

課題番号 : 28指1104

研究課題名 : マイクロニードルパッチを用いた口腔粘膜炎の新しい治療法に関する研究

主任研究者名 : 丸岡 豊

分担研究者名 : 金 範俊

研究協力者名 : 石坂幸人、原田浩之、高間信行、上野遼平、黒川 仁、近藤順子、田山道太、島田泰如、木村友美、千葉隼人、池田英恵、今村真弓、安田早芳、吉江祐介、清原宏之、墓田真弥、宮澤貴裕、船木雅子、森香菜子

キーワード : 口腔粘膜炎、ドラッグデリバリーシステム、マイクロ・ナノパターニング、生体適合性材料、高分子

研究成果 :

口腔粘膜炎（口内炎）は、様々な理由により発生する口腔粘膜および唇の炎症である。癌の化学療法または放射線療法の際に、広範囲の口内炎が口腔粘膜で生じることが多いが、重度な疼痛に起因する栄養摂取の顕著な低下は栄養失調につながり、口腔細菌の増加により肺炎の発症リスクを高める。患者の生活の質が損なわれ、治療する意欲が低下する。多岐にわたるがん治療の有効性に与える影響は甚大である。

現在、口内炎の治療には、ステロイド軟膏の塗布、アズレンの外用、およびリドカインなどにより疼痛に対する知覚を鈍麻させる方法が用いられている。しかしながら、これらの方法は表面層にのみ作用し、薬効の深層への浸透は不十分である。患者自身が簡単に行うことができる効果的な治療法の開発が待たれている。

マイクロニードルは、従来の注射針の代わりに新しい経皮薬物送達システムとして最近注目されている。その主な特徴は、それが薬の痛みのない自己投与を提供することができることである。美容分野で実用化されているマイクロニードルは生分解性材料でできており、人間の体内に完全に溶けるので、チップが破損して残留してしまうなどの危険性がなく、単に皮膚に貼り付けるだけで使用できる。

本研究では、口内炎を軽く刺激して治癒メカニズムを活性化させ、患部に深くまで薬剤を送達させるために、マイクロニードルパッチを用いた口腔粘膜炎の新しい治療法を提案するものである。

我々は、その発症・治療モデルとして **Sprague-Dawley** ラットの頬粘膜上に口内炎のモデルを発症させることを計画した。当初は酢酸を含浸させた紙ディスクを貼付する方法を試みたが、なかなか思うような結果は挙げられなかった。そのため、はんだごてを使用し、熱傷による上皮欠損を起こさせることを立案し、数々の試行錯誤を経て、直径 **2mm** 程度の上皮欠損を安定して作成することに成功した。そしてその後の体重変化だけでなく治癒状況も確認した。

また、その部分の病理切片を作成し、患部の口腔粘膜の組織切片を観察することによって、必要とされるマイクロニードルパッチのサイズを決定することができた。

一方、リソグラフィ工程でヒアルロン酸溶液から溶解可能なマイクロニードルパッチを作製し、これにより実際にモデルラットの頬粘膜に貼付する状況が整った。

今年度は別紙に示す通りの特許の出願、またそれに向けての発明届の提出なども行なっている。

Subject No. : H28-1104
Title : Study on novel treatment of oral mucositis using microneedle patch
Researchers : Project Leader: Yutaka Maruoka
Co-researcher: Kim Beojoon
Research collaborators:
Yukihito Ishizaka, Horiyuki Harada, Nobuyuki Takama, et al.

Key word : Oral mucositis, Drug delivery system, Micro manopatterning, Biomaterials,
High molecular materials

Abstract :

Oral mucositis (stomatitis) is inflammation of the oral mucosa and lips caused by various reasons. A wide range of stomatitis often occurs during cancer chemotherapy or radiotherapy, but a significant reduction in nutritional intake due to severe pain leads to malnutrition and the onset of pneumonia due to an increase in oral bacterial biofilm.

