

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業
事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 高感度・高利得な医療用眼計測レンズの開発
(プログラム名) (英語) Ultrasensitive diagnostic smart contact lens

実施期間: 令和2年8月25日～令和4年3月31日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 三宅 丈雄
(英語) Miyake Takeo

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 学校法人早稲田大学・大学院情報生産システム研究科・教授
(英語) Waseda University, Graduate school of information, production and system, Professor

II 補助事業の概要

コンタクトレンズは、屈折異常を矯正して視力を補強するウェアラブルな高度医療機器としての利用が一般的であったが、近年、これらレンズと電子デバイスを組み合わせることで「見る」から「診る」を実現可能なスマートコンタクトレンズの開発が盛んである。とりわけ、緑内障とその合併症である糖尿病を検出する医療機器開発は、疾患予防や遠隔在宅診療を実現する点で「健康寿命の延伸」や「医療費削減」への期待が高い。しかしながら、緑内障に関わる眼圧計測および糖尿病に関わる涙中グルコース計測の実現は、以下の4つの課題を克服する必要があった。

- (1) 緑内障患者の眼圧は、健常者に比べ変動幅が大きく、特に夜間に上昇する。しかしながら、外来受診時の眼圧測定では、夜間時の高眼圧の程度を見積もることは不可能であった。そのため、24時間常時眼圧を見守る計測器が必要とされた。
- (2) 一方、涙に含む生化学物質は超微量(涙の分泌量: $3 \mu\text{l min}^{-1} \text{cm}^2$)かつ低濃度(グルコース濃度: $0.01\sim 0.30 \text{ mM}$ ほど)であるため、高感度な糖度センサを必要とする。
- (3) 上記の生体情報を眼という限られた微小空腔内で取得する必要がある。特に、眼への装着を想定する場合、安全性と装着感を考慮してコンタクトレンズへ搭載するセンサ回路を設計する必要がある。また、コストを抑え

た使い捨てタイプが望ましい。

(4) 生体センサとリーダー(検出器)が実用的な距離(主に 0.1~100 cm)、かつ、正確に検出生体情報を伝える無線通信システムの開発が必要である。無線の距離は、アンテナサイズと電力で決まってくるため、安定した電源確保によるデバイスサイズの大きさを考慮して回路を設計する必要がある。

本提案課題は、上記課題を克服する新しい原理の高感度・高利得な医療用眼診断レンズの開発に加え、動物実験と組み合わせたリアルタイム計測・分析システムを開発することを主たる研究目的とする(図1)。具体的には、眼圧の変化に伴う眼のサイズ変化(歪)を感知する伸縮性無線式アンテナ(目的1:歪センサ)、体液中生化学物質(グルコース)を高感度に測る酵素アンテナの開発(目的2:糖度センサ)、これらセンサ素子と新しい原理の無線通信システム(パリティ-時間(PT)対称性共振結合回路)を組み合わせた高感度・高利得な医療用眼計測レンズを開発することで(目的3:無線式眼計測レンズ)、本研究課題を完成させた。

