

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04158

研究課題名(和文) ソフトウェット電極で創る生体親和性デバイス

研究課題名(英文) Biocompatible devices with soft wet electrodes

研究代表者

西澤 松彦 (Nishizawa, Matsuhiko)

東北大学・工学研究科・教授

研究者番号：20273592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,000,000円

研究成果の概要(和文)：ソフトウェット電極(酵素電極ファブリックおよびハイドロゲル電極)の機能拡張を推し進め、両者を組み合わせて、セルフメディケーション(自己服薬)や電気的な計測・刺激(診断・治療)を低侵襲に行う新規医療デバイスのプラットフォームの創出を目指した研究を推進した。開発したバイオ発電パッチは皮膚貼付に適した柔軟性を有し、酵素による酸化還元反応による経皮通電によって薬剤浸透の促進効果や鎮痛効果を発揮した。ハイドロゲルを基材とする有機電極については、シート状の頭蓋内電極およびカフ型の迷走神経電極として、固定機能および刺激性能の有効性が動物実験で実証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したソフトウェット電極デバイスは、生体組織と同等の柔軟性を有し、低侵襲の服薬・診断・治療に有効である。このような生体親和性に優れるウェアラブルおよび埋込型の電極デバイスは、AI/IoTを基盤とする高効率なネットワーク化IT医療システムの端末として必須であり、超高齢化社会化が抱える医療費・医療アクセス・介護などの深刻な問題への対応に貢献すると期待できる。

研究成果の概要(英文)：The soft-wet electrodes (enzyme-modified fabric electrode and hydrogel electrode) were developed and utilized to create platforms of medical devices for minimally invasive self-medication (self-medication) and electrical measurement and stimulation (diagnosis and treatment). The developed bio-power patch had flexibility applicable for skin, and exhibited drug penetration enhancement and analgesic effects through enzyme-induced redox reaction. The effectiveness of the hydrogel-based organic electrodes as intracranial electrodes in sheet form and vagus nerve electrodes in cuff form was demonstrated in animal experiments.

研究分野：生体イオントロニクス

キーワード：ハイドロゲル 酵素電池 経皮通電 生体親和性

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会化する我が国は、医療費・医療アクセス・介護などに深刻な問題を抱える課題先進国であり、その対応に世界が注目している。AI/IoTを基盤とする高効率なネットワーク化 IT 医療システムの構築に期待が集まり、システム端末である診断・治療デバイスのウェアラブル化・インプラント化に向けた医工連携の研究開発が盛んに進められている。電気的な診断・治療(計測・刺激)を担う電極デバイスは、素子の微小化および基材の薄膜化が生み出したフレキシブルなウェアラブルデバイスとして製品化が進んでいる(図1)。



図1 生体親和性デバイスの開発動向。

近年大きな発展が見られる極薄プラスチックフィルムを基材としたエレクトロニクス技術では、体表および臓器表面の微細な凹凸に密着可能なフィルムデバイスの研究が盛んである。しかし、プラスチックは硬い材料(ヤング率:数 GPa)であり、脳や神経束などの柔らかい組織(ヤング率:数 10 kPa)とは明らかに異質である。また、体液の循環を遮ることによる生理環境を乱す問題や、臓器に対する安全な固定方法については十分検討されていない。埋め込み型デバイスも、商用化されているものは白金などの金属をシリコン基材(ヤング率:MPa レンジ)と組み合わせしており、構成材料の変更による根本的な生体親和性の改善が必要となる。また、典型的なウェアラブルデバイスである皮膚パッチは、その構成材料の生体親和性向上はもちろん、柔軟性および電力供給も重要な開発課題となる。よって、これら電極デバイスの生体親和性の更なる向上やエネルギーの自立化は、医療・ヘルスケア領域において喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本研究では、ソフトウェット電極(ハイドロゲル電極および酵素電極ファブリック)の機能拡張を推し進め、両者を組み合わせて、電気的な計測・刺激(診断・治療)を低侵襲に行う新規医療デバイスのプラットフォームを創出することを目的とした。特に、ハイドロゲルなど有機材料の「生体組織と同様な柔軟性」や「分子透過性」、膨潤によるサイズ・形状の変化を活かした「体内患部への密着固定」などの基盤的な特徴の確立を目指した。また、バイオ発電による「手術創治癒の促進機能」と「投薬制御機能」を搭載して、「エネルギー自立型」デバイスの実現可能性について検討した。具体的には、酵素で発電するオール有機物の使い捨てパッチと、医用電極としてのハイドロゲル製埋め込み電極を研究開発のターゲットとする。本研究で目指すソフトウェット電極の開発は、プラスチックフィルムを基材した電極にはない新しい価値を生み出すことが期待できる。

