

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

Studies on CMOS-Based Implantable Glucose Sensors with a  
Glucose-Responsive Fluorescent Hydrogel

博士学位論文

河村 敏和

2016年3月

奈良先端科学技術大学院大学

物質創成科学研究科

# 目次

第1章 序論	1
1.1 本研究の背景	1
1.2 本研究の目的	4
1.3 本論文の構成	5
第2章 グルコース濃度測定技術の研究動向	6
2.1 はじめに	6
2.2 グルコース測定の原理	6
2.2.1 酵素比色方式	6
2.2.2 酵素電極方式	7
2.2.3 近赤外分光法	7
2.2.4 蛍光ゲル方式	8
2.3 グルコースセンサ	10
2.3.1 採血型自己血糖測定 (SMBG) 用機器	10
2.3.2 半埋植型血糖測定 (CGM) 用機器	11
2.3.3 コンタクトレンズ型血糖値測定器	12
2.3.4 蛍光指示薬を応用した埋め込み型血糖値測定器	13
2.4 考察とまとめ	14
第3章 CMOS 技術を基盤としたグルコースセンサとセンサインターフェースの構成	17
3.1 はじめに	17
3.2 グルコースセンサの構成要素	17
3.2.1 CMOS 光センサ	18
3.2.2 励起光源	24
3.2.3 励起光吸収フィルタ	24
3.2.4 有線駆動用フレキシブル基板 (FPC)	26
3.2.5 金属管/棒	28
3.2.6 ポリイミド管	30
3.2.7 センサコア部の実装プロセス	32
3.3 センサインターフェースの構成要素	33
3.3.1 デスクトップ PC 制御用センサインターフェース	33
3.3.2 マイコン制御用センサインターフェース	35
3.4 考察とまとめ	39
第4章 蛍光ゲル方式グルコースセンサの基礎実証	40
4.1 はじめに	40

4.2 機能検証用センサを用いた評価.....	40
4.2.1 機能検証用センサの作製.....	40
4.2.2 実験方法.....	41
4.2.3 実験結果.....	42
4.3 ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサを用いた機能評価.....	44
4.3.1 ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサの作製.....	44
4.3.2 生体模擬環境下による評価実験.....	46
4.4 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサを用いた機能評価.....	47
4.4.1 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの作製.....	47
4.4.2 動物実験による機能評価.....	48
4.5 考察とまとめ.....	51
第 5 章 蛍光ゲル方式グルコースセンサの長期機能検証.....	53
5.1 はじめに.....	53
5.2 金属外装 外径 2 mm センサの作製.....	53
5.3 生体模擬環境下における長期グルコース濃度測定.....	55
5.3.1 実験方法.....	57
5.3.2 実験結果.....	58
5.4 動物実験による長期グルコース濃度測定.....	61
5.4.1 実験方法.....	61
5.4.2 実験結果.....	62
5.5 考察とまとめ.....	66
第 6 章 蛍光ゲル方式グルコースセンサの最適化.....	67
6.1 はじめに.....	67
6.2 応答時間に関する機能評価.....	67
6.2.1 蛍光ゲル露出型グルコースセンサの作製方法.....	67
6.2.2 ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの作製方法.....	68
6.2.3 実験方法と実験結果.....	70
6.3 ポリイミド外装 外径 1 mm センサの機能評価.....	71
6.3.1 ラインセンサの画素感度特性評価.....	72
6.3.2 ポリイミド外装 外径 1 mm センサの作製.....	75
6.3.3 生体模擬環境下の実験による機能評価.....	77
6.3.4 動物実験による機能評価.....	79
6.4 考察とまとめ.....	82
第 7 章 結論と今後の展開.....	83
7.1 本研究の成果.....	83
7.2 今後の展開.....	84

付録.....	86
参考文献 .....	91
研究発表目録.....	97
謝辞.....	101



# 第1章 序論

## 1.1 本研究の背景

全世界の国内総生産（GDP: Gross domestic product）は1980年から2010年の30年間で約6倍になり[1]、それに伴い体格指数（BMI: Body mass index） $25 \text{ kg/m}^2$ 以上の肥満者は8億5700万人（1980年）から21億人（2013年）に増加している[2]。またBMIが $23 \text{ kg/m}^2$ 以上になると生活習慣病のリスクが着実に現れると報告されている[3]–[8]（図 1.1）。このように生活習慣病は肥満が原因で発病や進行する健康障害であり、癌、心疾患、糖尿病等の死亡リスクの高い病気に進展する可能性がある[9]–[13]。糖尿病に関しては、有病者数は1億5300万人（1980年）から4億1500万人（2015年）と増加し続けており[14]、更に2040年までに6億4200万人になると予想されている[15]。

糖尿病は、インスリン分泌障害またはインスリン抵抗性亢進等のインスリン作用不足によって細胞に糖が正常に取り込めなくなり、慢性の高血糖状態になる疾患であり[16]、1型と2型に分類される。1型糖尿病は遺伝や免疫等、2型糖尿病は遺伝や粗悪な生活習慣が原因で発病する[16]。図 1.2 に示すように、1型糖尿病は発症を予防し難いが、2型糖尿病は生活習慣を改善することで発症を予防すること（1次予防）が可能である[16]。日本では糖尿病の診断は、空腹時および75 g 経口糖負荷試験（75 g OGTT: Oral glucose tolerance test）時の血糖値に基づいて行われる[17]（図 1.3）。血糖値は静脈血漿値を表しており、持続的に正常型（図 1.3 中白色範囲）を示す人を健常者、持続的に糖尿病型（図 1.3 中黒色範囲）を示す人を糖尿病患者と判断している[17]。また境界型（図 1.3 中灰色範囲）はアメリカ糖尿病学会やWHO（World Health Organization）分類のIFG（Impaired fasting glucose）、IGT（Impaired glucose tolerance）とを合わせたものと一致し、将来的に糖尿病型に移行する確率が高いとされている[17]。図 1.2 に示すように、糖尿病が発症した場合、糖尿病患者は網膜症、腎症および神経症の様な合併症による生活の質（QOL: Quality of life）低下を回避するために、早期の発見や治療による合併症の発症予防（2次予防）を行う必要がある[16]。更に、合併症が発症した場合、糖尿病患者はQOLや生命の維持のために、合併症の予防や進展防止（3次予防）を行う必要がある[16]。

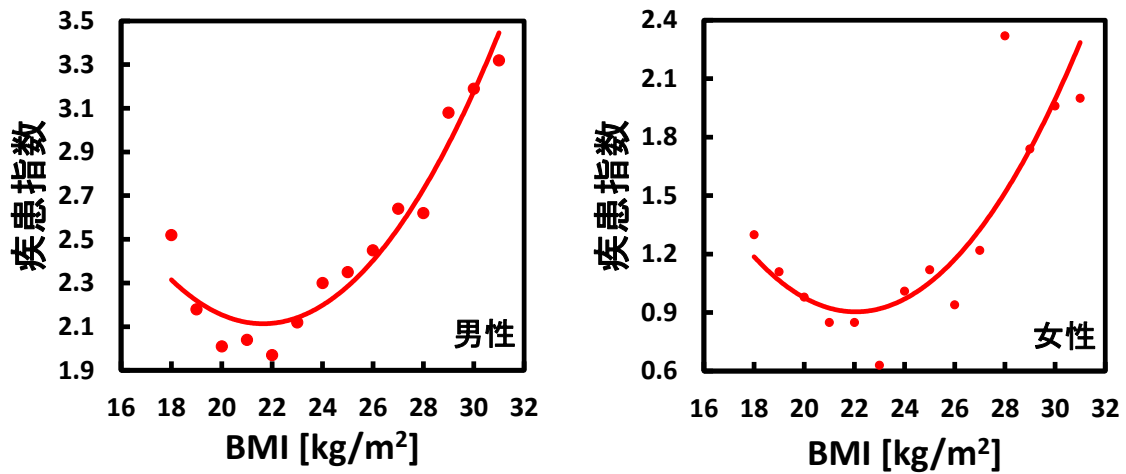


図 1.1 疾病指数と BMI の関係[3]

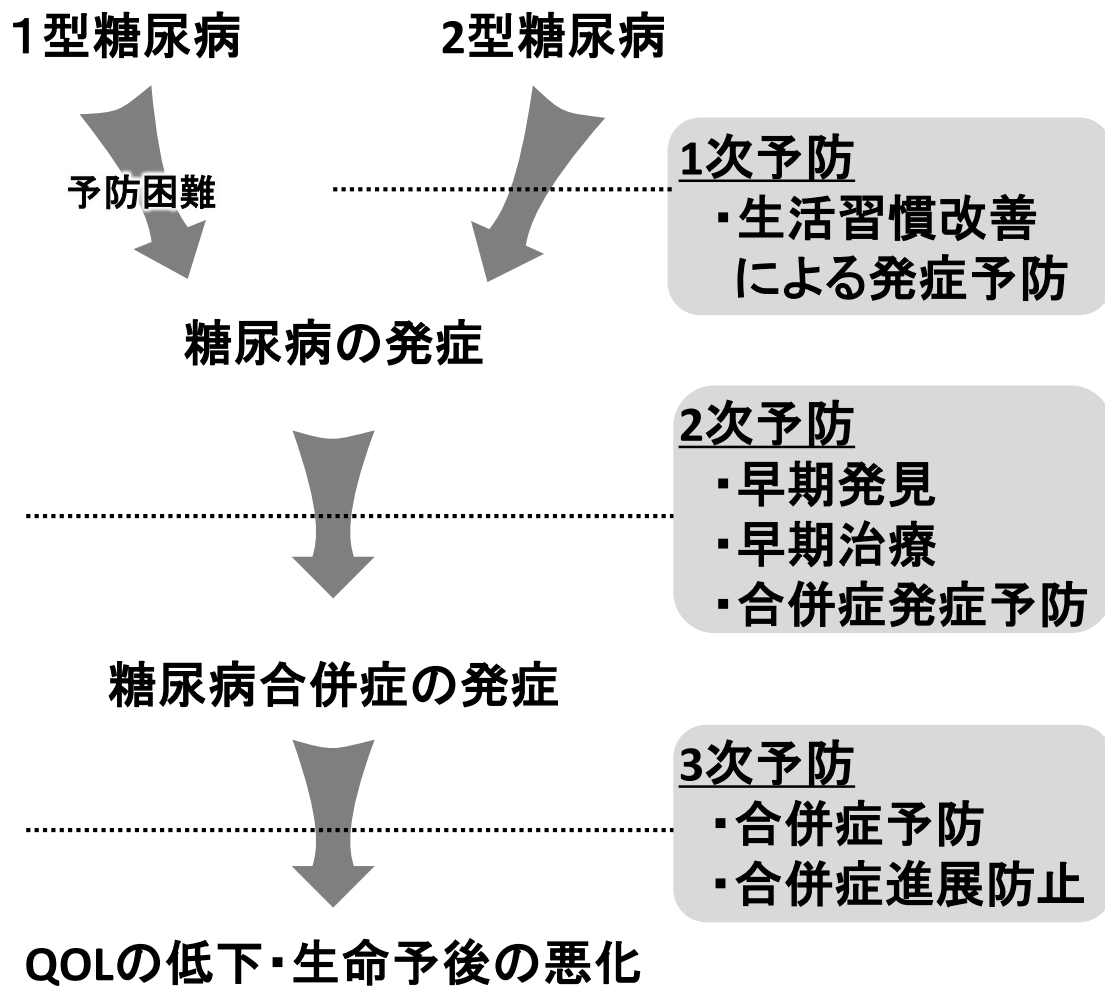


図 1.2 糖尿病の発病と進行の予防[16]

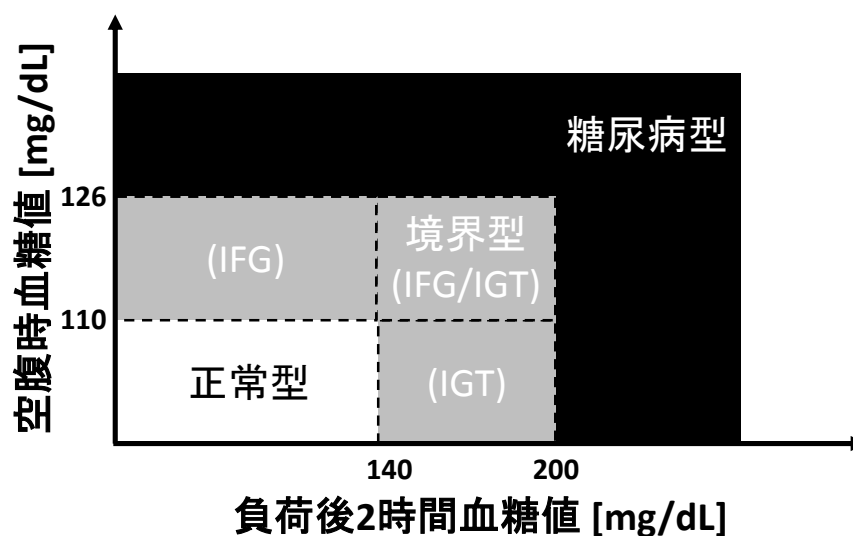


図 1.3 空腹時および 75 g 経口糖負荷試験時の血糖値による糖尿病判定区分[17]

糖尿病の進行を抑える為には血糖値のコントロールが重要であり、体内の血糖値を検出するグルコースセンサは重要な役割を果たす。血糖は変動が大きい為、長期間での連続モニタリングが望ましいが現状技術では実現していない。現在、普及している採血式の自己血糖測定 (SMBG: Self monitoring blood glucose) 用機器[18]での 1 日の平均測定回数は 4.7 ( $\pm 1.6$ ) 回[19]であり、血糖値変動の把握には限界がある。半埋植型である程度の長期間血糖値を計測できる持続血糖モニター (CGM: Continuous glucose monitoring) 技術も実用化されている[20]。しかし、後述するようにグルコース反応性物質として使用されている酵素 (グルコースオキシダーゼ等) の寿命により、現状では 1 週間以内の連続利用となっている。また、近赤外分光法による非侵襲計測もヨーロッパ等の一部の国では実用化されている。しかし、現状では、まだ十分な信頼性がなく、米国や日本では認可されていない[21], [22]。従って、長期間連続測定が可能な血糖値センサの実現が望まれており研究開発が活発に行われている。近年、グルコース応答性蛍光ハイドロゲル (蛍光ゲル) が提案され、長期連続測定が可能であると報告されている[23]–[25]。

光機能素子科学研究室では、これまで、リアルタイムで脳機能イメージング可能な体内埋込 CMOS (Complementary metal oxide semiconductor) イメージセンサを開発してきた[26]–[28]。本研究ではこの CMOS 集積回路技術を基盤として、生体埋植可能な小型のグルコースセンサを開発する。図 1.4 に提案するグルコースセンサのコンセプトを示す。本グルコースセンサは CMOS 光センサ、蛍光ゲルと無線モジュール等を組合せた、完全に生体埋植可能な蛍光ゲル方式グルコースセンサである。注射器による生体埋植が可能なグルコースセンサを開発することで、切開による生体埋植と比較して生体へのダメージを軽減できると

期待される。注射針に挿入可能なサイズにするためには、外径を 1.0 mm 以下で作製する必要がある。寿命に関して、最終目標は交換頻度が健康診断の受診頻度と同程度と設定し、1 年が妥当と考える。

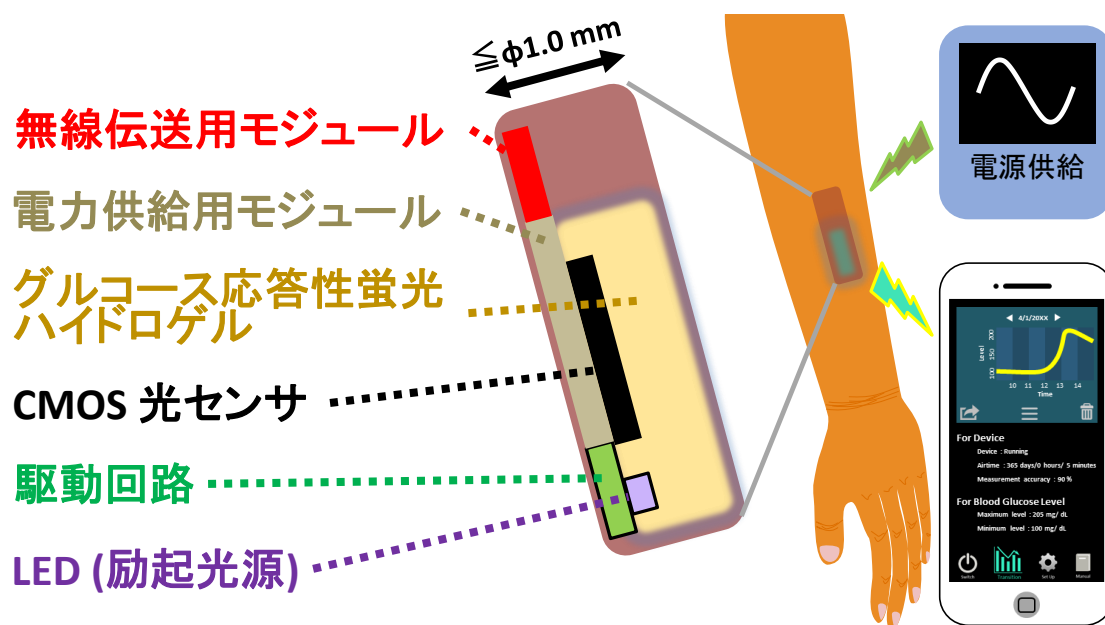


図 1.4 提案するグルコースセンサのコンセプト

## 1.2 本研究の目的

本研究は CMOS 集積回路技術を用いて、長期連続血糖値測定と注射器による生体埋植が可能な蛍光ゲル方式グルコースセンサの実現を目的とする。本研究では具体的に、次に示す 5 つの課題に取り組む。

### I. 蛍光ゲル方式グルコースセンサの実現

先行研究で開発された蛍光ゲルと脳機能イメージング用 CMOS 光センサ、LED を組み合わせて蛍光ゲル方式グルコースセンサを実現する。

### II. 蛍光ゲル方式グルコースセンサの測定機能実証・評価

生理食塩水や動物を用いた実験を行い、提案する方式のグルコースセンサを用いてグルコース濃度の測定能力と課題を把握する。

### III. 蛍光ゲル方式グルコースセンサの長期性能検証

生理食塩水や動物を用いた実験により、蛍光ゲル方式グルコースセンサの寿命や性能の変化を評価する。

#### **IV. 蛍光ゲル方式グルコースセンサの最適化**

測定機能実証・評価によって把握した課題に対して、解決のために蛍光ゲル方式グルコースセンサの構造について検討する。検討した構造のグルコースセンサを作製し、生理食塩水や動物を用いた実験を行ってグルコース濃度の測定能力を評価する。

#### **V. 蛍光ゲル方式グルコースセンサ用途に特化した CMOS 光センサの開発**

蛍光ゲル方式グルコースセンサを最適化する一環で、提案するグルコースセンサ用途に特化した CMOS 光センサを設計・試作する。

### **1.3 本論文の構成**

以下に本論文の構成を示す。

第 2 章では、まず、酵素、近赤外光や蛍光ゲルを用いた場合のグルコース測定原理を説明する。次に、酵素や蛍光ゲルをグルコース応答性物質に用いたグルコースセンサについて、測定技術や特徴を紹介する。また、各グルコースセンサの課題を述べる。

第 3 章では、本研究で作製するグルコースセンサの構成要素と、フレキシブル基板上への実装方法、およびグルコース濃度測定で使用するセンサインターフェースについて説明する。

第 4 章では、蛍光ゲル方式グルコースセンサの測定機能の実証・評価について説明する。ここでは、3 種類のグルコースセンサを作製し、生体模擬環境下やラットを用いた実験で機能評価した。それぞれを説明し、課題と次の方針を述べる。

第 5 章では、蛍光ゲル方式グルコースセンサの長期機能検証について説明する。ここでは、新たに 1 種類のグルコースセンサを作製し、生体模擬環境下やラットを用いた実験を数日間連続して行うことで機能評価した。それぞれを説明し、課題と次の方針を述べる。

第 6 章では、第 4 章と第 5 章で得た結果を元に、応答時間の短縮と生体適合性の向上について検討し、提案するグルコースセンサとして最適化した内容について説明する。最適化したグルコースセンサは生理食塩水やラットを用いて行った機能評価についても説明する。

第 7 章では、本研究で得られた成果の総括と今後の展望について述べる。

## 第2章 グルコース濃度測定技術の研究動向

### 2.1 はじめに

本章では糖尿病患者が自身の血糖値をモニタリングする目的で使用するグルコースセンサに関して、測定原理とその応用例について説明する。測定原理では従来グルコース応答性物質として使用されてきた酵素を用いた方式 2 種類 [29]–[33]、近赤外分光法 [22], [34] と、近年開発された蛍光ゲルによる方式 [23]–[25], [35], [36] について説明する。グルコースセンサに関しては、まず、既に商品化されている酵素方式の SMBG 用機器と CGM 用機器について説明する。次に、現在開発段階にあるコンタクトレンズ型血糖値計測器と蛍光指示薬を応用した埋め込み型血糖値測定器について説明する。

ここで、CGM は 1.1 で示したように、日本語に直訳すると持続血糖モニターである。しかし、現在世の中では CGM 用機器は半埋植型を表す言葉となっている。そこで、本論文では半埋植型血糖測定用機器は CGM、2.3.3 や 2.3.4 で説明するコンタクトレンズ型、埋め込み型等のようなその他の機器も含めたものは持続血糖モニター技術応用機器と称して区別する。

### 2.2 グルコース測定の原理

#### 2.2.1 酵素比色方式

検査紙を利用し、図 2.1、図 2.2 に示すようなグルコースの酸化過程で生成される過酸化水素を用いて、色素を酸化・発色させて比色定量を行う方法である [30]。検査紙にはグルコースを酸化させるために、触媒としてグルコースオキシダーゼ (GOD: Glucose oxidase)、ペルオキシダーゼ (POD: Peroxidase) やヘキソキナーゼ (HX: Hexokinase) 等の酵素が含まれている [31], [32]。グルコース濃度に応じて色の濃さが変化するため、吸光度が変化する。

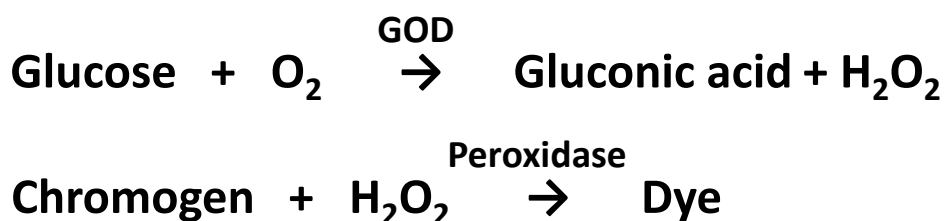


図 2.1 GOD を用いた酵素比色法によるグルコース計測の反応原理 [32]

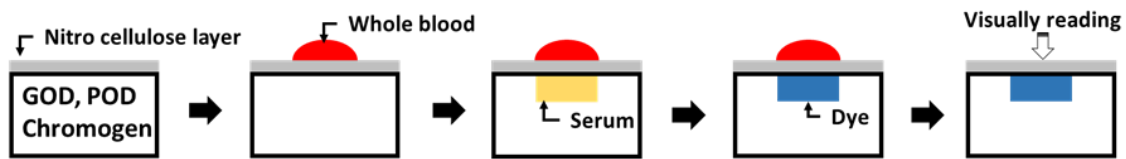


図 2.2 酵素比色法によるグルコース計測過程[32]

### 2.2.2 酵素電極方式

図 2.3 に示す反応によって生じる電子が、単位時間に流れる総量を電流値として計測することで定量する方法である。理論上、グルコース濃度に比例して電流値が変化する。電極は白金製作用電極（カソード）と銀製参照電極（アノード）の 2 極で構成される。これら 2 極間に約 0.6 V 印加することで図 2.3 の反応が起こる[33]。グルコースを酸化させるために、触媒として GOD やグルコースデヒドロゲナーゼ（GDH: Glucose dehydrogenase）等の酵素が用いられる[30]。しかし、GDH を用いる場合はピロロキノリンキノン（PQQ: Pyrroloquinoline quinone）、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide）、フラビンアデニンジヌクレオチド（FAD: Flavin adenine dinucleotide）等の補酵素が必要となるが、マルトース等の還元糖にも反応するので注意が必要となる[30]。

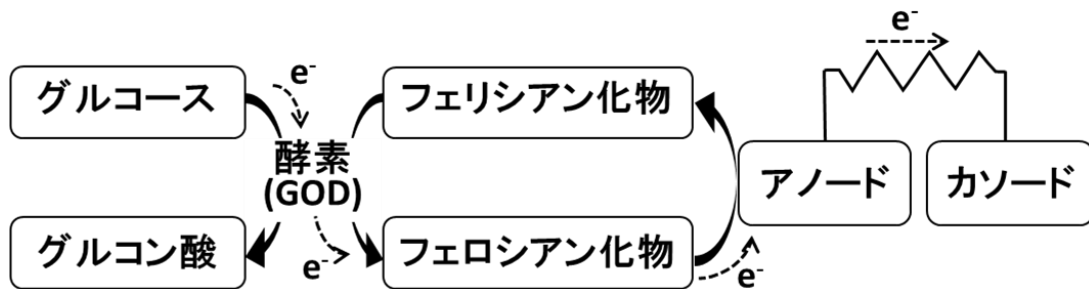


図 2.3 GOD を用いた酵素電極法によるグルコース計測の反応原理[32]

### 2.2.3 近赤外分光法[22]

近赤外光によるグルコースの吸光度を利用した非侵襲で血糖値を推定する方式である。波長域は 800 nm 以上 1300 nm 未満の短波長領域を利用するものと、1300 nm 以上 2500 nm 未満の長波長領域を利用するものの 2 つに大きく分類できる。短波長領域では数 cm 程度内部の組織からグルコース濃度を測定することができる。一方、長波長領域では皮膚や粘膜から拡散反射測定によりグルコース濃度を測定する。これら 2 種類の波長域では長波長領域の方が大きな吸収

信号が得られる。得られた信号を重回帰分析、主成分回帰分析、部分最小二乗法回帰分析、ニューラルネットワーク、遺伝的アルゴリズムといった多変量解析手法を用いて検量モデルを作成することで精度の良い測定結果が得られる。しかし、摂取した飲料や食物を代謝することで生じる生理現象（発汗、体温上昇等）が原因で測定精度が低下することが課題とされている。

## 2.2.4 蛍光ゲル方式

図 2.4 に示す、グルコースとの結合・解離状態によって生じる蛍光強度が変化する特性を持つ蛍光色素を水ゲルに含有して測定することで、定量する方式である。グルコース濃度の変化に応じてグルコースが吸着している色素の割合が変化するため、蛍光強度が図 2.5 に示すように変化する。本蛍光色素はグルコースと反応性のあるフェニルボロン酸基と蛍光を発するアントラセン等で構成される。2つのボロン酸が存在することでグルコースと特異的に反応することが可能である。蛍光強度が変化するメカニズムとして、グルコースがボロン酸と結合していない時は第三級アミンの対電子がアントラセンの方向に移動すること（光誘起電子移動）で蛍光は抑制される。一方、グルコースがボロン酸と結合している時は第三級アミンの電子対がボロンと弱い結合をするため、光有機電子移動の効果が弱められ、蛍光が発せられる[23]。本蛍光色素は紫外光（波長 405 nm）で励起し、蛍光（波長 488 nm）を発する[25]。本蛍光ゲルの発光中心はアントラセン骨格であるが、アントラセン分子の蛍光量子収率は28%である[37]。

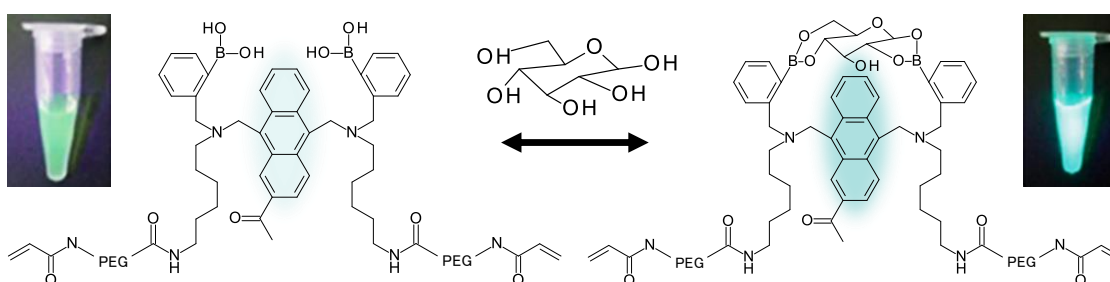


図 2.4 蛍光色素のグルコース反応式[24]



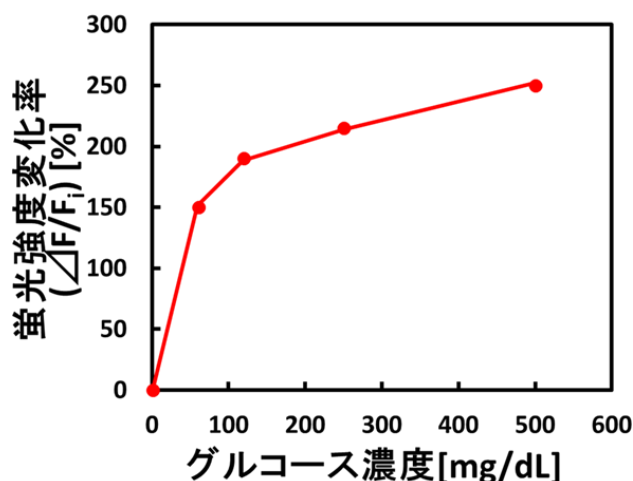


図 2.5 蛍光ゲルを用いたグルコース濃度測定の実験原理[23]

本研究では竹内らにより報告されている蛍光ゲルを用いる[38], [39]。蛍光ゲルは本蛍光色素をファイバー状のポリエチレングリコール (PEG: Polyethylene glycol) とアクリルアミド (PAM: Polyacrylamide) を主成分とした水ゲルに含有して生成されるものであり、生体に対して安全に使用できる。PEG は生体適合性の向上のために含有されており、含有したものは図 2.6 に示すように、ラットに埋植後 16 日目以降で炎症が見られず、連続的かつ経皮的に測定ができる[24]。本蛍光ゲルは図 2.7 に示すように、ラットに埋植後 140 日目でも血糖値測定が可能であると報告されている[24]。また、本蛍光ゲル埋植時は図 2.8 に示すように注射器を用いて注入し、寿命がきたらピンセットを用いて取り出すことができる。

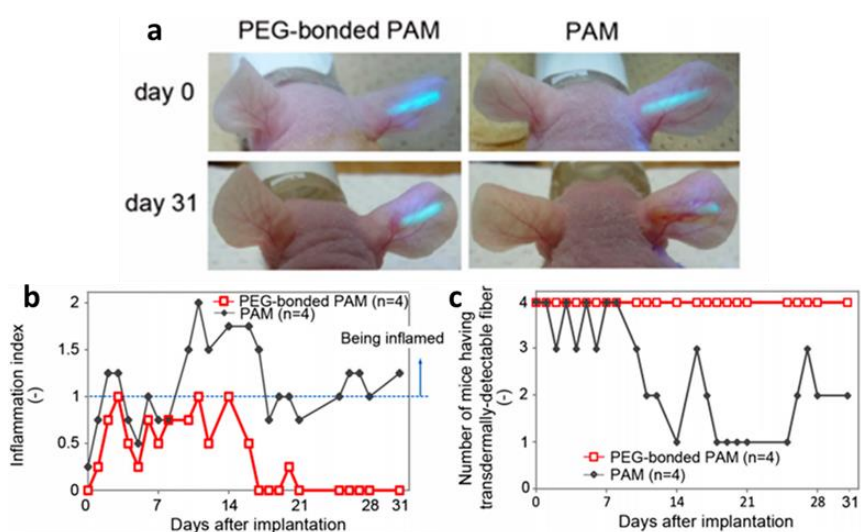


図 2.6 PEG の有無による影響調査結果 (a)埋植時の様子 (b)炎症レベル調査結果 (c)経皮的計測可能なラットの数調査結果[24]

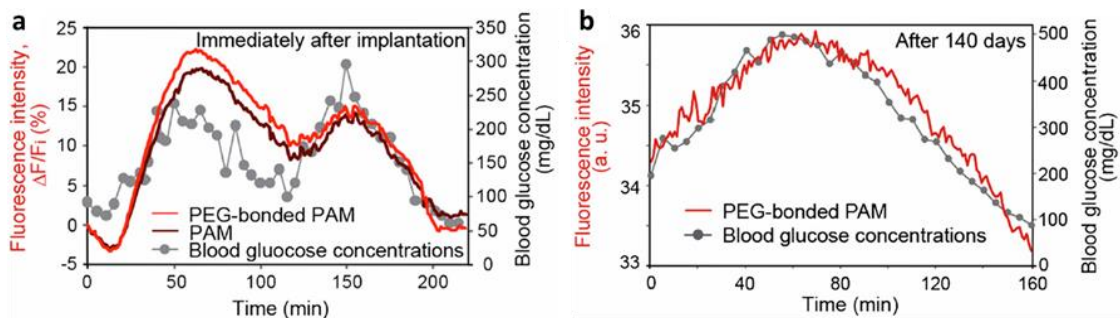


図 2.7 蛍光ゲル埋植後の血糖値測定結果 (a)埋植直後 (b)埋植 140 日目[24]

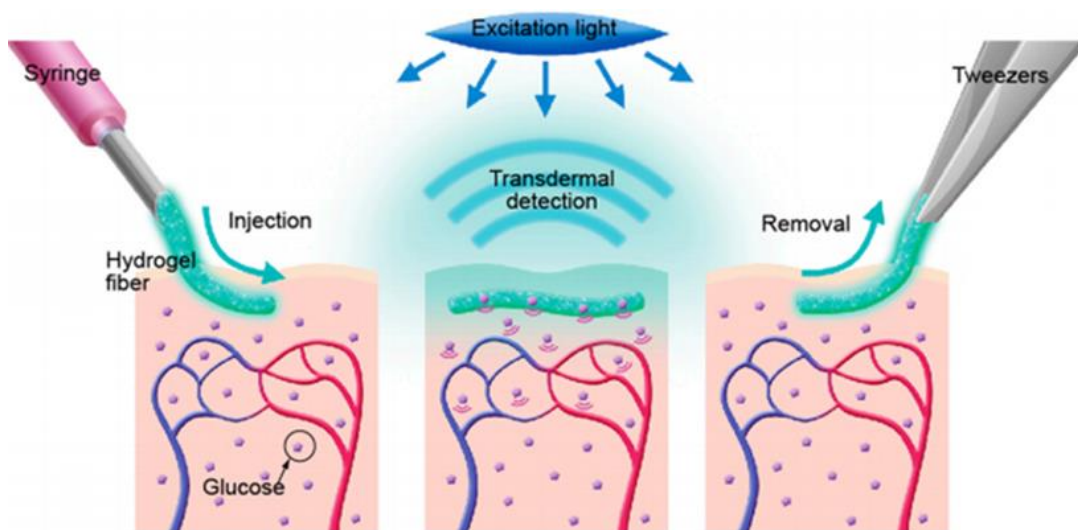


図 2.8 長期埋植用蛍光ゲルファイバーの模式図[24]

## 2.3 グルコースセンサ

### 2.3.1 採血型自己血糖測定 (SMBG) 用機器

現在実用化されているグルコースセンサの中で普及しているタイプであり、SMBG 用機器と表される。グルコース測定方式は酵素比色法と酵素電極法の2種類あり[30]、例えば日本メーカーではテルモ株式会社製メディセーフフィットプロは前者、アークレイ株式会社製グルコカード G ブラックは後者の方式を採用している。測定は両者共に図 2.9 に示すように、指先から採血した血液を酵素含有の使い捨てセンサチップに接触させると行われる。そのため、測定は簡便に行える点が利点であるが、測定時の血糖値しか把握できない点が問題点とされている。血糖値は時間により変動するが、多忙な時間帯や睡眠時は把握できない。また、図 2.10 中の青色プロットで示すように測定結果が同じ値であっても、血糖値の昇降を分別できない。

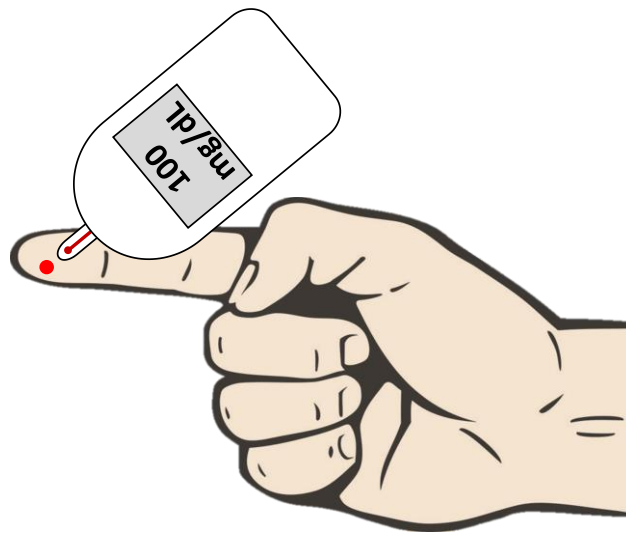


図 2.9 SMBG の模式図

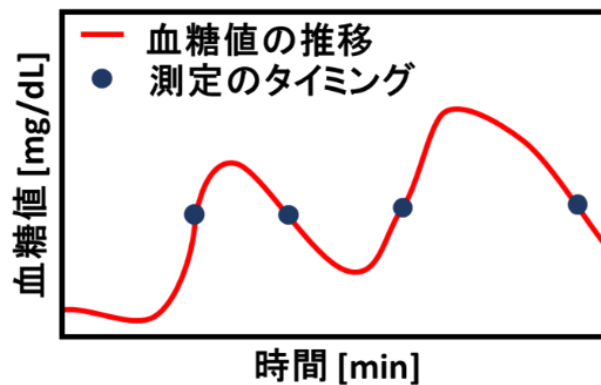


図 2.10 血糖値の推移と SMBG 用機器で測定するタイミングを示す概念図

### 2.3.2 半埋植型血糖測定（CGM）用機器

実用例として、図 2.11 に Medtronic 社製 iPro の模式図を示す。図 2.11 に示すように、CGM は血糖値ではなく細胞間質液中のグルコース濃度を酵素電極法により測定する[31]。細胞間質液は血糖値の動きを反映するが、応答時間が  $17.2 \pm 7.2$  分程度遅いと言われている[40]。しかし、5 分毎の測定を行っており、断続的ではあるが高頻度に測定することで血糖値の変動を把握することができる[41], [42]。また、SMBG 用機器で血糖値を測定し、1 日に数回補正する必要がある[41]–[45]。問題点として、センサ寿命が短い点が挙げられる。メーカー推奨のセンサ寿命は 6 日間であり[46]、その都度センサ交換が必要となるため、患者のダメージ軽減が必要とされる。