At present, in order to treat stomatitis, some methods were applied. However, these act only on the surface layer, and the penetration of the medicinal effect into the deep layer is insufficient.

Microneedle has recently been drawing attention as a new transdermal drug delivery system in place of a conventional injection needle. Its main feature is that it can provide pain-free self-administration of medicine. Microneedle which has been put to practical use in the beauty field is made of biodegradable material and melts completely in the human body, so there is no danger of the chip breaking and remaining.

In this study, we propose a new treatment method for oral mucositis using microneedle patch to activate the healing mechanism mildly by stimulating stomatitis and to deliver the drug deeply into the affected part.

We planned to develop a model of stomatitis on the buccal mucosa of Sprague-Dawley rat as its onset / treatment model. Initially we attempted to attach a paper disc impregnated with acetic acid, but we could not cite the results that we expected quite well. Therefore, we planned to use a soldering iron to cause an epithelial defect due to burns, succeeded in stably creating an epithelial defect of about 2 mm in diameter through numerous trial and error. Then not only the weight change but also the healing condition was confirmed.

In addition, by preparing a pathological section of the part and observing the tissue section of the oral mucosa of the affected part, it was possible to determine the size of the microneedle patch required.

On the other hand, in the lithography process, microneedle patches dissolvable from the hyaluronic acid solution were prepared, and in this way the situation was actually settled on the buccal mucosa of model rats.

In this year, we are also filing applications for patents as shown in the attached sheet, and submitting invention notifications for that.

Researchers には、分担研究者を記載する。

課題番号 : 28指1104

研究課題名 : マイクロニードルパッチを用いた口腔粘膜炎
の新しい治療法に関する研究

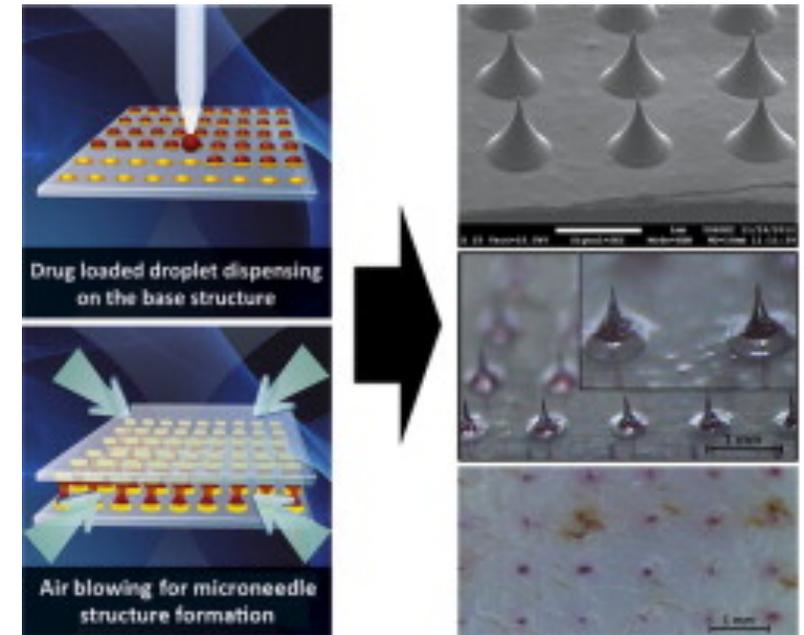
主任研究者名 : 丸岡 豊

[概要]

口腔粘膜炎（口内炎）は，様々な理由により発生する口腔粘膜および唇の炎症である．癌の化学療法または放射線療法の中に，広範囲の口内炎が口腔粘膜で生じることが多いが，多岐にわたるがん治療の有効性に与える影響は甚大である．

