

研究報告書

「データ実証型医療に向けた非侵襲・高時間分解能生体ビッグデータ収集のための発電センシング一体型集積センサの実現」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 2015 年 10 月 ~ 2019 年 3 月

研究者: 新津 葵一

1. 研究のねらい

本研究のねらいは、すべての人に福祉と健康を提供することである。具体的には、誰もが健康なまま長寿を全うできる社会の実現に向けて、データに基づいたデータ実証型の生活習慣病予防医療に資するセンサ集積回路技術を開発し、それを社会実装へと結びつけることである。

近年のハードウェアならびにソフトウェア、アルゴリズム等の進展により、データの重要性が急速に増している。データは 21 世紀の石油と呼ばれるほど重要なものとなっており、データを収集・分析する技術の開発は急務である。本研究では、データ実証型の医療を目指し、より良質なデータ収集を目的としたセンサ基盤技術を開発する。具体的なアプリケーションとして、糖尿病医療・予防に資する血糖値推移データを非侵襲すなわち痛みをできる限り減らし、日常行動との相関が得られるほどの高い時間分解能で取得する血糖値推移モニタリングコンタクトレンズの実現を目標に掲げて研究開発を行う。

研究開発においては、コンセプトをシミュレーション等において検証するのみでなく、実デバイスを試作してプロトタイプ開発を通したプルーフオブコンセプトを行う。コンセプトを社会へと広めていき反応をみて、さらにブラッシュアップをしていく形で研究開発を進めていく。これにより、より社会実装を志向した研究開発を実現する。

発電センシング一体型集積センサ技術は、発電対象とセンシング対象が一致しているすべてのアプリケーションに対して適用可能な汎用な技術となりえる。そのため、発電とセンシングを一体化して行うための回路技術として体系化を行い、「発電センシング一体型集積センサ工学」のような新たな学問を構築することを最終的な目標とする。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究を通じて、「発電センシング一体型集積センサ」という概念の有効性の実証に成功した。発電とセンシングを一体化して行うことにより、従来の回路アーキテクチャに比べて圧倒的に高性能化が可能となることを世界で初めて実証することに成功した。回路アーキテクチャの観点からのみではなく、社会実装に向けたシナリオを描き、それに向けて一貫した研究開発を行い、回路アーキテクチャからの社会と調和した情報基盤技術の構築への道筋を示すことに成功した。

具体的には、発電とセンシングを一体化して行う、発電センシング一体型集積センサ技術

を持続血糖モニタリングコンタクトレンズへと適用した。涙液糖からの発電とセンシングを一体的に行うことで、従来給電用に必須とされていたメガネ型端末を不要とすることに成功した。メガネ型端末が不要となることで、コンタクトレンズとメガネの同時装着が不要となり、利便性が大きく改善する。さらに、メガネ型端末が装着困難な就寝時においても血糖値推移モニタリングが可能となり、夜間糖尿病に対する対策としての有効性も期待される。

発電センシング一体型集積センサを実現するために、構成要素である半導体集積回路ならびにバイオ発電素子の研究開発を行った。半導体集積回路の研究開発においては、バイオ発電素子から得られた発電量情報を如何に効率よく無線送信へと結びつけるかに重点を置いて研究開発を行った。65nm CMOS プロセスを用いて半導体集積回路を製造し、0.385mm 角というコンタクトレンズに搭載可能なサイズの電源電圧変調型無線送信機回路を実現した。さらに、0.165V、0.27nW という低電源電圧動作かつ低消費電力動作を実現することに成功した。

バイオ発電素子の研究開発においては、従来の 1.2mm 角という大きさを大幅に下回る 0.6mm 角のサイズまで小型化することに成功した。これをウエハレベルで製造するプロセスの研究開発に成功した。180mV という半導体集積回路を駆動が可能な電圧を達成する素子の製造歩留まりを 10%以上まで高めることに成功した。

