

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：35403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K12105

研究課題名(和文) フォトニックDNAナノマシンによる超低侵襲ドラッグサージェリースステムの構築

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

研究代表者

山田 憲嗣 (Yamada, Kenji)

広島工業大学・工学部・教授

研究者番号：70364114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000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スステムの試作を行い、システムの特異性や性能を評価する基盤技術を確立した。

また、フォトニックDNAナノマシン含有リポソームの設計・試作を行い、フォトニックDNAナノマシンを含有したリポソーム作成技術を確立した。

さらに、光ピンセットを活用し、DNAナノマシン含有リポソームの操作を確認した。レーザー光をリポソームに直接照射できる技術を構築したため、今後波長の異なるレーザーを照射することにより、DNAナノマシン含有リポソームを選択的に破壊し、術部の患部に直接DNAナノマシンを塗布することができる技術の確立につながった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、生物学的な要素であるDNAを利用することにより、がん細胞だけでなく、微小病変の治療をより多様性をもって治療できる可能性があるところに、大きな意義を持つと考える。本研究により得られたDNAナノマシンを含有したリポソームを患部に塗布し、内視鏡のようなシステムを通して、異なる波長を制御することにより現在行われている低侵襲手術をより正確に精密に行うことができる基礎基盤技術の確立ができた。今後、生物学的要素を利用した研究が推進され、より身体に優しくかつ精密な低侵襲手術の可能性を示せたことは、さらに加速する高齢化における治療に大いに意義のあることであり、医療費削減に大きく貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：We have developed a prototype of an ultra-minimally invasive drug surgery system using a photonic DNA nanomachine, and established a basic technology to evaluate the characteristics and performance of the system.

We designed and prototyped liposomes containing photonic DNA nanomachines, and established a liposome production technology containing photonic DNA nanomachines.

Using optical tweezers, we confirmed the operation of liposomes containing DNA nanomachines. We have been able to establish a technology that can directly irradiate liposomes with laser light, and by irradiating lasers with different wavelengths in the future, we will selectively destroy liposomes containing DNA nanomachines and apply DNA nanomachines directly to the affected area of the surgical site. Established the technology that can be done.

研究分野：生体医工学、情報光学

キーワード：DNA リポソーム 光ピンセット 低侵襲手術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

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2013年の段階で50%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。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、臨床で大きな意味がある。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、定性的な評価となっている。そこに学術的に客観的な評価ができない診断・治療限界が存在する。

本研究では、特定の光で制御可能なフォトニックDNAナノマシンを用いることにより、細胞レベルで選択的・客観的に可視化した診断・治療を行うことが期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、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ステムの試作を行い、システムの特異性や性能を評価する基盤技術の確立を目指した。

研究代表者らは、科学研究費補助金(平成24年度～平成26年度)基盤研究C「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ステム」において、システムの基盤技術となるフォトニックDNAナノマシン(図1(a))の設計及び具現化を行い、DNAナノマシンのリポソーム(図1(b))への実装方法の確立を目指した。フォトニックDNAナノマシンは、DNA光ピンセット構造体をベースとし、分子センサ機構と光出力機構を付加した系をもつ。光制御可能な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もつことが特徴である。またピンセットの開閉状態により、光機能性分子からのエネルギー移動を制御し光信号を出力するが可能であることを確認した。フォトニックDNAナノマシンを患部へ的確に噴霧するため、フォトニックDNAナノマシンのリポソームへの実装方法の確立を目指したが、温度や湿度など環境条件が変化するなどしたため、リポソームの状態が不安定で実装に至ることが困難であった。近年、田中貴金属工業などリポソーム

