

フotポリマー懇話会 ニュースレター

No.49 January 2010



光が拓くナノ医療イノベーション

東京大学大学院工学系／医学系研究科 教授

片岡 一則

近年、核磁気共鳴画像(MRI)装置やレーザー装置などの医療デバイスの急速な進歩に伴って、磁場、超音波、光などの物理エネルギーに反応する診断・治療用のナノデバイスの開発が活発になってきている。このような物理エネルギーのなかで、光は生体に対して安全な外部エネルギーとして光線力学療法(PDT)に利用されている。PDTは、ポルフィリンやフタロシアニンなどの光増感剤を全身投与し、患部に対して光照射を行うことによって光増感剤より産生される一重項酸素(O₂)の酸化反応により患部を破壊する治療法であり、肺がん、食道がん、胃がんなどの表在性がんの低侵襲的治療法として臨床応用されている。PDTは、早期がんに対して著しい治療効果(80%以上の完全寛解)を示し、さらに初回治療で臓器機能を温存できるというメリットがある。一方PDTでは、皮膚に集積した光増感剤に起因する光過敏症が惹起されることが知られており、患者は治療後2週間以上の暗室での生活を強いられるというデメリットもある。このため、PDTの有効性を高め副作用を軽減することを目的として、我々は高濃度下でも濃度消光を示さない dendrimer型光増感剤(DP)を内包した高分子ミセル型ナノデバイスを開発した(図1)。これまでの研究によって、DP内包ミセルは *in vitro* および *in vivo* においてすでに実用化されている光増感剤よりも優れた抗がん活性を示す一方で、皮膚に対する光毒性を示さないことが確認されている。この結果は、DP内包ミセルが皮膚などの正常組織には集積せず、がん組織特異的に集積することに起因するものと考えられる。このような戦略は、膀胱がん、食道がん、胃がん、大腸がんなどあらゆる粘膜がんに対して適応可能であると考えられ、経内視鏡的切除術(EMR)では切除できない微小がんに対する有効な治療法として期待される。

一方、ポストゲノム時代を迎えた現在において、疾患の分子メカニズムに基づいた創薬が活発に行われており、なかでも遺伝子を「薬」として疾患を治療する遺伝子治療は、従来の治療法では対処困難な疾患に対する分子療法として期待されている。遺伝子治療は、その遺伝子の導入法によって、体外で遺伝子導入した細胞を体内に戻す *ex vivo* 法と体内の標的組織および細胞に直接遺伝子を導入する *in vivo* 法に大別されるが、いずれの場合においても技術面での鍵を握っているのは、遺伝子の導入法や運び手(ベクター)の開発である。これまでは、遺伝子導入のためにウイルスベクターが広く利用されてきたが、近年、ウイルスベクターの潜在的な危険性を危惧する声が高まっており、さらに免疫反応が惹起されることや特別な取り扱いが必要であることによって、その臨床応用が大きく妨げられているのが現状である。このために、ウイルスを使用しない安全な遺伝子導入法の開発が強く望まれている。

ウイルスを使用しない遺伝子導入法としては、プラスミドDNAとカチオン性脂質およびカチオン性高分子の静電相互作用に基づく非ウイルス型ベクターを利用する手法が広く研究されている。非ウイルス型ベクターは、安全性、製剤性、生産コストなどに優れ、免疫反応を惹起することなく繰り返し投与が可能であることから、その実用化が期待されているが、現状では、遺伝子導入効率が必ずしも十分とはいえず、遺伝子導入に伴い細胞毒性が惹起されるなど解決すべき問題が残されている。また、ウイルスベクターと非ウイルスベクターのどちらの場合においても、*in vivo* 法において遺伝子導入部位を制御することが極めて困難であり、これを可能にするベクターの開発が望まれている。その一つが、光を利用した遺伝

子導入法、すなわちPhotochemical Internalization (PCI)である。

タンパク質などの高分子物質を細胞に作用させた場合、エンドサイトーシスと呼ばれる小胞輸送を介して細胞内に取り込まれ、酸性オルガネラ(エンドソームおよびリソソーム)内で分解酵素による消化作用を受ける。同様に、非ウイルス型ベクターとして広く研究されているプラスミドDNA/カチオン性高分子複合体(ポリプレックス)もエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれるために、遺伝子発現のためにはポリプレックスがエンドソームから細胞質内に移行し、最終的に核内に到達することが必要不可欠である。PCIとは、タンパク質やポリプレックスと同時(およびその前後)に光増感剤を細胞に作用させ、光照射下で光増感剤から産生される一重項酸素の高い酸化能力をもってエンドソーム膜を破壊することにより、タンパク質やポリプレックスの細胞質内移行を光選択的に促進させる方法である。

