

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15416

研究課題名（和文）ナノ粒子技術とマイクロデバイス技術を融合した体内診断システムの研究

研究課題名（英文）Intra-body sensing system with the integration of nanoparticle and microdevice technology

研究代表者

竹原 宏明 (Takehara, Hiroaki)

東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・講師

研究者番号：60723088

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、極力負担を感じない方法により体内情報を計測する技術の実現を目指し、低侵襲生体計測デバイスシステムの研究を実施した。低侵襲生体計測デバイスの製造プロセスとして、材料工学的アプローチにより高分子材料の高次構造を制御した精密成型加工プロセスを開発した。当該プロセスを用いてPoly(L-lactide) (PLLA)材料製マイクロニードルを試作するとともに、皮膚生体組織中に血管構造を埋設した血管-皮膚生体組織ファントムモデルを用いて計測機能を評価し、安全性に優れた医療用計測デバイスとしての有用性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

少子高齢化により増大し続ける医療コストは喫緊に解決すべき社会的課題となっており、Point of Care Testing (POCT)の概念に基づく小型診断機器の重要性が高まっている。本研究で得られた成果は、患者個人レベルでの精密な医療や超早期診断といった医療技術へ貢献する新たな小型診断機器の実現に繋がるものであると期待する。

研究成果の概要（英文）：In this research, we investigated low-invasive intra-body sensing system for improving quality of life in patients. Micromolding process accompanied with controlling crystallinity of polymer materials was developed for fabricating microdevices, especially those used in the body. Poly(L-lactide) (PLLA) microneedles were fabricated based on the developed fabrication processes. As a proof-of-concept, the capability of device system was shown using blood-vessel embedded skin phantom models.

研究分野：バイオデバイス

キーワード：マイクロニードル 生体吸収性ポリマー

1. 研究開始当初の背景

少子高齢化により増大し続ける医療コストは喫緊に解決すべき社会的課題となっており、Point of Care Testing (POCT) の概念に基づく小型診断機器の重要性が高まっている。POCT の概念は、糖尿病患者の血糖モニター検査や妊娠検査等の普及に見られるように、世界中で診断機器、診断薬としての地位を築いている。近年、センサ、マイクロ流体デバイス技術の目覚ましい進化、並びに新規バイオマーカーの開発の進展により、様々な疾患領域における POCT を可能とする微量分析装置の実現が近づきつつある (Chin, C.D., et al., Lab Chip 12, 2118-2134, (2012))。バイオマーカーに代表される診断に有用な分子情報を体内で直接計測するデバイス技術 (体内診断デバイス技術) が確立されれば、患者個人レベルでの精密な医療や超早期診断を実現する画期的なパラダイムシフトをもたらす。

近年、生体光イメージング技術 (Pittet, M.J., et al., Cell 147, 983-991 (2011)) や光応答性薬剤 (Nomoto, T., et al., Nat. Commu. 5, 3545 (2014)) の進歩により、生体組織を細胞レベルでセンシング・治療する手段が登場し、診断・治療を一体化する新たな医療技術としての応用が注目されている。現在、光照射可能な生体表層付近を対象とし (Ye, H., et al., Science 332, 1565-1568 (2011))、世界中で研究が精力的に進められている。今後、光技術の医療応用を進める上で、光が届きにくい生体深部で光を操作 (照射・伝送・検出) するための光学技術の確立が課題となっている (Yun, S.H., et al., Nat. Biomed. 1, 0008 (2017))。

2. 研究の目的

上述の背景のもと本研究では、極力負担を感じない方法により体内情報を計測する技術の実現を目指し、低侵襲生体計測デバイスシステムの研究に取り組む。具体的には、生体吸収性ポリマー材料をベースとした安全性に優れた低侵襲計測デバイスの開発と、低侵襲な生体計測デバイスシステムへの応用可能性の検討を目的とする。Drug Delivery System としての応用が進められるナノ粒子を原理実証に向けた計測対象とする。一連の研究を通じて、無痛刺入が可能な光学デバイスを用いて生体内に光学的にアクセスする新たな方法論を提供することを目指す。