3. 研究の方法

バイオ発電を利用する体内通電パッチ(バイオ発電パッチ)と、ハイドロゲル製の体内計測・刺激デバイス(頭蓋内電極・カフ型電極)そしてこれらを統合した生体親和性電極デバイスの創製に挑戦する。バイオ発電パッチの電極として、CNTを塗布した炭素繊維布(CF)にグルコース脱水素酵素(GDH)を修飾したアノードを調整する。カソードとして、鉄フタロシアニン(FePc)を修飾したCFを準備する。バイオ発電パッチの構成部材(酵素電極・内部抵抗・吸水性燃料タンクなど)の薄膜化・柔軟化を徹底することで、貼付箇所の形状や動きに影響されない安定な密着を実現する。

頭蓋内電極に関しては、電極材料であるCFをハイドロゲル基材に埋め込むことで、オール有機電極を実現する。電極を埋め込むハイドロゲル基材は、ゲル化反応におけるサイズ変化が小さいものを用いる必要があるため、ポリビニルアルコール(PVA)ハイドロゲルを用いる。ハイドロゲル製頭蓋内電極と現行の金属・シリコンベース電極の密着性評価と、東北大学病院の脳神経外科のグループと連携した動物実験によって、開発した電極の性能を評価する。

カフ型電極に関しては、ハイドロゲル基材の膨潤圧力によって神経束に密着固定するゲル電極の開発を進める。具体的には、独自の有機物導電材料である高伸縮性 PEDOT-PU 電極を PVA ハイドロゲルの二重層に挟み込み、ハイドロゲルの自己閉鎖性を利用してカフ形状を形成させる。ハイドロゲル基材の自然に巻付く性質と、ゲルの変形を邪魔しない PEDOT-PU 電極の組み合わせによってカフ型電極を実現する。カフ型電極の巻付き圧力の計測には、独自の圧力センサを開発して取り組む。さらに、ブタの迷走神経に対して、カフ型電極の巻付き固定実験と刺激実験を行うことで電極の性能を評価する。

4. 研究成果

(1) オール有機のバイオ発電パッチの開発

図 2a に、開発したバイオ発電パッチの分解図を示す。パッチ全体のサイズは、 $2\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ 、厚さ 1.5 mm である。柔軟性の高い CF に GDH を修飾することでアノードを、酸素を還元する FePc を修飾することでカソードを作製し、パッチの電極とした。アノードとカソードは、フッ素樹脂 (PTFE) で修飾した CF のリード線で電子的に接続した。アノード電極とカソード電極の下に、電解液の溶質をフリーズドライによって吸着させた、吸水性タンクとして機能するポリウレタンスポンジ (ソフラス、厚さ: 1 mm) を配置した。アノード側のソフラスには、電解液にグルコースを溶解したものを吸着させている。ソフラスの周囲は、シリコンゴム (Ecoflex) による柔軟なフレームで覆うことで、電極間をイオンの絶縁した。フレームの下に医療用両面テープを用いることで、皮膚へのパッチ貼付けを行った。パッチのカバー、電極、タンク、フレームの全てを可能な限り薄くすることで、パッチの総厚さを 2 mm 以内に抑えることが可能となった。これらの取り組みによってパッチ全体の柔軟性が向上し、指に巻き付けてもパッチが密着することを確認した。

バイオ発電パッチは、乾燥状態で保管して使用時に水分を供給することで起動する。図 2b に、ソフラスから水を供給したときのパッチの起動特性を示す。乾燥したコットン (ベンコット) 上に乾燥したパッチを置き、ベンコットを通して $600\text{ }\mu\text{L}$ の水を供給すると、 $10\sim 15$ 秒で発電を開始した。よって、開発したパッチは、使用時にユーザー自らが迅速に起動できることが示された。

