

機関番号：17104

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007 年度～2010 年度

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） Elucidation of disintegration of microcapsules and induction of drugs by underwater shock waves

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

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、衝撃波や圧力波を水中内の 3 層構造(膜、液体、気体)のマイクロカプセルに作用させ、その変形挙動の観察を行い、実用にむけてカプセルでの破壊条件の比較・検討を行った。その結果、(1)数マイクロメートルの 3 層構造カプセルが作成できたこと、(2)超音波素子を用いた変形挙動の観察では、小空間での気泡変形の先鋭化と破壊可能性が高いこと、(3)破壊実験では、カプセル構造の破壊率への影響が示された。

研究成果の概要（英文）：In this research project, a bubble deformation processes in a capsule composed of membrane, liquid and gas by working shock waves and pressure waves were observed, and the experimental conditions for practical used case were examined. The results show that (1) a capsule whose diameter is about several micro m can be made, (2) possibility of disintegration by large deformation of a bubble is high, and (3) effects of capsule structure on disintegration rate are large.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2008 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009 年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

研究分野：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：衝撃波，DDS，気泡，マイクロカプセル

## 1. 研究開始当初の背景

近年、超音波や衝撃波は医療技術としてこの 20 年ほどめざましい発展を遂げてきている。特に、超音波診断装置に新しい技術として超音波造影剤が加わり、人体の各部位での詳細な画像計測に役立っているが、超音波のドラッグ・デリバリー・システム (以下 DDS) への応用に関する研究が行われている。これ

までに、報告されている超音波を利用した DDS には、インスリンなどの薬物経皮吸収、血栓溶解剤、抗ガン剤、超音波感受性物質、そのほか導入遺伝子など挙げられる。この中で、特に現在注目されているのが、造影剤の一種であるマイクロバブル (マイクロカプセルの中に空気や特殊ガスが封入されているもの) の名称；微小気泡との混同を防ぐため

下含気マイクロカプセルとする)を利用した薬物超音波治療法である。すでに欧米や日本の医学部などが試験的に実用化を試みている。ここ数年では、マイクロカプセルの構造を材料工学的に検討し、その機能性を高めるという方法が主流となっている。この含気マイクロカプセルを超音波で破壊するDDSの場合、問題点としては(1)カプセル崩壊の制御、特に位置(空間的)制御の精度が難しく、(2)作用時間による熱発生が大きくなると考えられる。空間的に決められた位置で確実にカプセルを破壊するためには、長時間の超音波の作用を必要とするが、同時に人体の生体組織に対する熱的影響も大きくなると考えられる。また、カプセル破壊とその制御のための周波数、強度、波形などの超音波として設定の他に、カプセルの素材(物性値)、大きさ、封入する薬物の量、さらには薬物の物理的導入機構との関係が未解明であるのが現状である。

マイクロカプセルの種類としては大きく分けて、リポソームなどの油脂構造を用いたものと高分子を用いたものが存在するが、いずれにしてもカプセルの安定性(自然な状態では長期間破壊しない)と薬物の導入効率とが開発の大きなポイントとなっている。また、物理的には、マイクロなスケールでの構造をもつ水中衝撃波のカプセルや細胞への作用機構と衝撃波(圧力波)伝播を詳細に調べることがポイントとなっており、DDS開発の基礎的現象把握として重要な問題となっている。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究では超音波による含気マイクロカプセル破壊型DDSの欠点を補うため、衝撃波をこのカプセル破壊に利用して、封入されたナノ薬物粒子導入の向上に関する基礎的研究を行う。ここで、ナノ薬物とは、癌治療の際に薬物が吸収されやすい物理的なスケールとして約数百nmがいわれており(EPR理論)、これに基づいた薬物粒子を示している。

本研究のポイントは、衝撃波は単発で圧縮波が先行する立ち上がり周波数の高い波であるが、その持続時間は短く持続する超音波に比べ単発でのエネルギーは小さい。この立ち上がり周波数(数ナノ秒と言われている)が高く、数百MPaの高い圧力レベルの衝撃波を使って効率よくカプセルを破壊し、エネルギーを小さくすることで超音波を用いた場合に比べて生体組織が損傷をうけることを小さくできる。

