科学研究費助成事業



機関番号:16101	
研究種目: 挑戦的研究(萌芽)	
研究期間: 2021~2022	
課題番号: 21K19913	
研究課題名(和文)デュアルコム分光法を応用した細胞膜電位の非接触・非標識測定技術の新規開発	
研究課題名(英文)Development of Contactless and Label-free Measurement of Membrane Potential Using Dual-Comb Spectroscopy	
研究代表者	
高成 広起(TAKANARI, Hiroki)	
徳島入子・小ストLEDノオトニクス研究所・准教授	
研究者番号:70723253	
交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,900,000円	

研究成果の概要(和文):細胞は電気的活動を介して生理学的に機能する。細胞の電気的活動に対して電極による接触計測や、電位感受性色素による光学マッピングが行われるが、単一細胞や摘出臓器にしか用いることができず、臨床応用できない。我々はサンプルに光周波数コムを透過させ、参照用の光周波数コムとの干渉波を解析するデュアルコム干渉計を構築した。生体計測の前段階として、細胞膜を模してガラスの両面に導電性薄膜コーティングしたサンプルを作成し、導電性薄膜間に電位差を印加してデュアルコム干渉計で計測を行ったところ、 電位依存性に干渉波の位相が変化した。本実験により、細胞膜の電位変化を非接触・非標識で計測できる可能性 が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義 これまで細胞膜電位の変化は電極による接触計測や、電位感受性色素による光学マッピングによって達成されて きたが、前者は単一細胞にしか応用できず、後者は色素の毒性のため生体に直接用いることができない。このた め、人体で細胞の電気的活動を直接知る方法が存在しない。我々は非生体試料ではあるが細胞膜を模したサンプ ルを作成し、2枚の薄膜間で電位差を生じた時に透過光の微細な位相変化が生じることを示した。今後、反射光 学系での検証など改良を必要とするが、我々の研究成果が生体で応用されれば、神経や筋肉など多くの細胞の電 気的活動を非接触・非標識で計測出来るようになる可能性がある。

研究成果の概要(英文): Cells function physiologically via electrical activity. Contact measurement using electrodes and optical mapping using voltage-sensitive dyes are commonly used to measure the electrical activity of the cells. However, these techniques can only be used on single cells or excised organs and are not clinically applicable. We constructed a dual-comb interferometer that transmits an optical frequency comb through a sample and analyzes the interference waves with a reference optical frequency comb. As a preliminary step of the in vivo measurement, we prepared a sample with conductive thin films coated on both sides of glass to imitate a cell membrane, and applied a potential difference between the conductive films to measure the interference wave with the dual-comb interferometer. This experiment demonstrated the possibility of contactless, label-free measurement of potential changes inside and outside the cytoplasmic membranes.

研究分野: 生体医工学

キーワード: デュアルコム干渉計 活動電位 細胞膜電位 非標識測定 非標識イメージング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1.研究開始当初の背景

神経細胞や心筋細胞など多くの細胞は、電気的に興奮することで生理学的に機能する(神経 刺激の伝達や筋肉の収縮など)。細胞膜は、静止時には細胞内外のカリウムイオンの濃度勾配 によって-60~-90 mVの静止膜電位を維持する。細胞に刺激が加わると細胞膜のイオンチャネ ルを開いて細胞外のナトリウムイオンを細胞内に汲み入れることで、数ミリ秒の間に膜電位を 0~10 mV まで脱分極させて活動電位を形成する。その後、膜電位は静止膜電位まで戻って次 の刺激に備える。かつて細胞膜電位は細胞に直接電極を接着させて記録されていた。1970年代 にパッチクランプ法が開発されると、細胞膜電位だけでなく細胞膜のイオンチャネルを流れる イオン電流の詳細な計測も可能となり、細胞電気生理学が飛躍的に発展した。しかしパッチク ランプ法は単一の細胞にしか用いることができないため、組織全体の電気的活動を観察しうる 手法の確立が求められた。2000年に入って電位感受性蛍光色素が開発され、組織の電気的活動 をハイスピードカメラによる蛍光マッピング画像で観察できるようになり、組織の中の電気の 伝播が可視化されるようになった。しかし蛍光色素の毒性のため生体に直接用いることはでき ず、臨床にも応用されない。また蛍光マッピングでは膜電位の変化は捉えられても、膜電位の 絶対値までは分からないことも一つの問題である。このような背景から、基礎あるいは臨床の 電気生理学の分野では、非接触・非標識で膜電位を計測・観察しうる新しい手法の開発が望ま れている。