現在行われている口内炎の治療は表面層にのみ作用し，薬効の深層への浸透は不十分である．患者自身が行うことができる効果的な治療法の開発が待たれている．

本研究では，口内炎を軽く刺激して治癒メカニズムを活性化させ，患部に深くまで薬剤を送達させるために，マイクロニードルパッチを用いた口腔粘膜炎の新しい治療法を提案するものである．



Droplet-born air blowing method

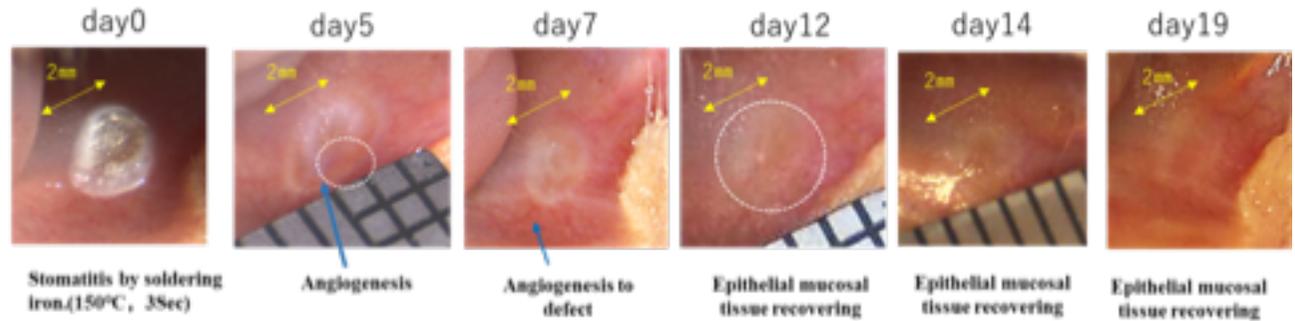
研究成果 :

我々は、その発症・治療モデルとしてSprague-Dawleyラットの頬粘膜上に口内炎のモデルを発症させることを計画した。当初は酢酸を含浸させた紙ディスクを貼付する方法を試みたが、なかなか思うような結果は挙げられなかった。そのため、はんだごてを使用し、熱傷による上皮欠損を起こさせることを立案し、数々の試行錯誤を経て、直径2mm程度の上皮欠損を安定して作成することに成功した。そしてその後の体重変化だけでなく治癒状況も確認した。

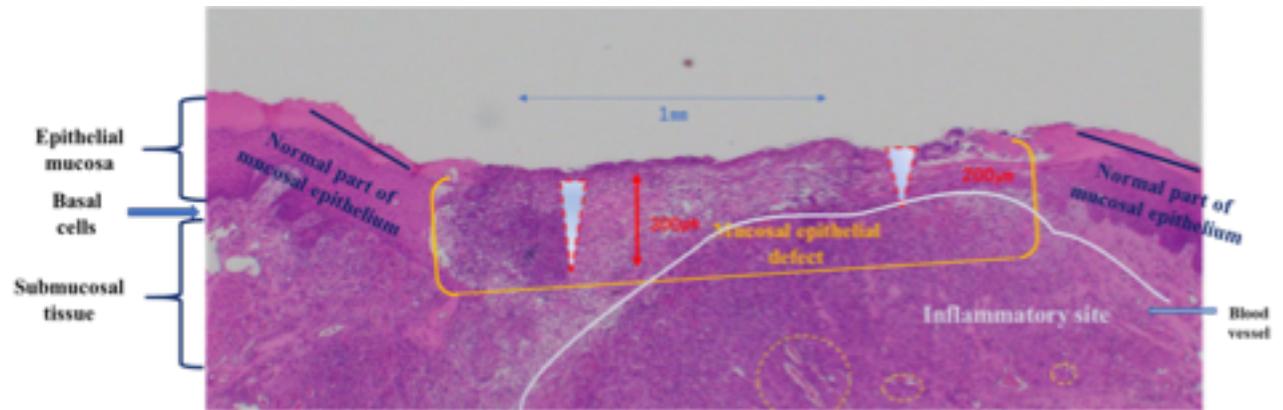
また、その部分の病理切片を作成し、患部の口腔粘膜の組織切片を観察することによって、必要とされるマイクロニードルパッチのサイズを決定することができた。