このために把握しておくべき基礎的な現象として、水中内で薬物となるナノドラッグ粒子が封入された含気マイクロカプセル(以下ナノドラッグ・マイクロカプセルと略)に

衝撃波や圧力波が作用したときの気泡変形挙動の解析とその破壊現象、が挙げられる。

本研究では、これまでの研究(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、超音波素子で発生させた衝撃波や圧力波を水中内のナノドラッグ・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行い、また、実用にむけた試作カプセルでの実験条件の比較・検討を行う。

## 3. 研究の方法

本研究課題は大きく分けて、衝撃波のマイクロ構造の観察とカプセル変形の観察とナノ粒子を含む含気カプセルの製作および設計の2つを行う。

具体的には、圧電素子水中内のナノ粒子を含む含気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倒立顕微鏡および高速度カメラを用いて行い、変形挙動の解析を行う。

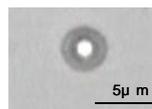
また、実用化に際し、効率的カプセル破壊のための最適な圧力レベルや衝撃マッハ数などの条件を実験的に探り、実験条件の比較・検討を行う。

## 4. 研究成果

(1) 衝撃波DDS用含気マイクロカプセルの製作

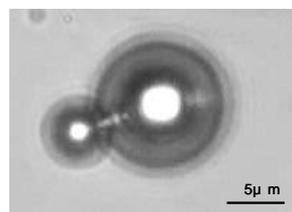
①小直径ガス入り高分子型カプセル(50 $\mu$ 以下)の創成とカプセル構造の破壊への影響

これまでに作成したマイクロカプセル(数十~200 $\mu$ m)よりも小さいカプセルを生成し(50 $\mu$ m程度)、破壊実験を行った。



(a) Sonazoid

(直径=4.1 $\mu$ m,膜厚=0.8 $\mu$ m)



(b) DPPC リポソームカプセル

(直径=12.7 $\mu$ m,膜厚=1.1 $\mu$ m,気泡径6.8 $\mu$ m)

図1 製作した3層構造リポソームカプセル

その結果、全体が小さい直径になるとカプセル膜の材料特性が同じで、同じ気液比率に対しても、膜厚比が小さい方が、破壊しやすくなることがわかった。

## ②リポソーム型カプセルの創成

カプセルの膜材として、これまでと素材の異なるリポソームを膜剤と使用してカプセル生成を行った。

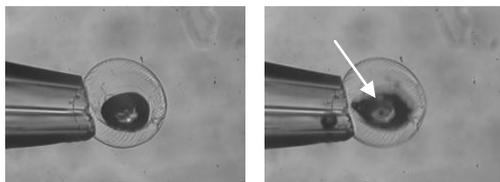
薬物導入については、最終製品として、リポソームの膜材を使って行うことを予定しているため、気泡内包の直径数 $\mu\text{m}$ のリポソーム型カプセル(DPPC)を創成した(図1(b))。また、対照群として内部の気体が100%のソナゾイド(市販の造影剤)を用いた。(図1(a))

## (2) 超音波素子を用いた変形挙動の観察

### ①超音波素子を用いた圧力波に対するカプセル内気泡変形挙動の観察

(1)の①で作成したカプセルに超音波素子を用いて衝撃波や圧力波を作用させ、内部の気泡の変形挙動を観察し、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。

光量低下を防ぐためシャッター時間を長めにとることで、気泡とマイクロカプセルの時間平均的変形挙動を捕らえることができ、その結果からは、直径 $50\mu\text{m}$ 程度になるとこれ以上の直径のものに比べて内部気泡とカプセル膜との全体的な物理的距離が小さくなり、気泡変形挙動が抑制され破壊しにくくなるもの(機械的指標 $MI=0.6$ 程度)、共振周波数の1つでは気泡の一部は図2のように先鋭な部分が存在することがわかった。すなわち、加圧振幅を増大することでマイクロジェット貫通の可能性が高いことが示された。