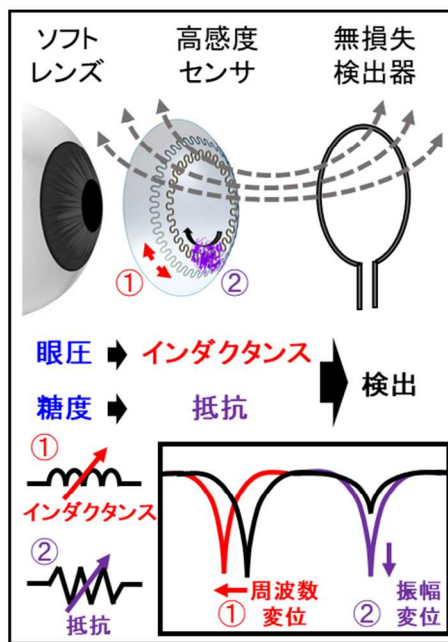
① 眼圧計測のための無線式眼圧センサ

眼圧の変化は、緑内障診断の指標であり、統計学的に 10-21 mmHg 程度の範囲で変化する場合を健常者、5-40 mmHg の異常値を示す場合を緑内障患者と診断する。ただし、個人差によって眼圧が正常の範囲であっても、視野が欠けていく正常眼圧緑内障という症状が考えられ、その治療法として眼圧を下げる点眼を行う。従って、眼圧の見守りに関しては、緑内障の兆しを見分ける事前評価(予防)と眼圧の回復経過を見守る事後評価(治療効果)を実現可能な常時モニタリングが必要とされる。

ここでは、伸縮性のアンテナを用いることで、眼圧に伴い変化した眼の大きさ(Δd, 歪み)を測り、無線で情報を検出器に数値データで伝える常時計測システムを開発した。申請者は、これまで半導体微

基本原理/開発キー技術

- ・高感度な歪・糖度センサ → 独自技術①:伸縮&酵素アンテナ
- ・ソフトレンズ上への回路実装 → 独自技術②:電気化学的接着
- ・無損失・無線通信技術 → 独自技術③:PT対称性共振結合器



本提案の特徴

	従来	本提案
レンズ 素材	ドライで硬い	ウェットで柔らかい
センサ 感度	中程度	高感度
センサ 電源	必要	不要
無線 損失	大きい	無損失
無線 距離	mm	mm - cm

計測対象/対象疾患

本申請課題では、眼圧や涙中糖度を無線で測る医療用眼診断レンズを開発し、緑内障や糖尿病の見守りおよび治療効果を数値化する(高度)医療機器開発に取り組む。

将来の適用場面/医療での革新/新技術の創出

- 疾患予防や在宅診断に適用可能 → 「健康寿命の延伸」や「医療費削減」などに期待
- 将来のデジタル医療に向けた健康状態の長期データ取得 → 遠隔診療や誤診予防
- 原理的には、本申請で提案する新技術は、体内埋め込みへの利用が可能

