

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月4日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2016～2018

課題番号：16KT0133

研究課題名(和文)医療用ナノマシンの数理科学的特性解析と設計提案

研究課題名(英文) Mathematical analysis of the characteristic properties of nano-machines in a blood vessel

研究代表者

小布施 祈織 (Obuse, Kiori)

岡山大学・環境生命科学研究所・特任助教

研究者番号：90633967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：血管を模した穴のある管内において、ナノマシンおよびナノマシン排除物質を表現する物体が血流に従って運動する数値実験を行った結果、血管壁の穴とナノマシンのサイズが同程度であるときにナノマシンが穴を通過する確率が高い可能性が示唆された。基本的な数理モデルの作成として、穴の開いた壁で作られる半無限平面内に2次元せん断流を仮定し、パッシブ粒子の2次元運動を、複素解析を用いてモデリングし、穴を通過する確率の数値実験を行った。血管を模した領域(異なる境界条件が繰り返される壁を持つ管)においてせん断流と微粒子が存在する場合について考え、transform methodを用いて微粒子の挙動解析を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ナノマシンと呼ばれる疾患治療能力を有するナノ微粒子を用いた、安全かつ効率の良い疾病治療が推進されている。しかしながら実験現場でのナノマシンの設計、作成、および特性評価の指針は、膨大な試行錯誤の蓄積と経験であり、それゆえ新たな数理的視点からの方法論が求められている。本研究課題では、数理流体力学と医工学の連携により、一般的な実験設定に対応可能で、時間的予算的な意味でより効率的な、ガン治療用ナノマシンの自走特性および血管内遊走特性の数理的解析を行った。得られた知見は血管内ナノマシン基本的特性に関する数理的知見を得るとともに高性能ナノマシン設計への数理的立場からの提案へとつながる。

研究成果の概要(英文)：We have performed numerical simulations of the dynamics of nanomachines in 3D Navier-Stokes flow in blood-vessel-like tube. It was suggested that the ratio of the representative length of nanomachines and the width of the holes on the boundary of the blood-vessel-like tube is important to control the probability of nanomachines' reaching the target cells outside the tube.

We have also considered simple mathematical models to discuss the above situation. The dynamics of a nanoparticle in 2D Stokes shear flow in a semi infinite plane with a hole and in a 2D tube with boundaries where nonslip and slip boundary conditions are periodically considered were investigated by utilising complex analysis and numerical calculations. Here again, it was suggested that the ratio of the particle radius and the width of the hole/interval where slip boundary condition is considered are important to control the dynamics of the nanoparticle.

研究分野：流体力学

キーワード：2次元Stokes流 数理モデリング 複素解析 数値シミュレーション 埋め込み境界法 ナノマシン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、ナノマシンと呼ばれる疾患治療能力を有するナノ微粒子を用いた、安全かつ効率の良い疾病治療が推進されている。しかしながらナノマシンに関わる数理科学研究は非常に少なく、またその多くは大規模数値シミュレーションを用いた現象の再現にとどまっているのが現状である。実験現場でのナノマシンの設計、作成、および特性評価の指針は、膨大な試行錯誤の蓄積と経験であり、それゆえ新たな数理的視点からの方法論が求められている。

2. 研究の目的

本研究課題では、数理流体力学と医工学の本格的連携により、二次元 Stokes 流体内における微粒子の挙動の数理モデリングおよび二次元/三次元 Navier-Stokes 流体内部複数個表面修飾微粒子の数値実験を通して、より一般的な実験設定に対応可能で、時間的予算的な意味でより効率的な、ガン治療用ナノマシンの自走特性および血管内遊走特性の数理的解析を行うこととした。血管内ナノマシン基本的特性に関する数理的知見を得るとともに、高性能ナノマシン設計への数理的立場からの提案を目指した。このための具体的な目標は

血管を模した領域内二次元 Stokes 流体内における微粒子の挙動の数理モデル作成

ナノマシンの流体内部基本特性の数理的評価

ナノマシンの血管内遊走特性の数理的評価および高性能ナノマシンの設計への指針の提案とした。

また、本研究課題で構築される数理モデルおよびその知見により、流体内部に微粒子が存在する多くの問題に対して、系の本質の提示および系のダイナミクスの評価基準を与えることも目的とした。

3. 研究の方法

研究の目的 に対して：

血管を模した領域内二次元 Stokes 流体内における表面修飾微粒子の挙動の数理モデル作成には、複素解析を用いた 2 次元流体内部微粒子の挙動解析を行った。まずは一か所に穴を有する無限平面で作られた半無限空間内においてせん断流と微粒子を考え、Crowdy and Or (Phys. Rev. E, **81**, 2010) のモデルの拡張することにより、穴付近での微粒子の挙動のモデリングおよびその時間変化の数値計算を行った。次に、血管を模した領域(穴を有する管または異なる境界条件が繰り返される壁を持つ管)においてせん断流と微粒子が存在する場合について考え、transform method(Luca and Crowdy, J.Appl. Math. **83**, 2018)を用いて微粒子の挙動解析を試みた。

研究の目的 および に対して：

流体内部におけるナノマシンの基本特性および血管内におけるナノマシンの遊走特性の評価には、血管を模した領域(穴のある 3 次元管)内において、埋め込み境界法を用いた数値実験を行った。血管内にはナノマシンおよびナノマシンを排除する細胞の 2 種を考慮し、ナノマシンが標的細胞へと到達する(すなわち穴を通過する)ための条件として、ナノマシンのサイズと穴および白血球のサイズの比やナノマシンの表面修飾の厚さがどのようにかかわっているのかを調べた。

