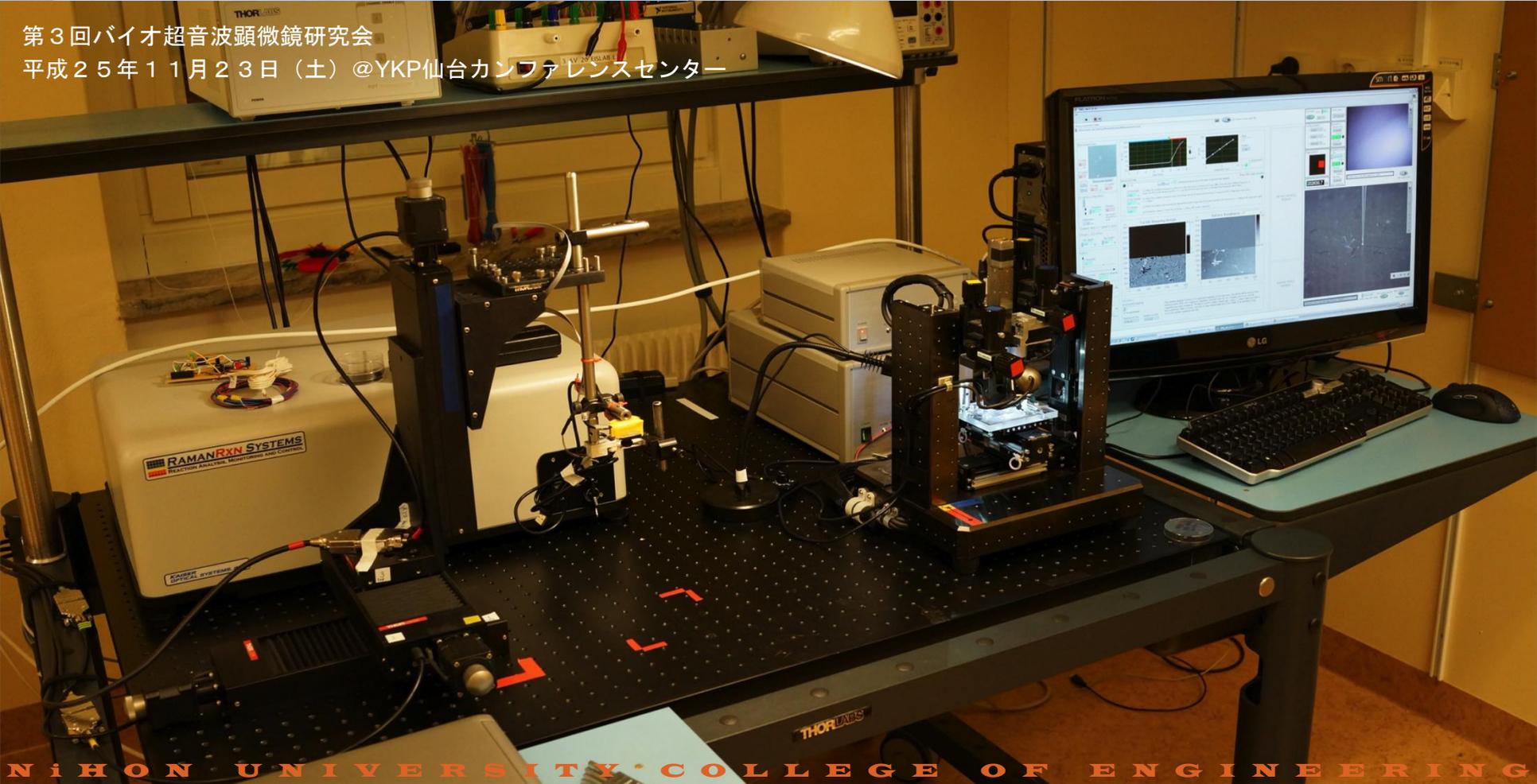


第3回バイオ超音波顕微鏡研究会
平成25年11月23日(土) @YKP仙台カンファレンスセンター



ミクロ領域における弾性率分布測定装置の開発と バイオメカニクスへの応用

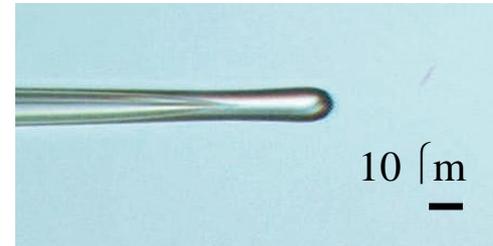
日本大学工学部 電気電子工学科
村山嘉延

1. マイクロタクトイルセンサの開発

Micro Tactile Sensor; MTS

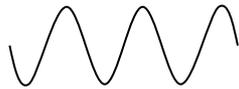


センサ先端



圧電セラミック素子

交流波電気信号 → 超音波機械振動 (電気音響変換素子)



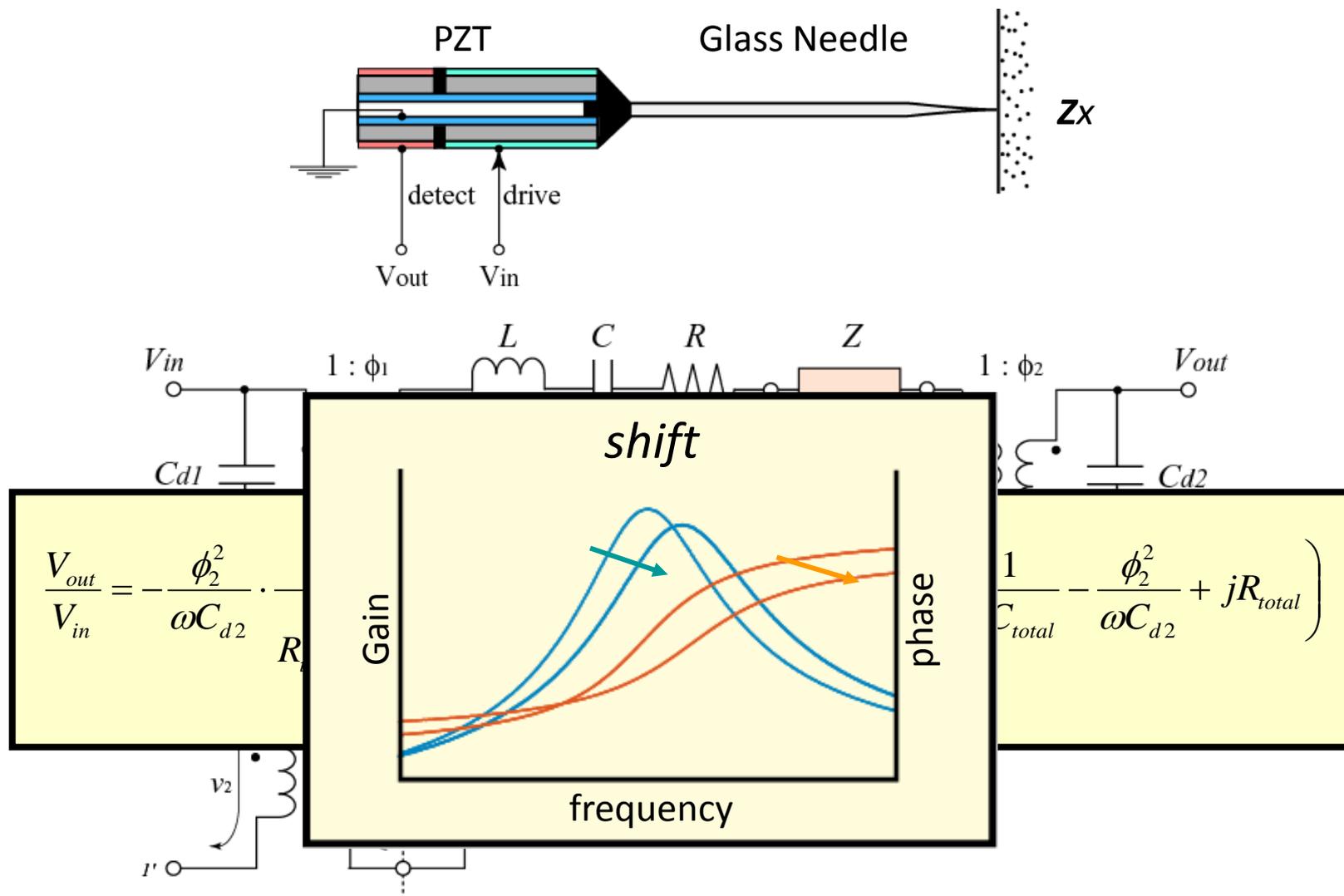
超音波共振子を用いた接触インピーダンス測定

Ultrasonic Hardness Tester (Kleesattel et al., *Ultrasonics*, 1982)

NDT (Non destructive testing; 非破壊検査)

1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Stiffness sensitivity)

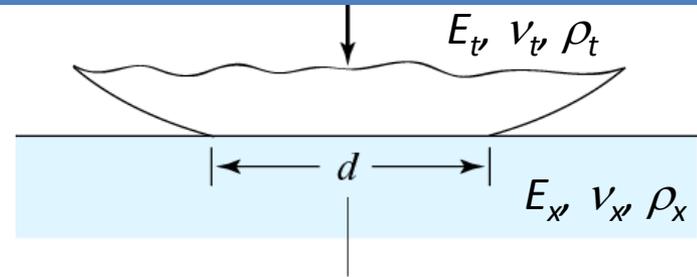
MTSの電氣的等価回路



1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Stiffness sensitivity)