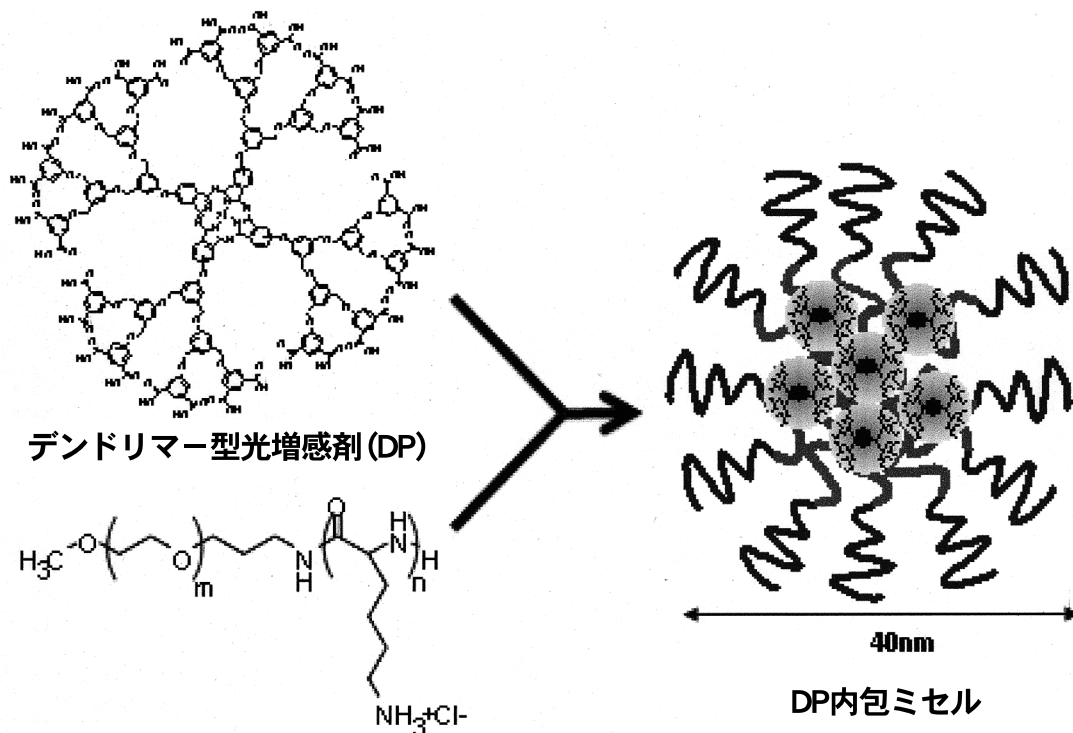
PCIにおいて使用される光増感剤には、エンドソーム膜を効率的に破壊する特性が必要とされるが、光線力学療法(PDT)の時と同様に、光照射によって一重項酸素の酸化作用に基づく顕著な細胞毒性(光毒性)を示すことが知られている。一般的に、エンドソーム膜の光障害は細胞に対して致命的なダメージとはならないが、形質膜やミトコンドリア膜の光障害は効率的な細胞死(アポトーシスおよびネクローシス)を誘導することが知られている。したがって、光毒性を惹起することなく、効率的に高分子物質を細胞質内に送達する理想的なPCIを実現するためには、エンドソーム膜に特異的な光障害を与える新規光増感剤の開発が必要となる。

一方、PCIは、*in vivo*法において、光照射によって遺伝子導入部位を制御できる可能性を秘めている。PCIを利用した遺伝子導入では、ポリプレックスと光増感剤の細胞内局在を一致させることが必要であるが、ポリプレックスと比較的低分子である光増感剤は、拡散性が大きく異なるために両者の細胞内局在を一致させることは極めて難しいと考えられる。また、周囲に拡散した光増感剤は、正常組織に非特異的な光障害を与えることが懸念される。したがって、PCIを利用した*in vivo*遺伝子導入はその期待とは裏腹に成功例が無いのが実状であった。