3. 研究の方法

無痛での刺入が可能なニードルサイズ ($\phi < 300 \mu\text{m}$) かつ、血管走行のある網状層及び皮下組織への到達には長さ 2 mm 以上が必要であり、ニードルの高アスペクト比形状が要求される。また安全性の観点から、生体吸収性を有する材料が求められる。そこで、設計の自由度・制御性、形状の再現性、量産性に優れたマイクロモールディング法を応用し、生体吸収性ポリマー材料である poly(L-lactide) (PLLA) の精密成形プロセスを開発する。特に、材料強度や光学特性に影響を与える高分子の結晶化度・配向性に着目し、材料物性を制御した加工プロセスを検討する。

さらに、低侵襲生体計測デバイスシステムの実現に向け、体内での分子検出の技術的な障壁である高濃度の血中タンパク質に起因する偽シグナルによる影響について検討する。また、皮膚生体組織中に血管構造を埋設した血管-皮膚生体組織ファントムモデルを用いた評価を実施し、マイクロニードルを用いた血液中蛍光ナノ粒子の光検出に関する原理実証実験を行う。

4. 研究成果

本研究では、完全非晶 PLLA 材料プロセスによる高アスペクト比マイクロニードルの成形加工技術を構築し、生体吸収性材料をベースとした安全性に優れた医療用光学計測デバイスとしての可能性を示した。具体的な内容について、以下に記述する。

材料工学的アプローチによる生体計測用デバイスの製造プロセスに関する研究に取り組み、高分子材料の高次構造を制御した医用マイクロデバイスの精密成型加工プロセスを構築した。Kolmogorov-Johnson-Mehl-Avrami (KJMA) 式を用いたポリマー材料の結晶化における速度論的解析に基づき、結晶化プロセスの熱履歴及び結晶化時間と結晶化度の関係を明らかにするとともに、高分子材料を用いた熔融成型によるマイクロモールディングプロセスを構築し、高分子の高次構造制御を伴う精密成型加工技術を開発した。本研究で構築したポリマー材料の結晶化における速度論的解析に基づく精密成型加工プロセスは、高分子材料の高次構造変化に伴う材

料特性を制御したマイクロデバイスの成型加工を可能とし、低侵襲医用デバイス製造技術への応用が期待される。

マイクロニードル型デバイスの機械的強度評価、ブタ皮膚組織を用いた刺入性試験及びニードル形状の最適化について検討を進めた。高分子材料は加工条件により結晶化度・配向性が異なり、材料特性が変化するため、成形プロセスを考慮した成形物の評価が重要である。そこで、プロセス条件を変更し結晶化度の異なるマイクロニードルを作製し、同様の条件で作製した微小円柱試験片を用いて機械的強度を評価した。マイクロニードルと同様のプロセスにより強度評価用の円柱試験片(直径: 300 μm , 長さ: 3-5 mm)を作製し、3点曲げ試験により機械的強度を測定した。非晶質 PLLA の降伏強度は 85.3 ± 23.3 MPa、結晶質 PLLA の降伏強度は 51.2 ± 10.9 MPa であった。そして、非晶質 PLLA 材料の実測値降伏強度を用い、有限要素法による弾塑性変形シミュレーション解析を行い、皮膚への刺入に最適なマイクロニードル形状について解析的な検討を実施した。ニードル直径の変化による根元部の応力分布、塑性ひずみ分布を計算し、非晶質 PLLA 材料製マイクロニードルの臨界値直径($\sim 180 \mu\text{m}$)を明らかにした。

上記の検討をもとに、皮膚生体組織中に血管構造を埋設した血管-皮膚生体組織ファントムモデルを用いた評価を実施し、Poly(L-lactide) (PLLA) 材料製マイクロニードルを用いた血液中蛍光ナノ粒子の光検出に関する原理実証実験より、安全性に優れた医療用光学計測デバイスとしての可能性を確認した。また併せて、低侵襲生体計測デバイスシステムに関する医療におけるユースケース調査及び有用な対象疾患に関する検討を併せて実施し、将来的な実用化への道筋を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 竹原宏明, 内藤孝太, 一木隆範	4. 巻 141
2. 論文標題 生分解性エレクトロニクスのためのポリ-L-乳酸製基板の表面処理とモリブデン電極形成	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 電気学会論文誌 E (センサ・マイクロマシン部門誌)	6. 最初と最後の頁 88-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejsmas.141.88	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 V. Majarikar, H. Takehara and T. Ichiki	4. 巻 22
2. 論文標題 Optical measurement platform of temperature-dependent interaction between nanoliposomes and a polymer-grafted surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed. Microdevices	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10544-020-00489-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takehara Hiroaki, Hadano Yuki, Kanda Yukihiro, Ichiki Takanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Effect of the Thermal History on the Crystallinity of Poly (L-lactic Acid) During the Micromolding Process	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 452 ~ 452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi11050452	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 -