接触インピーダンス

$$Z_x = r_x + jq_x = r_x + j\omega m_x - j \frac{k_x}{\omega}$$



R Radiation

$$r_x = \sqrt{\rho_x E_x} \cdot S (A_1 + B_1 \beta^2)$$

$$A_1 = a_{21} \frac{2\sqrt{2}}{\pi(1-\nu_x)\sqrt{(1+\nu_x)}}$$

$$B_1 = a_{22} \frac{2\sqrt{2}}{\pi(1-\nu_x)\sqrt{(1+\nu_x)}}$$

$$\beta = \frac{a\omega}{v_{sx}} = \frac{2\pi a}{\lambda_s}$$

v_{sx} : transversal wave velocity
 λ_{sx} : transversal wave length
 a : radius of the contact area
 S : contact area

L Mass

$$m_x = \rho_x \cdot S^{\frac{3}{2}} \cdot (A_2 + B_2 \beta^2)$$

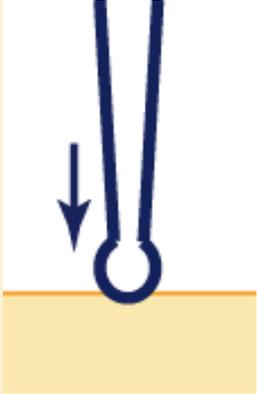
$$A_2 = a_{11} \frac{4}{\pi\sqrt{\pi}(1-\nu_x)}$$

$$B_2 = a_{12} \frac{4}{\pi\sqrt{\pi}(1-\nu_x)}$$

C Contact Compliance

$$q_x = \frac{1}{k_x} = \frac{\sqrt{\pi}}{2\sqrt{S}} \left(\frac{1-\nu_t^2}{E_t} + \frac{1-\nu_x^2}{E_x} \right)$$

1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Stiffness sensitivity)



$$r_x = \frac{2\sqrt{2} \cdot a_{21}}{\pi(1 - \nu_x)\sqrt{1 + \nu}} \cdot \rho_x^{\frac{1}{2}} \cdot E_x^{\frac{1}{2}} \cdot S$$

$$m_x = \frac{4a_{11}}{\pi\sqrt{\pi}(1 - \nu_x)} \cdot \rho_x \cdot S^{\frac{3}{2}}$$

$$k_x = \frac{2}{\sqrt{\pi}(1 - \nu_x^2)} \cdot E_x \cdot S^{\frac{1}{2}}$$

I.A. Robertson, *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 1966

$$d = 10\mu\text{m}$$

Frequency (kHz)	r_x	m_x (N.s.m ⁻¹)	k_x
10	2.46×10^{-6}	2.62×10^{-9}	656×10^{-6}
10^2	<u>2.46×10^{-6}</u>	26.2×10^{-9}	<u>65.6×10^{-6}</u>
10^3 (1 MHz)	2.46×10^{-6}	262×10^{-9}	6.56×10^{-6}
10^4 (10 MHz)	2.46×10^{-6}	2.62×10^{-6}	0.656×10^{-6}

Young's modulus = $492 \times 10^3 \text{ N/m}^2$, Poisson's ratio = 0.5, density = $1.32 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$

1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Touch sensitivity)

$$df = \left(\frac{\partial f_A}{\partial k_x} + \frac{\partial f_B}{\partial k_x} \right) dk_x + \left(\frac{\partial f_A}{\partial m_x} - \frac{\partial f_B}{\partial m_x} \right) dm_x + \left(\frac{\partial f_A}{\partial r_x} + \frac{\partial f_B}{\partial r_x} \right) dr_x$$

A) Mass loading sensitivity

$$\frac{\partial f_A}{\partial m_x} = \frac{\partial}{\partial m_x} \left(\frac{1}{2\pi} \cdot \sqrt{\frac{k}{m}} \right) = -\frac{1}{4\pi} \cdot \frac{\sqrt{k}}{\sqrt[3]{m}}$$

測定が困難

B) Stiffness loading sensitivity

$$\frac{\partial f_A}{\partial k_x} = \frac{\partial}{\partial k_x} \left(\frac{1}{2\pi} \cdot \sqrt{\frac{k}{m}} \right) = \frac{1}{4\pi} \cdot \frac{1}{\sqrt{mk}} \quad Q = \frac{1}{2\zeta} = \frac{\sqrt{mk}}{r} \quad \sqrt{mk} = rQ$$

$$\frac{\partial f_A}{\partial k_x} \propto \frac{1}{rQ}$$

測定が容易

C) Radiation resistance loading sensitivity

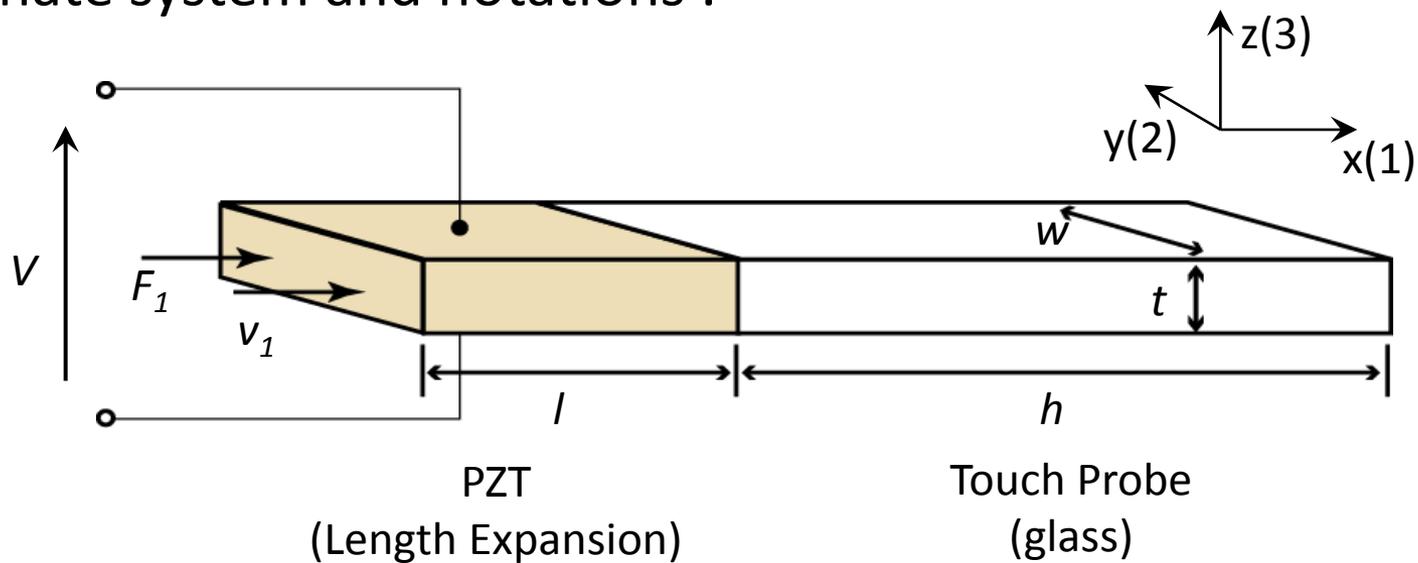
$$\Delta\zeta = \zeta' - \zeta = \frac{1}{2\sqrt{mk}} \{ (r + r_x) - r \} = \frac{r_x}{2\sqrt{mk}}$$

$$\frac{\partial f_B}{\partial r_x} \propto \frac{1}{rQ}$$

測定が容易

1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Touch sensitivity)

Coordinate system and notations :



piezoelectric constitutive equations

$$S_1 = s_{11}^E T_1 + d_{31} E_3$$

$$D_3 = d_{31} T_1 + \varepsilon_{33}^T E_3$$

Newton's equation of motion

$$\frac{\partial T_1}{\partial x} = \rho \frac{\partial^2 u_1}{\partial t^2}$$

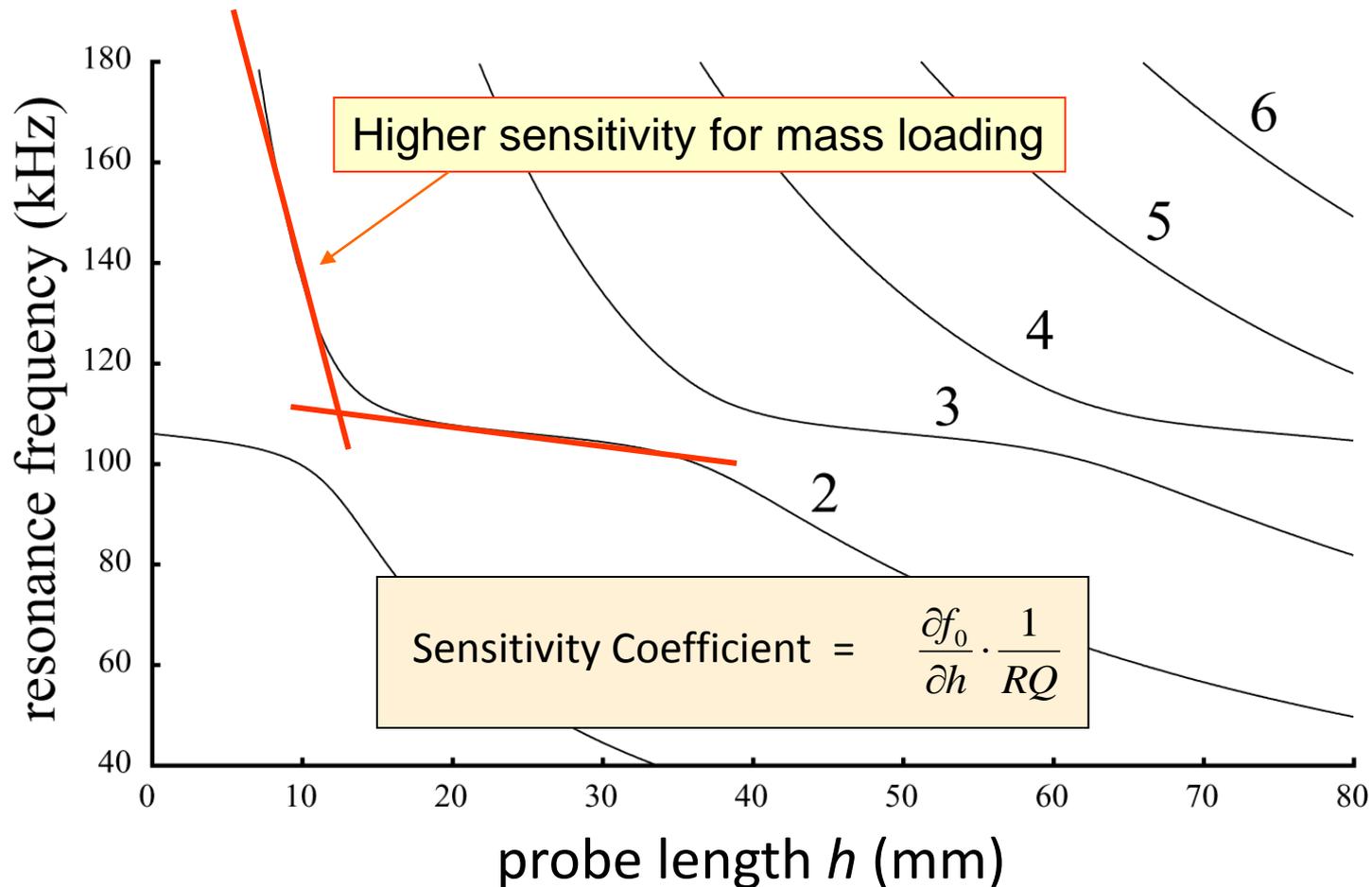
1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Touch sensitivity)

