

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21860025

研究課題名（和文） 非侵襲生体情報計測を目的としたウェアラブル化学センサの研究

研究課題名（英文） Wearable chemical sensor for noninvasive biomonitoring

研究代表者

高橋 大志（TAKAHASHI DAISHI）

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・特任助教

研究者番号：20549943

研究成果の概要（和文）：酸素センサは、ポリプロピレン膜上に電極を形成した後、電解質液を含有する多孔質膜を電極感応部上にポリエチレン膜で封入することで作製された。センサ特性を評価した結果、溶存酸素や酸素ガス濃度に応じた線形な出力が確認され、本センサをウサギ眼部に適用した結果、安定な出力と吸入酸素ガス濃度に応じた出力が観測された。また、電極感応部上にグルコース酸化酵素を包括固定化した結果、0.01-3.0mmol/l の範囲でグルコースの定量が可能であった。

研究成果の概要（英文）：In fabrication process of an oxygen sensor, electrodes were formed on a polypropylene membrane by sputtering system. And then, a porous membrane with an electrolyte solution was encapsulated using a polyethylene membrane, obtaining the flexible oxygen sensor. In the evaluation of the sensor characteristics, the output current linearly correlated with the concentrations of dissolved oxygen and gaseous oxygen. The sensor was applied to rabbit's eye. As a result, the change of the output current with an inhalation of a high level oxygen gas was observed. Furthermore, a flexible glucose sensor was fabricated by immobilizing an enzyme onto the sensing region of the electrode.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,070,000	321,000	1,391,000
2010 年度	980,000	294,000	1,274,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,050,000	615,000	2,665,000

研究分野：医用生体工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：ウェアラブルセンサ、酸素センサ、グルコースセンサ、生体計測

1. 研究開始当初の背景

近年、糖尿病罹患者は国内外問わず増加している。糖尿病患者は、合併症予防のために日常的に血糖値を把握し、適正に管理しなければならない。現在広く用いられている自己血統評価キットは観血的な計測法であり、感染の危険性や侵襲性が非常に高いといった問

題がある。従って、日常的に血糖値を非侵襲にて連続評価可能な技術が強く望まれている。他方、生活習慣病や各種疾患の治療において、運動療法や科学トレーニングが施行されており、各種生体情報のモニタリングが行われている。しかし、一般的な生体計測用センサは硬く、装着性が不十分であることから

運動の種類を限定させてしまう上、トレーニング自体も阻害してしまうといった課題がある。以上のことより、生活習慣病や各種疾病の治療・自己管理において、柔軟性や装着性に優れたセンサが必要であり、特に家庭でも安心して使用できる簡便な各種生体計測用センサの研究・開発が急務である。

生体計測用デバイスは、現在国内外問わず大学や研究所にて開発が進められており、触覚センサなどの物理センサを柔軟な素材で作製した事例や微小化に関して報告されている。しかしながら、現在研究が行われているセンサは、既存の MEMS 技術の延長線上で開発が進められているため、身体に装着するための機能性や生体適合性を重視した素材からの選定ではなく、センサ自体に柔軟性や機能性を付与したデバイスは現在のところ開発・実用化されていない。

2. 研究の目的

本研究では、薄く柔軟性に富み、装着性に優れたウェアラブル化学センサを提案し、MEMS 技術と機能性高分子材料を用いて化学センサを構築すること、及び本センサをウサギ眼部に適用することで、眼部における非侵襲生体情報モニタリングの可能性を明らかにすることを目的とした。さらに、酸素センサの薄膜電極に酵素の包括固定化技術を適用することでグルコースセンサを作製し、センサの特性評価を行うことで生体計測への応用性を調べることにした。

