

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23360157

研究課題名(和文) 体内埋め込み型マイクロチップによる非観血的・連続血糖測定技術の実現

研究課題名(英文) Implantable glucose sensor toward fully implantable glucose monitoring system

研究代表者

徳田 崇 (Tokuda, Takashi)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・准教授

研究者番号：50314539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円

研究成果の概要(和文)：将来的な完全埋め込み型血糖値モニタリング技術の実現を目指し、生体埋め込み型グルコースセンサ技術を開発・実証した。グルコース応答性蛍光ハイドロゲルを計測媒体として選択し、生体埋め込みイメージセンサおよび励起光源と集積化することで、生体内で動作可能なグルコースセンサを開発した。in vitro(生体外)およびin vivo(生体内)での機能実証実験により、グルコースセンサとして十分な感度ほかの計測性能を実現した。また、溶液環境中で少なくとも150日以上は性能維持されることを確認した。

研究成果の概要(英文)：An implantable glucose sensor was proposed and demonstrated. This sensor is designed based on a concept of fully-implantable glucose monitoring technology. We adopted a glucose-responsive fluorescent hydrogel as a mediator for the implantable glucose sensor. Integrating implantable CMOS imagesensor, fluorescent hydrogel, and micro-light source (LED) we demonstrated the basic glucose sensing capability. We successfully demonstrated the sensing function in both in vitro and in vivo experiments. We also confirmed a device lifetime longer than 150 days.

研究分野：半導体光デバイス・バイオチップ

キーワード：CMOS 体内埋め込みデバイス 血糖値計測 バイオチップ 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

糖尿病(糖代謝異常)が人類、とりわけ先進国における最重要疾患の一つであることは論を待たない。糖尿病の治療・血糖コントロールのために、各社から実用精度(1mg/dl)の自己血糖測定器が販売されており、糖尿病患者の生活管理に役立てられている。しかし現在実用化されている自己血糖測定装置はいずれも指先から血液を採取する必要があるほか、日常的な測定頻度には限界がある(1日数回~十回程度)。食餌やインスリン投与によって急激に変動する血糖値をよりきめ細かく(1~5分間隔)計測できる技術が実現できれば、糖尿病患者の健康管理の大きな向上、特に血糖値管理が生死にかかわる1型糖尿病患者や重度の2型糖尿病患者のリスク回避が可能となる。その効果を考えた場合、ごく小さな侵襲で安全かつ継続的に血糖値を計測する超小型計測デバイスを体内(腕など)に留置することは現実的な選択であり、申請者らがこれまでに取り組んできた体内埋め込み型 CMOS 集積回路の技術により実現するという着想を得た。

2. 研究の目的

CMOS 集積回路を用いて実現する超小型体内埋め込みデバイスを開発し、採血不要で連続的な血糖計測技術を実現することを狙った。図1に、本申請で将来的に実現を目指す埋め込み型マイクロデバイスによる血糖値モニタリング技術のイメージを示す。本提案技術により、糖尿病患者の負担軽減と血糖値管理の向上が可能となる。合併症の発生の抑制による患者個々の QOL の向上と社会福祉コストの低減効果が期待できる。本研究期間内には特に、正確に安定してグルコースを測定できる生体埋め込みセンシング技術について検討・開発した。



図1 将来的に目指す生体埋め込みグルコース計測技術のイメージ

3. 研究の方法

本研究ではまず、予備研究としてグルコース計測原理について検討を行い、生体内での長期的な計測機能維持の観点から、グルコース応答性ハイドロゲルを用いた計測を利用

することとした。本研究では、以下のステップで研究を進めた。

[蛍光ゲル方式グルコースセンサの原理実証] まず、先行研究で開発された蛍光ゲルと CMOS 光センサを組み合わせることで蛍光ゲル方式グルコースセンサを作製する。次に、生理食塩水や動物を用いた実験を行い、提案する方式のグルコースセンサを用いてグルコース濃度計測が可能であることを実証した。

[蛍光ゲル方式グルコースセンサの長期機能検証] 生理食塩水や動物を用いた実験により、蛍光ゲル方式グルコースセンサの寿命や性能の変化を評価した。

[蛍光ゲル方式グルコースセンサの最適化] 原理実証と長期機能検証の実験によって得られた課題を元に、蛍光ゲルの厚みや外装の構造を変更し、応答性に関して最適化したグルコースセンサを検討および作製する。作製したグルコースセンサに対して、生理食塩水や動物を用いた実験により機能評価する。また、注射器による生体埋植を実現するためにグルコースセンサの小型化に取り組む。

