れた材料特性により深紫外波長帯疑似位相整合(QPM)構造第二高調波(SHG)発生デバイスの材料として注目されている．しかし，一般的に有機金属気相成長(MOVPE)法ではAlNはN極性からAl極性になりやすく，N極性AlNの安定した成長は困難である．これまでに，Al/N極性のAlN両極性成長は報告されてきたが，Al/N極性の同時成長によるものであった．それにより，周期構造の微細化を阻み，周期約10 μm程度と深紫外線発生には不十分であった．以上の理由によりAl/N極性AlNを用いたQPM構造は，未だに改善の余地がある．これまでに，我々はV/III比を変更することによりAl極性とN極性それぞれのAlNテンプレートの作製に成功してきた．そこで，これらの条件を組み合わせることでAlNの2つの極性が周期的に存在する両極性AlNテンプレートを作製に成功したので報告する．

２．研究成果

まず，MOVPE法により，AlNの極性を制御するための条件を検討した．その結果，Al極性とN極性のAlNテンプレートはそれぞれ高V/III比と低V/III比でサファイア上に成長させることに成功した．AlNの極性はカーボン不純物濃度の影響を強く受け，カーボン濃度の変化により極性の制御できることが分かった．AlNの極性の制御技術を確立できたため，周期的に2つの極性が存在する両極性AlNテンプレートの作製を試みた．Fig.1に両極性AlNテンプレートのモデル図を示す．最初に，MOVPE法により高V/III比で成長することで，サファイア上に1 μmの厚み設計でAl極性AlNを成長した．次に，リソグラフィーによりmask/window=0.8 μm/1.2 μm, 3 μm/1 μmのレジストを塗布し，反応性イオンエッチングにてAl極性AlNを加工してストライプ形状を作製し，サファイアを露出させた．最後に，MOVPE法により低V/III比で成長することで，露出したサファイア上からN極性AlNを成長した．極性判別のため，KOHを用いて70 ℃で6分間ウェットエッチングを行った．Fig.2にmask/window=0.8 μm/1.2 μmのウェットエッチング前後の断面走査型電子顕微鏡(SEM)像を示す．Fig.2(a)より成長後のテンプレートにはボイド等が無くきれいに埋め込み成長されていることが分かる．また，Fig.2(b)よりAl極性AlNのエッチングは見られないが，N極性AlNはエッチングされており，両極性AlNテンプレートが作製できた．

[謝辞]本研究の一部はNEDOエネ環未踏チャレンジ2050，生体医歯工学共同研究拠点の支援にて実施した．

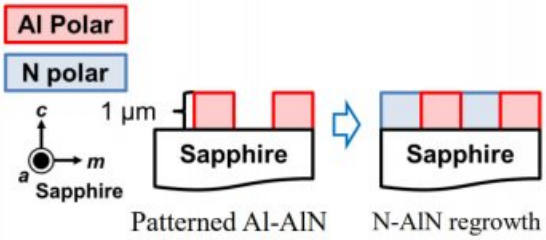


Fig.1: Schematic growth model of AlN with both Al- and N-polarities

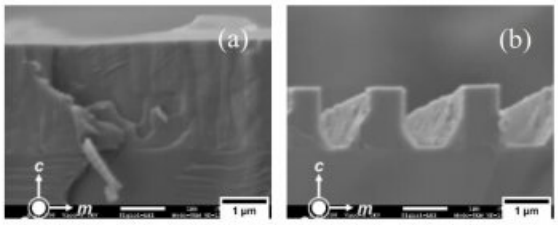


Fig.2: SEM images (a) before and (b) after wet KOH etching for mask/window = 0.8 μm/1.2 μm

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
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] 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ー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[2]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

ライトフィールド顕微鏡システムはマイクロレンズアレイとイメージセンサの配置関係を変えることによって3次元計測における空間分解能と被写界深度を調整することができる．本研究では非結像型で被写界深度特化型の1fシステム[3]と結像型で空間分解能特化型のbaシステム[4]を組み合わせた複合システムの開発を行った．（図1）本システムによる物体深度d_objと空間分解能xy_resolutionの関係を図2に示す．線虫C. elegansの神経細胞の観察に最適化した空間分解能3μmおよび被写界深度50μmを同時に実現した．

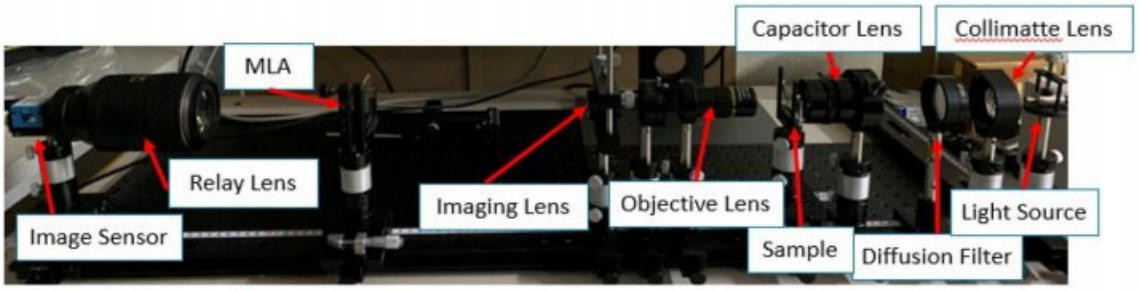


図１．独自開発したライトフィールド顕微鏡，非結像型と結合型の複合システムにより三次元計測における空間分解能および被写界深度の最適化が可能

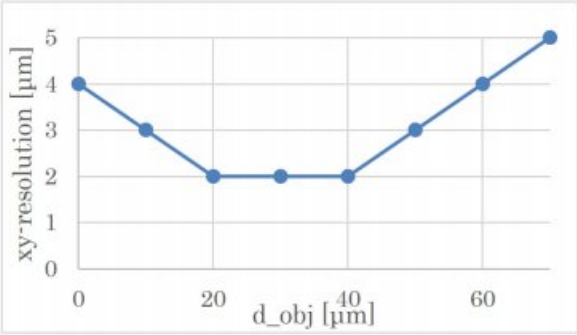


図２．物体深度d_objと空間分解能xy_resolutionの関係

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) 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.

3) M Levoy et al." Light Field Microscopy", ACM Transactions on Graphics 25(3),Proceedings of SIGGRAPH 2006.

4) Andrew Lumsdaine et al." The focused plenoptic camera" 2009 IEEE ICCP.

Dielectric properties characterization of human sweat in the terahertz frequency region

テラヘルツ領域における汗の誘電率測定

Shizuoka University, Japan, K. Hashimoto, H. Satoh, T. Sasaki, H. Inokawa, S. R. Tripathi
Karlsruhe Institute of Technology, Germany, E. Bründermann

1. Objective

Sweat is one of the essential biofluids produced by the human body, and it contains various physiological biomarkers. These biomarkers can indicate human health conditions such as disease and illness. In particular, imbalances in the concentration of electrolytes can indicate the onset of disease. These same imbalances affect the dielectric properties of sweat. Therefore, the objective of this study is to measure the dielectric properties of the human sweat in the terahertz frequency range. This information may help design novel biosensors to understand the human health condition and provide a hydration assessment [1].

2. Experiment and Results

2.1 Terahertz time domain spectrometer

We developed a terahertz time-domain spectroscopy system in attenuated total reflection mode (ATR THz-TDS), which consists of two photoconductive antennas as a terahertz wave emitter and a detector and both of them are excited by a femtosecond fiber laser ($\lambda = 780$ nm, average power of 20 mW, pulse width less than 100 fs, repetition rate of 50 MHz). The THz wave emitted by the photoconductive antenna was guided by parabolic mirrors and incident on the silicon prism. The THz wave undergoes total internal reflection at the boundary between Silicon and air. The sample under measurement is placed on the Silicon prism.

2.2 Sample collection

In this study, we collected human sweat samples from five subjects from their forehead, chest and back after jogging for 30 minutes. The collected sweat sample is then placed on the silicon prism for the measurement, as shown in Fig. 1. During the measurement, a reference time-domain terahertz pulse was measured without placing anything on the prism, whereas the sample data was measured by placing a sweat sample on the prism. Both, reference and sample time-domain, pulses were transformed to the frequency domain using fast Fourier-transformation and corresponding intensity and phase spectra were obtained. Finally, real and imaginary part of the dielectric permittivity of the sample are obtained [2].

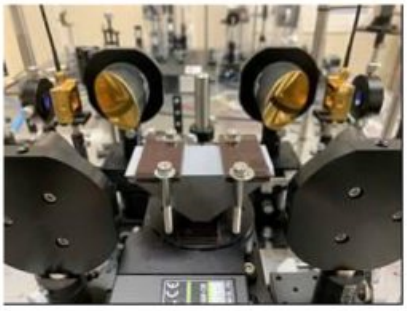


Figure: THz time domain spectrometer

2.3 Result

The real and imaginary part of the dielectric permittivity in the frequency region of 0.2 THz to 2.5 THz of sweat samples from all five subjects for three different measurement regions (forehead, chest and back) are obtained. Both, real and imaginary, parts of the dielectric permittivity of sweat samples obtained from all measurement regions decrease with the increase in frequency. The data was modelled using a combination of a Jonscher process, and a Havriliak -Negami process [3]. The dielectric model is helpful in designing novel biosensors to understand the human health condition and provide a hydration assessment.

3. References

1) K. Hashimoto, P. Ben Ishai, E. Bründermann, and S. R. Tripathi, Biomed. Opt. Express 13, 4572-4582 (2022)
2) A. Nakanishi, Y. Kawada, T. Yasuda, K. Akiyama, H. Takahashi, Rev. Sci. Inst, 83, 033103 (2012)
3) S. Havriliak and S. Negami, J. Pol. Sci. Part C: Pol. Sym. 14(1), 99–117 (1966).

Zinc Phthalocyanine-Dextran Conjugate for Antimicrobial Activity

[1]Stefan Robu, [1]Ia. Gutu, [1]Victor Suman, [1]Ion Lungu, [1]Tamara Potlog, [2]Hidenori Mimura

[1]Laboratory of Organic/Inorganic Materials for Optoelectronics, Moldova State University, Moldova
[2]Research Institute of Electronics, Shizuoka University, Hamamatsu, Japan

tpotlog@gmail.com

1. **Introduction.** Development of new photosensitizers (PSs) is an important area of study which could enhance cancer treatment. Many PSs have been applied clinically or preclinically for Photodynamic Therapy (PDT) [13]. Since the perfect PS does not yet exist, there is still a need to improve the photosensitizing efficiency of PSs or create new PSs with better photosensitizing properties. One solution is to combine Pcs with polymer.

2. **Materials and Methods.** All chemicals were purchased from Sigma Aldrich and used without further purification. The UV-Vis spectra and the steady-state fluorescence of the solutions were measured using Lambda 25 and LS55 (Perkin Elmer Inc.) spectrometers.

2. 1 Synthesis of mono-(o-carboxybenzamidomethyl) ZnPc (CBim-ZnPc) and grafting to dextran. 0.5 g of ZnPc with 4.0 ml of concentrated H_2SO_4 was stirring at the constant t=55 ºC for 15 min. To this solution 0.26 g of paraformaldehyde was added. After the dissolution of the paraformaldehyde was added 0.85 g of phthalimide followed by the temperature rose to 100 ºC and maintained until the end of the reaction, which identified by the appearance of the dark blue powder. After purification, the CBiM-ZnPc grafted to dextran was accomplished according to the synthetic scheme illustrated in Figure 1.

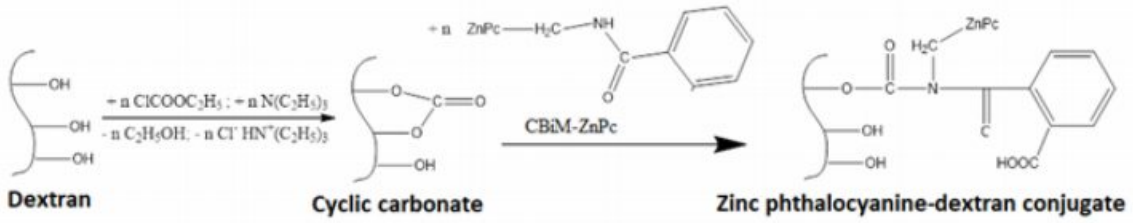


Figure 1. Synthetic scheme of ZnPc-dextran conjugate.

3. Structural and optical properties.

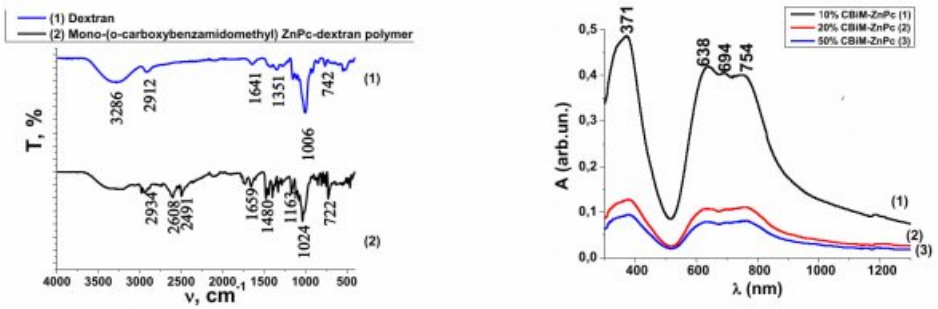


Figure 2. FTIR spectra of dextran and ZnPc-dextran conjugate (a) and absorbance of ZnPc-dextran conjugate with different concentration of mono (o-carboxybenzamidomethyl ZnPc.

The appearance of C=O and -CH_2-NH-CO-Ar groups at 1500-1700 cm^{-1} confirms the formation of zinc phthalocyanine-dextran conjugate. The UV–Vis spectra of ZnPc-dextran conjugate with different CBim-ZnPc concentrations show band in UV at 371 nm and visible Q band splitting in three peaks at 638 nm, 694 nm and 754 nm. We propose a polymeric photosensitizer based on ZnPc for photodynamic antimicrobial activity.

Acknowledgments. The authors thank the Ministry of Education, Culture and Research of Republic of Moldova for funding the grant 20.80009.5007.16 and Research Center for Biomedical Engineering, Shizuoka University, Japan.

Single-cell analysis of the antimicrobial and bactericidal activities of the antimicrobial peptides

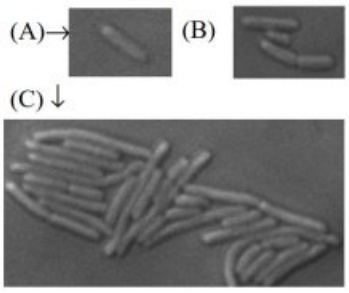
(A) Shizuoka University, Farzana Hossain, Masahito Yamazaki,
(B) Jahangirnagar University, Md. Zahidul Islam

1． Purpose of research

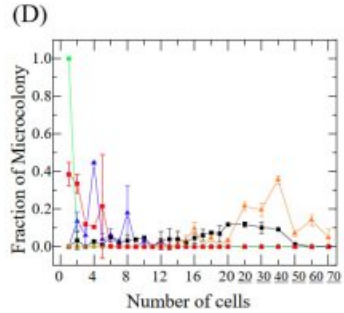
Antimicrobial peptides (AMPs) inhibit the proliferation of or kill bacterial cells. To measure these activities, several methods (e.g., MIC, MBC, time-kill assay) have been used, which provide only the average value of many cells. Recently, it becomes possible to investigate the interaction of AMPs with single bacterial cells using confocal laser scanning microscopy (1,2). Thus, it is necessary to compare these results with the antimicrobial activity of AMPs at single-cell level. Here, we report the development of a method to examine the antimicrobial and bactericidal activities of AMPs at the single-cell level (i.e., single-cell analysis), and apply this strategy to examine the interaction of an AMP, magainin 2 (Mag) with *Escherichia coli* cells (3).

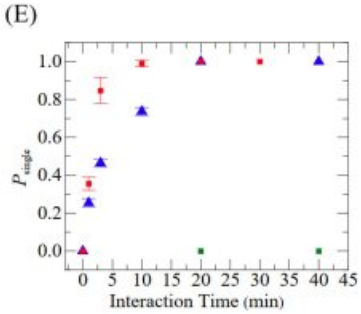
2． Results and Discussions

In this method, we monitor the proliferation of single cells (Fig. A) on agar in a microchamber and measure the distribution of the number of cells in each microcolony using optical microscopy (Fig. A~C). First, we monitored the proliferation of single cells in each microcolony after incubation at 37 °C for various times. The wide distribution of cell number per microcolony shifted to larger numbers with time (Fig. D). We determined the generation time by analyzing the time course of the mean number of cells per microcolony, which is similar to that obtained by the standard method.



We developed a two-part single-cell analysis strategy to assess the activities of AMPs. In Method A, we incubate cells in the presence of various concentrations of AMPs for 3 h. The fraction of microcolonies containing only a single cell (Fig. A), P_{single}, increased with Mag concentration and reached 1 at a specific concentration, which corresponded to the MIC. In Method B, after the interaction of a cell suspension with an AMP for a specific time, an aliquot is diluted to stop the interaction, and the proliferation of single cells then is monitored after 3-h incubation; this method permits definition of $P_{single}(t)$, the fraction of dead cells after the interaction. For the interaction of Mag with *E. coli* cells, $P_{single}(t)$ increased with interaction time, reaching ~1 at 10 and 20 min for 25 and 13 μM Mag, respectively (Fig. E). Thus, these results indicated that for Mag, a short interaction time of Mag with *E. coli* cells is sufficient to induce bacterial cell death. This method provides information on the time course of the proliferation and death of single cells following interaction with AMPs; these results provide data that cannot be obtained by the conventional methods.





3． References

1) F. Hossain, M. Z. Islam, et al., J. Biol. Chem. 294, 10449 (2019), 2) F. Hossain et al., J. Bacteriol., 203, e00021-21 (2021), 3) F. Hossain et al., Microbiology Spectrum, 10, 00114-22 (2022).

Quantum Cone - Nano Source of Light with Dispersive Spectrum, Distributed in Time and a Space

Arturs Medvids[1], Patrik Scajev[2], Kazuhiko Hara[3]
[1]Riga Technical University, Latvia, [2]Vilnius University, [3]Shizuoka University

Nanostructures (NS) are the most studied object in solid-state physics, especially the quantum size effect in the systems of quantum dots – 0D, quantum wires – 1D and quantum wells – 2D. Twenty years ago, a new quantum system was discovered, the so-called quantum cone in a Ge single crystal [1, 2], which has unique optical properties: a huge "blue shift" of the photoluminescence (PL) spectrum by 1.1 eV with an increased intensity of more than a million times, with period of 1 μ of the C_{6i} template of the point symmetry group and the "red shift" of the frequency of the LO-phonon line by 6 cm^{-1} in the Raman spectrum. The symmetry of the PL band and the sharp LO phonon line in the Raman scattering spectrum are proof of the presence of the OD quantum cone. The appearance of a new band in the PL spectrum of the CdZnTe solution is explained by the effect of the quantum size of excitons in quantum cones [3]. Irradiation of the SiO2/Si structure with an Nd:YAG laser led to the formation of nanocones that have a unique PL spectrum: a "blue shift" of 1.1 eV, an asymmetric broad band from 1.1 eV to 2.2 eV with a gradual decrease in intensity in the red part of the spectrum, the rainbow spectrum and the maximum PL intensity increase more than a million times [4]. These properties of the PL spectrum system are characteristic of varison semiconductors. This means that a quantum cone with a solid angle at the top of the cone less than 60° is a one-dimensional system with a gradual decrease in diameter from the base to the top of the cone. Therefore, where the diameter of the cone is equal to or less than the Bohr radius of an electron or an exciton, the effect of quantum size takes place [5]. A colossal increase in PL spelter intensity and a shift of its maximum to the blue part of the spectrum occurs due to the transformation of the Si and Ge crystal from indirect to quasi-direct and the retention of the electron-hole pair in the quantum cone. These facts indicate the possibility of a gradual decrease in the lifetime of electron-hole pairs or excitons from the base to the top of the cone. The purpose of this study is to determine the change in the lifetime of electron-hole pairs depending on the height in the cone using the kinetics of the PL method. Studies of the PL kinetics of a sample of diamond-like carbon (DLC) with nanocones with a diameter of 100 nm at the base and 2 nm at the top and a height of 60 nm showed that the PL kinetics is described by a stretched exponent and the lifetime of excitons gradually increases from the top to the base of the cone. It has 50 ps at the top and 3 ns at the base.

1. A. Medvids, Y. Fukuda, A. Michko, P. Onufrievs (2005) "2D lattice formation by YAG:Nd laser' on the surface of Ge single crystal", Applied Surface Science, vol. 244, pp. 120-123.
2. A. Medvids, I. Dmytruk, P. Onufrijevs, I. Pundyk (2007) "Quantum confinement effect in nanohills formed on a surface of Ge by laser radiation". Physica status solidi, vol.4. pp. 3066-3069.
3. A. Medvids, A. Mychko, 0. Strilchyk, N. Litovchenko, Yu. Naseka, P. Onufrijevs, A. Pludonis (2009) Exciton quantum confinement effect in nanostructures formed by laser radiation on the surface of CdZnTe ternary compound". Current Topics in Solid State Physics, vol. 6, (3)3, pp.209-212.
4. A. Medvids, I.Dmitruk. P.Onufrijevs, I.Pundyk (2008)"Properties of nanostructure formed on $Si0_2$/Si interface by laser radiation", Diffusion and Defect Data. B: Solid State Phenomena, vol. 131, pp. 559-562.
5.A. Medvids, A. Mychko, P. Onufrijevs, E. Dauksta (2012)" Application of Nd:YAG laser in semiconductors nanotechnology", in "Nd YAG laser", Ed. Dan Dumbras, INTECH.

全固体型Liイオン薄膜電池の作製とバイオデバイスへの応用

Fabrication of all solid type Li-ion thin film battery and their bio-application

北見工業大学，大野智也，平井滋人（Tomoya Ohno, Shigeto Hirai）
静岡大学，鈴木久男，川口昂彦，坂元尚紀，脇谷尚樹
（Hisao Suzuki, Takahiko Kawaguchi, Naonori Sakamoto, Naoki Wakiya）

１．研究目的：次世代革新電池の開発は、医歯工研究分野や地球温暖化対策に大きな貢献が期待される。本研究では、小型全固体薄膜電池の創製を目標とする。これまで全固体型革新電池用の新規固体電解質や新規負極活物質の創製に関する研究を進めてきた。ここでは、酸化物型固体電解質として有望な立方晶$Li_7La_3Zr_2O_{12}$（c-LLZO)の新規安定化剤の開発を目的とする。全固体型リチウム二次電池の開発には、大容量の活物質や高性能固体電解質の創製が不可欠である。そこで本研究では、比較的安価で準安定相の生成や低温合成が可能な固液反応法とゾルーゲル法を用いてLLZOの新規立方晶安定化剤の開発を検討した。優れたゾルーゲル前駆体溶液を開発できれば、正極活物質として有望なLiNCMなどの表面にナノコーティングして、次世代薄膜電池用の高性能正極活物質の創製も可能となると期待される。

２．研究成果

２．１　緒言：昨年度までに、酸化物固体電解質として最も有望であると言われている$Li_7La_3Zr_2O_{12}$（c-LLZO)を選択し、高いイオン導電性が期待できる立方晶系のTaをドープしたLLZO（c-LLZTO）前駆体の分子設計方法を開発した[1)]。本年度は、我々を含めて日本で開発した新規な安定化剤（MgとSrの共ドープ）を用いた電解質の低温合成を試みた。MgはLiサイトを置換してLiイオン同士の静電反発による格子歪を解消し、SrはLaサイトを置換して結晶格子を伸長させることを期待した。

２．２　固液反応法による低温合成：本研究では、2つの方法で低温合成を試みた。すなわち、メカノケミカル（MC）法で拡散しにくいLa及びZrサイトを反応させて、その後にMC法で合成したLa-Zr前駆体粒子表面に液相法でLi原料をコーティングする二段階合成法(固液反応法；Two-Step Method)[2), 3)]である。この方法では、Al-ドープLLZO粉体の700℃での低温合成に成功している[2)]。本研究では、従来からの固相反応法では1000℃以上にしないと立方晶単相とすることができないMgとSrの共ドープによるc-LLZO粉末の低温合成を試みた。結果として固液反応法では750℃の仮焼においても正方晶系の方が多くなってしまった。これは、MgやSrが十分固溶していなかったためと思われる。

Table リートベルト法による結晶相割合の解析結果

結晶相	正方晶	立方晶
二段階合成法(固液反応法)	61.0 %	39.0 %
ゾルーゲル法	6.8 %	93.2 %
改良ゾルーゲル法	1.1 %	98.9 %

２．３　ゾルーゲル法による低温合成：固液反応法では低温での固溶が促進されなかったので、分子設計されたゾルーゲル法による低温合成を試みた。前駆体溶液の分子設計方法は、すでに開発したLLZTOの場合と同じ手法とこれを改良した方法の2つを用いて単相の低温合成を試みた。その結果、改良ゾルーゲル法でほぼ単相のc-LLZO粉末の750℃における低温合成に成功した。

３．参考文献：1) T. Ohno, J. K. Padarti, Y. Hayashi, S. Hirai, T. Matsuda, T. Kawaguchi, N. Sakamoto, N. Wakiya and H. Suzuki, Mater. Lett., 283 128747. (2021)

2) P. Jeevan Kumar, J. Taruna Teja, C. Hirayama, M. Senna, T. Kawaguchi, N. Sakamoto, N. Wakiya, H. Suzuki; J. Taiwan Inst. Chem. Eng., 90 (2018) 85-91.

3) P. Jeevan Kumar, K. Nishimura, M. Senna, A. Düvel, P. Heitjans, T. Kawaguchi, N. Sakamoto, N. Wakiya, and H. Suzuki, RSC Adv., 6 (2016) 62656-62667.

微細金属パターン電極上におけるバイオフィルム生成

Biofilm Formation on Fine Metal Pattern Electrodes

鈴鹿高専　生物応用化学科　平井信充，専攻科総合イノベーション工学専攻　三輪有平
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、成分の大半を占める水以外に、細菌および細菌が生産する細胞外重合物質Extracellular Polymeric Substances（EPS）等からなる膜状物質である。水などと接した各種材料表面上に形成され、ぬめりとも呼ばれる。バイオフィルムは、感染症、食品腐敗、微生物腐食等を引き起こすため、バイオフィルム生成防止に関する知見が求められている。材料表面にナノ～マイクロスケールでの微細構造を形成することにより、バイオフィルムの生成が抑えられる場合があることが先行研究により明らかになった[1,2]。この理由として、微細構造による材料表面での細菌運動の制限が挙げられているが、一方で、表面に微細構造があってもバイオフィルム生成量に大きな変化が見られない場合もある[3]。表面微細構造がバイオフィルム性状に与える影響を明らかにするためには、更なる知見の積み重ねが必要であると考えられる。そこで、本研究では、線幅と線間隔を変化させてCu線をパターニングしたガラス基板について、バイオフィルム生成量を評価したので報告する。

呉高専江口正徳教授および江口研究室所属学生のサポートのもと、一定長さのCu線を基板上に繰り返し形成することにより、ガラス基板上のへのCu線パターニングを行った。今回実験に供したのは、設計上線幅aと線間隔bはそれぞれ2,4,8 μm となる9種である。バイオフィルムの形成前に、原子間力顕微鏡AFMにより線幅、線間隔、線高さを実測した。バイオフィルム生成には海洋性ビブリオ菌(*Aliivibrio fischeri* JCM18803, RIKEN)を用いた。バイオフィルム生成手順を以下に示す。海洋性ビブリオ菌のコロニーを釣菌し、試験管に入った液体マリン培地にとり22℃で2日間前培養を行った。その後、その培養液を生理食塩水により8倍ないし32倍希釈した溶液内に、パターニングした基板を22 ℃で2日間浸漬し、基板上へバイオフィルムを生成させた。バイオフィルム生成後、A3法によりバイオフィルム生成量を測定した。バイオフィルム生成量は最低3回以上測定した。

２．研究成果

8倍ないし32倍、いずれの希釈倍率の際にも、銅基板よりガラス基板上のバイオフィルムは10倍以上多く生成していることがわかった。また、パターニングした基板上に生成したバイオフィルム量は線幅や線間隔に関わらず、ガラス基板と比べて少なく、銅基板上とほぼ同程度であることがわかった。本実験の詳細やその他の実験結果については当日報告する。

３．参考文献

1) R. M. May *et al*., Clin. Trans. Med. 3(8), 1-9 (2014)
2) 2) E. S. Gloag *et al*., Front. Microbiol. 7(2157), 1-10 (2017)
3) 3) R. Bos *et al.*, FEMS Microbiol. Lett. 189, 311-314 (2000)

インクジェット印刷した酸化銅ナノ粒子非酵素型グルコースセンサー

Non-enzymatic glucose sensor with inkjet-printed copper oxide nanoparticles

静岡大学　電子工学研究所　中村篤志，佐藤弘明，猪川　洋
静岡大学大学院　総合科学技術研究科　久保野敦史
島根大学大学院　自然科学研究科，影島博之

１．研究目的

本研究では、金電極とCuO NPs触媒の両方にインクジェットプリンタで印刷したセンシング膜からなる非酵素型EG-FETグルコースセンサーを提案した。EG-FETを用いることで、電気化学検出モードと比較して、低濃度グルコース領域では増幅による検出感度の向上、高濃度グルコース領域では増幅特性により検出範囲の拡大が可能となり、提案したグルコースセンサーが費用対効果の高い使い捨てグルコースセンサーとして候補となることが示唆された。

２．研究成果

２．１　実験方法

CuO NPsは改良型水熱合成により調製した。合成した CuO NPs を蒸留水/エチレングリコール（95:5 v/v）と混合し、24 時間撹拌して CuO NPs インクを得た。市販のインクジェットプリンタ（EPSON PX-K150）で、Au インクを用いて Au 電極、CuO NPs を A4サイズのポリイミドフィルム上に堆積させ、CuO NPs インクを得た。非酵素型グルコースセンサーを作製するために、拡張ゲート電極の2電極構成用にAu電極とCuO NPsを印刷した。

２．２　結果と考察

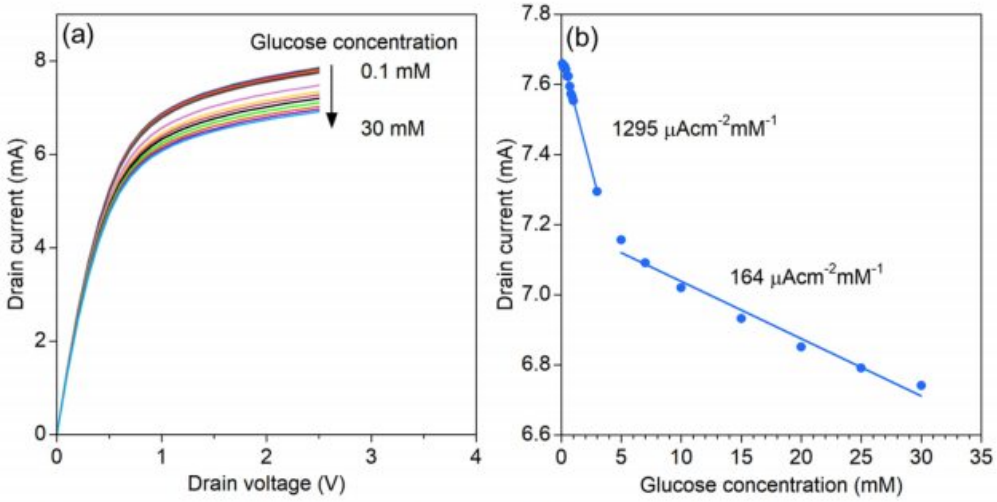


図1. (a) グルコース濃度が異なるEG-FETデバイス構成のI_{DS}-V_{DS}出力特性。(b) EG-FETデバイスのグルコース濃度に対するドレイン-ソース間電流のプロット。

低濃度のグルコース領域では0.1～4mMで1295μAcm-2mM-1の感度、高濃度のグルコース領域では5～30mMで164μAcm-2mM-1の感度で二つの線形応答範囲が観察された。本研究は、印刷したCuO NPsセンサーが、使い捨ての広範囲グルコース検出デバイスに低コストで使用できることを実証している。

３．参考文献

1) Kohei Shibata, Atsushi Nakamura, SN Applied Sciences, vol4, (2022) 253.

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膜面積の減少とその解析

Decreasing of membrane area of GUVs induced by Epigallocatechin gallate

鈴鹿工業高等専門学校，丹波　之宏，杉田　直哉，寺田　美花
静岡大学　電子工学研究所，山崎　昌一

１．研究目的

エピガロカテキンガレート(EGCg)は緑茶由来のフラボノイドであり抗菌活性や抗酸化活性など多様な生理活性を持つ。脂質膜との間にも強い相互作用が報告されており、EGCgにより直径10 μm以上の巨大な脂質膜ベシクル(GUV)の破裂・収縮が誘起された(1)。また、その過程の蛍光顕微鏡による高時間分解観測では、脂質膜中に小さな孔（ポア）が形成され、そのポアが拡大し、転じて縮小する様子が観測された(2)。力学的なストレスを脂質膜に与えた際に膜中に生じるポアについては良く研究されており、ポアを拡大させる脂質膜を引っ張る張力と、ポアの縁の不安定性に起因するポアを閉じる向きに働く線張力により、その安定性が決まる。しかし一方で、EGCgの様な外来物質がどの様なメカニズムで脂質膜のバリア機能を破壊し、ポアの形成を促したのか？その詳細については未だ不明な点が多い。そこで本研究では、EGCgがGUVの脂質膜へ結合する際に生じる膜面積変化量をマイクロピペット吸引法により調べ、ポアが誘起される直前にGUV膜に生じていた脂質膜の歪みの定量評価を試みた。

２．研究成果

GUVは10mM Hepes (ph7.4), 150mM NaClの緩衝液中で静置水和法を用いて作成した。この際、脂質膜には中性のリン脂質であるDOPCに1mol%のDOPE-PEG2000を含有させた混合膜を用いた。陰圧をかけた内径10μm程度のマイクロピペットを用いGUVを吸引し、その先端にGUVを保持した。このとき陰圧の大きさによりGUVの脂質膜にかかる引っ張り張力σ は制御できる。さて、一定の張力が脂質膜にかかるようにピペットの先端に保持されたGUVの近傍に100μM EGCg水溶液を添加し、EGCgと脂質膜の相互作用を観測したところ、ピペット内に吸引されたGUVの脂質膜の長さ、吸引長、に変化がみられた。吸引長は、興味深いことにGUV膜にかけられた張力に対し依存性があり、張力σ が0.2 mN/mの場合には、先ず吸引長の増大がEGCgにより誘起され、ついで、その吸引長の減少が観測された。一方で、張力σを1.5 mN/mにするとEGCgにより吸引長は増大を続け、やがて概ね一定の値におちついた。ピペット外に保持されたGUVの直径にはほとんど変化が生じないため、この吸引長の変化はEGCgにより誘起されたGUVの脂質膜面積の増減に対応する。また興味深いことに、この計測の間にGUVの破裂、ポア形成、がEGCgにより誘起された確率は張力σ の増大とともに減少した(3)。すなわち、膜面積の減少によりGUVの破裂の確率が増大するとの相関を得ている。しかし、外来物質による脂質膜面積の減少がマイクロピペット吸引法により計測された事例は多くなく、本研究にてこれを面積変化量として評価するにあたり計測精度および解析に関わる困難が生じた。そこで、従来良く用いられてきた解析方法をみなおし、ポア形成直前に脂質膜に生じていた歪みを計測誤差を含めて評価した。成果報告会では、他の結果も交えEGCgが誘起するGUVの破裂のメカニズムを議論する。

３．参考文献

1) Y. Tamba, M. Yamazaki, et. al. Biophys. J., 92, 3178-3194 (2007)
2) 丹波、山崎ら 生体医歯工学共同研究拠点 成果報告会(2018)
3) 丹波、山崎ら 生体医歯工学共同研究拠点 成果報告会(2020)

減圧下におけるCeO_2ナノ粒子表面上へのガス吸着特性

Gas Adsorption Properties on CeO_2 Nanoparticles Under Reduced Pressure

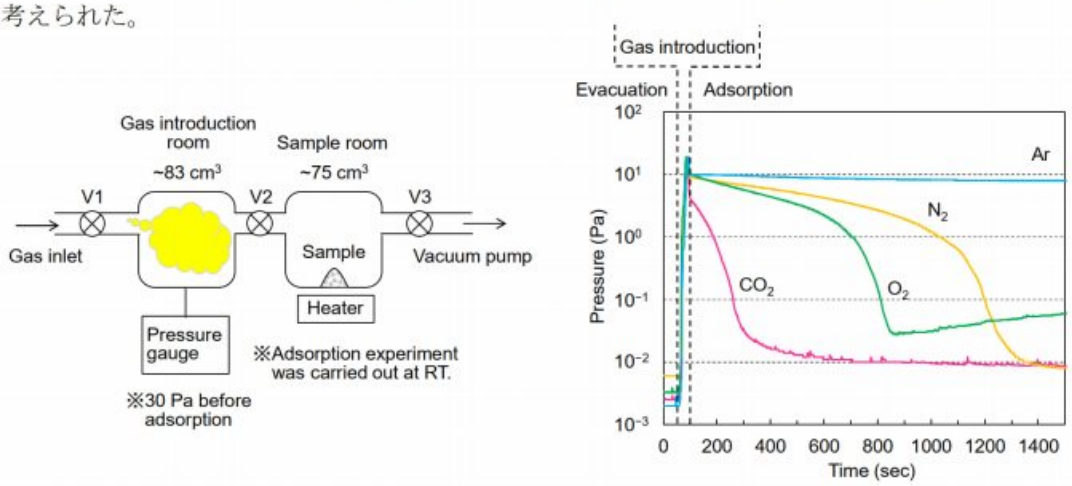
山形大学　大学院理工学研究科　大野拓人，松嶋雄太
静岡大学　工学部　小南裕子
静岡大学　電子材料研究所　原和彦

１．研究目的

環境への意識の高まりとともに吸着材の役割は増大している。希土類酸化物の表面に対し二酸化炭素が高い親和性を示すことは知られてきたが、その中でも酸化セリウム(IV)ナノ粒子化は、大気圧、室温条件において、酸化セリウム(IV) 1g あたり0.05 gを超えるCO_2を吸着することができる[1]。化学反応を起こして二酸化炭素を吸収する、水酸化リチウムなどの二酸化炭素吸収材とは異なり、酸化セリウム(IV)上に吸着した二酸化炭素は熱などの外部刺激により外すことができる。二酸化炭素に対する選択性を向上させることができれば、例えば大気中の400 ppm程度の希薄な二酸化炭素を回収することができるようになる。そのような背景に対し、ガス吸着選択性を調べていている過程で、減圧下で、酸化セリウム(IV)ナノ粒子に分子状窒素(N_2)が吸着する現象を発見した。窒素分子は大気環境温度では不活性であり、化学吸着は考えにくい一方で、物理吸着では室温付近の吸着を説明できず、その詳細を明らかにすべく吸着特性評価を行った。

２．研究成果

図1(a)に、減圧下における評価試験の模式図を示す。研究室で自作した評価装置は、ガス導入室と試料室で構成され、V1を通してガス導入室に導入された試験ガスを、V1、V3を閉じた状態でV2を開け、試料への吸着に伴う圧力変化をモニターして吸着特性を評価した。図1(b)に試験ガスにAr、N_2、O_2、CO_2を使用した際の圧力変化を示す。「Gas introduction」の段階で、V2を閉じて試験ガスをガス導入室に導入している。吸着試験と同時に生じる階段状の圧力減少はV2を開けたことによる容積増大によるものである。希ガスであるArは吸着を示さず、CO_2、O_2、N_2の順に吸着のしやすさが示唆された。O_2については、いったん吸着による圧力減少の後、再び圧力が上昇しており、酸化セリウム(IV)からの酸素放出が考えられた。



(a)　　(b)

図1　評価装置模式図(a)と、試験ガスにAr、N_2、O_2、CO_2を用いた場合の圧力変化(b)。試料への吸着に伴い圧力が減少する様子を示す。

３．参考文献

1) K. Kanahara, Y. Matsushima, J. Electrochem. Soc. 166(12) B978-B982 (2019)

磁性ナノ粒子の磁気緩和時間の実測と解析

Measurement and evaluation of magnetic relaxation time of magnetic nanoparticles

静岡大学　工学部，大多哲史
静岡大学　電子工学研究所，　中村篤志
藤田医科大学　医療科学部，平野陽豊

1．研究目的

磁性ナノ粒子は、磁気粒子イメージング（Magnetic particle imaging: MPI）のトレーサー[1]や、がん温熱治療の発熱媒体[2]を始めとする医療技術への応用[3]が期待されている。磁性ナノ粒子の磁化応答には、磁気緩和現象が影響しており、緩和時間は磁化応答を決定する重要なパラメータである。緩和時間は、磁化回転に由来するネール緩和と、粒子自体の物理的回転に由来するブラウン緩和に大別され、ネール緩和時間τ_Nとブラウン緩和時間τ_Bは以下の式で表される。

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV_M}{k_B T}\right), \qquad (1)$$

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T}. \qquad (2)$$

$\tau_0, K_u, V_M, k_B, T, \eta$, and V_Hは、それぞれ磁気回転に関わる特性時間、磁気異方性定数、コア粒子の体積、ボルツマン定数、温度、溶媒の粘度、流体力学的体積である[4]。このため、磁性ナノ粒子の構造や分散環境の状態に緩和時間は影響を受ける。本研究では、磁性ナノ粒子のネール緩和時間の実験的観測を実現するため、パルス磁場を用いた磁化の緩和現象の計測手法[5]の発展と、緩和時間解析を目的とした。

2．研究成果

図1に計測に用いたパルス励磁波形を示す。立ち上がり時間12.8 nsを実現し、ナノ秒代の磁化応答を観測可能な励磁システムを構築した。また、ナノ秒代の高速応答を計測する必要がある一方で、マイクロ秒～ミリ秒程度の比較的遅い磁化応答も計測する必要がある。これは、式(1)から粒径や磁気異方性定数の大きな粒子ではネール緩和時間が長くなるためである。

このため本研究では、計測対象の時間レンジを3分割して、3種類のコイルを作製することで、ナノ秒～ミリ秒程度の広い時間レンジでの計測を実現した。成果報告会においては、実測した磁性ナノ粒子の磁気緩和時間から磁化応答について議論する。

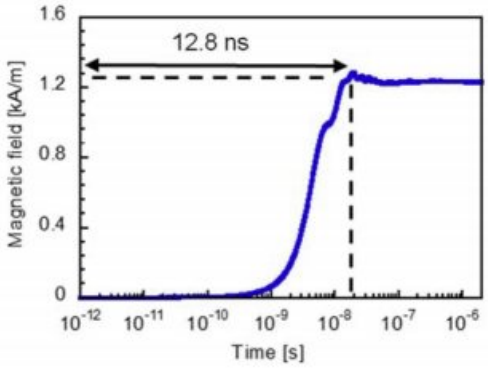


図 1 計測に用いたパルス磁場波形

3．参考文献

1) B. Gleich and J. Weizenecker,"Tomographic Imaging Using the Nonlinear Response of Magnetic Particles", *Nature*, **435** (2005) 1214−1217.