3. 研究の方法

(1) 酸素センサの作製

酸素センサは、電極が形成されたガス透過性膜と電解質膜、ガス不透過性膜によって構成される (Fig.1)。センサの作製ではまず、酸素透過性膜 (ポリプロピレン膜) 上にポジ型のレジストをスピコートで均一に塗布し、60℃ で 45 分間乾燥させた。次に、光マスクをレジスト上に設置し、紫外線露光装置にて紫外線を照射した。その後、現像液を用いて不要なレジストを除去することで、透過性膜上に電極パターンを転写した。電極パターンが転写された透過性膜上に、スパッタ装置を用いて Pt 及び Ag 電極を形成した後、レジストを除去し、Ag 電極を塩化処理した。次に、熱溶着性を持つ酸素不透過性膜 (ポリエチレン膜) をガス透過性膜上に設置した後、電極感応部の周囲をポケット状に熱溶着した。その膜間隙に親水性の多孔質膜を挿入し、シリンジを用いて電解質溶液 (KCl 溶液) を注入した。最後に、電解質液の注入口を熱溶着させることで電解質液を封入し、酸素センサとした。本センサは、3×50 mm (幅×長さ) であり、電解質膜層を含む感応部の厚さは 84 μm であった。

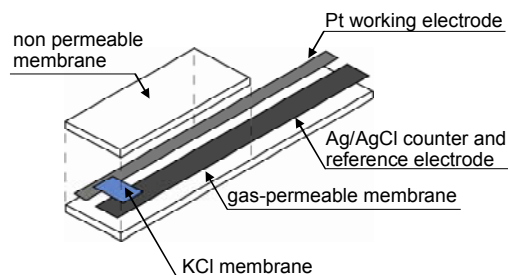


Fig.1 酸素センサの構造図

(2) 酸素センサの特性評価

酸素センサの特性を溶液系及び気相系にて評価した。

溶液系による特性評価

溶液系の評価ではまず、本センサにおける酸化還元電位を求めるためにサイクリックボルタンメトリーを行った。次に、溶存酸素計測によりセンサ特性を溶液系で評価した。実験では、酸素センサの感応部を酸素飽和水溶液 (25℃) 中に浸漬し、サイクリックボルタンモグラムから得られた酸化還元電位をポテンシオスタットで Pt working electrode (vs. Ag/AgCl counter/reference electrode) に印加した。センサ出力の安定を確認した後、亜硫酸ナトリウムを溶液中に滴下することで脱酸素反応を生じさせ、その際の出力電流の変化を AD コンバータを介して PC にて記録した。市販のクラーク型酸素センサをウェアラブル酸素センサと同一溶液中に浸漬し、溶存酸素量を同時に計測した。さらに本実験では、眼部における生体計測への応用を念頭に、38℃ の溶液温度条件での実験も同様に行った。

気相系による特性評価

次に気相系でのセンサ特性を評価した。大気中にて出力電流を安定させた状態のセンサを、各濃度の酸素 (18、30、60%) 及び 99% 窒素ガスを充填したサンプルバッグ (100ml) 内に 3 分間挿入し、その後再び大気に暴露することで酸素濃度に対するセンサ出力電流を計測し、応答性と定量特性を調べた。また、センサの繰り返し応答性を評価するため、大気と 60% 酸素ガスを 3 分間隔で交互にサンプルバッグ内に充填し、センサ出力を計測した。

(3) ウサギ眼部における経皮酸素計測

酸素センサをウサギ眼部に適用することで、眼部における経皮酸素モニタリングの可能性を調べた。実験では、日本白色種家兔を押田式固定器にて固定し、ウサギの安静状態を確認した後、ウサギ眼部の瞼結膜に電極感応部の酸素透過性膜側が密着するように装着した (Fig.2)。センサ出力の安定を確認した後、アクリル製の吸入マスクを用いてウサギに 60% 酸素ガスを 3 分間吸入させた。その

間の出力電流の変化を上記と同様の実験系にて測定した。なお、本実験では麻酔や鎮静剤などの薬物は使用しなかった。

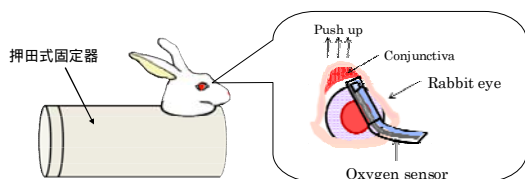


Fig.2 結膜での経皮酸素計測の実験系

(4) グルコースセンサの作製と特性評価

酸素センサ作製における柔軟な高分子材料への電極形成法を、グルコースセンサの下地電極の作製へと応用した。グルコースセンサの作製では、母材としてのポリジメチルシロキサン(PDMS)薄膜上に、Pt 及び Ag 電極をマスクパッタ法で形成し、その感応部上に生体適合性 poly(MPC-co-EHMA) (PMEH) を用いてグルコース酸化酵素を包括固定化することでグルコースセンサとした。センサの特性評価では、センサ感応部をリン酸緩衝液に浸漬し、各濃度のグルコース溶液を滴下した際の出力電流を PC にて計測した。

