

ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発  
I バイオニックナノメディスンによる循環器調節機能デバイスの開発研究  
バイオニックナノインプラント・ナノペーシングシステムのための  
情報通信技術の研究開発

分担研究者 河野隆二（横浜国立大学大学院教授）

**研究要旨：**

本報告では、ナノテクノロジーを用いた医療の新しい分野であるナノメディスンにおけるバイオニックナノインプラントシステム、バイオニックナノペーシングシステムのための無線情報通信技術の研究成果をまとめた。主に、要素技術として期待されるソフトウェア無線、アダプティブアレーアンテナ、Ultra Wide Band(UWB)無線の3つのキーテクノロジーを柱として、特にナノテクノロジーによって実現される体内の装置間の通信、病院の制御装置と体内装置の通信における新たな課題、応用分野に関して研究を続けてきたのでそれに対する成果を報告する。また、無線情報通信の設計を行う上で必要不可欠となる体内無線伝搬路を構築するための体内モデルを用いた理論的解析に対する成果も報告する。

**A.研究目的**

**A-1.背景**

本研究では、ナノテクノロジーを用いた医療の新しい分野であるナノメディスンにおけるバイオニックナノインプラントシステム、バイオニックナノペーシングシステムのための無線情報通信技術の基盤技術を開発することを目的とする。本研究は主に体内通信及び、病院内における無線通信に対して本研究室で進めてきている研究成果をまとめたものである。バイオニックナノメディスンにおける無線通信における通信環境は2つ考えられる。その内の1つである体内通信として仮定しているのは、心臓ペースメーカー等のように体内に装置を複数個置いて、それら装置間の通信を示す。これによって従来に比べて患者の健康を保つこと、または監視することが可能となる。また、装置が無線となってそれぞれを線で結ぶ必要が無い。もう1つは体外通信である。これは体内の装置と体外の装置の通信である。これは病院内において患者の様子を

常にチェックする上で必要なことと思われる。すなわち、体外装置が複数の患者の体内装置に対して無線アクセスする事でそれぞれの患者を同時に監視することが出来る。これは特に有線における場合と異なり、適応範囲、適応患者数が大幅に増えることが予測される。また、医療用無線通信であることを考慮すると一般の無線に比べてさらに信頼性の高い通信が要求される。

以上の課題に対して従来の無線通信の技術を応用することが比較的簡易なアプローチとして考えられる。本報告書ではこのアプローチを選択する。また、従来の無線通信では空間伝搬路を用いているが、体内での無線通信を考えた場合では体内伝搬路を用いるため、それらの構築についての検討も行う。また通信メディアに電磁波を用いる場合において、電磁波が人体における影響についての研究も必要である。

**B.研究方法**

上記に示した課題に対して本研究は3つのアプローチをとりあげる。それは無線通信において現在、特に注目されている技術でもあるソフトウェア無線 (Software Defined Radio: SDR)、アダプティブアレーアンテナ (Adaptive Array Antenna : AAA)、Ultra Wide Band (UWB) 無線である。これら3つのアプローチが先にとりあげた課題の中でのそれぞれの問題、今後必要と思われる課題に対して有効であることを本報告では示す。また、体内伝搬路を用いて無線通信を可能にするために必要不可欠となる体内伝搬路モデルの構築も行う。よって本報告の構成は3つの超高信頼通信へのアプローチと、体内伝搬路モデルの構築の合わせて4つの項目で構成する。その中でも個別に問題となりうる事項をとりあげその解決策を示していく。

以下にそれぞれ3つのアプローチと体内伝搬モデル構築方法の概略を下記に示す。

SDR は従来、無線機構成がアナログデバイスに頼っていた RF、IF の部分をデジタルのプログラマブルデバイスに置き換えることで、無線機の機能をソフトウェアで切り替え可能とする無線機を指す。このような機能切り替えを可能とする事は1つの無線機であたかも複数の通信方式を可能とすることでもあり、このことより SDR は万能無線機とも呼ばれている。

また、AAA はアンテナを複数個用いることで高品質な通信を実現する方法である。具体的にはアレーアンテナの下についている weight と呼ばれる部分の係数を切り切り替えることでアンテナ指向性を自由にかつ瞬時に切り替えることが可能である。これより、空間的に他局、または遅延波による干渉を削減し、電波の到来方向を探知することを可能とする。

次に UWB 通信であるが、これは最近の無線通信分野において最も注目を浴びている技

術である。このメリットとしては超高速伝送が可能であること、非常に性能の高い測距が可能であること、パルスを用いて通信を行うためハードウェア的に簡素に実現できること、さらにキャリアを用いずにパルスを用いるため低消費電力で通信が可能となる通信方式である。

最後に体内伝搬路モデルの構築は、従来の空間伝搬路を用いた通信と異なり、体内通信体外通信では体内伝搬路を用いるため皮膚や脂肪などの反射や透過、また減衰量についての考察を理論的に解析を行う。また、通信メディアに電磁波を用いた場合と超音波を用いた場合の2通りの伝搬路構築を行う。

## C.研究結果

### C-1.ソフトウェア無線

#### C-1-1.体内SDR端末の技術基準適合証明

ソフトウェア無線機とは、ソフトウェアの変更により様々な通信システムに一つのハードウェアで対応することができる万能無線機のことである。現在、ソフトウェア無線の実現に向け、ソフトウェア無線機用の技術基準適合証明を如何にして行うかという問題について議論されている。技術基準適合証明とは、小規模な無線局に使用するための無線設備であって、総務省令で定めるものについて、電波法第3章に定める技術基準に適合していることの証明である。技術基準適合証明を満たしていない無線機は、他の無線機に干渉を与える可能性があり、この証明がない無線局は電波を出すことが出来ない。他の無線機に干渉を与える無線機については、もちろんナノメディスンに無線通信を実現させようと考えたときにも避けては通れない課題である。従来は無線機毎に技術基準適合証明を与えている。つまり、特定のハードウェアとソフトウェアの組に技術基準適合証明が与えられる。しかし、ソフトウェア無線機は従来の無線機

とは異なり、技術基準適合証明を受けた後も、フィールドでソフトウェアを書き換えることにより、他の無線機能を有する無線機に再構成することができる。このため、ソフトウェアの書き換えにより、他の無線機能に再構成されたソフトウェア無線機にどのようにして技術基準適合証明を与えるかが問題になっている。具体的には従来と同様に全てのソフトウェアとハードウェアの組を検査する方法と、ソフトウェアとハードウェアの検査は別々に行う方法が考えられる。

従来の方法では、ハードウェアとソフトウェアの数が増えた時、技術基準適合証明にかかる負荷が莫大になる。そのため、本報告では、ソフトウェアとハードウェアの検査を別々に行う方法を提案する。これは、我々が提案する ACS (Automatic Certification System) を用いる事で実現可能であると考えられる。ACS は技術基準適合証明を行う認証機関の役割を on-board で実現するシステムである。また、ACS はソフトウェアで構成され、これを端末局に実装することにより、端末局で認証を行う。ACS はソフトウェア無線機で再構成可能なモジュールに対し、モジュール毎に技術基準適合証明を与える。このため、無線機の中で電波を出す前に検査が行われるので、不正な電波を出す無線機にソフトウェア無線機が再構成される事を防ぐ事ができる。

#### C-1-2.体内SDR端末の故障診断

体内で無線端末を用いる場合、もし端末が故障していたら、誤りのある通信や他の無線通信システムへの干渉が起こり得る。そのため、システムが故障した場合に対する信頼性の確保は重要な課題である。従来の端末が故障した場合、ハードウェアの修理または交換のために、端末を体内から取り出す必要がある。それに対して、SDR 端末は、端末システムが遠隔で自己再構成可能であることから、体内から取り出すことなく、遠隔での保守・

修理が可能である。これは、患者、医療スタッフ両者にとって、大きなメリットとなる。

SDR の構成は、ハードウェアであるプログラマブルデバイスの構成の変更によって変更される。近年、高速の信号処理が可能で、消費電力が低い FPGA が SDR の構成要素として有力視されている。そこで我々は、特に、FPGA によって構成された SDR 端末に注目する。FPGA に故障が生じていたら、故障部分を回避するように実装し直すことで、自分自身で回復することが出来る。

FPGA の故障診断に関する研究は以前からなされており、任意の機能について正しく動作するかを調べる方法が提案されている。この研究で対象としている出荷前の故障診断は、検出された故障の箇所や原因から製造ラインを改善するという目的のため、多くの時間をかけて細かく行われる。しかし、出荷後の SDR 端末の点検・保守のための検査は、回避するために故障箇所の位置を特定するだけでよい。また、端末における検査処理の負担を出来るだけ軽くしたいというニーズが考えられる。