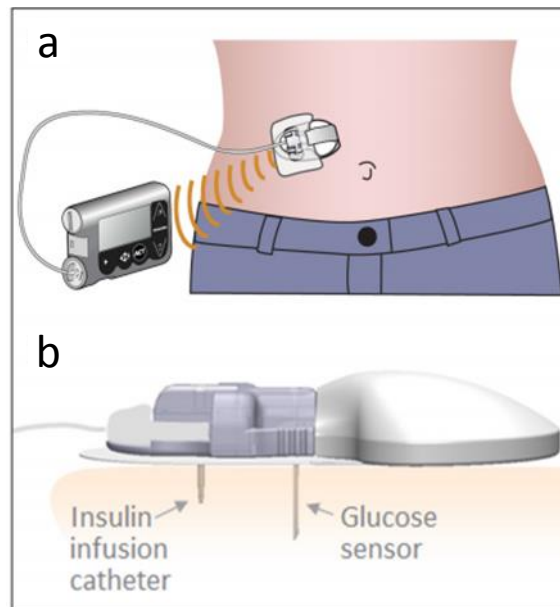


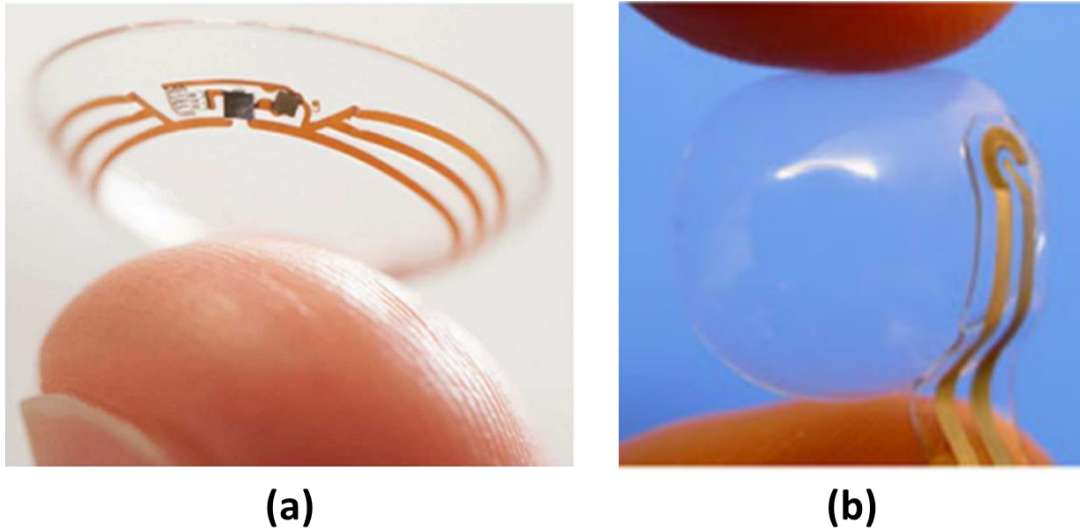
図 2.11 メドトロニック社製 iPro の模式図  
 (a)測定システム全体図 (b)半埋植部分の拡大図[47]

### 2.3.3 コンタクトレンズ型血糖値測定器

現在開発段階にある持続血糖モニター技術応用機器の 1 つである。コンタクトレンズであるため、眼球に装着するだけでグルコース濃度測定が可能である。このことから、低侵襲または無侵襲な方式である点が利点である。開発段階にある機器の例として、Google 社や東京医科歯科大学の三林らのものを図 2.12 に示す。両者は共に涙液に含まれるグルコース濃度を酵素電極法により測定している[48]。

Google 社のコンタクトレンズ型血糖値測定器は高周波無線通信と無線給電を内蔵している。本センサはセンサ部分、通信回路とアンテナ等により、構成されている (図 2.12 (a))。このグルコースセンサを模擬生体環境下で評価したところ、応答遅れは約 20 秒であり、0.05-1 mM のグルコース濃度で測定可能であると報告されている[49]。同論文では涙液に含まれるグルコース濃度は 0.1-0.6 mM であり、検出感度の点で問題ないと報告されている[49]。

東京医科歯科大学の三林らのコンタクトレンズ型血糖値測定器は、センサ部分は外部と有線で繋がっている構成である (図 2.12 (b))。このグルコースセンサを模擬生体環境下で評価したところ、0.03-5.0 mM の範囲でグルコースの定量が可能であると報告されている[50]。また、兎を用いた動物実験を行い、10 分の応答遅れでグルコース濃度を測定できることが報告されている[50]。センサ寿命の詳細は不明である。CGM 用機器と同じくグルコース応答性物質として酵素を使用しているため、同程度の寿命であると推測できる。



(a) (b)  
図 2.12 コンタクトレンズ型血糖値測定器の外観写真  
(a)Google 社開発品[48] (B)東京医科歯科大学 三林ら開発品[50]

### 2.3.4 蛍光指示薬を応用した埋め込み型血糖値測定器

蛍光指示薬で持続血糖モニター技術に応用した、埋め込み型グルコースセンサである。本蛍光指示薬は 2.2.4 の蛍光色素を参考にされており[51]、グルコースとの反応や蛍光強度変化の原理は 2.2.4 の蛍光色素と同じであると考えられる。本蛍光色素は紫外光（波長 380 nm）で励起し、蛍光（波長 390-600 nm）を発する[52]。

図 2.13 に蛍光指示薬を応用した埋め込み型血糖値測定器の外観写真を示す。本グルコースセンサは励起光源用 LED、励起光カットフィルタ、フォトダイオード、フェラトアンテナやコイル等で構成されており、外径 3.3 mm、長さ 15 mm の円柱形状である[51]。フェラトアンテナやコイルを用いて高周波無線通信と無線給電を行うことで、完全に体内埋め込みが可能なものである[52]。LED で励起された蛍光指示薬の蛍光を、フォトダイオード（PD: Photodiode）で電流値を読み出すことで測定する。PD は励起光カットフィルタが搭載されているものと、されていないものの 2 つが LED から同距離に配置されており、2 つの差分をとることで蛍光強度を測定する[51]。



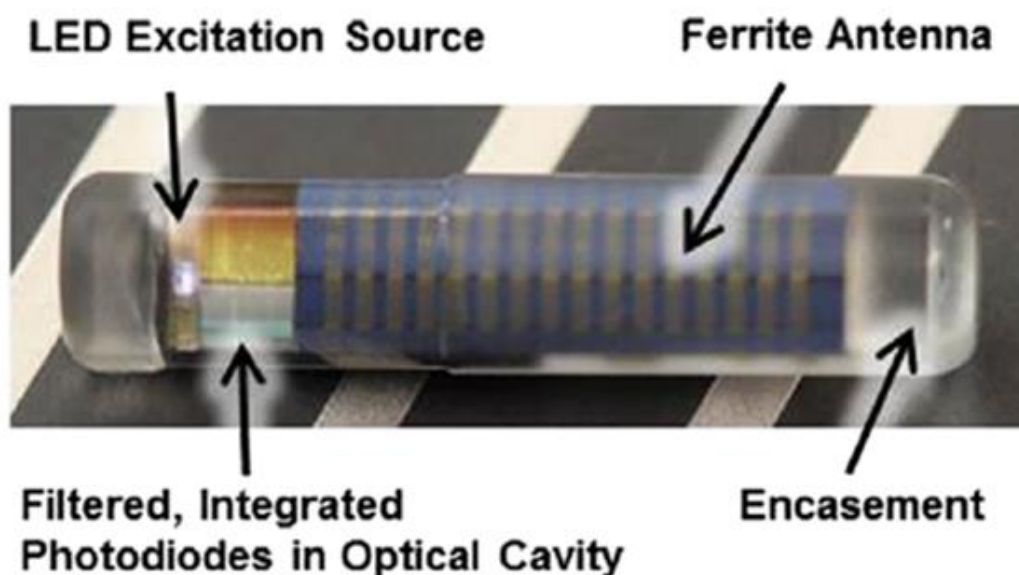


図 2.13 蛍光指示薬を応用した埋め込み型血糖値測定器の外観写真[51]

ラット、犬、豚、猿を用いた動物実験では 6 ヶ月程度測定可能であると報告されている[52]。また、臨床試験では 15 分の応答遅れがあると報告されている[51]。

## 2.4 考察とまとめ

本章では、糖尿病患者が自身の血糖値をモニタリングする目的で使用するグルコースセンサに関して、測定原理とその実現形態について説明してきた。


グルコース濃度の測定原理は表 2.1 に示すように、酵素比色法、酵素電極法、近赤外分光法および蛍光ゲル方式の 4 種類について説明した。酵素比色法は、グルコースの化学的反応の過程で生成される過酸化水素の量によって変化する、検査紙の色の濃さを光学的に測定する定量法である。酵素電極法はグルコースの反応過程で生じる電子が単位時間に流れる総量を電流値として測定する定量法である。近赤外分光法は皮膚、粘膜または内部組織の拡散反射測定を行うことで、グルコースによる吸光度から濃度を測定する方式である。蛍光ゲル方式はグルコース濃度に応じて蛍光強度が変化する特性のあるグルコース応答性蛍光ハイドロゲルを体内に埋植して測定する定量法である。

表 2.1 各グルコース測定方式の特徴のまとめ

測定方式 要点	酵素比色方式	酵素電極方式	近赤外分光法	蛍光ゲル方式
グルコース測定 に必要なもの	酵素 (グルコースオキシダーゼ等)		近赤外光 (波長: 800-2500 nm)	グルコース応答性 蛍光ハイドロゲル
グルコース濃度 で変化するもの	色の濃さ	電流値	吸光度	蛍光強度

応用例に関しては SMBG 用機器と、半埋植型血糖測定器、コンタクトレンズ型血糖値測定器および蛍光指示薬を応用した埋め込み型血糖値測定器といった持続血糖モニター用機器についてそれぞれ説明してきた。各機器の特徴をまとめたものを表 2.2 に示す。SMBG 用機器は現在実用化されているグルコースセンサの中で、主に使用されているものであり、簡便に測定できる。しかし、常に変動する血糖値に対して、測定時の血糖値しか把握できない点が問題点である。この問題点を解決するため、持続血糖モニター用機器が開発されている。現在実用化されている持続血糖モニター用機器として、半埋植型血糖値測定器がある。この測定器の問題点はセンサ寿命が短いことであり、寿命を迎える度にセンサを交換する必要がある。コンタクトレンズ型血糖値測定器は現在開発段階にある低侵襲または無侵襲な持続血糖モニター用機器である。酵素反応を用いているため、半埋植型血糖値測定器と同様な課題がある。これらの問題点を解決するものとして、蛍光指示薬を応用した埋め込み型血糖値測定器がある。概形は外径 3.3 mm、長さ 15 mm の円柱形状である。この測定器はグルコース濃度測定にグルコース応答性の蛍光指示薬を採用しており、動物実験により約 6 ヶ月の寿命があると報告されている。また、本測定器は蛍光強度測定に PD を用いており、蛍光強度に応じた電流値を受光直後に読み出す事が可能である。PD は 1 個のため 1 か所での蛍光量の測定となる。

表 2.2 各グルコースセンサの特徴のまとめ

センサの種類 要点	採血型	半埋植型	コンタクトレンズ型		埋め込み型
		 e.g. Medtronic	 e.g. Google	 e.g. 東京医科歯科大学	 e.g. Senseonics
測定方式	自己血糖測定	持続血糖モニター			
現状	実用化済み		開発中		
グルコース 反応性物質	酵素(グルコースオキシダーゼ等)				グルコース応答性 蛍光ハイドロゲル
センサの寿命	1度 (使い捨て)	1週間以下	?		6ヶ月 (動物実験で評価)

以上から、本研究で提案するグルコースセンサは蛍光指示薬を応用した埋め込み型血糖値測定器と類似したものであることがわかる。しかし、サイズ、画素数および、画素の読み出し方式の 3 点で、本研究で提案するグルコースセンサはメリットがあると考ええる。サイズに関しては、体内に埋植することから、外径が小さい本研究で提案するセンサの方が低侵襲化が可能である。画素数に関しては、本研究では複数画素を搭載した CMOS 光センサを用いるため、測定可能な濃度範囲の測定が可能であると考ええる。複数画素が搭載されていることで LED と画素の距離に応じて異なる範囲のグルコース濃度測定が可能であり、組み合わせることで広い濃度範囲の測定ができる。画素の読み出し方式に関しては、本研究で提案するグルコースセンサではアクティブピクセルセンサ (APS: Active pixel sensor) 方式を利用しているため、高感度測定が可能であると考ええる。APS の電圧値は一定時間におけるフォトキャリアの積分値を読み出す一方で、PD の電流値の読み出しは受光直後に読み出す。そのため、電流値測定の方が読み出し時間は短い、APS は高感度化が可能となる。一般に血糖値測定には高速応答は不要であり、電荷蓄積方式の APS は本応用に適しているといえる。



## 第3章 CMOS 技術を基盤としたグルコースセンサとセンサインターフェースの構成

### 3.1 はじめに

本章では本研究で提案するグルコースセンサの実現を目的として、作製するグルコースセンサのセンサコア部に関する構成要素、構造、および実装について説明する。また、グルコース濃度測定の際にグルコースセンサと PC (Personal computer) を接続するために用いるセンサインターフェースについても説明する。本研究では図 3.1 に示す通り、グルコースセンサはグルコース濃度測定を行う部分、センサインターフェースはグルコースセンサと PC の間の部分と定義する。また、実験系はグルコースセンサ、センサインターフェースと PC から構成されるものと定義する。

まず、グルコースセンサについて詳細を説明する。次に、センサインターフェースについて概説する。

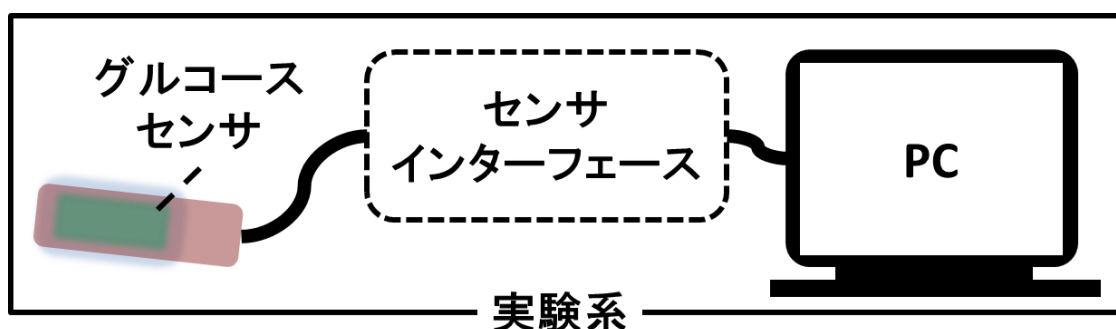


図 3.1 本研究で用いる実験系の構成概要

### 3.2 グルコースセンサの構成要素

本研究において提案するグルコースセンサのセンサコア部を図 3.2 に示す。センサコア部は 2.2.4 で述べた蛍光ゲル、CMOS 光センサ、励起光源用 LED (Light emitting diode)、励起光カットフィルタ、およびフレキシブル基板上で構成されている。このセンサコア部に対して、必要に応じて金属管やポリイミド管を外装管として組み合わせた構造のグルコースセンサを作製する。グルコース濃度は蛍光ゲルが発する蛍光を、CMOS 光センサを用いて蛍光強度を測定することで、測定される。

次に、本研究で用いるグルコースセンサの各構成要素と図 3.2 に示すフレキシブル基板上の実装について説明する。

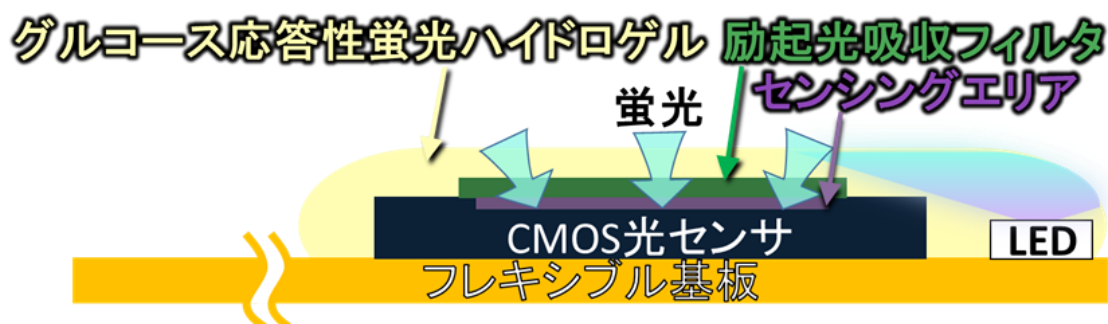


図 3.2 本研究で作製するグルコースセンサの構造

### 3.2.1 CMOS 光センサ

CMOS 光センサは一般的にカメラやコピー機で使用されている固体撮像素子であり、センサ部である画素には図 3.3 で示す 3 トランジスタアクティブピクセルセンサ (Tr-APS: Transistor active pixel sensor)方式[53]と 4Tr-APS 方式[53]等がある。3Tr-APS 方式では PD とソースフォロア (SF: Source follower) アンプ用 N チャネル MOS トランジスタ (NMOS) ( $M_{SF}$ )、行選択 (SEL: Select) 用 NMOS トランジスタ ( $M_{SEL}$ )、リセット (RST: Reset) 用の NMOS トランジスタ ( $M_{RST}$ ) の 3 個の NMOS トランジスタから構成され、4Tr-APS 方式は 3Tr-APS 方式にフローティングディフュージョン (FD: Floating diffusion) と転送ゲート (TG: Transfer gate) として使用する NMOS トランジスタ ( $M_{TG}$ ) を加えた構成である。

次に動作原理について説明する。まず、PD のカソードノードの電位を  $V_{RST}$  とする。3Tr-APS 方式では、PD に光が入射すると式 3.1 に示す容量の特性により、累積のフォトキャリア量  $Q$ 、PD の寄生容量  $C_{PD}$  で決まる  $Q/C_{PD}$  だけ PD の電位  $V_{PD}$  が低くなる。そのため、 $V_{PD}$  を測定することで、蓄積時間内に PD に入射した光量を知ることができる。 $V_{PD}$  は  $M_{SEL}$  がオンの時に  $M_{SF}$  によって後段回路に伝送され、出力される[54]。一方、4Tr-APS 方式では  $Q$  は  $M_{TG}$  を通して  $C_{PD}$  より小さな容量である  $C_{FD}$  に転送されるため、3Tr-APS より大きな電圧変化を得ることができる。その他は 3Tr-APS と同様、 $M_{SEL}$  がオンの時に  $M_{SF}$  によって伝達された信号が画素の後段回路を通過して出力される[54]。

1 画素の PD に対する 1 周期の電圧変化を表す模式図を図 3.4 に示す。1 周期は露光時間とリセット  $V_{RST}$  が印加されるリセット時間で構成され、各時間は任意に決定できる。露光時間内にフォトキャリアが蓄積することで電圧降下が生じる。露光時間が終了すると  $M_{RST}$  がオンとなり、PD の電圧が基準電圧  $V_{RST}$  に戻る。また、光強度が強い場合は図 3.4 中の赤線で示すように電圧降下が大きくなり、光強度が弱い場合は青線で示すように電圧降下が小さくなる。

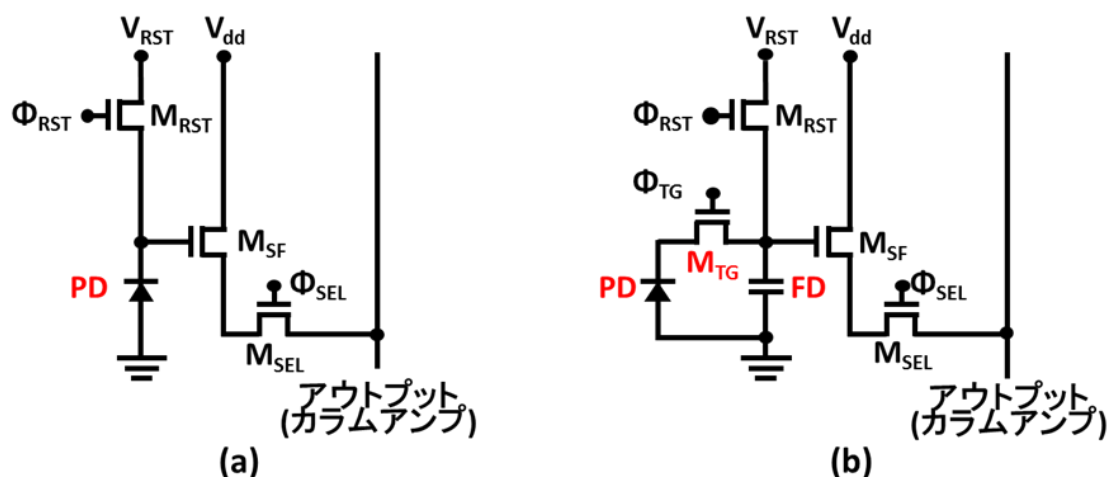


図 3.3 CMOS 光センサの画素構成 (a)3Tr-APS 方式 (b)4Tr-APS 方式

$$Q = CV \quad (Q: \text{電荷}, C: \text{静電容量}, V: \text{電圧}) \quad (\text{式 3.1})$$

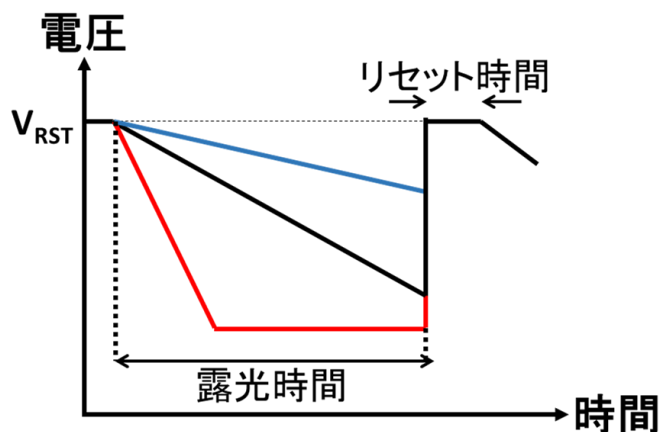


図 3.4 1画素のPDに対する1周期の電圧変化を表す模式図

本研究では  $30 \times 60$  画素の CMOS イメージセンサと、 $1 \times 20$  画素の CMOS ラインセンサという 2 種類の CMOS 光センサを設計・試作して使用した。以降、それぞれの CMOS 光センサを単にイメージセンサ、ラインセンサと表記する。

本研究ではまず、図 3.2 に示すように各構成要素を配置した際に得られる光の強度分布を把握する目的で、イメージセンサを設計・試作して提案するグルコースセンサに使用した。次に、このグルコースセンサを用いて得られた第 4 章の実験結果から、ラインセンサを設計・試作して使用した。

本章では各 CMOS 光センサのレイアウト、諸元およびブロック図のみについて詳細を説明する。イメージセンサからラインセンサの変更で生じる特性の違いは第 6 章で説明する。

## A) イメージセンサ

図 3.5 に、イメージセンサのレイアウト、図 3.6 にブロックダイアグラム、表 3.1 に諸元を示す。本センサは Austria microsystems (AMS) 社に委託して、 $0.35\ \mu\text{m}$  標準 CMOS プロセスを用いて作製した。センササイズは  $320\ \mu\text{m} \times 790\ \mu\text{m}$  である。画素に関して、レイアウトでは中央にある黄色のグリッド状の箇所には  $30 \times 60$  個配置している。画素回路は n-well/p-sub による PN 接合で形成された PD を用いた 3Tr-APS 方式である。画素サイズは  $7.5\ \mu\text{m} \times 7.5\ \mu\text{m}$  で、画素中で PD が占める面積割合（開口率）は 35% である。本センサは電源 ( $V_{\text{dd}}=3.3\ \text{V}$ 、Gnd)、駆動クロック (Clk)、アナログ電圧出力 (Vout) の 4 信号を 4 隅に配置したパッドにより入出力することで駆動する。図 3.6 で示す通り、行選択と読み出しおよび、リセットのタイミングは Clk を用いることで内部生成される。クロック周波数は  $150\ \text{kHz}$ - $1.7\ \text{MHz}$  の間で動作させた。

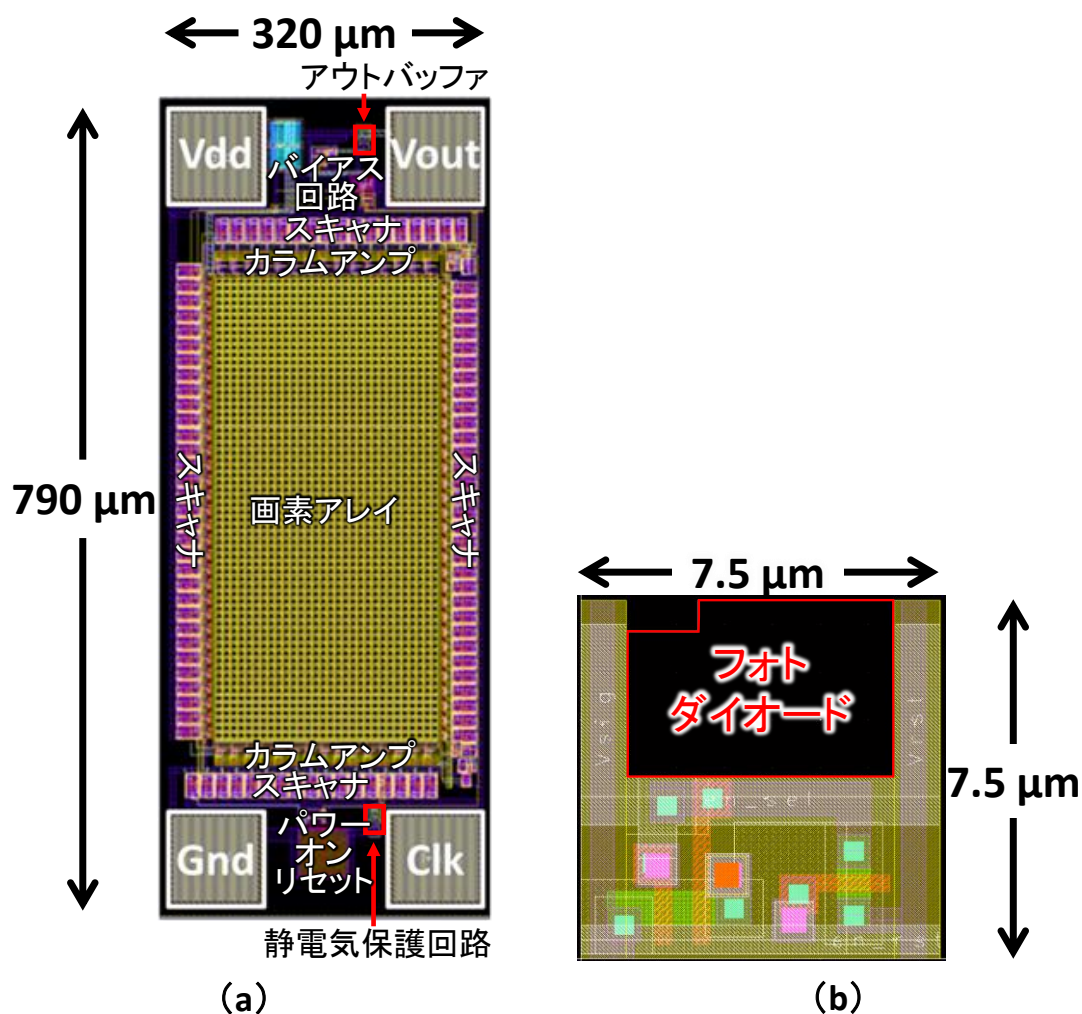


図 3.5 イメージセンサのレイアウト (a) 全体 (b) 画素

表 3.1 イメージセンサの諸元

プロセス	0.35- $\mu\text{m}$ 2-poly 4-metal 標準 CMOS プロセス	
センササイズ	320 $\mu\text{m}$ ×790 $\mu\text{m}$	
電源電圧	3.3 V	
画素	フォトダイオード	N-well/ P-sub
	アレイサイズ	30×60
	サイズ	7.5 $\mu\text{m}$ ×7.5 $\mu\text{m}$
	開口率	35%
	方式	3Tr-APS

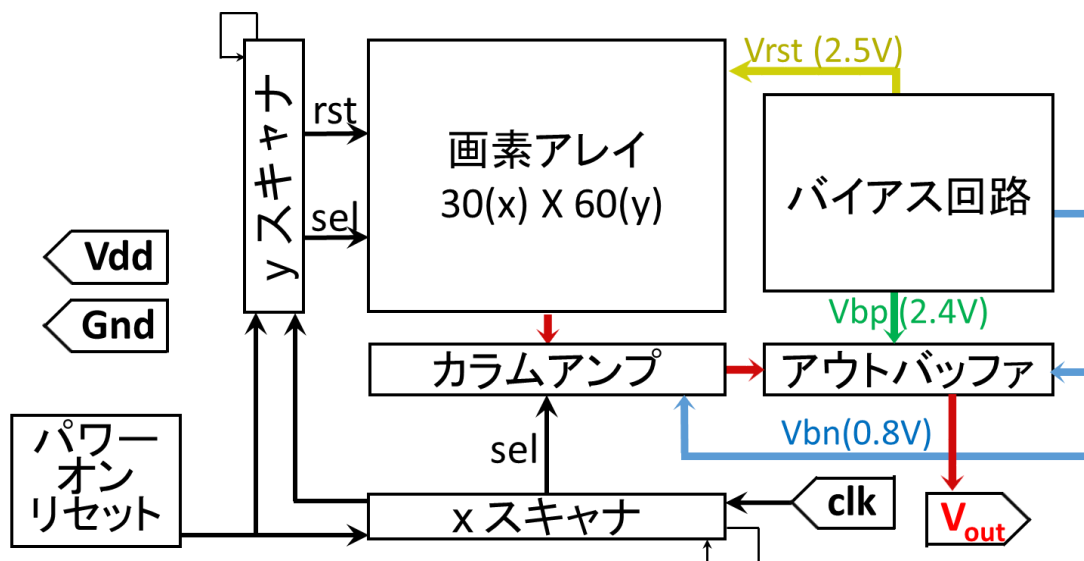


図 3.6 イメージセンサのブロック図

## B) ラインセンサ

図 3.7 に、ラインセンサのレイアウト、図 3.8 にブロック図、表 3.2 に諸元を示す。本センサもイメージセンサと同様、AMS 社に委託して、0.35  $\mu\text{m}$  標準 CMOS プロセスを用いて作製した。センササイズは 312  $\mu\text{m}$ ×843  $\mu\text{m}$  である。画素数は 1×20、画素回路は P+/N-well/P-sub による埋込み PD を用いた擬似 4Tr-APS 方式



である。一般的に 4Tr-APS 方式は CMOS イメージセンサ専用のプロセスである CIS (CMOS image sensor) プロセスによって製造されるが、本研究では標準プロセスが持つ拡散層である P+を組み合わせることで埋込み PD を作製して、4Tr-APS を設計することを試みた。埋め込み PD を標準プロセスの拡散層を用いて構成している点と完全転送が実現していない点で一般的な 4Tr-APS と異なるため、本研究では擬似 4Tr-APS と表記する。画素サイズは  $15\ \mu\text{m} \times 15\ \mu\text{m}$  で、画素中で PD が占める面積割合 (開口率) は 59.7% である。本センサもイメージセンサと同様に電源 ( $V_{\text{dd}}=3.3\ \text{V}$ 、 $\text{Gnd}$ )、駆動クロック ( $\text{Clk}$ )、アナログ電圧出力 ( $V_{\text{out}}$ ) の 4 信号を 4 隅に配置したパッドにより入出力することで駆動する。図 3.8 で示す通り、行選択と読み出しおよび、リセットのタイミングは  $\text{Clk}$  を用いることで内部生成される。

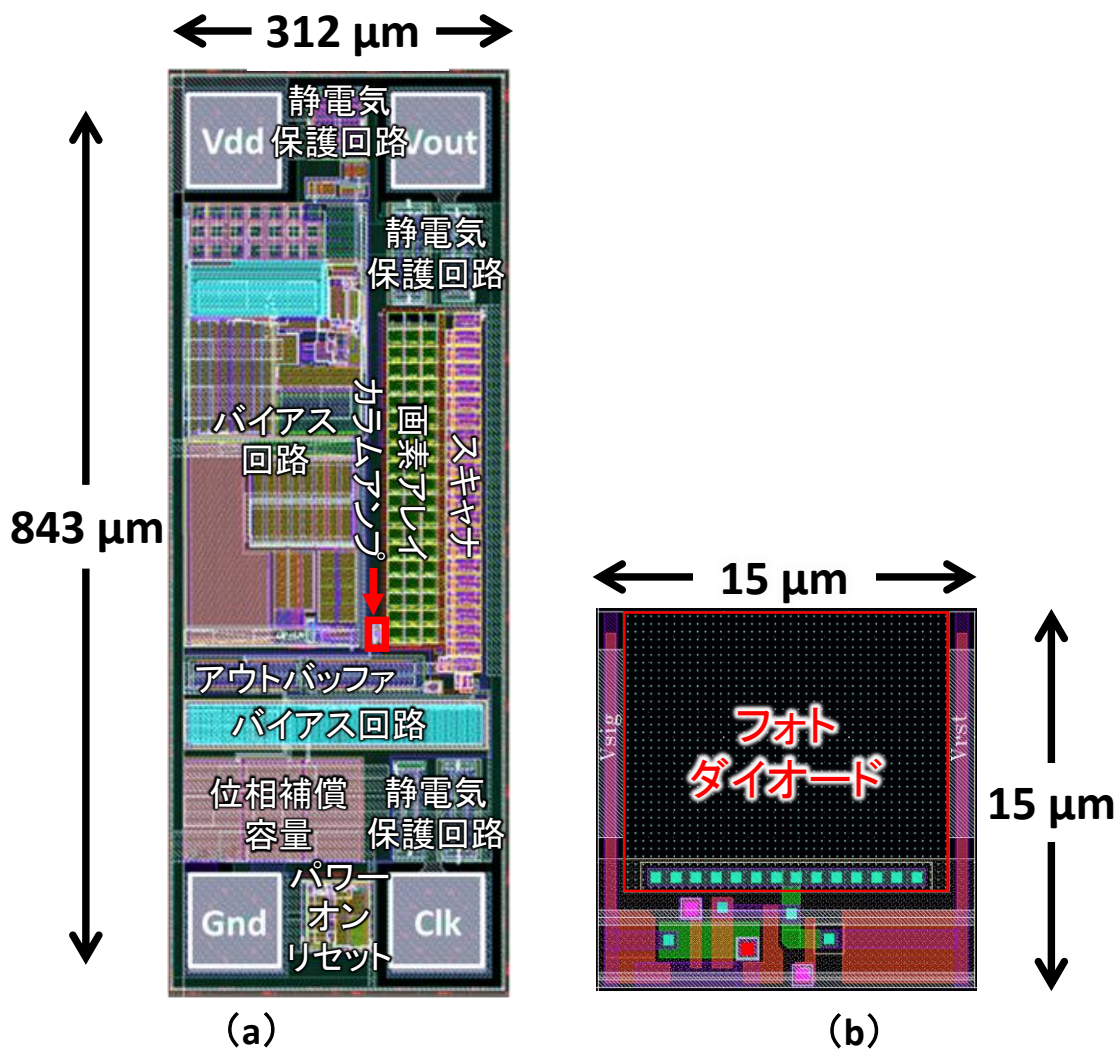


図 3.7 ラインセンサのレイアウト (a) 全体 (b) 画素

表 3.2 ラインセンサの諸元

プロセス	0.35- $\mu\text{m}$ 2-poly 4-metal 標準 CMOS プロセス	
センササイズ	312 $\mu\text{m}$ ×843 $\mu\text{m}$	
電源電圧	3.3 V	
画素	フォトダイオード	P+/ N-well/ P-sub
	アレイサイズ	1×20
	サイズ	15 $\mu\text{m}$ ×15 $\mu\text{m}$
	開口率	59.7%
	方式	擬似 4Tr-APS

