

[研究助成 (A)]

生体組織に埋め込み可能な生体親和性光ファイバーの設計と応用

Design and Application of Biocompatible Optical Fibers Implantable in Living Tissues



研究代表者

東京農工大学
大学院応用化学研究科

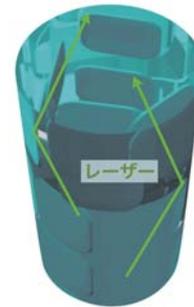
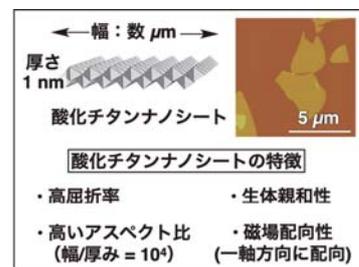
特任講師

内田 紀之

2231005

[研究の目的]

光伝送能と共に、柔軟に折り曲げることが可能な光ファイバーは、情報・通信の分野だけでなく、機能性バイオマテリアルを設計する上で必須の材料である。代表的な実用例は胃カメラであり、胃や腸の健康状態を観察するための必要不可欠なデバイスとして、現在日常生活に定着している。近年、光刺激によって生体機能を制御するオプトジェネティクスなどの、光制御を基盤とした分子生物学の学術分野が急速に発展している背景から、生体組織に光を伝送する、より高機能な光ファイバーの開発が求められている。しかしながら、従来の光ファイバーは多くの場合、光を効率的に屈折させるために金属などの生体に対して有害な材料を多く含み、生体親和性という相反する性質を両立させるのが困難とされており、生体現象を長期間観察するための光伝送デバイスとしては適していないことが大きな課題であった。最近筆者は、磁場配向させた酸化チタンナノシートを含むヒドロゲルが高効率で光を伝送する光ファイバーとして利用できることを見出している(図1)。この光ファイバーヒドロゲルはほとんど水(>90%)を構成要素とした生体親和性の高いソフトマテリアルであり、柔軟に折り曲げることができる。また、この酸化チタンナノシートの水分散液を磁場下でゲル化させるだけという、簡便な操作によって作成することができるため、



配向した酸化チタンナノシートが組み込まれたヒドロゲル (含水率>90%)

図1 一次元的に配向した酸化チタンナノシートが埋め込まれた光伝送性光ファイバーヒドロゲル。

極めて高い実用性を持っている。本研究課題ではこの生体親和性光ファイバーの機能を最大限に引き出す材料設計指針を確立と応用を目的としていた。特に、脳組織などに埋め込み、レーザーの散乱光によってイメージングを行うトモグラフィ法への応用を試行していた。

[研究の内容, 成果]

タンパク質を利用した酸化チタンナノシートの表面被覆による物性の向上

本研究課題の光ファイバーを光トモグラ

フィーなどへと応用するため、光ファイバーヒドロゲルの構成要素である、酸化チタンナノシートの表面修飾による機能調整を行なった。修飾剤としてタンパク質を酸化チタンナノシート利用して表面修飾を行なった。干渉溶液中において、牛血清アルブミンと酸化チタンナノシートナノシートを混合し、未反応のアルブミンを遠心操作によって除去することで、表面コーティングされた酸化チタンナノシートを作成することができた。この酸化チタンナノシートはコーティング後も水中で高い分散性を示し、数ナノメートルの厚みを持っていることが、透過型電子顕微鏡観察、及び原子間力顕微鏡によって確認された。また、コーティング後に酸化チタンナノシートの屈折率が上昇していることも明らかになった。

マウス実験の立ち上げに向けた自己集合性ペプチドゲルの作成

次に、マウス脳内に光ファイバーを埋め込むための前段階として、マウスの実験系の立ち上げを行なった。使用する材料のモデルとして、自己集合性ペプチド由来のヒドロゲルを作成した(図2)。このヒドロゲルは水溶液中にペプ