2) A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fähling, R. Felix, Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia, *Int. J. Hyperthermia*, **9** (1993) 51−68.

3) Q. A. Pankhurst, N. K. T. Thanh, S. K. Jones, J. Dobson. Progress in Applications of Magnetic Nanoparticles in Biomedicine, *J. Phys. D Appl. Phys*., 42 (2009) 224001.

4) R. E. Rosensweig, Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, *J. Magn. Magn. Mater*., **252** (2002) 370–374.

植物液胞タンパク質の膜交通因子のトランスゴルジ網への局在化機構

Localization machinery for membrane trafficking components of plant vacuolar proteins to the *trans*-Golgi network

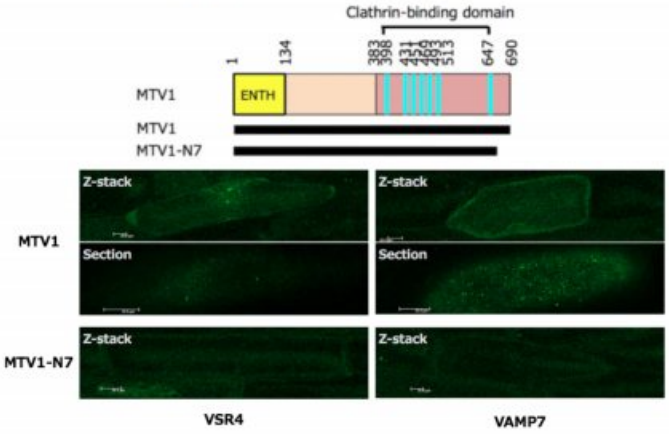
島根大学生物資源科学部生命科学科，西村浩二
静岡大学電子工学研究所，粟井光一郎

１．研究目的

植物の液胞タンパク質は、小胞体で合成されると、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）と結合することで細胞内膜上の小胞形成部位に局在し、被覆小胞タンパク質を細胞質から膜へ動員して膜輸送小胞を形成する。植物のENTHタンパク質は、液胞タンパク質の輸送を担うクラスリン被覆小胞（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 TRNASPORT TO THE VACUOLE1（MTV1）はENTHタンパク質であり、TGNでCCVのコートマーと結合して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[1)]。しかしENTHドメインのPIP結合能は不明であり、MTV1がTGNのCCVの形成部位に動員される分子機構も明らかではない。そこで本研究ではMTV1のTGNへの局在化に関わる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あるいはMTV1-N7とCCVの膜タンパク質との相互作用解析



MTV1はN末側にENTHドメイン、C末側に7個のクラスリン結合モチーフを持つ。本研究の成果により、ENTHドメインだけではMTV1はTGNに局在できないこと、さらにクラスリン結合モチーフが欠けたMTV1-N7はTGNに局在しないことが示され、MTV1がTGNに局在するにはほぼ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。さらに、MTV1は積荷タンパク質（液胞タンパク質受容体VSR4）の細胞質ドメインと結合することを示唆するデータが得られたが、TGNに局在できないMTV1-N7でも結合したため、MTV1のTGNへの局在化には、MTV1と積荷タンパク質との相互作用は重要ではないことが強く示唆された。この点をさらに詳細に調べた。VSR4の細胞質ドメインだけではなく全長に対してMTV1およびMTV1-N7の結合能を二分子蛍光相補（BiFC）法[2)]により解析したところ、MTV1に比べ、MTV1-N7では相互作用が弱まることが示唆された。さらにVSR4以外のCCVの膜タンパク質を調べた結果、VAMP7に対しても同様であった。MTV1-N7はこれら積荷タンパク質に対する相互作用がMTV1よりも弱まることはTGNへの局在化能と相関していたが、この相互作用がTGNへの局在化の原因となっているかは依然不明である。今後は、MTV1と相互作用するこれら積荷タンパク質の作用に着目してMTV1のTGNへの局在化の分子機構の解明を目指す。

３．参考文献

1) L. Heinze , N. Freimuth, A. K. Rößling, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 117(41) 25880-25889 (2020)
2) K. Nishimura, S. Ishikawa, E. Matsunami, et al. Biosci. Biotechnol. Biochem. 79(12) 1995-2006 (2015)

染色体の凝縮におけるカルシウムイオンの役割

Role of calcium ion in chromosome condensation

東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　形態・生体情報解析学分野　星　治
静岡大学　大学院光医工学研究科　医工学共同専攻　岩田 太

１．研究目的

分裂期染色体に折り畳まれている2m近いDNAは、まずヒストンに約2回弱巻かれヌクレオソームをつくる。ヌクレオソームは、らせん状に規則正しく束ねられた太さ約30ナノメートルのクロマチン線維をつくり、高次構造をつくると考えられているが、その明確な定説はまだない。本研究では、染色体の高次構造と荷電状態との関係を明らかにすることを目的に、染色体の凝縮に関与するとされるカルシウムイオンの濃度を変化させて作製した染色体の構造を解析した。

２．研究成果

２．１【材料と方法】

ヒト末梢血リンパ球を72時間培養後、カルシウムキレート剤を添加し、コルヒチン処理を施し、0.075MKClによる低張処理後、カルノア液により固定した。コントロールとして、カルシウムキレート剤を添加しない標本を作製した。トポイソメラーゼ2を間接法により蛍光色素で標識し、蛍光顕微鏡により観察した。表面構造は原子間力顕微鏡により観察した。

２．２【結果】

光学顕微鏡観察では、コントロール標本と比較して、カルシウムキレート剤を添加した標本では、明らかに染色体全体が伸長しており、十分に凝縮していない状態が認められた。原子間顕微鏡観察では、凝縮が弱くなっている部位が染色分体に散在している像がみられた。

２．３【考察】

染色体凝縮過程においては、カルシウムやマグネシウムなどの2価陽イオンも関係して進行していくことが近年報告されている。これらのイオンによってDNAが有する負の電荷が中和され、DNA鎖同士の反発が抑えられ、染色体の凝縮の程度が増すと考えられている。本研究では、ヒト正常細胞においてカルシウムイオンを低下させると、凝縮の程度が染色分体のところどころで低下する可能性が示唆された。さらに染色体の凝縮状態と、染色体表面の荷電状態との関係について、走査型イオン伝導顕微鏡を用いて解析する方法を今後検討していく予定である。

３．参考文献

1) Phengchat R et al. Sci Rep 6, 38281 (2016)
2) Maeshima K et al. Curr Biol 28, 444-451 (2017)
3) Uhsiki T and Hoshi O Chromosome Res 16, 383-196 (2008)

透明圧電体薄膜の創製と健康監視デバイスへの応用に関する研究

Development of transparent piezoelectric thin films and their application to health monitoring devices

沼津工業高等専門学校，新井貴司
北見工業大学，大野智也
静岡大学，鈴木久男，符徳勝

１．研究目的

日常的な健康管理の可能なウェアラブルデバイスの開発は，医歯工研究分野に大きな貢献が期待される．本研究では，超音波発信や焦電センサなどの機能を1つの素子で実現可能で，健康管理用スマートデバイスなどに応用可能な透明強誘電・圧電体薄膜の開発を目標とするとする．透明圧電デバイスであれば，スマートウォッチや眼鏡型デバイスへの積載が可能であり，かつHAPTICSへの応用が実現できる．そこで本研究ではチタン酸ジルコン酸鉛(PZT)の圧電体薄膜を透明IC回路の形成が可能なTFTガラス基板上に形成し，高い電気特性(圧電)を得ることを目的とした．このためにはまずTFTガラスの耐熱温度である550℃以下の低温でPZT薄膜を合成する必要があるが，これまで600℃以下で高性能圧電体薄膜が形成された報告はない．本研究では安価な化学溶液堆積(CSD)法における分子設計の手法を変えて前駆体溶液を調製し，低温でPZT薄膜の低温合成を試みた．加えて，熱膨張係数の小さなTFTガラス上で大きな圧電定数を得るため，残留応力制御の手法を用いてその効果を検証した．

２．研究成果

２．１　分子設計して作製したPZT薄膜の結晶化温度

分子設計したPZT前駆体溶液を調製することで，PZT薄膜の低温結晶化に成功した．分子設計の手法は次のとおりである．

乾燥させた酢酸鉛三水和物を加えたエタノール溶液にアンモニアガスを通気させ，反応性の高い鉛化合物の前駆体溶液を得た．ジルコニウムテトラプロポキシドとチタニウムテトライソプロポキシドをエタノールに加えて還流した溶液に，立体障害として酢酸を加えたのち水を加えて部分的に加水分解させてジルコニウムとチタニウムの前駆体を得た．2つの前駆体溶液を混合し，PZT前駆体溶液を得た． これを$LaNiO_3$(LNO)シード層導入ガラス基板上にスピンコーティング法で堆積させたのち，500℃で焼成させたところ結晶化し，(100)優先配向したPZT単相透明薄膜が形成された．ジルコニウムとチタニウム前駆体溶液中での加水分解反応により前駆体溶液中でZi-O-Tiの結合が形成され，低温で結晶化しやすくなったと考えられる．

２．２　残留応力制御をしたPZT薄膜の圧電特性

2.1で調製したPZT前駆体溶液を，RF-マグネトロンスパッタリング法でLNO膜を形成したガラス(コーニング7059)基板上に550℃で結晶化させた試料(PZT①)と，CSD法でLNO膜を形成したガラス(イーグルXG：TFTガラス)基板上に550℃で結晶化させた試料(PZT②)の2種類の圧電特性を比較した結果が図1である．PZT①の圧電定数が180 pm/Vに対し，PZT②は250 pm/Vであった．PZTセラミックスのそれが240 pm/V程度であることから，PZT②では非常に大きな圧電定数が得られたことがわかる．これは，CSD法により作製したLNO膜が緻密ではなく，多数の孔を持たせるよう分子設計していることに起因する．これらの孔がガラス基板からの引張応力を緩和した結果，膜厚方向への変位やドメインスイッチングが容易となり，大きな圧電定数が得られたと考えられる．

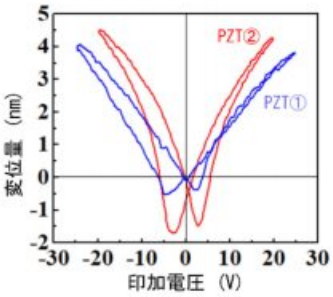


図1 異なる基板上に堆積させた透明PZT薄膜の圧電特性

植物の黄化芽生えの発達と緑化における色素体酸性脂質の役割

Role of plastid anionic lipids in the development of etiolated plant seedlings and their greening

大阪公立大学　理学研究科生物学専攻，吉原　晶子，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

植物やシアノバクテリアが行う光合成は，それら自身の成長や繁栄を支えるだけでなく，人類を含め，地球上のほぼすべての生命の活動に深く関わる．光合成の電子伝達反応はチラコイド膜上で行われるが，この高度に複雑化した膜構造がどのように形成され，機能するのかについては，未だよく分かっていない．チラコイド膜は，脂質二重層を土台に作られ，そこに多数の光合成関連タンパク質複合体が配置されることで機能する．また，光合成に必須のクロロフィルなどの脂溶性分子の合成も，葉緑体や葉緑体前駆体の内膜系で行われると考えられているが，光合成色素の合成やタンパク質との複合体形成が脂質膜の形成と協調する仕組みは不明である．そこで，膜脂質がクロロフィル合成に果たす役割を解明するために，本研究では，チラコイド膜で唯一の主要リン脂質であり，極性頭部に負電荷をもつ酸性脂質のホスファチジルグリセロール（PG）と，PGと同様に負電荷をもつ酸性糖脂質のスルフォキノボシルジアシルグリセロール（SQDG）に焦点を当て，解析を行った．シロイヌナズナのPG合成部分欠損変異体（*pgp1-1*）とSQDG合成完全欠損変異体（*sqd1*），およびその二重変異体*sqd1pgp1-1*において，クロロフィルやその前駆体の合成経路や光合成反応系の構築がどのような影響を受けるのかを解析した結果を報告する．

２．研究成果

２．１　チラコイド膜酸性脂質がクロロフィル合成に果たす役割

光合成色素であるクロロフィルは葉緑体の内部で合成される．また，暗所で発達する葉緑体前駆体のエチオプラストでは，クロロフィルの合成中間体であるプロトクロロフィリドが蓄積する．そこで，暗所で発芽させた*pgp1-1*, *sqd1*および*sqd1pgp1-1*二重変異体におけるプロトクロロフィリドの量を測定した結果，*sqd1*では変化がなかったが，*pgp1-1*では野生株の半分に，二重変異体では野生株の1/4に低下することが分かった．さらに，プロトクロロフィリドの前段階にある中間体をHPLCにより分析した結果，これらの変異体では，ポルフィリン環にマグネシウムを配位する反応が特に阻害されていることが判明した．プロトクロロフィリドを合成する酵素群の遺伝子発現はこれらの変異体で低下していなかったことから，プロトクロロフィリド合成の阻害は，酵素の局在や活性，基質供給経路の変化などによって引き起こされている可能性が考えられた．

暗所で発芽した黄化芽生えに光を照射すると，クロロフィル合成が活性化し，多量のクロロフィルが合成されることで，子葉が緑化する．そこで，この緑化の過程におけるクロロフィル合成速度をこれらの変異体で解析した．その結果，黄化芽生えでの結果と同様，*pgp1-1*変異体では野生株の半分以下であり，*sqd1pgp1-1*二重変異体では1/4以下に低下していることが分かった（図1）．これらの結果から，酸性脂質の欠損がクロロフィル合成経路に非常に強い影響を与えることが明らかとなった．また，緑化時での光合成活性の変化をクロロフィル蛍光測定により解析したところ，*sqd1pgp1-1*では光合成の活性化が遅かったが，*pgp1-1*単独変異体では野生株と差がなかった．このことから，*pgp1-1*変異は光合成の阻害とは無関係に緑化時のクロロフィル合成を阻害することが明らかとなった．また，SQDGはクロロフィル合成と光合成の活性化のどちらにおいても，PGの機能を相補することが示唆された．

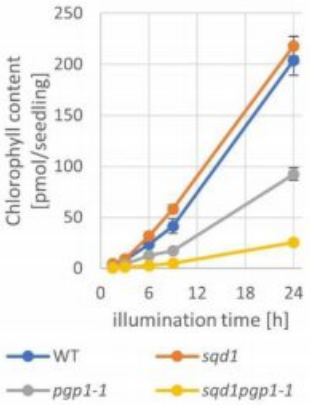


図1. 暗所で発芽した黄化芽生えに対する光照射時間とクロロフィル含量の変化の関係

アノード酸化による規則ナノ構造配列の形成と生体分子検出への応用

Fabrication of ordered nanostructure array based on anodization process and its application to biosensing device

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

ナノメートルスケールまで微細化した金属に光照射すると局在表面プラズモン共鳴（LSPR）により，ナノ構造体の表面近傍には増強光電場が形成される。これまでに生体関連分子のセンシングデバイス，太陽電池，非線形光学素子など，LSPRにもとづいた様々な光機能性デバイスが提案されている。これらプラズモンデバイスの性能は，一般的にLSPR特性に依存しており，LSPR特性は金属ナノ構造体を構成する物質とその幾何学形状に大きく依存することから，デバイス性能の改善には金属ナノ構造体を構成する物質の適切な選択，および，幾何学形状制御が重要となる。2019年度より，我々のグループは，紫外光から可視光波長帯域でLSPR特性を示す金属ナノ構造体の形成と表面増強ラマン散乱（SERS）測定用基板への応用に関して検討を行ってきた[1, 2]。生体関連分子のSERS測定を行う場合，測定対象によっては紫外光波長帯域においてLSPR特性を示す金属ナノ構造体の適用が有用だと考えられている。本年度は，昨年度までの成果を発展させ，紫外光波長帯域でLSPR特性を示すリチウムナノワイヤーアレイの形成手法について検討を行った[3]。

２．研究成果

図１に，リチウムナノワイヤーアレイの作製プロセスを示す。アルミニウムをアノード酸化することで，ナノ細孔が規則配列したアノード酸化ポーラスアルミナを形成した。サンプルのアルミニウム地金部分，および，細孔底部のバリア層部分を選択的に除去することで，ポーラスアルミナのスルーホールメンブレンを得た．メンブレンの片面に，スパッタリング法と電析法により，リチウムを電析するための銅電極を形成した。サンプルをリチウム電析用の電解液に浸漬し，リチウム対極との間に直流電圧を印加することで，ポーラスアルミナのナノ細孔中にリチウムを充填した。リチウムの電析は，アルゴン雰囲気下にて行った。得られたサンプルの幾何学形状は走査型電子顕微鏡（SEM）を用いて観察した。

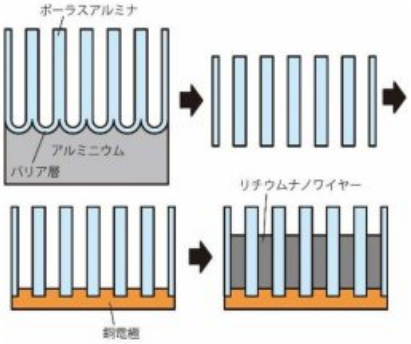


図1 作製プロセス

図２には，本手法により得られたリチウムナノワイヤーアレイのSEM観察像を示す。ナノ細孔の底部にリチウムナノワイヤーの形成が観察された。リチウムナノワイヤーの直径は，テンプレート材であるポーラスアルミナの直径と一致していた。またテンプレート材であるポーラスアルミナの細孔径を変化させることで，リチウムワイヤーの直径をミクロン～ナノメートルスケールで制御可能であった。

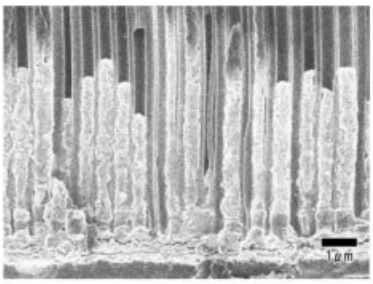


図2 リチウムナノワイヤーアレイ

本手法は，紫外光波長帯域に対応した生体関連分子センシングデバイス形成への適用が期待される。

３．参考文献

1) T. Kondo, H. Miyazaki, T. Yanagishita, H. Masuda, Jpn. J. Appl. Phys., **60**, 010907 (2021)
2) T. Kondo, M. Yoshida, T. Yanagishita, H. Masuda, J. Electrochem. Soc., **168**, 032508 (2021)
3) T. Kondo, m. Yoshida, T. Yanagishita, H. Masuda, J. Electrochem. Soc., **169**, 092507 (2022)

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

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　光尖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

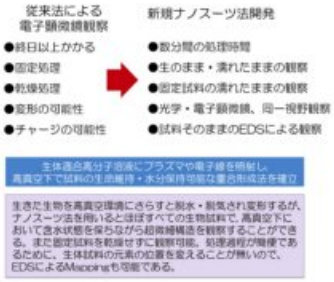


図 1

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いう仮説をたてた。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を目的とする。

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。

図 2 ヒトiPS細胞樹立

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。

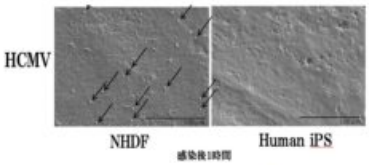


図 3　→はHCMV粒子

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し、ほ線維芽細胞とヒトiPS細胞で差がないことがわかった(図4)。

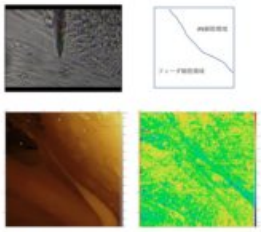


図4　走査型イオン顕微鏡結果

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 Takaku[1], Hiroshi Suzuki[2], Hideya Kawasaki[3], et al. R Soc Open Sci. 2017 Mar 1;4(3):160887. doi: 10.1098/rsos.160887.

日常生活における唾液の屈折率変動：表面プラズモンセンシングによる唾液中バイオマーカー検出に向けて

Refractive Index Variation of Saliva in Daily Life Cycle: Toward Detection of Bio-Markers in Human Saliva by Surface Plasmon Sensing

室蘭工業大学 大学院工学研究科 工学専攻 Ipsita Chakraborty，阿部 晃成，加野 裕
室蘭工業大学 大学院工学研究科 情報電子工学系専攻 松林 大揮
静岡大学　電子工学研究所 川田 善正

１．研究目的

唾液に含まれるさまざまなバイオマーカーを検出することができると，非侵襲で病理診断が行えるため，その実現に対する期待が大きい．たとえば，糖尿病，認知症については，グルコース，アミロイドβがそれぞれのバイオマーカーとして知られている．また，これらのバイオマーカーを含む溶液が，銀や金などの金属と接するとき，金属表面に表面プラズモンを励起すると，その伝搬定数はバイオマーカーの濃度によって変化することが報告されている．そこで本研究では，唾液に含まれるバイオマーカーを高感度検出することによって，認知症や糖尿病などの早期診断を行うための予備実験として，ヒトの唾液を連続的に採取し，表面プラズモンの伝搬定数に影響を与える主要な要因である屈折率の日常生活における変化を計測した．

２．研究成果

13 人の被験者を 2 群に分け，A 群では，1 日に 6 回の測定を 2 日間連続して行い，B 群では，1 日に 3 回の測定を 2 日間連続で行った．（ A 群 4 人，B 群 9 人）毎回の測定においては，被験者に対し，検体採取の 15 分前に水道水で洗口することを依頼し，唾液のサンプルを唾液採取キット（SalivaBio Oral Swab, Salimetrics, USA）を用いて採取した．このサンプルの屈折率を，アッベ屈折計（ATAGO Co. Ld. Cat. No. 3850）を用いて測定した．各実験日において，初回の測定は起床から30分後に行い，その後，所定のインターバルを設けて測定を継続した．また，A 群，B 群のいずれも，実験 2 日目は，1 日目より 2 時間早く起床することを被験者に求め，これに起因するストレスが唾液の屈折率に及ぼす影響についても検証した．また，アンケート調査によって，日常の喫煙習慣を確認し，その影響を確認した．なお，この実験計画の詳細（被験者の募集方法や測定手順等）については，室蘭工業大学ヒトを対象とした研究に関する倫理審査委員会の許可を受けて実施した．

実験により，以下の結果を得た．

・唾液の屈折率は正午に最小となり，一日を通して二次曲線に近似することができる．
・男性の唾液の屈折率は女性に比して高く，プロファイルは明確に分離している．
・早起きによるストレスは，被験者の唾液の屈折率に有意な変化を与える．
・定期的に喫煙している被験者から収集したデータでは，非喫煙者よりも高い屈折率傾向を示す．

さらに，アッベ屈折計による測定後，採取したサンプルを用い，集束表面プラズモンセンサーによる測定も行った．測定には，屈折率 1.78 のカバーガラス上に，Cr 層（膜厚 ~1 nm），Ag 層（膜厚 54 nm），Cr 層（膜厚 ~1 nm），SiO_x 層（膜厚 12 nm）をスパッタした基板を用いた．この基板に対し，ガラス側から，開口数 1.65 の油浸対物レンズを用いて波長 632.8 nm の光を集光し，反射光の空間周波数スペクトルを取得した．このスペクトルに現れる光吸収パターンから集束表面プラズモンの伝搬定数を測定した．その結果，集束表面プラズモン屈折率センサーにおいても，アッベの屈折計による実験結果と相関する結果を得た．

本実験より，日常生活における唾液の屈折率変動はおよそ 2×10^{-3} に留まることが確認できた．この知見を基づき，さまざまなバイオマーカーの検出限界と疾病の進行度の関係を明らかにしたい．

骨内造影剤の可視化と定量化に関するファントムのCT画像評価

CT imaging evaluation of phantoms for visualization and quantification of intraosseous contrast agents

東北大学病院 顎口腔画像診断科　小嶋郁穂，嶋田雄介，飯久保正弘
静岡大学 電子工学研究所　都木利之，小池昭史，青木 徹
株式会社ANSeeN　森井久史

１．研究の背景と目的

顎骨はX線高吸収であるために造影剤を用いたCT（造影CT）で顎骨内病変への造影剤の浸透を描出するのが困難である。そのため現在でも口腔がんなどの手術中に目視で顎骨の切除範囲を決定することが多く、術前治療計画と大きく異なる場合がある。

フォトン･カウンティングは、物質の密度や原子番号によるエネルギースペクトルの変化を定量評価し、画像化することができる。CdTe（テルル化カドミウム）半導体検出器を使用してフォトン･カウンティング機能を搭載したCT装置を用いて、造影剤のエネルギースペクトルを定量評価することにより、これまで検出不可能であった顎骨内の造影剤の広がりを描出することが可能になると考えられる。しかしながら、現在汎用されている顎骨等の骨ファントムは、皮質骨と海綿骨の形状が再現されておらず、本研究に使用できるものはみあたらない。そこで本研究では、顎骨内の造影剤の浸透範囲について評価することが可能な新たなファントムを作製し、評価を行った。

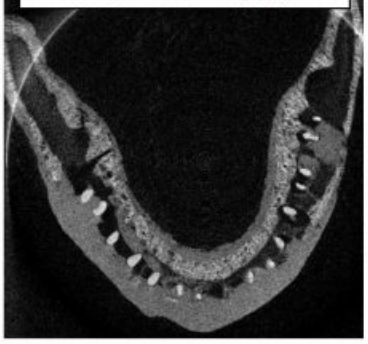
ファントム外観（右側面観）

２．研究成果

２．１ファントム作製およびCT撮像

ポリビニルアルコール（polyvinyl alcohol : PVA）を使用し、下顎骨と同様の構造および同じX線吸収値を有する様にファントムを作製した。使用したサンプルおよび作製したファントムをCT撮像した。CT装置は現有しているCdTe半導体検出器を搭載したdual-energy CTを用いた。

ファントムCT画像



２．２ファントムCT画像の視覚的評価

皮質骨領域と海綿骨領域の区別が明瞭になされ、概ね人体の構造に合致していた。海綿骨領域では人体のCTでみられる網目状の細かい骨構造ははっきりとはみられなかった。

２．３ファントムCT画像の定量的評価

スペクトル分析では、ファントム作製に用いたサンプルと作製したファントムの実効原子番号は、歯が9、骨が9-11で概ね同じ値となり、正しく測定することができていた。過去の論文および過去の我われのデータで確認した実際の人体構造の実効原子番号（歯：15-16、骨：12）と比べると今回のファントムは低い値であった。

３．考察と課題

作製したファントムは概ね人体の構造と一致していたが、海綿骨の詳細な形状は改善する必要がある。スペクトル分析では、実物よりもファントムで低い値となり、ファントム作製に用いるサンプルをより実効原子番号の高くなるものを使用する必要があると思われた。

４．参考文献

1)　鈴木,島野.歯科放射線 16,1-10(1976)

ペロブスカイトセンサを採用したX線イメージャの開発

Development of an X-ray imager employing a perovskite sensor

株式会社ANSeeN　小池昭史，奥之山隆治，寺尾剛，森井久史，
静岡大学　電子工学研究所　都木克之，都木利之，青木徹

１．研究目的

医療用のX線イメージセンサは人体を対象にすることから、30cm□を超える面積であることが求められる。直接変換型の受光素子としてはCdTeやCdZnTe、TlBrなどがあるが、どれも単結晶成長のコストが高く、大口径の基板を製造するのは難しい。近年では安価に製造できることから太陽光発電用などでペロブスカイト系材料が注目されており、結晶構造の都合からCsやPbを含む場合が多い。重元素を含むことからX線吸収特性が良いことが期待でき、X線イメージセンサ材料としても活用できることがわかっている[1)]。

２．研究成果

２．１　両極性対応の読み出し回路の開発

ペロブスカイト系センサは、フォトダイオード構成を形成すれば通常の半導体センサと同様の電荷輸送形式となる。一方で、素子構成によっては電子収集か正孔収集かが変わるため、開発評価のためには両方に対応しておく必要がある。そこで、従前研究で報告済み[2)]の両極に対応した読み出し回路（チャージアンプ：CSAとアナログデジタル変換：AD変換）を採用し、ASICとして試作した。

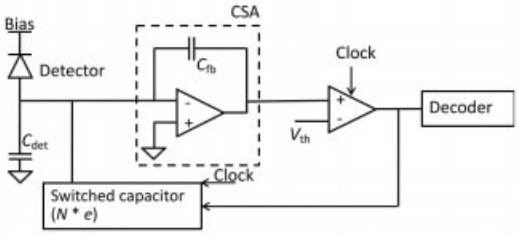


図１：両極対応のCSA回路とAD回路の構成

２．２　FPD試作とイメージング

設計した回路をピクセル毎に配置したASICとして試作し、3x3タイリング実装をしたセンサユニットを試作した。実際に電子収集と正孔収集と実例として、CdTeとTlBrの２種類センサを実装し動作確認をした結果、両極性で動作することを確認した。ペロブスカイト系センサについてもパルス信号出力が可能なデバイスができれば、この方式で大面積センサの実現ができる基本的な評価系の開発ができた。

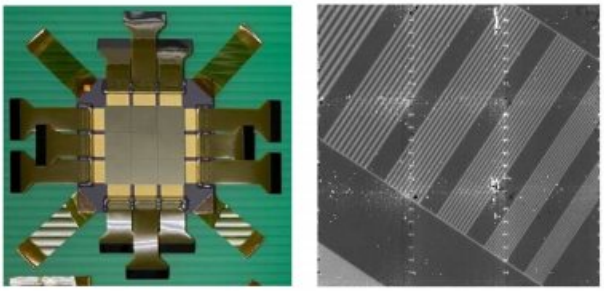


図２：試作した3x3センサユニットと、X線によるチャート撮像結果

３．参考文献

1) H.Tsai, F.Liu, et.al, Science Advances, 6(5), 2020, https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sciadv.aay0815
2) K.Takagi, et.al, Sensor and Materials, 30 (7), 1611-1616, 2018

Mist CVD成長α-Ga_2O_3薄膜の放射線検出応用に向けた基礎検討

Fundamental Study on Radiation Detection Application in α-Ga_2O_3 Grown by Mist CVD

工学院大学 山本拓実, 山田梨詠, 山田魁, 橋本真里, 尾沼猛儀, 本田徹, 山口智広
静岡大学 中野貴之

1．研究目的

酸化ガリウム（Ga_2O_3）は，オプトエレクトロニクス，センシングシステム，パワーデバイス等への応用が期待されている．Ga_2O_3は，いくつかの異なる多形体を持つ．これらの多形体のうち，コランダム構造のα-Ga_2O_3が最もバンドギャップが広く，約5. 3eVである[1]．このα-Ga_2O_3は，ミスト化学気相成長法（Mist CVD）により再現性よく成長させることができる[2]が，その成長メカニズムはまだ明確に理解されていない．このα-Ga_2O_3は，その大きなバンドギャップを生かし，熱雑音が少ないことから，室温での放射線検出器への応用が期待されている．

本研究では，Mist CVD成長α-Ga_2O_3薄膜の放射線検出応用に向けた基礎検討として，Mist CVD法によるα-Ga_2O_3の成長機構の検討を行った．また得られたα-Ga_2O_3薄膜に対して放射線検出特性の評価を行ったので報告する．

2．研究成果

2．1　実験方法

(0001)α-Al_2O_3基板上にGa_2O_3膜をMist CVDで1時間成長させた．$Ga(C_5H_7O_2)_3$ を原料前駆体として使用した．前駆体は，まず脱イオン水にHClまたはHNO_3を加えて溶解させた．この前駆体溶液を周波数2.4 MHz の超音波振動子で霧化し，キャリアガスを用いて炉に移した．Ga_2O_3薄膜は，X線回折（XRD），走査型電子顕微鏡（SEM），原子間力顕微鏡（AFM）で特性評価を行った．また，α-Ga_2O_3膜の電流時間変化測定を^{241}Am 粒子線源を照射し，半導体パラメータアナライザーを用いて電流時間変化の測定を行った．

2．2　結果と考察

出発原料の溶解にHClを使用した場合，α-Ga_2O_3膜は(0001)α-Al_2O_3基板上の成長に成功した．HClの濃度を上げると，α-Ga_2O_3の膜厚が増加した．一方，HNO_3を用いた場合，α-Ga_2O_3膜はほとんど成長しなかった．これらの結果から，HClがMist CVDによるα-Ga_2O_3膜の成長に重要な役割を果たしていることが明らかになった．

^{241}Am照射下でのα-Ga_2O_3膜の電流時間変化測定では，^{241}Am照射量の増加とともに電流値が増加することが観測された．この結果は，^{241}Am-粒子によって生成された電子正孔対が検出電流として回収されていることを示している．また，α-Ga_2O_3検出器に接続した電荷増幅器を用い，検出パルス信号を検出することに成功した．

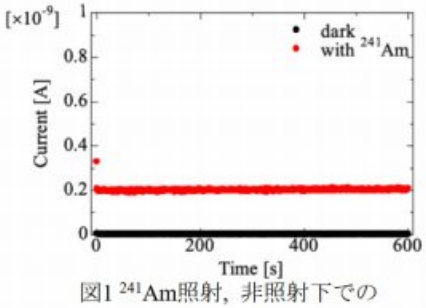


図1 ^{241}Am照射，非照射下での電流時間変化測定結果．

3．参考文献

1) F. P. Sabino and Luiz Nunes de Oliveira, PHYSICAL REVIEW **B 90**, 155206 (2014).
2) D. Shinohara, and S. Fujita, Jpn. J. Appl. Phys. **47**, 7311 (2008).

Augmented Data Glove for Advanced Hand and Finger Motion Interactions

McGill University: Benjamin C. M. Fung
Ontario Tech University: Patrick C. K. Hung, Carolina Velasco, Marco Cano, Akira Tokuhiro, Alvaro Uribe-Quevedo
Shizuoka University: Kamen Kanev, Masakatsu Kimura, Hidenori Mimura

1. 研究目的

The project's ultimate objective is to utilize Artificial Intelligence (AI) enhancements of the Data Glove for advanced hand and finger motion tracking that can be applied in different scenarios. In the previous phase, we designed and developed a communication system based on an advanced motion-tracking Data Glove for enhanced support of the deafblind. The Data Glove allows for high-fidelity determination of finger postures with consequent identification of the basic Malossi alphabet signs. The designed Data Glove-based communication interface requires minimal adjustments to the Malossi alphabet and can be mastered after a short training. In this phase, we aim to investigate how the AI Data Glove enhancements could facilitate the recovery process of patients who suffer from finger or hand injuries. Common hand injuries include broken tendons and ligaments in fingers due to various accidents. While many patients can eventually recover most of their hands' functions, they often need to physically visit the hospitals weekly to perform long and repetitive exercises with the physiotherapists. In the process, the physiotherapists need to monitor the patient's hand movement closely and immediately correct the patient's movements, whenever required. The whole duration may span from a few months to a year or even longer. Therefore, we investigate how the Data Glove enhanced with advanced AI technologies, and more specifically with deep learning methods, can be used to optimize the current time-consuming physiotherapy procedures and reduce the time for hospital visits.

2. 研究成果

We have developed an AI-powered motion-tracking system that can partially replace the duties of physiotherapists. The system uses a Data Glove to monitor patients performing rehabilitation exercises under the supervision of a physiotherapist who adjust the postures and corrects the mistakes of the patients. While the proper motions and postures are being introduced to the patient, the motion tracking system employs the collected data for training an AI-based rehabilitation model. When the physiotherapist leaves the patient, the AI-based motion-tracking system switches from training to detection. In detection mode, the system monitors the exercise motions and postures of the patient. It issues an alert if the deviation between the current exercise and the reference exercise learned in the training phase exceeds a prescribed threshold.

3. 参考文献

[1] Kamen Kanev, Hidenori Minmura and Patrick C. K. Hung. Data Gloves for Hand and Finger Motion Interactions. Encyclopedia of Computer Graphics and Games, 1st ed., SpringerLink, Cham, Switzerland, 2023/10

[2] Zhizun Wang, Dingtao Hu, Rupendra Raavi, Patrick C. K. Hung, Benjamin C. M. Fung, David Meger, Hidenori Mimura, and Kamen Kanev. Making Robotic Dogs Detect Objects That Real Dogs Recognize Naturally: A Pilot Study. The 15th International Conference on Information Resources Management (Conf-IRM 2022), Oshawa, Canada. Association for Information Systems (AIS), United States, 2022/10

X線エネルギー下限値の異なるCT画像を用いた根管充填材によるArtifact出現程度の定量評価

Quantitative evaluation of artifact by root canal filling materials on CT images with difference lower limit of x-ray energy

東北大学大学院歯学研究科　飯久保　正弘、藤澤　純也、石幡　浩志、佐々木　啓一
静岡大学学術院情報学領域　青木　徹、　株式会社ANSeeN　小池　昭史

1．研究目的

歯科領域のCT画像では、根管充填材から発生する黒いArtifactがあたかも歯根破折の様に描出されることがある。すでに我々は、根管充填材によるArtifactは、低エネルギーX線の割合が大きいほど強く現れることを報告している[1]。そこで我々は、フォトンカウンティング機能を搭載したCdTe半導体検出器を用いて低エネルギーX線を除外することで，Artifactを低減することができるのではないかと考え研究を進めている。令和3年度の報告会では、下限値を10、30、50keVと変化させてCT撮影を行った根管充填後の抜去歯の画像を供覧することで、下限値設定をあげることで、Artifactを軽減できる可能性を示した。今回我々は、Artifactの出現を数値化し比較検討を行った。

2．研究成果

50号まで根管拡大を行った右下5番抜去歯9本を，下顎骨ファントムの抜歯窩に挿入し，水中に位置づけた。CdTe半導体検出器にて　下限値を10、30、50keVと変化させてファントムのCT撮影を行った。図1に示す水、近心頬側歯質、近心歯質の部位のグレイ値を測定し、下記に示す計算式でグレイ値の減少率を算出しArtifactの程度を定量化した。

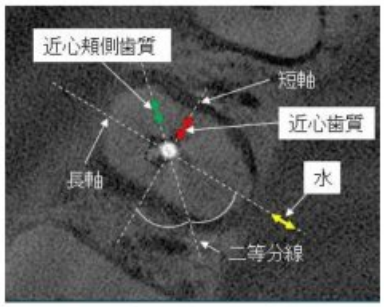


図1　グレイ値の測定部位

$$\text{グレイ値の減少率} = \frac{(\text{近心頬側方向のグレイ値}) - (\text{近心方向のグレイ値})}{(\text{近心頬側方向のグレイ値}) - (\text{舌側の水のグレイ値})} \times 100$$

3．結果とまとめ

下限値10keVの画像ではグレイ値の減少率の平均は62%であったのに対し、下限値30keVでは44%、下限値50keVでは26%であった。検出X線エネルギーの下限値を上げることで、Artifactの程度が減少することが明らかとなった。

4．参考文献

1) Iikubo M, Kagawa T, Fujisawa J, et al. Effect of exposure parameters and gutta-percha cone size on fracture-like artifacts in endodontically treated teeth on cone-beam computed tomography images. Oral Radiol. 36:344-348 (2020)

ラット小脳室頂核電気刺激による脳保護効果に関連した UCP4発現誘導メカニズムの解明

Mechanism of Uncoupling Protein 4 Expression Involved in Neuroprotection of the Fastigial Nucleus Stimulation in Rat

静岡大学　電子工学研究所，福司康子
Houston Methodist Hospital, Eugene V. Golanov
Agency for Science, Technology and Research, Min Thura
和歌山県立医科大学，井原勇人
浜松医科大学，小泉慎一郎，　山本清二

１．研究目的

低酸素やショックに対して血圧上昇と脳血流増加をもたらす防御反応に関係する小脳室頂核（FN）の電気刺激をラット中大脳動脈閉塞後に行うと脳梗塞が縮小するが[1]、そのメカニズムは不明であった。我々は脳特異的なミトコンドリア膜蛋白であるuncoupling protein 4 (UCP4)がFN電気刺激による脳保護効果のメカニズムに重要な役割をもつ可能性を見出した。本研究ではFN電気刺激によって誘導されるUCP4の発現メカニズムを検討する。

２．研究成果

２．１　小脳室頂核(FN)刺激によるUCP4の発現誘導

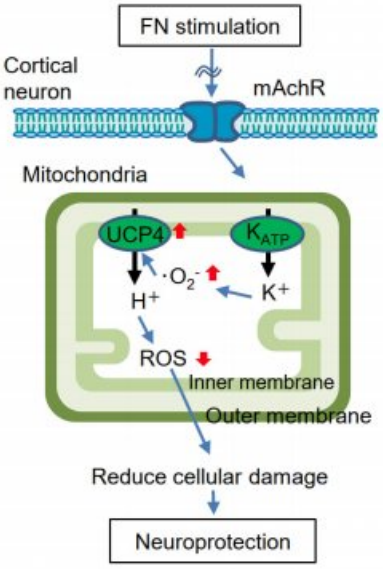
ラットFNの電気刺激を行うと大脳にUCP4の発現が亢進することがmRNA解析で明らかとなった。一方、小脳歯状核の電気刺激ではUCP4の発現が誘導されなかったことから、FN刺激特異的にUCP4の発現が誘導されることが示された。

２．２　コリン作動性回路を介したUCP4の発現

FN刺激によるUCP4の発現誘導はコリン作動性回路を介して行われると考え、カルバコール(CCh)投与によるアセチルコリン受容体を介したUCP4の発現を観察した。in vitro(ラット初代培養大脳皮質神経細胞)またはin vivo(ラット)において、CCh投与でUCP4の発現が亢進し、その効果はアトロピンで抑制されたことから、UCP4の発現はコリン作動性回路を介して行われることが示唆された[2]。

２．３　mitoK_{ATP}チャネル開口によるUCP4の発現

ジアゾキシドによるmitoK_{ATP}開口は、微量のスーパーオキシド($\cdot O_2^-$)を産生し、UCP4の発現を誘導した。このとき$\cdot O_2^-$をクエンチするとUCP4の発現効果は消失した。mitoK_{ATP}開口によって微量の$\cdot O_2^-$が発生することでUCP4の発現が亢進され、これにより活性酸素が還元・除去されることで細胞死を抑制すると考えられる[2]。



図．　UCP4の発現誘導メカニズム

以上、コリン作動性神経回路を介して大脳皮質に作用しmitoK_{ATP}を開口することでUCP4の発現が誘導され神経保護に働くと考える（図）。

３．参考文献

1)　D J. Reis, S B. Berger, et. al, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 11(5), 810-818(1991).
2)　Y. Fukushi, E V. Golanov, et. al, Stroke: Vascular and Interventional Neurology. 2(6), e000362(2022).

