

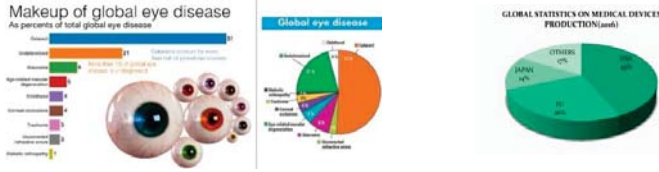
Fabrication of portable/wearable retinal imaging systems for ocular health monitoring



プロジェクトグループ名：眼の健康センサ
 氏名：羽根 一博、中澤 徹、佐々木敬、Kaushik Neelam
 PGL名：羽根一博
 所属：東北大学 工学研究科、医学研究科

Introduction

More than 30% of human population suffers from vision related diseases.



Various eye diseases

Japan is third largest producer of medical devices in the world.

As world population is ageing and costs of healthcare is increasing, there is a need to monitor patient's health status in his/her personal environment and provide access to healthcare for as many people as possible. Eye related diseases and defects have an enormous adverse effects on human health, efficiency and social welfare. Long term monitoring can help in early detection of vital signs and timely prevention of some vision problems. One method of early detection of eye diseases is regular monitoring of eyes by use of wearable smart glasses or self-usable portable camera to collect images of retina/fundus. Therefore, it is necessary to develop wearable/portable retinal imaging devices that can provide regular monitoring of eyes.

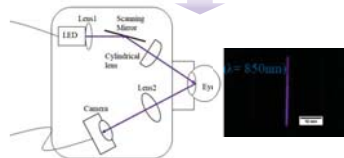
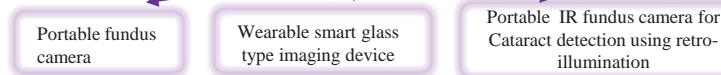


There are lot of accessible and affordable products in the market, but they require alignment of the device in right position and direction and can't be used by oneself alone.

Fabricated Eye Health Sensors

- The aim is to develop simple and easy to use portable imaging devices that can be used by oneself without help of other person.
- Such devices can be helpful for large screening of patients outside of hospitals or clinics for detection of various eye diseases such as Cataract and Glaucoma.

眼の健康センサ



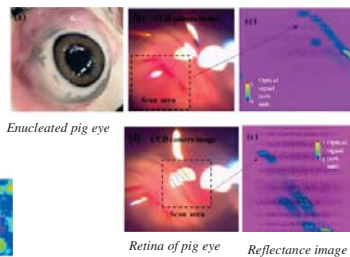
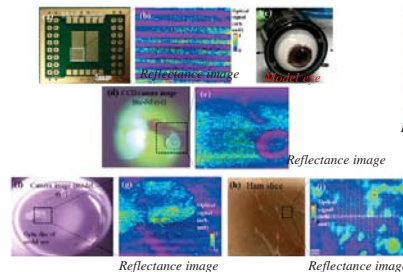
Photograph of fabricated portable fundus camera

Photograph of prototype of wearable smart glass

Schematic of portable camera with scanning mirror and slit illumination

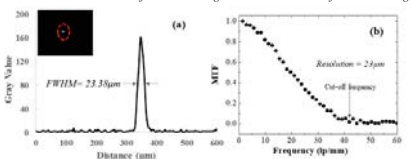
Wearable smart glass

Metal sample, two types of model eyes and enucleated swine eye were imaged using the wearable smart glass type retinal imaging system. Red laser ($\lambda = 633\text{nm}$) and IR laser ($\lambda = 830\text{nm}$) were used to illuminate the samples.



Enucleated pig eye

Retina of pig eye Reflectance image



The measured resolution of wearable smart glass type system is $22\mu\text{m}$ which is enough resolution for imaging retinal arteries and optic disc for the detection of eye related disorders.

- The wearable glass type retinal imaging system is lightweight measuring 150 grams.
- 2D-MEMS scanner helped to reduce system size and weight with advantage of fast scanning.
- The proposed wearable eyeglass type system can be applied an easy to use screening and regular monitoring tool for imaging of eye.
- The fabricated system has enough resolution for early detection and diagnosis of eye diseases such as glaucoma.

Portable fundus camera

A model eye, enucleated swine eye and human eye were imaged using fabricated portable fundus camera. White light LED and Infrared LED ($\lambda = 850\text{nm}$) were used for illumination of retina.

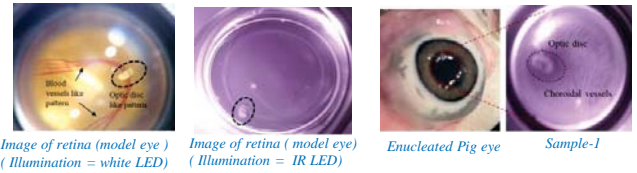
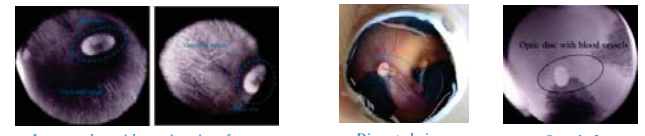


Image of retina (model eye) (Illumination = white LED)

Image of retina (model eye) (Illumination = IR LED)

Enucleated Pig eye

Sample-1

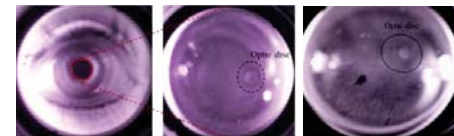


Images taken with varying size of aperture

Dissected pig eye

Sample-2

Images of pig retina taken by fundus camera.

