

スマート・サイバー・フィジカルハイブリット型薬効評価システムの確立

代表研究者

大矢貴史

早稲田大学大学院

共同研究者

梅津 信二郎

早稲田大学

1 はじめに

新薬開発費の圧縮は、高齢化社会を迎える日本において、大きな課題である。現状の創薬開発は、非常に時間と費用を要するものである。費用は最大 1000 億円、開発期間は 10～15 年に及ぶとされ、候補として挙げられた薬剤のうち、発売に至る薬剤は 22000 分の 1 ほどである。この薬剤の開発費用は、医薬品の市場価格に直結する。したがって、それを保障するための社会保障給付費も高額となり、国民の税負担も吊り上がるといった背景が存在する。そのため、新薬開発費を圧縮するための効果的な新薬開発手法の確立が求められている。そこで、注目されている技術の一つが、ヒト iPS 細胞、ES 細胞等の多能性幹細胞である^{1,2}。これらを創薬研究へ活用することで、新薬開発効率を大幅に向上させることが期待されている。現状の新薬開発においては、前臨床試験において動物実験が行われているが、ヒトと動物では、種間特性、薬物動態が異なる³。よって、動物モデルのみでは、薬剤候補をスクリーニングするための信頼性が低いと考えられている。そこで、ヒトと同じ薬物動態を示すヒト iPS 細胞を利用した薬理試験に注目が集まっている。新薬開発失敗の原因として、心毒性は全体の約 2 割を占める。薬剤の副作用の中でも、心臓に対する副作用は、致死性の不整脈 (TdP) を誘発する恐れがあり、危険である^{4,5}。よって、前臨床試験において、心毒性を高精度に評価することは、臨床試験における患者の安全性の確保につながり、また、臨床試験失敗率の低減につながり、新薬開発プロセスの効率化、コストダウンにつながると考えられる。以上のことから、*in vitro* で心毒性を評価可能なシステムの構築は急務の課題である。

薬物誘発性の Tdp 発生リスクを予測する指標として、もっとも一般的な心筋細胞の電気生理学的な指標は、QT 間隔の延長である⁶。QT 延長は、心臓の再分極遅延を表すマーカーであり、心筋細胞上の、hERG チャネルの抑制作用が、QT 延長と深い関係性があることが分かっている。よって、新薬開発におけるガイドライン (ICH-S7B, ICH-E14) が発行され、創薬初期段階において、新薬候補化合物の、hERG チャネル抑制作用をパッチクランプ法により調べる hERG 試験が行われるようになった⁷。創薬初期段階で化合物の hERG 試験を行うことが可能になったため、QT 延長や TdP で、市場を撤退する医薬品は激減し、hERG 試験は、化合物の安全性評価をするために重要な指標であることが示唆された。一方で、QT 延長は必ずしも TdP を誘発しないことや、hERG 試験には偽陽性が多いという問題が分かってきた⁴。例えば、ベラパミルは hERG チャネルを阻害するが、QT 延長を起こさない、ラノラジンは、QT 延長を生じるが、TdP を発生しないことが分かっている⁵。hERG チャネルを阻害した化合物の約 40～60%は、QT 延長を起こさないことが報告されており、有望な新薬が開発断念に至った可能性が有ることを示唆している^{8,9}。この問題に対処するため、近年は、QT 延長による評価だけではなく、Na チャネルや Ca チャネル、hERG 以外の K チャネル等のマルチイオンチャネルへの影響や、心筋細胞の収縮性への影響等からも安全性を評価することが可能なシステムが発展している¹⁰。例えば、二次元の心筋細胞シートを作製し、多点平面電極 (MEA) により、QT 延長に相当する FPD 延長を誰でも簡単に評価可能な方法が報告されている。MEA は、直上に細胞を培養したり、組織化した細胞シートを乗せたりすることで、多チャンネルで細胞外電位の測定が可能であり、簡便性、効率性の面で非常に優れている^{11,12}。測定された細胞外電位は、心筋細胞の活動電位発生により流れるイオンチャネル電流を反映している。Field potential duration (FPD) は、脱分極時の Na⁺ 電流のピークから、再分極時の K⁺ 電流のピークまでの時間により算出され、QT 間隔に準ずるパラメータである。すなわち、FPD の延長を評価することにより、QT 間隔の延長を評価可能であることから、TdP 発生リスクの評価が可能である。また、収縮性への影響の評価方法に関しては、心筋細胞の拍動による形態変化を、インピーダンス測定により評価する系、心筋細胞の拍動を画像解析することにより、収縮能を評価する系、ゲル上に転写をした心筋シートの収縮力を、ロードセルにより評価する系等がある¹³⁻¹⁵。インピーダンスアッセイ、画像解析システムに関しては、MEA 技術と組み合わせることで、同じプラットフォームで、電気生理学に基づく不整脈性の評価、薬物誘発性の収縮性の変化を同時に評価することが可能になった。これらのシステムにより、心臓の電氣的・機械的な相関をより深く理解することが可能となり、不整脈メカニズムの解明に近づく可能性があると考え

られている。しかしながら、実際の心臓は、数 10%程度収縮するが、MEA のような固い電極上では、心筋細胞の収縮は阻害され、実際の心臓のような拍動を再現することはできない。実際の心臓のような力学的挙動を *in vitro* で再現するためには、心筋細胞の拍動を阻害しない、柔らかい電極が必要であると考えられる。

今回我々は、心筋細胞の拍動にも追従可能な柔軟性を有する電極の開発という課題を達成するために、薄膜エレクトロニクスを利用した¹⁶。開発した薄膜エレクトロニクス上で、心筋細胞の培養を行い、拍動に追従しながら細胞外電位の測定が可能であり、薬効評価システムへの応用が可能であると考えた。このような優れたエレクトロニクスの利用により、先行研究に報告があるような、細胞外電位・収縮力の同時計測系の確立にも貢献をすることが予想される。より、心臓に近い心筋細胞組織を、*in vitro* で作製し、組織の細胞外電位や収縮力への影響をモニタリングしながら投薬実験を行うことで、従来以上に様々な薬効情報を取得することが可能になる。得られたデータから、新たな薬剤評価指標の探索に繋がることも期待され、近年大きな注目を集めている AI 創薬の更なる高精度化に繋がることが予想される。