そこで、我々は SDR 端末の故障診断システムと、それに用いる効果的な故障診断方法を提案する。提案方法では、誤り訂正符号を利用してテスト出力にあらかじめ規則性を持たせ、規則性の演算によって、故障箇所を特定する。これによって、検査が階層化されるため、最小限のテストのみを端末で行うことによって、端末での処理負担を軽減できる。しかし、処理負担軽減とエイリアス確率（故障箇所を正しく示すことができない確率）の間にトレードオフがある。これは、誤り訂正符号によって検出しきれない故障が一度に生じる場合があるためである。エイリアス確率を図 1 に示す。端末の処理負担として、検査回路規模と平均送信情報量は、逆の傾きをとる。また、このトレードオフから、検査する FPGA に最適な、誤り訂正符号を選択することが出

来る。

### C-2.アダプティブアレーアンテナ

アダプティブアレーアンテナは、アンテナを複数個用いることで高品質な通信を実現する方法である。具体的にはアレーアンテナの下についている weight と呼ばれる部分の係数を切り替えることでアンテナ指向性を自由にかつ瞬時に切り替えることが可能である。また、送受信側に複数のアンテナを用い、受信電力のよい受信信号を選ぶことによりダイ

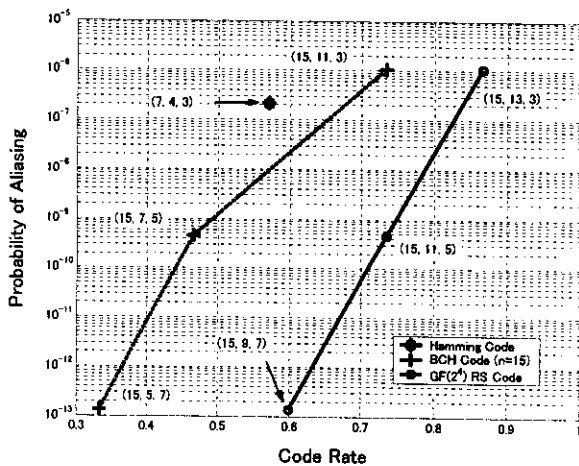


図 1 エイリアス確率

バーシイ利得が得られる。これにより、空間的に他局、または遅延波による干渉を削減し、電波の到来方向を推定することを可能とする。このアダプティブアレーアンテナ技術を用いることにより、複数の干渉が存在する体内・体外通信において干渉を除去するための検討と、更に電波の到来方向を推定することにより体内機器の場所をリアルタイムで推定することを目指す。

#### C-2-1.自由度を越える干渉波への対策

人体内部での送受信を考えると、骨、筋肉、臓器等様々なものに電波が反射して受信機に届くという環境が想定される。空間伝搬においてはビルなどの建造物や山などの地形の変化等様々な障害物がある。そういった伝搬環境では障害物に反射した電波が遅れて到

来し、受信信号に悪影響を与えるマルチパスという問題がある。人体内通信においては空間伝搬通信と同様のマルチパス問題があると考えられる。

空間伝搬においてはこのマルチパス対策としてアダプティブアレーアンテナを用いる方法が採られてきた。アダプティブアレーアンテナでは抑圧できる干渉波の数はアンテナ素子数で決まり、アンテナ素子数に対する干渉波抑制能力（自由度）を超える干渉波到来状況では抑圧することはできない。医療用人体内通信では人の生命に関わる通信であるため、空間伝搬通信よりも信頼性が重要な評価基準となる。また伝搬環境として非常に劣悪なマルチパス環境であることが想定されるため、干渉除去技術が重要となる。

そこで劣悪なマルチパス環境において干渉波を抑圧する方式として階層型アレーアンテナについて検討してきた。人体内通信伝搬路においてはアンテナ素子数以下の干渉波数であることは少ないという仮定の下に検討を行った。階層型アダプティブアレーアンテナはまず第1階層においてセクタビームを生成し、希望波から離れた干渉波に対して抑圧を行う。第2階層においては、MMSE 基準によるビームパターンの形成を行い、第1階層のビームフォーミングにより抑圧できない希望波付近の干渉波を抑圧する。このシステムを適用することで自由度を超える数の干渉波が第1階層において生成されるセクタビームの外に到来する場合、通信環境の劣化を免れる。

## C-2-2.体内医療機器からの高精度到来方向推定技術

現在、人体の内部からの治療を目的としてナノテクノロジーを用いた超微細の機器を埋め込む治療が検討されている。人体に複数存在する機器に命令を無線通信によって行う場合、外部送信機から送信する。内部に存在する機器の構成を出来るだけ簡単にするためには信号を目的のマシン一つ一つに分けて送信する必要がある。これによって信号の識別機能を削減できる。そのために超高精度のビーム形成が必要であることからアレーアンテナ技術の適用を検討してきた。また、複数の体内に存在する機器からの干渉を抑えるためのアルゴリズムの検討を行ってきた。また、信号を正確に受信するために到来方向を正確に知ることが必要となる。また、体内の機器の位置を推定するために無線通信を行いながらその電波の到来する方向を推定することにより体内における機器のリアルタイムのポジショニングを行う方式の検討を行う。

消費電力を抑えるために内部からの通信方式として UWB-IR を用いることを考える。UWB-IR は数 ns の非常に短いインパルスを用いて通信する方式である。パルスの時間幅が非常に短いために消費電力を低く抑えることができる。しかし、信号の帯域が非常に広いため従来から考えられてきた到来方向推定法では正確な推定が不可能である。そこで広帯域無線通信における到来方向推定法について検討してきた。

従来から到来方向推定に有用な方式として MUSIC 法がある。UWB-IR 方式ではスペクトル拡散の場合における逆拡散処理と同様に、受信機において SNR を改善するために相関受信を行う。UWB-IR 方式に到来角推定を適用する際に、相関受信する前の信号で MUSIC 法を行うと雑音電力が信号電力に比べて大きいため到来方向推定は難しい。したがって、

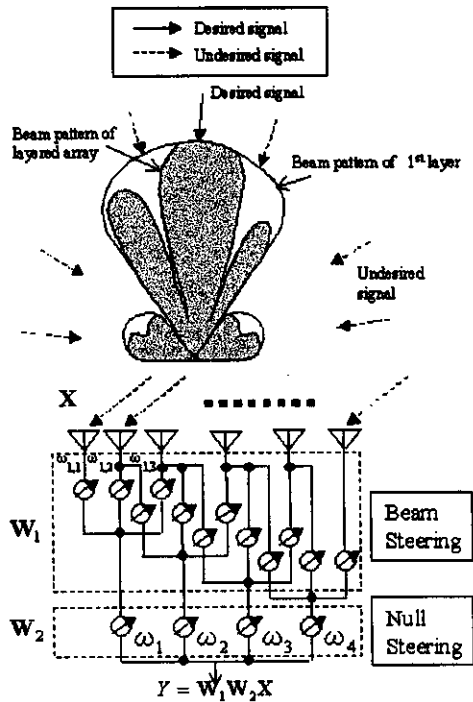


図 2 階層型アダプティブアレーアンテナのシステム

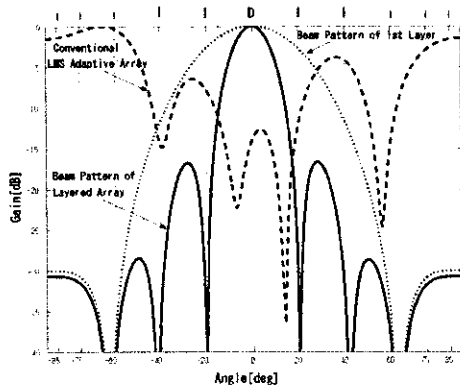


図 3 階層型アダプティブアレーのビームパターン

また、従来の階層型方式では第 1 階層におけるビーム形成について詳しい検討がなされていなかった。そこでまず第 1 階層で形成するビーム方向についての検討を行う。

次に、従来の階層型アダプティブアレーでは第 2 階層の要素アンテナに相当する各サブアレーが形成するセクタビームの方向はすべて同じであった。そこで、各セクタアレーが形成するセクタビームの方向を各々ずらすことにより、パスタイバシティ効果が得られ、ビームスキャンにより発生する到来角の推定誤差の影響を改善できる方式について検討した。

