

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011 ～ 2012

課題番号：23659397

研究課題名（和文）

常温作動パルス励起型MIセンサによる細胞内・細胞間伝導解析と薬効評価の新技术開発

研究課題名（英文） Development of new technology for the analysis of and pharmacological effects on intracellular and intercellular conduction, using pulse-driven MI sensor operated at room temperature

研究代表者

中山 晋介 (NAKAYAMA SHINSUKE)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：30192230

研究成果の概要（和文）：磁性アモルファスワイヤ周囲をピックアップコイルで取り囲む磁気センサは、通称MIセンサと呼ばれる。この磁気センサペアをCMOSインバータ回路でパルス励起し、オペアンプ回路で差動増幅してグラジオセンサとして使用した。実験動物から単離した消化管筋層標本を細胞外液で表面灌流し、その組織が発生する自発性の活動磁界変動を計測することに成功した。いくつかの実験では、細胞外電極を用いて電気信号と磁界変動を同時計測した。

研究成果の概要（英文）：Magnetic sensors constructed with a magnetic amorphous wire surrounded by a pickup-coil, are referred to as MI sensor. In this study, a pair of MI magnetic sensors were operated by applying electric current through a CMOS inverter circuit, and were used as a gradiometer by using a differential amplifier circuit. During musculature preparations isolated from the gut of animals were superfused with an extracellular solution, and spontaneous magnetic waves were successfully recorded. In some experiments, electric field potentials were simultaneously recorded by using extracellular electrodes along with magnetic waves.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：磁気センサー、非侵襲、上部消化管、ペースメーカー電流、再生医療

## 1. 研究開始当初の背景

アンペール（右ネジ）の法則やビオ・サバールの法則等の物理法則としてもよく知られるように、電流に伴い磁場が生じる。生体においても同様であり、興奮性細胞組織の電気的活動は磁気信号を誘起する。例えば、消化管に存在する特殊な間質細胞が発生するペースメーカー電流の組織内の伝搬は、磁気信号を発生させるはずである。このような信号を測定する技術・装置を開発できれば、医学・生物学分野に亘る貴重な

計測ツールとなる。

現在の医学領域では、生体の発生する微弱的な磁気活動は、超伝導量子干渉デバイス（superconducting quantum interference device: SQUID）によってのみ計測できると語られている（例：SQUIDを利用した脳磁図、心磁図計測装置）。しかしながらこの技術は、その名が示すように超伝導を利用するため、超低温環境を要求する。即ち、液体窒素、液体ヘリウムコンテナを含む大がかりな装置となり、また冷却液の定期的充填のためランニングコ

ストもかかる。これらの理由から細胞組織レベルの磁気活動計測において SQUID は実用的でない。

## 2. 研究の目的

携帯電話磁気コンパスとしても使用されるパルス励起型 MI センサーを応用し、医学・生物学研究に利用できる細胞組織磁気活動計測装置を試作する。この装置を用いて、特に消化管細胞組織を中心に、いろいろな細胞組織が発生する磁気活動を非侵襲的に計測し、さらに磁気活動評価のためのコンピュータ解析法も併せて作成する。電気活動・磁気活動の同時計測も行い、両信号が同一起源であることを実証して計測技術を確立する。

## 3. 研究の方法

(1) 標本 正常実験動物 (モルモット 3 週齢) から摘出した消化管筋層標本 (胃、空腸-回腸) を主に用いて、磁気信号記録を行う。組織依存性のある活動電位発生に伴う磁気信号を検出する。また、いくつかの実験では、細胞外電位と同時記録する。

