

令和 2 年 6 月 14 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18838

研究課題名（和文）スマートエレクトロニクスシートを搭載した人工心筋細胞組織の開発

研究課題名（英文）Development of Smart Electronics Sheet Within Cardiac Cell Sheet

研究代表者

梅津 信二郎（Umezū, Shinjiro）

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：70373032

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：未病の治癒やヘルスマonitoringを目的として、シート状のエレクトロニクスを皮膚などの生体組織表面に設置し、生体シグナルを計測する研究が近年盛んである。また、自律して拍動する心筋細胞を利用したバイオアクチュエータが注目されている。前者においては、心筋細胞の動きを極力妨げない足場材料（スキャフォールド）が必要であり、後者においては、局所的に機械剛性が異なるスキャフォールドを開発することによって、ユニークな変形を実現可能である。

これらのニーズを達成するに、本研究では、超薄膜エレクトロニクスに対して局所的に孔を設ける製造方法を確立した上で、機械特性・バイオ特性に関する調査を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薄膜エレクトロニクスは十分に薄いため、心筋細胞の動きを妨げにくいというメリットが既にあります。しかし、薄膜エレクトロニクスに孔を設けることによって、スキャフォールドとしての剛性をさらに低下できますので、心筋細胞の動きをさらに妨げにくくなります。そして、孔があることによって、心筋細胞同士の物理的な接触がさらに増えることによるバイオ特性の向上におけるメリットも得られました。

研究成果の概要（英文）：Recent days, studies on vital data sensing utilizing flexible electronics are carried out by many researchers for the purpose of curing undiagnosed diseases and health monitoring. Additionally, studies on bio-actuator utilizing cardiac muscle cells are highly focused. For both studies, thin film electronics scaffolds which have many holes are essential.

In this study, fabrication process of thin film which has many holes is confirmed. After this, mechanical characteristics and bio characteristics are investigated.

研究分野：機械工学

キーワード：心筋細胞 スマートエレクトロニクスシート 孔 スキャフォールド

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

未病の治癒やヘルスマニタリングを目的として、シート状のエレクトロニクスを皮膚などの生体組織表面に設置し、生体シグナルを計測する研究が近年盛んである。申請者らは、バイオプリンタや細胞シート技術などを開発・利用することで、様々な人工生体組織を作製しているが、患者の生体構造データに基づいた人工組織を作製した上で、エレクトロニクスシートを挿入することによって、患部の生体シグナルに非常に近いシグナルの計測が可能になると考えた。

また、心筋細胞は、生体外であっても、自律して拍動するため、心筋細胞をシート状組織にした上で、心筋細胞シートのスキャフォールドの構造を構造力学的観点から工夫することによって、ユニークな変形・アクチュエーションをするバイオアクチュエータとしての利用が期待できる。

### 2. 研究の目的

心筋細胞から生体情報を測定する際には、心筋細胞の動きを極力妨げないスキャフォールドが必要であり、心筋細胞から構成されるバイオアクチュエータの場合ユニークな変形を実現するスキャフォールドが必要である。このことから、薄膜エレクトロニクスに孔などを設けたスキャフォールドを開発することが、最終的なゴールである。そこで、本研究の目的は、孔を有するエレクトロニクスシートを作製し、機械的な特性を評価することである。

### 3. 研究の方法

パリレンフィルム上に貫通穴を加工するために、スピコート法、フォトリソグラフィ、反応性イオンエッチングの3種類の微細加工技術を使用した。図1に加工プロセスの概念図を示す。厚さ2[ $\mu\text{m}$ ]のパリレンをコーティングしたガラス基板の上に、ネガ型の感光性レジスト材料であるZPN1150-90(ZEON)を滴下し、1000[rpm]で30秒間スピコートを行う。スピコート後、90[ $^{\circ}\text{C}$ ]のホットプレート上で180秒間のプリベイクを行い、ガラス基板上のレジスト材料を乾燥させる。次に、フォトリソグラフィによるパターンマスクの作製を行う。予め用意したフィルムマスクを、レジスト材料がコーティングされたパリレン上に配置する。合計298[mJ]の紫外線を照射し、フィルムマスクによって覆われていない部分のレジスト材料を重合させ硬化させる。その後、110[ $^{\circ}\text{C}$ ]のホットプレート上で120秒間のPEB(Post-Exposure-Bake)を行い、重合反応を促進させる。PEBを行ったZPNをTMAH(水酸化テトラメチルアンモニウム)に60秒間浸し、現像する。純水に浸して洗浄した後、110[ $^{\circ}\text{C}$ ]のホットプレートで10分間ハードベイクを行う。現像の結果得られたZPNによるパターンマスクを図2に示す。最後に600[W]、20[0\_2 sccm]、60 [Arscm]で15分間のRIE(反応性イオンエッチング)を行い、パターンマスクのない部分のパリレンを除去する。パリレンの除去後に、不要となったZPNマスクはアセトンに浸して融解することで除去する。これらの加工プロセスを経ることで、図3に示す300[ $\mu\text{m}$ ]四方の貫通穴を30[ $\mu\text{m}$ ]間隔で配置したパターンを有するパリレンフィルムを作製した。