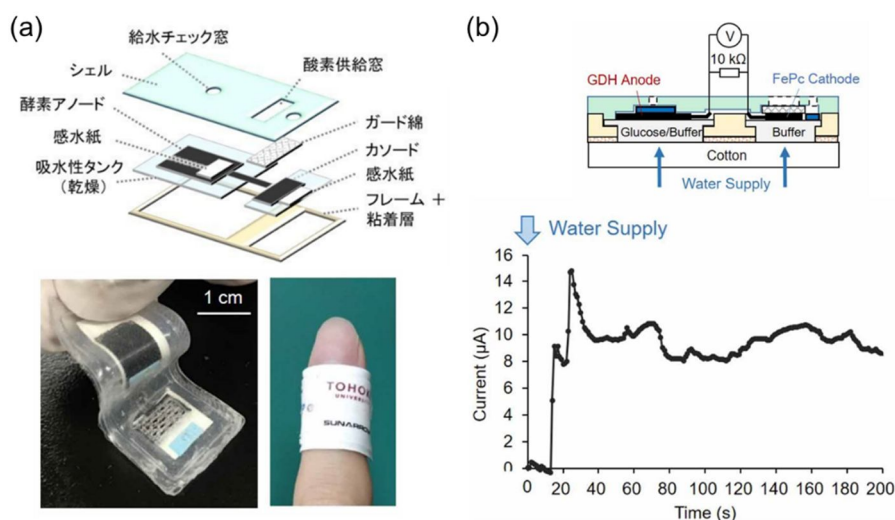


図 2 (a)バイオ発電パッチの分解図と安定な密着を保持する柔軟性を示す写真。(b)水を供給したときのパッチの起動特性の測定。

(2) ハイドロゲル製頭蓋内電極の開発

図 3a に、CF とハイドロゲルを組み合わせたオール有機の頭蓋内電極の写真を示す。まず、CF (厚さ: 0.3 mm) を電極材料として使用し、これに導電性高分子 (PEDOT) を析出させることで、高界面容量 (10 mF/cm^2) を有する有機電極体 (PEDOT-CF) を作製した。この PEDOT-CF を電極形状に加工し、シリコン薄膜による絶縁処理を施した後、PVA ハイドロゲルのシート (厚さ: 1 mm) に包埋することで、オール有機の頭蓋内電極を構築した。開発したハイドロゲル製頭蓋内電極と現行のシリコン基材電極 (16 極) の密着性を比較した結果、側面からの写

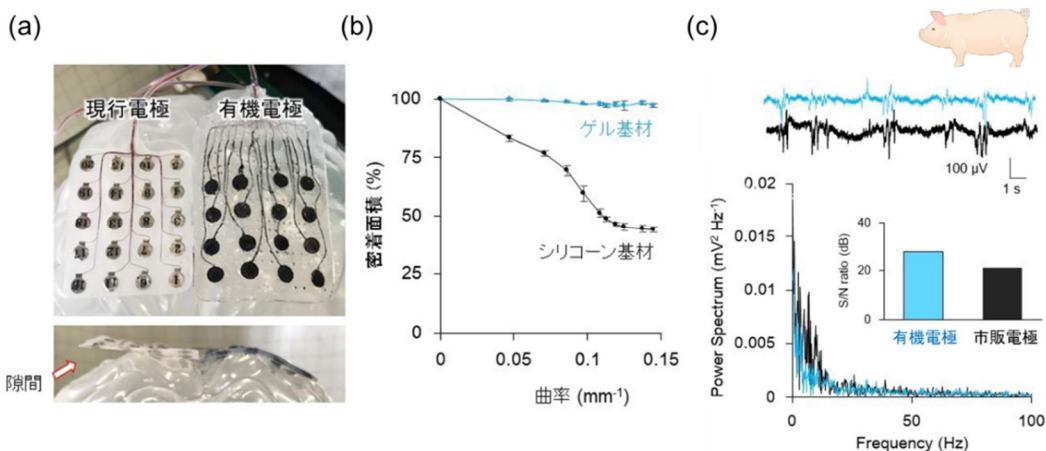


図 3 (a)ハイドロゲル製頭蓋内電極と現行電極の脳モデルへの密着性観察と(b)曲面に対する密着性能の比較。(c)ブタの脳波計測におけるハイドロゲル製電極(青)と現行電極(黒)の比較。

真より、ハイドロゲル製電極は脳モデルの複雑な曲面に密着していることが示された(図 3a 下)。さらに、ハイドロゲル基材の曲面への密着性は、曲率の異なる表面における計測から定量的に示された(図 3b)。