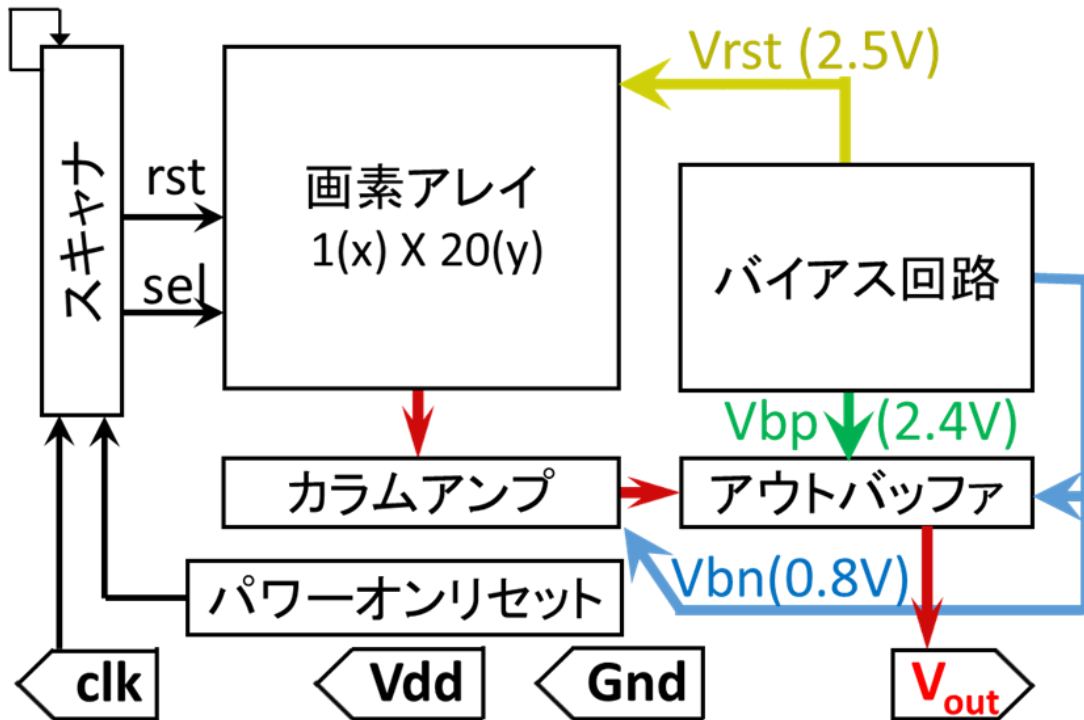


図 3.8 ラインセンサのブロック図

### 3.2.2 励起光源

蛍光ゲルが蛍光を発するためには励起光源が必要となる。本研究で使用する蛍光ゲルは 405 nm の励起光により、図 3.9 に示すようにピーク波長 488 nm の蛍光を生じることが報告されている[23], [24]。そこで、本研究では発光する波長が 405 nm に近く、波長域が狭い BIVAR 社の UV3TZ-400-15 (LED) を励起光源として用いることにした。

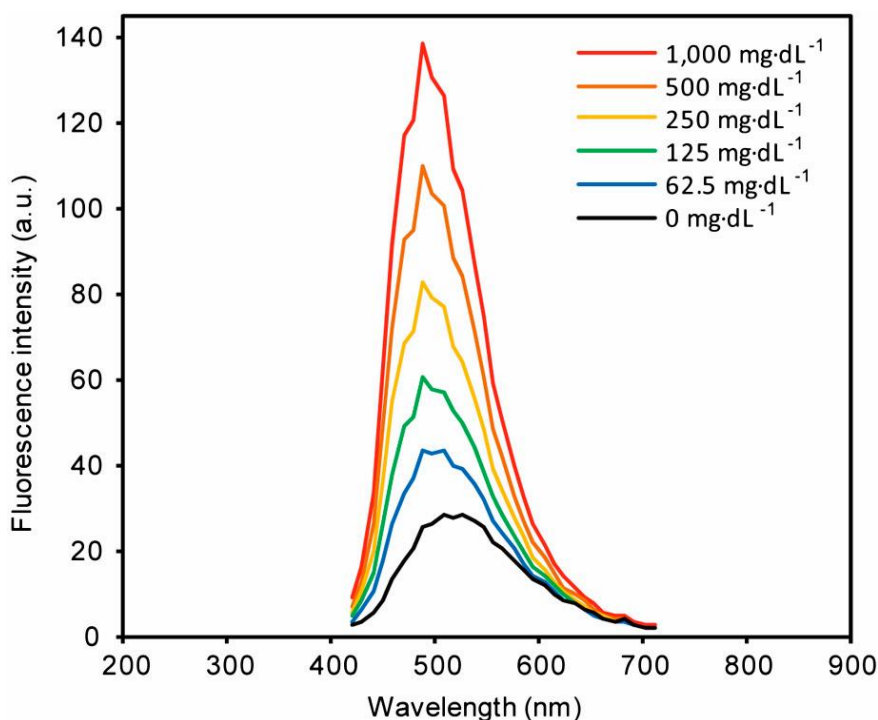


図 3.9 蛍光ゲルの各グルコース濃度における蛍光波長と蛍光強度の関係[21]

### 3.2.3 励起光吸収フィルタ

図 2.5 や図 3.9 で示すように、蛍光ゲルはグルコース濃度が変化すると蛍光強度が変化する。グルコース濃度測定に不必要となる励起光が CMOS 光センサに入射することを抑制するため、励起光吸収フィルタを図 3.2 に示すようにセンシングエリア上に配置する。

励起光源として用いるピーク波長 400 nm の LED に対して透過率が低く、ピーク波長 488 nm の蛍光に対して透過率が大きなフィルタを選定する。ここでは富士フイルム製の BPB-50 と SP-2 から選定した。蛍光ゲルの蛍光スペクトル、励起光源の発光スペクトル、BPB-50 および SP-2 の透過スペクトルの関係を図 3.10 に、各仕様を表 3.3 に示す。図 3.10 から、BPB-50 と SP-2 のいずれも蛍



光スペクトルを透過し、励起光源を抑圧する特性を示しており、本センサの励起光フィルタの候補になり得る。SP-2の透過率はBPB-50のそれより高いが、BPB-50の方が蛍光スペクトルのピークとフィルタの透過波長が一致している。これらを用いてグルコース計測を試みたところ、いずれも利用可能であることが確認できた。本研究では、BPB-50の厚さが約90  $\mu\text{m}$ とSP-2の半分程度であり、実装時のピンセットによるセンサ上での位置あわせ成功率が高かったため、本研究ではBPB-50を用いた。

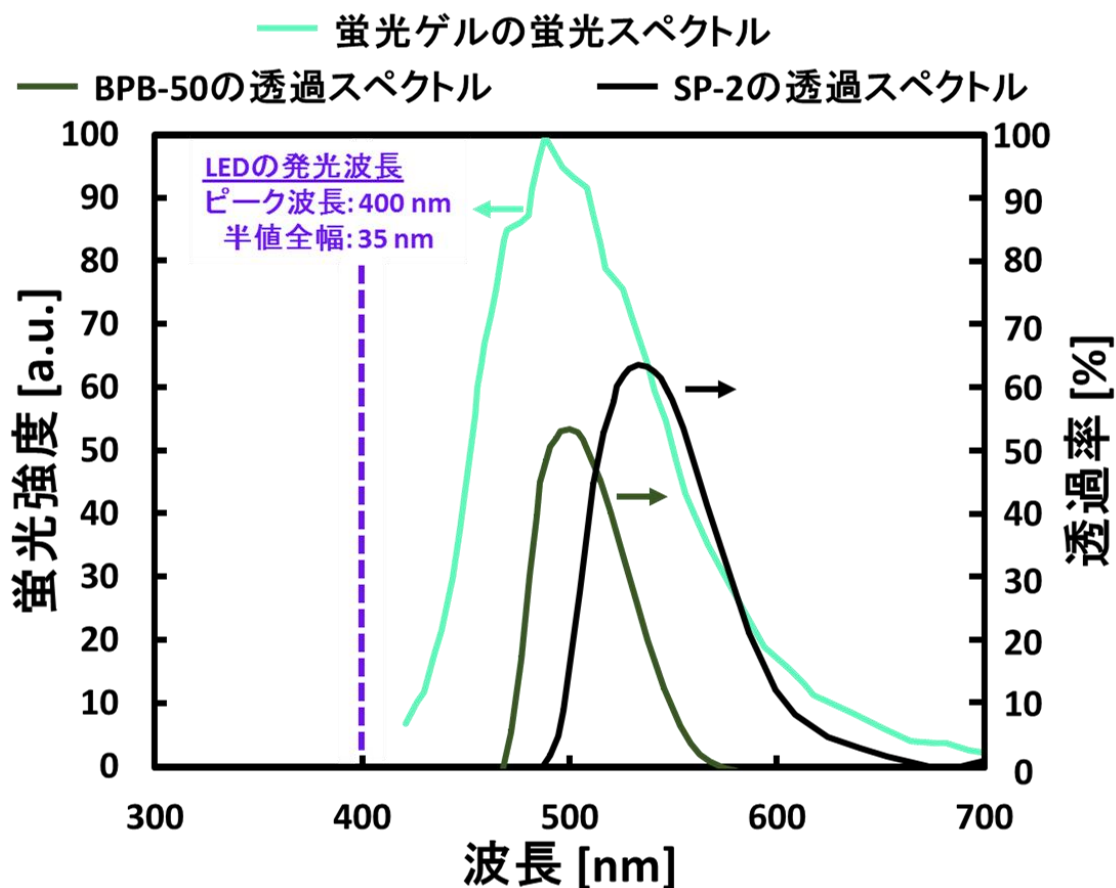


図 3.10 蛍光ゲルの蛍光スペクトル、励起光源の発光スペクトル、BPB-50 および SP-2 の透過スペクトルの関係

表 3.3 BPB-50 と SP-2 の各仕様

	透過中心波長 [nm]	半値幅 [nm]	最大透過率 [%]	厚み [ $\mu\text{m}$ ]
<b>BPB-50</b>	500	45	53	90 $\pm$ 10
<b>SP-2</b>	535	60	64	185 $\pm$ 15

### 3.2.4 有線駆動用フレキシブル基板 (FPC)

LED と CMOS 光センサへの電源や信号の供給、および CMOS 光センサから出力された信号の転送はフレキシブル基板を通して行う。フレキシブル基板を選定した理由は動物実験でグルコースセンサを埋植しやすいと考えたことである。

本研究では 19 ピンと 8 ピンの 2 種類のフレキシブル基板 (FPC: Flexible Printed Circuits) を設計した。19 ピンの FPC は所属研究室で行われている脳機能イメージングに関する研究[26][27]で用いられているものをベースとして設計した。しかし、コネクタ接続時に時折断線する問題があったため、改善する目的で 8 ピンの FPC を設計した。19 ピンの FPC を図 3.11 に、断線の様子を図 3.12 に、8 ピンの FPC を図 3.13 に示す。8 ピンの FPC は 19 ピンの FPC の一部を改良したものである。主な改良点は次の 4 点である。

- I. コネクタの極数
- II. コネクタ近傍の形状
- III. 開口部分の配線形状
- IV. レジスト塗布/不塗布境界部分の形状

I、II は断線頻度の低減、III は実装工程におけるワイヤボンディングの簡易化、IV はグルコースセンサの小型化が目的である。コネクタの極数は FPC とコネクタの接続時の摩擦力を低減する目的で減少させた。また、コネクタ接続時に持つ箇所に対して、剪断応力を軽減する目的で幅を太くした。

これら FPC は太洋工業株式会社に委託して作製した。配線材料は厚み 9  $\mu\text{m}$  の銅であり、レジスト非塗布範囲 (図 3.11、図 3.13 中橙色部分) は配線を上下からポリイミドで覆った構造 (配線上側の厚み: 15  $\mu\text{m}$ 、配線下側の厚み: 20  $\mu\text{m}$ ) となっている。またレジスト塗布範囲 (図 3.11、図 3.13 中緑色部分) は配線を下側からポリイミド (厚み: 20  $\mu\text{m}$ )、上側からレジスト (厚み: 15  $\mu\text{m}$ ) で覆った構造となっている。



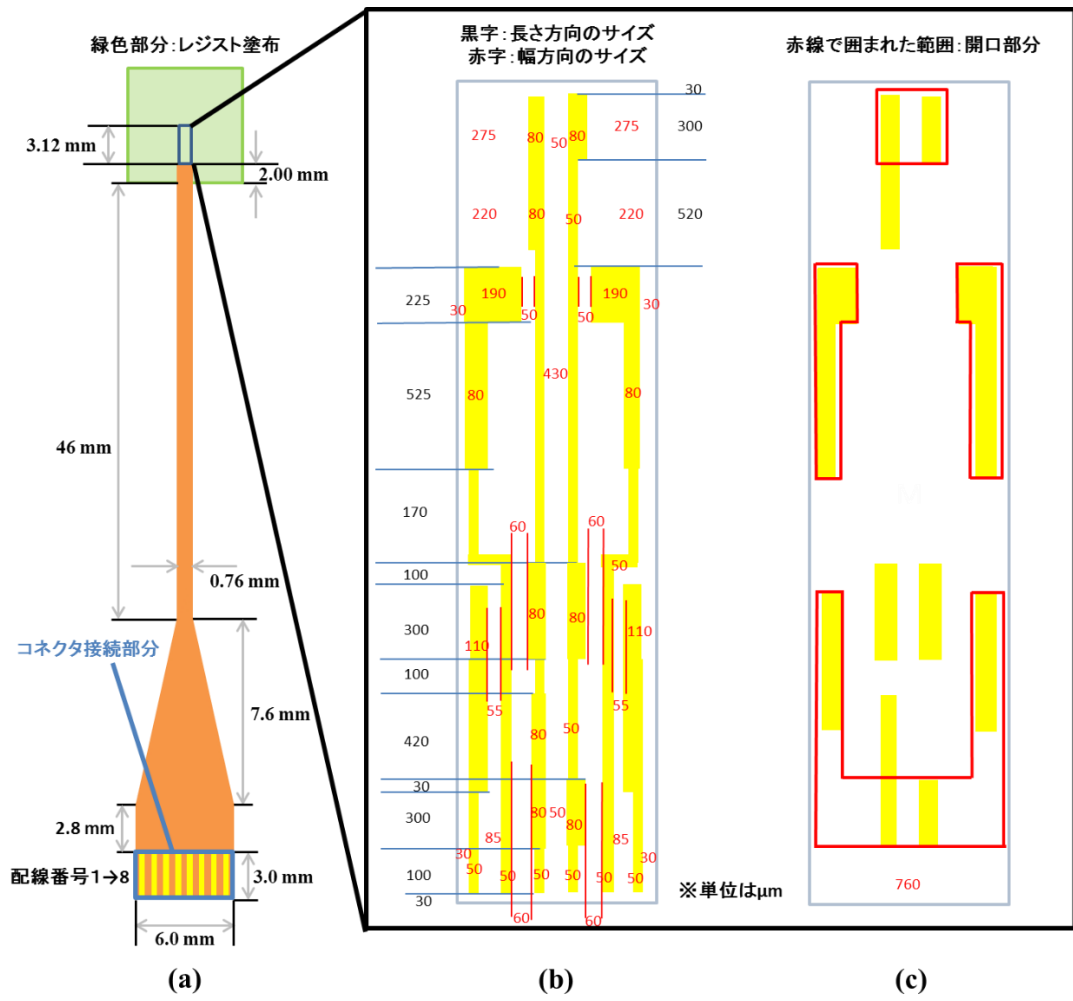


図 3.13 8ピン FPC の構造

### 3.2.5 金属管/棒

グルコースセンサに物理的強度を付与させる目的で、金属管/棒を使用した。材料はステンレス鋼 (SUS304) と純度 99.5%チタンである。

#### A) ステンレス管

サイズは 2 種類あり、外径 2.8 mm、内径 2.4 mm のものと、外径 1.8 mm、内径 1.5 mm のものである。ステンレス管はそれぞれ長さ 8.0 mm に切断し、更に長手方向の中心から外側に向けて各 2.0 mm (計 4.0 mm) を削り、CMOS 光センサを露出する構造に加工した。各々の加工後のステンレス管の外観写真を図 3.14、図 3.15 に示す。

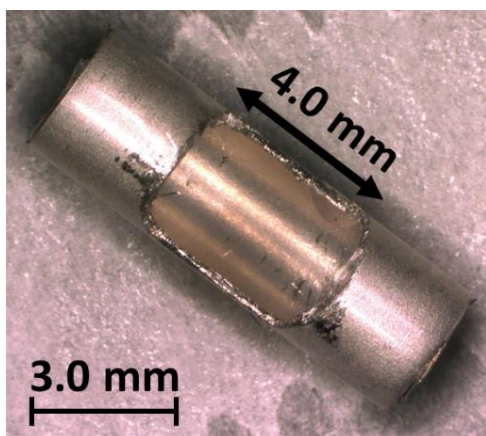


図 3.14 加工後の外径 2.8 mm ステンレス管の外観写真

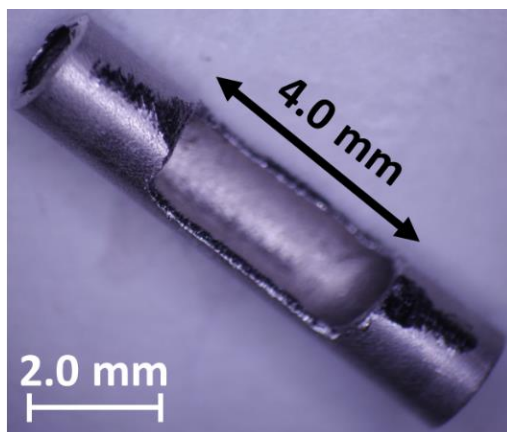


図 3.15 加工後の外径 1.8 mm ステンレス管の外観写真

## B) チタン棒

外径 1.0 mm のものを使用する。長さ 8 mm に切断したものに対し、図 3.16 に示すように 6 mm を厚さ約 0.7 mm 削って平面加工を施した。

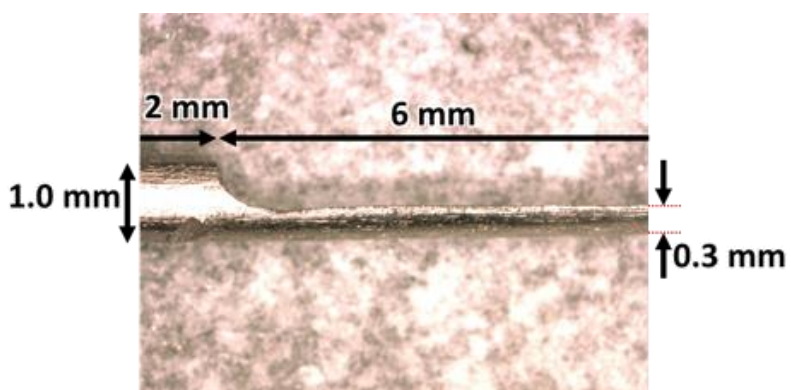


図 3.16 加工後のチタン棒の概略図

### 3.2.6 ポリイミド管

使用する蛍光ゲルがグルコースセンサから流出する可能性を低減する目的で、ポリイミド管を選択した。ポリイミド樹脂は一般的にカテーテル等の医療機器で使用されている材料である。本研究で使用したものは古河電気工業株式会社製、外径 3.1 mm で内径 3.0 mm の管、外径 2.1 mm で内径 2.0 mm の管、外径 1.1 mm で内径 1.0 mm と外径 1.0 mm で内径 0.9 mm の管 4 種類である。管はグルコースがグルコースセンサ内に侵入しやすいよう、レーザー加工機 (Integration Technology 製) を用いて開口した。

外径 3.1 mm の管に対しては図 3.17 に示すように長さ方向 125  $\mu\text{m}$ 、幅方向 2.4 mm の長形状のスリットを 0.5 mm 間隔で 7 つ作製した後、長さ 8 mm に切断した。外径 2.1 mm の管に対しては図 3.18 に示すように長さ方向 125  $\mu\text{m}$ 、幅方向 1.4 mm の長形状のスリットを 125  $\mu\text{m}$  間隔で 13 つ作製した後、長さ 8 mm に切断した。外径 1.1 mm の管に対しては図 3.19 に示すように、125  $\mu\text{m}^2$  の穴を幅方向に 4 個、長さ方向に 16 個開口した。外径 1.0 mm の管に対しては図 3.20 に示すように 1.2 mm $\times$ 0.75 mm、0.63 mm $\times$ 0.75 mm、1.2 mm $\times$ 0.75 mm の穴を開口した後、長さ 6.0 mm に切断した。

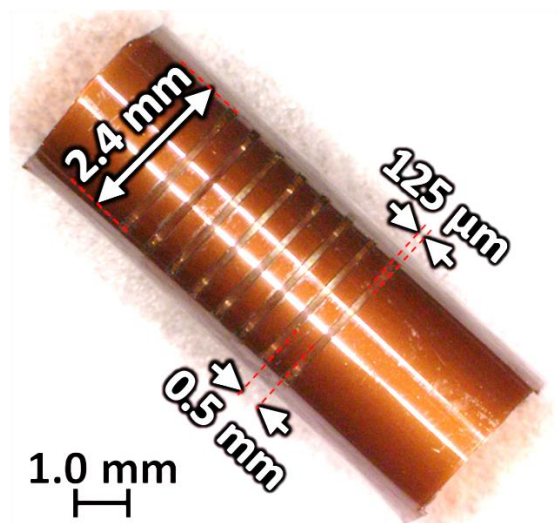


図 3.17 7本のスリット加工を施した外径 3.1 mm ポリイミド管の外観写真



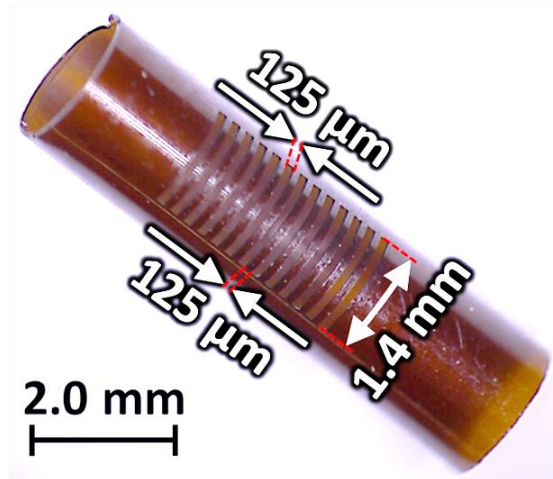


図 3.18 13本のスリット加工を施した外径 2.1 mm ポリイミド管の外観写真

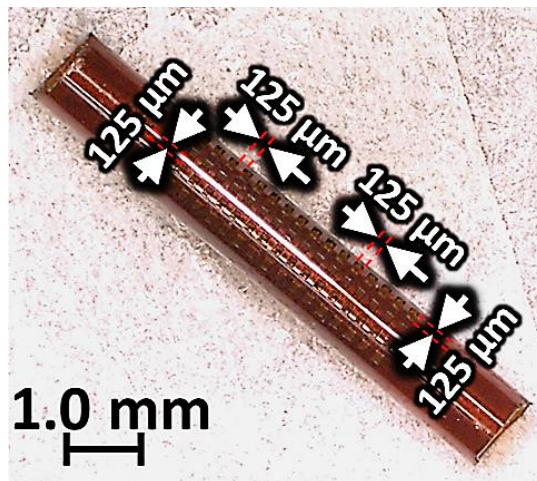


図 3.19 正形状開口を施した外径 1.1 mm ポリイミド管の外観写真

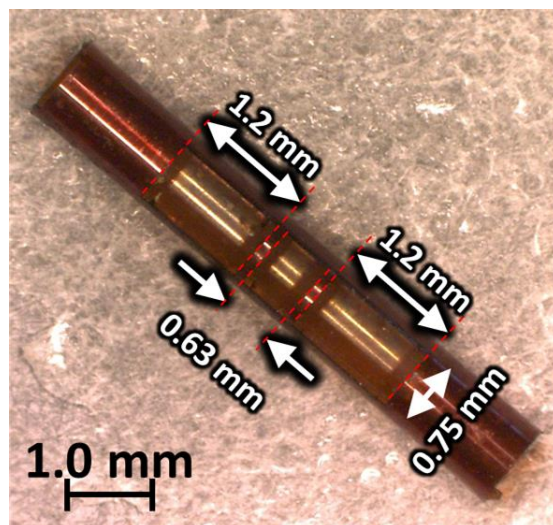


図 3.20 大面積開口を施した外径 1.0 mm ポリイミド管の外観写真

### 3.2.7 センサコア部の実装プロセス

本項では 3.2.1 から 3.2.4 で説明したグルコースセンサの構成要素を用いたセンサコア部の実装について以下に説明する。なお、本研究では 3.2.5 や 3.2.6 で説明した金属管やポリイミド管と組み合わせたグルコースセンサが複数種類存在する。そのため、センサコア部の実装以降の工程に関しては 4 章以降で順次説明する。

- ① FPC 上に CMOS 光センサと LED をエポキシ樹脂で固定する。
- ② 120°C のホットプレート上に①を 5 分間保持し、エポキシ樹脂を硬化させる。
- ③ AI 製ワイヤを用いて、FPC の金配線と CMOS 光センサおよび LED のパッドを図 3.21 のように接続する。
- ④ CMOS 光センサのセンシングエリアを覆う状態で励起光カットフィルタを配置する。
- ⑤ ③で接続した AI 製ワイヤと、励起光カットフィルタと CMOS 光センサをエポキシ樹脂で覆う。その際、励起光カットフィルタ上にエポキシ樹脂が付着しないようにする。
- ⑥ FPC の余分な箇所をカッターナイフ等の刃物を用いて、取り除く。

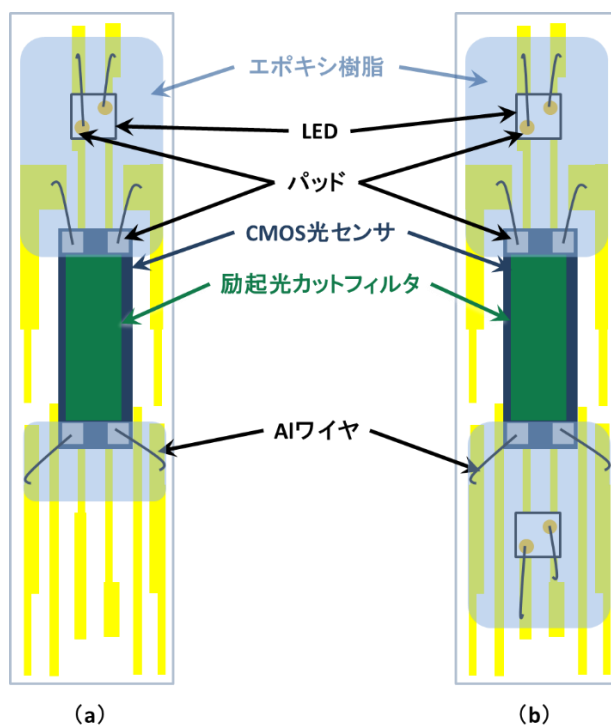


図 3.21 センサコア部の各構成要素の配置と配線  
(a) LED1 つを用いる場合 (b) LED2 つを用いる場合



### 3.3 センサインターフェースの構成要素

本研究では大別して、デスクトップ PC 制御用センサインターフェースとマイコン制御用センサインターフェースという 2 種類のセンサインターフェースを使用してグルコース濃度測定を行った。本研究ではデスクトップ PC 制御用センサインターフェースはイメージセンサで測定した画素毎の強度分布を画像として把握することができるため、基礎実証として使用した。詳細は第 4 章で説明するが、この基礎実証によって、提案するグルコース濃度測定に必要な情報はイメージセンサの任意の一行またはラインセンサの画素値を取得することで十分であることがわかった。そこで、図 1.4 に示すコンセプトのような完全埋植に向けた一環として、通信速度に制限があるが無線通信も出来るマイコン制御用センサインターフェースを使用した。次に各センサインターフェースについて説明する。

#### 3.3.1 デスクトップ PC 制御用センサインターフェース

デスクトップ PC 制御用センサインターフェースは中継基板と制御基板で構成される。作製したグルコースセンサに対して、FPC のコネクタ接続部分の中継基板に、中継基板を制御基板に、更に制御基板を PC に接続することでグルコース濃度測定実験が可能となる (図 3.22)。デスクトップ PC 制御用センサインターフェースを用いた場合、約  $0.1 \text{ mV/LSB}$  の分解能で測定できる。次に構成要素である中継基板と制御基板について説明する。

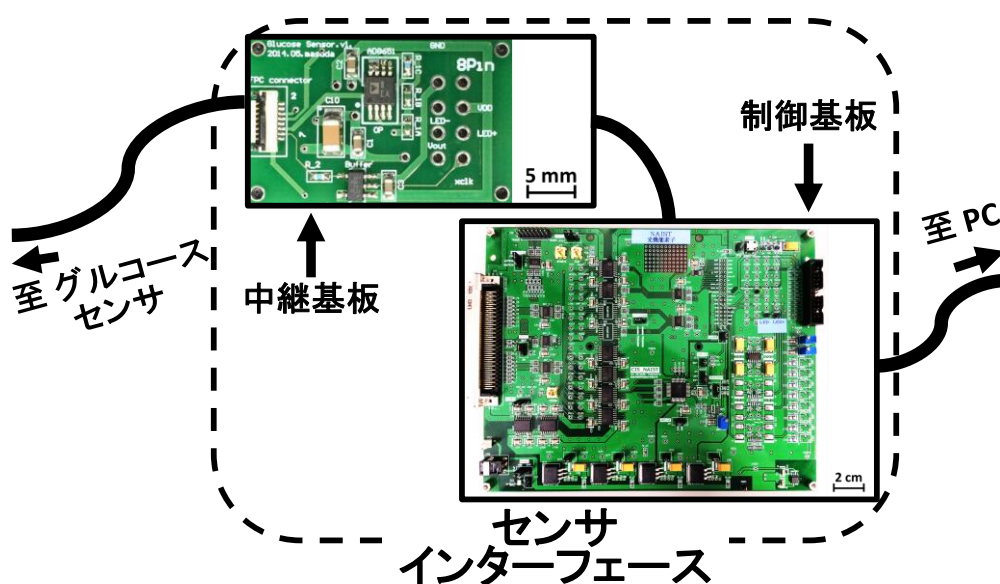


図 3.22 デスクトップ PC 制御用センサインターフェースの概略図

## A) 中継基板[55]

8ピン用中継基板の外観写真を図 3.23 に示す。基板サイズは 16.8 cm×21.2 cm である。図 3.23 中赤枠内にある白い部品がコネクタであり、FPC と接続する部分である。黄色枠内にある穴は制御基盤と電氣的に接続するためのスルーホールである。中継基板の役割は、CMOS 光センサが入出力する信号に対してノイズの影響を受け難くするものである。CMOS 光センサは入力されるクロック信号がノイズの影響を受けている場合、画素ズレなどの誤作動を生じる可能性がある。また、出力信号は配線等の寄生抵抗や寄生容量等によって鈍るため、PC 上で信号を読み出せなくなる可能性がある。そのため、入力信号に対してはバッファ素子（TEXAS INSTRUMENTS 社製：74LVC1G126DBVTG4）を用いることでノイズの影響を低減している。また出力信号に対してはオペアンプ（ANALOG DEVICES 社製：AD8651）を用いることで減衰すること無く信号を伝達するように対策している。

19ピン用中継基板はコネクタとスルーホールの数とそれに伴う基板サイズのみが8ピン用中継基板と異なる。

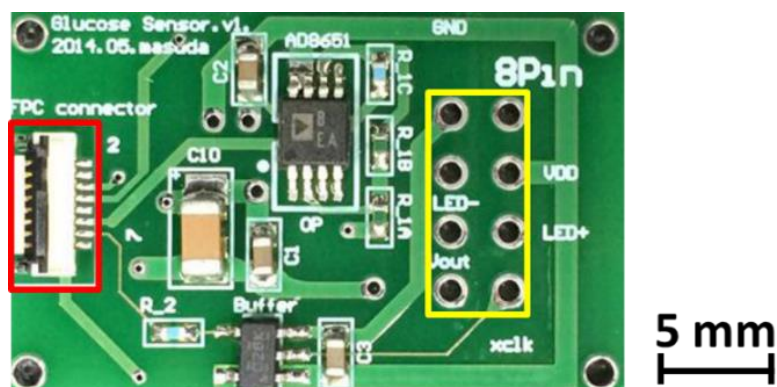


図 3.23 8ピン用中継基板の外観写真

## B) 制御基板

図 3.24 に制御ボードの外観写真を示す。基板サイズは 16.8 cm×21.2 cm である。中継基板と制御基板は図 3.23 中黄色枠内にある 8 個のスルーホールと図 3.24 中黄色枠内にある黒色コネクタの対応する端子を、金属配線用いて電氣的に接続する。同図中赤色枠内の銀色部品は PCI（Peripheral component interconnect）ケーブル用コネクタであり、PC と接続する部分となる。同図中青色枠内の白・黒色の部品は電源用コネクタである。

中継基板から入力される信号はアナログ信号であり、制御基板に搭載される

14-bit ADC (Analog to Digital Converter) によってデジタル信号に変換されて PC に転送される。また、PC から入力される信号はクロック信号である。

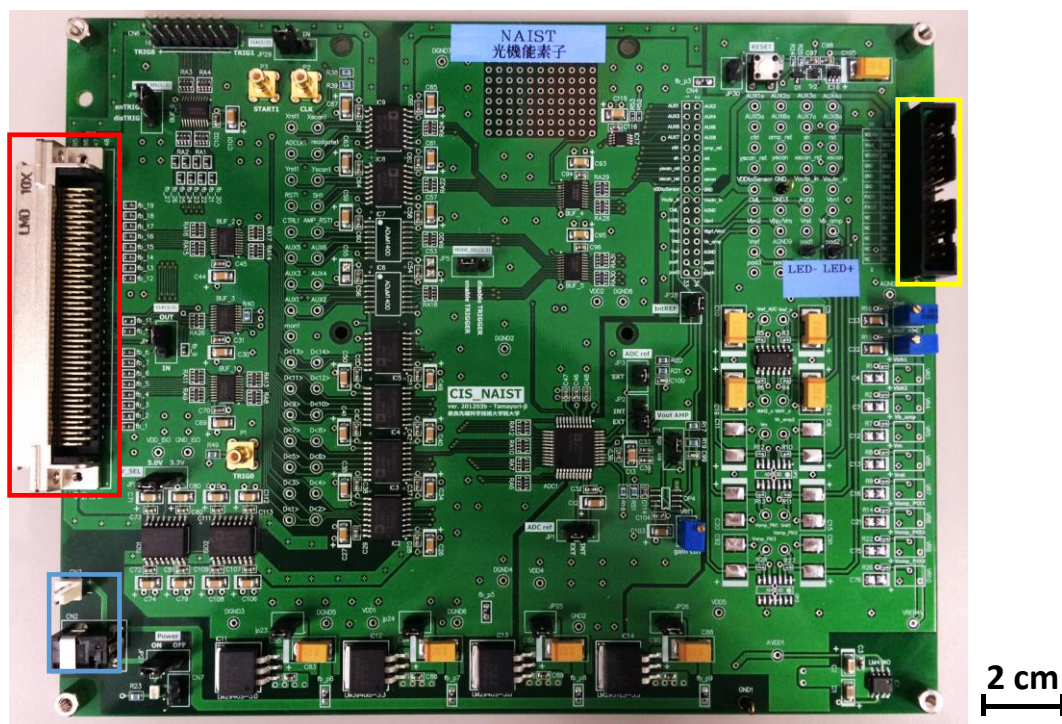


図 3.24 制御基板の外観写真

### 3.3.2 マイコン制御用センサインターフェース[55]

本研究では無線データ伝送回路搭載の TEXAS INSTRUMENTS 社製、eZ430-RF2500 を使用した。マイコン制御用センサインターフェースを用いた場合、約 2.44 mV/LSB の分解能で測定できる。図 3.25、図 3.26、図 3.27 に eZ430-RF エミュレータ、eZ430-RF2500T (ターゲットボード) とターゲット・ボード用電池ボックスそれぞれの外観写真を示す。

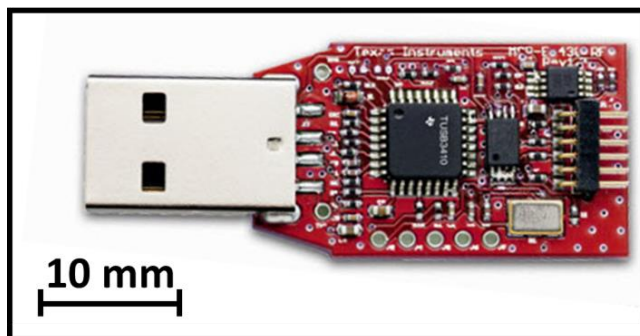


図 3.25 eZ430-RF エミュレータの外観写真



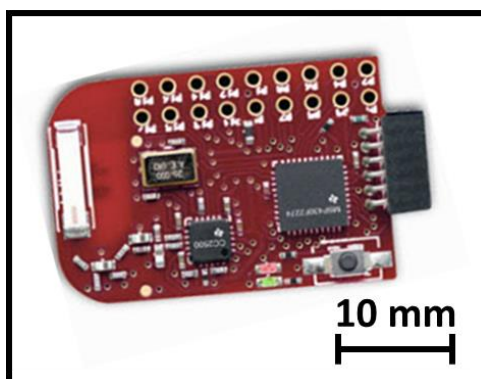


図 3.26 ターゲット・ボードの外観写真

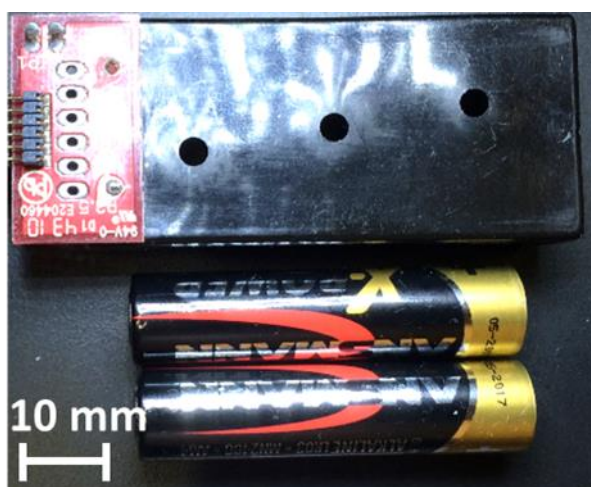


図 3.27 ターゲット・ボード用電池ボックス

eZ430-RF2500 の主な構成要素を次に示す。

- I. マイクロコンピュータ (MSP430F2274)
- II. 水晶振動子
- III. 2.4 GHz RF トランシーバー
- IV. 2.4 GHz チップアンテナ
- V. バッテリーホルダ

