

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15413

研究課題名（和文）効率的に体液を採取するウェアラブル材料・デバイスの開発

研究課題名（英文）Development of wearable materials and devices for the efficient collection of body fluid

研究代表者

甲斐 洋行 (Kai, Hiroyuki)

東北大学・材料科学高等研究所・助教

研究者番号：00760167

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：微小な液体試料を採取・分析可能なマイクロ流体材料・デバイスの開発を行った。第一に、多孔質マイクロニードル電極による高感度なグルコースセンサを構築し、細孔構造が高感度化に寄与していることを明らかにした。第二に、フラクタル開放型流路の構造最適化のための数値解析ワークフローを確立するとともに、流路の作製に適した新規材料を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多孔質マイクロニードル電極による高感度な化学センシングやフラクタル開放型流路による微小液滴の効率的収集は、微小な生体試料のセンシングの方法を開拓するという観点で分析化学や生体医工学分野に一石を投じるものである。さらに、将来的に実現が期待される、生体状態の低侵襲なモニタリングやポイント・オブ・ケア検査の基盤となるものである。

研究成果の概要（英文）：Microfluidic materials and devices for collecting and analyzing minute liquid samples were developed. First, the highly sensitive glucose sensor with a porous microneedle electrode was developed, and it was revealed that the porous structure contributes to the high sensitivity. Second, a numerical analysis workflow for structural optimization of fractal open microfluidic channels was established and new materials suitable for the fabrication of the channels were investigated.

研究分野：マイクロ・ナノシステム

キーワード：マイクロニードル 多孔質モノリス 無電解めっき バイオセンサ 開放型マイクロ流路 フラクタル自由表面流れ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮膚内部に含まれる体液および皮膚から分泌される体液には生体情報が豊富に含まれている。皮膚には皮膚間質液（組織液）が含まれており、また皮膚の表面には汗が分泌される。皮膚間質液や汗には生体状態を反映するさまざまな物質が含まれているため、それらを採用することで低侵襲・非侵襲の生体センシングが実現すると期待される。しかしながらこれらの体液は微量であり現状では効率的な採取は困難である。皮膚間質液の低侵襲な採取方法として近年検討されているのが、皮膚に浅く刺さる数百 μm の長さの微小な針を二次元状に配列したマイクロニードルアレイである。針が小さいために刺してもほとんど痛みを感じずに皮膚間質液を採取可能である。また、汗の採取には市販器具の **Macroduct** などが使われている。しかしながら皮膚間質液や汗はごく微量であるため、正確な分析のためには効率的にそれらの試料を採取する必要がある。

申請者は以前、ポリマーモノリスからなる多孔質マイクロニードルを開発し、連続多孔質構造の毛细管現象により高速に吸水可能であることを示した (L. Liu, H. Kai*, et al., *RSC Adv.*, 6, 48630, 2016)。また、親水性の開放型流路が階層的な枝分かれ構造を成す「フラクタル開放型流路」による水滴収集フィルムを設計し、フィルム全体に霧吹きで水滴を吹き付けると中央に効率的に輸送・収集されることを明らかにした。(H. Kai* et al., *RSC Adv.*, 8, 15985, 2018)。これらの材料は、皮膚間質液や汗を高速・多量に採取・分析するウェアラブルデバイスの基盤となりうるものである。

2. 研究の目的

本研究では、申請者が独自に開発した材料である多孔質マイクロニードルやフラクタル開放型流路という2種類の材料を用いて、皮膚間質液・汗・咳飛沫などの微小体液を高効率に採取・高感度に分析するウェアラブル有機材料・デバイスを開発することを目指した。具体的には、多孔質マイクロニードルの細孔表面の機能化による電気化学グルコースセンサの開発、また、フラクタル開放型流路を用いて微小液滴を高速・多量に集約するための流路およびデバイス構造の検討を行った。また、体表面で用いる際に重要な特性である機械的強度を向上させるための材料の探索および親水・疎水パターンニング方法の検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 多孔質マイクロニードル電極によるグルコースセンサの作製・評価と薬剤担持・放出デバイスとしての検討

