

生体適合性ポリマーを用いたソフトコンタクトレンズ型
グルコースセンサに関する研究

日大生産工 (院) ○平沼 義貴 日大生産工 平松 秀夫
東医歯大生材研 初 明星、高橋 大志、荒川 貴博、工藤 寛之、三林 浩二

【緒言】

糖尿病はインスリン欠乏に起因したグルコース恒常性不全を特徴とする疾患であり、国内外を問わず増加の一途を辿っている。糖尿病は自覚症状に乏しいものの、進行すると深刻な合併症を引き起こす危険性がある。従って、糖尿病治療においては血糖値管理のために血糖自己測定が広く用いられている。しかし、この手法は指先を穿刺し採血を行う必要があり、感染症の危険性を伴うほか、連続計測が困難であるといった課題がある。そこで、細胞間質液などの各種生体液を用いて、血糖値を非侵襲かつ連続的に評価できる手法が研究されている。特に、涙液には血糖値の約1/10程度の濃度のグルコースが含まれ、その濃度変化は約5分遅れで血糖値に追従することが知られている。つまり、眼部にセンサを装着し涙液中のグルコースを連続計測できれば、採血を必要としない血糖値の連続評価が可能になると考えられる。

そこで本研究では、生体適合性を有する機能性高分子にMEMS技術を適用することで、眼部に装着し、涙液グルコースモニタリングするためのソフトコンタクトレンズ型グルコースセンサを作製し、その特性を評価した。

【実験方法】

Fig. 1にコンタクトレンズ型グルコースセンサの構造図を示す。本センサは、ポリジメチルシロキサン(PDMS)製のソフトコンタクトレンズとフレキシブル電極を一体化し、その電極感応部上にグルコース酸化酵素(glucose oxidase, GOD)を固定化したもので、GODの触媒反応に

よって生成される過酸化水素を電気化学的に定量することでグルコース濃度を計測するものである(eq. 1)。

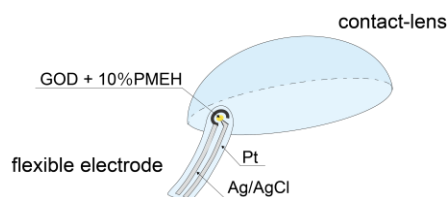
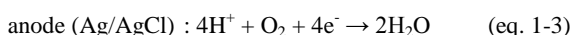
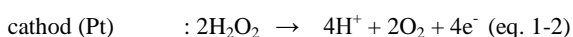
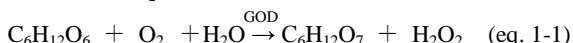


Fig.1 Schematic diagram of the contact-lens type glucose sensor.

センサの作製では、PDMS膜(膜厚:120 μm)上にECRイオンビームスパッタ成膜装置により、ステンシルマスクを介してPt, Ag電極を形成した。PDMSで感応部以外を被覆・絶縁化した後、Ag電極を塩化处理することでAg/AgCl電極とし、フレキシブル電極を作製した。その後、PDMSモールディングにて作製したコンタクトレンズとフレキシブル電極をPDMSで接合し一体化した。次に、フレキシブル電極の感応部上にGODを固定化した。酵素の固定化では、生体適合性高分子である2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)と2-ethylhexylmethacrylate (EHMA)の共重合体であるPMEHとGODの混合溶液を感応部上に塗布した後、4℃の冷暗所で2時間乾燥させることで包括固定化した。

センサの特性評価では、リン酸緩衝液(pH 7.4, 20 ml)にセンサ感応部を浸漬し、ポテンシオス

Soft contact-lens type glucose sensor using biocompatible polymers

Yoshitaka Hiranuma, Ming Xing Chu, Daishi Takahashi,

Takahiro Arakawa, Hiroyuki Kudo, Hideo Hiramatsu, Kohji Mitsubayashi

タットにて白金電極に+400 mV vs.Ag/AgClの定電位を印加してグルコースに対する出力電流を計測することで、応答性や定量性、再現性などの性能を調べた(Fig. 2)。

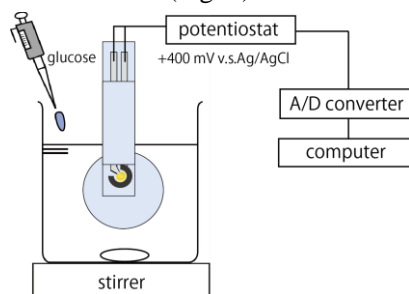


Fig.2 Experimental set-up for evaluation of soft contact-lens type glucose sensor.