(a) 初期状態 (b) 典型的な挙動

図2 気泡変形挙動

## (3) 衝撃波 DDS の実用化等への検討

### ①マイクロカプセル構造のマクロの破壊率への影響

衝撃波の作用の前に超音波作用を行ったところ、破壊・変形挙動については今回作成した新型のカプセルの方が同じMI値(メカニカル・インデックス: 圧力振幅を周波

数の平方根で除したもの)に対して、時間あたりの破壊効率が2倍程度であることが工学的カプセルの破壊計測から明らかとなった(図3: 縦軸は輝度はカプセル数、横軸は時間を示し、勾配が破壊率を示す)。これについては、先の構造のところの説明したように、今回開発した3層(カプセル膜、液体、気体)の構造のカプセルが2層(カプセル膜、気体)に比べて膜特性がほぼ同じと仮定すれば、破壊率が上昇することを意味している。また、本研究期間内では明らかにできなかったものの膜の力学的特性については今後計測によって明らかとする。

破壊特性(破壊率)特性については上述の通りであるが、おおむね別途計測した圧力の計測から、MIの依存が強いと考えられ、実際他の結果からもこの傾向が読み取れる。

したがって、特定の周波数についてはいずれのカプセル(DPPCとソナゾイド)についてもリポソームカプセルの場合は破壊が同様の形態であることがわかった。

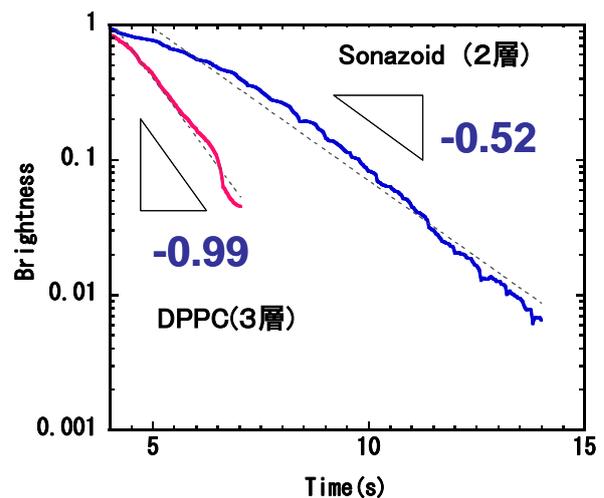


図3 層構造による破壊率の比較  
(69kHz, 0.01MPa)

### ②カプセルの機能性向上の検討(濃度マランゴニ効果を利用したカプセル自走の可能性)

実用化にあたり、カプセル自身が動力源を持たないため、薬物のリリース以外の問題点として、患部へのターゲティングがある。この問題に対しても、白血球(好中球)の走可性を基礎的に調べてその機能の搭載可能性について検討した。その結果、濃度勾配を発生するような患部においては、カプセル表面の部位の微細加工を施すことで、濃度マランゴニ効果を増長することができるために駆動力を得ることが可能であることが数値計算とマイクロスケールでの濃度物質の勾配計測からわかった。

③血栓溶解剤として用いる場合の、流れ場と血栓生成の関係

実用化にあたり、血栓溶解剤をカプセル内部に封入する際に、流れ場の中のどの部位に対してカプセル薬剤を投与するのが効率的であるかを調べるための基礎的な研究として、ステントなどのデバイスを想定した流れ場を生成させ、その中で血栓形成過程を実験的・CFD解析から調べて、カプセル投与部位の解析を行った。この結果、血栓形成過程はせん断応力依存が強く、このせん断応力程度で破壊されないカプセルが必要条件であるとのことがわかった。

#### 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 24 件)

①猪原哲, 廣幡 大樹,小湊佑一,山部長兵衛,池英昭,吐合一徳,平林和也,玉川雅章, キャビテーション微小気泡群放電を用いた水処理, 電気学会論文誌A, 122-B,2011 (印刷中),査読有

