

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12658

研究課題名(和文) マイクロニードルを応用した血液凝固因子を含まない新しい止血デバイスの創成

研究課題名(英文) Development of a novel hemostatic device without blood coagulation factors utilizing microneedle technology

研究代表者

加藤 暢宏 (Kato, Nobuhiro)

近畿大学・生物理工学部・教授

研究者番号：60309268

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)：止血に用いられる血液製剤にはわずかとは言え感染リスクが伴う。非生体由来の材料で短時間で止血を達成できるデバイスの開発が求められている。本研究課題では経皮薬剤送達デバイスとして開発されてきたマイクロニードル(MN)に着目した。微細針のアレイで構成されるMNパッチを、外科手術の際に止血を必要とする臓器表面に貼付し、創面を物理的に固定、保持することで止血を促進する事が可能となった。臨床への応用を目指し、MNパッチの大型化手法を確立し、臓器の運動を阻害しない柔軟なメッシュ状のMNパッチの力学的特性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の経皮薬剤送達用のマイクロニードル(MN)パッチでは全く考慮されてこなかった、パッチ基部の機械的な構造に着目した。新規の構造を考案し、パッチ基部に物理的な機能性を持たせることで、パッチの可撓性および伸展性を劇的に向上させる事に成功した。さらに光造形3Dプリンタによる原型作成およびFDM式3Dプリンタによるポリ乳酸メッシュシートの作成手法を確立した。これにより、大面積の止血用マイクロニードル(MN)パッチを迅速かつ安価に作成することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：Blood products used for hemostasis have a small but significant risk of infection. A novel device that can achieve hemostasis in a short time using non-biologically derived materials is needed. In this research project, we focused on microneedles (MN), which have been developed as a percutaneous drug delivery device. By applying an MN patch consisting of an array of microneedles to the surface of an organ that requires hemostasis during a surgical procedure, it is possible to promote hemostasis by physically immobilizing and holding the wound surface. Aiming to apply clinical application, we have established a method of increasing the size of the MN patch and clarified the mechanical properties of the flexible mesh-like MN patch that does not inhibit organ movement.

研究分野：微細加工

キーワード：マイクロニードル 止血 生分解性 3Dプリンタ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

通常、外科手術における止血操作には局所創面被覆材が用いられる。生体由来材料であるため感染リスクは免れない点、血液や体液で濡れた臓器表面との間に摩擦が働きづらく滑ってしまい固定が非常に困難で時間を要する点、非常に高価である点など強く改善が望まれている。我々は経皮 DDS として開発が進められているマイクロニードル(MN)の形状が臓器表面と被覆材の摩擦をコントロールするのに好適な構造を有する点、止血における生体由来の血液凝固因子の必要性に疑問を感じたことを起点に、止血の機序の力学的側面を明らかにすることで、生体由来の局所創面被覆材の問題点を解決できる止血デバイスの開発が可能ではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の3点である。

臨床応用が可能な大面積(数cm角)のPLA製MNパッチを試作する。

MNパッチによって止血が可能となる機序を有限要素法モデルによって考察すると共に実験的に検証する。

動物実験によって大面積のPLA製MNパッチの有用性を検証する。

3. 研究の方法

従来、1cm角が限界であったMNパッチを臨床応用が可能となる数cm角の大きさに大型化した。PLA製MNパッチはFDM方式の3次元プリンタで整形したPLA製のメッシュシートをポリジメチルシロキサン(PDMS)製の雌型に熱プレスすることによって作成する。そのため、大面積のパッチ全面に均一な形状のMNを形成するには熱プレスの際の加温条件、圧力条件、冷却条件などを網羅的に探索し最適な条件を見出す作業を行った。マイクロニードルの原型となる雄型は研究開始当初は、移動マスク露光法を用いたフォトリソグラフィによって作成した。この技術は我々がすでに特許出願済み(特開2017-202302:樹脂製マイクロニードルとその形成方法及び3次元パターンの形成方法)であり、他の研究グループに対して圧倒的に有利な立場にある。本手法では単一のフォトマスクから異なる形状のMNの形成が可能であり、この特徴を生かして止血シートとして最適なニードル形状の探索を行う。また、研究期間中に原型の作成手法として光造形式の3Dプリンタを導入した。

4. 研究成果

研究目標 【臨床応用が可能な大面積(数cm角)のPLA製MNパッチを試作する】本研究費により高精度な3次元プリンタ(Raise 3D Pro2)を導入した。PLA製のメッシュシートの寸法を高精度に制御する為に、PLAフィラメントのエクストルーダーを標準仕様の0.4mm径のものから0.2mm径に変更し、MNメッシュの基材となるPLAメッシュシートを作成したところ、従来は不可能であった厚みの異なるシートを3種類作成すること、ならびに従来は1cm四方が限界であったシートの寸法を2.5cm四方へと大型化することに成功した。これにより、当初の目標であった臨床応用可能な大型シートの実現に一定の目処が付いた。現在最大で1辺が6cmの正六角形の巨大なメッシュシートの造形が可能となっている(図1参照)。このシートの一部の4cm角の領域にMNを均一に形成することができている。熱プレス機の圧板の面積による制約であるため、原理的には10cm角程度のMNシートを形成できる潜在的な能力を有している。新たにPythonによるプログラム開発し、FDM方式の3Dプリンタを制御するG-Codeをほぼ自動的に生成することで、メッシュの形状の自由度が格段に高まった。