我々は、上述のPCI技術を*in vivo*遺伝子導入に応用するために、細胞外では、ポリプレックスと光増感剤が一体化され、エンドサイトーシス経路によって同時に細胞内に取り込まれるが、エンドソーム内ではポリプレックスに搭載したDNAの光障害を回避するために、光増感剤がポリプレックスから解離する新規非ウイルス型遺伝子ベクターの開発を行った。我々が開発した遺伝子ベクター(Ternary Complex)は、プラスミドDNAが核移行性シグナルを有するカチオン性ペプチドによって凝縮された内核が、DPで覆われた構造を有する、粒径約100nmのナノ粒子である(図2参照)。DPは、表面に32個のカルボキシル基を有しているため、生理的pH(7.4)では、カチオン性のDNA/カチオン性ペプチド複合体の表面に静電的に相互作用するが、エンドソーム内の低pH環境(5.5~6.0)では、カルボキシル基のプロトン化に伴って疎水的な構造へと変化し、DNA/カチオン性ペプチド複合体からリリースされるものと考えられる。

Ternary Complexの*in vivo*遺伝子導入における有効性を評価するために、レーザー光照射と蛍光タンパク質の遺伝子発現評価が比較的容易に実行できるラット結膜への遺伝子導入実験を行った(東大病院眼科 玉置泰裕准教授との共同研究)。ここでは、蛍光タンパク質(*Venus*)を発現するプラスミドDNAを搭載したTernary Complexを結膜下全体に投与し、投与2時間後に結膜のある部分にレーザー光を照射した。その結果、レーザー光照射から2日後に光照射部位に特異的な遺伝子発現が認められた。このように、我々は、外部からの光照射によって生体内における遺伝子導入部位を制御することに世界で初めて成功した。

本稿では、光とDDSの組み合わせによる新しいピンポイント治療について概説したが、光の利用は、がんや加齢黄斑変性の治療法としての光線力学療法が既に臨床応用されているように、極めて実用的であると考えられる。さらに、Ternary Complexによる遺伝子導入は、現状では、局所投与においてのみ有効であるが、現在、我々は全身投与が可能な光応答型遺伝子ベクターの開発を進めている。これらの技術は、プラスミドDNAのみならず、近年、大きな注目を集めているsiRNAの光選択的デリバリーにおいても有効であろう。今後、PCIおよびそれを利用した技術が遺伝子治療の発展に貢献することを期待したい。



PEG-poly(L-lysine)ブロック共重合体

図1 光力学治療のためのデンドリマー型増感剤 (DP) 内包高分子ミセル

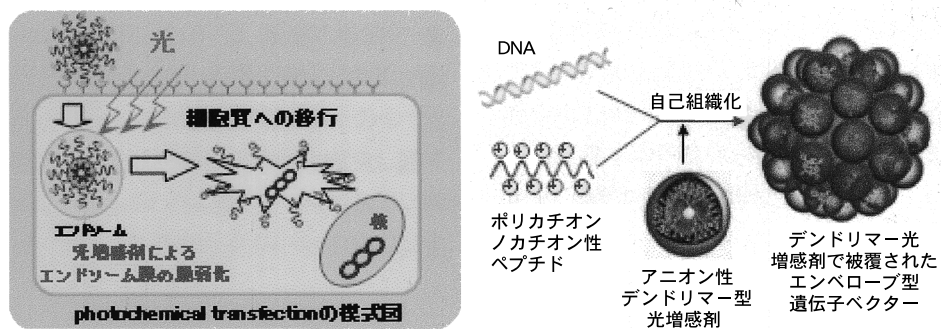


図2 光を利用した遺伝子の細胞質内デリバリー

【 研究所紹介 】

大日本印刷株式会社 ナノサイエンス研究センター

ナノサイエンス研究センター 研究企画部 太田 友里恵

弊社は、1876年(明治9年)、日本で最初の本格的な印刷会社として誕生しました。1950年代からは、“拡印刷”を基本ポリシーに、印刷技術を応用・発展させ、包装材料や建材、エレクトロニクス関連部材や情報記録材など様々な分野での商品やサービスを提供しております。フォトポリマーとの関係は、印刷の製版を始めとして、シャドウマスク、フォトマスク、カラーフィルター、ホログラムなどの各種レジストとしてフォトポリマーを大量に使用しております。

