

平成 30 年 8 月 27 日現在

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03921

研究課題名(和文)超短パルスレーザー誘起マイクロ衝撃波の伝播特性解明と再生医療マイクロカプセル応用

研究課題名(英文)Elucidation of propagating micro-shock wave induced by ultra-short time pulse laser and its application to microcapsule for regenerative medicine

研究代表者

玉川 雅章 (Tamagawa, Masaaki)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号：80227264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、フェムト秒パルスレーザーを用いて、水中集光の光学システム系の構築により圧力波の生成を得ることができた。集光領域の大きさが数 $\mu\text{m}$ と微小領域であるため、圧力センサーで得られた信号のS/N比がよくなく、計測の回数で平均したところ、最大圧力は、集光部で0.2-0.3 MPaであることがわかった。この値は、これまでの代表者らの研究成果から、再生する組織細胞を破壊するより小さく、刺激するには十分であり、再生システムとして利用可能であることが示唆された。また、光学的条件によっては、プラズマ発光を伴う水素気泡の発生が認められたため、衝撃波発生とともに新たな課題となった。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we obtained pressure waves by focusing femto-seconds pulse laser with establishment of optical system. The maximum pressure at optical focal point was obtained, and it was estimated to be 0.2-0.3 MPa by averaging every maximum pressure with shot number, as the signal noise ratio (S/N ratio) of each shot by pressure sensor was not good. This value is considered to be enough for stimulating cells, but small for disintegration of cells. From this result, it was suggested that these shock waves induced by short time pulse laser can be applied to regenerative system. In addition to this, it was found that micro bubbles can be generated with plasma luminescence. This finding should be investigated in future.

研究分野：生体流体工学

キーワード：衝撃波 超短レーザー 水中衝撃波 マイクロカプセル

1. 研究開始当初の背景

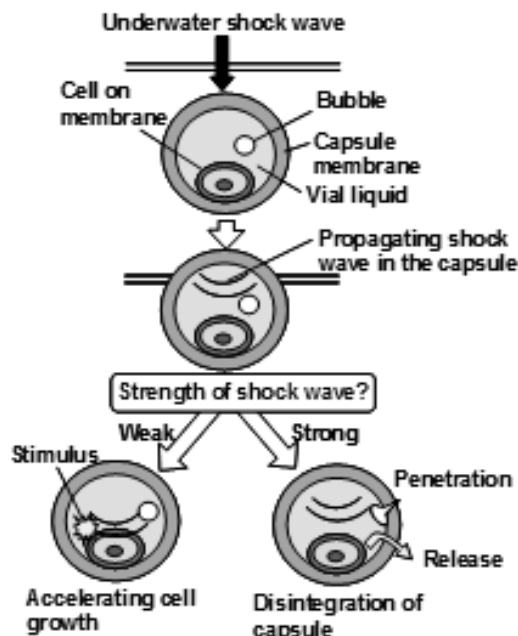
iPS 細胞などの再生医療やティッシュ・エンジニアリングにおいて、物理的な刺激を使って効率よく細胞や組織を再生させることが重要な問題の一つとなっており、人体内外において高速かつ効率的な臓器再生が行われる装置やその機構開発が求められているのが現状である。特に、初期の細胞から小規模の組織形成へと効率よく進行させるための装置や機構原理が求められている。

これまで、研究代表者は、衝撃波ドラッグデリバリシステム(DDS)用マイクロカプセルを開発しており、その開発の過程で、カプセル径が 10-50  $\mu\text{m}$  程度の場合では、衝撃波の強弱によりカプセル膜のマイクロジェットによる貫通力が変化することがわかっている。すなわち、気泡内包マイクロカプセルを破壊、薬物を放出するには、一定の大きさの衝撃波が必要であることがわかっている。一方、別のこれまでの研究の衝撃波細胞増殖法の結果からは、増殖速度が速くするには細胞破壊のしきい値以下の弱い衝撃波(圧力波)の立ち上がり時間を短く(周波数を高く)することがわかっている。したがって、これらの研究経緯をもとに、細胞入り気泡内包マイクロカプセルを用いた衝撃波による生体組織再生の高効率化に関する基礎研究への着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、人体内外において組織の再生促進を行うために、気泡と再生すべき細胞を含んだマイクロカプセルで組織形状を作り、外部から衝撃波を作用させてカプセル内の細胞への物理的刺激と増殖後のカプセル破壊の2つのモードを同時にもつシステムを開発することを最終目標とする。

