

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32682

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K04432

研究課題名(和文)無侵襲代謝評価システムの開発とその応用研究

研究課題名(英文)Development and application of non-invasive metabolic monitor

研究代表者

工藤 寛之(Kudo, Hiroyuki)

明治大学・理工学部・専任准教授

研究者番号：70329118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚表面で汗に含まれる乳酸を連続計測する新規なバイオモニタリングデバイスを開発し、運動中の被験者や集中治療室の患者などさまざまな状況における乳酸モニタリングに供し、その有用性を確認した。

この成果を実現するために創意工夫した点は、汗を容器に集めるのではなく、皮膚表面に設けた流路中にリン酸緩衝生理食塩水を流し、これをキャリアフローとして分泌した汗をバイオセンサに搬送することで連続計測を可能とした点と、医療用絆創膏とシリコンゴム製を組み合わせることで柔軟な汗採取デバイスを開発したことにより長時間、安定してシステムを稼働させることが可能になった点である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮膚表面において生体成分を無侵襲計測することは、ポストパンデミックにおける医療及びヘルスケアにおいて極めて重要な課題である。特に活動量や体温・心拍などと比べ、生体成分の情報化とそのビッグデータ活用は技術的な観点から実用化が遅れている。本研究成果は様々な生体成分を安定して高い信頼性で計測する技術を提案するもので、運動時の汗中成分の分泌動態に関する詳細な調査が可能になることに加え、将来的に家庭での健康管理の質を飛躍的に高めることに寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel biomonitoring device that continuously measures lactate in sweat on the skin surface, and demonstrated sweat lactic acid monitoring in various situations, such as in exercising subjects and patients in intensive care units.

In order to realize continuous measurement of sweat contents, phosphate-buffered saline solution was used as a carrier flow to transport secreted sweat to the biosensor, instead of collecting sweat in a container. The development of a flexible sweat sampling device based on a combination of medical adhesive bandage and silicone rubber made it possible to operate the system stably for a long period of time.

研究分野：生体計測, バイオマイクロシステム

キーワード：生体計測 バイオセンサ 乳酸 電気化学

### 1. 研究開始当初の背景

汗には血液中の成分が含まれ、体表で採取できることから、無侵襲生体成分計測のターゲットとして古くから期待されている。しかし、汗腺での再吸収、分泌時の蒸発（比表面積が大きいいため）、分泌量・部位の不安定さなどから濃度の揺らぎが大きく、血液成分を評価する目的には限界があるとされてきた。しかし、汗は単位面積当たりの分泌量が少なく、唾液のように汎用的な採取方法が提案されておらず、またその分泌動体においては既報複数の論文のデータを横断的に利用できるほど統一感のある知見の蓄積がないことも事実である。研究代表者は、発汗のメカニズムや組織学的な課題は依然存在するものの、「適切なサンプリング法」が開発でき、皮膚表面における成分の分泌動体の情報を蓄積することで、汗中成分の分泌動体を生体機能評価に有効利用する新たな可能性について検討する価値があると考えた。

### 2. 研究の目的

近年、ビッグデータ解析により因果関係ではなく相関性ベースで生理的状态を評価し健康管理に活用するという考えから、汗中成分のモニタリングは世界的に脚光を浴びており、様々な手法が提案されている。申請者らは、本申請に先立って「汗中成分モニタリングに適したサンプリング法」として、皮膚表面に汗腺と直結するフローチャンネルを設置し、分泌成分を陰圧のキャリア

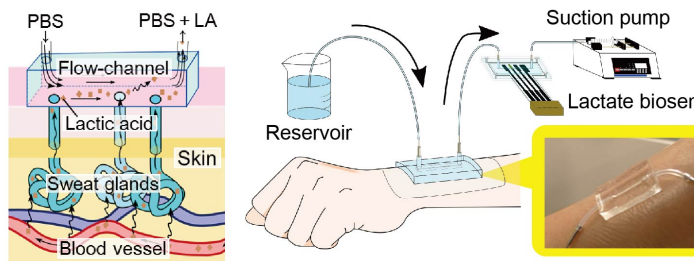


図 1. 乳酸モニタリングシステムの概要図。連続的なキャリアフローで汗腺由来の分泌物を搬送することに加え、常に皮膚表面の状態を一定に保ち連続計測性を担保している。