光周波数コムは時間領域で数百フェムト秒ごとに繰り返されるパルス光で、時間領域のスペクトルをフーリエ変換すると周波数領域で等間隔のスペクトル線が形成され、その形状が櫛(コム:Comb)のように見えることから光周波数コムと呼ばれる。周波数領域のスペクトル間隔(櫛の歯の間隔)が一定であるため、微細な変化であっても極めて精密に計測できる。また二つの光周波数コムを用いて、一方(シグナルコム)をサンプルに照射し、もう一方(ローカルコム)を参照光として干渉させるデュアルコム干渉計は、干渉波のうなり(ビート)をラジオは領域で高速取得することが可能であることから、微細な変化を高速記録するツールとして注目されている。我々はデュアルコム干渉計の技術によって膜電位計測が可能であると仮説を立て、以下の研究開発を実施した。

2.研究の目的

我々は、細胞膜電位そのもの、あるいは細胞膜が脱分極した時に生じる微細な変化を、デュ アルコム干渉計の原理を用いて計測・観察するための基盤技術の構築を目指して研究開発を行 った。但し、最初から細胞を用いると、細胞の膜電位以外の情報(細胞内カルシウムの変化や 細胞の形態変化など)による擾乱が生じる可能性があり、構築した光学系で真に膜電位の変化 を捉えられているか分からない可能性があったため、本研究では細胞膜を模して作成した非細 胞サンプルを用いて実験を行った。

3.研究の方法

細胞膜はリン脂質で構成される脂質二重膜であり、活 動電位が生じた際にはその内外で電位差を生じる。こ のような細胞の電気的活動を等価回路で表現した場合 には平行平板コンデンサとして表される(図1)。そこ で我々は、光を透過して、なおかつサンプルの両面で電 位差を作り出すことができる ITO (インジウム、スズ、 酸素)薄膜を両面蒸着したガラス板をサンプルとして 用いた。厚さ 0.5 mm のカバーガラスに ITO を電子ビー ム蒸着し、厚さ約 200 Åの ITO 薄膜でガラスの両面に コーティングした。その後、520°C で 10 分の annealing 処理を加えて ITO を透明化し、波長 1,500 nm の近赤外 周波数コムに対して透過率が91.5%、各面の電気抵抗が 約 400 Ω の均一な両面 ITO ガラスを作成した(図2)。 それぞれの面に銅銭を接触させて、直流電源に接続し てガラスの表裏で電位差がかけられるようにセッティ ングした。

本研究ではネオアーク社のモード同期 Er 光ファイバ レーザによる光周波数コム(中心波長:1,560 ± 20 nm、 繰り返し周波数 frep:100 MHz、パルス幅:200 fs)を2 台用いた。2 台の繰り返し周波数の違い frepを1 kHz





図 2. 両面 ITO コーティングガラス

で固定し、それぞれシグナルコムとローカルコムとして用いる干渉光学系を構築した。なお、 最終的な臨床応用を見越して反射配置の光学系が望ましいが、本研究では光学系の構築や微調 整が容易な透過光学系を採用した。また、当初はシグナルコムがサンプルを透過した後、偏光

