

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24240080

研究課題名(和文)細胞組織の機能評価のためのシールドレス超高感度磁気センシングシステムの開発

研究課題名(英文)Development of highly sensitive magnetic field sensing system for the purpose of cell tissue functional evaluation

研究代表者

内山 剛(Uchiyama, Tsuyoshi)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00203555

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文):パルス電流応答型磁気インピーダンスセンサを超高感度化し、細胞計測に必要なpTレベルの磁界検出分解能を電磁シールドなしで実現した。試作した超高感度磁気センサシステムを用いて、正常マウス(BALB/c)及びモルモットから摘出した自発的な電気活動を行う消化管筋層標本を用いて、磁気信号記録を行った。モルモット平滑筋細胞組織の入った培養容器の下方より近接させ、電極は上方より組織に接触させて測定した。MIセンサではその電位波形に対しピークが同期した磁気波形を得た。磁気信号と電気活動の相関を調べ、細胞内の電流分布を解析した。試作した磁気インピーダンスセンサシステムは心磁図や脳磁図への適応が可能であった。

研究成果の概要(英文):We developed highly sensitive magneto-impedance sensor by use of pulse current excitation method and achieved pT sensitivity, which is necessary for cell tissue magnetic field evaluation. Magnetic fields generated by spontaneous electrical activity in the mouse and guinea pig tissue preparation were measured by use of the developed highly sensitive magneto-impedance sensor. We confirmed that that detection magnetic signal is closely correlated with electrical signal and synchronized with electrical signal at the tissue surface. We analyzed current distribution in the cell tissue based on the experimental results. We concluded that the developed magneto-impedance sensor system is useful for cell tissue bio-magnetic measurement as well as for Magnetocardiography (MCG) and Magnetoencephalography (MEG).

研究分野：電子工学

キーワード：細胞組織 生体磁気 心磁図 脳磁図

1. 研究開始当初の背景

pT( $10^{-12}$ T)レベルの微小磁界を検出するような超高感度な磁気センサとして、現在 SQUID (超伝導量子干渉型磁束計)があり、既に医療機器として心磁計や脳磁計に活用されている。標準的な SQUID の課題点は、測定のためにプローブを冷却するための設備と、大規模な磁気シールド装置が必要とされることである。プローブを超低温にしなければ、量子効果であるジョセフソン効果が発揮できず、高感度計測を達成できない。また、 $10\mu\text{T}$  オーダの強磁場が加わった場合には、プローブに磁気トラップ現象が起こり大きなノイズが発生するので磁気シールドルーム等が必要である。よって SQUID 磁力計は超高感度であるが、限られた施設でしか使用されておらず、SQUID 磁力計を利用したセンシング応用技術は十分に広がっているとは云えない。また、細胞計測分野においても、SQUID の利用は検討されているが報告例は少なく、培養心筋細胞に関する計測では、不整な自発性磁気活動のみが記録されている。本研究では、常温かつ電磁シールドレスで動作し、原理的に  $10\text{fT}$ ( $10^{-14}$ T)の磁界検出分解能を有する磁気インピーダンス(MI)素子を利用して超高感度磁界センサを開発し、細胞組織の計測評価に用いる点に新規性・独創性がある。

2. 研究の目的

細胞組織の機能的な評価法として、細胞内電極やパッチクランプ法が用いられてきた。しかしこれらの方法は細胞組織を損傷するうえに、個人の技能に依存する側面が強い。また蛍光プローブを用いた計測も利用されるが、プローブ挿入による負荷・損傷や細胞組織の性質変化が懸念される。本研究では、細胞組織の集団としての機能を非接触・非侵襲に評価するための超高感度磁気計測基盤技術を確立することを目的とする。そのために名古屋大学においてこれまでに医工連携により研究されている磁気インピーダンスセンサを超高感度化し、細胞計測に必要な pT レベルの磁界検出分解能を電磁シールドレスで実現することを目標とする。また、試作機器により培養細胞組織を用いた計測実験を行い、細胞組織の機能評価方法を探求する。

