

第1章 センサ技術

第1節 先制医療のためのキャビタス（体腔）センサ

東京医科歯科大学 三林 浩二

1. はじめに

ウェアラブル機器に社会的な注目が集まるなか、医療ニーズに応えられるウェアラブル機器の開発が期待されている。「健康管理・疾病予防」「疾病・予後モニタリング」などの本格的な医療やヘルスケアを考えると、医療に資する情報、特に生化学的や化学的、生物学的な情報を計測できるセンサが必要である。また、被験者自身がセンサの着脱・維持管理ができることが求められる。これらの観点より、筆者は身体の体腔を利用する「キャビタスセンサ」を提案している（図1）。

体内には口腔、咽腔、結膜嚢などの体腔（キャビタス）があり、すでに体腔を利用したコンタクトレンズ、マウスガードなどの医療機器が広く社会に普及している。これらデバイスにセンサ機能を付加することで、涙液・唾液に含まれる生化学的・化学的・生物学的な生体情報を計測し、「健康管理・疾病予防」「疾病・予後モニタリング」へと応用する。これまでに結膜嚢に連続装着が可能な「コンタクトレンズ型センサ」、嚥下診断を目的とした「光ファイバー型の咽頭圧セン

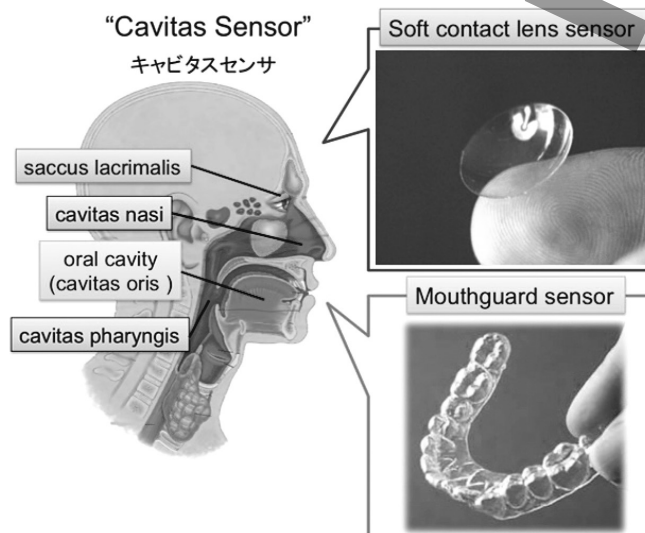


図1 日常ケアのためのバイオ計測用キャビタスセンサの概念図

サ」、口腔内での留置が可能な「マウスガード型センサ」等を研究・開発してきた。本稿では「ソフトコンタクトレンズ型グルコースセンサ」と「無線計測式のマウスガード型センサ」について解説する。

2. 涙液グルコース計測用コンタクトレンズ（SCL）型バイオセンサ

Ⅱ型糖尿病の患者数は先進国のみならず途上国でも増加している¹⁾。糖尿病は慢性的に高血糖が持続する疾患で、高血糖状態が続くことにより、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、神経障害などの合併症を発症する。そのため食事の改善、運動療法、血糖自己計測に基づくインスリン療法などにより血糖値を管理することが重要となる²⁾。血糖値の計測にはバイオセンサ等による血糖自己測定法が用いられ、すでに多数のグルコースセンサが開発されている³⁾。しかし血糖自己測定法は採血を必要とし、一日数回の採血は被験者に大きな負担であり、非侵襲的な評価法が求められている。

非侵襲的な血糖値評価法として、皮膚から微弱電流を使って細胞間質液を浸出・測定する経皮的な連続血糖値測定法、近赤外に基づく分光測定法などが報告されているが、測定精度などの課題がある。他方、血糖値と相関がある涙液、唾液などを参照する方法も報告されている^{2,4,5)}。そこで生体適合性を有する機能性高分子材料とMEMS（Micro Electro Mechanical Systems）技術を融合することで、涙液グルコース計測を目的とするソフトコンタクトレンズ型バイオセンサ（図2）の開発を進めている⁶⁻⁹⁾。

2.1 ソフトコンタクトレンズ型グルコースセンサの開発

図2にソフトコンタクトレンズ（SCL）型バイオセンサの外観を示す。SCL型センサは、眼部に直接装着して涙液成分のモニタリングを行うことから、生体への適合性を有する材料を用い、