ポリグリシジルメタクリレートからなる多孔質モノリスに無電解ニッケル・金めっき処理した多孔質マイクロニードル電極を作製し、Brunauer-Emmett-Teller (BET)法による比表面積測定を行った。さらに、この電極にランダム共重合で合成された poly(vinylferrocene-co-2-hydroxyethyl methacrylate) (poly(VF-co-HEMA))をメディエータとして吸着したうえでグルコースオキシダーゼを修飾し、グルコース濃度変化に対する応答をサイクリックボルタンメトリーおよびクロノアンペロメトリーによって評価した。

(2) フラクタル開放型流路の材料および流路・センサ構造の検討

フラクタル開放型流路上における水滴の流れを系統的に理解して最適化することを目指し、有限要素法を用いた自由表面流れ解析によりフラクタル開放型流路における液滴輸送挙動の数値シミュレー

【1 研究目的、研究方法など (つづき)】

ションを行った。親水・疎水の各領域を三角形のメッシュで分割し、OpenFOAM ソフトウェアを用いた volume-of-fluid 法によって流路上に配置した水滴の動的挙動を解析した。

また、フラクタル開放型流路を生体試料収集デバイスとして用いるために必要な基板の機械的・化学的耐久性を向上させるため、新しい親水・疎水のパターンニング材料を検討した。さらに、フラクタル開放型流路で収集した液体をセンサへと供給するために、フラクタル流路中央部の液体回収部をガラス管と接合して、流路で輸送・収集した液体をガラス管に回収する方法を検討した。

4. 研究成果

(1) 多孔質マイクロニードル電極によるグルコースセンサの作製・評価

多孔質マイクロニードルに対して無電解ニッケル・金めっきして作製した多孔質マイクロニードル電極にグルコースオキシダーゼを修飾した後、フェロセンメタノールをメディエータとして緩衝液中に添加してグルコース応答を測定したところ、多孔質構造の電極の感度（グルコース濃度あたりの出力電流）は非多孔質のものと比べて上昇した。多孔質 PGMA のマイクロニードルを無電解・金めっきして得られる多孔質マイクロニードル電極の試験片の BET 比表面積は $2.559 \pm 0.050 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ であった。一方で、細孔を有しない（非多孔質）PGMA のマイクロニードルに無電解ニッケル・金めっき処理した試料の BET 比表面積は $<0.001 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ （測定限界未満）であった。これらにより、多孔質構造の大きな比表面積が、高感度なマイクロニードルセンサを作製するために有用であることが明らかとなった。また、ランダム共重合した poly(VF-co-HEMA) を吸着させた上でグルコースオキシダーゼによる修飾を行ったところ、メディエータを溶液中に添加せずにグルコース濃度を測定可能な、試薬添加不要のグルコースセンサ電極となることが明らかとなった (H. Kai and A. Kumatani, *J. Phys. Energy*, 3, 024006, 2021)。

(2) フラクタル開放型流路の構造と材料の最適化

① 自由表面流れ解析による流路上の水滴の動的挙動シミュレーション

OpenFOAM ソフトウェアを用いた自由表面流れ解析により、濡れ性をパターンニングした基板表面上における水滴の一方方向輸送が数値計算においても再現された。さらに、複雑かつ多彩な構造バリエーション (H. Kai, *μ TAS* 2020) を有するフラクタル開放型流路における水滴の動的挙動を解析・可視化するワークフローを確立した。流路の親水領域と周囲の疎水領域をそれぞれ三角形のメッシュで分割した上で接合した平面として表現し、OpenFOAM の入力データとして生成した。そして、水滴の動的挙動をフラクタル流路の周縁部の流路上に水滴を 3 個配置して水滴位置・形状の時間変化を追跡したところ、水滴が高速 (~10 ms) に流路上で輸送・融合し、その後、遅れて (~500 ms) 中央に輸送される様子が観察された。複雑な流路上での多数の水滴の輸送・収集の動的挙動を数値計算で再現し、構造と輸送特性の相関を網羅的に検討できる可能性が示唆された。

