

目的セルへの誘導制約による MEDA バイオチップ液滴ルーティングの高速化 Fast Droplet Routing on MEDA Biochips through Target Cell Guidance

濱千代 裕太[†]城 千春^{†, ‡}西川 広記[§]富山 宏之[†]山下 茂[†]

Yuta Hamachiyo

Chiharu Shiro

Hiroki Nishikawa

Hiroyuki Tomiyama

Shigeru Yamashita

1. はじめに

近年, Digital Microfluidic Biochips (DMFBs) と呼ばれる小型の実験デバイスが注目を集めている. DMFBs は Electro-Wetting on Dielectric (EWOD) の原理に基づき, 電気信号を用いてチップ上の液滴を操作するデバイスである. 疎水性の層と誘電体層, 電極アレイで構成され, 特定の電極に電圧を加えると, その部分の濡れ性が局所的に上昇し, 非一様な力が発生して液滴が変形または電極の方向に移動する. 電極アレイに加える電圧を制御することで, 液滴の移動, 分離, 結合などが精密に可能となり, 複雑な液体操作を実現している[1]. しかし, 従来型の DMFBs では電極のサイズがミリメートル単位であるため, ピコリットルレベルの微細な液体操作は困難である. また, 液滴検出やリアルタイム計測のための統合センサーが十分になく, リアルタイム性に課題がある[2].

これらの課題に対処するため, Micro Electrode Dot Array (MEDA) バイオチップが開発された. MEDA バイオチップは無数のマイクロ電極セルから構成されており, より小さな液滴の操作と斜め移動を含む微細な制御が可能である. さらに, DMFBs と異なり, 操作中に液滴の大きさや形状を動的に制御でき, リアルタイムで液滴の検出も可能となった. そのため, 実験に占める液滴ルーティングの割合が増加し, 液滴のルーティング時間は無視できない課題となっている[3].

MEDA バイオチップには, 液滴の形状によって液滴の移動速度が変化するという特徴があるが, この特徴を利用した液滴ルーティングの研究は少ない. また, 整数計画法に基づく既存手法は計算時間に課題を抱えている[3][4].

本論文では目的セルへ誘導する制約によって, 解の質を悪化させることなく, 計算時間を短縮する手法を提案する.

2. 液滴ルーティング

本章では, MEDA バイオチップにおける液滴ルーティングと提案手法について説明する.

2.1 問題設定

MEDA バイオチップは微小な電極セルが規則正しく並んだチップで, 図 1 のように基盤目状で表すことができる. 本研究では $W \times H$ サイズのバイオチップを想定し, 各セルの位置は左上を $(1, 1)$ とした (x, y) 座標で表す. 電極セル上で使用不可能セルをよけながら, 液滴をソースセルから目的セルまで操作する間の時間を液滴の総移動時間と定義し, これが液滴ルーティングにかかる時間とする. 図 1 に黒色で示した使用不可能セルとは, 実験を繰り返す中で劣化や汚染が原因で使用できないセルのことであり, ルーティング時には障害物となる.

[†] 立命館大学 Ritsumeikan University

[‡] 株式会社ウィッツ WITZ Corporation

[§] 大阪大学 The University of Osaka

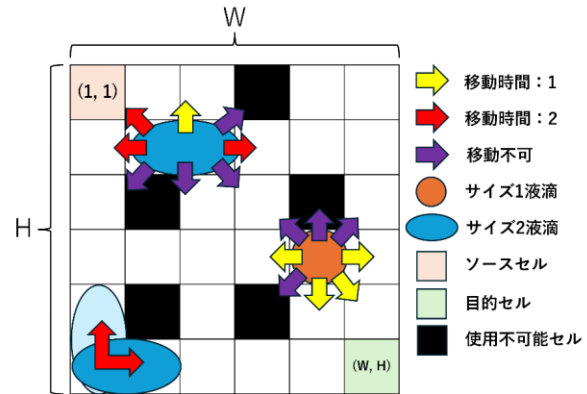


図 1 液滴の移動方向と移動時間

液滴は 1 セル分の大きさをサイズ 1 の液滴とする. また, ルーティング開始地点は $(1, 1)$, 目的セルは (W, H) で固定し, ルーティング開始時, 終了時ともにサイズ 2 の横長形の液滴 1 つであることを想定している. 実験時はサイズ 1 の 2 つの液滴 a, b を操作し, 2 液滴が隣り合う位置に存在する場合にサイズ 2 の液滴 1 つとみなす. MEDA バイオチップでは柔軟な液滴操作が可能であり, 液滴は任意のタイムステップで, 周囲 8 方向への移動, 変形, 分離, 結合が可能である.

