

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25289076

研究課題名(和文)パルスパワーの生体への作用解明と応用展開

研究課題名(英文) Interaction between pulsed power and organism and its applications

研究代表者

秋山 秀典 (Akiyama, Hidenori)

熊本大学・パルスパワー科学研究所・教授

研究者番号：50126827

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)：バイオエレクトリクスに特化したコンパクトで軽量なパルスパワー技術開発を行い、ナノ秒パルス電界、プラズマ、及び衝撃波にエネルギーを変換し、動物や植物、バクテリア等に照射して、パルスパワーの生体への作用を解明した。さらに、Bioelectrics 国際コンソーシアムを通じたバイオエレクトリクス応用展開を行い、高齢化社会や環境悪化など国際社会が抱える問題の解決に寄与する体制を作った。

研究成果の概要(英文)：Lightweight and compact pulse power generator specialized in Bioelectrics was developed. Its output energy was converted into a nanosecond pulse electric field, plasma and a shock wave, which were irradiated to an animal, a plant, bacteria and others. The action to the living organism of the pulse power was elucidated. Furthermore, the applied development of Bioelectrics, which solves the problems of an aging society and the environmental degradation, was performed through the Bioelectrics international consortium.

研究分野：パルスパワー科学

キーワード：パルスパワー科学 プラズマ科学 大電流高電圧工学 バイオエレクトリクス 環境

1. 研究開始当初の背景

「バイオエレクトリクス の体系化と応用展開」を目指して、2005年に熊本大学、Old Dominion University (米国)、Karlsruhe Institute of Technology (ドイツ) 間で Bioelectrics 国際研究協定を熊本大学学長室で締結した。現在、世界トップレベルの15機関で Bioelectrics 国際コンソーシアムを形成している。パルスパワーの生体への作用の解明によるバイオエレクトリクス の体系化は、異分野融合型の新学問領域をうみ、バイオエレクトリクス の先端的应用展開は、高齢化社会や環境悪化など国際社会が抱える問題の解決に寄与する。この国際コンソーシアムを主導している本科研費代表の秋山は、年3回のインターネット国際コンソーシアムフォーラム及び年1回の Bioelectrics 国際シンポジウムを開催してきた。国際シンポジウムは、第1回から第4回までを熊本で行い、その後米国とヨーロッパで開催し、2012年に第9回 Bioelectrics 国際シンポジウムをKKR ホテル熊本で開催した。予定を大幅に上回る約150件の発表と約200人の参加者を得た。このような活動が国際的に認められ、40万人の会員を抱える学会であるIEEEでは、二年に一回、バイオエレクトリクスの特集号を組んでおり、プラズマ・核融合学会や日本電気学会でも小特集が組まれている。最近では、Plasma Medicine という分野の研究が盛んになりつつあるが、バイオエレクトリクス の研究分野に含まれており、最先端研究としてのバイオエレクトリクス の研究者は世界的規模で指数関数的に増加している。本研究課題である「パルスパワーの生体への作用解明と応用展開」は、熊本大学或いは日本におけるパルスパワーとバイオエレクトリクス の研究をさらに進展させ、国際的に研究を先導する立場をさらに強化する。これまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯及び研究成果発展の内容、バイオエレクトリクス 分野での研究実績は下記のようなものである。

水環境分野：ダムや湖でアオコの大量発生が世界的に問題となっている。パルスパワーによる水中放電でアオコの処理を行った。

健康福祉分野：パルスパワーを印加することにより野菜や果物が柔らかくなることを明らかにした。咀嚼や嚥下困難者のための食事を利用することを目指した。

医療分野：がん細胞にナノ秒パルス電界 (nsPEFs) を印加してアポトーシスを誘導するメカニズムを明らかにした。今後、新しい非侵襲型のがん治療装置の開発を目指した。

食品分野：ナノ秒パルス電界により、植物成長の促進効果を示した。今後、植物工場や魚養殖工場などへの展開を目指した。

エネルギー分野：パルスパワーによる藻類の成長促進と藻類からの油分離の研究を進めた。

これまでの研究成果を踏まえ、本科研費では

「バイオエレクトリクス の体系化と応用展開」を実現するため、下記に示す学術的に特色ある独創的な研究を行う。

(1)バイオエレクトリクス 工学分野：応用研究を推進するため重要な課題となる、バイオエレクトリクス に特化した全固体素子を用いた新しいパルスパワー技術開発を行う。近い将来、応用研究成果を産業化するためにも、避けて通れない技術開発である。また、Bioelectrics 国際コンソーシアム機関との応用展開を進める。