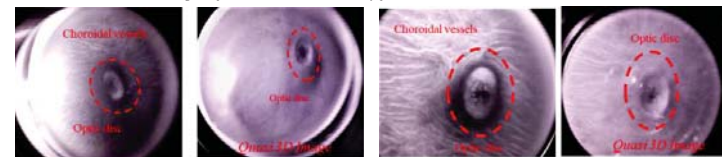


Human eye

Person-1

Person-2

Images of human retina taken by fundus camera.

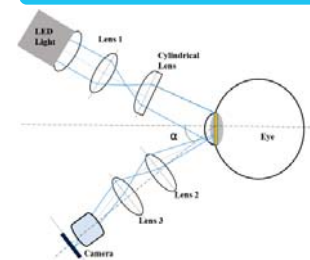


Wide-field fundus Images (enucleated swine eye)

Narrow-field fundus Images (enucleated swine eye)

- Oblique/off-axis illumination is simple and cost effective way to improve the contrast and to get quasi 3D image.
- Oblique illumination in our fabricated fundus camera was created by using an IR-LED with narrow beam angle placed at an angled position.
- The depth of optic disc of swine eye was calculated by using the shadow created by oblique illumination.

Fundus camera with slit-illumination



- Cataract is leading cause of blindness in the world.
- Slit-lamp ophthalmoscope are big in size and can't be used outside of hospital/clinics.
- A portable fundus camera with slit illumination is highly desirable for mass screening and personal use.



Schematic of portable camera with slit-illumination Slit-light obtained by using cylindrical lens for Green and IR-lights

Cataract was induced by injecting formaldehyde solution (formalin) into the lens of the pig eye. Images were obtained using slit light and compared with normal swine eye images.



Normal Pig eyes

Eyes with cataract

Removed pig eye lens

Normal Pig eye

Pig eye with cataract

Choroidal vessels are visible through eye lens.

Choroidal vessels are not visible due to scattering caused by the eye lens.

Summary and Future Work

Simple and easy to use portable retinal imaging system and wearable smart glass type imaging system were fabricated. Portable fundus imaging device or camera can be used by oneself to take image of the retina without help of other person. Images from enucleated swine eye and human eye were successfully taken by using our fabricated simple fundus cameras. For our all fabricated devices the measured light intensity on cornea and retina is much smaller than the maximum permissible beam power recommended by ANSI.

Future work

- Fabrication of newly designed portable fundus camera for Cataract detection.
- Application of AI for our fabricated devices for better disease diagnosis.
- Combining Cataract and Glaucoma imaging devices into one portable imaging device.

タイトル：皮膚との効率的なインターフェイスを目指して

プロジェクトグループ名：マイクロウェアラブルセンサ

氏名：甲斐洋行、PGL名：熊谷明哉

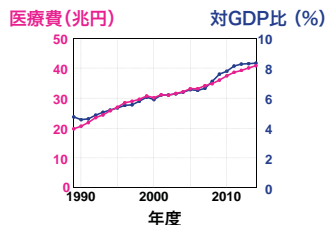
所属：東北大学 材料科学高等研究所



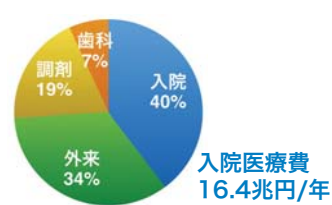
背景：皮膚センサ・パッチによるpoint-of-care

社会的課題：医療費の増大による国民の負担増

▶ 医療費の年次推移



▶ 2015年の医療費内訳



皮膚：デバイスと生体を繋ぐインターフェイス



Point-of-care (POC)デバイスの開発による健康増進や予防医療、医療費抑制への期待

皮膚を介した診断・治療

- ・微量な体液に含まれる生化学的情報の取得
- ・薬剤投与

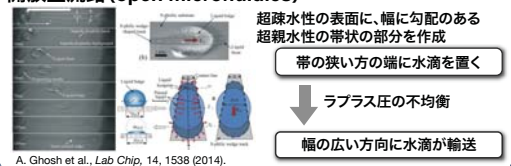
COI東北の「はかる」の基盤技術への貢献

微小流体を操作するウェアラブル材料の開発と応用

水滴収集フィルム

外部資金：中谷医工計測技術振興財団、花王科学奨励賞、科研費 若手(2019-2020)

開放型流路 (open microfluidics)



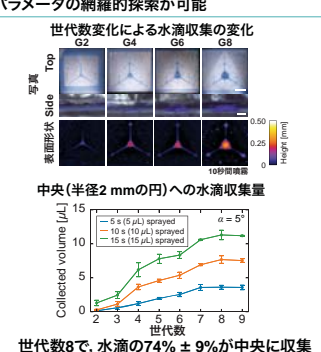
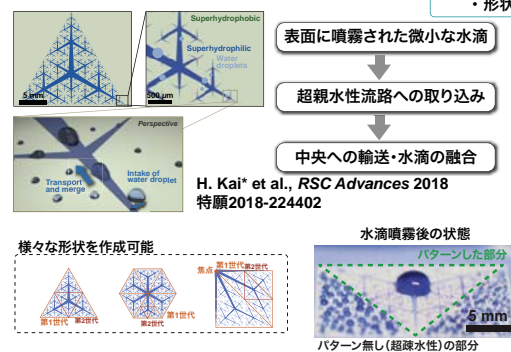
空間充填木 (space-filling tree)



