

氏名（本籍地）	つるおか のりこ 鶴岡 典子
学位の種類	博士（医工学）
学位記番号	医工博 第 40 号
学位授与年月日	平成27年 3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科、専攻	東北大学大学院医工学研究科（博士課程）医工学専攻
学位論文題目	
論文審査委員	（主査）東北大学教授 芳賀 洋一 東北大学教授 永富 良一 東北大学教授 田中 真美

論文内容の要旨

第1章 序論

日本をはじめ先進国では、高齢化が進んでおり健康寿命を延ばすことが重要視されている。健康寿命とは2000年にWHO（世界保健機関）が提唱した概念で、介護等を必要とせず健康に過ごせる期間のことである。近年、この健康寿命を延ばすことにかかわるヘルスケア機器に関心が高まっている。特に、日本人の死因には、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患などの生活習慣に起因するものが多く、これらの生活習慣病を防ぐためにも、日常生活中に装着して健康管理できる使用できるウェアラブルヘルスケア機器は有用であり、健康管理だけでなく病気の早期発見早期治療にも役立つと期待される。

本研究では、ヘルスケア機器として、生体の成分濃度を日常的にモニタリングできるウェアラブルなデバイスの開発を目的とした。特に、生体成分の例として乳酸、グルコースに着目した。乳酸濃度は運動中の体内代謝と密接にかかわっており、乳酸濃度をモニタリングすることにより、効果的なトレーニングの実現、オーバーワークの防止、短時間で効果的なエクササイズの実現などが可能となる。一般に糖尿病の検査は健康診断における空腹時血糖の測定が広く行われているが、空腹時血糖値が正常な場合でも、食後に高血糖となる隠れ糖尿病の患者については見逃してしまう可能性がある。このため、健康診断や一般の使用者でも簡単にグルコース濃度の推移を計測できるデバイスが求められる。

第2章 測定原理

生体成分の測定対象として、広く用いられているものは血液であるが、そのほかに唾液、汗、尿、涙液、皮下組織液等が考えられる。これらの測定対象物質の中で、血中の乳酸およびグルコース濃度と測定対象中の各物質濃度とが相関した値を示す測定対象は皮下組織液であり、皮下組織液中の物質濃度センサは現在市販されている持続血糖モニター等に見られるようにウェアラブルな測定が可能である。このことから、本システムでの測定対象は皮下組織液中の物質濃度とした。皮下組織液からの物質濃度測定手法には様々な手法を検討した結果、皮下で微小還流を行い体外まで物質を回収してから物質濃度センサで濃度を計測する方法を用いることとした。微小還流では皮下に表面に穴付き膜で

覆われた流路を留置し、その流路に還流液を流すことで皮下と流路内との濃度差を利用して濃度拡散で物質を還流液中に拡散させる。物質が拡散した還流液は体外まで還流し、体外に設置した物質濃度センサで計測する。本手法では酵素等の薬品を使用する物質濃度センサを体外に設置できるため、安全性が高く、皮下の組織に吸引等のダメージを与えないため皮膚に対するダメージも少ない。微小還流を行うシステムは、皮下に刺入留置し物質を回収するための微小還流針、還流液を流すための小型ポンプ、及び回収した物質濃度を計測するセンサで構成される（図1 (a)）。本システムは、絆創膏のような形で皮膚に貼り付けて使用できるのが理想である（図1 (b)）。皮下に刺入する針は絆創膏型デバイスの粘着面側に突き出した形で設置されており、微小な針であるが刺入性をよくすることで確実に皮下に留置できるデバイスを目指した。

