

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：82108

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01971

研究課題名（和文）鼻腔に学ぶ 人工嗅覚の実現に向けた複雑流路内ガス流れの理解と利用

研究課題名（英文）Learning from the nasal cavity: understanding and using gas flow in complex channels to realise artificial olfaction

研究代表者

柴 弘太 (SHIBA, Kota)

国立研究開発法人物質・材料研究機構・高分子・バイオ材料研究センター・主幹研究員

研究者番号：20638126

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、鼻腔内部で生じる複雑な気流を計測するための手法および装置の開発に取り組んだ。ニオイの知覚に関わる因子として、微細かつ入り組んだ鼻腔内構造とそこで生じる気流との相関を理解することは重要である。そのための第一歩として、本研究ではいくつかの市販の鼻腔模型を対象とし、そこでの気流計測を実現するための手法について検討した。今後は、より多くの鼻腔模型を用いることにより、ニオイ知覚と鼻腔内構造・気流について詳細かつ系統的に理解するべく、さらなる研究を展開していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニオイ知覚と鼻腔内構造およびそこで生じる気流との相関について正確に理解することは、例えば嗅覚障害者の治療指針を獲得する上で重要である。すなわち、どのような気流を生じさせる鼻腔内構造があれば、ニオイ知覚が最大化されるといった知見を蓄積することで、これを外科的な手術や治療の方針として利用できるということである。新型コロナウイルスの流行以来、嗅覚障害を訴える人は少なからず存在しており、こうした知見を獲得し速やかに臨床応用していくことには大きな意義があると考えている。

研究成果の概要（英文）：This study addressed the development of methods and equipment for measuring the complex airflow that occurs inside the nasal cavity. It is important to understand the correlation between the fine and intricate structure of the nasal cavity and the airflow that occurs there as a factor in the perception of odour. As a first step towards this, this study investigated methods to realise airflow measurement in several commercially available nasal cavity models. Further research will be carried out to understand odour perception, nasal structures and airflow in more detail and systematically by using more nasal cavity models in the future.

研究分野：流体センシング

キーワード：鼻腔 粘性係数 分子量 流体力学 構造力学 流体 構造相互作用 気体 流体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、多様な二オイを識別するガスセンサ(人工嗅覚、電子鼻)へ注目が集まっている。人工嗅覚には非侵襲の呼気診断から各種単成分ガス検知まで幅広い用途が期待され、世界中で開発競争が進められてきた。その結果、センサ素子の選択肢は充実し、実験室レベルでは高感度測定や高精度識別が実現したという報告も多い。しかし、人工嗅覚の社会実装は依然として道半ばである。

嗅覚の模倣という観点で注目すべき近年の試みに、人間が有する約 400 種の嗅覚受容体を発現させた細胞アレイによる二オイ計測がある。このアプローチこそ人工嗅覚の肝と思いきや、聞くところによると、感度が絶対的に不足するようである。翻って、我々の鼻は、センサ素子に対応する嗅覚受容体以外にも複数の要素から成っており、その一つに流路がある。鼻の内部(鼻腔)は、吸引した気体が通過する流路として、微細かつ複雑な構造をもつ。従来のガスセンサ関連研究では、流路は試料気体輸送のための通路であり、ほとんどの場合単純で小さな構造のみが採用されてきた。鼻腔を模した流路が二オイ識別の精度に影響することを指摘した興味深い報告もあり(*J. Am. Chem. Soc.* **125**, 3684 (2003)、*J. Bionic Eng.* **15**, 533 (2018))、実際には流路構成やそこでの気体の流体力学的挙動について検討することは疑いなく重要である一方、こうした視点での研究はほぼ手つかずである。

### 2. 研究の目的

本研究では、鼻腔を模した流路の諸要素と気体流れの関連に焦点を当て、気体の検出感度および識別精度を支配する因子について検討することを目指す。申請者は最近、マイクロ流体関連研究で著名なハーバード大学の David A. Weitz 教授と共同研究を推進し(国際共同研究強化(B)採択、2019年~)、マイクロ流路を通過する気体の粘性係数をリアルタイムに決定する方法を確立した(*Lab Chip*, **21**, 2805 (2021)、特許出願済み)。また、イオン化不要のリアルタイム分子量測定法(流体熱力学質量分析(Aero-Thermo-Dynamic Mass Analysis; AMA): *Sci. Rep.* **6**, 28849 (2016)、特許第 6403869 号、応用物理学会講演奨励賞、SAT テクノロジー・ショーケース最高賞、文部科学大臣表彰科学技術賞)についても以前に報告済みである。気体流れと構造体の物理的相互作用のみに基づくこれら独自手法を併用することで、流路構成と気体挙動の関連を、粘性、分子量およびそれらの時間変化に基づいて、多角的に検討することができる。化学的相互作用に依存しないため測定対象が限定されないという点で、これら手法にはきわめて大きな利点がある。

