

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：15501
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2016～2019
 課題番号：16K01358
 研究課題名(和文)ヘテロ機能化セラノスティクス・ナノ粒子の腫瘍組織へのアクティブ・インベーション

 研究課題名(英文)Active invasion of surface hetero-functionalized theranostics nanoparticles to tumor tissue

 研究代表者
 中村 教泰(NAKAMURA, Michihiro)

 山口大学・大学院医学系研究科・教授

 研究者番号：10314858
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍組織への高度送達のためのアンカリング、ルート・エクспанション、そしてアクティブ・インベーションの研究開発を統合的に行った。最適化したパッシブ・インベーションと血管拡張機能、血管障害機能、細胞外マトリックスの分解機能を融合的に再構成し、アクティブ・インベーションを高機能化した粒子を検討した。腫瘍組織内におけるナノ粒子の分布密度、集積度、腫瘍の組織学的変化について多角的観察にて総合的に評価し、最適となるヘテロ機能化と投与方法を検討した。さらに光照射や放射線照射や磁場温熱治療効果などの治療とイメージング機能を融合したセラノスティック粒子の治療効果の検討評価を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は腫瘍組織へのナノ粒子の送達のため、その障壁となる組織間質の線維化、低酸素化、酸性化などに対して、複数の機能を協奏的に発現できる粒子を作製する点で独創的であり、学術的意義が高い。また本研究で用いる有機シリカ粒子は申請者が独自に開発した粒子であり、海外では類似の構造を持つ多種の多機能化無機シリカ粒子が診断用イメージング剤として米国FDAの認可のもと臨床試験が進められ、その有効性と安全性が報告されている。本研究の成果により腫瘍組織への集積が高く、既存の医療用ナノ粒子より優れた日本発の医療用ナノ粒子として臨床応用の可能性が高まった。

研究成果の概要(英文)：We performed integrated research and development of anchoring, route expansion, and active invasion for advanced delivery to tumor tissues. Nanoparticles with highly functionalized active invasion were investigated by integrating the optimized passive invasion with vasodilatory function, vascular disorder function, and extracellular matrix degrading function. The distribution density of nanoparticles in the tumor tissue, the degree of accumulation, and the histological changes of the tumor were comprehensively evaluated by multisided observation, and the optimal heterofunctionalization and administration method were examined. Furthermore, we were able to study and evaluate the therapeutic effects of theranostic nanoparticles that combine the therapeutic functions such as light irradiation, radiation irradiation, and magnetic field hyperthermia therapeutic effect with the imaging function.

研究分野：ナノ医学

キーワード：ドラッグデリバリー 有機シリカナノ粒子 EPR効果 腫瘍 ターゲティング 診断と治療の一体化 ナノ医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ナノ粒子の腫瘍組織への集積には、EPR (Enhancement Permeability and Retention) 効果が極めて重要である。この効果は腫瘍血管の内皮細胞の配列が正常血管に比べて粗雑であるため、正常血管では漏出が極めて少ない直径 50~250 nm のナノ粒子が漏出し、さらに腫瘍組織のリンパ管が未発達であるため、ナノ粒子の排出が遅く腫瘍組織内に滞留することが関係する。EPR 効果は、粒子サイズと腫瘍の組織構造に依存することからパッシブ・ターゲティングとも呼ばれる。これに対し、アクティブ・ターゲティングは、ナノ粒子に糖鎖や抗体を結合させることによって腫瘍細胞への結合を向上させるものである。アクティブ・ターゲティングはナノ粒子がパッシブ・ターゲティングにより腫瘍組織に侵入した後に期待される効果であり、アクティブ・ターゲティングの効果はパッシブ・ターゲティングに依存している。従ってナノ粒子の腫瘍組織への集積にはパッシブ・ターゲティングの向上(アクティブ化)が非常に重要である。本研究ではナノ粒子の腫瘍血管への集積(アンカリング)を向上し、さらに腫瘍組織への侵入経路を拡大(ルート・エクспанション)させ、ナノ粒子の腫瘍組織への集積を飛躍的に向上させる“アクティブ・インベージョン”技術を開発する。本開発は研究代表者らが独自に開発した新規なナノ粒子を用いて挑戦する。