図1. 医療用眼計測レンズの概要および研究目的

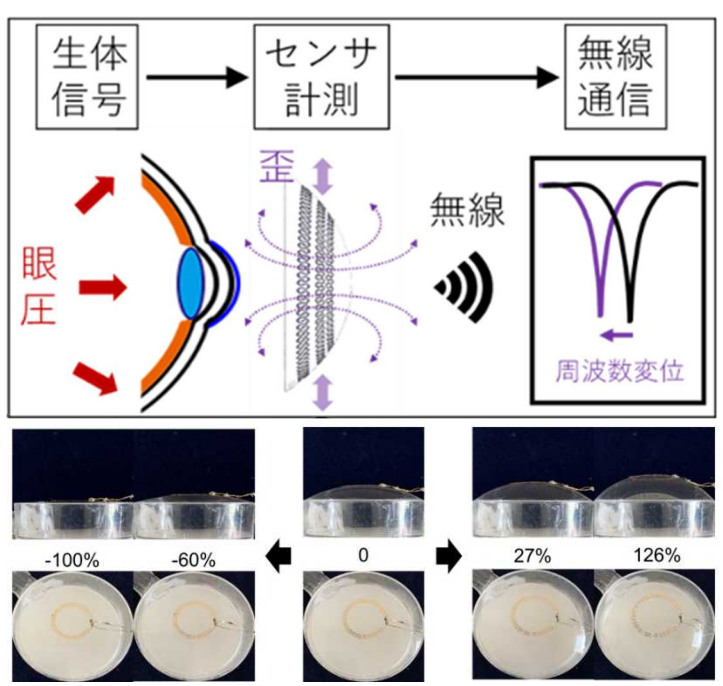


図2. 無線式眼圧計測レンズの研究概要

細加工技術と電気メッキによって伸縮性を有するアンテナの開発に取り組み、無線給電性能としては理論値に近い世界最高性能を実現することに成功してきた。この取り組みは、もともと市販のソフトコンタクトレンズが乾くことでレンズが収縮し、その収縮にアンテナ自身が追従出来ず、レンズから剥がれるという課題を克服するために取り組んだものであった。しかし、無線特性を評価している過程でレンズとアンテナが共に膨張すると、アンテナの直径が大きくなり(インダクタンス(L)が増す)、それに伴い共振周波数がシフトすることが分かった(図 2)。本研究課題では、この基本原理を利用し、眼圧に伴い変化する歪 Δd (約 $3 \mu\text{m} / \text{mmHg}$)を伸縮性アンテナで測る取り組みを行った。

② 涙成分計測のための無線式バイオセンサ

眼圧の異常に伴う緑内障の合併症として糖尿病(網膜症)が考えられており、眼圧と同時に涙中グルコース濃度をモニタリングすることが出来れば、より正確な眼診断が可能となる。東京医科歯科大学三林研究グループの成果によると、血中と涙中糖度は高い相関性があり、大よそ8分程度遅れて涙中糖度が変化する。しかしながら、涙成分は、分泌量が $3 \mu\text{l min}^{-1} \text{cm}^{-2}$ と少なく、血中濃度と比べると約

2桁低い値(13-51 μM 糖度)で変化するため計測が極めて困難であった。一般的に血糖値を始めとする糖度計測においては、正確性という観点で酵素を用いたバイオセンサが古くから開発されてきた。申請者は、これまで酵素/メディエータ/カーボンナノチューブが分子レベルで配列した3次元集積化酵素フィルムを開発することで、糖度計測の高感度化と世界最高性能のバイオ発電を実現することに成功した(図3)。特筆すべき点は、グルコースオキシダーゼ酵素とメディエータが静電相互作用で密に結合しているため、大気中酸素と反応することなく電子伝達可能な高感度グルコースセンサを実現したことである。さらに、酵素を修飾したマイクロ繊維を開発し、コンタクトレンズ上で利用した世界初の無線給電と生体電池を組み合わせたハイブリッド電源の開発に取り組んできた。この高感度な酵素センサと従来型 LC 共振回路を統合されることで無線式糖度計測が可能であることを確認した(図3)。ただし、損失を多く含む従来型の無線システムを用いて、これら微弱な生体信号を無線で計測することは極めて困難であった。そこで申請者は、新しい原理の共振結合回路を用いることで無損失化(ほぼ 100%利得)が実現出来ることに加え、涙中糖度を無線で計測できることを実験的に確かめた。

③ 各センサを統合させた医療用眼診断レンズの開発

項目1および2で開発した各センサを1つのコンタクトレンズ上に搭載し、眼圧と糖度の同時計測を実施した。結論として、眼圧に応じて周波数が変化し、糖度に応じて振幅が変化することを確認した。

