

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500546

研究課題名(和文) フォトニクスDNAナノマシンによる低侵襲ドラッグサージェリーシステム

研究課題名(英文) Super-low-invasive drug Surgery system using photonic DNA nano-machine

研究代表者

山田 憲嗣 (Yamada, Kenji)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70364114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：フォトニックDNAナノマシンを利用した超低侵襲ドラッグサージェリーシステムを提案した。内視鏡によるスクリーニングや治療は低侵襲ではあるが、高齢者においては、体力面での負担がさらに少ない診断・治療技術の開発が望まれる。本研究では、低侵襲な診断・治療が可能な内視鏡から特定波長の光を照射することにより、リポソームを利用し患部に選択的に取り付いたフォトニックDNAナノマシンが自己組織化して構造変化する事で患部を除去する基本要素技術の確立を目指した。

研究成果の概要(英文)：We have proposed a super-low-invasive drug Surgery system using photonic DNA nano-machine. Although it is minimally invasive in screening and treatment by endoscopic for the elderly, the development of diagnostic and treatment technology is desired to be even less in the physical fitness surface. In this study, we aimed to establish a basic element technology to remove the diseased part by photonic DNA nano-machine. This system is able to have clung selectively the affected part is self-assemble.

研究分野：医工学

キーワード：DNA 低侵襲治療システム 内視鏡 リポソーム 光ピンセット

1. 研究開始当初の背景

高齢化・生活習慣の変化に伴い、日本における癌の患者数は増え続けている。癌患者の生存率向上と、医療費抑制のために、早期発見・早期治療が望まれている。特に、胃癌・大腸癌などの消化器系の癌による粗死亡率は2009年の段階で30%を超えており、高い水準にある。一方、内視鏡治療手技の進歩に伴い、内視鏡治療の適応拡大に関する研究が進み、粘膜内に限局する癌であれば、組織型を加味すれば、大きさにかかわらず根治が可能となっている。そのため内視鏡医は内視鏡治療の適応となる粘膜内の癌を確実に拾い上げ、かつ、その範囲を正確に診断する必要がある。

また、微小であるがゆえに見落とししていた早期癌を検診時に見つけることができれば、臨床上大きな意味がある。精密検査時の腫瘍の範囲診断においても、内視鏡治療は可能な限り腫瘍を遺残させない小さい範囲で切除することが望ましい。このため、精密検査は、拡大内視鏡、色素検査、NBIなどの特殊光観察など色々な検査を加味して、総合的に診断が行われている。現在の内視鏡診断は色調、形態、大きさという表面形態の肉眼的特徴から診断しており、一定の診断限界が存在する。

2. 研究の目的

フォトニックDNAナノマシンを利用した超低侵襲ドラッグサージェリーシステムを提案する(図1)。内視鏡によるスクリーニングや治療は低侵襲ではあるが、高齢者においては、体力面での負担がさらに少ない診断・治療技術の開発が望まれる。本研究では、低侵襲な診断・治療が可能な内視鏡から特定波長の光を照射することにより、リポソームを利用し患部に選択的に取り付いたフォトニックDNAナノマシンが自己組織化して構造変化する事で患部を除去する基本要素技術の確立を目指す。

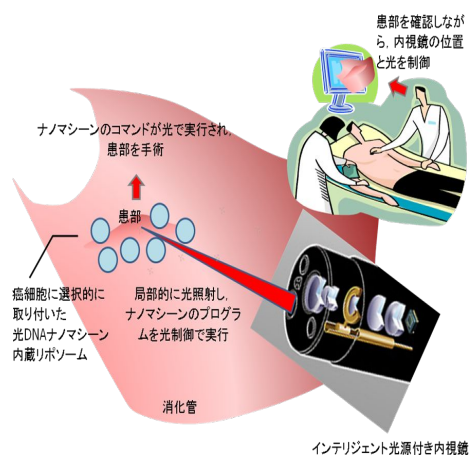


図1 システム概要図

3. 研究の方法

リポソームを利用し患部に選択的に取り付いたフォトニックDNAナノマシンが自己組織化して構造変化方法論を確立し、患部を除去するために、光信号を利用して開閉動作を行うDNAピンセット技術を基本とした(A)フォトニックDNAナノマシンの具現化と評価を行う。また、(B)フォトニックDNAナノマシンを内包するリポソームの実装方法を検討し、光信号を外部から与えることによりリポソーム自身の破壊を行うことができる機構を確立する。さらに、実装したフォトニックDNAナノマシンが患部に取り付き除去する機構を確認するため、(C)生体分子計測方法について検討を行う。