熱インプリント用の雌型の原型となるマイクロニードルの形状生成についてもブレークスルーがあった。令和2年度までは裏面照射型移動マスク露光を用いたフォトリソグラフィによりニードルの原型を作成していたが、令和3年度からはこれに加えDLP方式3Dプリンタによる原型作成法の確立に着手した。これにより、原型作成時間の著しい短縮ならびに作成形状の自由度の向上が実現した(図2参照)。

上記の成果を集約し、高機能な基部構造を有するPLA製MNパッチの作成技術を確立した。(図3参照)

研究目標 【MNパッチによって止血が可能となる機序を有限要素法モデルによって考察すると共に実験的に検証する】柔軟な生体組織の力学的特性をシミュレーションすべく、既に導入済みの有限要素法ソフトウェア(COMSOL Multiphysics)に非線形構造材モジュールを追加した。いくつかのモデルを作製して、解析を実施したが、計算結果の実験による検証が極めて難しく、特筆すべき成果を得るには至っていない。引き続き、検討するべき課題である。

研究目標 【動物実験によって大面積のPLA製MNパッチの有用性を検証する】現在、マウスを用いて褥瘡モデルを作成し、MNの貼付による治療効果の測定を実施している。予備的な実験では、MNパッチにより止血が迅速に行われ、その後の褥瘡治癒にいたる時間が短縮される明確な傾向が得られた。しかしながら、コロナ禍の影響により予定していたミニブタを用いた実験は中止せざるを得なくなった。