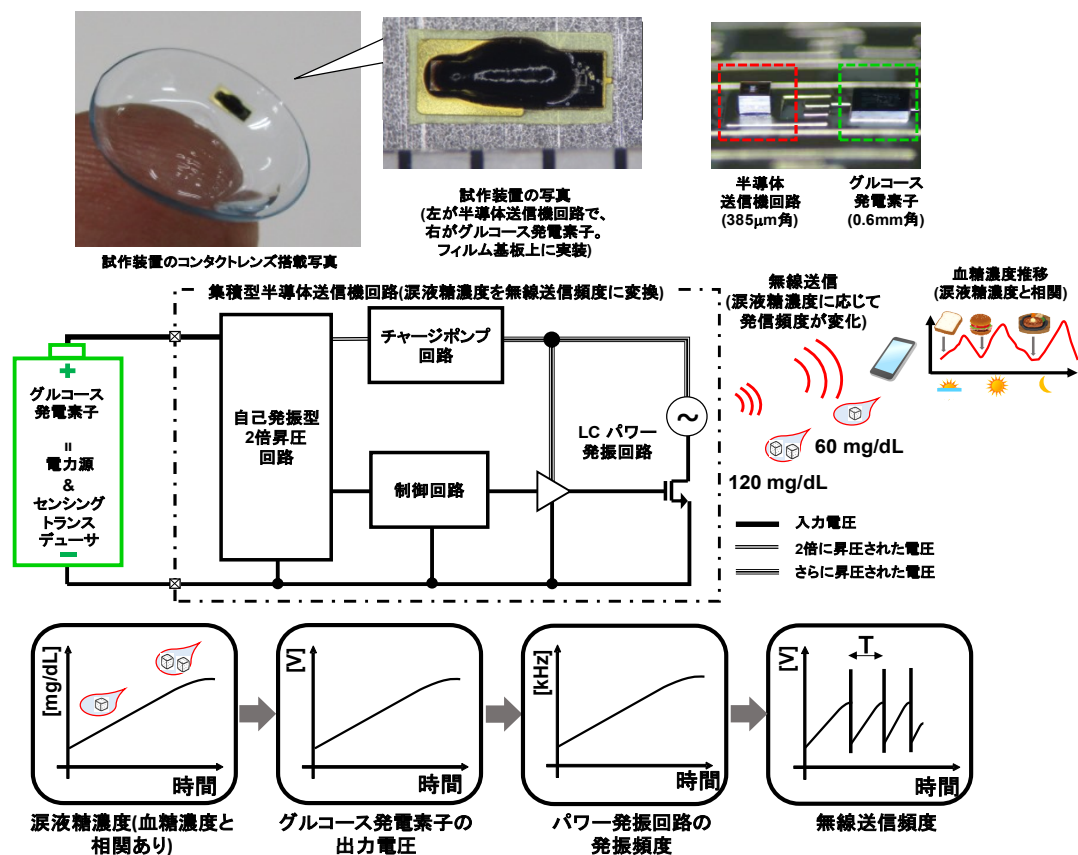


図1 発電センシング一体型集積センサを用いたメガネ型端末不要持続血糖モニタリングコンタクトレンズのコンセプト図

半導体集積回路とバイオ発電素子を組み合わせて、コンタクトレンズ上に搭載可能なサイズのプロトタイプの開発に成功した。実際にプリント基板上に実装し、涙液模擬生体食塩水での無線発信を確認することに成功した。これにより、世界で初めて、涙液糖で発電とセンシングを同時に行うコンセプトの実証に成功した。

(2) 詳細

研究テーマ A 「発電センシング一体型集積センサ用半導体集積回路」

発電量情報を無線発信頻度へと変換する回路技術の研究開発を行った。バイオ発電素子を半導体集積回路と組み合わせた際に、バイオ発電素子のアノード(正極)とカソード(負極)の2端子を半導体集積回路の電源電圧として活用することが可能となる。この電源電圧のみの情報から、無線発信頻度へと変換する回路技術の開発を行った。

研究開発においては、さまざまなアーキテクチャを試みたが、図1に示す自己発振型2倍昇圧回路とチャージポンプ回路、ならびに制御回路で構成するアーキテクチャの開発に至った。自己発振型2倍昇圧回路によって発電量を周波数に変換しつつ、チャージポンプによって無線発信に必要な電圧までの昇圧を行う。制御回路内の分周期によって、必要な時間分解能の無線発信頻度へと周波数変換を行う。