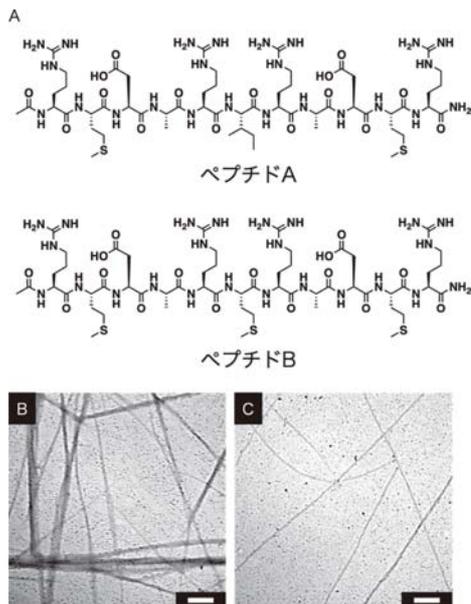


図2 自己集合性ペプチドの分子構造(A)、水中で超分子ファイバーを形成しているペプチドA(B)、及びペプチドB(C)の透過型電子顕微鏡画像。

チドを混合するだけで容易に調整可能であり、マウス実験の評価系を立ち上げる上で最適な材料モチーフである。

ペプチドゲルを利用したマウスの脳機能制御

合成したペプチドゲルを遠位中大脳動脈閉塞のモデルマウス脳内に作用させ、7日目にフツ

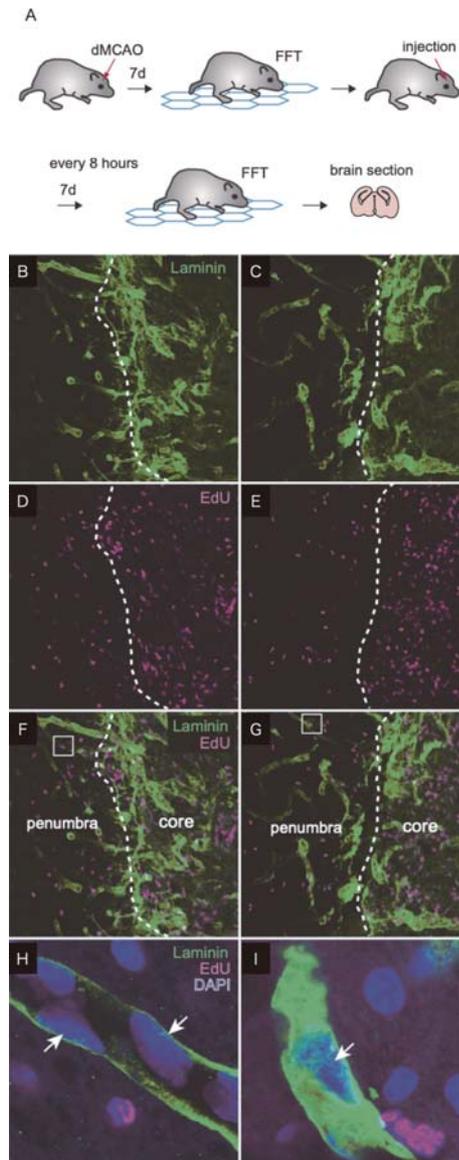


図3 実験デザイン 遠位中大脳動脈閉塞(dMCAO)モデルマウスの脳に対してペプチドゲルを投与し、7日目に、運動協調性をフットフォールトテスト(FFT)で評価した後、ペプチド混合物を損傷部位に注射した(A)。ペプチドゲルの添加しない場合(B, D, F, H)と添加しない場合(C, E, G, I)におけるラミニン(緑)(B, C)、EdU(マゼンタ)(D, E)、ラミニン(緑)とEdU(マゼンタ)(F-I)による損傷コアとの境界像を観察した共焦点顕微鏡画像。H, IはFGの囲みにおける拡大図。

トフォールトテスト (FFT) を行い、運動協調性を評価したのち、脳切片を採取し、組織の顕微鏡観察を行なった (図 3)。その結果、ペプチドゲルが投与されたマウスは歩行機能が改善すると共に、損傷した神経組織が再生することが確認され、これにより脳組織への材料機能を評価するためのマウス実験系の立ち上げに成功した。

今後の展望

本研究課題では、光ファイバーヒドロゲルの物性向上に向け、構成要素である酸化チタンナノシートの屈性率の向上に成功した。また、材料の脳組織への利用に向けたマウス実験系の立ち上げに成功した。今後は物性の向上が実現した光ファイバーヒドロゲルをマウスの脳組織に埋め込み、レーザー照射を行うことで、脳組織をイメージングするトモグラフィ法へと応用する予定である。