ビームスプリッタを用いてローカルコムと合波・干渉 させ、干渉波 (Interferogram)を差分増幅ディテクタ (ThorLabs 社製、PDB835C-AC)で検出し、干渉波のビ ートをRF領域のオシロスコープで記録するシンプルな 光学系(図3)を構築した。しかし、この設定ではオシ ロスコープでトリガーをかけて記録される Interferogram が一つであるため、Interferogram の振幅変 化は捉えられるものの、電圧の on-off に伴う位相変化 が捉えられない可能性が考えられた。そこで我々は偏 光ビームスプリッタを用いてシグナルコムとローカル コムをそれぞれ分波し、サンプルを通さないシグナル コムとローカルコムを干渉させた参照用 Interferogram も同時に計測できる光学系を構築した(図4)。これに より、参照用 Interferogram に対してオシロスコープの トリガーをかけて記録することで、サンプルを透過さ せて取得した Interferogram の位相変化も併せて記録で きるようになった。以後、本光学系を用いて ITO ガラ



図 3. デュアルコム干渉計(初期)

スの両面に電圧を印加した時の Interferogram の位相や振幅を比較する実験を行った。オシロス コープのサンプリング頻度は1 GHz とし、1,000 回の加算平均を記録した。



4.研究成果

最初に位相変化が確実に生じるサ ンプルとして AR ウィンドウガラス (ThorLabs WG11010-C, 透過波長: 1,050~1,700 nm)を用いて、改良型デ ュアルコム干渉計の性能検証を行っ た。図5に示すように、サンプル光 路内にウィンドウガラスを挿入する 前(赤)と後(青)では、振幅の変化 を伴わずに位相のみが左方シフトす る様子が確認された。これにより、改 良型デュアルコム干渉計によってサ ンプルを透過する光の位相変化を計 測できることが証明された。



続いて、細胞膜を模した両面 ITO コ ーティングガラスをサンプル光路内



に設置し、ITO 薄膜間に 3 V および 10 V の電位差を生じさせた際の Interferogram の変化を観察した。この時、参照用 Interferogram に対して両面 ITO ガラスを透過させて得た Interferogram

では、ITO 薄膜間に電位差を生じ させると全体的に左側にシフト し、また一部では位相の逆転など の変化も生じていることが観察 された(図6)。

オシロスコープで取得した Interferogramを高速フーリエ変換 (+unwrapping処理)したところ、 位相の傾き成分が電位依存的に 増大し(図7上段)、また特定の 周波数領域(10~20 MHz)におい ては振幅の変化も見られた(図7 下段)。

振幅あるいは振幅の変化が比較的大きい 15~18 MHz の範囲における位相を最小二乗法で線形近似して傾きを算出し、複数回の実験で得られたデータをまとめたところ、位相の傾き変化は電位依存的かつ有意な変化であることが示された(図8:一元配置分散分析法 + Tukey's post-hoc testで p<0.01)。

以上の結果から、Dual-Comb 干 渉計によって透明な非生体サン プルにおける電位変化を、非接 触・非標識で計測あるいは観察で きる可能性が示された。特に電位 依存的な位相の変化を計測でき たことで、電位の絶対値(あるい は変化量)を計測できる可能性が 示されたことは大きな発見であ った。

0.00000

今回はオシロスコープを用い た簡易的な計測装置のため、 1,000 回平均のデータを用いて解 析を行ったため、1回の計測に約 5秒の計測時間を要している。こ のことは、デュアルコム干渉計の 高速性を失わせていることに注 意が必要である。我々はこの問題 を解決するため、リアルタイムに 位相と振幅を導出するためのプ ログラムを、LabViewを用いて構 築することも試みた(図9)。残念 ながら本開発期間中にプログラ ムの完成に至らなかったが、試験 運用で位相と振幅のリアルタイ ム計測に成功している。今後、本 プログラムを導入することで極 めて早い(ミリ秒単位の)電位変 化を捉えられるようになること が期待される。



図 6. ITO 薄膜間の電位差による Interferogram の変化 (赤:0V,緑:3V,青:10V)



図 7. Interferogram の高速フーリエ変換. 上段: 位相, 下段: 振幅 (赤: 0 V, 緑: 3 V, 青: 10 V)

5000000 10000000 15000000 20000000 25000000 30000000 35000000 frequency[Hz]



(赤:0V,緑:3V,青:10V)