3. 研究の方法

本研究課題は、常温かつ電磁シールドレスで安定に動作し、原理的に  $10\text{fT}$  の磁界検出分解能を有する MI 素子を利用した新規な超高感度磁界センサを試作開発する。その開発センサを用いたシステムにより細胞組織の活動電流を起源とする磁界の計測を行い、細胞組織の機能を評価する方法を探求する。具体的には、磁界検出感度向上に必要な高感度センサプローブの開発、信号処理電子回路の最適化、高感度センサプローブと信号処理回路のマッチング技術の確立、電磁シールドレス環境での試作センサによる培養細胞組織を用いた計測実験、細胞活動磁気波形の解析により機能活性を評価する数理的な手法や活動磁気分布の計測により分化状態を評価するイメージング技術を探求する。

4. 研究成果

(1)パルス電流応答型磁気インピーダンスセンサを超高感度化し、細胞計測に必要な pT レベルの磁界検出分解能を電磁シールドなしで実現した。

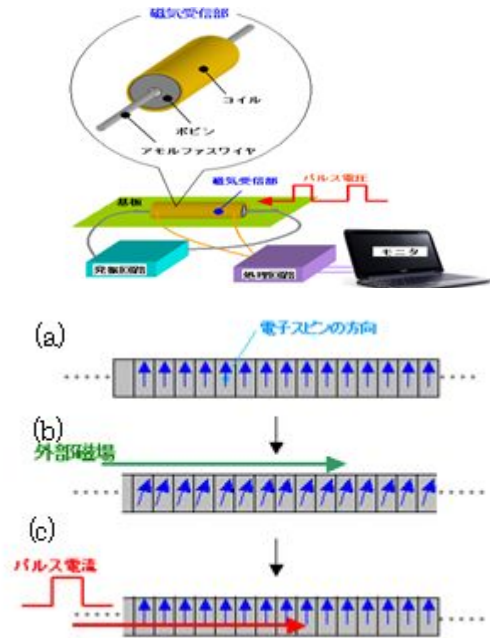


図1 超高感度マイクロ磁気センサシステムとスピン応答。

(2) 試作した超高感度磁気センサシステムを用いて、正常マウス (BALB/c) 及びモルモットから摘出した自発的な電気活動を行う消化管筋層標本 (胃、空腸-回腸) を主に用いて、磁気信号記録を行った。図2に電位波形と磁気波形を同時測定した実験の模式図を、図3に得られたデータを示す。電位波形は従来技術の電極法により測定し、また磁気波形はMIセンサで測定した。磁気シールドレスで、MIセンサを細胞組織 (モ

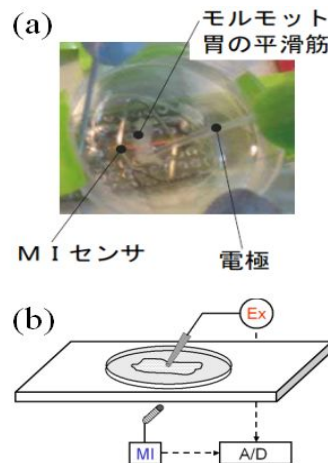


図2 : 電位・磁気同時測定の実験系

(a) 実験系写真 (b) 実験系概略図

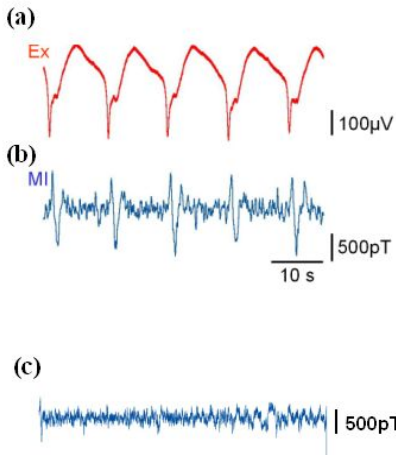


図3：電位・磁気同時測定結果

(a)電位測定波形、(b)磁気測定波形、(c)バックグラウンド波形

ルモット平滑筋細胞組織)の入った培養容器の下方より近接させ、電極は上方より組織に接触させて測定した。電極法では10~40sの周期的な電位波形が得られ、MIセンサではその電位波形に対しピークが同期した磁気波形を得た。それにより、MIセンサの磁気波形と従来技術の電極の電位波形との間には、相関があることを確認した。

