

令和元年6月25日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H01857

研究課題名(和文)シート型自律神経機能モニタリングシステムの研究開発

研究課題名(英文) Research and development of a sheet-type autonomic function monitoring system

研究代表者

関谷 毅 (Sekitani, Tsuyoshi)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：80372407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、申請者が世界に先駆けて開発したウルトラフレキシブル生体信号計測シートを用いて、自律神経機能を定量的に無線計測できる“パッチ式センサシステム”を開発することに成功した。より具体的には“日常生活時、および睡眠時に装着感なく”「脳波」、「心電(心拍)」、「体動」、「発汗」を同時計測できるシート型生体活動電位計測システムであり、医師らとともに実証することに成功した。今後、新しい家庭内医療診断に資するセンサ開発である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自律神経の乱れに伴う疾患は極めて多く患者がいる。その一方で、自律神経の機能を定量的に計測できる技術は皆無であり、開発が期待されていた。本研究では、脳波、心電、体動、発汗を包括的に計測できるシート型センサの開発を行い、その有用性を医師とともに確認した。将来の家庭内でのヘルスケアや遠隔医療に資する取り組みである。

研究成果の概要(英文)：We have successfully developed sheet-type sensor systems for monitoring functions of autonomic nervous system. This system consists of sheet-type electroencephalogram (EEG), electrocardiogram (ECG), electromyogram (EMG), and sweat sensors. For the realization of imperceptible electronic system, almost all the component has been manufactured on flexible and stretchable substrates, so that it can spread over arbitrary curved surfaces including human skins. With integrating the ultra-soft gel electrodes, ultraflexible amplifier, Si-LSI platform consisting of wireless data-transmission module and analog-to-digital converter, Li-ion-based thin-film battery, and information engineering. The collaboration with medical doctors in Osaka University Medical Hospital, we have successfully monitored the functions of autonomic nervous system using the developed systems, demonstrating the excellent feasibility of the newly-developed sheet-type system.

研究分野：フレキシブルエレクトロニクス

キーワード：フレキシブルエレクトロニクス 遠隔医療 ヘルスケア

## 1. 研究開始当初の背景

自律神経の失調に伴う体調の乱れは多くの方が悩まされる疾病であり、この負担を低減することはより明るい社会を構築するために極めて重要である。例えば、ホルモンバランスの変化により生じる自律神経系の変調に伴う更年期障害は日本人女性の20%以上が経験する有病率が極めて高い疾病である。具体的な症状としては、自律神経の失調に伴う多汗、ホットフラッシュ(ほてり・のぼせ)がよく知られているが、これとともに以下の症状がある。

### 【自律神経の機能低下に伴う症状】

脈が速くなる(頻脈)、動悸がする、血圧が激しく上下する、頭痛、めまい、耳鳴り、肩こり、不眠、疲労感、口の渇き、のどのつかえ、息切れ、知覚過敏。情緒不安定やイライラ、抑うつ気分など精神的な症状。さらに、動脈硬化やそれに伴う血圧の上昇なども報告されており、更年期を迎える女性において社会生活の大きな問題となっている。とりわけ自覚症状がなくても睡眠時に引き起こされることが多く、知らないうちに女性の身体を蝕む要因となっている。

有効な治療としては体内で不足してきた女性ホルモン(エストロゲン)を、飲み薬(経口剤)や貼り薬(貼付剤)として補充するホルモン補充療法が存在するが、医療機関を受診することに抵抗を感じるがおおく、その診断の重要性和治療効果から得られる恩恵については、的確な情報が、まだ一般女性には届いていない。このような更年期障害に対しては、“自律神経機能の定量的な計測の困難さ”から十分な解明と治療がなされていない。

更年期には、女性ホルモン分泌が減少することで、ホルモンのバランスが大きく変わる。この変化にともない動脈硬化やコレステロール蓄積などを抑制してくれていた働きが低下する。この症状の一つとして見られる症状が、ホットフラッシュである。ホットフラッシュは、とても不快な症状の一つで、睡眠中にも生じる。このような自律神経のみだれが、自覚の有無にかかわらず睡眠の質の低下、心血管系の障害をひきおこし(動脈硬化)、女性の健康を、知らないうちに害していくことが知られている。

上記を背景に、自律神経の機能を定量的に計測できる新たな家庭用ヘルスケア機器の需要が高まっている。

関谷らの研究グループは、世界に先駆けて、世界最高解像度24bit(約1700万階調)を搭載したシート型の高感度電位計測無線モジュールの開発に成功しており、0.2マイクロボルトの微弱な電位変化を計測することができる。これを用いて、厚み6mm、重さ24gのパッチ式脳波計測シートを実現してきた。ヒトのおでこに貼るだけで、脳活動をリアルタイム計測できるシート型システムであり、医療機器と同じ計測精度を持つことが阪大医学部病院をはじめとした多くの医療機関との共同研究において確認されており、個別化医療、在宅医療に資する新たな医療機器開発が進んでいる。

