

MEDA バイオチップのルーティング問題における 最適な液滴操作決定手法

森 海翔¹ 城 千春¹ 西川 広記² 孔 祥博¹ 富山 宏之¹ 山下 茂¹

概要：本論文では、バイオチップにおける液滴ルーティング問題に対して高速に求解する手法を提案する。提案手法の特徴は、液滴の形状による移動速度の違いを考慮している点にある。液滴の形状を考慮した研究は過去にも存在するが、その既存手法は整数計画問題に基づいており、求解時間が長いという問題がある。本研究は、高速に解を求める手法を提案する。実験により、既存手法と比べて大幅に短い計算時間でルーティングの解を求めることができることを示す。

キーワード：MEDA バイオチップ、液滴ルーティング

1. はじめに

バイオチップとは酵素の反応や DNA 解析などで使用されている非常に小さい装置群の総称である。PCR 検査など生化学反応を利用した検査分野では Point of Care Testing と呼ばれる現地医療に貢献することがバイオチップには期待されている。MEDA (Micro Electrode Dot Array) バイオチップという新型バイオチップが近年開発された。MEDA バイオチップの特徴として、液滴の形状を柔軟に変えることができる点があげられる。液滴の流体力学の観点から液滴のアスペクト比の違いによって、バイオチップから受ける力が変化し、それに伴い液滴の速度が変化する[1]。文献[2]では、使用不可能セルが存在するという仮定のもと、液滴の移動速度が形状に依存することを利用してルーティング時間を整数計画法で最短化している。しかし、本問題は NP-困難であり、整数計画法で解くと求解時間が長いという課題がある。本論文では、使用不可能セルが存在しないという前提で、高速に解を求める手法を提案する。

2. ルーティング手法

2.1 問題設定

本論文では、液滴サイズが 2、液滴の斜め移動は想定しないという条件のもと、液滴の移動時間が最短となるルーティングを求める。液滴のスタートとゴール、それぞれの場所と形状は入力として与えられる。図 1 において、升目はバイオチップのセルを表す。x軸が 2、y軸が 1 の形状を x2y1 形、x軸が 1、y軸が 2 の形状を x1y2 形とする。楕円は液滴を、赤と緑の矢印は液滴の移動方向を、青の曲がっている矢印は液滴の変形を表し、橙の液滴は変形後の液滴を表している。図 1 中ではこの移動にかかる時間が等しいものを同じ色で塗っている。ここで、流体力学の観点から、図 1 での赤矢印の移動にかかる時間の方が緑矢印の移動に

かかる時間より短いという前提で本問題を設定する。変形に要する時間は赤矢印の時間よりは長いという前提のもと与えられるとする[3]。

2.2 提案手法

図 2 は、サイズ 6 × 6 の MEDA バイオチップ上での液滴のルーティングを表しており、スタート地点は左下の橙セル、ゴール地点は右上の緑セルとする。また、スタート地点とゴール地点での液滴の形状はともに、x2y1 形とする。

ここで、図 2 の各手法について説明する。手法 1 (図 2(a)) は液滴の移動にかかる時間が短い方向への移動を優先させる手法である。手法 2 (図 2(b)) は液滴の変形を極力行わず、与えられた形を基本として移動する手法である。手法 3 (図 2(c)) は液滴の変形で移動の大半を行い、x, y 軸方向への移動は最低限のみ行う手法である。

液滴のルーティングは図 2 以外にも多く存在し、そのうちの経路が最適となるかは、問題のパラメタによって変わるが、図 2 のいずれかである。ただし、対称性により液滴が左上を通る場合も最適解になる。

表 1 は本問題の入力となるパラメタを表す。式(1) は、手法 1 の経路における液滴のルーティング時間を求める式である。この時、*routing_time* は、液滴のルーティング時間を表す。 x_{x1y2} は、x1y2 形が x 軸方向に移動したセル数を表す。 y_{x2y1} は、x2y1 形が y 軸方向に移動したセル数を表す。*res* は、液滴の変形回数を表す。ここで x_{x1y2}, y_{x2y1}, res は入力と採用する手法によって一意に決まるが、その決定過程はページの都合割愛する。

$$routing_time_1 = \{(x_{x1y2} + y_{x2y1}) \times Time_cell2\} + (res \times Time_r) \quad (1)$$