I はプログラムを書き込むことが可能であり、書き込む際は USB 端子を通して PC に接続した状態で行う。プログラムの作成は IAR という開発環境上で行う。また、I には 10-bit ADC が搭載されている。II から IV は無線通信に必要な構成要素である。eZ430-RF エミュレータの電源は USB 端子を PC に接続することで PC から供給される。一方で、ターゲット・ボードは V のバッテリーから電源供給される。

eZ430-RF2500 のターゲット・ボードとグルコースセンサを接続するために中継基板が必要となる。また、バッテリーボードに対して、本研究では動物実験

を想定して、単 4 電池よりサイズと重量の双方を小さくする必要があると考えた。そこでボタン電池ホルダを搭載した中継基板の設計をした。概形写真を図 3.28 に示す。概形は 20 mm×40 mm の長方形型であり、ボタン電池ホルダは SR44 用を搭載した。以降、本中継基板を長方形中継基板と表記する。長方形中継基板はターゲット・ボードと直接接続できる構造となっており、接続してセンサインターフェースを構築した。図 3.29 に長方形中継基板を用いた無線型のマイコン制御用センサインターフェースの概略図を示す。また、図 3.30 に示すように接続することで、有線でもグルコース濃度測定が可能である。有線駆動の場合、ターゲット・ボードへの電源供給は PC から行われる。

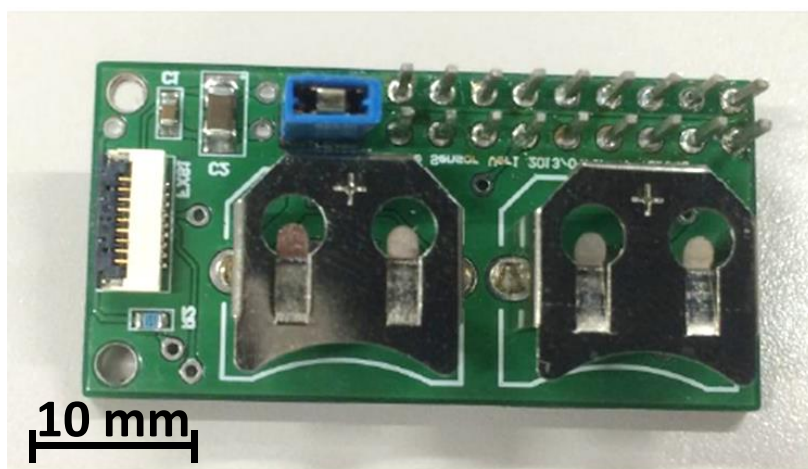


図 3.28 長方形中継基板の概形写真

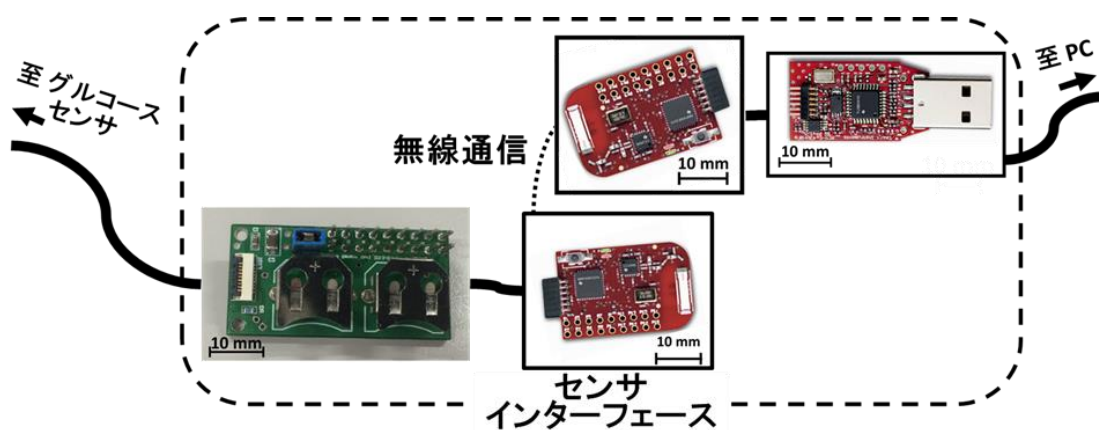


図 3.29 長方形中継基板を用いた無線型マイコン制御用センサインターフェースの概略図

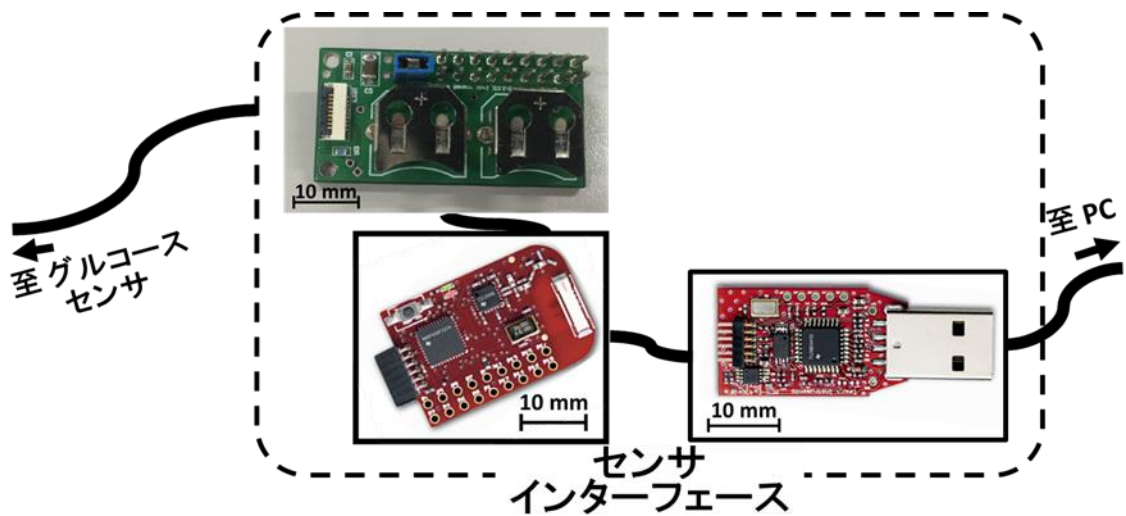


図 3.30 長方形中継基板を用いた有線型マイコン制御用  
センサインターフェースの概略図

長方形中継基板を用いた場合必ずターゲット・ボードが必要となるため、これらを1つに集積した基板を設計・試作することで、図 3.29、図 3.30 と比較して小型化したセンサインターフェースを実現できると考えた。長方形中継基板とターゲット・ボードの基板の回路を一体化した基板（以降、六角形中継基板と表記する）の外観写真を図 3.31 に示す。六角形中継基板は一辺 15 mm の正六角形であり、eZ430-RF2500 の公開情報を参考にして同等のスペックの回路を用いて設計されたものである。六角形中継基板を用いたセンサインターフェースの概略図を図 3.32 に示す。図 3.32 から、六角形中継基板を用いることで図 3.30 と比較して、センサインターフェースを小型化できた。

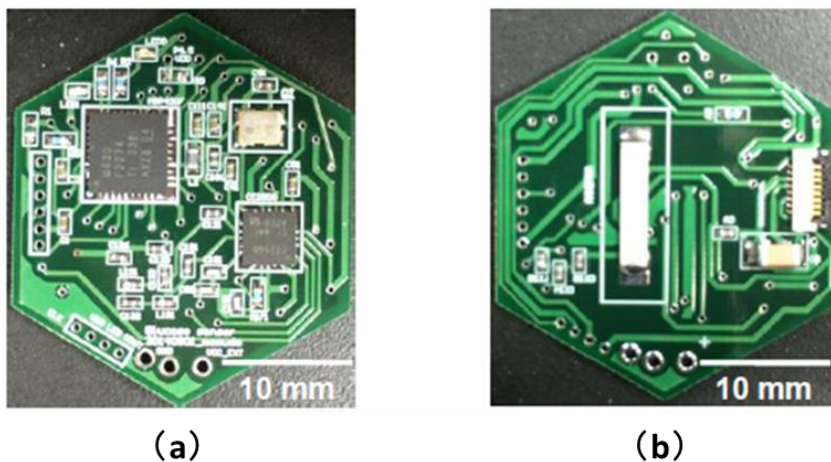


図 3.31 六角形自動測定用中継基板の外観写真 (a) 表面、(b) 裏面[55]

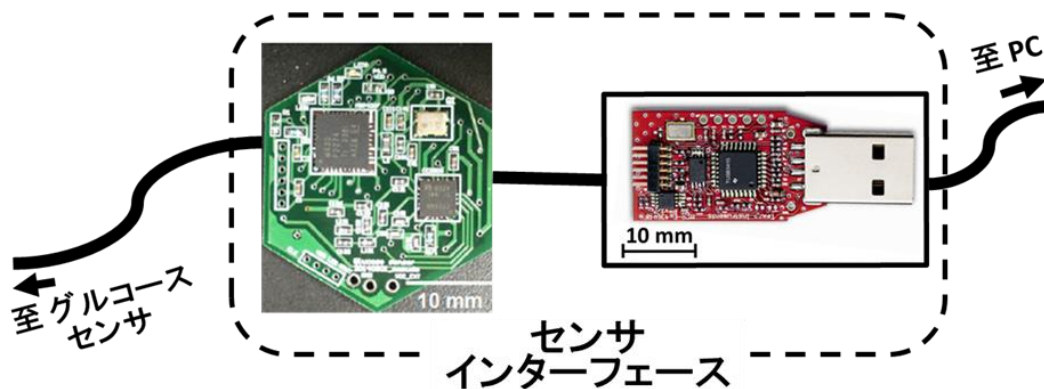


図 3.32 六角形自動測定用中継基板を用いた有線型マイコン制御用  
センサインターフェース概略図

### 3.4 考察とまとめ

本章では本研究で提案するグルコースセンサの実現を目的として、グルコースセンサの詳細を説明した。また、使用するセンサインターフェースについて概説した。

グルコースセンサは有線駆動用フレキシブル基板、CMOS 光センサ、励起光源 LED、励起光吸収フィルタと、必要に応じて金属管、ポリイミド管を組み合わせ構成される。有線駆動用フレキシブル基板は 19 ピンと 8 ピンの 2 種類を使用する。CMOS 光センサはイメージセンサとラインセンサの 2 種類を設計・試作し、使用する。励起光源 LED はピーク波長 400 nm のものを使用する。励起光吸収フィルタは励起光源 LED に対して透過率が低く、蛍光に対して透過率が大きな BPB-50 を使用する。金属管は蛍光ゲル方式グルコースセンサに物理的強度を付与させる目的で、外径 2.8 mm、1.8 mm のステンレス管または外径 1.0 mm のチタン棒から必要に応じて選択して使用する。ポリイミド管は蛍光ゲルがグルコースセンサから流出する可能性を低減する目的で使用する。使用するポリイミド管のサイズは外径 3.1 mm、2.1 mm、1.1 mm および 1.0 mm の 4 種類であり、必要に応じて選択して使用する。

本研究ではセンサインターフェースは大別して、デスクトップ PC 制御用センサインターフェースとマイコン制御用センサインターフェースの 2 種類を使用している。デスクトップ PC 制御用センサインターフェースは中継基板と制御基板で構成され、搭載されている 14-bit ADC を用いることで約 0.1 mV/LSB の分解能でグルコース濃度測定ができる。マイコン制御用センサインターフェースは無線通信でデータ伝送を行うもの、それを有線で行うもの 2 種類の計 3 種類が存在する。搭載されている 10-bit ADC を用いることで約 2.44 mV/LSB の分解能でグルコース濃度測定ができる。



## 第4章 蛍光ゲル方式グルコースセンサの基礎実証

### 4.1 はじめに

第3章で実現したグルコースセンサを用いて、グルコース濃度測定的能力および課題を把握するために検証・評価した。まず、機能検証用グルコースセンサの作製と、このグルコースセンサを用いた生体模擬環境下による機能評価について説明する。次に、生体模擬環境下による機能評価によって明らかになった課題を元に改良したグルコースセンサについて、作製と生体模擬環境下による機能評価を説明する。最後に、ラットを用いた動物実験に向けて再び改良したグルコースセンサの作製と動物実験による機能評価について説明する。

### 4.2 機能検証用センサを用いた評価

先行研究の状態と類似した蛍光ゲルが露出したグルコースセンサを作製し、評価を行った。次に、作製方法、実験方法および実験結果を説明する。

#### 4.2.1 機能検証用センサの作製

機能検証用で作製したグルコースセンサの外観写真を図4.1に示す。本センサは3 mm×1.5 mm×5 mmの直方体構造の蛍光ゲル中央部に3.2.7で実装した図3.21(b)を配置した構造である。本グルコースセンサではCMOS光センサとして、受光強度分布を把握するためにイメージセンサを用いた。長さ方向に対して、蛍光ゲルの両端にはシリコンゴムストッパを装着し、蛍光ゲルの脱落を抑制した。以後、本グルコースセンサを機能評価用センサと表記する。

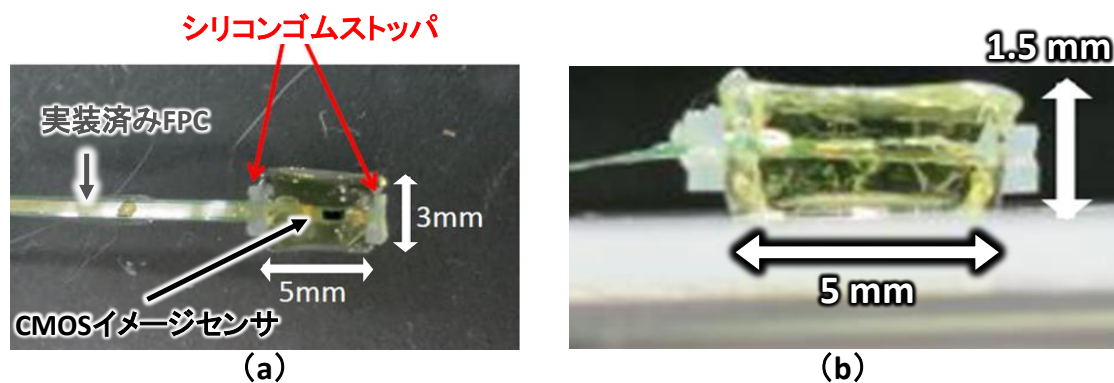


図 4.1 機能検証用センサの外観写真 (a) 上面 (b) 側面

## 4.2.2 実験方法

作製した機能検証用センサを図 4.2 で示す実験系により評価した。使用したセンサインターフェースはデスクトップ PC 制御用センサインターフェースである。機能検証用センサを図 4.3 に示すように生理食塩水 150 mL と攪拌子を入れたビーカーに浸漬させた。ビーカーはホットプレートスターラー上に置き、溶液は 36.4°C から 37.1°C の温度とした。グルコース濃度は 10 g/dL のグルコース溶液をマイクロピペットによって滴下し、0 mg/dL-200 mg/dL の間で 25 mg/dL 毎に順次変化させた。グルコース濃度は上昇するに伴い、CMOS イメージセンサの画素値は高くなる。グルコース溶液滴下後の画素値の変化と、画素値が安定するまでの時間を測定する。

本測定は暗幕内で行った。励起光源 LED は 1.0 mA の定電流で発光させた。全画素の中から任意に選択した pixel 1 から pixel 5 について結果をまとめた。

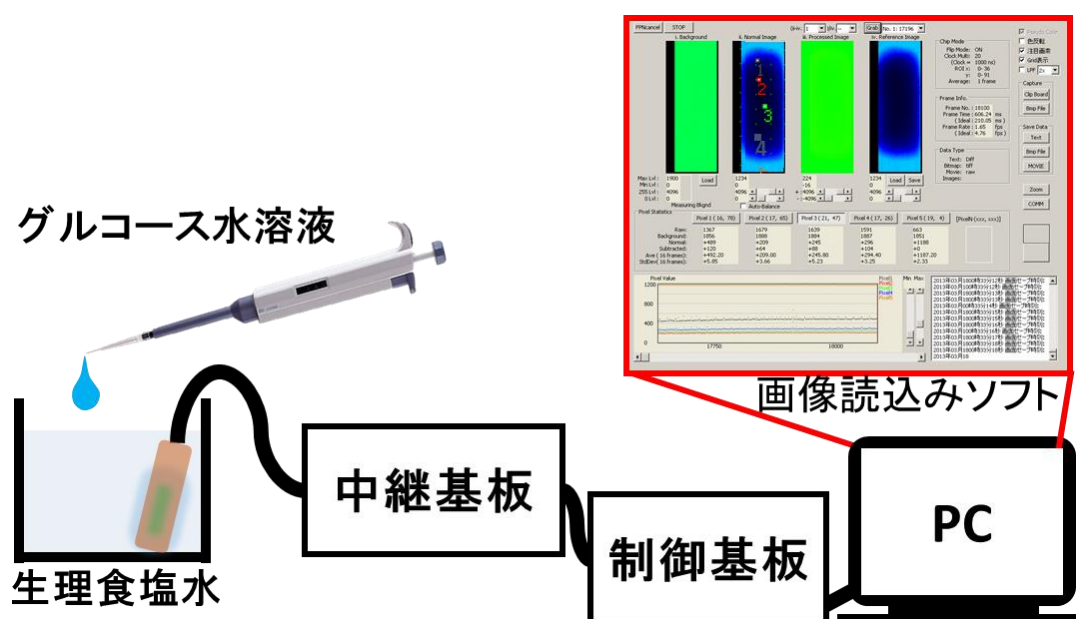


図 4.2 機能検証用センサの評価実験系

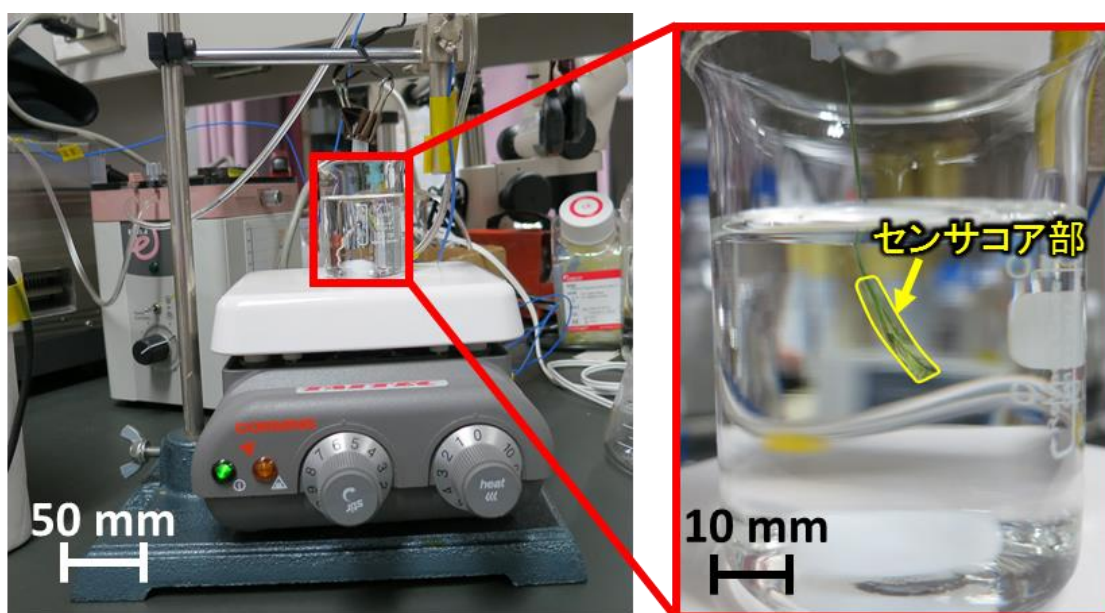


図 4.3 機能検証用センサによる生体模擬環境下での実験風景

### 4.2.3 実験結果

150 mL の生理食塩水に対して滴下したグルコース溶液の量、グルコース濃度、画素値の安定化時間および、安定化した時の温度を表 4.1 に示す。表 4.1 から、濃度変化量 25 mg/dL に対する安定化時間は最長で 9 分であることがわかった。

図 4.4 に安定した際の濃度測定結果を示す。(a) は 0 mg/dL と 200 mg/dL それぞれの取得画像を示す。(a) から、取得画像の長手方向では擬似カラーの色の变化、すなわち大きな画素値の変化が見られる。一方、幅方向では長手方向と比較して画素値の変化は小さいことが確認できる。(b) は任意の画素に対して、その画素の上下左右の画素を含めた 5 画素の平均値を 10 フレーム分平均化した値をプロットしている。ここで言う任意の画素とは (a) 中 1 から 5 で示す画素である。画素 1 から画素 5 はグルコース濃度の上昇に伴い、画素値も上昇している様子が確認できる。画素 1 から画素 4 に関しては比例して増加している様子が、最も LED に近い画素 5 に関してはセンサ特性に起因する飽和傾向が見られた。

以上から、提案する方式のグルコースセンサを用いることで定量的にグルコース濃度を測定可能である。

表 4.1 グルコース濃度、滴下量と安定化時間の関係

グルコース濃度 [mg/dL]	グルコース溶液滴下量 [mL]	温度 [°C]	安定化時間 [min.]
0	—	36.4	4
25	0.376	36.5	9
50	0.378	36.5	8
75	0.38	36.5	8
100	0.382	36.9	5
125	0.384	37	5
150	0.386	37.1	5
175	0.387	36.8	3
200	0.389	36.7	6

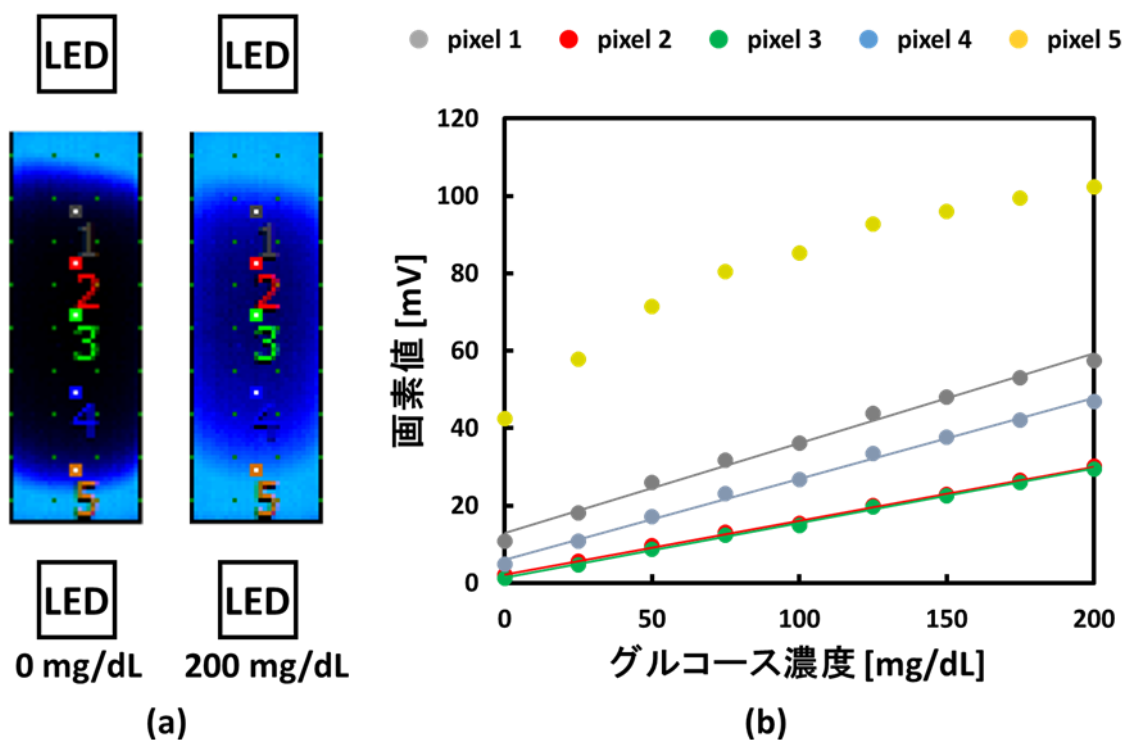


図 4.4 機能検証用センサの濃度測定結果  
 (a) イメージングの様子 (b) グルコース濃度と画素値の関係

### 4.3 ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサを用いた機能評価

前節では機能検証用センサを用いて生理食塩水中で機能評価を行い、提案する方式でグルコース濃度測定が可能であることがわかった。前節の実験結果を元にして改良したグルコースセンサの作製、および生体模擬環境下による実験による機能評価を行った。

#### 4.3.1 ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサの作製

前節の実験を元に、動物実験に向けて次の 2 点を課題として取り上げた。

- I. CMOS 光センサ上の蛍光ゲルの厚みに対する、グルコースセンサ作製毎の再現性向上
- II. グルコースセンサから蛍光ゲルが脱落する可能性の低減

I に対して、機能検証用センサではセンサコア部と蛍光ゲルを組み合わせる際、センサコア部を固定することで再現性が向上できると考えた。また外装を用いることで蛍光ゲルの露出が小さくなるため、II（蛍光ゲルの脱落防止）にも効果があると考えられる。そこで、図 4.5 に示す構造のように、センサコア部に外装を装着して外装の内部に蛍光ゲルを充填することにした。金属管は図 3.14 に示す外径 2.8 mm のステンレス管、ポリイミド管は図 3.17 に示す外径 3.1 mm のものを使用した。CMOS 光センサはイメージセンサを用いた。本グルコースセンサはポリイミド管と金属管を外装に用いた外径 3.1 mm のグルコースセンサであるので、ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサと表記する。図 4.6 にポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサの実装手順を示す。3.2.7 で説明する手順で CMOS 光センサ、LED、励起光カットフィルタを FPC 上に実装した後の工程を次に示す。

- ① 実装済み FPC の裏面にエポキシ樹脂を塗布した状態で金属管に挿入し、FPC と金属管を固定する。
- ② パリレン C で①をコーティングする。
- ③ 内側にシリコン樹脂を塗布したポリイミド管を②に被せて固定する。
- ④ 蛍光ゲルを充填する。

パリレン C 膜のコーティングには Specialty Coating Systems 社製 PDS 2010 を使用した。10 g の顆粒状パリレン C により、厚み  $5 \pm 1 \mu\text{m}$  程度のパリレン膜が形成される。パリレン C のコーティングにより、防水性と生体適合性を付与させることができる。作製したポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサの外観写真を図 4.7 に示す。本センサ測定部は直径 3.1 mm、長さ 8.0 mm の円柱状の形状である。





図 4.5 ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサの構造

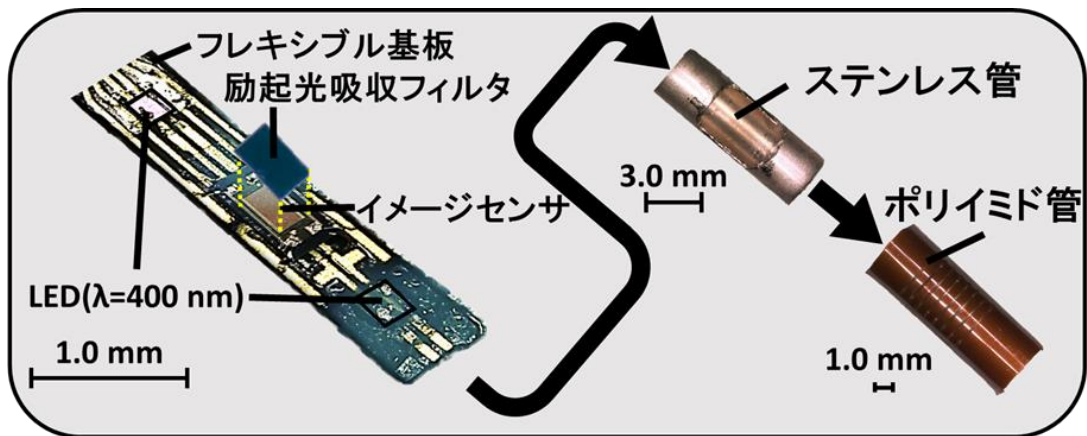


図 4.6 ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサの実装手順

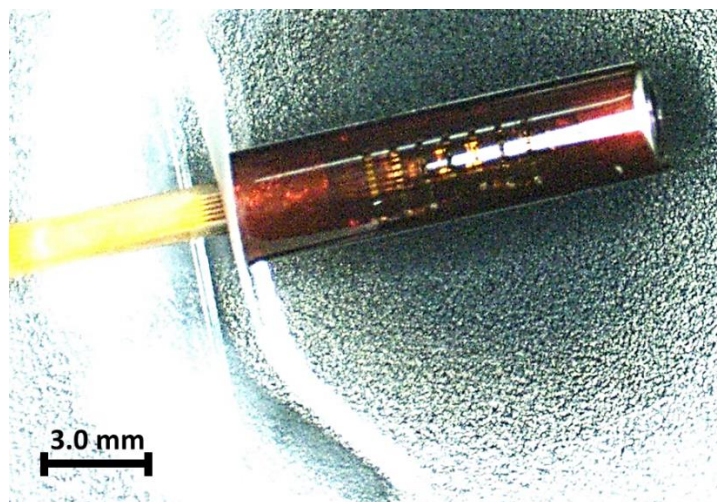


図 4.7 ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサの外観写真

### 4.3.2 生体模擬環境下による評価実験

前項で作製したポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサの機能評価を行うため、生理食塩水中で機能検証を行った。実験系は 4.2.2 と同じであり、図 4.2 に示すものを用いた。グルコース濃度の調整は、10 g/dL グルコース溶液を順次滴下することで行った。励起光 LED に供給する電流値は 0.2 mA である。フレーム撮像時間は 609 ms である。また、今回は 1 分毎に励起光源 LED を点灯して測定している。

図 4.8 に実験結果を示す。(a) は 0 mg/dL と 250 mg/dL それぞれのイメージング図である。(b) は任意の画素に対して、その画素の上下左右の画素を含めた 5 画素の平均値を 10 フレーム分平均化した値をプロットしている。任意の画素は (a) 中 1 から 4 で示す画素である。図 4.8 から、前節の実験結果と同様にグルコース濃度の上昇に伴って画素値も上昇している様子が確認できる。

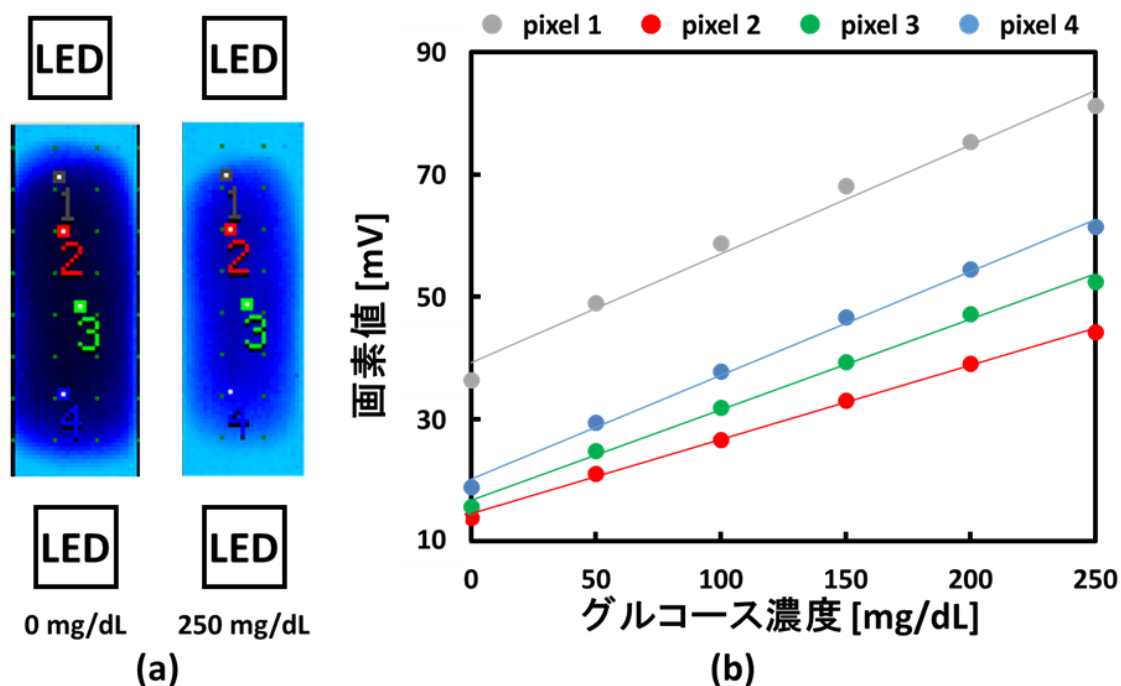


図 4.8 ポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサを用いた生体模擬環境下での実験結果 (a) センサによる撮像データ (b) グルコース濃度と画素値の関係



#### 4.4 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサを用いた機能評価

前項で作製したポリイミド-金属外装 外径 3 mm センサによって、作製毎の蛍光ゲルの厚みに対する再現性を向上させた状態で、グルコース濃度測定が可能なセンサを開発した。そこで、金属管とポリイミド管を外装として使用する方式で、動物実験を行った。動物実験に向けて、侵襲性を低減する目的でグルコースセンサの直径を 3.1 mm から 2.1 mm に縮小したグルコースセンサを作製した。本グルコースセンサをポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサと表記する。

##### 4.4.1 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの作製

使用した金属管は図 3.15 に示す外径 1.8 mm のステンレス管、ポリイミド管は図 3.18 に示す外径 2.1 mm のものを使用した。CMOS 光センサはイメージセンサを用いた。図 4.9 にポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの実装の様子を示す。本センサの実装は 4.3.1 で説明する手順と同じである。作製したポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの外観写真を図 4.10 に示す。

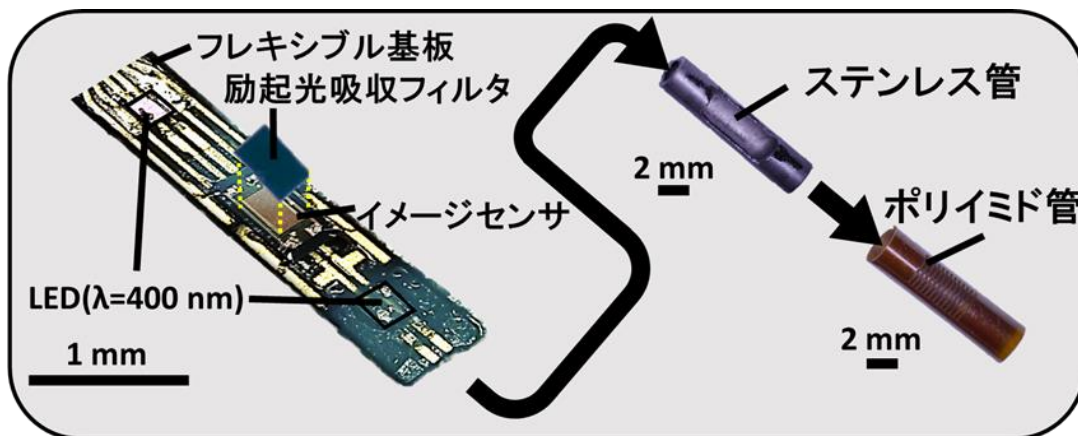


図 4.9 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの実装手順

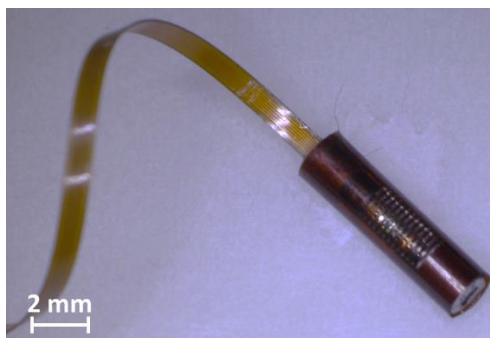


図 4.10 作製したポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの外観写真

## 4.4.2 動物実験による機能評価

### A) 実験方法

ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサを用いて動物実験を行った。動物実験は共同研究先である東京大学生産技術研究所 竹内研究室で、東京大学の動物実験のガイドラインに従って行った。

図 4.11 にポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ埋植の手順を含む動物実験の様子を示す。ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの埋植手順は次の通りである。

- I. 麻酔をラットに吸入させて全身麻酔を行う。
- II. 麻酔下のラットに対して体表の毛剃りと埋植箇所消毒を行う。
- III. オペ用のピンセットとハサミを用いてポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ埋植用穴を形成する。
- IV. 形成した穴にポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサを埋植する。

埋植場所を先行研究と同じ条件である耳部裏側の皮下として[24]、ポリイミド管のスリット面を皮膚側にして埋植した。インスリンはノボノルディスクファーマ株式会社製生合成ヒト中性インスリン注射液を 10  $\mu\text{L}$ / 3990  $\mu\text{L}$  に希釈したものを 0.3 mL、背中に装着したインスリン注入用器具から注入した。また、グルコース溶液はテルモ株式会社製ブドウ糖注 50% シリンジを 1 mL 腹腔内に注入した。

ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサは左右の耳部に各 1 台埋植した。各センサインターフェースは図 3.22 と図 3.29 に示すものを用いた。

グルコース濃度測定に対して、耳部皮下に埋植したポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサは細胞間質液中で 1 分毎に、リファレンスデータとして使用した SMBG 用機器は尾静脈（血液）採血で 5 分毎に行った。