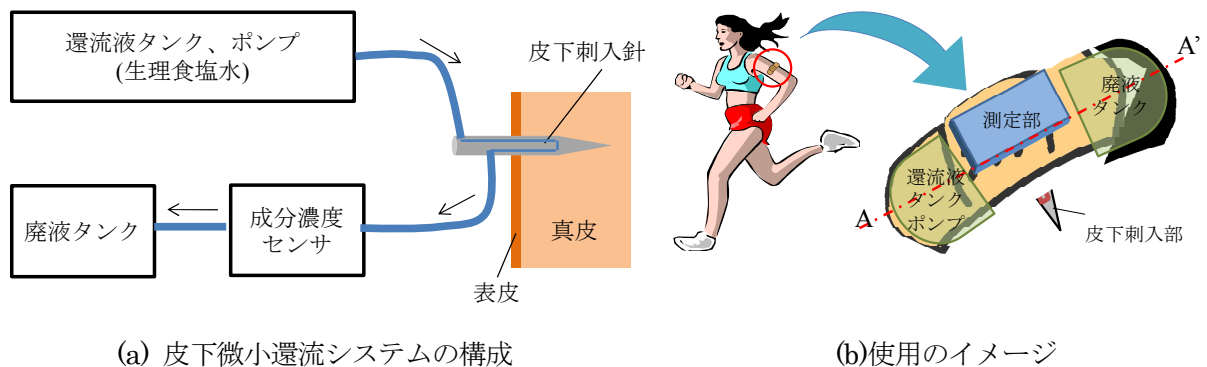


図1. 皮下微小還流システムの構成とイメージ

第3章 皮下刺入針の作製と評価

これまで開発されてきた微小還流・微小透析デバイスはプローブ自身の刺入性や剛性が十分でなく、皮膚への刺入の際には治具を用いる必要があり痛みも伴う。本研究では皮下刺入針として鍼灸針の上にポリイミドを積層する形で流路と穴付き膜が作製された構造とした（図2）。鍼灸針表面に積層する形で流路を作製しているため、鍼灸針が持っている剛性や皮下刺入性を保った針とすることができた。実際に針の作製を行い、鍼灸針上に幅 50 μm の流路と穴径 10 μm の穴付き膜を搭載した皮下刺入針の作製に成功した。作製した皮下刺入針について、実際にマウスの皮下での物質回収実験を行った。運動中の乳酸回収実験では、皮下からの乳酸が回収でき、血中乳酸濃度とも相関があるデータが得られたが、相関係数は高くなかった。作製した皮下刺入針をマウス運動中に皮下に刺入・留置しても針や流路の破損、マウス皮膚での出血・炎症等は見られず、安全に使用できた。マウス腹腔に乳酸を投与し、マウス皮下から乳酸を回収した実験では、運動時の乳酸回収よりも相関値の高いデータが得られたが、血中濃度に対する時間遅れの影響が大きかった。グルコースを経口投与した際のグルコース回収実験では、マウス皮下からグルコースを回収することができ、血中濃度とも有意に相関していた。これらの実験から、作製した皮下刺入針が安全に使用でき、皮下からの生体成分回収に有用であることが示された。

