

令和元年6月17日現在

機関番号：12701

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19634

研究課題名(和文)神経細胞興奮と脳内酸素動態検出を同時施行する頭蓋骨内埋込型極薄膜電子シートの開発

研究課題名(英文)Bio-sensing optical system on thin film for vital detection

研究代表者

太田 裕貴(OTA, Hiroki)

横浜国立大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：30528435

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、Optogeneticsで使用する光源と、パルスオキシメータの同時計測を可能にする薄膜型デバイスを開発することと、脳など人体の中で非常に柔らかいとされる組織体に対して負担が少ないような柔軟デバイスを開発することにある。そのために、まずはパルスオキシメータの基本原理をリバースエンジニアリングにより作製した。今後、赤と緑のOLEDを使用することになる関係上、従来のパルスオキシメータの赤外LEDは使用せずに赤LEDと緑LEDを使用する形のパルスオキシメータを開発し、最終的にスマートフォンで表示できるシステムを実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パルスオキシメータのようなウェアラブル型光センサの応用に最も関係すると考えられるのがOptogeneticsである。ニューロンの興奮を制御できるOptogeneticsは2005年に発見され芽生え期にある技術であり、脳機能解明において鍵となる技術でもある。しかし、システムに関わるメカトロニクス(機械・電気・情報)とOptogeneticsの十分な融合ができていない。そこで本研究では先進電子センサ技術とシステム設計技術を融合するための基礎技術であるパルスオキシメータを作製した。このデバイスは今後の幅広い分野で応用できるプラットフォーム、ベンチマークとなる意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study reports a patch-type wearable SpO₂ sensing device based pulse oximeter. Recent research indicates that sensors on forehead can detect changes in SpO₂ faster and more accurately than it is on finger, earlobe or forearm. A patch-type wireless wearable vital sensing device based on pulse oximeter has been developed to measure heart beat rate and oxygen saturation of blood from forehead in reflective mode. As a first step, a patch-type wireless forehead vital sensing device for SpO₂, and heart rate based on a pulse oximeter is proposed. Using our developed system, the reduction of SpO₂ value was observed from 100% to 96% in usual condition and from 69% to 75% bpm, which was matched with the simultaneously measured SpO₂ values of the commercial pulse oximeters.

研究分野：機械工学

キーワード：伸縮電極 パルスオキシメータ ウェアラブルエレクトロニクス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在までに、私の携わってきた有機材料を使用した先進電子センサ開発技術(H. Ota et al., Nat. Commun. 3(2014), W. Gao et al., Nature 529(2016) 他筆頭・共著 5 編)の主な特徴の一つは、センサのゴムのように高い柔軟性と伸縮性にある。この先進電子センサの柔軟性と伸縮性は、生体内外の組織・肌に対するセンサの追従性と密着性を高め、生体情報の取得に利する。現在までの、この技術を利用した研究の多くは、汗といった生体外の“分泌物”からの生体情報の取得を目標に行われている。応募者は、2011 年以前には、蛋白質・遺伝子解析と改変に必要な分子生物学的手法(H. Ota et al. Photochem. Photobiol. Sci. 8(2009)、K. Sekine et al. B. B. R. C. 452(2014) 他筆頭・共著 6 編)を用いた細胞機能解析に関する研究、光・電気・流れを長時間制御するために必要なアナログ回路によるシステム設計(H. Ota et al., Adv. Mater. Technologies 1(2016)、N. Tanaka et al., Biomaterials 35(2014)他筆頭・共著 1 編)に関する研究に携わってきた。このような、伸縮材料とセンシング技術を組み合わせることによって脳といった柔らかい材料に対してソフトなコンタクトが可能な次世代のセンシングシステムを社会に提案できる。

2. 研究の目的

本研究では、その中でも需要が存在すると考えられる。パルスオキシメーターによる血中酸素飽和度(SpO_2)の計測システムと伸縮電極を用いたイオントフォレスイスデバイスを開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) パルスオキシメーターによる SpO_2 及び脈拍

酸素飽和度 (SpO_2) とは、動脈血の中の赤血球に含まれるヘモグロビンの何%に酸素が結合しているか、経皮的に(皮膚の上から)調べた値である。 SpO_2 は肺や心臓の疾患や、機能不全につながる重要なパラメータである。また、乳児においては無呼吸により生じる突然死を回避するため必要な要素の一つである。一般的に 96~99%が標準値とされている。90%以下となった際は十分な酸素を全身の臓器に送れなくなった状態(呼吸不全)になっている可能性があるため、適切な対応が必要である。