アフローでバイオセンサに輸送する独自のモニタリング法の技術的基盤を構築してきた。特に、サンプリングデバイスは医療用の絆創膏に微細加工を施し、マイクロ流路と一体化させることで皮膚を圧迫する事なく密着性を高める（跡がつかない点は診療において極めて重要）など、後述の研究

組織による予備検討の中で創意工夫を凝らしてきた。このシステムを、補器類も含めて小型化しアームバンド型に集約することでさらに深化させ、従来技術と一線を画す簡便で信頼性の高い長時間（12 時間を目標）計測システムとする。更に汗中成分の時間変化や種々のバイオマーカーとの相関性を調べ、医療・スポーツや日常の健康づくりへの応用可能性を調べるのが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

本研究では以下のようにデバイスの開発を行い、開発中のデバイスを汗中成分のモニタリングに供した結果をフィードバックしながらアームバンド型汗中乳酸モニタリングシステムを開発した。尚、全ての実験は明治大学、聖マリアンナ医科大学あるいはその両方の倫理委員会で承認を受けた上で実施した。

## (A) 汗中乳酸モニタリングシステムの開発

### 1. 基本システムの最適化

研究開始時点におけるシステムの開発状況は、図1に示すような体表に貼付するサンプリングデバイスと乳酸酸化酵素を用いた電気化学式バイオセンサ、吸引ポンプで構成されるものであった。従来開発してきたシステムでは、サンプリングデバイスとセンサの間を内径1mmのチューブで接続していることから、試料搬送に伴う時間遅れ、チューブ内での拡散による時間分解能低下、不安定な圧力損失による出力の揺らぎなどの課題を抱えていた。これらを根本的に解決するため、サンプリングデバイスとセンサを一つのデバイスとして集積化した。

### 2. アームバンド型・腕時計型汗中乳酸モニタリングシステムを開発

血圧計のカフを流用し、電源、ポテンシオスタット、ポンプ、リザーバタンク、前述のサンプリングデバイス・センサー一体化ユニットを集積化した。

予備実験の時点で、十分なポンプ出力を得るために超小型のペリスタポンプにて予備実験を行ったが、消費電力が大きいため実用的な連続駆動時間と重量のバランスを実現することが難しいことが判明していた。この課題の本質は、いかに少ないキャリアフローで効果的に分泌成分をセンサまで搬送するか、ということである。流路形状の最適化やダイヤフラムポンプの活用を検討し、一体型のシステムを構築することとした。また寸法、機能面で適切なポテンシオスタットが市販されていないため、Texas Instruments社製のLMP91000（オンチップポテンシオスタット）をBluetoothの通信にて制御するシステムを構築した。

## (B) 汗中乳酸モニタリングの応用に関する検討

### 1. 集中治療室における重症患者の組織代謝評価への有効性を明らかにする。

聖マリアンナ医科大学の集中治療室に入院した18歳以上の患者のうち、年齢、性別、身長、体重、診断名、既往歴などから対象となる患者を選定し乳酸モニタリングを行った。実験に際しては小型の発汗計を用いて発汗量も同時にモニタリングした。加えて、診療内で測定される血液ガス、血中乳酸値を含む生化学情報との相関を調べる。本実験は医師である森澤研究者が主体となり実施した。尚、