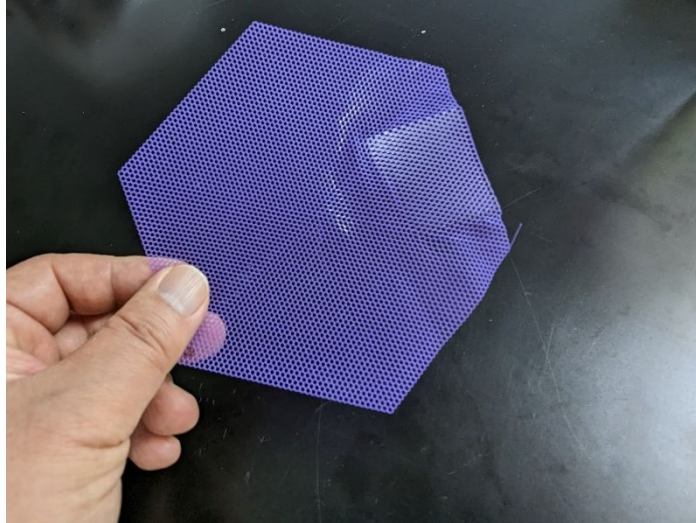


図1 FDM方式3Dプリンタで作成した大面積のPLAメッシュシート。1辺6cmの製六角形。右上の4cm角の領域にMNが形成されている。

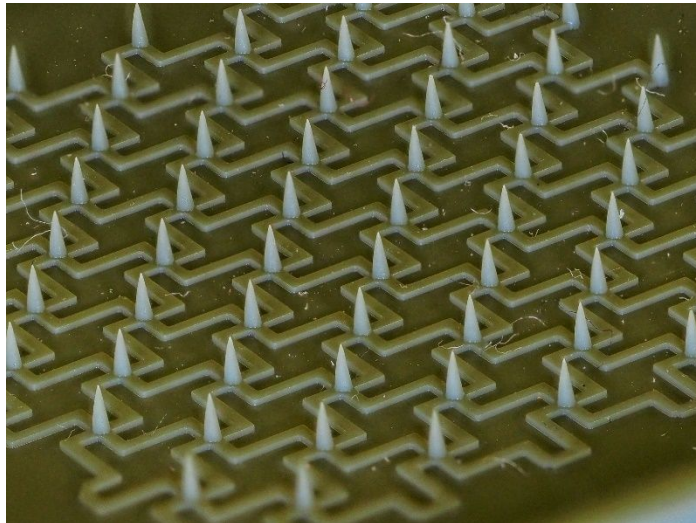


図2 光造形式3Dプリンタで作成したMNパッチの原型。ニードルのピッチは2.8 mm

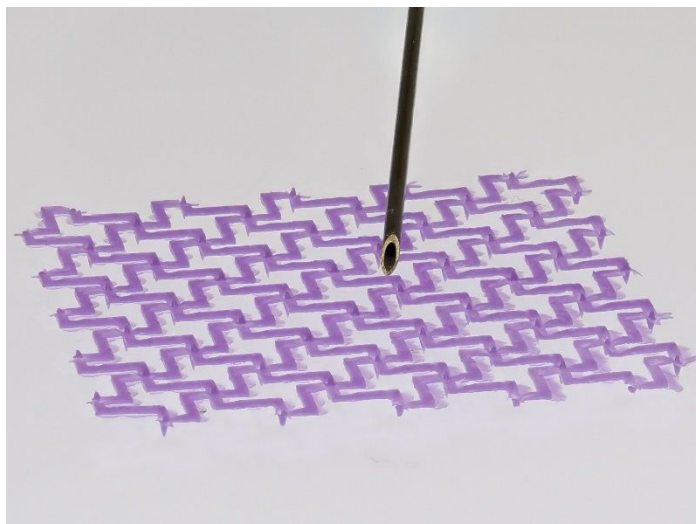


図3 熱プレスを経て図2に示す原型から成型されたPLA製MNパッチ。ニードルの基部はクランク状の線材で連結され、これにより優れた可撓性と伸縮性を実現している。

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 Yokoyama Mao, Chihara Namie, Tanaka Atsushi, Katayama Yosuke, Taruya Akira, Ishida Yuko, Yuzaki Mitsuru, Honda Kentaro, Nishimura Yoshiharu, Kondo Toshikazu, Akasaka Takashi, Kato Nobuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 A biodegradable microneedle sheet for intracorporeal topical hemostasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75894-w	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14件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Taiga ASAMI , Tomoya AKAKI , Shunsuke IMAMURA , Kentaro HONDA , Yoshiharu NISHIMURA , Atsushi TANAKA , Nobuhiro KATO
2. 発表標題 Biodegradable microneedle mesh sheets as a novel treatment device for acute type A aortic dissection
3. 学会等名 19th International Conference on Precision Engineering (ICPE2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taiga Asami , Shunsuke Imamura , Tomoya Akaki , Kentaro Honda , Yoshiharu Nishimura , Atsushi Tanaka , Nobuhiro Kato
2. 発表標題 Biodegradable mesh sheets as a treatment device for acute type A aortic dissection equipped with North American porcupine-inspired microneedle for removal prevention
3. 学会等名 the 9th Intl. Conf. of Asian Society for Precision Engg. and Nanotechnology (ASPEN 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅見泰雅, 草開義希, 今村駿介, 赤木智哉, 本田賢太郎, 西村好晴, 田中 篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 組織接着性を有するマイクロニードルメッシュの作製と評価
3. 学会等名 精密工学会2022年度秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤木智哉, 浅見泰雅, 小田慎一郎, 岩上雄祐, 平井慶充, 西村好晴, 田中 篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 湿潤環境下における接着性と気密性を有するマイクロニードルシートの開発
3. 学会等名 精密工学会2022年度秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今村駿介, 浅見泰雅, 赤木智哉, 山路宏平, 田中 篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 基部に柔軟性と等方性を有するマイクロニードルパッチの作製と評価
3. 学会等名 精密工学会2022年度秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅見泰雅, 定野和憲, 高谷亮太, 本田賢太郎, 西村好晴, 田中 篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 烏賊の吸盤を生体模範したマイクロニードルメッシュシートの作製と評価
3. 学会等名 精密工学会2023年度春季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 今村駿介, 浅見泰雅, 赤木智哉, 山路宏平, 田中 篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 基部構造の一部省略によるマイクロニードルメッシュシートの柔軟性の向上と評価
3. 学会等名 精密工学会2023年度春季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横山真央, 田中篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 マイクロニードル技術を利用した新しい褥瘡面の止血治療法
3. 学会等名 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井慶充, 加藤暢宏, 大橋拓矢, 矢田由美, 房本安矢, 井口豪人, 宮坂美和子, 川路万理, 西村好晴
2. 発表標題 医工連携によるマイクロニードルシートを用いた新規肺瘻閉鎖シート開発の試み
3. 学会等名 日本呼吸器外科学会総会(Web)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅見泰雅, 田中篤, 中西樹, 堺谷泰成, 加藤暢宏
2. 発表標題 卵円孔開存の新規治療デバイスとしてのマイクロニードルパッチの開発
3. 学会等名 精密工学会2021年度秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 赤木智哉, 森本大貴, 今村駿介, 田中篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 手術部マーカーとしてのマイクロニードルシートの作製
3. 学会等名 精密工学会2021年度秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤暢宏, 横山 真央, 田中 篤
2. 発表標題 止血用マイクロニードルメッシュにおけるメッシュ形状の検討
3. 学会等名 精密工学会2020年度秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅見泰雅, 塚谷泰成, 中西 樹, 田中 篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 面内方向の伸縮性を有するマイクロニードルメッシュの作製と評価
3. 学会等名 精密工学会2022年度春季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤木智哉, 酒井啓介, 浅見泰雅, 田中 篤, 加藤暢宏
2. 発表標題 500 um 以上の高さを有するマイクロニードルの作製
3. 学会等名 精密工学会2022年度春季大会
4. 発表年 2022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
研究 分担者	田中 篤 (Tanaka Atsushi) (50458072)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	

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
---------	---------