研究代表者は医療用ナノ粒子の研究を通じて多機能化に優れた新規粒子「有機シリカ粒子」を発明しており、国際特許を取得している。有機シリカ粒子はシランカップリング剤を唯一の材料として合成でき、蛍光色素などの機能性物質や機能性ナノ粒子(量子ドット、金粒子、磁性体粒子など)を内包させる内部機能化や、抗体などを粒子表面に結合させる表面機能化を効率良く行うことができ、多機能化に優れた粒子である。これらの機能化粒子は数十ナノメートルから数マイクロメートルの範囲で目的のサイズに均一化することが可能である。これまで粒子の内部機能化を中心に研究を行い、多様なイメージング機能を持つ粒子の開発が進行している。近赤外蛍光と可視蛍光の蛍光物質を含有することによって腫瘍組織の *in vivo* と組織切片での同時観察を可能としたマルチカラー蛍光粒子、ならびに蛍光イメージングと X 線 CT など複数の機器での同時観察が可能なマルチモーダルイメージング粒子の開発に成功している。有機シリカ粒子は構造的および機能的に安定しているため、粒子の生体内分布を評価するのに極めて有効な粒子であり、新規な知見を見いだすことができる。さらに、この粒子に薬理効果を付加させることで“診断と治療の一体化(セラノスティクス)”を可能とする粒子の開発を進め、光線力学的治療や中性子捕捉療法など複数の薬理効果を発揮する“マルチ・セラノスティック粒子”の作製に成功した。この粒子は培養細胞に対して強力な腫瘍殺傷効果を示す。しかし生体内では腫瘍組織の増殖を完全には抑制できないことから、腫瘍組織内での粒子の集積の向上が必要と考えられた。

研究代表者はマルチ・セラノスティック粒子の一つとして有機シリカ粒子の表面に金ナノ粒子を結合した粒子の作製に成功している。この粒子では有機シリカ粒子の表面の結合に加えて、チオール基をもつ物質を金ナノ粒子に配位結合できる。すなわち、ナノ粒子表面に複数の物質を部位特異的かつ高密度に結合させるヘテロ機能化が可能となる。本研究では、ナノ粒子の表面ヘテロ機能化を応用して、腫瘍組織への侵入を飛躍的に向上するアクティブ・インベージョン技術を開発し、革新的医療の実現を目指す。

2. 研究の目的

ナノ粒子を用いた癌治療において粒子の腫瘍組織への集積効率を向上させることは治療効果の

改善に極めて重要である。本研究では粒子の表面機能化によりナノ粒子の腫瘍組織内部への侵入を飛躍的に向上させるアクティブ・インベージョン技術を開発する。本研究には研究代表者が独自に開発した有機シリカ粒子の表面に金ナノ粒子を結合させたヘテロ表面構造の機能化ナノ粒子を応用する。腫瘍組織内部への侵入に有効な複数の機能性物質をヘテロ表面上に部位特異的かつ高密度に結合させ、ナノ粒子のアクティブ・インベージョンを可能にする。これを診断と治療の一体化が可能である有機シリカ・セラノスティクス粒子に応用し、腫瘍組織へのナノ粒子の高度な集積により治療効果を向上させ、革新的がん医療の実現を目指す。

3．研究の方法

(1)機能化ナノ粒子の作製: 既に作製に成功している IR820 などの近赤外蛍光色素、ローダミンなどの可視蛍光色素を内部に含有する蛍光ナノ粒子や、マルチカラー蛍光粒子の表面に金ナノ粒子を結合させて、機能化ナノ粒子を作製する。腫瘍組織の *in vivo* での深部観察用に粒子内部に酸化鉄、ガドリニウム、金ナノ粒子を含有して MRI (Magnetic resonance imaging) や X 線 CT での観察が可能なナノ粒子も作製しており、これらも同様に金ナノ粒子を結合させて、応用する。

