

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05759

研究課題名（和文）低物理エネルギーロジスティクス法の開発

研究課題名（英文）Development of low physical energy logistics methods

研究代表者

中川 桂一（Nakagawa, Keiichi）

東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・講師

研究者番号：00737926

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 29,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、光が届かない深部まで浸透する超音波と磁場を用いた生体刺激法を開発した。超音波刺激法の研究では、光技術に応用した超音波発生装置を開発し、細胞反応を観察するための顕微鏡システムと組み合わせた。開発したシステムで駆動したパルス超音波で内皮細胞を刺激し、細胞内のカルシウムイオン濃度の変化を観察した。磁気刺激法の研究では、目的の磁力を発生させるための方法論を検討した。目的の磁力分布が与えられた場合の逆問題に基づき、磁場を計算する方法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、超音波や磁場という生体深部へ到達可能な物理エネルギーを、従来技術と比較して高い自由度で発生させる手法を提案・開発した。これらの基盤的技術開発の成果により、低出力パルス超音波や経頭蓋磁気刺激など既存の生体刺激の可能性を広げるとともに、脳科学研究、ドラッグデリバリーなど、基礎研究から臨床応用まで幅広くバイオ・医療分野において将来的な新技術の開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a method of biological stimulation using ultrasounds and magnetic fields that can penetrate deep into the body, where light cannot reach. In the ultrasound stimulation method study, we developed an ultrasound generation system based on optical technology and combined it with a microscopic system to observe cellular responses. We stimulated endothelial cells using pulsed ultrasound driven by the developed system and observed the changes in intracellular calcium ion concentration. In the magnetic stimulation method study, we investigated the methodology to generate the desired magnetic force. We developed a way to calculate the magnetic field based on an inverse problem with a given distribution of the target magnetic force.

研究分野：医用工学

キーワード：音波刺激 磁気刺激 光刺激 オプトジェネティクス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

バイオ・医療分野において物理エネルギーは不可欠の存在である。特にオプトジェネティクスや光線力学療法に代表されるように、特定の物理エネルギーを感受する分子を利用することで、生体作用の特異性や時空間分解能を格段に向上できる。

その物理エネルギーとして、分子の電子励起エネルギーと同等のエネルギー (~1 eV) を有することから、可視域の電磁波 (以下、光とする) がしばしば用いられる。しかしながら、生体組織の強い光散乱と吸収のため、深部への十分な光の送達は極めて困難であり、生体深部での光利用のために光ファイバの刺入など侵襲性の高い手法をとらざるを得ないのが現状である。

2. 研究の目的

そこで本研究では、光と比較しエネルギーレベルが桁違いに小さい音波と磁場を物理エネルギー源とし、生体刺激を行う方法を検討する。特に A02 班で開発される超音波・磁場に感受性を持つレシーバ分子への物理エネルギー負荷を想定し、細胞レベルから臓器レベルまで目的とする物理量を届ける手法である物理エネルギーロジスティクス法を探究する。

3. 研究の方法

(1) 音波刺激システム

A02 班が開発する超音波応答分子をより効率的に操作する音場を絞り込み、所望の音場を生体内部で実現する手法を開発する。一般的に用いられている圧電素子を用いた超音波発生法では、単一かつ安定な超音波を発生させられる一方で、多様な音響パラメータを単一のデバイスで行うことは難しい。そこで、光-音変換に基づく独自の音波生成法を開発する。提案原理では、光の時空間パラメータを適切に制御することで、音響パラメータの制御が実現できる。このシステムの原理実証を行い、さらに細胞応答を計測する蛍光顕微観察システムを統合したシステムを開発する。

(2) 磁気刺激システム

A02 班が開発する磁場感受性イオンチャネルを効率的に操作する磁気ピンセットと、生体深部への磁気刺激法の検討を行う。磁気力を発生させるためには、永久磁石や電磁石などの磁場を発生させる装置が用いられるが、従来方法で設計したデバイスでは 1 方向に限定した操作しか行うことができない。そこで、磁場と磁気力との間の関係式に基づいて逆問題を定式化し、磁気力から最適な磁場分布を計算することで、方向を限定しない所望の磁気力分布から必要となる磁場の分布を計算する手法を提案する。

4. 研究成果

(1) 音波刺激システム

ナノ秒パルスレーザーを用いて駆動した音波にて細胞を刺激し、カルシウムイメージングにて細胞応答を計測するシステムを開発した (図 1)。ナノ秒レーザーを吸収体に照射し、パルス音波を発生させる。その際、発生した熱と気泡を除去するための還流デバイスも開発した。開発したデバイスで発生した音波は瞬時周波数では 6MHz ほどであり、レーザーのパルスエネルギーを調整することで、発生する音波の圧力も調整できることを確認した。また、細胞の応答としてカルシウムイメージングを行えるよう、自作の蛍光顕微鏡を組み込んだシステムを開発した。観察系に用いているカメラ