4. 研究成果

作製した酸素センサは、母材として用いた機能性高分子材料の特性に基づき柔軟であり、曲げ負荷に対しても電極のはく離などは観察されなかった。

(1) 溶液系での特性評価

サイクリックボタンメトリーを行った結果、 -400mV の付近で酸化還元電位が観察された。従って、これ以降の実験では -400mV の電位を印加することとした。

溶液系における脱酸素反応を用いた特性評価では、亜硫酸ナトリウムの滴下に伴い出力電流の減少が観察された。亜硫酸ナトリウムの滴下によって初期電流値から定常状態の 90% になるまでの時間 (T_{90}) は、25 条件で 138 秒、38 条件では 70 秒であった。しかし、本結果は亜硫酸ナトリウムの脱酸反応時間も含む値となっており、38 条件では溶液温度によって化学反応速度が上昇したため応答性が向上した可能性が考えられる。

定量特性の評価では、溶存酸素濃度とセンサ出力電流に線形な関係が観察され、25 条件では $0.104 - 7.35 \text{ mg/l}$ 、38 条件では $0.0134 - 6.81 \text{ mg/l}$ の範囲で定量が可能であり、相関係数は両条件共に 0.999 であった (Fig.3)。また、繰り返し応答性を調べた結果、 T_{90} における変動係数は 5.71% であったことが確認された。

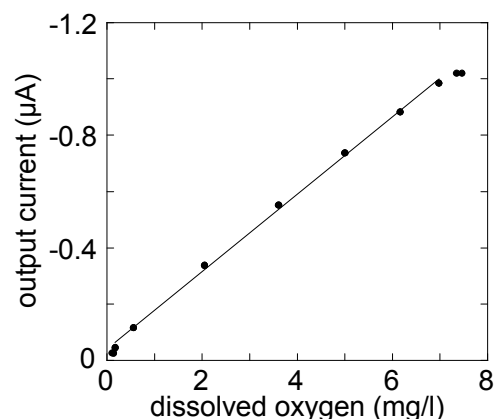


Fig.3 溶存酸素に対する定量特性 (25)

(2) 気相系における特性評価

酸素センサをサンプルバッグに挿入し、各濃度 (18、30、60%) の酸素及び 99% 窒素ガスをサンプルバッグに充填した結果、センサ出力は酸素濃度に応じて上昇もしくは減少し、その後は各酸素濃度に応じた安定値が確認され、再度大気をサンプルバッグに充填したところ初期値に回復したことが確認された。各濃度における T_{90} は、ガス濃度 18% で 65 秒、30% で 83 秒、60% で 53 秒、99% 窒素で 73 秒であった。本応答曲線の安定値から酸素ガス濃度の定量特性を調べたところ、酸素濃度とセンサ出力には高い相関性 (相関係数: 0.999) が観察され、線形な定量特性が得られた。また、大気と 60% 酸素を繰り返しサンプルバッグに充填した結果、良好な再現性が観察された。

(3) ウサギ眼部における経皮酸素計測

ウサギ眼部に酸素センサを装着し、結膜における経皮酸素計測を行った。ウサギの安静状態における酸素センサの出力は、比較的安定な状態であったことが確認された。60% 酸素を 3 分間ウサギに吸入させた結果を Fig. 4 に示す。大気中での呼吸では安定な出力電流が観察され、その後に 60% 酸素を吸入させたところ、安定な初期電流値は吸入後約 20 秒で増加し、吸入から約 1 分後にはほぼ安定した状態となったことが観測された。