(2)表面ヘテロ機能化: RGD ペプチド、抗体、酵素などの有機シリカ粒子表面への結合には、吸着反応あるいは PEG をリンカーとするヘテロ・クロスカップリング剤などを使用し、金粒子にはチオール基を介した結合を利用する。薬剤の結合には、粒子表面のメルカプトプロピル基やポリマーとの疎水結合、静電的結合を利用する。各機能性物質について有機シリカ粒子および金ナノ粒子に結合した場合の効果の差異を評価する。

(3)腫瘍移植マウスの作製: 血球系腫瘍細胞である RAW265.7 細胞や Raji 細胞などを腰部に移植して、腫瘍移植マウスを作製する。EPR 効果や抗 CD20 抗体による表面機能化粒子の腫瘍組織への集積は、この腫瘍移植マウスを使って確認している。

(4)*in vivo* 評価: 近赤外蛍光 *in vivo* イメージングを主に使用する。近赤外蛍光ナノ粒子を経静脈的に投与し、腫瘍組織での蛍光強度の変化を測定する。深部の観察と腫瘍内分布の評価は MRI 及び X 線 CT を用いて行う。

(5)ミクロ観察: 腫瘍は組織構造が不均一で部位や時期により変化するため、ナノ粒子の分布を正確に評価するのは容易ではない。研究代表者らは表面機能化粒子と蛍光が異なり表面機能化していない粒子と同時に投与することによる相対評価法を報告している。腫瘍移植マウスにこの評価法を応用して、蛍光顕微鏡観察によって組織学的に相対評価する。組織切片で一つの粒子の蛍光を検出することも可能であり、蛍光強度と粒子数による定量的な評価を行う。

(6)透明化組織の観察: 腫瘍組織を ScaleCubic 法にて透明化処理し、マクロならびにミクロ観察用の共焦点レーザー顕微鏡でナノ粒子の分布の三次元的観察を行う。既に腫瘍組織や脾臓などの臓器における粒子の三次元的分布の観察に成功している。

4．研究成果

(1)機能化ナノ粒子の作製: 腫瘍組織の in vivo での深部観察用に粒子内部に酸化鉄、ガドリニウム、金ナノ粒子を含有して MRI (Magnetic resonance imaging) や X 線 CT での観察が可能なナノ粒子、さらにはそれらに蛍光色素を含有させ、マルチモーダルイメージングを可能とする多機能ナノ粒子の作製に成功した。さらに金ナノ粒子を表面に結合し、ヘテロ機能化が可能な粒子を作製できた。金ナノ粒子は大きさにより触媒活性などを呈するものがあり、表面に結合する金ナノ粒子の大きさの調整による機能改変や結合量の調整について重要なパラメーターについて知見を集積することができた。表面ヘテロ機能化が可能な粒子として世界的にも独自性の高い粒子とその作製法について進展をえることができた。

(2)表面ヘテロ機能化: RGD ペプチドについてはチオール基を持つものを作製し有機シリカナノ粒子表面のチオール基とジスルフィド結合により簡潔に結合する方法が確立できた。抗体、酵素などの有機シリカ粒子表面への結合には、吸着反応あるいは PEG をリンカーとするヘテロ・クロスカップリング剤などを使用して結合が確認できた。チオール基を介し、配位結合による金粒子への結合も可能であった。薬剤の結合には、粒子表面のメルカプトプロピル基やポリマーとの疎水結合、静電的結合を利用し、ドキソルビシンなどの抗癌剤を結合できた。各機能性物質について有機シリカ粒子および金ナノ粒子に結合した場合の効果の差異を評価することができた。これらの機能化分子については還元条件下において遊離できるなど薬剤送達について有用性の高いものが多く得られた。また表面ヘテロ機能化において粒子表面のチオール基の検討と調整を行うことができた。粒子に還元処理を行うことにより表面に存在する反応に有効なチオール基を増加することができた。