2 研究成果

2-1 薄膜材料上で培養されたヒト iPS 細胞由来心筋細胞収縮力測定

(1) 収縮力測定用薄膜基板の作製

薄膜材料上で培養をされた心筋細胞の収縮力の測定を行うために、収縮力測定用の薄膜培養基板を作製した。心筋細胞の収縮力を測定するためには、心筋細胞が培養基板上で発生した収縮力を、薄膜材料に伝達し、薄膜材料に生じた圧縮ひずみを、センサで電気信号としてとらえることで、収縮力の測定が可能であると考えた。よって、圧縮ひずみを他のセンサに伝達するための、ハンドル機構を薄膜培養基板上に設ける必要があると考えた。作製した薄膜培養基板の作製手法を図 1 に示す。

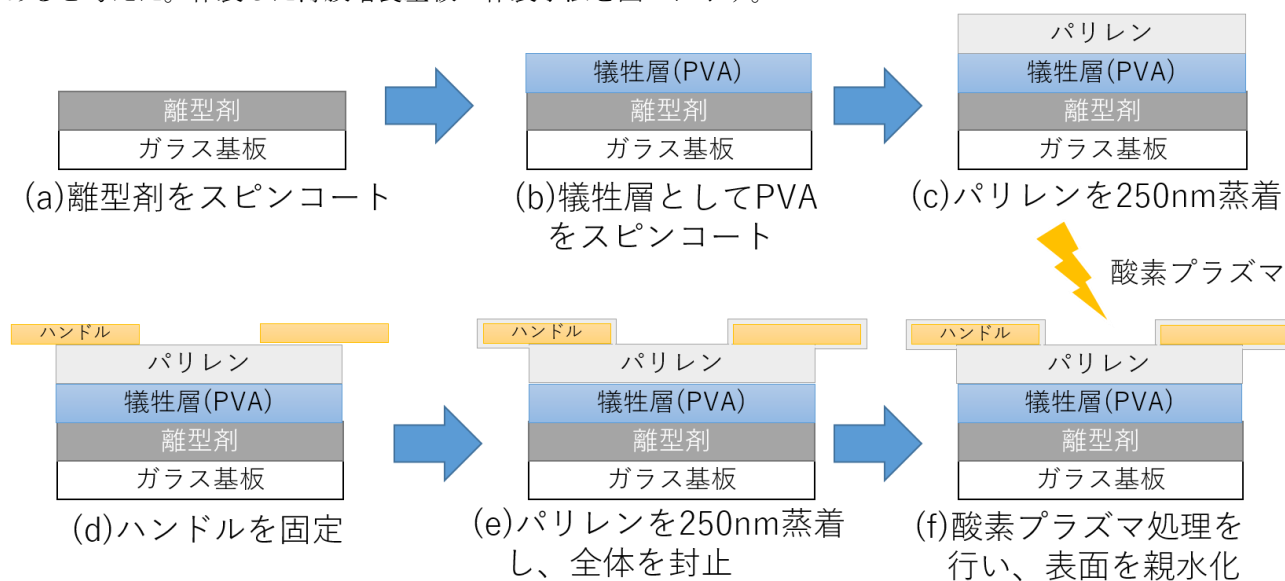


図 1 収縮力測定用薄膜培養基板の作製方法

作製基板として、ガラス基板を利用する。ガラス基板上に、薄膜材料を剥がれやすくするための離型剤を 1000 rpm でスピコートし、剥離層を作製した。離型剤は、Novec7100、Novec1700 をそれぞれ体積比 4:1 で混合することで作製した。作製した剥離層上に濃度 20 wt% のポリビニルアルコール水溶液を 2000 rpm でスピコートし、犠牲層を作製した。犠牲層上に、膜厚 250 nm のパリレン-SR を、真空化学蒸着法で蒸着した。このパリレンは、生体適合性のあるマテリアルであり、本研究において、心筋細胞の培養基板となる。パリレンフィルム上に、収縮力測定システムと接続するためのハンドルを接着させる。ハンドルは光造形方式の 3D プリンターで作製し、材料は生体適合性のある樹脂、MED610 である。ハンドル接着後、再度膜厚 250 nm のパリレンフィルムを蒸着し、全体を封止する。最後に、表面に酸素プラズマ処理を行い、表面を親水化した。酸素プラズマ処理条件は、パワー 60 W、酸素ガス流量 100sccm、圧力 10 Pa、時間 10 s である。

(2) パリレン薄膜上でダイナミックな拍動をする心筋細胞組織の作製

本研究において用いたヒト iPS 細胞由来心筋細胞は、先行研究で報告されている方法によって調整した。作製する心筋細胞組織の大きさは、12 mm ×12 mm の正方形の組織であり、シリコンモールドを薄膜表面に密着させ、シリコンモールド内で細胞培養を行った。細胞接着性を向上させるために、パリレンフィルム表面を濃度 30 µg/ml のフィブロネクチン溶液、300 µl で2時間コーティングした。コーティングした表面に心筋細胞を、播種密度 3.0×10^5 cells / cm² となるように、心筋細胞を播種した。播種から4日目に、シリコンモールドを除去し、パリレン薄膜をガラス基板から剥がした状態で、培養を行った。この際に、薄膜の両端に接着しているハンドルは、図2に示すようなジグに固定をすることで、平面を保った状態での培養を行った。剥がした状態で一週間培養をすると、心筋細胞が拍動をし、パリレン薄膜にシワが発生する様子を肉眼で観察することができた。このように、パリレン薄膜がある程度柔軟に動くことができる状態で、心筋細胞の拍動が大きくなることを確認するために、(a). パリレンフィルムをガラス基板から剥がさずに硬い足場として培養を行った場合と、(b)パリレンフィルムをガラス基板から剥がし、治具に固定することで、柔らかい足場として培養を行った場合において、細胞組織の収縮がどのように変化するかの検討を行った。拍動の動画を顕微鏡で撮影し、画像解析ソフト Image J の粒子画像流速解析プラグイン Particle Image Velocimetry (PIV)法によって、心筋細胞組織の収縮における速度マッピングを行い、心筋組織の収縮を定性的に解析した。(図3) カラーマップの結果を見ると、(a)の足場条件で培養した心筋細胞組織は、変位量の大きい部分、すなわち赤に近い部分が少ないことが分かる。一方で、(b)の条件で培養した心筋細胞組織は、変位

