

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01453

研究課題名(和文) 近赤外応力発光微粒子による生体内力学情報のセンシング

研究課題名(英文) In vivo dynamic sensing by near infrared mechanoluminescence probe.

研究代表者

上野 直広 (Ueno, Naohiro)

佐賀大学・理工学部・教授

研究者番号：50356557

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：生体透過性の高い近赤外線(800-1400nm)を発光する近赤外応力発光体の生体センシングへの応用を目指した。まず、撮像デバイスのノイズレベル以下の応力発光強度変化について、発光強度変化の時間との相関性に着目し、画素値情報に時間情報を加えた主成分分析法を開発した。応力発光強度が時間的に単調増加あるいは単調減少する場合に限定されるが、従来法では抽出できなかった応力発光成分分離に成功した。また、近赤外応力発光体として新たなマルチピエゾ材料となるA21am結晶構造をもつSr₃Sn₂O₇:Nd³⁺を開発し、これまでと比較して10倍高い応力発光強度と繰り返し発光性の実現、耐水性の付与を成功させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新たな近赤外応力発光体Sr₃Sn₂O₇:Nd³⁺は、従来の応力発光体と比較して広帯域の励起波長を示しており、生体に限らず様々な構造物の応力センシングを、マルチバンドで実現する可能性を示している。その応力発光メカニズムをヒントに、さらに新たな応力発光体の可能性も見えている。また、劣悪なノイズレベルから応力発光成分を抽出する手法は、これまで応力発光強度が十分に得られなかった環境での応力センシングを可能にし、応力発光体による応力センシングの適用現場を大きく広げるものとなる。また、この手法を多元的なセンシングデータの解析手法と定義しなおせば、他のセンシング情報解析への応用を期待できる。

研究成果の概要(英文)：Near-infrared mechanoluminescent materials that emit near-infrared rays (800-1400 nm) with high biotransparency have been applied to biosensing. At first, we focused on the correlation between the mechanoluminescent intensity and the time. A new principal component analysis method that uses both time information and pixel value were developed. Even with high noise levels in the imaging device, the mechanoluminescent components were successfully separated when the mechanoluminescent intensity increased or decreased monotonically over time. In addition, we have developed a new multi-piezo material Sr₃Sn₂O₇:Nd³⁺, which has an A21am crystal structure. We have succeeded in achieving 10 times higher mechanoluminescent intensity, repeated luminescence, and water resistance than those of conventional materials.

研究分野：計測工学

キーワード：応力発光体 近赤外 応力分布

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

生体内部の力学情報は、人工骨などのインプラントの状態監視、組織形成過程における細胞同士の力学的相互作用の観察など多くのニーズが存在しているが、いわゆる「生体」の状態で計測できるのは血圧などの情報に限られている。一方、近赤外領域における高い生体透過性を利用して生体内部の情報を光学的に取得する研究が多く行われているが、力学情報については未開拓の領域となっている。また、圧縮などの力学的な刺激に対応して発光する応力発光体において、この近赤外領域で強い発光強度を示すものが開発されており、生体内部の力学情報をライブで可視化する可能性が見えてきていた。

2. 研究の目的

本研究では、近赤外応力発光体微粒子をプローブとした生体内部の力学情報可視化システムの実現を目的とし、生体内部のインプラントの状態診断・検査に資することを目指した。

3. 研究の方法

本研究提案における研究内容は大きく二つの項目から構成される。それぞれ、(1) 応力発光信号の生成と力学情報への再構成、(2) 応力発光体プローブの生体内への適用であり、信号処理と材料工学の異なるアプローチの融合となっている。

(1) 応力発光信号の生成と力学情報への再構成（佐賀大学）

近赤外応力発光体は、応力発光を生成する、あるいは応力に対する発光強度を一定化するためには電子の励起が必要となり、外部からの励起光の照射が必要である。生体内力学情報の観測インターバルに対応した効果的な励起光の照射方法を実験的に求める。また、応力発光体の発光強度は、作用する力の大きさとその時間微分に相関しており、これまでの研究によって発光の大きさとその時間微分から、応力によって発生した歪の大きさを計算する手法がほぼ確立されている。しかしながら、発光の時間微分が必要なため、いかにして S/N 比の優れた発光信号を得るかが課題となる。一点の発光強度ではなく発光強度分布であるパターンとして取り扱い、ノイズパターンと応力発光パターンの統計的な性質の差異を利用する近赤外応力発光イメージの動的な解析により、ノイズパターンの除去を行う。

(2) 応力発光体プローブの生体内への適用（産業技術総合研究所）

生体透過性の高い近赤外から赤外領域の波長の発光を示す新たな応力発光体を開発し、表面修飾を行って耐水性が付与された応力発光体微粒子プローブを開発する。耐水性応力発光体微粒子プローブを生体親和性のあるポリマーに分散し、インプラント表面へ付与することを可能にする塗膜を開発する。

4. 研究成果

(1) 応力発光体の短パルス励起・観測システム（佐賀大学）

応力発光体が負荷によって発光すると、同じ負荷によってもその後の発光強度が低下するという性質がある。負荷の発生は予測できないため、応力発光体による連続した応力センシングには定期的な励起を行う必要がある。そのとき①励起中は蛍光によって測定ができない、②一度の励起に対して複数回の観測を行うと負荷とは無関係の残光成分の変化を伴うことが課題となる。これらの課題に対応する励起・観測法として、短時間パルスによる励起と1回の観測をペアにした励起・観測システムを開発した。

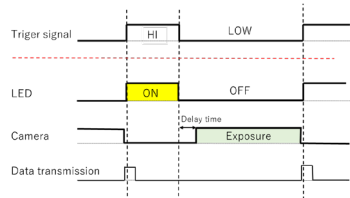


Fig.1:タイムチャート

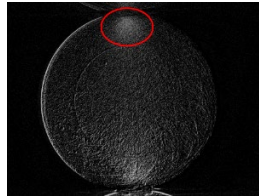


Fig.2:応力発光イメージ例

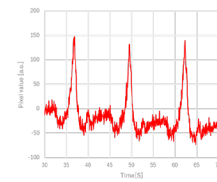


Fig.3:応力発光強度

システムは、ハードウェアトリガー機能を持つ CCD カメラと LED による励起機構をデジタル信号によって駆動し、Fig. 1 のタイミングチャートにしたがって励起と観測を精密に制御・分離している。圧力試験機によって 10[s] 周期、0-500 [N] の三角波上の圧力を円形の応力発光体ペレットに印加した際に得られた応力発光イメージ例を Fig. 2 に示す。励起・観測周期を 50 [ms]、Duty 比を 1 [%] (0.5 [ms])、遅延時間を 1 [ms] に設定し、観測された応力発光画像から残光パターンを除去している。Fig. 3 は、Fig. 2 の赤い円で囲まれた部分の画素値の時間推移であり、繰り返し印可される応力に対しても、ほぼ一定の応力発光強度が維持されているのがわかる。

以上のように、励起と撮像を対にして連続モニタリングを行うシステムを開発し、実験によってその有効性を検証した。

(2) 低 S/N 比応力発光時系列画像における応力発光パターン抽出 (佐賀大学)

近赤外応力発光体が生体内部で発光する場合は生体組織の吸収により、応力発光画像の S/N 比は低下しやすい。そこで、画素超空間内における時系列応力発光画像点の遷移が、ランダムノイズを含まない場合には低次元空間内に収まることに着目し、時系列応力発光画像点の画素超空間内における分布に対する主成分分析 (PCA) による低次元化において時間情報を用いた拡張と画像点分布の補正によってノイズと応力発光成分を分離・抽出する。

a. 主成分分析の時間情報を用いた拡張による応力発光パターン抽出

応力発光画像は一般に多数の画素から構成され、非常に多くの要素を持つベクトルとみなすことができる。付加される応力が時間的に連続かつ緩やかに単調変化すると仮定すると、観測される応力発光も単調に変化し、画像点はなめらかな軌跡に沿って移動していく。しかし、実際の観測画像は撮像デバイスの加法的なランダムノイズのため、本来の軌跡のまわりに雲のように分布すると予想される。S/N 比が良好な場合は、本来の軌跡に添うような分布となり、画像点分布の分散の最大方向が本来の軌跡の方向とほぼ一致するが S/N 比の低下した画像群では、画像点の分散の最大方向が、本来の軌跡の方向と異なる場合がある。応力発光強度は時間との相関性を持つものに対して、ノイズは時間との相関性が無いことから、時間軸方向の情報を加味することで、Fig. 4 のように本来の軌跡の方向とノイズの加わった画像点の分散の最大方向を揃えることが期待できる。この時間情報を用いた主成分分析の有用性をシミュレーションによって検証した。Fig. 5 左のような中央部の白丸を応力発光に見立て、これにノイズを加算して右のような解析対象画像を作成した。