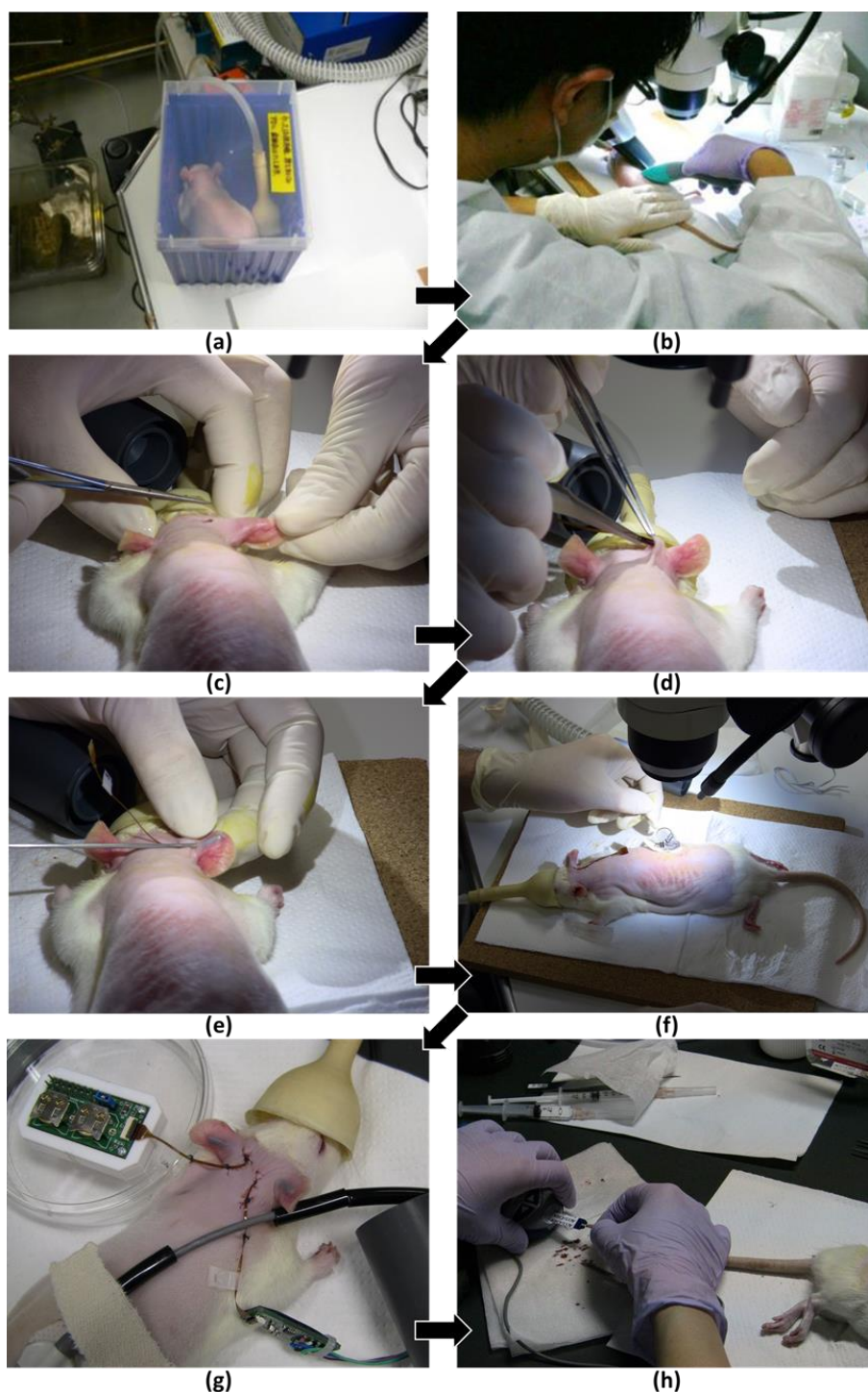


図 4.11 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサを用いた動物実験の様子  
 (a) 麻酔の様子 (b) 剃毛の様子 (c) ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ埋植穴形成の様子 (d) ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ埋植の様子  
 (e) ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ埋植後の様子 (f) インスリン注入用器具装着の様子 (g) ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサによるグルコース濃度測定の様子 (h) SMBG によるグルコース濃度測定の様子

## B) 実験結果

図 4.12 に経皮的に観察したグルコース濃度測定の様子を示す。図 4.12 から埋植したポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサに搭載した励起光源 LED と蛍光ゲルが励起光および蛍光を発する様子を確認できる。これより、生体に埋植しても LED により蛍光を励起できていることが確認できた。

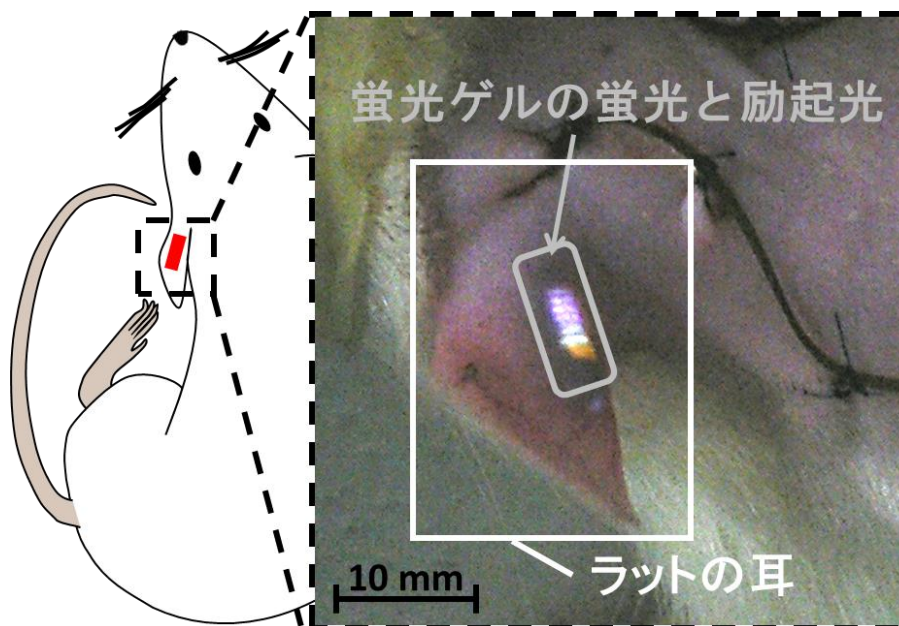


図 4.12 経皮的に観察したグルコース濃度測定の様子

図 4.13 にポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサを用いた動物実験の結果を示す。図の赤色プロットはポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの画素値、青色プロットはリファレンスデータとして測定した SMBG による血糖値を示す。またグルコース溶液およびインスリンはそれぞれ開始 10 分後（図 4.13 中に示す点線のタイミング）、開始 51 分後（図 4.13 中に示す破線のタイミング）で注入した。

まず SMBG による測定結果から、血糖値はインスリンを注入した開始 51 分前後でピークを迎えた後、減少している様子が確認できる。一方、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサによる測定結果から、画素値は開始 112 分前後でピークを迎えた後、減少している様子が確認できる。以上からポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサは SMBG による測定結果と同じく、グルコース溶液注入後に画素値が増加、インスリン注入後に減少していることから、提案する方式でグルコース濃度測定は可能であることがわかった。また、両センサのピークを迎えた時間を比較すると、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサは約 60 分、



測定の遅れがあることがわかった。

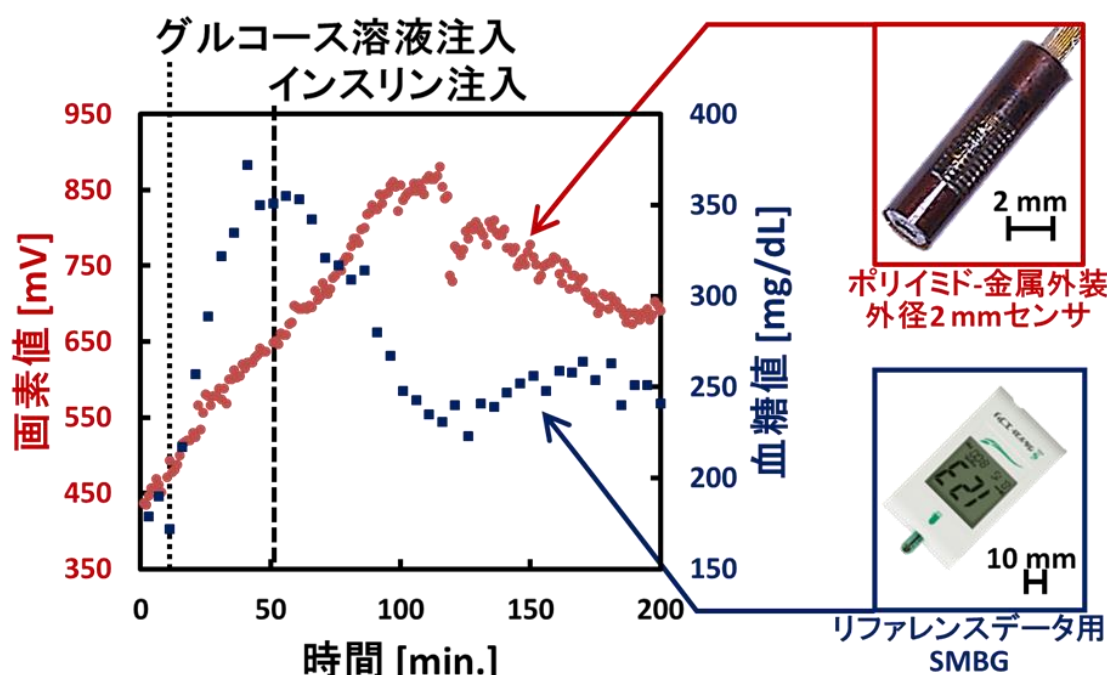


図 4.13 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサを用いた動物実験の結果

#### 4.5 考察とまとめ

本章では蛍光ゲル方式グルコースセンサにより、グルコース濃度測定的能力と課題を把握するために機能検証を行った。改良を繰り返し、ポリイミドとステンレスを外装に用いた外径 2.1 mm、長さ 8.0 mm、円柱形状のグルコースセンサを作製した。生体模擬環境下実験と動物実験による評価実験の結果から、提案するグルコースセンサを用いてグルコース濃度測定ができることがわかった。また、イメージセンサを用いることで、取得画像の長手方向では画素値の変化が大きく、幅方向では画素値の変化は小さいことが確認できた。課題として、動物実験の結果から、応答時間が遅いことを確認できた。

応答時間に関して、以下の点が原因であると考えた。

- I. 血液と細胞間質液の違い
- II. 蛍光ゲルの厚みが多い
- III. 蛍光ゲルの露出面積が小さい

I に対しては細胞間質液中のグルコース濃度変化は血液中の変化と比較して  $17.2 \pm 7.2$  分遅いという報告がある[40]。II、III に対しては式 4.1 に示すフィックの第 2 法則に従い、応答時間が長くなると考えた。図 4.14 に示す模式図を用いて説明する。(a) は本章で作製したグルコースセンサ、(b) は蛍光ゲルの露出面

積は変化させず、厚みを薄くしたもの、(c) は蛍光ゲルの厚みは変化させず、露出面積を拡大したものである。模式図中の矢印はグルコースの拡散のイメージを示す。図 4.14 (a) と (b) のように蛍光ゲルの厚みが薄い場合と厚い場合を考えると、蛍光ゲルが厚い場合は体積が大きいため、外界と同じグルコース濃度になるには流入すべきグルコース分子の量は多くなる。その結果、平均濃度が上昇するのに必要な時間は長くなると考えられる。また、図 4.14 (a) と (c) のように蛍光ゲルの体積が同じであり、蛍光ゲルが外界と接している総面積（蛍光ゲルの露出面積）が異なる場合、総面積が小さい方が系としてのグルコース流入速度が小さくなると考えられる。その結果、平均濃度が上昇するのに必要な時間が長くなると考えた。

厳密な解析には 3 次元の計算機シミュレーションが必要となるが、蛍光ゲルの拡散係数等が現時点で未知である。そこで、本研究では構造面から実現可能な範囲で蛍光ゲルの露出面積拡大や薄型化を行い、実験的に評価した。これについては第 6 章で検討を行う。

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (c: \text{濃度、} t: \text{時間、} x: \text{距離、} D: \text{拡散係数}) \quad (\text{式 4.1})$$

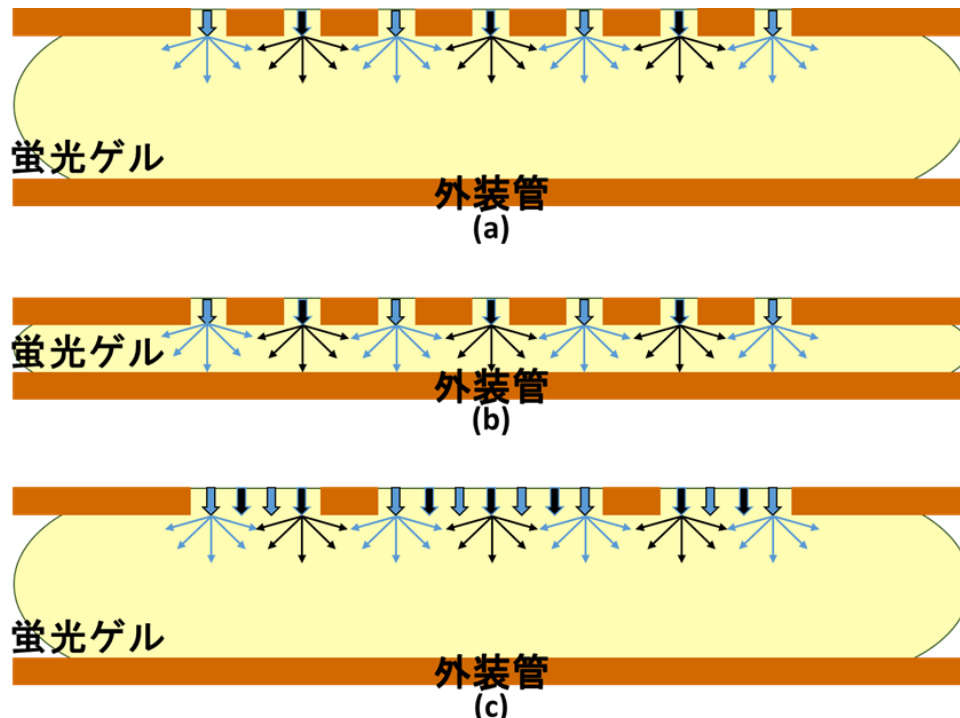


図 4.14 蛍光ゲルの厚みおよび露出面積とグルコース拡散の様子を示す模式図  
 (a) 第 4 章で作製したグルコースセンサ (b) 蛍光ゲルの厚みのみを薄くしたもの (c) 蛍光ゲルの露出面積のみを拡大したもの

## 第5章 蛍光ゲル方式グルコースセンサの長期機能検証

### 5.1 はじめに

提案するグルコースセンサの寿命を評価するために長期機能検証を行った。評価実験は生体模擬環境下と動物（ラット）を用いて行った。

本章ではまず、本実験で使用した新たな構造のグルコースセンサについて説明する。次に、作製したグルコースセンサを用いた生体模擬環境下による長期グルコース濃度測定について説明する。最後に、動物実験としてラットを用いた長期グルコース濃度測定について説明する。

### 5.2 金属外装 外径 2 mm センサの作製

グルコースセンサが生体模擬環境下または体内に長期間存在しても安定動作するために重要となる要因としては以下の3点が考えられる。

- I. グルコースセンサの防水性
- II. 蛍光ゲルの退色性
- III. 測定毎の取得データに関する再現性

Iについては、グルコースセンサは防水性を保有させる目的でパリレン C 膜を被覆しているが、長期間生理食塩水中に存在することで防水性が失われる可能性がある。防水性の喪失により、CMOS 光センサの短絡や配線の腐食による断線が生じ易くなる。IIについては、図 5.1 に蛍光ゲルに対する励起光照射時間と蛍光退色の関係を示す。竹内らの報告によると、波長 405 nm、強度  $5.7 \text{ mW} \cdot \text{cm}^2$  金属外装 外径 2 mm の励起光を 25 分間連続的に照射することで図 5.1 に示すように、蛍光強度が約 20% 低減する[23]。提案する方式でグルコース濃度測定をする場合、信号である蛍光強度が低減することでノイズに埋もれ易くなるので、測定が困難となる。IIIについては、蛍光ゲルの退色、または蛍光ゲルと CMOS 光センサの位置関係が変化することで、測定毎の画素値が変化する可能性が考えられる。



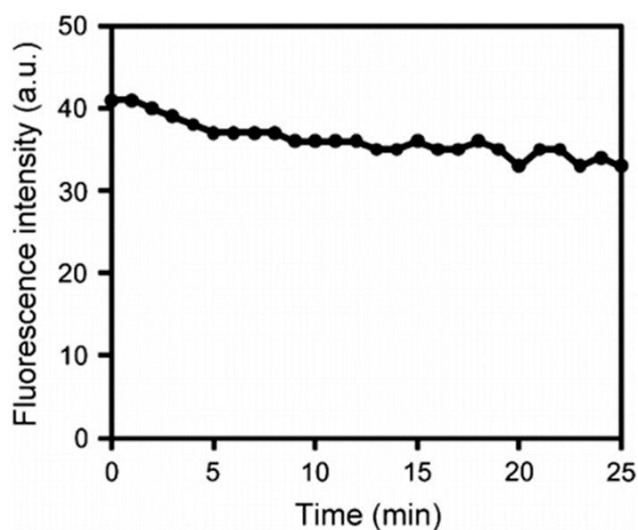


図 5.1 蛍光ゲルに対する励起光照射時間と蛍光退色の関係[23]

以上の要因に加えて、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm と比較して応答時間の短縮を考慮して、図 5.2 に示すような構造のグルコースセンサを考えた。蛍光ゲルの露出による応答時間の短縮に関しては 6.2.2 で説明する。金属管はポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサと同じ、図 3.15 のものを使用した。CMOS 光センサはイメージセンサを用いた。図 5.3 に金属外装 外径 2 mm センサの実装手順を示す。3.2.7 で説明する手順で CMOS 光センサ、LED、励起光吸収フィルタを FPC 上に実装した後の工程は次の通りである。

- ① 実装済み FPC の裏面にエポキシ樹脂を塗布した状態で金属管に挿入し、FPC と金属管を固定する。
- ② パリレン C で①をコーティングする。
- ③ 蛍光ゲルを充填する。

パリレン C 膜のコーティング条件は 4.3.1 と同じである。作製した金属外装 外径 2 mm センサの外観写真を図 5.4 に示す。本センサ測定部は直径 1.8 mm、長さ 8.0 mm の円柱状の形状である。



図 5.2 金属外装 外径 2 mm センサのコンセプト

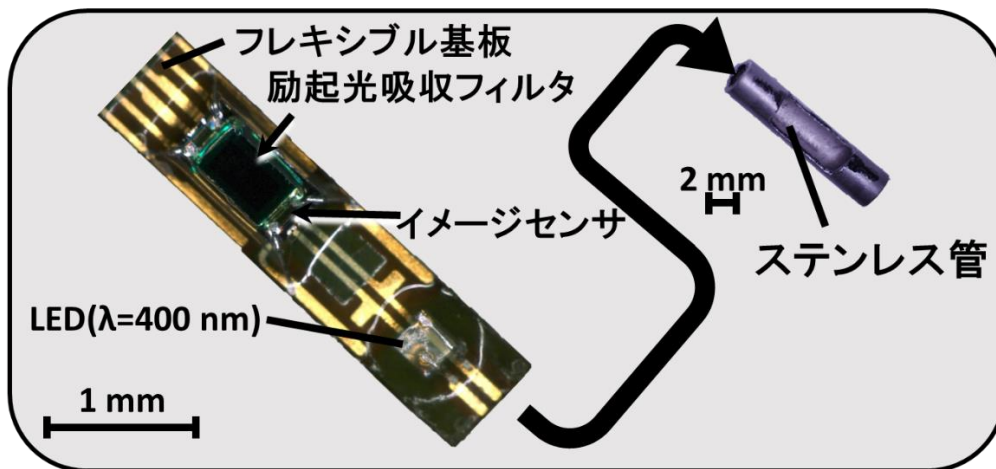


図 5.3 金属外装 外径 2 mm センサの実装手順

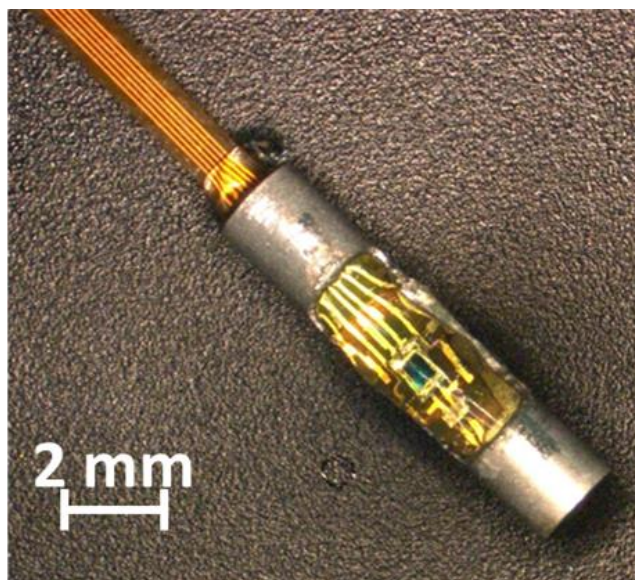


図 5.4 金属外装 外径 2 mm センサの外観写真

### 5.3 生体模擬環境下における長期グルコース濃度測定

全節で作製した金属外装 外径 2 mm センサに対して、測定実験中グルコースセンサを固定する目的で図 5.5 に示すような亚克力製測定部固定用治具を装着することを考えた。本治具の使用により、測定毎の取得データに関する再現性の向上が期待できる。亚克力製測定部固定用治具は 12 mm×15 mm×2 mm の亚克力板 2 枚を加工して作製した。図 5.6 に亚克力製治具を装着した写真を示す。

グルコース濃度測定実験を行わず、グルコースセンサを保存する際は図 5.7に

示す設定温度 36.0℃の恒温槽（ヤマト科学株式会社製 IJ100W）内で測定部のみを生理食塩水中に浸漬し、遮光した状態で保持した。また、グルコースセンサの蛍光ゲルは露出しているため、グルコースセンサを恒温槽から出し入れする際に蛍光ゲルに衝撃が加わり、CMOS 光センサと蛍光ゲルの位置関係が変化する可能性がある。この可能性を低減するため、保存の際はシリコンシートでグルコースセンサを上から覆って固定した。



図 5.5 固定用治具を装着した金属外装 外径 2 mm センサのコンセプト

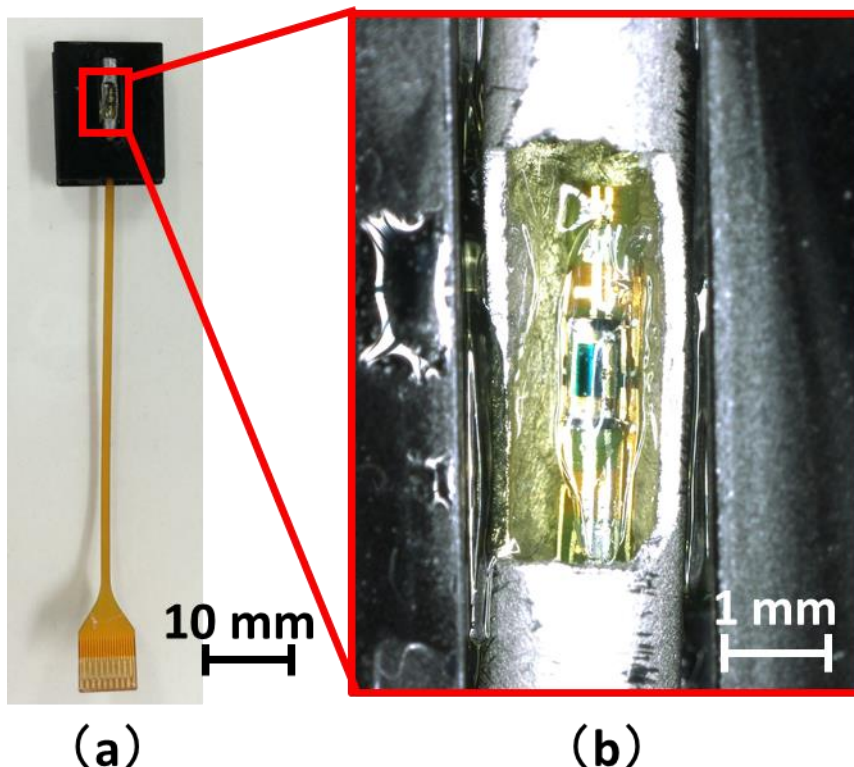


図 5.6 生体模擬環境下の実験用治具に装着した長期機能検証用グルコースセンサの (a) 外観写真 (b) 測定部の拡大写真

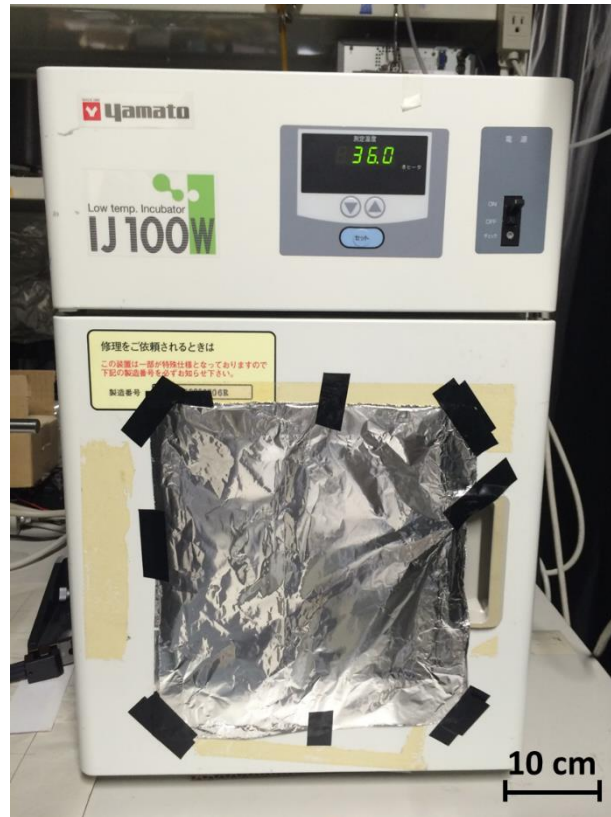


図 5.7 金属外装 外径 2 mm センサ保存用恒温槽の外観写真

### 5.3.1 実験方法

生理食塩水を用いた生体模擬環境下における長期機能検証実験の様子を示す。生理食塩水 150 mL と攪拌子が入ったビーカー内に図 5.6 のグルコースセンサを浸漬させる。測定部固定用アクリル製治具の裏面とビーカー内壁はカプトンテープによって固定されており、間接的にグルコースセンサも固定されている。ビーカーは約 1L の水道水が入ったウォーターバススターラー（アズワン株式会社製 EWS-100RD）内に設置した。ウォーターバスは 37.0°C に設定し、ビーカー内の生理食塩水温度を 35.6°C-36.4°C の間で保持した。生理食塩水の温度は防水機能のある温度計（株式会社エー・アンド・デイ製 AD-5625）で測定した。生理食塩水中のグルコース濃度の増加は、10 g/dL のグルコース溶液をピペットマンで滴下することによって行った。またグルコース濃度の減少は、ビーカー内の溶液をシリンジで 50-100 cc 抜き取った後、生理食塩水を投入し希釈することで行った。グルコース濃度を変化させた際、ビーカー内の濃度を短時間で均一にするため、攪拌子を用いた。攪拌子は 200 rpm で回転するように設定した。実験中、溶液の蒸発によるグルコース濃度変化を抑制するため、グルコース溶液注入用



の小穴を一箇所開けた食品包装用ラップフィルムでビーカーの口を覆った。実験は全て暗室内で実施した。

本実験で用いたセンサインターフェースに関して、初回は図 3.29 で示す長方形中継基板を用いた無線型マイコン制御用センサインターフェース、その他は図 3.30 で示す長方形中継基板を用いた有線型マイコン制御用センサインターフェースを用いた。測定は 10 秒毎に行い、その度に励起光源 LED を 30 ms 間点灯した。本センサインターフェースで示す画素値は LED 点灯時と非点灯時の差と定義する。また、測定する画素位置は初回のみ 16 行目、5-25 列の 21 画素、その他は 28 行目、5-25 列の 21 画素であり、画素値は 21 画素全ての画素値の和に対して差分をとった。

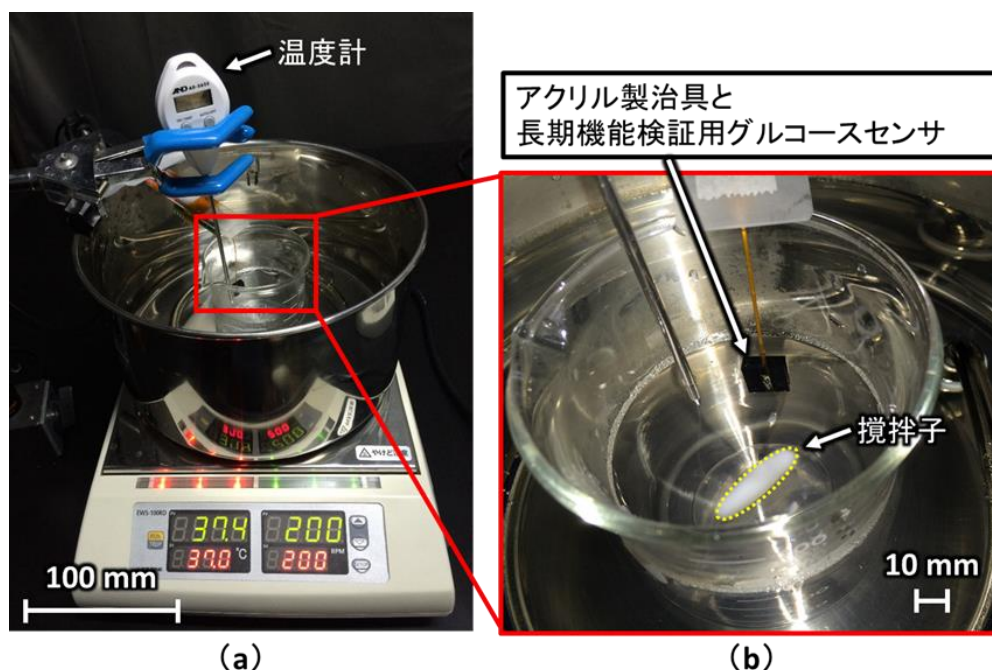


図 5.8 生理食塩水を用いた長期機能検証実験の様子  
(a) 外観写真 (b) ビーカー内の拡大写真

### 5.3.2 実験結果

図 5.9 に浸漬初日の測定結果を示す。図 5.9 は測定時間（横軸）に対する画素値（縦軸）の関係を示している。グルコース溶液を 30 分毎（同図中灰色と白色の境界線のタイミング）に順次滴下することで、グルコース濃度を 0-300 mg/dL で変化させた。

開始 58 分から 68 分の 10 分間においてデータが取得出来ていない期間がある。これは、この間無線型マイコン制御用センサインターフェースの駆動が停止して

いたためである。連続的に測定データを取得するためには、センサインターフェースの不具合が比較的生じ難い有線型マイコン制御用センサインターフェースの使用が望まれる。グラフの形状から、0 mg/dL を除くグルコース濃度において、グルコース溶液を滴下した直後は急激に画素値が増加し、その後なだらかに増加または画素値が安定化する様子が確認できる。一方、0 mg/dL に対しては画素値が逆に減少している様子が確認できる。これはグルコースセンサを生理食塩水中に浸漬させてから十分な時間が経っていないことが原因であると考えられる。実験準備の際、生理食塩水から一度摘出したことによって蛍光ゲルの水分の一部が失われる。この状態のまま再度実験で使用する生理食塩水中に投入すると、蛍光ゲルの膨潤によって蛍光色素の空間的密度が低下し、画素値が低下する。そのため、今後はグルコース濃度を滴下し始めるタイミングは 0 mg/dL において画素値が安定した後に行うことが必要である。

以上から、一部改善の必要があるが、基本的には金属外装 外径 2 mm センサを用いてもグルコース濃度を測定できることがわかった。

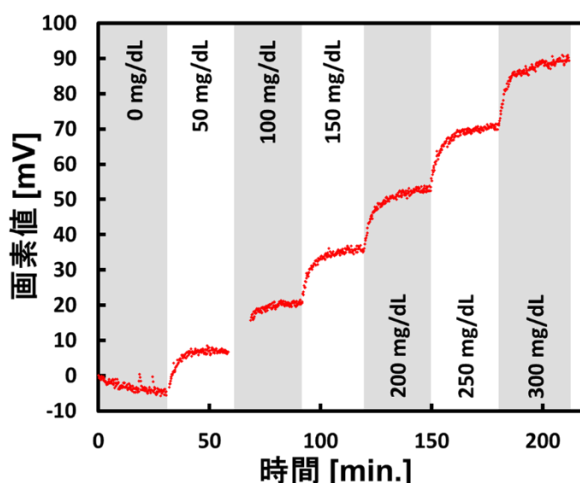


図 5.9 浸漬初日の測定結果

浸漬初日の測定以降、グルコース濃度を 300 mg/dL まで上昇させた後 0 mg/dL まで低下させる実験を追加した。図 5.10 (a) に浸漬 31 日目、図 5.10 (b) に浸漬 136 日目、図 5.10 (c) に浸漬 303 日目の測定結果を示す。図 5.10 (a)、(b) の両図から初日同様、問題なくグルコース濃度測定できることが確認できた。また、グルコース濃度低下させる際、画素値が上昇している様子が確認できる。これは希釈のために大量の溶液を入れ替えた際に生じている。数分以内に画素値が戻ることを確認している。

浸漬 165 日目の測定の際、蛍光ゲルが脱落したため、同蛍光ゲルを再装着した。これより、浸漬 165 日目以降の測定結果は参考データとして取り扱う。



図 5.10 (c) から、動作している様子と、また測定開始 314 分前後で不連続点が発生している様子が確認できる。この不連続点は予期せぬタイミングで生じたため、15 分程度様子を見た後に測定を終了した。また、浸漬 350 日目に動作確認を行ったが画素値が負の値をとり、測定不可能な状態であったため、故障と判断した。

蛍光ゲルの退色性の評価として、図 5.11 に経過日数とセンサ感度の関係を示す。経過日数は浸漬 165 日目の蛍光ゲル脱落を考慮し、浸漬 152 日以前で議論する。センサ感度はグルコース濃度 300 mg/dL と 0 mg/dL の画素値の差をグルコース濃度差である 300 で割った値と定義する。図 5.11 からセンサ感度はばらつきがあるが、日数が経過してもセンサ感度が顕著に低下している様子は確認できなかった。

以上から、提案する方式のグルコースセンサは 152 日以上寿命があること、303 日以上駆動することがわかった。

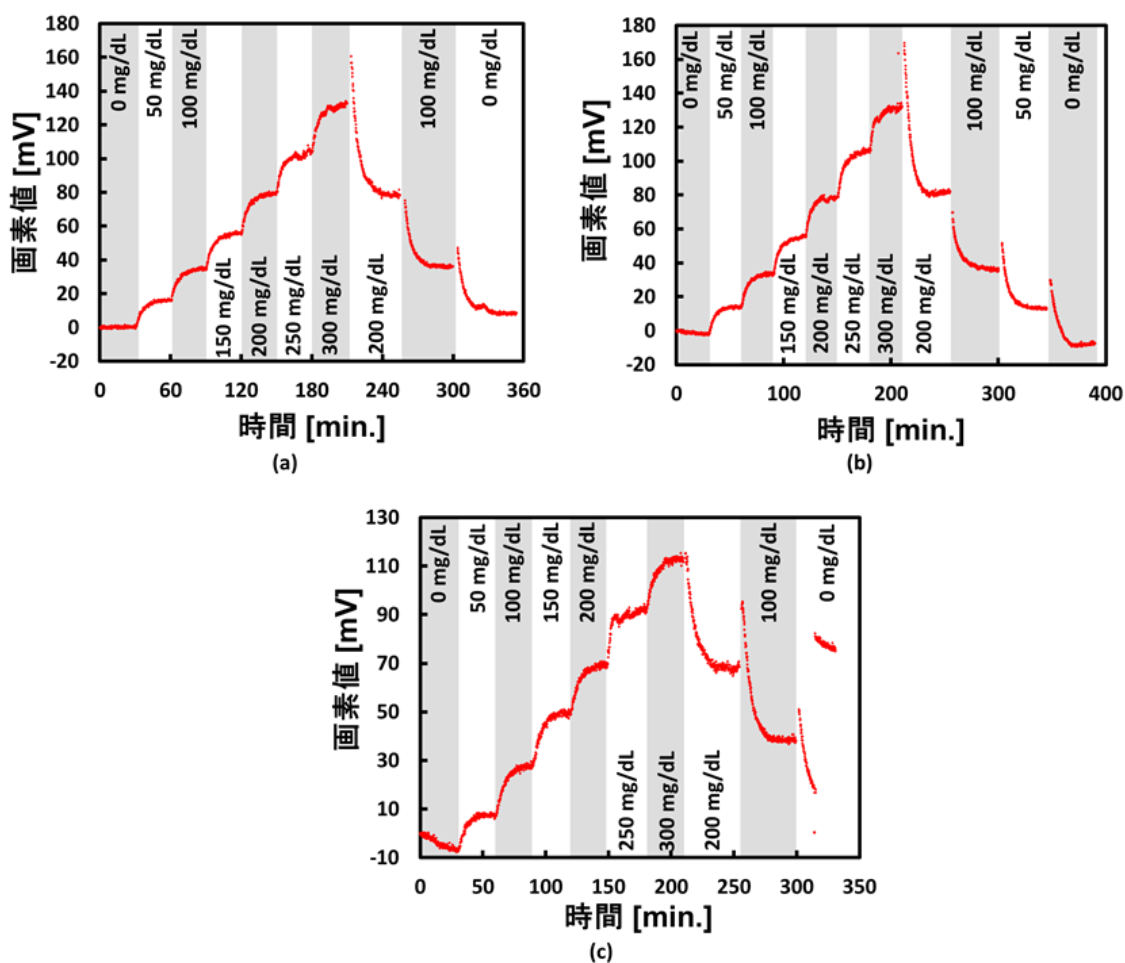


図 5.10 長期機能検証実験の結果  
(a)浸漬 31 日目 (b)浸漬 136 日目 (c)浸漬 303 日目

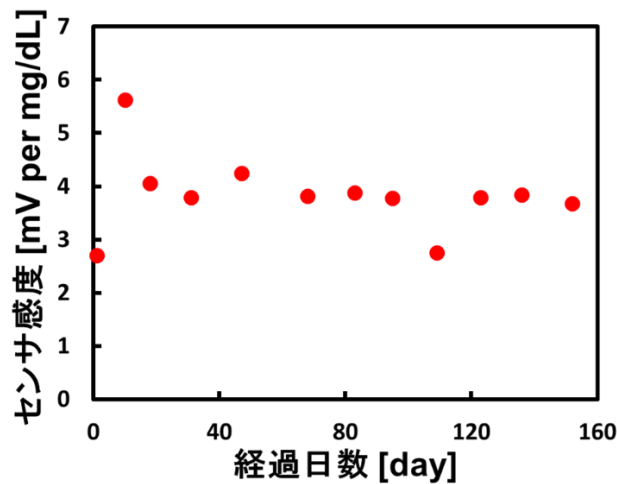


図 5.11 経過日数とセンサ感度の関係

## 5.4 動物実験による長期グルコース濃度測定

前節の結果から、生理食塩水を用いた生体模擬環境下による実験では、金属外装 外径 2 mm センサを用いて、152 日以上グルコース濃度測定が可能であり、303 日以上動作することがわかった。そこで次に、同グルコースセンサをラットに長期間埋植して機能測定する動物実験を行った。