頭蓋内電極による電氣的計測は、MRI などのイメージング技術と併用することで高精度な脳機能マッピングを行うことが可能となる。しかし、現行の電極は MRI 画像にアーチファクトを生じたり、発熱したりする可能性がある。一方で、開発したハイドロゲル製電極はオール有機であるため、アーチファクトや発熱を発生しないことが確認された。よって、電極と MRI を併用した脳機能マッピングの促進が期待される。

図 3c に、動物実験による電極の脳波計測性能の評価結果を示す。ブタの脳波計測を行った結果、ハイドロゲル製頭蓋内電極は、現行電極と同程度の脳波データを取得できることが示された。また、脳波スペクトルの解析により、ハイドロゲル製電極は現行電極と比較して S/N 比が優れ、高精度な脳波計測に適することが示唆された。これは、PEDOT-CF の界面容量が大きく、ゲル基材の密着性が高いことが要因である。開発したハイドロゲル製頭蓋内電極は、柔軟性、密着性、分子透過性、MRI 親和性に加え、極めて高い患部可視性を備えた全透明ゲル電極であり、既存の電極では得られないユニークな特性から、難治性てんかんの外科治療などをより安全かつ精細に行うことが期待される。

(3) 神経に柔らかく巻付くオール有機ハイドロゲル製カフ型電極の開発

図 4a に、ハイドロゲル製カフ型電極の作製方法の模式図を示す。まず、ポリウレタン薄膜の内孔に PEDOT を析出させて導電性ポリウレタン (PEDOT-PU) を作製した。これは、伸縮性 (~150%)、導電性 (<20 Ω)、高容量 (~30 mF/cm²) を兼ね備えた独自開発の有機物導電材料である。この PEDOT-PU 電極を 2 枚の PVA ハイドロゲルフィルムで挟む際に、PVA ゲルフィルム(2)を引き伸ばして保持し、フィルム(1)と接着後に応力を解放することで、カフ形状が形成される。この作製方法により、オール有機のカフ型電極 (PEDOT-PU/PVA カフ型電極) を得た。

カフ形状の内径は、PVA フィルムの厚みと引き伸ばし強さによって 1~6 mm の範囲で制御することが可能となった。図 4b の(1)~(4)は、ヒトの迷走神経を想定した神経モデル (直径: 2 mm) にハイドロゲル製カフ型電極を取り付ける様子を示している。カフ型電極の自己閉鎖性により、神経モデルに対して自律的に巻き付くことが可能となった。神経束は圧縮に対して敏感であり、1.3 kPa という低い圧力で損傷が起こり得る。細棒型の圧力センサを開発してカフ型電極の巻き付き圧力を測定した結果、神経に傷害が生じ得るよりも十分に小さい 200 Pa 程度であることが確認された。また、横滑り (ズレ) と剥がしを引き起こす力に対しては、電極の自重を超える十分な固定力を示した。よって、神経束に柔らかく巻付いて安全・安定な刺激を可能とするハイドロゲル製カフ型電極の構築に成功した。

図 5 に、ハイドロゲル製カフ型電極をブタの迷走神経に取り付けて刺激を行った際の心拍数の変化を示す。刺激条件は、10 mA, 0.5 ms 幅, 30 Hz で行った。刺激を開始すると心拍数がベースライン (68 bpm) から 65 bpm まで低下し、刺激中は低下したまま維持され、刺激を止めるとベースラインに戻ることを示された(図 5 右)。

迷走神経刺激を行うと徐脈 (心拍数の低下) が誘発されることは先行研究で示されており、本研究でも徐脈が確認されたことから、開発したハイドロゲル製カフ型電極は効果的な迷走神経刺激電極として機能することが示された。また、サーモグラフィによる観察から、刺激中のカフ型電極周辺に不要な発熱を生じないことを確認した。本研究で検証した、ハイドロゲルを用いたカフ型電極の自己閉鎖性能は、他の末梢神経 (感覚神経、運動神経) や臓器、そして「動く」筋組織に対する刺激への応用が期待される。