この目標に対して、本課題での目的は、(1)



衝撃波作用時の“気泡崩壊”で“マイクロジェット”または“2次衝撃波”が“カプセル膜”に作用し“破膜”に至る現象を気泡変形挙動の可視化や圧力計測等によって調べ、破膜にいたる圧力制御を最適化することと、(2)カプセル内細胞培養可能のための条件算出と細胞への物理的刺激伝播の数値予測、を行うことである。

3. 研究の方法

本研究の目的は(1)カプセル破壊条件算出のためのカプセル内気泡変形挙動観察と(2)カプセル内細胞培養可能のための条件算出と細胞への物理的刺激伝播の数値予測であり、これらに対して、以下の内容を主とした計画で行う。

すなわち、(1)気泡の大きさと細胞やカプセルの膜の弾性率(物性値)による破膜への影響の観察と圧力の立ち上がり周波数、強度、波形などのカプセル内気泡変形挙動への影響と崩壊の最適制御(気泡変形挙動観察と圧力制御)、(2)圧力制御の細胞増殖への影響(細胞刺激と増殖)である。

4. 研究成果

(1)カプセル破壊条件算出のためのカプセル内気泡振動と(2)カプセル内細胞培養可能のための条件算出と細胞への物理的刺激伝播の数値予測を目的としており、それぞれ、以下のことが明らかになった。

(1)顕微鏡下で CCD カメラによってカプセル内気泡変形挙動を調べたところ、気液比が 30-40%程度で小さいと気泡崩壊時のマイクロジェットによる破壊が起きやすく、60-70%程度の大きな領域では気泡変形振動半径も小さく破壊しにくいこと、

(2)内部気泡の挙動を簡潔に表現できる数理モデルを用いて、気液比が大きくなると振動振幅が小さくなることから、刺激モードでの液体部圧力による細胞への物理刺激についても予測することができた。また、培養可能のための条件算出については、明確な条件を見出すことができていないが、継続して行っている。

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)Masaaki Tamagawa, Development of Water Treatment Systems Using Interaction of Pressure Waves, Cavitation Bubbles and Micro Bubbles, Proceedings of the IMECE2014 (ASME 2014 International Mechanical Engineering Congress & Exposition), 査読有, pp.380091-380095, 2014

(2)Masaaki Tamagawa, Observation of Thrombus Formation Process by High Shear Rate on Various Flows and CFD Based Prediction Method for Thrombus Formation Rate, Proceedings of the IMECE2014 (ASME 2014 International Mechanical Engineering Congress & Exposition), 査読有, 380021-380024,2014

(3)Masaaki TAMAGAWA, Hiroyuki MATSUURA, Masahiro NAKANO, Toru YUKIMASA, Makoto YAMANAKA, Masami KUBOTA, Effects of falling conditions on estimation of mortality and injury by collision and fall on the floor, ICIC Express Letters, 査読有, 8-5, pp. 1313-1319, 2014

(4)玉川雅章, 松浦弘幸, 中野正博, 行正 徹, 山中 真, 久保田正美, 人体の衝突・転倒時の損傷評価に関する基礎的研究 - 各種条件下でのダミーの衝突・転倒実験による損傷パラメータの算出 -, ロボット学会誌, 査読有, 31-9, pp.35-40, 2013

(5)Masaaki TAMAGAWA, Analysis of thrombus formation process by flow induced high shear rate using optical observation Method, Proceedings of the IMECE2013 (ASME 2013 International Mechanical Engineering Congress & Exposition), 査読有, pp. 639401-639403, 2013