ポスター発表

セッション２

術後心筋梗塞の早期発見を目指した表面プラズモン増強蛍光免疫センサ

Surface plasmon-enhanced fluorescence immunosensor for early detection of perioperative myocardial infarction

芝浦工業大学　工学部，當麻浩司
東京医科歯科大学　生体材料工学研究所，飯谷健太，三林浩二

１．研究目的

本研究の目的は、術後の主な死亡原因である術後心筋梗塞（PMI）を早期に発見するための光免疫センサを開発することである。PMIは心臓手術だけでなく、非心臓手術においても主な死亡原因となっており、患者の術後30日以内の死亡率を改善するためには、発症を超早期に検出することが重要となる[1, 2]。PMIを含む心筋梗塞の診断には、心電図の異常や虚血の症状、そして血中へ遊出した心筋トロポニンＩ（cTnI）などマーカー分子の検出が根拠となるが、特にマーカー分子の検出の重要性が増している。しかしながらマーカー分子の血中濃度はpg/mLレベルと低いため、高感度な検出法が必要である。またcTnIなどの検出に用いられる免疫測定法は、通常1回の測定しか行えないため、濃度の経時変化を捉えられない。そこで本研究では、高感度な表面プラズモン増強蛍光センサと、繰り返しの免疫測定を可能にする表面修飾法を組み合わせて、cTnIを対象とした免疫センサの開発を試みた。

２．研究成果

２．１　実験

本年は、表面プラズモン増強蛍光免疫センサに必要な光学系を構築した。光学系は、ヘリウムネオンレーザー（波長632.8 nm）、直角プリズム、Au基板、レーザー検出用のフォトダイオード検出器、蛍光集光用のライトパイプフローセル、蛍光検出用のMulti-Pixel Photon Counter (MPPC)から構成される。金基板の作製では、ガラス基板上に、膜厚3 nmのTi薄膜と膜厚44 nmのAu薄膜をこの順にスパッタ法で成膜した。Ti薄膜はAu薄膜とガラス基板間の接着層として作用する。蛍光検出用のライトパイプは、円筒形のアクリル製のライトパイプの片面にアクリル製のフレネルレンズをUV硬化性の光学接着剤で貼り付け、一体化した。また、ライトパピノもう一方の面には、中央部に穴を開けた厚さ200 μmのポリジメチルシロキサン製のシートを貼り付け、ライトパイプの側面からこの面にかけて貫通孔を設け、フローセルとした。実験では、蛍光色素Alexa Fluor 647（吸収波長650 nm，蛍光波長667 nm）溶液をフローセルを介して金基板上に送液し、表面プラズモンによって励起されて放出された蛍光をライトパイプで集光し、MPPCで検出した。

２．２　結果・考察

リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中の蛍光強度をベースラインとして、Alexa Fluor 647溶液を送液したところ、蛍光強度は上昇の後、安定値を迎えた。再び溶液をPBSに戻し、送液したところ、蛍光強度は元のベースラインまで減少し、安定した。以上の結果より、構築した光学系によって、表面プラズモンを使った蛍光分子の励起と、放出された蛍光の検出が行えることが示された。今後は、ライトパイプ長さの検討など、光学系の最適化を行い、免疫センサへと展開する。

３．参考文献

1) T.G. Weiser, S.E. Regenbogen, K.D. Thompson, A.B. Haynes, S.R. Lipsitz, W. R. Berry, A.A. Gawande, An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data, Lancet 372 (2008) 139–144.
2) P. Paniagua Iglesias, S. Díaz Ruano, J. ´Alvarez-García, Myocardial injury after noncardiac surgery, Rev. Esp. Cardiol. 67 (2014) 794–796.

硬-軟組織構築を目指した石灰化脱細胞化組織の骨親和性評価

Evaluation of bone affinity of mineralized decellularized tissue as application of hard-soft tissue.

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所，鈴木美加，木村剛，橋本良秀，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
岡山大学大学院　医歯薬学総合研究科，岡田正弘，松本卓也
芝浦工業大学　生命科学科，中村奈緒子

１．研究目的

生体には，腱-骨，靭帯-骨，軟骨-骨などの硬組織と軟組織との境界組織がある．これらの境界組織では，硬-軟組織がシームレスに結合するために構造や成分，力学特性が段階的に変化（グラデーション）する複雑な構造を有している．このような複雑な構造を有する境界組織を模倣するために，これまでに石灰化比率が異なるコラーゲンシートの積層や歯周靭帯細胞および骨芽細胞様細胞からなる細胞シートの作製などの生体に類似した機能の発現を目指した研究が広く行われている．

バイオマテリアルの一つとして脱細胞化生体組織が期待されており，その高い生体受容性からパウダーやシートなどに加工した医療部材としての応用や，ゲル化や3Dプリントなどによる成型・再構築や，脱細胞化組織と人工高分子の複合化や機能性分子の付与など，脱細胞化組織を用いた幅広い研究が行われている．当研究室では，機能化脱細胞化組織の応用の一つとして，ブタ脱細胞化心膜を円柱状に立体成型することで靭帯代替組織としての応用や，この靭帯様組織の骨埋入部に骨組織親和性を向上させるため，部分的なリン酸カルシウム化を検討している.本研究ではリン酸カルシウム化ブタ脱細胞化心膜のin vivoにおける骨組織親和性の評価を行った.

２．研究成果

２．１　石灰化脱細胞化心膜の調製

ブタ心膜を高静水圧(HHP)法とデオキシコール酸ナトリウム(SDC)法を用いて脱細胞化し、脱細胞化ブタ心膜を調製した。得られた脱細胞化ブタ心膜の表面に交互浸漬法を用いて，リン酸カルシウムを析出させた．交互浸漬法では，塩化カルシウム溶液（Ca溶液:200mM in Tris/HCl(pH7.4)）とリン酸水素二ナトリウム溶液（P溶液:120mM）を調製し,Ca溶液→洗浄液→P溶液→洗浄液を1サイクル，各浸漬時間を10秒に設定し,5-30サイクル行った．析出したリン酸カルシウム形成について、FT-IR測定，XRD測定，TEM観察にて結晶構造の評価を行い、走査型電子顕微鏡(SEM)、を用いて形態を観察した。析出物は生体内の硬組織に多く含まれるハイドロキシアパタイト（HAp）を含有することが分かった。

２．２　石灰化脱細胞化心膜のin vivoにおける骨親和性評価

調製した脱細胞化石灰化心膜（0, 10, 30サイクル）を7週齢ラット頭頂骨骨膜下へ埋植し，4週間後の頭頂骨HE染色結果から骨組織親和性を評価した(Fig.1). 0, 10, 30サイクルのいずれの心膜においても炎症反応は惹起されず, 0サイクルでは心膜内部に細胞が浸潤し，心膜が骨膜と同化した. 10サイクルにおいては石灰化心膜内部にわずかに細胞が浸潤し，一部骨化している様子が観察された. 30サイクルでは心膜内部への細胞の浸潤はほとんど見られなかったが，心膜表面において骨芽細胞様の細胞が並び，骨に接している面において半分ほど心膜が骨化し，新生骨の形成が見られた．心膜の石灰化サイクル数が増加するにつれて新生骨の形成が観察されたことから，心膜の石灰化量に応じて骨形成されることが推察された．以上のことから0サイクルでは心膜が骨膜として受容され，10, 30サイクル石灰化させた心膜は骨として受容されるため，石灰化量や部位を制御することで境界組織に類似する組織を調製できる可能性が示唆された．

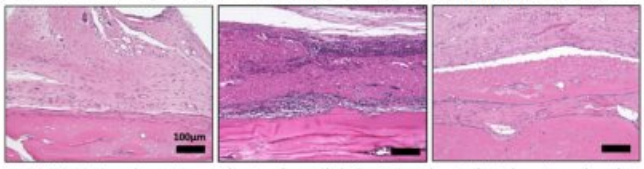


Fig.1. HE stained sections of rat calvarial defects implanted with mineralized decellularized pericardium (0,10, 30cycles).

ミニ組織モデルに対する経血管刺激の電気化学的定量評価

Electrochemical analysis of a respiration activity for a three-dimensional cultured model with biomimetic vascular flow

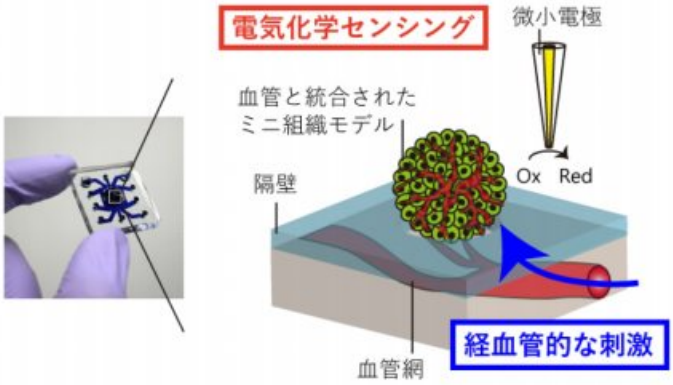
東京医科歯科大学　生材研、梨本裕司、堀武志、梶弘和
東北大学　工学研究科、伊野浩介、珠玖仁

1．研究目的

近年、微小な流体デバイス内で、ヒトの組織構造を再構築する試みが盛んに検討されている。これは、生体模倣システム（Microphysiological system、MPS）、またはorgan-on-a-chipと呼ばれ、従来困難であった、ヒト体内の細胞応答を、高精度に評価可能であると期待されている。しかし、organ-on-a-chipの多くの研究は、対象の臓器機能を模倣するための技術開発に集中しており、細胞機能の計測手法は相対的に開発が遅れている。本研究課題では、研究グループがこれまで、開発に取り組んできた、血管網を備えるがんモデルを対象に、電気化学的な機能評価システムを確立することを目的とした。

2．研究方法

作製したデバイスは、ポリジメチルシロキサン製の3層構造であり、下層にある流路で血管網を構築する。この血管網を隔壁の膜孔（⌀ ＝0.5 mm）を介して、上層で培養する細胞凝集塊（スフェロイド、がんオルガノイド）と接続させる。デバイス上層は、開放された構造となっており、センサとなる微小電極を挿入することが可能である。これにより、デバイス下層での経血管的な薬剤刺激、およびデバイス上層での微小電極によるスフェロイドの機能評価が可能である。本研究では、線維芽細胞のスフェロイド、大腸がんオルガノイドを対象とし、微小電極（Pt）に−0.5 V vs. Ag/AgClの電位を印可することで、細胞の酸素消費量を計測することを試みた。



3．研究結果

肺線維芽細胞のスフェロイドを上層に配置したところ、スフェロイドへの血管誘導、接続が良好に可能であった。また、電気化学センサを用いて、酸素消費量の計測が可能であり、その応答は、デバイス外での計測とほぼ同一であり、デバイス内においても酸素消費量計測が可能であることを確認した。また、ミトコンドリア膜の脱分極剤であるFCCPを経血管的に投与したところ、血管が無い場合に比べ、血管が統合された線維芽細胞のスフェロイドでは酸素代謝の増加が顕著であることが確認できた。このことは、血管が物質輸送経路として、有効に機能していることを示す。最後に、大腸がんオルガノイドに本システムを応用し、がんへの薬剤スクリーニングのシステムとしても、本系が活用できることを確認した[1)]。

4．参考文献

1) Y. Nashimoto, et.al., *Biosensors and Bioelectronics*, 219, 114808 (2023).

新型コロナウィルス感染早期診断用ポータブルデバイスの実用化検証

The implementing of the portable device for early detection of the SARS−CoV−2 infection

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科，益谷 美都子
東京医科歯科大学　生体材料工学研究所　バイオデザイン分野，木村 雄亮，　池内 真志

１．研究目的

Withコロナ社会での社会基盤維持には、感染患者の早期発見と隔離、迅速な治療移行は極めて重要である。しかし未発症段階では検査施設を訪れる患者は少なく、早期発見に繋がりにくい。そこで本研究は、LAMP法によるウィルス特異的遺伝子検出手法を用いた、超早期段階での感染検出を可能とする、**各家庭レベルで使用可能な新型コロナウィルス感染検査用マイクロデバイスの開発を目的**とする。

２．研究成果

２．１　ウィルス検査用ポータブルデバイスの開発

図1に、開発したデバイスを示す。本デバイスは**装置への水の添加操作のみで、唾液からのウィルス遺伝子精製～LAMP法実施までの全工程を実施する新手法「NEC-SD-LAMP」を実施**できる。唾液サンプルにProteinase Kを添加する事でSalivaDirect法によるウィルス遺伝子精製を行う 1)。反応後、装置内に水を添加すると、発熱剤と反応し、容器内が約95℃まで加熱され、Proteinase K失活による精製反応停止とパルミチン酸の融解を行う。反応後サンプルにLAMP試薬を添加し、融解したパルミチン酸内に設置する事で、LAMP法を実行する。パルミチン酸融点はLAMPの最適反応温度の62.9℃であり、パルミチン酸が液体～固体へ遷移する間、一定温度で加熱できる。デバイスの大きさはアタッシュケース程度であり、現場に持ち込んでの検査実施も十分可能である。

２．２　ウィルス遺伝子検出試験

ウィルスDNA混入サンプルを用い、NEC-SD-LAMPの実用性検証を行った結果を図2に示す。本実験では、アデノウィルス、またはサイトメガロウィルス (CMV) DNAを混入した唾液サンプルをそれぞれ用意し、NEC-SD-LAMPを実行した。図2に示すように、NEC-SD-LAMPを実行した場合、唾液中に含まれるウィルス種特異的に、蛍光強度が増加する事が示唆された。また、本実験で使用したウィルスDNA濃度は10 copies/μlであり、これはSARS-CoV-2患者の発症時における唾液中ウィルス濃度の平均値を大きく下回る 2)。以上より、**様々なウィルス感染を、未発症段階で特異的検出可能な、実用的な装置開発に成功**した。

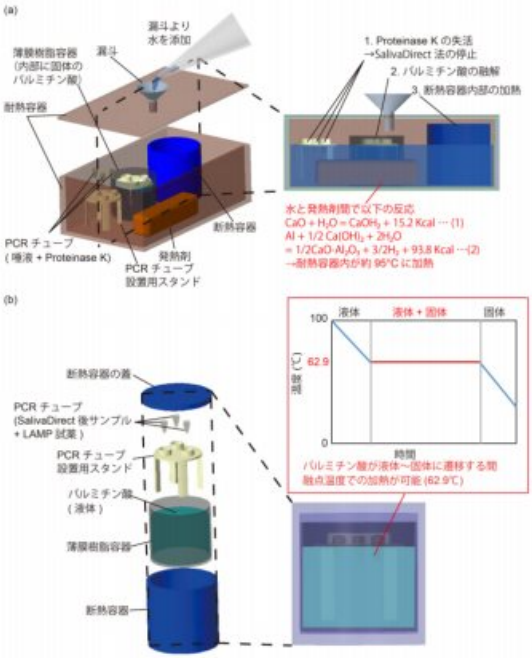


図1 NEC-SD-LAMPデバイス概要。(a) SalivaDirect法実行時。(b) LAMP法実行時

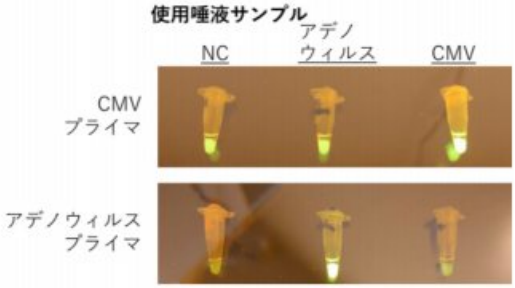


図2 NEC-SD-LAMPによるウィルス検出試験

３．参考文献

1) Vogels, C. et al. SalivaDirect: RNA extraction-free SARS-CoV-2 diagnostics. *protocols.io,* dx.doi.org/10.17504/ (2020)

2) Jialou Z. et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 in saliva from infected patients, *J Infect*, 81, e48-e50 (2020)

細菌間相互作用の計測・制御を目指した in vitro電気化学デバイスの開発

In vitro electrochemical device for regulation and detection of bacterial communications

山形大学　松本大空、長峯邦明
東京医科歯科大学　梶 弘和

1．研究目的

枯草菌は膜電位依存的にカリウムイオンやカルシウムイオンなどの細菌間シグナル伝達物質の分泌を制御し、周囲の枯草菌の代謝を制御することが知られている。細菌間、更にはヒト・細菌間相互作用の定量的理解と制御法の確立は、抗生物質や遺伝子組換え技術に依存せず細菌叢を人為的に操る新たな細菌制御技術を生み出すと期待できる。本共同研究では、当研究室にて実施している枯草菌の電気刺激系を、梶教授と共同でマイクロ流路デバイス化し、設計された空間内で電気刺激条件（強度・頻度・期間）を制御しながら細菌間シグナル伝達分泌活性を定量的に計測し、それらの関連性を調べることを目指している。ここでは枯草菌の膜電位に対する電気刺激の影響を調べた結果の一部を報告する[1)]。

2．研究成果

2．1　細菌膜電位の蛍光イメージング原理

枯草菌は-140 mV~-75 mVの膜電位（細胞内部が負）を有する。この膜電位がより負に変化することを過分極、より正に変化することを脱分極と呼ぶ。本研究では、膜電位の変化を可視化するために、カチオン性の蛍光膜電位指示薬Thioflavin T（ThT）を細菌に取り込ませた。この場合、過分極では、より負に帯電した細菌内にカチオン性ThTが蓄積し細菌から発せられる蛍光輝度が増加、脱分極では逆に静電反発のためThTが細菌外に放出され蛍光輝度が減少する。

2．2　電気刺激デバイスの作製

細菌を表面全体に培養した寒天培地を準備し、その細菌を挟むように寒天培地の表裏に導電性高分子3,4-ポリエチレンジオキシチオフェン（PEDOT）で修飾した白金線（電極径0.01 cm）を配置した。細菌培養面が対物レンズ側になるように蛍光顕微鏡のステージに寒天ハイドロゲルを設置した（図1（a））。矩形電流パルス（電流-10.0 mA、パルス幅10.0 ms）を印加し、その時の細菌内ThT由来の蛍光輝度の変化を観測した。

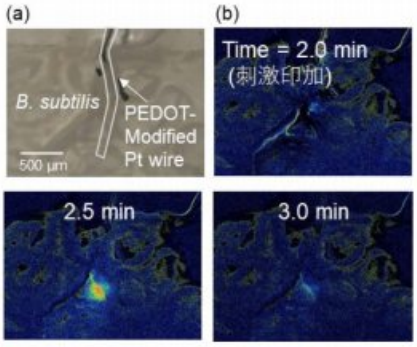


図1.（a）寒天培地表面の枯草菌の顕微鏡写真。(b) 電気刺激印加前後の蛍光イメージ。

2．3　結果と考察

図2（b）は、電気刺激前後の蛍光イメージである。刺激印加直後からPEDOT修飾白金線周囲の細菌の蛍光輝度が一過的に増加した。このような変化は生細菌でのみ得られたことから、本実験の電気刺激条件では枯草菌の膜電位の過分極を誘導することが示された。現在、定量的な刺激条件の制御のため、本実験系のマイクロ流路デバイス化を検討している。

3．参考文献

1) D. Makino et al, Bioelectrochemistry 149, 108290 (2023).

唾液中の尿酸の無線計測を目指した マウスガード型バイオセンサに関する研究

Mouthguard biosensor with telemetry system for monitoring of uric acid in saliva

東京工科大学 応用生物学部，矢野和義
東京工科大学 工学部，荒川貴博
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所，飯谷健太，三林浩二

１．研究目的

近年、運動不足・飽食により高血圧や高尿酸血症などの患者数が増加している。高値の尿酸値は、痛風の発症だけでなく、2型糖尿病や尿路結石との相乗的作用により腎虚血を発症することから、尿酸値の変化を捉え、自ら適切に管理する必要がある。現在、尿酸値の測定は採血にて行われるが、簡便かつ非侵襲的な評価法、さらには日内変動の評価法が求められている。本共同研究では、唾液中に含まれる尿酸値の連続計測を目標とし、尿酸用バイオセンサの作製と評価、無線機能付きマウスガード型センサ（キャビタスセンサ[1]）の構築を行った。バイオセンサとして機能させるための酵素の固定化の検討、定電位駆動での電流値測定の機能を有する無線装置と組み合わせた性能評価を実施した。

２．研究成果

２．１　唾液尿酸用バイオセンサ

尿酸センサでは電極に固定化した尿酸オキシダーゼ(uricase)の触媒反応により生成されたH_2O_2を、ポテンシオスタットを用いた定電位電流測定にて酸化電流を検出し尿酸濃度を測定する。唾液尿酸計測のため、マウスガード(MG)材料上に尿酸センサを作製した。本センサは口腔内計測及び電極材料との密着性に適した材料であるMG材料(polyethylene terephthalate glycol, PETG)を基板材料として、スパッタリング法にてPt電極(作用極)Ag電極(対極/参照極)の成膜を、ステンシルシールをMG材料表面にマスクとして用いた。その後、電極感応部および端子部以外をPDMS (polydimethylsiloxane)を塗布して絶縁被覆した後、0.1 MのHCl溶液中に電極とPtプレートを浸漬し、-120 mV vs. Agの電位を印加することで、Ag薄膜に塩化処理を施し、Ag/AgCl電極として作製した。

図1 MG型バイオセンサの外観

２．２　無線装置を有するマウスガード型バイオセンサの作製と尿酸バイオセンサの評価

図1のようにMG型センサの作製では、歯列に合わせて成型した石膏模型を吸引型成型器に設置し、材料を加熱軟化させた後、吸引することでMGを三次元成型した。MG上にスパッタ法にて二電極を成膜した後、電極感応部の近傍に、PDMS溶液を塗布したPDMSシートにBluetooth Low Energy (BLE)式通信機を頬側に固定した。その後、BLE式通信機を封止するために、上面から2枚目のMGを積層し、熱溶着による固定を行った(図1)。

次に、口腔内計測に適したuricaseの選定のため、pHの影響を調べたところ、*Candida sp.*由来のuricaseがpH6.0–7.5の範囲で出力電流値が安定していることが確認され、各尿酸濃度の出力の平均値から定量特性を評価したところ、唾液中の尿酸濃度(50-200 μM)を含む1–1000 μMの範囲で定量が可能であった。今後、人工唾液、生体の口腔内での評価に向け評価を進める予定である。

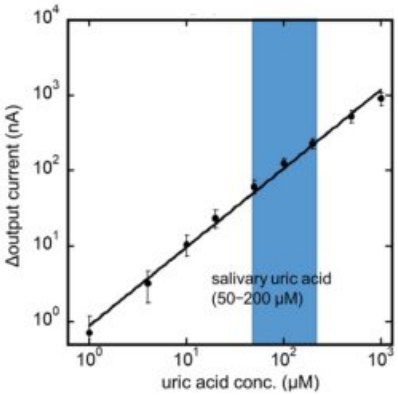


図1 MG型尿酸バイオセンサの定量特性

３．参考文献

1) Mitsubayashi, K., Arakawa, Electroanalysis 28 (6), pp.1170–1187, (2016)

生体活性ポリエーテルエーテルケトンの高機能化

High functionalization of bioactive polyetheretherketones

京都大学，薮塚　武史，高井　茂臣，藤林　俊介
北海道立総合研究機構，赤澤　敏之
東京医科歯科大学，横井　太史

１．研究目的

ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）は、骨と類似のしなやかさと高強度の双方を併せ持つ低弾性率型のインプラント材料として、近年整形外科領域や歯科領域で注目を集めており、椎体間スペーサーや歯科補綴部材等に臨床応用されている。本研究では、基板表面に細孔を形成し、アパタイトの前駆体微粒子（アパタイト核）を細孔内および基板表面に析出させる手法[1]によりPEEK表面に生体活性を付与し、高強度、低弾性率、高生体活性、低侵襲性の4点を併せ持つ生体活性インプラント材料の開発を行った。

２．研究成果

２．１　生体活性PEEKの作製

未処理PEEK基板に硫酸処理を施し、表面に細孔を形成した。グロー放電により酸素プラズマを基板表面に照射し、親水性を付与した。プラズマ照射後、アパタイト核をPEEK基板の細孔内および表面に析出させ固定化し、PEEKに生体活性を付与した（図1 (a)）。

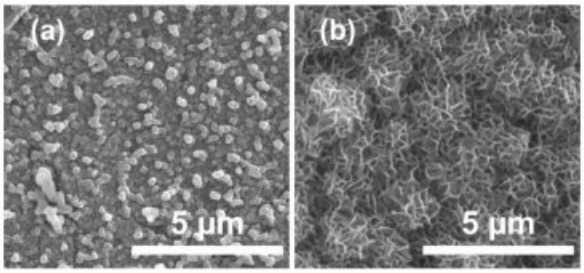


図1 (a) SBF浸漬前および (b) SBF浸漬1日後における生体活性PEEK表面のSEM写真

２．２　生体活性PEEKのアパタイト形成能

生体活性PEEKをpH=7.40（36.5 ℃）に調節したSBFに浸漬し、アパタイト形成能を検証した。生体活性PEEKをSBFに浸漬したところ、1日経過後において基板表面全体がアパタイトの針状結晶で構成される層で被覆され、SBF中で高いアパタイト形成能を示した（図1(b)）。

２．３　生体活性PEEKの骨結合能

生体活性PEEKおよび未処理PEEKを日本白色家兎の脛骨に埋入し、骨と材料の接着強度および骨インプラント接触率（BIC）を調べ、生体内における骨結合能を比較検証した。動物実験の結果、骨との接着強度およびBICは、生体活性PEEKが未処理PEEKに対して有意に大きな値を示した。これらの結果から、SBF中で高いアパタイト形成能を示す生体活性PEEKは、生体内においても優れた骨結合能を示すことがわかった。

３．参考文献

1)　T. Yao, M. Hibino, T. Yabutsuka, US Patent 8178066 (2012), JP Patent 5261712 (2013).
2)　T. Kokubo, H. Takadama, Biomaterials, 27, 2907 (2006).

ゲノム編集マクロファージを用いた生体材料評価

Evaluation of biomaterials using luminescent peptide-knock-in macrophages

東京医科歯科大学，木村剛，石垣瑠梨，梁枕，萩原萌子，橋本良秀，岸田晶夫
広島大学，野村渉
芝浦工業大学，中村奈緒子

１．研究目的

バイオマテリアルを生体内に埋植するとタンパク質吸着，好中球，単球，マクロファージ等のリンパ球の活性化など様々な生体反応が起こることが知られている[1]．そのうち，バイオマテリアルに対する細胞応答の評価は，生体と材料の相互作用の理解や材料の安全性評価において重要である．最近，バイオマテリアルに対する細胞応答として，マクロファージの応答が注目されている．マクロファージは，異物貪食などに加え，炎症反応に関わる炎症型マクロファージ（M1），炎症抑制的に働く抗炎症型マクロファージ（M2）に分極し，その分極バランスの調節にて免疫反応を制御していると考えられている．例えば，創傷治癒においては，M1マクロファージとM2マクロファージの比率は，初期においてはM1比率が高く，その後M2比率が上昇することが報告されている[2]．本研究は，合成高分子材料と脱細胞化組織の埋植時における生体反応の違いについて，マクロファージの炎症性応答の観点からの理解を目的とし，合成高分子材料および脱細胞化組織を使用し，これらの材料に対する炎症性応答を評価した．

２．研究成果

２．１　高分子材料に対するマクロファージ応答

ポリエチレン（PE），ポリプロピレン（PP），再生セルロース，ポリエチレンテトラフルオロエチレン（PTFE）の4種類を合成高分子材料として使用した．これらの材料を直径8mmに円型成形し，炎症性サイトカインであるIL-1β遺伝子にHiBiTタグをノックインしたマクロファージ様細胞（THP-1）を1×10^4 cells/wellの密度で播種し，材料への細胞接着形態をCalcein-AMによる染色によって観察を行った．また，24，72，120時間インキュベートした後，培養上清を10μlずつ分取し，LgBiTと基質を添加した後，マイクロプレートリーダーで発光測定を行い，IL-1βの発現を検出した．いずれの材料上においても良好な細胞接着が観察され，THP-1が単球からマクロファージに分化していることが示された．また，celluloseでは多くの細胞凝集が観察された．PE，PP，PTFEでは同程度の発光強度であったが，再生セルロースは最も高い発光強度を示し，LPSを添加によるM1分極誘導の約90%の発光強度だった．

２．２　脱細胞化組織に対するマクロファージ応答

ブタ由来の心膜，血管，膀胱，小腸の4種類の脱細胞化組織を高静水圧法にて調製し，使用した．上述と同様にこれらを成形し、HiBiTノックインTHP-1細胞の細胞接着観察およびIL-1β発現測定を行った．細胞接着については、いずれの脱細胞化組織も接着が観察された。また、IL-1β発現（発光）は、脱細胞化組織の種類によって異なるものの，いずれの組織においても初期に若干の発光の増加が示され、経時的変化を示されず一定の発光強度を示した．

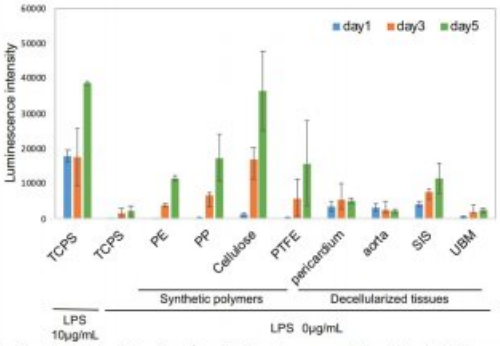


Fig. Luminescence intensity of synthetic polymers and decellularized tissues

３．参考文1

1) J.M. Anderson et al., Semi Immunol 20, 86-199 (2008)
2) C.E. Witherel et al., Acta Biomater. 269, 120667 (2021)

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

大阪医科薬科大学　薬学部，平野智也
東京医科歯科大学　生体材料工学研究所，影近弘之

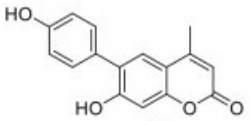
１．研究目的

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、照射する光を限局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。

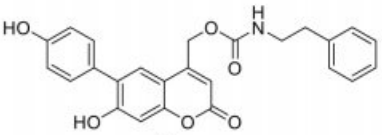
２．研究成果

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。これまでクマリンを母核とし、活性酸素種の一つである過酸化水素によって蛍光強度が増大する蛍光センサーの構造を基に、過酸化水素が存在する環境下で機能する光分解性保護を開発した。また、同様の戦略によりヒドロキシラジカル存在下で機能する光分解性保護基を開発した。一方、がんなどの疾患組織近傍におけるpH変化に着目し、特定のpH領域で機能する光分解性保護基の開発を行った。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**1**をまず開発した。さらに**1**の構造を基にデザインした特定のpH領域選択的に機能する光分解性保護基を、生理活性分子のモデルであるフェネチルアミンに導入した**2**を合成し、その機能を解析した。その結果、期待したようにpH変化に応じて二つの水酸基の脱プロトン化に応じて、光分解反応効率がOFF-ON-OFFと変化することを明らかとした。[1)]

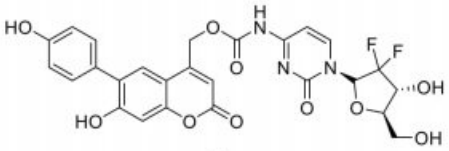
今回、**2**を医薬品の選択的な放出に応用するために、抗がん剤であるゲムシタビンに導入した**3**をデザインした。**3**の合成を種々検討した結果、ゲムシタビンの水酸基をTBDMSで保護した分子を原料して合成することによって、**3**を得ることに成功した。今後、**3**のpH変化に応じた蛍光強度、光分解反応効率、がん細胞に対する殺細胞活性を検討する予定である。また、**1**および**2**のpHに応じた機能の変化は水酸基の脱プロトン化によって制御されており、モノアニオン型となったときにそれぞれ強い蛍光、高い光分解反応効率を示す。そのため、水酸基の脱プロトン化が起こるpHを置換基の導入などで制御することにより、pH 6付近というがん組織近傍の環境選択的に蛍光、光分解反応が起こる分子を開発できる。同様の修飾を**3**にも導入することにより、がん組織近傍でゲムシタビンを放出可能な分子の開発は可能となると考えられるため、こうした分子の開発も進めている。



1



2



3

３．参考文献

1) D. Kato, T. Shiraishi, H. Kagechika, T. Hirano, J. Org. Chem., 86, 2264–2270 (2021) (Selected as “Supplementary Journal Cover”). DOI: 10.1021/acs.joc.0c02419.

CRABP1機能制御を標的とする新規レチノイドの創製

Development of novel retinoids with CRABP1-specifi function

東京医科歯科大学　生材材料工学研究所　馬 悦，石田 典良，影近 弘之
お茶の水女子大学　理学部　棚谷 綾
ミネソタ大学　Li-Na Wei

１．研究目的

レチノイン酸（**1**）はレチノイン酸受容体（Retinoic acid receptor; RAR）に結合し、この複合体は核内でレチノイドX受容体（Retinoid X receptor; RXR）とヘテロダイマーを形成する。これにより、特定の遺伝子発現を調整することで、細胞分化や増殖、免疫機能、代謝などの生理活性を厳密に制御することが知られている[1)]。一方、このようなgenomicな作用とは異なり、RARやRXRを介さずに生理機能を調整するレチノイドの特殊な活性（non-genomic作用）が報告されている。しかしながら、レチノイドが示すnon-genomic作用において、その作用機序を解明した例はほとんど存在しない。

当研究室では、様々な構造を有するレチノイド関連化合物ライブラリーを保有している。本研究では米国ミネソタ大学との共同研究により、ライブラリーから見出したnon-genomic作用を示す化合物群に着目し、これらが示すnon-genomic作用の詳細な作用機序の解明について検討した。

２．研究成果

２．１　CRABP1結合を介したレチノイドによるがん細胞アポトーシス誘導機構の解明[2, 3)]

当研究室で保有するレチノイドライブラリー内の約5000化合物の中から、レチノイン酸（**1**）と構造類似性がある化合物を選択した。すなわち、骨格内に疎水性領域および末端にカルボキシル基を持つ化合物（約50化合物）を用いて、RARレポーターアッセイによるスクリーニングを行なった。その結果、数化合物がRARのプロモーター遺伝子の発現を引き起こさない、すなわちRARと結合しないことがわかった。またこれらの化合物のうち**2**および**3**は、細胞質レチノイン酸結合タンパク質（Cellular Retinoic Acid Binding Protein; CRABP1）と良好に結合することで、がん細胞のアポトーシスを惹起した。その作用機序を詳細に解析したところ、**2**はレチノイン酸（**1**）と同様にCRABP1と複合体を形成することで、古典的MAPKシグナル伝達経路におけるErk1/2の活性化を減弱させることがわかった。RARを標的としたレチノイン酸（**1**）による治療法は古くから行われているが、RARに起因するレチノイド毒性を示すことが多い。そのため、CRABP1はRARに代わるレチノイドの創薬標的として捉えることができ、CRABP1と結合してnon-genomic活性を示すレチノイドは新規抗がん剤の候補化合物として期待される。

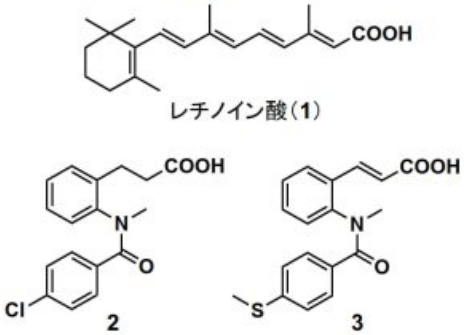


Figure 1. レチノイドの構造

現在は、スクリーニングから見出した化合物をリードとした構造展開を行い、CRABP1に対する構造活性相関の取得を目指している。

３．参考文献

1) L.-N. Wei, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2003**, *43*, 47–72.
2) S.D. Persaud, S.W. Park, M. Ishigami-Yuasa, N. Koyano-Nakagawa, H. Kagechika, L.-N. Wei, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 22396.
3) S.W. Park, J. Nhieu, S.D. Persaud, M.C. Miller, Y.-W. Lin, Y.-L. Lin, H. Kagechika, K.H. Mayo, and L.-N. Wei, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 10929.

ホスフィンボラン構造を基盤とした生物活性物質の創製研究

Design and Synthesis of Phosphine-Borane Derivatives as Estrogen Receptor Ligands

東京大学　定量生命科学研究所，谷内出友美
東京医科歯科大学　生体材料工学研究所，宮島友，影近弘之，藤井晋也

１．研究目的

創薬研究におけるケミカルスペースの拡張は、新規かつ画期的な医薬品リードを創製するために重要である。これまで我々は、リンを含む官能基に着目し、ホスフィノフェノール構造を基盤とした化合物展開を行い、ホスフィン類縁体について、疎水性パラメータをはじめとする系統的な構造物性相関を明らかにするとともに、エストロゲン受容体（ER）に対する生物活性を見出している。特に、ホスフィノフェノールのリン原子にボラン（BH_3）が結合したホスフィンボラン誘導体（図１：**1**）が、対応するホスフィンやホスフィンオキシド誘導体よりも強力なERアンタゴニスト活性を示したことから、ホスフィンボラン構造が創薬化学における新たな構造展開オプションとなることを明らかにしている。本研究では、ホウ素原子上に置換基を有するホスフィンボラン誘導体の構造展開を図り、それらの物性および構造活性相関を評価した。これら一連の研究を通して、創薬化学におけるホスフィンボランの特性および有用性を明らかにすることを目的とする。

２．研究成果

２．１　ホスフィンボラン誘導体のデザイン、合成および物性の評価

ホウ素原子上に置換基としてフェノール構造を有するホスフィンボラン誘導体（**2**）を系統的にデザイン・合成し、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中の安定性、疎水性（Log*P*）、膜親和性（LogK_{IAM}）、酸性度（pK_a）、等の物理化学的特性を評価した。ホスフィンボラン誘導体は、対応する等電子体のシラン誘導体やアルカン誘導体と比較して、PBS中で同等の安定性を示し、疎水性および膜親和性の若干の減少、また酸性度の低下が見られた。これらの物理化学パラメータは、今後のホスフィンボランを基盤とした生物活性化合物の合理的なデザインに有用であると考えられる。

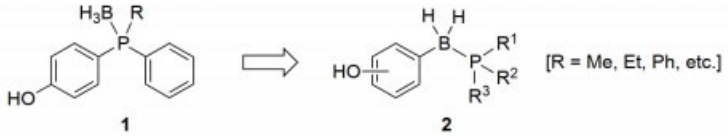


図1. ホスフィンボラン誘導体のデザイン

２．２　ERリガンド活性評価

２．１で得られたホスフィンボラン誘導体のERリガンド活性を評価したところ、ERアゴニスト活性もしくはERアンタゴニスト活性を有する化合物が見出された。本発表では得られた構造活性相関について報告する。

一連の研究で得られた構造物性相関および構造活性相関の結果は、ホスフィンボランが創薬研究におけるケミカルスペースの拡張に有望な新規ケモタイプであることを示唆している。

３．参考文献

1) Saito H, Matsumoto Y, Hashimoto Y, Fujii S., *Bioorg Med Chem,* 2020, 28, 115310.
2) Nanjyo S, Ohgane K, Yoshioka H, Makishima M, Hashimoto Y, Noguchi-Yachide T., *Bioorg Med Chem*, 2019, 27, 1952-1961.
3) Eto R, Misawa T, Noguchi-Yachide T. Ohoka N, Kurihara M, Naito M, Tanaka M, Demizu Y., *Bioorg Med Chem*, 2018, 26, 1638-1642.

1型リアノジン受容体(RyR1)修飾剤探索のための新規スクリーニング系の開発

Development of a novel platform for screening of RyR1 modulators

順天堂大学医学部薬理学，村山 尚，呉林 なごみ
東京医科歯科大学生体材料工学研究所，影近 弘之，石田 良典
Virginia Commonwealth University, Montserrat Samso

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Ca^{2+}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。RyR1遺伝子突然変異でチャネル活性が亢進すると悪性高熱症（MH）を引き起こし、反対にチャネル活性が抑制されると種々のミオパチーの原因となる。われわれはMH治療薬候補としての新規RyR1阻害剤であるCpd1を見出し、その開発を行ってきた（文献1-3）。一方、ミオパチーに対してはRyR1活性化剤が治療効果を持つと考えられるが、それらは未だに見出されていない。本研究では、骨格筋の生理的Ca^{2+}遊離機構である脱分極誘発性Ca^{2+}遊離（DICR）を非筋細胞で再現する新しいスクリーニング系を開発することで、活性化剤を含む新規のRyR1修飾剤を探索することを目的とした。

2．研究成果

2.1　HEK293細胞におけるDICRの再現系の構築

DICRはRyR1が4種類の必須因子（Cav1.1、β1a、JP2、Stac3）と複合体を形成することで起こることが知られている。RyR1および小胞体内Ca^{2+}インジケータであるR-CEPIA1erを安定発現したHEK293細胞にバキュロウイルスを用いてDICR必須因子およびKir2.1（＝5 BV）を導入した（図1A）。細胞外液のカリウムイオン（K^+）濃度を上げて膜を脱分極させると、ウイルスを導入しない細胞（No BV）では小胞体内Ca2+濃度は変化しないのに対して、ウイルス導入細胞（5 BV）ではK^+依存的に小胞体内Ca^{2+}が低下した（図1B）。以上の結果から、HEK293細胞でDICRが再現されたことがわかった（文献4）。

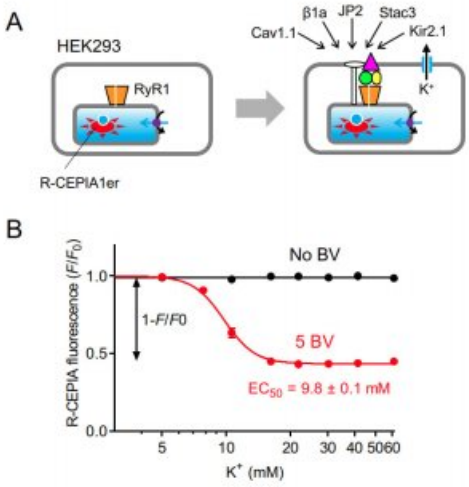


図1. DICR再現系の構築

2.2　DICRに対する既存薬の効果

DICR再現系を利用して新規RyR1修飾剤がスクリーニングできるかどうかを知るため、既存のRyR1修飾薬の効果を調べた。ダントロレンとCpd1はK^+依存性を高濃度側にシフトさせDICRを抑制していた。一方、PerchlorateはK^+依存性を低濃度側にシフトさせた（図2）。以上より、本再現系は新規RyR1修飾薬のスクリーニングに利用できることがわかった。今後はライブラリスクリーニングを行なう予定である。

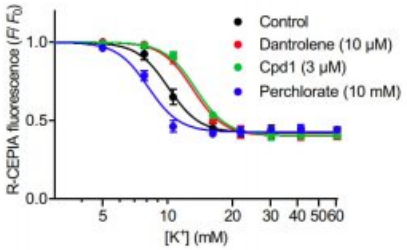


図2. DICRに対する既存薬の効果

3．参考文献

1) Murayama T, Kurebayashi N. ***Curr Protoc Pharmacol***. 87: e71 (2019)
2) Yamazawa T et al. ***Nat Commun***. 12: 4293 (2021)
3) Ishida R, Mori S, Murayama T et al. ***Bioorg Med Chem***. 74: 117027 (2022)
4) Murayama T, Kurebayashi N et al. A ***J Gen Physiol***. 154: e202213230 (2022)

低pH環境選択的がん細胞増殖阻害物質の探索

Research for the discovery of anti-proliferation compounds selectively under low-pH conditions

医科歯科大生材研，石田良典，影近弘之
琉球大理学部，城森啓宏

1. 研究背景および目的

がんは栄養や酸素を効率的に供給するために、血管新生を誘導し、大きく増殖していくことが知られている。しかし、その増殖の速さゆえに、脆弱な血管網の構築にしか至らず、局所的には反対に低酸素・低栄養といったがん微小環境と呼ばれる特殊な環境に陥っている。このような過酷な環境であっても、がん細胞は自身の代謝メカニズムを変化させるなど、生体システムを柔軟に更新しながら生存・増殖を続けていくことが知られている。一方で、このような環境に適応したがん細胞は同時に、がん治療法に対しても抵抗性を獲得することが知られており、がん悪性化の原因となることがわかっている。このがん微小環境の一つである低pH環境は、Wurburg効果の結果として産出される乳酸により引き起こされる、がん化の結果としてとらえられてきた。しかし近年の研究により、この低pH環境によって、がん細胞が転移や浸潤を始めとする腫瘍の悪性化パラメータを増幅することがわかり、腫瘍化の原因であることが明らかになってきた(参考文献1)。このように、がん化への寄与が最近わかってきたため、低酸素環境など他のがん微小環境に比べると、低pH環境はこれまであまり研究されて来ておらず十分な理解が進められていない。そこで、低pH環境選択的にがん細胞の増殖を抑制する化合物を探索し、腫瘍選択的な低pH環境を狙い撃つ副作用の少ない抗がん活性化合物を見出すこと、またそれに続く、がん細胞の低pH環境適応機構の解明に向けたツールとして利用することを目的に研究を行った。

2. 手法および結果

化合物をスクリーニングする手法として、ハイスループットを念頭に2次元細胞培養によって探索を行った。低pH環境での培養によって悪性化因子の上昇が報告されている乳がん細胞MCF-7を用い、低pH環境、通常培養環境でそれぞれ培養した。その後、化合物を添加、細胞増殖阻害活性を測定し、低pH環境選択的に細胞増殖を抑制する化合物を探索した(Fig. 1)。スクリーニング用ライブラリーとして、東京医科歯科大学生体材料工学研究所が有するケミカルライブラリー、および琉球大学が有する海洋資源抽出サンプルライブラリーを用いることで、既知の化学物質および未知の天然物という、幅広い化学構造の網羅的調査を狙い検討を行った。その結果、東京医科歯科大学のライブラリーからは、低pH環境で強く細胞死を誘導し、通常条件ではあまり細胞死を誘導しない化合物数種類が見出された。また、琉球大学の海洋資源ライブラリーからは、目的の低pH環境選択的なヒットエキスは見いだせなかったが、通常、低pHの両条件に置いて強い細胞毒性を示す化合物を見出しており、現在サンプル内の主要な化合物の同定に取り組んでいる。本報告会では、以上の詳細を発表する。

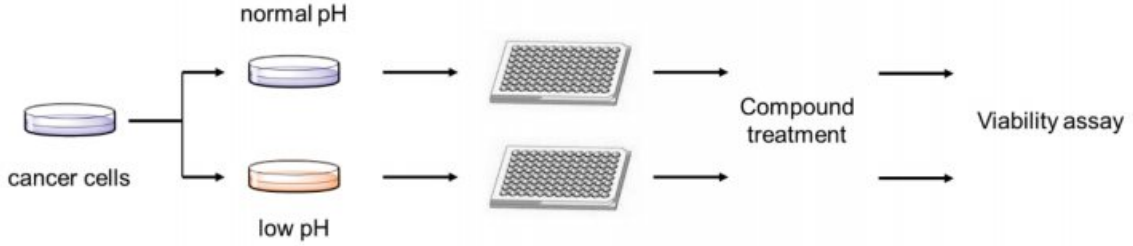


Fig.1: 低 pH 環境選択的がん細胞増殖阻害物質のスクリーニング系

3. 参考文献

1) C. Corbet and O. Feron, *Nat. Rev. Cancer*, **2017**, *17*, 577-593.

脱細胞化骨格筋を用いたハイドロゲルの作製とHSkMSCへの影響

Preparation of dECM hydrogels using decellularized skeletal muscle and effect on HSkMSC

東京医科歯科大学　生体材料工学研究所　秋澤拓弥，橋本良秀，木村剛，岸田晶夫
Department of Bioengineering, Imperial College London　Jun Ishihara

１．研究目的

脱細胞化組織（dECM）は、生体組織から細胞成分を除去した細胞外マトリクスであり、原料組織に特異的なECMが細胞の増殖や分化などの細胞機能に影響することが知られている。これまで我々は、小腸や膀胱粘膜下組織（UBM）などのコラーゲンを主成分とする脱細胞化組織を酵素可溶化することで組織特有の微細構造を排除したdECMハイドロゲルを調製し、原料組織の違いが細胞機能に与える影響について明らかにしてきた。しかしながら、骨格筋のようなコラーゲンを主成分としない脱細胞化組織から調製されたdECMハイドロゲルについての報告は少なく、脱細胞化した筋組織と非筋組織のゲル形成能や細胞機能の違いはほとんど検討されていない。本研究では、可溶化した脱細胞化骨格筋のゲル形成と、脱細胞化骨格筋とUBMから調製したdECMコーティング表面およびdECMハイドロゲルが骨格筋サテライト細胞（HSkMSC）の接着・増殖および筋分化に与える影響について検討した。

２．研究成果

２．１　種々の脱細胞化組織の作製と評価

ヘマトキシリン・エオジン染色（HE）および残存DNA定量より、脱細胞化を確認した。脱細胞化骨格筋において、SDC-TX処理[1]では筋線維が除去されるが、HHP処理[2]では筋線維が維持されることを明らかにした（図1）。

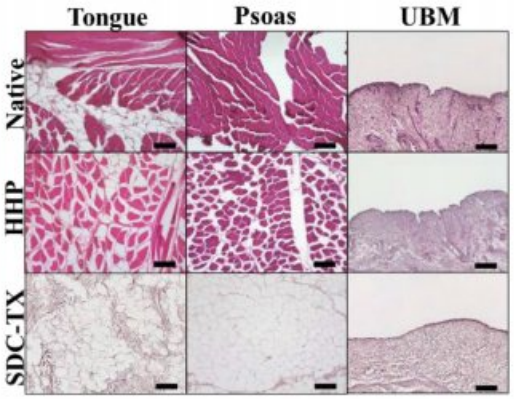


図 1　脱細胞化組織のHE染色像
（Scale bar 100 μm）

２．２　dECMハイドロゲルの表面構造と線維径

脱細胞化組織をペプシン-塩酸溶液で可溶化後、pHと塩濃度を生理的条件に調整することでdECMハイドロゲルを作製することに成功した。走査型電子顕微鏡を用いた微細構造観察から、dECMハイドロゲルは線維構造を有すること分かった。骨格筋組織はUBMに比べ、線維径が大きいことがわかった。

２．３　骨格筋サテライト細胞挙動評価

種々の脱細胞化組織にHSkMSCを播種したところ、HHP処理骨格筋では細胞の接着は観察されたが、増殖は認められなかった。一方、HHP処理UBMやSDC-TX処理組織では細胞の接着と増殖が観察された。dECMコーティングおよびハイドロゲル上では、原料組織に依らず細胞の接着と増殖が観察された。また、分化誘導を行い、所定期間後、ミオシン重鎖と核染色像から筋管数と筋管当たりの核数（FI）を算出し分化度を評価した結果、コントロール（コラーゲン）に比べ、HHP処理骨格筋コーティングでは有意に筋管数・FI値が高いことが分かった。さらにdECM骨格筋ハイドロゲルはUBMよりも有意筋管数・FI値が高いことが分かった。以上から、脱細胞化骨格筋ハイドロゲルは、筋再生のためのインジェクタブル材料として有用である可能性が示唆された。

３．参考文献

1) Crapo PM, Medberry CJ, Reing JE, et al., Biomaterials, 2012; 33: 3539-3547.
2) Nakamura N, Kimura T, Kishida A, et al., ACS Biomater. Sci. Eng, 2017; 3: 1236-1244.

細胞分化を抑制する脱細胞化組織抽出物

Decellularized tissue extracts that inhibit cell differentiation

信州大学繊維学部，根岸淳，米原愛
東京医科歯科大学生体材料工学研究所，橋本良秀，岸田晶夫

１．研究目的

再生医療や細胞機能解析の研究において、幹細胞や前駆細胞の生体外培養が行われている。しかし、生体環境と培養環境は大きく異なるため、培養中の意図しない細胞の分化や機能損失などが問題となっている。当研究グループでは、肝臓から細胞を除去した脱細胞化肝臓の生理食塩水抽出液が骨芽細胞の骨細胞分化を抑制することを見出している。本研究では、肝臓および小腸粘膜下組織（SIS）の脱細胞化組織から生理食塩水抽出液を作製、細胞分化抑制試験を行った。さらに、分化抑制された細胞の再分化試験を行い、脱細胞化組織の生理食塩水抽出液による細胞分化抑制能と細胞機能への影響の解明に取り組んだ。

２．研究成果

２．１　脱細胞化肝臓の生理食塩水抽出液による骨芽細胞および脂肪由来幹細胞の骨分化の抑制

成体ブタと胎児ブタの脱細胞化肝臓、SIS、骨および骨格筋を凍結乾燥と破砕処理することで脱細胞化組織粉末を調整した[1]。各脱細胞化組織粉末の生理食塩水抽出液を混合した骨細胞分化培地で骨芽細胞（MC3T3-E1）および脂肪由来幹細胞（rADSC）を培養した。培養5日後において、脱細胞化SISおよび脱細胞化骨の抽出液添加群のアルカリフォスファターゼ（ALP）活性は非分化誘導群と比べて有意に高かった。一方、脱細胞化肝臓の抽出液添加群のALP活性は非分化誘導群と同等であり、骨細胞への分化が抑制されていた。

また、脱細胞化組織抽出液を混合した骨分化誘導培地での培養後、抽出液を含まない骨分化誘導培地に交換して培養を継続した。培養7日後のALP活性はすべての群で誘導群と有意差がなく、脱細胞化肝臓の抽出液で分化抑制された細胞が分化能を維持していたことが明らかになった。

２．２　脱細胞化肝臓抽出液による筋芽細胞の筋管形成の抑制

骨格筋細胞（C2C12）は低血清条件下で分化し、筋管を形成することが知られている。脱細胞化成体肝臓、脱細胞化SISの抽出液添加群では、分化誘導群と比較して筋管形成が少なかった。また、脱細胞化胎児肝臓添加群では、ほとんど筋管の形成が認められなかった。

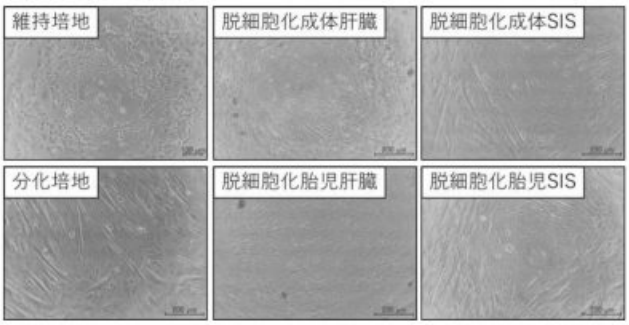


図１　脱細胞化組織抽出液による筋管形成抑制

脱細胞化組織抽出液を添加した培養後、抽出液を含まない分化培地での分化誘導を行った。培養4日目において、脱細胞化SIS抽出液添加群では一部の細胞の筋管への分化が認められた。一方、脱脂肪化肝臓抽出液添加群では分化誘導群と同等の筋管形成が観察された。脱細胞化肝臓、特に胎児の脱細胞化肝臓中には筋管への分化抑制因子が含まれ、分化抑制された骨格筋細胞は分化能を維持していることが明らかになった。

３．参考文献

1) M. Tabuchi, et al., *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.* 56, 494-500 (2015)

可視光応答光触媒複合繊維リン酸カルシウムの合成とウィルス感染防止効果

Synthesis of fibrous calcium phosphates with visible-light response photocatalyst and evaluation for prevention of virus infectious diseases

上智大学 理工学部　黒江晴彦・梶原奨平・板谷清司
静岡大学 電子工学研究所　佐々木哲朗
Curtin University, Faculty of Science and Engineering Ian J. Davies
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所　横井太史

1. 研究目的

新型コロナウイルスへの感染が問題になる中，感染防止に効果を発揮する様々な材料の開発が進められている。生体親和性に優れた水酸アパタイト ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$: HAp) は酸化チタン (TiO_2) を担持すると光触媒効果を示すことから，これを利用して前述のウィルスの不活化効果が検討されている。一方，HApの前駆体として知られているリン酸八カルシウム ($Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4{\cdot}5H_2O$: OCP) は，アパタイト層と水和層が交互に重なった構造をとることから，この化合物が繊維状に結晶成長し易い性質を利用して，我々は光触媒機能を有する不織布の作製を検討している。昨年度は，尿素 ($CO(NH_2)_2$) を用いた均一沈殿法を利用して繊維状OCPの作製条件を調べたが，本年度は同じく均一沈殿法によってシュウ酸チタンカリウム ($K_2TiO(C_2O_4)_2$：TPO) から TiO_2 を合成するための諸条件を検討した。

2. 研究成果

2.1 TPOの均一沈殿によるTiO_2の合成

$CO(NH_2)_2$の加水分解によるpHの上昇を利用して，TPOからのTiO_2の合成条件を検討した。尿素を含むTPOは無色透明な水溶液であり，そのpHは3.6であったが，80°Cで24 h加熱後には4.8まで上昇し，沈殿が生成した。X線回折(XRD)によって沈殿物の結晶相を調べたところ，anatase TiO_2が検出されたが，バックグラウンドの盛り上がりから非晶質相の存在が示唆された。非晶質成分に関する情報を収集するため，900°Cで10 min加熱して結晶相を調べたところ，anataseやrutile TiO_2の他に$K_2Ti_6O_{13}$が検出された。この結果から，80°Cの温度ではTPOの加水分解が十分に進行していないことが示唆された。

2.2 TPOの均一沈殿－水熱処理によるTiO_2の合成

均一沈殿後，100～180°Cの温度で各1 h水熱処理を行った。水熱処理温度の増加に伴ってpHは増加し，180°Cにおいて約9となった。沈殿物を900°Cで10 min加熱し，結晶相をXRDで調べたところ，水熱温度が160°Cにおいてanatase TiO_2 が最も多く生成した (92.95% (Rietveld法))。一方，走査電子顕微鏡観察では，いずれの温度で水熱処理した場合もナノサイズの粒子が生成していることが分かった。

2.3 Anatase-Rutile TiO_2の相制御

160°Cおよび170°Cで各1 h水熱処理して得た粉体に着目して加熱中の相変化を調べた (**図1**)。前者 (160°C) の場合，anatase TiO_2の積分強度は加熱温度の上昇に伴って直線的に増加したが，後者 (170°C) の場合，anatase TiO_2の積分強度は700°C付近から減少し始め，代わってrutile TiO_2の積分強度が増加した。この結果から，加熱温度を基にTiO_2のanatase - rutile相制御が可能であることが分かった。

以上，TPOの均一沈殿－水熱処理後，空気中で加熱するとanatase-rutile TiO_2相を制御できることが分かった。

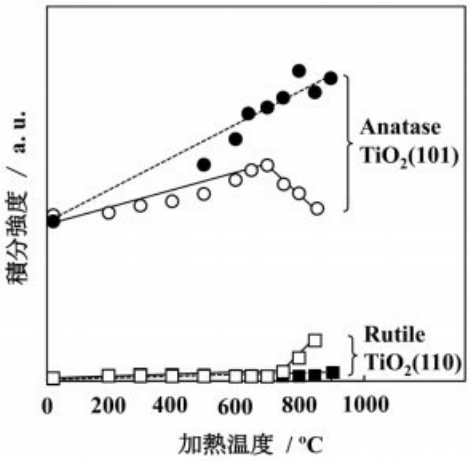


図 1 均一沈殿－水熱処理粉体の **X** 線積分強度に及ぼす加熱温度 (各 10 min 保持；空気中) の影響
●，■：160°C，1 h 水熱処理
○，□：170°C，1 h 水熱処理

Ti-20%Ag合金展伸材の抗バイオフィルム特性

Antibiofilm activity of wrought Ti-20%Ag alloy

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

我々の開発した歯科用Ti-20%Ag合金の鋳造体は、材料表面へのバイオフィルム形成を抑制するが、殺菌作用を示さないという特性を持つ[1]。前報ではメカニズムの解明を目指して合金の表面解析を行い、Agの過飽和固溶体がこの特性に関与することを示唆する知見を得た。

これまでは鋳造体で性質を調べてきたが、将来的にはCAD/CAM加工用材料としての製品化やインプラントへの応用を考えており、この特性をTi-Ag合金の展伸材で得る必要がある。そこで本研究では、Ti-20%Ag合金を試作し、熱処理により組織制御した展伸材を用意した。その展伸材のバイオフィルム形成試験と抗菌試験を行い、抗バイオフィルム特性を評価した。

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、熱間鍛造と熱間圧延した後に、板状に切り出して試料とした。試料を真空熱処理し、熱処理前後の合金相と金属組織を調べた。試料の表面を#800まで研磨し、滅菌してから各試験に供した。純Tiも比較のため同様に用意した。バイオフィルム形成試験では、スクロースを含有したTS液体培地に各試料を浸漬し、*Streptococcus mutans*もしくは*Streptococcus sobrinus*を加え、嫌気培養した。表面に形成されたバイオフィルムの懸濁液を作り、その濁度からTiを基準にしてバイオフィルム量を推定した。結果はANOVAとTukey HSD (α ＝0.05)で有意差検定を行った。抗菌試験はJIS Z 2801試験法に準じ、リン酸緩衝液に懸濁した微生物を、各試料の表面上で好気培養した。2時間後に微生物を回収し、寒天平板培養法にて生菌数を求め、抗菌活性値により抗菌効果の有無を判定した。

２．２　実験結果

熱処理前の合金相はα+Ti_2Agであり、試料には塊状の金属間化合物が多量に認められた（図1左）。一方、熱処理後はマッシブ変態によりAgの過飽和固溶体を形成してαTi単相となり、金属間化合物が消失した（図1右）。*S. mutans*と*S. sobrinus*のどちらの微生物でもTi-20%Ag合金に形成されたバイオフィルム量はTiよりも有意に低かった（$p < 0.01$）（図2）。また、どちらの微生物でもTi-20%Ag合金の生菌数はTiと変わらず、抗菌活性値は2.0未満を示し、抗菌効果はなしと判定された。したがって、Ti-20%Ag合金は、表面へのバイオフィルム形成を抑制したが、抗菌作用（微生物の殺菌）はないことが示された。これら結果はTi-20%Ag合金の鋳造体で調べた過去の研究[1]と一致した。展伸材でも鋳造体と同じ特性を得られることが明らかになった。

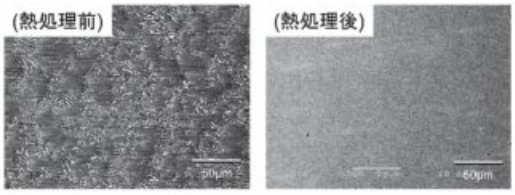


図 1 Ti-20%Ag の SEM 像

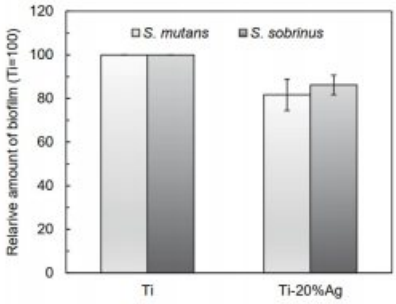


図 2 表面に形成されたバイオフィルム量

３．参考文献

1) Nakajo K., Takahashi M., et al. Dent Mater J 33(3), 389-393, 2014.

非化学量論水酸アパタイト結晶の形態と光学特性

Morphology and optical properties of non-stoichiometric hydroxyapatite crystals

大阪大学　高等共創研究院／産業科学研究所，後藤知代
大阪大学　産業科学研究所，　関野 徹
名古屋大学　大学院工学研究科，大槻主税
東京医科歯科大学　生体材料工学研究所，横井太史

１．研究目的

リン酸カルシウムの一種である水酸アパタイト（$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, HAp）は、動物骨等の無機成分として知られており、優れた生体親和性を持つことから骨補填材等の生体材料として使用されるとともに、選択的な吸着特性、陽陰イオン交換特性を有することから、水や大気中の汚染物質吸着剤として応用が期待される。通常、HApに光学特性を付与する場合、結晶構造中への希土類元素の置換が多く用いられる。上記の手法は有用であるものの、生体材料への応用を考慮すると結晶構造中の安定性や置換元素の溶出等の可能性を考慮する必要がある。一方、近年の研究において、一部の炭酸イオンやリン酸イオン置換による結晶構造の不均一性によるHApの自己活性型光学特性が報告され始めている[1]。しかし、結晶構造と光学特性の関係については、種々の仮説が提案されているものの研究報告が少なく統一的な見解は得られていない。そこで本研究では、HApの結晶構造の不均一性、組成、結晶形態とその光学特性の関係を調べるため、炭酸イオンを含む種々の形態を有するHApを水熱合成して基礎的な発光特性を調べた。

２．研究成果

２．１　炭酸イオン含有HAp結晶の水熱合成

試料は、申請者らの既報[2]を参考に水熱合成した。まず、1～0.1 mol/L(M)濃度の尿素水溶液を調製し、硝酸カルシウム･4水和物およびリン酸水素二アンモニウムをCa/Pモル比が1.67となるように加えて、硝酸でpH＝2に調整した。その後、160 ºCで6時間水熱処理を行い凍結乾燥により粉末試料を得た。得られた試料は、すべての濃度条件でHApに帰属されるピークが検出され、尿素が高濃度の条件では一部炭酸カルシウムの生成が見られた。フーリエ変換赤外分光光度計（FT-IR）による分析より尿素濃度が高いほどCO_3^{2-}に由来するピークが強くなる傾向が見られた。さらに得られた結晶形態を走査電子顕微鏡（SEM）により観察した結果（図１）、尿素濃度が低くなるほど結晶の形態が不定形なスポンジ状から針状へと変化する様子が観察された。以上の結果から、既報と同様に尿素分解法による水熱合成法により結晶内部に炭酸イオンを含む種々のHApが合成できた。

２．２　HAp結晶の発光測定

次に、得られたHAp粉末試料について蛍光分光光度計を用いて340 nmの励起光波長での発光スペクトルを測定した。比較試料として、市販のHApも同条件で測定した。水熱合成した試料は、蛍光スペクトルが400～450 nmの範囲でブロードなピークを示し、市販試料と比較してわずかに発光を示す傾向が見られた。今後は、炭酸イオンの含有量やCa/Pモル比の違いによる発光特性についても調べる予定である。

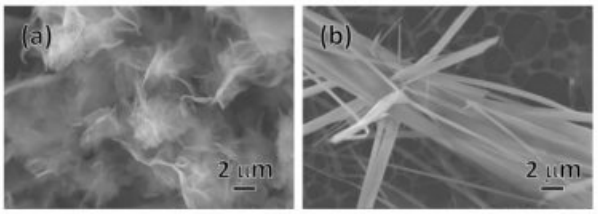


図１　尿素濃度（a）1 Mおよび（b）0.1 Mで水熱合成したHAp結晶のSEM写真

３．参考文献

1)　C. Zhang et al., Cryst. Growth Des. 9 (2009) 2725–2733
2)　T. Goto et al, Powder Technol., 373 (2020) 468-475

磁性ナノ粒子の骨組織親和性及び発熱特性に与える合成プロセスの効果

Effects of synthetic process on bone tissue affinity and heat generation property of magnetic nanoparticles

九州工業大学大学院生命体工学研究科　宮崎敏樹，宮本樹奈，中村仁
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

$MgFe_2O_4$はTiの添加量や作製方法によりキュリー点の制御が可能であるため[1]，健常部位の損傷の少ないがん温熱治療担体として有用である．加えて，Tiを含有するため骨組織親和性により骨腫瘍の治療に応用できる可能性もある．一方で，フェライトやマグネタイト系微粒子においては，その粒径が磁気的特性を大きく支配することが知られている。そこで本研究では$Mg_{1+x}Fe_{2-2x}Ti_xO_4$試料を固相反応法と錯体重合法により作製し，作製方法の違いに着目しながら微細構造や磁気的特性，発熱特性を調査した．

２．研究成果

固相反応法においては，目的の組成になるように，Fe_2O_3, TiO_2, MgOを秤量し，めのう乳鉢で2時間混合した．その後，SiC電気炉で大気中，730℃で22時間仮焼を行った．次に30分間めのう乳鉢で粉砕した．粉砕試料を，SiC電気炉で大気中，1200℃で1時間焼成し炉冷することで試料作製を行った．一方，錯体重合法では，硝酸マグネシウム六水和物，硝酸鉄九水和物，チタン(IV)ビスアンモニウムラクタトジヒドロキサイド，エチレングリコール，クエン酸を80℃で完全に溶解させ，マントルヒーターで約150℃で3時間保持し，400℃で1時間焼成することで前駆体を得た．その後，凝集抑制のためアンモニア水でpH 10.00に調整したポリアクリル酸水溶液を前駆体水溶液に加え，超音波分散を5分間行い，硝酸マグネシウム水溶液を加えた．生じた沈殿物を乾燥した後，$MoSi_2$電気炉中1100℃または1200℃で1時間焼成し，硝酸アンモニウムおよび超純水で洗浄し乾燥させ，試料を作製した．作製試料はX線回折装置(XRD)，走査型電子顕微鏡(SEM)，電界放出型電子線マイクロアナライザ(FE-EPMA)，超伝導量子干渉磁束計(SQUID)および高周波磁場発生装置を用いた発熱試験により分析した．

全ての試料でspinel単相であることがXRDにより分かった．また組成の増加に伴い，格子定数が上昇した．これは，FeとMgの一部がTiで置換されたためと考えられる．加えて，FE-EPMA分析において組成の増加に伴い，TiおよびMgが増加し，Feが減少する傾向が確認できた．SEM観察の結果，固相反応法で作製した試料の粒径は1 ~ 3 μmであったのに対し，錯体重合法により作製した試料は数百 nm ~ 1 μmであった．SQUID測定において，x = 0.35, 0.40の1100℃焼成試料とx = 0.35の1200℃焼成試料のキュリー点はそれぞれ約61℃，47℃および59℃であった．加えて，固相反応法と錯体重合法で作製した試料では同組成であってもキュリー点が異なっていた．これは錯体重合法での作製の際に添加したポリアクリル酸とMgの複合体中のMgがspinel相に入り込んだためと考えられる．また，錯体重合法での作製し試料の磁化曲線において1200℃焼成試料が，よりヒステリシス損失に優れていた．しかし表1に示すように，発熱試験において，上昇温度にほとんど差がみられなかった．これは，1100℃焼成試料の粒径が1200℃焼成試料よりも小さく，緩和機構による発熱が温度上昇により大きく寄与しているためと考えられる．今後は緩和機構による発熱を促進するため，より小さな粒径の試料作製や，分散状態の改善などを試みる予定である。

表1 各試料の発熱試験結果（125 Oe, 100 kHz）

組成 x	錯体重合法 1100℃焼成 (℃)	錯体重合法 1200℃焼成 (℃)	固相反応法 1200℃焼成 (℃)
0.00	23.11	12.27	15.13
0.30	13.07	11.96	未測定
0.35	5.71	6.00	6.96
0.40	1.67	未測定	1.01
0.45	1.36	未測定	発熱なし

３．参考文献

1) T. Shimizu *et al.*, *J. Magn. Soc. Jpn.*, 30, 166-169 (2006).

A型およびX型ゼオライトのバルク形状体の作製

Preparation of bulk forms of A-type and X-type zeolites

岡山大学　学術研究院環境生命科学学域　亀島 欣一，西本 俊介
東京医科歯科大学　生体材料工学研究所　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分野でも重要な技術の１つである．無機物の１つであるゼオライトは，ケージ構造に由来する数Åのマイクロ孔を利用した分離が工業的に利用されている．しかし，その高い分離性能に対して，物質の透過量が極めて少ないことが課題であり，応用範囲が拡大しない一因となっている．申請者らのグループは，細孔径が8 μmのマクロ孔をもち，バルク形状をなすZSM5型ゼオライトが，高い分離濃縮性能と高透過流量を両立することを見出している[1]．これまでの生体医歯工共同研究により，このZSM5バルク体を分極処理することでエタノールの分離性能が飛躍的に向上することを明らかにしてきた．一方，高シリカ型のZSM5に対して，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く，その影響がより顕著に発現することが期待される．そこで，本研究では代表的な低シリカ型ゼオライトであるA型およびX型ゼオライトについて，そのバルク体を作製し，得られたバルク体に分極処理を施すことで新たな機能性を発現させることを目的とした．

２．研究成果

２．１　A型ゼオライトバルク体の作製

前年度はソーダライムガラス粉末，水酸化ナトリウム，アルミン酸ナトリウム，およびイオン交換水を用い，所定の組成比となるように原料を混合して前駆体ゲルを調製した．このゲルを水熱処理することで，ガラス粉末表面にA型ゼオライトが生成した塊状の試料を作製したが，分極処理可能なサイズの試料を切り出せなかった．そこで，今年度はハニカム構造体を型に利用して，孔内に塗布したA型ゼオライト微粒子を二次成長させることで，分極処理が可能な形状を保持できるバルク体の作製を試みた．これまでに，ハニカム孔内を50%程度まで充填した試料は得られたが，分離材料に利用できる90%の充填体は得られていない．

２．２　X型ゼオライトバルク体の作製

申請者らのグループで作製したZSM5型ゼオライトのバルク体と類似の作製方法で，X型ゼオライトバルク体の作製を試みた．シリカ源にはコロイダルシリカとシリカゲルを1:1の比で混合したものを用いた．前駆体ゲル組成を$SiO_2 : Al_2O_3 : Na_2O : H_2O$＝1 : 0.17〜0.50 : 0.50 : 16.7となるように各試薬を秤量して，混合した．得られた前駆体ゲルをテフロン容器に封じ，70℃で7日間の水熱処理を施した．その結果，通常は粉末を含む沈殿物が生じるが，Al_2O_3＝0.50の試料では円柱状のバルク体が形成された．試料の写真を図1に示す．今後，条件のより詳細に検討して形状保持性があるバルク体の作製条件を見出す予定である．

図１　得られた塊状試料

３．参考文献

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

超柔軟細胞培養基板の確立

Ultrasoft scaffold for the cellular culture

東北大学　学際科学フロンティア研究所　阿部　博弥
東京医科歯科大学　生体材料工学研究所　梶 弘和

１．研究目的（MSゴシック，Arial 11pt）

本文（MS明朝，Times New Roman 10pt）

細胞が足場の硬さを認識し変化を示す細胞の力学応答が注目されている。例えば、間葉系幹細胞等の幹細胞は足場の硬さに応じて分化経路を変化させたり、血管内皮系の細胞は外部の剪断応力に応じてシグナル伝達物質を放出したりし、複雑な生体環境の変化を巧みに利用している。流動性のある足場、つまり油の上では細胞はどのように応答するのだろうか。メカノバイオロジー分野においても挑戦的な硬さ領域であり、粘性足場に対する情報は欠落している。通常、細胞や細菌は流動性のある油上では細胞が増殖する以前に接着しないことがわかっている[1]。そこで、本研究では油水界面上に自己組織化された高分子ナノ薄膜を形成させ、接着性の向上を試みる。ポリドーパミン（PDA）はドーパミン分子が空気・液中の酸素と反応し自発的に重合した高分子であり、固/液界面、油/液界面、気/液界面といった多様な対象に対してユニバーサルな接着能力を有している[2]。PDAは生体親和性も高く、細胞足場材料の表面改質や薬剤送達キャリアとしても利用が期待されている。

２．研究成果

２．１　液/液界面への高分子膜形成

光造形式3Dプリンターを用いて、細胞培養用ウェルを作製した。ウェル内の中間部には返し構造を取り入れ、毛管力により油の液面を固定した。ウェルの内径、高さはそれぞれ10 および15 mmで、高さ5 mmに返し構造を組み込んだ。油としてシリコーンオイル（10,000 cp）を用い、約300 uL入れた。ドーパミン溶液（2 mg/mL，リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)）を油が入ったウェル中に入れ、空気酸化によりPDAを油水界面に形成させた。油水界面に形成したPDAは、シリコン基板上に掬い取り、原子間力顕微鏡（AFM）で膜厚を計測した。その結果、30 nmの高分子薄膜が形成していることが分かった。

２．２　液/液界面での細胞培養

モデル細胞として乳がん細胞株（MCF-7）を用いて細胞培養を行なった。PDA薄膜が無い油水界面上では細胞が接着できず、凝集塊を形成していることが確認された。一方、PDA薄膜を形成した油水界面では細胞が離散して接着している様子が確認された。また、生死判別を行なったところ、PDAを有さない油水界面では凝集塊中で死細胞が確認されたが、PDAを形成した油水界面では高い生存率が確認された。以上より、PDA薄膜が流動性足場への接着を促進することが示された。現在、これらの詳細な解析や油水界面への微小シワ形成などに取り組んでいる。

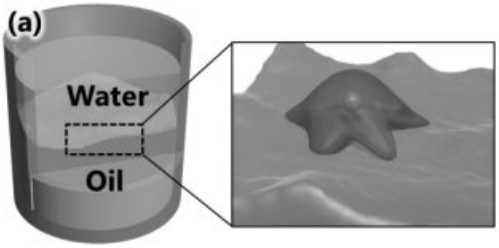


図１　油水界面での細胞培養

３．参考文献

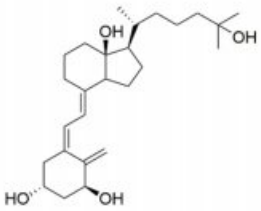
1) R. Shimura, H. Abe* *et al.*, *Polymer Journal*, 2021, 53, 713–717
2) H. Abe* *et al.*, *Langmuir*, 2017, 33 (25), 6404–6409

Development of novel non-secosteroidal VDR ligands based on diphenylsilane scaffold: Structure-activity relationship of hydrophobic core structure

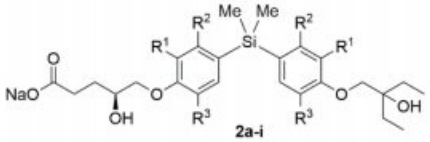
Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University:
N. M. Hansaka N. Thilakarathne, Hiroyuki Kagechika, Shinya Fujii
Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University: Nobutoshi Ito
National Institute of Health Sciences: Takashi Misawa, Yosuke Demizu

1. Introduction

The Vitamin D receptor (VDR) is a member of nuclear receptor superfamily of ligand-dependent transcription factors. VDR is regulated by binding of the endogenous ligand 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 [1,25$(OH)_2D_3$] (**1**), and plays key roles in many physiological processes such as cell differentiation, bone and mineral homeostasis, and immunity. Therefore, VDR is a promising target of drug discovery for cancer, autoimmune disease, infection, cardiovascular disease and bone and mineral disorders. VDR ligands are of two types; one is secosteroids, i.e., compounds based on the structure of 1,25$(OH)_2D_3$, and the other is non-secosteroidal compounds. Though all the clinically used VDR ligands are secosteroids, development of non-secosteroidal VDR ligands with favorable profiles are desired. In this study we investigated the development of novel non-secosteroidal VDR ligands by focusing on the structure-activity relationship (SAR) of the hydrophobic core structure.



1



2a-i

2a: R^1, R^2, R^3 = H
2b: R^1 = Me, R^2, R^3 = H
2c: R^1 = Et, R^2, R^3 = H
2d: R^1 = Cl, R^2, R^3 = H
2e: R^1 = CF_3, R^2, R^3 = H
2f: R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = H
2g: R^1 = H, R^2 = CF_3, R^3 = H
2h: R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Me
2i: R^1, R^2 = Me, R^3 = H

2. Results and Discussion

As the novel non-secosteroidal VDR ligands, we designed dipheylsilane derivatives (**2a-2i**) based on the structure of reported diphenylmethane-type VDR ligands [1]. Regarding the diphenylmethane-type VDR ligands, structural development studies in the hydrogen bonding substructure have been intensively investigated. On the other hand, structural development study of hydrophobic core structure has been limited. We previously reported the silyl functionalities are versatile structural options of hydrophobic structure [2,3]. In addition, it was reported that Si/C-exchange of diphenylmethane derivatives retained VDR ligand potency [4]. Based on these considerations, we adopted the diphenylsilane structure as the hydrophobic core, and designed and synthesized dimethyldiphenylsilane derivatives **2a-2i** bearing various substituent(s) at the phenyl groups.

The VDR agonistic activity of synthesized compounds were evaluated by means of luciferase reporter gene assay. Compound **2a** exhibited VDR agonistic activity, and compounds **2b-2e** exhibited activity equal to or more potent than that of **2a**. On the other hand, compounds **2f-2i** are significantly less potent than **2a**. These results suggested that the position and number of substituents on phenyl groups is essential for the VDR ligand potency. Currently further SAR study is under investigation. The details of design, synthesis and SAR information will be discussed.

3. References

1) Kashiwagi H. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4495.
2) Fujii S. et al. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 160.
3) Oikawa T. et al. *ChemMedChem.* **2022**, *17*, e202200176
4) Nakamura M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1643.