また、図4は、図3で用いたセンサを更に改良してローノイズ化し、モルモット膀胱の平滑筋を測定した結果である。明らかに図9よりもSN比が改善しており、磁気分解能10pT以下を達成している。これは、本研究課題で得られた顕著な成果である。

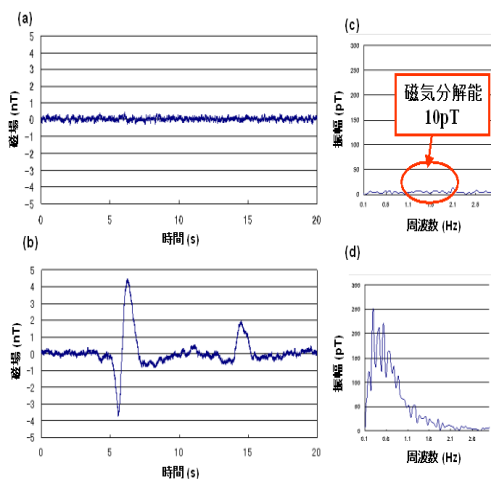


図4 MIセンサのノイズレベルの低減化

(a)バックグラウンド(b)モルモット(膀胱)

(3)組織依存性のある活動電位発生に伴う、磁気信号と電気活動の相関を調べ、細胞内の電流分布を解析した。その結果は、顕著な成果としてSCIENTIFIC REPORTに掲載された。

(4)人体表面に近接した位置にセンサヘッドを設置して、心磁測定を行った。図5の測定データには、心電計で測定した心電波形と共に、MIセンサにより同時測定した心磁波形を示しており、一過性の不整脈時の記録として、心磁波形に心電波形のP,QRS,T波と同期したピークが観測されている。センサヘッドと処理回路の安定性、アーチファクト除去構造の研究により心磁計測装置として開発が期待される結果が得られた。

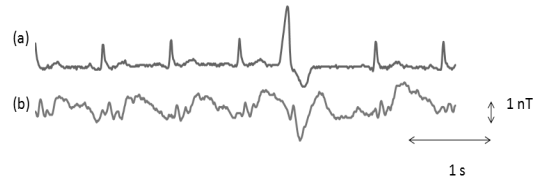


図5 一過性の不整脈時の記録。(a)ECGと(b)MIセンサによる同時記録。

(5)MIセンサによる脳磁界の検出を検討するために、音刺激による誘発性脳磁界N100の信号の検出を行った結果を図6に示す。超伝導SQUIDによる脳磁計測信号の大きさの違いを検討するために、電流ダイポールモデルにより計算を行った結果、本研究による検出信号の大きさの妥当性が示された。

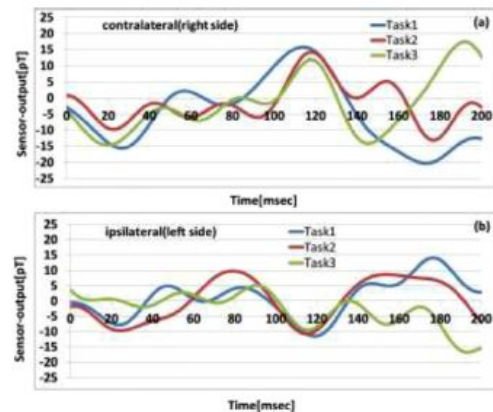


図6 MIセンサによる誘発性脳磁界N100の記録

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計17件)

Wang K, Tajima S, Song D, Hamada N, Cai C, Uchiyama T, "Auditory evoked field measurement using magneto-impedance

sensors,” Journal of Applied Physics 117, 17B306 (2015), DOI: 10.1063/1.4913939, 査読有り

Nakayama S, Uchiyama T, “Real-time Measurement of Biomagnetic Vector Fields in Functional Syncytium Using Amorphous Metal,” Scientific Report 5 : 8837 1-9,(2015), DOI: 10.1038/srep08837, 査読有り

内山 剛, “MI センサを用いた非破壊検査” 非破壊検査, Vol. 63, No. 11, 562-566, (2014), 査読有り

Tajima S, Okuda Y, Watanabe T, Aoyama H, Yamamoto M, Uchiyama T, ” High Resolution Magneto-impedance Sensor with TAD for Low Noise Signal Processing,” IEEE Transactions on Magnetism, 50(11), 4005504, (2014), 査読有り

