

# 機能性ナノシートを用いた生体情報モニタリングシステムの開発

研究代表者 武岡 真司  
(先進理工学部 生命医科学科 教授)

## 1. 研究課題

フリースタANDING状態の高分子超薄膜（ナノシート）はユニークな物性を有しており、その高い柔軟性のために生体などの表面に接着剤や粘着剤を使用せずに安定に貼付させることができる。導電高分子（PEDOT:PSS）からなるナノシート（ナノシート電極）は皮膚に貼付させた状態で筋電位や心電位を測定することができ、既存のゲル電極では継続した測定が難しい水中や激しい運動で発汗状態での生体信号モニタリング、手のひらや足の裏などの身体の局所における生体情報の取得に利用できる。第1期ではナノシート電極の実地試験導入に必要な周辺機器を開発しつつ、スポーツ科学領域への応用を検討した。第2期ではスポーツ科学領域ならびにヘルスケア領域への展開として入浴中の心電図計測や各種センサへの応用に挑戦してきた。また、ユーザビリティを高めるために周辺機器の改良を進め、「生体情報モニタリングシステム」として社会に発信する。

## 2. 主な研究成果

### 2.1. 生体情報モニタリングに適したPDMSナノシートの無溶剤調製法の検討

ポリジメチルシロキサン(PDMS)ナノシートは、スキンコンタクトデバイスやウェアラブルデバイス、あるいは様々な医療材料に応用されている。本プロジェクトにおいても伸縮性の高いPDMSナノシートはキーマテリアルに位置付けられている。しかし、その製膜過程で使用されるヘキサンのような有機溶剤は有毒であるため、製膜時の作業従事者への暴露やナノシート中への残留などの危険性が存在する。本研究では、有機溶剤を全く使用しない無溶剤塗工法について、比較的分子量の反応性PDMSに高分子量のPDMSを溶解させ、そのPDMS混合液を塗工、反応させることでシート化する。複数種の反応性PDMSと高分子量PDMSを組合せて組成を変化させながら、スピニング法やマイクログラビアコーティング法によってフリースタANDING状態のPDMSナノシートが得られる条件を検討した。その結果、約400nmの無溶剤PDMSナノシートのフリースタANDINGの製膜に成功した。

### 2.2. 自己ドーブ型PEDOTナノシートの力学特性、細胞毒性、ならびに表面電極の評価

導電性高分子であるPEDOT:PSSは様々なデバイスに応用されており、不揮発性極性溶媒や界面活性剤によりPSS部を可塑化させPEDOT同士の接触面積を広げるために加えられ、導電率を2桁以上向上させている。しかし、湿潤な生体表面に長時間貼付する生体電極では、これら添加剤のリークによる機能低下や添加剤による細胞毒性が懸念されている。本研究では、スルホン酸部などがPEDOT主鎖に固定されている自己ドーブ型PEDOT(S-PEDOT)に注目してPEDOT:PSSが抱える上述の課題の解決を目指した。

S-PEDOTとSBSの2層ナノシートをスピニング法により作製し、引張試験によって力学特性を評価した。S-PEDOT/SBSナノシートのヤング率、最大応力、最大ひずみを明らかにし、PEDOT:PSS/SBSナノシートと比較した結果、優れた強度と靱性を有していることが分かった。ま

た、引張試験と同時に S-PEDOT/SBS ナノシートの伸長時の抵抗値変化を測定したところ、伸長により抵抗値が上昇する piezo 抵抗効果を確認した。1 週間の PBS への浸漬による耐水性試験では、シート抵抗値は 3 倍程度の上昇に留まったが、PEDOT:PSS/SBS ナノシートでは 6 倍程度の上昇であったので、より優れた耐水性を持つことを確認した。また、浸漬による膨潤やイオン交換による電子状態や結晶構造の変化も詳細に測定した。更に、各々の抽出液について、細胞の形態観察および WST assay による細胞毒性試験を実施したところ、S-PEDOT の抽出液では細胞の形態変化も細胞毒性も認められなかった。最後に、スクリーン印刷法を用いて S-PEDOT/PDMS ナノシート電極を製膜し、PEDOT:PSS/PDMS 電極を使用した先行研究と同様に短母指外転筋の筋電図測定を行ったところ、同様の感度と安定性で測定できることを確認した。