→ 空間充填木を用いた「フラクタル開放型流路」で水滴収集機構を設計し、フィルム上に実装

(1) 世代数を増加させると、流路の密度が指数関数的に増大
⇒ フィルム表面の水滴が高い確率で流路に取り込まれる

(2) 充填する領域および少数の形状パラメータ (焦点P, 世代数G, 開き角α) から一意に定まる構造
⇒ コンピュータ(再帰的アルゴリズム)で形状の自動生成
・形状パラメータの網羅的探索が可能



材料科学としての今後の展開

- ・OpenFOAMによる自由表面流解析 (volume-of-fluid法) による、水滴輸送挙動の調査
- ・フラクタル数学の観点からの理解 (AIMR所内における数学者との共同研究)
- ・マイクロ流路による物質合成のプラットフォームとしての検討

微量の汗を収集する皮膚貼付センサ

デバイス設計 (計画)

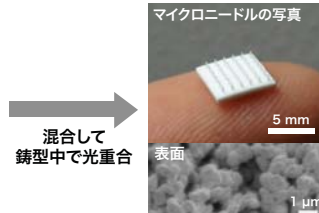
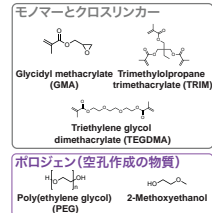
測定対象の成分 (計画)



- ・ナトリウム・カリウム・重炭酸イオン
→ 運動状態モニタリング (2019COI若手連携研究ファンド 分担者)
- ・乳酸
→ 圧迫性虚血の検出

マイクロニードル

外部資金：科研費 若手(B) (2017-2018)



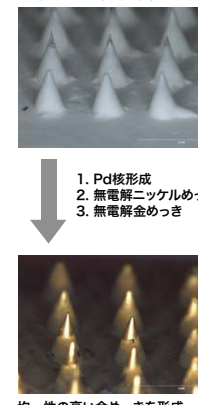
Liu et al., RSC Advances (2016). / 特願2016-055428.

- ・皮膚に浅く刺さるマイクロニードル
- ・連続的細孔 (~1 μm) による物質透過性

・現在、高耐久性・生体適合性の新規材料を検討中

マイクロニードル電極

外部資金：田中貴金属記念財団 2018年度「貴金属に関わる研究助成金」萌芽賞



応用展開 (計画 or 実行中)

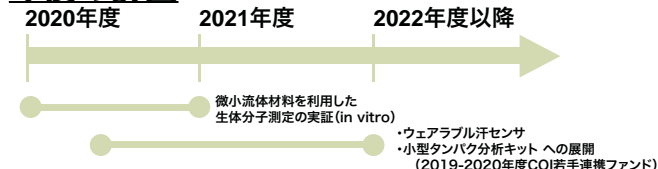
- (1) 皮膚組織液の成分センサ
 - ・グルコース (基礎検討中)
 - ・コルチゾール
 - ・各種タンパク質 など
- (2) ATP応答性「分子糊」による皮膚がんの検出および選択的薬剤放出 (2017-2018年若手連携研究ファンド)



コンピュータ制御による溶液操作・反応プロセスの自動化を検討中 (2019年COI若手デジタルFS)

- マイクロニードル作製の効率向上
- ・将来的には、在宅でも実験ができるようになる

今後の計画



2015-2020年度の成果 (at 東北大学)

査読付き論文

"Organic electrochromic timer for enzymatic skin patches."
Hirozaki Kai, Wataru Suda, Shotaro Yoshida, Matsuhiko Nishizawa
Biosensors and Bioelectronics, 2019, 123, 108-123.

"Fluid-permeable enzymatic lactate sensors for micro-volume specimen."
Hirozaki Kai, Yuto Kato, Ryoma Toyosato, Matsuhiko Nishizawa
Analyst, 2018, 143, 5545-5551.

"Space-filling open microfluidics designed to collect water droplets."
Hirozaki Kai, Ryoma Toyosato, Matsuhiko Nishizawa
RSC Advances, 2018, 8, 15985-15990.

"Accelerated wound healing on skin by electrical stimulation with a bioelectric plaster."
Hirozaki Kai, Takeshi Yamachi, Yudai Ogawa, Ayaka Tsubota, et al.
Advanced Healthcare Materials, 2017, 6, 1700465.

"An Array of Porous Microneedles for Transdermal Monitoring of Interstitial Swelling."
Kuniaki Nagamine, Jun Kubota, Hirozaki Kai, Yoshinobu Ono, Matsuhiko Nishizawa
Biomedical Microdevices, 2017, 19, 68.

"Intrinsically Stretchable Electrochromic Display by a Composite Film of Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) and Polyurethane."
Hirozaki Kai, Wataru Suda, Yudai Ogawa, Kuniaki Nagamine, Matsuhiko Nishizawa
ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9, 19513.

"Porous polymer microneedles with interconnecting microchannels for rapid fluid transport."
Liming Liu, Hirozaki Kai, Kuniaki Nagamine, Yudai Ogawa, Matsuhiko Nishizawa
RSC Advances, 2016, 6, 48630-48635.

