

機能性高分子材料を用いた

涙液糖計測用ソフトコンタクトレンズ型グルコースセンサ

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、宮島 久美子、荒川 貴博、工藤 寛之、三林 浩二

【緒言】

近年、生活習慣病の一つである糖尿病の罹患
者数が増加し、大きな社会問題になっている。
糖尿病は自覚症状に乏しく、進行すると末梢神
経障害や網膜症などを併発する危険性がある
ため、糖尿病の治療では血糖値を適切に管理す
る必要がある。一般的に用いられている自己血
糖評価法は、採血を要するため感染の恐れや連
続計測に適さないなどの課題がある。そこで、
非侵襲にて血糖値を連続的に評価する技術が
求められている。血糖値の連続的な評価では血
液を直接計測するのではなく、血糖値と相関性
がある各種の体液成分(唾液、細胞間質液など)
をモニタリングすることが一般的である^(1,2)。

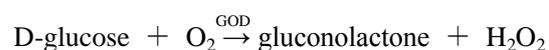
他方、涙液にも生理的な状態を反映する様々
な生化学成分が含まれている。特に涙液中のグ
ルコース濃度は血糖値の約1/10程度で、その濃
度は約10分の時間遅れをもって血糖値に追従
することが報告されている。つまり、眼部にセ
ンサを装着し、涙液中のグルコースを連続計測
できれば、採血を必要としない血糖値の連続的
な評価が期待される。

そこで本研究では、生体適合性の機能性高分
子材料にMEMS技術を適用することで、眼部に
装着可能なソフトコンタクトレンズ(SCL)型グ
ルコースセンサを作製し、日本白色種家兎での
涙液グルコースモニタリングにより連続的な
血糖評価への可能性を評価した。

【実験方法】

本センサは、polydimethylsiloxane (PDMS)製
のソフトコンタクトレンズ上に、Ptならびに

Ag/AgCl電極を形成し、その感応部にglucose
oxidase(GOD)を固定化したものである。SCL型
グルコースセンサはGODの触媒反応により生
成される過酸化水素を電気化学的に計測する
ことで、グルコース濃度を定量する。



SCL型グルコースセンサの作製ではまず、ス
ピンコート法により、Siダミーウエハ上に
PDMS膜(t=80 μm)を作製した。次に、Pt、Ag
のパターンを形成したTi製のステンシルマス
クを貼付し、スパッタ法にてPt電極(t=200 nm)
及びAg電極(t=300 nm)を成膜した。その後、電
極感応部、端子部以外をPDMSで絶縁化処理を
し、Ag電極を塩化処理にてAg/AgCl電極とした。
この電極を幅5 mm、長さ50 mmに切り出し、
別途キャスト法にて作製したPDMS製のSCLと接合し一体化することでSCL型セン
サとした。最後に、電極感応部上に生体適合性
の機能性高分子である2-methacryloyl
oxyethylphosphorylcholine (MPC)と2-ethylhexyl
methacrylate (EHMA)の共重合体(PMEH)と
GODの混合溶液を塗布し、4°Cで2時間乾燥さ
せることでGODを包括固定化し、SCL型グル
コースセンサとした。作製したセンサの*in-vitro*
における特性評価では、リン酸緩衝溶液(pH7.4,
20 ml)にセンサ感応部を浸漬し、ポテンシオス
タットにてPt電極に+400mV(vs. Ag/AgCl)の定
電位を印加してグルコース濃度に対する出力
電流変化を計測することで、応答性や定量性、
再現性などのセンサ特性を調べた(Fig.1)。

Soft contact-lens type sensor for continuous glucose monitoring using functional polymers

