

研究種目：	基盤研究 (B)
研究期間：	2007 ~ 2010
課題番号：	19360088
研究課題名 (和文)	水中衝撃波を利用した血流内薬物搬送用含気マイクロカプセル破壊と薬物導入機構の解明
研究課題名 (英文)	Disintegration of microcapsule including a gas bubble for drug delivery systems by underwater shock waves and elucidation of mechanism of drug uptake
研究代表者	
	玉川 雅章 (TAMAGAWA MASAOKI)
	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

研究代表者の専門分野：生体流体力学

科研費の分科・細目：機械工学・流体力学

キーワード：(1)衝撃波, (2)DDS, (3)マイクロカプセル

1. 研究計画の概要

これまでの研究実績 (衝撃波 DDS 用カプセル生成およびカプセル内の封入技術確立と曲率弾性壁近傍での気泡変形挙動現象の基礎的研究) を生かして, 衝撃波管または超音波素子で発生させた平面衝撃波を水中内の静止・移動しているナノドラッグ・マイクロカプセルに作用させ, その変形挙動ならびに破壊挙動の観察を目的として以下の研究を遂行した

- (1) 衝撃波のマイクロ構造とナノドラッグカプセル生成のための基礎的検討
- (2) 衝撃波によるマイクロカプセルの変形挙動の観察 (超音波素子を用いた変形挙動の観察) と流体回路内部での観察実験

2. 研究の進捗状況

- (1) 衝撃波のマイクロ構造とナノドラッグカプセル生成のための基礎的検討

光ファイバーを介してパルスレーザによって衝撃波を発生させ, ナノドラッグ・マイクロカプセルに作用させる実験 (観測) 装置および対象となるマイクロカプセルの生成を行った。その結果, 以下の結果が得られた。

- (a) 観測系のためのファイバーカップリングおよび観測のタイミングをとるためのダブルパルスレーザを用いて, モデル体としての微小球の高速挙動の観察を試みたが, マイクロ衝撃波の観測には現在のところ至っていない。原因としては, カップリング部でのエネルギー損失および観測時のダブルパルスレーザの光量不足が

あげられる。

- (b) 観測対象となるドラッグカプセルとして, 一般的なバブルリポソームカプセルを製作し, 粒径としては数百ナノの直径をもつ気泡入りカプセルを作ることができた。これは, EPR効果を利用した一般的な癌治療に使用できるカプセルと同程度の大きさであり, 試作に当たり現実的な大きさである。本リポソーム型のカプセル製作の基礎技術を確立した。
- (c) ナノドラッグのデリバリーに伴う機能性カプセルの設計に白血球の走可性を付加するために, 白血球の濃度勾配による駆動機構を調べ, 細胞膜上での濃度輸送の強弱によりその駆動を引き起こしていることが細胞膜上での蛍光観察によりわかった。
- (2) 衝撃波によるマイクロカプセルの変形挙動の観察 (超音波素子を用いた変形挙動の観察) と流体回路内部での観察実験
超音波素子を用いて衝撃波を発生させて, これまでに作成したマイクロカプセル (数十~200 μm) に作用させ, そのときの変形挙動および破壊を光学レンズの拡大と高速度カメラにより観察し, 圧力振幅や立ち上がり周波数などの条件を変化させて, その挙動変化を調べた。
- (a) 超音波素子の制御による破壊への影響の微視的な観察 (作用後) には成功したが, 顕微鏡下においては光量不足のため, 時間分解能を下げ, 撮影時間を長めにとることで, 気泡とマイクロカプセルの変形挙動を捕らえることができた。

また、一方で薬物導入に必要な破碎効率のマクロ的評価については、カプセル数が少ないためその濃度比較ができないので、これまでに比べてカプセル数を増やして、漏出濃度による比較を行う予定である。

