

お がわ ゆう だい  
氏 名 小 川 雄 大  
研究科, 専攻の名称 東北大学大学院工学研究科 (博士課程) バイオロボティクス専攻  
学 位 論 文 題 目 酵素を用いる貼付型発電デバイスに関する研究  
論 文 審 査 委 員 主査 東北大学教授 西澤 松彦 東北大学教授 石川 拓司  
東北大学教授 桑野 博喜 東北大学准教授 梶 弘和

## 論文内容要約

バイオ燃料電池とは、酵素を電極触媒として使用する発電デバイスを指す。酵素は私たちの体の中で、糖分やアルコールといったエネルギー物質の酸化還元触媒として働くことが分かっている。この原理の下、酵素を電極表面に固定することで、糖分やアルコールから発電することが可能となる。この酵素を用いたバイオ燃料電池は、安全な燃料で発電できること、すべて有機材料で構成できる点から、非常に安全性の高い発電デバイスとして知られている。さらに燃料の濃度に依存した発電量を生み出せるため、発電量をもってセンシングへと応用することも可能である。このような背景の下、本デバイスは体内埋め込み型の医療デバイスとしての応用を視野に入れた研究がおこなわれている。体内という環境は、燃料が豊富にあり酵素活性が高くなる 37 度という温度が保たれているため、バイオ燃料電池にとっては理想的な環境に思えるが、一方で、体内という環境には、燃料のほかにも様々な細胞、タンパク質、分子が存在しており、これらの物質がバイオ電池の酵素の活性を阻害するために、体内における発電は理想的な環境に比べて極端に性能が低下してしまう。そのため実用化の観点から、課題点も存在していた。そこで本論文ではバイオ燃料電池を駆動させる環境として皮膚上に着目した。皮膚上には燃料は無いものの、阻害物質は存在せず、さらに温度も 37 度に近い環境である。さらに近年のウェアラブルデバイスに代表させるデバイスのような、皮膚上における医療デバイスへとつなげることも可能である。そこで本論文では、伸縮性と柔軟性を備えたバイオ燃料電池を作製し、それを皮膚上で駆動する貼付型デバイスへと応用することを目的とした。

まず柔らかい皮膚上で使用出来る、柔らかいバイオ電池の開発を目的とした。私たちの皮膚は最大で 50% 伸縮することが知られているため、それに伴い、皮膚上に貼り付ける電池もこの伸縮に追従できることが望ましい。そこで私は市販の伸縮性の生地を支持基板として使用し、そこにカーボンナノチューブを修飾することで導電性を付加し酵素を固定することで、伸縮可能なバイオ電池を開発した。従来の導電性が高く固い支持基板ではなく、柔らかいが絶縁性の材料を使用した点が、本研究のキーポイントである。一方で、支持基板は可能な限り高い導電性が必要となるので、今回従来のカーボンナノチューブ (Carbon nanotube, CNT) より極端に長い CNT, スーパーグロースカーボンナノチューブ (Super growth carbon nanotube, SGCNT) を修飾することで、高い導電性を付加することとした。この SGCNT を付加した電極では、最大 50% の伸びにおいても、バイオ燃料電池で使用可能な、定常な導電性を維持できたため、伸縮性の生地に導電性を付加することに成功したことが分かった。さらにそこにアノードではフルクトース脱水素酵素 (Fructose dehydrogenase, FDH)、カソードではビリルビンオキシダーゼ (Bilirubin oxidase, BOD) を修飾することで酵素電極を作製した。FDH アノードは、SGCNT を修飾することで最大  $5.0 \text{ mA/cm}^2$  の電流密度を出力し、50% の伸縮に対しても、定常な電流密度を出力できた。カソードにおいては、バインダーにポリテトラフルオロエチレン (Polytetrafluoroethylene, PTFE) を使用することで、 $1.0 \text{ mA/cm}^2$  の性能を 50% 伸縮においても維持することに成功した。これらの電極を用いた構成したバイオ燃料電池は、伸び、ねじり、曲げといった様々な機械的変形時においても発電できたことから、皮膚に使用可能な伸縮性のバイオ燃料電池が開発できたことが分かる。