相関フィルタ出力を足し合わせた後の信号をアレーアンテナの新しいステアリングベクトルとして到来角推定を行う。

提案するアレーアンテナを用いた到来角推定では、受信機においてパルス幅の時間内にすべての素子で相関値が出るように素子間隔を決める必要がある。したがって、UWB-IR方式ではパルス幅が非常に狭いことから、アレーアンテナの素子間隔は非常に狭くなる問題がある。ここで、狭帯域信号の干渉が存在する場合、相関フィルタに受信波形と同じテンプレート波形を用いると、アレーの各素子の相関器出力が互いに相関を持つ。よって、MUSIC法を用いて到来角推定をすると推定精度が劣化する。この問題の改善策として、アレーアンテナの各素子アンテナにおける相関器のテンプレート波形に直交関数系としてMHPを用いる方式を提案する。各相関器のテンプレート波形をそれぞれ異なった直交波形にすると、アレー素子同士の相関出力の相関を打ち消すことができるため到来角推定の精度の改善が期待できる。しかし、この方式では信号波形も直交展開されるために信号電力が小さくなってしまう。さらなる改善策としてMHPにアダマール行列により重み付けをして組み合わせたテンプレート波形を用いることを考える。この方法により、直交性を保ちつつ、相関出力の値を大きくすることができるのでより精度の良い推定が行える。

### C-3.UWBを用いた体内無線技術構築

医療における体内・体外通信では、人体へ

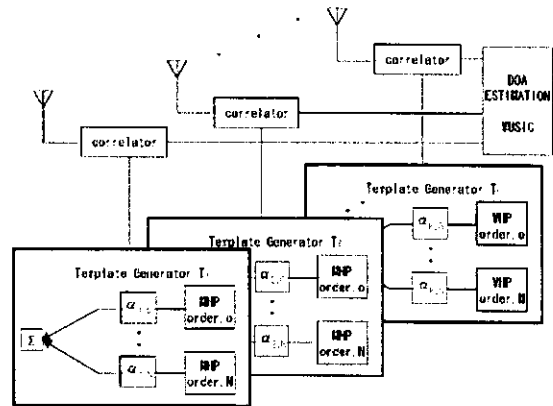


図 4 UWB-IR のための到来方向推定受信機

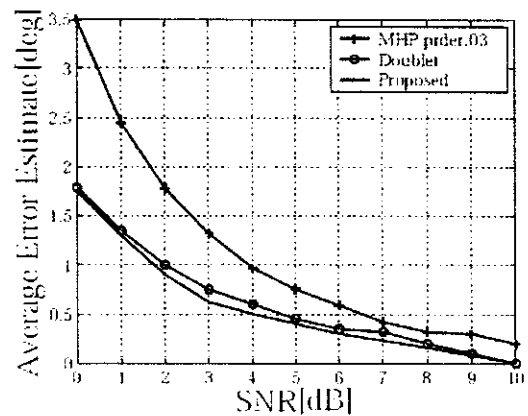


図 5 測角誤差

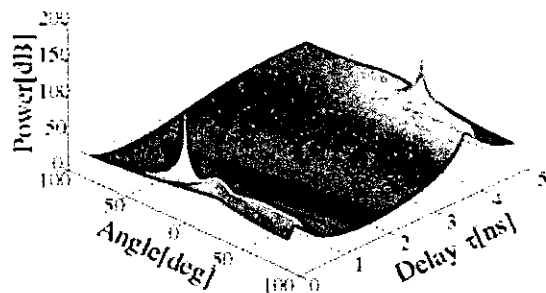


図 6 推定結果

の影響が少なくしつつ、高品質・高効率の通信を行うことが望まれる。そのような観点から、数 GHz にもわたる超広帯域を使用することで高速伝送を実現する UWB (ultra wide band) 技術の研究を行った。

従来の無線通信方式は、その帯域として MHz 以下のオーダを用いるが、UWB では、その使用帯域を GHz オーダにまで広げるこ

とで大容量通信を実現する。UWB の通信方式の中でも、1ns 以下の時間幅のパルスを用いる UWB-IR (UWB-impulse radio) 方式は、搬送波を用いないため、その送受信デバイスの構成が比較的簡易に作成できることが知られており、ナノテクノロジーへの応用が考えられる。また、UWB-IR は従来の無線方式に比べて消費電力が少なくすむことから、体内の無線機器での課題となる消費電力を減らすことが可能となることから、実際に体内に組み込むことも考えられる。

本研究は、このような UWB 技術をナノメディスンに適応するにあたって、通信測距・干渉除去・符号化方式・多値化方式・受信機構成という観点から研究を行った。以下では、その研究成果について述べる。

### C-3-1.チャープ波形を用いた UWB 通信測距の研究

生体内でのナノマシンが複数存在する状況において、各ナノマシン同士の通信および測距は不可欠である。UWB 方式を用いることで高精度の測距が可能となり、ナノマシンを正確にコントロールすることができる。

UWB 方式のなかでも特に UWB-IR (Ultra Wideband-Impulse Radio) 方式が測距方式として研究されている。UWB-IR 方式は超広帯域を占有するインパルス信号を用いるため、高精度な測距を行うことが可能である。UWB-IR 信号を用いた測距技術によって、体内にあるナノマシンの位置を正確に把握をすることができると考えられる。しかし UWB-IR 方式はパルス性の信号を用いるため、測距可能距離をあげようとした場合、瞬時ピーク電力の増加が問題となる。そこで、瞬時ピーク電力を増加することなく送信電力を増加するためにチャープ波形を UWB 測距方式に適用することを提案する。チャープ波形は、従来の UWB-IR 方式で考えられていたモノサイクル波形よりも十倍以上長い時間長を持ち、モ

ノサイクル波形と同等の自己相関の鋭さを持つ波形である。提案方式ではユーザ識別（すなわち通信を行う複数のナノマシンの識別）をおこなうために、使用帯域をいくつかに分割し、各周波数区間を占有するアップチャープを生成する。ここでのアップチャープとは、時間長と共にその周波数が高くなるように生成されたチャープ波形のことである。このチャープ波形をユーザごとに割り当てられた PN 系列したがって送信することで測距波形とし、ユーザ識別を行う。このとき送信波はチャープ波形の周波数ホッピング方式とみなすことができる。

AWGN 通信路において提案方式の測距性能を従来の UWB-IR 方式と比較すると、他レーダ波が存在しない時は UWB-IR 方式と同等の測距性能を得られる。また、図 7 に示すように、他レーダが存在する時は UWB-IR 方式よりも測距誤り率を改善できる。

### C-3-2.UWB 通信の符号化に関する研究

UWB が、その低電力性・高速伝送性・測距性等の特長により体外・体内通信に有効であるということを述べてきた。UWB 通信では、従来の無線通信と同様に、誤り訂正符号を用いることによってビット誤り率を下げ、信頼性の高い通信を行うことが可能となる。そこで、ここでは、高信頼性を実現するための UWB の符号化方法について述べる。

UWB を医療現場で用いる際、人体に及ぼす影響をできる限り抑えるため、電力の小さいパルスを複数反復して送信することが予想される。このような場合、符号化率の低い誤り訂正符号により符号化を行うことにより、効率の良いデータ伝送を行うことが可能となる。そこで、本研究では UWB 通信を効果的に行う手段の一つとして、super-orthogonal

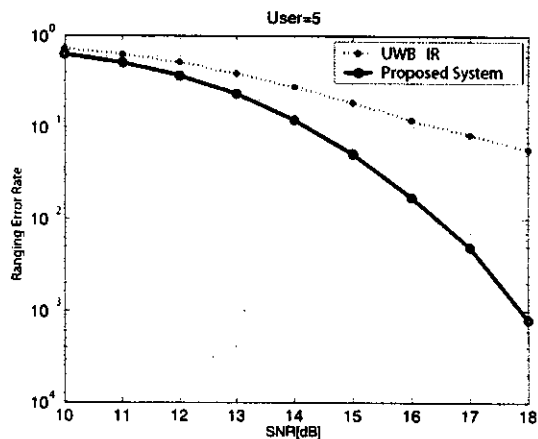


図 7 他ユーザ存在時の測距誤り率特性

畳み込み符号と呼ばれる符号を UWB に適用することを検討した。

super-orthogonal 畳み込み符号は、パルスを複数反復して送信する UWB システムに適しており、また、turbo 符号等と比べ、符号器・復号器の構成が簡単であるため、ナノマシンのサイズで符号器・復号器を実装ことも可能であると考えられる。本研究では、super-orthogonal 畳み込み符号によって、ビット誤り率が無符号化の場合に比べて大きく改善されることを明らかにした。また、符号化率が低いほど、ビット誤り率を低く抑えることを示した。

super-orthogonal 畳み込み符号は、符号化率を下げるほどビット誤り率が小さくなり、正確に情報伝送を行うことができるが、伝送速度が下がってしまうというトレードオフがある。そこで、チャンネルの状態に応じてそれに最も適した符号化率を設定する必要がある。

#### C-4. 体内伝搬路構築

ナノテクノロジーを用いて体内に機械を埋め込み、病気の治療や臓器の再生、臓器の代わりとなるような人工物による医療を行うことを目的とする。そこで、生体内と生体内及び生体内と生体外の無線通信を実現するために、まず体内における伝搬路モデルを構築す