Yoshitaka Hiranuma, Hideo Hiramatsu, Ming Xing Chu, Kumiko Miyajima,

Takahiro Arakawa, Hiroyuki Kudo, Kohji Mitsubayashi

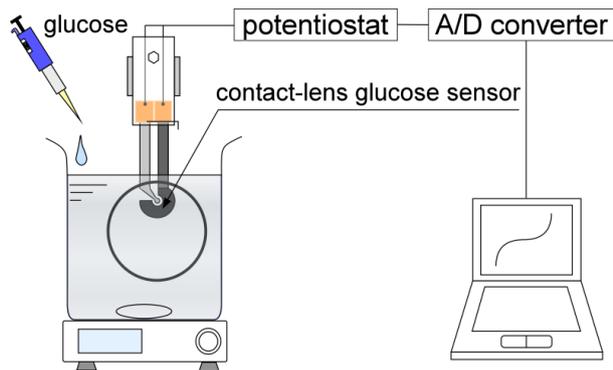


Fig.1 Experiment set up for evaluation of SCL-type glucose sensor

また前臨床実験として、家兎(日本白色種、♂、55月齢、3.9 kg)を押田式固定器に固定した後、作製したセンサを眼部に装着し、涙液グルコース計測を行った。実験では、作製したセンサを家兎の眼部に装着した後、ポテンシオスタットにて、Pt電極に+400 mV(vs.Ag/AgCl)の定電位を印加して、定常状態におけるセンサの出力応答を調べた。

【結果および考察】

SCL型バイオセンサは柔軟性に富み、曲げ応力による変形などに対しても薄膜電極の剥離や、クラックの形成はみられず、薄膜電極とPDMS膜との高い密着性が確認された。In-vitroにおける特性を調べたところ、グルコースの負荷に伴う著しい出力電流値の増加と安定値が観測された。得られた出力値をもとに定量特性を調べたところ、報告されている涙液中のグルコース濃度(0.05 - 0.36 mmol/l)を含む、0.03 -10.0 mmol/lの間でグルコースの定量が可能であった(Fig.2)。また、本センサを家兎の眼部に装着し、涙液グルコース計測を行った結果、比較的安定した出力を計測することが可能であった。この平均出力電流値をもとに、センサ検量式よりグルコース濃度を求めたところ、家兎の涙液グルコース濃度は約0.14 mmol/lと算出され、既報値と矛盾しない値であることを確認した。なお、実験前後における日本白色種家兎の眼部の微視観察を行った結果、炎症などの障

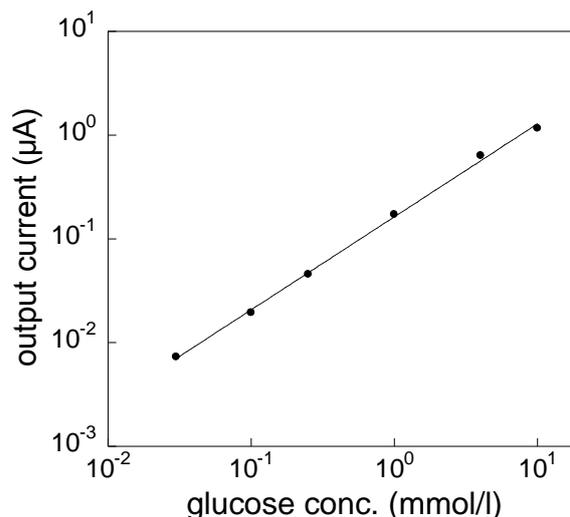


Fig.2 Calibration curve of the soft contact-lens type biosensor to glucose

害は観察されなかった。

【結言】

機能性高分子材料にMEMS技術を適用することで、SCL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った。また、本センサを日本白色種家兎の眼部に適用したところ、比較的安定した出力電流値が得られ、涙液グルコース計測による血糖値の非侵襲評価の可能性が示唆された。今後は、血糖値の変化に伴うセンサの動的評価を行い、涙液計測による非侵襲な血糖評価の可能性や血糖値との詳細な相関性を評価する予定である。

【参考文献】

- (1)Badugu R. et al., A glucose sensing contact lens: A non-invasive technique for continuous physiological glucose monitoring, Journal of Fluorescence, vol.13, 2003, pp371
- (2)Alen P. et al., Miniaturized fiber-optic hybrid sensor for continuous glucose monitoring in subcutaneous tissue, Sensors and Actuators B, vol.122, iss.1, 2007, pp.60-68