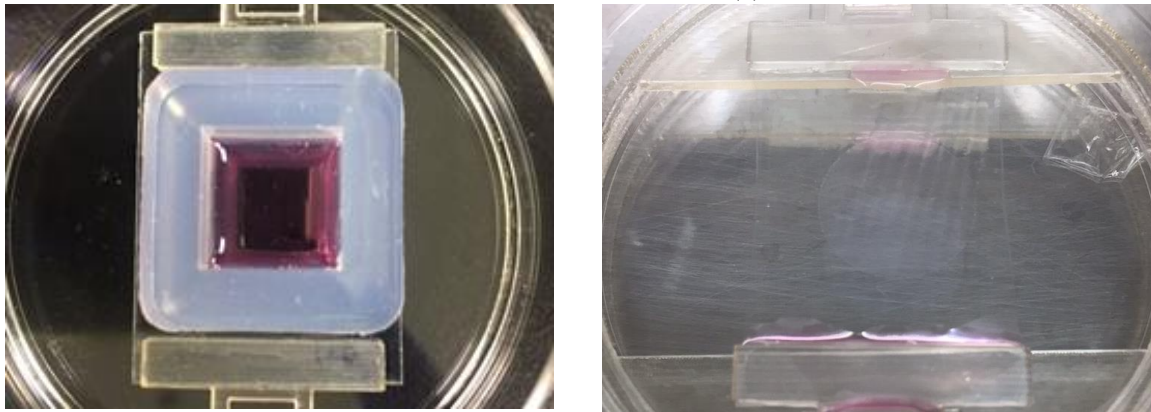


図2 収縮力測定用パリレン薄膜上での心筋細胞の培養(左). シリコンモールド内で培養をしている心筋細胞の写真 (右)シリコンモールドを剥がした後に、パリレン薄膜をガラス基板から剥がし、両端のハンドルをジグに固定した際の写真。剥がした状態で培養をすることで、心筋細胞の物理的拘束が弱まり、ダイナミックな拍動をする心筋細胞組織の作製が可能

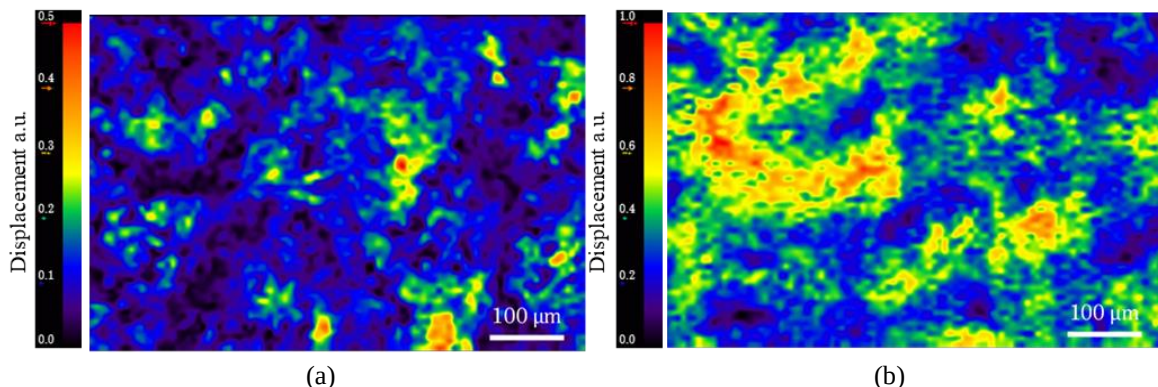


図3 粒子画像流速解析法(PIV 法)による収縮解析結果 (a). パリレンフィルムをガラス基板から剥がさずに硬い足場として培養を行った場合と、(b)パリレンフィルムをガラス基板から剥がし、治具に固定することで、柔らかい足場として培養を行った場合 (b)の方が赤い部分が多い、すなわち、柔らかい足場材料上で培養をすることで、薄膜上で培養をした心筋細胞の変位量は大きくなると考えられる。

量の大きい部分が多いことが分かる。以上の結果から、ガラス基板から剥がし、ある程度の柔軟性を有する薄膜材料上で培養をした心筋細胞は、培養から一週間で、ある程度のダイナミックな拍動を示すことが分かった。

(3) 薄膜上で培養した心筋細胞の収縮力測定

パリレン薄膜上で培養をされた心筋細胞の収縮力の測定を行うために、図4に示すような、収縮力測定システムを開発した。収縮力測定用のセンサとして、ロードセル(LVS-10GA; Kyowa Electronic Instruments, Tokyo, Japan)を利用した。ハンドル付き薄膜上で培養をした心筋細胞を、縦型に固定をする。下側を完全に固定し、上側を、ロッドを介してロードセルに固定する。心筋細胞が収縮をすると、収縮力がロッドを介してロードセルに伝達され、収縮力が計測される仕組みになっている。収縮力の測定は、37℃の大気環境で測定を行った。大気環境では、培養液のpHが安定しにくい。pHの変化は、心筋細胞の活動に大きく影響をするため、大気環境でもpHの安定する、ハンクス塩の培養液、(m199, ThermoFisher)にウシ血清アルブミン 10%, ペニシリンストレプトマイシン 1% を添加したものを利用した。収縮力測定によって得られた波形を、図5に示す。このように、パリレン薄膜上の心筋細胞組織の計測に成功した。得られた収縮力は、約 0.1 mN であった。複数回の実験で、再現性よく収縮力の測定に成功をした。また、安定して 100 時間以上の計測に成功しており、培養を続けていくことで、収縮力が強くなる様子をモニタリングすることに成功した。この結果は、培養を継続していくことで、心筋細胞の成熟が進んだことを表していると考えられる。このように、パリレン薄膜上で培養をした心筋細胞の収縮力の測定が可能であり、さらに、成熟等に応じて力の変化が評価可能なシステムの開発に成功した。

