

共同研究寄稿文

医療用途を目指した 鳥口溶解型マイクロニードルに関する研究

九州工業大学大学院 情報工学研究院 生命化学情報工学研究系
引 間 知 広



引 間 知 広 氏 略 歴

- 1996年3月 九州工業大学大学院情報工学研究科情報科学専攻
博士後期課程修了 博士(情報工学)
- 1996年10月 科学技術特別研究員
国立医薬品食品衛生研究所 薬理部
- 1999年8月 Postdoctoral Fellow
University of California, San Francisco,
Department of Dermatology
- 2000年9月 九州工業大学情報工学部 助手
- 2003年9月 文部科学省在外研究員
University of California, San Francisco,
Department of Dermatology
- 2008年4月 九州工業大学大学院情報工学研究院 助教
- 2014年2月 九州工業大学大学院情報工学研究院 准教授

主な研究

- 物理的皮膚透過促進法に関する研究
- 経皮治療システムにおける動物実験代替法に関する研究
- DDS 薬物キャリアに関する研究

1. はじめに

皮膚表面にある角質層は、体内の水分でさえ透過できない非常に優れた防御機能を持っている。そのため皮膚表面から薬物を患部へ送達する経皮治療システム(TTS)では、角質層の防御機能を回避する技術開発が盛んに行われている。電場を利用したイオントフォレシス、超音波を利用したフォノフォレシス、そして長さが μm 単位であるマイクロニードルを数百本配列したマイクロニードルアレイなどが例として挙げられる。特にマイクロニードルアレイは、これまでのTTSでは困難であったインスリン、成長ホルモン、タンパク質、そして核酸などの親水性高分子化合物、いわゆるバイオ医薬品の経皮投与を可能にする技術として注目されている。しかし“化粧品”用途としてのマイクロニードルアレイは多く市販化されているにもかかわらず、“医療”用途のマイクロニードルアレイは未だ社会に出ていない。この理由として、マイクロニードルアレイの有効性や安全性を明らかにする特性評価試験標準化の遅れなどが挙げられる。このような状況下であっても、新規マイクロニードルに関する研究は続々と報告され続けている。

これまで三島光産株式会社との共同研究により開発した疑似中空マイクロニードルおよび鳥口マイクロニードル(図1)の有用性を、インスリンの経皮投与が可能である事から示すことができた¹⁾。今回の報告では、鳥口マイクロニードルのさらなる展開・実用化を目指して、開発を進めた溶解型マイクロニードルについて紹介する。

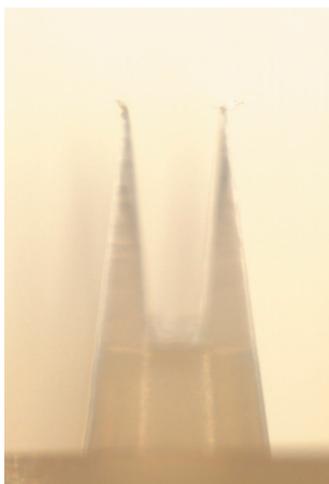


図 1. 鳥口マイクロニードル原型

2. マイクロニードルの種類

TTS で利用されているマイクロニードルは、その皮膚への適用方法によって、2020 年の三島光産技報に掲載した記事²⁾で示した様に、大きく 4 つに別れている。マイクロニードルにより角質層に開けた微細孔に薬剤を塗布する中実タイプ、表面に薬剤を塗布したニードルをそのまま角質層に穿刺するコーティングタイプ、薬物を含有したニードルを皮膚内で溶解する溶解タイプ、そして薬液を注射する中空タイプである。ちなみに疑似中空マイクロニードルは中実タイプ、鳥口マイクロニードルはコーティングタイプであり、ともに同じタイプで使用される円錐マイクロニードルの欠点を補う新規形状のマイクロニードルである。中実タイプ、コーティングタイプ、そして中空タイプのマイクロニードルは、一般的には生体適合性であるが皮膚挿入時に加えられる力に充分耐えられる機械的特性を持つ非生分解性ポリマー、シリコンや金属などで作られている。また“化粧品”用途であるマイクロニードルは、ほぼすべてが溶解タイプ(溶解型マイクロニードル)となっている。

3. 溶解型マイクロニードル

溶解型マイクロニードルは、その性質上、生体適合性および生分解性ポリマーを構成成分としている。よく使用されているポリマーには、ヒアルロン酸(HA)、ポリ乳酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリグリコール酸、ポリ乳酸ポリグリコール酸共重合体、そしてカルボキシメチル