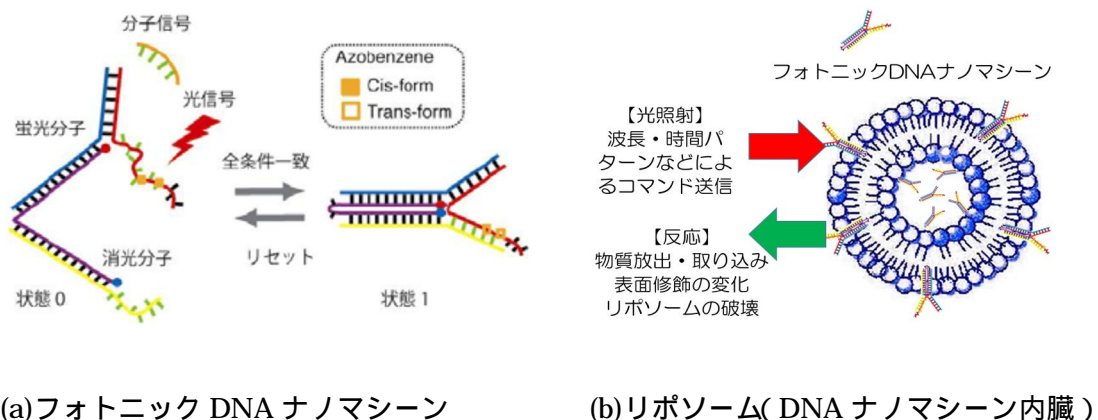


図1 システム概念図

の量産体制が確立し、安定したリポソームの委託生産が可能となってきた。ここでは、フォトニックDNAナノマシンをリポソームに内包する設計を行い、量産型リポソームの利用を試みた。

また、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システムを試作を行い、フォトニックDNAナノマシンを患部へ的確に噴霧するため、量産加工2重構造のリポソームに含有することで、患部へ的確に噴霧することが容易となる。

3. 研究の方法

A. フォトニックDNAナノマシンを利用したドラッグサージェリシステムの試作

DNA光ピンセットをベースとしたフォトニックDNAナノマシンを作製し、ジャイアントリポソームをベースとした、フォトニックDNAナノマシン含有リポソームを設計・作製する(図1b)。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の検討を行った。また、液滴による生成法の利用についても検討を行った。

B. システムの特性や性能を評価する基盤技術の確立

内視鏡などの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の状態変化を検証する基盤技術の確立を目指した。

4. 研究成果

フォトニックDNAナノマシンを患部へ的確に噴霧するため、フォトニックDNAナノマシンのリポソームへの実装方法の確立を目指した。フォトニックDNAナノマシン含有リポソームの設計・試作を行い、最適な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した。リポソームは液滴による生成法を利用し、DNAナノマシンを含む内包液と外溶液を分離することで内包に成功した。また、リポソームの大きさを安定させるため、内包する液滴の圧力や遠心分離時における回転数の最適化を図った。これにより安定したリポソームを作成でき、その内にフォトニックDNAナノマシンを含有することに成功した(図2)。

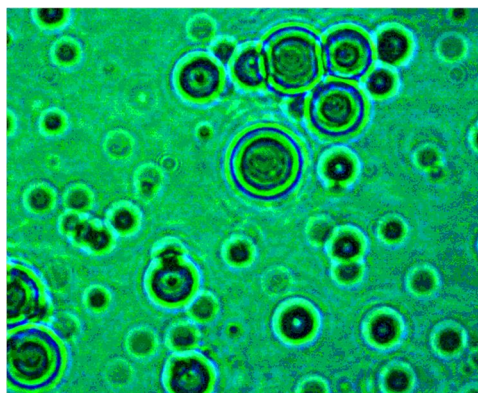


図2 フォトニックDNAナノマシンを含んだリポソーム

一方で、光ピンセットを活用するシステムを構築し、リポソームを自由に扱う技術の確立を行った。光ピンセットで作成した DNA ナノマシーン含有リポソームの操作を確認し、安定的に操作できる環境について調査した。本技術の確立により、レーザー光をフォトニック DNA ナノマシーンが含有されたリポソームに直接照射できる技術を確立することができ、今後波長の異なるレーザーを照射することにより、DNA ナノマシーン含有リポソームを選択的に破壊し、術部の患部に直接 DNA ナノマシーンを塗布することができる技術の確立ができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 kana Kodama, Kenji Yamada,
2. 発表標題 Development for a screening system based on nano structure photonics crystal in homecare
3. 学会等名 SPIE Optical Engineering + Applications
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大藤慎也, 山田憲嗣
2. 発表標題 Photoacoustic imaging system using LED
3. 学会等名 令和元年度(第70回)電気・情報関連学会中国支部連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Yamada
2. 発表標題 Nursing Engineering and Japan Biodesign Program
3. 学会等名 The 12th Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON2019) (招待講演)
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------