A. フォトニックDNAナノマシンの設計および具現化(図2)

DNA光ピンセットをベースとしたフォトニックDNAナノマシンを試作し、特性を評価する。光信号により開閉動作するDNAピンセットに、分子センサ機構と光出力機構を付加したプロトタイプを作製し、基本特性を評価する。光制御可能なDNAピンセットを開発し、波長を選択することにより、開閉動作を行う。この光DNAピンセットの相補鎖部分に、検出分子による阻害機構を付加し、分子センサとしての機能を付加する。この際に、DNA制御用光源を用いて評価を行う。また、分子からの信号を取得するためには、微弱光を撮影できる冷却CCDが是非とも必要である。

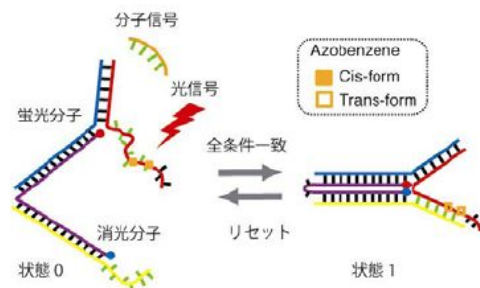


図2 フォトニックDNAナノマシンの設計例

B. フォトニックDNAナノマシンのリポソームへの実装方法の確立

外部からの光制御により、内包するフォトニックDNAナノマシンのコマンドが実行され、物質の放出や取り込み、表面修飾の変化、リポソーム自身の破壊が行われる機構を実現するため、フォトニックDNAナノマシンのリポソームへの実装方法を検討する。本研究で使用するリポソームはモデル細胞膜である脂質二重膜を人工的に創りだすジャイアントリポソームの形成方法をベースに考える。ジャイアントリポソームは、微細な凸凹パターンを施したシリコンゴムを用いてスタンプすることで脂質のパター

ンニングを行うことができるため、電子工学的な MEMS の技術を応用することができる。そこで、パターンのもととなる基板のパターンを設計し、フォトニック DNA ナノマシンが含有できるスペースの形や大きさなどを検討する。パターンのアスペクト比が大きいことが予測できることから、シリコンゴムを精度良く抜く手法についても確立する必要があるため、油相以外の方法の検討を行う。

C. 生体分子計測

分子センサ機構の動作を確認するために、生体分子計測の検討を行う。ここでは、短鎖 DNA や RNA を対象とし、各分子の濃度と出力強度の関係を評価し、様々なパラメータに対する特性を解析する。また、試作プロトタイプシステムを用いて生体のガン細胞や抗体に対してフォトニック DNA ナノマシンが対応することが可能であるかの検討を行い、必要となる性能条件を抽出し、実用的な波長の決定及び評価方法の確立を目指す。

4. 研究成果

A. フォトニック DNA ナノマシンの設計および具現化

DNA ピンセットをベースにしたフォトニック DNA ナノマシンを試作し、特性の評価を目指した。光信号により開閉動作する DNA ピンセットに分子センサ機構と光出力機構を付加したプロトタイプの製作をめざしアゾベンゼンを導入した DNA を使用して、DNA ヘアピン構造のオープン状態とクローズ状態を光制御することにより、分子センサ機能の起動と停止を光信号に応じてスイッチ可能とする。紫外光を照射するとヘアピン構造が開いて分子の認識する部位が排出され、対象分子と結合する。この状態に対して、可視光を照射することで、ヘアピン DNA の自己結合力が増強され、元のヘアピン構造にリセットされる。この過程で対象分子がヘアピン DNA から放出される。光信号のオン状態とオフ状態のタイミングにより対象分子の検出および放出するタイミングを検出することが可能であることを確認した。

B. フォトニック DNA ナノマシンのリポソームへの実装方法の確立

外部からの光制御により、内包するフォトニック DNA ナノマシンのコマンドが実行され、物質の放出や取込や表面の変化およびリポソーム自身の破壊がおこなわれる機構の実装方法を検討したが、温度や湿度などの環境条件が変化するなどしたため、試作するリポソームが不安定で実装に至ることが困難であった。リポソームの代替えとして、ゲルの中に DNA ナノマシンを内包することを検討していきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