MEDA バイオチップの特徴として図 1 で示すように, 液滴の大きさや形状に応じて液滴の移動速度が変化する. これらの値はデバイスにより差異があるが, 本研究では参考文献[3]で使用された値を用いることとする.

2.2 提案手法

本研究では目的セルまでの距離情報を利用した, 目的セルに誘導する制約を用いた手法を提案する. 既存手法[4]では液滴の変形および分離動作を障害物の回避だけでなく, 液滴の総移動時間の短縮に利用しているが, 整数計画問題の特性上, 計算時間に大きな課題を抱えている. 提案手法では, 目的セルへ誘導する制約を加えることで, 解の質を悪化させることなく, 計算時間を短縮する.

提案手法では図 2 のように, ルーティング開始時に, 目的セルを 0 とした, 開始地点から目的セルまでの距離情報を各セルに割り当てる. その後, サイズ 1 の液滴のみに対して, 式(1) で表すような制約を与える. w_t および h_t はタイムステップ t における液滴の横と縦の大きさを表しており, $map_{y,x}$ は各セルに割り当てた距離情報を表している. この制約により, サイズ 1 の液滴は現在地セルに割り当てられた値と同じか 1 だけ小さいセルにのみ移動できる. すなわち, 分離後のサイズ 1 の液滴に対しては, 目的セルに向かうように誘導する制約によって, あらかじめ定められたいくつかの最短経路が保証される. 一方, 分離前または結合後のサイズ 2 の液滴については, ILP を用いて解く.

6	6	6	6	99	6
5	5	5	6	99	5
5	4	4	99	3	4
99	4	3	2	2	99
7	99	3	2	1	1
6	5	4	99	1	0

図2 各セルにおける距離情報の例

ソースセル
 目的セル
 使用不可能セル

$$\forall t, \left\{ \left((map_{y_a, t-1, x_a, t-1} - map_{y_a, t, x_a, t}) \in \{0, 1\} \right) \wedge \left((map_{y_b, t-1, x_b, t-1} - map_{y_b, t, x_b, t}) \in \{0, 1\} \right) \right\} \quad (1)$$

ページ数の都合上、その他の制約式については割愛する。

3. 実験

3.1 実験環境

本研究では、チップサイズが 10×10 の MEDA バイオチップを想定して実験を行った。また、使用不可能セルは 10%, 20%, 30% の割合でランダムに配置し、各 10 回ずつ行った。実験結果は既存手法[4]と、ソースセルを 0 として提案手法とは逆向きに目的セル制約を与えた既存手法[5]と比較を行う。

実験には数理最適化ソルバである ILOG CPLEX Optimization Studio 22.1.0 を使用し、プロセッサは Intel Core i7-10700, RAM64GB を使用した。また、CPU 時間で 50,000 秒という計算時間の上限を設定し、時間内に最適解が得られない場合、結果には上限時間内で求められた最良解を使用する。

3.2 結果

実験結果を図 3, 図 4 に示す。横軸は実験の識別番号を示しており、使用不可能セル率は番号 1~10 が 10%, 11~20 が 20%, 21~30 が 30% である。計算時間は解が求められた最初の時間を示しており、グラフは対数軸をとっている。上限時間内に解が求められなかった場合、グラフは空欄になっている。

図 3 より、液滴の総移動時間の比較において、提案手法は既存手法[4]および既存手法[5]と同等の解を求められていることがわかる。また、一部の実験において、既存手法より解を短縮または既存手法では解を求められていない問題で解を求めることができていた。