一方、リソグラフィ工程でヒアルロン酸溶液から溶解可能なマイクロニードルパッチを作製し、これにより実際にモデルラットの頬粘膜に貼付する状況が整った。

今年度は別紙に示す通りの特許の出願、またそれに向けての発明届の提出なども行なっている。



Stomatitis healing process of a 13 weeks-old SD rat.



Stomatitis tissue section of day 7 after operation.

課題番号 : 28指1104
研究課題名 : マイクロニードルパッチを用いた口腔粘膜炎
の新しい治療法に関する研究
分担研究者名 : 金 範俊 (東京大学生産技術研究所)

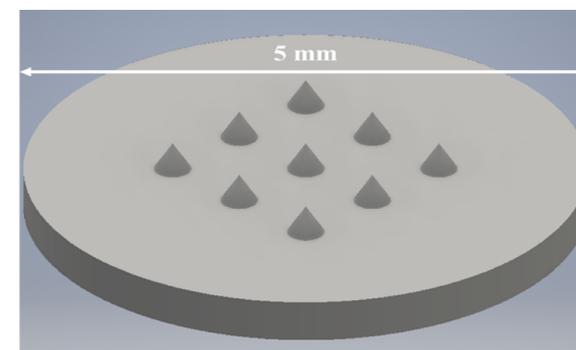
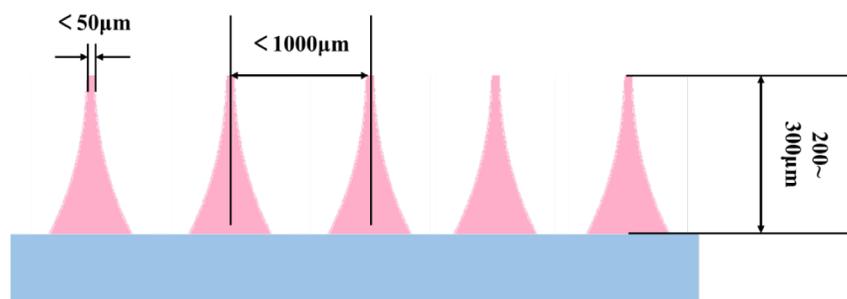
[背景]

生体分解性の有効成分 (難経皮吸収性薬物, ワクチン・タンパクなどを含む) を精度よく均一にマイクロニードル形状に作製する新たな方法を開発し, 皮内により効果的に薬物を送達することを検証しなければならない。

美容分野では既にヒアルロン酸マイクロニードルパッチが実用化され欧米では一般に普及し, 医療分野での応用も活発に研究されている。一方, 日本のマイクロニードル研究は, 安全性の認知と安全基準 (皮下への挿入長さ, 強度, 伝達可能な分子量など), 活用領域の制限など未成熟な環境下であり, 化粧品分野においていくつかの製品が販売されているのに留まり, その安全性や有効性の検証は会社任せの現状となっている。

なお医療分野への応用には, 加工プロセス (形状, 素材, 長さなどを考慮した生産性制御の困難) も含めてまだ技術的に研究開発段階での具体的な検討は行われていない。

Determine the MN patch parameters:



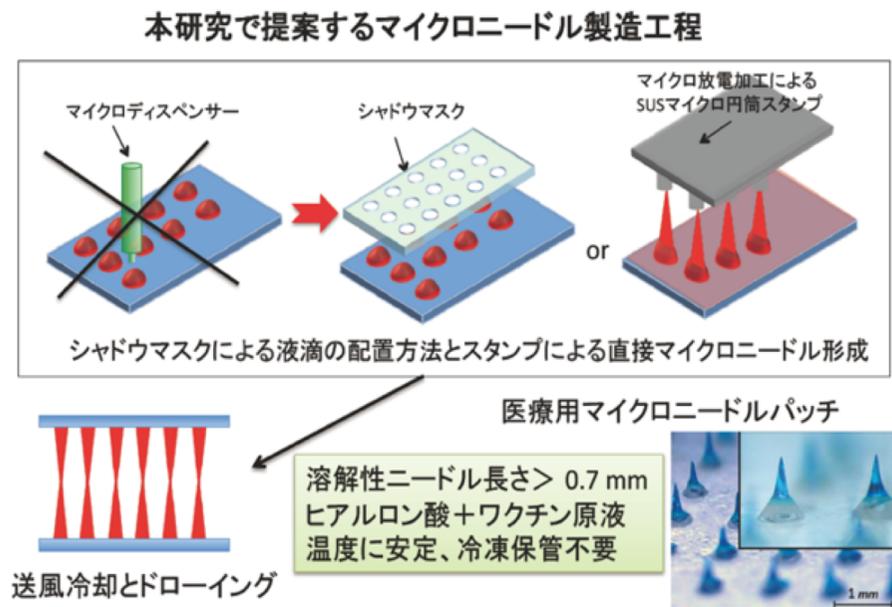
研究成果：

材料の粘度や湿度，送風冷却の条件を最適化しより均一な形状のマイクロニードルアレイを大量生産できる方式を開発し，特許出願・登録ができた。

新たに開発した，Rod assisted dispenserを用いた生体溶解性ニードル製法を確立するためにパッチの基板としてPU, PVAなどの使用し，他のハイドロゲルやパッチフィルム材料の検討も行っていった。医療用マイクロニードルの材料を検討してさらにマイクロニードルのサイズ（主に針の長さや密度）・形状の評価を行った。

製作されたマイクロニードルの皮膚挿入性，皮膚内溶解性，皮膚刺激性など安全性の検証と評価（動物試験）も成功に行った。一方，生体分解性マイクロニードルパッチを手の甲に貼付し，角質層への透過性の観察，透過性を評価する方法，痛みの程度について検討した。

マイクロニードルの透過性がヒトの年齢，性別によって異なると予測し，我々は光コヒーレンストモグラフィ(OCT)を用いて，透過性について画像診断を元に評価した。この研究で得られたデータは，今後実施予定の新たなマイクロニードル開発研究の実験計画を立てる際に根拠となった。



研究発表及び特許取得報告について

課題番号：28指1104

研究課題名：マイクロニードルパッチを用いた口腔粘膜炎の新しい治療法に関する研究

主任研究者名：丸岡 豊

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Droplet-born Air Blowing (DAB)法を用いた生体溶解性マイクロニードルを開発 (Development of dissoluble microneedles by using Droplet-born Air Blowing)	金正東、鄭道鉉、金範竣	精密工学会誌 (Journal of the Japan Society for Precision Engineering)	Vol. 82, No.12, pp. 1014-1017	2016
血液検査パッチを目的とした採血用マイクロニードルの開発 (Development of blood extracting microneedle for blood multidagnostic chip)	黒川祥太郎、高間信行、金範竣	SEISAN-KENKYU (生産研究)	Vol. 70, No.3, pp. 71-74	2018
OCTによる生体分解性マイクロニードルパッチの皮膚透過性の評価 (Evaluation for skin permeability of biodegradable microneedles patch by OCT)	木下梨恵、橋詰侑也、高間信行、金範竣	SEISAN-KENKYU (生産研究)	Vol. 70, No.3, pp. 61-64	2018