- (1) 横山萌恵, 西村隆宏, 山田憲嗣, 丁憲勇, 木戸倫子, 櫻井芳昭, 大野ゆう子 "ポイントオブケア治療薬物モニタリングに向けた紙製基板を用いた涙液ラマン分光の可能性", 看護理工学会誌, vol. 1, no. 2, pp.25-31, 2015 年 1 月. 査読有 <http://nse.umin.jp/magazine/vol2/no1/Yokoyama.htm>
- (2) Takahiro Nishimura, Yusuke Ogura, Kenji Yamada, Yuko Ohno, Jun Tanida, "Biomolecule-to-fluorescent-color encoder: modulation of fluorescence emission via DNA structural changes", Biomedical Optics Express 5, pp.2082-2090, 2014. 査読有 DOI:10.1364/BOE.5.002082
- (3) Yuma Kitanouma, Hideya Takahashi, Kayo Yoshimoto, Kenji Yamada, "Silicone rubber membrane tactile sensor for endoscope based on image processing", ICIC Express Letters PartB: Applications, vol.5, no.1, 2014-2. 査読有 <http://ci.nii.ac.jp/naid/40019968667>
- (4) Kayo Yoshimoto, Kenji Yamada, Kenji Watabe, Maki Takeda, Takahiro Nishimura, Michiko Kido, Toshiaki Nagakura, Hideya Takahashi, Tsutomu Nishida, Hideki Iijima, Masahiko Tsujii, Tetsuo Takehara, Yuko Ohno, "Gastric Contraction Imaging System Using a 3-D Endoscope", IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine, vol.2, no.1, pp.1-8, 2014. 査読有 DOI:10.1109/JTEHM.2014.2298852
- (5) Yusuke Ogura, Takahiro Nishimura, Hirotsugu Yamamoto, Kenji Yamada, Jun Tanida, "Photonic DNA nano-processor: a photonics-based approach to molecular processing mediated by DNA", Nanophotonic Information Physics (Springer), Chapter 4, 91-113, 2013. 査読有 DOI:10.1007/978-3-642-40224-1_4
- (6) Keiichiro Kagawa, Kenji Yamada, Eiji Tanaka, Jun Tanida, A three-dimensional multifunctional compound-eye endoscopic system with extended depth of field, Electronics and Communications in Japan, vol.95, Issue 11, pp.14-27, Nov., 2012. 査読有 DOI: 10.1002/ecj.11431

〔学会発表〕(計 32 件)