次にその電池のセンシング応用として、汗中の乳酸を燃料とした発電とその発電量を持ったセンシングを試みた。乳酸は栄養素を代謝する際に得られる生成物であり、特に激しい運動を行った際に大量に生成される分子である。この背景より、血中の乳酸濃度が、アスリートの運動強度の評価にも使用されている。一方で近年では血中と汗中の乳酸濃度に相関があることが分かり、汗中の乳酸をセンシングすることで、非侵襲的に乳酸をセンシングすることが可能となる。そこで本章では、汗中の乳酸を燃料として発電が可能なバイオ燃料電池を作製し、

ヒトの汗中の乳酸をセンシングすることを目的とした。まず私は乳酸を酸化できる、伸縮性電極の作製に着手した。乳酸を酸化することが可能な乳酸酸化酵素 (Lactate oxidase, LOx) をポリビニルイミダゾールとポリエチレングリコールディグリシジルエーテルによりゲル化することで電極表面に固定することで、最大  $0.8 \text{ mA/cm}^2$  の電流密度、および 50% 伸縮可能な酵素電極を作製することに成功した。この電極と前章で作製したカソードを使用して、人の汗中の乳酸から発電することにも成功し、チャージポンプ IC と苦に合わせることで、LED を点滅させることにも成功した。さらにヒトの皮膚に作製したバイオ燃料電池を貼りつけ、運動した際の汗中の乳酸能をセンシングした。発電量をもってセンシングした結果では、市販の乳酸センサとの相関が得られたことから、汗中の乳酸の変化を計測出来たことが分かった。一方で、市販の乳酸センサとバイオ燃料電池の計測結果に多少の違いが見受けられた。これは予備実験で計測した乳酸の濃度と発電量の関係性の結果にずれがあることが原因である。今回電解質溶液に使用した PBS は、体液の組成と大きく異なるため、これにより発電量に変化が起きたためだと考えられる。しかし電流値を補正することで乳酸濃度を計測することが出来ることが分かった。

本章では、皮膚を介した薬剤放出の促進および制御を可能にする薬剤放出パッチを開発した。従来、皮膚に電圧を加えることでイオンの流れを発生させ、その流れに沿って薬剤の浸透を促進させる方法が示されていた。一方で電圧を加えるため、重く大きな外部電源が必要となり、実用化には乏しかった。そこで本研究では、作製したバイオ電池により電圧を皮膚にくわえ、バイオ電池駆動による貼付型投薬デバイスが作製できないかと考えた。従来の重く大きな外部電源から軽く、小さく、伸縮性を有するバイオ電池に置き換えることで、誰でも簡単に使用できる投薬パッチが開発できると考えた。パッチはバイオ燃料電池を、それらを固定するためのシリコンシート、抵抗となるゴム製抵抗、燃料及び緩衝液を含むハイドロゲル、それらを皮膚に貼り付けるためのメディカルテープから構成される。すべてが柔らかい有機材料で構成したため、使用後はそのままゴミ箱に捨てられるよう設計した。まず初めに、バイオ燃料電池のブタ皮膚上での性能を評価した。皮膚にハイドロゲル、バイオ燃料電池、シリコンシートを設置し、可変の外部抵抗に依存した発電性能を計測した。結果として、ブタ皮膚上でのバイオ燃料電池の性能は最大  $350 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$  であった。人が痛みを感じる電流値が約  $500 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$  であるため、バイオ燃料電池の出力は適当であることが分かった。また、約  $1 \text{ k}\Omega$  から  $100 \text{ k}\Omega$  の範囲では、外部抵抗に依存して電流値が変化することが分かった。そのため抵抗値を変化させることで、電流値を制御することが出来ることが分かった。次にヒトの関節上におけるバイオ燃料電池の性能を評価した。関節のように伸縮するヒトの皮膚上において性能を維持しなければヒトに使用できないためである。ハイドロゲル、バイオ燃料電池、シリコンシートとゴム製抵抗を貼りつけその電圧値をモニタリングすることで、関節を曲げた際の性能を計測した。結果として、関節を曲げた際、電圧値は上下するものの、関節を元に戻すことで電圧値も元に戻ることが分かった。一方で抵抗に伸縮性を有していない抵抗を貼り付けたパッチでは、関節を曲げることで電圧値が上昇し、モドに戻ることはなかった。このため伸縮性の抵抗を使用したことでヒトに使用可能なパッチが開発できたことが分かった。最後に実際に薬剤放出試験を行った結果、ローダミン B とリドカイン、2 種類の薬剤で吸収の促進および制御に成功した。さらに抵抗値を変化させ電流値を変えることで、薬剤の導入量を変化させることにも成功した。以上のことから、本章で開発した薬剤放出パッチは、多くの薬剤に対して応用が可能な、新しい投薬方法の 1 つとしての可能性を示すことができた。

