Title	ナノプラズモニック遺伝子銃の創出
Sub Title	Nanoplasmonic gene gun
Author	寺川, 光洋(Terakawa, Mitsuhiro)
Publisher	
Publication year	2014
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2013.)
JaLC DOI	
Abstract	金微粒子の新規な打ち込み方法として、増強局在近接場光生成プラズマ駆動による新規粒子推進 を実験実証した。FDTD法を用いた理論計算と実験研究により、推進速度、推進角度、推進された 粒子径を調べ、空間拡がりの小さい推進が可能であることを明らかにした。将来展望として、本 研究において観察されたレーザー照射による形状変化がない条件をより詳細に調べることで、内 包もしくは結合した薬剤分子に影響を与えることなく推進が行えるものと期待される。 We proposed and demonstrated nanosphere propulsion by using femtosecond-laser excited enhanced near-field. Velocity, angle, and diameter of propelled nanospheres were investigated and high spatial controllability of the propulsion was demonstrated based on the FDTD calculation and experiments. Little structural change was observed after the propulsion, indicating the potentiality to the drug propulsion with less damage effect to the embedded molecules.
Notes	研究種目 : 挑戦的萌芽研究 研究期間 : 2011~2013 課題番号 : 23650310 研究分野 : 総合領域 科研費の分科・細目 : 人間医工学・医用システム
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23650310seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 26 年 4月 16 日現在

機関番号: 32612	
研究種目:挑戦的萌芽研究	
研究期間: 2011~2013	
課題番号: 2 3 6 5 0 3 1 0	
研究課題名(和文)ナノプラズモニック遺伝子銃の創出	
研究課題名(英文)Nanoplasmonic gene gun	
研究代表者	
寺川 光洋(Terakawa, Mitsuhiro)	
慶應義塾大学・理工学部・講師	
研究者番号:60580090	
交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円	

研究成果の概要(和文):金微粒子の新規な打ち込み方法として、増強局在近接場光生成プラズマ駆動による新規粒子 推進を実験実証した。FDTD法を用いた理論計算と実験研究により、推進速度、推進角度、推進された粒子径を調べ、空 間拡がりの小さい推進が可能であることを明らかにした。将来展望として、本研究において観察されたレーザー照射に よる形状変化がない条件をより詳細に調べることで、内包もしくは結合した薬剤分子に影響を与えることなく推進が行 えるものと期待される。

研究成果の概要(英文):We proposed and demonstrated nanosphere propulsion by using femtosecond-laser exci ted enhanced near-field. Velocity, angle, and diameter of propelled nanospheres were investigated and high spatial controllability of the propulsion was demonstrated based on the FDTD calculation and experiments. Little structural change was observed after the propulsion, indicating the potentiality to the drug propulsion with less damage effect to the embedded molecules.

研究分野:総合領域

科研費の分科・細目:人間医工学・医用システム

キーワード: 低侵襲治療システム レーザー医療 レーザードラッグデリバリー 増強局在近接場光

1.研究開始当初の背景

遺伝子等高分子を細胞内へ輸送する技術 は、遺伝子治療、再生医療、iPS 細胞の作製 等、次世代医療の成否を握る鍵技術である。 しかし、有望視されていたウイルスベクター 法の毒性や抗原性に基づく副作用が報告さ れて久しいが、高導入効率・高スループッ ト・安全性を全て満足した物理的高分子輸送 技術は確立していない。遺伝子銃を用いた方 法は、1990年代後半から研究が進められてき た。この方法では、DNA をコーティングした 金微粒子をヘリウムガスとともに加速させ、 標的部に衝突させて細胞内へ導入する。導入 対象の組織や臓器を問わない高面積導入法 であるが、その対象は外部に晒された部位も しくは開腹部位に限定される。

金微粒子を非集光フェムト秒レーザーで プラズモン励起すると、プラズモン散乱近接 場光の増強部がナノスケール領域に発生す る。フェムト秒レーザー照射により基板と基 板上に散布した粒子との間に強い光増強場 が発生する。本研究では、この物理過程にお けるプラズマ推力に着目した。

2.研究の目的

本研究では、高速増強近接場光を用いてレ ーザー推進による高分子導入技術を創出す ることを目的とした。具体的には、金微粒子 の新規な打ち込み方法として、増強局在近接 場光パルス生成プラズマ駆動を用いた。フェ ムト秒レーザー照射により金微粒子と金属 基板表面に生じる増強近接場光生成プラズ マにより、金微粒子に推力を与えた。並行し て実施した理論計算により、金微粒子加速に 適したレーザーパラメータおよび粒子径を 調べた。

3.研究の方法

レーザー照射により金微粒子近傍に得られる光増強度を調べるため、Finite-Differnence Time-Domain (FDTD)法を用いた。波長800 nmの連続光を、Si基板上の金 微粒子に入射したときの光増強度分布を計算した。金微粒子の直径をD=100 nmから600 nmまで変化させ、光増強度分布を算出し、エネルギー保存則を用いてそれぞれの粒子径 に対する推進速度を求めた。さらに、レーザ ー入射角度を0°から85°まで変化させ、推



図1 微粒子推進の実験構成図

進角度を算出した。

実験の概要図を図1に示す。実験では、直 径 200 nm の 金微粒 イコロイド 溶液を Si 基板 へ滴下し、スピンコータで基板全体に金微粒 子を塗布してドナー基板とした。 Ti:Sapphire フェムト秒レーザーより中心波 長 800 nm、パルス幅 80 fs、ガウシアン分布 のレーザパルスを出力した。焦点距離 300 mm のレンズを用いてドナー基板表面に集光し た。集光スポットは長軸 840 um, 短軸 677 um の楕円形状である。ドナー基板表面における 平均フルエンスは 200 mJ/cm²とした。レシー バ基板には Si を用いた。回転ステージを用 いてレーザーの入射角度を 20 度または 45 度 に調整し、固定した。照射後のドナー基板お よびレシーバ基板を SEM(走査型電子顕微鏡) で観察した。また、推進された微粒子が金粒 子であることを確認するために EDX(エネル ギー分散型 X 線分光装置)を用いて元素分析 を行った。

