マイクロニードルの開発における可視化 ～蚊を模倣した痛みの少ない注射針の開発～

青柳 誠司**

Visualization in Development of Microneedle - Development of Painless Needle Imitating Mosquito -

Seiji AOYAGI

1. 緒 論

生体組織検査、経皮ドラッグデリバリー、神経電位検出、糖尿病患者における血液採取・インスリン注射等の多数の医療行為において、針または針状のツールの低侵襲化が望まれている。特に、糖尿病患者は血糖値測定のために、1日2～6回採血を行わなければいけない。この採血は、一般的には、金属製のストレートな形状の中実な針（ランセット）を、ばねを有する穿刺補助器具へ取り付け、ばねの復元力を利用して瞬間的に皮膚に突き刺して微量の出血を生じさせ、これを血糖値を測定するセンサチップに吸いこませることにより行われている。この採血は痛みを伴い、患者にとって大きなストレスとなっており、そのストレスから血糖値測定を怠り症状を悪化させる患者も多い。このため低侵襲性のランセットが医療現場で望まれている。痛みの主要な原因として、現状の金属製の針が概ね直径 $300\mu\text{m}$ 以上と比較的太く、このため皮膚の痛点（自由神経終末）を避けることが困難であることが挙げられる¹⁾。痛点は皮膚上に約 1 mm 間隔で分布している²⁾。

一方、人間は蚊に刺されてもほとんど痛みを感じない。このため、蚊の針は低侵襲な針を開発する上で格好の手本となる。蚊の穿刺に伴う痛みが少ない理由の一つとして、針の直径が約 $30\sim 60\mu\text{m}$ と非常に小さく皮膚の痛点を避けやすいことが挙げられる³⁾⁴⁾。これに倣い、針を細くすることで無痛針を実現しようという研究が、単結晶シリコン⁵⁾⁷⁾、金属⁸⁾、ポリマー⁹⁾¹⁰⁾を材料として多数行われてきた⁵⁾¹⁰⁾。製品レベルでも、プレス加工を用いた直径 $180\mu\text{m}$ の金属製の微細針が近年商品化されている¹¹⁾。これらの針において痛みが低減されたことが一部報告されているものの、単純に針を細くするという手法だけでは未だ完全な無痛針は実現されておらず、さらなる痛みの軽減の余地があるものと思われる。針を細くす

ることは、針が座屈しやすくなるという問題も引き起こす。座屈した針は皮膚に刺さらず、採用する材料によっては座屈変形に伴い過大な応力が発生し、折損破壊に至る恐れもある。単純に針を細くするだけでは、痛みを低減するという観点からは限界があるものと考えられる。

筆者は、針の細さ以外に、針の形状、針の刺し方が蚊の穿刺の痛みの低減に寄与しているのではないかと考え、蚊の針の詳細な形状観察、高速度カメラと長作動距離拡大レンズを用いた蚊の穿刺動作の詳細観察を行ってきた。本稿ではこれらの結果について紹介するとともに、観察結果に基づいて蚊を生体模倣することにより作製したマイクロニードルおよびそれを用いた人工皮膚への穿刺実験についても紹介する。

2. 蚊の針と穿刺動作の観察

筆者の研究室で撮影した蚊の針の光学顕微鏡写真、電子顕微鏡 (SEM) 写真、および蚊の針の構造の模式図を Fig. 1 に示す¹²⁾¹³⁾。蚊の針は、血液の通り道である上唇 (Labrum)、唾液の通り道である咽頭 (Pharynx)、大顎 (Mandible) 2 本、子顎 (Maxilla) 2 本の合計 6 個の器官が口針を構成し、口針が鞘状の下唇 (Labium) に納まる構造を有する。この図からも観察できるように、子顎の先端はギザギザ形状をしている。これら各器官がそれぞれ有機的に働いて痛みの少ない穿刺が行われているものと思われるが、未だその穿刺メカニズムは正確に解明されていない。

筆者らは、皮下に挿入された蚊の針の詳細な動作を解明するため、高速度カメラ (ナックイメーজテクノロジー, MEMRECAM fx-K5, ISO 感度 32,000) と長作動距離拡大レンズ (ライカ, Z16APO, 最大光学倍率: 115) を使用して蚊の穿刺動作を撮影した。基本設定は、 $1280 \times 1024\text{pixels}$, $1,000\text{frames/s}$, 光学倍率 50 倍, ワーキングデスタンス: 39mm とした。

穿刺対象として生物の皮膚と機械的な特性が同等な透明な樹脂を利用することにより¹⁴⁾、人間の不透明な皮下で蚊の針がどのような動きをしているのかを模擬観察できるようにした。

* 原稿受付 2013 年 7 月 22 日

** 非会員 関西大学システム理工学部機械工学科 (〒564-8680 大阪府吹田市山手町 3-3-35, E-mail: aoyagi@kan-sai-u.ac.jp)

Fig. 1 Magnified images of mosquito proboscis. (a) optical image of overview. (b) schematic composition of seven parts. (c) SEM image of labrum and maxilla. (d) magnified SEM image of tip of maxilla. Harpoon-like jagged shape is seen.