### 5.4.1 実験方法

本動物実験も 4.4.2 同様、東京大学 生産技術研究所竹内研究室で、東京大学の動物実験のガイドラインに従って行った。一匹のラットの後背部に構造の異なる二種類のグルコースセンサ（図 4.10 に示すポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサと図 5.4 に示す金属外装 外径 2 mm センサ）を各一台埋植した。今回埋植場所として選択した後背部は皮が厚く、蛍光灯のような外乱光の影響を受け難いと考えた点、長期埋植を行う上でラットのダメージを軽減する点の 2 点が理由である。前章の動物実験では、外径 2.1 mm の機能測定用最終版グルコースセンサを耳部皮下に埋植した。この埋植部位は急性実験では問題なかったが、長期埋植ではより負担が軽減されると予想される後背部とした。埋植部位は変更しているが、埋植と実験の流れは前章図 4.11 と同様である。図 5.12 にラット後背部に二種類のグルコースセンサを埋植した様子を示す。

グルコースセンサを埋植した 7 日後と 37 日後に評価実験を行い、長期グルコース濃度測定を実施した。評価実験では麻酔下のラットに対して腹腔内注射により、テルモ株式会社製ブドウ糖注 50% シリンジを各 1 mL 注入した。インスリンは後背部の皮下に注射を行い、ノボノルディスクファーマ株式会社製合成

ヒト中性インスリン注射液を  $10 \mu\text{L}/3990 \mu\text{L}$  に希釈したものを各  $0.2\text{-}0.4 \text{ mL}$  注入した。本実験で用いたセンサインターフェースに関して、埋植 7 日目は図 3.22 に示すデスクトップ PC 制御用センサインターフェース、埋植 37 日目は図 3.30 に示すマイコン制御用センサインターフェースを用いた。デスクトップ PC 制御用センサインターフェースの場合、2 分毎に測定を行った。マイコン制御用センサインターフェースの場合、LED の点灯時間を  $40 \text{ ms}$  とし、10 秒毎に測定した。励起光源 LED に供給する電流値はポリイミド-金属外装 外径  $2 \text{ mm}$  センサに対しては  $30 \text{ mA}$ 、金属外装 外径  $2 \text{ mm}$  センサに対しては  $3 \text{ mA}$  である。

実験以外の時間はラットがコードを噛み切らないように中継基板から FPC を取り外し、ガーゼやスパイラルテープで FPC を被覆した。

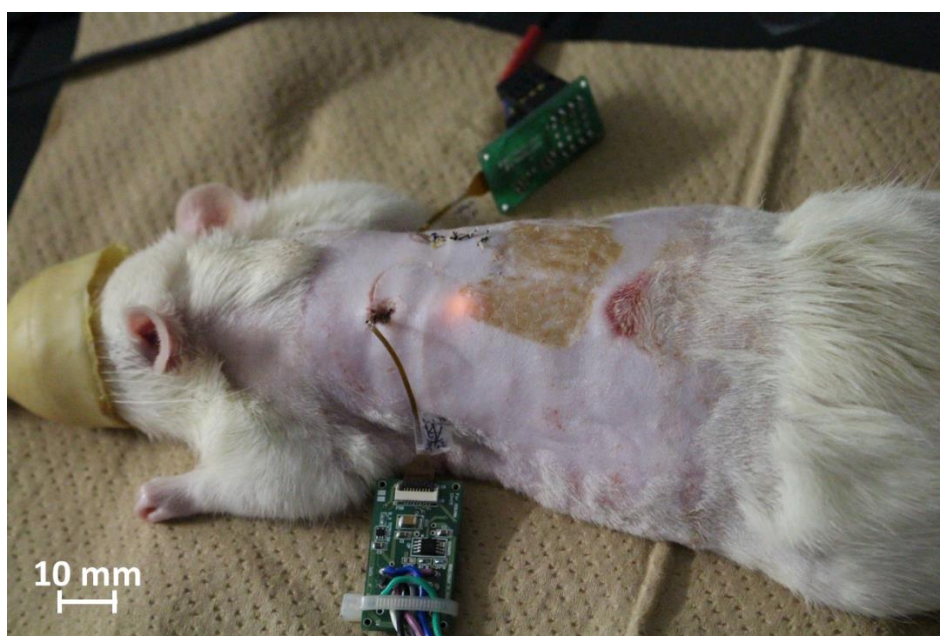


図 5.12 ラット後背部に二種類のグルコースセンサを埋植した様子

## 5.4.2 実験結果

### A) 埋植 7 日目

埋植 7 日目に 2 台のグルコースセンサについて血糖値測定を行った。ポリイミド-金属外装 外径  $2 \text{ mm}$  センサによる実験結果を図 5.13、金属外装 外径  $2 \text{ mm}$  センサによる実験結果を図 5.14 に示す。両グラフ共に赤色プロットが作製したグルコースセンサ、青色プロットがリファレンスデータとして使用した SMBG の測定結果である。グルコース溶液は測定開始時に注入、インスリン

は測定開始 40、66、85 分後に注入した（図 5.15 中破線のタイミング）。インスリンの複数回注入は血糖値の低下が確認できなかったことが理由である。

図 5.13、図 5.14 から両グルコースセンサ共に血糖値に追従せず、画素値が上昇し続けている（ドリフトしている）様子が確認できる。今回使用したデスクトップ PC 制御用センサインターフェースでは測定中常にグルコースセンサが駆動するため、駆動による発熱がドリフトの原因と推測される。また、金属外装外径 2 mm センサは測定開始 95 分前後でセンサトラブルが生じて測定を終了した。

この実験により、グルコース濃度測定機能の確認はできなかったものの、動作確認はできた。そこで、埋植 37 日後もグルコースセンサの動作を確認することにした。

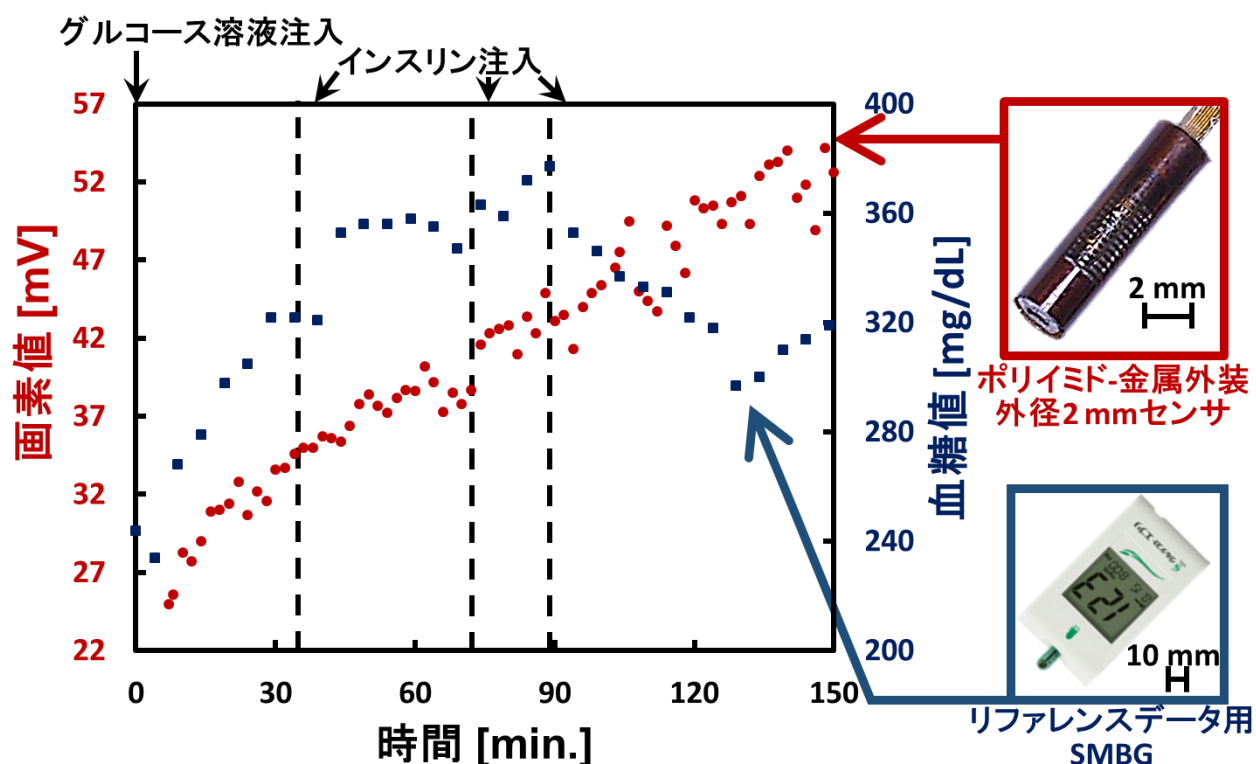


図 5.13 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサによる埋植 7 日目の実験結果

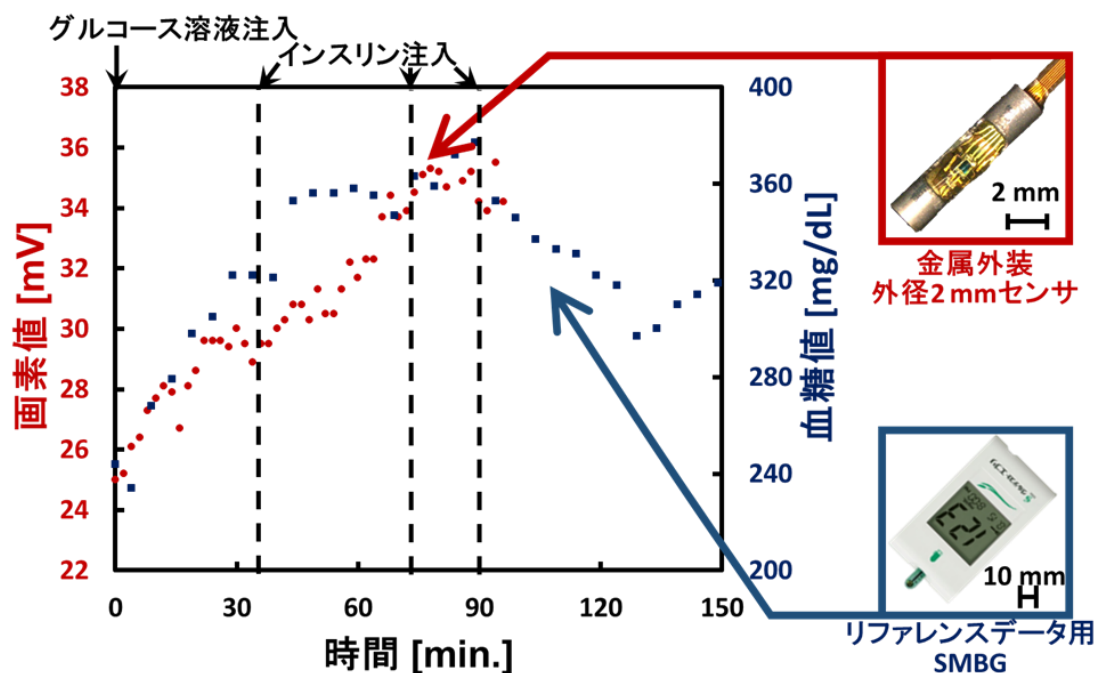


図 5.14 金属外装 外径 2 mm センサによる埋植 7 日目の実験結果

## B) 埋植 37 日目

ドリフトの対策としてセンサインターフェースを変更し、実験を行った。センサインターフェース以外の条件は前回の実験と同じとした。金属外装 外径 2 mm センサは動作が確認できなかった。図 5.15 にポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサによる実験結果を示す。赤色プロットが作製したグルコースセンサ、青色プロットがリファレンスデータとして使用した SMBG の測定結果である。グルコース溶液は測定開始 30 分後に注入 (図 5.15 中点線のタイミング)、インスリンは測定開始 70、95 分後に注入した (図 5.15 中破線のタイミング)。インスリンの複数回注入は血糖値の低下が確認できなかったことが理由である。また、測定開始 120 分後に麻酔シリンジを交換した (図 5.15 中一点鎖線のタイミング)。

図 5.15 から、作製したグルコースセンサの動作を確認できた。一方、埋植 7 日目同様、血糖値測定はできなかった。また、インスリン注入や麻酔シリンジ交換のタイミングで画素値が比較的大きく変動する様子が確認できた。そこで、後背部に埋植することは外的な影響を受け易い可能性があるかと判断した。

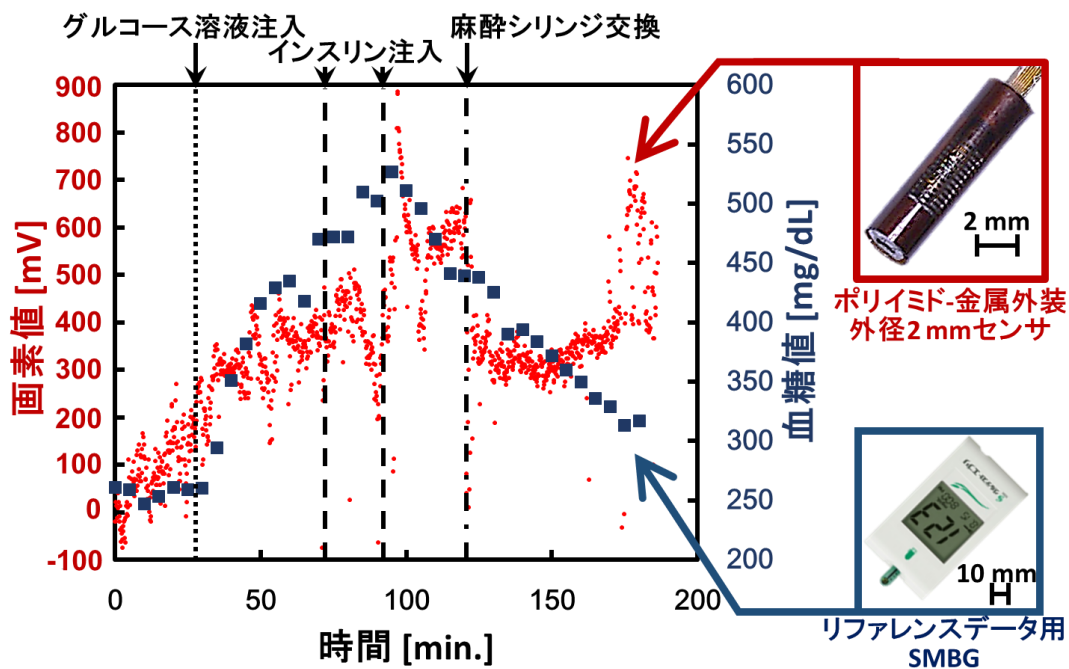


図 5.15 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサによる埋植 37 日目の実験結果

血糖値測定できなかった原因を究明するため、埋植したグルコースセンサを取り出して観察した。金属外装 外径 2 mm センサと同構造のセンサを埋植 37 日目に取り出した様子を図 5.16 に示す。図から、センサ埋植部周辺が炎症している様子、蛍光ゲルが脱落している様子が確認できる。また、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサに関しても、センサ埋植部周辺が炎症している様子を確認した。

以上から、血糖値測定ができなかった原因は、金属外装 外径 2 mm センサに関しては蛍光ゲルの脱落、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサに関しては炎症が原因であると考えた。表 5.1 に示すように、金属管として使用したステンレスには Ni が含有されている。Ni はアレルギー金属であるため[56]、炎症や膿が生じた可能性がある。その膿がグルコースセンサを覆い、血糖値測定を阻害したと考えられる。そこで、ゲルの脱落と炎症に対策するため、グルコースセンサの構造と材質について再検討する必要があることがわかった。



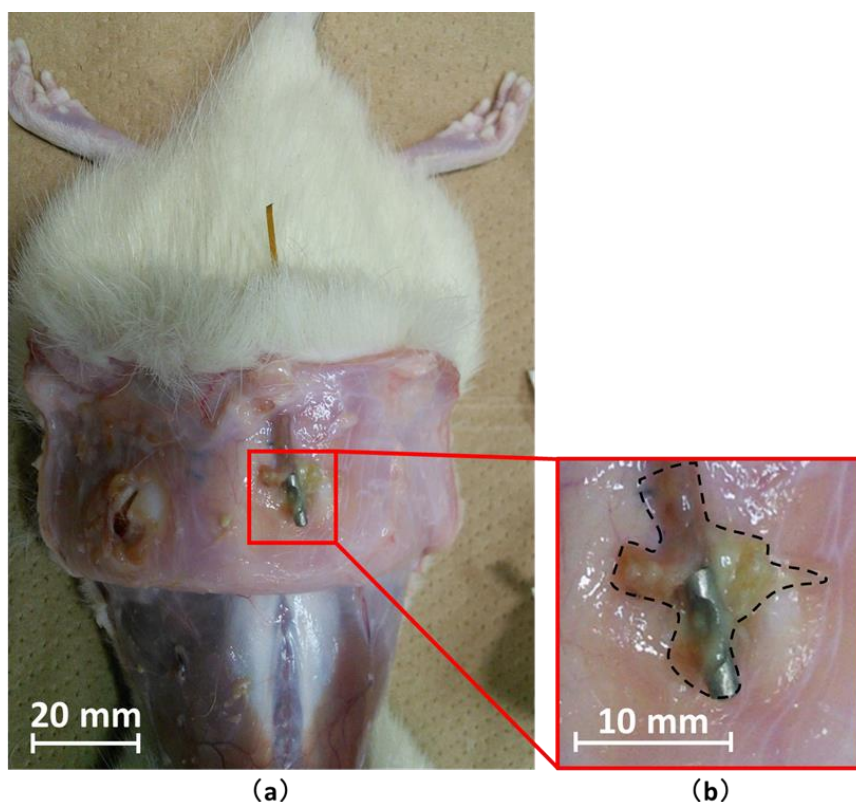


図 5.16 埋植したグルコースセンサによる炎症の様子  
(a) 外観写真 (b) センサ埋植部周辺の拡大写真

表 5.1 SUS304 の組成[57]

Cr	Ni	Mn	Si	Fe
17-19%	8-11%	<2%	1%	Balance

## 5.5 考察とまとめ

本章では生体模擬環境下の実験と動物実験による、提案する方式のグルコースセンサの長期機能検証について説明した。

まず、作製したグルコースセンサにより、生体模擬環境下の実験を行い、152 日以上の寿命があること、303 日以上駆動することがわかった。また、152 日の時点ではセンサ感度の顕著な低下は見られなかった。

次に、動物実験を行った。埋植 7 日目、37 日目にそれぞれ測定を行ったが、動作確認はできたものの、グルコース濃度測定はできなかった。その原因は炎症と、蛍光ゲルの脱落の 2 点であることがわかった。炎症はステンレスに含まれる Ni が原因の一つとして考えられる。グルコースセンサの構造と、材質について第 6 章で検討を行う。

## 第6章 蛍光ゲル方式グルコースセンサの最適化

### 6.1 はじめに

第4章の動物実験によって、ポリイミド-金属外装 外径2 mm センサは応答時間が遅いという課題があり、構造を変更する必要があることが分かった。また、第5章の動物実験によって、ポリイミド-金属外装 外径2 mm センサと金属外装 外径2 mm センサの両センサは生体適合性を向上する必要があり、材質を検討する必要があることがわかった。更に、金属外装 外径2 mm センサは蛍光ゲルが脱落する可能性を低くする必要があり、構造を変更する必要があることがわかった。

本章では応答時間の短縮と生体適合性の向上を目的にグルコースセンサの最適化を行った。応答時間に対しては評価も行った。まず、蛍光ゲルを露出したグルコースセンサを作製し、ポリイミド-金属外装 外径2 mm センサと応答時間を比較して、蛍光ゲルの露出面積と応答時間の関係を確認した。また、蛍光ゲルを露出したグルコースセンサに関して、蛍光ゲルの厚みと応答時間の関係を確認した。これらの実験で得られた結果を元に、外装に小型ポリイミド管を用いたグルコースセンサを作製し、ポリイミド-金属外装 外径2 mm センサと応答時間の比較を行った。最後に、生体模擬環境下実験と動物実験によって機能評価を行った。

### 6.2 応答時間に関する機能評価

蛍光ゲルの露出面積と応答時間の関係、蛍光ゲルの厚みと応答時間の関係、および蛍光ゲルの露出面積と厚みのどちらが応答時間に効果的であるかを調査するため、厚みを変化させた蛍光ゲル露出型グルコースセンサ 2種類と、外径1.1 mmのポリイミド管と金属管を使用したグルコースセンサを作製し、機能評価した。

#### 6.2.1 蛍光ゲル露出型グルコースセンサの作製方法

図 6.1 に示す蛍光ゲル露出型グルコースセンサを作製した。イメージセンサを使用して図 3.21 (b) のように実装し、パリレンC膜を施した。その後、棒状の蛍光ゲルを上に乗せた状態で、カプトンテープを用いて固定した。蛍光ゲルの厚みは2.0 mmと $0.5\pm 0.1$  mmの2種類である。作製した蛍光ゲル露出型グルコースセンサの外観写真を図 6.2 に示す。厚み2.0 mmの蛍光ゲル露出型グルコー

スセンサを肉厚ゲル露出センサ、厚み  $0.5 \pm 0.1$  mm の蛍光ゲル露出型グルコースセンサを薄厚ゲル露出センサと表記する。

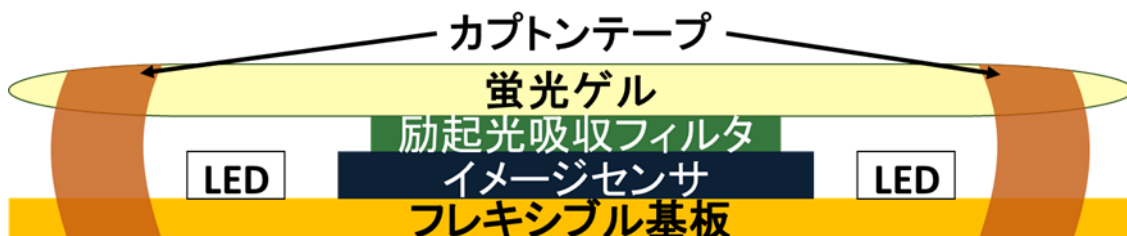


図 6.1 蛍光ゲル露出型グルコースセンサのコンセプト

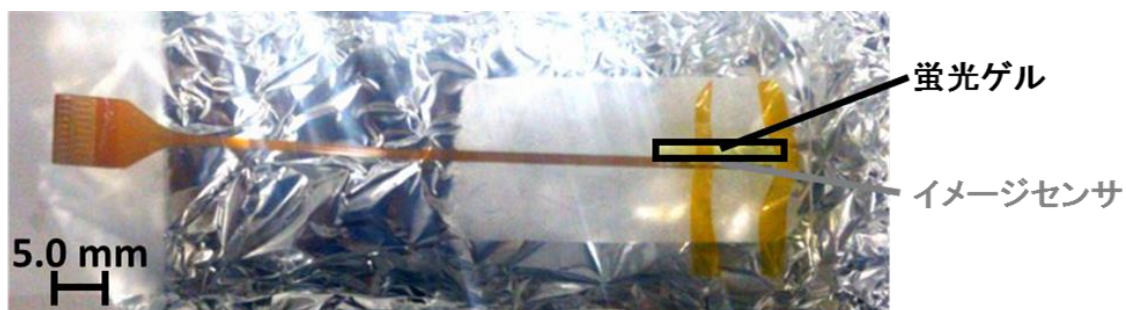


図 6.2 蛍光ゲル露出型グルコースセンサの外観写真

### 6.2.2 ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの作製方法

図 6.3 に作成手順を示す。イメージセンサを使用して図 3.21 (a) のように実装した後、次の手順で実装を続けた。

- ① 実装済み FPC の裏面にエポキシ樹脂を塗布した状態で金属棒に装着し、固定する。
- ② パリレン C で①をコーティングする。
- ③ 内側にシリコーン樹脂を塗布したポリイミド管を②に被せて固定する。
- ④ 蛍光ゲルを充填する。

図 6.4 に実装した様子、図 6.5 に断面図を示す。本グルコースセンサの測定部の形状は外径 1.1 mm、長さ 8 mm の円柱状である。また、蛍光ゲルの厚みは約 0.2 mm である。本グルコースセンサをポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサと表記する。

ここで、ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサ、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの蛍光ゲルの厚みはそれぞれ、約 0.2 mm、約 1.0 mm であり、ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの蛍光ゲルの厚みはポリイミド-金属外装 外径 2 mm の 1/5 である。この内容を式 4.1 に当てはめて考えると、拡散物質で

あるグルコースの移動距離が小さい方が応答時間は早くなるので、ポリイミド-金属外装 外径 1 mm はポリイミド-金属外装 外径 2 mm より応答時間が早くなると予想できる。また、ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサ、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサに関して、蛍光ゲル露出総面積はそれぞれ、 $1 \text{ mm}^2$  ( $= 125 \mu\text{m} \times 125 \mu\text{m} \times 4 \times 16$ )、 $2.3 \text{ mm}^2$  ( $= 125 \mu\text{m} \times 1400 \mu\text{m} \times 13$ ) であり、ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの蛍光ゲル露出総面積はポリイミド-金属外装 外径 2 mm の  $1/2.3$  である。露出面積が大きい方がグルコース溶液と接する面積が多いため、蛍光ゲル内に拡散するグルコースの総量が増加する。この内容を式 4.1 に当てはめて考えると、ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサはポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサより応答時間が遅くなると予想できる。応答時間に対して、蛍光ゲルの厚み変化量と露出総面積変化量の影響が同じであると仮定すると、ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサはポリイミド-金属外装 外径 2 mm よりセンサも応答時間が早くなると予想できる。

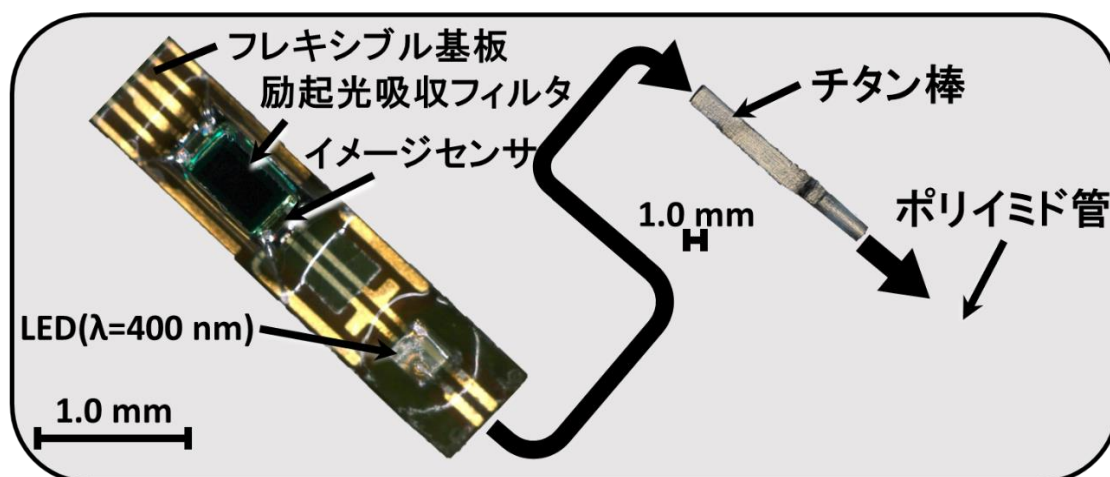


図 6.3 ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの実装手順

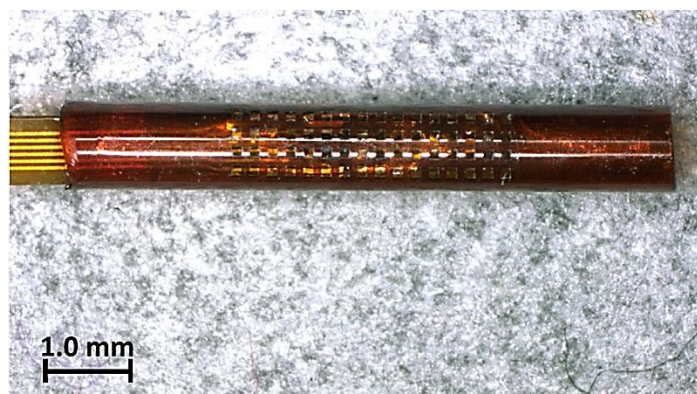


図 6.4 ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの外観写真



図 6.5 ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの断面図

### 6.2.3 実験方法と実験結果

本実験は 4.2.1 で示す実験系と同じものを用いた。グルコース濃度は 0 mg/dL から 25 mg/dL に変化させ、その時の時間と画素値の関係を調べる。LED に供給する電流値について、肉厚ゲル露出センサは 3 mA、薄厚ゲル露出センサは 8 mA、ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサは 5 mA である。

図 6.6 に結果を示す。青色プロットはポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ、緑色プロットは肉厚ゲル露出センサ、黄色プロットは薄厚ゲル露出センサ、紫色プロットはポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの測定結果を示す。時間 0 分でグルコース溶液を注入し、肉厚ゲル露出センサは 16 分間、その他は 30 分間測定した。図 6.6 から、薄厚ゲル露出センサの画素値が開始 6 分を堺に低下している様子が確認できる。開始 8 分と 10 分に関しては測定に問題はなかったが、それ以降は蛍光ゲルと CMOS 光センサの位置関係が変化したために画素値が低下している。しかし、位置関係の変化が生じる前に画素値は安定したため、測定に問題はない。

規格化した画素値は通常、測定最終プロットを 100%としたものと定義する。しかし薄厚ゲル露出センサに関しては途中で画素値が低下した関係で開始 6 分のプロットを 100%とする。また応答時間は画素値が 80%に達した際の時間と定義する。

図 6.6 から、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ、肉厚ゲル露出センサ、薄厚ゲル露出センサとポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの応答時間はそれぞれ 14 分、7 分、2 分、18 分である。この結果から、蛍光ゲル露出型のグルコースセンサとその他の応答時間を比較すると、蛍光ゲル露出型のグルコースセンサの方が早いことがわかる。次に、肉厚ゲル露出センサと薄厚ゲル露出センサの応答時間を比較すると薄厚ゲル露出センサの方が早いことがわかる。また、



ポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサとポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの応答時間を比較するとポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの方が早いことがわかる。

以上から、露出面積は大きい方が応答時間は早く、蛍光ゲルの厚みは薄い方が応答時間は早いことがわかった。また、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの方がポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサより応答時間が早かったことから、応答時間に関しては蛍光ゲルの露出総面積変化量の方が厚み変化量よりも影響が大きいことがわかった。

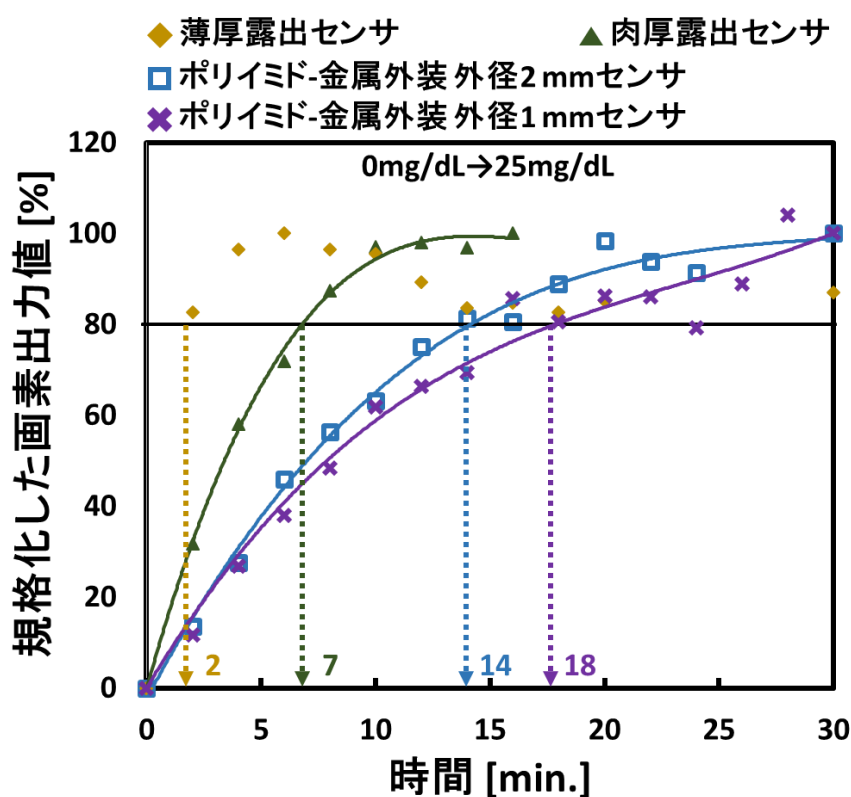


図 6.6 ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ、肉厚ゲル露出センサ、薄厚ゲル露出センサとポリイミド-金属外装 外径 1 mm センサの応答時間

### 6.3 ポリイミド外装 外径 1 mm センサの機能評価

これまでに、蛍光ゲルの薄化と露出面積を拡大することで応答時間が早くなることがわかった。そこで、外装として用いてきたポリイミド管を外径 1.0 mm に小型化し、開口面積を拡大することで、応答時間の短縮を試みた。

また、小型化と同時に蛍光ゲル方式グルコースセンサ用途に特化した CMOS 光センサであるラインセンサを設計・試作して使用した。イメージセンサから



ラインセンサに仕様を変更した理由は 4.2.3 から、イメージセンサの取得画像の長手方向では画素値の大きな変化が確認できたことである。光は光源から距離が大きくなるにつれて減衰する。長手方向に複数画素配置することで、LED-画素間距離の変化により異なる強度の蛍光を受光できるため、各画素で異なる濃度範囲の測定が可能である。これは、各画素の関係を解析することで、広い濃度範囲の測定が可能となることを意味している。ラインセンサにすることで広濃度範囲測定という長所を保持した状態で、低消費電力駆動が可能となる。低消費電力駆動は無線化する上で重要となる。

### 6.3.1 ラインセンサの画素感度特性評価

ラインセンサ化する際に画素の特性を向上させた。蛍光ゲル方式グルコースセンサは小型化に伴い、CMOS 光センサ上の蛍光ゲルの厚みが薄くなる。蛍光ゲルの薄化に伴い、蛍光色素の絶対量が減少するため、蛍光強度が低下する。そこで、画素の高感度化のために、画素の面積拡大と方式変更を行った。詳細は表 3.2 に示す。ラインセンサの画素は擬似 4Tr-APS を採用しており、PD から FD に確実にフォトキャリアを転送するため、転送ゲートの下に N-well 層が残る構造にしている[58]。このために図 6.7 示すように電位ポケットが形成されて残像の原因となっている。本研究では LED を発光させてから残像による画素値の変化が終わる迄の数 ms 間 LED の発光を維持し、残像による画素値の変化が終了したタイミングで測定を行っている。

3.2.1 B)で説明したように、一般的に擬似 4Tr-APS の感度は 3Tr-APS のそれより高い。これは擬似 4Tr-APS では PD (電荷容量  $C_{PD}$ ) に蓄積された電荷が FD (電荷容量  $C_{FD}$ ) に転送されることで高感度化されている。 $C_{PD}$  と  $C_{FD}$  を比較することで、間接的に擬似 4Tr-APS と 3Tr-APS の感度比較が可能である。 $C_{PD}$  と  $C_{FD}$  は使用したプロセスルールから PD と FD それぞれのパラメータを引用して、計算した。結果を図 6.8 に示す。図 6.8 から画素内で変化する電圧範囲である 1-2.5 V において、 $C_{PD}$  は  $C_{FD}$  の 6.67-6.78 倍であることがわかる。これは擬似 4Tr-APS は 3Tr-APS と比較して 6.67-6.78 倍感度が高いことを意味する。

次に、作製した擬似 4Tr-APS と 3Tr-APS を用いて感度を比較した。結果を図 6.9 に示す。図 6.9 から、擬似 4Tr-APS で線形的に変化している 54 lux 以下の低照度範囲において、擬似 4Tr-APS の感度は 3Tr-APS のそれと比較して 6.6 倍高いことがわかる。この結果はシミュレーション結果とほぼ一致している。