Stiffness loading sensitivity

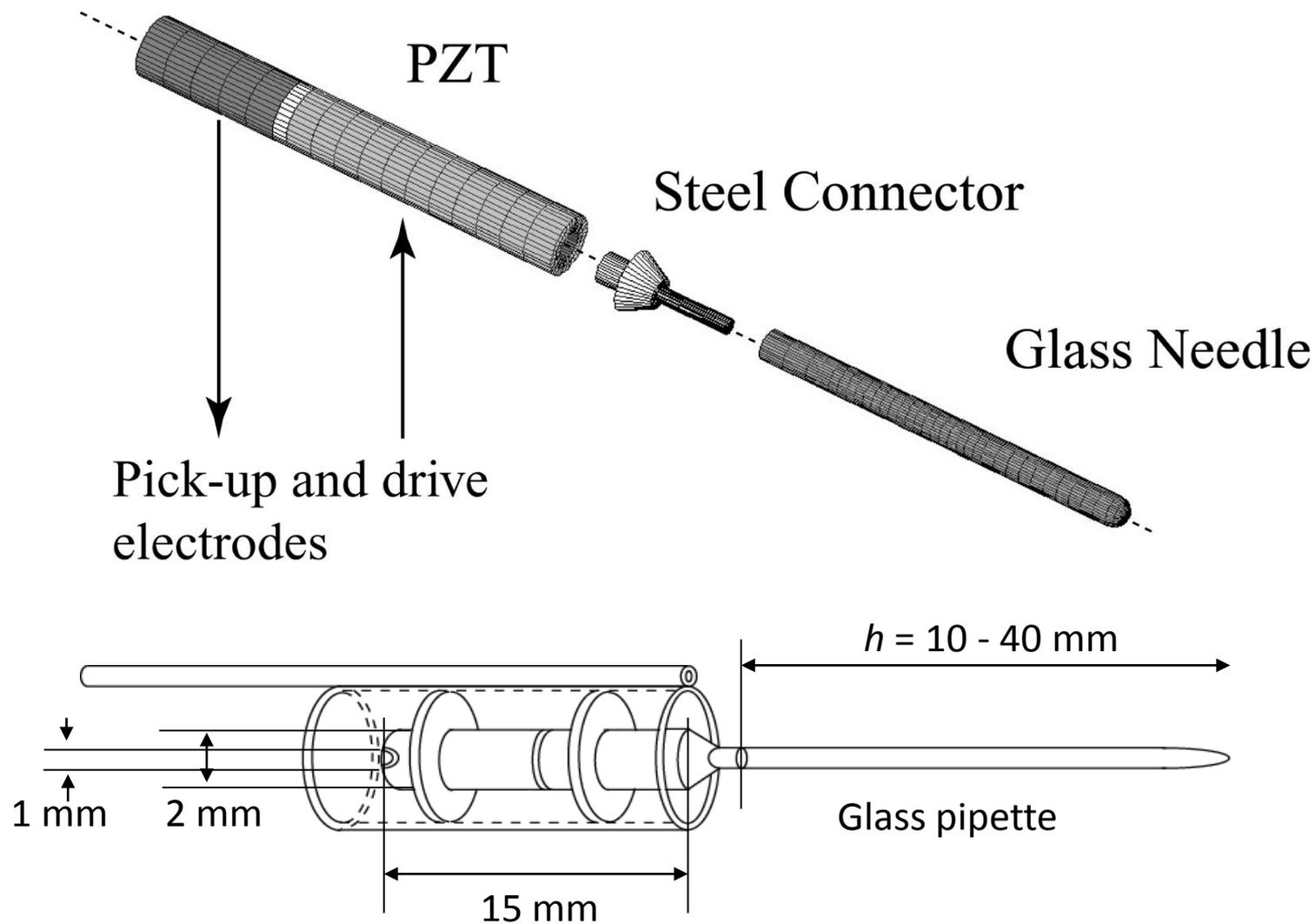
$$\frac{\partial f_A}{\partial k_x} = \frac{\partial}{\partial k_x} \left(\frac{1}{2\pi} \cdot \sqrt{\frac{k}{m}} \right) = \frac{1}{4\pi} \cdot \frac{1}{\sqrt{mk}} = \frac{1}{4\pi} \cdot \frac{1}{rQ}$$

Mass loading sensitivity

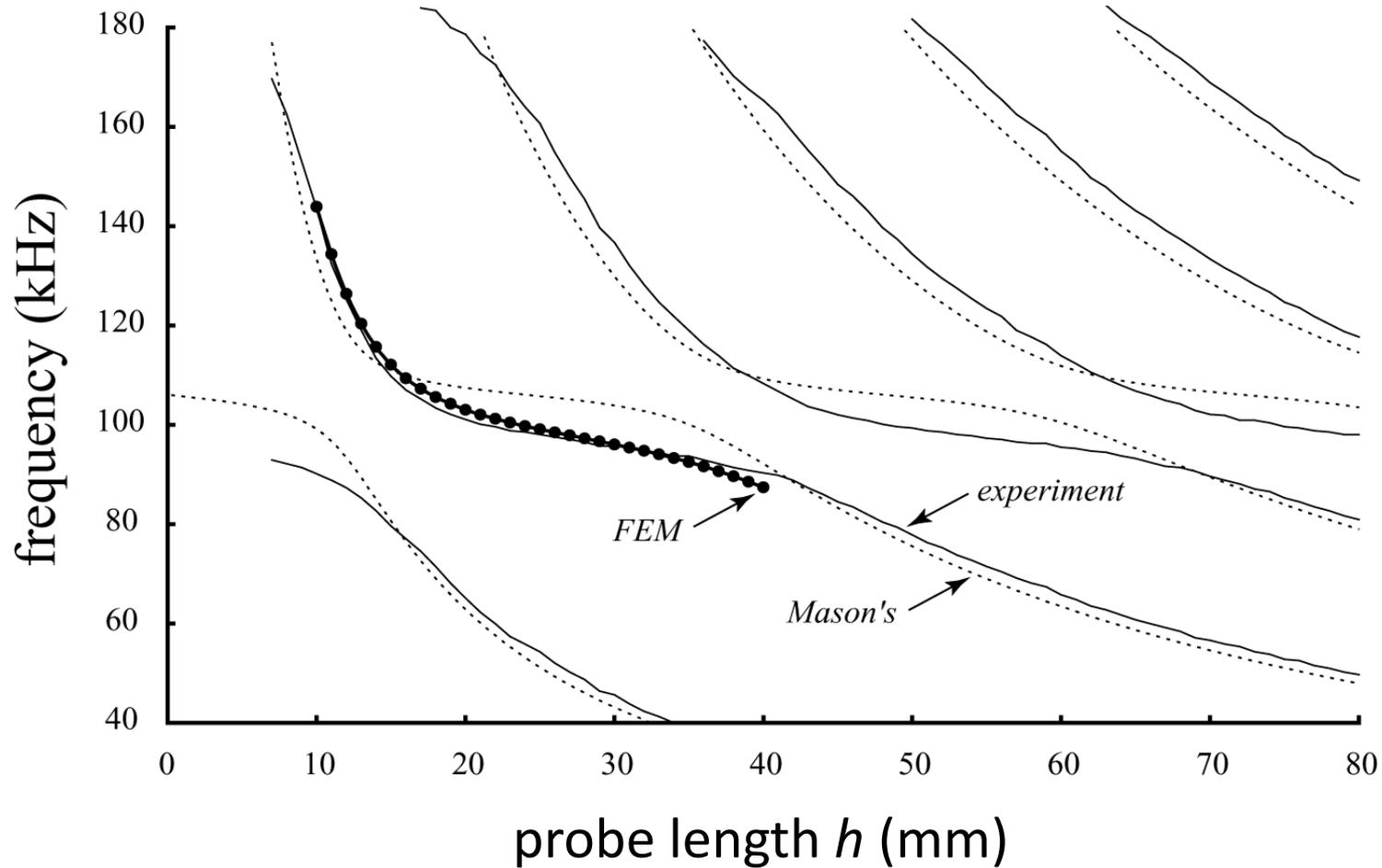
$$\frac{\partial f_A}{\partial m_x} \propto \frac{\partial f_A}{\partial h}$$