蛍光ゲル方式グルコースセンサ用途に特化した CMOS 光センサの開発] 蛍光ゲル方式グルコースセンサを最適化するための一環として、励起光の発光強度を低下させてもグルコース濃度計測が可能な CMOS 光センサを設計する。

4. 研究成果

① 蛍光ゲル方式グルコースセンサの原理実証

提案する方式である蛍光ゲル方式のグルコースセンサで、グルコース濃度測定が可能であることを実証するため、グルコースセンサの作製、生体模擬環境下とラットを用いた実験を行って評価した。

図2に、グルコースセンサの基本構造を示す。このセンサ構造によって生理食塩水中でのグルコース濃度計測実験を行い、図3のように、グルコース濃度に応じた蛍光強度の変化が得られた。蛍光強度の分布を検討し、適切な計測条件下で十分な線形性が得られることが確認できた。



図2 グルコースセンサの基本構造

この結果により、グルコース計測が可能であることが確認できると同時に、蛍光ゲルの保持のため外装構造が必要であることがわかったため、図3に示す外装構造を形成した。

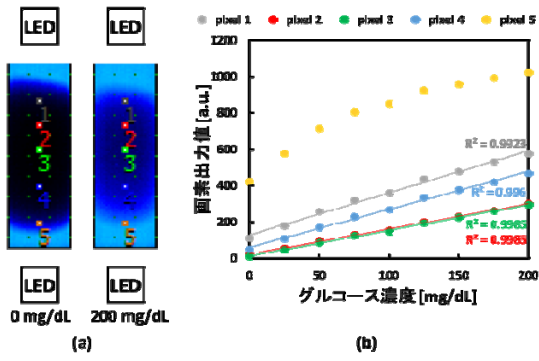
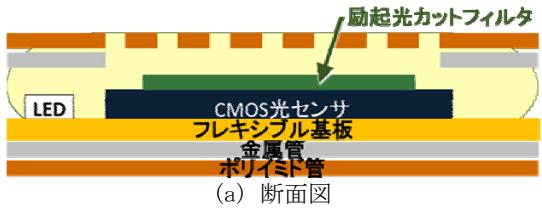
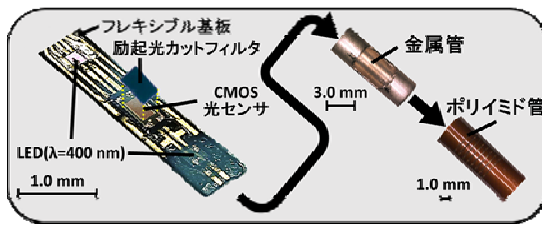


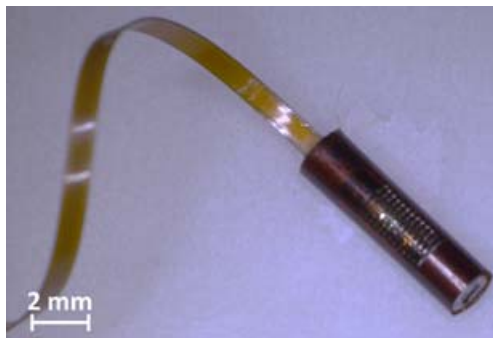
図3 生理食塩水中でのグルコースセンサ計測性能評価結果



(a) 断面図



(b) 実装プロセス



(c) デバイス外観

図4 デバイスパッケージ

このデバイスをラットの耳に埋植して、急性のグルコース計測を行った。グルコース計測は、血糖そのものではなく、細胞間質液で計測となる。その実験結果を図5に示す。なお動物実験はすべて実験機関の動物実験指針に従って実施し、動物の苦痛を最小限のものとするよう配慮した。図5に見られるように、血糖値(既存の血糖測定装置でコントロールデータを取得)と比較し、血糖値に追従する計測データが得られていることが確認できた。しかしながら測定が遅れが60分程度あるため、測定追従性の向上が必要であることがわかった。

② 蛍光ゲル方式グルコースセンサの長期機

能検証

蛍光ゲルの特徴として、長期間のグルコース濃度測定が可能である点が挙げられる。この蛍光ゲルと CMOS 光センサ等の電子回路を組み合わせた蛍光ゲル方式グルコースセンサの場合のセンサ寿命を調査するため、生体模擬環境下とラットを用いた実験を行って評価した。生体模擬環境下の実験では、センサ寿命は152日以上、センサ駆動は303日以上であることが確認できた。