図 9. Interferogram からリアルタイムに位相・振幅を 計測するプログラム (Lab View)

本研究では細胞膜を模倣して、厚さ 0.5 mm のカバーガラスの両面に ITO 薄膜を蒸着したサ

ンプルを用いたが、最終的に標的とする細胞膜の厚さは 10 nm 程度である。また我々が ITO 薄 膜間に印加した電位は 3,10 V だったが、細胞が脱分極して発生する電位差は 100 mV 程度であ る。このような差が影響するのか、細胞膜でも電位差が計測できるか、といった検証が今後は 必要である。なお、電界強度を計算したところ、10 nm の厚さの細胞膜で 100 mV の電位差の 場合に電界強度は 1 x10⁷ V/m、一方 0.5 mm の厚さのガラスで 10 V の電位差では電界強度は 4 x10³ V/m となり、むしろ電界強度としては細胞膜の方が大きい。このため細胞膜のサイズであ っても、より大きな電界強度をして十分に計測できる可能性があると考える。

細胞膜のサイズでの計測を考えた際にもう一つの問題となり得るのは空間分解能である。 我々が用いた近赤外光(中心波長 1,560 nm)による計測の場合、空間分解能は最大限で 1 µm 程度になる。これは近年めざましい発展を遂げている光学顕微鏡の空間分解能には遠く及ばな い(共焦点レーザー顕微鏡で 200 nm、超解像顕微鏡で 30 nm)。従って、本技術は個々の細胞 の電気的活動と言うよりは組織の電気的活動を観察するのに向いている可能性がある。例えば 脳手術の際の脳神経の電気的活動や、網膜視細胞の電気的活動など、組織における大まかな電 気的活動や刺激伝播を観察することができれば、臨床におけるインパクトは非常に大きい物に なると予想される。これらは透過配置の光学系では実現できない(組織に光を透過させること ができない)ため、今後は反射配置光学系での検証を行う必要がある。また一点の計測では応 用にも限界があるためにレーザースキャンを取り入れる必要もある。開発は道半ばではあるが、 最初のステップとして「新しい技術によって電位変化を光学的に捉えることができる可能性が 示された」ことは大きな一歩であったと考える。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件(うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件)

1.著者名	4.巻
Naya Yuki、Takanari Hiroki	18
2.論文標題	5 . 発行年
Elastin is responsible for the rigidity of the ligament under shear and rotational stress: a	2023年
mathematical simulation study	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Orthopaedic Surgery and Research	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1186/s13018-023-03794-6	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-

1.著者名	4.巻
Takanari Hiroki、Okuyama Minami W、Kuroki Kohji、Kondo Hidekazu、Kira Shintaro、Miura	66
Masahiro, Takahashi Naohiko, Okuda Takahisa	
2.論文標題	5 . 発行年
A Case Report of Acute Cardiac Tamponade Creation in a Macaque: Echo-Guided Catheter	2023年
Manipulation to Perforate Coronary Artery	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Yonago Acta Medica	192 ~ 195
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.33160/yam.2023.02.022	有
「オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-

1.著者名	4.巻
Tie Jian, Takanari Hiroki, Ota Koya, Okuda Takahisa	14
2.論文標題	5 . 発行年
Role of miR-143 and miR-146 in Risk Evaluation of Coronary Artery Diseases in Autopsied Samples	2023年
3. 雑誌名	6.最初と最後の頁
Genes	471 ~ 471
掲載論文のD01(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/genes14020471	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-

1.著者名	4.巻
Kanemura Yohei, Kanazawa Meiko, Hashimoto Satoru, Hayashi Yuri, Fujiwara Erina, Suzuki Ayako,	147
Ishii Takashige、Goto Masakazu、Nozaki Hiroshi、Inoue Takanori、Takanari Hiroki	
2.論文標題	5 . 発行年
Assessment of skin inflammation using near-infrared Raman spectroscopy combined with artificial	2022年
intelligence analysis in an animal model	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
The Analyst	2843 ~ 2850
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1039/D2AN00193D	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-