生体組織の超臨界流体抽出処理の研究

Extraction of Bio-derived Materials Utilizing Supercritical Fluid

大阪工業大学，安部広生，藤里俊哉
大阪成蹊短期大学，澤田和也

１．研究目的

近年、超臨界流体を用いた生体組織に対する種々の処理に関する研究が活発に行われている。我々が以前に実施した検討では、超臨界流体の媒体として、温和な臨界条件と生体への安全性が確保できる二酸化炭素を用い、種々の生体組織から細胞を抽出・除去し、残った脱細胞化組織を足場材料に応用できることを報告した[1]。その過程において、系の極性を上げるためにエントレーナーとしてアルコールの適応も含めた検討も行った。

本研究では、従来から実施してきた細胞の抽出除去以外の可能性として、その他の生体由来成分の抽出とその抽出物の応用化に着目した。すなわち、無極性の二酸化炭素の特性を活かし、生体組織内に含まれる低極性の成分である一般脂質やリン脂質の選択的抽出について検討した。

２．研究成果

無極性の二酸化炭素は、低極性の溶解抽出には有効性が高いことが予想される。そこで、極性の低い脂質類を多く含むブタ乳房組織に対して、超臨界二酸化炭素処理を行い、その効果を検証した。その結果、乳房組織中の一般脂質成分は、無エントレーナー環境下でも抽出可能で、その抽出効率は操作圧力と温度に大きく依存した。一方、系の溶解度パラメータを一定にした場合、温度が高いほど脂質の抽出率は向上した。 これらの結果から、高温・高密度であるほど効果的に抽出されることが示された。さらに、脂質類の中でも比較的極性の高いリン脂質類は、エントレーナー添加により、系の極性を上昇させることで段階的に抽出可能であることも判明し、一般脂質と区別した選択的抽出も可能であった。

そこで、選択的にリン脂質を抽出し、その応用化の可能性について検討した。リン脂質は自己会合してリポソームを形成し、内部に薬物等を含有させてDDS等に応用化可能な物質である。

ここでは抽出したリン脂質を用い、汎用手法に基づきリポソームを作成し、その内部にモデル含有物質として色素を含有させた場合の徐放性について検討を行った。図1はリン脂質と特異的に結合して蛍光する蛍光色素を添加し、共焦点レーザー顕微鏡で外観を観察した結果である。写真から明らかなように、蛍光色素が球状に発光しており、抽出したリン脂質でリポソームを形成していることが分かる。図2は、このようにして作成したリポソームに赤色色素を含有させ、温度差を利用して徐放する効果について検討を行った結果である。図より、比較的低温環境では内包物の徐放効果が得られるが、高温になるとリポソームの崩壊に起因すると考えられる内包物の徐放効果は観察されなかった。今後、DDSに応用するためには、リポソームの温度安定性をさらに検討する必要があると考えられた。

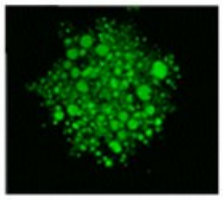


図1　抽出リン脂質により形成したリポソーム

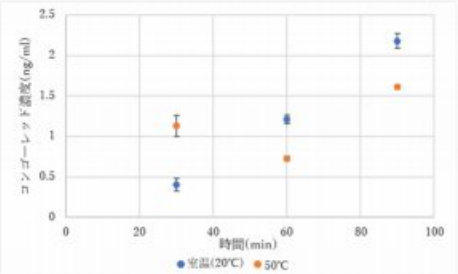


図2　リポソームからの色素の徐放性

３．参考文献

1) K.Sawada, D.Terada, T.Yamaoka, S.Kitamura, T.Fujisato, Cell removal with supercritical carbon dioxide for acellular artificial tissue, Journal of Chemical Technology and Biotechnology, Vol.83, issue 6, p.943-949 (2008)

水溶性ケイ酸イオン種のIn Vitro分子構造解析と細胞応答

In Vitro molecular structure analysis and cellular response of water-soluble ionic silicate species

九州工業大学大学院生命体工学研究科　中村仁
東京医科歯科大学生体材料工学研究所 横井太史
名古屋大学大学院工学研究科　大槻主税

１．研究目的

ケイ酸カルシウムセラミックスから溶け出た水溶性のイオン種は、骨芽細胞に働きかけ骨形成に関わる転写因子の発現を増強することが知られている[1)]。これらのイオン種は多様な分子構造を有しており、骨形成細胞に取り込まれると考えられているが、細胞の振る舞いと無機イオン種の分子構造との相関は未明である。ケイ酸カルシウム水和物（C-S-H）は、鎖状ケイ酸とカルシウムイオンからなる層状の構造単位（ヘテロ層）が積層した層状化合物である。著者らは、有機シランを出発物質として有機修飾鎖状ケイ酸を含むC-S-Hの類縁化合物（有機修飾層状ケイ酸カルシウム:CS-*x*）が得られることを示した[2)]。これらは、種々の有機修飾構造を有する水溶性イオン種を溶出させるための候補物質となりえる。本研究では、異なる量の有機修飾を施したプロピル修飾層状ケイ酸カルシウム（CS-p）を合成し、水溶液中に放出されるイオン種の構造を検討した。さらに、イオン種共存下での細胞応答を調べた。

２．研究成果

硝酸カルシウム四水和物、エタノールおよび超純水をテフロン製内筒のオートクレーブ容器に加えた。さらにケイ酸ナトリウム（SS）、プロピルトリメトキシシラン（PrS）、水酸化ナトリウムを加え、30分間攪拌した。得られた混合物をソルボサーマル処理した（180 ºC、48 h）。生成物を洗浄後、減圧下で乾燥させた。出発原料組成と試料名を表1にまとめて示す。試料の構造と組成を粉末X線回折（XRD）、フーリエ変換赤外分光法（FT-IR）および元素分析（CHN分析）で調べた。試料をTris-HCl緩衝液に浸漬し、上澄みを陽イオン交換樹脂に通してカルシウムイオン（Ca^{2+}）を除去した。処理液を誘導結合プラズマ原子発光分光（ICP-AES）、水系ゲルろ過カラムによるサイズ排除クロマトグラフィーおよびCHN分析で調べた。超純水にCS-p50またはCS-p100を浸漬後、Ca^{2+}を除去し粉末状の細胞培養培地を添加することでイオン種含有培地を調製した。得られた培地中でマウス骨芽細胞様細胞（MC3T3-E1）を培養し、Siの取り込み量を調べた。

表1. 試料名とケイ素源の仕込み組成

試料名	PrS (mol %)	SS (mol %)
CS-p50	50	50
CS-p75	75	25
CS-p100	100	0

すべての試料のXRDパターンは，C-S-Hの層状結晶構造に由来するピークを示し，002回折から計算した層間距離は，CS-p100, CS-p75, CS-p50のいずれも1.5 nmであった。FT-IRスペクトルではプロピル修飾されたSiに由来するSi-C結合のピークが観測された。CHN分析により算出したCS-p100, CS-p75, CS-p50中の炭素（C）の重量率はそれぞれ21.6, 15.2, 8.4wt%であり、仕込み組成に応じて炭素含有量が増加した。これらのことから、目的のプロピル修飾ケイ酸カルシウムが生成したと分かった。試料浸漬後の処理液からは、ICP-AESとCHN分析によりSiとCが検出された。とくに液中のC含有量は、浸漬した試料のCの重量率に応じて増加した。これらは試料由来の有機修飾ケイ酸イオン種が溶出したことを示す。液体クロマトグラフより、有機修飾ケイ酸イオン種は主に2~3量体であることが分かった。イオン種含有培地中で培養後の細胞からはSiが検出された。とくに、CS-p50由来のイオン種含有培地では、他の試料由来の培地に比べて有意に高いSi取り込み量を示した。

３．参考文献

1) I. D. Xynos *et al.*, *Calcif. Tissue Int.*, **67**, 321-329 (2000).
2) J. Nakamura *et al.*, *J. Asian Ceram. Soc.*, **9**, 113-123 (2020).

“貼るだけ”人工膵臓による革新的な糖尿病治療の実現

Microneedle patch with sustained glucose-responsive insulin delivery 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、越智 梢
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、松本裕子、伊藤美智子、金井紗綾香、Kevin BARTHELMES

１．研究目的

インスリン療法は糖尿病治療の根幹を成すが、低血糖という重大な副作用を回避しようとする結果、十分な治療効果が得られず、患者や介護者の負担が大きいなど、改善の余地は大きい。近年、インスリンを持続的に投与するインスリンポンプ療法の発展はめざましく、持続血糖モニタリング装置とリンクさせた自律型のインスリンポンプ（SAP療法）も導入されているが、未だ“自動運転”には程遠く、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。そこで本研究では、独自のグルコース応答性ゲルを基盤技術として、人工膵臓様の機能を有するインスリンデバイスの開発に取り組んでいる。昨年度までに、インスリン放出能と低侵襲性を両立させる様式としてマイクロニードル技術に着目した。これと独自のグルコース応答性ゲルの融合をさせることで、“貼るだけで”血糖依存性にインスリンを放出するインスリン投与デバイスを作製した。本年度は、臨床応用を見据えて、量産化に対応したデバイスの作製方法の検討、プロトタイプデバイスの作製、並びに安全性試験の実施等に取り組んだ。

２．研究成果

２．１　量産化に対応したデバイスの作製方法の確立

マイクロニードル作製技術を有する企業A社と新たに共同研究を開始し、量産性の面で圧倒的に優位な光重合による製造プロセスの検討を開始した。光重合（ラジカル重合）方式では一般に、モノマー濃度や架橋剤濃度を比較的大きく設定しないと十分な成形性が得られないという制約があり、成形性を優先するとインスリン放出能が低下する。そこで、ラジカル重合時の（モノマー）/（開始剤）比率等の重合条件を最適化することで、「低分子密度」と「成形性」を両立する製造プロトコールを確立した。

２．２　プロトタイプデバイスの作製

企業A社の知見を取り入れ、ゲル支持体構造に関していくつかの変更を加えた。例えば、これまではゲルの背面支持体として多孔体ポリエチレンシートを用いたデザインで進めてきたが、3Dプリンタ成形による補強板（パンチ板）へと変更した。これにより、側面部分との一体化による構造補強を達成した。また、針構造についても、針元に「テーパ」がついたものに変更した。これにより、プレゲル溶液のモールド内での充填性を高め、水平面方向の針強度を向上させた。

２．３　安全性試験の実施

非臨床試験の一環として、1.「細胞毒性試験」、2.「皮膚刺激性試験」、3.「残存針（が万が一生じた際の）影響確認」の3項目について予備的な安全性試験を完了または実施中である。１に関しては、雄性チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞（V-79細胞株）のコロニー形成に対する50%以上の阻害作用が認められず、「細胞毒性を有さない」と結論付けた。２に関しては、ウサギを用いた皮膚反応のスコアリング試験を実施し、炎症反応カテゴリーは「軽度」と評価した。３については現在実施中であり、本年度中に結果を得る。

３．参考文献

1) S. Chen, T. Miyazaki, M. Itoh, H. Matsumoto, Y. Morooka, M. Tanaka, Y. Miyahara, T. Suganami, *A. Matsumoto. A porous reservoir-backed boronate gel microneedle for efficient skin penetration and sustained glucose-responsive insulin delivery. **Gels** 8: 74, 2022.

カルバメートを有する新規リトコール酸誘導体のビタミンD活性

Development of novel lithocholic acid derivatives bearing carbamate as vitamin D receptor agonists

お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科 理学専攻 岡村佳奈，南真梨果，棚谷綾
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
国立医薬品食品衛生研究所 平田尚也，諫田泰成
日本大学医学部 槙島誠，石澤通康

1．研究目的

ビタミンD_3の代謝活性体である1α, 25$(OH)_2D_3$ (Figure 1) は、ビタミンD受容体 (VDR) を介して、血中のカルシウム濃度維持や骨形成、免疫機能、細胞の分化・増殖など重要な生理作用を発揮している。これまでに骨粗鬆症や乾癬などの治療薬への応用を目的としてVDRリガンドの創製が行われてきたが、ほとんどの高活性VDRリガンドは活性型ビタミンD_3と同じセコステロイド骨格を有している。本構造は高活性化合物の開発には有用である一方で、合成の煩雑さや化学安定性の低さといった欠点をもち、また、多くの化合物が副作用の高カルシウム血症を誘発するなどの難点を抱えている。そのため、非セコステロイド型VDRリガンドの創製が期待されているものの、高活性な非セコステロイド型誘導体の報告例は数例しかない。

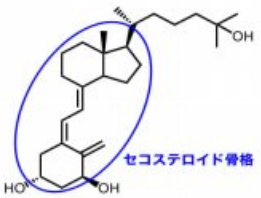


Figure 1. 1α, 25$(OH)_2D_3$

一方、第二の内因性VDRリガンドとして同定されたリトコール酸 (LCA)は1α, 25$(OH)_2D_3$に比べてVDR結合親和性やビタミンD活性が非常に弱い。演者らは、LCAとVDRリガンド複合領域の複合体のX線結晶構造解析[2)]をもとにLCAの3位ヒドロキシ基に着目した構造展開を行うことで、LCAの数千倍で、1α,25$(OH)_2D_3$よりも高いビタミンD活性を有する化合物**1 (Dcha-20)** を見いだした[3)]。しかしながら、マウスを用いた血中濃度の測定により、**1**は血中からの消失が速いことが明らかとなった。本研究では、高い活性を維持し、体内動態の優れた誘導体をすることを目的として**1**の構造展開を行った。

2．研究成果

化合物**1**の構造のうち、体内動態に密接に関わると考えられる17位側鎖カルボン酸をカルバメート構造に変換した誘導体**2a~2e**を設計した(Figure 2)。化合物**2**は**LCA**を出発原料として化合物**1**を経由して、アジドに変換し、クルチウス転位を行うことで合成した。

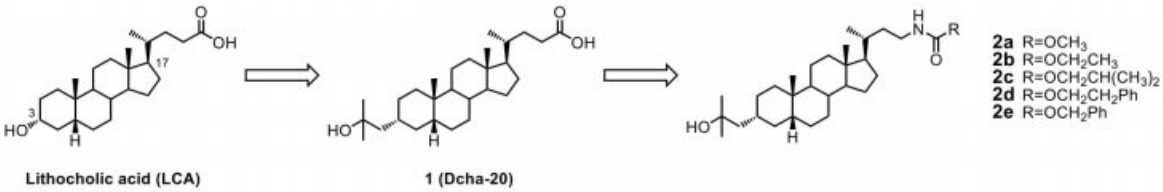


Figure 2. 新規リトコール酸誘導体の分子設計

合成した誘導体のビタミンD活性をヒト前骨髄性白血病細胞HL-60の分化誘導活性で評価したところ、いずれの化合物も高い活性を有しており、カルボキシ基の有用な代替構造となりうることが示された。今後、種々の誘導体を合成し、ビタミンD活性や体内動態を評価することで、医薬応用に有用な化合物の創製へと展開したいと考えている。

3．参考文献

1) Makishima, M. et al. Science 296, 1313 (2002)
2) Masuno, H. et al. J. Lipid Res. 54, 2206 (2013)
3) Sasaki, H. et al. J. Med. Chem. 64, 516 (2021)

プラズマと紫外線の完全同時照射による殺菌および表面処理

Sterilization and surface treatment by simultaneous irradiation of plasma and ultraviolet rays

東京工業大学 未来産業技術研究所，劉智志，大澤泰樹，徐茂，沖野晃俊
東京医療保健大学 大学院，医療保健学研究科，松村有里子，岩澤篤郎

１．研究目的

近年，大気圧下で100℃以下の低温プラズマを利用できるようになったため，接着強度向上などの工業分野だけでなく，殺菌，止血，細胞活性化といった生命科学分野にも応用され始めている。大気圧下で大面積なプラズマを生成する方法として，誘電体バリア放電（Dielectric Barrier Discharge: DBD）が広く用いられている。DBDでは，対向する電極板の片側または両側の表面にガラスなどの誘電体を配置して電極間に交流の高電圧を印加することで，平面状のプラズマを生成する。しかし，誘電体によって放電電流を制限するDBDでは，高密度のプラズマを生成する事は原理的に困難であるため，処理に寄与する活性種の濃度が低く，高速処理を実現できなかった。そこで我々は，プラズマと紫外線を完全に同時照射できる装置を開発した。深紫外線はプラズマと類似に，殺菌効果が得られるため，同時照射によって処理速度の向上が期待できる。また，大気圧下での紫外線では基底状態の気体を励起・イオン化する事は困難であるが，プラズマ中で励起された原子や分子であれば，紫外線照射によって上位準位への励起やイオン化を促進することでプラズマをより高エネルギー状態にできると考えられる。本発表では，この装置を用いた大面積殺菌及び表面処理の効果検証を行った。

２．研究成果

２．１　完全同時照射装置

試作した紫外線とプラズマの完全同時照射装置の概略を図1に示す。この装置では，DBD装置の上部電極を，金属板ではなく塩化ナトリウム水溶液を用いた透明電極にした。これにより，プラズマと処理対象に光を照射する事が可能にした（特許申請中）。また，プラズマを上方から観察や分光測定することもできる。上部のガラスは石英ガラスとしたため，280 nmの紫外線を透過することができる。試作した装置のプラズマの生成領域は120×120 mmであり，ガラス間の距離は3 mmとした。

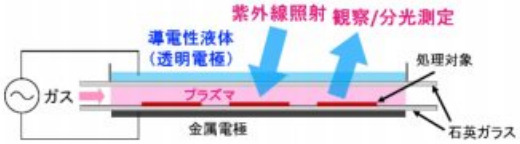


図1 完全同時照射装置の概略

２．２　プラズマと紫外線の同時照射による表面処理効果

30×30 mmのポリイミドフィルムを図1に示すように配置し，親水化処理実験を行った。プラズマ生成部には5 L/minのガスを流し，約20 kV，50 Hzの交流高電圧を印加してプラズマを生成した。紫外線光源には，出力3.3W，中心波長280 nmのLEDを使用した。紫外線の照射距離を60 mmとし，処理対象及びプラズマの全域に照射した。実験では，アルゴン，窒素，酸素，空気など各種のガスで生成したプラズマと，紫外線をポリイミドフィリムに対して個別および同時に適用した。発表では，ポリイミドの親水化処理効果について報告する。

２．３　プラズマと紫外線の同時照射による殺菌効果

100 μL黄色ブドウ球菌(約10^8 CPU/ml)の菌液を30 cm×30 cmの模擬紙幣に塗布して，紙幣は透明電極の下側に配置され，この装置を用いた殺菌効果を検証した。プラズマの生成条件及び紫外線の照射条件は上記の表面処理実験と同じにした。紙幣に対して酸素/空気プラズマと紫外線を個別および同時に照射した。処理後の紙幣を10 mL回収液に投入し，ボルテックスの振動により紙幣上の付着菌を回収した。その後，回収液を100 μL採取し，100 μLのLB培地と混合したのち段階希釈を行い，コロニーカウントにより生存菌数を評価した。その結果，紫外線照射下で酸素と空気プラズマの殺菌効果が両方とも約2倍になったことを確認した。すなわち，この装置により殺菌効率の向上が実現できた。

温度制御大気圧プラズマによる植物細胞へのタンパク質導入機構

Mechanism of protein introduction into plant cells by a temperature-controlled atmospheric-pressure plasma

千葉大学大学院 園芸学研究院 / 理化学研究所 CSRS，柳川由紀
東京工業大学 未来産業技術研究所，末永祐磨，飯島勇介，相澤駿輝，沖野晃俊
農業・食品産業技術総合研究機構 生物機能利用研究部門，光原一朗

１．研究目的

私たちはこれまでに、温度制御大気圧プラズマを用いて、無傷の植物細胞に外からタンパク質を導入する技術を開発した[1]。そこで、本研究では、温度制御大気圧プラズマによるタバコ葉細胞へのタンパク質導入機構について解析した[2]。

２．研究成果

２．１　タンパク質導入能の持続時間

タバコ(*Nicotiana tobacum*)葉片にN_2プラズマを5秒処理した。プラズマ処理葉片をMilli Q水に30秒、5分、30分、1時間、2時間、3時間、5時間、7時間と浸した後、GFP融合タンパク質溶液に浸して一晩置いた。これら葉片を共焦点顕微鏡で観察したところ、30秒から3時間処理の葉片細胞内にGFP蛍光が観察され、蛍光輝度は直接GFP融合タンパク質溶液に浸して1晩置いた葉片(ポジティブコントロール)と同レベルであった。このことから、プラズマ処理による植物細胞へのタンパク質導入能は少なくとも3時間は持続すると示唆された。

２．２　タンパク質の導入速度

タバコ葉片にN_2プラズマを5秒処理した。プラズマ処理葉片をGFP融合タンパク質溶液に10秒、30秒、1分、5分、30分、1時間、2時間、3時間、5時間と浸した後、Milli Q水に浸して1晩置いた。これら葉片を共焦点顕微鏡で観察したところ、GFP融合タンパク質溶液に浸す時間が長くなるにつれて細胞内のGFP蛍光輝度は徐々に増加し、5時間ではGFP融合タンパク質溶液に1晩浸した葉片(ポジティブコントロール)と同レベルの蛍光輝度に達した。このことから、プラズマ処理による植物細胞へのタンパク質導入は徐々に進行し、約5時間まで継続することが明らかとなった。

２．３　タンパク質導入におけるエンドサイトーシス阻害剤の効果

タバコ葉片にN_2プラズマを5秒処理した。プラズマ処理葉片を各種阻害剤及び溶媒(ネガティブコントロール)を含む溶液に15分浸した後、GFP融合タンパク質を加えて1晩置いた。これら葉片を共焦点顕微鏡で観察したところ、ATPの加水分解を阻害するアジ化ナトリウム、クラスリン依存的エンドサイトーシス阻害剤であるショ糖とブレフェルジンAを処理した葉片では細胞内のGFP輝度が有意に減少した。しかし、カベオラ/ラフト依存的エンドサイトーシス阻害剤であるゲニステイン、ミクロピラノサイトーシス/ファゴサイトーシス阻害剤であるサイトカラシンDを処理した葉片では細胞内のGFP輝度はネガティブコントロールと同レベルであった。このことから、プラズマ処理による植物細胞へのタンパク質導入はエネルギーを必要とするクラスリン依存的エンドサイトーシスによると示唆された。

３．参考文献

1) Y. Yanagawa et al, Direct protein introduction into plant cells using a multi-gas plasma jet. PLoS One 12, e0171942 (2017).
2) Y. Yanagawa et al, Temperature-controlled atmospheric-pressure plasma treatment induces protein uptake via clathrin-mediated endocytosis in tobacco cells. Plant Biotechnology 39, 179-183 (2022).

大気圧低温プラズマの液体への照射による各種活性種の生成の条件検討

Basic study on formation of reactive species in liquid by irradiation of cold atmospheric plasma

日本薬科大学　薬学部　土田和徳、高城徳子
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は医療分野などの様々に幅広い分野で応用研究が行われている。活性種の発生メカニズムについては、反応経路が複雑なためその詳細については不明な点がある。大気圧低温ヘリウムプラズマにおいて、水への照射により様々な活性酸素種が生成しており、その照射距離によって生成物が異なることを近年明らかにした[1]。本研究では、プラズマジェットへの液体への照射によって生じる様々な活性種に対する各種の照射条件の影響を明らかにすることを目的とする。

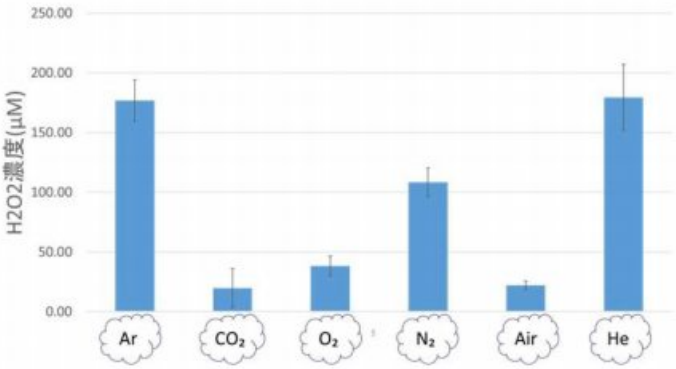
２．研究成果

２．１　過酸化水素生成におけるプラズマ照射の条件検討

マルチガスプラズマ発生装置（沖野研制作）を用いて、純粋ヘリウム(He)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過酸化水素(H_2O_2)の生成、を調べた。H_2O_2の生成は、フェノール、アミノアンチピリン、及びペルオキシダーゼからなる呈色試験を行った。プラズマ照射におけるガス流量、照射時間、試料のスケールダウンについて、各種条件検討を行った。

２．２　過酸化水素生成におけるプラズマガス種の影響

マルチガスプラズマ発生装置（沖野研制作）を用いて、各種ガスのプラズマ照射によるH_2O_2生成を比較した。ガス種はアルゴン、二酸化炭素、酸素、窒素、空気、ヘリウムを用いた。照射条件は直径9mmの試料容器に入れた200μLの水に対して、ガス流量3L/min、照射距離17.5mm、照射時間120秒で照射した。



この結果は、以前報告されている･OHおおよび･Hの生成の結果[2]と概ね一致していた。一方、CO_2プラズマにおける生成量が少なく、照射温度を含め詳細な検討が必要であった。

２．３　亜硝酸イオン生成におけるプラズマ照射の条件検討とガス種の影響(第一報)

マルチガスプラズマ発生装置（沖野研制作）を用いて、純粋He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亜硝酸イオン(NO_2^-)の生成を、Heガスの流量を3.0L/minとして調べた。NO_2^-の生成は、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試験を行い、各種条件検討を行った。

３．参考文献

1) K. Anzai, T. Aoki, S. Koshimizu, R. Takaya, K. Tsuchida, T. Takajo, *J.Clin. Biochem. Nutr.* **64** (3), 187-193 (2019)
2) T. Takamatsu, K. Uehara, Y. Sasaki, H. Miyahara, Y. Matsumura, A. Iwasawa, N. Ito, T. Azuma, M. Kohno, A. Okino, *RSC Adv.* **4**, 39901-39905 (2014)

マルチガスプラズマジェットによる抗微生物薬分解

Degradation of antimicrobial agents by radical species generated from multi-gas plasma jet

千葉大学大学院 薬学研究院，○田中佑樹，小椋康光
千葉大学大学院 医学研究院，山岸由和
東京工業大学 未来産業技術研究所，大澤泰樹，沖野晃俊

1．研究目的

抗生物質の多量使用により薬剤耐性菌が発生することで、医療機関内で発生する薬剤耐性菌感染が世界的に問題となっている[1]。このような薬剤耐性菌の問題を効率的かつ根本的に解決するためには、発生した微生物に対処するのではなく、そもそも環境中に薬剤を放出させないことが肝要である。抗生物質等の医薬品有効成分を除去する方法としては、微生物分解、酸化分解、光分解、吸着・沈殿除去などが適用可能であるが[2]、廃棄物の発生、コスト、分解除去効率などの点で課題が存在する。本研究ではマルチガスプラズマバブリング技術を用いて、水中に発生させた活性の高いラジカル種によって抗生物質を酸化分解することを試みた。本技術は水中に直接プラズマを照射することで、不活性の窒素ガスでも効率的にラジカル種を発生させることができ、強力、簡便かつ環境負荷の低い医薬品分解システムを構築できると期待される。

2．研究成果

バンコマイシンのプラズマ分解処理

本研究では分解対象として薬剤耐性菌（VISA、VRSA）の発生が報告されているバンコマイシンを用いた。超純水に溶解したバンコマイシンに窒素、二酸化炭素、酸素ガスによって生成した大気圧低温プラズマを10、60、300秒間照射した。また、それぞれガスを300秒間バブリングしたサンプルも用意した。処理した溶液を回収し、LC-ESI-Q/TOF-MS にてバンコマイシン（図 1, $[M-H]^-$, m/z=1446.42±0.01）の濃度を測定した。

図2に示す通り、溶液中のバンコマイシンの含有量はプラズマ照射によって経時的に減少した。いずれのガス種でも10秒の照射で70%減少し、300秒の照射では検出されなくなった。また、60秒照射の結果より、酸素プラズマが最も効率良く分解を起こす可能性が示唆された。酸素プラズマは窒素、二酸化炭素プラズマと比べてオゾンの生成量が多い（大澤ら、未発表データ）。そのため、有機分子の酸化分解にオゾンが関与している可能性が示唆される。

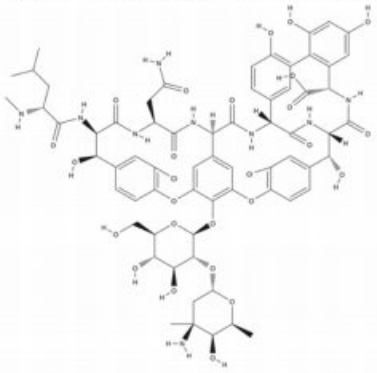


図１　バンコマイシンの構造

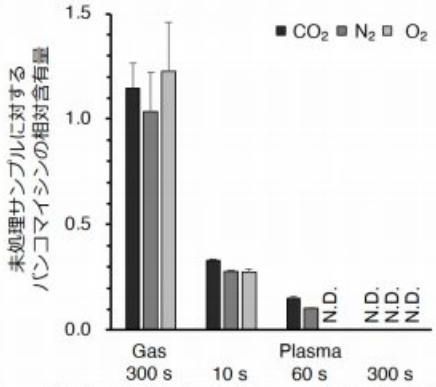


図２　プラズマ照射によるバンコマイシン量の変化

(n=3, Mean±SD)

3．参考文献

1) WHO, Antimicrobial resistance: global report on surveillance. In World Health Organization, 2014. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf (accessed Jan 11, 2023).

2) V. Homem, L. Santos, Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices e A review, Journal of Environmental Management 92 (2011) 2304e2347

大気圧低温プラズマ水中バブリング処理による殺菌およびウイルス不活化

Virus inactivation and disinfection by atmospheric low temperature plasma bubbling treatment

東京工業大学　未来産業技術研究所　大澤泰樹，福智魁，福山陽平，沖野晃俊
東京医療保健大学　大学院　医療保健学研究科　松村有里子，岩澤篤郎
日本薬科大学　土田和徳
大同大学　浦井一

１．研究目的

これまでの主な殺菌手法として，化学殺菌や高圧蒸気殺菌，紫外線殺菌が挙げられるが，いずれも処理対象に制限があったため，汎用性の高い殺菌手法とは言えなかった。そこで近年，大気圧低温プラズマが注目されている。我々のグループが開発したプラズマ装置は，低温で残留毒性がなく，様々なガスでプラズマを生成でき，処理対象に放電損傷を与えないため，幅広い処理対象に殺菌処理が行える。そのため，これまでに様々な手法で殺菌実験やウイルス不活化実験をおこなってきた。本発表では，様々なガスで生成したプラズマを液中に導入(バブリング)し，細菌やウイルスの懸濁液に対する殺菌および不活化した結果について報告する。

２．研究成果

２．１　殺菌およびウイルス不活化実験方法

プラズマ装置に様々なガスをそれぞれ3 L/minを導入し，交流の高電圧を印加することで低温プラズマを生成し，大腸菌の菌懸濁液50 mLに多孔質フィルタを介してプラズマを導入することで殺菌処理を行った。プラズマ処理後の菌懸濁液を段階希釈し，寒天培地に滴下した。36℃で約20時間培養後にコロニーカウントで生存菌数を評価した。ウイルスにはコロナウイルスと同じエンベロープウイルスであるヘルペスウイルスを使用し，殺菌実験と同様に処理を行った。段階希釈後はvero細胞に滴下し，$TCID_{50}$法を用いて細胞変性効果を評価した。また，電子スピン共鳴法や吸光光度法を用いてそれぞれのプラズマで生成された活性種の測定を行い，殺菌およびウイルス不活化に寄与している活性種の検討をおこなった。

２．２　バブリング処理による殺菌および不活化効果

大腸菌に対するプラズマバブリングの殺菌結果は，窒素，アルゴン，ヘリウムプラズマでは殺菌効果が得られなかったが，二酸化炭素，酸素プラズマでは高い殺菌効果が得られ，特に酸素プラズマでは30秒の処理で生存菌数が5桁以上減少した。ヘルペスウイルスに対しても同じような傾向を示し，二酸化炭素，酸素プラズマを60秒照射すると生存菌数が5桁以上減少した(右図)。また，二酸化炭素は水に導入するとpHが下がることで殺菌や不活化をする可能性があるため，プラズマをつけずに二酸化炭素のガスを菌懸濁液に導入したところ，生存菌数に変化がなかった。そのため，プラズマの影響で生存菌数が減少したことが分かった。また，それぞれのプラズマで生成された活性種を測定した結果，二酸化炭素や酸素で特に生成量が多かった活性種は一重項酸素とオゾンであり，特に一重項酸素は二酸化炭素プラズマで，オゾンは酸素プラズマで生成量が多かった。このことから，殺菌には一重項酸素やオゾンが特に寄与していると推測できる。

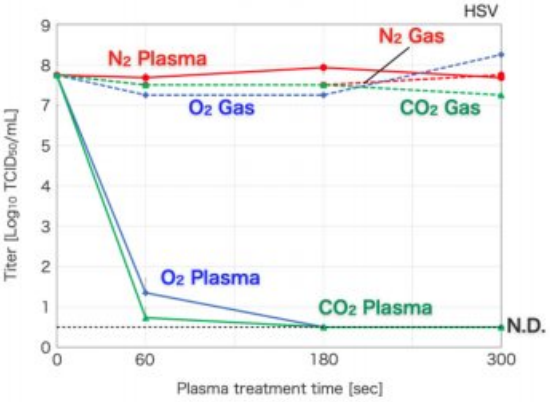


図 プラズマバブリングを用いたヘルペスウイルスに対する不活化効果

大気圧プラズマ処理が生物の脂質組成に及ぼす影響の解析

Analysis of the Effect of Plasma Treatment on Bacterial Lipid Composition

東京薬科大学 生命科学部，青木元秀，不破瞳，梅村知也
東京工業大学 未来産業技術研究所，沖野晃俊

１．研究目的

近年，大気圧下で低温なプラズマを生成する方法が開発され，生体試料や熱に弱い素材等にもダメージを抑えたプラズマ処理ができるようになった。大気圧低温プラズマは，大気圧かつ低温で連続的に処理できることから，バクテリアやウイルス等を対象にした殺菌・不活化等の用途で利用するための研究が進んでいる[1]。一方で，このプラズマ処理が生体分子に及ぼす影響についての情報は極めて限られている。本研究では，生体内で生体膜やエネルギーの貯蔵物質，また，シグナル伝達などにも関与している脂質に対して，大気圧低温プラズマ処理がどのような影響を及ぼすのかを調べた。

２．研究成果

２．１　プラズマ照射が緑藻ヘマトコッカスの脂質組成に及ぼす影響

光合成をする微細藻類の一種であるヘマトコッカスは，ストレスの状態になると，防御反応として赤色の脂溶性抗酸化物質であるアスタキサンチンを産生する。この生物にArガスで生成した常温大気圧プラズマガスを細胞培養液に通気して，その脂質組成に及ぼす影響を解析した。

対象生物の*Haematococcus lacstris* NIES-144 株をC培地中で空気を通気しながら50 μEin/m2・s の光照射条件で培養した。細胞の全脂質を抽出した後に，LC-MS/MSで脂質成分を分析した。得られたデータ中の脂質クラスとその分子種を同定し，シグナル強度を統計解析ソフトウェアにより比較解析した。

対数増殖期の7日間，および静止期の14日間まで生育したヘマトコッカスをそれぞれプラズマ処理して，それぞれ総脂質を抽出し，LC-MS/MSで分析したところ，主にMonogalactosyldiacylglycerol (MGDG), Digalactosyl-diacylglycerol (DGDG)，Diacylglyceryl-N,N,N-trimethyl-homoserine (DGTS)およびTriacylglycerol (TAG)の分子種と主要な光合成色素を検出した(図1)。14日間培養した細胞では，7日間培養したものと比べてジアシル化アスタキサンチンが約９割増加していた。次に，Arプラズマ処理が細胞の脂質組成に及ぼす影響を解析したところ，高度不飽和脂肪酸を多く含むTAG 52:10やTAG 52:11が，特にアスタキサンチン含量の少ない7日間培養細胞で，顕著に減少した(図2)。以上の結果より，プラズマ処理により高度不飽和脂肪酸が分解される可能性が示唆された。また，抗酸化成分のアスタキサンチンがその分解防止に働く可能性も見出された。

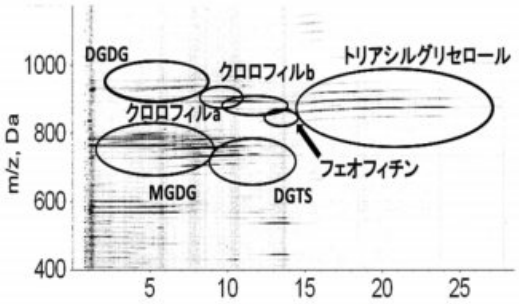


図1. ヘマトコッカス(7日間培養)から抽出した総脂質のLC-MS/MS測定結果の濃淡プロット(Positiveモード)

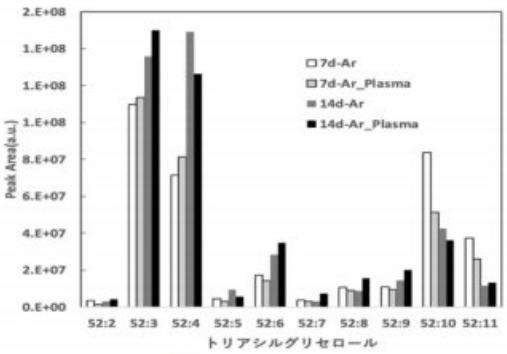


図2. トリアシルグリセロール含有量の比較
(7日間培養のプラズマ有無，14日間培養のプラズマ有無)

３．参考文献

1) Y. Suenaga, T. Takamatsu, T. Aizawa, S. Moriya, Y. Matsumura, A. Iwasawa, A. Okino, Appl. Sci. **11(24)**, 11674 (2021)

大気圧低温プラズマによる生体分子イオン化装置の開発へ向けて

Toward the Development of a Biomolecular Ionization System Using Atmospheric Plasma

獨協医科大学 先端医科学研究センター，小川 覚之
東京大学 大学院理学系研究科 附属地殻化学実験施設，平田 岳史
東京工業大学 科学技術創成研究院 未来産業技術研究所，沖野 晃俊

１．目的：低温プラズマによる生体分子イオン化装置の開発

生体試料の分析において、試料中の分子複合体を破壊せず生理的条件のまま分析することは究極目標であり、それを実現する技術開発には医学・工学・生物学等の学際的技術融合が必須である。本研究は、代表者小川の生体分子分離技術と、分担者沖野の大気圧プラズマ装置開発技術、分担者平田の微量分析技術を融合して新しい生体分子イオン化装置を開発することを目的とする。大気圧低温プラズマ技術を活用することにより、生体組織・細胞由来のタンパク質や低分子から構成される分子複合体について、生理的条件（温度・pH・気圧）や生理的会合状態を保ったままイオン化して質量や相互作用を分析するための、究極のソフトイオン化分析装置を開発する。

２．研究進捗：生体分子イオン化装置の構成デザイン

２．１　生体分子イオンの分離・検出装置の設計

本研究では生体由来の分子複合体を分析するため、分離・イオン化・検出について、生理的条件を考慮し装置設計を行う。分離部について、複雑な生体試料を可能な限り高い解像度で分離する。既に複雑な生体試料のサイズ分離法を確立(参考文献1-4)しており、高純度精製試料から複雑な混合物、巨大複合体からペプチドまでの高分離分画を可能にしている。これらの生体由来試料のイオン化分子群の検出部として、高い分解能と安定した質量精度に定評のあるフーリエ変換型イオントラップ質量分析計を選択し、本研究開発専用機として臨床応用も見据えて代表者の所属機関の附属病院内に設置した。

２．２　生体分子イオン化装置の構成デザイン

生体試料に対し、適切な照射強度・径・角度等を考慮し、大気圧低温プラズマ発生装置(参考文献7)を設計している。試料のスプレー装置・ガス種混合ラインとともにプラズマ発生装置を調整し、質量分析装置へ連結可能なイオン化装置を製作する。

２．３　今後の研究計画

①プラズマ発生条件、試料・レーザーの条件検討・評価：大気圧における安定したプラズマ発生条件、特にガス種、試料の噴射速度、レーザー照射条件など、測定条件の検討・評価を行う(参考文献5-7)。②標準試料から、生体由来高純度精製試料、複雑試料へと難易度を上げながら実サンプルの測定を行い、プラズマ発生・レーザー照射・ガス種など、測定条件の最適化（測定系の高度化）を行う。

３．参考文献

小川覚之

1) Morikawa M, Jerath NU, Ogawa T, et al. ***EMBO J.*** 2022 Mar 1;41(5):e108899. doi: 10.15252/embj.2021108899.
2) Toyoshima M, Jiang X, Ogawa T, et al. ***Life Sci Alliance.*** 2019 Oct7;2(5):e201900478. doi: 10.26508/lsa.201900478.
3) Ogawa T, Hirokawa N. ***Biophys Rev.*** 2018 Apr;10(2):299-306. doi: 10.1007/s12551-017-0354-7.
4) Ogawa T et al., ***Cell Rep.*** 2017 Sep 12;20(11):2626-2638. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.067.

平田岳史

5) Shuji Yamashita, Kota Yamamoto, Hiroaki Takahashi and Takafumi Hirata, ***J. Anal. Atom. Spectrom.***, 37, 178-184 (2022).
6) Takafumi Hirata, Shuji Yamashita, Mirai Ishida, Toshihiro Suzuki, ***Mass Spectrometry***, 9, 1–8 (2021).

沖野晃俊

7) Yuma Suenaga, Hiroki Kawano, Toshihiro Takamatsu, Yuriko Matsumura, Norihiko Ito, Atsuo Iwasawa and Akitoshi Okino***Plasma Chemistry and Plasma Processing*** (2022).

大気圧プラズマソフトアブレーション法による単一粒子に吸着させた化合物の計測

Measurement of compounds adsorbed on a single particle by atmospheric plasma soft ablation method

東京薬科大学，守岩友紀子，東海林敦
東京工業大学，沖野 晃俊

１．研究目的

単一粒子測定では，粒子表面に濃縮されたアナライトまたはマーカー分子を検出することで，計測技術の高感度化や測定精度の向上が実現できる．高感度計測技術を開発するという観点では，単一粒子にアナライトを濃縮させるアプローチが合理的であるが，従来のように吸着されたアナライトを溶液中に脱離させてしまうと，希釈されて濃縮の意味がなくなる．そのため，粒子の“その場”でアナライトを計測することが望まれる．そこで，我々は東工大沖野研究室で提案された大気圧プラズマソフトアブレーション法に着目した．このイオン化法では，試料に直接的に低温プラズマを照射しても非常に強いエネルギーを直接的に試料へ付与されるわけではないことから，アナライトのフラグメンテーションがおこりにくい．我々が提案する大気圧プラズマソフトアブレーション法を用いる単一粒子測定では，単一粒子に吸着・濃縮させたアナライトに低温プラズマを照射すると，このアナライトが脱離・イオン化され，質量分析で検出できるもの考えられる，そこで本研究では，大気圧プラズマソフトアブレーション法を用いる単一粒子測定の確立を目指し，その基礎検討として，薬物を分子認識し，血清中の夾雑成分の非特異吸着を抑制する機能を持つ粒子表面を設計した．

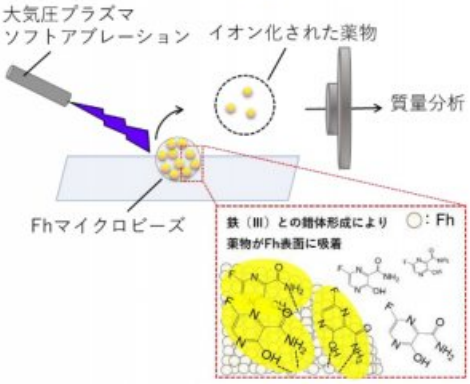


Fig. 1 本分析法の模式図.