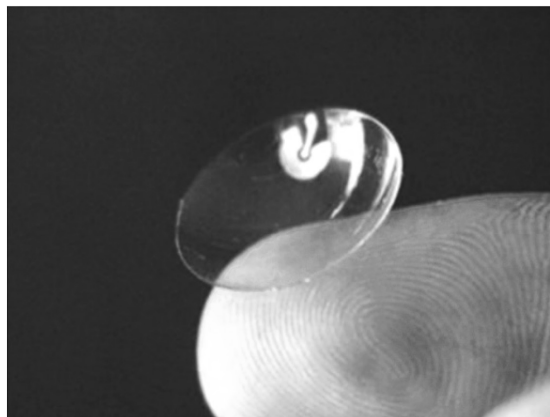
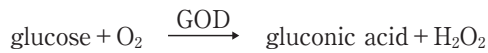


図2 ソフトコンタクトレンズ（SCL）型グルコースセンサの外観写真

安全性に優れた技術・処理にて、柔軟性に優れたデバイスとして開発した。センサには2種の機能性高分子を用いた^{8,9)}。ソフトコンタクトレンズの母材としては poly-dimethylsiloxane (PDMS) を、酵素固定化材料として 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) と 2-ethylhexyl methacrylate (EHMA) の共重合体 poly (MPC-co-EHMA) (PMEH) をそれぞれ使用した。コンタクトレンズ上に成膜した薄膜電極には、グルコース酸化酵素 (glucose oxidase, GOD) を固定化し、下式に基づき生成される過酸化水素を電気化学的に検出する。



予め帯状の電極を作製し、PDMS 製ソフトコンタクトレンズに貼り付け、酵素を PMEH にて包括固定化して構築した (図3)。電極作製では、ダミー Si ウエハ上に PDMS 膜を形成し、チタン製の薄膜ステンシルを介して、Pt 作用電極 (200nm) 及び Ag 電極 (300nm) をスパッタ法にて成膜した。次に、Ag 電極を塩化処理にて Ag/AgCl 電極 (参照電極・対極) とし、別途作製した PDMS 製ソフトコンタクトレンズの凸面に、作製したフレキシブル電極を PDMS にて接合・一体化し、ソフトコンタクトレンズ型電極とした。酵素固定化材料には合成した PMEH を用い、電極面上に包括固定化した。PMEH は、リン脂質膜と同様な構造を持つ MPC と EHMA のラジカル重合にて合成した。酵素の固定化では、電極感応部に GOD と PMEH の混合液をキャストし、酵素固定化膜を製膜し、涙液グルコース用の SCL 型グルコースセンサとした。生体適合性を有する高分子材料を用い、また金属電極を直接成膜し作製した SCL 型バイオセンサは電極部を含め、安全性に優れる。また、極めて高い柔軟性を有し、機械的な曲げ応力による変形に

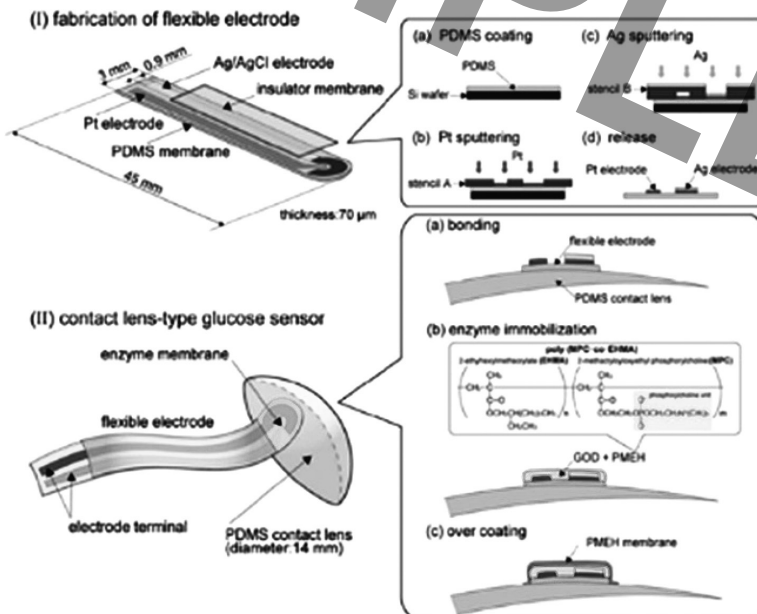


図3 ソフトコンタクトレンズ (SCL) 型グルコースセンサの模式図と作製プロセス (文献9より改編)