② M. TAMAGAWA, Analysis of a Bubble Deformation Process in a Microcapsule for Developing Drug Delivery Systems using Underwater Shock Waves, Proc. of ASME 2010 3rd Joint US-European Fluids Engineering Summer Meeting and 8th International Conference on Nanochannels, Microchannels, and Minichannels (FEDSM2010-ICNMM2010),pp.31242, 2010,査読有

③ M.TAMAGAWA, Simulation of thrombus formation process using Lattice Boltzmann Method with consideration of adhesion force to wall, Proceedings of the ASME 2010 International Mechanical Engineering Congress & Exposition (IMECE2010), pp.40859-2,2010,査読有

④ M. Tamagawa and R. Toyao, Visualization of thrombus formation and CFD based prediction on shear flows, IFMBE Proceedings 25(Proc of Medical Physics and Biomedical Engineering, World Congress 2009), vol.6,pp.1099-1100, 2009,査読有

⑤ M. Tamagawa and K. Matsumura, Driving force of a neutrophile 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,pp.200-201,2009,査読有

⑥ M.Tamagawa, H.Kaneda, S.Nagahama Simulation of Thrombus Formation in Shear Flows Using Lattice Boltzmann method, Artificial Organs, 33-8, pp604-610, 2009,査読有

⑦ M. Tamagawa and K. Matsumura, Elucidation of Driving Force of Neutrophile in Liquid by Cytokine Concentration Gradient, Proceedings of ICBME 2008,23, pp.882-883, 2008, 査読有

⑧ M. Tamagawa, S.Nagahama, CFD based prediction method of thrombus formation in shear flow and its validation, Proceedings of IMECE2008 (2008 ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition), pp.67265,2008, 査読有

⑨ M. Tamagawa, N.Ishimatsu, EFFECTS OF SHOCK WAVES ON ACCELERATION OF CELL GROWTH RATE BY SHOCK TUBE, Proceedings of IMECE2008 (2008 ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition), pp.68216,2008,査読有

⑩ M. Tamagawa, N. Ishimatsu, Development of Microcapsules Including a Gas Bubble for Shock Wave Based Drug Delivery, Proceedings of FEDSM2008(2008 ASME Fluids Engineering Conference), pp.55320, 2008,査読有

⑪ M.Tamagawa, Fundamental Investigations of Driving Force of a Neutrophile in Liquid Using Concentration Marangoni Effect for Developing Microcapsules in Drug Delivery Systems, FEDSM2008 (2008 ASME Fluids Engineering Conference), pp.55319, 2008, 査読有

⑫ M. TAMAGAWA, CFD study of thrombus formation on shear blood flows by using modified Lattice Boltzmann method and thrombus observation, 2008 Summer Bioengineering Conference (SBC2008), pp.193087, 2008, 6,査読有

⑬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, pp.261-267, 2008,査読有

⑭ M. Hiramoto, K.Fuushima, M. Tamagawa,Development of prediction method of thrombus formation in shear flow by CFD,3rd Asian Pacific Conference on Biomechanics 2007,pp.71,Tokyo, 2007, 11,査読有

⑮ N.Ishimatsu, M.Tamagawa, S.Iwakura,Effects of plane shock wave on endothelial cells using shock tube,3rd Asian Pacific Conference on Biomechanics, 2007, pp.170, Tokyo,2007,11,査読有

⑯ M.Tamagawa, K.Fukushima, M.Hiramoto, S.Nagahama, Simulation of thrombus formation in a shear blood flow by lattice Boltzmann method, Proc. of 2007 Joint Congress of JSAO and IFAO, pp.89, Osaka,2007,10,査読有

⑰ M.Tamagawa,N.Ishimatsu,Development of Microcapsules Including Gas Bubbles for Shock Wave DDS, Proceedings of ICBB2007, The 1st International Colloquium on Dynamics, Physics and Chemistry of Bubbles and Gas-Liquid Boundaries,pp.10, Japan, Niseko, 2007,9, 査読有

