

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。第3期では、さらにナノシートの安全性と性能を高めセンサとしての機能を拡張すると共に、ユーザビリティを高めた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、生体適合性や気体透過性に優れており、筋電図測定やウェアラブル生体信号モニタリングシステムなどへの応用研究が進められている。しかし、製造過程で使用するヘキサンがナノシート内に残留し、生体に影響を及ぼすことが懸念される。この問題点を解決するため、無溶剤塗工法によりPDMS ナノシートの製膜を試みた。本法では、末端水素化 DMS と末端ビニル化 DMS、架橋剤、Pt(触媒)を混合した溶液と調製・硬化させることでPDMS ナノシートを製膜する。これまでの実験で、600nm ほどのフリースタANDINGナノシートの作成に成功した。グラビアロールの種類や溶液粘度が膜厚に与える影響を調べた結果、ライン数が多く、粘度が高いほど薄膜化することが判明した。さらに、ブレンド組成の検討を伸長性試験などの実験を行った。これらの結果をまとめて特許出願を行った。

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 PEDOT:PSS は二次ドーピングによる高導電性や加工性の高さからフレキシブルエレクトロニクス分野で広く用いられてきた。当研究室では PEDOT:PSS を用いた導電性ナノシートを作成し生体電極としての応用を検討したが、添加剤の毒性や湿潤環境下での電氣的安定性の低さが課題とされてきた。これに対し、S-PEDOT ナノシートを調製し、疑似生体環境下での高い安定性と安全性を検証し、ポスター発表（ポスター賞受賞）ならびに論文発表を行った。これまでに報告した S-PEDOT ナノシートは SBS を積層させたものであるが、高導電化に必要な S-PEDOT の焼成によって柔軟性が制限されるため、導電性と柔軟性の両立という課題が明らかになった。そこで、S-PEDOT への架橋剤の添加及びポリマーブレンド法による課題解決を目指した。

オキサゾリン基含有ポリマーを架橋剤として用いて S-PEDOT 層への柔軟性の付与を目指したが、S-PEDOT との混合時に凝集が生じてしまい、従来の S-PEDOT/SBS ナノシートと比較してヤング率は 0.66 GPa から 0.25 GPa に改善されたが、伸長性について大幅な改善は達成されなかった。PEDOT:PSS ベースの柔軟な導電性ハイドロゲルをポリマーブレンドで実現した研究を参考に S-PEDOT に置き換えたところ、S-PEDOT/SBS ナノシートでは導通が確認できる最大ひずみが 4% であるのに対し、検討した材料では 23% まで改善した。

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. 柔らかい曲面に貼付可能なシート型センサの開発

カーボンナノ粒子(以下 CNP と表記)を担持したエラストマーシートは、圧力が加えられると粒子間距離が縮まることによって抵抗値が減少する(ピエゾ抵抗効果)ことが知られている。そこで、このシートに Ag/AgCl インクのスクリーン印刷および導電性ポリマー PEDOT:PSS のスピコートをし、シート型センサを作製した。そして、これらを人工皮膚上および実際の皮膚に貼付し、圧力やひずみに対する応答が適切に得られるかを評価した。

人工皮膚上での圧力応答性は、最初の 1 回は他と比べて抵抗値が高かったものの、2 回目以降は徐々に安定していき、4 回目以降はほとんど等しい抵抗値変化が見られた。特に 10~30Pa という小さい圧力に対して直線的に応答することがわかった。さらに、実際の親指上の力の応答についても、力が大きいほど抵抗値変化が大きく、特に小さな力に対して高感度に変化し、人工皮膚上での実験結果に対して妥当な結果となった。

人工皮膚上での折り曲げに対する応答を見た結果、表面のみに CNP コートしたシートのほうが CNP を内部に混合したシートより 0~180° の折り曲げに対して直線的な抵抗値変化を示し、値も安定していることが分かった。しかし、表面のみに CNP をコートしたシートは厚さ方向の応答は小さかった。

2.4. ナノシート型電極用ワイヤレス筋電デバイスの開発

シール台紙に印刷したナノシート型電極は簡単に肌に貼付でき、使用後は拭き取ることができる。また、装着感がほとんどなく低インピーダンスであることから、ゲル電極よりも優れた性能をもつ。しかしながら、この電極に接続するワイヤーやデバイスが体にフィットしないことから装着者のパフォーマンスに影響を及ぼす懸念がある。本研究では導電糸を伸縮性ニットテープに縫い付けた自家製ワイヤーがナノシート電極と高い親和性を有することを見出した。これを用いて市販の BITalino 社製プラグ付きキット BLE/BT 版、最大 6 個の筋電図(EMG)センサ、電極ケーブル(3 極、2 極)10cm を自家製 バックルとベルトにすべて収納させることに成功した。これを用いてアスリートの両足の大腿筋 4 か所の筋電図を同時にワイヤレスで計測することに成功した。装着時間やノイズの対策については今後も継続して行う必要があるものの、装着者のパフォーマンスにはほとんど影響のないことは大きな成果であった。

