

補助事業番号 2024M-505
補助事業名 2024年度糖尿病予防に向けた無線式糖度計測レンズの実用化検証
補助事業
補助事業者 早稲田大学大学院 三宅 丈雄

1 研究の概要

コンタクトレンズは、屈折異常を矯正して視力を補うウェアラブルな高度医療機器として一般的に利用されています。近年では、コンタクトレンズと電子デバイスを組み合わせた医療機器の開発が進んでおり、特に、世界で失明原因の第1位である糖尿病（網膜症）を検出する手段として、涙中の糖度を測定できるスマートコンタクトレンズの開発に大きな期待が寄せられています。本研究課題では、糖尿病網膜症を予防することを目的として、涙中の糖度を無線で測定可能な医療用眼レンズおよび計測システムの実用化に向けた研究開発を実施しました。

2 研究の目的と背景

糖尿病（網膜症）を検出する医療機器開発は、年々増加する患者数と共に市場規模も拡大しています（2019年時点で3700億円）。しかしながら、糖尿病に関わる涙中の糖度（グルコース）を測定する技術には、以下の3つの課題を克服する必要があります。

- ① 涙に含まれる生化学物質は超微量かつ低濃度なため、高感度な糖度センサを必要とする
- ② 「安全性」と「装用感」を考慮してコンタクトレンズに搭載するセンサ回路を設計する必要がある
- ③ 「生体センサ」と「リーダー（検出器）」が実用的な距離で、かつ正確に検出生体情報を伝達できる無線通信システムの開発が必要である

こうした課題を踏まえ、新しい共振結合回路（パリティ時間対称性無線システム）と酵素修飾ナノカーボンセンサを組み合わせることで、涙中の糖度を無線で計測することに成功しました。この研究で得られた成果を実用化するために、動物実験による非臨床試験を行い、製品開発に向けた要求仕様の確定と同時に安全性を評価することを目指しています。

3 研究内容

(1) 涙成分計測のための無線式バイオセンサの開発

<https://miyake.w.waseda.jp/jka-report/>

1-1. 酵素センサの開発

酵素センサの電極素材として柔軟な導電性材料であるカーボンファイバー(CF)を用い、表面にカーボンナノチューブ(CNT)を結合させて表面積を増やし、酵素を高密度に固定化しました。電極表面をメディエータで修飾後、検出対象に応じた酵素を固定することで、選択的な酵素電極を開発しました。本研究では血糖値計測のため、グルコースオキシダーゼ(GOD)のみを使用しています。

1-2. 酵素センサと共振回路の統合

本研究では、LCR共振器を基盤とし、涙に含まれるグルコース濃度の変化を検知する化学抵抗器(R)を組み込んだパッシブ型バイオセンサを作製しました。化学抵抗器(R)は、2電極式の電気化学測定器によって構成され、その抵抗値は酵素電極側の酸化電流値によって決定されます。抵抗器の仕組みは、整流回路(ブリッジダイオード/平滑化コンデンサ)と酵素電極および自作Ag/AgClにより構成されています。まず、共振器が受け取ったAC電圧は、整流回路によってDC電圧に変換され、約0.8Vの電圧が酵素電極に印加されることで酸化電流が発生します。この回路動作をLCR共振器側からはグルコース濃度に応じた抵抗の変化として捉えることができます。作製したパッシブ型バイオセンサは、厚さ1mm以下と非常に薄く、PDMSなどに包含することで、コンタクトレンズ型デバイスとしての応用が期待されます。

1-3. デバイス性能評価

酵素電極の性能を電気化学的に評価しました。サイクリックボルタメトリー(CV)で酸化還元電位を確認し、グルコース濃度変化によって酸化電流の変化が得られることがわかりました。次に、作製したGOD電極の性能評価として、グルコース濃度による応答電流の変化をアンペロメトリ法で測定しました。0.8Vの電圧を印加した状態で、グルコース濃度を0~1.0mMまで200秒ごとに変化させたときのGOD電極における酸化電流値を計測しました。その結果、グルコース濃度が高くなるほど電流が線形に増加し、感度は $1.57\mu\text{A}/0.1\text{mM}$ であることがわかりました。これにより、GOD電極は溶液中のグルコース濃度を測定できることが確認されました。ただし、体液中には他の物質も含まれるため、グルコース以外の代謝物による影響も調査しました。ユリアとラクテートを計測溶液に添加しても作製したGOD電極の電流値は変化せず、グルコースが添加された場合のみ上昇することを確認しました。これにより、GODの基質特異性を示し、グルコースセンサとしての選択性の高さを表しています。次にLCR共振回路を使ったパッシブ型グルコースセンサの高周波特性を評価しました。グルコースの濃度を0.1~0.6mMまで変化させたところ、化学抵抗値が減少し、センサの感度は $1.6\Omega/0.1\text{mM}$ となりました。また、共振周波数もわずかに変化しましたが、振幅変化に比べて微弱であり、作製したパッシブ型グルコースセンサは、グルコ