対しても金属電極の剥離やクラックが生じることなく、高い密着性を示した。

センサの特性評価では、リン酸緩衝液にセンサ感応部を浸漬し、Pt 電極に +400mV の定電位 (vs. Ag/AgCl) を印加し、標準グルコース溶液濃度に対する出力電流値の変化を調べた。実験の結果、グルコースの負荷に伴う出力値の増加と、濃度に応じた定常値が観察された。出力電流値をもとに定量特性を調べたところ、既報の涙液濃度 (0.14mmol/L) を含む、0.03~5.0mmol/L の範囲でグルコースの測定が可能であった⁸⁾。

2.2 SCL 型バイオセンサを用いた涙液グルコース計測

SCL 型バイオセンサを日本白色種家兔の眼部に装着し、涙液グルコース計測へ応用した。経口ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test, OGTT) を家兔にて実施し、涙液グルコース濃度の変化をモニタリングし、SCL 型センサの有効性を調べた。実験では図 4 (左) に示したように、押田式固定器に固定した家兔の眼部に SCL 型バイオセンサを装着した後、家兔にブドウ糖 (体重 1kg あたり 1g グルコース量) を経口投与し、センサの出力電流値を連続計測した。また家兔の耳介静脈から採血を行い、市販の自己血糖測定器にて血糖値を測定し、出力値の変動を比較した。

図 4 (右) に、OGTT 実験での SCL 型センサによる涙液グルコース濃度と、耳介静脈から採血したサンプルの血糖値の変化を示す。この図からわかるように、グルコースの経口投与後に両者とも濃度が増加し、ピーク値に達した後に漸次減少する様子が観察された。涙液グルコース濃度は血糖値の約 10 分の 1 で、経口投与後に血糖値が約 45 分でピークに達するのに対し、涙液グルコースは血糖値の約 8 分の遅れでピーク値を示した⁹⁾。また OGTT での血糖値と涙液グルコース濃度値の変化度合いを調べた結果、グルコース負荷前後において血糖値の上昇は初期値の 2.3 倍であったのに対して涙液濃度は 5.3 倍と高く、この実験結果も既報論文^{10, 11)}での涙液サンプル

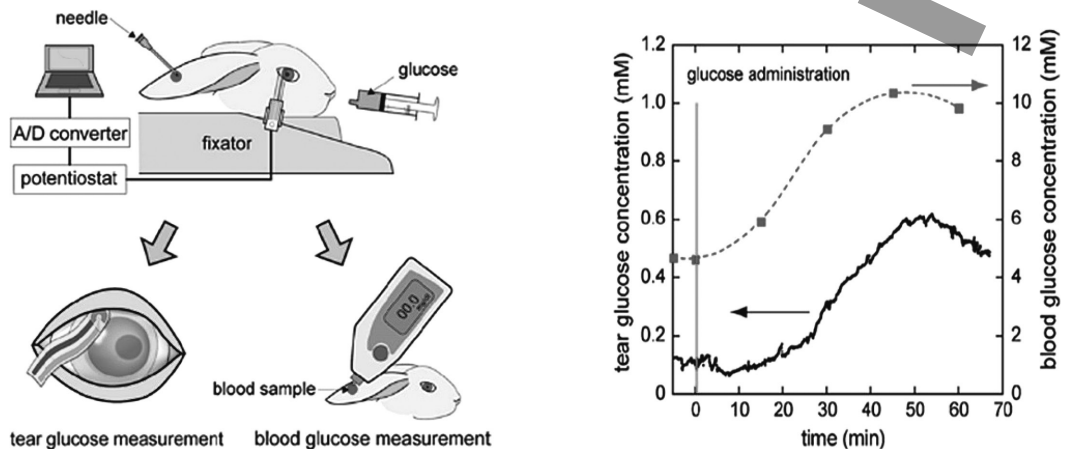


図 4 家兔・経口ブドウ糖負荷試験での SCL 型センサによる涙液測定・耳介静脈血での血糖値測定の実験方法 (左) と、涙液グルコース濃度 (実線) と血糖値 (■) の経時変化 (右) (文献 9 より改編)