セルロースなどがある。また溶解型マイクロニードルの皮膚穿刺性は、他のニードルタイプに比べ劣っており、その機械特性もニードルの作製方法、構成成分であるポリマーの種類、分子量、濃度、さらに含有する添加物や薬物にも大きな影響を受ける。市販されている 10 製品の“化粧品”溶解型マイクロニードルの機械特性は、ニードル形状や密度、さらにはニードルの保存容器の密閉性も影響するとの報告もある³⁾。このように溶解型マイクロニードルは、実用化するために考慮しなければならない因子が多いが、一方で幅広い性質の薬物を含有できるだけでなく、様々なニードル構成成分を選択可能であることから、含有薬物の放出性を調整可能である利点を持つ。

4. 鳥口溶解型マイクロニードルの作成とその特性評価

鳥口マイクロニードルの様にニードル形状が特殊な場合、その形状を再現すると同時に機械的特性を向上させる事が難しい。複数のポリマーによる検討の結果⁴⁾、今回は鳥口溶解型マイクロニードルの構成成分として、PVP (平均分子量 36 万)、そして HA (分子量 60 万 - 100 万) を選択した。また図 1 に示したポリカーボネイト製の鳥口マイクロニードルを基に作成した PDMS 製モールドを用いて溶解型マイクロニードルを複製することとした。それぞれのポリマーを様々な濃度で溶解した水溶性ゲルを作成した。この水溶性ゲルを PDMS 製モールドに入れ、陰圧操作により鳥口マイクロニードルアレイを作成した。溶解型マイクロニードルへ薬物を含有させる場合は、水溶性ゲルに化合物を溶解した。作成した鳥口マイクロニードルの機械特性は、鳥津製作所製の微小圧縮試験機 MCT-510 による圧縮試験で確認した。

鳥口溶解型マイクロニードルの複製度指標として、

表 1. 異なるポリマー濃度におけるニードルの高さ

	濃度 [%]	ニードル高さ [μm]
HA	2	932.2 \pm 4.2
	4	954.2 \pm 8.6
	6	932.8 \pm 4.0
PVP	15	953.6 \pm 2.8
	20	956.1 \pm 9.6
	25	982.7 \pm 2.4
	30	941.1 \pm 3.9

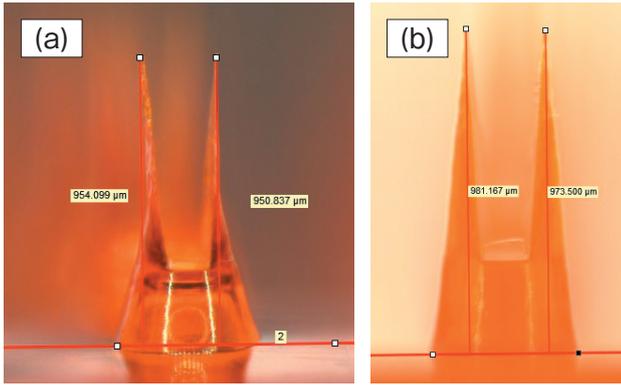


図 2. 作成した鳥口マイクロニードル
a; 4% HA、b; 25% PVP

ニードル高さを選んだ (表 1)。ニードル高さは HA において 4%濃度、PVP において 25%濃度で一番高かった。図 2 に示した溶解型マイクロニードルの顕微鏡写真から、25% PVP では形状もよく複製できていたが、4% HA ではニードルが細くなっている事が確認できた。さらに 4% HA と 25% PVP の機械特性であるニードルの座屈力を図 3 に示した。25% PVP の座屈力は 130.6 ± 51.0 mN であった。マイクロニードルが皮膚に刺さるためには 100 から 480 mN の硬さが必要とされているので、25% PVP は角質層に穿刺孔を開ける可能性が示された。一方で 4% HA の座屈力は 19.8 ± 11.5 mN であり、25% PVP の 0.15 倍でしかなかった。

