

論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 175 号	氏 名	枝川和明
学位論文題目	生体内モニタリング用微細針型バイオセンサの開発		
<p>内容要旨</p> <p>生体内のグルコースを測定することは、糖尿病患者の健康管理にとって必要不可欠である。特に、生体内でセンサ等を挿入しモニタリングを行う持続血糖モニタリングシステム (CGMS) は、2009 年には薬事承認取得以降日本においても急速に活用されている。生体内で測定を行う場合、体内にセンサを挿入、設置することは、痛みや違和感を伴うことから、微細化、微小化は不可欠であるが生体への影響を考慮するとセンサのフレキシビリティも重要である。特に血管内での測定の場合では、フレキシビリティを有していないセンサの場合生体が動くことにより血管内の損傷や血管を突き破る可能性も考えられる。また、用いる材料も考慮する必要がある。フレキシビリティを有する材料として超弾性合金である Ni-Ti などは医療器具としても用いられており優れた強度を有する。しかし、Ni は生体にとってアレルギーを引起す可能性のある材料であることから、Ni 含有量の少ない材料等の検討も必要である。また、生体内でモニタリングを行うセンサ固定材料として、現在既存の CGMS にも使用されている牛血清アルブミンは動物由来の素材である。また、実際に医療現場で使用される血液製剤や外科用接着剤、カテーテル等のような医薬品や医療材料、医療機器においては、人や動物由来の生体材料（血液、皮膚、臓器などの組織やコラーゲンやフィブリノーゲン、ゼラチンのような成分）を利用したものが数多く存在する。生物由来製品については安全を確保するために、現在既知の病気に対する対策として、科学的基準に基づき製造されている。しかし、生体材料中に残存する未知のウイルス感染やプリオンの混入に起因する発症に対する危険性を 100% 取り除くことはできない。そこで、第 1 章から第 3 章を第 1 部とし、生体を傷つけない材料を電極として用いることが望ましいことより、フレキシブルなステンレスワイヤを用いたセンサの作製の検討を行なった。また、非動物性由来であるポリグルタミン酸</p>			

を用いたグルコース/ラクテートデュアルバイオセンサの作製も試みた。

非糖尿病患者である敗血症患者においても感染症等により、インスリン抵抗性が生じるために厳格な血糖コントロールが必要不可欠である。特に、敗血症が治癒するとインスリンの効果が高まり、急激に低血糖状態になることから昏睡状態に陥り、この状態が続くと脳にダメージを与え、更には死に到るケースもあるため、低血糖状態ではグルコース投与等の迅速な対応が求められる。しかしながら、感染症の改善によるインスリン抵抗性の回復時期の予想が困難であるため、低血糖に対するレスポンスの速い持続血糖モニタリングシステム（CGMS）の開発が求められている。現在市場にある皮下間質液測定用 CGMS は、血中グルコース濃度との誤差やタイムラグが生じやすく、血糖値の早い変化を追従することは困難である。そのため、敗血症発症患者の血糖値測定には、術中又は事故現場等術前に血管内にセンサを留置する血糖モニタリングが有用と思われる。そこで、第 4 章から第 7 章を第 2 部とし、迅速な対応が必要な低血糖の早期認識可能な血中測定用 CGMS の開発を試みた。血管内で長期血糖値モニタリングを行うために、ポリグルタミン酸、ヘパリンやウロキナーゼなどの生体適合性材料のセンサ表面への導入し *in vitro* 試験による特性評価、その後実験動物を用いた *in vivo* 試験を検討した。また、*in vivo* 試験においては、留置箇所、グルコース投与方法、麻酔の有無、採血方法などの検討も行った。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 175 号	氏 名	枝川 和明
審査委員	主査 高柳俊夫 副査 魚崎泰弘 副査 森賀俊広 副査 安澤幹人		
学位論文題目 生体内モニタリング用微細針型バイオセンサの開発			
審査結果の要旨 本学位論文は、生体内モニタリングに適合した微細針型の各種電気化学的センサの作製を行った論文である。本論文ではグルコース及びラクテートを計測対象である基質として、酵素反応による基質から過酸化水素への変換、並びに生成した過酸化水素のアンペロメトリック検出をセンサでの検出反応に用いている。本学位論文は、第1部のバイオセンサの作製（第1章～第3章）、および第2部の血管内 <i>in vivo</i> 測定用バイオセンサの作製（第4章～第7章）から構成される。 第1章では血清試料を測定対象としてPt薄膜を表面に形成したステンレス電極を作製し、グルコースに対する良好な応答結果を得ている。第2章ではポリグルタミン酸を利用して微細針型Pt-Ir線上の酵素固定膜内に酵素を固定し、グルコースに対する良好な応答結果を得ている。さらに第3章では本手法を用いてグルコース/ラクテートの2成分定量に成功している。 第4章、第5章では、血管内へのセンサ挿入を目的として直径0.278 mmの酵素型グルコースセンサを作製して、それぞれヘパリン、ヘパリン/ウロキナーゼによる生体適合性の向上を試みている。第6章でビーグル犬の血管中で <i>In vivo</i> 測定に関する技術を蓄積した後に、ヘパリン/ウロキナーゼによる生体適合性、ポリグルタミン酸による血栓抑制を実現した微細針型バイオセンサを用いて、第7章でウサギ血管中での <i>in vivo</i> モニタリングに成功した。最後に、第8章で本研究を総括している。 以上本研究は、生体適合性を向上させた酵素電極の作製、微細針型電極の作製により血管中で <i>in vivo</i> でのグルコースの連続モニタリングに成功した研究であり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。			