そこで本研究では、関谷らの独自技術であるシート型超高精度生体活動電位計測システムを脳のみならず、他の活動電位計測にも応用することで、自律神経の機能を計測する基盤技術を開発する着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究では、申請者が世界に先駆けて開発した【ウルトラフレキシブル生体信号計測シート(Nature2013, Nature Mater.2010, Science2008, Nature Comm.2014)】を用いて、自律神経機能を定量的に無線計測できる“パッチ式センサシステム”を開発する。更年期障害に不安を抱える女性の“日常生活時、および睡眠時に装着感なく”「脳波」,「心電(心拍)」,「体動」,「発汗」を同時計測できる新しい家庭内医療診断に資するセンサ開発である。さらに、更年期障害関連の生体BIG DATAを解析する手法を情報処理科学の観点から開発することで、膨大に生まれる情報を“可視化”する。更年期症状の把握、疾病程度を包括的に計測、解析することで、更年期障害の定量的診断、早期発見、ホルモン療法などの早期治療への医療基盤を作り出す。特に更年期障害簡易スクリーニング法の開発、潜在的な更年期障害の検出方法を確立することを本研究の目的とする。

## 3. 研究の方法

関谷らのグループが世界に先駆けて開発した「シート型の生体活動電位計測システム」は以下の最先端の独自技術から構成される。

1. 通気性が高く、柔軟でかぶれない“肌に優しい”生体適合性ゲル
2. 高導電性(1.7×10<sup>4</sup> S/cm)を持つ伸縮自在な柔軟電極
3. 世界最高解像度(24bit)信号処理回路を搭載したBluetooth無線モジュール
4. 大容量(200mAh)、大電流(20mA)駆動可能な厚さ(0.5mm)の薄膜電池

現在、患者への負担のない脳計測手法として精神科、麻酔科、小児発達科において実用化に向

けた臨床研究を進めている。本研究では、この最先端の保有技術を応用した「更年期症状のパッチ式常時計測センサシート」を開発する。更年期を迎えた女性の状態、特に自律神経系機能を、脳波、心電、体動、発汗の同時計測から正確に把握し、更年期障害の早期発見、早期治療に資する。特に更年期症状を自宅にて手軽に計測できる手法の開発により、早期のホルモン治療を促し、負担のない更年期を迎える手助けを行う。

更年期障害の中核的症状である自律神経失調症状は、病院では様々な医療機器により統合的に計測されることで発見され、適切なホルモン療法などが行われている。その一方で、女性心理などから医療機関での診療にはいまだ大きな抵抗感が残り、更年期を迎える多くの女性において適切な診療、治療が行われていないのが現状である。

本研究では、申請者が世界に先駆けて開発に成功している「パッチ式超高感度生体電位計測センサシート」の技術を用いて、ご家庭で手軽に更年期症状、特に自律神経系機能を計測できるパッチ式常時計測シートを開発し、臨床の現場に送り届ける。

これを実現するために具体的には以下の項目に取り組んできた。

#### 【システム開発】

- ① “脳波、心電、体動、発汗を同時計測できるパッチ式計測シート”の開発と計測精度最適化
- ② 更年期症状に関連する“脳波、心電、体動、発汗”の統合的情報処理技術の開発
- ③ 自律神経に関する情報処理とアルゴリズム化、臨床に適したソフトウェアの開発

大きさ4cm×8cm以内、厚み6mm以内、重さ24g以内の小型薄膜のパッチ式シートにて、【脳波計測】、【心電・心拍計測】、【体動（加速度）計測】、【発汗（表皮インピーダンス）計測】を同時に搭載する。さらに、更年期症状に由来するこれらの膨大な生体情報“更年期症状ビッグデータ”を包括的に情報処理するためのアルゴリズムを開発し、医療の現場において医師たちに自由に使用していただくための、ソフトウェア（情報の可視化ソフト）を同時に開発する。

#### 【特徴1：伸縮自在で高導電性を有する柔軟電極による長時間の生体電位モニタリング】

これまでにAgナノワイヤーと機能性生体適合ゲルを融合することで、肌に優しい電極を作製することができる。これを用いることで長時間の使用においても“装着感なく”、正確に計測できることが確認できている。