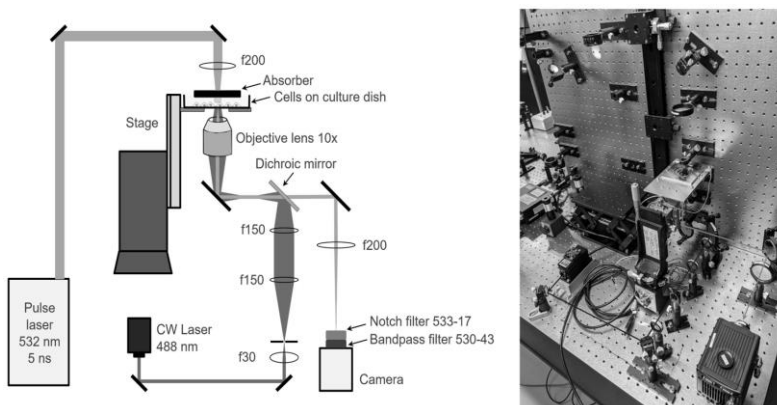


図 1 開発した細胞への音波刺激システム

ラは音波刺激と同期させた。

検証実験として、ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC への音波刺激を行った。染色は Fluo-4 にて行い、細胞への超音波照射は 1 度とした。音波照射の結果、いくつかの細胞にてカルシウムイオン濃度の上昇が確認された (図 2)。

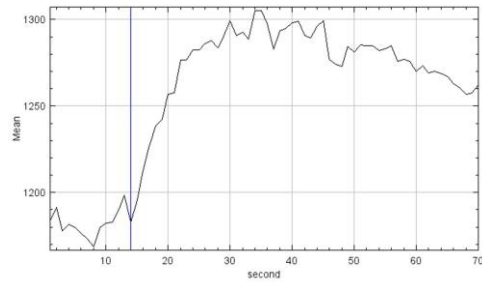


図 2 音波刺激による細胞応答

システム改良として、可視光パルスで溶液に含ま

れる吸収体を励起するのではなく、赤外光パルスにて水分子を直接励起し超音波の発生するシステムを開発した。OPA から出力される 1450 nm の光パルスを、マイケルソン干渉計を用いて干渉縞をつくり、溶液に集光させた。このとき、2 本のビームによって干渉縞が生じ、ビームの入射角度によって干渉縞の間隔を制御した。その結果、波長 5 マイクロメートルの超音波の発生を、光学的な可視化により確認した。

(2) 磁気刺激システム

磁気刺激については、対象部位に所望の磁場を生成するための解析法を確立し、生成したい磁気並進力から、必要な磁場を求められることを示した。当初は検討を進める中で、発熱により連続動作が困難な設計となったが、発熱に対処するよう磁場分布解析とコイル設計を重ねた。3D プリンタを用いてコイルを試作し、合わせてパルス電源の製作を行い、強度 1 T の磁場が出力できることを確認した (図 3)。

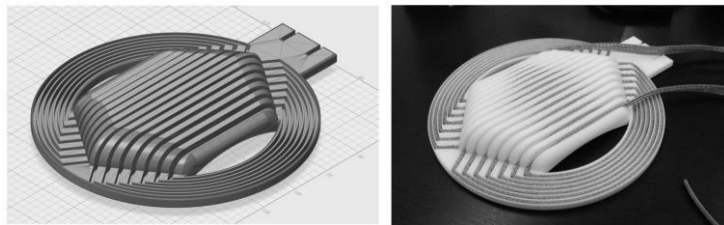


図 3 3D プリンティングにより製作したコイル

加えて、細胞刺激のために、微小領域に磁場を発生させる磁気ピンセットも作成した。評価実験として、ゲル中に磁気粒子を分散させ、磁気ピンセットによりビーズの運動を制御できることを示した。

所望の磁気力を生体深部で発生させる方法論の確立のため、方向を限定しない所望の磁気力分布から、必要となる磁場の分布を計算する手法を提案した。磁気モーメントが磁場に対して線形に応答する場合に、磁気力の分布を基に、磁場を逆問題的に計算する手法を導出し、最適化の検証を行った。ターゲットとする磁気力分布に対し、初期解をすべての点で定数や \cos 関数で与えた時の最適化を行

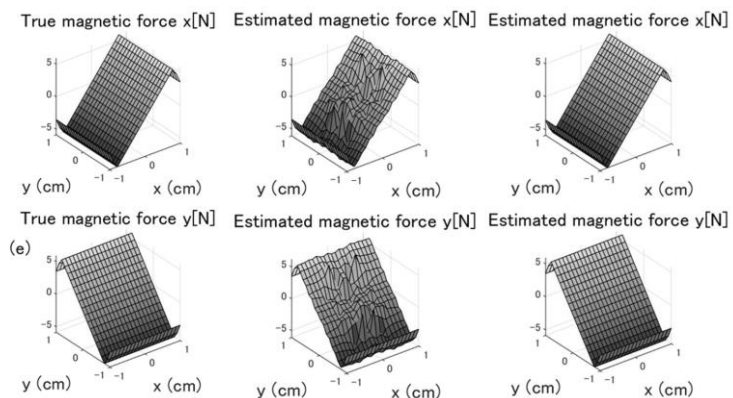


図 4 最適化された磁気力の例

い、ターゲットとしている磁気分布が得られていることを確認した (図 4)。また、この手法によって得られる磁場分布は一意に定まるものではなく、磁場の発散が 0 になるという電磁気学的前提を無視する解が出力される場合があることもわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 関野 正樹, 吉岡 輝, 中川 桂一, 井上 圭一
2. 発表標題 生体内磁性粒子を操るための磁気力場の設計と最適化
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関野正樹
2. 発表標題 磁場によって脳の深部を刺激できるか？
3. 学会等名 日本磁気科学会 2022年有機・バイオ分科会 研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	関野 正樹 (Sekino Masaki) (20401036)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------