2005年には、印刷技術をコアとしたこれまでの経験知に加え、科学的アプローチでナノサイズ領域の解明を行うことで、極限の機能と独自性のある技術を追求することを目的としたナノサイエンス研究センターが誕生しました。

従来から弊社の得意としてきた印刷やパターンニング、コーティング技術は、様々な分野へと応用展開を図っておりますが、特にIT用途、エレクトロニクス分野では、ナノサイズ領域の相(層)構造、形状を制御することが重要な技術となってきております。本稿では、特にフォトポリマーに関連した部分に焦点をあててナノサイエンス研究センターの取組みを紹介させていただきます。

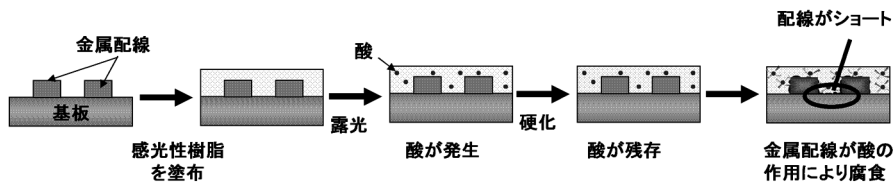
近年、エレクトロニクス分野においては、配線の微細化・高密度化に伴い、感光性樹脂に含まれる感光剤などの添加剤由来の不具合が見受けられる場合があります。その中でも特に光酸発生剤由来の酸が、配線や接合部を腐食し電子部品の信頼性を低下させることが課題の一つとされています。その解決策の一つとして、腐食性のな



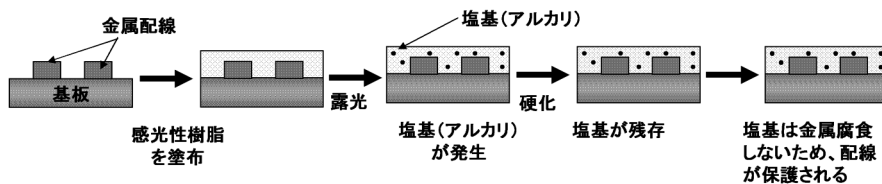
い塩基性成分を発生させる感光剤である光塩基発生剤が提案されていますが、既存の感光剤に比較して低感度であることから他の感光剤に比べて普及が進んでいない状況です。

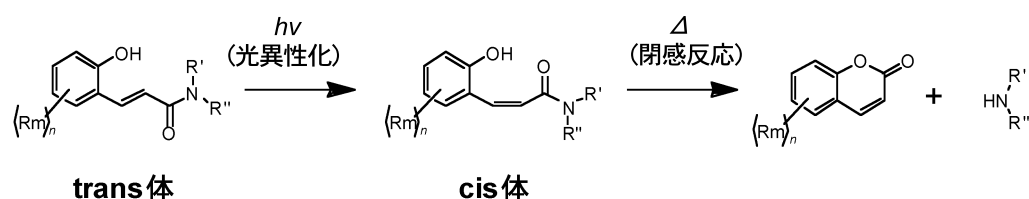
弊社では、感光剤由来の信頼性低下を改善する試みの一つとして、光塩基発生剤の感度向上に着目し開発を進めてきました。その結果、光異性化反応の利用、及び分子構造の最適化により大幅な感度が向上した光塩基発生剤を見出しております。光塩基発生剤は、塩基成分が塩を形成することにより中和されたイオン性のものと、ウレタン結合やオキシム結合などにより潜在化された非イオン性のものが提案されており、今回開発された光塩基発生剤は、溶解性に優れた後者の骨格の1級または2級のアミンがアミド結合によって潜在化されています。

◆光酸発生剤を用いた感光性絶縁材料



◆光塩基発生剤を用いた感光性絶縁材料



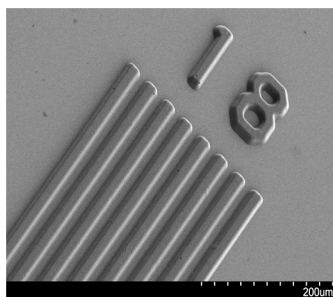


この光塩基発生剤は、従来の光開裂反応を利用するメカニズムと異なり、光によるtrans-cis異性化反応、次にクマリン骨格への閉環反応という2段階の反応により塩基を発生させます。芳香環へ導入する置換基の種類によって、吸収波長や感度、溶解性などの特性を調整でき、構造の自由度の高さも利点として挙げられます。