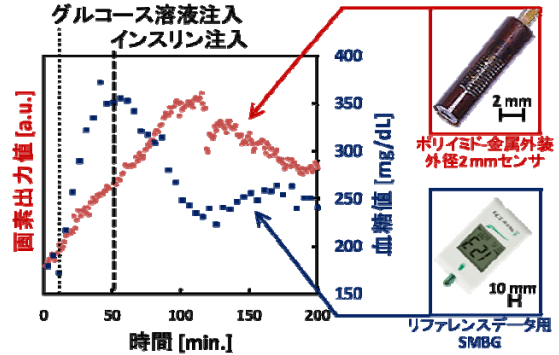


図5 ラットでのグルコース計測実験の結果

③ 蛍光ゲル方式グルコースセンサの最適化

原理実証と長期機能検証の実験によって得られた課題を元に、グルコースセンサの応答性を向上することで最適化を図った。まず、応答時間に対して蛍光ゲルの露出面積と厚みの関係を調査した。その結果、原理実証で考察した通り、蛍光ゲルは薄い、または露出面積が大きい方が応答時間は短いことを確認した。また応答性に関しては蛍光ゲルの厚みよりも露出面積の方が影響は大きいことを確認した。構造最適化の結果、図6に示す外装にポリイミド管のみを用いた外径1.0 mmのセンサ構造を開発した。機能評価を行った。

生理食塩水中での実験では、グルコース濃度の増減を忠実に測定できており(図7)、従来型センサと比較して応答時間が約36%短縮できた(図8)。また、最適化構造のセンサを用いた動物実験を行い、血糖値上昇時は血糖値にほぼ追従していることを確認した(図9)。これらの結果より、生体埋め込み下で血糖値を計測するために必要な細胞間質液グルコース濃度計測性能を達成したといえる。

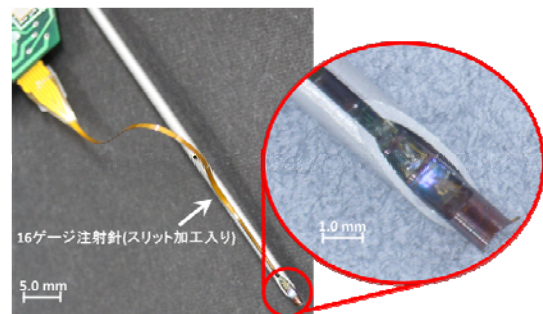


図6 構造を最適化したセンサ(直径約1mm)

今後の展開として、ワイヤレスユニットの

開発による完全埋め込みの実現に取り組んでいくほか、デバイス全体としての生体適合性の実現も進める。

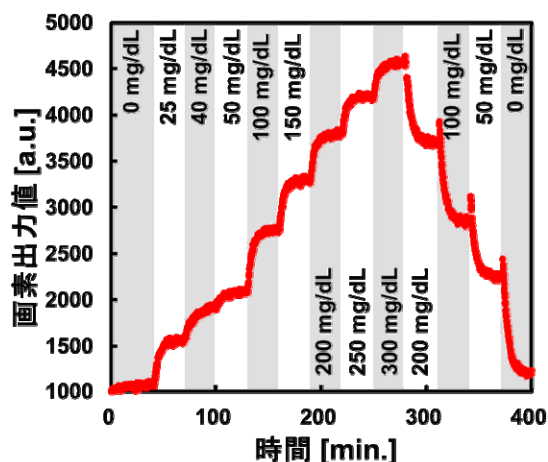


図7 生理食塩水中でのグルコース計測データ例

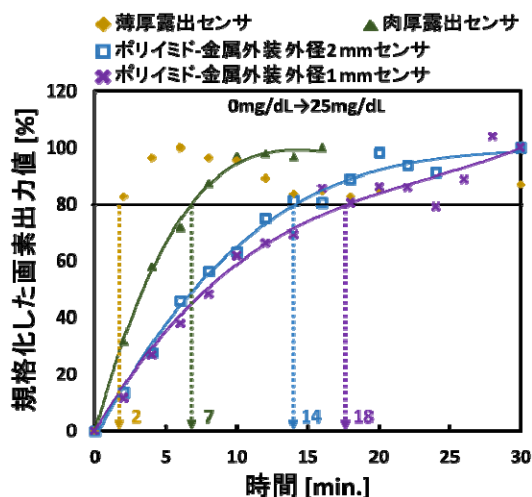


図8 グルコース濃度変化に対する応答性の向上データ

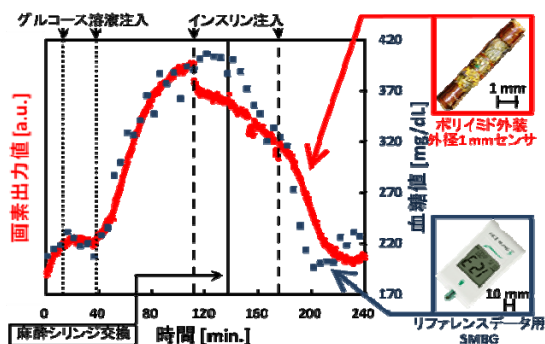


図9 ラットにおける細胞間質液グルコース濃度計測データ。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3件)