2-2 フレキシブルエレクトロニクスシート上で培養されたヒト iPS 細胞由来心筋細胞の細胞外電位測定

(1) フレキシブルエレクトロニクスシートの作製

フレキシブルエレクトロニクスシートは、パリレン薄膜に、真空化学蒸着法で厚さ 100 nm の電極をパターンニングすることで作製した。フレキシブルエレクトロニクスシートの構成を図に示す。フレキシブルエレクトロニクスシートは非常に薄いため、ハンドリングに課題がある。よって、細胞外電位計測システムと接続する部分に関しては、厚さ 12.5 μm のポリイミドフィルム上に、厚さ 100 nm の金電極をパターンニングすることで作製した引き出し電極を利用している。電極蒸着後、全体を厚さ 250 nm のパリレンフィルム

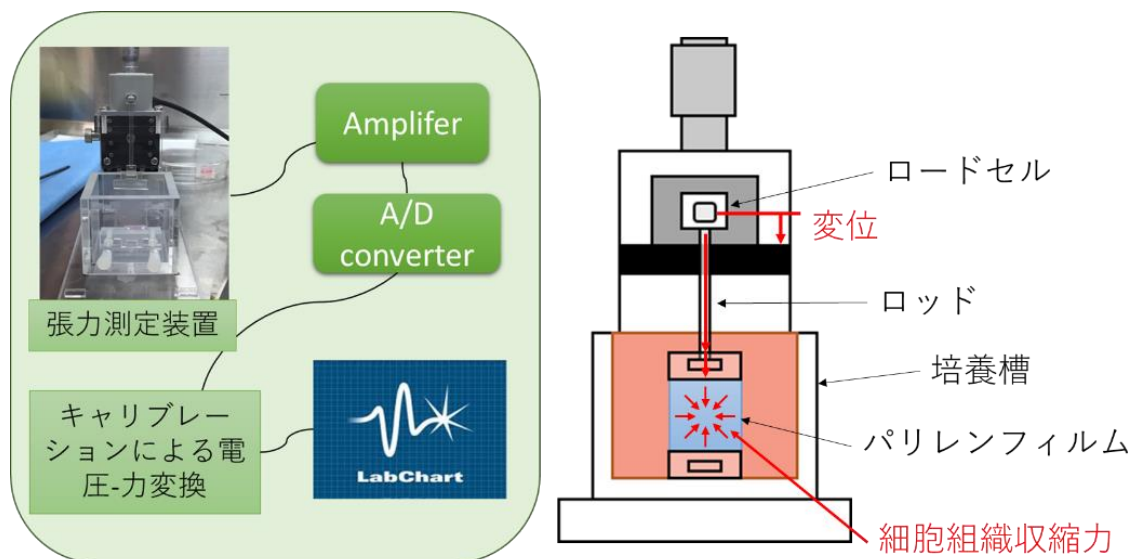


図4 収縮力測定システム概念図 張力測定装置は主に、培養槽、サンプル、ロードセルから構成され、作製したサンプルは、培養槽の下端にねじで固定される。上端は、ハンドルを介してロッドにつながっており、そのロッドが、微小変位検出用のひずみゲージ式ロードセルに機械的に接続することで、パリレンフィルム上の心筋細胞組織によって生まれる張力を検出する原理になっている。

ムで封止し、細胞外電位計測点のみを、酸素プラズマエッチングで除去し、局所的な細胞外電位の計測を達成している。フレキシブルエレクトロニクスシートの構成と写真を図 6 に示す。

(2) フレキシブルエレクトロニクスシート上の心筋細胞電位の測定

心筋細胞は、2-1 で述べた方法と同様に播種した。細胞外電位計測システムとして、日本光電社のシステム (AB-100H, DC-300H) を利用した。また、細胞外電位のシグナル強度は、おおよそ 1 mV 以下と非常に微小であるため、ノイズ低減のために、測定環境はシールドボックスで覆った。測定された、細胞外電位波形を図 7 に示す。心筋細胞が拍動する際に、ナトリウムイオンを流入することで生じるスパイク、そ