同様に手法 2、手法 3 のルーティング時間の定義式を式(2)、(3) にそれぞれ示す。

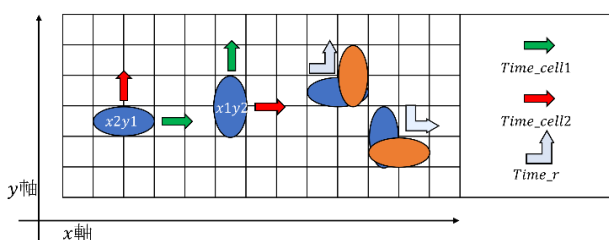


図 1：液滴の形状と 1 セルあたりの移動時間

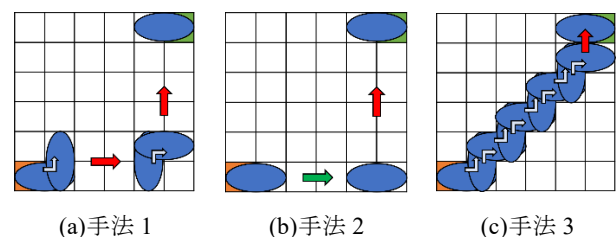


図 2：条件ごとの最適手法

表 1 : パラメタ

<i>Time_cell1</i>	短辺方向への 1 セル移動にかかる時間
<i>Time_cell2</i>	長辺方向への 1 セル移動にかかる時間
<i>Time_r</i>	1 回変形するのにかかる時間
<i>X</i>	バイオチップの x 軸方向の長さ
<i>Y</i>	バイオチップの y 軸方向の長さ
<i>Shape_x</i>	スタート時の液滴の x 軸方向の長さ
<i>Shape_y</i>	スタート時の液滴の y 軸方向の長さ

$$\begin{aligned} \text{routing_time_2} = & (x_{x2y1} \times \text{Time_cell1}) \\ & + (y_{x2y1} \times \text{Time_cell2}) \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \text{routing_time_3} = & (\text{res} \times \text{Time_r}) \\ & + \{(x_{x1y2} + y_{x2y1}) \times \text{Time_cell2}\} \end{aligned} \quad (3)$$

本手法はバイオチップや液滴の大きさ、各移動と変形にかかる時間の大小関係によって図 2 で分類される 3 手法を適切に使い分ける。手法 1 は変形にかかる時間が一定以下、液滴の移動に関しては変形にかかる時間よりさらに短い場合に使用される。手法 2 は変形に時間が一定以上かかる場合に使用される。手法 3 は変形にかかる時間が最も短く、かつ一定以下である場合のみ使用される。具体的な各手法での比較を以下の式(4)(5)(6)で行う。

手法 1 と手法 2 を比較して、手法 1 の方が短いルーティング時間になる条件は式(4)である。ただし、 $(X - \text{Shape}_x)$ は常に正である。

(手法 1 のルーティング時間) \leq (手法 2 のルーティング時間)

$$\begin{aligned} \text{Time_r} \leq & \frac{(X - \text{Shape}_x)(\text{Time_cell1} - \text{Time_cell2})}{2} \\ & + \text{Time_cell2} \end{aligned} \quad (4)$$

同様に手法 1 と手法 3 を比較し、手法 1 の方が短いルーティング時間になる条件は式(5)であり、手法 2 と手法 3 を比較し、手法 2 の方が短いルーティング時間になる条件は式(6)である。ただし、 $(Y - \text{Shape}_y - 1)$ は常に正である。