1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Touch sensitivity)



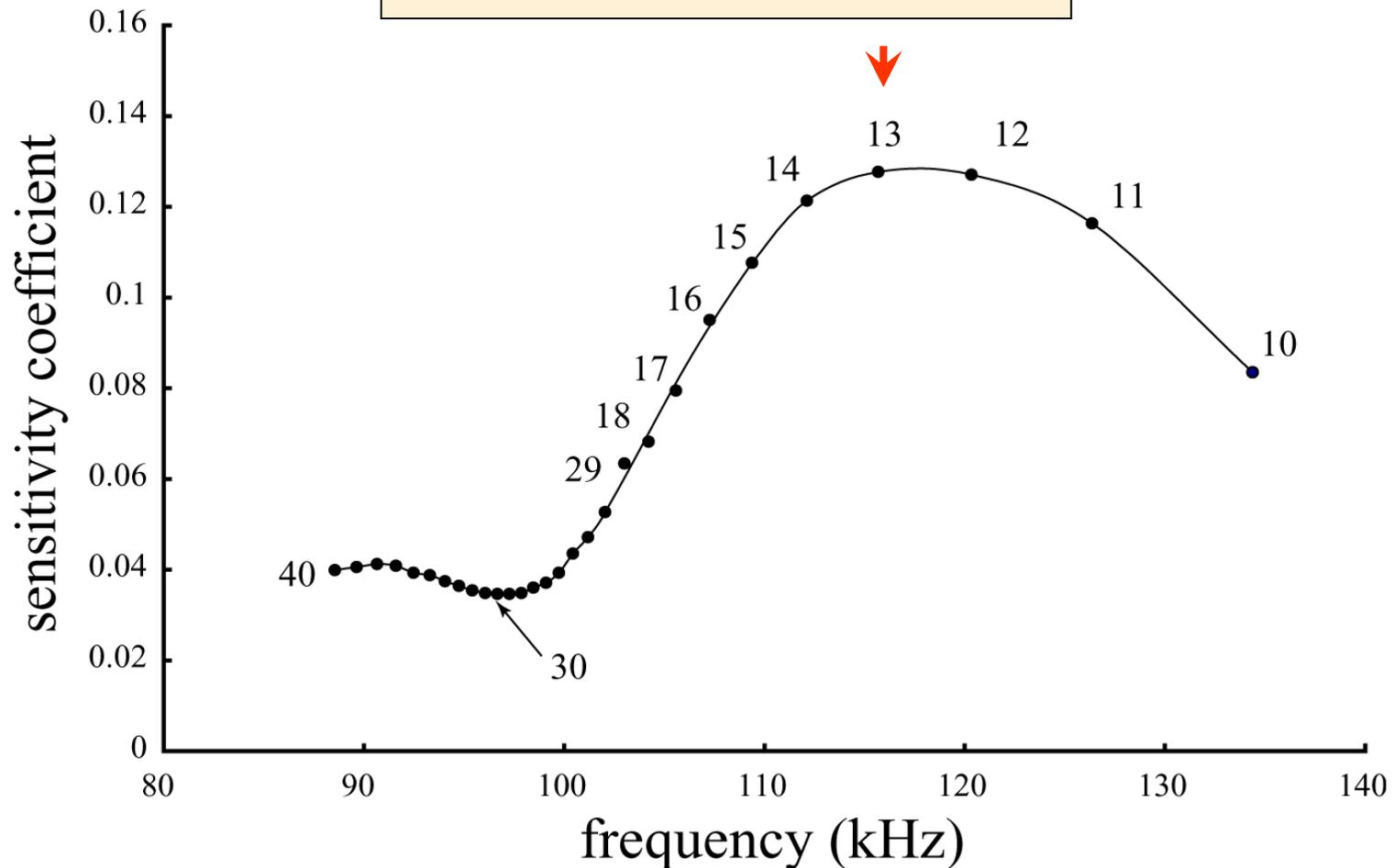
1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Touch sensitivity)



1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Touch sensitivity)

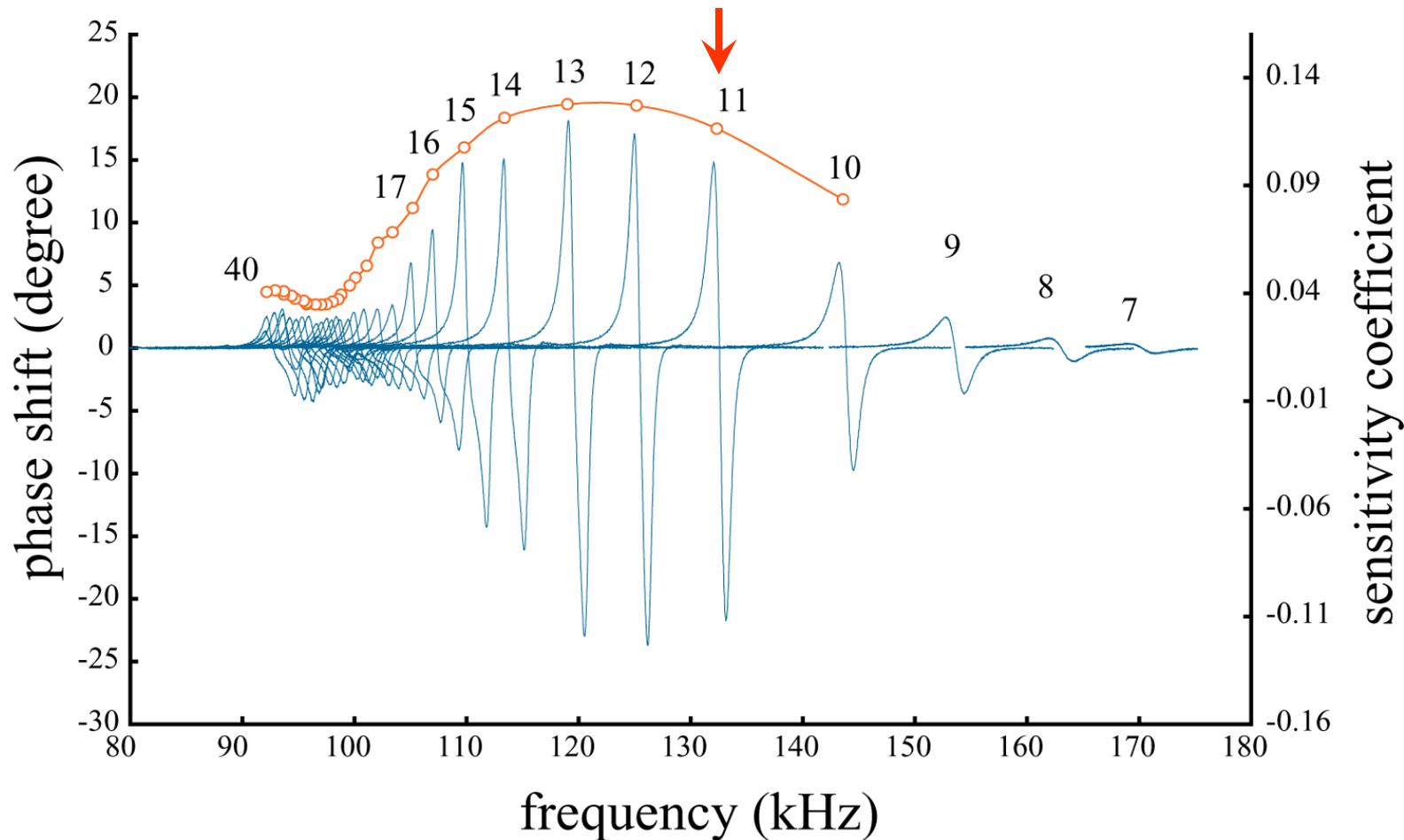
13 mm touch probe showed the highest sensitivity

$$\text{Sensitivity Coefficient} = \frac{\partial f_0}{\partial h} \cdot \frac{1}{RQ}$$



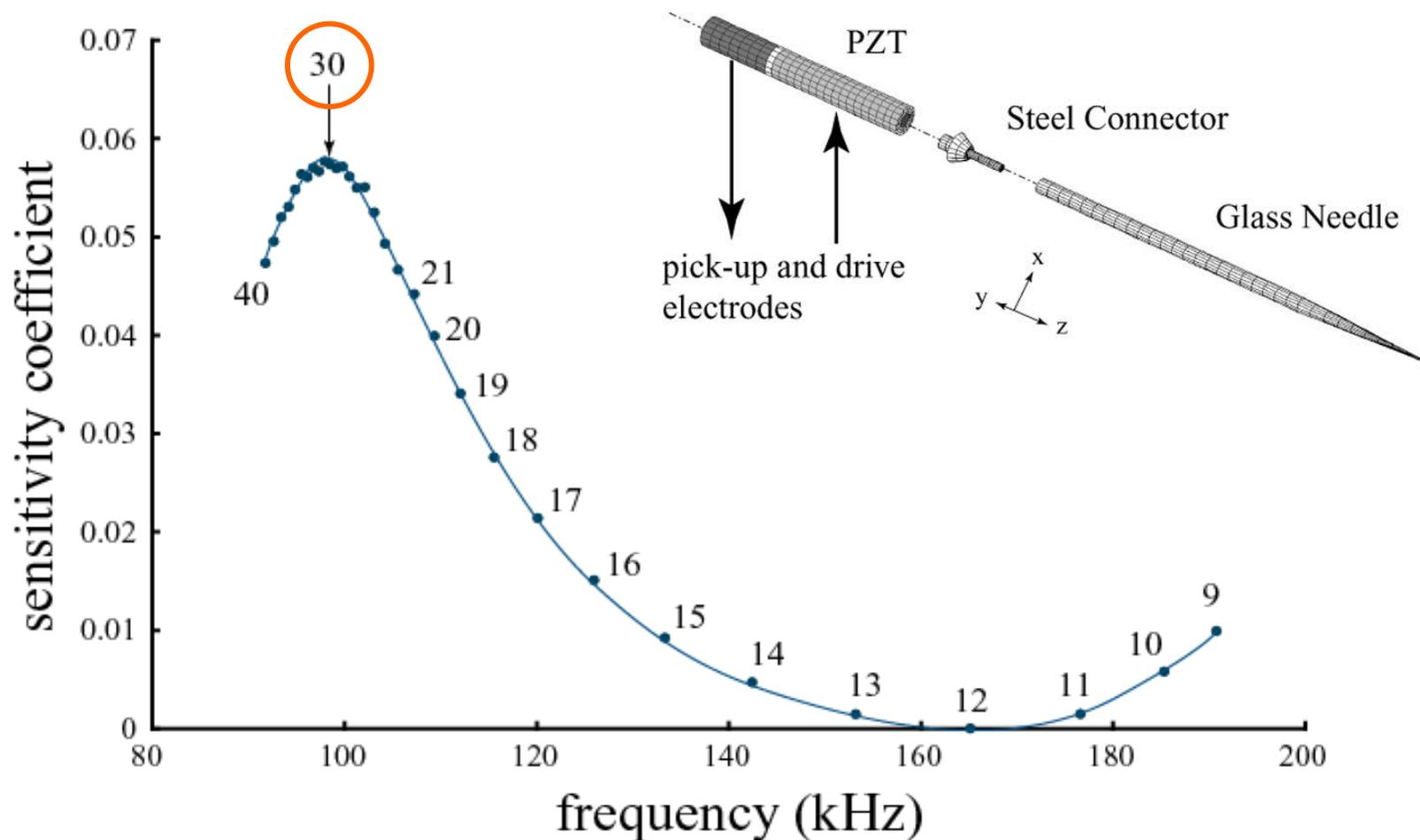
1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Touch sensitivity)