Fig. 2 Mosquito's penetrating motion captured by high-speed camera and magnification lens with long working distance.

その結果、蚊が上唇と一対の小顎を交互に突き出すように協調動作させながら、徐々に皮膚の奥へと針全体を穿刺していることが確認された。この様子を Fig. 2 に示す¹⁵⁾。撮影結果を受けて、蚊の上唇と小顎を交互に突き出す動作を有限要素法シミュレーションで再現することにより、蚊の穿刺動作のメカニズムを推定した¹⁶⁾。そ

Fig. 3 Schematic motion of mosquito proboscis based on observation. The head and three needles are gradually lowered from Phase 1 to Phase 4. These phases are repeated at several Hz (2Hz, ranging 1-7Hz).

の結果、小顎先端に存在する鋸歯状の突起が穿刺の際に以下のような役割を果たしていると考えられる：①鋸の刃のように皮膚を切り裂く、②小顎が前進する場合、突起先端付近のみで針が皮膚と接するので、接触面積が減少する。これに伴い接触抵抗が低減される、③小顎が後退する場合、皮膚に鋸歯状の突起が食い込み、上唇の前

Fig. 4 Fabricated microneedles. (a) jagged needle imitating maxilla, (b) straight needle imitating labrum. (c) fabricated three needles to be bundled and commercial needle for reference (diameter 0.2 mm).

進を補助する足場（アンカー）となる。高速度カメラによる観察結果とシミュレーション結果により推定される蚊の穿刺メカニズムを Fig. 3 に模式的に示す。

3. 蚊を模倣したマイクロニードルの作製

MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) で用いられる加工技術と、電解エッチング技術とを併用することにより、Si 製のマイクロニードルを作製した¹⁵⁾。Fig. 4 に作製したニードルの顕微鏡写真を、Fig. 5 にその模式図を示す。この針は3本1組となっており、両端の2本の針には蚊の子顎を模して鋸歯状の突起が付与されている。

3本の針を蚊の穿刺動作を模して協調動作させながらゴム製の人工皮膚に穿刺し、その際の穿刺抵抗力を測定した¹⁵⁾。結果を Fig. 6 に示す。3本の針を協調させずに一体化して振動を加えずに穿刺する (Mode A)、同じく3本の針を一体化して振動を加えて穿刺する (Mode B)、3本の針を独立させ、時間的位相差を設けて交互に進退させながら穿刺する (Mode C) の刺し方のうち、蚊の動作を模倣した Mode C が一番小さい抵抗力で穿刺が可能であることが判明した。

穿刺抵抗力和痛みは比例関係になく、また痛みには個人差があるものの、両者には正の相関があることは明らかである。被験者を用いて治験を行うことで、針径を微細にすること、および、針を複数本 (3本) に分割して協調して動かすことで、痛みがどの程度減少するかの評価を行うことを検討中である。

Fig. 5 Schematic of three bundled microneedles

Fig. 6 Transition of resistance force during inserting the three needles to silicone rubber. In mode B and C, vibration frequency was set to 30 Hz. The vibration amplitude was set to 140 μm.

4. 結 言

無痛針の手本として蚊の針に着目し、高速度カメラと長作動距離拡大レンズを組み合わせたシステムを用い、蚊の穿刺動作の詳細観察を行った。その結果、針が複数本の針が束ねられてできており、そのうちの2本 (小顎) の先端部分に独特のギザギザ形状の突起があること、穿刺時に血液を吸引する主要な針である上唇とその左右の小顎の合計3本が、互いに時間的位相差を持って協調動作をしながら穿刺が行われていることを解明した。

上唇と、小顎2本の合計3本の針について、それらと同様の形状・寸法を持つ3本の針をマイクロマシニングの技術を用いて工学的に実現した。これらの針を蚊と同

様に互いに位相差を持たせて協調動作させ、人工皮膚への穿刺実験を行った結果、穿刺抵抗力が $1/3 \sim 1/4$ に低減されることが確認できた。

現在、血液の吸引、薬液の吐出が行えるように、穴を有する中空マイクロニードルの開発に取り組んでいる¹⁷⁾。また蚊の下唇の動作に注目し、針をサポートして座屈を防止する治具の開発も行っている¹⁸⁾。