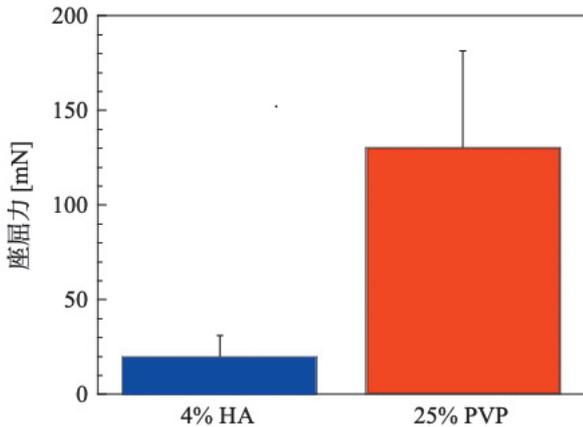


図 3. 鳥口溶解型マイクロニードルの硬さ (座屈力) 比較

5. 鳥口溶解型マイクロニードルの穿刺性及び溶解性評価

穿刺性はモデル皮膚であるパラフィルムに開く穿刺孔の数で評価した。8 枚重ねたパラフィルムに、鳥口



図 4. バネ式アプリケータ

溶解型マイクロニードルをバネ式アプリケータ (図 4) で適用した。次にブタ皮膚を用いてマイクロニードルの穿刺性及び溶解性を評価した。ブタ皮膚にバネ式アプリケータでマイクロニードルを適用した。適用直後の皮膚表面を染色して穿刺孔を確認した。さらにマイクロニードルを皮膚上に一定時間保持した後に、ニードル高さを測定することで皮膚内での溶解性を評価した。

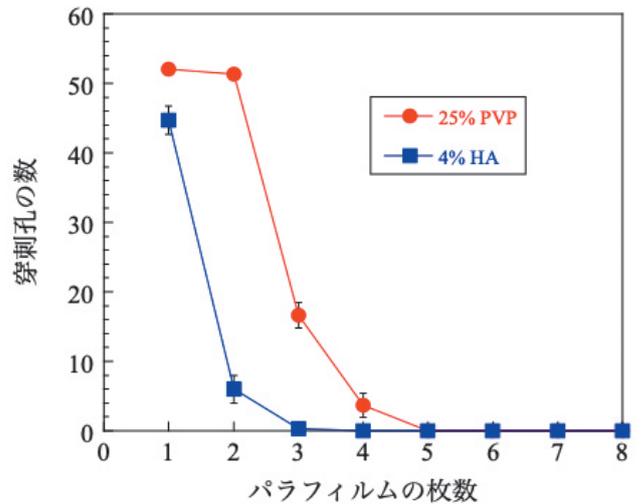


図 5. パラフィルムにおける穿刺孔の数

パラフィルムでの 4% HA および 25% PVP の穿刺性評価を図 5 に示した。25% PVP では 2 枚目まですべてのニードルで穿刺孔を形成できた。パラフィルム 1 枚の厚みは 150 μ m であるので、角質層の厚みを考慮すれば、十分な皮膚穿刺能力を持つ事が分かった。一方の 4% HA では 1 枚目でさえ全てのニードルで微細孔を開ける事ができず、穿刺能力は低い事が分かった。次に生体皮膚であるブタ皮膚における穿刺性能を確認したところ、25% PVP によって穿刺孔が確認できた (図 6)。以上の結果から 4% HA は皮膚穿刺能力が低いため、実用化は難しいと判断し、以下の実験

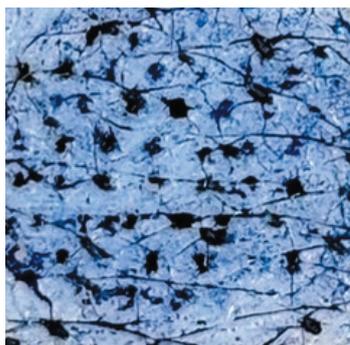


図 6. ブタ皮膚に形成された穿刺孔の様子

では 25% PVP のみを使用して検討を続けた。

図 7 に皮膚適用後のニードル高さ変化を示した。平均 982nm の高さを持っていた烏口マイクロニードルは、皮膚穿刺後 10 分間で $471 \pm 54.1 \mu\text{m}$ まで減少し、180 分後に $200.4 \pm 48.2 \mu\text{m}$ となった。25% PVP の皮膚内での溶解は、短時間での急速な溶解（先端の烏口部分）と長い時間をかけてゆっくり溶解（ニードル基部）する 2 相性を示すと予想できた。

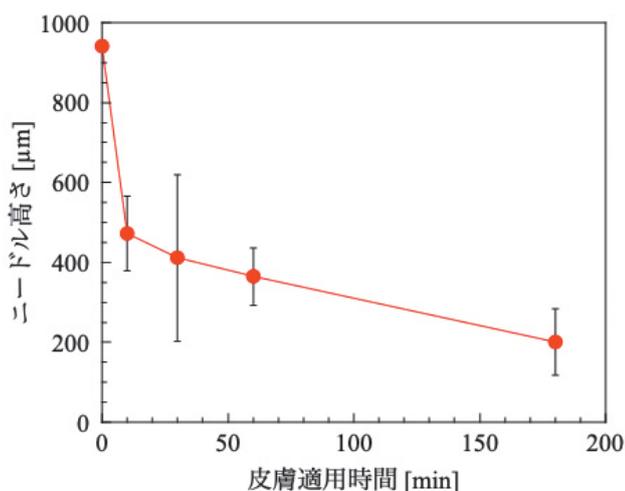


図 7. ブタ皮膚における烏口溶解型マイクロニードルの溶解性

6. 烏口溶解型マイクロニードルによるインスリンの体内送達

烏口溶解型マイクロニードルに 1% 濃度のインスリンを含有させると、その座屈力が $195.6 \pm 65.3 \text{ mN}$ と増加した。PVP のみと比べて皮膚穿刺能力が向上したと予想できた。このインスリン含有烏口マイクロニードルとインスリンを含有しない烏口マイクロニードルを、糖尿病ラット背部に 6 時間適用した結果を図 8 に示した。コントロールはインスリン溶液（200IU）

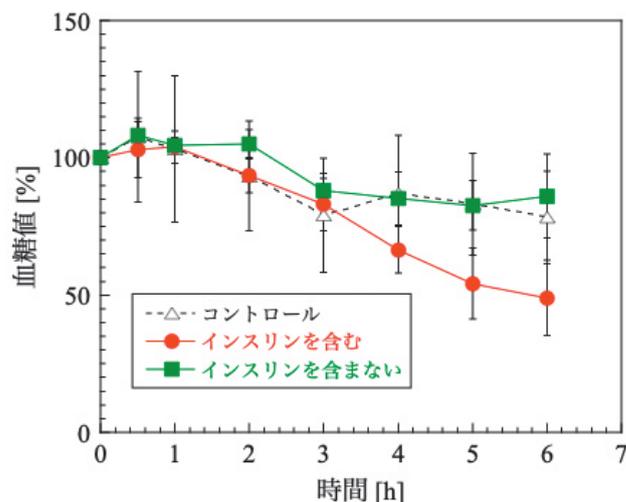


図 8. 糖尿病ラットにおける血糖値の時間変化

を背部皮膚に適用した結果を表している。

コントロールとインスリンを含まない烏口マイクロニードルにおける血糖値には差が生じなかった。しかしインスリン含有烏口マイクロニードルでは 4 時間目以降でコントロールと有意差が確認できた。4 時間目以降で有意差が出た原因は、上記で示した烏口マイクロニードルの皮膚内溶解の 2 相性によると考えられた。以上の結果から、烏口溶解型マイクロニードルは、角質層を穿刺するのに十分な強度を持ち、糖尿病ラットの血糖値を減少させるのに十分な量のインスリンを含有でき、そしてそのインスリンを体内へ経皮送達可能である事が明らかになった。

7. まとめ

三島光産株式会社との共同研究のおかげで、中実タイプの疑似中空マイクロニードル、コーティングタイプの烏口マイクロニードルを作る事ができ、マイクロニードルの“医療”用途の可能性を示す事ができた。実際に医療機器・医薬品企業により、コーティングタイプとしての烏口マイクロニードルは、他企業のマイクロニードルと比較してバイオ医薬品の経皮送達の有効性が高いことが明らかになっている。さらに今回の溶解型マイクロニードルによるインスリン経皮送達を実現できた事で、烏口マイクロニードルの新たな展開ができると予想している。そして三島光産株式会社とともに烏口マイクロニードルの実用化に向けて努力を行っていきたいと思います。

参考文献

- 1) Yuki MIZUNO, et al. Fabrication of novel-shaped microneedles to overcome the disadvantages of solid microneedles for the transdermal delivery of insulin. *Biomedical Microdevices*, 2021, 23(3): 38.
- 2) 引間知広, 九州工業大学におけるマイクロニードルの研究開発. *三島光産技報*, 2000, 41: 10-16.
- 3) Jing Yi Lee, et al. Assessing the integrity and mechanical properties of commercial microneedles: innovation or fad? *Drug Deliv Tans Res*, 2025, 15: 3986-4003.
- 4) 天野菜摘, 溶解型マイクロニードルの作成と評価. *九州工業大学卒業論文*, 2022 年度