$$\text{Sensitivity Coefficient} = \frac{\partial f_0}{\partial h} \cdot \frac{1}{RQ}$$



1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Touch sensitivity)

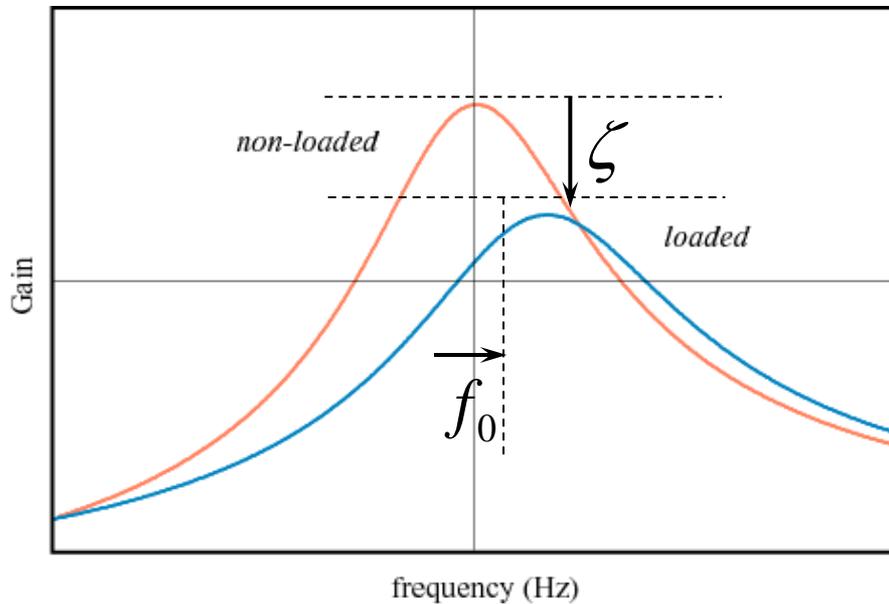
FEM simulation result



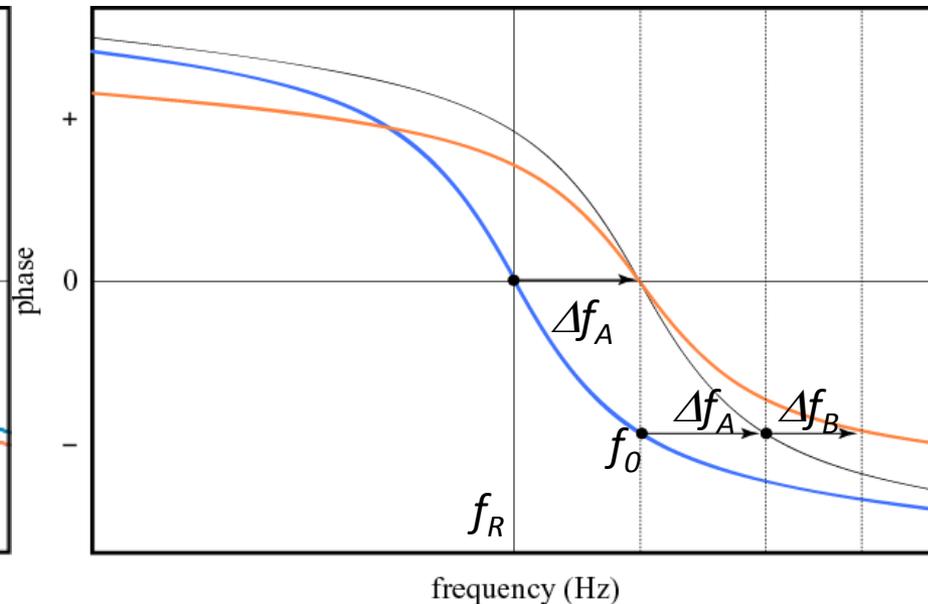
1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Stiffness sensitivity)

Total change in resonance frequency in the Phase Shift Method

利得特性

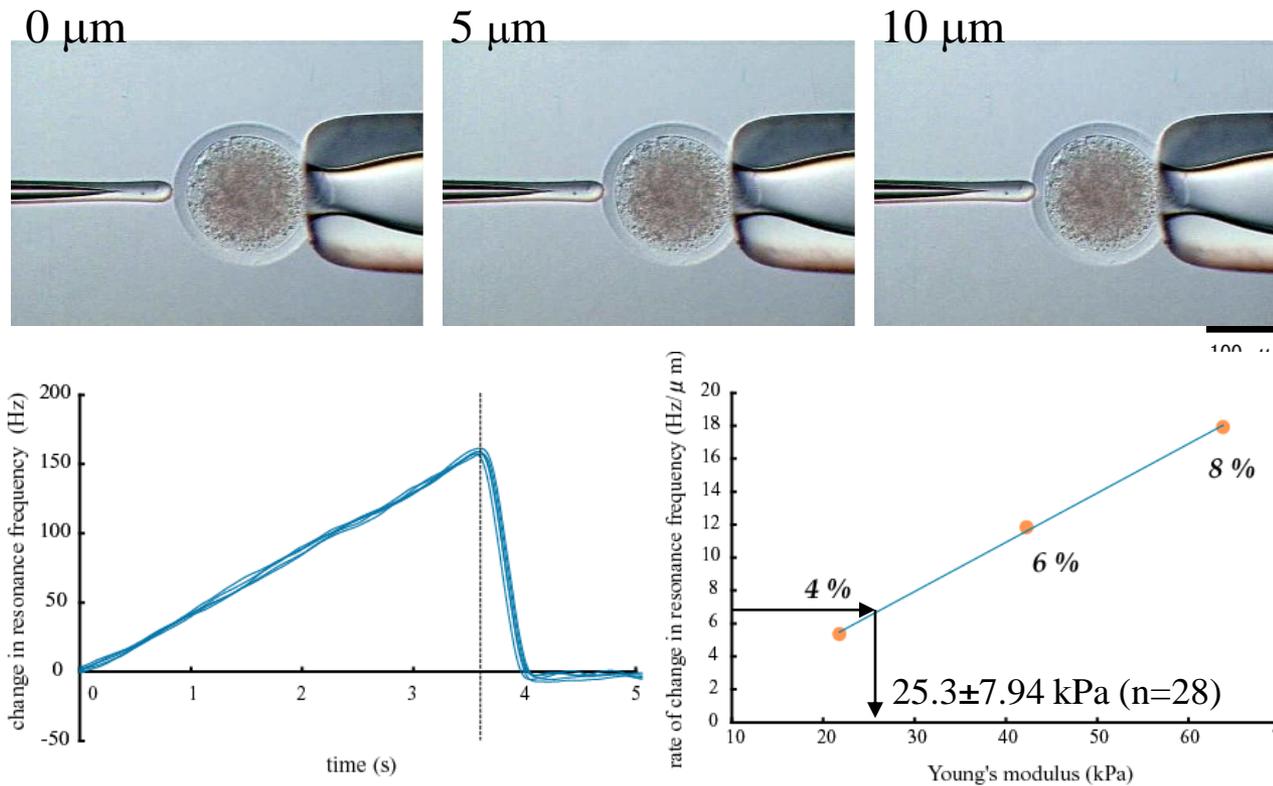


位相特性



	Δf_A	Δf_B	$\Delta f_A + \Delta f_B$
$f_R < f_0$	increase↑	increase↑	increase↑↑
$f_R = f_0$	increase↑	no change×	increase↑
$f_R > f_0$	increase↑	decrease↓	complex