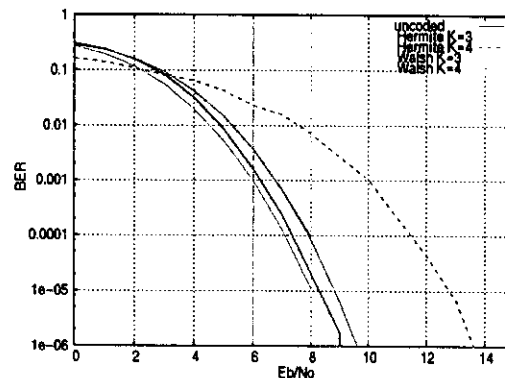


図 8 super-orthogonal 畳み込み符号を適用した場合の BER 特性

る必要がある。

信号伝達手段としては、電波や超音波など様々なものが考えられる。例えば超音波は、生体内の画像診断等、一般に生体内でよく用いられる。超音波の利点としては以下のようなものが挙げられる。

- ◆生体への安全性が高い (非侵襲)
- ◆時間分解能が高い
- ◆手軽に扱える

また、電磁波の利点としては

- ◆空間分解能が高い
  - ◆帯域が広く確保できる
- 等が考えられる。

ただし、超音波については画像診断に用いる場合の利点であり、生体内での通信に用いることを考慮した場合どのような利点、欠点があるかはまだ分かっていない。また、電磁波については利用例が無いため、生体内通信への適用の可能性は未知である。

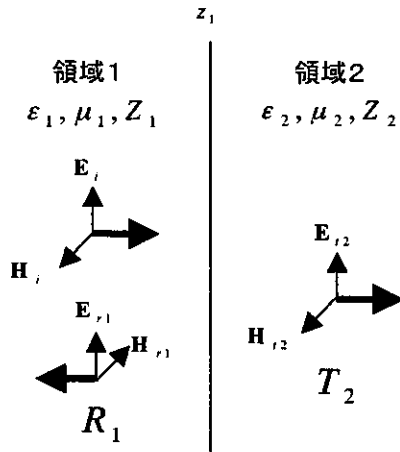
そこで、ここでは超音波、電磁波の両方について生体内通信への利用の検討を行った。伝搬路を構築するためにはまず、生体内の様々な組織においての、各波の反射・透過特性、減衰特性および位相特性を把握する必要がある。今回は超音波、電磁波の両方において、生体内での反射特性及び減衰特性について検討した。

##### C-4-1. 境界面での反射と透過(電磁波)

図 9 のように、媒質の定数の異なる領域 1



から領域 2 へ、平面波が境界面に対して垂直に電磁波が入射する場合を考える。



$$R_1 = \frac{\eta_2 - \eta_1}{\eta_2 + \eta_1}$$

$$T_2 = \frac{2\eta_2}{\eta_2 + \eta_1}$$

$$1 + R_1 = T_2$$

例えば、空気中（真空中）から皮膚へ入射する場合の反射係数と透過係数は図 10 のようになり、皮膚から空気中へ入射する場合は図 11 のようになる。

ここでは、2 層のモデルについて考えたが、多層になった場合は中間層において進行波と後退波が混在するという点のみ異なるだけであるので、同様に境界条件より簡単に求めることができる。

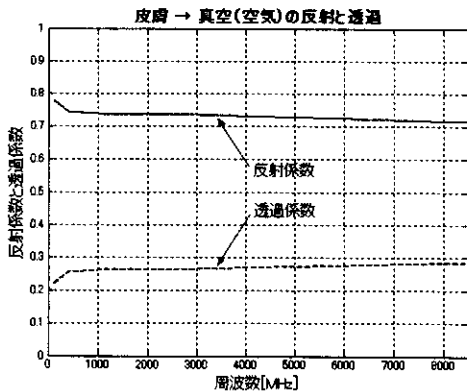


図 10 皮膚から真空への反射と透過（電磁波）

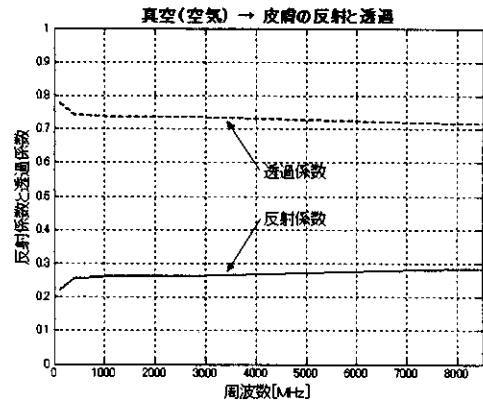


図 11 真空から皮膚への反射と透過（電磁波）

図 9 境界面での反射と透過

反射係数  $R_1$  とすると、境界条件より、以下のように表せる。

$$(1 + R_1)E_i = E_{t2}$$

$$(1 - R_1)H_i = H_{t2}$$

領域 1、2 の波動インピーダンスは以下のようになる。

$$\eta_1 = \frac{E_i}{H_i} = \sqrt{\frac{\mu_1}{\epsilon_1}}$$

$$\eta_2 = \frac{E_{t2}}{H_{t2}} = \sqrt{\frac{\mu_2}{\epsilon_2}}$$

従って、境界条件を満たす未知の反射係数  $R_1$  と透過係数  $T_2$  を求めることができる。

#### C・4・2.境界面での反射と透過(超音波)

電磁波の場合と同様に、媒質 1 の領域から媒質 2 の領域へ垂直に入射する場合を考える。入射波の音圧と粒子速度をそれぞれ  $P_1$ 、 $V_1$  とし、反射波のそれらを  $P_1'$ 、 $V_1'$ 、透過波を  $P_2$ 、 $V_2$  として表す。

波の入射方向を粒子速度の正の方向にとれば、連続条件は次の 2 式で表される。

$$P_1 + P_1' = P_2$$

$$V_1 + V_1' = V_2$$

また、媒質 I、II における音圧  $P$  と粒子速度  $V$  の比はそれぞれの固有音響インピーダンス

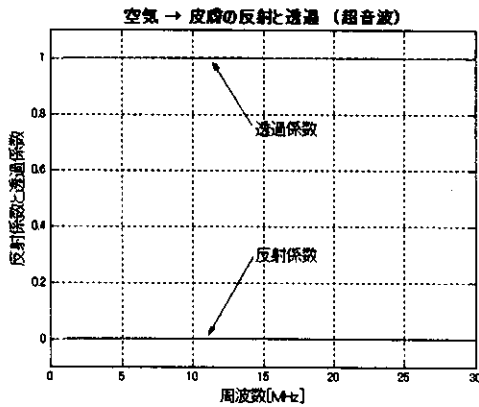


図 12 真空から皮膚への反射と透過 (超音波)

であるから、反射波の進行方向が逆向きであることを考慮すれば、次の関係が得られる。

$$P_1 = z_1 V_1, P_1' = -z_1 V_1', P_2 = z_2 V_2,$$

$$z = \frac{P}{V} = \frac{\omega \rho}{k} = \rho c$$

反射波の入射波に対する圧力比、あるいは粒子速度の比で表せる反射係数  $R$  は以下のようになる。

$$R = \frac{P_1'}{P_1} = -\frac{V_1'}{V_1} = \frac{z_1 - z_2}{z_1 + z_2}$$

空気中から皮膚へ入射する場合の反射係数と透過係数は図 12 のようになる。空気中から皮膚への入射ではほぼ全て透過することになり、皮膚から空気中への入射ではほぼ全て反射することになる。

#### C-4-3. 媒質中での減衰(電磁波)

媒質中での電磁波の伝搬特性を決定する伝搬係数  $k$  は以下のように表せる。

$$k = \frac{2\pi}{\lambda} = \frac{2\pi f}{v} = \omega \sqrt{\epsilon \mu}$$

導電性のある空間(導電率  $\sigma$ ) を考えた場合、誘電率に損失分を加えた複素数で表すと、伝搬係数は以下のように表される。

$$k^2 = \omega^2 \epsilon \mu - j \omega \mu \sigma$$

ここで、伝搬係数の実部と虚部をそれぞれ  $\beta$ 、 $\alpha$  とする。

$$k = \beta - j\alpha$$

$$\alpha = \omega \sqrt{\epsilon \mu} \sqrt{\frac{1}{2} \left\{ \sqrt{1 + \left( \frac{\sigma}{\omega \epsilon} \right)^2} - 1 \right\}}$$

$$\beta = \omega \sqrt{\epsilon \mu} \sqrt{\frac{1}{2} \left\{ \sqrt{1 + \left( \frac{\sigma}{\omega \epsilon} \right)^2} + 1 \right\}}$$

$\alpha$  を減衰定数、 $\beta$  を位相定数という。

以上により、血液中での電磁波の減衰量を求めた結果を図 13 に示す。ここで  $x$  は波源からの距離を表す。

#### C-4-4. 媒質中での減衰(超音波)

媒質中での減衰量は以下の式より求められる。

$$L_s = \frac{40\pi^2 f^2}{v^3 \rho} \left( \frac{4\mu}{3} + \frac{\gamma - 1}{\gamma} \cdot \frac{\kappa}{C_v} \right) x \log_{10} e$$