(6)Masaaki Tamagawa, Hiroyuki Matsuura, Masahiro Nakano, Toru Yukimasa, Makoto Yamanaka, Masami Kubota, Effects of Falling Conditions on Estimation of Mortality and Injury by Collision and Fall on the Floor, Proceedings of the 6th International Conference on Information, 査読有, pp.192-195, 2013

〔学会発表〕(計 11件)

(1) 小山真奈未, 玉川雅章, 江副祐樹, 衝撃波を用いた細胞培養用気泡内包マイクロカプセルの破壊とその機構解明, 日本衝撃波研究会平成 26 年度衝撃波シンポジウム, 2015 年 03 月 09 日 ~ 2015 年 03 月 11 日, 群馬県伊香保

(2) 小山真奈未, 玉川雅章, 江副祐樹, 衝撃波を用いた細胞培養用気泡・細胞内包マイクロカプセルの開発, 日本機械学会バイオエンジニアリング部門バイオエンジニアリング部門講演会, 2015 年 01 月 09 日 ~ 2015 年 01 月 10 日, 新潟

(3) 江副祐樹, 玉川雅章, 小山真奈未, 衝撃波培養用気泡内包マイクロカプセル開発のための気泡変形挙動解析, 日本機械学会バイ

オエンジニアリング部門第 25 回バイオフロンティア講演会, 2014 年 10 月 03 日 ~ 2014 年 10 月 04 日, 鳥取

(4) 小山真奈未, 玉川雅章, 気泡内包マイクロカプセルの破壊と気泡変形挙動の解析, 日本機械学会 2014 年度年次大会, 2014 年 09 月 07 日 ~ 2014 年 09 月 10 日, 東京

(5)Masaaki Tamagawa, Design of special microcapsules including gas bubbles for drug delivery systems by shock waves, Workshop on Advanced Materials and Nanotechnology 2014 (WAMN 2014)(招待講演), 2014 年 08 月 25 日 ~ 2014 年 08 月 26 日, UPM, Malaysia

(6)Masaaki TAMAGAWA, Effects of height and head protector on injury and mortality of elderly in accidental collision and fall for developing daily life supporting mobile, IMECE2013 (ASME 2013 International Mechanical Engineering Congress & Exposition), 2013 年 11 月 15 日 ~ 2013 年 11 月 21 日, San Diego, CA, USA

(7)Masaaki TAMAGAWA, Development of ballast water treatment systems using interaction of bubbles, shock waves and discharges and analysis of their interactions, IMECE2013 (ASME 2013 International Mechanical Engineering Congress & Exposition), 2013 年 11 月 15 日 ~ 2013 年 11 月 21 日, San Diego, CA, USA

(8) Masaaki TAMAGAWA, CFD/EFD Choice? - A Dilemma for Industries (Complex Fluids by CFD / EFD- Computational and measurement accuracy for bio-fluidics-), IMECE2013 (ASME 2013 International Mechanical Engineering Congress & Exposition), 2013 年 11 月 15 日 ~ 2013 年 11 月 21 日, San Diego, CA, USA

(9)Masaaki TAMAGAWA, Effects of adhesion to wall on thrombus formation using Modified Lattice Boltzmann Method, IMECE2013 (ASME 2013 International Mechanical Engineering Congress & Exposition), 2013 年 11 月 15 日 ~ 2013 年 11 月 21 日, San Diego, CA, USA

(10)Masaaki TAMAGAWA, Development of DDS capsules including gas bubbles by shock waves and their applications, 29th International Symposium on Shock Waves (招待講演), 2013 年 07 月 14 日 ~ 2013 年 07 月 19 日, Madison, WI, USA

(11)Masaaki TAMAGAWA, Analysis of High Shear Induced Thrombus Formation Process On Pipe Orifice Flow By Laser Sheet Visualization Method, ASAIO 59th Annual Conference, 2013年06月12日~2013年06月15日, Chicago, IL, USA

〔図書〕(計 1件)

(1)玉川雅章, 技術情報協会, マイクロカプセルハンドブック(第2章3節 気泡内包マイクロカプセルの破壊率評価:分担執筆), 2014, 4pages

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

玉川 雅章 (TAMAGAWA, Masaaki)  
九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号: 80227264

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし