

マイクロニードル式蛍光血糖値センサパッチ及び ウェアラブル小型デバイスの開発

Development of microneedle-based fluorescent blood-sugar sensors with wearable detectors

2161903



研究代表者

東京農工大学 大学院工学研究院
先端機械システム部門

准教授

許 允 禎

[研究の目的]

人間の体内に生体信号を測定する機械（センサ）を移植し、体外に設置したウェアラブルデバイスで生体信号を恒常的に読み込めば、どこでも・いつでも健康情報を把握でき、より健康的な生活が実現できる。特に糖尿病は、患者が自らの血糖値を自分自身で把握することが求められていて、簡単・無痛移植や簡単交換が可能な形状のセンサの開発が必要である。

市販の移植型センサは半埋め込み型の細長い電極の形状で、痛みを伴い、また、日常生活をするには不便であった。完全埋め込み型のセンサは、小型にすると簡単に移植が可能になるが、交換が困難であった。

そこで本課題では、患者自身が簡単に無痛で移植・交換ができるマイクロニードル式センサのプラットフォームの開発を目指す。

[研究の内容, 成果]

本研究では、回転傾斜露光を用いてマイクロニードルのモールドマスターを作製する手法を提案する。この方法では、大面積で簡単にマイクロニードル形状のアレイを作製可能である。さらに作製パラメータを変えることで、マイクロニードルの形状を容易に変更でき、必要に応じた形状で簡便に作製することができる。従っ

て、この方法で作製したマイクロニードルアレイを実際に生体侵入可能なマイクロニードルアレイの成型マスタとして用いることは、より適した手段であると考えられる。

傾斜回転 UV 露光では、傾斜角度により、マイクロニードルの高さをコントロールすることが簡単にできる（図1）。

$$H = \frac{r}{\tan \varphi_N}$$

マイクロニードルアレイのモールドマスターの作製プロセスを図2に示す。アルミニウムのパターニングされたガラス基板に、ネガ型フォトリソ KMPR 1035 を回転数 6000 rpm で厚さ 30 μm 程度スピコートして固め、基板と KMPR 厚膜の密着性を向上させる（図2b）。KMPR 厚膜の塗布後、100 $^{\circ}\text{C}$ で4時間バークする。バーク後、常温まで冷ましてから、回転傾

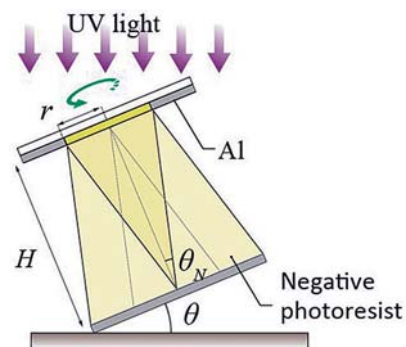


図1 傾斜回転 UV 露光

斜露光を行う (図 2d)。露光後, 100°C で PEB を行う。バーク後, レジストが冷めてから NMD-3 で現像を行い, マイクロニードルアレイを得る (図 2e)。

試作したマイクロニードルアレイの写真及び SEM 写真を図 3 に示す。3 cm×3 cm の面積上に均一な形状のマイクロニードルアレイを作製できた。図 3d のように, 先端の曲率半径が 20 μm 以下であり, 皮膚に貫通性を持つ。従って, 試作のマイクロニードルアレイを皮膚に貫通させ, 薬物送達を促進させる固体マイクロニードル (solid microneedles) としても使用できると考える。

本研究で提案する傾斜回転 UV 露光手法は, 傾斜角度と開口径を変化することで, マイクロニードルの形状を簡単にコントロールすることが可能であった。同じ開口径で傾斜角度を高くすると, マイクロニードルの高さが低くなった

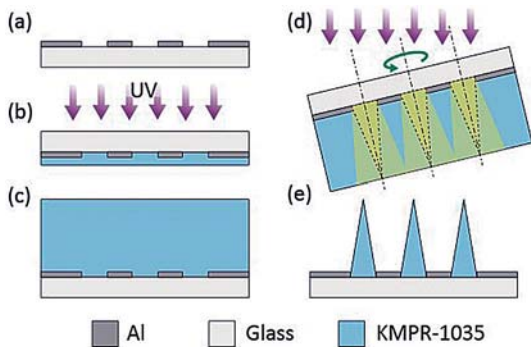


図 2 傾斜回転 UV 露光を用いたマイクロニードルアレイのプロセスフロー

(表 1)。従って, 必要に応じたサイズのマイクロニードルアレイを簡単に作製できると考える。

試作したマイクロニードルアレイを用いてポリマーマイクロニードルアレイを作製するプロセスフローを図 4 に示す。マイクロニードル作製はモールドイング手法を用いて行う。マイクロニードル作製まで 2 回転写が必要になる。マイクロニードル鋳型からマイクロニードルを簡

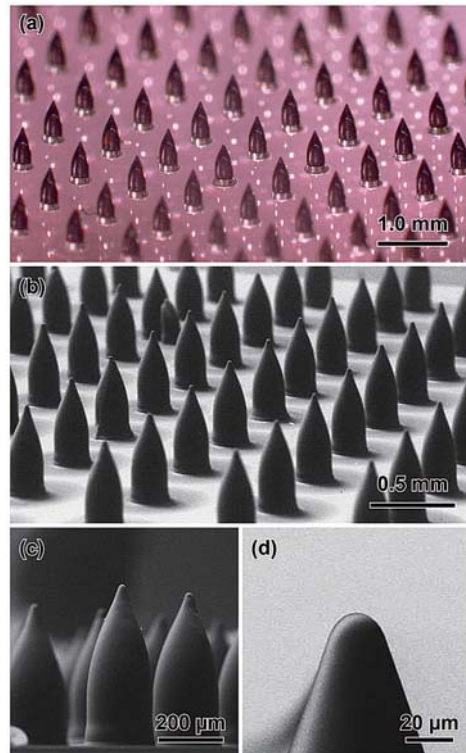


図 3 (a) 作製したマイクロニードルアレイ。(b), (c) SEM イメージ。(d) ニードル先端イメージ。

表 1 異なる傾斜角度で作製したマイクロニードルの寸法 (UV 露光強度: 1900 mJ/cm^2)。

Inclination angle of table, ϕ ($^\circ$)	Radius of mask pattern, r (μm)	Theoretical height, H (μm)	Diameter (bottom), $2r$ (μm)	Radius of curvature (tip) (μm)	Height, H (μm)
7.5	50	611	130 \pm 4	19 \pm 3	567 \pm 13
	75	916	178 \pm 2	32 \pm 6	687 \pm 27
	100	1222	228 \pm 6	64 \pm 1	760 \pm 16
	125	1527	273 \pm 2	107 \pm 6	729 \pm 3
15	50	305	107 \pm 1	39 \pm 3	318 \pm 1
	75	458	155 \pm 1	29 \pm 1	436 \pm 4
	100	610	208 \pm 3	16 \pm 0	560 \pm 1
	125	763	258 \pm 2	20 \pm 1	644 \pm 8
22.5	50	203	139 \pm 2	—	262 \pm 5
	75	304	191 \pm 2	—	329 \pm 2
	100	406	235 \pm 3	104 \pm 10	400 \pm 4
	125	507	292 \pm 3	64 \pm 12	464 \pm 6

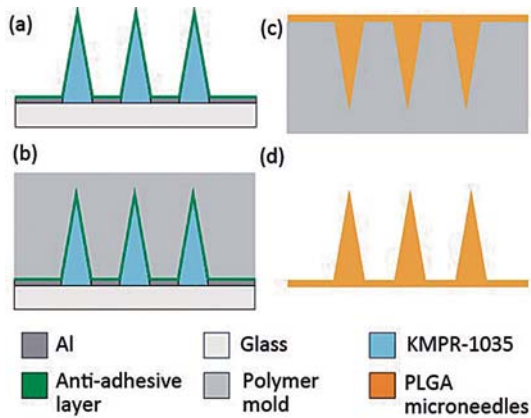


図4 ポリマーマイクロニードルアレイのプロセスフロー
便に取り出すために、モールドとマイクロニードルの接着力を減少させるモールドの表面処理を検討した。その結果、CYTOPをコーティングすることで、マイクロニードルアレイモールドをマスターから簡便に取り出すことに成功した。また、2回モールドを行い、ポリマーマイクロニードルを得ることができ、従来の傾斜回転露光手法よりプロセスステップを減らすことができた。