⑱ M.Tamagawa, N.Ishimatsu,Effects of Underwater Shock Wave on Endothelial Cells in Vitro Using Shock Tube, Proceedings of FEDSM2007, 5th Joint ASME/JSME Fluids Engineering Conference ,pp.37637, USA, San Diego, 2007, 7, 査読有

⑲M. Tamagawa, CFD Study of Thrombus Formation on Shear Blood Flows for Developing Prediction Method of Thrombus,Proceedings of FEDSM2007, 5th Joint ASME/JSME Fluids Engineering Conference, pp.37074,USA,San Diego, 2007, 7,査読有

⑳M.Tamagawa,N.Ishimatsu, S. Iwakura, and I. Yamanoi,,Acceleration of cell growth rate by plane shock wave using shock tube, Proceedings of 26th International Symp. Shock Waves, pp.841-846, Germany, 2007,7, Springer-Verlag,査読有

㉑M. Tamagawa Fundamental

investigation of driving force of microcapsule for drug delivery systems using the principle of neutrophile chemotaxis ,Proc.of ASME Frontiers in Biomedical Devices Conference,pp.38091,USA,Irvine,2007,6,査読有

㉒M. Tamagawa, Prototype of microcapsule for shock wave drug delivery systems and its design, Proc. of ASME Frontiers in Biomedical Devices Conference,pp.38088,USA,Irvine,2007,6, 査読有

㉓金田紘明, 玉川雅章, 格子ボルツマン法を用いた血栓生成のシミュレーション,日本機械学会論文集,Vol.73,No.736,pp.2433-2438, 2007,査読有

㉔福島克也, 玉川雅章, 平本美記,せん断流れ場における血栓生成の可視化,生体医工学,Vol.45,No.1,pp.99-104, 2007,査読有

[学会発表] (計 29 件)

①松村晃輔, 玉川雅章, サイトカイン濃度勾配下における好中球運動の解明—濃度輸送の可視化観察と数値解析—,日本機械学会第22回バイオエンジニアリング講演会論文集,pp.78-79, 2010

②鳥屋尾亮, 玉川雅章,格子ボルツマン法によるせん断血液流れ場での血栓形成予測と検証,日本機械学会第22回バイオエンジニアリング講演会論文集,pp.120-121,2010

③M. Tamagawa, R. Toyao,Prediction of thrombus formation process in blood flow with separation using Lattice boltzmann method ,第49回日本生体医工学会大会抄録集(CD-ROM), Vol.48, No.1,FC25-1, 2010

④玉川雅章 沖 倫明, 水中圧力波によるマイクロカプセル内気泡変形挙動の観察, 日本機械学会年次大会講演論文集, Vol.6,10-1,pp.183-184,2010

⑤松村晃輔, 玉川雅章, 濃度勾配を利用したマイクロカプセル駆動機構の解明, 日本機械学会年次大会講演論文集,Vol.6,10-1,pp.181-182,2010

⑥松村晃輔, 玉川雅章,DDS用カプセル駆動源開発のための好中球のサイトカイン濃度勾配による駆動機構解明,日本機械学会第21

回バイオエンジニアリング講演会論文集,pp.67-68,2009

⑦前田 暁,玉川 雅章,オリフィス管内流れ場における血栓形成の可視化観察- 壁面吸着力の影響 -,日本機械学会第21回バイオエンジニアリング講演会論文集,'pp.299-300,2009

⑧鳥屋尾亮,玉川雅章,せん断血流場におけるCFDを用いた血栓形成モデルの検討,日本機械学会第21回バイオエンジニアリング講演会論文集, pp.301-302,2009

⑨石松憲和,玉川雅章,血管分岐構造のフラクタル性を利用した流れ解析手法の開発-階層構造のモデル化-,日本機械学会第21回バイオエンジニアリング講演会論文集,pp.361-362,2009