２．研究成果

２．１　錯体形成による薬物の分子認識

シリカマイクロビーズを硝酸鉄溶液に添加し，ビーズの表面に非結晶性の含水酸化鉄であるフェリハイドライト (Fh)を被覆した（Fhマイクロビーズ）．Fhマイクロビーズを薬物溶液に添加し，上清の薬物の吸光度を測定することで，薬物のFhマイクロビーズへの吸着を調査した．15 種類の薬物について調査した結果，Fh中の鉄 (III) と錯体を形成することによって 6 種類の薬物がFhマイクロビーズの表面に吸着することが明らかになった．また，Fhマイクロビーズの量を減らすことで，1 粒子あたりに多量の薬物を凝集させることが可能であった．

２．２　水溶性高分子修飾による非特異吸着の抑制

Fhマイクロビーズ表面への非特異吸着を抑制するために，水溶性高分子化合物をFhマイクロビーズ表面に修飾した．Fhマイクロビーズのフォトフェントン反応により，過酸化水素の存在下においてDA64から青色色素（BG）が生成されるだけでなく，このBGがFhシリカビーズに吸着されることを見出した．この現象はFhマイクロビーズ表面への非特異吸着により抑制されることがわかってきたため，水溶性高分子化合物をビーズに被覆することとした．その際，Fhマイクロビーズを前処理したヒト血清に添加し，Fhのフォトフェントン反応によって引き起こされるFhマイクロビーズの色調変化から，高分子化合物の修飾による非特異吸着の抑制効果を評価した．その結果，ジアリルアミンマレイン酸共重合体（DAM）で修飾されたFhマイクロビーズは薬物の分子認識能を有したまま血清夾雑物の非特異的吸着を抑制することが示された．

３．参考文献

1) Moriiwa, et. al., Talanta, 2022, 252, 123827.

樹脂表面の改質のための大気圧プラズマジェット装置製作

Development of Atmospheric Plasma Jet Device for Resin Surface Treatment

大同大学　工学部電気電子工学科　浦井一，安達彩乃，岡本侑大，吉田悠真
東京工業大学　未来産業技術研究所　沖野晃俊，劉智志

１．研究目的

現在，ガス流中のギャップ放電やや誘電体バリヤ放電を用いることで，比較的容易に大気圧中でプラズマを作成できる。大気プラズマは低温のプラズマを大気中に取り出すことができ，ラジカルを用いた殺菌などの用途や歯科治療や，止血などの医療応用に向けた研究が活発に進められている。東京工業大学の沖野研究室では，マルチガスに対応した温度制御が可能なプラズマジェット装置を開発しており，低温プラズマ照射による応用技術の研究を進めている。

大気圧プラズマジェットを金属や樹脂に照射することで，親水性・疎水性のコントロールが可能であることが分かっている。本研究ではプラズマ処理により，樹脂材料表面の電気的特性のコントロールに着目している。本研究は今年度より新しく立ち上げたテーマであり，プラズマ装置の製作および各種計測方法を検討した。

２．研究成果

２．１　大気圧プラズマジェット装置の製作

図１に製作した大気圧プラズマジェット装置を示す。電源にインバータ式のネオントランスを使用した9kVの高電圧電源し，コンプレッサーを用いて昇圧したプラズマジェット部に導入して，低温プラズマを生成する。

図１　大気圧プラズマジェット実験装置

２．２　大気圧プラズマの分光計測

ガス流量および作動ガス種に対する発光特性を分析した。図２に空気を用いた分光計測結果を示す。今後，表面処理特性とプラズマパラメータの関係を調査する。

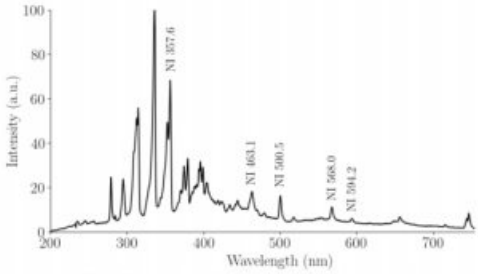
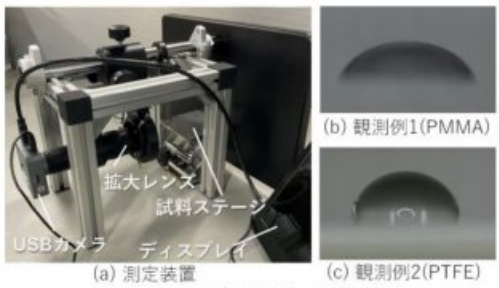


図２　空気プラズマジェットの発光スペクトル

２．３　被照射試料の表面観測

図３に製作した材料表面の濡れ性計測装置を示す。微量の精製水を滴下して接触角を測定可能であり，今後，プラズマ照射条件と材料表面の親水性を定量化する。



(a) 測定装置　(b) 観測例1(PMMA)　(c) 観測例2(PTFE)

図３　表面濡れ性の計測器

３．参考文献

1) 大澤泰樹，沖野晃俊，化学と工業 75(1) 14-16 (2022)
2) Y. Suenaga, T. Takamatsu, T. Aizawa, S. Moriya, Y. Matsumura, A. Iwasawa, A. Okino, Applied Sciences 11(24) 11686 (2021)
3) 宮本健司，横浜国立大学大学院博士論文 “大気圧低温プラズマを利用した血液凝固における電流とヘモグロビン濃度の相関” (2020)
4) T. Takamatsu, H. Hirai, R. Sasaki, H. Miyahara, A. Okino, IEEE Trans. Plasma Science 41(1) 119-125 (2012)

組織深部の有機質量分析を目的とした注射プラズマプローブの開発

Development of a plasma injection probe for organic mass spectrometry in deep tissue

東京理科大学　生命医科学研究所　高松 利寛
東京工業大学　未来産業技術研究所　吉田 大輝，沖野 晃俊
東京薬科大学 薬学部 医療薬物薬学科　守岩 友紀子，東海林 敦

１．研究目的

抗がん剤などの薬剤が十分な効果を発揮するためには，治療対象となる腫瘍等の組織に適切な濃度で薬剤が到達することが重要である。しかし，薬剤を投与した患者の組織内の薬剤濃度を直接確認することは困難であり，現在は動物実験で摘出した検体の組織を分析するなどの方法で基礎研究が行われている。そこで我々は，図１に示すような注射針に大気圧低温プラズマ生成装置とレーザーを内蔵する注射プラズマプローブを考案した。注射針を挿すことで，生体内の特定の位置の薬剤をリアルタイムで高感度分析する事を目指す。低温プラズマまたは低強度のレーザーを組織に照射して薬剤の分子を気化させ，体外に取り出して質量分析を行う。プローブを留置することで，体内特定位置での薬剤濃度変化の測定も期待できる。そこで本研究では，注射プラズマプローブに内蔵可能な超小型プラズマジェットを製作し，有機物の質量分析が可能か調査を行った。

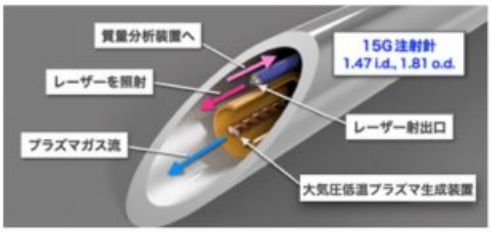


図 1. 注射プラズマプローブの設計

２．研究成果

２．１　注射プラズマプローブの開発

直径1.0 mmのガラス管上に2つの銅電極を螺旋状に配置し，電極間に高電圧を印加することでヘリウムのプラズマが生成可能なプローブを設計した。そして，そのプラズマプローブを15Gの注射針に内包するようデバイスを開発した。その結果，図2のようにプラズマガス流を注射針先端から照射できることを確認した。

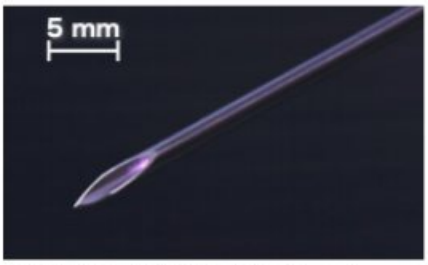


図 2. 開発した注射プラズマプローブ

２．２　注射プラズマプローブによる有機物の質量分析

これまでにプラズマ照射による有機分析で実績がある4-イソプロピルアンチピリン(m/z=230.31)を選択し，100 μg/mLの濃度でメタノールに溶かし，スライドガラス上に0.5 μL滴下したものを分析対象とした[1]。メタノールを揮発させた後，ヘリウムのプラズマを照射して質量分析装置に導入した。その結果，試料が脱離・気化され，プロトンを付与される事で，図３のように質量分析が可能であることを確認した。

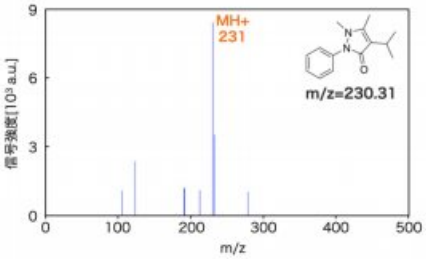


図 3. 開発デバイスによるイソプロピルアンチピリンの分析

３．参考文献

1) Mari Aida, Takahiro Iwai, Yuki Okamoto, Hidekazu Miyahara, Yasuo Seto and Akitoshi Okino, Development of ionization method using hydrogenated plasma for mass analysis of surface adhesive compounds, J. Anal. At. Spectrom., 33, pp.578-584 (2018).

電気メッキによるチタン表面の抗菌機能化

Antibacterial functionalization of titanium surface with electroplating

東京医科歯科大学　生体材料工学研究所，島袋将弥，川下将一
東京工業大学　未来産業技術研究所，海瀬晃，細田秀樹

1．研究目的

整形外科領域において、チタン (Ti) 製人工関節近傍で惹起される人工関節周囲感染 (PJI) が深刻化している[1]。PJIを予防し、硬組織を再建するためには、Ti表面で抗菌性と骨伝導性とを両立することが求められる。銅 (Cu) は銀に次いで優れた抗菌性を示す元素であり、至適濃度のCuを活用することで、抗菌性と骨伝導性とを両立することが期待できる[2]。陽極酸化と絶縁破壊現象を利用したMicro-arc oxidation (MAO) は、骨伝導性に優れるポーラス酸化物の形成が可能であり、当該酸化物は一方向に対してのみ整流作用を示すことができる。そこで本研究では、抗菌効果の発現を目指して、Ti酸化物の整流作用に着目し、MAOによって形成したポーラス酸化物に対して、Cuイオン含有電解浴中で電気メッキを行うことで、抗菌性と骨伝導性とを両立するCu担持ポーラス酸化物の創製を試みた。

2．研究成果

MAOによってTi表面上にポーラス酸化物を形成した試料（以下、MAO-Tiと表記）と電気Cuメッキによってポーラス酸化物上にCuを担持した試料（以下、Cu-MAO-Tiと表記）の表面SEM像およびEDSマッピング像を図1Aに示す。SEM/EDS測定による表面分析結果から、MAO-Tiではポーラス酸化物の形成が確認された。当該酸化物は、Tiと酸素に加えて、電解浴成分であるカルシウムやリンを含むことがわかった（図1A上段）。さらに、Cu-MAO-Tiでは、ポーラス酸化物上に微量のCu粒子の析出が確認された（図1A下段）。黄色ブドウ球菌を用いた抗菌性評価の結果から、Cu-MAO-TiはMAO-Tiと比較して細菌の増殖を大幅に抑制することが明らかとなった（図1B）。骨芽細胞様細胞を用いた細胞毒性試験結果より、Cu-MAO-Tiは細胞毒性を示さなかった。また同細胞を用いた石灰化試験結果より、Cu-MAO-Ti上で骨芽細胞様細胞は石灰化したことから、Cu-MAO-Tiは良好な骨伝導性を示すことが明らかとなった。以上の結果より、電気メッキによってポーラス酸化物上に担持したCuは、優れた抗菌性と良好な骨伝導性とを同時に示すことが明らかとなった。

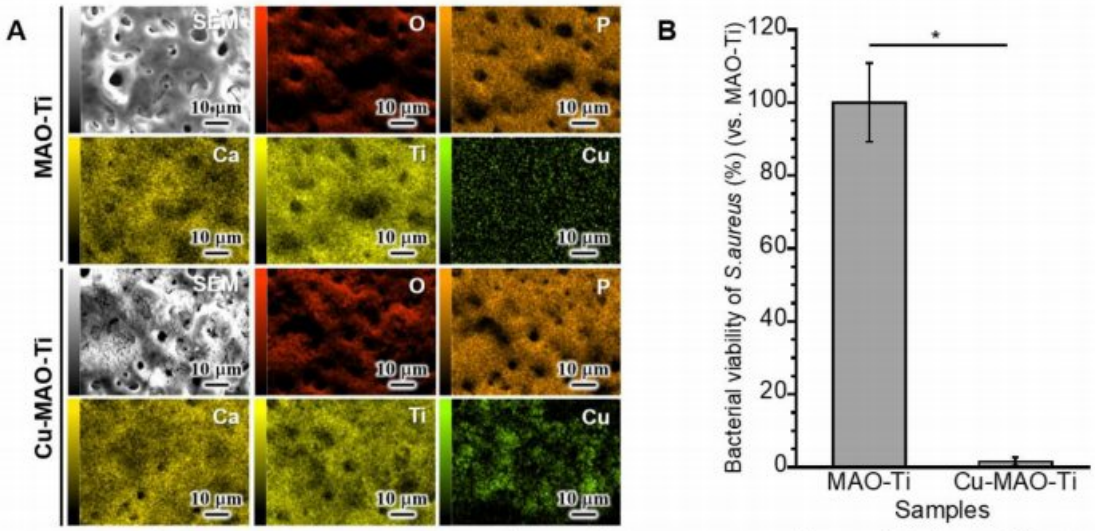


図1　(A) MAO-Ti (上段) およびCu-MAO-Ti (下段) の表面SEM像とEDSマッピング像. (B) 黄色ブドウ球菌を用いた抗菌性評価の結果

3．参考文献

1) B.H. Kapadia et al., The Lancet 387, 386-394(2016).　2) M. Shimabukuro et al., Biomaterials Advances 135, 212751(2022).

MEMS構造作製に向けためっき金属に関する研究

A Study on Plating Metals for Micro-Electro-Mechanical-Systems Structure Development

立命館大学大学院 理工学研究科
渡邊 武蔵，旭 雄大，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，曽根 正人

１．研究目的

本研究では，ウェアラブルセンサ応用に向けて，ポリマー繊維上に形成可能なMEMS（Micro Electro Mechanical Systems）構造の作製を目指している。MEMS構造体材料として，電解めっきで成膜可能な金属材料を検討している。マイクロスケールにおいて，めっき材料はバルク材料と異なる機械特性を示すことがある[1]。したがって，使用するめっき材料の機械特性を明らかにすることで，MEMS構造の精密設計が可能となる。本公募研究期間内の研究目的は，MEMS構成材料の特性評価のための微小機械構造の設計および作製プロセスの開発である。

２．研究成果

２．１　MEMS材料の機械特性評価方法

MEMS構造を設計する際，構造体材料の機械特性は重要なパラメータである。本研究では，MEMS構造体材料として，電解めっきで成膜可能なNi系金属を検討している、そこで今回，Ni系めっき金属材料の実効ヤング率の評価に向け，片持ち梁を用いた評価実験を行う[2]。具体的には，片持ち梁の自由振動特性から共振周波数を測定し，共振周波数と実効ヤング率の関係式から実効ヤング率を評価する。

２．２　微小機械構造の試作

実効ヤング率評価に向けて，MEMS 片持ち梁構造を設計し，電解めっきプロセスを用いた製造プロセスを考慮した。設計した片持ち梁の長さは100 μm ～ 1000 μm，幅は10 μm ～ 40 μmである。片持ち梁構造のフォトマスク用レイアウトを図１に示す。また，本研究では片持ち梁の構造作製のため，はじめに，真空蒸着およびフォトリソグラフィにより，Cr/Auのめっき用シード層と下部電極を形成する。次に，フォトリソグラフィでめっきモールドを形成後，電解めっきプロセスで金属膜を成膜する。電解めっき後は，アッシングにより不要な犠牲層（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）を除去する。以上のプロセスを用いて片持ち梁を作製する。現在，プロセスに必要なフォトマスクのレイアウトが完了し，デバイスの試作を行うと同時にプロセス条件の見直し・改善を行っている。

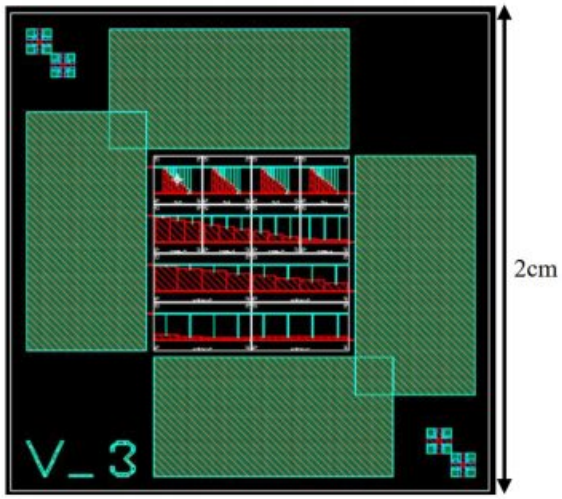


図１　評価サンプルのレイアウト

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)

板状Cu-Al-Mn形状記憶合金素子の座屈挙動に及ぼす変形速度の影響

Effect of deformation rate on the buckling behavior of tape-shaped Cu-Al-Mn shape memory alloy element

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

１．研究目的

形状記憶合金（SMA）を座屈変形させた場合，座屈後変形中に負の剛性を示す場合があり，この負剛性を相殺するばねと併用し準ゼロ剛性状態を作り出すことで，除振装置として応用することが可能である．しかしながら，除振装置には様々な条件の振動、つまり様々な変形速度に対応することが必要であるため，SMAを除振装置への応用するためには、変形速度がSMAの座屈特性に及ぼす影響について調べる必要がある．これまでの研究では，SMAとして広く実用化されているTi-Ni合金の座屈特性について調査を行ってきたが，Ti-Ni SMAは環境温度依存性が高く，使用温度により座屈特性が変化するという問題点があった。そこで本研究ではTi-Niと比較し温度依存性が低く，かつ応力ヒステリシスが小さいCu-Al-Mn合金に着目し，両合金の座屈特性におよぼす変形速度の影響について比較・調査することを目的とした．

２．研究成果

評点間距離30mmの各試料に対し，座屈試験機を用いて3mmの座屈変位を付与する試験を，座屈変形速度0.56~67%/sの範囲で行い，座屈開始力(P_{cr})・座屈前/座屈後領域の接線剛性の値($\Delta E_{BB}/\Delta E_{AB}$)におよぼす変形速度の影響について調べた．Cu-Al-Mnの実験結果を図1に示す．実験の結果，0.56～11%/sの範囲で変形速度の増加に伴い，P_{cr}・ΔE_{BB}は減少，ΔE_{AB}は増加するが，11%/s以上では変形速度に関わらずほぼ一定になる傾向があった．この傾向の原因を調査するため，材料に対し100回の負荷・除荷を行うトレーニング処理を施した試料を用意し、同様に試験を行った．その結果を図２に示すが，トレーニングを行った材料は変形速度依存性の低減が確認された．この結果から，Cu-Al-Mn素子の変形速度依存性は傾向の原因は，形状回復時に導入される転位の残留応力による影響と考えられ，トレーニングにより転位密度の増加が起こりにくい状態となった場合，変形速度に依存しない安定した繰り返し特性を引き出せるようになると考えられた．またこれらの結果から，Cu-Al-Mn素子の座屈特性は変形速度の影響が少なく，除振装置としての応用に適することが明らかになった．

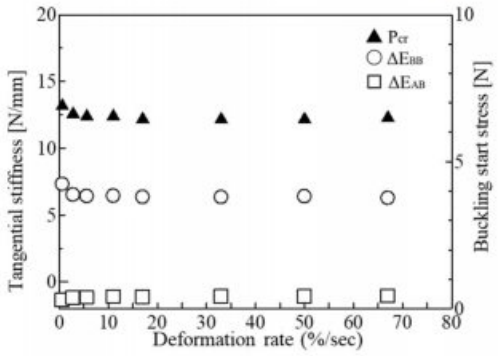


図１　Cu-Al-Mn素子のPcr・ΔEBB・ΔEABと変形速度の関係

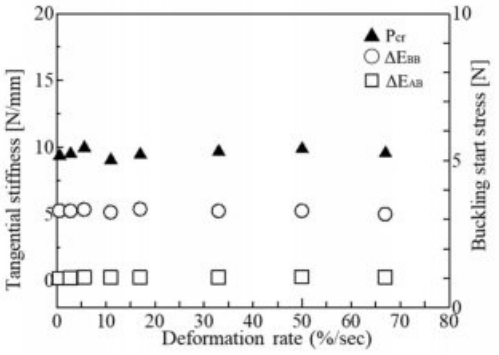


図２　トレーニング後のCu-Al-Mn素子のPcr・ΔEBB・ΔEABと変形速度の関係

３．　参考文献

1) T. Sasaki, Y. Kimura, Vibration Engineering for a Sustainable Future, 2021, 2, pp. 115-120.
2) Y. Araki, N. Maekawa, T.Omori, Y.Sutou, R.Kainuma K.Ishida, Smart Mater.Struct.21 (2012) 032002 (7pp)

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，HCP構造に起因した特徴的な集合組織が発達していると考えられる純チタン板において，通電方向に依存した電気抵抗率を精密に測定し，その異方性と組織を定量的に関連付けることを目的とした。

２．研究成果

２．１　引張変形中の電気抵抗測定

JIS2種相当の工業用純Ti（CP Ti）板の結晶方位分布をEBSDで観察･測定した。その集合組織より推定した圧延方向から，0°，30°，45°，90°の4方向を電気抵抗率の測定方向とした。上記4方向を引張り方向とする引張試験片（標点間: L50×W2×T1 mm）を切り出した。ゲージ部断面の寸法差が ±2.5 μm以下になるようエメリー紙を用いて整形した。そのゲージ部にSUS304製ワイヤをスポット溶接し，ナノボルトメーター （Keithley 2182A）と電流源（Keithley 6221）を用いた直流四端子法で電気抵抗を測定した。通電は100 mAとし，極性を反転させることで各接点に生じる浮遊熱起電力を除去した。

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で引張変形した際の電気抵抗をin-situ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，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。このように引張り変形過程の電気抵抗変化において強い組織依存性が観察された。

２．２　塑性変形による電気抵抗率変化

同等の引張試験片でマティーセンプロット[2)]を作成した。このプロットを利用し，塑性変形後の電気抵抗率を算出した。塑性変形前からの電気抵抗率増加量をひずみに対してプロットした（図1)。通常，塑性変形を与えると転位密度が上昇することから電気抵抗率は増加する。しかしながら，0°，30°の引張り方向において，それはほとんど変化せず，逆にやや減少する傾向も観察された。塑性変形後も，初期の集合組織に依存した強い組織異方性が現れることがわかった。

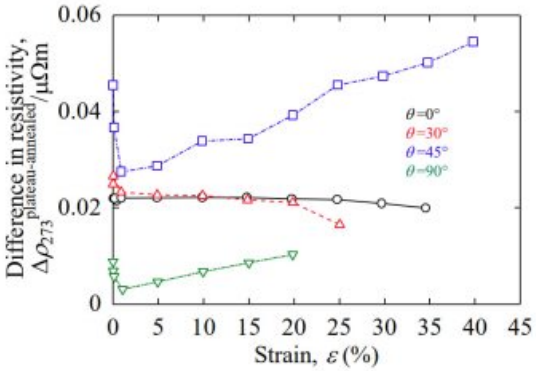


図1　塑性変形後の電気抵抗率増加

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).

結晶構造パラメーターからみるAu基マルテンサイト合金の機械的特性評価

Relation of the crystal structure parameters to the mechanical property of Au-based martensitic alloy

奈良女子大学 松岡由貴、奈良女子大学大学院　山本若奈
東京工業大学　未来産業技術研究所　細田秀樹

１．研究目的

Ti-Niに替わる生体医療用形状記憶合金材料として有望な合金系が探索されているが、その一つにAu-Cu-Al合金がある[1]。Ni等の生体アレルギーを起こす元素が含まれていない、人体の透磁率に近い、など生体適合性が高い合金だが、原料にAuが使われているため、開発費用をいかに低く抑えるかが重要なポイントの一つとなる。従来の方法だと、引っ張り/圧縮試験を行うことで機械的特性を評価するが、より少量の試料で同様の評価を出来る方法を見つけることが望ましい。結晶構造は機械的特性だけで無く電気伝導性などにも影響するが、マルテンサイト合金のように相転移を起こす系では変態・逆変態の起こりやすさ、相安定性にも影響することを、我々はAu-Cd-Agマルテンサイト合金系で明らかにしている。この研究ではAu-Cu-Al合金の機械的特性評価に有効な結晶構造パラメーターの検証、及び、Au基マルテンサイト合金全般に同様な評価が可能であることを示すことを目的としている。

２．研究成果

$Au_xCu_{50-x}Al_{25}$合金試料をアーク溶解にて作成し、同一バルクから電気抵抗用試料の切り出しと、X線回折実験用粉末試料作成を行った。

２．１　変態点の決定及び出現するマルテンサイト相

変態点決定のため電気抵抗測定を行った。Au-Cu-Alは斜方晶と単斜晶の2種類のマルテンサイト相が存在すると報告されていたが、2相の違いはこれまでX線回折でしか調べられていなかった[2, 3]。今回、組成によって異なる電気抵抗ヒステリシスパターンを観測した。これは2つのパターンに分類でき、出現するマルテンサイト相の違いを反映していると考えられる。Au-Cu-Al合金系で電気抵抗を測定し、Aこの合金系でもAu-Cd合金同様電気抵抗測定によって相の特定が出来ることを示したのは我々が初めてである。

２．２　Rietveld解析による結晶構造解析

室温及び80Kでβ相及びマルテンサイト相の粉末X線回折実験を行い、得られたディフラクションパターンを用いてRietveld解析を行い、結晶構造パラメーターの決定を進めている。

AuをCuに置換することにより出現するマルテンサイト相は、単純に同じ晶系・空間群の原子位置で元素が入れ替わるのではなく、2つの晶系のマルテンサイト相の出現率が複雑に変化しているように思われる。機械的特性にはどちらの晶系のマルテンサイト相に変態するかが大きく作用するはずであり、母相→マルテンサイト相→マルテンサイト相といった多段階変態やその時の原子変位量の検証を慎重に行う必要がある。

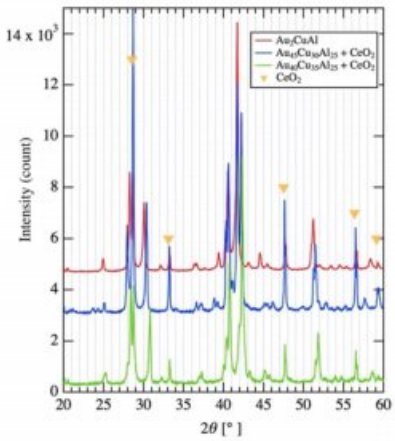


図1　80KでのXRDプロファイル

３．参考文献

1) H. Hosoda, T. Hori, *et.al.*,J. *Jpn Inst. Met. Mater.* 80 (2016) 27-36.
2) M.M. Elcombe, C.S. Kealley, *et.al.*: *Acta Materialia* 79 (2014) 234-240.
3) F.C. Levey, M.B. Cortie, and L.A. Cornish: *Metall. Mater. Trans. A*, 33A (2002) 987-993.

チタンを題材とした電子論に基づく新規固溶強化理論の構築

New Electron Theory of Solid-Solution Strengthening for Titanium

物質・材料研究機構（現：宇宙航空研究開発機構），松永哲也
東京大学大学院　新領域創世科学研究科，御手洗容子
横浜国立大学　理工学府，片山郁文

１．研究目的

チタンは軽金属材料であり，比強度が高く，化学的特性も優れることから宇宙用構造材料やインプラント材として利用されてきている。例えば，「おおすみ」等を打ち上げたL型，M型ロケットのモーターケース，科学衛星姿勢制御用の燃料タンク，人工歯根等が挙げられる。これらチタンにおいては，組織制御のほか，固溶強化を利用した高強度化を図っている。しかしながら，金属内における固溶元素の振る舞いは十分に理解できていない。これは，例えば，チタンにアルミニウムを添加した場合，0.9 at%程度までは固溶軟化，それ以上の濃度では強化と複雑な効果が存在すること[1]，臨界分断せん断応力のすべり系依存性がアルミニウム添加によって消失していくこと[2]を材料の観点から説明することが困難なためである。

そこで本研究では，各金属固有の電子状態に着目し，それと力学的特性の関連性を調査している。電子状態の観察では，チタンとアルミニウムの2元系合金を作製した後，超高速パルスレーザー分光法を用いて，電子状態のアルミニウム添加量依存性の観察を試みた。ここで観察するのは，レーザー光照射によって試料から発せられる高次高調波の結晶方位依存性である。これは高次高調波が電子のバンド内運動[3]で記述されるためである。

２．研究成果

２．１　純チタンにおける高次高調波の観察

帯溶融炉により作製した粒径数mmの粗大結晶粒を有するCP-Ti JIS2種を，超高速パルスレーザー分光試験に供した。レーザーを照射した結晶粒は，底面または柱面が試料表面を向いているものとした。底面方向からレーザー照射した場合，レーザー波長の3倍の振動数を有する3次高調波の結晶方位依存性は円に近い形状を示したのに対して，柱面から照射した場合は，a軸およびc軸方向に伸長であった。これは，電子状態はa軸およびc軸で異なり異方性を有していることを示唆している。より詳細に異方性を観察するため，5次高調波の結晶方位依存性も取得した。底面から照射した場合は縦横比が小さい6角形を示し，柱面から照射した場合はa方向とc+a方向に伸びた形状が観察された。

２．２　実験結果とフェルミ面との比較

高次高調波の発生にバンド構造が寄与することから，フェルミ面形状[4]と比較した結果，底面方向からはフェルミ面に近い形状の実験結果となったが，柱面方向ではa軸方向に伸びた実験結果とは一致しなかった。今後，バンド内の他，バンド間を遷移する電子の動きを考慮した理論解析を実施し，得られた高次高調波の結晶方位依存性の起源および電子の運動と力学的特性の関連性を調査する。

３．参考文献

1)　T. Sakai, M.E. Fine, Acta Metall. 22, 1359-1372 (1974) .
2)　J.C. Williams, R.G. Baggerly, N.E. Paton, Metall. Mater. Trans. A. 33, 837-850 (2002).
3)　P.A. Korobenko, S. Saha, A.T.K. Godfrey, A.Yu. Naumov, D.M. Villeneuve, A. Boltasseva, V.M. Shalaev, P.B. Corkum, Nature Comm. 12, 4981 (2021).
4)　MatNavi, NIMS.

X線非弾性散乱によるTiNi形状記憶合金のマルテンサイト相の単結晶弾性率測定

Measurement of single crystal elastic constants of martensitic phase in TiNi shape memory alloy by inelastic X-ray scattering

神戸大学，寺本武司，田中克志
東京工業大学 未来産業技術研究所，細田秀樹，田原正樹

１．研究目的

TiNi形状記憶合金は生体適合性，形状記憶特性に優れ，生体用形状記憶合金として重要である．形状記憶合金は繰り返し使用により内部の微細構造に損傷が蓄積し，形状記憶特性が劣化する問題がある．そのため微細構造の内部応力状態を理解することは高性能化において必要不可欠であるが，合金結晶のバネ定数である単結晶弾性率に関する研究はほとんど実施されていない． TiNi形状記憶合金においても単結晶弾性率は高温安定相でのみ実験的に測定されており[1]，内部応力状態を解析する上で必要な低温安定相であるマルテンサイト相の単結晶弾性率は第一原理計算による数値実験から得られた例しか報告が無い[2]．単結晶弾性率は一般的に超音波や中性子線により，材料内の音速を測定することで測定されるが，マルテンサイト相はcmオーダーの大きさの結晶を作製することが困難であり，得られた結晶についても外力が印加されると単一の結晶が容易に複結晶化するという性質を有するため，測定時に外力が印加される超音波共振法や散乱体積を確保するために比較的大きな結晶が必要な中性子線非弾性散乱といった従来の測定手法を適用することができなかった．光学系技術の発達により実用化された大規模放射光施設SPring-8のX線非弾性散乱測定ビームライン(BL35-XU)は中性子線と比べて測定に必要な散乱体積が小さく数100μmの結晶でも音速を測定することが可能である．本研究ではX線非弾性散乱により測定上の問題を解決しTiNi形状記憶合金のマルテンサイト相の単結晶弾性率を実験的に決定することを目的とする．

２．研究成果

２．１　マルテンサイト相の単一結晶の作製と測定方法

フローティングゾーン法によりTi-49Ni(at%)の単結晶試料を作製した．1273Kで溶態化処理を施した後，厚さ150μmのドックボーン型の試料を放電加工機により切り出し，マルテンサイト変態開始点直上の343Kで一軸応力を負荷することで応力誘起マルテンサイトを発生させ単一のマルテンサイト結晶の作製を試みた．作製した結晶を四軸X線回折測定により結晶方位を調査した結果，試料全体は単一のマルテンサイト結晶にはならず，一部に別のマルテンサイト結晶が含まれていた．SPring-8のBL35-XUではビーム径は80μmほどであり，単一結晶になっている部分にビームを照射することで，単一結晶からの非弾性散乱測定を実施した．300,004,020,222付近のブラックピーク周辺の非弾性散乱を測定することで結晶中のフォノン分散を測定し，音速から単結晶弾性率を算出した．

２．２　単結晶弾性率の測定結果と考察

TiNi形状記憶合金のマルテンサイト相は単斜晶であり独立な弾性率は13個存在するが，現段階では弾性率テンソルの対角成分である(c_{11},c_{22},c_{33},c_{44},c_{55},c_{66})を実験的に決定した得られた結果を既往の第一原理計算により報告された結果と比較したところc_{11},c_{55},c_{66}実験結果が第一原理計算の結果よりも小さくなった．特にc_{55}(母相におけるc_{44})は逆変態時のβ角変化に伴うシアーの抵抗値を表し，c_{55}に関するフォノン分散はゾーンバウンダリ付近にフォノンのソフト化が観察された．従ってマルテンサイト相正変態過程において報告されている母相のc_{44}のソフト化と同様に逆変態過程においても相変態を補助する弾性率の変化の発生している可能性がある．

３．参考文献

(1) T.M. Brill *et al*., J. Phys.: Condens. Matter **3**, 9621 (1991).
(2) N. Hatcher *et al*., Phys. Rev. B **80**, 144203 (2009).

Ti-Nb 合金の疑似体液中におけるフレッティング摩耗痕のTEM観察

TEM observation of fretting tribocorrosion wear track of Ti-Nb alloy in artificial body fluid

兵庫県立大学工，三浦 永理 西村 直樹
東工大 科学技術創成研究院 細田 秀樹
Graduate School of Engineering, University of Hyogo, ○Eri Miura-Fujiwara, Naoki Nishimura,
Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology, Hideki Hosoda

１．研究目的

Ti合金やMg合金は，生体硬組織の代替あるいは補強材として研究開発が進んでいる合金系である.β型Ti合金は耐食性が高く，加工熱処理による準安定相の析出が引張り特性等の機械的性質に大きく影響することが知られている.一方，Mg合金は生分解性が高く，生体組織欠損部の治癒までの一時的な機能保持部材への応用が期待されている.申請者のこれまでの研究から，これら合金の疑似体液中での摩耗特性には，硬度だけでなく材料の延性や表面腐食の影響が大きいことが分かっている.そこで，本共同研究では，Ti-(Nb, Mo)-(O)やWE54，AZ31等のMg合金について，疑似体液中での開回路測定摩耗 試験を行い，機械的性質と耐食性が摩耗特性(トライボコロージョン)に与える影響を明らかにすることを目的とする．今年度は,低弾性型β合金の代表的な合金組成であり，また合金元素量や加工熱処理によって様々な平衡相 や非平衡相が析出するTi-Nb合金について，純水中及びHanks液中でのフレッティング摩耗後のSTEM-EDS観察を行い，摩耗表面下の組成および構造変化について調査した.

２．研究成果

２．１　実験方法

Ti-xNb合金(x = 10, 28 mol%)を, Ar雰囲気中でアーク溶解法にて作製した.インゴットを圧延後，　各組成で熔解まま(AR)材と，真空中にて保持温度1123 K，保持時間5.4 ksの条件で均質化熱処理を施した試 料(STA材)を用意した.フレッティング摩耗試験はでボールオンディスク型往復摩耗試験機にて310 KのHanks液中で行った．摩耗痕中心部の断面TEM試料をFIBにて作製し，STEM-EDS観察を行った.

２．２　実験結果

Tiの室温安定相はα相(hcp)であるが, β(bcc)安定化元素のNb添加量の増加に伴い室温安定相がα＋βからβへと変化する．XRDの結果ではTi-10Nbはα＋β組織，Ti-28Nbはβ組織であった.

摩耗痕の断面は両組成とも最表面の摩耗による強加工により形成されたと見られる結晶粒微細化層，歪導入が顕著な加工変質層, 転位導入層の三層に分かれた. Fig. 1にTi-28Nb STA試料のBF像とSAD像，DF像を示す．特徴的なのはTi-28Nbで，転位導入層では高い転位密度と同時に加工誘起変態によると思われるω相のdiffraction spotsが見られた.

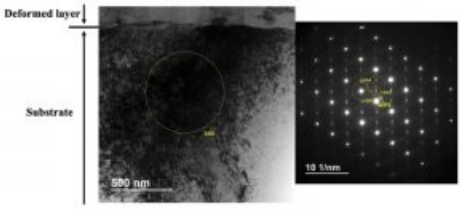


Fig. 1 Cross-sectional TEM-BF(left) image and its SAD(right) pattern of the wear track in Ti-28Nb STA sample.

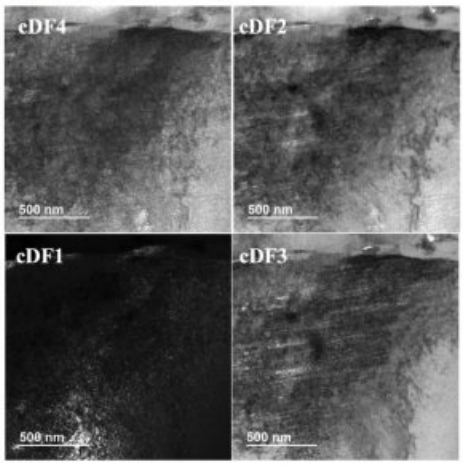


Fig. 2 Cross-sectional TEM-DF images corresponds to each spot indicated in SAD pattern in Fig. 1.

３．参考文献

1) Naoki Nishimura, Eri Miura-Fujiwara, Tohru Yamasaki: Effects of Nb Content and Heat Treatment on Fretting Wear Behavior of Ti-Nb Alloys, Materials Science Forum, Vol. 1016, pp 1846-1850 (2021).