Uchiyama T, Hamada N, Cai C, “Highly Sensitive CMOS Magneto-Impedance Sensor Using Miniature Multi-core Head Based on Amorphous Wire,” IEEE Transactions on Magnetism, 50(11), 4005404, (2014) 査読有り

Wang K, Tajima S, Asano Y, Okuda Y, Hamada N, Cai C, Uchiyama T, “Detection of P300 brain waves using a Magneto-Impedance sensor,” Sensing Technology (ICST), 8th International Conference on Publication, 547-550, (2014), 査読有り

Uchiyama T, Hamada N, Cai C,” “Development of Multi Core Magneto-Impedance Sensor for Stable pico-Tesla Resolution,” Sensing Technology (ICST), 7th International Conference on Publication, 573 - 577, (2013) DOI: 10.1109/ICSensT.2013.6727718, 査読有り

Tajima S, Uchiyama T, Okuda Y, Wang K, “Brain activity measurement in the occipital region of the head using a magneto-impedance sensor,” Sensing Technology (ICST), Seventh International Conference on Publication, 267 - 270, (2013), 査読有り

Uchiyama T, Nakayama S, “Magnetic sensors using amorphous metal materials: Detection of premature ventricular magnetic waves,” Physiological Reports, 1(2), e00030(2013), 査読有り

Uchiyama T, Mohri K., Nakayama S, “ Human Biomagnetic Field Measurement Using Pico-Tesla Sensitive Amorphous Wire Magnetoimpedance,” Sensor Letters, 11(1), 191-194, (2013), 査読有り

Mohri Y, Yamada M, Sakai K, Kato W, Mohri K, Uchiyama T, “Arousal Effect of Physiological Magnetic Stimulation on Car Driver's Pit of Stomach Evaluated with Electroencephalogram Using Driving Simulator,” Progress In Electromagnetics

Research Symposium Proceedings, Taipei, 25-28, (2013), 査読有り

内山 剛, 中山晋介, “MI 素子を利用した高精度グラジオメーターによる摘出細胞組織の活動磁気計測,” 電気学会マグネティックス研究会 MAG-13-12 (2013) 査読なし

Mohri K, Honkura Y, Panina L, Uchiyama T, ” Super MI Sensor: Recent Advances of Amorphous Wire and CMOS-IC Magneto-Impedance Sensor,” J. Nonosci Nonotecol, 12(9), 7491-7495 (2012), 査読有り

Mohri K, Uchiyama T, Yamada M, Mohri Y, Endo K, Suzuki T, Inden Y, “Physiological Magnetic Stimulation for Arousal of Elderly Car Driver Evaluated With Electro-Encephalogram and Spine Magnetic Field,” IEEE Trans. 48(10), 3505-3508 (2012), 査読有り

Uchiyama T, Mohri K, Honkura Y, Panina L, “Recent Advances of Pico-Tesla Resolution Magneto-Impedance Sensor Based on Amorphous Wire CMOS IC MI Sensor,” IEEE Trans. Magn., 48(10), 3833-3889 (2012), 査読有り

内山 剛, 中山 晋介, 熱田 論志, “MI 素子による高性能グラジオメーターの開発と細胞組織活動計測への応用,” 電気学会研究会資料 MAG-12-19, LD12-19 (2012), 査読なし

伊良皆啓治、上原弦、内山剛、円福敬二, “医療技術における磁気応用研究の動向ー生体機能計測における磁気応用技術ー,” 電学会マグネティックス研究会 MAG-12-13, LD12-13 (2012), 査読なし

#### 〔学会発表〕(計 34 件)

1. Uchiyama T, ” Development of Highly Sensitive Micro-Magnetic Sensor Based on Magneto-impedance Element and Its Application to Brainwaves Measurement,” WCAM-2015, (27-29 May, Chongqing, china), **INVITED**
2. 中山晋介, 内山剛, “消化管機能的合胞体での改良 MI 磁気センサによる生体磁界ベクトル場計測”, 第 9 2 回日本生理学会, 2015-3-22.
3. 中山晋介, 内山剛, “消化管筋層での生体磁界発生メカニズム”, 第 8 8 回日本薬理学会, 2015-3-20.
4. Wang K, Tajima S, Uchiyama T, “Detection of P300 brain waves using Magneto-Impedance sensor,” ICST2014 (2-4 September, 2014, Liverpool)
5. Mohri Y, Yamada M, Kato W, Uchiyama T, Mohri K, “Arousal Effect of ELF Magnetic Stimulus on Car Driver's Spine Evaluated with Occipital Electroencephalogram and Back