ナノマシンの作成および高精度標的性の検証実験に関して：

Ab 結合脂質の調製および Lys 結合脂質の調製を行い、これらターゲット材料を膜に提示したりリポソーム材料が構築可能であるかを検証し、さらにその提示リポソームの標的性を検証した。

4. 研究成果

研究の目的 および に関して：

血管を模した穴のある円筒内において、ナノマシンおよびナノマシンを排除する機能を有する血液成分を表現する二種の物体が血流に従って運動する数値実験を行った。ナノマシンの表面修飾は埋め込み境界法による固体表面のぼやけにより表現しており、固体表面の記述に用いる関数およびパラメータ、さらにはナノマシンと血管壁に存在するの穴の比などに注目し、血管壁の穴を抜けて標的細胞へと到達する可能性の高いナノマシンの設定を評価しようと試みた。血管壁の穴とナノマシンのサイズが同程度であるときにナノマシンが穴を通過する確率が高い可能性が示唆されたが、パラメータ設定などに意図的な決定があったため、より一般的な状況に対する結果の信頼度を上げるため、よりニュートラルなパラメータ設定において再度データを生成中である。データがまとまり次第、検証実験を行い、論文投稿を目指す予定である。

研究の目的 に関して：

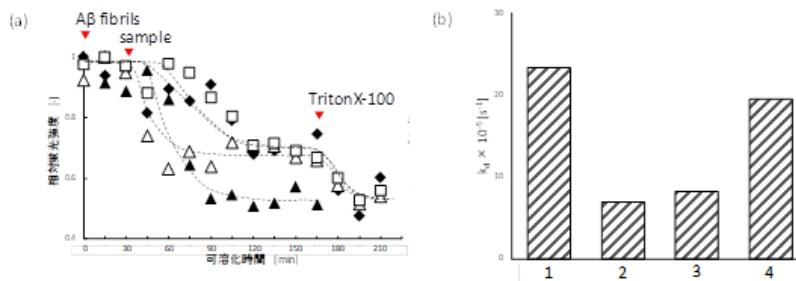
上記の数値実験とは別に、より基本的な数理モデルの作成と数値実験も試みた。一か所に穴の開いた壁で作られる半無限平面内に 2 次元せん断流を仮定し、その中におけるパッシブな物体の 2 次元運動の記述を、複素解析を用いた議論で仮定し、穴を通過する確率を数値実験した。半無限平面内外での圧力差および穴と物体の直径比に依存して、物体が穴を通過する場合も見られたが、実際のナノマシン設計に適用できるほどの強い結果は得ることができなかった。そ

のため、現在、よりシンプルかつ数学的に強力なモデルとして、nonslip 境界条件(通常の血管壁に相当)と slip 境界条件(穴の部分に相当)を交互に持つ 2 次元管内にせん断流内の球が存在するモデルも検討中である。球の半径と管の幅および slip 境界条件の長さスケールによって球の挙動がどの用に変化するかを、transform method を用いて解析中である。

研究の目的 に関して:

高機能ナノマシン作成のための実験においては、以下の成果が得られた。当該研究課題で行った手法により、チオール誘導体とシステイン間 Lys 結合脂質を含むリポソームの形成が確認された。この手法は残基数の少ない A だ

けでなく残基数の多い Lys においても適用可能であった。次に、作成した A や Lys 提示リポソームにはそれぞれ A アミロイドや Lys アミロイドへの標的性があることが示唆された。最後に、本来の目的である A アミロイドの可溶化を検討した。その結果、提示リポソームに可溶化試薬を封入することにより、効果的な可溶化に成功した。図(a) に示すように、どの系においてもアミロイド量の指標である Thioflavin T (ThT) 蛍光強度の減少が見られ、特に、リポソームを利用した系では Triton X-100 により可溶化することで、リポソーム非共存条件と同程度にまで ThT 蛍光強度が減少した。これは徐放性を示している。次に相対 ThT 蛍光強度を一次速度論的に解析することによりみかけの可溶化速度係数 k_d を得た(図(b))。DPPC/ A β_{1-17} -SS-C17 共存下では k_d が増大した。このように標的性を高める分子構造を導入することでアミロイド可溶化過程を制御できる可能性を示唆している。この結果は現在、論文投稿の準備を進めているところである。



5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Kiori Obuse, Behaviour of nanoparticles in 2D Stokes flow, Fluid dynamics seminar, UCSD, 2019
2. 島内寿徳, 笠井昭良, 木村幸敬, アミロイド性ペプチドの脂質誘導体がアミロイド分解特性に与える効果, 日本膜学会, 早稲田大学, 2018 年
3. 笠井昭良, 島内寿徳, 小布施祈織, 木村幸敬, アミロイド ペプチドのアルカンチオール誘導体の作成と膜上でのアミロイド形成への影響, 膜シンポジウム 2017, 富山大学, 2017 年
4. 笠井昭良, 島内寿徳, 木村幸敬, アミロイドを用いた新規なウイルスベクター法の開発, 日本膜学会第 39 年会, 早稲田大学, 2017 年

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 坂上 貴之

ローマ字氏名: SAKAJI, Takashi

所属研究機関名: 京都大学

部局名: 大学院理学研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 10303603

研究分担者氏名: 島内 寿徳

ローマ字氏名：Shimanouchi, Toshinori

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学院環境生命科学研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁): 10335383

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。