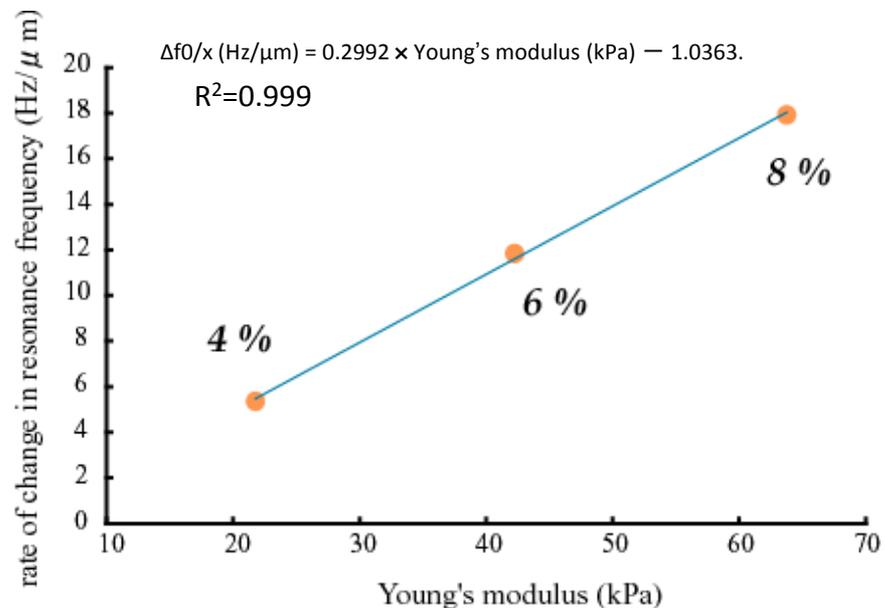
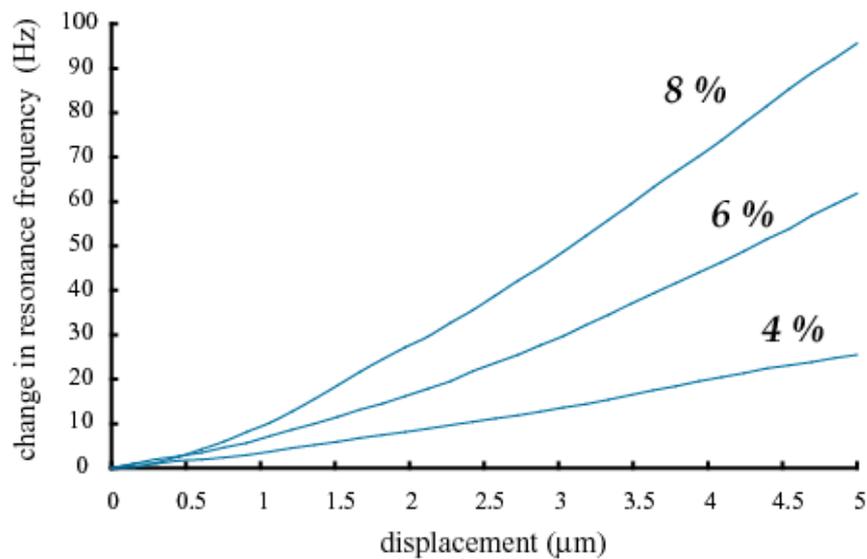
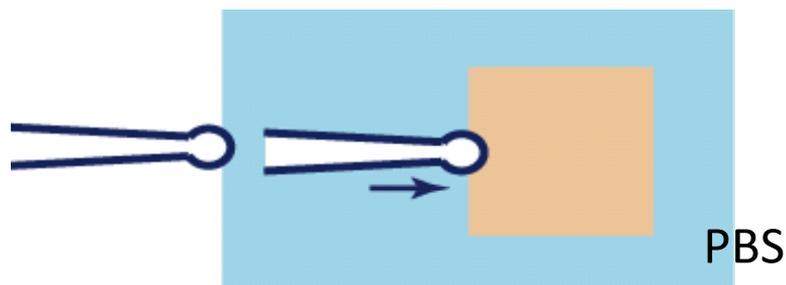
1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Stiffness sensitivity)



“Micro-mechanical sensing platform for the characterization of the elastic properties of the ovum via uniaxial measurement”
Y. Murayama et al., *Journal of Biomechanics*, 2004

1. マイクロタクトイルセンサの開発 (Stiffness sensitivity)

ゼラチンゲルを用いたMTSのキャリブレーション



マイクロ触覚(タクトイル)センサの特性

Typical example #1

発振周波数	98.2 kHz
Q 値	62
パフォーマンス	
SN比	46 dB
*測定感度	26×10^6 Hz/N
分解能	39 nN
測定再現性	0.83 %
周波数ドリフト	9.5 % / 30 min

*Sensitivities reported previously by other groups

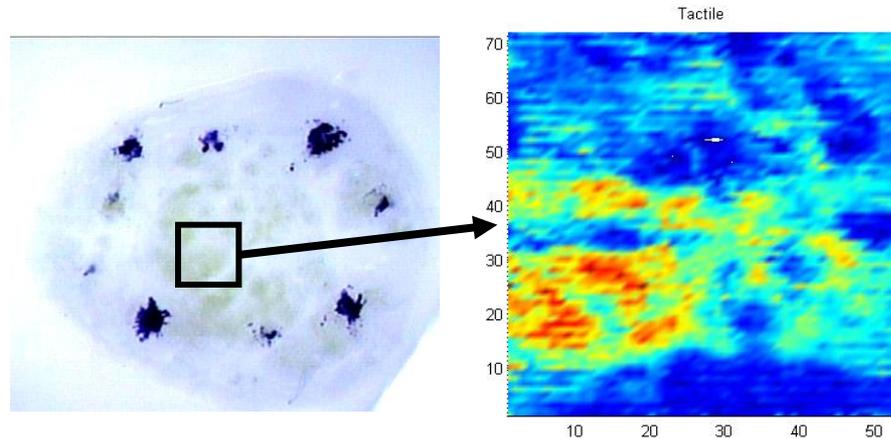
400 Hz/N : Quartz resonator (Muraoka, *Measurement*, 2003)

5×10^3 Hz/N : PZT resonator (Vidic and Harb, *Prec.Engineering*, 1998)

6.6 Hz/N : PZT resonator (Gehin et al., *Sens.Actuators*, 2000)

10.5 Hz/N : DETF (Barthod et al., *Sens.Actuators*, 2003)

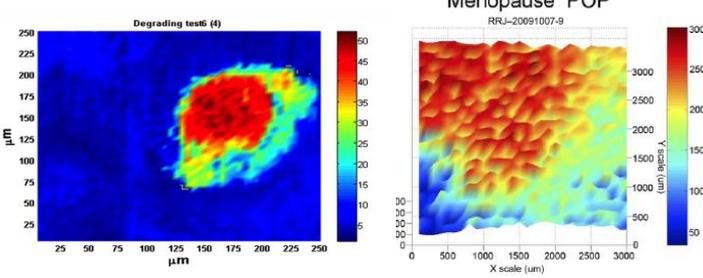
生体組織の弾性率分布測定に必要な条件



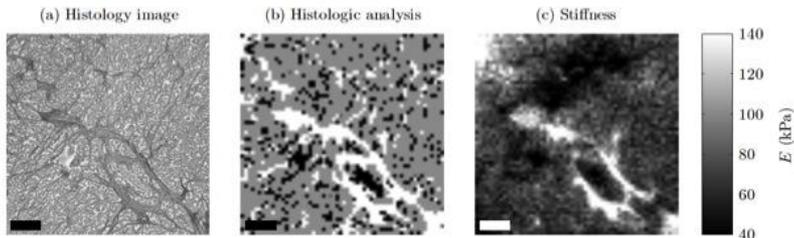
- ✓ ミリメートルオーダーの範囲を測定
- ✓ 組織を固定せずに測定
- ✓ 細胞レベルから臓器レベルまで、同一測定手法による比較評価

3. ミクロ弾性率分布測定

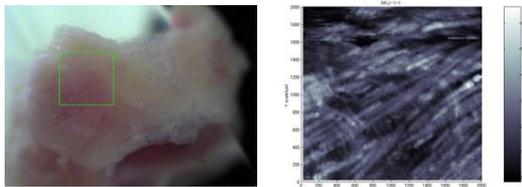
■ 前立腺癌硬化のメカニクス、腺壁の老化



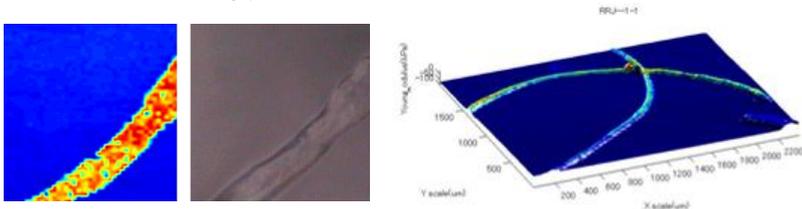
■ 前立腺癌硬化のバイオメカニクス



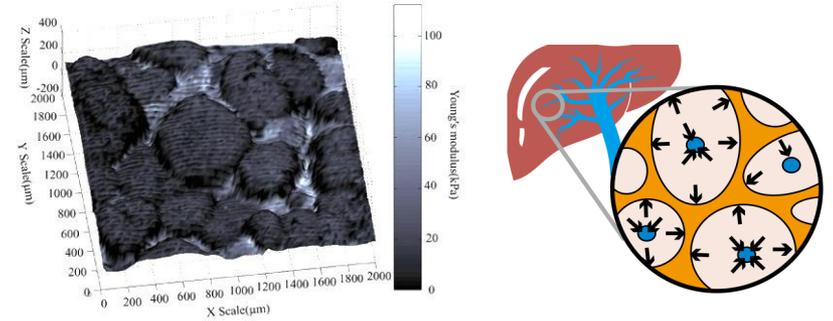
■ 腹膜硬化の弾性率分布測定



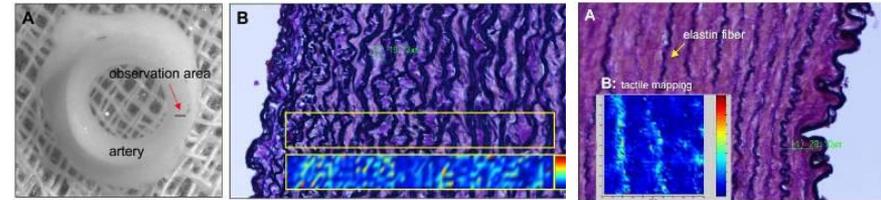
■ 単一骨格筋繊維の弾性率分布測定



■ 肝硬変の偽小葉再構築が肝不全の原因



■ 再生血管・心臓弁の質的安定性評価



モノづくり連携大賞

「先進的技術を開発して社会に貢献し、産業の発展に寄与する」

「モノづくり連携大賞」は、モノづくりの分野で、最先端の技術を開発し、社会に貢献する企業や個人を表彰する。今年度は、東北大学工学部（福島県郡山市）の「触覚（触覚）技術が地元の産業に貢献する」として、福島県産業振興センターに福島の中小企業との連携を事業化した「モノづくり連携大賞」を受賞した。この受賞は、東北大学の触覚技術が、福島県の産業に貢献していることを示している。また、この受賞は、東北大学の触覚技術が、福島県の産業に貢献していることを示している。また、この受賞は、東北大学の触覚技術が、福島県の産業に貢献していることを示している。