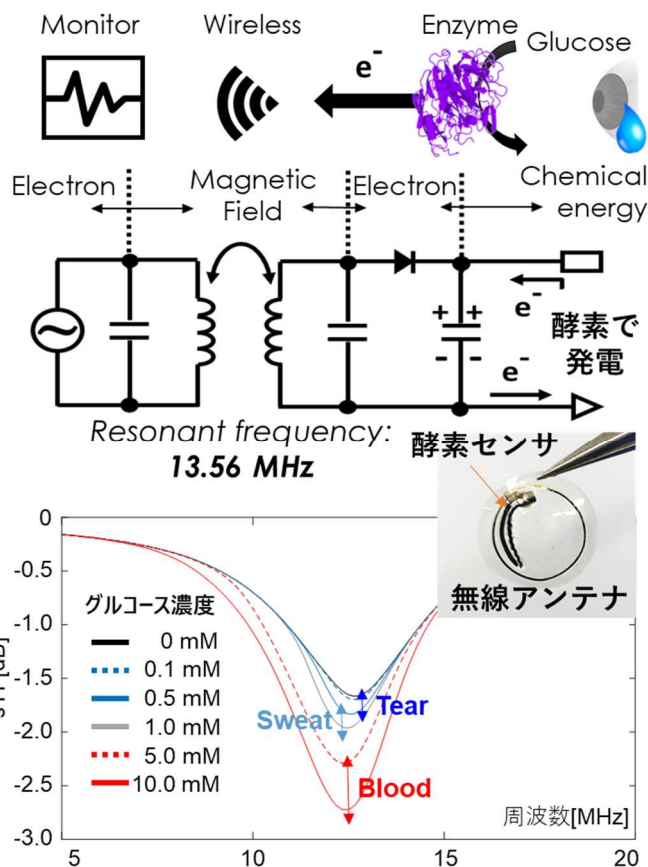


図3. 無線式グルコースセンサレンズ

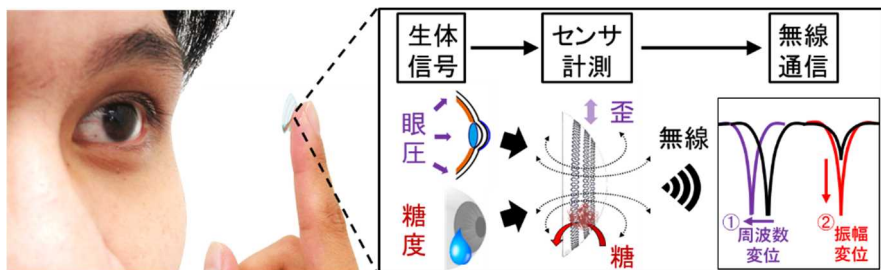


図4. 各センサを統合させた医療用眼診断レンズの概要

Smart contact lenses—contact lenses with built-in electronics—are a next-generation wearable product with capabilities beyond simple vision correction. Since the electrical lenses are in continuous contact with the eyeball surface, they have three main applications: (i) biomedical sensing of tears and intraocular pressure to monitor health conditions, (ii) wearable displays for augmented reality (AR), and (iii) actively regulating eye accommodation to ensure perfect vision. Thus, a smart contact lens has substantially greater functionality than an electrical eyeglass.

Health monitoring electric lenses include wireless biosensors that monitor biological signals in human-diagnostics and wirelessly transfer the information to a receiver. In general, such wireless systems consist of in-parallel and/or in-series connection with a loop antenna inductor (L), a resistance (R), and a miniaturized ceramic capacitor (C) to resonate at a target frequency between transmitter/receiver circuits. However, conventional LCR resonator circuits make several problems such as low efficiency and short distance, so LCR-based wireless biosensors require the detection in high accuracy and practical use.

The goal of the proposed research is to develop a prototype of an ultrasensitive diagnostic smart contact lens with high sensitive biosensors and high efficient parity-time (PT) symmetric wireless transfer systems. The present smart contact lens will provide high performance as follows:

- (1) Intraocular pressure sensor using stretchable metallic antenna in detection range from 5 mmHg to 40 mmHg.
- (2) Glucose sensor using enzyme-modified antenna in detection range from 0.01 mM to 0.30 mM.
- (3) Continuous wireless monitoring at high efficiency (from 20% to 100%) as compared with standard LCR resonators.
- (4) Biosafe when wearing the lens on the eye.

Dr. Miyake in engineering conceived this research project and his research group will develop a novel prototype of an ultrasensitive diagnostic smart lens system. With Dr. Kimura in ophthalmology, we will confirm safety level of using the prototype lens on the eyes. During this project, I educate four PhD students at Waseda University as well as over 10 master students, and also they will work together with medical students in Yamaguchi University, so I believe that this collaborative research will lead to novel prototype for future smart contact lens as well as interdisciplinary young doctoral researchers.