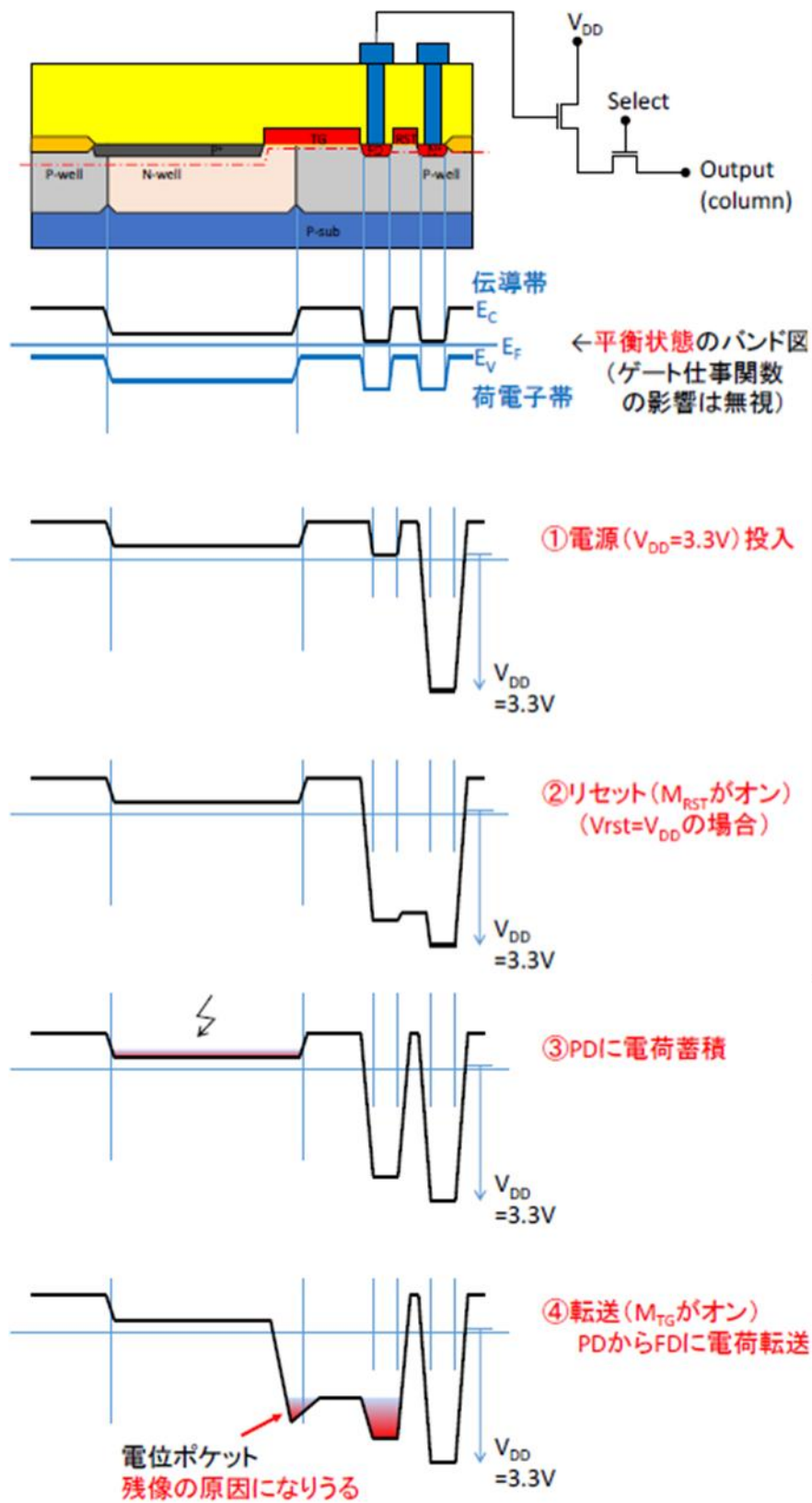


図 6.7 擬似 4Tr-APS の動作説明

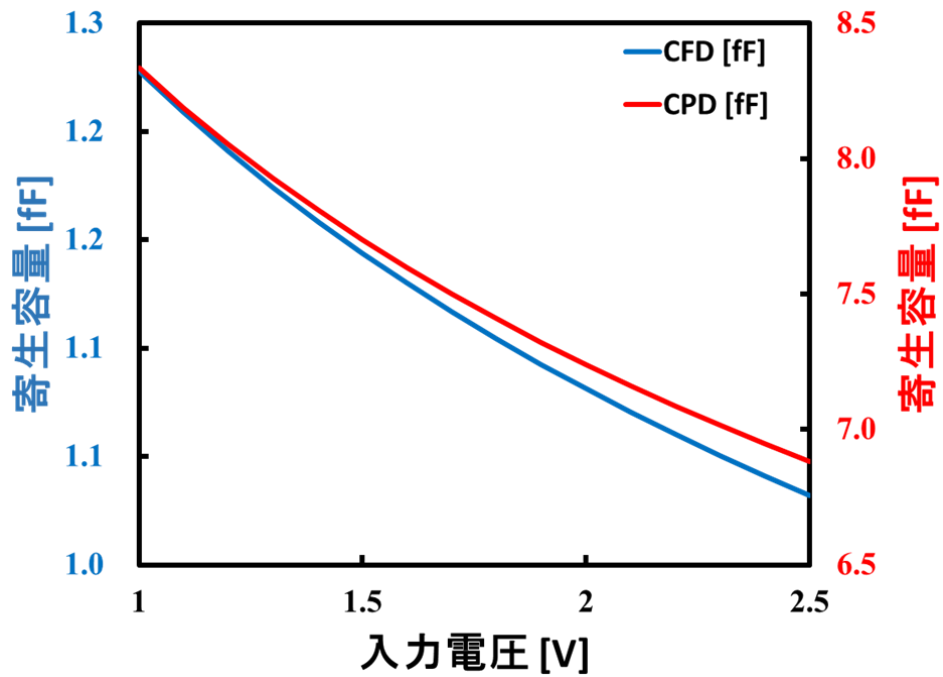


図 6.8 寄生容量  $C_{PD}$  と  $C_{FD}$  の特性

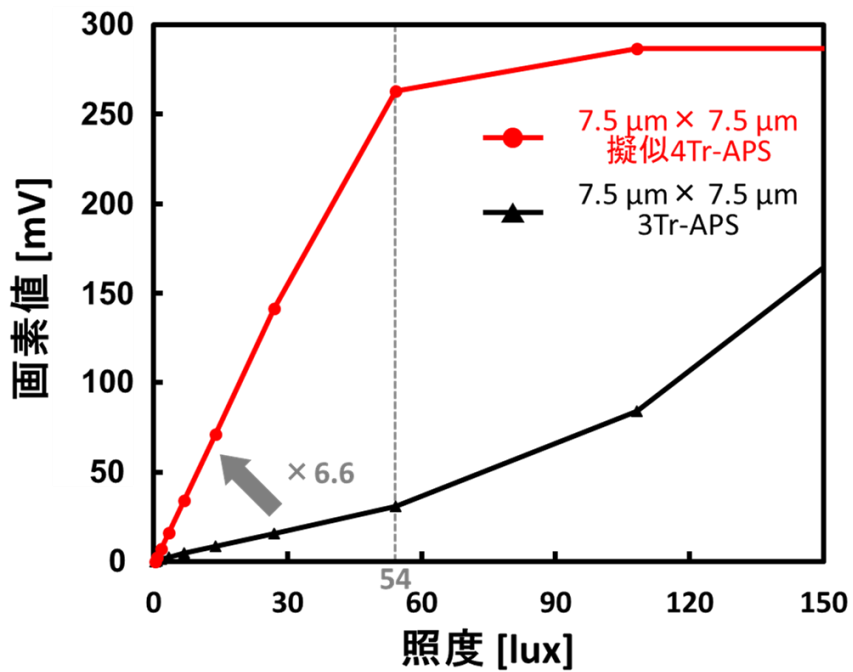


図 6.9 擬似 4Tr-APS と 3Tr-APS の感度特性

### 6.3.2 ポリイミド外装 外径 1 mm センサの作製

外装として使用したポリイミド管は図 3.20 に示す外径 1.0 mm のものを用いた。このポリイミド管は中心部周辺に 2 本のブリッジ構造を施した状態で、大面積を開口している。ブリッジ構造を施した理由は金属外装 外径 2 mm センサで時折発生した、図 6.10 に示すような蛍光ゲルの膨潤による脱落という問題を防止することである。これまで、グルコースセンサに物理的強度を付与する目的で金属管を用いてきたが、図 3.21 に示す実装済み FPC のサイズとの兼ね合いで今回は用いないことにした。図 6.11 に実装手順を示す。ラインセンサを使用して図 3.21 (a) のように実装した後、次の手順で実装を続けた。

- ① 実装済み FPC の裏面にエポキシ樹脂を塗布した状態でポリイミド管に装着し、固定する。
- ② パリレン C で①をコーティングする。
- ③ 蛍光ゲルを充填する。

図 6.12 に実装した様子、図 6.13 に断面図を示す。本グルコースセンサの測定部の形状は外径 1.0 mm、長さ 6 mm の円柱状である。本グルコースセンサをポリイミド外装 外径 1 mm センサと表記する。



図 6.10 蛍光ゲルの膨潤による脱落の様子

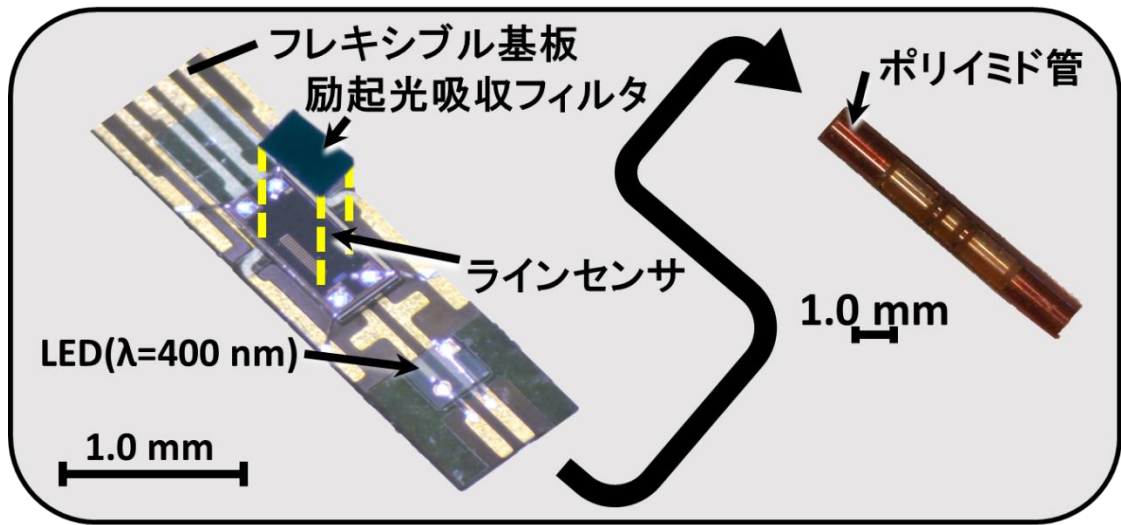


図 6.11 ポリイミド外装 外径 1 mm センサの実装手順

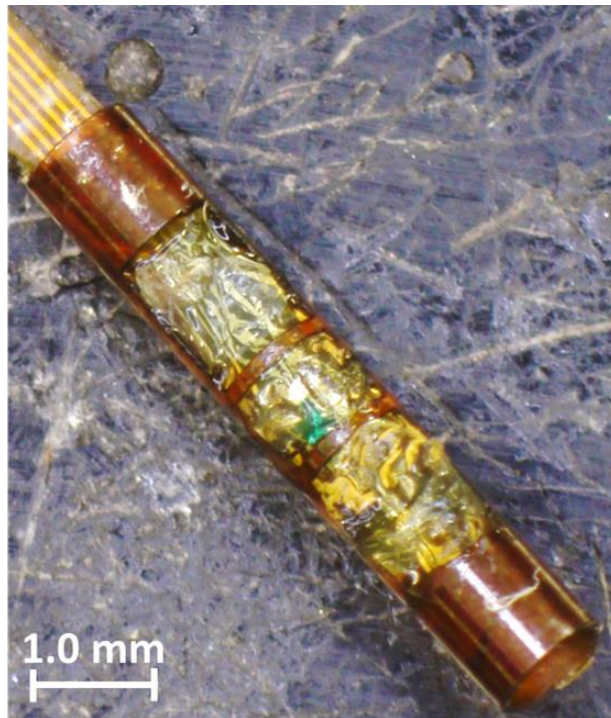


図 6.12 ポリイミド外装 外径 1 mm センサの外観写真



図 6.13 ポリイミド外装 外径 1 mm センサの断面図



スリット加工を施した市販の注射針にポリイミド外装 外径 1 mm センサを挿入した様子を図 6.14 に示す。使用した注射針はテルモ株式会社製サーフロー留置針 14 ゲージの内針 (16 ゲージ) である。スリットは幅 0.5 mm、長さ 20.0 mm であり、ポリイミド外装 外径 1 mm センサを挿入するために加工を施した。図 6.14 に示すようにポリイミド外装 外径 1 mm センサは注射針に挿入可能なサイズであり、切開ではなく注射による埋植が可能となる。これは埋植時のダメージを軽減できることを意味する。

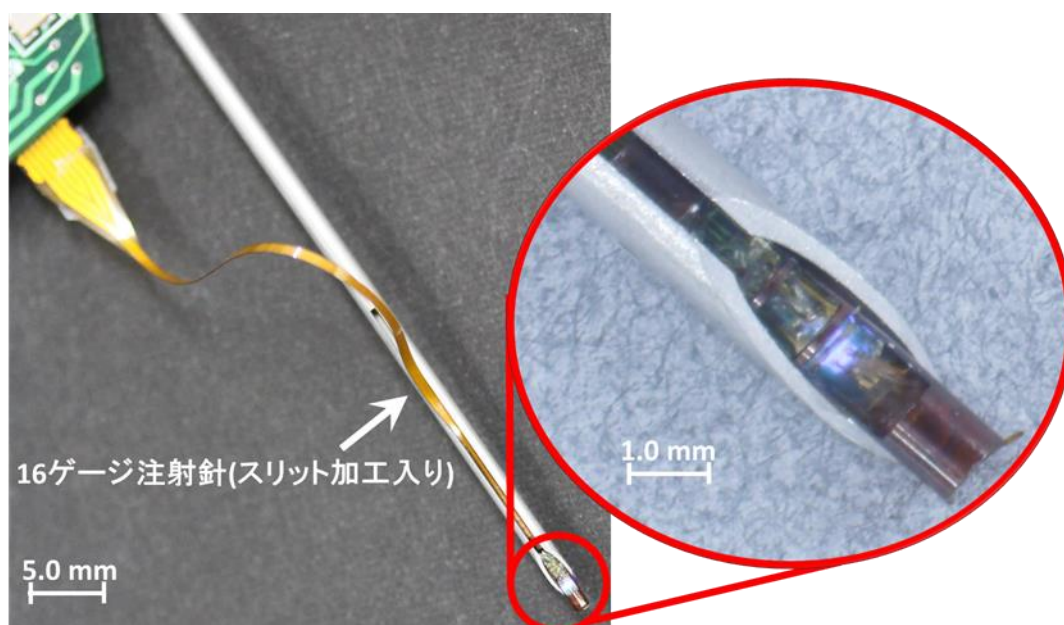


図 6.14 スリット加工を施した 16 ゲージ注射針にポリイミド外装 外径 1 mm センサを挿入した様子

### 6.3.3 生体模擬環境下の実験による機能評価

#### A) 実験方法

5.3.1 と同じ実験環境で機能評価を行った。センサインターフェースは図 3.32 に示す六角形自動測定用中継基板を用いたセンサインターフェースである。グルコース濃度は 0 mg/dL から 300 mg/dL の間で、それぞれ 30 分毎に変化させた。

測定は 10 秒毎に LED から 2 個目の画素で行った。



## B) 実験結果

図 6.15 に生理食塩水を用いた生体模擬環境下で行ったグルコース濃度測定結果を示す。金属外装 外径 2 mm センサで行った測定結果同様、グルコース濃度の変化に応じて画素値も変化している様子が確認できる。しかし金属外装 外径 2 mm センサの測定結果同様、任意のグルコース濃度の画素値は、濃度上昇時と低下時を比較すると低下時の方が高い値を示した。測定開始時と終了時の 1 時間あたりのドリフトレベルは 1.6 mg/dL であることがわかった。

次に、図 6.15 のグルコース濃度を 0 mg/dL から 25 mg/dL に変化させた部分に注目し、応答時間を調べた。図 6.16 にポリイミド外装 外径 1 mm センサ（赤色プロット）と、比較データとしてポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサ（青色プロット）の応答時間を示す。ポリイミド外装 外径 1 mm センサとポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの応答時間はそれぞれ 9 分と 14 分であり、ポリイミド外装 外径 1 mm センサの作製により、約 36% 応答時間を短縮できた。

以上から、前節までに行った調査結果の通り、蛍光ゲルの薄化と露出面積拡大によって応答時間を向上することができた。

次に、ポリイミド外装 外径 1 mm センサを用いた動物実験を実施した。

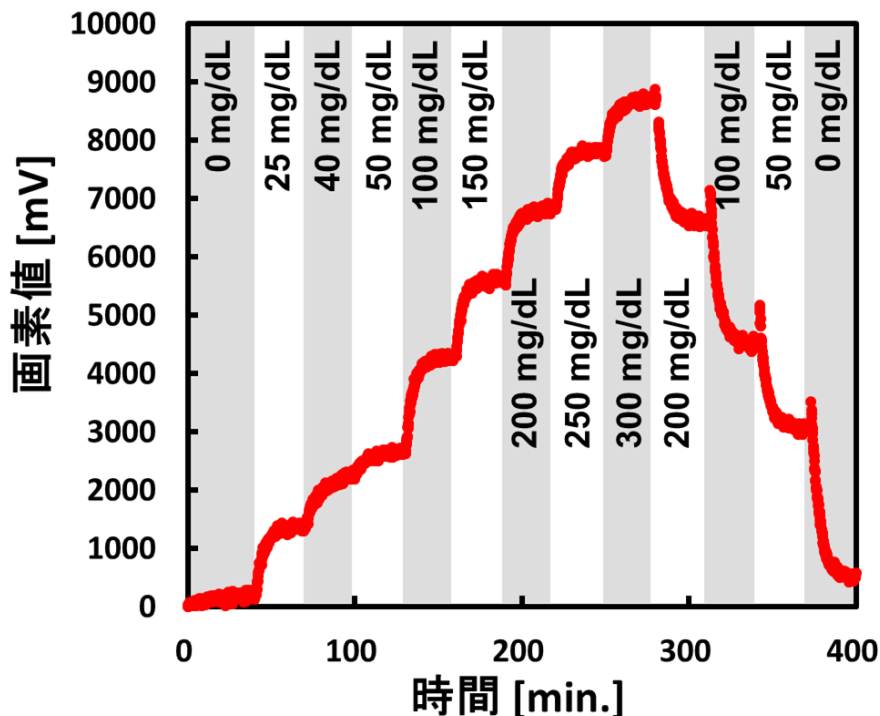


図 6.15 ポリイミド外装 外径 1 mm センサによる生体模擬環境下で行った測定結果

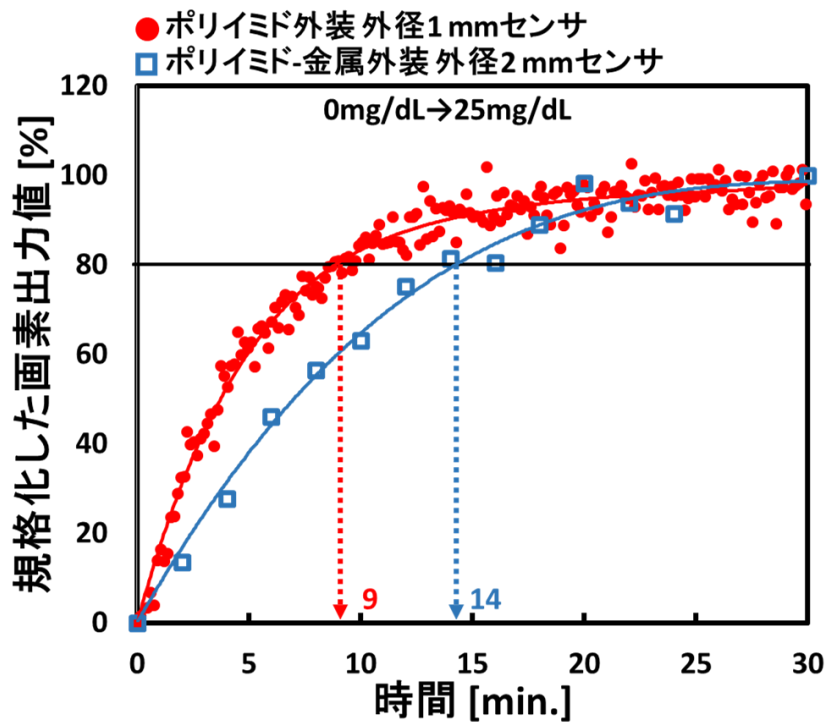


図 6.16 ポリイミド外装 外径 1 mm センサと  
ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの応答時間

### 6.3.4 動物実験による機能評価

前項の結果から、ポリイミド外装 外径 1 mm センサを用いることでポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサと比較して応答時間の短いグルコースセンサを作製できたことが確認できた。次にラットを用いた場合、どの程度応答時間が短縮するかを確認するため、動物実験を行った。

#### A) 実験方法

本動物実験も第 4 章、第 5 章の動物実験と同様、東京大学 生産技術研究所 竹内研究室で、東京大学の動物実験のガイドラインに従って行った。第 5 章の結果から、ラットの後背部にグルコースセンサを埋植すると外的な影響を受けやすい可能性があるため今回は第 4 章と同様、耳部皮下に 2 台のポリイミド外装 外径 1 mm センサを埋植した。埋植と実験の流れは 4.4.2 と同様である。

評価実験では麻酔下のラットに対して腹腔内注射により、テルモ株式会社製ブドウ糖注 50%シリンジを 2 倍希釈し、開始 13 分後と開始 38 分後に各 2 mL 注入した。インスリンは後背部の皮下に注射を行い、ノボノルディスクファーマ

株式会社製生合成ヒト中性インスリン注射液を 10  $\mu$ L/3990  $\mu$ L に希釈したものを開始 112 分後と 174 分後にそれぞれ 0.4 mL、0.3 mL 注入した。また開始 138 分後に麻酔シリンジを交換した。

測定は 10 秒毎に LED から 2 個目の画素で行った。

## B) 実験結果

図 6.17 にポリイミド外装 外径 1 mm センサを埋植して実験している様子を示す。図 6.17 中赤色枠内に青白い光が見える。この光は LED が発する励起光と蛍光ゲルが発する蛍光が混じった光であり、埋植したポリイミド外装 外径 1 mm センサが駆動していることが確認できた。図 6.18 に測定した結果を示す。赤色プロットはポリイミド外装 外径 1 mm センサ、青色プロットはリファレンスデータとして用いた SMBG の測定結果である。図中黒色の点線、破線および実線のタイミングでグルコース溶液注入、インスリン注入、麻酔シリンジ交換を行った。図 6.18 から、1 度目のインスリン注入のタイミング（測定開始 112 分後）でポリイミド外装 外径 1 mm センサの測定結果に不連続点が生じている様子が確認できる。これはインスリン注入時にラットが微動したことが原因で生じた。そこで不連続点以前に注目すると、ポリイミド外装 外径 1 mm センサの画素値はリファレンスデータとほぼ同等の応答時間で測定できている様子が確認できる。第 4 章で測定したポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの結果と比較すると、約 60 分の測定遅れがほぼ無くなっており、大きく応答時間を短縮することができた。



図 6.17 ポリイミド外装 外径 1 mm センサを用いた動物実験の様子

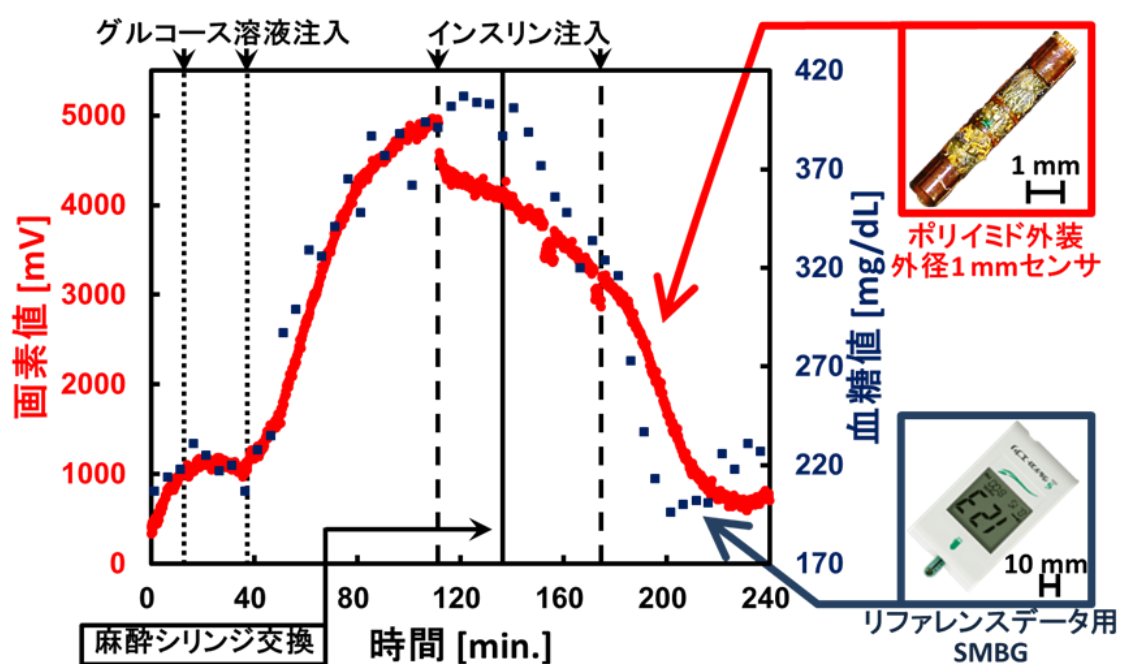


図 6.18 ポリイミド外装 外径 1 mm センサを用いた動物実験の測定結果

## 6.4 考察とまとめ

本章では第 4 章、第 5 章の結果を元にして、蛍光ゲル方式グルコースセンサの最適化について説明してきた。

まず、蛍光ゲルの厚み変化量と露出面積変化量に対する応答時間の変化について調査した。蛍光ゲルは厚みが薄くなる、または露出面積を拡大すると応答時間が向上する。更に、厚み変化量と露出面積変化量のどちらが応答時間に影響するかを調べた処、露出面積変化量の方が影響することがわかった。

次に、外装にポリイミド管のみを用いた外径 1 mm のセンサを作製し、評価した。作製の際、蛍光ゲル方式グルコースセンサ用途に特化した CMOS 光センサとしてラインセンサを設計・作製した。ラインセンサの画素方式は擬似 4Tr-APS であり、イメージセンサの画素方式である 3Tr-APS と比較して、54 lux 以下で 6.6 倍感度が高いことがわかった。このラインセンサを使用して作製したグルコースセンサは第 4 章で作製した外径 2 mm のセンサと比較して、蛍光ゲルの露出面積拡大、厚みの薄化を行ったものである。また、ステンレス管の使用を廃止したため、生体適合性の向上が期待できる。生体模擬環境下と動物を用いた実験により、応答時間が短縮したことを確認できた。特に、動物実験では血糖値上昇時において、血糖値にほぼ追従している様子が確認できた。生体適合性は今回行った実験では検証できなかった。

生体模擬環境下の実験により、外装にポリイミド管のみを用いた外径 1 mm のセンサの応答時間は第 4 章で作製した外径 2 mm のセンサと比較して約 36% 短縮できたことがわかった。一方、動物実験では第 4 章で作製した外径 2 mm のセンサは約 60 分の測定遅れがあるのに対し、外径 1 mm のセンサではほとんど測定の遅れが見られず、36%以上応答時間が短縮している結果となった。

この現象に関して、生体模擬環境下と動物による両実験では応答時間に影響する因子の数が異なる点が原因であると考えられる。生体模擬環境下の実験では短時間でグルコース濃度を変化させているため、応答時間は蛍光ゲルに対するグルコースの拡散のみが影響すると考えられる。一方、動物実験では応答時間は蛍光ゲルに対するグルコースの拡散に加えて、血中から細胞間質液にグルコースが浸透する時間も影響すると考えられる。血中から細胞間質液にグルコースが浸透する時間は個体差がある[40]。

## 第7章 結論と今後の展開

### 7.1 本研究の成果

本研究は糖尿病患者の健康維持に必須となるグルコースセンサに関して、CMOS 集積回路技術を用いて、長期連続血糖値測定と注射器による生体埋植が可能な蛍光ゲル方式グルコースセンサの開発をおこなってきた。取り組んだ内容と結果を次に示す。

#### I. 蛍光ゲル方式グルコースセンサの実現

グルコース応答性物質としてピーク波長 488 nm の蛍光を生じるグルコース応答性蛍光ハイドロゲル（蛍光ゲル）を使用した。蛍光強度の測定は CMOS 光センサとしてイメージセンサとラインセンサを使用した。蛍光ゲルの励起光源として、ピーク波長 400 nm の LED を使用した。グルコース濃度測定には蛍光を透過し、励起光を吸収する特性をもつ励起光吸収フィルタを使用した。CMOS 光センサと LED の電源供給や信号の伝送のために有線駆動用フレキシブル基板を使用した。

#### II. 蛍光ゲル方式グルコースセンサの測定機能実証・評価

提案する方式である蛍光ゲル方式のグルコースセンサで、グルコース濃度測定が可能であることを実証するため、グルコースセンサの作製と、生理食塩水とラットを用いた実験によって評価した。プロトタイプである機能検証用センサでは生理食塩水を用いた実験により、グルコース濃度測定が可能であることがわかった。外径 2.1 mm のグルコースセンサではラットを用いた実験により、生体に埋植しても動作し、グルコース濃度測定も可能であることがわかった。同時に、応答時間が遅いことが課題であることを把握できた。

#### III. 蛍光ゲル方式グルコースセンサの長期機能検証

蛍光ゲル方式グルコースセンサの寿命を把握するために、生理食塩水とラットを用いた実験によって評価した。生理食塩水を用いた実験から、センサ寿命は 152 日以上、センサ駆動は 303 日以上であることがわかった。また、センサ寿命である 152 日の時点ではセンサ感度に大きな低下は確認できなかった。ラットを用いた実験から、生体適合性の向上とグルコースセンサの構造変更が課題であることを把握できた。



#### **IV. 蛍光ゲル方式グルコースセンサの最適化**

測定機能実証・評価と長期機能検証の実験によって得られた課題から、グルコースセンサの応答時間を短縮することで最適化を図った。外装にポリイミド管のみを用いた外径 1.0 mm のセンサを作製し、生理食塩水とラットを用いた実験によって評価した。生理食塩水を用いた実験から、ポリイミド管を外装に使用した外径 1.0 mm のグルコースセンサはグルコース濃度を測定でき、更に外径 2.1 mm のグルコースセンサと比較して、応答時間が約 36%短縮できた。また、外径 1.0 mm のグルコースセンサはラットを用いた実験によって、グルコース濃度の測定が可能であることを確認した。更に、血糖値上昇時は血糖値にほぼ追従していることを確認した。

以上から、本研究によって、糖尿病患者の健康管理に役立つ完全埋植型グルコース測定技術につながるセンサ技術の基礎実証に成功した。

### **7.2 今後の展開**

本研究成果は注射器による生体埋植と長期連続血糖値測定が可能な、有線駆動型蛍光ゲル方式グルコースセンサを開発したことである。今後は図 1.4 に示す技術コンセプトを実現するために、次の 2 つについて検討して開発する必要がある。

#### **I. 生体適合性の評価**

長期機能検証の実験を通して、生体適合性を向上する必要があることはわかった。そこで、ポリイミド管のみを外装に使用した外径 1.0 mm のセンサはステンレス管の使用を中止し、カテーテルとして医療機器に利用されているポリイミド管のみを外装として採用した。そのため、生体適合性は向上したと考えている。しかし、本センサに関しては動物実験による長期機能検証は行えていないため、生体適合性が十分であるか現時点ではわからない。今後、動物実験を行い、生体適合性が十分であるか確認する必要がある。

#### **II. 無線化**

本研究では有線駆動の蛍光ゲル方式グルコースセンサについて開発してきた。そこで、次のステップとして無線化を行い、感染症の危険性を軽減できる完全埋植型のグルコースセンサを開発する必要がある。無線化はグルコースセンサを駆動する電力供給用モジュールと、測定データを体外に伝送する伝送用モジュールの 2 種類を開発する必要がある。開発の順序としてはまず、伝送用モジュ

ールを開発し、**CMOS** 光センサの駆動とデータ伝送に必要な電力を把握した後、電力供給用モジュールの開発を検討している。伝送用モジュールに関しては **CMOS** 光センサの測定データ（アナログ電圧信号）をパルス幅変調（**PWM: Pulse width modulation**）し、**LED** の光で体外に伝送する方法を検討している。**PWM** 信号は 2 値の電圧でデューティ比の違いによって信号の大小が表現される。この **PWM** 信号を **LED** に入力することで、オン・オフ比の違いを利用したデータ伝送が可能である。また、**LED** のオン・オフ比を測定出来れば信号を復元可能であるため、光の減衰が生じても問題なくデータ伝送できると考えられる。また、電力供給用モジュールに関しては太陽電池と電圧検出回路を組み合わせた回路を用いることを検討している。生体に埋植可能な面積の太陽電池の場合、発電エネルギーは小さいため、**CMOS** 光センサの駆動とデータ伝送に必要なエネルギーが蓄積されるまで待機する必要がある。電圧検出回路により、必要なエネルギーが蓄積されたことが確認されると、電力供給を行うことで駆動とデータ伝送を行うことを検討している。

## 付録

### I) 半透膜センサの機能評価

6.2 で、蛍光ゲルの薄化と露出面積拡大によって応答時間が早くなることがわかった。しかし、蛍光ゲルの露出面積拡大に伴い、蛍光ゲル脱落の可能性が高くなる。半透膜は一定の大きさ以下の分子のみを透過させる膜であるので、グルコースは透過するが蛍光ゲルは透過しない膜を外装として用いることで、要望を満たせる。また、半透膜を用いる場合、物理的に蛍光ゲルは露出していないので、ゲルの脱落も防止できる。更に、今回選択した半透膜管は細胞移植用中空糸として医療で使用されているため、生体適合性の向上も可能と考えた。

半透膜は孔径 (MWCO: Molecular weight cut-off) 500,000 の管上のもを使用した。本管は細胞移植用中空糸として医療応用されており、生体適合性が良いとされる材料で作製されている。サイズは外径 1.2 mm、内径 1.0 mm である。本管使用時は長さ 8.0 mm に切断して使用した。図 I-1 に外観写真を示す。

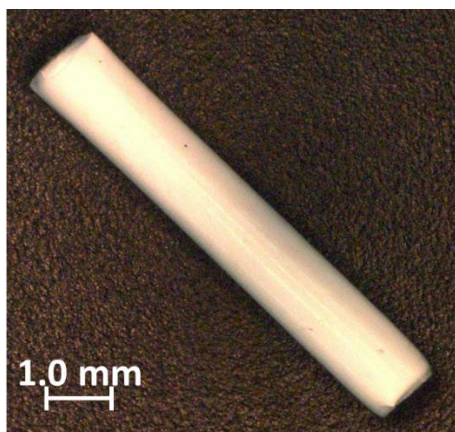


図 I-1 半透膜管の外観写真

#### I)-1 作製方法

図 I-2 に作成手順を示す。イメージセンサを使用して図 3.21 (b) のように実装し、パリレン C 膜を施した。図 I-3 に実装した様子を示す。本グルコースセンサを半透膜センサと表記する。測定部の形状は外径 1.2 mm、長さ 8 mm の円柱状である。

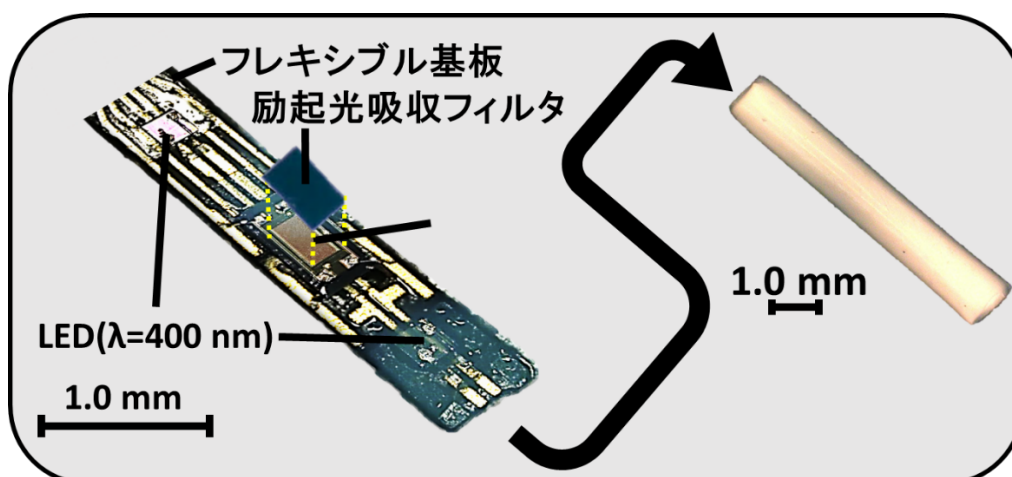


図 I-2 半透膜センサの実装手順



図 I-3 半透膜センサの外観写真

## I)-2 実験方法と実験結果

本実験は 4.2.1 で示す実験系と同じものを用いた。グルコース濃度は 0 mg/dL から 25 mg/dL に変化させ、その時の時間と画素値の関係を調べる。LED に供給する電流値は 3 mA である。

図 I-4 に結果を示す。灰色プロットは半透膜センサの測定結果、青色プロットは比較データとしてポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの結果を示す。図 I-4 から、半透膜センサの応答時間は 18 分であり、ポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサより応答時間が遅いことがわかった。