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Investigation on 3D printing assisted methodology for microneedle fabrication	Libo Wu, Anthony W. Coleman, and Beomjoon Kim	The 5th. International Conference on Microneedles (Microneedles 2018)	the University of British Columbia in Vancouver, Canada	May 29-June 1, 2018 (5/30, poster presentation)
Microfluidic chip for glucose monitoring with biodegradable microneedles	Kai Takeuchi, Beomjoon Kim, Kirti Sharma, Patrick Ruther, and Oliver Paul	The 5th. International Conference on Microneedles (Microneedles 2018)	the University of British Columbia in Vancouver, Canada	May 29-June 1, 2018 (5/31. Poster presentation)
3D printing-assisted fabrication of dissoluble microneedles for DDS	Beomjoon Kim	Joint Forum on Emerging Nano/Bio Technology and its Perspectives in Big Data Era (the 2nd. Super-global network on "Seoul National Univ./IIS The Univ. of Tokyo", Strategic Partnership Program)	An 404, IIS, The University of Tokyo	27th. February 2018
Dissoluble Microneedle patch for transdermal drug delivery systems	Beomjoon Kim	Microsystems and Nanoengineering Summit 2017	Dalian, China	July 10-13, 2017

研究発表及び特許取得報告について

Shadow mask assisted droplet-born air blowing method for fabrication of dissoluble microneedles	Libo Wu, Nobuyuki Takama, Jongho Park, Jung Dong Kim, Do Hyeon Jeong, and Beomjoon Kim	The 12th. Annual IEEE International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems 2017, (IEEE-NEMS 2017)	UCLA Meyer & Renee Luskin Conference Center, Los Angeles, California, USA	April 9-12, 2017
A Novel Fabrication of Dissoluble Microneedle Patch for Transdermal Drug Delivery	Libo Wu, Nobuyuki Takama, Jongho Park, Jung Dong Kim, Do Hyeon Jeong, and Beomjoon Kim	42nd. Micro and Nano Engineering (MNE2016)	Vienna, Austria	September 19-23, 2016
A Cost-Efficient Fabrication Method of Dissolvable Micro-needle for Drug Delivery	Xu Wang, Nobuyuki Takama, Jongho Park, Jung Dong Kim, Do Hyeon Jeong, Beomjoon Kim	42nd. Micro and Nano Engineering (MNE2016)	Vienna, Austria	September 19-23, 2016
A Novel Fabrication of Dissoluble Microneedle Patch for Transdermal Drug Delivery	Libo Wu, Nobuyuki Takama, Jongho Park, Jung Dong Kim, Do Hyeon Jeong, and Beomjoon Kim	The second Korea-Japan Microneedle Symposium 2016	HJ convention center, Seoul, Korea	1. Nov., 2016
Revolution of transdermal drug delivery by dissoluble micro needles	Beomjoon Kim	International Symposium on Advanced Manufacturing science for Future systems "biomimetics"	Faculty Engineering Building No. 2, The University of Tokyo, Tokyo	5th. December, 2016
Dissoluble micro needle patch for transdermal drug delivery systems	Beomjoon Kim	Workshop on International research leading to innovation and new technology bridging academics and societal demands	Institute of Industrial Science, The University of Tokyo	December 12th., 2016
When Bottom-up Meets Top-down: Etching as A Post-Fabrication Methodology in 3D printing	Anthony W. Coleman, Laurent Mollet, Libo Wu, Nobuyuki Takama, and Beomjoon Kim	精密工学会2018年度春季大会	中央大学 後楽園キャンパス	3月15-17日、2018年