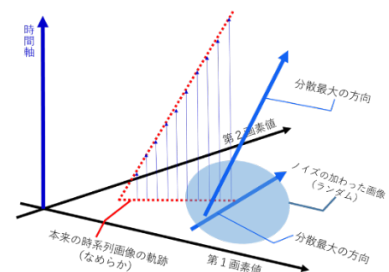


Fig.4:時間情報による画像点分布の補正

Fig. 6 に、それぞれ従来手法と拡張手法の模擬応力発光強度最大時の再構成画像を示す。前者では中心部の模擬応力発光パターンを再現できていないが、後者では発光パターンが再現されていることが確認できる。

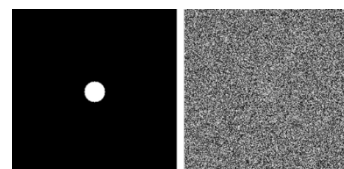


Fig.5:解析対象画像例

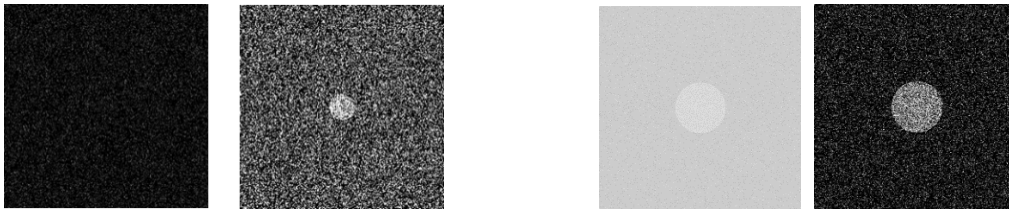


Fig. 6:再構成画像(左:従来法、右:拡張法) Fig. 7:再構成画像(左:補正無、右:補正有)

b. 人口ノイズの付加によるデータ点分布の補正

応力発光の観測画像には、撮像デバイスによる非負のノイズが時間的にも空間的にもランダムに加算され、非負の性質により平均による抑制ができないため、発光強度の絶対値評価に影響を与える。そこで、加わるノイズと同一のレベルとなるランダムな負の人工ノイズをデータに加え、画像データ点の分布を本来の軌跡を覆うような様な分布とし、画像データ点分布の偏りを補正するアプローチ法を、シミュレーションによって検証した。 Fig. 7 左に示す補正無の場合の再構成画像ではノイズの平均がオフセットとなっていることで画像全体に高い画素値となっているが、Fig. 7 右に示す補正有の場合の再構成画像ではノイズの平均による影響を低減し、中央部の発光強度を再現できていることがわかる。

(3) ピエゾ高感度近赤外応力発光体 SSN の開発 (産業技術総合研究所)

生体を透過しやすく生体情報のセンシングに用いられている近赤外光を放出するピエゾルミネッセンス SSN ($\text{Sr}_{3-x}\text{Nd}_x\text{Sn}_2\text{O}_7$ ($x=0-0.05$)) の開発を行った[1]。SSN 微粒子の合成に、高度に制御された固相法を用いた。 SrCO_3 、 Nd_2O_3 、 SnO_2 の超微粒子をよく混合させ、純窒素雰囲気下 1500°C で 5 時間焼成した。SSN の相同定は X 線回折法によって行った。ピエゾルミネッセンスの特性評価には、SSN 微粒子と光学エポキシ樹脂からなる塗膜をコートした直径 25 mm 厚さ 15 mm のペレットを用いた。365nm の励起光を 1 分間照射し、暗所に 3 分から 24 時間安置したのちに、材料試験機、光電子倍增管とフォトンカウンターを組み合わせたフォトンカウンティングシステム、カメラを用いてピエゾルミネッセンス強度を測定した。試験機はクロスヘッドスピードを 3mm/min とし、カメラあるいはフォトンカウンティングシステムで発光強度を検出する。一様な厚み $80\mu\text{m}$ の ML フィルムは、スクリーン印刷で塗布するか、柔軟フィルム基板の上に ML 塗料をスプレー法で塗布・乾燥し作製した。また、試験片 (SUS 631 JIS A5052, $225 \times 25 \times 2.9\text{mm}$) に接着したフィルムに、励起光を 1 分間照射・3 分待機し、引張負荷をかけてピエゾルミネッセンスを撮像した。また、中央に直径 10 mm の穴を有するアルミ合金板 (JIS A5052, $225 \times 25 \times 2.9\text{mm}$) の表面に試料を取り付け、その裏面にひずみゲージを張り付けて測定中のひずみの変化を測定・記録した。