### 2. 自由移動を伴うスポーツにおいて競技中の汗中乳酸モニタリングを行う

これまで、水泳前後の採血を伴う血中乳酸値評価はアスリートの代謝機能評価やコンディショニング、トレーニングの中で盛んに行われてきたが、水泳中の被験者の代謝をリアルタイムでモニタリングする方法が無かった。従って、泳ぎ始めたあと、汗中乳酸値がどのような時間変化を示すか、またそれは泳ぎ方に依存するのかなど、これまで調べる術がなかった情報を念頭におき、水泳中の汗中乳酸値の変化を調べ、その有用性を検討した。尚、水泳の実験では機器が水面下に沈むと電波が吸収され通信が遮断されるため、アンテナを外部に引き出し、水面に浮かせて通信を行った。その他の応用範囲として異なる競技（ボルダリング、ジョギング）での汗中乳酸動態についても応用を試みた。

## 4. 研究成果

本研究で得られた成果は、適宜学術研究会及び原著論文にて情報発信した。特に研究代表者による「汗中乳酸モニタリングシステムの現状と将来展望（レビュー）」（電気学会論文誌E, 141(3),

83-87 (2021), <https://doi.org/10.1541/ieejsmas.141.83>) によく総括されている。以下では上記論文(文献 1 とする)に従って研究成果を説明する。

近年、体にセンサを貼り付けて、皮膚表面の乳酸を測定する試みの中が多数報告されている。これらの多くは数分から数十分の発汗によりデバイス内の採取層を満たすことで測定を行うものや、皮膚から無痛針などの穿刺により細胞間質液を取得するものである。フローシステムを用いて発汗量と乳酸量を同時にモニタリングし、また分泌した汗の輸送をコントロールできる我々のシステムは、ポンプを要するため消費電力や装着性の点で不利であるが、連続計測時の出力安定性においてより強みを発揮できることが確認された。特に、発汗量が少ない状況や発汗が生じた後安静に戻る状況においても、本システムでは皮膚表面の乳酸分泌動態を適切に反映することが確認された。

システムの開発を進める過程で、皮膚表面で分泌された成分を安定して連続計測するためには、皮膚と分泌物を採取するサンプリングデバイスを密着させ、その界面から汗やキャリアフローのリークが生じることを抑えることの必要性が明らかになった。さまざまな材料や流路構造について検討した結果、医療用の絆創膏に加工を施し、ポリジメチルシロキサン製の汗サンプリングデバイスと組み合わせることで高い密着性と皮膚の形状や運動に伴う変形に追従する柔軟性を併せ持つサンプリングデバイスが実現できることを明らかにした。このことで、ほぼ酵素の活性に依存する水準まで連続計測が可能となった。

また、測定用のポンプやリザーバタンクなどをアームバンド上に集約し、無線にてデータ送信することで自由移動する被験者に対しても汗中乳酸モニタリングを可能にするアームバンド型の汗中乳酸モニタリングシステムを開発した。本システムでは、Bluetooth®にて小型ポテンシオスタットを制御用 PC に接続し、測定データを PC に送信する。このシステムを装着した健康な成人男性被験者がボルダリングのコースを登った際の汗中乳酸量の変化を調べた。クライミング競技は全身の筋肉に強い負荷がかかることから、血中乳酸値が上昇しやすいと言われている。また、負荷の程度をコースによって決めることができ、被験者と測定者の距離が大きく離れることも無いため無線通信による情報の記録にも適している。図 2 は健康な成人男性被験者がクライミングと休憩を交互に行い、その際に得られた発汗量と汗中乳酸の時間変化を示したものである。具体的には、低負荷である 100 度の傾斜 (90 度よりわずかにオーバーハングしている) と高負荷である 150 度の傾斜でそれぞれ、クライミング (2 分)・休憩 (1 分) を繰り返した。それぞれの傾斜を登った際の汗中乳酸分泌量を比較したところ、150 度の壁でクライミングを行なった際に著しく乳酸分泌量が増加する様子が観察された。同様に水泳中やジョギング中など運動中の被験者に対する乳酸モニタリングが可能となり、その成果は IEEE-NEMS2021 や IEEE-MEMS2022 でも報告している。