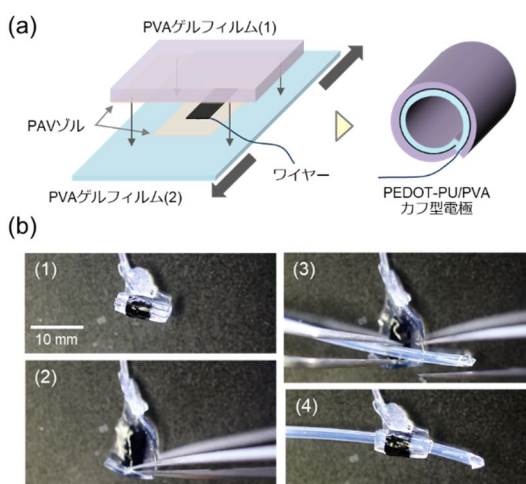


図 4 (a) PEDOT-PU/PVA カフ型電極の作製方法の模式図。(b)カフ型電極の神経モデルへの取り付けの様子。

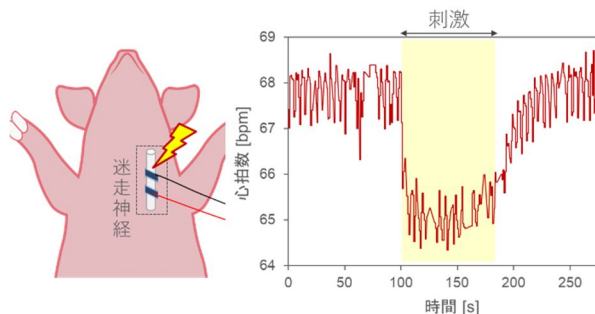


図 5 ブタの迷走神経に取り付けたハイドロゲル製カフ型電極による迷走神経刺激で観察された心拍数変化。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ayaka Nishimura, Ryodai Suwabe, Yuka Ogihara, Shotaro Yoshida, Hiroya Abe, Shin-ichiro Osawa, Atsuhiko Nakagawa, Teiji Tominaga, Matsuhiko Nishizawa	4. 巻 22
2. 論文標題 Totally Transparent Hydrogel-Based Subdural Electrode with Patterned Salt Bridge	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Microdevices	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10544-020-00517-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Transdermal electroosmotic flow generated by a porous microneedle array patch	4. 巻 12
2. 論文標題 Transdermal electroosmotic flow generated by a porous microneedle array patch	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 658
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-20948-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Oribe Shuntaro, Yoshida Shotaro, Kusama Shinya, Osawa Shin-ichiro, Nakagawa Atsuhiko, Iwasaki Masaki, Tominaga Teiji, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Hydrogel-Based Organic Subdural Electrode with High Conformability to Brain Surface	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-49772-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kusama Shinya, Sato Kaito, Yoshida Shotaro, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 5
2. 論文標題 Self Moisturizing Smart Contact Lens Employing Electroosmosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Materials Technologies	6. 最初と最後の頁 1900889
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/admt.201900889	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Shotaro, Mizuno Takaya, Kusama Shinya, Sato Kaito, Raut Bibek, Nishizawa Matsuhiko	4. 巻 2
2. 論文標題 Series-Connected Flexible Biobatteries for Higher Voltage Electrical Skin Patches	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Applied Electronic Materials	6. 最初と最後の頁 170 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsaem.9b00671	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shotaro Yoshida, Hiroya Abe, Yuina Abe, Shinya Kusama, Kenichi Tsukada, Ryo Komatsubara and Matsuhiko Nishizawa	4. 巻 2
2. 論文標題 Totally Organic Electrical Skin Patch Powered by Flexible Biobattery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Phys. Energy	6. 最初と最後の頁 44004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2515-7655/abb873	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Soft, Wet and Ionic Microelectrode Systems
3. 学会等名 isCEBT 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuhiko Nishizawa
2. 発表標題 Soft, Wet Bio-Iontronic Devices
3. 学会等名 The 3rd Symposium for The Core Research Clusters for Materials Science and Spintronics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 出貝信悟、李沢謙介、吉田昭太郎、西澤松彦
2. 発表標題 医工学応用のための自己変形ハイドロゲル電極
3. 学会等名 第28回日本MRS年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西澤松彦
2. 発表標題 生体親和性ソフトウェット電極システムの創出
3. 学会等名 高分子東北支部講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 西澤松彦（監修 三林浩二）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 300
3. 書名 酵素トランスデューサーと酵素技術展開	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 吸水体及びこれを用いた通電パッチ	発明者 西澤松彦、吉田昭太郎、小松原棕	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-12024	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	田中 徹 (Tetsu Tanaka) (40417382)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関