研究テーマ B 「発電センシング一体型集積センサ用バイオ発電素子」

涙液糖から発電することが可能な、バイオ発電素子の研究開発を行った。具体的には、将来の半導体集積回路との混載を目指し、固体素子型のグルコース発電素子の研究開発を行った。CMOS プロセス互換を目指し、通常の半導体製造工程で使われている技術を基にした製造プロセスの確立を行った。

従来の固体素子型グルコース発電素子においては、パターニングにおいてウエットプロセスが採用されており、それが加工寸法のボトルネックとなっていることを明らかにした。そこで、本研究開発においては、世界で初めて固体素子型グルコース発電素子に対してドライエッチングプロセスを採用して、従来の1.2mm角を大幅に下回る、0.6mm角という世界最小サイズを実現することに成功した。

研究テーマ C 「発電センシング一体型集積センサの社会実装への模索」

発電センシング一体型集積センサを用いた持続血糖モニタリングコンタクトレンズを社会実装するにあたって、どのような課題があるかを検討するために活動を行った。シリコンバレーのベンチャーキャピタルの方々の前で実際にピッチを行い、その中で社会実装への課題を明らかにした。

研究テーマ D 「発電センシング一体型集積センサへの人工知能技術適用」

発電センシング一体型集積センサを用いた持続血糖モニタリングコンタクトレンズの精度を高めるために、人工知能技術の適用可能性を探った。具体的には、持続血糖モニタリングコンタクトレンズにおける、低血糖予測のアルゴリズム開発を実施した。GitHub 上において公開

されている血糖値推移データを用いて、リカレントニューラルネットワークを用いた血糖値予測を行った。

3. 今後の展開

本研究成果をふまえて、発電センシング一体型集積センサを実際の血糖値推移モニタリングコンタクトレンズとして社会実装を目指す。社会実装に向けて、実涙液サンプルでの精度評価を行う。実応用を目指し、瞬きをした際や目薬を投薬した際の動作検証をおこなう。また、安全性を検証するための動物実験を実施する。具体的には、2枚のコンタクトレンズの間に研究開発成果のセンサデバイスを挟み込み、ウサギに装着させて安全性を検証する。

4. 自己評価

研究目的の達成状況については、当初の研究目的を達成することが出来た。研究目的である発電センシング一体型集積センサの実現においては、メガネ型端末不要の持続血糖モニタリングコンタクトレンズのコンセプト実証に成功したことで達成できた。

研究の進め方(研究実施体制及び研究費執行状況)については、適正な規模で実施することが出来た。研究実施体制として、複数の技術補佐員を雇用して実施にあたった。個人研究として実施しつつ、博士課程学生を育成することにも成功した。研究費の執行については、半導体集積回路の試作を通じて実際のデバイスでの実証をすることが出来たため、有効に活用することが出来た。

研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果(今後の見込みを含む)については、大きな発展が見込まれる。糖尿病の患者数は年々増加の一途をたどっており、特に今後は発展途上国における食の欧米化による深刻化が懸念されている。そのため、持続血糖モニタリングの市場規模は年率20%以上で成長することが見込まれており、5000億円以上の市場規模が予想されている。

本研究成果は、穿刺が不要な持続血糖モニタリングへと展開することが可能であり、糖尿病患者の方々のみならず、糖尿病予備軍の方々の健康支援に貢献することが可能である。今後、当該技術をさらに発展させ、持続血糖モニタリングの性能向上ならびにそれを通じた社会への貢献を狙う。さらに、当該技術は持続血糖モニタリング以外にも様々な応用へと展開が可能である。発電量を発電素子の電力でモニタリングするという「発電センシング一体型回路技術」の体系化を行い、応用開拓を図っていくことが大いに期待できる。