(2)バイオエレクトリクス 科学分野：いまだ明らかにされていないパルスパワーの生体への作用を解明する。

2. 研究の目的

パルス幅はナノ秒と短い、その出力は一つの電力会社の最大供給電力に匹敵するような電力をパルスパワーと呼ぶ。そのエネルギーは100Wの電球を0.1秒間つける程度と極小である。このパルスパワーを生体に印加することにより、皮膚がんの消滅や傷の回復 (医療分野)、アオコの処理 (水環境)、柔らかい高齢者用食品 (健康福祉)、藻類からの油分離 (エネルギー)、植物工場や魚養殖工場 (農漁業) 等、多くの重要な研究がなされており、この新しい異分野融合型の研究領域をバイオエレクトリクス と名付けている。パルスパワーの生体への作用の解明と応用展開を目指して、世界トップレベルの15機関で Bioelectrics 国際コンソーシアムを形成している。本研究目的は、バイオエレクトリクス に特化した全固体素子を用いたパルスパワー技術の新展開とパルスパワーの生体への作用の解明である。さらに、本基盤研究の遂行とともに、Bioelectrics 国際コンソーシアム各機関との共同研究を通じた応用研究の展開につなげる。

3. 研究の方法

研究目的を達成するため、下記の5つの課題に分けて遂行する。

(1)バイオエレクトリクス に特化した全固体素子を用いたパルスパワー発生装置開発

(2)パルスパワーの細胞への作用 (分子機構) 解明

(3)パルスパワーの個体への作用解明

(4)パルスパワー利用機器の性能試験

(5)バイオエレクトリクス 国際コンソーシアム機関との共同研究推進

4. 研究成果

バイオエレクトリクス に特化した、コンパクトで軽量のパルスパワー技術開発を行い、ナノ秒パルス電界、プラズマ、及び衝撃波にエネルギーを変換し、動物や植物、バクテリア等に照射して、パルスパワーの生体への作用を解明した。さらに、Bioelectrics 国際コンソーシアムを通じたバイオエレクトリクス 応用展開を行い、高齢化社会や環境悪化な

ど国際社会が抱える問題の解決に寄与する体制を作った。研究成果として下記が挙げられる。

(1) バイオエレクトリクスに特化したパルスパワー発生装置開発

パルスパワー発生装置の開発は、パルスの立上り時間が数十 ns から数 ns に移ってきている。しかしながら、大電力、高繰り返し、高機能、メンテナンスフリーの装置は開発されていなかった。パルスの立上り時間が数 ns で、産業にも使える高機能パルスパワー発生装置を開発した。バイオエレクトリクス分野での利用に適した、電界の最大値として 100 kV/cm、電流最大値として 500 A、パルスの立上り時間としてナノ秒、最大繰り返し周波数 1000 pps (pulses per second)、更にパルス間隔がショット毎に可変の高機能パルスパワー発生装置を開発した。この高い要求を満たすため、磁気パルス圧縮方式パルスパワー発生装置と全固体素子を用いた誘導性エネルギー蓄積方式を組み合わせて構成した。オープニングスイッチとして FRD (fast recovery diode) を用いた。この開発により、高機能ナノ秒パルスパワー発生装置が製作され、この装置を提供することにより、バイオエレクトリクスの研究が幅広く進展している

(2) パルスパワーの生体への作用の解明

パルスパワーを生体に印加した時の、人の細胞の応答、特に MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) 経路応答を調べることにより、増殖、アポトーシス、分化等への刺激効果を解明した。パルスパワーを生体に印加した時のストレス応答、特にストレスセンサーの活性化及びたんぱく質合成の時間変化を調べることにより、パルスパワーのストレス作用も解明した。

パルスパワーの細胞への応答である MAPK 経路への刺激効果解明：パルスパワーを生体に印加した時の、人の細胞の応答、特に MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) 経路応答の、パルスパワーパラメータ依存性を調べ、増殖、アポトーシス、分化等へのパルスパワーの刺激効果を解明した。

パルスパワーの細胞ストレス応答の解明：パルスパワーを生体に印加した時のストレス応答、特にストレスセンサーの活性化、eIF2 のリン酸化、及びたんぱく質合成の時間変化のパルスパワーパラメータ依存性を調べることにより、パルスパワーの細胞へのストレス作用を解明した。さらに、パルスパワーでがん細胞のアポトーシス誘導を、たんぱく質レベル及び遺伝子レベルでその機構を解明した。

植物への成長促進機構の解明：パルスパワーの立上り時間が 10 ナノ秒のパルスパワーをシロイヌナズナ等植物に印加することにより、成長が促進された。その成長促進機構

をしらべるため、遺伝子レベルで調べることにより、パルスパワーによる植物の成長促進をある程度解明した。また、植物工場に関連して、パルスパワーの植物成長促進についても調べた。

(3) パルスパワー応用展開

パルスパワーを用いたアオコの処理（水環境）、高齢者用食品（健康福祉）、藻類からの油分離（エネルギー）、植物工場（農漁業）等の実用化の可能性を検討した。

アオコ処理装置の性能試験：夏に湖沼において微細藻類が大発生し、水面を覆うことにより、アオコ（青粉）と呼ばれる状態になる。ミクロキスチスの急激な細胞分裂によっている。パルスパワーによるミクロキスチス内ガス胞を潰すことにより、処理が可能である。太陽電池で駆動されたパルスパワー装置をアオコ処理船に組み込み、実際のダムで実験を行い、その性能試験を行った。

藻類の成長促進と油分離：ポトリオコッカスなどのオイル産生緑藻類の細胞分裂促進とオイルの取り出しにパルスパワーを使うことを提案し、University of Toulouse と熊本大学間で共同研究を行い、油の分離に成功した。