媒体中の音速度  $v$  [m/s]

媒体の体積密度  $\rho$  [kg/m<sup>3</sup>]

媒体の粘性係数  $\mu$  [Pa · s]

媒体の比熱比  $\gamma$

媒体の熱伝導率  $\kappa$  [W · K/m]

媒体の定積比熱  $C_v$  [J · K/kg]

血液中での超音波の減衰量を、上記の式の各パラメータに値を代入して求めた結果を図 14 に示す。

#### C-4-5. 人体の電波吸収

現在までに得られている電磁気学的解析および実験的研究結果によれば、人に対する電磁波の吸収様式は、表に示すような 4 つの領域に分けて考えることができる。これらの分類は、人の全身および各部の幾何学的形状および大きさ、内部の電磁気学的構造が波長と関係することを意味する。30MHz 以下では、波長が人の寸法に比較するとかなり長いので、人体形状やサイズとの干渉はほとんどない。これに対し、波長が短くなり人体寸法に近づくると特異な現象が生じる。例えば、30～300MHz の共振領域では、アンテナの原理に

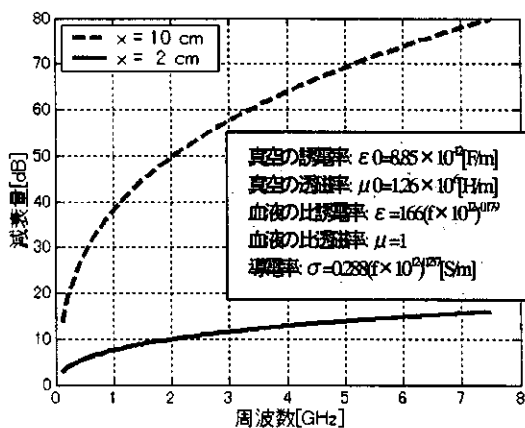


図 13 電磁波の減衰

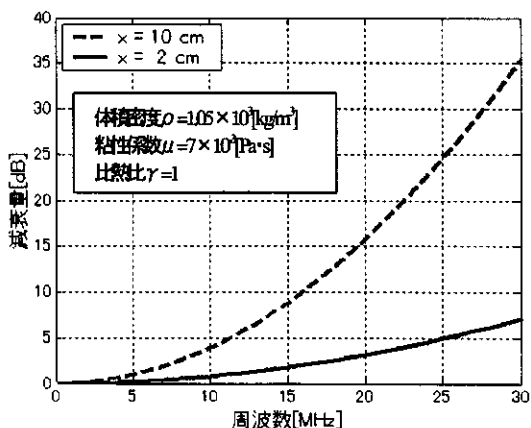


図 14 超音波の減衰

従って人の身体は電磁波に共振する。入射電場ベクトルが人正中線と平行であって、足が接地されていないときは、身長が約 $\lambda/2$ となる周波数で共振し、最も強い吸収が起こる。この場合を全身共振とよぶ。実際には波長短縮効果があるため  $0.4\lambda$  程度となる。(例えば、身長 175cm に対する全身共振周波数は約 70MHz である。電磁波の人体曝露における全身的な熱作用を考えるうえで、この周波数帯は最も重要である。)

部分的な効果を考えると、球形状の部位が共振を起こしやすい。人体中、球形近似で最も大きい頭は 300~400MHz の辺に共振がある。球形器官や部位のサイズが小さくなると、ホットスポット領域における吸収が重要となる。この領域では、表面より内部に吸収の強

い場所がスポット状に現れる。これがいわゆるホットスポットとよばれるものであるが、条件によっては表面の吸収に比べて数倍以上大きくなることがある。生体内部は感覚神経に乏しく、温熱感覚を生起しにくいので、このような吸収様式には特に注意を要する。該当する器官は目、睾丸等である。さらに、これらの内部は血管に乏しいので血流による冷却効果あまり期待できず、熱が蓄積しやすく温度上昇が思いのほか大きくなることがある。温度上昇が  $4^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$  になると目では白内

領域	準共振領域	共振領域	ホットスポット領域	表面吸収領域	
周波数 [MHz]		30 300	400	2000	
波長 [m]		10	0.75	0.15	
概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・表面の吸収が大きく深部に入るに従って漸減</li> <li>・全体のエネルギー吸収は周波数の増加に伴い急激に増える</li> <li>・10MHz以下では、電撃および火傷が生じる</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>全身 (頭)</li> <li>・人の身長に共振する周波数でエネルギー吸収が最大となる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>部分 (乳房など)</li> <li>・局所的にエネルギー吸収が最大となり、ホットスポットを生じる</li> <li>・ホットスポットの大きさは数cm以下</li> <li>・エネルギー吸収は周波数の増大と共に徐々に減少し一定値に近づく</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>表面</li> <li>・吸収による温度上昇があっても、体表に限られる</li> </ul>

障を生じる (ウサギの実験)。睾丸では  $2^{\circ}\text{C}$  の温度上昇で無精子症となり生殖能力が消失する (イヌの実験)。

周波数がさらに高くなると吸収は表面近くに限定される。(周波数 3GHz における高含水組織の浸透深度は約 1.6cm であるのに対し、10GHz では 3mm である。したがって、この領域では) 周波数が高いとマイクロ波の吸収があっても温度上昇はほとんど表面に限られると考えてよい。

#### C-4-6.使用周波数帯について

目的に従って必要となる伝送レートより、必要となる周波数帯域を求める。

通信路容量は以下の式で求められる

$$C = \int_{W_1}^{W_2} \log_2 \left( 1 + \frac{S}{N} f(W) \right) dW \quad [\text{bit / sec}]$$

ここで、W は帯域幅[Hz]、S/N は信号と音の電力比となる。生体内では媒質中を伝搬する際の反射や透過、減衰により S/N が変わってくる。

SAR や共振周波数など、人体に影響を与える周波数というものを考え、また具体的なアプリケーションを考え、それに必要な伝送レートから使用する周波数帯、周波数帯域を決める。

## D. 考察

### D-1. ソフトウェア無線

#### D-1-1. 体内 SDR 端末の技術基準適合証明

本報告では、我々が提案する ACS を用いる事でソフトウェアとハードウェアの検査を別々に行うことが可能となる。この方法により、計算負荷を削減することが可能となる。さらに、電波を出す前に検査が行われるため、不正な電波を出す無線機にソフトウェア無線機が再構成される事を防ぐ事が可能である。

#### D-1-2. 体内 SDR 端末の故障診断

本検討では、テスト出力にあらかじめ規則性を持たせ、規則性の演算によって、故障箇所を特定するため、検査の計算負荷を削減することが可能となる。また、処理負担軽減とエイリアス確率のトレードオフにより最適な誤り訂正符号を選択することが可能となる。

### D-2. アダプティブアレーアンテナ

アダプティブアレーアンテナを用いて空間的な干渉除去について階層型の構成でウェイトをコントロールすることにより複数のパスが存在する環境下において C-2-1 のアルゴリズムを用いることにより高速かつ最適なウェイトのコントロールについて検討を行った。これにより複数のナノマシンからの信号の干渉成分を抑え、かつ高速で通信を行うことを

可能とする。今後は受信だけではなく、送信にアダプティブアレーアンテナを用いた検討を行う。また、UWB 通信を行った場合の到来方向推定について C-2-2 で検討を行った。UWB 通信を適応すると仮定した場合 C-2-2 で検討したアルゴリズムを用いることにより体内のナノマシンの位置推定を行う。そのためには体内伝搬モデルの解析(屈折率等)とリンクさせ、検討を行う必要がある。

### D-3. UWB 無線技術

将来的には体内にナノマシンが多数存在する状況が考えられる。この場合、体内間・体内と体外における通信・測距には今まで以上に高い信頼性が需要とされる。高い信頼性を得るためには、ナノマシン間の高品質な通信や高精度な測距を行える必要がある。また各ナノマシンからの送信波の高精度な識別を行うために、各送信波を精度よく分離する技術も必要となる。

### D-4. 体内伝搬路構築

通信メディアに電磁波を用いた場合における反射率は空気→皮膚での反射は高いが、逆に皮膚→空気での反射率は低い。これにより、体内(皮膚下)から体外への通信を考えた場合電磁波が有効であると言える。しかし、逆に皮膚で反射をしてしまうことにより、体外から体内に通信を行う場合においては皮膚での反射の対策が必要になると考えられる。

同様に超音波の場合では、空気→皮膚ではほぼ透過するため、空気中から体内(皮膚下)への通信には向いていると考えられる。しかし、超音波の場合では液体・固体中では減衰が少ないが、気体中では減衰が著しいため気体中の減衰の対策を考える必要がある。