特許出願

特願2018-224402
US16/699316
特願2017-166153
PCT/JP2018/02167
特願2017-044376
特願2016-190946
特願2016-055428

その他

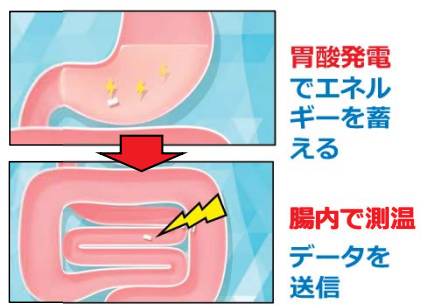
受賞7件
招待・依頼講演7件
研究費
COI若手連携研究ファンド 課題代表8件、分担2件
科研費・民間委託金 代表5件
学内グラント 代表1件、分担5件

ポストCOIへの参画 or 准教授としてイグジット

タイトル：胃酸で発電する「飲む体温計」
プロジェクトグループ名：飲み込みセンサプロジェクト
氏名：吉田 慎哉、宮口 裕 PGL名：中村 力
所属：東北大学 工学研究科



背景



応用例



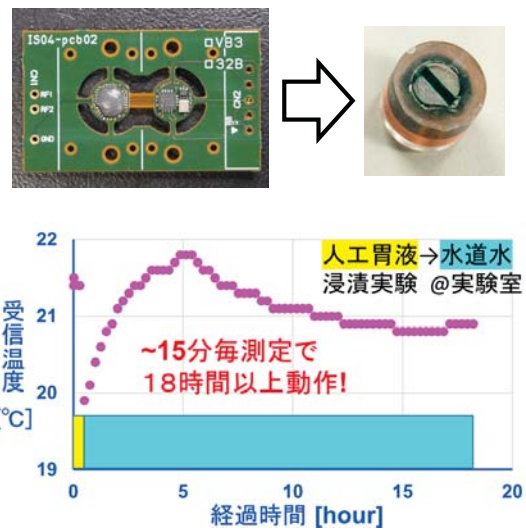
家でも手軽に簡単に深部体温とそのリズムを直接測定
 (遠隔) 診断・治療最適化・経過観察のツールに

安価、安全、低環境負荷、保存性良、煩わしさなし。



R1年度までの成果

長時間測定用デバイスの試作



低コスト化のためのコイル内蔵基板の試作



一括大量生産に適した構造を開発

着られるアンテナの基礎検討



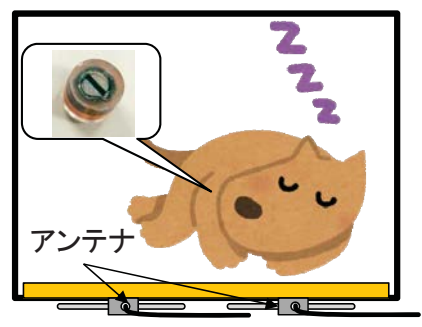
信号受信、読み出しに成功

関連特許：「個別昇圧回路、昇圧回路、及び電子機器」
 特願2019-571749/特許第6664736号、
 出願日2019年12月25日(優先日2018年8月25日)
 PCT/JP2019/033311 出願日 2019年8月26日(優先日2018年8月25日)
 発明者 吉田慎哉、中村力

関連特許：「飲み込みセンサ装置およびその製造方法」
 PCT/JP2019/009974 出願日 2019年3月12日(優先日2018年3月20日)
 発明者 宮口裕

今後の予定

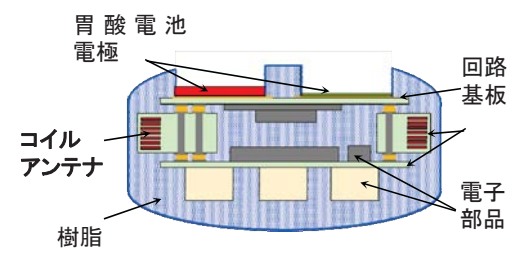
In-vivo長時間測定実験



システム・通信プロトコル最適化



量産技術開発と協業メーカー探索





東北大学

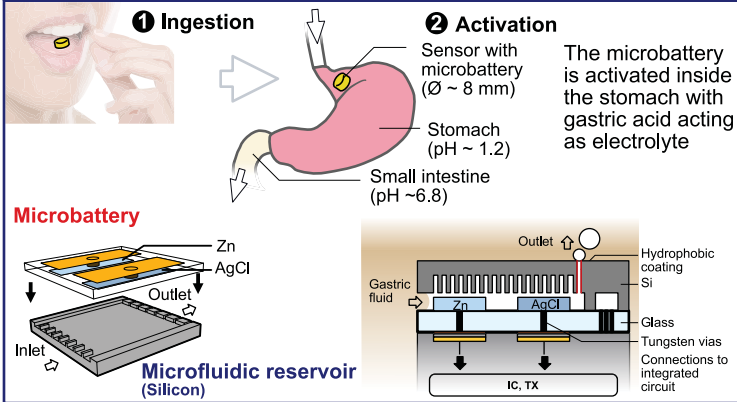
電池基盤技術 μバイオ電池



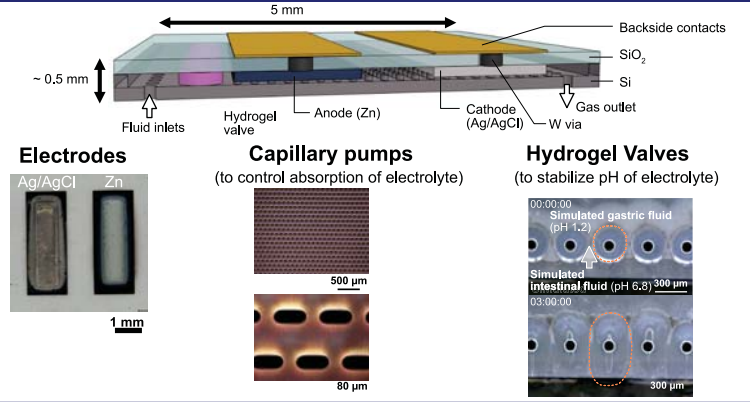
シュタウス スヴェン、雁部 祥行、岩瀬 和至 PGL: 本間 格
東北大学 多元物質科学研究科