1. 著者名 Kuwahata Yuta, Takehara Hiroaki, Ichiki Takanori	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive study on electrospray deposition in the single Taylor cone?jet mode by changing the spatial electric potential using a ring-shaped ternary electrode	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 045107 ~ 045107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5142317	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 -

1. 著者名 Majarikar Virendra、Takehara Hiroaki、Ichiki Takanori	4. 巻 32
2. 論文標題 Adsorption Phenomena of Anionic and Cationic Nanoliposomes on the Surface of Poly(dimethylsiloxane) Microchannel	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Photopolymer Science and Technology	6. 最初と最後の頁 107 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2494/photopolymer.32.107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takehara Hiroaki、Sato Shusuke、Ichiki Takanori	4. 巻 12
2. 論文標題 All-polymer-based micro free-flow electrophoresis (μ FFE) device with cellulose permeable membranes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Physics Express	6. 最初と最後の頁 107001 ~ 107001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1882-0786/ab3d64	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yukihiro Kanda、Hiroaki Takehara、Takanori Ichiki	4. 巻 58
2. 論文標題 Mechanical strength evaluation of crystalline poly(L-lactic acid) fabricated by replica micromolding for bioabsorbable microneedle devices	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 SDDK05
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/ab0ff6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹原 宏明、一木 隆範	4. 巻 19
2. 論文標題 生体吸収性マイクロニードルの精密成形加工と材料強度評価	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharm stage / 技術情報協会 編	6. 最初と最後の頁 52 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 竹原宏明
2. 発表標題 医用デバイス材料・プロセス技術を基盤とする低侵襲体内センサの研究開発
3. 学会等名 センサ&IoTコンソーシアム主催セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹原宏明
2. 発表標題 体内情報の取得に向けた低侵襲インプラントデバイス技術
3. 学会等名 応用物理学会東海支部基礎セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Shimada, Hiroaki Takehara, and Takanori Ichiki
2. 発表標題 Stability of bioabsorbable polymer/metal interface in physiological environment
3. 学会等名 31th Annual Meeting of Materials Research Society-Japan（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kota Naito, Kazuki Shimada, Hiroaki Takehara, and Takanori Ichiki
2. 発表標題 Surface characterization of poly(L-lactic acid) substrate with oxygen plasma treatment and its application to metal thin-film formation
3. 学会等名 Proceedings of the 33nd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2020)（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yukihiro Kanda, Hiroaki Takehara, and Takanori Ichiki
2. 発表標題 Analysis of insertion force of polymer microneedles with high aspect ratio
3. 学会等名 Proceedings of the 24rd 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 竹原宏明
2. 発表標題 体内埋め込み型医療機器としてのマイクロエレクトロニクス技術
3. 学会等名 次世代医療技術研究会第5回情報交換会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroaki Takehara
2. 発表標題 Toward Bio-Integrated Implantable Electronics: Integration of Si Electronics and Biomaterials
3. 学会等名 International Workshop on Advanced Electronics and Applications for early career researchers (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Hadano, Hiroaki Takehara, and Takanori Ichiki
2. 発表標題 Electrospinning of polymer materials for fabrication of bioabsorbable nanofiber membranes
3. 学会等名 The 41st International Symposium of Dry Process (DPS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihiro Kanda, Hiroaki Takehara, and Takanori Ichiki
2. 発表標題 Development of bioabsorbable microneedles with high aspect ratio: fabrication process and insertion test
3. 学会等名 The 32nd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Takehara, Hiromi Kishita, Shusuke Sato, and Takanori Ichiki
2. 発表標題 High-throughput separation and collection of exosomes based on surface zeta potential towards exosomal diagnostics and therapy
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 Yuta Kuwanata, Hiroaki Takehara, and Takanori Ichiki
2. 発表標題 Additive surface modification by polymer thin-film formation using electrospray deposition apparatus with a ternary ring electrode
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------