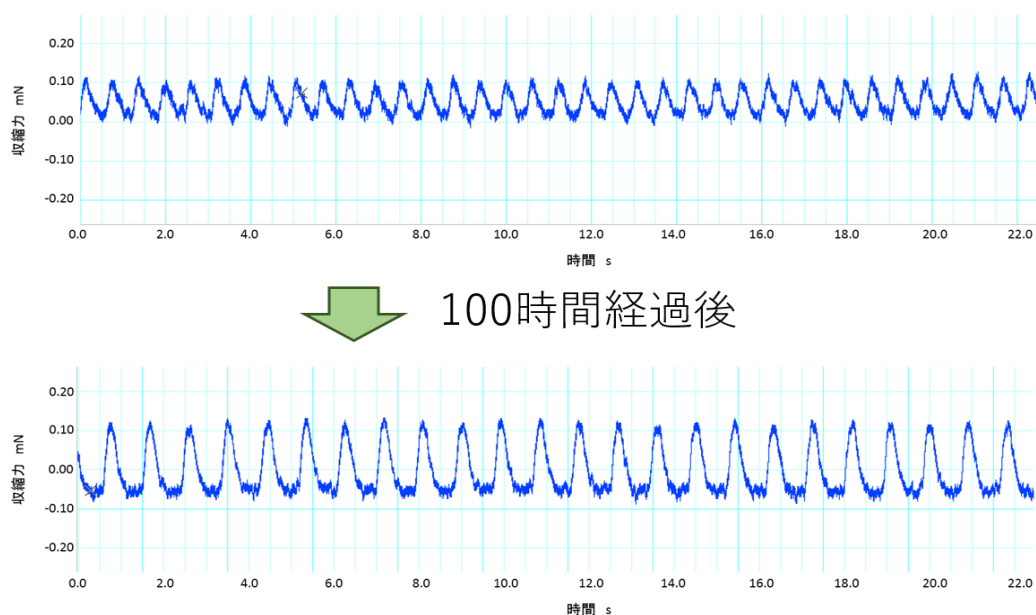


図 5 収縮力測定システムによって測定された、パリレン薄膜上の心筋細胞の収縮力の測定結果

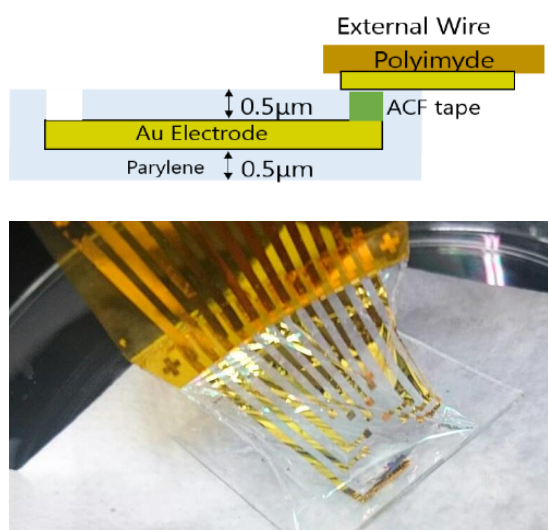


図 6 フレキシブルエレクトロニクスシートの構成と写真

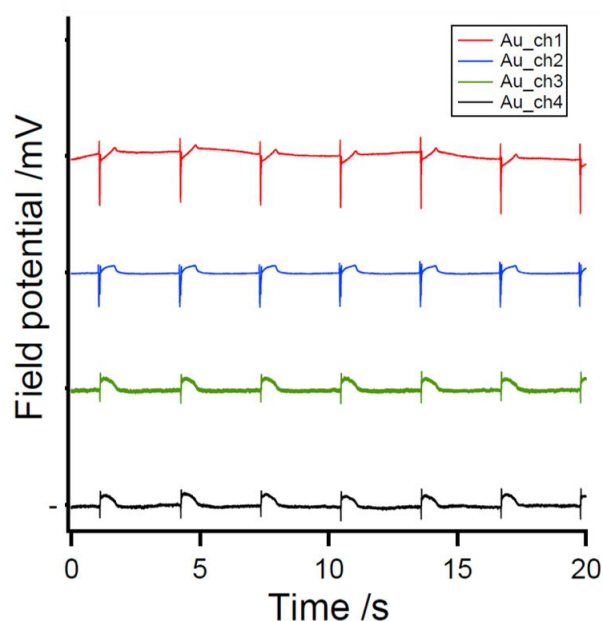


図 7 フレキシブルエレクトロニクスシートで測定された細胞外電位波形

して再分極時にカリウムイオンの流入により生じる T 波の測定ができていたことが確認された。すなわち、冒頭で述べたような、QT 間隔の評価に関しては、測定された細胞外電位波形からも十分に可能であることが確認された。一方で、T 波の検出に関しては全てのチャンネルで確認できなかった。これは、各測定チャンネルと心筋細胞の接着の問題や、測定電極のクオリティの問題であると考えられる。現行の細胞外電位計測システム MED64 においても、すべての測定チャンネルにおいて、T 波を測定することができていないが、クオリティの高い波形が計測できているチャンネルにおける薬剤の影響を見ることで、QT 間隔への影響を評価している。すなわち、すべてのチャンネルで T 波の検出を達成するためには、計測電極上に微細構造を設けることで、心筋細胞と電極の距離を近づける等の工夫により、シグナル/ノイズ比を上げることが、今後の課題となる。

2-3 細胞外電位・収縮力同時計測システムの確立

上記の収縮力測定システム、細胞外電位計測手法の融合により、細胞外電位・収縮力の同時計測実験を行った。結果として、細胞外電位の計測には成功したが、収縮力の計測には至らなかった。(図 8)一方で、計測される細胞外電位スパイクに応じて、収縮力に揺らぎが見られた。すなわち、収縮挙動は起きているが、計測システムの構造により、収縮力が減衰していると考えられる。よって、収縮力測定システムの構造の見直しを行った。結果として、収縮力と細胞外電位の同時計測に関しては、良好な結果が得られつつあり、現在論文執筆中である。本成果に関しては、インパクトの大きい成果となることが予想されるため、本報告書での公表は控えさせていただく。

