

酵素固定化バイオセンサを含む 携帯型自動血液吸引 Bio-MEMS の開発

槌谷 和義*¹

Development of Bio-MEMS for Blood Extraction System with Biosensor

by

Kazuyoshi TSUCHIYA¹

Abstract

Medical devices such as a micropump to extract blood through a needle have a structure in which needle and pump are mutually separated, hence, it is not easy to make the micropump including the microneedle smaller. In this study, the tube type micropump installed with set ring type PZT actuator up on a silicone tube was proposed. The flow function demonstrated by the tube type micropump was evaluated and the flow rates were increased 2.78% and decreased 1.79%, thus confirming the control of the flow rate. Furthermore, due to the need for a small blood sugar level monitor for the Bio-MEMS, the two electrodes method based on the effect of hydrogen peroxide caused by the reaction of glucose oxidase was developed, which has 5 % target measuring resolution for the blood sugar level monitor. It was confirmed that the electron flowed from the aluminum electrode to the platinum electrode by the influence of hydrogen peroxide from the red discoloration seen at the platinum electrode side using phenolphthalein solution. Moreover, the system demonstrated less than 5 % measuring resolution.

Keywords: Microneedle, PZT, Piezoelectric Actuator, Micropump, Sputtering

1. 緒言

近年, Lab on a chip 等の微量の薬液輸送や血液採取用マイクロポンプの創製に MEMS 技術を適用し, その開発が進められている. しかし, 液体分析用である Lab on a chip においては, 複雑な流路設計を必要とし, 板型以外の形状に設計・加工することが難しく, 多様なアプリケーションへの対応は困難な構成であった. また, 従来のマイクロポンプは針とポンプが別離されているために, 小型化への対応は容易ではない. そこで本研究では, 液体の流路となる管にポンプ機能を付加した一体化構造の構築を最終目的とする. つぎに, バイオセンサの開発に関しては, 小型測定器の開発が急務であることから, 本研究では, 2 電極による測定法の実現を目的とし, 血糖値によって変化する治療薬の適量を知るため, 誤差率を現在利用されている測定器の半分である 5% 前後に改善することを目的とした.

2. マイクロポンプの構造およびその流動原理

筆者らは, 外径 50 μm , 内径 25 μm のチタン製極細管の創製を可能にした^[1]. 図 1 は, その極細管の SEM 写真を示す. 同手法は, 極細管の材料をターゲット材

料とし, 回転している線状の基材表面上に成膜後, 基材のみを除去することで中空化することの特徴とし, さらには, 圧電材料を極細管表面に等間隔に成膜することが可能である.

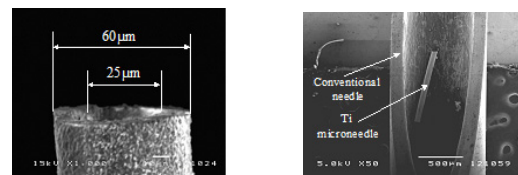


Fig. 1 SEM image of Ti hollow microneedle with 25 μm inner diameter and 60 μm outer diameter^[1].

つぎに, 本研究で提案するマイクロポンプの流動原理を図 2 に示す. リング型 PZT 素子に交流電圧波形を印加することで呼吸振動が発生する. 出力の異なる交流電圧波形印加により, シリコンチューブ内壁に定在波が生じ, 直下の流体には大きさの異なる進行波が生成される. ここで, PZT 素子に印加する周波数変化により PZT 素子の振動速度を制御し, 管内流体に発生する進行波の波長が制御可能となる. 大小の異なる進行波の衝突に着目すると, 生成される合成波は楕円軌道をもつ進行波となる. 流体の任意の点において楕円運動が発生することで, 流体は粘性による初期位置からのずれに伴って輸送される. 本研究の最終目標としては, 図 1 で示した極細管創製手法により同ポンプの小型化を試みる.

*1 工学部精密工学科准教授

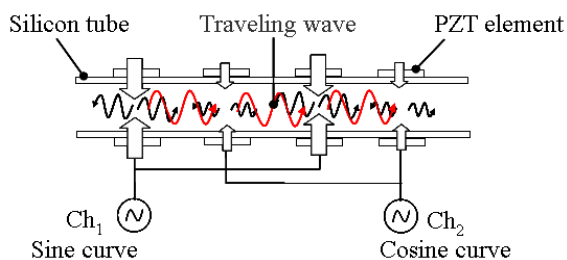


Fig. 2 Schematic diagram for flow function of micropump.