- Magneto-cardiogram” PIERS2014 (25-28 August, 2014, Guangzhou)
6. Mohri Y, Uchiyama T, Yamada M, Mohri K, “Detection of Back Magneto-cardiogram for Heart Disease Using Pico-Tesla Resolution Amorphous Wire Magneto-Impedance Sensor,” PIERS2014 (25-28 August,2014, Guangzhou)
  7. Nakayama S, Uchiyama T, “Biomagnetic Field Detection of Cellular organizations using improved gradiometer-type MI Magneto Sensor,” PIERS2014 (25-28 August,2014, Guangzhou), **INVITED**
  8. Imagawa Y, Tajima S, Uchiyama T, “Compact Traffic Counter Utilizing Two Channel Magneto-Impedance Sensor Located Roadside,” INTERMAG2014 (4-8 May,2014, Dresden)
  9. Wang K, Tajima S, Asano Y, Okuda Y, Hamada N, Cai, C, Uchiyama T, “Detection of P300 brain waves in the parietal region using a Magneto-Impedance sensor,” INTERMAG2014 (4-8 May,2014, Dresden)
  10. Tajima S, Okuda Y, Watanabe T, Aoyama H, Yamamoto M, Uchiyama T, “High Resolution Magneto-impedance Sensor with TAD for Low Noise Signal Processing,” INTERMAG2014 (4-8 May,2014, Dresden)
  11. Uchiyama T, Hamada N, Cai C, “Highly Sensitive CMOS Magneto-Impedance Sensor Using Miniature Multi-core Head Based on Amorphous Wire,” INTERMAG2014 (4-8 May,2014, Dresden)
  12. Nakayama S, Atsuta S, Uchiyama T, “Biomagnetic field detection of cellular organizations with propagating electric activity using amorphous wire-based magneto-sensor elements linearly connected in magnetic circuit”, EMSA 2014 (10th European Conference on Magnetic Sensors and Actuators) (Vienna, Austria) 2014-7-6.
  13. 奥田有記浩, 呉鵬, 田島真吾, 渡辺高元, 内山 剛, “FPGAによる高感度集積型磁気インピーダンスセンサの動作検証,” 日本磁気学会(慶応義塾大学), 2014年9月2~5日
  14. 内山 剛, 濱田典彦, 蔡長梅, “MEMSマルチコアヘッドによる高感度磁気インピーダンスセンサ,” 日本磁気学会(慶応義塾大学) 2014年9月2~5日
  15. 王可望, 田島真吾, 内山 剛, “中山晋介高感度磁気インピーダンスセンサによる脳波 N100 および P300 信号の検出,” 日本磁気学会(慶応義塾大学) 2014年9月2~5日
  16. 内山 剛, “磁気インピーダンスセンサによる脳波 P300 信号の検出と脳磁計測の可能性,” 日本生体磁気学会(大阪大学) 2014年5月29~30日
  17. 中山晋介, 内山剛, “機能的合胞体平滑筋活動のリアルタイム磁界計測:磁気直線的 MI デバイス仕様のグラジオ磁界センサー研究”, 第56回日本平滑筋学会, 2014-8-7
  18. 中山晋介, 近藤正夫, 熱田諭志, 内山剛, “磁気直線的MIグラジオセンサーによる疑似リアルタイムの生体磁界計測,” 日本生体磁気学会(鹿児島) 2014年3月18日
  19. 浅野友佳理, 内山 剛, 田島真吾, “高感度 MI センサによる腹部生体磁場の計測,” 電気学会全国大会(愛媛大学) 2014年3月18~20日
  20. 奥田有記浩, 田島真吾, 渡辺高元, 内山剛, “TADを用いた高分解能磁気インピーダンスセンサの開発,” 電気学会全国大会(愛媛大学) 2014年3月18~20日
  21. Uchiyama T, Hamada N, Cai C, “Development of Multi Core Magneto-Impedance Sensor for Stable pico-Tesla Resolution,” ICST'13 (3-5, December,2013, Wellington)
  22. Tajima S, Uchiyama T, “Brain activity measurement in the occipital region of the head using a magneto-impedance sensor,” ICST'13 (3-5, December,2013, Wellington)
  23. Uchiyama T, Hamada N, Mohri K, “Stable pico-Tesla Resolution Multi Amorphous Wire Magneto-Impedance Sensor and Its Application to Biomagnetic Field Measurement,” PIERS 2013 (8-13 July,2013, Stockholm), **INVITED**
  24. Nakayama S, Atsuta S, Kondo M, Uchiyama T, “Applications of pulse-driven magnetoimpedance sensors to biological magnetic fields”, IUPS (International Union of Physiological Society) 37th World Congress (Birmingham, UK) 2013-7-22.
  25. 中山晋介, 熱田諭志, 近藤正夫, 内山剛, “パルス駆動型磁気インピーダンスセンサの生理学応用”, 第90回日本生理学会シンポジウム, 2013-3-27
  26. Kawahara S, Uchiyama T, Yamamoto S, “Highly sensitive amorphous wire CMOS magneto-impedance sensor with coplanar line filter for avoiding interference noise,”12th Joint MMM/INTERMAG Conference (14-18 January,2013, Chicago)
  27. Gotou H, Uchiyama T, “Development of built-in multifunctional traffic counter using MI sensor located roadside,” 12th Joint MMM/INTERMAG Conference (14-18 January,2013, Chicago)
  28. Uchiyama T, Hamada N, Cai C, “Multi Amorphous Wire Assembly GMI