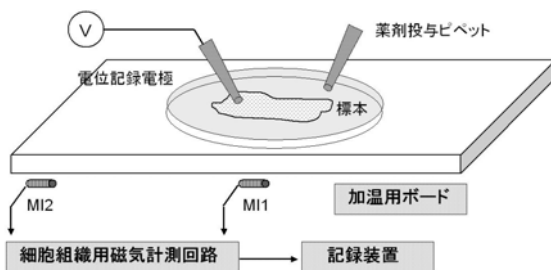


図 1 : 細胞組織磁気活動計測の概要図

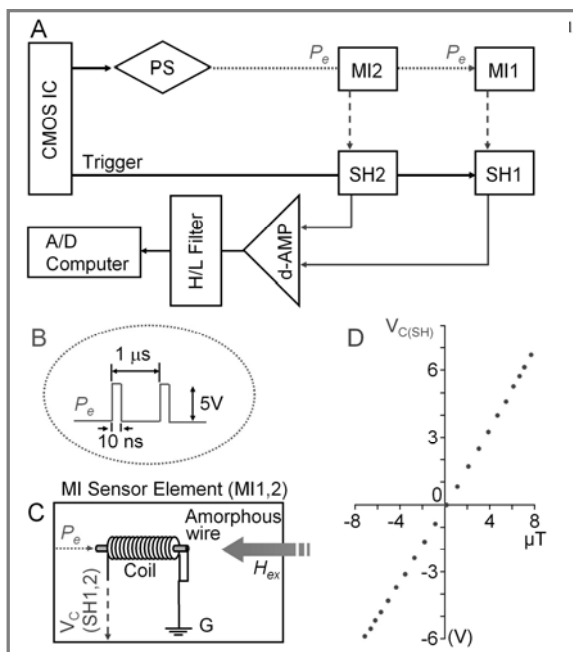


図 2 : パルス励起 MI センサーシステム概要

(2) 計測システム図 1 に示すチャンバーを用いて計測する。短期間の培養も可能な下部に約  $100\mu\text{m}$  厚の薄カバーガラスをとり付けた非磁性体のプラスチックチャンバーを加工する。チャンバー中央に MI1 を固定する：磁気を感じ取るアモルファスワイヤとスライドガラス上面との距離を約  $1000\mu\text{m}$  に固定することにより発生する電流量を推定する。

(3) パルス励起 MI センサーパルス励起 MI センサー回路のブロックダイアグラムを図 2 に示す。A) CMOS (complementary metal oxide semiconductor) IC から 1-2  $\mu\text{s}$  間隔で、パワーサプライ(PS)がトリガーされる。ここからパルス(5V 振幅, 50-100 ns 幅)が、CoFeSiB アモルファスワイヤを磁心とする小型ピックアップコイルで構成される MI エlement(MI1, MI2)へ供給される。外部磁気を感じ取って変化するピックアップコイル電圧を、サンプルアンドホールド回路(SH1, SH2)で検出する。このタイミングは、同じ CMOS IC をトリガーとして使用する。

生体標本磁気信号は、標本に近接する MI1 において検出する、一方、MI2 は MI1 と同軸上に約 50 mm 離れ設置され、実験室内の磁気ノイズを検知するために用いる。この MI1-SH1, MI2-SH2 の電圧は、低ノイズオペアンプセット(d-AMP)で作動増幅され (グラジオメータ仕様)、AD コンバータを介しコンピュータに記録される。

## 4. 研究成果

図 3 は、モルモットから摘出した胃筋層標本である。この筋層では、ペースメーカ電位と考えられる周期的な電氣的オシレーション (Slow waves) が記録されることがよく知られている。細胞上部に設置された細胞外電極により計測される周期的電位オシレーションに同期し、カバーガラスの直下に設置される MI1 センサーを介して自発性磁界変動が計測された。計測された自発性電位活動 (X 軸) と磁界変動 (Y 軸) の個々の波形のインターバルを X-Y プロットしたところ、 $Y = X$  の直線付近に分布した。このことは、MI 磁気センサで計測された磁界変動は、周期的電位変動を反映することを示しており、ペースメーカ電流が組織中を伝搬するさいに発生する磁界変化と考えられる。

MI1 センサは標本直下約  $1000\mu\text{m}$  の位置 ( $r$ ) に設置されている。そこで、記録される磁界変動 ( $B$ ) の値に基づき、アンペールの法則 ( $I = 2\pi r B / \mu_0$ ) を適用して、組織中を伝搬する電流量 ( $I$ ) を推定した。このとき、 $\mu_0$  は真空の透磁率 [ $= 4\pi \times 10^{-7} \text{ N/A}^2 (\text{T/A/m})$ ] である。図 3 に示されるように、その振幅は約  $800\text{pT}$  であるので、このときの電流量は  $4\mu\text{A}$  程度と推定される。