3. 流動機能実験

本報では流動機能の確認のため、リング型 PZT 素子(内径 12.5mm, 外径 13.5mm, 幅 5mm, $d_{33}=718\text{pm/V}$)をシリコンチューブ(内径 10mm, 外径 12mm)表面に 10mm 間隔で設置し, この PZT の振動によって進行波を発生させたときの管内流体の流動制御性の検証を行った. 本実験では, 奇数番目 PZT (ch1) へ sin 波(周波数共振周波数), 偶数番目 PZT (ch2) へ周波数の異なる cos 波を印加した. 流動機能評価は, 上記のマイクロポンプを貯水タンクに接続し, 貯水タンク内の水が, 圧力差によって他方へ流れることで水面が時間の変化と共に変化することを考慮し, 流量と時間の平均値から算出した平均流速を用い評価を行った. PZT 素子に電圧, 周波数を印加しない場合の初期流速は 5.04ml/sec であった. 図 3 は, 初期流速に対する流速変化に示す. その結果, 最大で 2.78% の流速の増加および 1.79% の流速の減少を確認した.

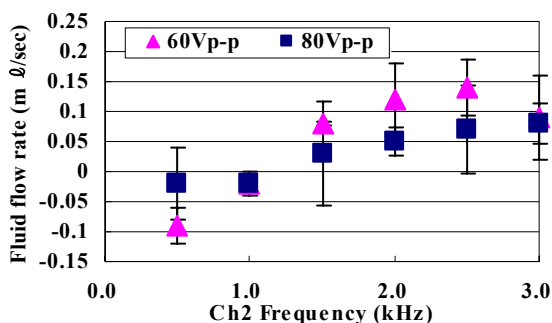


Fig. 3 Fluid flow rate as a function of AC frequency driven by micropump.

4. 高精度化を目的としたバイオセンサ

携帯型を含む医療機器の小型化を目的には, 過酸化水素の還元作用を用いた 2 電極法を用いた測定が必要不可欠である. 特に本研究では, 血中グルコースと選択的に触媒反応するグルコースオキシターゼ (GOx) の反応より生じる過酸化水素の強い還元作用を利用し, 濃度変化を測定する血糖測定システムの検討した. 白金電極・アルミ電極の両電極間で行われる過酸化水素の酸化還元反応について, 検証実験を行った. 白金電極とアルミ電極はイオン化傾向の関係上, 白金電極がカソードとなる. そのため, 白金電極

上の過酸化水素は強い酸化剤として作用する. つまり, 電子を容易に受容する性質を有する. それにより, 水溶液中に H^+ の残存する場合は, $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$, 一方, H^+ が残存しない場合は, $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{e}^- \rightarrow 2\text{OH}^-$ のように, 過酸化水素の分解反応が起こると考える. ここで, フェノールフタレイン溶液をビーカ内に入れ, 水溶液中で, カソード側に設置した白金電極側から赤色への変色を確認したことから, 過酸化水素の影響により, 電子がアルミ電極から白金電極に流れることを確認した. また, 表 1 に示すとおり, 各濃度の測定誤差は 5% 前後であること, および, 線形性を持つことを確認した. したがって市販の自己血糖測定器の半分の誤差率を達成した.

Table. 1 Output current in each concentration for hydrogen peroxide.

| Concentration (mmol/l) | Exp.1(μA) | Exp.2(μA) | Exp.3(μA) | Average (μA) | SD | error rate |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|------|------------|
| 3.29 | 21.98 | 21.97 | 20.53 | 21.49 | 0.83 | 3.88% |
| 6.43 | 40.92 | 45.84 | 42.94 | 43.23 | 2.47 | 5.72% |
| 9.42 | 65.47 | 69.34 | 60.87 | 65.23 | 4.24 | 6.50% |
| 12.27 | 84.96 | 88.31 | 77.65 | 83.64 | 5.45 | 6.52% |
| 15.00 | 103.79 | 104.87 | 112.32 | 106.99 | 4.65 | 4.34% |

5. 結言

本研究では, 管内流体の流速を制御可能なリング型 PZT 素子の印加電圧および周波数の検討から, その流速について評価した. さらには, 血中グルコースと選択的に触媒反応するグルコースオキシターゼの反応より生じる過酸化水素の強い還元作用を利用し, 濃度変化を測定する血糖測定システムを検討し, 以下の知見を得た.

- (1) 流動機能を有するポンプによる流動性の確認をした.
- (2) 流体が流れる極細管のような微小化領域では, 重力や慣性力に対して摩擦力が支配的になることから, 極細管表面上に圧電材料薄膜を等間隔に極細管表面に等間隔に成膜することで, 極細管形状型液体流動機能を有する極細管の開発も期待できる.
- (3) 本システムにおける測定で誤差率 5% が実現可能となり, 高精度な過酸化水素のセンシングが可能であることを示した.

参考文献

[1] TSUCHIYA Kazuyoshi, NAKANISHI Naoyuki, UETSUJI Yasutomu, NAKAMACHI Eiji, Biomed. Microdevices, Vol.7, No.4, P.347-353(2005).

謝辞

本研究を遂行するにあたり, 2006 年度工学部研究教育補助金の交付を受けました. 御援助に対してここに深謝いたします.