

物質創成科学研究科 博士論文要旨

所 属 (主指導教員)	光機能素子科学研究室 (太田 淳 教授)		
氏 名	河村 敏和	提 出	平成 27 年 1 月 17 日
題 目	生体埋植 CMOS 技術を基盤とする 蛍光ゲル方式グルコースセンサの研究		

【研究背景と目的】

糖尿病患者の健康管理に向けた、生体内に完全埋植可能な長寿命グルコースセンサの開発が本研究の目標である。従来主にグルコース応答性物質として使用されてきた酵素に代わり、グルコース応答性蛍光ハイドロゲル(蛍光ゲル) [1]を使用することで長寿命なグルコースセンサの開発を目指す。本研究では先行研究で開発されたリアルタイムで脳機能イメージングが可能な生体埋植 CMOS 光センサ技術[2]を基盤として、蛍光ゲル等の血糖値計測に必要な構成要素を組み合わせた蛍光ゲル方式グルコースセンサ(図 1)の開発と機能評価を行う。

[1]Y. J. Heo *et al.*, PNAS, **108**, 13399 (2011)

[2]T. Kobayashi *et al.*, Biosen. Bioelectron., **38**, 320 (2012)

【CMOS 光センサの設計・試作】

本研究では $0.35\text{ }\mu\text{m}$ 標準 CMOS プロセスを用いて 2 種類の CMOS 光センサの設計、試作を行った。諸元とレイアウトをそれぞれ表 1、図 2 に示す。両センサは 4 隅に配置したパッドから電源($V_{dd}=3.3\text{ V}$ 、 Gnd)、駆動クロック(Clk)、アナログ電圧出力(V_{out})を入出力することで動作する。

【動物実験による提案するグルコースセンサの基礎実証】

30×60 画素 CMOS 光センサ、LED ($\lambda=400\text{ nm}$)、蛍光ゲル等を用いて機能検証用グルコースセンサを作製した。本グルコースセンサの形状は外径 2.0 mm 、長さ 8 mm の円柱状である。

本グルコースセンサを用いて動物実験を行った結果を図 3 に示す。グルコース溶液注入後に血糖値を意味する画素出力値が増加、インスリン注入後に減少している様子が確認できる。このことから、提案する方式のグルコースセンサにより、血糖値計測が可能であることがわかった。しかし、リファレンスデータである採血型グルコースセンサと本グルコースセンサの両ピーケを比較すると、約 60 分の計測遅れがあることが確認できた。

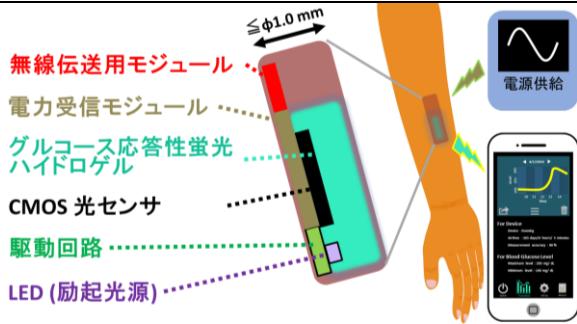


図 1 実現を目指すグルコースセンサのコンセプト

センサタイプ	図 2(a)	図 2(b)
プロセス	$0.35\text{-}\mu\text{m} 2\text{-poly 4-metal}$ 標準 CMOS Process	
電源電圧	3.3 V	
センササイズ	$320\text{ }\mu\text{m} \times 790\text{ }\mu\text{m}$	$312\text{ }\mu\text{m} \times 843\text{ }\mu\text{m}$
画素数	30×60	1×20
画素方式	3Tr-APS	擬似4Tr-APS
フォトダイオード	n-well/ p-sub	p+/ n-well/ p-sub
画素サイズ	$7.5 \times 7.5\text{ }\mu\text{m}^2$	$15 \times 15\text{ }\mu\text{m}^2$
開口率	35%	60%

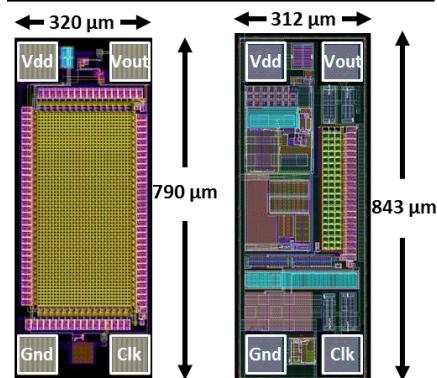


図 2 CMOS 光センサのレイアウト

【生体模擬環境下による長期機能検証】

機能検証用グルコースセンサの外装のみ変更した長期機能検証用グルコースセンサを作製した。本グルコースセンサの形状は外径 1.8 mm、長さ 8 mm の円柱状である。