MRIアーティファクトを低減する形状記憶・超弾性合金の開発

Development of MRI artifact free shape memory and super elastic alloy

東北大学 大学院歯学研究科，古谷 真衣子，金髙 弘恭
東京工業大学 未来産業技術研究所，細田 秀樹

１．研究目的

形状記憶合金は、形状記憶効果と超弾性特性という独自の機能を併せ持ち、その優れた特性から心血管や脳血管のインターベンション治療の際、ステント、カテーテルのガイドワイヤー、動脈瘤塞栓コイル等として広く使用されている。しかしながら、現在、唯一の生体用形状記憶合金として実用化されているNiTi合金は、生体安全性への懸念、MRI撮影やX線CT撮影時の金属アーティファクト、さらに、血管X線撮影では低い視認性など、臨床的な問題が指摘されている。

そこで本研究では，最新の材料学技術に基づく合金設計および組成制御によりMRIアーティファクトを低減する新規医療用形状記憶合金を創製することを目的とする。具体的には、人体と同じ体積磁化率を有しかつ重元素で構成される形状記憶合金を開発し、その生物学的安全性と臨床的有効性を検証する。

２．研究成果

２．１　AuCuAl合金の材料設計

形状記憶効果発現のための材料設計を行うため、18Kとして知られるAu-Cu合金を基盤として検討を行った。本材料はAuを75mass%程度含み、X線視認性が高く生体安全性も高い。これにAlやGaを添加し、面心立方格子から体心立方格子へ構造変換することで、マルテンサイト変態による形状記憶効果を発現することを見出している。状態図・第一原理計算的設計から優れた機能を有する材料開発を行う。

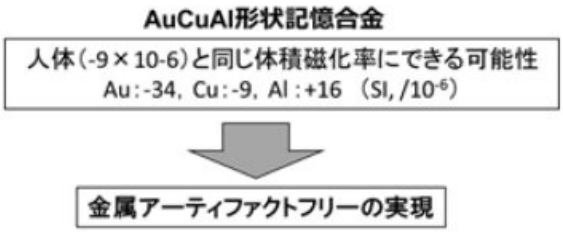


図1： 新規形状記憶合金の開発フロー

２．２　MRIアーティファクトフリーのための体積磁化率計算

本材料の磁性を事前評価すると、AlやGa添加で生体磁化率と同等にできる可能性が判明した。なお、磁性評価は、東工大スーパーコンピュータTSUBAME3.0を利用し、図2に示す計算式による理論値を計算を行った。

混合物の平均体積磁化率計算

$$X_{vt} = d_t\left\{\left(\frac{W_1}{W_t}\cdot\frac{X_{v1}}{d_1}\right)+\left(\frac{W_2}{W_t}\cdot\frac{X_{v2}}{d_2}\right)+\cdots\left(\frac{W_n}{W_t}\cdot\frac{X_{vn}}{d_n}\right)\right\}$$

W_n：成分の質量
W_t：全体の質量
X_{vt}：全体の体積磁化率
X_{vn}：成分nの体積磁化率
d_n：成分nの密度

図2： 使用した体積磁化率計算式

３．参考文献

1) Chigama H, Kanetaka H, Furuya M, Yokota K, Kawashita M, Indirect cytotoxicity evaluations of antibacterial raw silk fabric doped with calcium, copper, and zinc on fibroblasts and osteoblasts. J Biomater Appl 36(8), 1417-1426 (2022)

2) Toriyabe A, Chiua W T, Umise A, Tahara M, Goto K, Kanetaka H, Hanawa T, Hosoda H, Mechanical property enhancement of the Ag–tailored Au–Cu–Al shape memory alloy via the ductile phase toughening. Intermetallics 139, 107349 (2021)

生体吸収性を有するマグネシウム基金属ガラスの開発

Development of bioabsorbable magnesium-based metallic glasses

東北大学 大学院歯学研究科，金髙 弘恭
School of Materials Science and Engineering，Harbin Institute of Technology，謝 国強
東京工業大学 未来産業技術研究所，細田 秀樹

１．研究目的

体内に埋入されるインプラントには、人工関節のように生体組織と恒久的に置換するインプラントと、骨片固定用プレートのように、損傷組織の治癒までの間のみ必要なインプラントがある。前者は長期間の高い耐久性が求められるが、後者では組織修復後には不要となる。そのため、損傷組織が修復した後に再手術して摘出する必要があり患者にとって大きな負担となっていた。

この問題を解決するため、本研究では生体内にて分解・吸収される生体吸収性を有する医療用マグネシウム基金属ガラスを開発することを目的とする。

本研究では、生体内で分解速度が速いMgと遅いFeを用い、低温・短時間に急速昇降温で焼結が可能な次世代型加工技術である放電プラズマ焼結(SPS)法により、生体内での分解速度と機械的特性の制御が可能な生体吸収性Mg-Fe金属ガラス合金複合体を創製し、その生力学的生体適合性を評価するとともに、その生物学的安全性と臨床的有効性を検証する。

２．研究成果

２．１　マグネシウム基金属ガラス複合体（Mg-Zn-Ca/Fe）の作製

放電プラズマ焼結 (SPS) により $Mg_{66}Zn_{30}Ca_4$/Fe バルク金属ガラス複合材料を作製した（図1）。Fe の異なる含有量（5%, 10%, 15%. 20%）の影響を調べた結果、$Mg_{66}Zn_{30}Ca_4$ 金属ガラス（MG） の表面に Fe が第 2 相として均一に分布し、耐食性と機械的強度が向上することが明らかとなった。

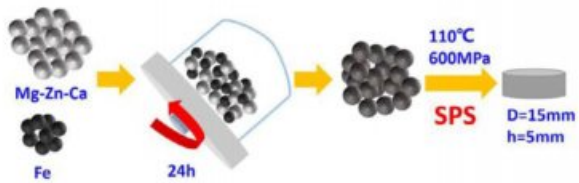


図1： $Mg_{66}Zn_{30}Ca_4$/Fe バルク金属ガラス複合材料の作製プロセス概略図

２．２　模擬生体環境下における吸収挙動の観察

$Mg_{66}Zn_{30}Ca_4$/Fe バルク金属ガラス複合材料をハンクス溶液に浸漬することにより、模擬生態環境下における吸収挙動の観察を行った。

6日間の浸漬結果を図2に示す。$Mg_{66}Zn_{30}Ca_4$ は、$Mg_{66}Zn_{30}Ca_4$/Fe バルク金属ガラス複合材料と比較し大きな吸収を認めた。Fe含有については、含有量が大きいほど、多くのピット腐食が認められた。

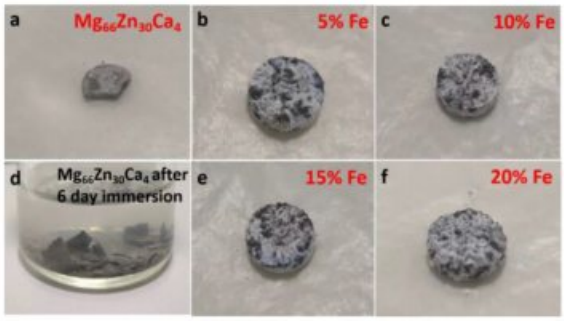


図2： ハンクス溶液に 6 日間浸漬後の複合材料の表面性状

３．参考文献

1) Li K, Kanetaka H, Xie F, Preparation of Biodegradable Mg-Fe Alloy with High Strength and Excellent Ductility via Spark Plasma Sintering Process, SSRN Electronic Journal, 2022.

合金の機械特性評価に向けたマイクロ構造体に関する研究

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

立命館大学大学院 理工学研究科
旭 雄大 渡邊 武蔵，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，曽根 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。本年度の研究目的は，合金の機械特性評価に向けたマイクロ構造体の設計および作製プロセスの開発である。

２．研究成果

２．１　機械特性評価手法

マイクロセンサやマイクロアクチュエータなどの設計・評価には，バルク材料の機械特性に加え，マイクロ／ナノ領域の機械特性も必要である。そこで，MEMS（micro electro mechanical systems）開発で用いる材料評価手法を利用し，当研究グループが応用検討しているNi系合金の実効ヤング率評価を目指す。今回，微小な金属構造体の実効ヤング率の評価手法として，ブリッジビーム構造を用いた手法[2]を利用する。評価サンプルの膜厚は，ポリマー繊維に被膜するめっき膜厚（数 μm）を想定した。

２．２　マイクロ構造体の検討

電解めっきを用いたNi系合金サンプルの作製において，評価装置の仕様を踏まえ，マイクロ構造体サンプルの設計とシミュレーション，作製プロセスの開発を行った。設計したサンプルの概要図を図１に示す。構造体は，36個～144個のスルーホールのついた可動電極に，0.5 mm ～ 1 mmの長さのばねを接続し，静電駆動用の下部電極を可動電極の下に空気層を介して配置した。ブリッジビームのばね幅は，構造体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。2.6 cm 四方の領域に，ブリッジビーム構造体および，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Auを用いる。また，可動電極と基板が固着することを防ぐために，犠牲層（可動構造形成のためにプロセス最終工程で除去する層）はドライプロセスを用いて除去する。可動電極のスルーホールは，ドライプロセスで効率良くエッチングガスを導入するために配置した[3]。現在，犠牲層を除去するドライプロセスの条件最適化を実施中である。

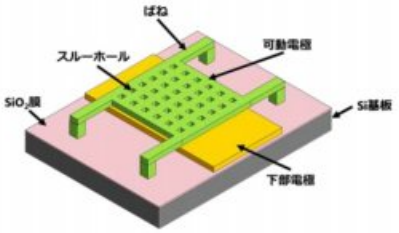


図１　評価サンプルの概要図

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)
3) D Yamane, H Kayaguchi, K Kawashima et al.: “MEMS post-processed self-assembled electret for vibratory energy harvesters”, Applied Physics Letters, 119(25), 254102, pp.2481-2501 (2021)

新規Ti-Ni-Hf 高成形性形状記憶合金の物性評価

Characterization for New Ti-Ni-Hf High Formable Shape Memory Alloys

名古屋大学大学院　王　藝舒，謝　靖蘭，井上　慎，岡 智絵美，秦 誠一，櫻井 淳平
東京工業大学　細田 秀樹

１．研究目的

Ti-Ni形状記憶合金に適切な第三元素を添加すると，非晶質時に粘性流動を示し，その特性を利用した成形加工が可能なTi-Ni系高成形性形状記憶合金(High Formable Shape Memory Alloy :HFSMA)となる[(1)]．本合金を用いることで，複雑な三次元構造のマイクロデバイスの作製が可能となる．これまでに，医療用マイクロアクチュエータデバイスへの応用を目指し，新規Ti-Ni-Hf HFSMAsの探索を行った．本年度は昨年探索したTi-Ni-Hf HFSMAをスパッタ法で再現し，その非晶質時（薄膜金属ガラス:Thin film metallic glass :TFMG）と結晶化後（SMA）の特性評価を行った．

２．研究成果

２．１　高成形性Ti-Ni-Hf形状記憶合金薄膜の薄膜金属ガラス特性

昨年度探索した合金組成近傍で複数のTi-Ni-Hfの形状記憶合金の組成のサンプルを作製した．DSC測定により，結晶化過程の熱的特性を評価した．その結果を表１に示す．Ni過剰側（Ni >50 at.%）の等原子比組成近傍のTi-Ni-Hf非晶質合金で，ガラス転移を示す高成形性形状記憶合金であることを確認した．

次に本合金の成形性を評価するため，一定応力下で加熱し，ガラス転移近傍での試料長の変化から簡易的に粘度を求めた．その結果を図１に示す．薄膜金属ガラスの$Ti_{36}Ni_{50}Hf_{13}$, $Ti_{32}Ni_{52}Hf_{16}$, $Ti_{30}Ni_{52}Hf_{18}$は，ガラス転移を超えた過冷却液体域ΔTで，粘性流動に起因するひずみが発生する．見かけの粘度は，$Ti_{36}Ni_{50}Hf_{13}$サンプルで一番低く1.70×10^{11} Pa·sであった．過去のTi-Ni-Zr HFSMA（$Ti_{39}Ni_{50}Zr_{11}$）の見かけの粘度が7.8×10^{11} Pa·sであり，若干成形性に劣ることが明らかになった[(2)]．

Table 1 Thermal properties of as-sputtered Ti-Ni-Hf samples

Samples	HF	T_g [K]	T_x [K]	ΔT [K]
$Ti_{36}Ni_{50}Hf_{13}$	○	686	723	37
$Ti_{30}Ni_{52}Hf_{18}$	○	707	745	38
$Ti_{32}Ni_{52}Hf_{16}$	○	738	760	22
$Ti_{39}Ni_{56}Hf_{5}$	×	-	751	
$Ti_{35}Ni_{49}Hf_{16}$	×	-	737	

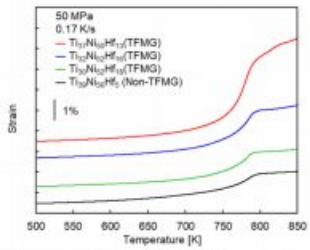


Fig.1 Strain-temperature curves of as-sputtered Ti-Ni-Hf samples during crystallization under 50 MPa

２．２　Ti-Ni-Hf形状記憶合金の変態温度の熱処理温度依存性評価

一番粘度の低い$Ti_{36}Ni_{50}Hf_{13}$サンプルを各温度で熱処理を施し，形状記憶合金化させ，その変態温度についてDSC測定を行った．その結果を図２に示す．いずれの試料もB2⇔B19’変態を示すDSCカーブを示した．熱処理温度上昇に伴い，各変態温度も上昇した．熱処理温度が973 K-3.6 ksでは，マルテンサイト変態温度も373 K近傍で高温形状記憶合金として利用できることが明らかになった．

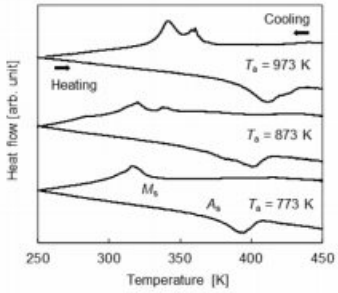


Fig.2 DSC curves of $Ti_{36}Ni_{50}Hf_{13}$ samples annealed at various temperature for 3.6 ks

３．参考文献

1) J. Sakurai, S. Hata, *Mater. Sci. Eng. A* 541, **2012**, 8-13
2) J. Sakurai, S. Hata, *Int. J. Auto. Tech.*, 9, **2015**, 662-667

高分子ヒドロゲル表面を利用する細胞集積制御システムの創製

Development of Cell Accumulation System Using Polymer Hydrogel Surface

宇都宮大学工学部　基盤工学科，髙橋実鈴，岸田明泉那，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，米田将太，柳田保子

１．研究目的

ヒドロゲルは細胞培養や微生物培養の支持担体、細胞足場として利用される。細胞の集積状態を制御するためには、細胞接着性、構造異方性を有する支持担体を提供する技術が必要とされる。細胞の存在空間を適切に制御する細胞配置技術は生体組織の模倣構造を再現する基盤技術として有用である。マイクロ流体デバイスを用いることで、多様な形状、表面特性を有するヒドロゲルが調製可能である。ヒドロゲル表面においてミクロンサイズの構造異方性を構築するのに、流れ場におけるせん断と、高分子溶液の相分離を組み合わせた方法を我々は提案している[1,2]。

本研究ではマイクロ流体デバイスの同軸フローを利用して、数百から数千本のミクロンサイズのヒドロゲルフィラメントが接着し束となったマルチコア構造を構築した。得られたヒドロゲル繊維は、直径数ミクロンのゲルフィラメントが平行に配向しているため、数ミクロンのピッチで繊維の長さ方向に平行に規則的な溝が形成した溝付き円柱構造となる。異なる高分子種を用いて新規ヒドロゲル繊維の合成を試験し、細胞接着性を比較した。

２．研究成果

２．１　ゼラチンマルチコア繊維合成法の確立

これまでのマルチコア繊維の合成には、同軸二重管デバイスを利用し内管に水性二相分離を誘導した高分子水溶液を、外管にゲルの架橋点を瞬時に形成させるための架橋剤を混合し、キレートやポリイオンコンプレックスの形成を原理とするゲル化反応を利用している。本研究では高分子のゾルーゲル転移を利用するマルチコア繊維の合成法を確立し、その形成機構を解析した。

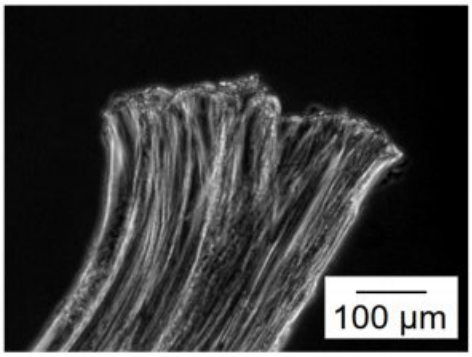


図１　ゾルゲル転移を利用して合成したゼラチンマルチコアゲル繊維のモルフォロジー.

２．２　ヒドロゲル表面におけるバイオフィルム形成試験

ヒドロゲル表面におけるグラム陽性細菌、グラム陰性細菌の接着性、Swarming 特性、Sliding 特性を試験し細菌コロニーが集団として感染領域を拡大する過程を追跡し、遺伝子発現量解析と共に実施した。病原性細菌のヒドロゲル表面における運動性を制御するための基礎的な知見を得た。

２．３　ヒドロゲルの構造異方性を利用する細胞接着性制御

構造異方性を有するヒドロゲル表面を足場とする細胞接着性をヒト肺胞基底上皮腺癌細胞A549を用いて評価し、接着性に優れた高分子種、異方構造をスクリーニングすることで細胞の集積制御に向けた基礎的な知見を得た。

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).

唾液組成のモニタリングに向けた全固体型イオン選択電極のマイクロ流路への統合

Integration of all-solid-state electrodes into microfluidic channel for saliva monitoring

東北大 歯学部口腔生化学分野，真柳弦，鷲尾純平，高橋信博
東工大 未来研，大関祥久，山田哲也，石原昇，柳田保子

１．研究目的

唾液に含まれる各種イオンは，う蝕をはじめ口腔内の健康状態と関係があるとされている[1]．従って，口腔内のイオンのモニタリングは早期診断に役立つことが期待され，唾液に含まれるイオンをモニタリングするデバイスの開発が有用と考えられる．そこで我々は，低エネルギーで動作し携帯性に優れる全固体型イオン選択電極の開発に取り組んできた[2]．現時点での課題は，微量の唾液をモニタリングできる機構を構築する点と，センサに用いる試薬の成分が口腔内に漏れ出さない機構を構築する点である．本研究ではマイクロ流路に着目し，K^+を対象に，全固体型イオン選択電極のマイクロ流路への統合によるこれら２課題の解決に取り組んだ．

２．研究成果

２．１　全固体型参照電極の基本性能

参照電極は，飽和KClを含んだアガロースゲルを用いることで，全固体で作製した(Fig.1(a))．全固体型の参照電極は，保護膜，KCl-アガロース，Ag/AgCl電極から構成される．全固体型参照電極の異なる濃度のサンプル溶液に対する電位変化をFig.1(b)に示す．作製した参照電極は，10^{-4}-10^{-1} Mの範囲で7.8 mV/decを示した過去の報告と比較して安定した電位応答を示し[3]，デバイス内の参照電極として有用であると考えられる．

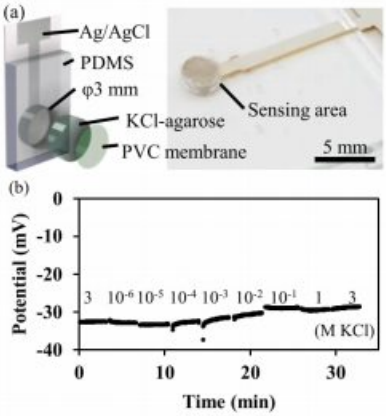


Fig.1 (a)　A Structure of all-solid-state reference electrode and (b) Potential response of reference electrode based on KCl solution.

２．２　イオン選択電極のマイクロ流路への統合

全固体型イオン選択電極をマイクロ流路へ組み込むために，ガラス基板上に金および銀をスパッタした．金電極上にイオン選択電極，銀電極上に参照電極を作製し，流路を転写したPDMSをガラス基板に接着することで流路デバイスを作製した(Fig.2(a))．シリンジを用いて微量のサンプル溶液を導入し，デバイス内の参照電極に対するイオン選択電極の電位応答を測定した(Fig.2(b))．0.5 mM以上の領域において，イオン濃度の対数に対して電位応答が直線となるネルンスト応答を示した．口腔内のK^+の濃度範囲が0.5-20 mMであることから[4]，作製した流路デバイスは口腔内のK^+濃度を測定できると考えられる．

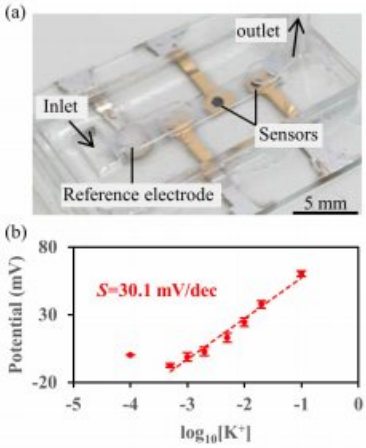


Fig.2 (a) A picture of fluidic device and (b) potential shift based on K^+ (n=3).

３．参考文献

1) M. Sejdini, et al., *International Journal of Dentistry*, Vol.2018,2018
2) S. Okubo, et al., *Electrochemistry*, 2022, 22-00020
3) F. Criscuolo, et al., IEEE 8th conference, 2019
4) M. Urbanowicz, et al., *Electroanalysis*, 2017, vol29, No.10, 2232-2238

超音波による経皮ナノ薬剤投与時の皮下音圧の測定

Measurement of subcutaneous acoustic pressure during transdermal nano drug administration by ultrasound

東京農工大学　工学研究院　先端機械システム部門　倉科佑太
東京工業大学　未来産業技術研究所　中村健太郎

1．研究目的

皮膚はウイルス，細菌，物理化学的刺激から体を守るバリアとして働くため，経皮投与は経口投与とは異なり皮膚の角質に妨げられる．そのため，薬物を体内に浸透させるためには，角質層を突破する必要がある．角質層を突破する方法として，超音波を用いた投与方法であるソノフォレシス[1]が開発されている．ソノフォレシスは，角質を突破してナノメディシンを投与する方法として有効であるが，皮膚と超音波振動子の間に生じる音圧を考慮した研究はこれまで実施されていない．本研究では，光ファイバ型音圧プローブを用いた音圧測定とハイドロゲルナノ粒子を用いたマウス皮下への生体高分子投与とを比較して皮膚界面で生じる現象[2]について評価した．

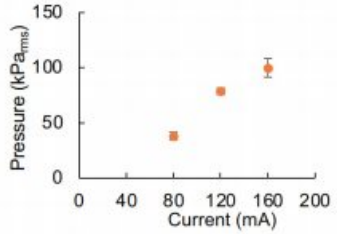


Fig. 1 Measurement of acoustic pressure, *P*, with various current, *I*.

2．研究成果

2．1　皮下の音圧測定結果

皮下の音圧を測定するために，ボルト締結ランジュバン型振動子をステージにボルトで固定したヘアレスマウスの皮膚に押し付けて超音波（~40 kHz）を照射した．その際，皮膚と振動子の間に光ファイバ型音圧プローブを挟み込み，超音波を照射した．その結果（Fig. 1），皮膚と振動子の間の音圧を測定することができ，音圧と入力電流の関係性について検討した．その結果，キャビテーションが生じるだけの超音波を照射していることが確かめられた．

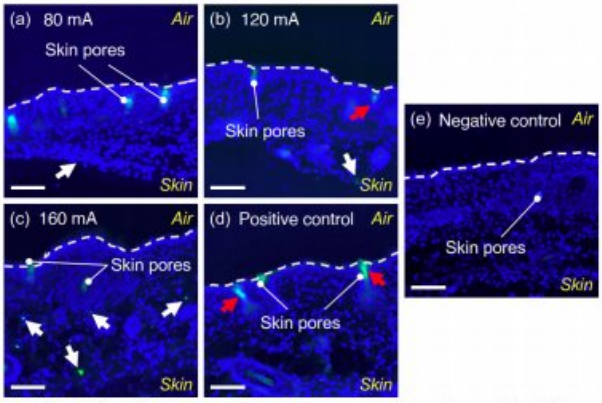


Fig. 2 Administration of fluorescent carboxyl chitosan containing bFGF. Applied current: 80, 120 and 160 mA.

2．2　生体高分子の投与

上記の条件を用いて皮膚に生体高分子を投与した．生体高分子としてbFGFを含有したカルボキシルキトサンを投与した．超音波照射条件は入力電流を80-160 mA，周波数およそ42 kHz，照射時間を5分とした．蛍光修飾カルボキシルキトサンナノ粒子の皮膚への浸潤した様子を採取した皮膚から凍結切片を製作して蛍光顕微鏡で観察した（Fig. 2）．また，投与後の皮膚を溶解し，ELISAによりbFGFを定量的に測定した（Fig. 3）．以上の結果から，カルボキシルキトサンを用いて超音波を適切な出力で照射することで生体高分子の投与効率が大きく向上することを確かめた．

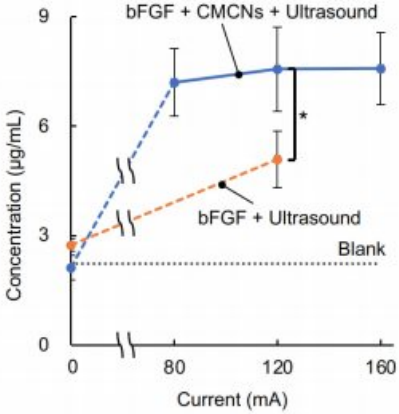


Fig. 3 Measurement of bFGF content in skin using carboxyl chitosan and ultrasound ($n = 3$, $^*p < 0.05$).

3．参考文献

1) Y. Kurashina *et. al.*, ***Ultrasound Med Biol*** 48, 933-944(2022)
2) X. Xie *et. al.* ***J Drug Deliv Sci Technol*** 75 103675(2022)

単一細胞内微量元素分析のための
ハイスループット赤外線脱溶媒装置の開発

Development of high-throughput desolvation system using IR lamp for analysis of trace elements in a single cell

東京工業大学 未来産業技術研究所，清水祐哉，福智 魁，太田高志，沖野晃俊
東京薬科大学 生命科学部，青木元秀，前本佑樹，梅村知也
静岡大学，川田善正

1. 研究目的

単一細胞内の微量元素分析が実現すると，再生医療や創薬分野の発展に貢献できると期待されている。我々の研究室では，細胞一つを内包した直径約70 μmの液滴をICP 質量分析装置へ導入することで単一細胞分析を実現するドロプレット試料導入システムを開発してきた[1]。しかし，ドロプレットの溶媒はプラズマの負荷となるため，プラズマへの導入前に取り除くことで分析感度を向上できる。そこで本研究では，赤外線を用いたドロプレット脱溶媒装置を開発した。さらにドロプレットの射出周波数やキャリアガスが脱溶媒へ与える影響を調べた。

2. 研究成果

2.1 赤外線脱溶媒装置の構成

開発した赤外線脱溶媒装置の概略を図1に示す。外径9 mm，厚さ1 mmの石英ガラス管をドロプレットの輸送路とし，外部から赤外線ヒーターによって赤外線を中心軸上に照射することでドロプレットを加熱する。ドロプレットは，石英ガラス管上部からキャリアガスと共に脱溶媒装置に導入した。キャリアガスにはアルゴンを用い，流量は0.10 L/minに設定した。試料は，20ドロプレット中に細胞一つが含まれるように調製したHela細胞懸濁液を用いた。

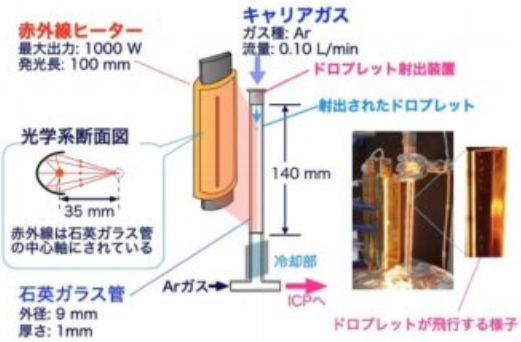


図 1　赤外線脱溶媒装置の概略

2.2 ヒーター出力と脱溶媒効果

ドロプレット射出周波数を150 Hzで固定し，ヒーター出力を変化させた。脱溶媒効果は，加熱部を通過したドロプレットを観察皿に捕捉し，顕微鏡を用いて直径を計測することで評価した。その結果，ヒーター出力の上昇に伴い，ドロプレット直径は減少し，550 W以上のとき完全に脱溶媒できることを確認した。

2.2 ドロプレット射出周波数が脱溶媒効果に与える影響

赤外線ヒーターの出力を1000 Wに固定し，ドロプレット射出周波数を変化させて脱溶媒効果を測定した。その結果，ドロプレットの射出周波数が200 Hzのとき，ドロプレットは完全に脱溶媒された。しかし，200 Hzでは1秒間に10個の細胞の分析しか行えない。そこで今後は，脱溶媒効果の向上を目的としてキャリアガスの種類やガスの加熱方法が脱溶媒効果に与える影響について調べる。

3. 参考文献

1) K. Shigeta, G. Köllensperger, E. Rampler, H. Traub, L. Rottmann, U. Panne, A. Okino, N. Jakubowski, *J. Anal. At. Spectrom.*, 28, 637-645 (2013).

親水化マイクロポアシートと誘電泳動を組み合わせた医用細胞工学技術の開発

Development of medical cell-engineering technique by combining micro-sheets with hydrophilic pore and dielectrophoresis

富山大学学術研究部工学系　篠原寛明，伊東京太，郷倉ひかり
東京工業大学未来産業技術研究所　柳田保子

１．研究の目的と概要

我々は、幹細胞を種々の細胞へと分化誘導する際の分化状態を非侵襲かつ連続的にモニタリングする方法の開発を目的として、金薄膜コート基板（金チップと記す）上に胚様体細胞を接着させ、二次元(2D-)SPR観察により、その分化進行過程を細胞内の屈折率変化として観察・解析・評価することに取り組んでいる。本研究では、その1つとしてマウス胚性腫瘍細胞P19細胞の神経分化過程について検討した。まずは、超親水ディッシュ中でP19細胞をレチノイン酸処理して胚様体形成を行った後、トリプシン処理でバラバラにした細胞をポリ-L-リシン（PLL）コートしたポリスチレンウェルあるいは金チップ上に接着させ、無菌培養下で分化誘導過程を2D-SPR観察することを目指した。しかしこの初歩段階で、ポリスチレンウェル中では神経分化誘導が可能であったが、金チップ上では、P19細胞が接着しにくく、細胞の分化進行に伴う神経突起の伸長が全く観察されなかった。

一方、神経前駆細胞モデルとして良く用いられるPC12細胞（副腎髄質褐色腫瘍由来）では、血清入り培地中で金チップ上に接着し、NGF投与2日で見事な神経突起を伸ばし、その分化誘導過程を2D-SPR観測することができたので、P19細胞も接着させることができれば、2D-SPR観察が可能と期待できる。

２．研究成果と課題

２．１　神経前駆細胞モデルPC12細胞の金チップ上での神経分化誘導と２D-SPR観察

図1-1には、PLLコートした金チップ上でNGF存在下2日間神経分化誘導したPC12細胞の位相差顕微鏡像を示す。また、図1-2には、その2D-SPR観察を行った際の個々の細胞領域の反射光強度の振動現象を示す。分化誘導2日目で細胞体から神経突起がかなり伸長しており、その突起伸長に伴い、微小管の重合解重合を示す反射光強度の振動が観測された。

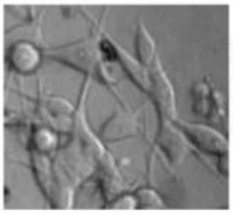


図1-1　金チップ上で神経様に分化誘導したPC12細胞

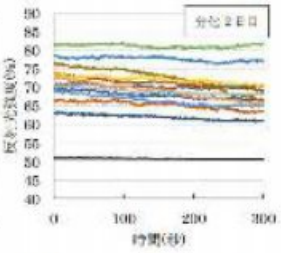


図1-2　金チップ上で神経様に分化した個々のPC12細胞のSPR観測

２．２　P19細胞の金チップ上での神経分化誘導の試み

PLLコートしたPSウェルでは図2-1の様に胚様体細胞が接着し、2日後には神経突起が見られたが、PLLコートした金チップ上では、図2-2の様に細胞の接着は見られても突起伸長は観れなかった。また、金チップ上のPLLの吸着についてSPR測定したところ、PLLが吸着しにくいことが示された（図2-3）。金チップ表面の親水性のためにPLLが吸着しにくく、その結果、胚様体細胞が接着しにくく、神経分化が進みにくいのではと考察された。

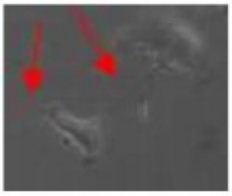


図2-1　PLLコートウェル中でのP19細胞の神経分化

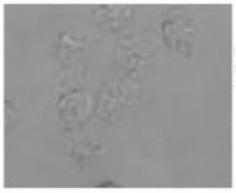


図2-2　PLLコートした金チップ上のP19細胞の顕微鏡像

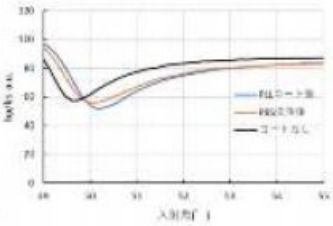


図2-3　金チップ表面へのPLLの吸着および脱離のSPRカーブ測定による検討

現在、金チップへPLLを化学修飾する、また、P19胚様体細胞のインテグリンと作用し得るラミニンを吸着させる等で細胞の接着と神経分化誘導の促進を試みている。また、研究テーマに上げた誘電泳動法によって金チップ上への細胞接着を促進させる検討も始めている。

表面プラズモンセンシング基板の銀表面上に形成したポリマー保護極薄膜の膜厚均一性評価

Uniformity of Polymer Protective Ultra-Thin Film on Silver Sensing Surface of Surface Plasmon Bio-Sensor

室蘭工業大学 大学院工学研究科 工学専攻 阿部 晃成，加野 裕
東京工業大学 未来産業技術研究所 大澤 泰樹，吉田 大輝，山崎 顕一，沖野 晃俊

1．研究目的

金属表面における自由電子の集団振動の量子は表面プラズモンと呼ばれ，振動の空間的な周波数（表面プラズモンの伝搬定数, k_{sp}）は表面近傍の屈折率に強い依存性を示す．表面プラズモンを金属表面の一点に向かって伝搬させ，集束させると，表面プラズモン屈折率センシングに 200 nm 程度の空間分解能を与えることができ，顕微計測が実現する．これまでに，この顕微計測手法により，基板表面に形成された混合脂質二分子膜のドメインを無染色で観察できることなどが報告されている．

集束表面プラズモンを用いた屈折率測定においては，励起光に可視光を用いる場合，金属に銀を用いると，最も高い測定感度を得られるが，銀表面の酸化や硫化による感度低下を防ぐために保護膜が必要となる．本研究では，この屈折率測定法に基づく生体関連分子検出において，リガンドの選択肢拡大を見据えた検討を行い，ポリマー(PMMA (poly(methyl methacrylate)))膜による表面保護を試みた．

屈折率感度を保持する観点から， 保護膜の膜厚は 20 nm 程度にすることが求められるため，スピンコート法を用いることとしたが，銀表面が示す疎水性がスピンコート法の適用を困難にしていたため，まず，プラズマ照射による親水化の適用性を検証した．さらに，スピンコート法で保護膜を成膜した上で，顕微イメージングでの利用に向け，PMMA膜の膜厚均一性についても検証した．

2．研究成果

カバーガラスに銀を蒸着した基板を 5 枚作製し，このうちの 4 枚に対して，プラズマ照射（ガラス管内径：3 mm，アルゴン流量：3 l/min，印加電圧：15 kV，電圧周波数：8 kHz，ガラス管・基板表面間距離：3 cm ，照射時間：3 min）後に，PMMAトルエン溶液（濃度：6.5 mg/ml）のスピンコート（滴下量：400 µl，回転数：5000 rpm，時間： 60 sec ）を行った．各基板におけるPMMAの膜厚を集束表面プラズモン顕微鏡で測定（15 µm × 15 µm，3 箇所ずつ）したところ， スピンコート前後における k_{sp} を真空中の光の波数 k_0 で規格化した値の変化量の平均は 0.036 であり，PMMA の膜厚は ~16.85 nmであることが確認できた．また，走査領域内では，スピンコート後も k_{sp}/k_0 の標準偏差は 0.0001～0.0002 程度に保たれることから，十分に均一であることを確認できた．

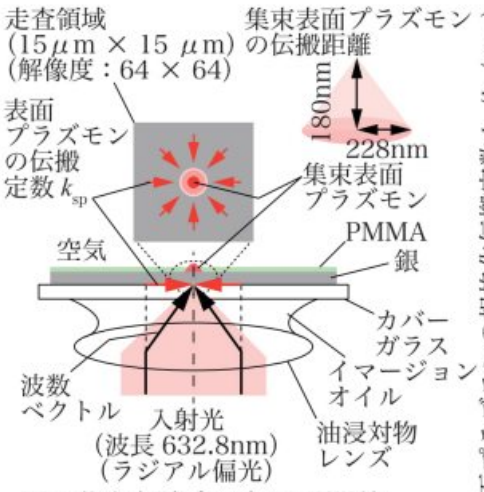


図 1 集束表面プラズモン顕微鏡

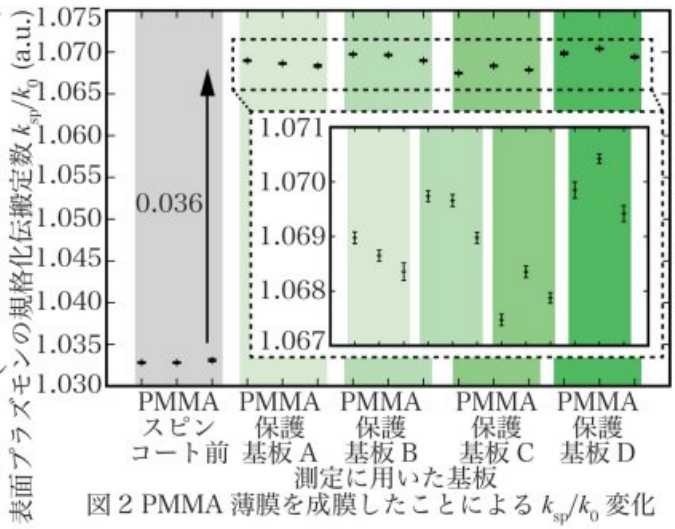


図 2 PMMA 薄膜を成膜したことによる k_{sp}/k_0 変化

ダミーヘッドを用いたVHF領域の耳介周りの音響計測

Acoustic measurement around the pinna in the VHF region using a dummy head

神奈川工科大学　情報学部　上田麻理，春澤恒輝
東京工業大学　未来産業技術研究所　中村健太郎
Chonnam National University Jongkwan RYU

１．研究目的

一般的にヒトの可聴域は20～20000 Hzと言われているが，著者らの先行研究等において子どもや若齢者は20000 Hz以上も可聴可能であることが明らかになっている．特に20000 Hz近傍の音が聴こえた場合は強い不快感を示す子どもも多いことから，超高周波領域の音(VHF音：Very high-frequency :16 kHz~32 kHz)の安全性が世界中で問われている．しかしながら，可聴域の上限周波数をはじめとするVHF領域の聴こえや聴こえのメカニズム・音響計測に関する知見は多くはなく，その科学的知見が求められている．そこでVHF領域の聴こえメカニズム・音響計測方法確立のために多くの検討を行ってきた．例えば，スピーカ呈示によるVHF領域の可聴計測における正確性担保[1]のため，TSP信号を用いたインパルス応答計測による詳細なHRTFの算出(頭部伝達関数: Head-Related Transfer Function)やHATS間の頭部形状の違いによる HRTFの差等である[1,2]．今回は音源に対する水平面内の頭の向きの影響を明らかにするために，TSP信号を用いたインパルス計測を応用し，HATSの水平面内におけるVHF領域の広帯域に亘るHRTFを求めた．

２．研究成果

２．１　ダミーヘッドを用いた音響計測と分析方法

Fig.1に例として，方位角θ=270°に対する同期加算前(1波単独)と同期加算後(10波加算)のSN比のレベル差を示す．図中の青実線は1024点の波形データから求めた周波数特性(周波数分解能Δf ＝96 kHz/1024≒93.8 Hz)で，橙実線はf−2×Δf～f+2×Δfの5点で平均化した周波数特性である．右耳正面からの入射条件に対する左耳内蔵マイクでの収録波形で，10波分の同期加算によって10 kHz～35 kHz帯域で平均15 dB程度(16 kHzで最大約25 dB)のSN比の改善が確認できた．これにより次節以降では，同期加算法による計測結果を示す．

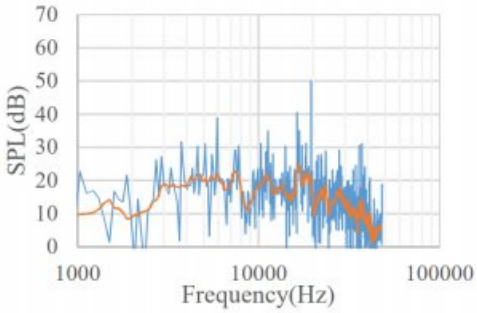


Fig.1 Frequency characteristics of improved SNR.

２．２　水平面・正中面のVHF音のHRTF

Fig.2に水平面と正中面の同一方向（θ＝φ＝0°，θ＝φ＝180°）におけるHRTFの周波数特性を示す．両者を比較すると，周波数による遷移傾向は概ね一致しており，20 kHz以下は音圧差も生じていないことが分かった．しかしながら，0°の場合で水平面にのみ24 kHzと26 kHzに大きなディップが確認された．180°では，15 kHz付近のディップの位置が異なる(正中面:14 kHz，水平面:15 kHz)．また両角度において，正中面の24 kHz付近に水平面にはない卓越したピークが出現していることが分かった．

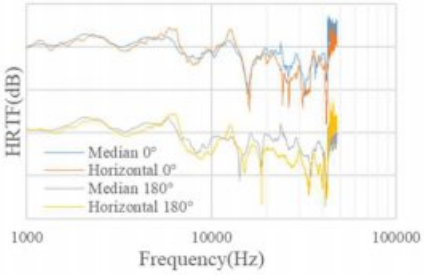


Fig.2 HRTF in the horizontal plane and the median plane.

３．参考文献

1)　春澤恒輝他，音講論，2022年9月
2)　春澤恒輝他，音講論，2023年3月

30 MHz帯における線集束超音波トランスデューサの製作および超音波顕微鏡への応用検討

Development of line-focused ultrasonic transducer in the 30 MHz band and examination for application to ultrasonic microscopy.