概要

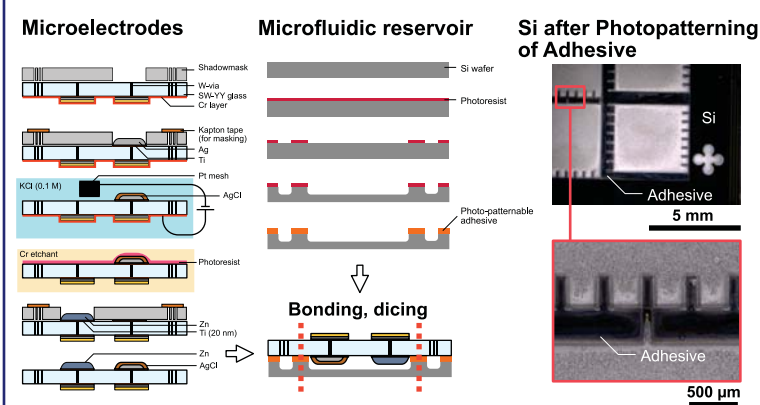
飲み込み電池のコンセプト



マイクロ電池の構成

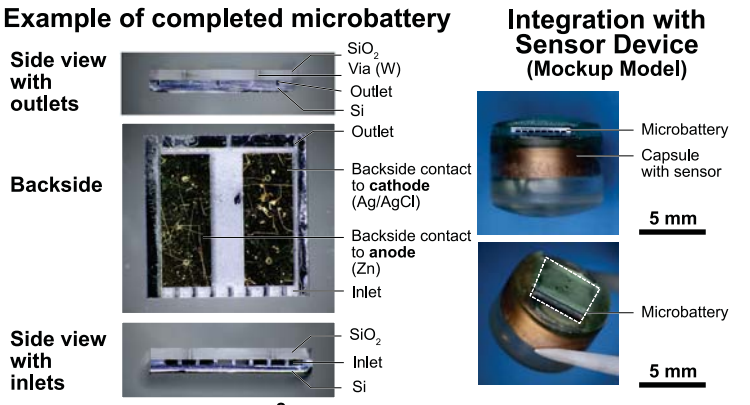


製作プロセス

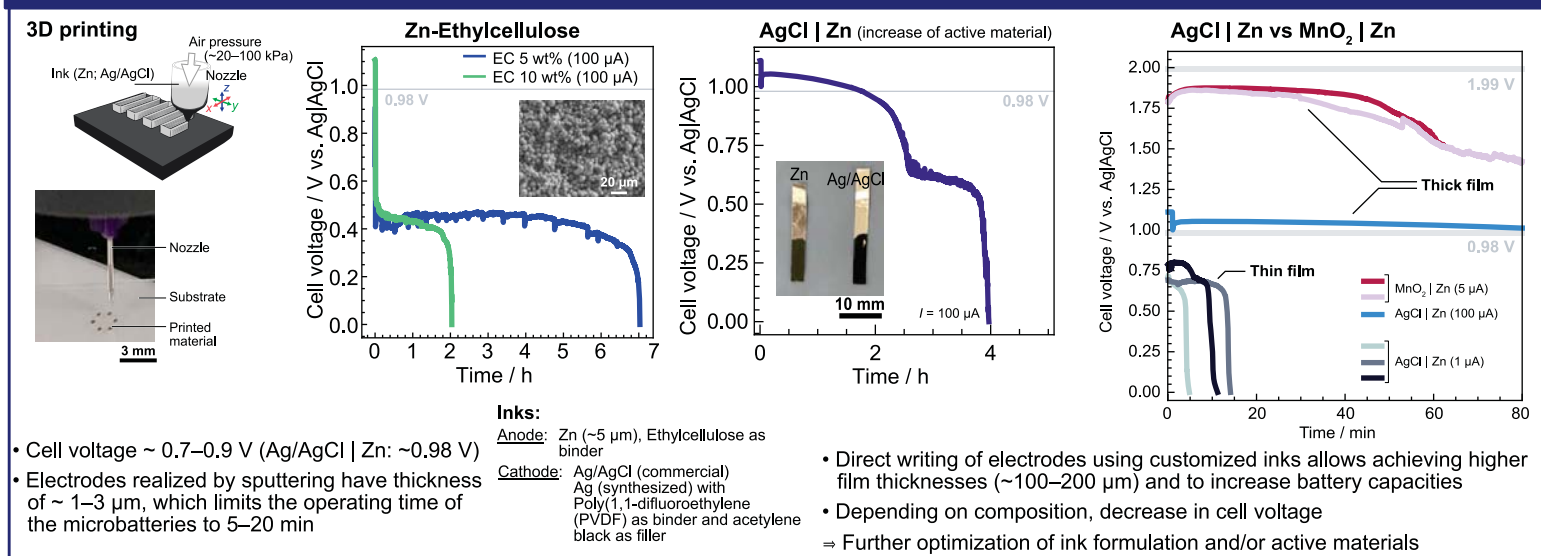


成果

作製したマイクロ電池



3Dプリント作製した電極および薄膜電極



概要

- Demonstrated the concept of biocompatible microbatteries as power sources for ingestible sensors
- Direct-printed electrodes using custom inks enable to achieve higher capacities and operating times of several hours compared to the thin film electrodes; MnO₂ | Zn is a viable alternative to AgCl | Zn

今後の予定

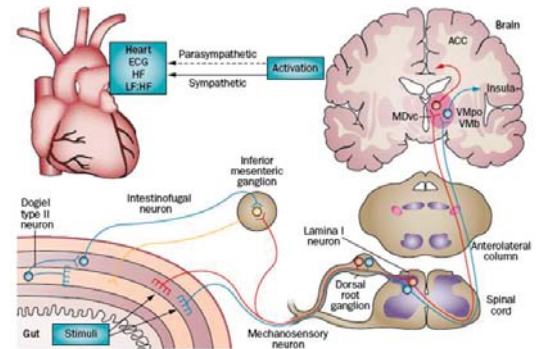
- Extend development of biocompatible microbatteries to stretchable batteries as power sources of smart wearables, smart glasses, etc.
- Adapt 3D printing process to stretchable batteries
- Further optimize formulation of inks (nanoparticles instead of microparticles, surfactant, humectant, etc.)

