

# グルコース応答性蛍光ハイドロゲルで機能化された マイクロニードルセンサの作製と評価

## Fabrication and evaluation of microneedle sensors functionalized with glucose-responsive fluorescent hydrogels

東京大学<sup>1</sup>, ナノ医療イノベーションセンター<sup>2</sup>, 東京科学大学<sup>3</sup>

○福原真拓<sup>1</sup>, 神田循大<sup>1,2</sup>, 竹原宏明<sup>1,2</sup>, Kevin Barthelmes<sup>3</sup>, 松元亮<sup>1,3</sup>, 一木隆範<sup>1,2</sup>

Tokyo Univ.<sup>1</sup>, iCONM<sup>2</sup>, Science Tokyo<sup>3</sup> ○Masahiro Fukuhara<sup>1</sup>, Yukihiko Kanda<sup>1,2</sup>, Hiroaki Takehara<sup>1,2</sup>,

Kevin Barthelmes<sup>3</sup>, Akira Matsumoto<sup>1,3</sup> and Takanori Ichiki<sup>1,2</sup>

E-mail: fukuara@bionano.t.u-tokyo.ac.jp

【緒言】間質液 (ISF) は診断上の有用性が広く研究されているが、生体中の ISF のセンシングは依然として困難である[1]。マイクロニードルは、低侵襲に生体組織にアクセス可能な技術として注目されており、ISF のセンシングにおいても有望な手段となり得る。マイクロニードルの材料には、安全性の観点から生体吸収性ポリマーが望ましい。これまでに、生体吸収性ポリマーのポリ-L-乳酸 (PLLA) を材料とし、皮下の網状層近傍の ISF に到達可能な長さ 2 mm の高アスペクト比マイクロニードルの開発を進めてきた[2]。本研究では、センシング機能を付与した高アスペクト比マイクロニードル型センサを実現すべく、先端に機能性蛍光ハイドロゲルを充填したマイクロニードルデバイスを作製し、原理実証としてグルコース溶液に対する蛍光センシング機能を評価した。

【実験方法】ボロン酸ベースのセンサ分子を用い、グルコース応答性蛍光ハイドロゲル (Glu-Flu ハイドロゲル) で先端を機能化した光測定用マイクロニードルデバイスを作製した[3,4]。マイクロニードル (長さ 2 mm、根元直径 500  $\mu\text{m}$ 、先端直径 200  $\mu\text{m}$ ) の先端には、Glu-Flu ハイドロゲルを充填した直径 100  $\mu\text{m}$ 、深さ 100  $\mu\text{m}$  のポケット構造 (体積: 0.79 nL) を成形した。次に、Figure 1 に示すように、本デバイスを用いたグルコースセンシングを行うための光学系を構築した。続いて、Glu-Flu ハイドロゲルのグルコース応答性を評価した。Glu-Flu ハイドロゲルのバルクサンプル (直径: 8 mm、厚さ: 0.5 mm) をガラスセル内に固定した後、異なる濃度のグルコース溶液 (pH=8.50) に浸漬した。十分時間が経過した後、蛍光分光光度計を用いて蛍光強度を測定した。さらに、本光学系に搭載した光測定用マイクロニードルの先端を異なる濃度のグルコース溶液 (pH=8.50) に浸漬した。励起用レーザー光 (382  $\pm$  7 nm) をマイクロニードル先端に集光し、アバランシェフォトダイオード (Thorlabs, APD410A2/M, 増倍率  $M=50$ ) により、蛍光強度を計測した。

【結果及び考察】Glu-Flu ハイドロゲルのバルクサンプル及び本デバイスのグルコースセンシングの測定結果を Figure 2 に示す。それぞれの測定において、異なるグルコース濃度に対する蛍光強度比  $F/F_0$  ( $F$ : 417-445 nm での蛍光強度、 $F_0$ : グルコース濃度 0 mM における  $F$ ) をプロットした。バルクサンプルの測定結果から理論式

に基づく較正曲線を得た。決定係数  $R^2$  は 0.93 であった。この較正曲線に従い、本デバイスを用いたグルコースセンシングの測定結果の較正值を算出した結果、実際のグルコース濃度との誤差は 5.50 mM において 20.0%、50.5 mM において 1.8% であった。比較として、一般的な自己検査型血糖測定器に要求される測定値の誤差は 15% 以内である。今後、マイクロニードルの先端に搭載する光学プローブについて、計測対象とする生体分子の計測に必要な感度及び選択性の観点より検討を進める。

【結論】先端に機能性ハイドロゲルを充填した光測定用マイクロニードルデバイスを作製した。グルコース溶液に対する蛍光センシングを行い、グルコース応答性蛍光ハイドロゲルを搭載したマイクロニードルセンサの性能を確認した。本デバイスは、ISF 中の生体分子計測の有用なツールとなることが期待される。

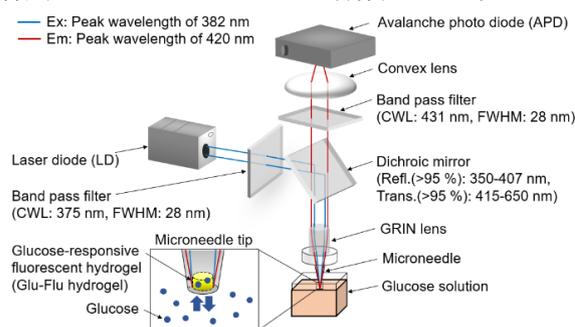


Figure 1. Illustration of the optical system incorporating the microneedle device embedded with Glu-Flu hydrogel.

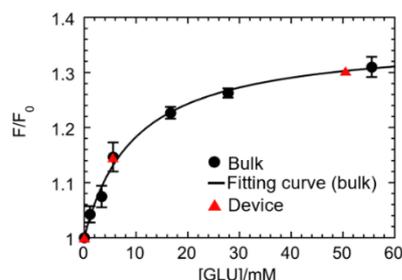


Figure 2. Results of glucose sensing using bulk samples and microneedle devices with Glu-Flu hydrogels.

- [1] M. Friedel, *et al.* Nat. Biomed. Eng., **7**, 1541-1555 (2023).  
 [2] T. Kanda, *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys., **58** (2019). [3] H. Takehara, *et al.*, J. Photopolym. Sci. Technol., **37** (2024). [4] Xu, S. *et al.*, Front. Chem. Sci. Eng., **14**, 112-116 (2020).