このようにフォトポリマーの研究開発は、ナノサイズ領域の相（層）構造を制御する観点から推進されており、

得られた成果は、エレクトロニクス分野におけるモノづくりに反映されております。

大日本印刷は、フォトポリマーの発展とともに、永年培ってきた印刷技術（Printing Technology）と最新の情報技術（Information Technology）を融合させ、さまざまな産業の課題を解決してきた知識やノウハウを活かして、21世紀の創発的な社会に対して新しい価値を生み出すソリューションを提供していきたいと考えております。



開発した光塩基発生剤を用いた感光性ポリイミドのパターン
(パターン幅18μm)

【新技術紹介】

UV-LEDの照射器としての利用

オムロン株式会社 ASC推進事業部 クリーン制御部 吉田 健一

1. はじめに

以前から電子部品の紫外線（以下UV）接着や、UVインキの硬化、コーティング、殺菌や洗浄用途で、UV照射装置が広く利用されている。従来、この分野で用いられるランプ式のUV照射装置は、電源とUVを照射するファイバヘッドで構成されている。この構成のUV照射装置は多くの課題を抱えているが、代用できる光源が他に無いためUV照射装置として広く使われている。しかし数年前、UV硬化型樹脂を硬化させるのに十分な光強度を持つUV-LEDが開発され、当社ではUV-LED光源を搭載したUV照射装置の開発に着手、上市している。本項ではUV硬化樹脂の接着用途に使用されるUV照射装置において、弊社のLED式照射器で活用している技術と、ランプ式UV照射装置との比較を元に、LED式UV照射器の導入効果

を述べる。

2. オムロンのLED-UV照射器

弊社は2005年からLED式のUV照射器を上市し、市場の要求に応えるべくLEDの照射パワーとエリア、照射コントローラを改良してきた。現在では業界最高クラスの照度8,100mW/cm²を達成し、スポット照射器の分野で業界トップのシェアを戴いている。オムロンのUV-LED照射器には、弊社が過去からセンサーやコントローラで積み重ねてきた技術が幾つか活かされている。

3. 商品に生かされている技術

弊社は高出力タイプのUV-LEDを使用しているが、LEDチップの定格は順電流500mAにおいて250~270mW/cm²程度である。前述のように照射ヘッドとして8,100mW/cm²にするためには、幾つかの工夫が必要である。

まず、LEDに150mA以上流す場合には、必ず放熱する必要がでてくる。効率よく放熱しなければ、LEDの光出力は格段に低下してしまう。図1にヒートシンクで放熱を施した場合と放熱を施していない場合の温度と光出力の関係を示す。

弊社は放熱に対して、LEDを実装する基板やヘッドの筐体それぞれに熱伝導率の高い金属を用いることで、強制空冷や水冷を行うことなく、自然空冷にて熱が滞留し温度が上昇し続けることがない対策を施している。さらにヘッド筐体では、図2にあるように、2008年からリブ構造を改良し、放熱対策とコスト削減の両方を実現するスマートキャニオン構造を採用している。

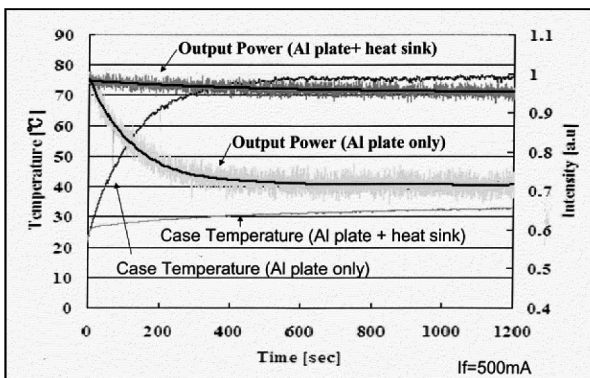


図1 LEDの温度と光出力の関係¹⁾

4. 照射対象物の品質確保

電子部品の業界では製品の小型化・軽量化とコストダウンを狙い、使用部品の金属やガラスを樹脂に代替している。これらの部品を接着する場合、ランプ式UV照射装置は、照射対象物の樹脂部品に対して熱ダメージを与えるという課題がある。ランプ式UV照射装置は高圧水銀ランプやメタルハライドランプなどを光源としており、一般的なランプ光源と比較のために弊社使用のLEDが持つそれぞれの発光スペクトルを図3に示す。