衝撃波の生成と医療応用：チェコの Institute of Plasma Physics と熊本大学の間で、パルスパワーを用いた衝撃波の発生とそのがん治療等の医療応用に関する共同研究を行い、がん細胞の死滅に成功した。チェコ科学アカデミーから交流事業の予算も得られた。

非加熱調理器：嚥下障害や誤嚥を起こす高齢者の食事を改善するため、パルスパワーによって食物を柔らかくする研究を進めた。パルスパワー非加熱調理器と名付けており、実用化の可能性を探るため、性能試験を行った。

非侵襲がん治療：楕円体ミラーの第二焦点に電界を収束させて、そこにあるがんの治療を行う非侵襲がん治療装置の性能試験をおこなった。

(4) 国際共同研究の推進

バイオエレクトリクス国際コンソーシアム機関との共同研究を推進した。特に、University of Toulouse と Institute of Plasma Physics との共同研究では、若手研究者を招聘して、共同研究を活発化した。

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 45 件)

Guionet, A., Hosseini, B., Teissié, J., Akiyama, H. and Hosseini, H., A new mechanism for efficient hydrocarbon electro-extraction from *Botryococcus braunii*, *Biotechnology for Biofuels*, 査

読有, 10, 2017

DOI: 10.1186/s13068-017-0724-1

Furusato, T., Ota, M., Fujishima, T., Yamashita, T., Sakugawa, T., Katsuki, S. and Akiyama, H., Effect of Voltage Rise Rate on Streamer Branching and Shock Wave Characteristics in Supercritical Carbon Dioxide, IEEE Transactions on Plasma Science, 査読有, 44, 2016, 3189-3195

DOI: 10.1109/TPS.2016.2607225

Hoffer, P., Sugiyama, Y., Hosseini, S. H. R., Akiyama, H., Lukes, P. and Akiyama, M., Characteristics of meter-scale surface electrical discharge propagating along water surface at atmospheric pressure, Journal of Physics D: Applied Physics, 査読有, 49, 2016, 415202

DOI: 10.1088/0022-3727/49/41/415202

Lukes, P., Zeman, J., Horak, V., Hoffer, P., Pouckova, P., Holubova, M., Hosseini, S. H. R., Akiyama, H., Sunka, P. and Benes, J., Bioelectrochemistry, 査読有, 103, 2015, 103-110

DOI: 10.1016/j.bioelechem.2014.08.019

Morotomi-Yano, K., Akiyama, H. and Yano, K. I., Nanosecond pulsed electric fields induce poly(ADP-ribose) formation and non-apoptotic cell death in HeLa S3 cells, Biochemical and Biophysical Research Communications, 査読有, 438, 2013, 557-562

DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.083

〔学会発表〕(計38件)

Furusato, T., Tanoue, H., Ota, M., Imamichi, T., Akiyama, H., Matsuda, Y., Fujishima, T. and Yamashita, T., Characteristics of positive pulse ARC discharge in supercritical carbon dioxide, IEEE International Pulsed Power Conference, June 1, 2015, Austin USA

DOI: 10.1109/PPC.2015.7296788

〔図書〕(計1件)

Hidenori Akiyama, Richard Heller, Springer, Bioelectrics, 2017, pp.1-388

〔産業財産権〕

出願状況(計5件)

名称: プラズマ放電液体処理装置及びその方法

発明者: 秋山秀典

権利者: 熊本大学

種類: 特許

番号: 特開 2017-056414

出願年月日: 平成 27 年 9 月 17 日

国内外の別: 国内

取得状況(計1件)

名称: 物質導入用プラズマ照射装置を用いた物質導入方法

発明者: 王斗艶、関大亮、浪平隆男、齊藤壽仁、秋山秀典

権利者: 熊本大学

種類: 特許

番号: 特許第 6044032 号

取得年月日: 平成 28 年 11 月 25 日

国内外の別: 国内外

〔その他〕

熊本大学発ベンチャー企業ホームページ

<http://fusiontech.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秋山 秀典 (AKIYAMA, Hidenori)

熊本大学・パルスパワー科学研究所・教授

研究者番号: 50126827

(2) 研究分担者

勝木 淳 (KATSUKI, Sunao)

熊本大学・パルスパワー科学研究所・教授

研究者番号: 80233758

(3) 研究分担者

矢野 憲一 (Yano, Kenichi)

熊本大学・パルスパワー科学研究所・教授

研究者番号: 70311230

(4) 研究分担者

ホセイニ ハミド レザ (Hosseini Hamid Reza)

熊本大学・パルスパワー科学研究所・教授

研究者番号: 00543406

(5) 研究分担者

浪平 隆男 (NAMIHIRA, Takao)

熊本大学・パルスパワー科学研究所・准教授

研究者番号: 40315289

(6) 研究分担者

佐久川 貴志 (SAKUGAWA, Takashi)

熊本大学・パルスパワー科学研究所・教授

研究者番号: 40398186

(7) 研究分担者

王 斗艶 (Ou, Toen)

熊本大学・パルスパワー科学研究所・准教授

研究者番号: 30508651