主催：福島県産業振興センター

日刊工業新聞社主催

(1) モノづくり連携大賞—日本大学工学部グループ

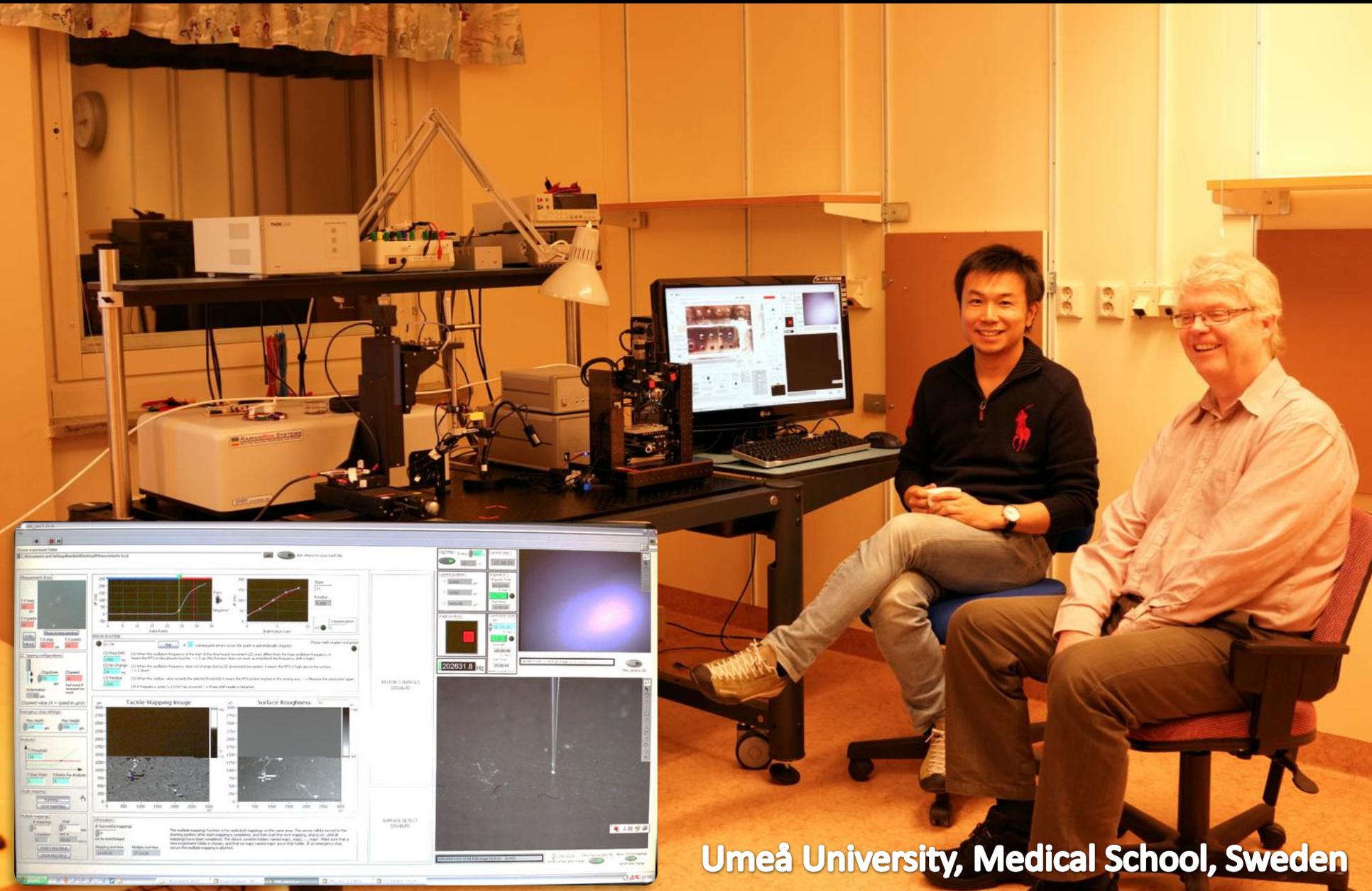
福島の中小企業との連携を事業化



連携拠点のNEWCATで開発された走査型ハプティック顕微鏡

日本大学工学部（福島県郡山市）の「触覚（触覚）技術が地元の産業に貢献する」として、福島県産業振興センターに福島の中小企業との連携を事業化した「モノづくり連携大賞」を受賞した。この受賞は、東北大学の触覚技術が、福島県の産業に貢献していることを示している。また、この受賞は、東北大学の触覚技術が、福島県の産業に貢献していることを示している。また、この受賞は、東北大学の触覚技術が、福島県の産業に貢献していることを示している。

3. ミク口弾性率分布測定



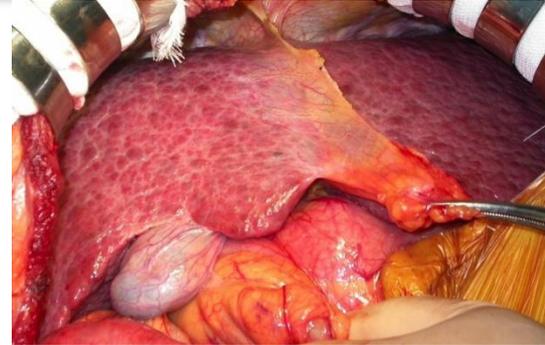
Umeå University, Medical School, Sweden

3. ミクロ弾性率分布測定

正常肝



慢性肝炎



硬変肝

Harder

- (1) A correlation between the liver hardness and the degree of liver fibrosis has been indicated. (Hatakeyama et al., 2002)
- (2) The liver consistency can be useful to estimate functional reserve for hepatectomy. (Ono et al., 1997; Kusaka et al., 2000)
- (3) Preoperative quantification of extra-cellular matrix components of laminin, type III and type IV collagen is useful as hepatectomy for liver cirrhosis. (Sato et al., 1999)

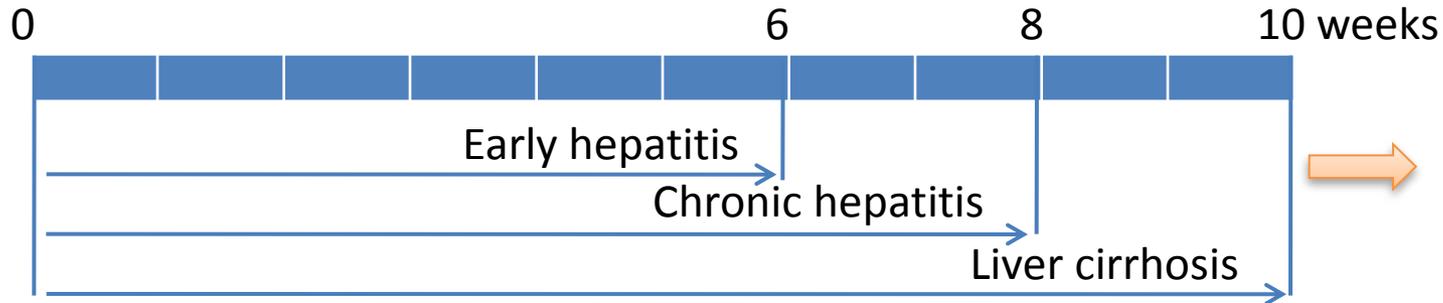
What needs to be investigated at this juncture is to quantitatively measure the elasticity of liver components from the cellular level for further understanding of biomechanics of the liver hardening.

3. ミクロ弾性率分布測定

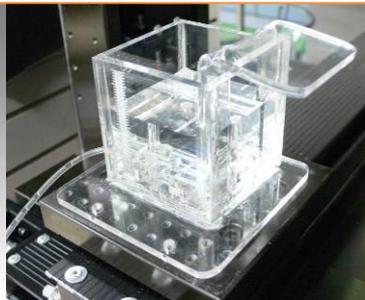


5 週齡 old male Wistar rats

Thioacetamide (3 times/w, 200 mg/kg/day) 腹腔内投与

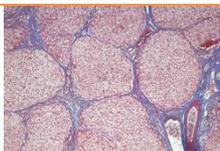


1. ミクロ弾性率分布測定



Elasticity Measurement Area
2400 μ m \times 2400 μ m, 30 μ m
Total 6400 points (80 \times 80)
Sensor Tip Indentation
20 μ m
Measurement Time
approx. 60 min

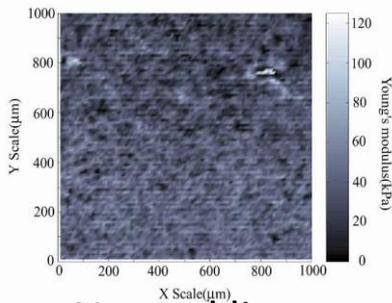
2. アザン染色



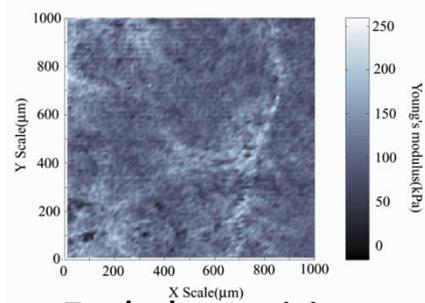
Nuclei, erythrocytes, fibrin, and so on are stained "red" with azocarmine G.
Collagen fibers, and so on are counterstained "blue" with aniline blue.