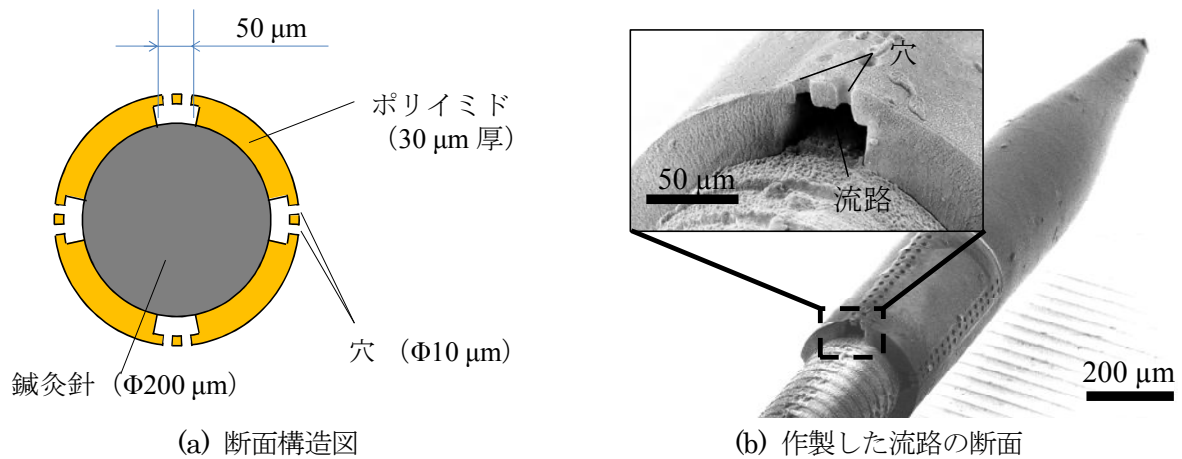


図 2. 微小還流針の構造と作製したデバイス

第 4 章 電気分解を用いたポンプ部の作製と評価

還流液を微小還流針上の流路内に還流させるためのポンプとして、水の電気分解による体積変化を利用したポンプを開発した。微小還流を行うための還流液の送液では、低流量で長時間安定した吐出が得られること、ウェアラブルな使用が想定されているため低消費電力で駆動できること、感染の防止のため、還流液が触れる部分を使い捨てにできることが求められる。本研究で開発したポンプは、電気分解を行うチャンバと還流液を入れるチャンバとをパリレン製コルゲート構造膜で仕切ることにより、還流液中に気体が混入することを防ぐ構造とした (図 3 (a))。電気分解ポンプは構造が簡単であり、低消費電力であるため、ウェアラブルな使い捨てポンプとして有用である。実際に一定電圧を電解チャンバ内の、くし歯型 Pt 電極に印加した際の流量を計測したところ、 $5 \mu\text{l}/\text{min}$ 以下の低流量で 2 時間以上の吐出が可能であった。本研究で開発したシステムは身体に貼り付けて日常生活や運動をすることを想定しているが、その場合ポンプの姿勢が必ずしも上向きになるとは限らない。そこで、電解質にハイドロゲルを用いることにより、身体に貼り付けた際に姿勢が変化しても、電気分解を続けることができるポンプとした (図 3 (b))。実際に、ポンプを逆さまにした状態でも低流量で長時間安定した吐出が可能であった。さらに、ポンプ吐出に対する温度の影響を測定したところ、室温から体温まで温度を変化させても、流量に変化がないことを確認した。以上から、作製した電気分解ポンプは本システムに有用であることが示された。

