

令和元年6月16日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21065

研究課題名(和文) 脈管系におけるナノ粒子の動態解析および新規のナノ粒子生体内安全性評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of nanoparticle perfusion system using an isolated lymphatic vessel for bio-imaging and in vivo safety evaluation

研究代表者

安嶋 久美子 (Ajima, Kumiko)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・静岡移植プロジェクト・研究員

研究者番号：70584051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：再生医療やDDS製剤、生体イメージングの分野において、病変部への標的指向性を持つ機能性ナノ材料は、新規の物質であるため、その有用性だけでなく体内動態および生体安全性の評価が重要である。皮下や腹腔、腫瘍内に投与された粒子は脈管系に入り特にナノサイズのコロイド粒子や高分子物質は微小循環であるリンパ系に移行するが、リンパ管やリンパ節に与える影響は明らかでない。本研究ではナノ材料の通過経路となるリンパに注目し、生きた摘出リンパ管腔にナノ粒子を灌流させ評価を行うシステムを構築し、ナノ粒子動態解析やリンパ管自発性収縮へのリアルタイムでの影響、組織学的評価による新規の生体安全性評価法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病変部への標的指向性を持つ機能性ナノ材料の実用化にはその有用性だけでなく体内動態および生体安全性の評価が重要である。投与されたナノ材料が生体内で移動経路となるリンパ管腔にナノ粒子を灌流させ安全性評価を行うシステムを構築した。このシステムによりナノ粒子動態解析と同時に、リンパ管自発性収縮へのリアルタイムでの影響の評価が可能となり、組織学的評価と共に併用することで新規の生体安全性評価法を確立した。この摘出リンパ管腔灌流システムは、ナノバイオ材料の生体安全性を評価する手法の一つとして今後有用であり、ナノ材料のみならず薬剤など新規のDDS製剤の開発に貢献できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the fields of regenerative medicine, DDS preparations and bioimaging, functional nanomaterials with targeting to lesions are novel substances, so evaluation of their pharmacokinetics and biosafety is important as well as their usefulness. Particles administered subcutaneously, in the abdominal cavity, and in tumors enter the vascular system, and in particular, nano-sized colloidal particles and macromolecular substances are transferred to the lymphatic system, which is a microcirculation, but the effect on lymphatic vessels and lymph nodes is unclear. In this study, we focused on the lymphatic vessels that passes through the nanomaterial, and constructed a system to perfuse nanoparticles in the living isolated lymphatic lumen and perform evaluation. Furthermore, using this system, we analyzed the dynamics of nanoparticles and the real-time effects on spontaneous contraction of lymphatic vessels, and established a new biosafety evaluation method together with histological evaluation.

研究分野：微小循環生理学

キーワード：脈管 ナノ粒子 生体安全性評価 イメージング リンパ管 ナノバイオ材料

新規の生体安全性評価法の確立を目指した摘出リンパ管腔灌流システムの構築

1. 研究開始当初の背景

近年、**drug delivery system (DDS)** や再生医療、生体イメージングなど様々な分野においてバイオマテリアルとしてナノマテリアルを材料にした研究が盛んに行われており、**DDS** 製剤などへの適用も拡大している^{1,2}。このような病変部への標的指向性を持つ機能性ナノマテリアルは、生体にとって従来にない新規物質であり、その有用性だけでなく体内動態の評価についての研究は非常に重要である^{3,4,5}。皮下や腹腔、腫瘍内に投与された粒子は、リンパ管や血管に入り、特にナノサイズのコロイド粒子や高分子物質はリンパ系に移行すること、またリンパ節に蓄積することが知られているが、生体内でリンパ管に与える影響についてはほとんど明らかにされていない。そこで、本研究ではナノマテリアルの生体内での移動経路となるリンパ系に注目しナノマテリアルの新規の生体安全性評価法の確立を目指して摘出リンパ管腔灌流システムを構築し、評価を行った。ラットの生体から摘出したリンパ管内にナノマテリアルを灌流させ、灌流中のリンパ管内の観察、自発性収縮の経過観察、観察を行ったリンパ管の組織学的評価、電子顕微鏡での評価を可能とするシステムを作製した。本実験システムを **in vitro** や **in vivo** と組み合わせて使用することでナノバイオマテリアルに対する新規の生体安全性評価法として利用することが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、**DDS** などナノマテリアルの通過、回収経路となるリンパ系においてナノマテリアルの動きがリンパ管の自発性収縮や組織に及ぼす影響を調べるための新規の生体安全性評価法を確立するため、摘出リンパ管腔灌流実験システムを構築することを目的とした。この摘出リンパ管腔灌流システムを用いてナノマテリアルの生体への影響についての解析は、**in vitro** 培養細胞系よりもより生体組織に近いレベルで観察可能となり、さらに **in vivo** での観察が困難であるリンパ組織の反応をより詳細に高解像度で明らかにすることが出来るため、種々のナノマテリアルの動態解析やリンパ系における安全性評価が可能となる。さらにこのシステムはナノマテリアルのみならず新規化合物や薬物、**DDS** 製剤の動態解析や生体安全性評価そして開発につながる可能性を秘めている。