1. 著者名 4. 巻 1. 読文標題 5. 発行年 Quantitative Analysis of the Cytoskeleton's Role in Inward Rectifier KIR2.1 Forward and 2022年 Backward Trafficking 6. 最初と最後の頁 3. 雑誌名 6. 最初と思後の頁 Frontiers in Physiology 6. 最初と最後の頁 オープンアクセス 査読の有無 1. 著者名 1. 著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4. 巻 2. 論文標題 5. 発行年 2022年 6. 最初と最後の頁 1. 著者名 4. 巻 7. ブンアクセス 国際共著 1. 著者名 4. 巻 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4. 巻 19 5. 発行年 2022年 3. 雑誌名 6. 最初と最後の頁 318 ~ 329 Heart Rhythm 518の有無 6. 最初と最後の頁 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 面読 オープンアクセス 国際共著		
2 .論文標題 Quantitative Analysis of the Cytoskeleton's Role in Inward Rectifier KIR2.1 Forward and Backward Trafficking 5 . 発行年 2022年 3 .雑誌名 Frontiers in Physiology 6 . 最初と最後の頁 812572~812572 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.812572 査読の有無 有 オープンアクセス 国際共著 オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 .著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel Stanley, Tsuji Yukiomi 4 . 巻 19 2 .論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5 . 発行年 2022年 3 . 雑誌名 Heart Rhythm 6 . 最初と最後の頁 318 ~ 329 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 7 10.1016/j.hrthm.2021.00.12 査読の有無 7	1.著者名 Li Encan、Loen Vera、van Ham Willem B.、Kool Willy、van der Heyden Marcel A. G.、Takanari Hiroki	4.巻 12
Quantitative Analysis of the Cytoskeleton's Role in Inward Rectifier KIR2.1 Forward and Backward Trafficking 2022年 3. 雑誌名 Frontiers in Physiology 6. 最初と最後の頁 812572 ~ 812572 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.812572 査読の有無 7 オープンアクセス 国際共著 83当する 1. 著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4. 巻 19 2. 論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5. 発行年 2022年 3. 雑誌名 Heart Rhythm 6. 最初と最後の頁 318 - 329 掲載論文ODOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 7	2.論文標題	5 . 発行年
adata at Trafficking 2.224 Backward Trafficking 6.最初と最後の頁 812572 ~ 812572 812572 ~ 812572 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.3389/fphys.2021.812572 面際共著 オーブンアクセス オーブンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4. 巻 2 . 論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5. 発行年 2022年 3 . 雑誌名 Heart Rhythm 6. 最初と最後の頁 318 ~ 329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.00.12 査読の有無	Quantitative Analysis of the Cytoskeleton's Role in Inward Rectifier KIR2 1 Forward and	2022年
3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁 Frontiers in Physiology 812572 ~ 812572 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.3389/fphys.2021.812572 有 オープンアクセス 国際共著 オープンアクセス 国際共著 1. 著者名 Yanazaki Masatoshi、Tomii Naoki、Tsuneyama Koichi、Takanari Hiroki、Niwa Ryoko、Honjo Haruo、 Kodama Itsuo、Arafune Tatsuhiko、Makita Naomasa、Sakuma Ichiro、Dobrev Dobromir、Nattel 4 . 巻 19 19 2 . 論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5 . 発行年 2022年 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁 Heart Rhythm 318 ~ 329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無	Backward Trafficking	2022-
S - Material Frontiers in Physiology 812572 - 812572 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.3389/fphys.2021.812572 有 オープンアクセス 国際共著 オープンアクセス 国際共著 1. 著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4 . 巻 19 19 2 . 論文標題 5 . 発行年 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5 . 発行年 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁 Heart Rhythm 318 - 329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 有	2 white	6 最初と最後の百
Profitters in Priystology 612372~612372 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.3389/fphys.2021.812572 国際共著 オープンアクセス 国際共著 オープンアクセス 国際共著 1.著者名 Yamazaki Masatoshi、Tomii Naoki、Tsuneyama Koichi、Takanari Hiroki、Niwa Ryoko、Honjo Haruo、 Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4.巻 19 5.発行年 2.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5.発行年 3. 雑誌名 Heart Rhythm 6.最初と最後の頁 掲載論交のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 看 オープンアクセス 国際共著	J. AREANTA	0.取りと取扱の員
掲載論文のD01(デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.812572査読の有無 有オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)国際共著 該当する1.著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel Stanley, Tsuji Yukiomi4.巻 192.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm5.発行年 2022年3. 雑誌名 Heart Rhythm6. 最初と最後の頁 318~329掲載論交のD01(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012査読の有無 有オープンアクセス国際共著	Frontiers in Physiology	812572 ~ 812572