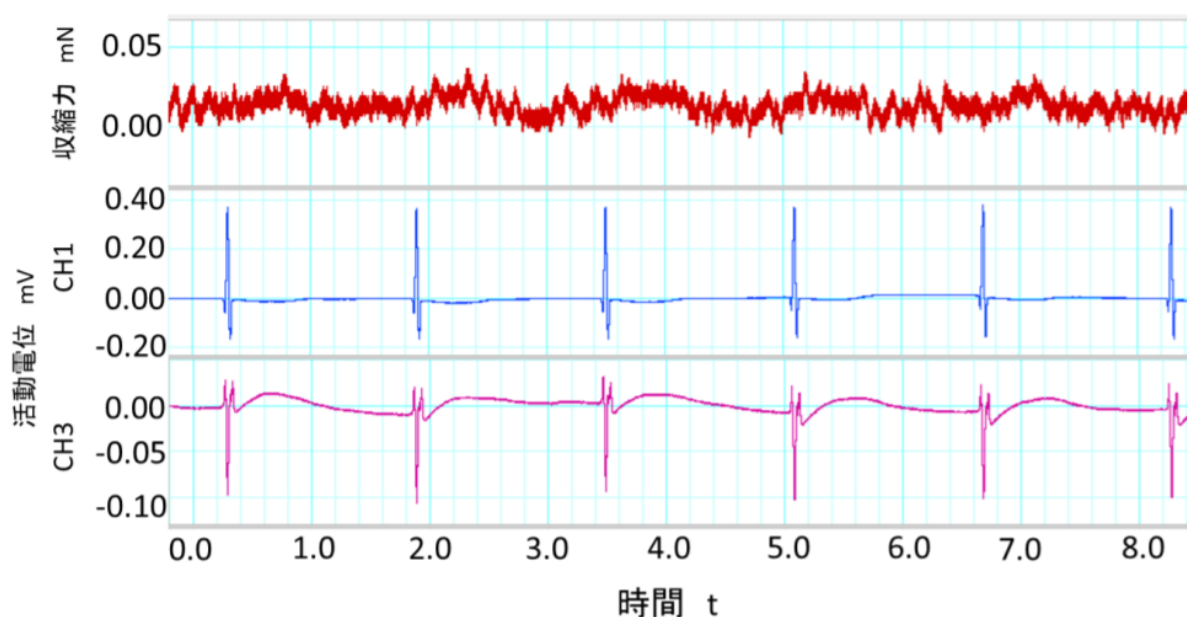


図 8 開発したシステムで同時計測を試みた収縮力と細胞外電位波形 収縮力に関してはシステムの構造上減衰してしまったが、細胞外電位波形に応じて揺らぎが見られた。同時計測を達成するためには改善をする必要がある。

2-4 クロム電極の心筋細胞への影響の評価

クロムは薄膜材料と、電極の接着性を向上させるマテリアルとして有効である。一方で、六価クロムは細胞に対し大きな毒性を示すため、クロムの生体センサへの利用は避けられている。一方で、本研究で対象とする組織は、*in vitro* の組織であり、また、計測機関も短いものを想定しているため、クロムによる細胞毒性の影響は低いと考えた。本章では、このクロムの影響に関して調査した結果を示す。

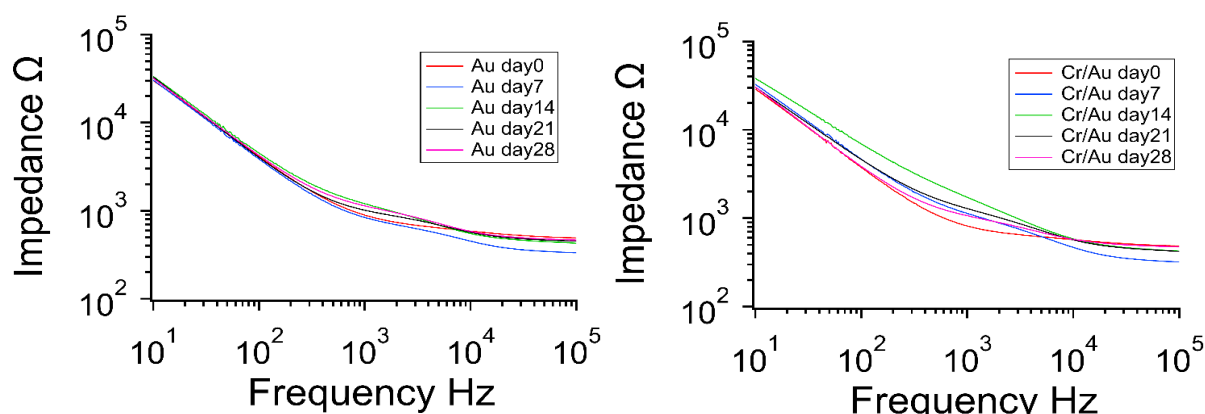


図 9 測定されたインピーダンス曲線(左) 金電極、(右)クロム/金電極 一か月間にわたり、インピーダンス曲線に大きな変化が現れなかったため、純水溶液中における電極の劣化は殆どないと考えられる。

(1) クロム層の電気的特性への影響

金電極とパリレンフィルムの上に、厚さ 3 nm のクロム層を真空化学蒸着法で蒸着した。クロム層の有無で、薄膜エレクトロニクス電気的特性に差があるかどうかを交流インピーダンス法で、調査した。インピーダンスは、LCR メーター(IM3533-1)で測定した。対電極として、白金電極(CE-3A, イーシーフロンティア)、参照電極として、銀/塩化銀電極(RE-22A, イーシーフロンティア)を利用した。計測手法は、4 端子法である。超純水溶液中で、フレキシブルエレクトロニクスシート保存し、電気的特性の変化を調査した。計測したインピーダンス曲線図を図 9 に示す。また、比較を容易にするために、1 kHz におけるインピーダンス値の変化を図 10 に示す。両電極共に、4 週間に渡って、1~2 kΩ のインピーダンス値を維持した。心筋細胞の細胞外電位を計測するためには、1 kHz におけるインピーダンス値が、10 kΩ 以下であるこ