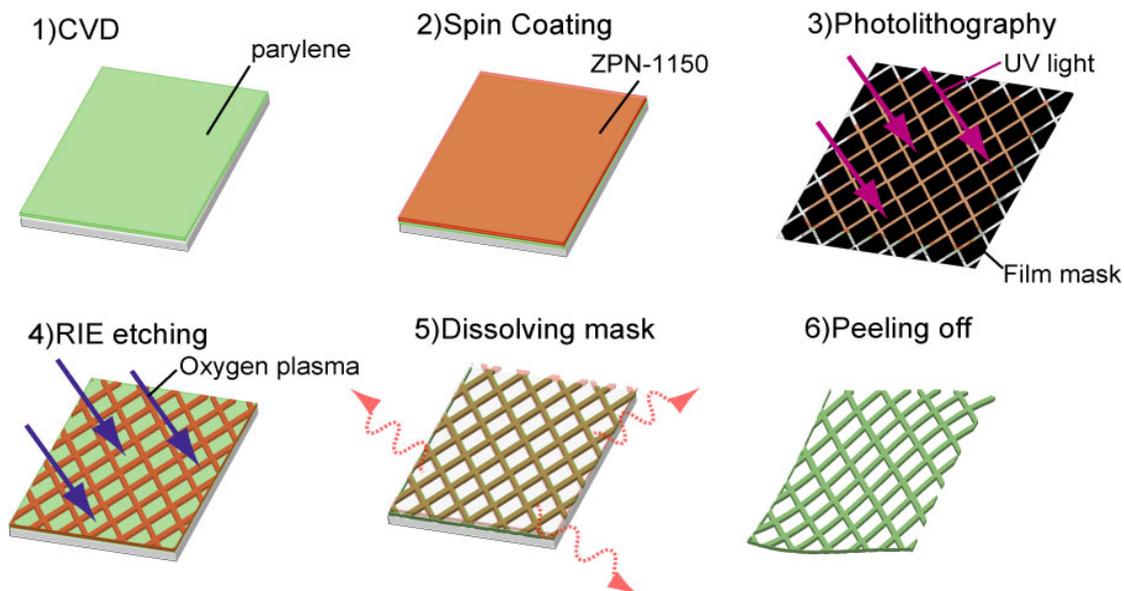
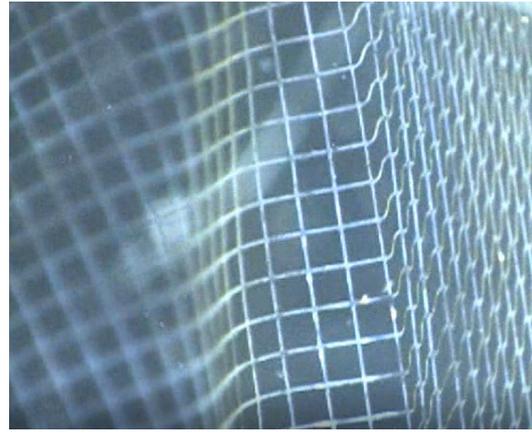
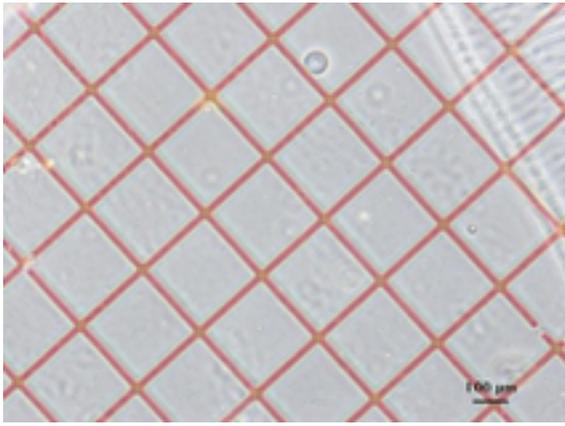