2.5. 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。光熱変換効率の高いポリドーパミンで表面修飾したナノシート、蛍光物質を担持したナノシート、蛍光物質の放出をガラス転移によって制御するナノシートの3層からなるデバイスを開発し、光照射の繰り返しによって蛍光物質を繰り返し放出させることに成功した。今後癌の光温熱療法への適用が期待される。リポソームの研究に関しては、細胞膜と高い融合性を示すカチオン性脂質をカルシウム応答挙動によってハイスループットスクリーニングするシステムや、スタティックミキサーを内蔵したマイクロ流体デバイスを用いたリポソームの調製法の開発について論文を発表した。新しく開発した調製法には流速や脂質濃度でリポソーム膜構造を制御できる特長があり、温度応答性蛍光リポソームの構造制御に関する共同研究につながった。抗体で表面修飾した温度応答性蛍光リポソームで多項目バイオマーカーを同時に検出する方法を考案して特許出願しており、リポソーム膜構造の制御により検出感度のさらなる向上が期待できる。現在、カチオン性脂質もマイクロフロー合成法にて行っており、少量、多種のカチオン性脂質を合成からリポソーム調製、そして細胞評価までをスループットで行える様なシステムを構築している。それと関連して、広葉樹の枝を炭化してスライスした材料は、無数の仮道管がマイクロ流路として機能する。仮道管の壁にPtを担持させることで高い変換効率を有するマイクロ流路型Pt/C触媒の構築に成功し、これを一流の専門誌に掲載させることができた。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する共同研究は論文発表できた。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関する共同研究にて新たな成果が得られた。羊水塞栓症は予測不可能で時に致死的な出産合併症であるが、このモデルウサギを用いて分娩後出血の際本リポソーム製剤を投与したところ、初期管理に有効であり消費性凝固障害を緩和する可能性があることが示された。これは臨床試験のために製造法を確立している本製剤に関して、将来の臨床応用において重要な適応と知見となる。

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 通信グループ 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主任 箭野 裕一

4. 研究業績

4.1 学術論文

[1] Shimizu K., Takeoka S. (2023) Photothermal switch of drug release from

polydopamine-modified nanosheets, MRS Communications, 13, 818-824. 10.1557/s43579-023-00357-y

[2] Hotta M., Hayase K., Kitanaka A., Li T., Takeoka S. (2023) Development of the observation of membrane fusion with label-free liposomes by calcium imaging, Biochemistry and Biophysics Reports, 34, July 2023, 101483.10.1016/j.bbrep.2023.101483

[3] Fujisawa M., Adachi Y., Onodera T., Shiwa-Sudo N., Iwata-Yoshikawa N., Nagata N., Suzuki T., Takeoka S., Takahashi Y. (2023) High-throughput isolation of SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies for improved antigen detection, Biochemical and Biophysical Research Communications, 673, 114-120. 10.1016/j.bbrc.2023.06.067

[4] Aoba Ota, Ayaka Mochizuki, Keitaro Sou, Shinji Takeoka (2023) Evaluation of a static mixer as a new microfluidic method for liposome formulation Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 11, 22 Aug 2023. 10.3389/fbioe.2023.1229829

[5] Kaneko K., Hagsisawa K., Kinoshita M., Ohtsuka Y., Sasa R., Hotta M., Saitoh D., Sato K., Takeoka S., Terui K. (2023) Early treatment with fibrinogen γ -chain peptide-coated, ADP-encapsulated liposomes (H12-(ADP)-liposomes) ameliorates post-partum hemorrhage with coagulopathy caused by amniotic fluid embolism in rabbits, AJOG Global Reports, 3(4), 2023, 100280. 10.1016/j.xagr.2023.100280

[6] Kenta Kakiuchi, Masamichi Sato, Masao Kitajima, Morihiro Hotta, Shinji Takeoka (2024) Fabrication and characterization of a microreactor made of Pd-loaded carbonized tracheids thin plates (CTP), Carbon, 220, 20 February 2024, 118785. 10.1016/j.carbon.2024.118785

[7] Hiroaki Taniguchi, Mao Nagata, Hirokazu Yano, Hidenori Okuzaki, Shinji Takeoka (2024) Evaluation of stability and cytotoxicity of self-doped PEDOT nanosheets in a quasi-biological environment for bioelectrodes, ACS Applied Polymer Materials, 6(3), 1645-1652. 10.1021/acsapm.3c02351

[8] Md Monir Hossain, Amir Hamza, Shakil Ahmed Polash, Mehedi Hasan Tushar, Masato Takikawa, Anuj Bhowmik Piash, Chaitali Dekiwadia, Tanushree Saha, Shinji Takeoka, Satya Ranjan Sarker (2024) Green synthesis of silver nanoparticles using Phyllanthus emblica extract: investigation of antibacterial activity and biocompatibility in vivo, RSC Pharmaceutics, 10.1039/D3PM00077J

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 ウエビナー講師

[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

[1] The 13th SPSJ International Polymer Conference, (IPC2023), Hiroaki Taniguchi (LD1)
ACS Applied Polymer Materials award sponsored by American Chemical Society

4.4 学会および社会的活動

[1] 9th Nanotech & Nanomaterials Research Conference, June 12-14, 2023, Rome Italy, Online 併用,
Keynote Talk

[2] 早稲田大学－国立感染症研究所 連携 10 周年記念シンポジウム、2023 年 5 月 20 日、早稲田大学リサーチイノベーションセンター、招待講演

[3] 2nd International Conference on Polymer Science and Engineering, November 01-03, San Francisco, CA, Invited talk

[4] "7th International Conference on Nanomaterials and Biomaterials, November 22-24, 2023, Chiang Mai, Thailand, Keynote Speaker

[5] 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計測データを活用している。本プロジェクトでは、アスリートに具体的にナノシート電極デバイスを装着して各種パフォーマンスにおける複数の筋肉の筋電図を同時に取得する。また、ナノシートによる力学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。そして、これらの計測結果を装着者に対して如何に効果的にフィードバックする手法を開発する。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。