### 2.3. 曲面に貼付可能なシート型センサの開発

フレキシブルデバイスは、生体表面や柔軟面に対する機械的ミスマッチの軽減に繋がるため、特に生体情報モニタリングの用途において注目されている。しかし、現在一般的に開発されているフレキシブルデバイスは、薄くても厚さが  $\mu\text{m}$  オーダーであり柔軟性に乏しい。従って、本研究プロジェクトで開発しているナノシートを利用するフレキシブルデバイスの開発が期待されている。本研究では 2 種類のナノシート型センサを開発することを目的とした。まず、ロボティクス・医療分野において重要なパラメータである圧力に着目し、カーボンナノ粒子とエラストマーを混合しスピンコートすることで、piezo 抵抗効果を利用した薄膜型圧力センサのプロトタイプの開発に成功した。特にナノシート化と組成の工夫によって従来測定できない微小な圧力領域でもセンシング可能であることを示し、圧力範囲に応じたナノシートセンサのラインアップを可能とした。次に、ナノシート基材への導電インクの印刷によって電位センサを開発し、更にそれをこれまで不可能であった曲率が高い球面や曲率に変化する球面上へ貼付を検討した。その結果、カーボンナノ粒子とエラストマーを混合してスピンコートし、さらに配線を工夫することで簡単に薄膜型の電位センサーシートを作製した。これを球体上に安定貼付できることを実証し、水中での電位測定に成功した。

### 2.4. 本プロジェクトに関わる共同研究の進捗状況

当プロジェクト研究グループが保有しているナノ材料、特にフリースタANDING状態を可能とする高分子薄膜の製造・評価技術、ナノ粒子、特にリポソームへの薬物内包、表面修飾の技術を用いて、本プロジェクトをベースに国内外での共同研究が進められた。天然物からの抽出液を用いた抗酸化性ナノシートの製造法や、天然物抽出液にて還元して得られた銀ナノ粒子の構造ならびに物性測定に関わった。また、従来より研究してきた酸素ウルトラファインバブル分散液の酸素運搬に関する研究では、ファインバブル製造条件にて酸素過飽和状態になっている溶液自体が酸素運搬に寄与していることを証明し、一流誌に論文を掲載することができた。また、これも永年行っている ADP 内包、H12 表面修飾リポソームによる血小板凝集促進作用に関する共同研究では、ウサギの中腸間膜動脈損傷モデルにおいて重度出血性ショックに対して赤血球輸血後の投与による止血効果、心肺バイパス手術後の凝固障害に対する止血効果があることが共同研究先より示されている。これは現在進められている臨床試験の準備に際して、将来の臨床応用において重要な適応と知見となる。

導電性高分子 PEDOT:PSS に関しては、タトゥーシール台紙にスクリーン印刷によって PEDOT:PSS/PDMS 電極シートを作製することが企業との共同研究により可能となり、ワンタッチで肌に貼付可能となった。現在、日本科学未来館の研究エリアにて行っているスポーツ科学、ロボット工学との共同研究や未来館で行っているイベント活動における筋電図計測において大いに

役立てることができた。

### 3. 共同研究者

早稲田大学スポーツ科学学術院 教授 川上 泰雄  
東京工業大学生命理工学院 准教授 藤枝 俊宣  
防衛医科大学校 医学教育部医学科 教授 木下 学  
防衛医科大学校 生理学講座 准教授 萩沢 康介  
防衛医科大学校病院 外科 石田 治  
ナノシート株式会社 取締役 大坪 真也  
株式会社朝日ラバー 代表取締役社長 渡邊 陽一郎  
株式会社朝日ラバー 生産本部 事業推進部 部長 高見 弘志  
株式会社朝日ラバー 生産本部 事業推進部 係長 塚原 始  
株式会社朝日ラバー 生産本部 白河第二工場技術グループ 係長 我妻 優  
株式会社朝日 FR 研究所 医療グループ グループ長 吉田 明  
株式会社朝日 FR 研究所 医療グループ 主任 三原 将  
東ソー株式会社有機材料研究所 ファインケミカルグループ グループリーダー 箭野 裕一