3. 現在までの達成度

計画に対して、(1)と(2)の観察系に対する実験が一部遅れているものの、他(カプセル試作や機能性機構の解明など)についてはおおむね達成している。

(理由)

観察系に対する実験の遅れについては、計画当初予定されていたダブルパルスレーザの光量発生能力に対して、進捗状況に述べたようなエネルギー損失が高く、この損失を小さくするような光学系を試行錯誤していたためであるが、継続研究においては光量の大きなレーザ購入には至らなかったため、観測の時間刻みを粗くする方法で、衝撃波および気泡変形挙動の観察を行っているためである。

4. 今後の研究の推進方策

3の達成度のところで述べたように、遅れている観測実験の計画に関しては、時間間隔を粗くすることで対応する。その他については以下のように進めていく。

(1)リポソーム型カプセルの開発については、これまでにない特殊な腫瘍治療に対応できるようにするため、輸送・薬物導入の他に細胞破壊を伴うような気泡の封入方法にポイントを絞る。

(2)薬物効果の評価についてはカプセル数の増大による絶対濃度上昇により計測精度を上げる。

5. 代表的な研究成果

(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)

Masaaki Tamagawa and Kouji Matsumura, Driving force of a neutrophil in liquid using concentration Marangoni effect for developing microcapsule for Drug Delivery Systems, IFMBE Proceedings 25(Proc of Medical Physics and Biomedical Engineering, World Congress 2009),vol.8, 2009,pp.200-201, 査読有

Masaaki Tamagawa, Norikazu Ishimatsu, Development of Microcapsules Including a Gas Bubble for Shock Wave Based Drug Delivery, Proceedings of FEDSM2008(2008 ASME Fluids Engineering Conference), Vol.1, 2008, pp.55320, 査読有

石松憲和, 山野井一郎, 玉川雅章, 高須登実男, 衝撃波を用いた細胞への力学的刺激時の応力波解析, 生体医工学, Vol.46, No.2, 2008, pp.261-267, 査読有

M. Tamagawa, Prototype of Microcapsule for Shock Wave Drug Delivery Systems and its Design, Proceedings of BioMed2007, 2nd Frontiers in Biomedical Devices Conference, vol.1, 2007, p.38088-38089, 査読有

M. Tamagawa, Y. Kubomoto, Fundamental Investigations of Driving Force of Microcapsule for Drug Delivery Systems Using the Principle of Neutrophil's Chemotaxis, Proceedings of BioMed2007, 2nd Frontiers in Biomedical Devices Conference, vol.1, 2007, p.38091-38092, 査読有

M. Tamagawa, N. Ishimatsu, S. Iwakura, and I. Yamano Acceleration of cell growth rate by plane shock wave using shock tube, Proceedings of 26th International Symp. Shock Waves, 2007, Vol.1, pp.841-846, 査読有

〔学会発表〕(3件)

玉川雅章, 窪元勇太, 機能性衝撃波DDS用マイクロカプセル開発, 第46回日本生体医工学会大会抄録集, Vol.46, Suppl. pp.277, 2008

玉川雅章, 松村晃輔, 窪元勇太, 白血球の液中推進機構の解明(膜上濃度輸送モデルと濃度の可視化), 日本流体力学会講演論文集, pp.403-404, 2008

M. Tamagawa, N. Ishimatsu, Fundamental study of shock induced acceleration of cell growth by plane shock waves, Acoustics 2008, 2008

〔図書〕(計2件)

玉川雅章, 衝撃波で薬を打ち込む～衝撃波によるドラッグデリバリー～, 九工大世界トップ技術, 西日本新聞社, Vol.1, pp.59, 2007

H. Yamada, M. Tamagawa, H. Ishiguro, Mechanical characteristics of vascular cells and tissues exposed to deformation, freezing and shock waves: Measurements and theoretical predictions, Wada, H. ed., Biomechanics at Micro- and Nanoscale Levels, World Scientific, Vol.4, pp.152-160, 2007