図3のように、ランプ式にはUV樹脂を硬化させる近紫外線領域と同時に、熱を持つ赤外線も同時に照射されており、図4のように対象物にダメージを与える。

ランプ式ではこの赤外線をカットするため、UV照射ファイバの入射口に赤外線カットフィルタを入れる対策を施すが完全に熱をカットすることができていない。それに対し、LED式UV照射装置は図3のとおり近紫外線領域の単一波長をピークにもち、可視光や赤外付近に光強度のピークを持つことは無い。つまりLED式UV照射装置を導入することによって、図4のように樹脂部品のような熱により変形・収縮の可能性がある対象物に対してダメージを与えることなく接着できる。

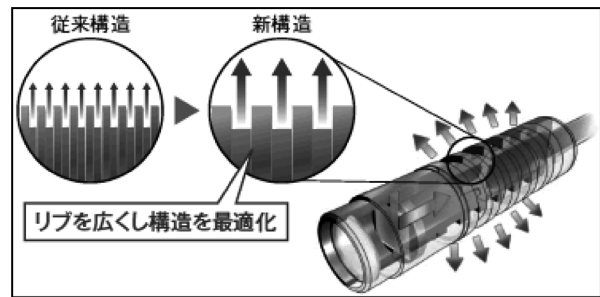


図2 UV照射ヘッドに用いているスマートキャニオン構造

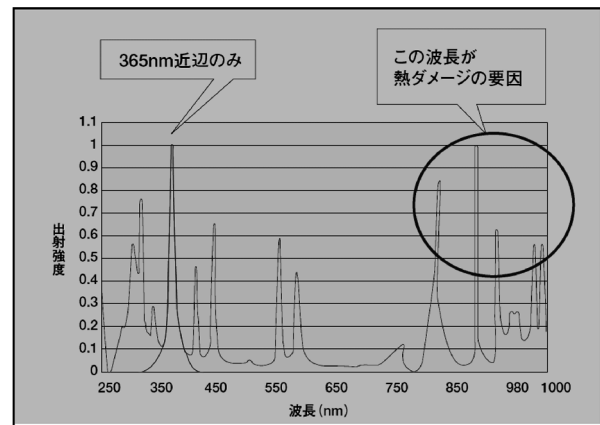


図3 ランプ式とLED式の光スペクトル

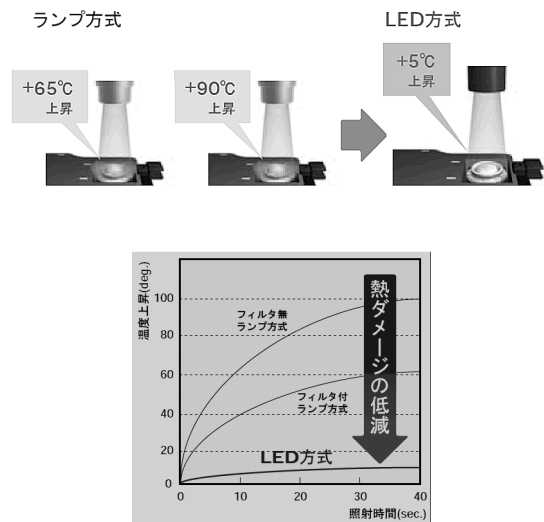


図4 ランプ式UV照射装置とLED式照射装置による照射時の熱影響の比較

5. ランニングコスト削減

装置の各工場はラインの工程改善だけではなく消耗部材の削減にも取り組んでおり、UV硬化工程でもランプ式UV照射装置のランプの交換費用が大きな課題として捉えられている。代表的なランプ式UV照射装置のランプ光源の推奨交換時間は125日、3000時間とされており、24時間稼動では年間約3回交換することになる。ランプ

の購入費用が約5万円なので、ランプ式UV照射装置1台あたりのランプ購入費用は年間約15万円となる。それに対してLED式UV照射装置の場合、図5のバリューヘッド・モデル連続点灯に示すように推奨交換時間は25000時間、約3年（周囲温度25℃で使用したとき）となり約8.3倍の寿命をもつ。さらに超冷却ヘッドを使用した場合（同25℃で使用）は、40000時間、約4.6年が交換の目安となり、ランプ式に比べて13倍の寿命となる。これにより大幅な生産材料の削減に貢献することになる。