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.812572査読の有無 有オープンアクセス オープンアクセス国際共著 支当する1.著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel4.巻 192.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm5.発行年 2022年3.雑誌名 Heart Rhythm6.最初と最後の頁 318~329掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012査読の有無 有オープンアクセス国際共著		
10.3389/fphys.2021.812572 有 オーブンアクセス 国際共著 オーブンアクセス 国際共著 1.著者名 オーブンアクセスとしている(また、その予定である) 1.著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel Stanley, Tsuji Yukiomi 4.巻 2.論文標題 5.発行年 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5.発行年 3. 雑誌名 6.最初と最後の頁 Heart Rhythm 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 オーブンアクセス 国際共著	掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
オープンアクセス 国際共著 オープンアクセス 国際共著 1.著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4.巻 2.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5.発行年 2022年 3.雑誌名 Heart Rhythm 6.最初と最後の頁 318~329 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有	10.3389/fphys.2021.812572	有
オープンアクセス 国際共著 オープンアクセスとしている(また、その予定である) 国際共著 1.著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4.巻 19 19 2.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5.発行年 2022年 3.雑誌名 Heart Rhythm 6.最初と最後の頁 318 ~ 329 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有		
オープンアクセスとしている(また、その予定である)該当する1.著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel4.巻 192.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm5.発行年 2022年3.雑誌名 Heart Rhythm6.最初と最後の頁 318~329掲載論文のDDI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012査読の有無 有オープンアクセス国際共著	オープンアクセス	国際共著
1.著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4.巻 19 2.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5.発行年 2022年 3.雑誌名 Heart Rhythm 6.最初と最後の頁 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有	オープンアクセスとしている(また、その予定である)	該当する
1.著者名 Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 4.巻 19 2.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5.発行年 2022年 3. 雑誌名 Heart Rhythm 6.最初と最後の頁 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有		
Yamazaki Masatoshi, Tomii Naoki, Tsuneyama Koichi, Takanari Hiroki, Niwa Ryoko, Honjo Haruo, Kodama Itsuo, Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 19 2. 論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5. 発行年 2022年 3. 雑誌名 Heart Rhythm 6. 最初と最後の頁 318 ~ 329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有	1. 著者名	4
Kodama I tsuck Arafune Tatsuhiko, Makita Naomasa, Sakuma Ichiro, Dobrev Dobromir, Nattel 10 2 . 論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5 . 発行年 2022年 3 . 雑誌名 Heart Rhythm 6 . 最初と最後の頁 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有	Yamazaki Masatoshi Tomii Naoki Tsuneyama Koichi Takanari Hiroki Niwa Ryoko Honio Haruo	19
Stanley, Tsuji Yukiomi 5.発行年 2.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5.発行年 3.雑誌名 Heart Rhythm 6.最初と最後の頁 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有	Kodama Itsuo Arafupe Tatsubiko Makita Naomasa Sakuma Ichiro Dobrev Dobromir Nattel	10
2.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 5.発行年 2022年 3.雑誌名 Heart Rhythm 6.最初と最後の頁 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有	Stanley. Tsuii Yukiomi	
2.論文標題 Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of 5.発行年 2022年 3.雑誌名 Heart Rhythm 6.最初と最後の頁 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 査読の有無 有 オープンアクセス 国際共著		
Rotors anchored by refractory islands drive torsades de pointes in an experimental model of electrical storm 2022年 3.雑誌名 6.最初と最後の頁 Heart Rhythm 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 有 オープンアクセス 国際共著	2 論文標題	5 举行年
electrical storm 6.最初と最後の頁 3.雑誌名 6.最初と最後の頁 Heart Rhythm 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 有	Potere anchored by refractory jelande drive toreades de pointes in an experimental model of	2022年
3.雑誌名 6.最初と最後の頁 Heart Rhythm 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 有 オープンアクセス 国際共著	alectrical storm	20224
Beart Rhythm 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 オープンアクセス 国際共著		6 最初と最後の百
Image: The art Krighting 318~329 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 有 オープンアクセス 国際共著		
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 有 オープンアクセス 国際共著	пеатт клутиш	310~329
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1016/j.hrthm.2021.10.012 有 オープンアクセス 国際共著		
10.1016/j.hrthm.2021.10.012 有 オープンアクセス 国際共著		 _ 査読の 有無
オープンアクセス 国際共著	10 1016/i brthm 2021 10 012	五 右
ー	10.1010/j.inttim.2021.10.012	EF .
	オープンアクセス	国際共著