【謝 辞】

本研究は理化学研究所、創発物性科学研究センターの協力を得て研究であり、この場を借りて御礼を申し上げます。また、本研究に助成頂いた立石財団にこの場を借りて改めて御礼を申し上げます。

【成果の発表、論文など】

論文：

- [1] Hiroki Hamada*, Daisuke Uesugi, Kohji Ishihara, Ryusuke Hosoda, Kei Shimoda, Atsuhito Kuboki, Noriyuki Uchida, Yuya Kiriake, "Transdermal delivery of paclitaxel-anionic nanoparticles to epidermis layer, pterostilbene, and pterostilbene glycoside, and their application for treatment of skin cancer and wrinkle" *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2024, 13, 1-7. DOI: 10.20546/ijcmas.2024.1304.001.
- [2] Yoshika Hara, Ken Yoshizawa, Atsuya Yaguchi, Hirotsugu Hiramatsu, Noriyuki Uchida*, Takahiro Muraoka*, "ROS-responsive methionine-containing amphiphilic peptides impart enzyme-triggered phase transition and antioxidant cell protection" *Biomacromolecules* 2024, *Accepted*.

- [3] Y Toru Tasaka Hiroki Hamada*, Noriyuki Uchida* "Hybridization of tannic acid with Technol PG liposomes" *Nat. Prod. Commun.* 2024, *Accepted*.
- [4] Takahiro Nakayama*, Akash Kumar Singh, Noriyuki Uchida, Toshiyuki Fukutomi, Yasuo Terao, Hiroki Hamada, Takahiro Muraoka, Eswaramoorthy E Muthusamy, Tapas Kumal Kundu, Kimio Akagawa "Activator of KAT3 histone acetyltransferase family ameliorates the low latent inhibition in a neurodevelopmental disorders model, syntaxin 1A abraded mice" *Cell Rep.* 2024, 43, 114101.
- [5] Noriyuki Uchida, Takahiro Muraoka* "Self-assembling materials functionalizing bio-interfaces of phospholipid membranes and extracellular matrices" *Chem. Commun.* 2023, 59, 9665-9782.
- [6] Noriyuki Uchida* "Design of supramolecular nanosheets for drug delivery applications" *Polymer Journal* 2023, 55, DOI: 10.1038/s41428-023-00788-3.
- [7] Noriyuki Uchida*, Masayoshi Yanagi, Hiroki Hamada* "Dispersion of manganese dioxide particles using anionic Technol PG and sodium cholate in the preparation for application as films on substrates" *Nat. Prod. Commun.* 2023, 18, DOI: 10.1177/1934578X231163386.
- [8] Noriyuki Uchida*, Yunosuke Ryu, Yuichiro Takagi, Ken Yoshizawa, Kotonon Suzuki, Yasutaka Anraku, Itsuki Ajioka, Naofumi Shimokawa, Masahiro Takagi, Norihisa Hoshino, Tomoyuki Akutagawa, Teruhiko Matsubara, Toshinori Sato, Yuji Higuchi, Hiroaki Ito, Masamune Morita, and Takahiro Muraoka* "Endocytosis-like vesicle fission mediated by a membrane-expanding molecular machine enables virus encapsulation for in vivo delivery" *J. Am. Chem. Soc.* 2023, 145, 6210-6220.

特許：

- [1] 特願 2024-28329・内田紀之；村岡貴博；石坂龍・リン脂質構造体の形態制御方法およびリン脂質構造体・国立大学法人東京農工大学・2024/2/28
- [2] 特願 2024-28328・内田紀之；村岡貴博；石坂龍・両親媒性化合物、リン脂質構造体、およびリン脂質構造体の製造方法・国立大学法人東京農工大学・2024/2/28
- [3] 特願 2023-181844・村岡貴博；内田紀之；近藤詩織・ドロブレット制御装置、ドロブレット制御方法、及び組成物・国立研究開発法人科学技術振興機構・2023/10/23

著書：

- [1] 内田紀之, "ウイルスを高効率封入する膜変形リボソーム" *Precision Medicine* 38 巻, 14 号, 2024.

[2] 内田紀之, “血中投与型ウイルス療法の実現に向けた膜変形リポソームキャリア” BIO Clinica 38 巻, 14 号, 2023.

[3] 内田紀之, “人工的なエンドサイトーシス様分裂を起こす光応答性膜変形リポソーム” 光アライアンス 34 巻, 2023.