### 4. 研究業績

#### 4.1 学術論文

- [1] Emanet, M., Okuda, M., Şen, Ö., Lavarello, C., Petretto, A., Takeoka, S., Ciofani, G. (2022) Sumac (*Rhus coriaria*) Extract-Loaded Polymeric Nanosheets Efficiently Protect Human Dermal Fibroblasts from Oxidative Stress, *ACS Applied Bio Materials*, 5(12), 5901–5910, 10.1021/acsabm.2c00857.
- [2] Polash, S.A., Hamza, A., Hossain, M.M., Tushar, M.H., Takikawa, M., Shubhra, R.D., Saiara, N., Saha, T., Takeoka, S., Sarker S.R. (2022) *Diospyros malabarica* Fruit Extract Derived Silver Nanoparticles: A Biocompatible Antibacterial Agent, *Frontiers in Nanotechnology*, 4:888444, 10.3389/fnano.2022.888444.
- [3] Mahmud, K.M., Hossain, M.M., Polash, S.A., Takikawa, M., Shakil, M.S., Uddin, M.F., Alam, M., Ali, M.M., Shawan, K., Saha, T., Takeoka, S., Hasan, M.A., Sarker, S.R. (2022) Investigation of Antimicrobial Activity and Biocompatibility of Biogenic Silver Nanoparticles Synthesized using *Syzygium cymosum* Extract, *ACS Omega*, 7(31), 27216–27229, 10.1021/acsomega.2c01922
- [4] Kakiuchi, K., Kozuka, T., Mase, N., Miyasaka, T., Harii, N., Takeoka, S. (2023) Do Ultrafine Bubbles Work as Oxygen Carriers? *Langmuir*, 39(4), 1354–1363, 10.1021/acs.langmuir.2c01209
- [5] Hagusawa, K., Kinoshita, M., Takeoka, S., Ishida, O., Ichiki, Y., Saitoh, D., Hotta, M., Takikawa, M., Torres Filho, I.P., Morimoto, Y. (2022) H12-(ADP)-liposomes for hemorrhagic shock in thrombocytopenia: Mesenteric artery injury model in rabbits. *Res Pract Thromb Haemost*, 6(2), e12659, doi: 10.1002/rth2.12659
- [6] Ishida, O., Hagusawa, K., Yamanaka, N., Nakashima, H., Kearney, B.M., Tsutsumi,

K., Takeoka, S., Kinoshita, M. (2023) In vitro study on the effect of fibrinogen  $\gamma$ -chain peptide-coated ADP-encapsulated liposomes on post-cardiopulmonary bypass coagulopathy using patient blood, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, online 28 March 2023, 10.1016/j.jtha.2023.03.018

#### 4.2 招待講演

[1] 武岡 真司、皮膚貼付型高分子ナノシートを用いた「人工皮膚」への貢献、人工皮膚セミナー 2022年8月18日 技術情報協会 ウェビナー講師

[2] Shinji Takeoka, Design and Fabrication of Polymer Thin Film-Type Sensors for Collecting Bioinformation from Surfaces, International Conference on Polymer Science and Engineering, 2022.10.17-21, Los Angeles, CA/On line, Invited Speaker

[3] 武岡 真司、ナノシート電極を用いた筋電図の計測、セルフトロン研究会、2022.10.21、東京、招待講演

[4] Shinji Takeoka, Polymer Thin Film-Type Sensors for Collecting Information from Living Organisms, 6th International Conference on Nanomaterials and Biomaterials (6ICNB), 2022.11.22-24, Bangkok, Thailand/On line, Keynote speaker

#### 4.3 受賞・表彰

#### 4.4 学会および社会的活動

[1] 清水 健、武岡 真司、ポリドーパミン修飾シートの発熱能評価と薬剤放出制御への応用、第68回高分子研究発表会、2022.7.15、神戸

[2] 外山 萌々、武岡 真司、カーボンナノ粒子担持エラストマーナノシートを用いた薄膜型圧力センサーに関する研究、第71回高分子討論会、2022.9.5-7、北海道

[3] 垣内 健太、小塚 智貴、間瀬 暢之、宮坂 武寛、針井 則一、武岡 真司、酸素ファインバブルの酸素運搬体としての物性評価、日本血液代替物学会年次大会（中央大学）、2022.12.5、東京

[4] Editor, *Polymers for Advanced Technology*, *MRS Communications*, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*

### 5. 研究活動の課題と展望

本プロジェクトは、本学総合研究機構のヒューマンパフォーマンス研究所と共同して、2022年4月1日より日本科学未来館の研究エリアに入居して、研究活動を開始した。具体的にはナノシート電極やナノシート型センサを用いて、身体運動の詳細解析やロボット開発に向けたコラボレーションに取り組んでいる。アスリート、子どもや高齢者などを対象に様々な運動パフォーマンスの計測を行い、からだの状態や運動技能を体感・拡張するための装置の開発と応用、ヒューマノイド型ロボットに人間の運動データを活用している。第3期では、アスリートに具体的にナノシート電極を貼付してパフォーマンスにおける各種筋肉の筋電図を取得してパフォーマンス向上を目指し、得られた成果を論文にする。また、ナノシートによる圧力センサにおいても本プロジェクト研究にて実用化可能な段階にまで性能を向上させて、未来館で実証実験を行う。また、筋電図のみならず心電図や脳波においても実用に耐える性能のナノシートデバイスを開発する。未来館の様々なイベントを通して本プロジェクトの研究をアピールしたい。