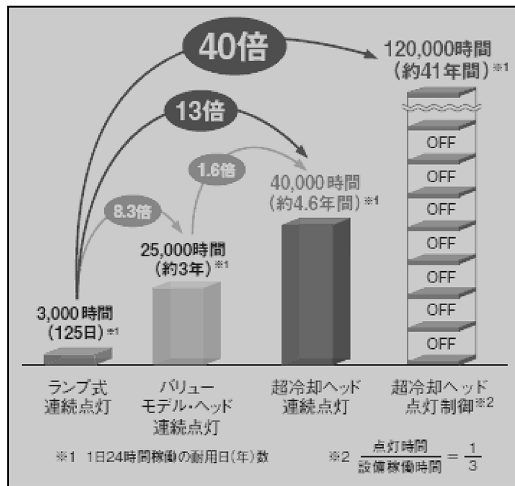


図5 ランプ式UV照射装置とLED式照射装置の寿命比較

6. サイドビューレンズのラインナップ追加

製造現場では多種多量生産による設備、レイアウト変更に対応できる柔軟性の高い生産設備の構築が課題となっている。このため接着工程の設備の一つであるUV照射器や照射ヘッドの設置柔軟性が重要なポイントとなっている。今回、弊社は既存のUV-LED照射器に加え、サイドビューレンズユニットを追加発売した。サイドビュー

ーレンズとは、図6に示すとおり照射口がレンズユニットの側面にあるタイプで、照射ヘッドの設置自由度が高く、従来品の垂直照射のヘッドに比べて約1/7の省スペース化を実現できる。

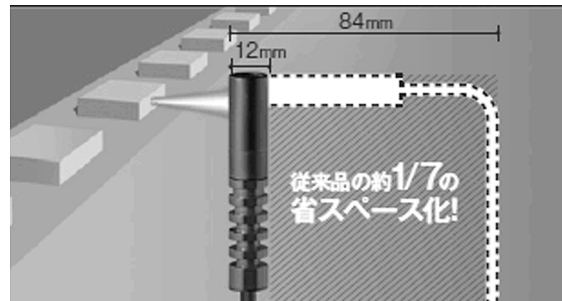


図6 サイドビューレンズによる省スペース化

7. 今後の課題

いままでLED式UV照射装置の課題とされてきた照度については、UV硬化型樹脂を硬化させるのに必要な強度を得られ、ランプ式を上回っている。しかし、ランプ式の利点である面照射をLED式で実現させるためには、LEDを複数配列させる必要がある。数量にもよるが、LEDを複数並べると現状のような自然空冷ではなく、水冷や送風による空冷が必要で、結果的にランプ式と同じような電源、チラーなどを要する。現状のLED式の利点である、装置が小型、付帯設備が不要などを活かしつつ面照射できるUV照射装置を開発しつづける必要がある。

参考文献

1. 日亜化学工業株式会社, 技術データ
2. 及川貴広「UV硬化用光源としての利用」, 『UV硬化プロセスの最適化』, サイエンス&テクノロジー, 2008, p88

【会告】

【第178回講演会・例会】

会期 2010年1月27日（水）13時～17時
 会場 大阪科学技術センター 405室 大阪市西区靱本町
 テーマ 『光硬化技術：プロセスおよび評価の最近の動向』
 プログラム

- 1) UV硬化型テレケリックポリアクリレート
 (株)カネカ 河野 良行氏
- 2) 高感度光塩基発生剤を用いた感光性ポリイミドの開発と実用化
 大日本印刷(株) 福田 俊治氏
- 3) 湿式硬化付与光硬化性樹脂～特徴と傾向～
 (株)スリーボンド 岩澤 淳也氏

- 4) デュアル硬化（光と熱）の現状と展望
 ナガセケムテックス(株) 飯田 隆文氏
- 5) オクトエレクトロニクス分野で利用される硬化樹脂とその評価法

J S R (株) 高瀬 英明氏

参加費 会員：1社2名まで無料（要、会員証呈示）
 非会員：3,000円、学生：2,000円（予稿集を含む）
 申込方法 ホームページ (<http://www.tapj.jp>) のメールフォームにて送信、または氏名・所属・連絡先を明記の上FAXにて事務局 (FAX: 043-290-3460) まで。
 定員 95名（定員になり次第締め切ります）