② フラクタル開放型流路の材料検討とセンサデバイス構造検討

2cm 角の金基板に疎水性チオール自己組織化単分子膜 (self-assembled monolayer; SAM) を形成した後、面の半分を UV 非透過の基板でマスクした状態で UV オゾン洗浄装置により処理して水滴の接触角を測定したところ、マスクしていない部分のみ接触角が減少したため、SAM が空間選択的に除去されたことが示唆された。SAM による基板濡れ性の位置選択的なパターンニングに利用できると考えられる。フラクタル開放型流路形状に SAM を除去するために、フラクタル流路形状の PDMS スタンプを SU-8 フォトリソグرافیによって作製した。今後、この PDMS スタンプをマスクとして用いて金基板上の SAM の位置選択的な除去の条件を検討していく。

【1 研究目的、研究方法など（つづき）】

また、共同研究者が新たに開発した酸化チタンナノ粒子を混合した疎水性の高分子薄膜をフラクタル開放型流路の基板として用いることを検討した。この高分子薄膜は自立性があり、曲面形状に貼付可能であるといった利点を有する。高分子薄膜に紫外光照射することにより薄膜の照射部位が親水性に変化することが明らかとなったため、この薄膜に対してフォトマスクを用いたフラクタル開放型流路のパターニングを行った後に水滴を噴霧したところ、水滴の収集が観察された。

さらに、流路とセンサを統合するためのデバイス構造を検討した。フラクタル流路の中央の水滴回収部位にガラス管を接続して水滴を噴霧したところ、水滴が効率よくガラス管に回収されることを見出した。水滴の噴霧を繰り返すとガラス管に回収される液体の体積が増加していくことから、ガラス管にセンサを設置することで、フラクタル流路によって回収した水滴を連続的にセンサに導入可能であることが示唆された。

以上を総括すると、第一に、多孔質マイクロニードル電極による高感度なグルコースセンサを構築し、細孔構造が高感度化に寄与していることを明らかにした。 μm スケールの連続多孔質細孔構造を有するマイクロニードル電極は世界的にもほとんど例がなく、この特徴を生かしてグルコース以外の様々な皮膚間質液成分を高感度に分析するマイクロニードルセンサへと応用されることが期待される。第二に、フラクタル開放型流路フィルムを皮膚貼付型の汗収集・分析デバイスへと展開することを見据え、流路・デバイス構造の検討と材料の探索を行った。今後、フラクタル開放型流路の材料・デバイス構造の最適を進めることで、微量生体試料を採取・分析するセンサとしての展開が期待される

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kai Hiroyuki, Kumatani Akichika	4. 巻 3
2. 論文標題 A porous microneedle electrochemical glucose sensor fabricated on a scaffold of a polymer monolith	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Energy	6. 最初と最後の頁 24006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/2515-7655/abe4a1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hiroyuki Kai
2. 発表標題 Space-filling open microfluidics for droplet collection: Generalized design of fractal hyperbranched channels
3. 学会等名 The 24th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Kai
2. 発表標題 Space-filling open microfluidics for collecting water droplets: hierarchical transport by fractal branching
3. 学会等名 CEMSupra 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲斐洋行
2. 発表標題 ポリマーモノリスへの無電解金めっきによって作製した多孔質マイクロニードル電極
3. 学会等名 第29回日本MRS年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲斐洋行
2. 発表標題 多孔質マイクロニードル電極の開発と電気化学センサへの応用
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第40回研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kai
2. 発表標題 POROUS MICRONEEDLE ELECTRODES FOR THE ELECTROCHEMICAL SENSING ON SKIN
3. 学会等名 The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kai
2. 発表標題 Development of microfluidic materials toward biosensing on a living body
3. 学会等名 2019年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲斐洋行
2. 発表標題 皮膚組織液センサのための多孔質マイクロニードル電極
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲斐洋行
2. 発表標題 任意の凸多角形を充填するフラクタル開放型流路の設計
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第39回研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲斐洋行、熊谷明哉
2. 発表標題 多孔質マイクロニードル電極によるグルコースセンサの開発
3. 学会等名 日本分析化学会第70年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 甲斐洋行、熊谷明哉
2. 発表標題 ポリマーモノリスへの無電解金めっきによる多孔質マイクロニードル電極とグルコースセンサの開発
3. 学会等名 2021年電気化学秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 甲斐洋行
2. 発表標題 分岐を有する開放型マイクロ流路における水滴輸送の自由表面流れ解析
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第43回研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 Droplet collection device	発明者 Hiroyuki Kai	権利者 東北大学
産業財産権の種類、番号 特許、US11192111B2	取得年 2021年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------