研究発表及び特許取得報告について

OCTによる生体分解性マイクロニードルパッチの皮膚透過性の評価	木下梨恵, 橋詰侑也, 高間信行, 金範峻	精密工学会2018年度春季大会	中央大学 後楽園キャンパス	3月15-17日、2018年
血液検査パッチを目的とした採血用マイクロニードルの開発(第2報)	黒川祥太郎, 高間信行, 金範峻	精密工学会2018年度春季大会	中央大学 後楽園キャンパス	3月15-17日、2018年
3D printing assisted method for dissolving microneedle fabrication	Libo Wu, Anthony W. Coleman, Momoko Kumemura, Nobuyuki Takama, and Beomjoon Kim	精密工学会2018年度春季大会	中央大学 後楽園キャンパス	3月15-17日、2018年
PDMS stampによる生体溶解性のマイクロニードルパッチの製作に関する研究-第2報 円柱型スタンプを使用するマイクロニードルの製作	高間信行, 羅凱峰, 興津輝, 丸岡豊, 金範峻	精密工学会2018年度春季大会	中央大学 後楽園キャンパス	3月15-17日、2018年
経皮薬物送達のための生体分解性マイクロニードルパッチの製造と応用	金範峻, 興津輝, 丸岡豊	メディカル ジャパン 2018 大阪 (第4回 日本医療・介護総合EXPO展) アカデミック フォーラム	インテックス大阪	2018年2月21日-23日 (展示会)、展示及び口頭発表
全血での血液検査パッチを目的とした採血用マイクロニードルの開発	黒川祥太郎, 高間信行, 金範峻	第34回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム	広島国際会議場	10月31日-11月2日、2017年
A Novel Fabrication of Dissoluble Microneedle Patch for Transdermal Drug Delivery (The 2nd. Report)	呉力波, 高間信行, 金正東, 金範峻	精密工学会2017年度秋季大会	大阪大学	9月20-22日、2017年
PDMS stampによる生体溶解性のマイクロニードルパッチの製作に関する研究	高間信行, 丸岡豊, 金範峻	精密工学会2017年度秋季大会	大阪大学	9月20-22日、2017年
A Cost-Efficient Fabrication Method of Micro-Needle Based on Rod-Assisted Dispenser	王旭, 高間信行, 金範峻	精密工学会2017年度春季大会	慶應義塾大学矢上キャンパス	3月13-15日、2017年
A Novel Fabrication of Dissoluble Microneedle Patch for Transdermal Drug Delivery	呉力波, 高間信行, 金正東, 金範峻	精密工学会2017年度春季大会	慶應義塾大学矢上キャンパス	3月13-15日、2017年
マイクロニードルパッチ型ドラッグデリバリーシステムの開発	金範峻	平成28年度第1回奨励会特別研究委員会	東京大学生産技術研究所 An棟 401-402	2016年7月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
“ベストオーガナイザー賞” 受賞 (マイクロニードル (作製法とアプリケーション))	金範峻, 青柳誠司, 槌谷和義	公益社団法人精密工学会2017年度精密工学会秋季大会 学術講演会	大阪大学	2017年9月22日

研究発表及び特許取得報告について

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
マイクロニードル	出願番号： 62/643, 761	金範垓, 興津輝, 高間信行, COLEMAN Anthony, 木下梨恵, 丸岡豊	出願日：2018年3月16日	米国
新規口腔粘膜炎治療用の溶解性マイクロ構造体のドラッグデリバリーパッチの開発及び新規製造方法	知的財産部管理番号30B183001-1	金範垓, 興津輝, 高間信行, COLEMAN Anthony, 木下梨恵, 丸岡豊	発明届出書提出日：2018年2月23日	日本
生体分解性マイクロニードルを用いた低侵襲・持続自己血糖計測用センサーパッチの開発	知的財産部管理番号30B184002-1	金範垓、高間信行	発明届出書提出日：2018年4月24日	日本
マイクロニードル製造方法	特許出願番号10-2016-0061903	金正東、鄭道鉉、金範垓、金Hong Kee	2017年12月29日登録	韓国
マイクロニードル製造用粘性物質供給装置	特許出願番号10-2016-0061909	金正東、鄭道鉉、金範垓、金Hong Kee	2017年9月14日登録	韓国
METHOD FOR MANUFACTURING MICRONEEDLE		Jungdong Kim, Do Hyeon Jeong, Beomjoon Kim, Hong Kee Kim	2018. March 9th.	PCT 特許 (米国)

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。