図1 貫通穴パターンを有するパリレンフィルムの加工プロセス

( 1)CVD 蒸着によるパリレンフィルム作製 2)スピコート法による ZPN のコーティング 3)フォトリソグラフィによるフィルムマスクパターンの転写 4)RIE による不要なパリレンの除去 5)アセトンによる ZPN の融解 6)ガラス基板から剥離)



左：図2 パリレンをコーティングしたガラス基板上に作製したZPNのパターンマスク

(300 $\mu\text{m}$ の正方形が30 $\mu\text{m}$ 間隔で配置されている)

右：図3 図2のパターンマスクでRIEを行った貫通穴パターンを有するパリレンフィルム

(ZPNマスクは融解済)

#### 4. 研究成果

微細加工プロセスを経た貫通穴パターンを有するパリレンフィルム上に、PVD蒸着法を用いた金電極の配線を行い、絶縁層を設けることで超柔軟性エレクトロニクスシートを作製する。作製プロセスを図4に示す。金は生体に対して毒性を有しないことが報告されており、PVD蒸着法によって任意のパターンでナノオーダーの厚さの配線を行うことができる。金の蒸着は、真空下で電氣的に金を加熱することで蒸発させ、被蒸着物に付着させて成膜する。今回はレジストマスクを除去し、ガラス基板から加工済のパリレンフィルムを剥がす前に金蒸着を行った。まず、パリレンフィルム上にクロムを3[nm]蒸着し、続けて金を200[nm]蒸着した。金蒸着時に使用したポリイミドフィルムの寸法を図5に示す。金蒸着後に顕微鏡で観察したパリレンフィルムを図6に示す。金蒸着を行った後、パリレンフィルムをガラス基板から剥がすことで、貫通穴上に成膜された金を除去する。ガラス基板から剥がした後に顕微鏡で観察したパリレンフィルムを図7に示す。図7に示すようにパターンの格子線部分にのみ金が付着していることがわかる。また、図8に金蒸着を行ったパリレンフィルムをマイクロカメラで撮影した写真を示す。

貫通穴を有するパリレンフィルムに金を蒸着してガラスから剥離後、引き出し電極を配線に従って導電性テープを使用して接着させる。引き出し電極の取り付け後、再度パリレンを蒸着す

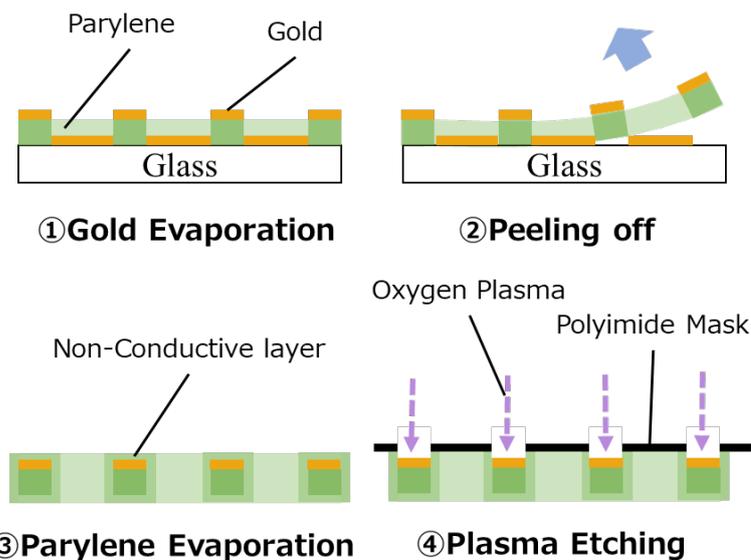


図4 網目状パリレンフィルムを用いてエレクトロニクスシートを作製するプロセス。①金蒸着による配線と電極作製。②ガラスから網目状パリレンフィルムを剥がす。③CVD蒸着によりパリレンの絶縁層を作製する。④酸素ガスを用いたプラズマエッチングにより電極部の絶縁層を除去。

ること絶縁層を作製する。今回作製するエレクトロニクスは、心筋細胞の電位計測を目的として作製するため、電極部以外は細胞に接触しないように絶縁層を設け、その後に電極部のみを露出させる必要がある。金蒸着後にガラスから剥離することで、パリレンフィルムのパターンに沿った配線を行っているため、ガラスから剥離した状態で絶縁層としてパリレンを250[nm]蒸着する。絶縁層の作製後に細胞と接触する電極部をプラズマエッチングにより露出させる必要がある。ポリイミドで作製されたフォトマスクを固定し、600[W]、40 [O<sub>2</sub>sccm]で5分間のPE(プラズマエッチング)を行い電極部の絶縁膜のみを除去する。これらの加工プロセスを経て、薄膜エレクトロニクスを作製した。本エレクトロニクスは、心筋細胞のスキップフォールドとして利用可能であり、孔を有するため、心筋細胞組織に対する侵襲性が低く、また孔のデザインを変えることによって、局所的に剛性を変えることが可能なことから、心筋アクチュエータとしての利用が見込める。

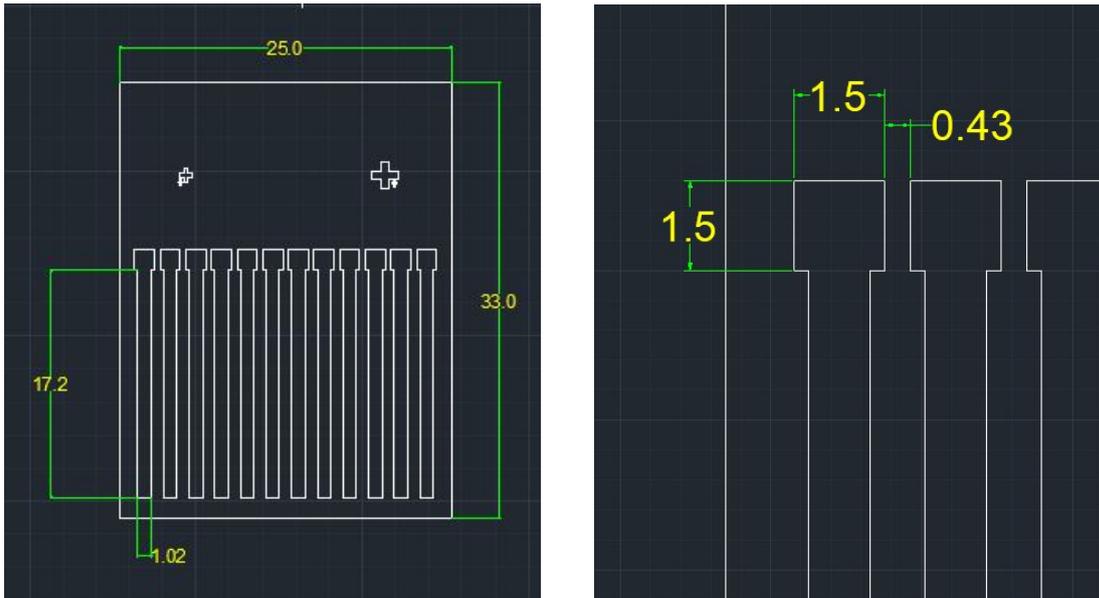
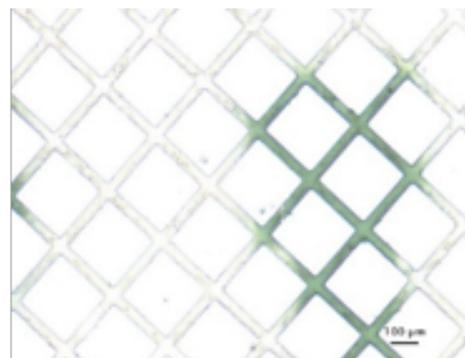


図5 (左) 金蒸着時のマスクの全体寸法。(右) 金蒸着用マスクの電極部の寸法。1.5[mm]四方の正方形部が電位計測を行う部分。



左：図6 金蒸着を行った直後のパリレンフィルム  
(格子状のパターン以外にも金が付着している。)



右：図7 ガラス基板上から剥離した後のパリレンフィルム  
(パターン上にのみ金が付着している。)

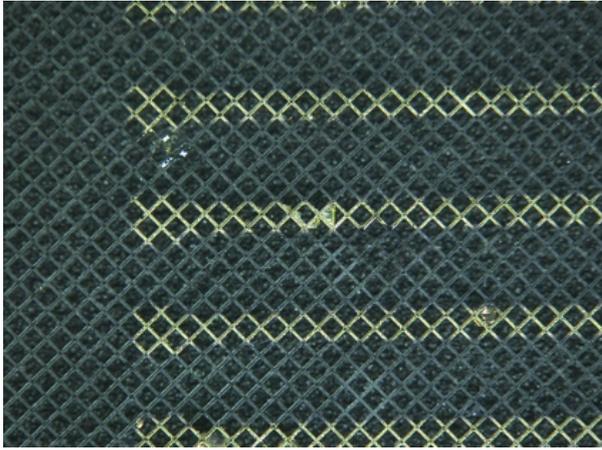


図8 パターン上にのみ金を蒸着したパリレンフィルムをマイクロカメラで撮影した様子。図7の顕微鏡撮影図の通り、格子線上にのみ金が乗っていることがわかる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 akashi Ohya, Kazuki Nakazono, Tetsutaro Kikuchi, Daisuke Sasaki, Katsuhisa Sakaguchi, Tatsuya Shimizu, Kenjiro Fukuda, Takao Someya, Shinjiro Umezu	4. 巻 23
2. 論文標題 Simple action potential measurement of cardiac cell sheet utilizing electronic sheet	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Artificial Life and Robotics	6. 最初と最後の頁 321-327
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10015-018-0429-y	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Haruki Ohtomo, Takashi Ohya, Tetsutaro Kikuchi, Daisuke Sasaki, Tatsuya Shimizu, Katsuhisa Matsuura, Kenjiro Fukuda, Takao Someya, Shinjiro Umezu
2. 発表標題 Fundamental study for measuring contractile force of cardiomyocytes by using ultraflexible film
3. 学会等名 24th International Symposium on Artificial Life and Robotics AROB 24th 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsubasa Sui, Toshinori Fujie, Kayo Hirose, Shinjiro Umezu
2. 発表標題 Evaluation of Electrode Material for Vital Monitoring that is Non-invasive to Everyday Life
3. 学会等名 24th International Symposium on Artificial Life and Robotics AROB 24th 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayato Ogawa, Shinjiro Umezu
2. 発表標題 Body temperature measurement of baby utilizing MEMS sensor sheet
3. 学会等名 24th International Symposium on Artificial Life and Robotics AROB 24th 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Ohya, Tetsutaro Kikuchi, Daisuke Sasaki, Tatsuya Shimizu, Katsuhisa Matsuura, Kenjiro Fukuda, Takao Someya, Shinjiro Umezu
2. 発表標題 Fundamental Study of the Microfabrication Method of Thin-film Material for BioMEMS
3. 学会等名 24th International Symposium on Artificial Life and Robotics AROB 24th 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 akashi Ohya, Tetsutaro Kikuchi, Daisuke Sasaki, Tatsuya Shimizu, Katsuhisa Matsuura, Kenjiro Fukuda, Takao Someya, Shinjiro Umezu
2. 発表標題 Multipoint Extracellular Electric Potential Measurement of Human iPS Cardiomyocyte by Using Flexible Electronic Sheet
3. 学会等名 9th International Conference on Flexible and Printed Electronics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Tamura, Ryotaro Akiyama, Ryu-ichiro Tanaka, Shinjiro Umezu
2. 発表標題 Fabrication of Grooves on Gelatin Film Utilizing Micro-Electrical Discharge Machining (micro-EDM)
3. 学会等名 9th International Conference on Flexible and Printed Electronics (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 心電モニタリングシステム	発明者 梅津信二郎、廣瀬佳代、藤枝俊宣	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-101096	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 人工血管ユニットの製造方法及び人工血管ユニット	発明者 梅津信二郎、坂口勝久、秋元深、清水達也	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-95023	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 センサフィルム及び積層体	発明者 大矢、梅津、福田、染谷、菊地、佐々木、清水	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-093864	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	坂口 勝久  (Sakaguchi Katsuhisa)  (70468867)	早稲田大学・理工学術院・准教授(任期付)    (32689)	