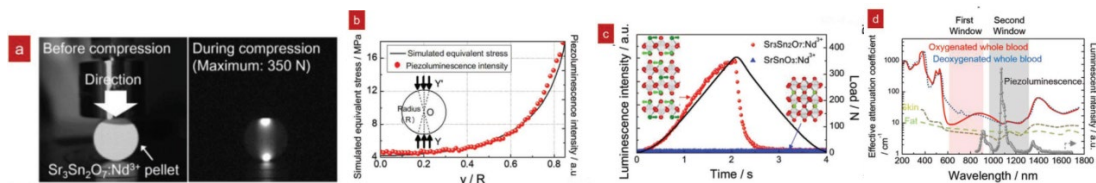


Fig. 8:a) SSN ペレット、b) 発光強度と応力計算値、c) 実時間応答曲線、d) 発光スペクトル

Fig. 8a は、材料試験機で 350N の負荷をかけた SSN ペレットのピエゾルミネッセンス画像を示している。画像は InGaAs CCD カメラ (900-1700nm) を用いて記録されている。Fig. 8a の右図に示すように、近赤外ピエゾルミネッセンスは圧縮時に発生しており、その強度分布は有限要素法で計算した応力分布とよく一致している。Fig. 8b は、圧縮負荷 350N における SSN ペレットの $Y'OY$ 方向に沿った応力分布の計算値とピエゾルミネッセンス強度の比較を示している。ここで、 y は $Y'OY$ 方向に沿った中心点 0 からの距離、 R はペレットの半径であ

る。 piezoluminescence 強度 (赤い点線) は指数的に増大する Y' OY 方向に沿った圧縮応力の計算値 (黒い線) と良い相関を示している。

また、強誘電相 (SSN) と常誘電相 ($\text{SrSnO}_3:\text{Nd}^{3+}$) の piezoluminescence の実時間応答曲線を調べた。 Fig. 8c に示すように強誘電体の SSN の近赤外 piezoluminescence 強度は負荷に対してほぼ線形に増大し除荷時に急激に減少する。 対照的に常誘電体の $\text{SrSnO}_3:\text{Nd}^{3+}$ では全く近赤外 piezoluminescence を認められなかった。 この特性は、強誘電性によって誘起された分極電荷が piezoluminescence 強度を増幅させることを示している。 Fig. 8d に示すように観測された SSN の piezoluminescence スペクトルは中心が 903-953nm、1079-1146nm、1350nm の三つの帯域から構成される。 これらは、 Nd^{3+} イオンの励起状態 $4F_3/2$ から $4I_J$ ($J = 9/2, 11/2, 13/2$) への電子遷移によるものである。 近赤外発光の大部分は NIR-II 窓 (1079nm と 1146 nm) で記録されている。

SSN ペレットを厚さ 2mm の新鮮な手羽の皮膚で覆い、応力センシングとバイオメディカルイメージングの有効性の検証を行った。 まず、InGaAs-CCD カメラのみを用いてペレットの近赤外 piezoluminescence を記録した (Fig. 9a)。 画像中の発光強度は、疑似カラーを用いて表している。 材料試験機によって SSN ペレットに 0 秒 0N から 1.8 秒 350N まで直線的に増大する圧縮負荷をかけた。 Nd^{3+} の添加濃度、カチオン置換、溶剤添加を変化させ、最大の piezoluminescence 強度を示す SSN が窒素雰囲気下で焼成した 1mol% H_3BO_3 を添加した $\text{Sr}_{2.997}\text{Nd}_{0.003}\text{Sn}_2\text{O}_7$ であることを見出した。 Fig. 9b に示すように、SSN ペレットの発光強度の分布は負荷試験中のサンプルペレットの応力集中の動的変化を示している。 次に同じ SSN ペレットを Fig. 9a の右図や Fig. 9b の下図のように鶏皮で覆い発光を記録した。 Fig. 9b 上図のペレットのみの場合と比較して、散乱によって分布がぼやけるが、応力によって誘起された NIR-II 帯域の発光は十分な生体透過を示している。 鶏皮の減衰係数とカメラの信号検出レベルを考慮すると、1075 nm の SSN の piezoluminescence は、鶏皮の表面から約 9.2 mm の深度で検出可能であると計算される。 これらの結果は SSN が生体組織内の構造体の深部イメージングの新しいバイオメディカルプローブとして機能できることを示している。 Fig. 9c は鶏皮中の SSN の近赤外 piezoluminescence の垂直成分の分布を示している。 この結果は、Fig. 9b に示す画像の解析によって得られた。 鶏皮を経た近赤外 piezoluminescence はペレット単独の発光より弱いですが、ピーク強度の波長は両方のサンプルで完全に一致した。