本結果は、経皮的に酸素をモニタリングするために皮膚組織を 45 程度まで加温し硬いセル電極を用いる必要があった従来の計測法とは異なり、加温することなく柔軟なセンサで経皮酸素計測ができる可能性を示しており、特に連続計測が可能であったことから、本センサをコンタクトレンズのような形状とすることで、装着しているだけで経皮的に酸素をモニタリングできる可能性が考えられ、今後は各種疾病の治療や状態管理、そして運動時における化学情報計測への応用が期待される。

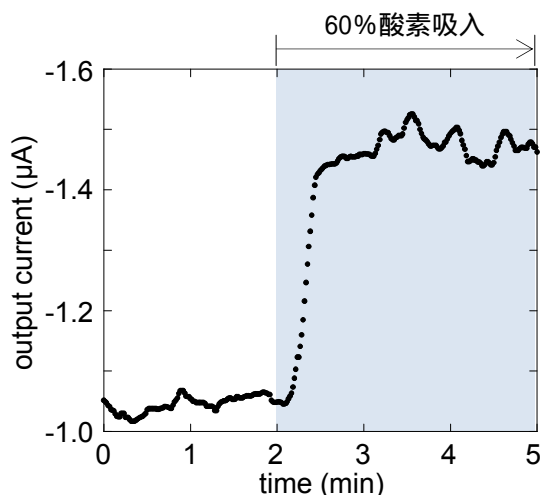


Fig.4 経皮計測における出力の経時変化

(4) グルコースセンサの定量特性

グルコースセンサを浸漬したリン酸緩衝液中にグルコース溶液を滴下したところ、安定であった初期電流値は著しく増加し、濃度に応じた定常値が観察された。本結果を基に定量特性を調べた結果、0.01-3.0mmol/l の範囲で定量が可能であった(Fig.5)。

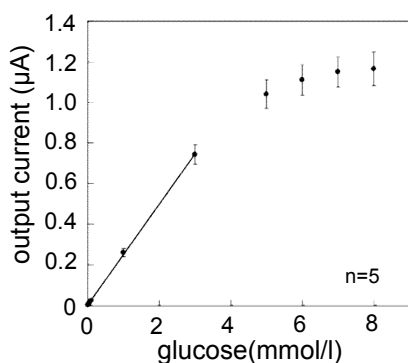


Fig.5 グルコースに対する定量特性

グルコースセンサも酸素センサと同様に、母材である PDMS の特性に基づき柔軟性に優れていることが確認され、曲げ負荷による電極のはく離やクラックは確認されなかった。

以上より、MEMS 技術と各種機能性高分子材料を用いることで、柔軟な化学センサを構築でき、さらに本センサを用いることで眼部における生体情報モニタリングの可能性が示唆された。本研究では、生体計測という観点からガス透過/不透過性や柔軟性に優れた機能性素材を用いて、従来の MEMS 技術の延長線上で開発が進められていたセンサとは異なる視点でセンサの開発を行った。本研究により、家庭でも安全に、そして簡便に使用できる柔軟で装着性の高い化学センサの開発が期待される。

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 2 件)

Iguchi S, Chu MX, Takahashi D, Arakawa T, Kudo H, Mitsubayashi K, Soft-MEMS glucose sensor with functional polymers, 査読有, Journal of Photopolymer Science and Technology 23(2):167-170, 2010.

Chu MX, Miyajima K, Takahashi D, Arakawa T, Sano K, Sawada S, Kudo H, Iwasaki Y, Akiyoshi K, Mochizuki M, Mitsubayashi K, Soft contact lens biosensor for in-situ monitoring of tear glucose as non-invasive blood sugar assessment, 査読有, Talanta 83(3): 960-965, 2011.

[学会発表] (計 14 件)

Chu MX, Takahashi D, Arakawa T, Kudo H, Mitsubayashi K. Contact lens type biosensor fabricated using MEMS techniques on biocompatible polymers for continuous monitoring of tear glucose, 20th Anniversary World Congress on Biosensors, BIOSENSORS2010, Glasgow, UK, 26-28 May 2010.