- (1) Moe Yokoyama, Kenji Yamada, Takahiro Nishimura, Michiko Kido, Hieyong Jeong, Yuko Ohno, "Raman spectroscopy of tear fluid with paper substrate for Point-of-care therapeutic drug monitoring", SPIE Photonics West 2015, February 7-12, 2015, San Francisco, USA.
- (2) Kayo Yoshimoto, Kenji Yamada, Kenji Watabe, Michiko Kido, Toshiaki Nagakura, Hideya Takahashi, Tsutomu Nishida, Hideki Iijima, Masahiko Tsujii, Tetsuo Takehara, Yuko Ohno, "Gastrointestinal tract volume measurement method using a compound eye type endoscope", SPIE Photonics West 2015, February 7-12, 2015, San Francisco, USA.
- (3) Hirofumi Yabu, Yusuke Takeuchi, Kayo Yoshimoto, Hideya Takahashi, Kenji Yamada, "360-degree three-dimensional flat panel display using holographic optical elements", IS&T/SPIE Electronic Imaging 2015, February 7-12, 2015, San Francisco, USA.
- (4) Moe Yokoyama, Takahiro Nishimura, Kenji Yamada, Yuko Ohno, "Paper-based Raman spectroscopy for on-site therapeutic drug monitoring", IEEE EMBS Special Topic Conference on Healthcare Innovation & Point-of-Care Technologies (HIC-POCT 2014), October 8-10, 2014, Seattle, WA, USA.
- (5) Takahiro Nishimura, Yusuke Ogura, Kenji Yamada, Yuko Ohno, Jun Tanida, "Photonic DNA Processors for Optical Communication Between Nano and Macro World", 2014 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, September 14-18, 2014, Luzern, Switzerland.
- (6) Moe Yokoyama, Takahiro Nishimura, Kenji Yamada, Michiko Kido, Yoshiaki Sakurai, Daiki Mita, Yoshinori Yamaguchi, Eiichi Tamiya, Toshiaki Nagakura, Yuko Ohno, "Paper-based Raman spectroscopy for on-site therapeutic drug monitoring", 2014 World Automation Congress, August 3-7, 2014, Hawaii, USA.
- (7) Takahiro Nishimura, Yusuke Ogura, Kenji Yamada, Yuko Ohno, Jun Tanida, "Fluorescence amplification based on DNA structural changes for enzyme-free detection of microRNA", 2014 World Automation Congress, August 3-7, 2014, Hawaii, USA.
- (8) Takahiro Nishimura, Yusuke Ogura, Kenji Yamada, Yuko Ohno, Jun Tanida, "Feasibility Study of Multiplex Biomolecular Detection based on Biomolecule-to-fluorescence-color Encode", The 1st Biomedical Imaging and Sensing Conference 2014, April 22-24, 2014, Pacifico Yokohama, Japan.
- (9) 山田憲嗣, 光とレーザーの科学技術フェア—光技術で飛躍する日本へ—, "TOMBOデバイスの医療応用", 2014年11月20日, 科学技術館 東京都.
- (10) 西村隆宏, 山田憲嗣, 大野ゆう子, "バイオマーカーの簡易検出に向けた蛍光増幅・カラー符号化法の開発", 第2回看護理工学会学術集会, 大阪, 2014年10月4日~5日 大阪大学豊中キャンパス 大阪府豊中市.
- (11) 横山萌恵, 山田憲嗣, 西村隆宏, 木戸倫子, 丁憲勇, 大野ゆう子, "涙液のラマン分光に基づくポイントオブケア治療薬物モニタリング", 第2回看護理工学会学術集会, 大阪, 2014年10月4日~5日 大阪大学豊中キャンパス 大阪府豊中市.
- (12) 横山萌恵, 西村隆宏, 山田憲嗣, 大野ゆう子, "涙液中の薬物モニタリングに向けたラマン分光システム", 応用物理学会秋季学術講演会, 2014年9月17日~20日 北海道大学 北海道札幌市.
- (13) Kayo Yoshimoto, Kenji Yamada, Kenji Watabe, Maki Takeda, Takahiro Nishimura, Michiko Kido, Toshiaki Nagakura, Hideya Takahashi, Tsutomu Nishida, Hideki Iijima, Masahiko Tsujii, Tetsuo Takehara, Yuko Ohno, "Evaluation of the three-dimensional endoscope system for assessing the gastrointestinal motility", SPIE Photonics West 2014, 8935-52, February 1-6, 2014, San Francisco, CA, USA.
- (14) Takahiro Nishimura, Yusuke Ogura, Kenji Yamada, Yuko Ohno, Jun Tanida, "Amplification and modulation of fluorescent signals by using hybridization chain reactions for multiplexed sensing of biomolecules in a one-pot", SPIE Photonics West 2014, 8954-24, February 1-6, 2014, San Francisco, CA, USA.
- (15) Takahiro Nishimura, Yusuke Ogura, Kenji Yamada, Yuko Ohno, Jun Tanida, "Amplification and encoding of biomolecular signals with designed reactions of DNA", Biomedical Engineering International Conference 2013, D1R3AE, Oct 23-25, 2013, Krabi, Thailand.