オープンアクセス

〔学会発表〕 計20件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1.発表者名 Araoka S, Takanari H, Mitsumoto R, Emoto A, Yoshii K.

2.発表標題

Label-free voltage measurement by dual-comb interferometry: a fundamental study for label-free imaging of action potentials.

該当する

3 . 学会等名 日本生理学会第100回記念大会

4 . 発表年 2023年

1.発表者名 Shintani M, Yanagiya S, Takanari H.

2.発表標題

Potential of a new photothermal therapy against amyloid- protein based on nanodaiamonds.

オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難

3 . 学会等名

日本生理学会第100回記念大会

4.発表年 2023年

Oshikata H, Matsuzaki S, Hase E, Takanari H, Kimura S, Tsuneyama K.

2.発表標題

Assessment of collagen fiber orientation in alcoholic liver disease using polarization-resolved second harmonic generation microscopy.

3 . 学会等名

日本生理学会第100回記念大会

4.発表年

2023年

1.発表者名

Takahashi R, Takanari H, Terabayashi T, Ishizaki T.

2.発表標題

The mechanisms of intracellular Ca2+ increase by Timosaponin AllI in HeLa cells.

3 . 学会等名

日本生理学会第100回記念大会

4.発表年 2023年

1.発表者名

Yoshimoto M, Honda T, Takanari H,Yanagiya S, Miki H.

2 . 発表標題

Diagnosis of cardiac amyloidosis using Raman spectroscopy.

3 . 学会等名

日本生理学会第100回記念大会

4.発表年 2023年

1.発表者名

Kanada N, Takanari H.

2.発表標題

SREBP1-mediated GJA5 expression in cholesterol excess and depletion.

3.学会等名

日本生理学会第100回記念大会

4 . 発表年 2023年

吉井一倫,光本涼,久世直也,井上一輝,中嶋善晶,安井武史,美濃島薫.

2.発表標題

導波路型PPLN結晶を用いた広帯域中赤外コムの開発とその応用

3 . 学会等名

レーザー学会第570回研究会「次世代ファイバーレーザー技術」(招待講演)

4.発表年 2022年

1.発表者名

光本涼,久世直也,井上一輝,中嶋善晶,安井武史,美濃島薫,吉井一倫.

2.発表標題

導波路型PPLN結晶を用いたシングルパス構成mW級広帯域中赤外コム

3 . 学会等名

日本光学会 Optics & Photonics Japan 2022

4.発表年 2022年

1.発表者名

Araoka S, Takashima Y, Naoi Y, Emoto A, Yoshii K, Mitsumoto R, Takanari H.

2.発表標題

Label-free detection of membrane potential using dual-comb interferometry.

3 . 学会等名

第60回生物物理学会年会

4.発表年 2022年

1.発表者名

Shintani M, Yanagiya S, Takanari H.