東京工業大学 科学技術創成研究院 未来産業技術研究所，丸山旦人，田原麻梨江
東京大学 工学系研究科 精密工学専攻，森田剛
東北大学大学院医工学研究科 生体超音波医工学分野，荒川 元孝

1．研究目的

超音波関連機器の分野において研究例の少ない，30 MHz前後の周波数帯における超音波顕微鏡システムを検討する．PVDFフィルムを用いた線集束超音波トランスデューサおよびバースト波送受信システムを製作し，異方性材料の*V(z)*曲線を測定することで，本周波数帯における超音波顕微鏡応用の基礎検討を行った．

2．研究成果

2．1　バースト波送受信システムの構築

安価に入手可能な機材群によって，汎用的なバースト波送受信システムを構築した．システムはファンクションジェネレータ，TTL制御可能なSPDTスイッチ，低ノイズアンプからなる．SPDTスイッチの出力1からバースト波を入力し，TTL信号によって内部の接続を切り替えることで，SPDTをサーキュレータのように機能させ，超音波受信信号を送信信号から分離する．

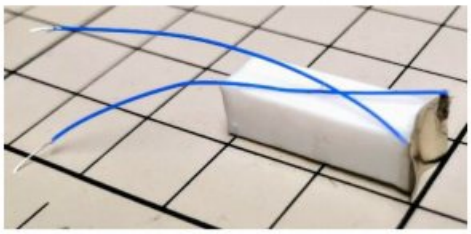


図1 超音波トランスデューサの製作例

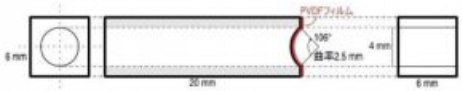


図2 超音波トランスデューサの断面図

2．2　線集束超音波トランスデューサの製作

曲率2.5 mmの溝を持つジグおよびPVDFフィルム振動子を製作し，両者を組み合わせることで線集束超音波トランスデューサを製作した．ジグはPLA樹脂製であり，3Dプリンタを用いて製作した．

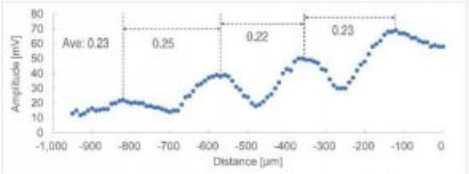


図3 石英ガラス板のV(z)曲線

測定の結果，焦点距離は溝深さ1.0 mmと合わせて2.25 mmであった．製作した超音波トランスデューサを図1に，その断面図を図2に示す．また，石英ガラス板を試料として測定した*V(z)*曲線とΔzを図3に示す．この結果から，試料の漏洩弾性表面波速度v_{LSAW}は3,330 m/sと算出された．

2．3　形状記憶合金TiNbのV(z)曲線測定

表面波速度を測定する異方性材料として，生体用材料として研究が盛んなTiNb合金（Nb含有率26%）を採用した．当材料の圧延薄板を試料とし，0°から90°まで30°ずつ回転させた際の各方向に対する*V(z)*曲線を測定した結果，材料の異方性を反映した結果が得られた．

3．参考文献

1) 岡出元宏，超音波顕微鏡のV(Z)曲線を用いた非破壊材料特性評価に関する研究，名古屋工業大学生産システム工学専攻博士論文(1998)
2) 西村良弘 ほか，超音波顕微鏡における開口角の大きさとVZ曲線の影響に関する研究，計算工学講演会論文集，10，605-608(2005)

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

骨吸収抑制薬投与患者で観血的歯科治療を行うと、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(MRONJ)を引き起こすことが報告されているが、その予防法・治療法は確立されていない。MRONJ 治療は一般的に抗菌薬、鎮痛薬の投与が行われるが、基礎疾患を持つ高齢者も多く、多剤耐性菌、薬の副作用などの問題もあり、薬剤を使用しない新たな治療選択肢の確立が望まれる。一方、超音波には骨治癒促進効果、バイオフィルム破壊効果があり、MRONJ の新たな治療選択肢の可能性がある。しかし従来の骨折治療器の効果は不明で、治療法の確立に際し適切な周波数、出力、照射時間の決定、および口腔内の狭い領域で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・調整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

先端駆動、およびたわみタイプ振動子で超音波(20min/day 2weeks)によるMRONJ予防効果を検討した。CTと組織評価で、MRONJ群に比べ超音波照射群は治癒率が高かった。MRONJ群は、control群に比べ歯肉組織中のKeratinocyte Growth Factor(KGF)が有意に低下し粘膜治癒が遅延、Semaphorin4Dが有意に増加し骨治癒が遅延していた。一方、超音波照射群ではKGF、Semaphorin4D産生量がcontrolレベルに回復していた(Fig1)。

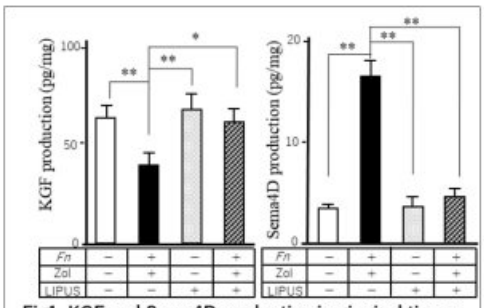


Fig1. KGF and Sema4D production in gingival tissue

２．２　シリコーン印象材内埋め込み型デバイスの音響強度

4種類のシリコン印象材の音響特性（音響インピーダンス算出、減衰係数算出）を測定した。そのうち最もエネルギー効率が良かった材料について、音圧と強度を 1～3MHz で評価した(Fig2)。骨治癒が報告されている mW/cm^2 を超える音響強度が得られた（Fig3)。

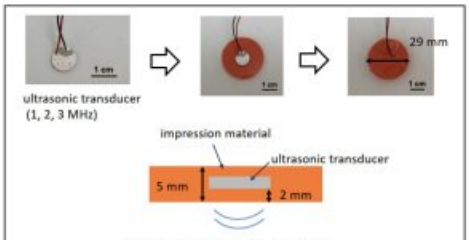


Fig2. Developed ultrasonic transducer

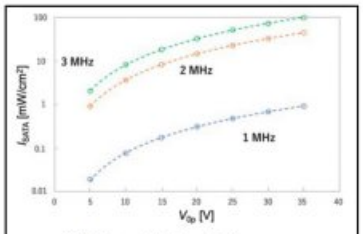


Fig3. Sound Intensity I_{SATA}

３．参考文献

1) A Movila, H Mawardi, K Nishimura et al. BBRC (2016)
2) M Tabaru, K Fujii, K Nakamura, M Ishikawa, K Nishimura USE (2019)
3) K Satomi, K Nishimura, M Tabaru, K Nakamura, et al. IOC(2020)
4) 田原麻梨江, 福田翔平, 中村健太郎, 平田慎之介, 里見和紀, 西村壽晃, 電子情報通信学会技術研究報告122(91)10-14(2022)

Shear Wave Elastographyによる慢性・急性疲労を模擬した等尺性筋収縮前後の咬筋弾性の評価

Evaluation of masseter muscle stiffness before and after isometric muscle contraction simulating chronic and acute fatigue using Shear Wave Elastography

東京工業大学 未来産業技術研究所　星野拓真, 船倉智久, 田原麻梨江
千葉大学 フロンティア医工学センター　齋藤慎一郎, 平田慎之介
東北大学　木之村史織, 小川徹, 庄司憲明
東北福祉大学　土谷昌広

1．研究目的

Shear Wave Elastography（SWE）によって、咀嚼筋疲労やそれに伴う物性変化を評価することが可能になれば、顎関節症など咀嚼筋痛を伴う疾患の診断や治療への応用が期待できる。本報告では、その基礎検討として、咬筋に急性および慢性的な疲労を模擬した噛み締めタスク（等尺性運動）を行った際の咬筋弾性特性の変化を調査することを目的とした。疲労誘発前後および１日後について、SWEを用いて弾性に関連した物理パラメータである剪断波速度のカラーマップを右側咬筋で取得し、画像処理によって平均値を算出することによって評価した。

2．研究成果

被験者は20代の健康な男性10名とした。実験系を図1に示す。剪断波速度カラーマップの取得には超音波診断装置（GE Healthcare, LOGIQ S8）を用いた。超音波プローブ（GE Healthcare, 9L）には、煽り角を固定するためのジグを取り付け、皮膚とプローブの間は厚さ2 cmの寒天（質量比, 純水:寒天粉=49:1）で満たした。最大咬合力の40%の咬合力で1分30秒間噛み締めるタスクによって急性疲労を模擬し、10%で30分間噛み締めるタスクによって慢性疲労を模擬した。咬合力の測定には、歯科用咬合力計（オクルーザルフォースメータ GM10, 長野計器）を用いた。カラーマップは咬合力を発揮していない安静状態でタスク前、タスク直後、１日後に取得した。剪断波速度は、カラーマップの咬筋にあたる部位をBモード画像より特定し、長方形で選択した範囲内での平均値で比較した。取得したBモード画像およびカラーマップの一例を図2に示す。

急性疲労を模擬した場合、算出した疲労前後及び１日後の剪断波速度に対してFriedman検定を適用したところ、有意差は認められなかった。一方、慢性疲労を模擬した場合の剪断波速度に対して同様の検定を適用したところ、タスク直後に速度が有意に増加し、１日後には有意差が消失することが明らかとなった。

(a)　(b)

図１ (a)剪断波速度カラーマップ取得
(b)噛み締めタスク

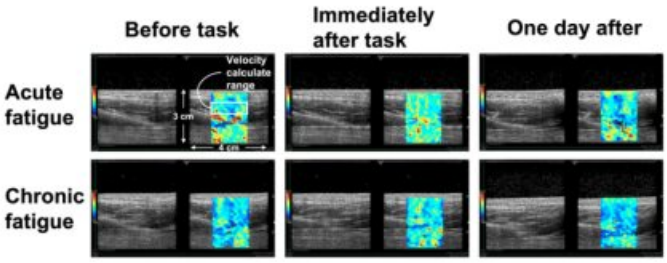


図２ 取得したBモード画像と剪断波速度カラーマップ

3．参考文献

1) M. Ferella, K. Soneda, A. Vilmann *et al.*, Journal of Dental Research 89(7), 717-721(2010)

細胞刺激を目的とする超音波デバイスに関する研究

Research on ultrasonic devices for cell stimulation

東京工業大学　科学技術創成研究院　未来産業技術研究所　駒野 賢太，田原 麻梨江
桐蔭横浜大学　医用工学部　石河 睦生
杏林大学　医学部病態生理学　三嶋 竜也

1．研究目的

近年、超音波医療技術は非侵襲的に生体内部の形態を描画する診断技術のみならず、治療技術も発展している。細胞の死滅に関しては、がん治療法として臨床応用されている[1)]。一方、超音波による細胞活性は、骨折の治癒機器への応用はあるものの、臨床研究の段階である[2)]。超音波による細胞活性化に関する治療法を確立する際、小型かつ高出力の超音波を照射できる超音波トランスデューサが必要であるが、報告は少ない。本研究では、小型かつ高出力な超音波トランスデューサの実現を目的とする。本報告では、基礎検討として、小型超音波トランスデューサの出力特性の実験評価、および振動特性について解析を行った。

2．研究成果

2．1　トランスデューサの音圧測定

開口径 1 mm、共振周波数 5 MHz、圧電コンポジットトランスデューサの性能評価を行った。入力電圧を 10～50 Vpp、トランスデューサからの距離を 8, 10 mm、周波数を 5～10 MHz で変化させ、放射音圧を測定した。Fig. 1 に示すように、入力電圧を大きくすると音圧は上昇し、遠い距離では音圧は減少した。5 MHz よりも 10 MHz の方が音圧が高く、最大音圧は 100 kPa であった。

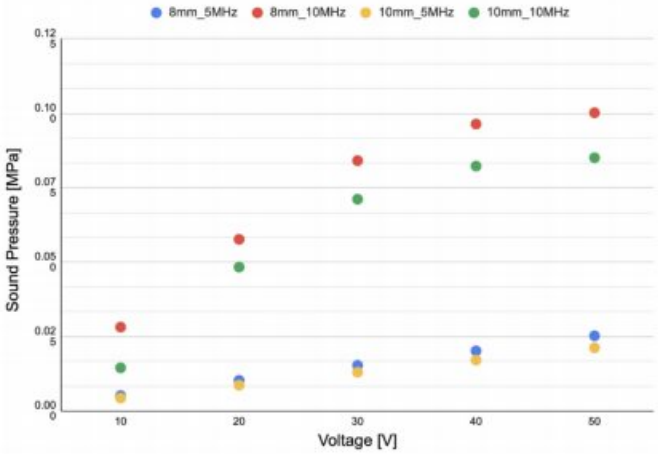


Fig.1 Relationship between Voltage and Sound pressure

2．2　圧電素子の振動シミュレーション

出力音圧向上のため、PZT（チタン酸ジルコン酸鉛）の振動解析を有限解析ソフトで行った。例として、厚み共振周波数である 1 MHz 付近での振動分布を Fig. 2 に示す。

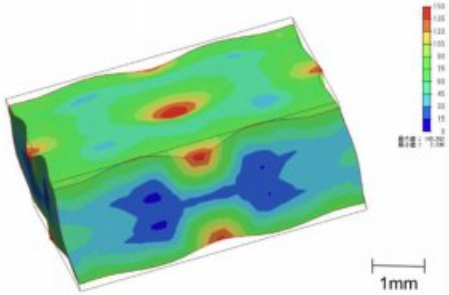


Fig.2 Displacement at an input voltage of 10 V and an input frequency near 1 MHz

3．まとめ

出力の目標値は、細胞活性効果のある 500 kPa を目標とする。今後は、圧電素子の構造を工夫し、出力を向上する方法を検討する。

参考文献

1）梅村，“集束超音波治療，”IEICE Fundamentals Review，Vol. 8, No. 3, 2014.
2）鈴木他 “骨折治癒を促進する至適な超音波強度の検討，” 第 53 回日本理学療法学術大会 抄録集，Vol. 46, No.1, 2018.

静電誘導型発電シートを用いた咬合力測定装置の開発

Development of a method to measure occlusal force based on electret and dielectric elastomer

東北大学大学院歯学研究科口腔システム補綴学分野　成原大衣智，依田信裕，江草宏
東京工業大学工学院機械系　市川健太，土方亘
東京工業大学未来産業技術研究所電子機能システム研究コア　伊藤浩之

１．研究目的

ブラキシズムなどのパラファンクション時や硬性食品咀嚼等の機能運動時に歯列に加わる過大な力は，Tooth Wearや歯冠補綴装置の破損，あるいは顎関節症等の原因となり得る．これらに適切に対応するためには，機能運動時に実際に歯に加わる力を知ることが重要である．現在歯科臨床においては，Dental Prescale®やT-Scan®等，上下顎歯列間に測定装置を介在させ，咬みしめ時の咬合接触分布と咬合力を測定するデバイスが用いられている．また，歪みゲージや圧電センサを応用した装置を歯やインプラントに組み込み，機能運動時に加わる咬合力の大きさと方向を測定した研究も散見される．しかし，これらは診療室，あるいは実験室における咬みしめ時，規定された下顎運動時における歯列上咬合力を測定しているに過ぎず，実際の日常環境下におけるパラファンクション時や機能運動時に加わる力の測定は困難である．本研究グループは，日常環境下で歯に加わる力を測定する新たなセンシングデバイスとして，エレクトレットと誘電エラストマーからなる静電誘導型発電シートに着目した．本研究は，静電誘導型発電シートを用いた咬合力測定方法の開発を目的とした．

２．研究成果

２．１　測定装置の設計と出力の妥当性の検証

咬合力測定装置はオクルーザルスプリント様の形態とし，歯科臨床において実際にスプリント製作のために使用されるPolyethylene terephthalate（PET）樹脂を材料とし，2層のPET樹脂の間に発電シートに埋め込む方式とした．

ベンチテストにより，装置を埋め込んだPET樹脂上に一定の周波数で定荷重を負荷し，負荷荷重力とセンサ出力の関係を調査した結果，負荷荷重量とセンサ出力の間には良好な相関が認められた（Fig.1）．

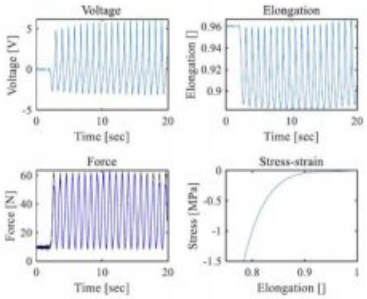


Fig.1. 既知の荷重量とセンサ出力

２．２　PET樹脂の厚みが出力に及ぼす影響

実際の口腔内応用を考慮すれば，測定装置の厚みは薄くし，装着者の違和感を可及的に小さくする必要がある．そのため，装置の薄型化を実現する目的で，PET樹脂の厚みがセンサ出力に与える影響を調査した．

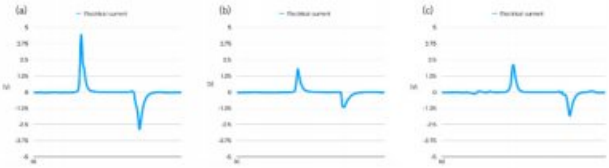


Fig.2. 荷重-脱荷重時の出力波形の例

(a)　0.5 mm, (b) 0.6 mm (c) 0.8 mm (PET sheet thickness).

厚みが0.5 mm，0.6 mm、0.8 mmのPET樹脂を対象とし，発電シートを埋め込み，PET上に定荷重（10 N, 20 N）の加圧および脱圧を行った．この際，加圧と脱圧との間に十分な時間間隔を確保した．結果として，どの厚みのPET樹脂においても安定した出力波形が確認された（Fig 2）．しかし，荷重量が同一でもPET樹脂の厚みにより出力値が異なり，0.5 mm厚のPET樹脂にて出力値が大きくなった．今後，最も薄い0.5 mmのシートについて負荷荷重量とセンサ出力との関連をさらに調査し，咬合力測定装置の開発を進捗させる予定である．

３．参考文献

1)　Ichikawa K, Hijikata W. 41st Annual International Conference of the IEEE (EMBC), 2019.

マイナスイオンと電界を用いた飛沫遮断装置の開発

Development of a blocking device for droplets/aerosol with negative ions and an electric field

東京医科歯科大学　国際健康推進医学分野，西村久明，花房真理子，河原智樹，藤原武男
東京大学　航空宇宙工学科，小磯拓哉
千葉大学　フロンティア医工学センター，竹元幸亮，高橋応明
東京工業大学　電気電子工学科，中越一真
インターパーク倉持呼吸器内科，倉持仁
東京工業大学　未来産業技術研究所，神田海都，山田哲也，柳田保子

１．研究目的

COVID-19やインフルエンザなどの感染症においては、会話や咳で発生する飛沫を介した感染拡大が示唆されている。COVID-19のパンデミック禍では外出抑制などのソーシャルディスタンス施策が取り組まれた一方で、人的交流の制限はメンタルヘルス悪化などの悪影響を引き起こした可能性がある[1]。また、手軽な飛沫対策として採用されているアクリルパーティションは、光を反射し音を遮断することで会話を妨げる。コミュニケーションを阻害する飛沫感染対策は継続が難しく、持続可能な飛沫感染対策が求められる。そこで本研究では、マイナスイオンと電界を用いて飛沫遮断装置を開発した。

２．研究成果

２．１　遮断装置の作成

アルミフレームとアクリル板を用いて枠状の筐体を作製し、筐体上部にイオナイザーを設置した。NaClを飽和させたアガロースを回収極として筐体下部に設置した。回収極に+15 kVを印加し、回収極と筐体上部に設置したグランドとの間で電界を発生させた。

２．２　開口部高さによる遮断性能の変化

飛沫を模擬したミストに対する遮断性能を調べた。図1はイオナイザーと回収極の間(開口部)が16 cmの遮断装置に向けてミストを飛ばした様子である。マイナスイオンと電界が発生していないときミストが装置を通過した一方で、マイナスイオンと電界を発生させるとミストが回収極へ引き寄せられた。イオナイザーが発生させたマイナスイオンがミストに付着し、電界によって回収極へと引き寄せられたと考えられる。次に開口部の高さを8-50 cmで変化させ、ミストの遮断率を算出すると、開口部高さが16 cmの時に最も高い遮断率(89 %)を示した。開口部高さ16cm以上では遮断率が減少し、開口部高さが約30 cmの時、マイナスイオンと電界を発生させたときのミスト透過量と発生させていない時のミスト透過量が等しくなった。遮断装置は開口部高さ30 cm以下で遮断効果を発揮することがわかった。

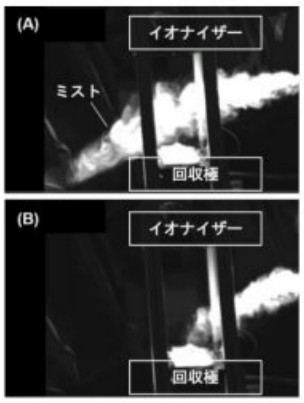


図１．遮断装置を通過するミストの動き。(A)マイナスイオンと電界を発生させていないとき(B)発生させたとき。

２．３　マイナスイオンと電界による音の透過と光の反射

遮断装置と既存のアクリルパーティションがコミュニケーションに及ぼす影響を比較するために、光の遮断と音の反射について調べた。65 dBの音を遮断装置とアクリルパーティション越しに測定するとそれぞれ65 dBと56 dBであり、遮断装置は音に影響を与えないことが示された。次に、遮断装置とアクリルパーティションが反射する光のスペクトルを測定したところ、アクリルパーティションは光の反射を示すスペクトルのピークが得られた一方で、遮断装置ではスペクトルが変化しなかった。マイナスイオンと電界は音を透過し、光を反射しないため、コミュニケーションスペースを邪魔しない飛沫感染対策が可能であると考えられる。

３．参考文献

1) Yamaoka, Y et al., *Int J Environ Res Public Health* 18, (2021).

中赤外波長帯センシング用光源と受光素子のための InAsSb/InAsP 超格子の有機金属気相成長による作製

Metal Organic Vapor Phase Epitaxy of InAsSb/InAsP Superlattice for Mid-infrared Sensing Devices

宮崎大学　工学部　荒井昌和
東京工業大学　未来産業技術研究所　小山二三夫

1. 研究目的

中赤外波長帯は可燃性ガス、一酸化炭素、二酸化炭素の強い光吸収があり、発光素子と受光素子を組み合わせることで光学式ガスセンサが可能となる。また、生体応用でも、呼気からでる微量のガスを検出することで様々な疾患の可能性が期待されている。近年、この光センシングにおいて得られる情報量の拡大と精度の向上のために光源の高出力化や受光素子の感度向上、適用波長域の拡大の強いニーズがある。本研究では有機金属気相成長法(MOVPE)を用いて III-V 族半導体の超格子の作製、評価、デバイス作製を行っているが、今回は格子歪を補償した InAsSb/InAsP 超格子による中赤外波長帯の発光特性を調べたので報告する。

2 研究成果

MOVPE 法を用いて、超格子を作製した。使用材料はトリエチルガリウム、ターシャリブチルホスフィン、アルシン、トリエチルアンチモンとし、InAs 基板上に水素をキャリアガスとして 500 ℃で成長を行った。バンド構造図を図 1 に示す。InAsSb 層は 7nm、InAsP 層は 7nm、InAs 中間層は 3.5nm とし、10 ペアとした。室温のフォトルミネッセンス(PL)スペクトルを図 2 に示す。InAs 歪補償を導入しない InAsSb/InAs 超格子に比べ、InAsSb/InAsP 超格子は高いピーク強度を示した。また、歪補償を入れることで、30 ペアという多層構造において、室温でも良好な発光強度を示し、中赤外デバイスの活性層材料として有望であることを確認した。

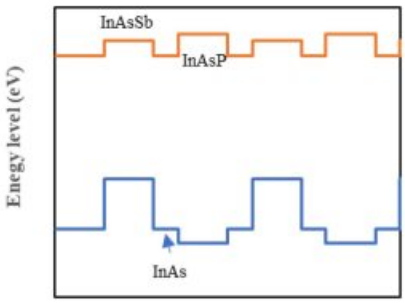


図 1 バンド構造図

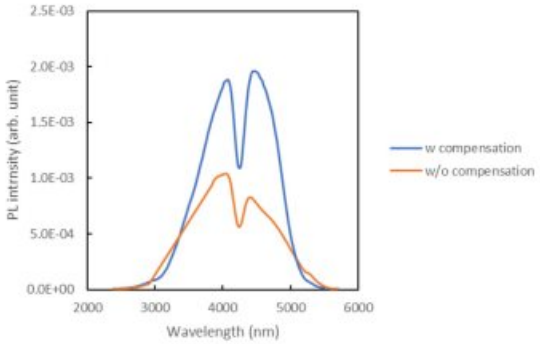


図 2 InAsP 歪補償の有無による発光スペクトルの違い

生体適合性の高い厚膜磁石のＭＥＭＳ応用

Application of MEMS devices using biocompatible thick film permanent magnets

長崎大学 工学研究科　宮原悠，山下昂洋，柳井武志，福永博俊，中野正基
東京工業大学 未来産業技術研究所 Chao Qi，進士忠彦

１．研究目的

健康管理，治療を目的とした，体内植え込み用のMEMSセンサ，アクチュエータの要求が高まる中[1)2)]，我々は，本共同研究の援助の下，生体安全性の高いFe-Pt系薄帯（厚膜磁石）を開発してきた[3)]。具体的には，独自の成膜技術（高速Pulsed Laser Deposition: 高速PLD法）を用い，熱酸化膜付きSi基板に数～10 μm厚範囲のFe-Pt系厚膜磁石を成膜し，基板より剥離させる現象を利用して薄帯を作製した後，「熱処理による規則－不規則変態を用いた磁石特性の発現」，更には「片持ち梁試験での優れた機械的性質の確認」を進めてきた。今後，このFe-Pt系薄帯に関して，MEMS応用の進展が期待される。一方，生体安全性を確保しつつ，高価なPt元素の使用量を抑え，同様な磁気特性や機械特性を有する薄帯の開発も将来的には望まれる。

本稿では，PLD法で作製したPr-Fe-B系磁石（希土類系磁石）をFe-Pt系磁石薄帯で挟み込む構造（Pr-Fe-B系磁石をコーティングする役割）を提案し，試料の形状保持（破壊現象抑制）の観察と磁気特性の評価を行ったので報告する。

２．研究成果

２．１　実験方法

約1×10^{-4} Paの真空雰囲気下で，Nd-YAGレーザ(波長：355 nm，周波数：30 Hz) を用い試料を作製した。具体的な手順として，①$Fe_{60}Pt_{40}$ ターゲットにレーザを照射し，500 nm厚熱酸化膜付きSi基板上にFe-Pt系磁石を成膜した後，②in-situでターゲットを$Pr_{1.8}Fe_{14}B$に変更し，上記のFe-Pt磁石膜上に成膜，更に③in-situで$Fe_{60}Pt_{40}$ターゲットに再度変更し，Fe-Pt/Pr-Fe-B/FePtの3層構造を形成した。③までの手順を終えた後，第1層のFe-Pt磁石層とSi基板との界面より剥離させ，3層磁石薄帯を作製した。

成膜直後の3層磁石薄帯は軟磁気特性を示したため，Fe-Pt系磁石の規則化とPr-Fe-B系磁石の結晶化による永久磁石特性の確保のために，抵抗加熱炉を用い，昇温速度：100 ℃/min，　保持時間：30 min，温度：700 ℃と固定し熱処理した。熱処理後は，真空下で自然冷却した。膜厚はマイクロメータ，組成はSEM-EDX，磁気特性はVSMで測定し，結晶構造はＸ線回折で観察した。

２．２　実験結果と考察

複数枚の3層積層薄帯を作製した結果，成膜後や熱処理後に試料の一部が破壊する現象が観察された。しかしながら，作製条件を詳細に検討した結果，破壊なく作製できる条件を見出した。図１は，得られた約40 μm厚の3層積層薄帯の熱処理後のJ-Hループである。保磁力は約260 kA/mであり，Fe-Pt系単層磁石薄帯の保磁力に比べ，50～100 kA/m程度低い値であった。この原因として，ループの「残留磁気分極付近のニック」が観察されることより，低保磁力相の存在が考えられる。今後，Fe-Pt系薄帯とPr-Fe-B系薄帯の両薄帯における高保磁力化に対し，(1)熱処理の方法ならびに条件を再度検討する，(2)「Fe-Pt系薄帯においては，50：50組成に近くなるようにPtリッチ側へ」，「Pr-Fe-B系薄帯に関しては，化学量論組成に比べPrリッチ側へ」，各々の薄帯の組成制御を検討する予定である。また，縦軸の磁気分極値は予想より低い値であり，この原因に関しても検討予定である。

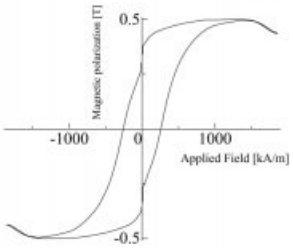


図1 3層積層薄帯のJ-Hループ

３．参考文献

1)　H. Aoyama, and Y. Honkura, *J. Magn. Soc. Jpn*. **20**, 237 (1996).
2)　A. Yamazaki, *et al., J. Magn. Magn. Mater.,* **e1741**, 272(2004).
3)　M. Nakano, *et al., AIP advances,* **12**, 035232 (2022).

マルチプレックス遺伝子診断システムの開発

A Microfluidic Platform for Multiplexed Genetic Diagnosis

豊橋技術科学大学　機械工学系
夏原大悟，齋藤亮吾，佛生智哉，岡本俊哉，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

遺伝子診断技術はウイルス感染症の検査および食物アレルギー物質の検出に必要不可欠である．本研究では，マイクロ流体制御技術と等温遺伝子増幅法（LAMP法）を組み合わせることで，一度に複数種類の標的遺伝子を検査可能なマルチプレックス遺伝子診断システムの開発を行っている[1]．本報では，食物アレルギー物質（小麦，そば，落花生）の多項目同時診断の可能性を実証した．さらに，遺伝子増幅反応中の画像から反応容器の色相を解析することによって，そばDNAの定量解析を実現した．

２．研究成果

２．１　マルチプレックス遺伝子診断デバイス

遺伝子増幅試薬と検体サンプルの混合液を導入口より導入し，複数の反応容器（各3 μL）に自律的に分注させる．その後，デバイスを一定温度で加温することで，遺伝子増幅反応を行う．このとき，各反応容器内には標的遺伝子のみを増幅させるプライマー（短鎖DNA）を予め固定化しておくことで，複数項目の同時診断を可能にしている（**図1**）．

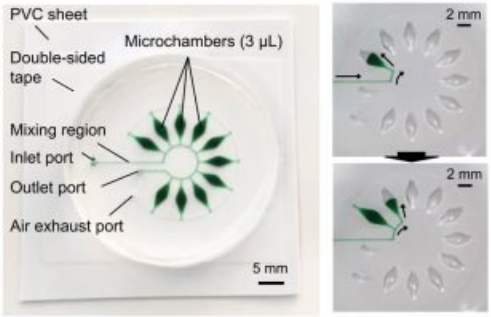
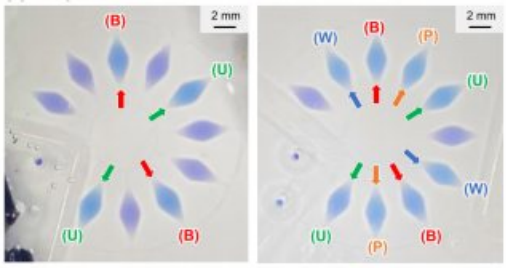


図1　マルチプレックス遺伝子診断デバイス

２．２　食物アレルギー物質の検出実験

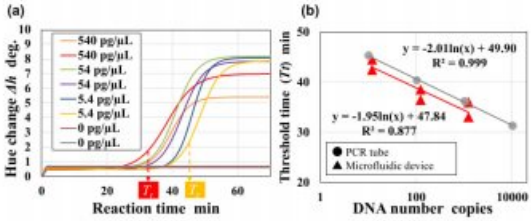
図2(a)にそばのDNAサンプルと試薬の混合液を導入し，デバイスを60℃ 1 h加温した結果を示す．そばのプライマーと植物共通プライマー（ポジコン）を固定した反応容器のみ紫色から水色へと変化し，陽性反応を示した．さらに，小麦，そば，落花生のDNAサンプルを混合した検体では，前述の反応容器に加え，小麦と落花生のプライマーを固定した反応容器も水色へと変化した（図(b)）．



(a) そば　　(b) 小麦，そば，落花生

図2　食物アレルギー物質の多項目検査結果

図3(a)にそばのDNAサンプル（5.4～540 pg/μL）を導入したときの遺伝子増幅曲線を示す．反応中の反応容器の画像から色相角度の変化量（Δh）を求めてグラフを描いている．図から，遺伝子サンプルの濃度が高い540 pg/μLのグラフが最も早い時間で増幅反応が始まっていることがわかる．また，遺伝子増幅曲線より，二次導関数の最大値を算出し，そのときの時間を閾値到達時間（Tt値）として求めた．図(b)にDNA濃度とTt値の関係を示す．両者には相関関係（$R^2 = 0.877$）が認められ，定量判定のための検量線を取得することができた．



(a) 遺伝子増幅曲線　　(b) 検量線

図3　そばDNAの定量解析結果

３．参考文献

1) D. Natsuhara et al., Sci. Rep., 12, 12852 (2022)

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

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

東北大学大学院歯学研究科　遠藤弥生，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　Jin Dingnan，熊澤逸夫

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．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進み，支台歯形成直後，実習模型上でデジタルデータの取得ができる今日，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開発が望まれている．

本研究では，学生が切削した人工歯の高精度3Dデータの次元数を減らさず，採点用ルーブリックの評価項目ごとに，高い形成技能評価の正解率が得られる最適アルゴリズムを確立し，さらに算出された数値結果をどう評価付けるのか，評価システムの根幹的課題の解決を目的とする．

２．研究成果

２．１　対象データ

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3Dスキャナー（AadvaスキャンD810，株式会社ジーシー）に専用固定台を設定し，STL形式で取りこんだ3Dデータ（計測精度±15μm）を対象とした．

２．２　成果

１）「咬合面の削除量」の分析方法の探索

データ前処理として，形成済み人工歯と未切削人工歯とを重ね合わせ，基準となる２次元の断面を作成し，各咬頭頂および小窩における削除量を形成済み人工歯の断面上の最突出部または最陥凹部との距離として求める方法が提案された．

２）「テーパー角」の分析方法の探索

上記１）と同様に２次元の断面を作成し，頬側および舌側の断面上の軸面相当部で線形回帰を応用し，傾きを予測し，相対する軸面のテーパー角を算出する方法が提案された．

３）「辺縁の連続性」の分析方法の探索

辺縁の特徴点を結ぶ線の傾きからスコア化を導く方法ならびに断面の深度分布によるスコアリングを行う方法の2通りが提案された．

４）「辺縁の形態」の分析方法の探索

作成した２次元断面上において辺縁部の曲率を算出し，この曲率の大きい点をターニングポイントとして抽出し，断面上での2点間の距離を求め，辺縁の状態について分析する手法が提案された．

５）今後の課題

「辺縁の形態」の評価を行う上で，「支台歯辺縁の形状」を欠落なく高精度の3Dデータとして採取できる測定方法の確立を目指し，現在検討を進めているところである．

３．参考文献

1) Christoph Walter Senn and Itsuo Kumazawa. Abstract Reservoir Computing. ***AI 2022,*** Volume 3, Issue 1, 194-210; ***doi:10.3390/ai3010012***. (March 2022)

歯科保健行動の「力の見える化」による身体動作の把握と評価法の開発

Development of a method for understanding and evaluating physical movements through "force visualization" of dental health behaviors

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

これまでの我々の研究では、歯科臨床技能の効果的な評価と習熟法を創出するために、歯周疾患の基本治療の主要な手技であるスケーリング（歯石除去）をターゲットとし、その臨床技能学習装置（Trainig Gadget）等を開発してきた。その過程で、歯科臨床操作時に手指にかける力を『見える化』することで、これまで教えることが出来なかった力加減を教授することが可能となり、更に力の大きさや方向、リズムを記録することにより臨床技能の客観的評価法を編み出せる可能性を示してきた。本研究では、この研究を発展させ、歯科の専門職のみが扱う治療用の臨床手技を収録・解析するに留まらず、日常で我々が関わる歯科保健行動も含めて手技の収録と評価を試みた。特に日々の歯みがき行動に注目し、その動作やかける力を「見える化」することによって、より効果的に歯科保健行動を評価した。

歯みがき行動の手に掛ける力の大きさや方向を検証するためには、これまでの臨床技能学習装置の開発で使用してきたロードセルを用いた直接的な計測手法は使わずに、歯ブラシの3次元方向の加速度と歯ブラシの音を持ちいた間接的な手法を試みた。則ち、歯ブラシに、加速度センサとマイク付きFFT解析器を設置・記録することで日々の歯みがき行動を記録した。加速度センサによる動作解析とFFT解析結果をリンクさせれば、力の大きさや方向を予測で切ることが考えられ、歯みがき行動に限らず、あらゆる行動解析に応用できる可能性が推測される。

２．研究成果

２．１　歯みがき行動解析機の制作

図１　歯みがき行動解析機

歯ブラシに、加速度センサを搭載し、マイク付きFFT解析器をプログラムしたBLE 送信装置(M5StickC, M5Stack, Shenzhen, China) を設置した。マイクは外部の音を拾わないように開放孔を加工し、本体への伝導音のみを解析する様にした。歯ブラシは、使用の度に清潔に洗って乾燥し、更に使用時には唾液等によって濡れるので、送信機は防水装置で覆い、使用時のみ歯ブラシの柄にゴムバンドで固定した。BLE受信機(M5Stack core2, M5Stack, Shenzhen, China)では、受診したデータをSDカードにタイムスタンプと共に記録した。実際の使用時には、BLE 送信装置の装着は、歯ブラシの把持法に大きな影響を与えず、歯ブラシの重量が増加し重心が変化してはいるものの、操作性に大きな永久を与えず、歯みがき動作も大きく変化しない様子であった。

２．２　歯みがき動作の解析

歯ブラシは、毛の硬さや太さ、毛先の形態の組み合わせで多くのバリエーションがある。それぞれの歯ブラシの音紋があるが、歯ブラシの運動速度と明白に相関したのはそれぞれの周波数帯の音圧であった。歯ブラシに掛ける力に関しても、同様の結果であった。人により歯ブラシ動作に特徴があり、加速度センサの解析による動作抽出項目の特徴は、個人内で大きく相関していた。現時点で、複数の被験者間の歯みがき動作評価の方法を検索している。

The Digital Masterclass: Unlocking the Mysteries of Kotsuzumi Professional Player Action via ML for Training and Performance Enhancement

Saha Chaity, Marie Tabaru
Institute of Innovate Research, Tokyo Institute of Technology
saha.c.aa@m.titech.ac.jp

1. Research purpose

This research aims to develop and implement a scoring system that can be used to train amateur Kotsuzumi players, with the aim of enhancing their performance skills and understanding of traditional playing techniques. The ultimate goal is to help amateur Kotsuzumi players achieve a higher level of mastery and proficiency in their playing. When performing with a Kotsuzumi drum, the musician must maintain certain traits in order to create a harmonious sound. To evaluate these traits, we must pay attention to the performer's eye movements, body posture, and sound properties[1], as these elements are crucial indicators for producing a good tone.

2. Research results

We sought the advice of a professional Kotsuzumi player to understand the impact of body movement and eye movement on the game. The player emphasized that both body and eye movements have a profound impact on the performance of this traditional Japanese musical art form. We made an effort to identify important body points for playing Kotsuzumi and by designing a scoring system, an amateur player can focus his weak points to improve playing Kotsuzumi in real time.

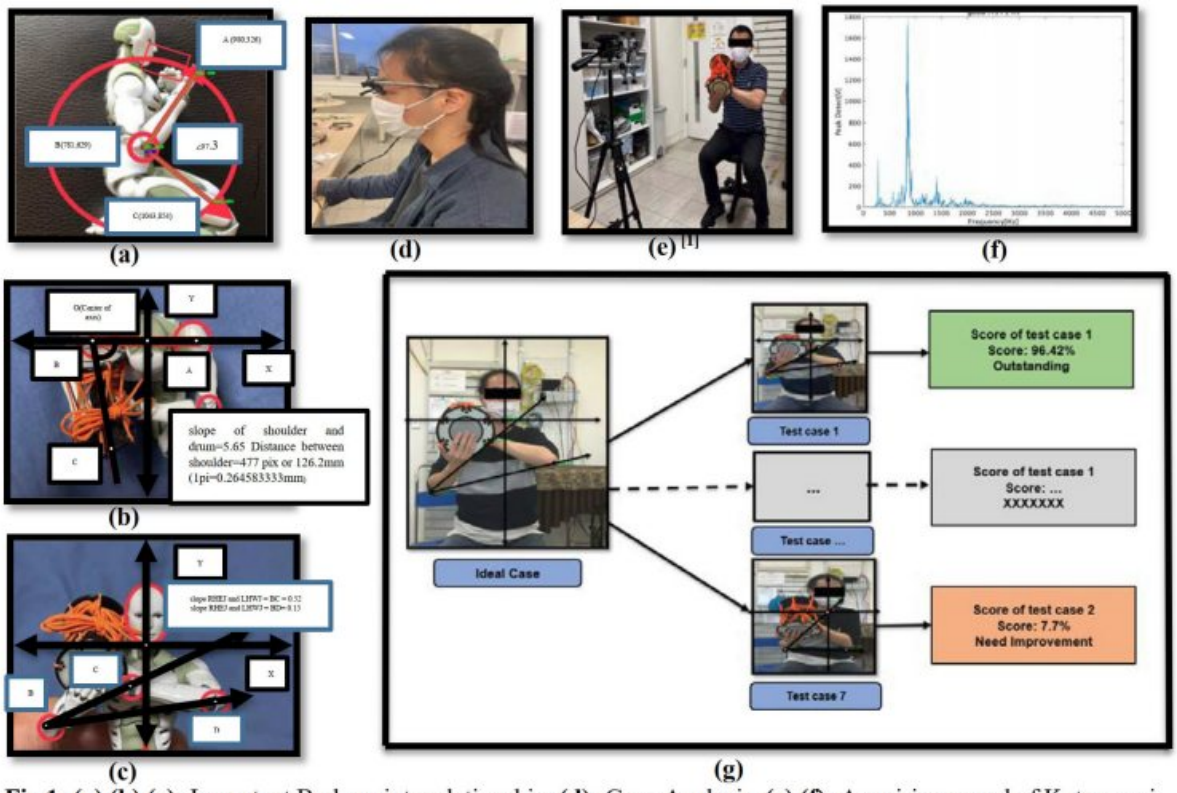


Fig 1: (a),(b),(c): Important Body points relationship, **(d):** Gaze Analysis, **(e),(f):** Acquiring sound of Kotsuzumi from professional player **(g):** A scoring system for evaluating front views that incorporates slope measurements as a key factor

3. Reference

1. Tomohisa Funakura, Kengo Kimotsuki, Mutsuo Ishikawa, Marie Tabaru, "Spectrum Analysis of Radiated Sound from Kotsuzumito Evaluate Differences among Players and Materials", Technical Committee on Engineering Acoustics (EA), IEICE Technical Report, pp. 36-41, Dec. 2022.