- (16) Yuma Kitanouma, Hideya Takahashi, Kayo Yoshimoto, Kenji Yamada, Silicone rubber membrane tactile sensor for endoscope based on image processing, 8th International Conference on Innovative Computing, Information and Control, SS09-03 CD-ROM, September 14-17, 2013, Kumamoto city International Center Kumamoto, Japan.
- (17) Keiichiro Kagawa, Bo Zhang, Min-Woong Seo, Shoji Kawahito, Yoko Kominami, Kenji Yamada, Shigeto Yoshida, Shinji Tanaka, Dual-Band Multi-Aperture Enhanced Redox Imaging of Colonic Adenomas for Endoscopes with a High-Performance CMOS Imager, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, ThC06.1, pp.1414-1417, July 3-7, 2013, Osaka International Convention Center, Osaka, Japan.
- (18) Takahiro Nishimura, Yusuke Ogura, Kenji Yamada, Hirotugu Yamamoto, Jun Tanida, Photonic DNA Processors with Fluorescence Resonance Energy Transfer-Based Signaling, CLEO-PR&OECC/PS 2013, WJ4-5, June 30-July 4, 2013, Kyoto International Conference Center Kyoto, Japan,
- (19) Yoshiaki Oshima, Hideya Takahashi, Kenji Yamada, Wide viewing angle three-dimensional display using curved HOE lens array, Stereoscopic Displays and Applications XXIV, 8648, February 4-6, 2013, San Francisco, California, USA.
- (20) Kayo Yoshimoto, Kenji Yamada, Nagisa Sasaki, Maki Takeda, Sachiko Shimizu, Toshiaki Nagakura, Hideya Takahashi, Yuko Ohno, Evaluation of a compound eye type tactile endoscope, SPIE Photonics West 2013, 8575-33, February 2-7, 2013, San Francisco, California, USA.
- (21) 西村隆宏, 山田憲嗣, 大野ゆう子, One-pot での多数生体分子の同時検出に向けた蛍光カラー符号化の検討. 第1回看護理学会学術集会, P-14, 2013年10月5日, 東京大学本郷キャンパス 東京都.
- (22) 西村隆宏, 小倉裕介, 山田憲嗣, 大野ゆう子, 谷田 純, 蛍光カラー符号化による簡易分子スクリーニング技術の検討. 生活生命支援医療福祉工学系連合大会 (LIFE2013), OS2-2-5, 山梨, 2013年9月2日~4日 山梨大学甲府西キャンパス 山梨県甲府市.
- (23) 西村隆宏, 小倉裕介, 山田憲嗣, 大野ゆう子, 谷田 純, 蛍光カラー符号化による簡易分子スクリーニング技術の検討. 生活生命支援医療福祉工学系連合大会 (LIFE2013), 若手プレゼンテーション賞, 2013年9月2日~4日 山梨大学甲府西キャンパス 山梨県甲府市.
- (24) 山田憲嗣 信州オプト講演会 2013 「看護理工学にみる産業創出の可能性」~光技術の活用と共に~ 2013年2月15日, 信州大学長野県上田市
- (25) 吉本佳世 日本生体医工学学会専門別研究会 平成25年度次世代内視鏡技術研究会・未来のバイオメディカルデザイン研究会・東日本大震災に対する復興支援研究会 「複眼を利用した次世代内視鏡の開発」 2013年11月, 広島工業大学
- (26) Keiichiro Kagawa, Rui Shogenji, Eiji Tanaka, Kenji Yamada, Shoji Kawahito, Jun Tanida, Variable Field-Of-View Visible and Near-Infrared Polarization Compound-Eye Endoscope, 34th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC2012), ThE04.3, August 28- September1, 2012, San Diego, California, USA.
- (27) Kenji Yamada, Kayo Yoshimoto, Maki Takeda, Toshiaki Nagakura, Ken Ishihara, and Yuko Ohno, Development of tactile sensor using TOMBO, 2012 Optics+Photonics, 8498-23, August 12-16, 2012, San Diego, California, USA.
- (28) Kayo Yoshimoto, Kenji Yamada, Nagisa Sasaki, Maki Takeda, Sachiko Shimizu, and Yuko Ohno, COMPOUND-EYE TYPE TACTILE ENDOSCOPE, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, TH.11/02.1-4, May 26-31, 2012, Beijing, China.
- (29) Kayo Yoshimoto, Maki Takeda, Nagisa Sasaki, Sachiko Shimizu, Kenji Yamada, Yuko Ohno, Monitoring patient in privacy space, The 27th Symposium on Biological and Physiological Engineering (BPES2012), 2A1-04, September 19-21, 2012, Hokkaido University Sapporo.
- (30) 久保敦聖, 長倉俊明, 瀬戸山浩平, 丸橋学, 林拓世, 川合真子, 道田知樹, 平尾素弘, 高橋秀也, 山田憲嗣, 河原邦光, 上部消化管の自動診断の検討, 生体医工学シンポジウム 2012, 4-2-02, 2012年9月7日~8日 大阪大学基礎工学部 大阪府豊中市
- (31) 川合真子, 瀬戸山浩平, 山田憲嗣, 吉田成人, 高橋秀也, 道田智樹, 平尾素弘, 河原邦光, 長倉俊明, カプセル内視鏡画像の病変部検出に関する基礎検討, 第51回生体医工学学会大会 プログラム・抄録集, P1-05-10, 福岡, 2012年5月10日~12日, 福岡国際会議場 福岡県福岡市

(32) 吉本佳世, 山田憲嗣, 佐々木なぎさ, 武田真季, 清水佐知子, 大野ゆう子, 複眼型触覚内視鏡の検討, 第 51 回生体医工学会大会 プログラム・抄録集, O3-04-6, 福岡, 2012 年 5 月 10 日 ~ 12 日, 福岡国際会議場 福岡県福岡市

〔図書〕(計 1 件)

(1) 山田憲嗣, 吉本佳世, "TOMBO デバイスの医療応用", Medical&Imaging, no.1, pp.22-25, 2014 年 5 月.

〔その他〕

ホームページ等

<http://sahswww.med.osaka-u.ac.jp/~kangoeng/works.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 憲嗣 (Yamada, Kenji)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任教授

研究者番号: 70364114

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

小倉 裕介 (Ogura, Yusuke)

大阪大学大学院・情報科学研究科・准教授

研究者番号: 20346191