タイトル：過敏性腸症候群における血中エンドトキシン測定
プロジェクトグループ名：食と健康を結ぶセンシング
氏名：村椿智彦、津島博道、金澤素、福土審、PGL名：上田宏幸
所属：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野



所属プロジェクトの概要

- 糖尿病などの慢性疾患の予兆因子となり得る血中LPS濃度を微量血液により測定するセンサの開発
- 血中LPS濃度と疾病リスクとの関係性把握、及びLPSを低減させる野菜商品のエビデンス取得と組み合わせ、糖尿病などの早期予防に役立つ仕組みを構築
- 「啓発型検診」や国内外の検診に実装し、健康や野菜摂取に対する行動変容を促進
- **本研究の位置づけ**
 - 血中LPS濃度と疾病リスクとの関係性把握←過敏性腸症候群との関連性を把握する



Fukudo S. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013.

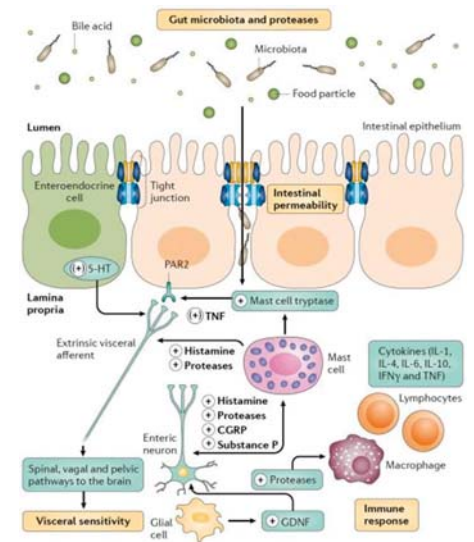
過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS)

- 腹痛や腹部不快感とともに、下痢や便秘などの便通異常が持続的にあらわれる機能的消化管障害
- うつや不安などの精神症状も多く、著しく健康関連QOLを障害する
- IBSの有病率は、人口の11%程度
- 腸内細菌の異常、腸透過性、炎症、内臓感覚過敏、エピジェネティクスと遺伝子、脳腸相関の変化など様々な要因が関与が考えられている

Enck P, et al. Nat Rev Dis Primers, 2016.

IBSとエンドトキシンの関連

- 動物実験では急性拘束ストレスにより、大腸伸展刺激に対する腹筋筋電反応に加えて大腸透過性が増加
Ait-Belgnaoui A, et al. Pain. 2005.
- IBSにおける粘膜透過性亢進は消化管内腔の腸内細菌菌体成分、細菌毒素、抗原物質の生体内侵入を許し、粘膜の微小炎症を惹起する
- 微小炎症は消化管神経系の感作を介して中枢神経機能に影響を及ぼす
Enck P, et al. Nat Rev Dis Primers, 2016.
- 下痢型IBS患者は健常者と比べて血清LPSが増加
Dlugosz A, et al. Neurogastroenterol Motil. 2015.
- IBS患者は健常者と比べて、末梢血単核細胞におけるLPSにより誘発されたIL-6レベルが高値であり、排便頻度や下痢症状と関連
Liebregts T, et al. Gastroenterology. 2007.



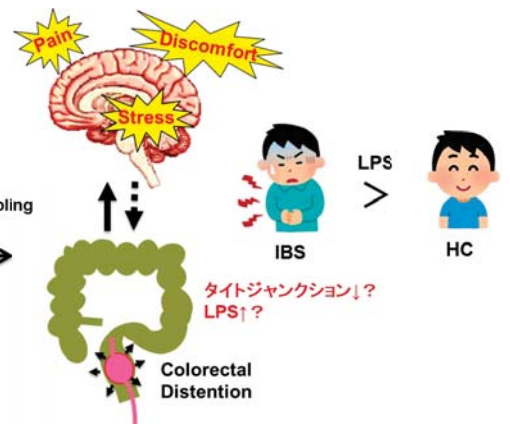
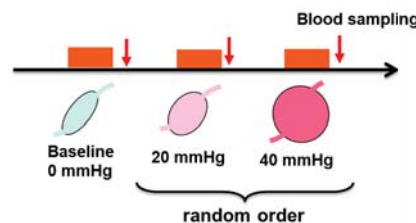
Enck P, et al. Nat Rev Dis Primers, 2016.