2.発表標題

Verification of a new targeted therapy against amyloid- using nanodaiamonds.

3 . 学会等名

第60回生物物理学会年会

4.発表年 2022年

吉井一倫,光本涼,久世直也,井上一輝,中嶋善晶,安井武史,美濃島薫.

2.発表標題

導波路型PPLN結晶を用いた広帯域中赤外デュアルコム分光計

3.学会等名第83回応用物理学会秋季学術講演会

4 . 発表年

2022年

1. 発表者名
光本涼,久世直也,井上一輝,中嶋善晶,安井武史,美濃島薫,吉井一倫.

2.発表標題

導波路型PPLN結晶を用いた広帯域中赤外コム発生の高出力化

3 . 学会等名

第83回応用物理学会秋季学術講演会

4.発表年 2022年

1.発表者名

Kazumichi Yoshii, Naoya Kuse, Kazuki Inoue, Ryo Mitsumoto, Yoshiaki Nakajima, Takeshi Yasui, Kaoru Minoshima.

2.発表標題

Generation of a mW-class broadband mid-infrared comb using a waveguide-type PPLN crystal and its application to dual-comb spectroscopy

3.学会等名

Conference of Lasers and Electro-Optics, Pacific Rim 2022(国際学会)

4.発表年 2022年

-

1.発表者名
光本涼,久世直也,井上一輝,中嶋善晶,安井武史,美濃島薫,吉井一倫.

2.発表標題

導波路型PPLN結晶を用いたmW級広帯域中赤外コム発生

3 . 学会等名

2022年度応用物理・物理系学会 中四国支部合同学術講演会

4.発表年 2022年

1.発表者名 纳公友希 真成広ま

納谷友希、髙成広起

2 . 発表標題

Verification of mechanical load on ligament by mathematical model based on multiphoton microscope images

3.学会等名第99回日本生理学会大会

4 . 発表年 2022年

 1.発表者名 鈴木絢子、納谷友希、金村洋平、髙成広起、井上高教

2.発表標題 光分光法および画像解析を組み合わせた食品の非破壊分析

3.学会等名 日本農芸化学会2022年度大会

4 . 発表年 2022年

1.発表者名 丸山慧、江本顕雄

2.発表標題 フォトポリマーの重合時交差拡散に伴う分子配向拡散様式の調査

3.学会等名 」--ザー党会学術講演会第42回年次本

レーザー学会学術講演会第42回年次大会

4.発表年 2022年

1.発表者名

金村洋平、髙成広起

2.発表標題

皮膚ケラチノサイトの紫外線に対する光応答

3 . 学会等名

第30回日本病態生理学会大会

4.発表年 2022年

納谷友希、髙成広起

2.発表標題

数理シミュレーションモデルを用いた靱帯主要構成要素における力学的応答の検証

3.学会等名第30回日本病態生理学会大会

4 . 発表年

2022年

1.発表者名 江本顕雄

2.発表標題

フォトポリマーの重合時交差拡散を利用したオンデマンドのマイクロ流路デバイス作成技術

3 . 学会等名

第172回ラドテック研究会(招待講演)

4 . 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

画像処理・画像解析による医療支援 内視鏡と画像強調解析における画像センサの役割(1) http://sensait.jp/21189/ 画像処理・画像解析による医療支援 内視鏡と画像強調解析における画像センサの役割(2) http://sensait.jp/21193/ 著者:納谷友希、髙成広起 研究成果の一部をWebジャーナル「センサイト 2022年6月号」にて公開しました。

6.研究組織

0			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
	江本 顕雄	徳島大学・ポストLEDフォトニクス研究所・特任准教授	
研究分担者	(EMOTO Akira)		
	(80509662)	(16101)	

6	.研究組織(つづき)		
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
	吉井 一倫	徳島大学・ポストLEDフォトニクス研究所・特任准教授	
研究分担者	(YOSHII Kazumichi)		
	(90582627)	(16101)	

7.科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8.本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
オランダ	UMC Utrecht			