⑩玉川雅章,松村晃輔,物理的DDS用マイクロカプセルの機能性向上のための基礎的研究,第48回日本生体医工学会大会抄録集, Vol.47,Suppl.1, pp.222,2009

⑪玉川雅章,石松憲和,水中衝撃波による細胞への作用と応力波伝播について,第48回日本生体医工学会大会抄録集, Vol.47,Suppl.1, pp.202,2009

⑫玉川雅章,鳥屋尾亮,オリフィス管内せん断流れ場におけるCFDによる血栓形成予測法の開発,第48回日本生体医工学会大会抄録集, Vol.47,Suppl.1, pp.218,2009

⑬玉川雅章,松村浩輔,沖 倫明,衝撃波による白血球走化性の向上に関する一検討,日本超音波医学会2009年度第2回基礎技術研究会, BT2009-17,2009

⑭松村晃輔,玉川雅章,古川義純,DDS用カプセル開発のための基礎研究,日本機械学会年次大会講演論文集,No09-1,pp.99-100,2009

⑮鳥屋尾亮,玉川雅章,せん断血流場におけるCFDを用いた血栓形成予測法の開発,日本機械学会年次大会講演論文集,' No09-1, pp.183-184,2009

⑯玉川雅章,せん断流れ場における血栓形成の可視化とCFDによる形成速度の予測,第8回生活支援工学系学会連合大会講演集, pp.38,2009

⑰鳥屋尾亮,玉川雅章,せん断血流場における

格子ボルツマン法を用いた血栓予測法の開発-凝集モデルの壁面付着への拡張について-,日本機械学会計算力学講演会CMD2009講演論文集, No.09-21, pp.550-551,2009

⑱松村晃輔,玉川雅章,液体中の濃度勾配で駆動力を発生する白血球の運動機構について,日本機械学会流体力学講演会2009講演論文集, No.09-8pp.559-560, 2009

⑲松村晃輔,玉川雅章,沖倫明,衝撃波作用による白血球走化性への影響,第20回日本機械学会バイオフロンティア講演会講演論文集, No.09-10, pp.101-102, 2009

⑳M. Tamagawa., VISUALIZATION OF THROMBUS FORMATION ON PIPE ORIFICE FLOWS, Proc.of XXXVI Annual meeting European Society for Artificial Organs ( ESAO 2009 ),2009

㉑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

㉒ M. Tamagawa, N. Ishimatsu, Fundamental study of shock induced acceleration of cell growth by plane shock waves, Acoustics 2008

㉓石松憲和,玉川雅章,フラクタル性を利用した分岐をもつ血管内の流れ解析手法の開発,日本機械学会年次大会講演論文集,pp.706-707,2008

㉔松村晃輔,玉川雅章,DDS用カプセル開発のための白血球走化性機構の解明,日本機械学会年次大会講演論文集,'pp.25-26,2008

㉕前田暁,玉川雅章,はく離・再付着流れでの血栓形成について,第6回生活支援工学系学会連合大会講演集, pp.90,2008

㉖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

㉗池英昭,吐合一徳,平林和也,猪原哲,廣幡大樹,山部長兵衛,石松憲和,窪元勇太,玉川雅章 キャビテーション気泡群放電による水処理技術の研究,第42回日本水環境学会年次講演集, pp.196, 2008.3

⑧窪元勇太, 玉川雅章, 向井楠宏, 古川義純  
サイトカイン濃度勾配による好中球の液中  
運動機構の解明 日本機械学会第20回バ  
イオエンジニアリング講演会講演論文集, pp.  
63-64, 2008.1

(招待講演)

⑨玉川雅章, 衝撃波を利用した気泡内包マイクロ  
カプセルの破壊, 日本ソノケミストリー学会, 第  
3回超音波とマイクロバブルの相互作用に関する  
シンポジウム講演論文集, pp.13-14, 2011

〔図書〕(計2件)

①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

②H. 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, 2007

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

玉川 雅章 (TAMAGAWA MASA AKI)

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