- Sensor for Stable pico-Tesla Resolution,”12th Joint MMM/INTERMAG Conference (14-18 January,2013, Chicago)
29. Tajima S, Wang K, Uchiyama T, Mohri K, Yamada M, “A MEG measurement using pico-tesla resolution amorphous wire magneto-impedance sensor with Simultaneously recorded EEG,” ICAUMS2012 (2-5 October,2012, Nara)
  30. Uchiyama T, Nakayama S, Atsuta S, “Development of highly precise gradiometer using amorphous wire magneto-impedance element for cell tissue evaluation,”ICAUMS2012(2-5 October,2012, Nara)
  31. Uchiyama T, Mohri K, Nakayama S, “A MEG measurement using pico-Tesla Sensitivity amorphous wire magneto-impedance sensor for brain activity evaluation,” PIERS (19-23 August,2012, Moscow), **INVITED**
  32. 中山晋介, 熱田諭志, 内山剛, “磁気インピーダンスセンサーによる平滑筋細胞組織計測と最近の高精度化”, 第54回日本平滑筋学会, 2012-8-2.
  33. Uchiyama T, Mohri K, Honkura Y, Panina L, “Recent Advances of Pico-Tesla Resolution Magneto-Impedance Sensor Based on Amorphous Wire CMOS IC MI Sensor,” Intermag2012,FF-01(7-11May,2012, Vancouver), **INVITED**
  34. Mohri K, Yamada M, Endo K, Suzuki T, Mohri Y, Uchiyama T, ”Physiological Magnetic Stimulation for Arousal of Elder Car Driver Evaluated with Electro-encephalogram and Spine Magnetic Field,” Intermag 2012, DE-04 (7-11 May,2012, Vancouver)

〔図書〕(計 1 件)

毛利佳年雄,安藤康夫,本蔵義信,大兼幹彦,内山 剛, ”野々村裕新しい磁気センサとその応用,” トリケップス, 9月11日、2013年

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：

種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

〔その他〕  
 ホームページ等  
<http://www.nuee.nagoya-u.ac.jp/labs/uchiyamalab/>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者  
 内山 剛 (Uchiyama Tsuyoshi)  
 名古屋大学・工学研究科・准教授  
 研究者番号：00203555

(2)研究分担者  
 中山晋介 (Nakayama Shinsuke)  
 名古屋大学・医学研究科・准教授  
 研究者番号：30192230

(3)連携研究者  
 ( )

研究者番号：