謝 辞

本研究は独立行政法人日本学術振興会の科研費(23656188)の助成を得た。本研究は、平成25年度関西大学研究拠点形成支援経費において、研究課題「蚊を模倣した中空針のマイクロ加工と低侵襲歯科医療への応用」として研究費を受けた。また、平成25年度関西大学先端科学技術推進機構の研究グループ助成において、研究課題「生体適合材料のナノ・マイクロ加工と医療への応用」として研究費を受けた。

参考文献

- 1) 青柳誠司, 泉 隼人: MEMS 技術を援用したマイクロニードルの開発, 精密工学会誌, Vol.74, No.11 (2008) pp.1156-1159.
- 2) 前野隆司: ヒト指腹部と触覚受容器の構造と機能, 日本ロボット学会誌, Vol.18, No.6 (2000) pp. 772-775.
- 3) 池庄司敏明: 蚊, 東京大学出版会 (1993) pp.189-214.
- 4) Oka, K., Aoyagi, S., Arai, Y., Isono, Y., Hashiguchi, G., Fujita, H.: Fabrication of a Micro Needle for a Trace Blood Test, Sensors and Actuators, Vol. 97-98C (2002) pp. 478-485.
- 5) Henry, S., McAllister, D. V., Allen, M. G., Prausnitz, M. R.: Micromachined Needles for the Transdermal Delivery of Drugs, Proceedings of IEEE International Conference on Micro-electro-mechanical Systems (MEMS '98) (1998) pp. 494-498.
- 6) Campbell, P. K., Jones, K. E., Huber, R. J., Horch, K. W., Normann, R. A.: A Silicon-Based, Three-Dimensional Neural Interface: Manufacturing Processes for an Intracortical Electrode Array, IEEE Transaction Biomedical Engineering, Vol. 38, No. 8 (1991) pp.758-768.
- 7) Najafi, K., Ji, J., Wise, K. D.: Scaling Limitations of Silicon Multichannel Recording Probes, Journal of Biomedical Engineering, Vol. 37, No.1 (1990) pp. 1-11.
- 8) Chandrasekaran, S., Brazzle, J. D., Frazier, A. B.: Surface Micromachined Metallic Microneedles, Journal of MEMS, Vol. 12, No. 3 (2003) pp. 281-288.
- 9) Moon, S. J., Lee, S. S.: Fabrication of Microneedle Array Using Inclined LIGA Process, Technical Digest Transducers '03 (2003) pp. 1546-1549.
- 10) Stupar, P. A., Pisano, A. P.: Silicon, Parylene, and Silicon/Parylene Micro-Needles for Strength and Toughness, Technical Digest Transducers '01 (2001) pp. 1386-1389.
- 11) <http://www.terumo.co.jp/>
- 12) Aoyagi, S., Izumi, H., Aoki, T., Fukuda, M.: Development of a Micro Lancet Needle Made of Biodegradable Polymer for Low Invasive Medical Treatment, Technical Digest Transducers'05 (2005) pp. 1195-1198.
- 13) Aoyagi, S., Izumi, H., Fukuda, M.: Biodegradable Polymer Needle with Various Tip Angles and Effect of Vibration and Surface Tension on Easy insertion, Sensors and Actuators, Vol. A143 (2008) pp. 20-28.
- 14) 高柳弘輝, 田中隆寛, 中尾 健, 鈴木昌人, 高橋智一, 青柳誠司: アルギン酸ゲルを用いた模擬皮膚組織の開発およびこれを用いた蚊の穿刺動作の観察, 日本機械学会第4回マイクロ・ナノ工学シンポジウム講演論文集 (2012) CDROM P-OS3-6.
- 15) Izumi, H., Suzuki, M., Aoyagi, S., Kanzaki, T.: Realistic imitation of mosquito's proboscis: electrochemically etched sharp and jagged needles and their cooperative inserting motion, Sensors and Actuators, Vol. A 165-1 (2011) pp. 115-123.
- 16) Aoyagi, S., Takaoki, Y., Takayanagi, H., Huang, C-H., Tanaka, T., Suzuki, M., Takahashi, T., Kanzaki, T., Matsumoto, T.: Equivalent negative stiffness mechanism using three bundled needles inspired by mosquito for achieving easy insertion, 2012 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS2012) (2012) pp. 2295-2300.
- 17) 田中隆寛, 高柳弘輝, 中尾 健, 高橋智一, 鈴木昌人, 青柳誠司: タングステン中空マイクロニードルの開発と性能評価, 日本機械学会第4回マイクロ・ナノ工学シンポジウム講演論文集 (2012) CDROM OS3-2-4.
- 18) 寺田善彦, 高橋智一, 鈴木昌人, 青柳誠司: 蚊の下唇を模倣したマイクロニードルの座屈防止用ガイドの設計, ロボティクス・メカトロニクス講演会 2013 論文集, (2013) CDROM 1A2-A10.