### 3. 研究の方法

上記目的に向け、鼻腔内流れを理解するための流路、そこでの流れを計測するためのセンサ、気流を制御して供給するための装置、以上を準備する必要がある。については、有限会社サージ・トレーナー(<https://sites.google.com/view/surgtrainer/>)から販売されている内視鏡下鼻内手術(ESS)トレーニング用精密ヒト鼻腔モデルおよびオーストラリアのベンチャー企業である Fusetec 社(<https://fusetec.com.au/news/>)から販売されている鼻腔模型を用いる。については、上記鼻腔模型内への固定のしやすさや耐久性などを考慮し、市販の小型ひずみゲージ(東京測器研究所製、F シリーズ 一般用 ひずみゲージ GOBLET、[https://tml.jp/product/strain\\_gauge/f\\_list.html#f\\_list\\_goblet.html](https://tml.jp/product/strain_gauge/f_list.html#f_list_goblet.html))の中から適したサイズのものを選んで使用する。については、呼吸レベルの流量(およそ数十 L/min)の気体を供給可能であり、さらには吸って吐いてという呼吸のサイクルを擬似的に再現できることが望ましいため、吸引・吐出の両方に対応可能な装置が求められる。この要求を満たすため、吸引用のポンプ(日東工器社製、DP-0410T-Y2、<https://www.nitto-kohki.co.jp/prd/search/syousai?seihincd=LB08793&lang=ja&groupcd=L>)と吐出用のマスフローコントローラ(堀場製作所製、大流量・エコノミーマスフローコントローラ SEC-E Series、<https://www.horiba.com/jpn/semiconductor/products/detail/action/show/Product/sec-e-series-724/>)を併用する。これらを所定の間隔で切り替えて使用することにより、呼吸を模した気体の流れ鼻腔模型内部で再現することが可能と考える。

### 4. 研究成果

上述した 2 種類の鼻腔模型のうち、ESS トレーニング用精密ヒト鼻腔模型を用いた検討から開始した。これは複数個にスライスされたパーツから模型が構成されているため、パーツ同士の隙間を適切に埋めることが困難であった。使用に伴い、気体流れのリークや気体挙動の予期せぬ変動などが懸念されるため、詳細な検討には至らなかった。

次いで、Fusetec 社製の鼻腔模型を用いた検討を行った。こちらは ESS トレーニング用精密

ヒト鼻腔モデルと異なり 1 つの模型であることから、上記のような問題は生じなかった。そこで、鼻腔上部、中部、下部に複数の貫通孔を設け、そこからひずみゲージを挿入・固定し、気流を供給したところ、吸引・吐出の切り替えに伴って上下が反転する形状のセンサ応答を得ることができた。ただ、最も興味の持たれる鼻腔上部（嗅覚受容体が分布する領域）に固定したひずみゲージの応答は、吸引・吐出に伴ってほとんど出力が変化しないなど、やや解釈の難しいものであった。内視鏡を用いて鼻腔模型内部を観察したところ、鼻腔上部には閉塞が見られ、通常であれば気流が通過できる部分も通過できない状態となっていることが分かった。以上の結果から、本研究に Fusetec 社製の鼻腔模型を用いることは困難であるといえる。

そのような状況下、本研究内容に関する議論をきっかけとして、申請者は東京慈恵会医科大学附属病院の耳鼻咽喉科学教室のチームと連携関係を構築するに至った。この連携により、鼻腔のコンピュータ断層撮影（CT）データに基づいて鼻腔模型を自作することが可能となる。さらには、将来的に健常者に加えて嗅覚障害者の鼻腔模型も利用することができるため、鼻腔内構造の様々な違いに基づく詳細な知見の獲得が期待できる。東京慈恵会医科大学附属病院の耳鼻咽喉科学教室のチームとは既に複数年の共同研究契約を締結し、上記研究を展開するための準備を着実に進めているところである。今後は、有限要素シミュレーションおよび機械学習も組み合わせた包括的かつ詳細な検討も併せて実施していくことで、鼻腔内気流の理解に基づく人工嗅覚の実現指針獲得につなげていくつもりである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 6件）