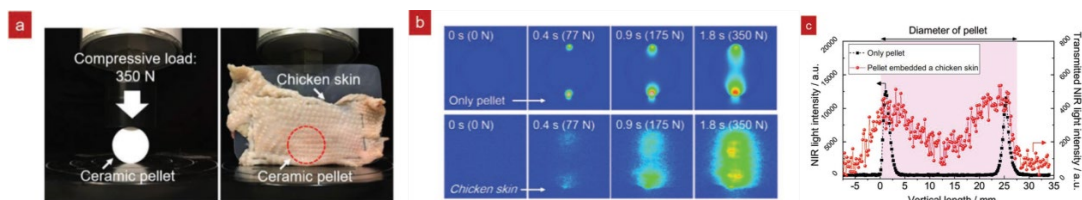


Fig. 9: a) SSN ペレット、b) 発光強度分布 (疑似カラー)、c) 垂直方向の発光強度分布

<引用文献>

[1] D. Tu, C. N. Xu*, S. Kamimura, Y. Horibe, H. Oshiro, L. Zhang, Y. Ishii, K. Hyodo, G. Marriott, N. Ueno, X. G. Zheng, "Ferroelectric $\text{Sr}_3\text{Sn}_2\text{O}_7:\text{Nd}^{3+}$: A New Multipiezoelectric Material with Ultra-sensitive and Sustainable Near-infrared Piezoluminescence", *Advanced Materials*, Vol. 32 No. 25, 1908083(1)-(9), 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 S.Tu, M. Mizohata, G. Sheng, L. Liu, F. Ming, C.N. Xu, D. Tu, X. Zhang, H.N. Alshareef	4. 巻 1909843
2. 論文標題 Photoluminescent Ferroelectric LiNbO3 Crystals Grown from Mxenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Functional Materials	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adfm.201909843	査読の有無 有
オープンアクセス 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	国際共著 該当する
1. 著者名 L. Liu, C.N. Xu, A. Yoshida, D. Tu, N. Ueno, S. Kainuma	4. 巻 1800336
2. 論文標題 Scalable elasticoluminescent strain sensor for precise dynamic stress imaging and onsite infrastructure diagnosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Materials Technologies	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/admt.201800336	査読の有無 有
オープンアクセス 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	国際共著 該当する
1. 著者名 J. Hao, C.N.Xu	4. 巻 43
2. 論文標題 Piezophotonics: from fundamentals and materials to applications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 MRS Bulletin	6. 最初と最後の頁 965-969
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1557/mrs.2018.296	査読の有無 有
オープンアクセス 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	国際共著 該当する
1. 著者名 D. Tu, R. Hamabe, C.N. Xu	4. 巻 122
2. 論文標題 Sustainable mechanoluminescence by designing a novel pinning trap in crystals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry C	6. 最初と最後の頁 23307-23311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jpcc.8b06714	査読の有無 有
オープンアクセス 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	国際共著 該当する

1. 著者名 Tu Dong, Xu Chao Nan, Kamimura Sunao, Horibe Yoichi, Oshiro Hirotaka, Zhang Lu, Ishii Yoshiharu, Hyodo Koji, Marriott Gerard, Ueno Naohiro, Zheng Xu Guang	4. 巻 32
2. 論文標題 Ferroelectric Sr ₃ Sn ₂ O ₇ :Nd ³⁺ : A New Multipiezo Material with Ultrasensitive and Sustainable Near Infrared Piezoluminescence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 1908083 ~ 1908083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adma.201908083	査読の有無 有
オープンアクセス 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	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 上野 直広, 藤嶋 花織, 徐 超男
2. 発表標題 画素超空間軌跡に基づく時系列応力発光画像解析
3. 学会等名 2019年第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ISHII Yoshiharu, UENO Naohiro, XU Chao-Nan
2. 発表標題 Visualization of Stress Distribution from Outside the Biological Tissue by Nearinfrared Mechanoluminescence Material
3. 学会等名 The 13th Pacific Rim Conference of Ceramic Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhang Lu, 川崎悦子, 上野直広, 徐超男
2. 発表標題 近赤外応力発光体を利用した生体内の応力分布の可視化
3. 学会等名 第38回エレクトロセラミックス研究討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井孝治, 上野直広, 徐超男
2. 発表標題 応力発光によるノッチ入り試験片の強度評価
3. 学会等名 第38回エレクトロセラミックス研究討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近赤外応力発光体を利用した生体内力学情報のセンシング
2. 発表標題 近赤外応力発光体を利用した生体内力学情報のセンシング
3. 学会等名 Zhang Lu, 川崎 悦子, 兵藤 行志, 上野 直広, 徐 超男
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	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
研究 分担者	徐 超男 (Xu Chao-Nan) (70235810)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・エレクトロニクス・ 製造領域・総括研究主幹 (82626)	

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
---------	---------