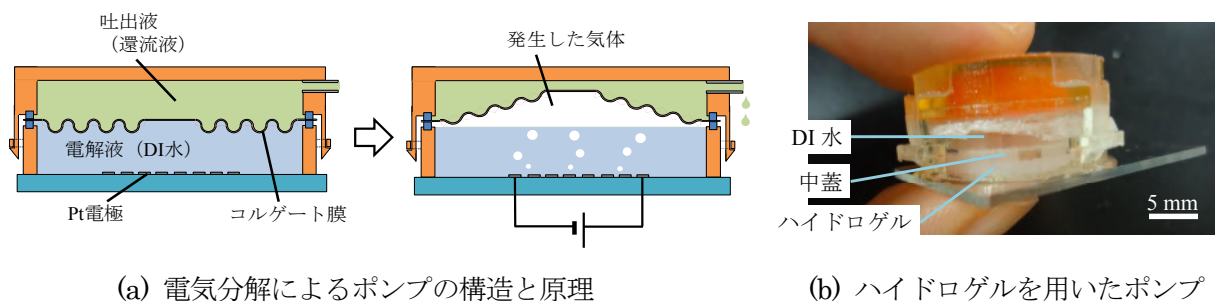
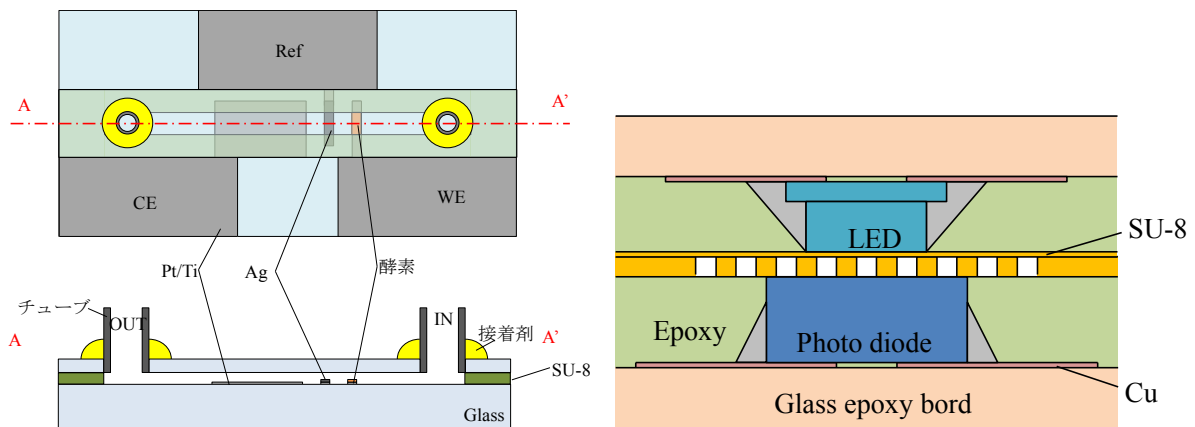


図 3. ポンプ部の構造と作製結果

第 5 章 センサ部の作製と評価

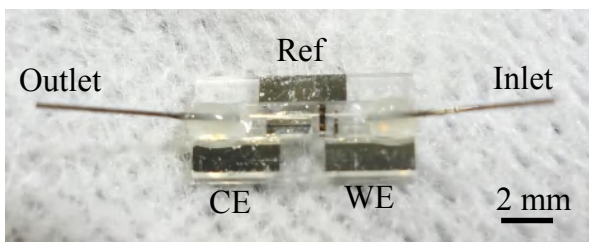
回収した物質濃度を計測するセンサ部として、電気化学的センサである酵素電極センサ (図 4 (a)) と、光学的センサ (図 4 (b)) とを作製した。酵素電極センサでは Pt 電極上に酵素を固定化し、酵素

を介して化学反応する際に発生する過酸化水素量を Pt 電極で計測する構造とした。電極上にグルコースオキシダーゼをインクジェットプリンタを用いて塗布し、グルコース標準液を流しながら物質濃度を計測したところ、体内濃度のグルコースについて濃度に伴う電流上昇が見られた。また、乳酸の計測においては、電極上に酵素を滴下し、固定化した後、蓋をしていない流路内に乳酸標準液を滴下した状態で、電流値の変化を計測した。乳酸濃度の増加に伴って電流値が上昇する傾向は見られたが、特に低濃度領域については、ばらつきが大きかった。電極面積を大きくした場合、測定される電流値は大きく増加した。光学的センサについては、市販のチップ型光学素子を対向させ、その間に流路を作製する形のセンサを作製した。あらかじめ色素染色した乳酸濃度は血中濃度よりも低濃度のものまで計測できた。これらの結果から、本システムに使用できる連続計測可能なセンサ部の構造を決定することができた。