ース濃度の変化によって振幅の変化（振幅変調）を実現する共振型アンテナとして機能することが示されました。

(2) 医療用眼計測レンズの開発 <https://miyake.w.waseda.jp/jka-report/>

2-1. 糖度センサ搭載眼レンズの開発

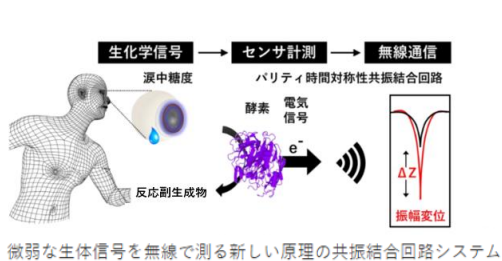
作製したパッシブ型バイオセンサは、コイル、コンデンサ、ブリッジダイオード、Ag/AgCl電極をハンダで接着し、酵素電極にはAgペーストを使用して固定しました。センサの厚みは1mm以下であり、ポリジメチルシロキサン (PDMS) に包むことでコンタクトレンズ型デバイスとしての応用が可能です。また、検出対象に応じてGODまたはLODを選択できるため、汎用性の高いバイオセンサとして機能することが明らかになりました。

2-2. PT（パリティ・時間反転）対称性無線計測システムの開発

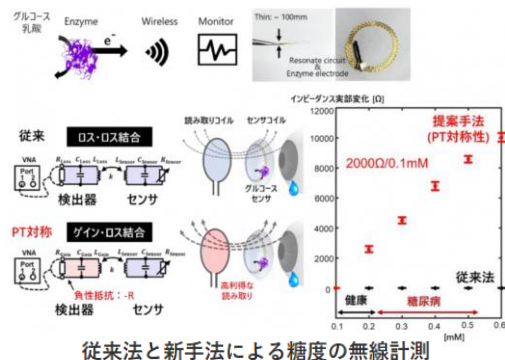
PT対称性を持つゲイン共振器を開発し、MOSFETのゲート電圧を調整することで負性抵抗と共振周波数を制御できることを確認しました。実際の共振器を用いて無線計測を行い、シミュレーション結果を検証しました。実験では、リーダー側（ゲイン・ロス共振器）とセンサ側（パッシブ型グルコースセンサ）を使用し、適切な結合距離（約14.9mm）を設定してインピーダンス特性を調整しました。センサはグルコース溶液に浸し、濃度を変えながら測定を行いました。

2-3. 無線計測システムの性能評価

振幅変調度を指標に実験結果を比較しました。PT対称性を満たす結合系では、従来のロス-ロス結合系よりも入力インピーダンス実部の相対変化率（振幅変調度）が飛躍的に向上することが分かりました。振幅変調度の低さから読み取りが困難であった従来型のロス-ロス共振結合系に対して、グルコース濃度増加に伴った閾值的応答（EP）やグルコース濃度増加に伴った線形応答（Broken-PT）を構築することが可能であり、振幅変調度の高い無線計測システムが実現できることが明らかになりました。



微弱な生体信号を無線で測る新しい原理の共振結合回路システム



従来法と新手法による糖度の無線計測

(3) 眼計測レンズの性能および安全性試験 <https://miyake.w.waseda.jp/jka-report/>

3-1. 細胞毒性試験

滅菌・UV照射したデバイスを24ウェルプレートに設置し、HCEs（ヒト角膜上皮細胞）を細胞培地に播種し、37℃、5% CO₂環境で24～72時間培養後、細胞を洗浄・染色し、生存率を測定しました。

3-2. 家兎装用試験（性能評価）

山口大学医学部眼科学において、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」を順守し、家兎3羽を飼育しました。

3-3. 家兎装用試験（安全性評価）

日常装用時の安全性を評価するため、ウサギの筋肉内にメデトミジン塩酸塩（ドミトール）、ミダゾラム（ドルミカム）、ブトルファノール酒石酸塩（ベトルファール）を混合した溶液を注射し麻酔を施しました。その後、フルオレセインナトリウムを使用して眼球結膜を染色し、スリットランプ顕微鏡で眼の状態を検査し、画像を取得しました。次に、センサレンズを1時間装用させ、レンズを取り外した後も同様に眼の検査を行いました。結果として、炎症などの影響は確認されませんでした。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

涙中の糖度を無線で測ることができるスマートコンタクトレンズが開発されれば、疾患予防や遠隔在宅診療の実現により「健康寿命の延伸」や「医療費削減」につながる事が期待されます。さらに、これまでの視力補強としての利用にとどまらず、電子デバイスを組み合わせることで、「視る」から「診る」へと機能を拡張したスマートコンタクトレンズへの発展も期待されます。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

当研究室では、立ち上げ当初よりスマートコンタクトレンズの研究開発に取り組んでおり、本事業はその一環として位置づけています。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

1年間であるため、今後成果がでる予定です。

7 補助事業に係る成果物

(1) 補助事業により作成したもの <https://miyake.w.waseda.jp/news/>

(2) (1) 以外で当事業において作成したもの
該当なし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名： 早稲田大学大学院情報生産システム研究科

(ワセダダイガクダイガクインジョウホウセイサンシステム
ケンキュウカ)

住 所： 〒808-0135 福岡県北九州市若松区ひびきの2-7

担 当 者： 教授・三宅 丈雄 (ミヤケ タケオ)

担 当 部 署： 三宅研究室 (ミヤケケンキュウシツ)

E - m a i l： miyake@waseda.jp

U R L： <https://miyake.w.waseda.jp/>