生理食塩水に本グルコースセンサを浸漬させて 123 日後にグルコース濃度計測を行った結果を図 4 に示す。グルコース濃度の変化に対して、画素出力値が変化している様子が確認できる。図 4 の実験以降、少なくとも 152 日の正常動作を確認した。

【最適化したグルコースセンサの実装】

図 5 にグルコースセンサの構造と、外観を示す。本グルコースセンサはポリイミド製フレキシブル基板上に 1×20 画素 CMOS 光センサと、LED を近接させて配置し、更に励起光カットフィルタをラインセンサの画素上に配置した(図 5(a)参照)。これをレーザー開口したポリイミド管に挿入後、パリレンコーティングを施した。その後、蛍光ゲルを充填することでグルコースセンサとして完成させた(図 5(b)参照)。本グルコースセンサは直径 1.0 mm、長さ 6 mm の円柱状の形状であり、市販の 16 ゲージ注射針に挿入可能なサイズである(図 5(c)参照)。これにより、埋植に注射針の使用が選択できるようになるため、切開と比較して低ダメージの埋植が期待できる。ポリイミド管の構造はハイドロゲルを十分露出させると同時に、脱落させない様にブリッジ構造を施した。

【動物実験による最適化したグルコースセンサの評価】

ラットを用いて動物実験を行った。図 6 に結果を示す。図 6 中、点線のタイミングでグルコース溶液を、破線のタイミングでインスリンを注入した。図 6 から、グルコース溶液注入後に画素出力値が増加、インスリン注入後に画素出力値が減少していることが確認できる。なお、1 度目のインスリン溶液注入のタイミングでセンサが体内で動いたため、不連続点が生じている。応答時間の遅れに関して、以前に行った機能評価用グルコースセンサを用いた実験では 60 分程度の遅れがあったが、グルコースセンサの外装チューブの形状変更と小型化により、応答時間の遅れは殆ど見られなくなった。

【まとめ】

長寿命かつ連続血糖値計測が可能な生体埋植型蛍光ゲル方式グルコースセンサを開発した。提案する方式のグルコースセンサの原理実証を行い、更に構造の最適化による性能向上を行った。生体模擬環境下での長期機能検証実験によって、センサ寿命は 152 日以上であることを確認した。従来の採血型グルコースセンサと同等の応答時間で血糖値計測が可能であることがわかった。

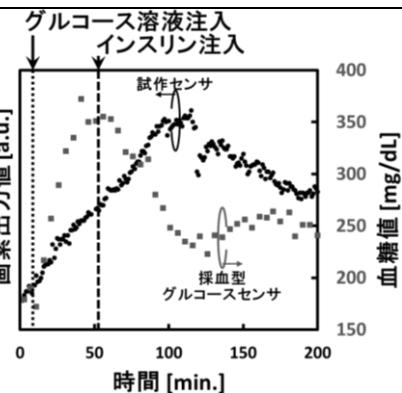


図 3 機能検証用グルコースセンサによる評価結果

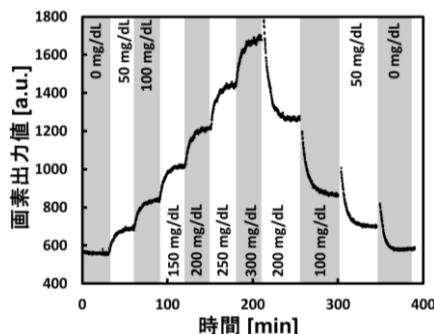


図 4 生理食塩水に浸漬後 123 日目の計測結果

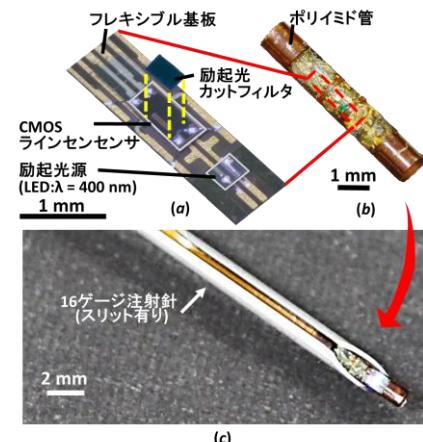


図 5 グルコースセンサの構造と外観

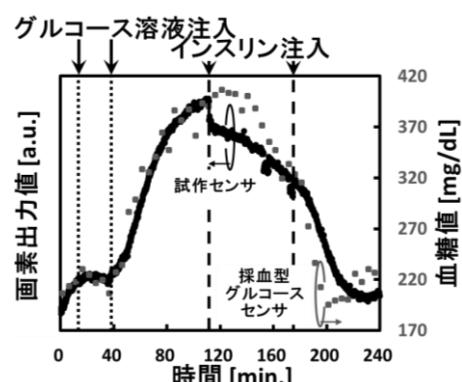


図 6 最適化したグルコースセンサによる評価結果