Chu MX, Iguchi S, Takahashi D, Hiranuma Y, Arakawa T, Kudo H, Mitsubayashi K. A wearable glucose sensor for non-invasive biomonitoring on eye site, the 13th international meeting of chemical sensors (IMCS-13), Perth, Western Australia, 11-14 Jul. 2010.

Kudo H, Chu MX, Hiranuma Y, Takahashi D, Arakawa T, Mitsubayashi K. Development of a contact-lens shaped biosensor for in-vivo tear glucose monitoring, The first Japan-China-Korea Joint Seminar on MEMS/NEMS 2010 for Green & Life Innovation, Sapporo, Japan, 30-31 Aug. 2010.

Mitsubayashi K, Chu MX, Takahashi D, Arakawa T, Kudo H. Contact-lens type glucose sensor fabricated using Bionic-MEMS techniques for monitoring of tear sugar, The 61st Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, Nice, France, 26 Sep. - 1st Oct. 2010.

Mitsubayashi K, Chu MX, Hiranuma Y, Takahashi D, Arakawa T, Kudo H, Hiramatsu H. Contact lens type glucose

sensor for continuous monitoring of tear sugar level, Pacificchem 2010, Hawaii, USA, Dec 2010.

平沼義貴, 初明星, 白井隆行, 高橋大志, 荒川貴博, 工藤寛之, 平松秀夫, 三林浩二. 生体適合性ポリマー材料を用いたフレキシブルグルコースセンサ, 第57回応用物理学関係連合講演会, 平塚, 2010年3月17-20日.

初明星, 高橋大志, 荒川貴博, 工藤寛之, 秋吉一成, 三林浩二, 森本展行, 岩崎泰彦. 涙液グルコースモニタリングのためのコンタクトレンズ型バイオセンサ, 第85回日本医療機器学会大会, 福岡, 2010年5月13-15日.

荒川貴博, 初明星, 高橋大志, 工藤寛之, 森本展行, 岩崎泰彦, 秋吉一成, 三林浩二. ソフトコンタクトレンズ型バイオセンサを用いた涙液グルコース連続計測に関する研究, 2010年・秋季 第71回応用物理学学会学術講演会, 長崎, 2010年9月14-17日.

入江祐一, 矢野和義, 初明星, 平沼義貴, 平松秀夫, 高橋大志, 荒川貴博, 工藤寛之, 三林浩二. 生体適合性ポリマーを用いたウェアラブルグルコースセンサに関する研究, 第22回SASインテリジェントシンポジウム, 平塚, 2010年11月.

神白匠, 白井隆行, 矢野和義, 初明星, 平沼義貴, 高橋大志, 荒川貴博, 工藤寛之, 三林浩二. 生体適合性ポリマーを用いたアルコール用フレキシブルセンサ, 第22回SASインテリジェントシンポジウム, 平塚, 2010年11月.

Mitsubayashi K, Chu MX, Iguchi S, Takahashi D, Arakawa T, Kudo H. Wearable Biosensor for Monitoring Tear Glucose on Rabbit Eye as Novel Device of Body Sensor Network, The Fifth International Conference on Intelligent Sensors, Sensor Networks and Information Processing ISSNIP 2009, Melbourne, Australia, 7-10 Dec. 2009. Shirai T, Chu MX, Takahashi D, Arakawa T, Kudo H, Morimoto N, Yano K, Iwasaki Y, Akiyoshi K, Mitsubayashi K. A flexible sheet-type biosensor using biocompatible polymers, 8th Asian Conference on Chemical Sensors, Daegu, Korea, 14-17 Nov. 2009.

平沼義貴, 平松秀夫, 初明星, 白井隆行, 高橋大志, 荒川貴博, 工藤寛之, 三林浩二. 生体適合性ポリマーを用いたウェアラブルグルコースセンサ, 第21回SASインテリジェントシンポジウム, 平塚(神奈川), 2009年11月.

初明星, 工藤寛之, 高橋大志, 荒川貴博,

秋吉一成, 三林浩二, 森本展行, 岩崎泰彦. 涙液グルコース計測を目的としたコンタクトレンズ型バイオセンサ, 日本分析化学会第58年会, 札幌, 2009年9月.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 大志 (TAKAHASHI DAISHI)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・特任助教

研究者番号: 20549943