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| 1. 著者名<br>Shiba Kota, Zhuang Chao, Minami Kosuke, Imamura Gaku, Tamura Ryo, Samitsu Sadaki, Idei Takumi, Yoshikawa Genki, Sun Luyi, Weitz David A. | 4. 巻<br>10                      |
| 2. 論文標題<br>Visualization of Flow Induced Strain Using Structural Color in Channel Free Polydimethylsiloxane Devices                                | 5. 発行年<br>2022年                 |
| 3. 雑誌名<br>Advanced Science   | 6. 最初と最後の頁<br>2204310 ~ 2204310 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/advs.202204310   | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                    |
| 1. 著者名<br>Shiba Kota, Liu Linbo, Li Guangming  | 4. 巻<br>13                      |
| 2. 論文標題<br>Strain Sensor-Inserted Microchannel for Gas Viscosity Measurement   | 5. 発行年<br>2023年                 |
| 3. 雑誌名<br>Biosensors   | 6. 最初と最後の頁<br>76 ~ 76           |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/bios13010076   | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                    |
| 1. 著者名<br>Zhuang Chao, Minami Kosuke, Shiba Kota, Yoshikawa Genki  | 4. 巻<br>1                       |
| 2. 論文標題<br>Linear Stiffness Tuning in MEMS Devices via Prestress Introduced by TiN Thin Films  | 5. 発行年<br>2023年                 |
| 3. 雑誌名<br>ACS Applied Engineering Materials  | 6. 最初と最後の頁<br>1213 ~ 1219       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acsaenm.3c00034  | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>-                       |
| 1. 著者名<br>Yildirim Tanju, Feng Meng-Qun, Ngo Thuc Anh, Shiba Kota, Minami Kosuke, Yoshikawa Genki  | 4. 巻<br>350                     |
| 2. 論文標題<br>Dual domain acoustic olfactory discriminator  | 5. 発行年<br>2023年                 |
| 3. 雑誌名<br>Sensors and Actuators A: Physical  | 6. 最初と最後の頁<br>114102 ~ 114102   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.sna.2022.114102  | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>-                       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>田村亮、柴弘太                      | 4. 巻<br>-             |
| 2. 論文標題<br>嗅覚センサと機械学習によりニオイのデジタル化に挑む   | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>Think & Act                  | 6. 最初と最後の頁<br>23 ~ 31 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>柴弘太                          | 4. 巻<br>27            |
| 2. 論文標題<br>構造色で気体を「見る」                 | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>「低次元系光機能材料研究会」ニュースレター        | 6. 最初と最後の頁<br>10 ~ 13 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamada Iori, Shiba Kota, Galindo Tania Guadalupe Penafior, Tagaya Motohiro  | 4. 巻<br>27                |
| 2. 論文標題<br>Drug Molecular Immobilization and Photofunctionalization of Calcium Phosphates for Exploring Theranostic Functions | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Molecules   | 6. 最初と最後の頁<br>5916 ~ 5916 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/molecules27185916   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Minami Kosuke, Imamura Gaku, Tamura Ryo, Shiba Kota, Yoshikawa Genki                                 | 4. 巻<br>12              |
| 2. 論文標題<br>Recent Advances in Nanomechanical Membrane-Type Surface Stress Sensors towards Artificial Olfaction | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Biosensors   | 6. 最初と最後の頁<br>762 ~ 762 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/bios12090762   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Xu Hanxiao, Kitai Koki, Minami Kosuke, Nakatsu Makito, Yoshikawa Genki, Tsuda Koji, Shiba Kota, Tamura Ryo | 4. 巻<br>11                  |
| 2. 論文標題<br>Determination of quasi-primary odors by endpoint detection  | 5. 発行年<br>2021年             |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>12070 ~ 12070 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-021-91210-6   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>柴弘太                          | 4. 巻<br>61            |
| 2. 論文標題<br>気体および液体粘度の単一マイクロ流路測定        | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>油空圧技術                        | 6. 最初と最後の頁<br>45 ~ 54 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

[学会発表] 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柴弘太, Chao Zhuang, 南皓輔, 今村岳, 田村亮, 佐光貞樹, 出井拓己, 吉川元起, Luyi Sun, David A. Weitz |
| 2. 発表標題<br>流れ誘起ひずみの構造色による可視化を利用した気体識別デバイス  |
| 3. 学会等名<br>第70回応用物理学会春季学術講演会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>柴弘太, Guangming Li, Emmanuel Viot, 吉川元起, David A. Weitz |
| 2. 発表標題<br>マイクロ流路を用いた気体および液体粘度の測定                                 |
| 3. 学会等名<br>第82回応用物理学会秋季学術講演会                                      |
| 4. 発表年<br>2021年   |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

|  |                           |                      |
|--|---------------------------|----------------------|
| 産業財産権の名称<br>流体センサ、流路及びその製造方法並びに流体センサ製造方法 | 発明者<br>柴弘太, 吉川元起,<br>佐光貞樹 | 権利者<br>物質・材料研究<br>機構 |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、特願2022-167263          | 出願年<br>2022年              | 国内・外国の別<br>国内        |

|                                 |                  |                      |
|---------------------------------|------------------|----------------------|
| 産業財産権の名称<br>粘度測定法及び装置           | 発明者<br>柴弘太, 吉川元起 | 権利者<br>物質・材料研究<br>機構 |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、特願2022-077844 | 出願年<br>2022年     | 国内・外国の別<br>国内        |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

|   |
|---|
| Experimental soft condensed matter group<br><a href="https://weitzlab.seas.harvard.edu/kota-shiba">https://weitzlab.seas.harvard.edu/kota-shiba</a> |
|---|

6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                  | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)  | 備考 |
|-------------------|--|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 田村 亮<br><br>(TAMURA Ryo)<br><br>(20636998) | 国立研究開発法人物質・材料研究機構・マテリアル基盤研究<br>センター・チームリーダー<br><br><br>(82108) |    |

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 |
|---------|---------|