また電磁波、超音波の両通信メディアでは周波数帯が高くなると減衰が高くなる。超音波が通信メディアに向いてはいるが使用でき

る帯域が電波に対して非常にすくないため、伝送速度の点で劣ることが考えられる。

## E. 結論

### E-1. ソフトウェア無線

#### E-1-1. 体内SDR端末の技術基準適合証明

他の無線機に干渉を与える無線機については、ナノメディスンに無線通信を実現させようと考えたときにも避けては通れない課題である。そのため、ナノメディスンに求められる安全性を実現するためにも、技術基準適合証明の研究が必要とされている。

#### E-1-2. 体内SDR端末の故障診断

SDR 端末は、端末システムが遠隔で自己再構成可能であることから、体内から取り出すことなく、遠隔での保守・修理が可能である。このような観点から本研究のナノメディスン分野への有効性が考えられ、本研究の更なる検討が必要であると考えられる。

### E-2. アダプティブアレーアンテナ

アダプティブアレーアンテナを用いて空間的な干渉除去と UWB 通信を行った場合の到来方向推定について検討を行った。これにより、空間的な干渉除去技術と到来方向推定を可能とし、通信だけではなくリアルタイムでのポジショニング技術への応用することができる。

### E-3. UWB 無線技術

高品質な通信を実現するために super-orthogonal 畳み込み符号を用いた UWB 伝送方式を用いる。本方式によって、ビット誤り率は無符号化の場合に比べて大きく改善される。また符号化率を低くするほどビット誤り率を低く抑えることができ、高品質な通信が実現できると言える。

また高精度な測距と送信波識別には、チャープ波形を用いた UWB 測距方式を用いるこ

とが有効である。本方式を用いることで、複数のナノマシンが存在する状況下においても、高精度な送信波識別と測距が行えるようになる。これにより、複数のナノマシンによる高度な連携作業や遠隔治療が可能になると考えられる。

### E-4. 体内伝搬路モデル構築

生体内と生体内及び生体内と生体外の無線通信を実現するためには、まず体内における伝搬路モデルを考える必要がある。そこで、簡単なモデルにおける電磁波と超音波の振る舞いについて考えた。

体内の含水率の高い媒質中では超音波の減衰が小さいため、体内同士での通信に超音波が非常に有効であると考えられる。しかし、超音波は皮膚から空気中に出る場合、境界面ではほぼ反射してしまうため、体内と体外での通信には適さないと思われる。

また、超音波では空気や骨中は通りにくいのにに対し電磁波はそのような制約がない。また電磁波は光速に近いため空間分解能は高く、より精密な観測が行えると考えられる。

人体に与える影響を考慮しつつ、また実際のモデルを模擬し、実験を行いながら、生体内通信の実現に向けて更なる検討を行う必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. A Modified Dolph-Chebyshev Approach for the Synthesis of Low Sidelobe Beampatterns with Adjustable Beamwidth. Giuseppe Abreu and Ryuji Kohno. IEEE Transactions on Antennas and Propagation, Vol. 51, No. 10, pp.

- 3014-3017 (2003-10)
2. Beam-Space Time Coding Exploiting the Overlap among Beam patterns. Kouji Ishii, Giuseppe Abreu and Ryuji Kohno. IEICE Transactions on Fundamentals, vol. E86-A, No. 10, pp. 2501-2509 (2003-10)
  3. UWBのための各要素アンテナから周波数分布が異なる信号を送信するビームフォーミング法. 佐藤正知, アブレウ ジュゼッペ, 河野隆二. 電子情報通学会論文誌, vol. J86-A, No. 12, pp. 1302-1309 (2003-12)
  4. Ultra Wideband (UWB) 無線技術の研究開発に関する産官学連携と無線PANの標準化への貢献. 河野隆二. 電子情報通学会論文誌, vol. J86-A, No. 12, pp. 1274-1283 (2003-12)
  5. Method of Non-Data-Aided Carrier Recovery with Modulation Identification. Kenta Umebayashi, Robert H. Morelos-Zaragoza, and Ryuji Kohno. IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, (2004-03)
  6. Combined Pulse Shape and Pulse Position Modulation for High Data Rate Transmissions in UWB Communications. Craig Mitchell, Giuseppe Abreu and Ryuji Kohno. International Journal of Wireless Information Networks - Special Issue on UWB, (2004-04)
  7. Linear Maximum Likelihood Decoding of Space-Time Block Coded OFDM Systems for Mobile Communications. Giuseppe Abreu, Hideki Ochiai, and Ryuji Kohno. IEEE Proceedings on Communications - Special Issue on WLAN Systems and

Internetworking, (2004)

## G-2.学会発表

1. Beamforming Array Antenna for Ultra Wideband Communications, Tadatomo Sato, Giuseppe Abreu and Ryuji Kohno. International Workshop on Ultra Wideband Systems, (2003-06)
2. Turbo-like Space Time Coding for Beamforming Arrays Kouji Ishii, Giuseppe Abreu and Ryuji Kohno. IEEE International Symposium on Information Theory, Yokohama (Japan), pp. 152 (2003-07)
3. Ultra Wideband Ranging System Using Improved Chirp Waveform Keisuke Doi, Katsuya Mizutani and Ryuji Kohno. Radio and Wireless Conference, Boston (USA), pp. 207-211 (2003-08)
4. FPGA Fault Detection Using Error Correcting Codes for Software Defined Radio. Motoko Taniguchi, Hideki Ochiai and Ryuji Kohno. Software Defined Radio Technical Conference, pp. 3-004 (2003-11)
5. 超広帯域ワイヤレス通信環境下におけるインパルス無線用テンプレート波形の相関値を用いたシステムセンシングに関する一検討. 池本健太郎, 河野隆二. 信学技報, SR03-1, pp. 1-7 (2003-06)
6. FBG を用いた UWB 用パルス生成の検討. 山本剛裕, 池本健太郎, 河野隆二. 電子情報通学会ソサイエティ大会, B-10-111 (2003-09)
7. 時間・空間・周波数領域における接続符号化に関する検討. 石井光治, 河野隆二. 第 26 回情報理論とその応用シンポジウム, pp. 485-488 (2003-12)
8. 非同期 UWB-MBOK システムにおける PRF

を利用した他局間干渉低減方式の一検討. 武藤康治, 河野隆二. 第 26 回情報理論とその応用シンポジウム, pp. 711-714 (2003-12)

9. ソフトウェア無線のための自動技術基準適合証明システムを利用したレギュレトリーフレームワークについての一検討. 奥池和幸, 梅林健太, 河野隆二. 第 26 回情報理論とその応用シンポジウム, pp. 17-20 (2003-12)

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

ナノテクノロジーによる機能的・構造的生体代替デバイスの開発  
I バイオニックナノメディスンによる循環器調節機能デバイスの開発研究  
複合酵素修飾グルコースセンサおよびグルコース型燃料電池の開発

分担研究者 末永智一（東北大学大学院環境科学研究科 教授）

研究要旨：

植え込み式の超小型心臓ペースメーカーの駆動電源として機能する生体内埋め込み型の「生物燃料電池」の開発を行った。特に、高機能性バイオアノードの構築を目指し、高機能性メディエータ分子の探索、複合酵素およびメディエータ分子の固定化を行い、そのパフォーマンスを電気化学的に評価した。2-メチル-1,4-ナフトキノン（ビタミンK<sub>3</sub>）誘導体が、反応速度、酸化還元電位の面から有効なメディエータであった。また、メディエータ分子を固定化した複合酵素（ジアフォラーゼおよびグルコースデヒドロゲナーゼ）修飾電極は、効率的にグルコースを酸化することが可能であり生物燃料電池のアノードとして機能した。しかし、さらなる高出力化および長期安定性を目指して固定化方法や条件の改良を行い、実際に生体内における駆動試験を行う必要がある。

A.研究目的

A-1.背景

植え込み式心臓ペースメーカーは、徐脈性不整脈患者の質の高い生活の維持に大きな役割を演じている。現在では、患者の負担を軽減させるための電極リード部の削除や超小型化への取り組みが続けられている。ペースメーカーの超小型化は、心筋内への埋め込みの可能性を示唆しており、心房および心室ごとへの複数配置を現実的にする。複数配置による高機能性ペーシングを利用した自然の心臓に近い挙動の実現が期待されている。しかし、超小型ペースメーカー実現のためには、「電源（電池）の超小型化」が極めて重要である。そこで、本研究では、超小型生体内医療機器の「駆動電源」として期待されている生物燃料電池の開発を行っている。