【平成22年度総会ご案内】

下記の通り平成22年度フォトポリマー懇話会総会を開催します。ご出席いただきたくお願いいたします。

フォトポリマー懇話会会長 山岡亞夫

日時： 2010年4月15日（木） 13時から

会場： 森戸記念館

- 議事： 1. 平成21年度事業報告承認の件
 2. 平成21年度収支決算ならびに年度末貸借対照表承認の件
 3. 平成22年度事業計画および予算案承認の件

第27回国際フォトポリマーコンファレンス 参加案内

マイクロリソグラフィーとナノテクノロジー-材料とプロセスの最前線-

共催 フォトポリマー懇話会、

後援 千葉大学、応用物理学会、日本化学会

第27回国際フォトポリマーコンファレンスが、6月22日（火）～25日（金）千葉大学けやき会館（千葉大学西千葉キャンパス：千葉市稲毛区弥生町1-33、JR西千葉駅下車徒歩6分または京成電鉄みどり台駅下車徒歩6分）で開催されます。

国内外の研究者、技術者によるフォトポリマーに関する科学と技術の研究結果の発表が行われ、多くの基調講演も予定されております。今年は以下の構成により行われます。

A. 英語シンポジウム

- A1. Next Generation Lithography and New Technology
- A2. Micromachining & Nanotechnology
- A3. Advanced Materials and Technology for Nano Patterning
- A4. 193nm Lithography
- A5. Immersion Lithography
- A6. EB Lithography
- A7. Nanoimprint Lithography
- A8. EUV Lithography
- A9. Chemistry for Advanced Photopolymer Science
- A10. Photofunctional Materials for Electronic Devices

A11. General Scopes of Photopolymer Science and Technology

P[Panel Symposium]. UV Nanoimprint Lithography

B. 日本語シンポジウム

- B1. ポリイミド、その他耐熱樹脂-機能化と応用
- B2. プラズマ光化学と高分子表面機能化
- B3. 光機能性デバイス材料
- B4. 一般講演
 - (1) 光物質科学の基礎(光物理過程、光化学反応など)
 - (2) 光機能素子材料(分子メモリー、情報記録材料、液晶)
 - (3) 光・レーザー・電子線を活用する合成・重合・パターニング
 - (4) フォトファブ리케이션(光成形プロセス、リソグラフィ)
 - (5) 装置(光源、照射装置、計測、プロセスなど)

昨年の英語シンポジウムの講演数は80件、コンファレンス全体の講演数は144件と、過去最多の講演がありました。今年は質、量ともにさらに充実したコンファレンスになると思われます。フォトポリマーに関心をお持ちの方々は是非参加してください。

コンファレンスの概要、講演申込、参加登録については、「第27回国際フォトポリマーコンファレンス講演募集」のブロシユア、または、ホームページ (<http://www.ao.u-tokai.ac.jp/photopolymer/p.htm>) をご覧いただくか事務局（下記）へお問い合わせください。

- (講演申込締切日) 2月14日（日）
- (講演論文提出期日) 4月1日（木）
- (参加申込予約締切日) 5月31日（月）

参加登録は予約申込による方法と当日登録による方法がありますが、できるだけ予約申込により参加登録をお済ませください。締切日を過ぎると当日登録扱いになり参加登録費が高くなります。

第27回国際フォトポリマーコンファレンス事務局
 〒790-8578 松山市文京町4-2
 松山大学薬学部 葛谷昌之 TEL：089-926-7096
 E-mail：mkuzuya@cc.matsuyama-u.ac.jp

またコンファレンス期間中、展示会を併設します。展示会出展企業を募集いたします。下記責任者に申し込みまたはお問い合わせ下さい。

展示企画委員長 山下 俊
 TEL：0471-22-9508 FAX：0471-24-9067
 E-mail：yama@rs.noda.tus.ac.jp

編集者 坪井當昌

発行人 山岡亞夫

発行所 フォトポリマー懇話会事務局

〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町1-33

千葉大学工学部情報画像工学科 微細画像プロセス工学研究室内

電話/FAX 043-290-3460 URL：http://www.tapj.jp/

2010年1月1日 発行