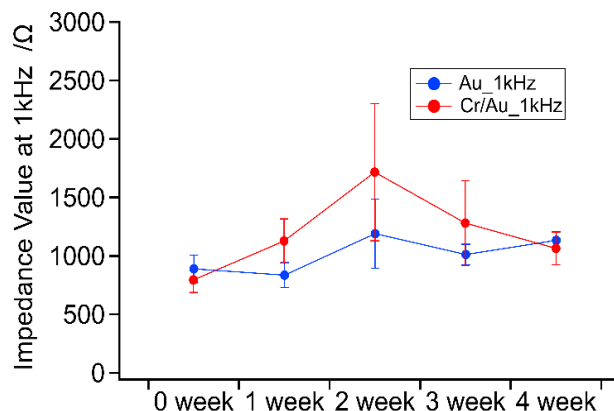


図 10 1kHz におけるインピーダンス値の変化、一か月間にわたり 1kΩ~2kΩ と細胞外電位測定をするためには十分低いインピーダンス値を保持した。

と必要であることが報告されているため、作製したフレキシブルエレクトロニクスは、両電極共に、細胞外電位を測定するために十分な機能を有していることが示唆された。電気的特性に関して大きな差が出なかった理由に関しては、本実験に関しては、電極は水中で静置されており、表面に大きな力がかかることは無く、電極が基板から剥がれることが無かったためであると考えられる。もし、フレキシブルエレクトロニクスが、ダイナミックかつ複雑な動きをする細胞組織のモニタリングに利用される場合は、クロム層の導入により、層間剥離を防止する必要があると考えている。

(2) クロム層の導入が直上で培養された心筋細胞に与える影響間に

フレキシブルエレクトロニクス上で心筋細胞を培養し、クロム層の有無で心筋細胞の拍動への影響があるかどうかを顕微鏡観察により評価した。顕微鏡下で撮影した画像を図 11 に示す。二週間に渡り、心筋細胞の活動を観察した。クロム層の有無によらず、心筋細胞の剥離は見られず、また、拍動を続けていたため、毒性を示している傾向は見られなかった。クロムは、高い細胞毒性を示す材料であることが知られているが、本実験において、毒性を示す傾向は見られなかった。

以上の結果を示した理由として、クロム層の表面が金電極で完全に覆われており、心筋細胞とクロムが直接接触することが無かったことが原因の一つとして考えられる。さらに、今回利用したクロムは、単体の

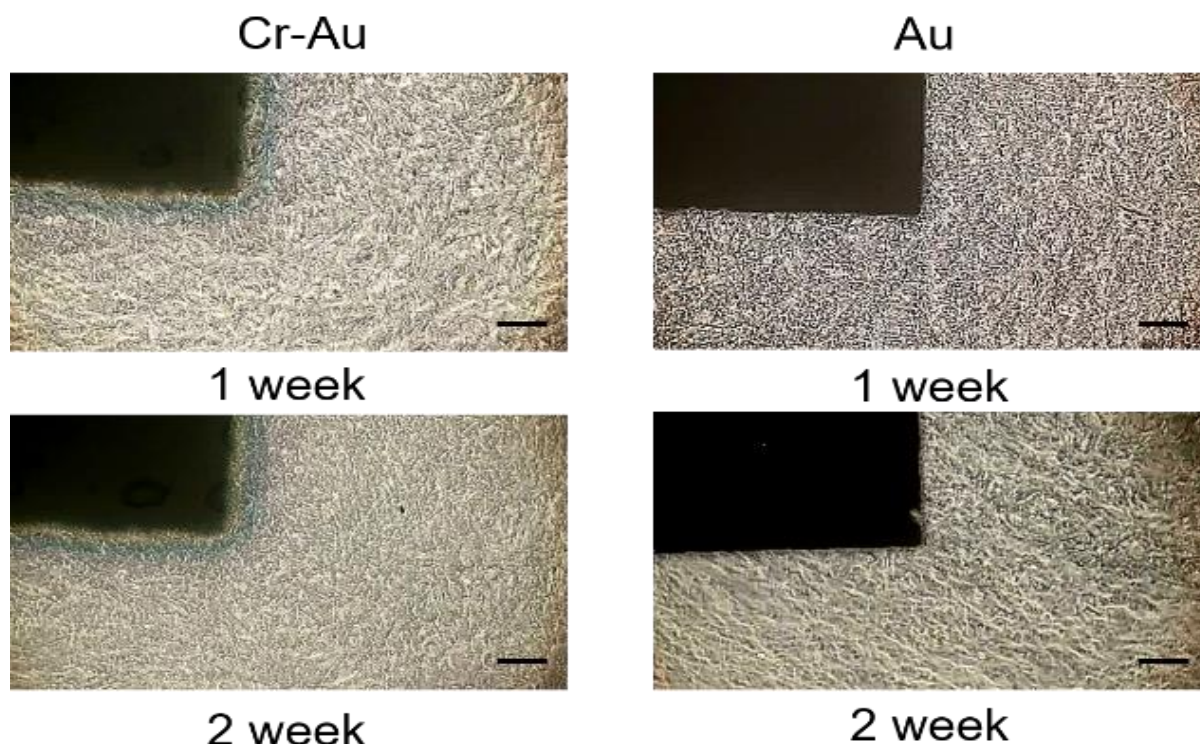


図 11 クロム接着層の有無が、電極上で培養をした心筋細胞に与える影響の顕微鏡観察結果。クロムを蒸着したものである。単体のクロムは、細胞毒性を示さないことから、本実験のように、短期間での評価においては、クロム層の導入の影響は無いと考えられる。

2-5 IGOR プログラミングによる生体情報自動解析システム
計測した生体情報を、解析ソフト IGOR 上で自動解析するプログラムを作製し、生体情報の解析を行った。不整脈評価の評価に有効である指標の一つ FPD の延長を評価可能であることを確認した。(図 12) その他の評価指標である、収縮力、最大収縮速度、最大弛緩速度、BPM などについても自動解析に成功をしており、今後解析データを集めていくことで、AI 薬効評価システムの確立の一助となると考えている。現状まだ、機械学習などによる判定システムの構築には至っていないため、今後プログラムの改善を行い、各評価指標の高精度な検出、また、収縮力との相関を見ることで、新たな評価指標の発見につなげることを予定している。