生物燃料電池は、酵素の触媒反応を利用して化学物質の持つ熱力学的エネルギーを電気エネルギーへと変換するシステムである。細胞内のミトコンドリアは有用な燃料電池であ

り、酵素群の系統的な作用によるグルコースの酸化と呼吸鎖電子伝達系における酸素の還元によりエネルギーを得ている。ミトコンドリアの内膜に埋め込まれた酵素の反応は固液界面で進行する不均一反応であるため、電極上で進行する電気化学反応に極めて類似している。さらに、生体内におけるエネルギー変換反応（グルコースの酸化や呼吸鎖電子伝達系）のほとんどは酸化還元反応であり、電気化学にとって最も扱いやすい領域である。よって、電極に適切な酵素、基質および電子媒介物質（メディエータ）を組み合わせると生物燃料電池を構築できる。生物燃料電池は、室温、中性および大気圧という温和な条件下で駆動可能であり、多種多様の安価な燃料を利用可能であるため、生体内での埋め込み型発電デバイスとして期待されている。

電池を構築する際の要点は、大きなエネルギーを得るために燃料のエネルギー差を大きく設定することである。水溶液系で電池を構築する場合、アノードに水素の酸化、カソー



ドに酸素の還元反応を選択すると最も大きなエネルギー差を得ることができる(図 A-1)。アノードにおける水素の直接酸化は、生体内において非現実的であるため、デヒドロゲナーゼを用いた脱水素プロトン化反応が利用されている。カソードでは、生体内にある酸素を直接還元できるが、還元反応を促進させ電位を安定させるためにオキシダーゼ系の酵素が頻繁に利用されている。しかし、これらの酸化還元酵素は、レドックス活性中心(フラビンアデニンジヌクレオチドやフラビンモノヌクレオチド)が巨大なタンパク質分子に取り囲まれているため、活性中心は電極表面に近接できず直接的な電子移動反応(電子の授受による酸化還元反応)は極めて困難である。ここで、酵素と電極間の電子移動を仲介する電子メディエータが重要な役割を演じる。メディエータは、例えば、アノードにおいて酵素から電子を受け取り(その際に自身は還元される)電極表面にて受け渡して(その際に自身は酸化される)酵素-電極間の電子伝達を進行させることができる。適切なメディエータ分子の選択には、酸化還元電位、溶解度、酵素との親和性、親・疎水性、電荷状態、安定性および毒性など多くの要素を考慮する必

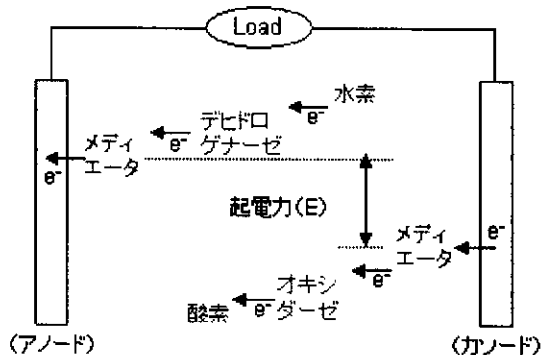


図 A-1 水素/酸素型生物燃料電池

要がある。大きなエネルギーを得るという観点から見ると、電池電圧は直接電極反応をするメディエータの酸化還元電位に依存するた

め、その電位差を大きくすると大きなエネルギーを取り出すことが可能になる。

## A-2. グルコース/酸素型生物燃料電池の高機能性アノードの開発

本研究では、生体内で長期使用が可能なグルコース/酸素型の生物燃料電池の構築を目的としている。特に、本年度は、電池反応の律速となっているアノードの開発に重点をおいた。アノードには、グルコースデヒドロゲナーゼ(GDH)の脱水素反応によるグルコースの酸化反応を利用した(図 A-2)。生体内の広範囲に分布するグルコースは燃料として利用しやすい。GDHからの電子受容体として酸化型ニコチンアミド-アデニンジヌクレオチド(NAD<sup>+</sup>)を用いた、デヒドロゲナーゼ/NADH系では、デヒドロゲナーゼの種類を変更することにより燃料の拡充が可能になる。しかし、NADHの電極による直接酸化には大きな過電圧(1V程度)を必要とするため、電池を構築した際に電圧を著しくロスする(図 A-2)。

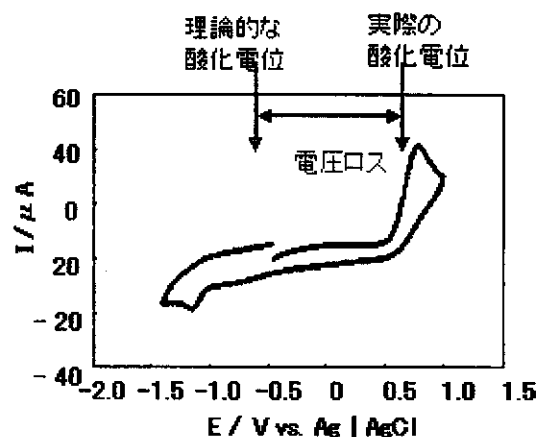


図 A-2 NADH のサイクリックボルタモグラム

したがって、NADH から効率的に電子を引き抜くためには、新たな酵素触媒系を組み込む必要がある。そこで、NADH と数多くの酸化

還元活性種（メディエータ）の電子移動を触媒するジアフォラーゼ（Dp）を組み合わせた複合酵素系アノードの開発を目指した。

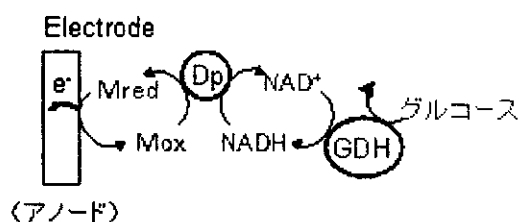


図 A-3 グルコース/酸素型生物燃料電池のアノードの構成図。Mred および Mox：還元型メディエータおよび酸化型メディエータ。

図 A-3 に、グルコース/酸素型生物燃料電池のアノードの構成図を示す。模式的に表した反応系を効率的に進行させるために、電極および Dp との反応速度が速く、適切な酸化還元電位を有し、さらに生体内において毒性のない高機能性メディエータを必要とする。本研究では、キノン系メディエータに注目し、アントラキノン類およびナフトキノンのメディエータとしての性能を評価した。キノンは、特殊な  $\alpha$ ,  $\beta$  不飽和の環状ジケトンであり高度に共役している。よって、キノン類は 2 つの電子と 2 つのプロトンを受容して容易にヒドロキノン類に還元される。キノン類は、生体内における電子輸送も担っており、有効な酸化・還元系として利用されている物質である。さらに、生体内における発電デバイスとして利用するためには、燃料以外の必要としている要素をすべて電極上に固定化することが、理想的であり現実的である。すなわち、この系においては、GDH, Dp およびキノン系メディエータを電極上に固定化することが望ましい。そこで、ポリマーを固定化担体として架橋剤を用い複合酵素およびメディエータの固定化を行い、電気化学的にアノードとしての性能評価を行った。

さらに、構築した複合酵素およびメディエ

ータ修飾電極は、in vivo 計測用のバイオセンサとしても利用可能である。このセンサを体内に埋め込むことにより、例えば、グルコースなどの健康管理に重要な物質を経常的にモニタリングすることができる。前述したが、デヒドロゲナーゼの種類を変更することにより多様な生体内物質のセンサとして駆動させることが可能である。

## B. 研究方法

### B-1. 高機能性メディエータ分子の探索

まず、各種メディエータ分子の電気化学計測を行い反応速度論的に解析を行った。図 B-1 に、検討を行ったメディエータ分子の構造式を示す。メディエータ分子として、アントラキノン-2-スルホン酸ナトリウム (AQS)、アミノアントラキノン-2-スルホン酸ナトリウム (AAQS)、2-メチル-1,4-ナフトキノン (ビタミン K<sub>3</sub>, VK<sub>3</sub>)、2-(3-カルボキシプロピル)-3-メチル-1,4-ナフトキノン (CPVK<sub>3</sub>)、2-{3-[N-(2-アミノエチル)アミノカルボキシル]プロピル}-3-メチル-1,4-ナフトキノン (AEACPVK<sub>3</sub>)、2-(3-アミノプロピル)-3-メチル-1,4-ナフトキノン (APVK<sub>3</sub>) およびフェロセンメタノール (FcOH) の 7 種類を用いた。作用電極としてグラッシーカーボンディスク電極 (GCE, 電極面積 ca. 0.083 cm<sup>2</sup>)、対極として白金板電極、参照電極として銀塩化銀電極をポテンショスタット (HZ3000, 北斗電工(株)) に接続し 3 極式で測定した。測定毎に GCE を 0.05  $\mu$ m のアルミナパウダーで研磨し、蒸留水で洗浄した。上記、メディエータ分子をサイクリックボルタンメトリー (CV) およびクロノアンペロメトリー (CA) で評価した。CV では、電極電位を一定速度で掃引した際に観測される酸化還元電流