(3)パッシブ・インページョン: EPR 効果は腫瘍血管の内皮細胞の配列が正常血管に比べて粗雑であるため、正常血管では漏出が極めて少ない直径 50~250 nm のナノ粒子が漏出し、さらに腫瘍組織のリンパ管が未発達であるため、ナノ粒子の排出が遅く腫瘍組織内に滞留することが関係する。EPR 効果については粒子サイズが極めて重要であるため様々な腫瘍組織に適したサイズの調整を行った。さらに腫瘍組織への侵入の第一段階であるナノ粒子の腫瘍血管への集積(アンカリング技術)を検討できた。腫瘍マウスとして、血球系腫瘍細胞である RAW265.7 細胞や Raji 細胞さらにマウス乳腺癌細胞株の 4T1 細胞、マウス悪性黒色腫細胞 B16 細胞を用いて腫瘍移植マウスを作製した。種々のサイズ(直径 50~250 nm)の均一径のローダミン含有ナノ粒子とコントロールとして直径 100 nm のフルオレセイン含有ナノ粒子を用いて、腫瘍移植マウスに二種の粒子を同時投与し、観察を行った。腫瘍細胞の種類ごとにナノ粒子の至適サイズを検討すると共に分布の変化や特徴を評価できた。サイズにより粒子の集積する部位や分布が異なる可能性が示唆された。

(4)アンカリング技術の開発と評価: 腫瘍血管への集積向上のため抗 VEGF-R 抗体や RGD ペプチドを近赤外蛍光ナノ粒子の表面に結合させて表面機能化により腫瘍部位における蛍光強度の変化を in vitro と in vivo にて評価した。in vitro において RGD ペプチドなどにより細胞への集積の優れた向上が認められた。In vivo においては腫瘍組織への粒子の集積向上傾向は認められた。

(5)ルート・エクспанジョン: パッシブ・インページョンに適したサイズであり、しかもアンカリング効率を高めた機能化粒子を対象として、粒子に腫瘍血管の拡張機能、血管障害機能、細胞