本研究の目的

- IBS患者における血中LPS濃度を測定し、下記を検証すること
 - ストレス負荷により、IBS患者は健常者よりも血中LPSの増加が大きい
 - IBS患者は健常者よりも安静時の血中LPSが高い
- LPSと疾患の関係が明らかとなれば、血中LPS濃度を測定する意義を明確にできる
- 糖代謝異常のみならずIBSの病態理解と治療への応用につながる

これまでの成果

- 大学生を対象に研究協力者を募集
- ストレス負荷検査：大腸伸展刺激後に採血 0mmHg、20mmHg、40mmHg
他研究の参加者に協力依頼
- 安静時検査：ストレス負荷を実施せずに採血
応募者：69名
スクリーニング：IBS16名、健常26名
現在、日程調整中



OD405

| | Healthy control | | | IBS | | |
|----------|-----------------|--------|-------------|-----|--------|-------------|
| | n | median | min-max | n | median | min-max |
| baseline | 7 | 0.137 | 0.111-0.180 | 3 | 0.146 | 0.124-0.151 |
| 0mmHg | 2 | 0.131 | 0.114-0.148 | 3 | 0.162 | 0.132-0.191 |
| 20mmHg | 2 | 0.129 | 0.117-0.140 | 3 | 0.156 | 0.132-0.180 |
| 40mmHg | 2 | 0.127 | 0.115-0.139 | 3 | 0.181 | 0.128-0.205 |

今後の予定

- 検査を継続して実施していく
- ストレス負荷検査、安静時検査ともに測定不良な施行があるため、精度を高めていく必要がある
- 現在、日程調整が困難な対象が存在するために検査のペースがやや遅いが、翌年度も研究協力者を再募集し、母数を増やすことで適格者を確保していく予定

血中LPSセンサの開発 —食と健康を結ぶセンシング—

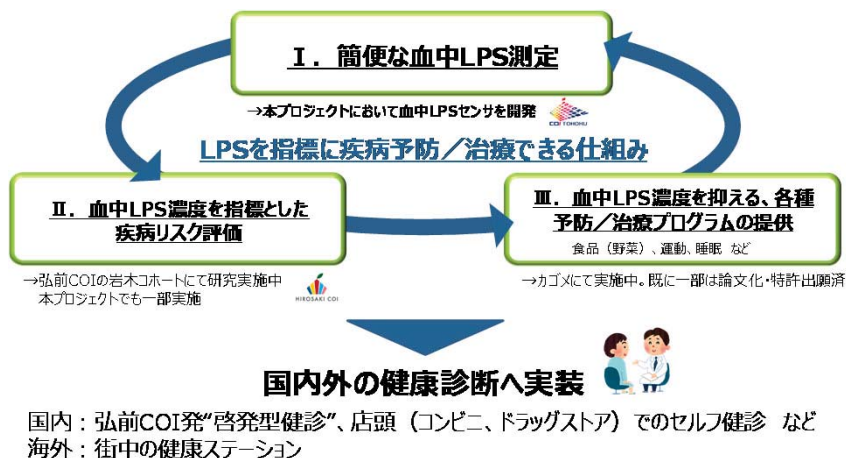
氏名：伊藤 隆広 PGL名：上田 宏幸
東北大学 環境科学研究科



○食と健康を結ぶセンシング

センシングに加え、センシング結果に応じた健康ソリューションを（食・特に野菜）を提案することで、人々の生活習慣改善や疾病予防に向けた行動変容を促す仕組みの実装を目指す。その一環として、慢性炎症の原因物質であり、肥満や糖尿病、さらには認知症等の発症への関与が指摘されるLipopolysaccharide (LPS) の血中濃度を簡便・低侵襲に測定するセンサを開発する。開発した血中LPSセンサを含む仕組みは、弘前COIが事業化を目指す「新型健診（啓発型健診）」を筆頭に国内外の種々の健診に組み込むことを想定しており、そのための準備についても進めていく(右図)。

本研究では、電気化学検出法による高感度・小型LPS検査装置の血液測定への応用を検討する。また、測定の実便性を高めるために、血液の前処理を自動化するデバイスの開発も進める。



○これまでの研究成果

当研究室では、電気化学検出法を用いた透析液中のエンドトキシン測定について研究しており、本プロジェクトではこの手法を応用して研究開発を進めている。COIプロジェクトにおいて、測定チップのディスプレイ化を目指して、より安価で高感度な電極チップの作製法の開発を進めてきており、PETフィルムへの電極作成(図1)、液だめウェルの作製に成功しており(図2)、電極の量産化体制を進めている。本研究の成果として、電極チップの製造・販売を行うセンスチップ株式会社の立ち上げをしており、COIプロジェクトの研究推進を後押しする体制づくりを進めている。また、COI若手連携研究において、昨年度から『感染拡大抑制に寄与する迅速細菌遺伝子検査キットの開発』を進めている。本年度は大阪大の山崎聖司准教授と共に研究を進めている。本研究では、複数種のマラリア原虫の持つゲノムから選択された各原虫に対する特定遺伝子配列に対するプローブの合成と、それを用いた特異的配列の検出法の開発を進めており、合成RNAの検出に成功している(図3、論文作成中)。今後は薬剤耐性菌の特異的配列についても検証を進める予定である。

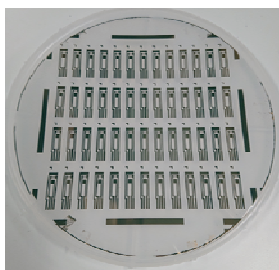


Fig.1 電極ウェハ

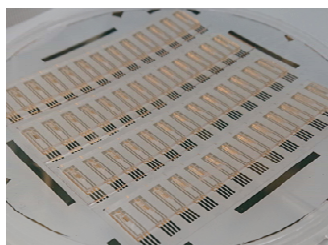


Fig.2 シリコン貼付



<センスチップ株式会社>

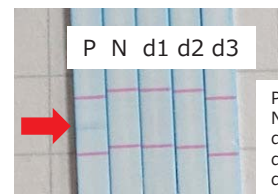


Fig.3 STH-PASによる遺伝子検出

P: malaria RNA
N: no RNA
d1: different sequence 1
d2: different sequence 2
d3: different sequence 3