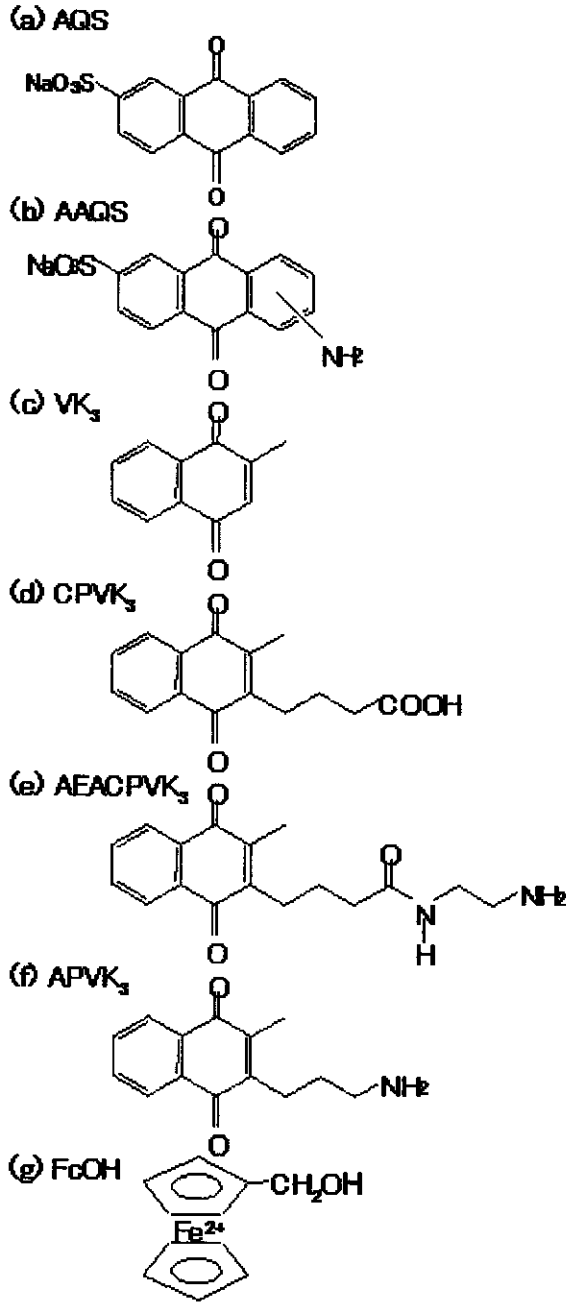


図 B-1 メディエータ分子の構造式

を測定する。この測定により、メディエータ分子の酸化還元電位、電極反応速度、拡散定数等の情報を得ることができる。測定溶液として、0.1 mM メディエータ分子のリン酸バッファ (pH 7.0) またはトリスバッファ (pH 8.5) を用いた。5 ml の測定溶液を電気化学セルに注入し、3 本の電極を挿入した。図 B-2 に、電気化学測定の概略図を示す。測定前に、高純度の N<sub>2</sub> ガスで十分バブリングを行い、測定

溶液内に溶存している酸素を除去した。また、測定中には N<sub>2</sub> ガスをオーバーフローさせた。セル溶液を、スターラーチップにより十分攪拌し、測定を行った。

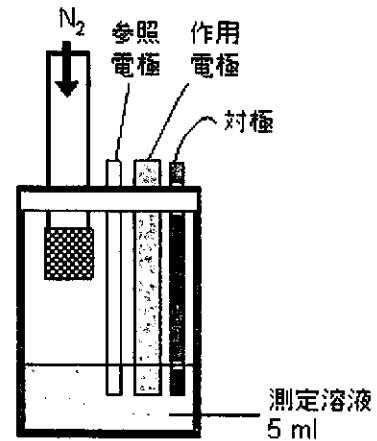
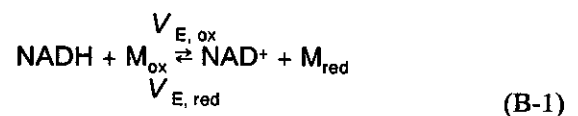


図 B-2 電気化学測定の概略図

まず、作用電極の開回路電位を計測し、開回路電位が十分定常に到達するまで静置した。その後、電位を 5 mV/s で掃引し、CV 計測を行った。さらに、0.11 μM ジアフォラーゼおよび 4.8 mM NADH を添加し、同様に CV 計測を行った。CA 計測では、電位を開回路電位からメディエータ分子が十分に還元される -0.5 V vs. Ag/AgCl にステップさせて観測される還元電流の経時変化を計測した。ただし、FcOH は還元体であるため、ステップ電位を FcOH が十分に酸化される +0.5 V vs. Ag/AgCl に設定した。

得られたサイクリックボルタモグラムから酵素反応の速度論的解析を行った。ジアフォラーゼは、適切な電子受容体 (M<sub>ox</sub>) の存在下で NADH の酸化を触媒する。この際、M<sub>ox</sub> は還元される。



ここで、 $M_{red}$  は  $M_{ox}$  の還元体、 $v_{E,ox}$  および  $v_{E,red}$  はそれぞれ NADH 酸化速度および NADH 還元速度である。この酵素反応がピンポン機構 (ping-pong mechanism) に従うと仮定すると、酵素反応の定常速度は式(B-2)のように表される。

$$v_{E,ox} = \frac{k_{cat,ox} [Dp]}{1 + \frac{K_{NA,ox}}{[NADH]} + \frac{K_{M,ox}}{[M_{ox}]}} \quad (B-2)$$

ここで、 $[Dp]$ 、 $[NADH]$ 、および  $[M_{ox}]$  はそれぞれジアフォラーゼ、NADH およびメディエータの濃度、 $k_{cat,ox}$  は触媒定数、 $K_{NA,ox}$  および  $K_{M,ox}$  はそれぞれ NADH および  $M_{ox}$  のミカエリス定数である。

酵素の反応速度は、メディエータの濃度および基質(NADH)の濃度に依存する。基質の濃度が十分に大きく、 $K_{NA,ox}/[NADH] \ll 1$  である場合、酵素反応は基質の濃度に依存しなくなる。さらに、メディエータの濃度がメディエータのミカエリス定数と比較して十分に小さい場合 ( $[M_{ox}] \ll K_{M,ox}$ )、式(B-2)は式(B-3)のように簡略化できる。

$$v_{E,ox} = \frac{k_{cat,ox} [Dp][M_{ox}]}{K_{M,ox}} \quad (B-3)$$

式(B-3)より、 $k_{cat,ox}/K_{M,ox}$  が  $Dp_{red}-M_{ox}$  間の反応速度定数を示していることがわかる。

さらに、定常状態における酵素反応速度(メディエータ分子の消費または生成速度)はメディエータ分子の拡散方程式で表され、電極表面において解くと限界電流と関連づけることができる。メディエータ分子の酸化還元電位よりも正の電位において観測される限界触媒電流( $I_{s,ox}$ )は、

$$I_{s,ox} = nFA[M] \sqrt{\frac{D_M k_{cat,ox} [Dp]}{K_{M,ox}}} \quad (B-4)$$

と表される。ここで、 $n$ 、 $F$ 、 $A$  および  $D_M$  はそれぞれ、メディエータ分子の電極反応電子数、ファラデー定数、電極表面積およびメディエータ分子の拡散係数である。メディエータ分子の電極反応電子数、ファラデー定数、電極表面積、メディエータ濃度および酵素濃度は既知である。また、メディエータの拡散係数はクロノアンペロメトリーにより限界電流を計測し、コットレルの式から算出して得られた。よって、式(B-4)から  $k_{cat,ox}/K_{M,ox}$  の値を算出できる。 $k_{cat,ox}/K_{M,ox}$  の値を酸化還元電位に対してプロットし、メディエータ分子の機能の指標とした。

## B-2. 酵素およびメディエータ分子の固定化

ポリマー担体および架橋剤を用いて、ジアフォラーゼおよびメディエータ分子の電極上への固定化を行った。固定化するメディエータ分子には、 $VK_3$  誘導体の中で最も反応速度の速かった AEACPVK<sub>3</sub> を用いた。ポリマー担体として poly(1-vinylimidazole) (PVI) を、架橋剤としてアミンとの反応性の高い poly(ethylene glycol) diglycidyl ether (PEGDGE) を用いた。図 B-3 に、それぞれの構造式を示す。

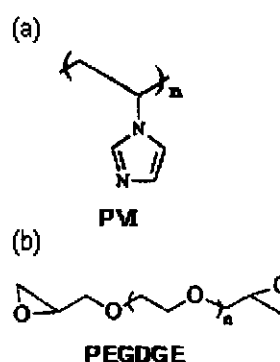


図 B-3 ポリビニルイミダゾール(a)およびポリエチレングリコールジグリシジルエーテル(b)の構造式。