図 4 より、提案手法は既存手法[4]と比較して全体の 85% 以上の問題で計算時間を短縮できる結果となった。また、既存手法[4]と比較した計算時間の平均短縮率は約 70.2% であった。提案手法と逆向きの制約を加えた既存手法[5]との比較では、解の質に大きな差はなかったものの、計算時間において提案手法の方が平均約 54.8% 早く求められるという結果になった。その理由として、提案手法に比べて制約を逆向きにした場合では、目的セルへの経路の取り方がより多く発生しやすく、解空間を十分に縮小できていないからだと考える。

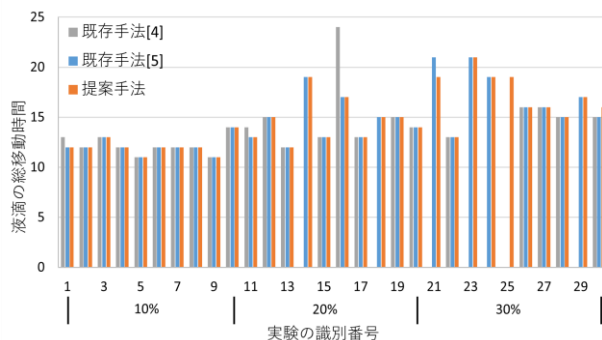


図3 液滴の総移動時間

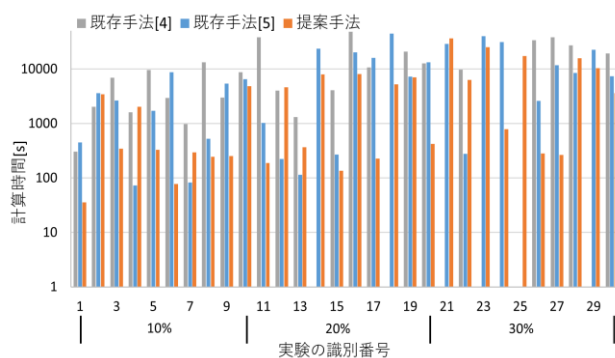


図4 計算時間

4. おわりに

本論文では目的セルに近づく制約を加えることによって、解の質を劣化させることなく、計算時間を短縮する液滴ルーティング手法を提案した。

実験の結果、目的セルに近づく制約がない既存手法と比較して、解の質を悪化させることなく、計算時間を約 70% 短縮することができた。今後の方針として、本実験では計算時間に上限を設けており、最適性の保証ができていないため、最適性を保証した手法について研究を行う。

謝辞

This work is partly supported by JSPS KAKENHI 23K20378.

参考文献

- [1] A. S. E. Mana, N. S. Baban, M. Zhang, D. Wang, H. Ma, T. -Y. Ho, and K. Chakrabarty, "Optimization of Droplet Routing in Microfluidic Biochips Using Calibrated Droplet-Shape Morphing," IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems, 2024.
- [2] Z. Zhong, Z. Li, K. Chakrabarty, T. -Y. Ho and C. -Y. Lee, "Micro-Electrode-Dot-Array Digital Microfluidic Biochips: Technology, Design Automation, and Test Techniques," IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol. 13, no. 2, pp. 292-313, 2019.
- [3] C. Shiro, H. Nishikawa, X. Kong, H. Tomiyama, S. Yamashita and S. Roy, "Shape-Dependent Velocity Based Droplet Routing on MEDA Biochips," IEEE Access, vol. 10, pp. 122423-122430, 2022.
- [4] Y. Hamachiyo, K. Mori, T. Kawakami, C. Shiro, H. Nishikawa, H. Tomiyama and S. Yamashita, "Shape-Dependent Velocity Based Droplet Routing Considering Droplet Separation on MEDA Biochips," International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers, and Communications, pp. 1-5, 2024.
- [5] 濱千代 裕太, 城 千春, 西川 広記, 富山 宏之, 山下 茂, "MEDA バイオチップにおける形依存の速度モデルと分離を考慮した液滴ルーティングの高速化," 組込みシステム研究会, 2024年11月.