3 まとめ

本研究では、フレキシブルエレクトロニクスシートを利用して、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の細胞外電位の測定手法の確立、および、薄膜培養基板を利用した、収縮力の測定に成功をした。また、これらの測定システムの融合により、心筋細胞の様々な情報を同時に測定可能な評価システムの構築に成功しつつある。さらに、得られた情報をプログラムで自動解析することにも成功しており、今後投薬データを増やすことで、薬効の AI 判定システムの構築につな

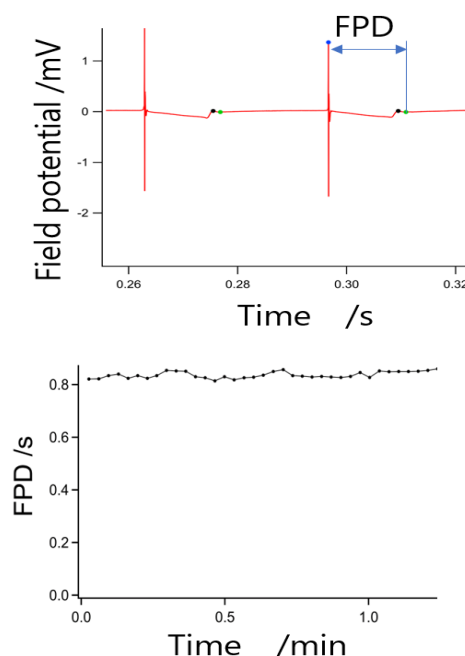


図 12 (上)IGOR で自動解析した細胞外電位波形 (下)自動解析プログラムにより評価した一分間の FPD の変化

がると考えている。本研究のように、フレキシブルエレクトロニクスと培養細胞を融合した研究は、今後ますます発展していくと考えられ、フレキシブルエレクトロニクスでヒト iPS 細胞由来心筋細胞組織の生体情報モニタリングを成功させた本手法は、非常に有意義な結果であると考ええる。

【参考文献】

1. Thomson, J. A. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* (80-.). **282**, 1145–1147 (1998).
2. Takahashi, K. *et al.* Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* **131**, 861–872 (2007).
3. Scott, C. W., Peters, M. F. & Dragan, Y. P. Human induced pluripotent stem cells and their use in drug discovery for toxicity testing. *Toxicol. Lett.* **219**, 49–58 (2013).
4. Gintant, G. An evaluation of hERG current assay performance : Translating preclinical safety studies to clinical QT prolongation. *Pharmacol. Ther.* **129**, 109–119 (2011).
5. Gintant, G., Sager, P. T. & Stockbridge, N. Evolution of strategies to improve preclinical cardiac safety testing. *Nat. Rev. Drug Discov.* **15**, 457–471 (2016).
6. Kannankeril, P., Roden, D. M. & Darbar, D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol. Rev.* **62**, 760–781 (2010).
7. Martin, R. L. *et al.* The Utility of hERG and Repolarization Assays in Evaluating Delayed Cardiac Repolarization: Influence of Multi-Channel Block. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **43**, 369–379 (2004).
8. Takasuna, K. & Manabe, C. K. S. Pre-clinical QT Risk Assessment in Pharmaceutical Companies - Issues of Current QT Risk Assessment -. **17**, 1–11 (2009).
9. Lu, H. R. *et al.* Predicting drug-induced changes in QT interval and arrhythmias : QT-shortening drugs point to gaps in the ICHS7B Guidelines. **154**, 1427–1438 (2008).
10. Harris, K. *et al.* Comparison of Electrophysiological Data From Human-Induced Pluripotent Stem Cell – Derived Cardiomyocytes to Functional Preclinical Safety Assays. **134**, 412–426 (2013).
11. Kitaguchi, T. *et al.* CSAHi study: Evaluation of multi-electrode array in combination with human iPS cell-derived cardiomyocytes to predict drug-induced QT prolongation and arrhythmia — Effects of 7 reference compounds at 10 facilities. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* (2018) doi:10.1016/j.vascn.2015.12.002.
12. Nakamura, Y. *et al.* Assessment of Testing Methods for Drug-Induced Repolarization Delay and Arrhythmias in an iPS Cell – Derived Cardiomyocyte Sheet : Multi-site Validation Study. *J. Pharmacol. Sci.* **124**, 494–501 (2014).
13. Sasaki, D. *et al.* Contractile force measurement of human induced pluripotent stem cell-derived cardiac cell sheet-tissue. *PLoS One* **13**, 1–21 (2018).
14. Hayakawa, T. *et al.* Image-based evaluation of contraction – relaxation kinetics of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes : Correlation and complementarity with extracellular electrophysiology. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **77**, 178–191 (2014).
15. Guo, L. *et al.* Estimating the Risk of Drug-Induced Proarrhythmia Using Human Induced Pluripotent Stem Cell–Derived Cardiomyocytes. *Toxicol. Sci.* **123**, 281–289 (2011).
16. Kaltenbrunner, M. *et al.* Ultrathin and lightweight organic solar cells with high flexibility. *Nat. Commun.* **3**, 770 (2012).

〈発 表 資 料〉

題 名	掲載誌・学会名等	発表年月
柔軟性を有するシリコン薄膜のバイオセンサへの応用研究	画像関連学会連合会第六回秋季大会	2019/10/31
フレキシブルエレクトロニクス、バイオアプリケーション技術の融合による 高精度薬効評価システム・バイオポンプの開発	第二回ソフトロボット創世シンポジウム	2019/9/12
AI 薬効評価システムの確立を目的としたウルトラフレキシブルバイオセンサの開発	みずほ銀行・早稲田大学 学術交流協定締結 1 周年記念シンポジウム	2019/7/19
Investigation on the physical and electrical stability and cytotoxicity of ultra-thin bio sensor with chromium layer in culture medium	5th International Symposium on Bicocomplexity	2020/1/23
Study of fabrication process of ultra-flexible thin-film with micro structure and change of mechanical property by structure	International conference of flexible and printed electronics 2019	2019/10/24