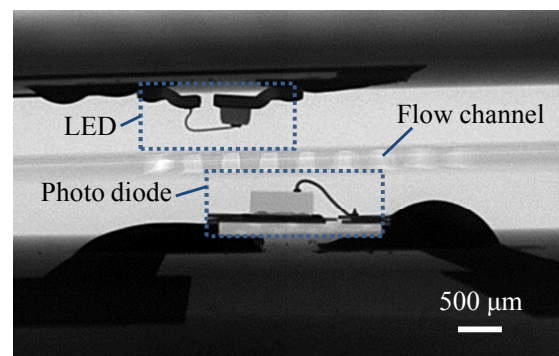


(a) 酵素電極センサの構造

(b) 光学的センサの構造



(c) 作製した酵素電極センサ



(d) 作製した光学的センサの X 線 CT

図 4. センサ部の構造と作製結果

第6章 結論

以上を総括し結論を述べた。本研究では皮下微小還流を用いた皮膚貼り付け型生体成分センサの皮下刺入針、ポンプ部、センサ部の作製・評価を行った。それぞれの要素について、作製と評価を行い、本システムに有用であることを確認した。今後はこれらの要素を組み合わせ、電源部を含めた小型化を行い、ウェアラブルなシステムとすることが求められる。高齢化が進み、健康的な生活を長期間行うことに注目が集まっている中で、将来、本研究で提案したシステムがヘルスケア分野において貢献できることを期待する。

論文審査結果の要旨

日常的な生体成分濃度のモニタリングは、健康状態等を知るうえで重要な指標である。生体成分の計測用デバイスは非侵襲のものは測定精度が悪く、測定精度の高いものは侵襲性が高いものが多く、低侵襲で高い測定精度を持つデバイスの開発が求められている。本論文は、生体成分の一例として乳酸およびグルコースを測定対象としたセンサシステムについての研究成果をまとめたものであり、全編6章からなる。

第1章は序論であり、本研究の背景、目的、用途、要求仕様を述べている。

第2章では、生体成分の測定対象、測定方式について検討を行っている。測定物質である乳酸、グルコースの濃度が血中濃度と相関すること、およびウェアラブルデバイスが実現可能なことを考慮し、皮下組織液中を測定対象とし、計測方法としては、極低侵襲で信頼性の高い物質濃度計測が行えることから、細く短い針を用いた皮下での微小還流の手法を提案している。これは、安全性の高いウェアラブルな生体成分濃度計測システムとして、有効なアイデアであり、有益な成果である。

第3章では、皮下に刺入し物質を回収するための皮下刺入針の作製と評価を行っている。非平面微細加工技術を用い、鍼灸針表面に積層する形で流路を作製することにより、鍼灸針が持っている剛性や皮下刺入性を保った針を作製している。マウス皮下での還流機能評価では、運動中に使用してもマウス皮膚での出血・炎症等は見られず安全に使用できること、運動中及び乳酸溶液腹腔投与後の乳酸濃度及び、グルコース経口投与後のグルコース濃度が、作製した針を用いて回収した濃度と血中濃度が有意に相関するという結果を得ている。これは、極細径の針を皮下に留置するだけで、非観血的に血中物質濃度の推定を行えることを示す重要な成果である。

第4章では、還流液を還流するための電気分解を用いた小型ポンプ部の作製と評価を行っている。パリレン製コルゲート構造膜を電解液と還流液との間の隔壁として用いた、水の電気分解による体積変化を利用した小型ポンプを作製し、一定電圧駆動を行うことにより低流量での長時間駆動を実現している。さらに、電解質にハイドロゲルを用いた構造を提案し、ポンプの姿勢が変化しても、電気分解を続けることができることを確認している。これは、ウェアラブルな微小還流システムのためのポンプとして十分な性能を得た、重要な成果である。

第5章では、微小還流により回収された低濃度の物質濃度を計測するためのセンサ部の作製と評価を行っている。電気化学センサである酵素電極センサと色素染色した物質の吸光度を計測する光学的センサの作製と評価を行っており、いずれにおいても、血中濃度の $1/10$ という低い濃度領域での計測が可能であることを確認している。これは、低濃度物質の連続計測を実現するための重要な成果である。

第6章は結論である。

以上要するに本論文は、極低侵襲で生体成分計測を行うためのデバイスを開発し、実際の使用を想定した評価を行ったものであり、医工学及び機械工学の発展に寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(医工学)の学位論文として合格と認める。