#### 【特徴2：大きなダイナミックレンジ+超高解像度による生体情報の包括的計測】

これまでに開発してきたパッチ式超高感度生体電位計測シートは、8チャンネルから最大64チャンネルを同時に無線計測することができる。計測電圧レンジ $\pm 2.5V$ において24bit（およそ1700万階調）の世界最高解像度を有している。すなわち最小計測電圧は $0.2\mu V$ であり、 $\mu V$ レンジの脳波からmVレンジの心電、筋電まで、あらゆる生体電位を一枚のシートにて同時に計測することが可能である。計測解像度は世界最高制度であるとともに、 $\mu V$ からmV以上の、実に3ヶタ以上のダイナミックレンジを網羅できるウェアラブルな計測システムは、世界でも例がない。この特徴を活用し、脳波から心電までのあらゆる生体情報を包括的に計測する。

生体活動電位センサ（脳波、心電）に加えて、加速度センサ、発汗センサを一枚のシート上に融合化し、自律神経の機能評価に必要な計測機能を持たせる。

#### 【特徴3：インピーダンススキャナ搭載型システムによる発汗のリアルタイム計測】

8~64チャンネルの電極には、インピーダンス計測機能を搭載しており、肌と電極のインピーダンスをリアルタイムで計測可能である。これにより、電極が肌に的確に触れているかの確認ができる。さらに、肌のインピーダンス計測から、発汗をリアルタイムで計測可能である。

#### 【特徴4：低消費電力無線モジュールと薄膜電池】

小型かつ長時間無線計測できるモジュールとしてBluetooth Low Energy4.0（実測レート100kbps）もしくはLow Energy Wifi（実測レート1Mbps）を用いる。電源には申請者が独自に開発した厚み0.8mm、容量200mAh、最大電流30mA、放電電圧3.7VのLiイオン型2次電池を用いる。

上記4つの独自技術を融合させることで、手のひらに乗るパッチ式センサでありながら、医療機器の計測精度を有する「更年期症状のパッチ式常時計測シート」を開発する。すでに脳波計測センサにおいては開発実績があるが、今回は心電、体動（加速度センサ）、発汗（インピーダンスセンサ）の連携使用を行う。そのためそれぞれのモジュールによる干渉を抑え、信号の質の高い

また、デバイスやシステム開発のみならず、実際の生体計測を大阪大学医学部付属病院神経内科脳卒中科の医師らとともにに行い、開発したシステムの有用性と医学的な検証を行う。

## 4. 研究成果

### (概要)

上記の四つの特徴を有するシート型ワイヤレス計測システムを脳、心電、体動、発汗計測に展開し、自律神経活動に由来する包括的な生体計測システムを実現することに成功した。さらにシステム開発のみならず、この情報を可視化するための信号処理技術「“更年期症状ビッグデータ”」を構築してきた。このアルゴリズムをソフトウェア化し、臨床現場において医師が自由に操作できるように作りこむところまでを本研究で実施し、一定の成果を得た。今回の可視化アルゴリズムをさらに高精度化し、汎用的なものにするためにはさらにたくさんの計測を必要とすることから、今後もこの取り組みを医師と連携して取り組んでいく。実際に新たなプロジェクト獲得を目指して申請を進めている。

### (成果の詳細)

初年度(2016年度)には脳波技術を応用したシート型心電、体動、発汗計測システムのプロトタイプを作製し、ワイヤレスシステムの同期動作を実現してきた。生体に貼り付ける際に皮膚がかぶれないようにするため生体適合性材料 PMC3A を導入し、これを電極表面に精緻に塗るプロセスを新たに開発し、発汗により湿った皮膚表面でもはがれる割合の少ない柔軟電極の開発を行った。この柔軟電極と、各種シート型システムを早期に構築し、同時計測時の性能評価を開始した。得られる全生体データのリアルタイム計測と逆位相ノイズキャンセリング手法による低ノイズ化を行い、医療機器に資する計測システムであることを確認した。この計測精度をもとに医学部チームとの連携による自律神経の可視化アルゴリズムについての検討を開始した。

2017年度には、医学部チーム(大阪大学医学部附属病院)と連携し、医学的有用性の検証を行うとともに、センサシステムの最適化を進めてきた。とりわけ信号同期アルゴリズムの確立、自律神経機能に関連するデータマイニング・モデリング手法の開発を進めた。同時に可視化ソフトウェアのプロトタイプ試作と、最適化を行ってきた。

最終年度(2018年度)には、医学部のニーズに合わせた計測時間で動作可能な低消費電力化、軽量化を進めた。この結果、装着感違和感なく24時間の常時計測を実現することができた。本技術を支える生体適合性電極については、著名な学術論文誌 *Advanced Healthcare Materials*[2]に掲載されたほか、生体計測技術を支える有機半導体材料 DNTT の物性に関する論文が *Materials* 誌[1]に掲載され、大きな反響を得た。さらに本件に関連する出願を5件行うことができた。