4.研究成果

図 2(a)に金微粒子の推進速度の粒子径依存性を、図2(b)に推進角度のレーザー入射角度および偏光依存性の計算結果を示す。金微粒子の推進速度は100 nmから250 nmの粒子径まではほぼ一定であり、粒子径が250 nm







図2 理論計算により計算した金粒子速度の 粒子径依存性(a)および推進角度の照射角 度依存性(b)



図3 レシーバ基板上の金微粒子の寸法分

布



図 4 レシーバ基板上の金微粒子の堆積位 置分布

より大きくなると推進速度が減少すること がわかった。推進角度については、s 偏光で はレーザーの入射角度にかかわらず0度を示 し、基板に対して垂直に推進される。p 偏光、 円偏光ではレーザーの入射角度を変化させ ると推進角度は変化し、最大で5.5度変化す ることが示された。

図3にレシーバ基板に存在する金微粒子の 寸法分布を示す。50-250 nm の粒子が全体の 70%以上を占めることがわかった。この粒子 は、レーザー照射から推進にかけて金微粒子 が溶融、分裂したものであると考えられる。 直径 250 nm よりも大きい粒子は分裂した金 微粒子が推進中あるいは推進後に溶着した と考えられる。250 nm よりも大きい粒子を少 なくするためには、レーザー照射による微粒 子の温度上昇に伴う溶着を防ぐ必要がある。

レシーバ基板上の金微粒子の堆積場所分 布を図4に示す。x軸方向50 µm 毎にSEM 画 像を取得し、SEM 画像全体の面積に対する金 微粒子の面積を金微粒子の堆積場所として 計算し、存在確率が最大となる位置を原点と した。レーザーの入射角度が20度では、レ シーバ基板上の金微粒子は、約1300 µm の領 域に存在しており、レーザー入射角度が45 度では約1650 µm に存在した。原点から x軸 の正と負の方向で粒子の存在確率の空間分

布が異なり、x 軸正の方向では遠方まで金微 粒子が存在していることがわかる。図2 に示 した計算結果では、p 偏光、入射角度 20 度で 照射した場合の推進角度は 2.92 度である。 ドナー基板とレシーバ基板の間隔は 5 mm で あることを考慮し、図4において密度が最も 大きい地点に存在した金微粒子が集光領域 の中心から推進されたと仮定すると、照射領 域の端から推進された金微粒子は集光径の 半値 420 um と基板間隔から計算した 255 um の和である 675 µm まで金微粒子が推進され たと概算できる。実験では金粒子は計算より も広い範囲に存在するものの、金微粒子の空 間分布の半値全幅はレーザー入射角度が 20 度および 45 度ではそれぞれ約 500 と 300 µm であることがわかる。すなわち、本研究によ り実験および計算いずれにおいても空間拡 がりの小さい推進が可能であることが明ら かになった。

以上より、本研究では増強局在近接場光生 成プラズマ駆動による新規粒子推進を実験 実証した。将来展望として、本研究において 観察されたレーザー照射による形状変化が ない条件につき、より詳細に調べることで、 内包もしくは結合した薬剤分子に影響を与 えることなく推進が行えるものと期待され る。

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2件)

(1) T. Shinohara, <u>M. Terakawa</u>, "Gold nanosphere propulsion by using femtosecond laser-excited enhanced near field,"査読有, Applied Physics A (オ ンライン先行公刊), 2014, DOI: 10.1007/ s00339-014-8328-0

(2) T. Honda, <u>M. Terakawa</u>, M. Obara, "Enhanced near-field properties of a gap of TiO₂ nanosphere pairs for 3D photocatalytic optical trap,"査読無, Proceedings of SPIE 8274, 2012, 82740Z/1-8, DOI: 10.1117/12.907207

〔学会発表〕(計6件)

(1) 発表者: 篠原拓也, "The shape of nanospheres propelled by femtosecond laser-excited enhanced near field," SPIE Photonics West 2014, 2014年2月3日, San Francisco, CA, USA

(2) 発表者: 篠原拓也, "Spatial and size distribution of gold nanospheres propelled by femtosecond laser-excited enhanced near field," International Workshop on the Fabrication and Application of Microstructured Optical Devices, 2014年2月28日, 横浜

(3) 発表者: 篠原拓也, "Calculational

studies on controllability of nanosphere propulsion by using femtosecond laserexcited enhanced near field, "Conference on Lasers and Electro-Optics Pacific Rim (CLEO-PR 2013), 2013年7月3日, 京都 (4) 発表者: 篠原拓也, "フェムト秒レーザ 励起局在増強近接場光生成プラズマによる 微粒子推進,"第73回応用物理学会学術講演 会, 2012年9月13日, 松山 (5) 発表者: 篠原拓也, "レーザー励起局在 増強近接場光による粒子推進を目指した光 増強場解析,"第12回レーザー学会東京支部 研究会 2012 年 3 月 6 日, 東京 (6) 発表者:本多俊之, "Enhanced near-field properties of a gap of TiO₂ nanosphere pairs for 3D photocatalytic optical trap," Photonics West 2012, 2012 年1月21日, San Francisco, USA 6.研究組織 (1)研究代表者

寺川 光洋(TERAKAWA MITSUHIRO) 慶應義塾大学・理工学部・専任講師 研究者番号: 60580090

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者

なし