SpO_2 の計測原理は以下のようにになっている。赤血球で酸素を運搬するヘモグロビン (Hb) は、①酸素化ヘモグロビン (O_2Hb)、②還元ヘモグロビン (HHb)、③メトヘモグロビン (MetHb)、④一酸化炭素ヘモグロビン (COHb) の 4 種の状態で存在する。酸素飽和度は通常 O_2Hb と $O_2Hb+HHb$ の比で決まる。HHb の赤の吸光度は O_2Hb より著しく大きい。HHb と O_2Hb の緑の吸光度は、HHb が O_2Hb より、僅かに低いと同程度である。これらから Hb の赤と緑での吸光度の比率 R (赤/緑) は、血液中の O_2Hb と $O_2Hb+HHb$ の比である SpO_2 に従って変化する。そのため黄疸計同様、赤と緑の LED を ms オーダーで切り替えることで、反射光を受光部で測定する。ただし、黄疸計と異なるのは、反射光成分には動脈血、静脈血、組織、骨の影響があり、その中の動脈血成分を抽出する必要がある。そのために、動脈血の成分に当たる拍動成分の吸光度を AC、非拍動部分(静脈血、組織、骨)での吸光度を DC と定義した。さらに、Beer-Lambert の法則と呼ばれる吸光度に関する法則を用いると以下の式となる。

$$\begin{aligned} \log(I_0/I) \\ &= \log I_0 - \log I \\ &= \epsilon cd \end{aligned}$$

入射光の強度(I_0)、透過光の強度(I)との比の対数は、吸光物質が溶液の場合、モル濃度(c)、モル吸光係数(ϵ)、物質の厚さ(d)で決まる。

$$\begin{aligned} \Delta A &= \epsilon c \Delta d \\ &= \log [I / (I - \Delta I)] \\ &= -\log (1 - \Delta I / I) \\ &\doteq \Delta I / I \\ &= AC / DC \end{aligned}$$

最終的に、脈波による吸光度の変化分(ΔA)は、式変形を加えることで反射光の変動 AC/DC で決定される。以上から最終的に SpO_2 を決定するための赤と緑の反射光の比率は、赤、緑反射光の拍動成分 AC と非拍動成分 DC で以下のようにあらわされる。

$$R = \text{Red/Green} = (AC(630\text{nm})/DC(630\text{nm})) / (AC(570\text{nm})/DC(570\text{nm}))$$

以上の理論をもとに

SpO₂ 計測

- ① Red Green の反射光検出のための ms スケールでの切り替え
- ② AC、DC 成分を算出するための脈波成分のメモリ
- ③ 回路内 MCU での AC、DC 成分の算出
- ④ 赤、緑光の AC、DC 成分からの SpO_2 の算出(スマートフォン上)

脈拍数計測

- ① Green 反射光の脈波データから、脈拍数検出

。

(2) 伸縮電極によるイオントフォレシスデバイス

I. システム構築

イオントフォレシスデバイスのブロック線図を Figure 1 に示した。電流は PWM (Pulse width modulation) 制御を利用して制御する。MCU (Micro control unit) によってデューティ比がコントロールされ、ローパスフィルタでパルス波が平滑化される。出力された電圧は電流源のリファレンスとして利用され、電流値が決定される。電流源とは、接続される抵抗値にかかわらず一定の電流を流すことができるものである。この制御によって皮膚表面の状態にかかわらず、一定の電流を流し続けることが可能となる。また、同時に電流は電流センサによってモニタリングされている。MCU は Bluetooth モジュールを介してスマートフォンと接続され、電流値の指定を行うことができ、かつ測定された値を表示することができる。

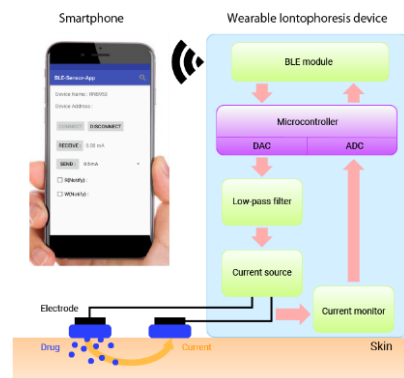


Fig. 1 イオントフォレシスシステムブロック

電流の制御方法

電流値を制御する際に、電流センサによるフィードバック制御を使用した。フィードバック制御として基本的な制御方法である比例制御を用いている。これは、操作量を制御量と目標値の偏差の一次関数として制御するものである。

回路の作製

MCUとして、Atmega328Pを使用し、BluetoothモジュールとしてRN4020を使用している。電流源として差動アンプAD8276を使用し、電流センサとしてINA282を使用している。電源は、3.7Vリチウムイオンポリマーバッテリーであり、5Vに昇圧しMCUに使用し、18Vに昇圧して電流源に使用されている。電極として、使い捨て可能なストレッチャブル電極がコネクタを介して接続されている。

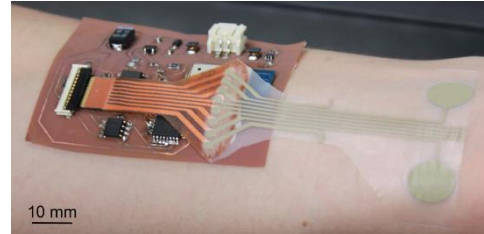


Fig. 2 フレキシブル基板に作製したデバイス

フレキシブル基板への実装

フォトリソグラフィを利用して、ポリイミド基板上に銅配線を作製し、はんだ付けにより部品を実装した (Fig. 2)。

4. 研究成果

(1) パルスオキシメータによる SpO_2 及び脈拍

パルスオキシメータによる結果を Figure 3 に示す。Figure 3a 緑と赤 LED による脈波の取得を示した。さらに、脈波データからの SpO_2 と脈拍成分の取得結果を示し、キャリブレーションカーブ