さがけを通じて自身が最も成長したと感じるのは、「社会との調和性」を意識した研究開発を行う姿勢であると感じる。研究開発者として学問の探求・技術の向上を図ると共に、それを社会へと如何に調和させるかということを実践する場をいただいた3年間半であった。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Kenya Hayashi, Shigeki Arata, Shunya Murakami, Yuya Nishio, Atsuki Kobayashi, and Kiichi Niitsu, "A 6.1nA Fully-Integrated CMOS Supply-Modulated OOK Transmitter in 55nm DDC CMOS for Glass-Free, Self-Powered, and Fuel-Cell-Embedded Continuous Glucose Monitoring Contact Lens," IEEE Transactions on Circuits and Systems II (TCAS-II), vol. 65, no. 10, pp. 1360-1364 (Oct 2018)
2. Kiichi Niitsu, Atsuki Kobayashi, Kenya Hayashi, Yuya Nishio, Kei Ikeda, Takashi Ando, Yudai Ogawa, Hiroyuki Kai, Matsuhiko Nishizawa, and Kazuo Nakazato, "A Self-Powered Supply-Sensing Biosensor Platform Using Bio Fuel Cell and Low-Voltage, Low-Cost CMOS Supply-Controlled Ring Oscillator with Inductive-Coupling Transmitter for Healthcare IoT," IEEE Transactions on Circuits and Systems I (TCAS-I), vol. 65, no. 9, pp. 2784 - 2796 (Sep. 2018)
3. Atsuki Kobayashi, Kei Ikeda, Yudai Ogawa, Hiroyuki Kai, Matsuhiko Nishizawa, Kazuo Nakazato, and Kiichi Niitsu, "Design and Experimental Verification of 0.19 V 53 μ W 65 nm CMOS Integrated Supply-Sensing Sensor with a Supply-Insensitive Temperature Sensor and Inductive-Coupling Transmitter for a Self-Powered Bio-Sensing Using a Biofuel Cell," IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems (TBioCAS), vol. 11, no. 6, pp. 1313-1323 (Dec. 2017)
4. Shigeki Arata, Kenya Hayashi, Yuya Nishio, Atsuki Kobayashi, Kazuo Nakazato, and Kiichi Niitsu, "Wafer-scale development and experimental verification of 0.36-mm² 228-mV open-circuit-voltage solid-state CMOS-compatible glucose fuel cell for healthcare IoT application," Japanese Journal of Applied Physics, vol. 57, no. 4S, pp. 04FM04 (Mar. 2018)
5. Kiichi Niitsu, Takashi Ando, and Kazuo Nakazato, "Enhancement in open-circuit voltage of implantable CMOS-compatible glucose fuel cell by improving the anodic catalyst," Japanese Journal of Applied Physics, vol. 56, no. 1S, pp. 01AH04 (Jan. 2017)

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 2件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

1.

発 明 者: 新津 葵一

発明の名称: 送信回路、生体分子検出装置、検出データ収集方法、
検出データ収集システム

出 願 人: 国立研究開発法人 科学技術振興機構

出 願 日: 2016 年 1 月 13 日

出 願 番 号: 特願 2016-004336

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

1. Kenya Hayashi, Shigeki Arata, Ge Xu, Shunya Murakami, Dang Cong Bui, Takuyoshi Doike, Maya Matsunaga, Atsuki Kobayashi, and Kiichi Niitsu, "A 385um × 385um 0.165 V 0.27 nW Fully-Integrated Supply-Modulated OOK CMOS TX in 65nm CMOS for Glasses-Free, Self-Powered, and Fuel-Cell-Embedded Continuous Glucose Monitoring Contact Lens," in Proc. IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS 2018), pp. 1-4. (Oct. 2018)
2. Takuyoshi Doike, Kenya Hayashi, Shigeki Arata, Karim Nissar Mohammad, Atsuki Kobayashi, and Kiichi Niitsu, "A Blood Glucose Level Prediction System Using Machine Learning Based on Recurrent Neural Network for Hypoglycemia Prevention," in Proc. IEEE International NEWCAS Conference 2018 (NEWCAS 2018) (Jun. 2018.)

受賞

- 1.. 電子情報通信学会 末松安晴賞(電子情報通信学会) (2018 年 6 月)
2. 平成 29 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰
若手科学者賞 (文部科学省) (2017 年 4 月)
3. IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS) 2016
Best Paper Award (IEEE) (2016 年 10 月)

著作物

1. Kiichi Niitsu, "Energy-autonomous biosensing platform using supply-sensing CMOS integrated sensor and biofuel cell for next-generation healthcare Internet of Things," Japanese Journal of Applied Physics: SELECTED TOPICS IN APPLIED PHYSICS, vol. 57, no. 10, 1002A5 (Sep. 2018)

プレスリリース

1. 日本経済新聞 2018 年 10 月 28 日朝刊
「No. 1 を生む科学技術⑧ コンタクトレンズで血糖測定」 (2018 年 10 月)

以上