- ① T. Tokuda, T. Kawamura, K. Masuda, T. Hirai, Hironari Takehara, Y. Ohta, M. Motoyama, Hiroaki Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Okitsu, S. Takeuchi,

and J. Ohta, "In-vitro long-term performance evaluation and improvement in the response time of CMOS-based implantable glucose sensors," IEEE Design & Test, in press. (査読有り)

- ② T. Kawamura, K. Masuda, T. Hirai, Y. Ohta, M. Motoyama, H. Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, T. Okitsu, S. Takeuchi and J. Ohta, "CMOS-based implantable glucose monitoring device with improved performance and reduced invasiveness," Electronics Letters, 51(10), pp. 738-740 (2015) (査読有り)
DOI: 10.1049/el.2015.0612
- ③ T. Tokuda, M. Takahashi, K. Uejima, K. Masuda, T. Kawamura, Y. Ohta, M. Motoyama, T. Noda, K. Sasagawa, T. Okitsu, S. Takeuchi, and J. Ohta, "CMOS image sensor-based implantable glucose sensor using glucose-responsive fluorescent hydrogel," Biomedical Optics Express, 5(11) pp. 3859-3870 (2014) (査読有り)
DOI: 10.1364/BOE.5.003859

[学会発表] (計 24件)

- ① 徳田 崇・竹原 宏明・野田 俊彦・笹川 清隆・興津 輝・竹内 昌治・太田 淳, "生体埋め込み CMOS 光センサ技術による蛍光方式グルコースセンサ," 電気学会全国大会 S24-1, 2016/3/18, 東北大学川内北キャンパス, 宮城県仙台市 (招待講演)
- ② T. Kawamura, T. Hirai, Hironari Takehara, Hiroaki Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, T. Okitsu, S. Takeuchi and J. Ohta, "CMOS-Based Implantable Glucose Monitoring Device with Glucose-Responsive Fluorescent Hydrogel," Optical Society of America 99th Annual Meeting, 2015/10/19, The Fairmont San Jose, CA, USA.
- ③ T. Kawamura, M. Takahashi, K. Masuda, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, T. Okitsu, S. Takeuchi, and Jun Ohta, "A Miniaturized Implantable Glucose Sensor Based on CMOS Line Sensor Using Glucose-Responsive Fluorescent Hydrogel," International Conference on Solid State Devices and Materials (SSDM) D-3-3, 2014/9/10, つくば国際会議場, 茨城県つくば市

- ④ T. Tokuda, M. Takahashi, K. Masuda, T. Kawamura, Y. Ohta, M. Motoyama, T. Noda, K. Sasagawa, T. Okitsu, S. Takeuchi, and J. Ohta, “CMOS-based implantable glucose sensor using glucose-responsive fluorescent hydrogel,” International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2014) M. 551g, 2014/10/27, Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, TX, USA
- ⑤ T. Tokuda, H. Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, and J. Ohta, “Implantable bioimaging device based on CMOS image sensor technology,” 2nd Asian Image Sensors and Imaging Systems Symposium, 2014/12/2, 東京工業大学キャンパスイノベーションセンター, 東京都港区

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕 (計 0 件)

〔その他〕

2014/09/04, 09/11 朝日新聞 朝刊 科学面
『ミチをひらく』に掲載

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳田 崇 (TOKUDA Takashi)
奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・准教授
研究者番号：50314539

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

太田 淳 (OHTA Jun)
奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・教授
研究者番号：80304161

笹川 清隆 (SASAGAWA Kiyotaka)
奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教
研究者番号：50392725

野田 俊彦 (NODA Toshihiko)
奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教
研究者番号：20464159

(4) 研究協力者

竹内 昌治 (TAKEUCHI Shoji)
東京大学・生産技術研究所・教授

研究者番号：90343110

興津 輝 (OKITSU Teru)
東京大学・生産技術研究所・特任教授
研究者番号：10378672