このように本研究を推進することで、自由に移動する被験者の皮膚表面における乳酸分泌動態を連続的にモニタリングする事が可能となった。システムの信頼性が向上したことから、乳酸分泌に伴う出力が小さいため測定システムに高い信頼性が要求される、安静時(低発汗時)の乳酸分泌モニタリングを試みた。特に聖マリアンナ医科大学の集中治療室において、入院患者の汗中乳酸モニタリングを試みた。集中治療の現場では血中乳酸は全身の組織酸素代謝を評価する極めて重要な指標として用いられている。汗中乳酸は直接的に血中乳酸を反映するものではないが、血中乳酸値の変動と汗中乳酸値の変動を同時に評価し、データを蓄積する事で何らかの相関性が得られるかを調べるための観察研究として、聖マリアンナ医科大学、明治大学双方の倫理委員会の承認を得て実験を行った。

実験では集中治療室に入院中の患者の前腕にシステムをアルコール消毒の上で装着し、1時間の乳酸モニタリングを行った。発汗が少ない場合にも汗中成分を調べる技術としてピロカルピンイオンを経皮的に投与することで発汗を促す手法などがあるが、皮膚表面に電圧を印加する必要があることから、本研究では薬剤投与を行わず自然発汗のみを対象として測定を行なった。

安静時においては、発汗量は典型的に低値で安定する。一方で、皮膚上で検出される乳酸量は、測定開始時点から著しく上昇した後40分程度の時間をかけて減少し、安定値に至る。この出力変化が本研究で開発したシステムの構造や原理に起因するアーチファクトであるか、皮膚表面の乳酸分泌量を適切に反映したものであるかを判別するため、同じサンプリング手法を用いて本研究で用いるバイオセンサと市販の乳酸測定キットの測定結果を比較した。この結果、いずれの場合も同様の結果が得られ、皮膚表面や汗腺内部に常時乳酸が蓄積しており、測定に伴いバッファに溶出していく様子が観察されたものと結論づけた。このような皮膚表面の乳酸の動態については引き続き検討を進めることとしており、科学研究費補助金基盤研究(C)22K04901「表皮成分モニタリングシステムによる皮膚表面物質の分泌動態評価」へと発展的に展開することとした。

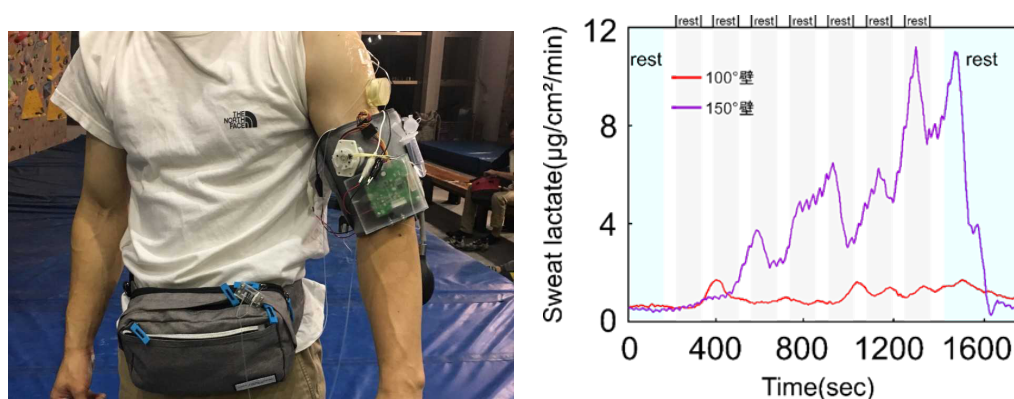


図 2. アームバンド型汗中乳酸モニタリングシステム (左) とボルダリング中の汗注入さん分泌量の推移 (右) (文献 1 より引用)