外マトリックス分解機能を付加する方法と評価法の確立を行った。血管拡張機能には、粒子表面の金ナノ粒子が持つ光線温熱効果を応用し、光線による発熱効果が得られた。血管障害機能には、光線力学的効果と薬剤放出の応用を進めた。薬剤放出について、ドキソルピシンやサリドマイドなどの血管障害効果を示す薬剤を検討した。腫瘍組織への侵入に障害となる細胞外マトリックス構造の分解のためナノ粒子の表面にコラゲナーゼやヒアルロニダーゼなど酵素を結合し、評価するための技術を開発した。これらのルート・エキスパンジョン技術について腫瘍細胞移植マウスを用いた *in vivo* 評価、ミクロ観察等により腫瘍組織における粒子集積の比較検討を進めることができた。これらの比較結果において近赤外光線による粒子の腫瘍部位への集積の優位な向上が確認できた。さらに対象実験と比較して腫瘍組織の縮小が確認できた。本結果においては光線により組織の発熱と粒子により発生した温熱と活性酸素によりルート・エキスパンジョン効果が発現したことが考えられる。本研究により世界的にも新規な成果が得られており、新たなナノ粒子の腫瘍組織への集積技術としての開発を発展させたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yukata Kiminori, Kanchiku Tsukasa, Egawa Hiroshi, Nakamura Michihiro, Nishida Norihiro, Hashimoto Takahiro, Ogasa Hiroyoshi, Taguchi Toshihiko, Yasui Natsuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Continuous infusion of PTH1-34 delayed fracture healing in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1038/s41598-018-31345-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mekaru Harutaka, Yoshigoe Akitaka, Nakamura Michihiro, Doura Tomohiro, Tamanoi Fuyuhiko	4. 巻 2
2. 論文標題 Biodegradability of Disulfide-Organosilica Nanoparticles Evaluated by Soft X-ray Photoelectron Spectroscopy: Cancer Therapy Implications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Applied Nano Materials	6. 最初と最後の頁 479 ~ 488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnm.8b02023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Doura Tomohiro, Nishio Tadashi, Tamanoi Fuyuhiko, Nakamura Michihiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Relationship between the glutathione-responsive degradability of thiol-organosilica nanoparticles and the chemical structures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Materials Research	6. 最初と最後の頁 1266 ~ 1278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1557/jmr.2018.501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Michihiro Nakamura, Koichiro Hayashi, Hitoshi Kubo, Masafumi Harada, Keisuke Izumi, Yoshihiro Tsuruo, Toshinobu Yogo	4. 巻 7
2. 論文標題 Mesoscopic Multimodal Imaging Provides New Insight to Tumor Tissue Evaluation: An Example of Macrophage Imaging of Hepatic Tumor using Organosilica Nanoparticles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04043-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirokazu Miki, Shingen Nakamura, Asuka Oda, Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, M. Hiasa, A. Bat-Erdene, Y. Maeda, M. Oura, M. Takahashi, M. Iwasa, T. Harada, S. Fujii, K. Kurahashi, S. Yoshida, K. Kagawa, I. Endo, K. Aihara, M. Ikuo, K. Itoh, Koichiro Hayashi, Michihiro Nakamura, Masahiro Abe	4. 巻 9
2. 論文標題 Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by hyperthermia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10307-10316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.18632/oncotarget.23121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomohiro Doura, Fuyuhiko Tamanoi, Michihiro Nakamura	4. 巻 526
2. 論文標題 Miniaturization of thiol-organosilica nanoparticles induced by an anionic surfactant	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Colloid and Interface Science	6. 最初と最後の頁 51-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.04.090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 中村教泰	4. 巻 52
2. 論文標題 有機シリカナノ粒子の作製と応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 顕微鏡	6. 最初と最後の頁 170-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Michihiro Nakamura, Koichiro Hayashi, Hitoshi Kubo, Takafumi Kanadani, Masafumi Harada, Toshinobu Yogo	4. 巻 492
2. 論文標題 Relaxometric property of organosilica nanoparticles internally functionalized with iron oxide and fluorescent dye for multimodal imaging.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Colloid and Interface Science	6. 最初と最後の頁 127-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcis.2017.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koichiro Hayashi, Takuma Maruhashi, Michihiro Nakamura, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo	4. 巻 26
2. 論文標題 One-Pot Synthesis of Dual Stimulus-responsive Degradable Hollow Hybrid Nanoparticles for Image-guided Trimodality Therapy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Advanced Functional Materials	6. 最初と最後の頁 8613-8622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adfm.201603394	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計24件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Organosilica Nanoparticles Toward Theranostic
3. 学会等名 7th China-Japan Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Biomedical Imaging using Multifunctional Organosilica Nanoparticles