3. ミクロ弾性率分布測定

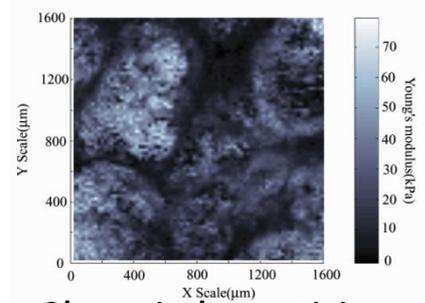
Elasticity Image



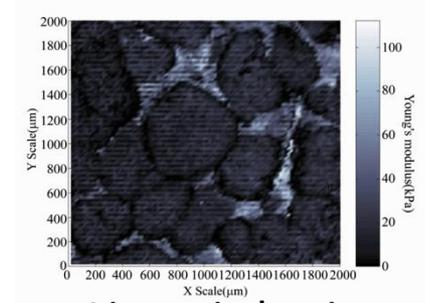
Normal liver



Early hepatitis

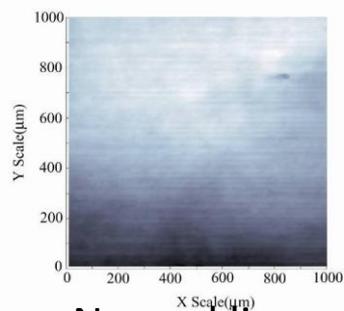


Chronic hepatitis

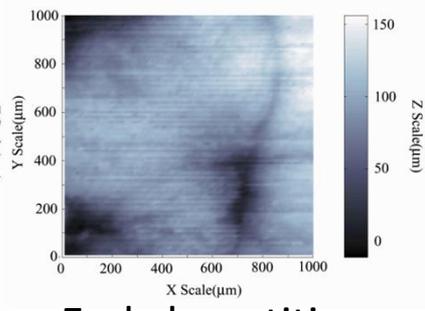


Liver cirrhosis

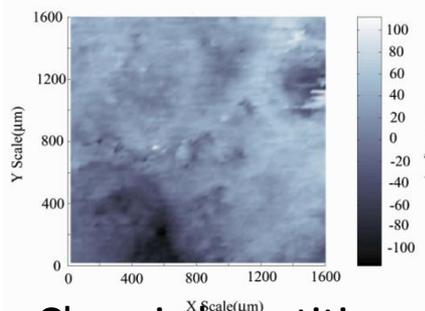
Surface Image



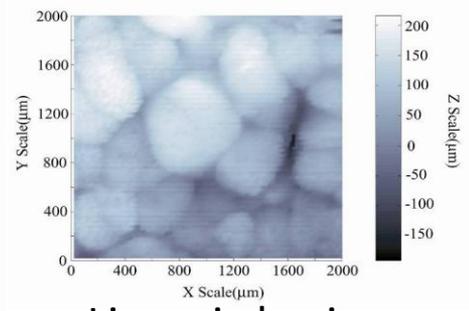
Normal liver



Early hepatitis

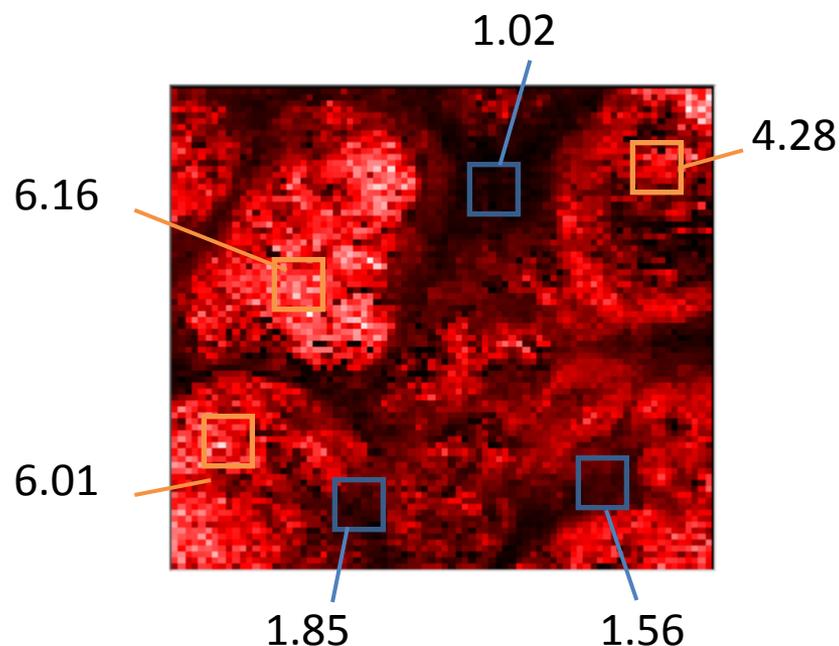


Chronic hepatitis



Liver cirrhosis

3. ミク口弾性率分布測定



Normal liver

Data No.	Pseudolobule	Fibrous Part.	Fibro/Pseudo
	mean	mean	
1	2.3	3.18	1.38
2	2.77	3.53	1.27
3	2.27	3.1	1.37
4	1.6	2.67	1.67
5	2.1	2.9	1.38
6	2.48	3.86	1.56

Early hepatitis

Data No.	Pseudolobule	Fibrous Part.	Fibro/Pseudo
	mean	mean	
1	2.87	5.78	2.01
2	4.05	6.62	1.63
3	4.32	5.71	1.32
4	6.75	6.54	0.97

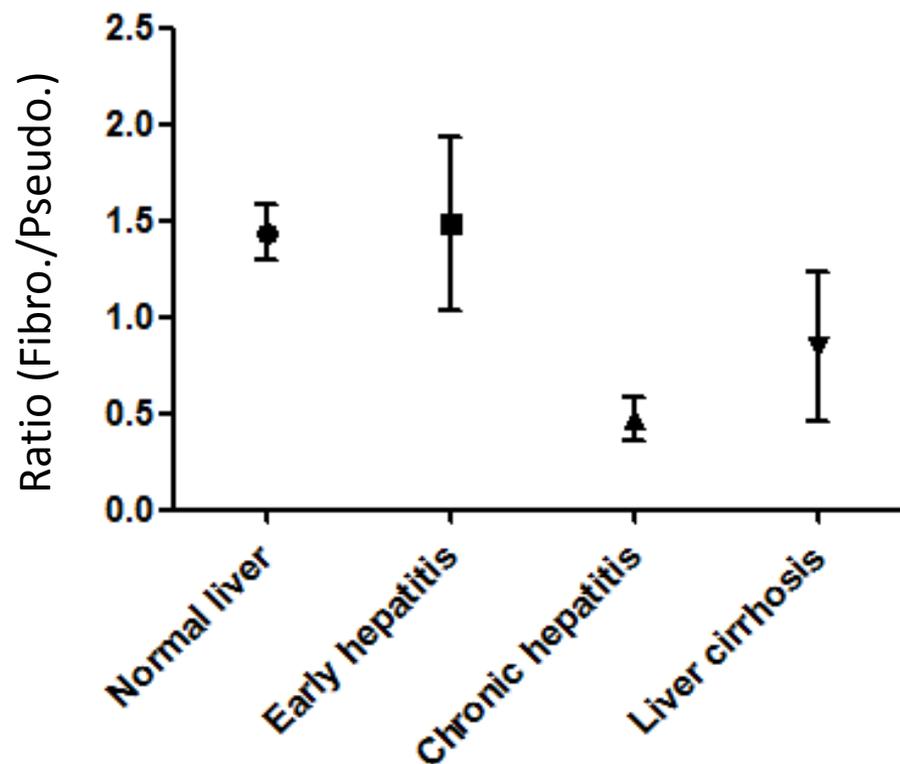
Chronic hepatitis

Data No.	Pseudolobule	Fibrous Part.	Fibro/Pseudo
	mean	mean	
1	5.48	1.48	0.27
2	4.45	2.16	0.49
3	4.84	2.63	0.54
4	6.12	3.07	0.50
5	7.56	4.01	0.53

Liver cirrhosis

Data No.	Pseudolobule	Fibrous Part.	Fibro/Pseudo
	mean	mean	
1	2.98	4.64	1.56
2	6.12	3.94	0.64
3	6.47	3.59	0.55
4	5.37	4.74	0.88
5	7.26	4.64	0.64
6	3.86	5.48	1.42
7	8.94	7.82	0.87
8	8.87	11.86	1.34
9	11.86	5.52	0.47
10	12.94	7.76	0.60
11	12.88	6.36	0.49
12	11.7	8.01	0.68

3. ミク口弾性率分布測定



	Ratio (Fibro./Pseudo.) (mean±SD)	
Normal liver	1.438± 0.05933	
Early hepatitis	1.485± 0.2227	
Chronic hepatitis	0.4662± 0.05009	
Liver cirrhosis	0.8460± 0.1102	

NS: not significant, *:p<0.05, **:p<0.001, ***:p<0.0001

3. ミクロ弾性率分布測定

肝硬変の硬化メカニズム解明と診断方法の開発に向けて