【結果および考察】

Pt、Ag/AgCl電極はPDMS膜に強固に密着しており、曲げ負荷に対しても電極の剥離などは観察されなかった。フレキシブル電極の過酸化水素に対する定量特性をFig. 3に示す。過酸化水素の濃度に応じた出力の増加及び濃度に応じた安定値が観測され、0.01~40.0 mmol/lの範囲において線形な出力が得られた。

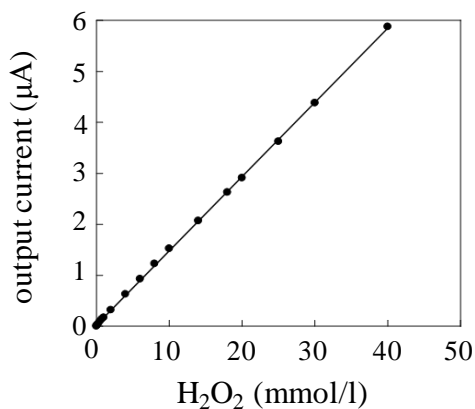


Fig. 3 Calibration curve of the flexible electrode to hydrogen peroxide.

Fig.4にコンタクトレンズ型グルコースセンサのグルコースに対する応答性を示す。過酸化水素の場合と同様に、グルコースの負荷に伴う著しい出力増加が観測された。この結果を基に得られた定量特性をFig.5に示す。グルコース濃度に応じた出力電流が観測され、健常者の涙液グルコース濃度(約0.14 mmol/l)^[1]を含む

0.03~3.0 mmol/lの濃度範囲でグルコースの定量が可能であった。本結果から、コンタクトレンズ型センサによる眼部での涙液グルコースモニタリングの可能性が示唆された。

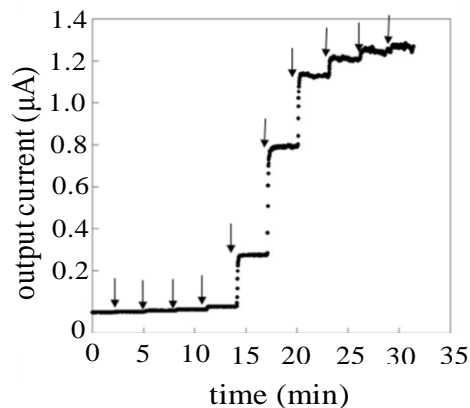


Fig. 4 Typical response of the soft contact-lens type sensor to glucose.

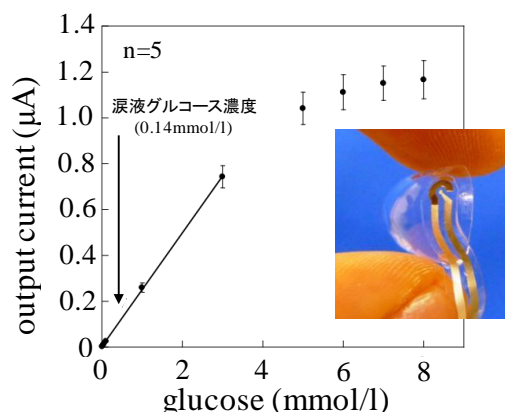


Fig. 5 Calibration curve of the soft contact-lens type biosensor to glucose.

【結言】

機能性高分子にMEMS技術を適用することで、ソフトコンタクトレンズ型グルコースセンサを作製した。作製したセンサは、涙液グルコース濃度を含む範囲でグルコースの定量が可能であり、涙液グルコース計測への応用性が示唆された。今後は、本センサをウサギ眼部に適用し、非侵襲な涙液グルコースモニタリングを行う予定である。

【参考文献】

[1] Jin, Z., Chen, R., Colon, L.A., Anal. Chem. 69(1997)1326-1331.