ニードルの材料には濃度によって徐放性が変化する生体分解性ポリマーである Poly (D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) を用いた。モールドに PLGA のモノマーを注ぎ、45-50℃でベークして常温に戻すだけで、簡単にマイクロニードルを作製することが可能であった (図5a)。ベークプロセス及び乾燥プロセスを調整することでより均一な形状を保つマイクロニードルアレイを作製できると考える。得られたポリマーマイクロニードルアレイはテープ上に貼り付け、動物の皮膚に付着できるようにした (図5b)。

貼れるマイクロニードル式パッチが皮膚に付着できるか、動物実験を通して検討した。ICRマウスの背中を除毛し、後日付着実験を行った。マウスの背中への皮膚に図5bの貼れるマイクロニードル式パッチを貼り付けた (図6a)。貼り付けた時のマウスの動きや様子から、痛みが少ないことを確認した。パッチを皮膚から取り出した後、皮膚にマイクロニードルによって貫通

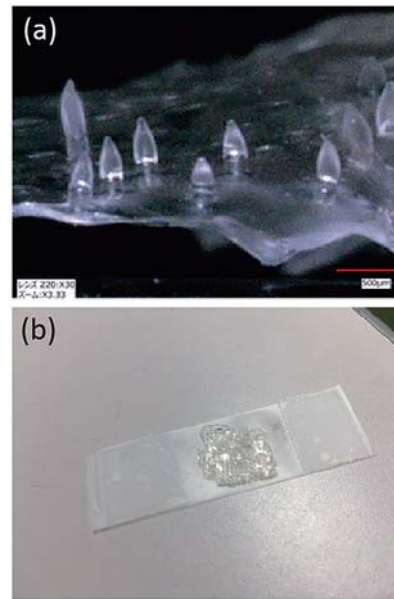


図5 (a) ポリマーマイクロニードルアレイ。(b) 動物皮膚に付着

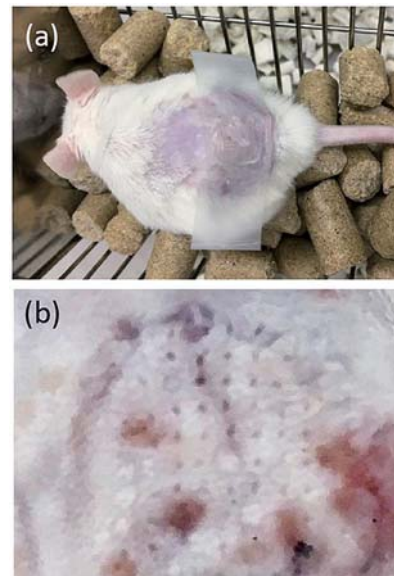


図6 (a) マイクロニードル式パッチが付着されているマウス。(b) パッチを取り出した後の皮膚のイメージ。

された跡が見つかれ、試作の貼れるマイクロニードルパッチが皮膚貫通性を持つことを確かめた。

[今後の研究の方向, 課題]

本研究では、傾斜回転露光を用いたマイクロニードルアレイのモールドマスターの作製工程

を確立し、その有用性を示した。傾斜回転 UV 露光手法に用いると、簡便にマイクロニードルの寸法をコントロールでき、必要に応じたマイクロニードルアレイを作製ができることを確認した。また、得られたマイクロニードルアレイに CYTOP をコーティングし、モールドとマイクロニードルの接着力を減少させるモールドの表面処理にも成功した。試作のポリマーマイクロニードルアレイをマウスの皮膚に貼り付け、皮膚貫通性があることを確かめた。今後は“人が使いたい”・“生体内で調和できる”センサの開発を目指し、マイクロニードル式血糖値センサ及びウェアラブル小型デバイスの開発を推進

する予定である。

[成果の発表, 論文等]

国際学術論文誌 (査読付き)

1. H. Takahashi*, **Y. J. Heo***^{***}, N. Arakawa, T. Kan, K. Matsumoto, R. Kawano, and I. Shimoyama**, “Scalable fabrication of microneedle arrays via spatially controlled UV exposure,” *Microsystem and Nanoengineering*^{***}, 採択 (平成 28 年 10 月上旬公開予定)

* equal contribution on this publication,

** corresponding authors

^{***} 世界的に権威が高いネイチャーパブリッシンググループ (Nature Publishing Group) がローンチングした国際学術論文誌