3. 学会等名 13th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Macrophage Specificity: Identification of Polyethylene Glycol-Resistant Macrophages on Stealth Imaging in Vitro Using Fluorescent Organosilica Nanoparticles
3. 学会等名 ASCB/EMBO Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 教泰
2. 発表標題 物質機能変換のためのナノ構造体としての 有機シリカナノ粒子
3. 学会等名 第二回ミニシンポジウム 生命科学と物質科学の融合（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 教泰, 中村 純奈, 西尾 忠
2. 発表標題 セラノスティクスの実現に向けた多機能有機シリカナノ粒子の開発
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura, M.
2. 発表標題 Organosilica Nanoparticles for Single Cell Imaging, Analysis and Characterization.
3. 学会等名 6th Japan-China Symposium on Nanomedicine, Matsue, Shimane, Japan, 2018/5/27（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堂浦智裕、玉野井冬彦、中村教泰
2. 発表標題 アニオン性界面活性剤を用いたチオール有機シリカナノ粒子の合成
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村教泰
2. 発表標題 多機能有機シリカナノ粒子を用いたメソスコピック・マルチモーダルイメージング
3. 学会等名 解剖地方会第73回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshiyuki Asai, Takeshi Abe, Michihiro Nakamura, Tadashi Nishio and Makoto Furutani-Seiki
2. 発表標題 Innovative Projects of Yamaguchi University Graduate School of Medicine
3. 学会等名 12th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Nishio, T. Doura, Y. Isoe and M. Nakamura
2. 発表標題 Potency of Polyethyleneimine-modified Organosilica Nanoparticle as Efficient Cell-labeling Reagent
3. 学会等名 12th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Isoe, T. Nishio, and M. Nakamura
2. 発表標題 Investigation on stealth effect of surface-functionalized organosilica nanoparticles with various molecular weight polyethylene glycol
3. 学会等名 12th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Ariyoshi, T. Nishio, J. Nakamura, M. Nakamura
2. 発表標題 Drug Delivery System using Organosilica Nanoparticles Conjugated with Doxorubicin
3. 学会等名 12th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura, M.
2. 発表標題 Macrophage Specificity: Identification of Polyethylene Glycol-Resistant Macrophages on Stealth Imaging in Vitro Using Fluorescent Organosilica Nanoparticles
3. 学会等名 Keystone Symposia Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Biomedical application of multifunctional organosilica nanoparticles.
3. 学会等名 Cancer Nanotechnology 2017 Summer Symposium, Los Angeles, USA (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安藤英紀、堂浦智裕、中村教泰
2. 発表標題 ポリエチレンイミン修飾有機シリカ・ナノ粒子の開発と電子顕微鏡観察技術を用いた粒子評価
3. 学会等名 第26回DDSカンファランス、グランシップ、(静岡県静岡市)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堂浦智裕、安藤英紀、中村教泰
2. 発表標題 チオール有機シリカナノ粒子の新規サイズ制御合成法の開発と蛍光性ナノ粒子合成への応用
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Multifunctional Organosilica Nanoparticles Toward Theranostic.
3. 学会等名 5th China-Japan Symposium on Nanomedicine , Suzhou, China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Mesoscopic Multimodal Imaging using Multifunctionalized Organosilica Nanoparticles.
3. 学会等名 11th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2017), Sendai, Miyagi (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Syntheses, Characterization, and Biomedical Applications of Multifunctionalized Organosilica Nanoparticles.
3. 学会等名 10th Choshu London Symposium, Ube, Yamaguchi (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村教泰
2. 発表標題 ナノ・イメージングと診断
3. 学会等名 21世紀の医療とテクノロジーの展望シンポジウム、日本ライフサイエンスビル(東京・中央区)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村教泰
2. 発表標題 シリカナノ粒子の高機能セラノスティック
3. 学会等名 第32回日本DDS学会学術集会(シンポジウム：次世代DDSのためのマテリアル戦略)(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村教泰
2. 発表標題 多機能有機シリカナノ粒子の医学生物学的応用
3. 学会等名 日本解剖学会第71回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Multifunctionalized Organosilica Nanoparticles for Single Cell Imaging, Analysis and Characterization
3. 学会等名 The 4th Japan-China Symposium on Nanomedicine (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Photo-biomedical Application of Multifunctional Organosilica Nanoparticles
3. 学会等名 10th Anniversary International Symposium on Nanomedicine (ISNM2016) (Keynote Speech of Special Session) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中村教泰	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 280
3. 書名 シリカナノ粒子の高機能セラノスティクス (第27章) ドラッグデリバリーシステム-バイオ医薬品創成に向けた組織、細胞内、核内送達技術の開発	

1. 著者名 Michihiro Nakamura	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 185
3. 書名 Organosilica Nanoparticles and Medical Imaging (Chapter Eight) The Enzymes	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>山口大学大学院医学系研究科 器官解剖学講座 (旧解剖学第一講座) http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~nanomed1/index.html 器官解剖学 (旧 解剖学第一) http://www.med.yamaguchi-u.ac.jp/medicine/chair/basic_00.html 国立大学法人 山口大学 ナノ・セラノスティクス国際センター http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~nanomed1/iNTC-index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----