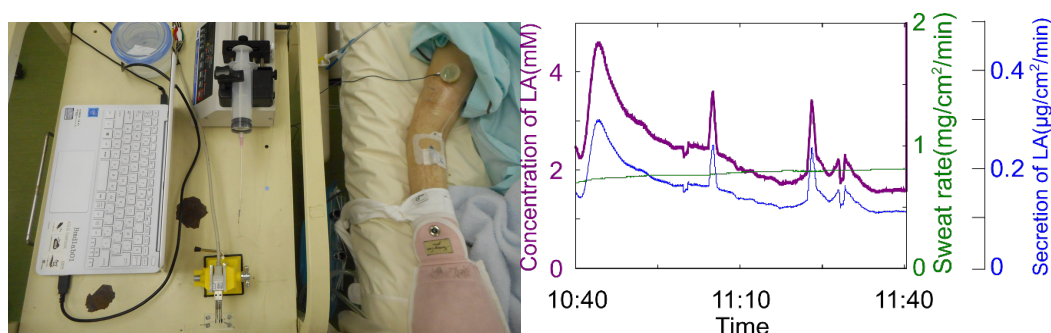


図 3. 集中治療室での実験の様子 (左) と安静時の汗中乳酸モニタリング結果 (右) (文献 1 より引用)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kudo Hiroyuki	4. 巻 141
2. 論文標題 Status and Future Prospect of Sweat Lactate Monitoring System (Review)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines	6. 最初と最後の頁 83 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.141.83	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 Kudo Hiroyuki, Ikemoto Yuki	4. 巻 141
2. 論文標題 Wireless Biosensing System for Daily Self-Testing of Salivary Uric Acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Sensors and Micromachines	6. 最初と最後の頁 32 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.141.32	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 今野栄、鈴木悠亮、鈴木正信、工藤寛之	4. 巻 140
2. 論文標題 皮膚表面乳酸分泌量のリアルタイムモニタリングによる 運動負荷の評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電気学会論文誌E	6. 最初と最後の頁 125-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.140.125	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9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 後藤悠斗、鈴木悠亮、細山明子、森澤健一郎、平 泰彦、工藤寛之
2. 発表標題 酸素代謝評価を目的とした汗中乳酸モニタリングシステム
3. 学会等名 電気学会E部門総合研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今野 栄 , 工藤 寛之
2. 発表標題 運動中における汗中乳酸分泌量計測を目的とした腕時計型 バイオセンシングシステムの開発
3. 学会等名 第37回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Kudo
2. 発表標題 Non-invasive biosensing for healthcare and sports applications
3. 学会等名 The 15th IEEE Int ' l Conference on Nano/Micro Engineered & Molecular Systems (IEEE-NEMS 2020) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Kudo, Yusuke Suzuki, Yoshiki Tojo, Haruna Saito, Keigo Enomoto
2. 発表標題 Sweat Lactic Acid Monitoring System using Adhesive Plaster-based Sweat Sampling Device
3. 学会等名 The 14th International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤寛之, 齋藤晴名, 今野 栄, 鈴木正信, 古川蓮馬
2. 発表標題 無線通信を用いた汗中乳酸モニタリングシステムの改良
3. 学会等名 電気学会E部門総合研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Saito, Y. Ikemoto, K. Nomura, T. Koshi, Y. Horii, M. Yoshida, H. Kudo
2. 発表標題 Study on the Effect of Daily Activities on Salivary Uric Acid Determination
3. 学会等名 SICE Life Engineering Symposium 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Konno, M. Suzuki, Y. Suzuki, H. Kudo
2. 発表標題 Real-time Sweat Lactate Monitoring System Embedded on an Armband for Evaluation of Exercise Intensity
3. 学会等名 SICE Life Engineering Symposium 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今野 栄, 鈴木正信, 鈴木悠亮, 工藤 寛之
2. 発表標題 皮膚表面乳酸分泌量のリアルタイムモニタリングによる 運動負荷の評価
3. 学会等名 第36回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Suzuki, Akiko Hosoyama, Kenichiro Morisawa, Yasuhiko Taira and Hiroyuki Kudo
2. 発表標題 Sweat Lactic Acid Monitoring System using Plaster-based Sampling Device for Application in Intensive Care Unit
3. 学会等名 The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (mTAS 2019)
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	森澤 健一郎  (Morisawa Ken-ichiro)  (60410130)	聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授   (32713)	

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
---------	---------