半透膜をグルコース含有の溶液が通過する際は式 4.1 に示すフィックの第 2 法則に従う。この半透膜の通過時間が応答時間の遅れの原因担っていると考えた。

以上から、応答時間を早くする目的に対して、半透膜管を外装で用いることは

得策ではなく、物理的に蛍光ゲルを露出する方が良いと判断した。

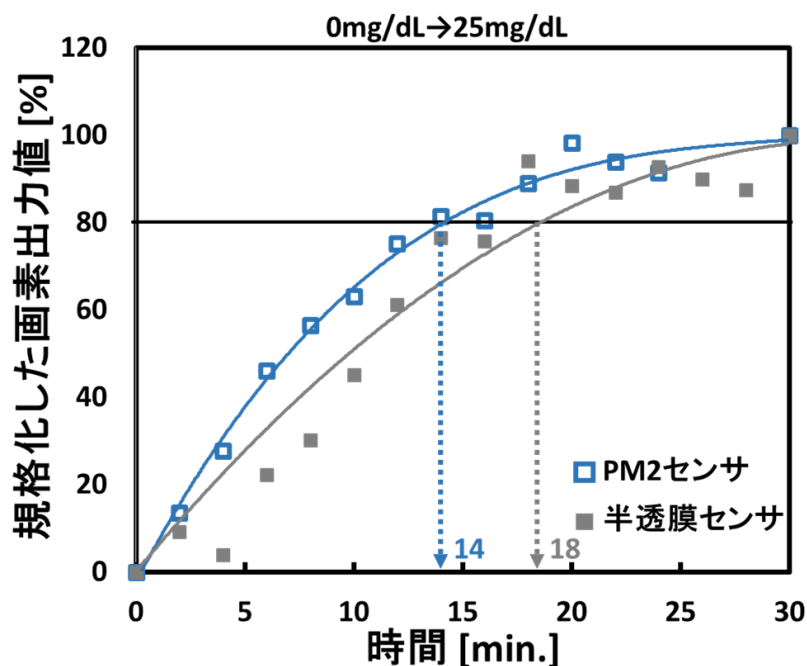


図 I-4 半透膜センサとポリイミド-金属外装 外径 2 mm センサの応答時間

## II) ポリイミド外装 外径 1 mm センサの追加調査

図 6.15 を用いて応答時間の追加調査を行った。グルコース濃度上昇時の濃度変化量 50 mg/dL から、3 箇所を抜き出して画素値を規格化した応答時間の調査結果を図 II-5 に示す。次にグルコース濃度上昇時の濃度変化量が 15 mg/dL、25 mg/dL、50 mg/dL の部分を抜き出して画素値を規格化した、応答時間の調査結果を図 II-6 に示す。グルコース濃度変化量 50 mg/dL に関して、濃度の上昇時と低下時の応答時間を調査した結果を図 II-7 に示す。図 II-5 について、灰色プロットは 100 mg/dL から 150 mg/dL の変化、青色プロットは 200 mg/dL から 250 mg/dL の変化、黄色プロットは 250 mg/dL から 300 mg/dL の変化を示す。全てのプロットにおいて応答時間は 7 分であり、式 4.1 で示すフィックの第 2 法則に従っている様子が確認できる。図 II-6 について、緑色プロットは濃度変化量 15 mg/dL (25 mg/dL から 40 mg/dL の変化)、赤色プロットは濃度変化量 25 mg/dL (0 mg/dL から 25 mg/dL の変化)、青色プロットは濃度変化量 50 mg/dL (200 mg/dL から 250 mg/dL の変化) を示す。各応答時間は 15 分、9 分、6 分であり、式 4.1 で示すフィックの第 2 法則に従っている様子が確認できる。について、青色プロットは 200 mg/dL から 250 mg/dL の変化、桃色プロットは 50 mg/dL から 0 mg/dL の変化を示す。桃色プロットに関して、測定時間が

約 28 分で終了している様子が確認できる。これは希釈時（横軸 0 分より前）に一時的に室内灯を点灯させて作業するため、室内灯点灯時の測定はプロットしていないことが原因で生じている。このため濃度低下時の応答時間は正確でなく、実際より早い時間で応答時間を迎えていることになる。この点を考慮すると、濃度上昇時と低下時の応答時間はそれぞれ 6 分、7 分以降となり、濃度低下時は上昇時より応答時間が遅いことがわかった。式 4.1 で示すフィックの第 2 法則によると濃度上昇時と低下時の拡散時間は同じであることが言えるので、応答時間の違いは蛍光ゲルとグルコースの吸着と解離の反応速度が原因であると考えた。

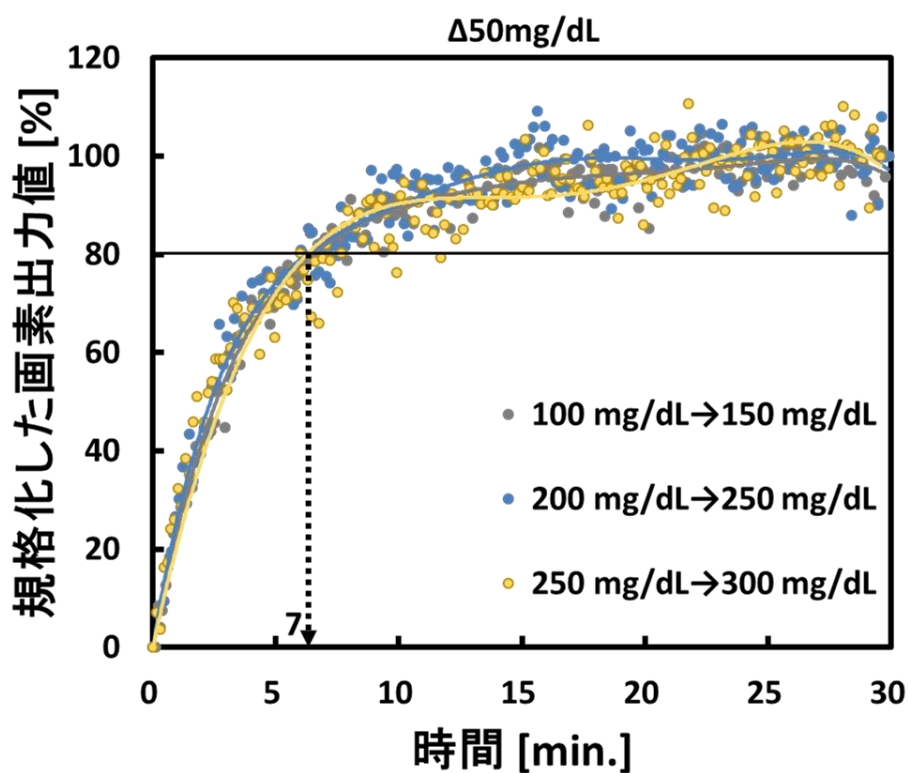


図 II-5 同濃度変化時の応答時間



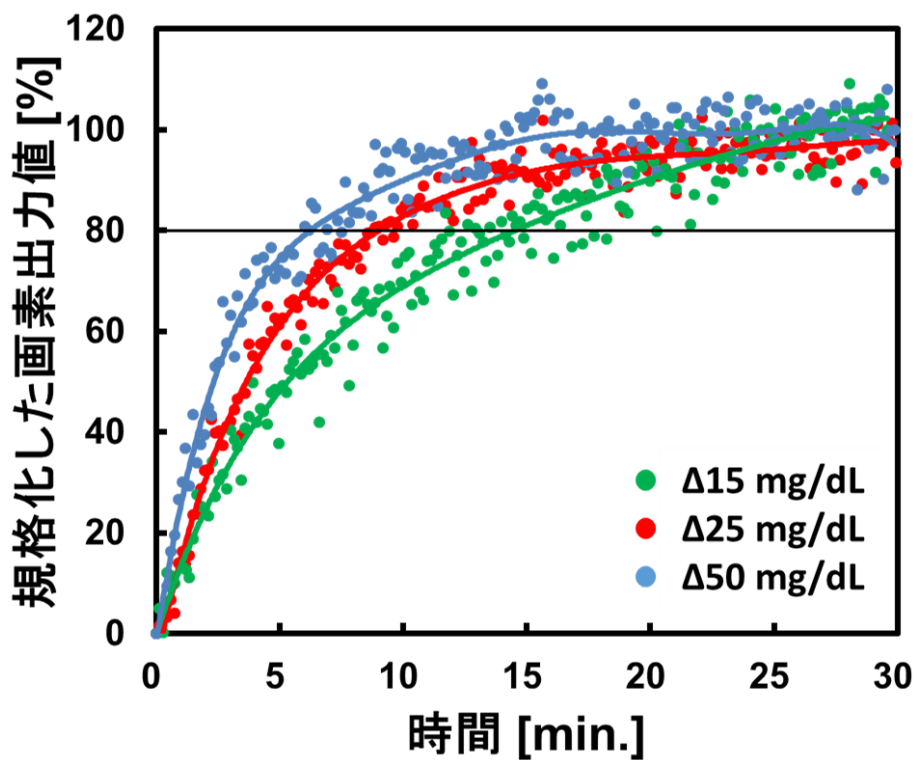


図 II-6 異なる濃度変化時の応答時間

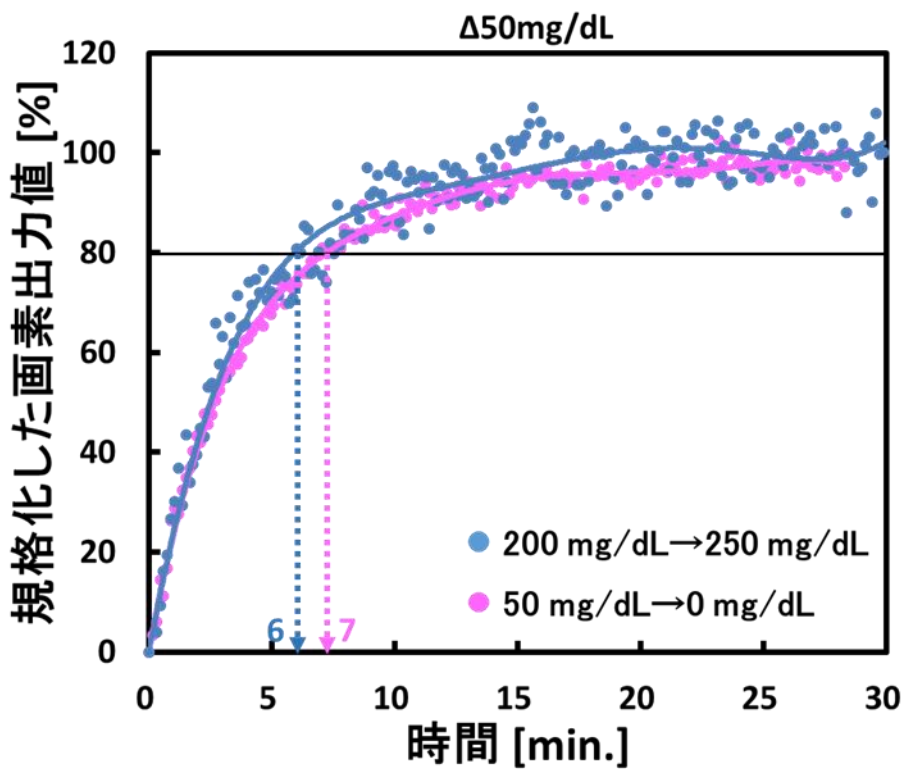


図 II-7 濃度の上昇と低下時の応答時間

## 参考文献

- [1] I. M. Fund, “IMF Data Mapper,” *IMF*, 2015. [Online]. Available: <http://www.imf.org/external/datamapper/index.php>. [Accessed: 31-Dec-2015].
- [2] M. Ng, T. Fleming, M. Robinson, B. Thomson, N. Graetz, C. Margono, E. C. Mullany, S. Biryukov, C. Abbafati, S. F. Abera, J. P. Abraham, N. M. E. Abu-Rmeileh, T. Achoki, F. S. AlBuhairan, Z. A. Alemu, R. Alfonso, M. K. Ali, R. Ali, N. A. Guzman, W. Ammar, P. Anwari, A. Banerjee, S. Barquera, S. Basu, D. A. Bennett, Z. Bhutta, J. Blore, N. Cabral, I. C. Nonato, J.-C. Chang, R. Chowdhury, K. J. Courville, M. H. Criqui, D. K. Cundiff, K. C. Dabhadkar, L. Dandona, A. Davis, A. Dayama, S. D. Dharmaratne, E. L. Ding, A. M. Durrani, A. Esteghamati, F. Farzadfar, D. F. J. Fay, V. L. Feigin, A. Flaxman, M. H. Forouzanfar, A. Goto, M. A. Green, R. Gupta, N. Hafezi-Nejad, G. J. Hankey, H. C. Harewood, R. Havmoeller, S. Hay, L. Hernandez, A. Husseini, B. T. Idrisov, N. Ikeda, F. Islami, E. Jahangir, S. K. Jassal, S. H. Jee, M. Jeffreys, J. B. Jonas, E. K. Kabagambe, S. E. A. H. Khalifa, A. P. Kengne, Y. S. Khader, Y.-H. Khang, D. Kim, R. W. Kimokoti, J. M. Kinge, Y. Kokubo, S. Kosen, G. Kwan, T. Lai, M. Leinsalu, Y. Li, X. Liang, S. Liu, G. Logroscino, P. A. Lotufo, Y. Lu, J. Ma, N. K. Mainoo, G. A. Mensah, T. R. Merriman, A. H. Mokdad, J. Moschandreas, M. Naghavi, A. Naheed, D. Nand, K. M. V. Narayan, E. L. Nelson, M. L. Neuhouser, M. I. Nisar, T. Ohkubo, S. O. Oti, A. Pedroza, D. Prabhakaran, N. Roy, U. Sampson, H. Seo, S. G. Sepanlou, K. Shibuya, R. Shiri, I. Shiue, G. M. Singh, J. A. Singh, V. Skirbekk, N. J. C. Stapelberg, L. Sturua, B. L. Sykes, M. Tobias, B. X. Tran, L. Trasande, H. Toyoshima, S. van de Vijver, T. J. Vasankari, J. L. Veerman, G. Velasquez-Melendez, V. V. Vlassov, S. E. Vollset, T. Vos, C. Wang, X. Wang, E. Weiderpass, A. Werdecker, J. L. Wright, Y. C. Yang, H. Yatsuya, J. Yoon, S.-J. Yoon, Y. Zhao, M. Zhou, S. Zhu, A. D. Lopez, C. J. L. Murray, and E. Gakidou, “Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013,” *Lancet*, vol. 384, no. 9945, pp. 766–781, 2014.
- [3] 佑次松澤, “肥満と肥満症,” 最新医学, vol. 55, no. 3月増刊号, pp. 270–277, 2000.
- [4] 香川靖雄, 生活習慣病を防ぐ—健康寿命をめざして—. 岩波書店, 2000.
- [5] Prospective Studies Collaboration, “Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies,” *Lancet*, vol. 373, no. 9669, pp. 1083–1096, 2009.

- [6] A. Pacific and C. Studies, “Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants,” *Int. J. Epidemiol.*, vol. 33, no. 4, pp. 751–758, 2004.
- [7] D. Wormser, S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, A. M. Wood, L. Pennells, A. Thompson, N. Sarwar, J. R. Kizer, D. a. Lawlor, B. G. Nordestgaard, P. Ridker, V. Salomaa, J. Stevens, M. Woodward, N. Sattar, R. Collins, S. G. Thompson, G. Whitlock, and J. Danesh, “Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies,” *Lancet*, vol. 377, no. 9771, pp. 1085–1095, 2011.
- [8] A. G. Renehan, M. Tyson, M. Egger, R. F. Heller, and M. Zwahlen, “Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.,” *Lancet*, vol. 371, no. 9612, pp. 569–78, 2008.
- [9] 厚生労働省, “平成26年（2014）人口動態統計の年間推計,” 2014.
- [10] 古郡 鞆子, 肥満の経済学. 株式会社 角川学芸出版, 2010.
- [11] 井上修二, 上田伸男, and 岡純, 肥満とメタボリックシンドローム・生活習慣病. 株式会社 大修館書店, 2011.
- [12] 古郡 鞆子 and 司松浦, 肥満と生活・健康・仕事の格差. 株式会社 日本評論社, 2014.
- [13] C. D. Mathers and D. Loncar, “Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030,” *PLoS Med.*, vol. 3, no. 11, pp. 2011–2030, 2006.
- [14] A. D. Harries, Y. Lin, S. Satyanarayana, K. Lönnroth, L. Li, N. Wilson, L. S. Chauhan, R. Zachariah, M. a. Baker, C. Y. Jeon, M. B. Murray, D. Maher, I. C. Bygbjerg, D. a. Enarson, N. E. Billo, and A. Kapur, “The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: Learning lessons from HIV-associated tuberculosis,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 15, no. July, pp. 1436–1444, 2011.
- [15] T. I. D. Federation, *IDF DIABETES ATLAS*, Seventh. 2015.
- [16] 直孝橋詰, 貴久弘世, 隆造河盛, 哲郎小林, 由希子大西, 晃敏吉田, 士郎前田, 義仁渥美, 隆杉山, 紀夫多田, 宏馬渕, 佑次松澤, 新藤森, 孝之細井, 修坂本, 聖湧上, 賢土井, 泰正岩崎, 昌夫大村, 奉延長谷川, 好文阿部, 勤緒方, 隆一郎土井, and 讓兒松村, 病気がみえる vol.3 糖尿病・代謝・内分泌. 2014.
- [17] 山口武典, メタボリックシンドローム 脳・心血管イベントを防ぐための最新の知見とエビデンス. 株式会社 診断と治療社, 2006.
- [18] J. D. Newman and A. P. F. Turner, “Home blood glucose biosensors: a commercial perspective,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 20, no. 12, pp. 2435–2453, 2005.
- [19] R. Ziegler, B. Heidtmann, D. Hilgard, S. Hofer, J. Rosenbauer, and R. Holl,

- “Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes,” *Pediatr. Diabetes*, vol. 12, no. 1, pp. 11–17, 2011.
- [20] J. A. Tamada, M. Lesho, and M. J. Tierney, “Keeping Watch on Glucose,” *IEEE Spectr.*, vol. 39, pp. 52–57, 2002.
- [21] S. TOYAMA, “History and Current State of Development of Blood Glucose Meter.” pp. 1–8, 2010.
- [22] 勝彦丸尾, “近赤外分光法による非侵襲血糖値測定の研究,” 電気通信大学大学院, 2007.
- [23] H. Shibata, Y. J. Heo, T. Okitsu, Y. Matsunaga, T. Kawanishi, and S. Takeuchi, “Injectable hydrogel microbeads for fluorescence-based in vivo continuous glucose monitoring,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, no. 42, pp. 17894–17898, 2010.
- [24] Y. J. Heo, H. Shibata, T. Okitsu, T. Kawanishi, and S. Takeuchi, “Long-term in vivo glucose monitoring using fluorescent hydrogel fibers,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 108, no. 33, pp. 13399–13403, 2011.
- [25] 高橋正幸、竹内昌治, “完全埋め込み型血糖センサ,” *人工臓器*, vol. 42, no. 1, pp. 75–78, 2013.
- [26] T. Kobayashi, M. Motoyama, H. Masuda, Y. Ohta, M. Haruta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, H. Tamura, Y. Ishikawa, S. Shiosaka, and J. Ohta, “Novel implantable imaging system for enabling simultaneous multiplanar and multipoint analysis for fluorescence potentiometry in the visual cortex.,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 38, no. 1, pp. 321–30, 2012.
- [27] T. Kobayashi, H. Masuda, C. Kitsumoto, M. Haruta, M. Motoyama, Y. Ohta, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, S. Shiosaka, and J. Ohta, “Functional brain fluorescence plurimetry in rat by implantable concatenated CMOS imaging system,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 53, pp. 31–36, 2014.
- [28] M. Haruta, C. Kitsumoto, Y. Sunaga, H. Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, and J. Ohta, “An implantable CMOS device for blood-flow imaging during experiments on freely moving rats,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 53, no. 4 SPEC. ISSUE, p. 04EL05, 2014.
- [29] R. W. Bilous, よくわかる 糖尿病. 株式会社 一灯舎, 2007.
- [30] 今福裕次, *Ii. 簡易型検体検査機器・試薬の活用 a. 一般生化学・免疫検査 6. 医療用簡易型血糖測定器*. 2008.
- [31] 河盛隆造, *インスリン療法最前線 2型糖尿病へのアプローチ*, 第3版 ed. 2014.

- [32] S. Yamada, “Historical achievements of self-monitoring of blood glucose technology development in Japan,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 5, no. 5, pp. 1300–6, 2011.
- [33] 六車仁志, バイオセンサー入門. 2003.
- [34] M. a. Arnold and G. W. Small, “Determination of physiological levels of glucose in an aqueous matrix with digitally filtered fourier transform near-infrared spectra,” *Anal. Chem.*, vol. 62, no. 14, pp. 1457–1464, 1990.
- [35] T. Kawanishi, M. a Romey, P. C. Zhu, M. Z. Holody, and S. Shinkai, “A study of boronic acid based fluorescent glucose sensors.,” *Journal of fluorescence*, vol. 14, no. 5. pp. 499–512, Sep-2004.
- [36] M. Takahashi, Y. J. Heo, T. Kawanishi, T. Okitsu, and S. Takeuchi, “a Transdermal Continuous Glucose Monitoring System With an Implantable Fluorescent Hydrogel Fiber and a Wearable Photo-Detector,” 2012, pp. 1603–1605.
- [37] R. Katoh, K. Suzuki, A. Furube, M. Kotani, and K. Tokumaru, “Fluorescence Quantum Yield of Aromatic Hydrocarbon Crystals,” *J. Phys. Chem. C*, vol. 113, no. 7, pp. 2961–2965, 2009.
- [38] T. Tokuda, M. Takahashi, K. Uejima, K. Masuda, T. Kawamura, Y. Ohta, M. Motoyama, T. Noda, K. Sasagawa, T. Okitsu, S. Takeuchi, and J. Ohta, “CMOS image sensor-based implantable glucose sensor using glucose-responsive fluorescent hydrogel,” *Biomed. Opt. Express*, vol. 5, no. 11, pp. 3859–70, 2014.
- [39] T. Kawamura, K. Masuda, T. Hirai, Y. Ohta, M. Motoyama, H. Takehara, T. Noda, K. Sasagawa, T. Tokuda, T. Okitsu, S. Takeuchi, and J. Ohta, “CMOS-based implantable glucose monitoring device with improved performance and reduced invasiveness,” *Electron. Lett.*, vol. 51, no. 10, pp. 738 – 740, 2015.
- [40] E. KULCU, R. O. POTTS, J. A. TAMADA, M. J. LESH, R. O. P. ERAY KULCU, M. J. L. JANET A. TAMADA, and G. REACH, “Physiological Differences Between Interstitial Glucose and Blood Glucose Measured in Human Subjects,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 8, pp. 2405–2409, 2003.
- [41] G. Reach and G. S. Wilson, “Can Continuous Glucose Monitoring Be Used for the Treatment of Diabetes?,” *Anal. Chem.*, vol. 64, no. 6, pp. 381–386, 1992.
- [42] R. L. Weinstein, S. L. Schwartz, R. L. Brazg, J. R. Bugler, T. a Peyser, and G. V McGarraugh, “Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 5, pp. 1125–30, 2007.
- [43] DAVID C. KLONOFF, “Continuous Glucose Monitoring,” *Diabetes.co.uk*, vol. 28, no. 5, pp. 1231–1239, 2005.
- [44] R. Hovorka, “Continuous glucose monitoring and closed-loop systems,” *Diabet.*

- Med.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–12, 2006.
- [45] B. Elizabeth, M. Teresa, and D. Maria, “Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose,” *Diabetes Care*, vol. 24, no. 11, 2001.
- [46] Medtronic, “エンライトセンサ.” [Online]. Available: [http://www.kawasaki-dms.jp/wp-content/uploads/2013/11/エンライトセンサ\\_カタログ.pdf](http://www.kawasaki-dms.jp/wp-content/uploads/2013/11/エンライトセンサ_カタログ.pdf). [Accessed: 01-Jan-2016].
- [47] D. O’Neal N., S. Adhya, A. Jenkins, G. Ward, J. B. Welsh, and G. Voskanyan, “Feasibility of adjacent insulin infusion and glucose sensing via the medtronic combo-set,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 7, no. 2, pp. 381–388, 2013.
- [48] N. M. Farandos, A. K. Yetisen, M. J. Monteiro, C. R. Lowe, and S. H. Yun, “Contact Lens Sensors in Ocular Diagnostics,” *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 4, no. 6, pp. 792–810, 2015.
- [49] Y. T. Liao, H. Yao, A. Lingley, B. Parviz, and B. P. Otis, “A 3 $\mu$ W CMOS glucose sensor for wireless contact-lens tear glucose monitoring,” *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 47, no. 1, pp. 335–344, 2012.
- [50] M. X. Chu, K. Miyajima, D. Takahashi, T. Arakawa, K. Sano, S. Sawada, H. Kudo, Y. Iwasaki, K. Akiyoshi, and M. Mochizuki, “Soft contact lens biosensor for in situ monitoring of tear glucose as non-invasive blood sugar assessment,” *Talanta*, vol. 83, no. 3, pp. 960–965, 2011.
- [51] M. Mortellaro and A. DeHennis, “Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 61, pp. 227–231, 2014.
- [52] A. E. Colvin and H. Jiang, “Increased *in vivo* stability and functional lifetime of an implantable glucose sensor through platinum catalysis,” *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, vol. 101A, no. 5, pp. 1274–1282, 2013.
- [53] P. P. K. Lee, R. C. Gee, R. M. Guidash, T. H. Lee, and E. R. Fossum, “An active pixel sensor fabricated using CMOS/CCD process technology,” *Proc. IEEE Work. CCD Adv. Image Sensors*, 1995.
- [54] 黒田隆男, イメージセンサの本質と基礎. コロナ社, 2012.
- [55] 増田啓太, “蛍光ゲル方式 CMOS センサ搭載体内埋植型 グルコース計測デバイスの高性能化に関する研究,” 奈良先端科学技術大学院大学, 2014.
- [56] A. Hashimoto, T. Wagata, N. Yasutomo, H. Yamada, N. Oriyasa, and H. Kusaka, “A clinical study of cases suspected as allergic to dental metals,” *Niigata Dent. J.*, vol. 26, no. 1, pp. 39–49, 1996.
- [57] T. N. Corporation, “ステンレス材商品概要.” [Online]. Available: <http://nilaco.jp/pdf/ALLOY.000131.pdf>. [Accessed: 01-Jan-2016].



- [58] I. Inoue, T. Yamaguchi, N. Hidetoshi, R. Miyagawa, and S. Manabe, “A CMOS Image Sensor with High Sensitivity and Low Dark Current,” 映像情報メディア学会誌, vol. 55, no. 2, pp. 257–263, 2001.

## 研究発表目録

### 発表論文

1. Toshikazu Kawamura, Keita Masuda, Tomohiro Hirai, Yasumi Ohta, Mayumi Motoyama, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Teru Okitsu, Shoji Takeuchi and Jun Ohta, "CMOS-based implantable glucose monitoring device with improved performance and reduced invasiveness," *Electronics Letters*, 51(10), p. 738-740, May 2015.

### 参考論文

1. Takashi Tokuda, Masayuki Takahashi, Kazuhiro Uejima, Keita Masuda, Toshikazu Kawamura, Yasumi Ohta, Mayumi Motoyama, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Teru Okitsu, Shoji Takeuchi and Jun Ohta, "CMOS image sensor-based implantable glucose sensor using glucose-responsive fluorescent hydrogel," *Biomedical Optics Express*, 5(11) pp. 3859-3870 (2014)

### 国際会議における発表

1. Toshikazu Kawamura, Masayuki Takahashi, Kazuhiro Uejima, Yasumi Ohta, Mayumi Motoyama, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Teru Okitsu, Shoji Takeuchi and Jun Ohta, "Development of a CMOS-Based Implantable Glucose Monitoring Device Using Glucose-Sensitive Fluorescent Hydrogel," *International Conference on BioSensors, BioElectronics, BioMedical Devices, BioMEMS/NEMS and Applications(Bio4Apps) 2013*, PS-1, Tokyo Medical and Dental University, Japan, Oct. 30-31, 2013
2. Toshikazu Kawamura, Masayuki Takahashi, Keita Masuda, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Teru Okitsu, Shoji Takeuchi and Jun Ohta, "A Miniaturized Implantable Glucose Sensor Based on CMOS Line Sensor Using Glucose-Responsive Fluorescent Hydrogel," *International Conference on Solid State Devices and Materials(SSDM) 2014*, D-3-3, Tsukuba International Congress Center, Japan, Sep. 10, 2014
3. Takashi Tokuda, Masayuki Takahashi, Keita Masuda, Toshikazu Kawamura, Yasumi Ohta, Mayumi Motoyama, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Teru Okitsu, Shoji Takeuchi, Jun Ohta, "CMOS-BASED IMPLANTABLE GLUCOSE SENSOR

USING GLUCOSE-RESPONSIVE FLUORESCENT HYDROGEL," (poster), *International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS) 2014*, M.551g, Oct.27, 2014, Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, TX, USA

4. Toshikazu Kawamura, Tomohiro Hirai, Hironari Takehara, Hiroaki Takehara, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Takashi Tokuda, Teru Okitsu, Shoji Takeuchi and Jun Ohta, "CMOS-Based Implantable Glucose Monitoring Device with Glucose-Responsive Fluorescent Hydrogel," *The 99th Optical Society of America Annual Meeting*, Oct. 19, 2015, Fairmont San Jose, San Jose, California, USA

## 国内学会、研究会

1. 河村 敏和, 高橋 正幸, 上嶋 和弘, 大田 安美, 元山 真由美, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 "グルコース応答性蛍光ハイドロゲル搭載体内埋込み CMOS イメージセンサによるグルコース計測," *映像情報メディア学会冬季大会*, 芝浦工業大学, 11-1, 2013 年 12 月
2. 河村 敏和, 高橋 正幸, 上嶋 和弘, 増田 啓太, 大田 安美, 元山 真由美, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 "CMOS イメージセンサによる蛍光方式生体内グルコース計測技術の開発 (II)," *応用物理学会春季学術講演会*, 青山学院大学, 17a-E14-6, 2013 年 3 月
3. 増田 啓太, 高橋 正幸, 上嶋 和弘, 河村 敏和, 大田 安美, 元山 真由美, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 "生体埋込み CMOS イメージセンサとグルコース応答性蛍光ハイドロゲルによる体内血糖計測デバイス," *電気学会全国大会*, 愛媛大学 城北キャンパス, 3-122, 2013 年 3 月
4. 河村 敏和, 高橋 正幸, 増田 啓太, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 "生体埋込みグルコースセンサに向けた CMOS ラインセンサの開発," *バイオ・マイクロシステム研究会*, 東京大学 生産技術研究所, BMS-14-011, 2014 年 5 月
5. 河村 敏和, "蛍光方式埋込み型グルコースセンサに向けた CMOS センサ," *IEEE SSCS Japan Chapter VDEC Design Award*, 水明館, 2014 年 8 月
6. 河村 敏和, 増田 啓太, 竹原宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 高橋 正幸, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 "蛍光方式生体内グルコース計測技術に向けた CMOS ラインセンサの開発," *応用物理学会秋季学術講演会*, 北海道大学, 17a-A7-6, 2014 年 9 月
7. 増田 啓太, 高橋 正幸, 河村 敏和, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆,

- 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 “CMOS センサベース蛍光方式体内埋込みグルコースセンサの機能評価,” 映像情報メディア学会年次大会, \*19-2, 大阪大学, 2014 年 9 月
8. 増田 啓太, 高橋 正幸, 河村 敏和, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 “CMOS イメージセンサ搭載体内埋込み蛍光方式血糖計測デバイスの長期動作評価,” 映像情報メディア学会冬季大会, 大阪大学, \*7-1, 2014 年 12 月
  9. 河村 敏和, 増田 啓太, 平井智大, 竹原宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 “CMOS ラインセンサによる蛍光方式生体内埋込型グルコースセンサの開発,” 応用物理学会関西支部講演会, 奈良先端科学技術大学院大学, P-35 (ポスター), 2015 年 2 月
  10. 河村 敏和, 増田 啓太, 平井智大, 竹原宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 “ラインセンサ型 CMOS ベース蛍光方式グルコースセンサの機能評価,” 電気学会全国大会, 3-090, 東京都市大学, 2015 年 3 月
  11. 平井 智大, 増田 啓太, 河村 敏和, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 “CMOS センサ搭載生体埋め込みグルコースセンサの *in vitro* 長期動作検証,” 応用物理学会春季学術講演会, 11-9-D6-1, 東海大学, 2015 年 3 月
  12. 河村 敏和, 平井 智大, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 “CMOS ラインセンサ搭載蛍光方式生体埋込グルコースセンサの開発,” 情報センシング研究会, (9), 東京理科大学, 2015 年 5 月
  13. 河村 敏和, 平井 智大, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 “CMOS イメージセンサ技術による蛍光方式生体埋込グルコースセンサの開発,” LSI とシステムのワークショップ 2015, 学生 01, 北九州国際会議場, 2015 年 5 月
  14. 平井 智大, 河村 敏和, 竹原 宏明, 野田 俊彦, 笹川 清隆, 徳田 崇, 興津 輝, 竹内 昌治, 太田 淳 “CMOS センサベース蛍光方式埋め込みグルコースセンサの開発,” 映像情報メディア学会年次大会 2015, 14D-2, 東京理科大学葛飾キャンパス, 2015 年 8 月

## 受賞

1. VDEC デザイナーズフォーラム 2014, 最優秀賞「IEEE SSCS Japan Chapter VDEC Design Award」, 2014 年 8 月

2. LSI とシステムのワークショップ 2015, 最優秀賞「IEEE SSCS Japan Chapter Academic Research Award」, 2015 年 5 月

## 謝辞

本研究は奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 光機能素子科学研究室において、太田淳教授の温かいご指導の下で遂行されました。太田淳教授には主指導教官として、素晴らしい研究テーマとめぐり合わせて頂き、要所で有益なご助言を頂きました。研究室に学生として受け入れて頂き、心より感謝致します。

同研究科 量子物性科学研究室 柳久雄教授には副指導として本研究を進めるにあたり、研究指針や研究内容に関する多用な方面でご指導を頂きました。ここに深く感謝致します。

同研究科 知能物質科学研究室 和泉真客員教授にはスーパーバイザとして本研究を進めるにあたり、研究指針や研究内容に関する多用な方面でご指導を頂きました。ここに深く感謝致します。

同研究科 光機能素子科学研究室 徳田崇准教授にはスーパーバイザとして本研究を進めるにあたり、研究指針、実験内容に関して多岐にわたる方面で、日々有益なご指導ご鞭撻を頂きました。また、論文や学会における発表に関して、的確なご提言を賜りました。心より感謝致します。

同研究室 笹川清隆助教には本研究を進めるにあたり、多くの有益なご提言を頂きました。特に LSI 設計や CMOS 光センサの評価に関して、豊富な知識と経験に基づきご提言を頂きました。心より感謝致します。

同研究室 野田俊彦助教には本研究を進めるにあたり、プロセス技術に関して豊富な知識と経験に基づきご提言を頂きました。また、定期的で開催して頂いた実験基礎講座は大変役に立ちました。心より感謝致します。

同研究室 竹原宏明特任助教には本研究を進めるにあたり、貴重なご指導、ご指摘を頂きました。心より感謝致します。

東京大学 生産技術研究所 竹内研究室 竹内昌治教授、興津輝特任教授、技術補佐員 時下祥子氏、勢司泰久氏には共同研究先として本研究を進めるにあたり、動物実験の機会を与えて頂き、また蛍光ゲルの情報についてご助言、ご提言を賜りました。ここに深く感謝致します。

テルモ株式会社にはグルコース応答性蛍光ハイドロゲルをご提供して頂きました。ここに深く感謝致します。

台湾交通大学 Peter Wu 教授には本研究の今後の展望として必要となる、体内埋植デバイスの無線化に関して、豊富な知識と経験に基づきご提言を賜りました。ここに深く感謝致します。

奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 光機能素子科学研究室 研究員 竹原浩成博士には LSI 設計を行うにあたり、豊富な知識と経験に基づ



きご提言を頂きました。心より感謝致します。

同研究室 研究員 春田牧人博士には評価実験を行うにあたり、主に機器の使用方法に関してご教示頂きました。心より感謝致します。

同研究室 研究員 太田安美博士、元山真由美氏、野田佳子氏、河原麻美子氏には、設備の使用方法に対して的確なご指導、ご提言を賜りました。心より感謝致します。

同研究室 秘書 福澤亨子氏、松本和美氏には、研究活動を円滑に進める上で多大なご協力を頂きました。心より感謝致します。

同研究室 須永圭紀氏（博士後期課程 2 年）、速水一氏（博士後期課程 1 年）、藤沢匠氏（博士後期課程 1 年）、山口貴大氏（博士後期課程 1 年）には本研究を進めるにあたり様々な情報交換や貴重なご意見を賜りました。心より感謝致します。

同研究室 上嶋和弘氏（2014 年 3 月博士前期課程修了）、増田啓太氏（2015 年 3 月博士前期課程修了）、平井智大氏（博士前期過程 2 年）には、本研究を進めるにあたり、CMOS 光センサを初めとした LSI 設計、センサ実装や評価実験において多くのご協力、貴重なご意見を頂きました。心より感謝致します。

半導体チップ試作にあたり、東京大学大規模集積システム設計教育センター（VDEC）、日本ケイデンス株式会社、メンター株式会社にご協力頂きました。ここに深く感謝致します。

本研究の動物実験ではラットを使用してきました。実施された動物実験は東京大学における指針に従って行われました。本研究に貢献してくれた動物たちの生命に感謝と哀悼の意を表します。

最後に、大学院への進学に対し、研究生活を行う上で多大なご支援を与えてくれた両親に深く感謝致します。

河村 敏和