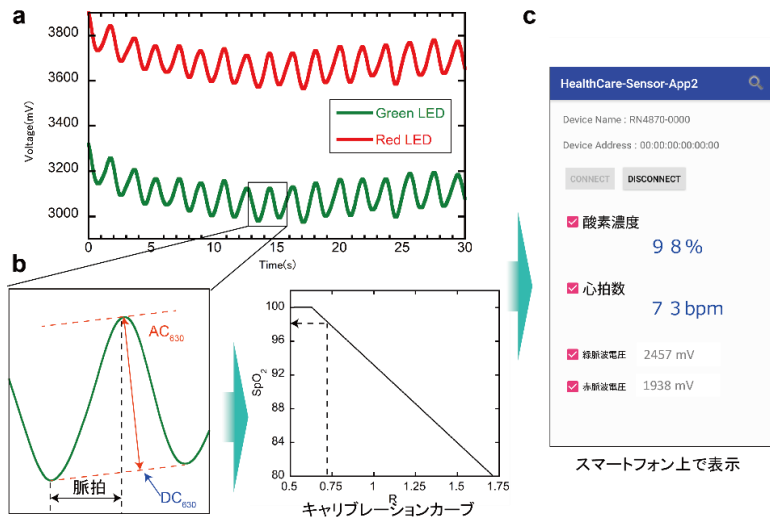


Figure 3 SpO_2 の計測

レーションカーブからの SpO_2 算出を出した結果を Figure 3b にしめた。またスマートフォン上での表示を Figure 3c に示した。

Figure 4 には 開発したデバイスを用いた SpO_2 及び脈拍計測。赤色が SpO_2 の推移青色が脈拍の推移を示す。

以上のようにパルスオキシメータからの血中酸素飽和度と脈波の計測とスマートフォンによる表示を実現した。

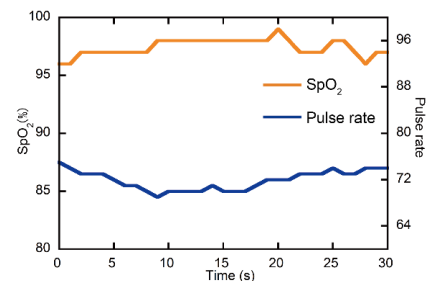


Figure 4 SpO_2 及び脈拍計測

システムの動作確認

デバイスの動作を確認するため、アガロースゲルを用いた浸透実験を行った。皮膚の代用として電気泳動で広く使われているアガロースゲルを使用し、薬剤の代用として荷電性色素分子の FITC (Fluorescein isothiocyanate)を用いた。アガロースゲルの上に FITC を浸した脱脂綿を

置き,その上に電極を置いて1時間通電した.その後,断面写真を撮影し,画像解析により浸透度合を評価した.

Figure 5aは,アガロースゲルの断面写真である.また,Figure 5bは深さ方向のFITCの浸透度合評価であり,深さ0~100ピクセルで0.0mA,0.5mA,1.0mAの順で大きな値を示している.電流値を大きくするに従って,よりFITCが浸透している様子が確認できた.

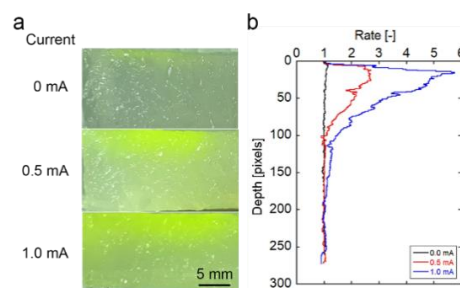


Fig. 5 アガロースゲルを用いた浸透実験(a: 浸透の様子 b: 浸透度合)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

1. Y. Gao*, H. Ota*, E. W. Schaler, K. Chen, A. Zhao, W. Gao, H. M. Fahad, Y. Leng, A. Zheng, F. Xiong, C. Zhang, L. -C. Tai, P. Zhao, R. S. Fearing, A. Javey, "Wearable Microfluidic Diaphragm Pressure Sensor for Health and Tactile Touch Monitoring.", 1701985, Advanced Materials, 2017 (査読有)

〔学会発表〕(計5件)

1. G. Inamori, Y. Isoda, Z. Song, A. Uozumi, S. Ito, H. Ota, Wearable optical device for real-time monitoring of newborn jaundice., 2019 IEEE 32nd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems

2. H. Ota, Y. Isoda, G. Inamori, Patch-type Wireless Forehead Vital Sensing Device., 2018 IEEE International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (2018)

3. H. Ota, Liquid-state Environmental Sensors Using Liquid Metal., AiMES 2018(2018)

4. H. Ota, Microfluidic Environmental Sensors Using Liquid Metal for Wearable Applications. IEEE NEMS 2018(2018)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は,研究者の自覚と責任において実施するものです.そのため,研究の実施や研究成果の公表等については,国の要請等に基づくものではなく,その研究成果に関する見解や責任は,研究者個人に帰属されます.