医学部チームと連携し、臨床現場に適した情報処理の手法開発を進めてきた。本取り組みの結果、本システムは医療において極めて有用であり、次世代医療に向けての大きな基盤となりうることを確認した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

- [1] Raman Spectroscopic Studies of Dinaphthothienothiophene (DNTT).  
B.S. Bhardwaj, T. Sugiyama, N. Namba, T. Umakoshi, T. Uemura, T. Sekitani, P. Verma.  
*Materials*, 12, 615 (10pages), 2019.
- [2] Long-Term Implantable, Flexible, and Transparent Neural Interface Based on Ag/Au Core-Shell Nanowires  
Teppei Araki, Fumiaki Yoshida, Takafumi Uemura, Yuki Noda, Shusuke Yoshimoto, Taro Kaiju, Takafumi Suzuki, Hiroki Hamanaka, Kousuke Baba, Hideki Hayakawa, Taiki Yabumoto, Hideki Mochizuki, Shingo Kobayashi, Masaru Tanaka, Masayuki Hirata, Tsuyoshi Sekitani.  
*Advanced Healthcare Materials*, 2019, 1900130

[学会発表](計25件)\*多数のため最新の発表(2019年)のみ記載

Electric resistivity modulation by proton control using an electric field effect in HV02-FET structures  
Keita Muraoka, Teruo Kanki, Takafumi Uemura, Tsuyoshi Sekitani, Hidekazu Tanaka.  
The 22nd SANKEN International Symposium The 17th SANKEN Nanotechnology International Symposium Osaka, Japan, January 2019

A Contact Resistance and Noise Amount Evaluation Method for Wearable EEG Sensors.  
M. Inaoka, S. Izumi, S. Yoshimoto, T. Nezu, Y. Noda, T. Araki, T. Uemura, T. Sekitani.  
The 22nd SANKEN International Symposium, The 17th SANKEN Nanotechnology International  
Symposium, Osaka, Japan, January 2019.

Enhancement of resistive modulation in nano-convex V02 FET  
Yoshihide Tsuji, Teruo Kanki, Takafumi Uemura, Tsuyoshi Sekitani, Hidekazu Tanaka.  
The 22nd SANKEN International Symposium, The 17th SANKEN Nanotechnology International  
Symposium Osaka, Japan, January 2019

Raman Spectroscopic Investigation of Dinaphthothienothiophene in a Transistor Device.  
B. S. Bhardwaj, T. Sugiyama, N. Namba, T. Umakoshi, T. Uemura, T. Sekitani, P. Verma.  
第 66 回応用物理学会春期学術講演会, 東京工業大学, March 2019.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 5 件)

名称： 電極シート  
発明者： 関谷毅、吉本秀輔  
権利者： 国立大学法人大阪大学  
種類： 特許  
番号： 2018-088572  
出願年： 2018 年  
国内外の別： 国内

名称： 有機薄膜トランジスタ用の電極形成方法および電極形成装置、有機薄膜トランジ  
スタの製造方法ならびに有機薄膜トランジスタ  
発明者： 関谷毅、植村隆文他  
権利者： 国立大学法人大阪大学他  
種類： 特許  
番号： 2018-083277  
出願年： 2018 年  
国内外の別： 国内

名称： 振動センサおよび圧電素子  
発明者： 関谷毅、植村隆文、吉本秀輔他  
権利者： 国立大学法人大阪大学他  
種類： 特許  
番号： PCT/JP2017/025589  
出願年： 2018 年  
国内外の別： PCT

名称： 振動センサおよび圧電素子  
発明者： 関谷毅、植村隆文、吉本秀輔他  
権利者： 国立大学法人大阪大学他  
種類： 特許  
番号： 107123539  
出願年： 2018 年  
国内外の別： 台湾

名称： 生体信号計測装置  
発明者： 関谷毅、植村隆文、荒木徹平、吉本秀輔  
権利者： 国立大学法人大阪大学  
種類： 特許  
番号： 16884982.6  
出願年： 2018 年  
国内外の別： 欧州

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/aed/>

6．研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

植村隆文

Takafumi Uemura

国立大学法人大阪大学

産業科学研究所

特任准教授

30448097

和泉慎太郎

Shintaro Izumi

国立大学法人大阪大学

産業科学研究所

特任准教授

60621646

荒木徹平

Tepei Araki

国立大学法人大阪大学

産業科学研究所

助教

10749518

野田祐樹

Yuki Noda

国立大学法人大阪大学

産業科学研究所

特任助教

30784748

吉本秀輔

Shusuke Yoshimoto

国立大学法人大阪大学

産業科学研究所

招へい教員

80755463

望月秀樹（大阪大学医学部精神内科教授）

Hideki Mochizuki

村瀬翔（大阪大学医学部精神内科脳卒中科）

Shou Murase