(手法 1 のルーティング時間) \leq (手法 3 のルーティング時間)

$$\text{Time_cell2} \leq \text{Time_r} \quad (5)$$

(手法 2 のルーティング時間) \leq (手法 3 のルーティング時間)

$$\begin{aligned} \text{Time_cell1}(X - \text{Shape}_x) + \text{Time_cell2}(Y - \text{Shape}_y - 1) \\ \leq 2 \times \text{Time_r}(X - \text{Shape}_x) \end{aligned} \quad (6)$$

図 2 ではスタート地点とゴール地点、それぞれの液滴が $x2y1$ 形であることを想定していた。しかし実際には、スタート地点の液滴が $x2y1$ 形と $x1y2$ 形の 2 通り、ゴール地点も同様に 2 通りの計 4 通りの組み合わせがあるが、この場合も同様に計算できる。ただし、スタート液滴が $x2y1$ 形かつゴール液滴が $x1y2$ 形の問題は、スタート液滴とゴール液滴を入れ替えると、スタート液滴が $x1y2$ 形かつゴール液滴が $x2y1$ 形の問題になる。このことから、この 2 つの問題は同様の問題である。

3. 実験

本章では、既存手法[2]と提案手法における求解時間を示す。この時、2.2 節よりスタート液滴の形状とゴール液滴の形状の違いによる 3 通り、それぞれでパラメタの値を変えて実験を行う。ただし、 (X, Y) は 2 から 16 の範囲でランダムに与え 9 通りのバイオチップサイズで実験を行った。

実験は、AMD Ryzen 7 PRO 5750G with Radeon Graphics 3.80 GHz (8 コア, 16 スレッド) の CPU, 64GB のメモリを搭載した計算機で行った。また、解を求めるために、既存手法は IBM ILOG CPLEX Optimization Studio 20.1.0 を、提案手法は、Python 3.10.7 を使用した。

3.1 評価

表 2 では、既存手法と提案手法、それぞれの平均求解時間を示している。既存手法と提案手法では、求解時間に大きく差が生じた。既存手法は解空間が非常に大きく、解の探索に時間がかかり、提案手法は定式化からパラメタに依存して 3 種類の経路の中から選んでいるからだと考える。なお、既存手法も提案手法も最適解を求めている。

表 2 : 既存手法と提案手法の平均求解時間

スタート形状	ゴール形状	<i>Time_cell2</i>	<i>Time_cell1</i>	<i>Time_r</i>	既存手法 [s]	提案手法 [s]
x1y2	x1y2	2	1	1	1250	< 0.001
x1y2	x1y2	2	1	2	1000	< 0.001
x2y1	x2y1	2	1	1	2190	< 0.001
x2y1	x2y1	2	1	2	490	< 0.001
x1y2	x2y1	2	1	1	480	< 0.001
x1y2	x2y1	2	1	2	560	< 0.001

4. おわりに

本論文では、MEDA バイオチップにおける液滴ルーティング問題に対して高速に求解する手法を提案した。提案手法では、既存手法で求めた最適ルーティング時間と等しい時間を求めることが出来たことに加え、求解時間を約 99% 短縮することができた。本論文では、使用不可能セルを想定していないため、今後は使用不可能セルを想定して実験を行う。

謝辞 本論文の一部は科研費 20H04160, 20H00590 の支援による。

参考文献

- [1] O. Keszczoce, Z. Li, A. Grimmer, R. Wille, K. Chakrabarty and R. Drechsler, "Exact routing for micro-electrode-dot-array digital microfluidic biochips," Asia and South Pacific Design Automation Conference (ASP-DAC), pp. 708-713, 2017.
- [2] 城千春, 西川広記, 孔祥博, 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を利用した液滴ルーティング問題," 組込みシステム研究会, 2022 年 11 月.
- [3] Z. Li, K. Y. T. Lai, P. H. Yu, K. Chakrabarty, T. Y. Ho and C. Y. Lee, "Droplet size-aware high-level synthesis for micro-electrode-dot-array digital microfluidic biochips," IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol. 11, no. 3, pp. 612-626, 2017.