次にバイオ燃料電池を使用し、創傷治癒を促進させる絆創膏の開発を行った。皮膚上の傷口の治癒と電流の関係性については古くから議論がされており、その背景の下、傷口に電圧を加えイオンの流れを発生させることで、傷を通常よりも早く治癒させたという報告がされている。その原理として細胞の電気走性が挙げられる。細胞はイオンの流れを感じて動く特性が報告されており、私たちの創傷治癒において重要な役割を果たしている。皮膚はその表裏で電位差を生じており、傷口が出来ることで電位差がキャンセルされ傷口の中心に向かうイオンの流れが生じる。このイオンの流れが電気走性を引き起こし、細胞を傷口に集め傷を治癒させるのではないかと考えられているためである。そこで本研究では、作製したバイオ燃料電池を使用し、柔らかい電源を搭載した絆創膏を開発し、貼ることでイオンの流れが発生し、傷口を早く治療することが出来る電気絆創膏の開発を目的とした。傷口に対して、燃料及び緩衝液を含むハイドロゲル、酵素電極、ゴム製抵抗、を配置し、メディカルテープによりそれらを傷口に固定した。まずハイドロゲルに含ませる緩衝液の最適化を行った。様々な濃度及び pH を持つ緩衝液をマウスの傷口に貼りつけ、傷の治り具合を評価したところ、 $100 \text{ mM}$  程度のクエン酸緩衝液が傷の治癒に悪影響を及ぼさないことが分かった。一方で、傷口上で発電を行う際には、出来る限り長い時間性能を維持しなければならない。特にバイオ燃料電池では長時間の発電に伴う電解質溶液の pH の変化が顕著になり、それにより電池の性能が減少してしまう。予備実験において、 $200 \text{ mM}$  のクエン酸緩衝液を含ませたハイドロゲル上であれば、12 時間性能を維持できることが分かった。また作製した電気絆創膏は 12 時間マウスから剥がれないことを確認している。マウスを用いた実験では、*in vivo* においてバイオ電池により電気刺激を加えられる絆創膏を、

マウスの傷口に貼り付け、傷口の治り具合が促進されるか否かを評価した。12 時間ごとに電気絆創膏を貼り換えて、1 週間における傷の治癒具合を評価した結果、バイオ燃料電池を搭載することで傷の治癒具合が促進されたことが分かった。一方で今後、実用化にあたっては、既存のモイストヒーリング用のドレッシング材と組み合わせた、電気絆創膏の開発を行う必要がある。

以上のように皮膚上で使用可能な伸縮性バイオ電池の開発と、それを用いた貼付型デバイスの開発に成功した。これらの成果は将来、安全性の高いバイオ燃料電池の、貼付型医療デバイスとしての応用が可能と考えている。