○今後の予定

我々の研究開発する血中LPSセンサを含む仕組みは、最終的には弘前COIが事業化を目指す「新型健診（啓発型健診）」を筆頭に国内外の種々の健診に組み込むことを想定しており、オンサイトで使用可能な測定法を開発していく。

その中で今年度は、

- ①電極チップ上でpAP測定精度の検証
- ②LSP測定に使用するLAL試薬の、電極チップ上への固定化
- ③測定装置の精度検証について実験を進めている。

②については、将来的な生産体制についても勘案して、パートナー企業の探索も進めている。

若手連携研究については、本年度は、薬剤耐性菌の特異的な検出法の開発を進めるとともに、オンサイト測定に向けたプロト装置の作製を進めている。更に、現在問題となっているCOVID-19についても、検出プローブの設計を進めており、連携研究の更なる発展に繋げる予定である。



タイトル：ヘルスケアIoTシステムの開発
プロジェクトグループ名：スマート家具
氏名：佐藤啓壮 PGL名：永富良一
所属：東北大学大学院医工学研究科



禁転載

プロジェクト1. スマート家具

スマート家具のオフィスワーカー向けプロジェクトでは、以前収集した実証実験データの解析を進めている。より、省電化に特化した試作機は製造を終え2020年2月から東急不動産ビルでの実証実験を行う予定であったが、COVID-19の為、現在、延期中である。また、(株)東急スポーツオアシスと共同開発した、iPhoneを使用したオフィスワーカー向け運動機能計測アプリはローンチタイミングを(株)東急スポーツオアシスが検討中である。COVID-19が緩んだ後に計測を開始予定である。

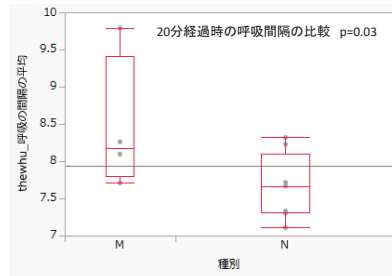
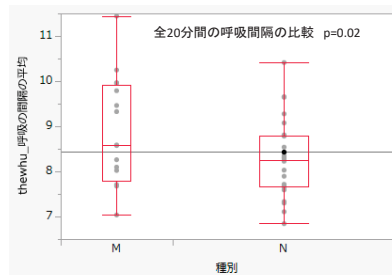
特許査定：特願2018-545006「生体状態推定システムおよび生体状態推定方法」

プロジェクト2. 坐禅支援システムthewhu®

スマート家具の開発ノウハウを元に、北米のマーケットに絞った、坐禅支援システムとして(株)電通と開発・研究中である。

既に荷重変動による呼吸成分抽出方法を開発し、特許出願中である。右グラフでは、M(僧侶)とN(一般人)の坐禅時のthewhuによる解析結果から、Mは20分間の坐禅の中でNに比較し、有意に呼吸間隔が長いことが判る。また、5分毎の解析では、5分～15分では差は無いが、20分経過時にMが有意に呼吸時間が長いことが判った。よって、一般人は坐禅時の呼吸を15分までは維持できるが、20分は続けることが出来ない事が判り、これらのデータからthewhuのサービス展開時の評価に使用する予定である。2020年2月からは曹洞宗の全面的な協力を得て、計測数を増やして精度を高める予定であったが、COVID-19により、現在、計画が延期中である。プロダクトローンチは2021年を目指して開発中

特許出願：P201917910「坐禅支援システム」及びPCT出願



プロジェクト3. 熱中症予測システムlobesenses

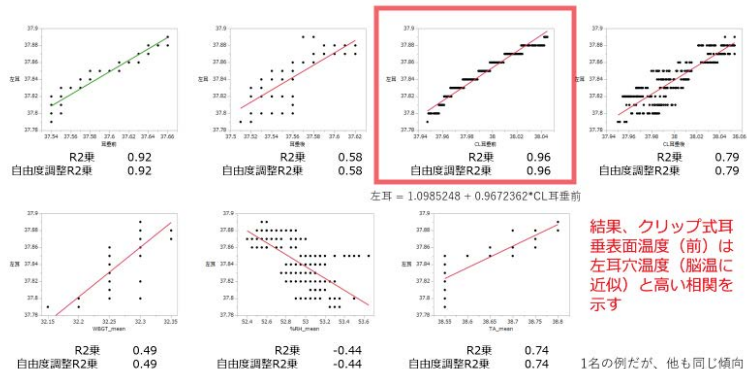
スマート家具の開発ノウハウを元に、近年の社会問題に対する迅速なソリューションとしてH30から実施している。熱中症において、モニタリングする重要度の高い脳温に着目し、脳温と相関する他の部位を検証した。結果、耳垂温が脳温との相関が高いことが判り、耳垂表面温度を使用したIoTシステムを開発した。2020年に販売予定

特許出願：P2018056263「熱中症予防装置、熱中症予防システムおよび熱中症予防方法」及びPCT出願



Fig2. Measurement scenery in the heated measurement room

運動時の左耳穴温度と各部位の温度との相関



Data are collected on air temperature, humidity, earlobe temperature, body position, location, and activity

AI

The obtained data are analyzed by AI to indicate the degree of heat stress.

Display data in real time to the person or safety administrator and notify alert if risk increase.

Worker A HeatStress 30%

Worker B HeatStress 40%

Worker C HeatStress 20%

Worker D HeatStress 70%

Worker E HeatStress 10%
Collapse! Emergency response needed!

Let's take a break Worker D!

Site manager can also check the status of all members of the group.

気 69% 33°C 29°C