

## 論文の内容の要旨

論文題目 Porous Microneedles Connected to Microfluidic System  
for Continuous ISF Sampling  
(間質液の連続採取のための  
多孔質マイクロニードルと流体デバイスの開発)

氏 名 竹内 魁

本論文では、連続かつ低侵襲な間質液の採取を目的とした、多孔質マイクロニードルと微小流路デバイスの開発について研究する。近年、血液などの侵襲性の高い生体試料に代わり、細胞間質液を用いた生体情報モニタリングが注目されている。間質液は、皮膚表面から50-2000  $\mu\text{m}$ 程度の深さの真皮層に存在し、血液から輸送されたグルコースやタンパク質等のバイオマーカを含んでいる。中でも間質液中のグルコース濃度が血糖値を5-10分程度の遅れを伴い正確に反映することから、間質液を用いた連続血糖測定は次世代の糖尿病治療および予防への効果的なアプローチとして盛んに研究されている。特に、微小流路を用いて近年著しい発展を遂げている $\mu\text{TAS}$ 技術を使用することで、生体外でグルコースを含む種々のバイオマーカを信頼性高く測定することが可能である。しかし、現在間質液を採取する手法は、侵襲性の高い微小透析法やリバースイオントフォレシスといった信頼性の低い手法に限られており、低侵襲かつ連続的に間質液を採取する手法が求められている。

本研究では、近年低侵襲に生体内にアクセスできるマイクロニードル (MN) を毛管ポンプに接続した新たな流体プラットフォームを提案する。MNは、血管や神経に触れずに皮膚を貫通し、痛みや出血を伴わずに生体内にアクセスできることから、薬剤輸送や生体センサへの応用研究が盛んな技術である。特に、多孔質構造を持つ多孔質MNは、皮膚内外に流体的な接続を実現しつつ、生体適合性ポリマーによる作製が可能であり、連続採取に適した特性を持つ。そこで、本研究では、多孔質MN内部の空孔と、微小流体デバイスの流路を直接接続することにより、

間質液を毛管ポンプにより連続的に採取する構造を提案した。

特に多孔質MNについては、連続採取の際に生じるMNへの応力による破損を避けるため、生体適合かつフレキシブルな材料であるPDMSを用いて作製した。また多孔質PDMSは皮膚穿刺に必要な機械強度を持たないため、ヒアルロン酸 (HA) でコーティングすることにより望ましい寸法的機械的特性を実現した。このMNは、皮膚穿刺時には機械的強度を維持するが、穿刺後にはHAが溶解しフレキシブルになり、間質液採取中の折損を回避する。結果として、外力による繰り返し圧縮により液体を吸収し、*in vitro*と*in vivo*で間質液を採取することが確認された。また繰り返し圧縮による液体吸収についても調査し、多孔質PDMSの構造が与える影響を明らかにした。

微小流路構造は、多孔質MNと接続するため、100  $\mu\text{m}$ サイズの多数の穴を持つ流入口と、測定用チャンバ、間質液を連続的に輸送する毛管ポンプによって構成された。標準的なMEMSプロセスと常温接合プロセスを用いて作製された微小流路構造は、作製した多孔質MNと接続されることで、液体を連続的に採取することを*in vitro*で示した。

以上の結果から、提案する多孔質MNを含む流体デバイスは、皮膚中から間質液を連続的に採取する能力を持っていることが示唆された。本研究は、血液に代わり、より低侵襲な生体試料である間質液を用いる次世代のヘルスケアモニタリングの実現に資するものである。