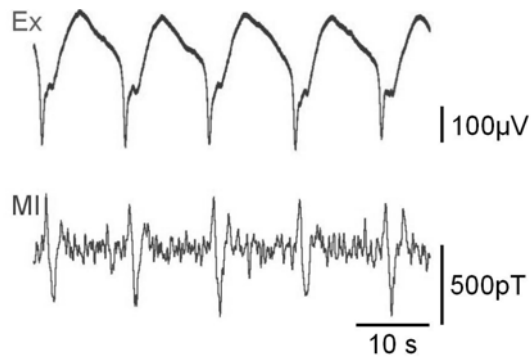


図3：摘出胃筋層標本における細胞外電位 (EX) と磁気活動 (MI) の同時計測。

## 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8件)

- (1) Teramoto H, Shimizu T, Yogo H, Nishimiya Y, Hori S, Kosugi T, Nakayama S. (2012). Assessment of gastric emptying and duodenal motility upon ingestion of liquid meal using rapid magnetic resonance imaging. *Experimental Physiology* **97**, 516-524. 査読有
- (2) Nakayama S. (2012). Frequency analysis may distinguish the effects of calcium antagonists on mechanical and electrical activity. *Neurogastroenterology and Motility* **24**, 397. 査読有
- (3) Kajioka S, Takahashi-Yanaga F, Shahab N, Onimaru M, Matsuda M, Takahashi R, Asano H, Morita H, Morimoto S, Yonemitsu Y, Hayashi M, Seki N, Sasaguri T, Hirata M, Nakayama S., Naito S. (2012). Endogenous cardiac troponin T modulates  $Ca^{2+}$ -mediated smooth muscle contraction. *Scientific Reports* **2**, 979. <http://www.nature.com/srep/2012/121214/srep00979/full/srep00979.html>. 査読有
- (4) Nakayama S., Atsuta S, Shinmi T, Uchiyama T. (2011). Pulse-driven magnetoimpedance sensor detection of biomagnetic fields in musculatures with spontaneous electric activity. *Biosensors and Bioelectronics* **27**, 34-39. 査読有
- (5) Uchiyama T., Mohri K, Nakayama S. (2011). Measurement of spontaneous oscillatory magnetic field of guinea-pig stomach muscle preparation using pico-Tesla resolution amorphous wire magneto-impedance sensor. *IEEE Transactions on Magnetics* **47**, 3070-3073. 査読有

(6) Nakayama S., Sawamura K, Mohri K, Uchiyama T. (2011). Pulse-driven magnetoimpedance sensor detection of cardiac magnetic activity. *PLoS ONE* **6**(10), e25834. 査読有

(7) Kajioka S, Shahab N, Asano H, Morita H, Sugihara M, Takahashi-Yanaga F, Yoshihara T, Nakayama S., Seki N, Naito S. (2011). Diphosphate regulation of ATP-sensitive potassium channel in human urinary bladder smooth muscle cells. *Journal of Urology* **186**, 736-744. 査読有

(8) Nakayama S. (2011). Orexins stimulate the 'appetite' of the gut. *Journal of Physiology* **589**, 5907-5908. 査読有

[学会発表] (計9件)

- ① 中山晋介、谷口 瑞樹、Habibul B. Shozib. 'Cooperative gut motility requires the network of pacemaker cells' 第90回日本生理学会・入澤宏・彩記念(入澤賞)シンポジウム (2013/3/28 東京)
- ② 中山晋介、熱田諭志、近藤正夫、内山剛、'Make biomagnetic fields realistic :Application of pulse-driven magnetoimpedance sensor to physiology' 第90回日本生理学会・日本生物物理学会連携シンポジウム (2013/3/27 東京)
- ③ Nakayama S., Taniguchi M, Shozib HB, Sawamura K. Spatial characterization of spontaneous electric activity in the ileum of mice using arrayed microelectrodes with increased surface area. 7th International Symposium on Interstitial Cells of Cajal. (2012/9/3 Florence, Italy)
- ④ Uchiyama T., Mohri K, Nakayama S. A MEG measurement using pico-Tesla sensitivity amorphous wire magneto-impedance sensor for brain activity evaluation. 32nd PIERS (Progress in Electromagnetics Research Symposium) (2012/8/10 Moscow, Russia)
- ⑤ 寺本英巳、谷口瑞毅、清水利恭、小杉隆司、中山晋介、「高速 MRI による流動食摂取後の胃排出・十二指腸運動の評価」第54回日本平滑筋学会総会 (2012/8/3 東京)
- ⑥ 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回日本平滑筋学会総会 (2012/8/3 東京)

⑦中山晋介、熱田諭志、内山剛、'Biomagnetic waves measured in musculatures using a pulse-driven magnetoimpedance sensor'第89回日本生理学会総会 (2012/3/31 松本)

⑧内山剛、熱田諭志、中山晋介、「MI素子による高性能グラジオメータの開発と細胞組織活動計測への応用」マグネティックスリニアドライブ合同研究会 (2012/2/22 金沢)

⑨熱田諭志、内山剛、中山晋介、「パルス励磁タイプ超高感度磁気インピーダンスセンサーによる生体磁気活動計測」第53回日本平滑筋学会総会 (2011/8/4 東京)

〔図書〕 (計1件)

Nakayama S, Taniguchi M, Liu H-N. (2011). Network of gut pacemaker cells: spatio-temporal evaluation of electrical activity by use of microelectrode array. In: Modern Pacemakers - Present and Future, Chapter 24, pp427-440 (ed. Mithilesh Kumar Das, INTECH, Austria). ISBN 978-953-307-214-2

<http://www.intechopen.com/articles/show/title/network-of-gut-pacemaker-cells-spatio-temporal-evaluation-of-electrical-activity-by-use-of-microelec>

〔産業財産権〕  
○出願状況 (計1件)

名称: 磁気検出装置  
発明者: 内山剛、中山晋介、熱田諭志  
権利者: 名古屋大学、フジデノロ  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2012/055604  
出願年月日: 平成24年3月5日  
国内外の別: 国外

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中山 晋介 (NAKAYAMA SHINSUKE)  
名古屋大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号: 30192230

### (2) 研究分担者

内山 剛 (UCHIYAMA TSUYOSHI)  
名古屋大学・工学研究科・准教授  
研究者番号: 00203555

### (3) 連携研究者なし