3. 研究の方法

実験システム全体の概要

摘出リンパ管腔灌流システムは、ラットから摘出したリンパ管とそれを固定する臓器槽チャンパー、リンパ管とそこに灌流させたナノマテリアル観察するための光学顕微鏡、**CCD** カメラ、テレビモニター、**DVD** レコーダー、リンパ管径追尾装置、パーソナルコンピューターから構成される。臓器槽チャンパー内には、リンパ管の内腔に溶液を流す内腔灌流システムとリンパ管が浸されているチャンパー内の溶液を流す外腔灌流システムの二つの流れの仕組みを作製した。これらの灌流システムを用いてリンパ管内部にナノマテリアルの粒子を灌流し、リンパ管外液には生理活性物質を灌流することにより、リンパ管の収縮弛緩反応を比較しリンパ管組織の評価を行った。

リンパ管の内腔灌流システム

摘出リンパ管の内腔灌流システムは、ナノマテリアル分散液や緩衝液をリンパ管内に流し込むために考案した。内腔灌流システムは臓器槽チャンパー内のガラスピペットと、そこにカニューレさせたリンパ管内部を流れる回路とした(図1)。リンパ管内に灌流させる力は、リンパ管とガラスピペットにつながる流入口と流出口にかかる静水圧差でリンパ管内部に流れる粒子溶液の速度が調節可能となった。内腔灌流経路の **in** 側には、リンパ管内腔に灌流させるナノマテリアル分散液、分散剤である **2% FBS** を含んだ **2% FBS-DPBS**、**Krebs** 緩衝液を入れ水面の高さを調節した。溶液が短時間でガラスピペットの先端に到達する二重管腔構造を考案した。摘出リンパ管の両端をカニューレした2本のガラスピペットは可動性に設計し、摘出リンパ管標本が生体内と同じ長さになるように伸長させた。

リンパ管の外腔灌流システム

リンパ管が浸っている臓器槽チャンパー内の溶液の灌流システムは、保温した **Krebs** 緩衝液を流し摘出リンパ管を急性で一過性に収縮弛緩反応させる生理活性物質として **acetylcholine**、トロンボキサン **A₂ analogue** を投与するという2点を目的として作製された。臓器槽チャンパー内に流し込む力は **Smooth flow pump** を使い、**Krebs** 緩衝液を生体内リンパ系の低酸素分圧に近づけるため **5%CO₂-95%N₂** ガスを通気させてから使用した。摘出リンパ管に接する溶液の温度を正確に維持し摘出リンパ管の自発性収縮が均一な収縮幅で持続し最大約 **8** 時間継続させることが可能となった。

摘出リンパ管標本の作製

この実験は信州大学動物実験委員会の承認を得て行った(承認番号 **No.270009, 300027**)。Wistar ラットにペントバルビタールを腹腔内投与し麻酔下で開腹後腸骨リンパ節とその周囲のリンパ管、動脈、静脈、脂肪組

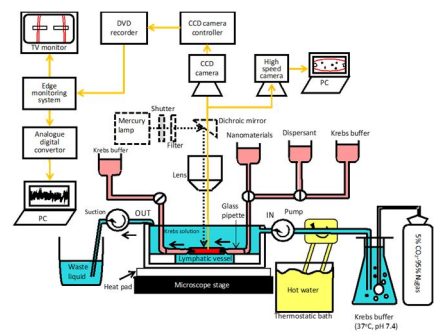


図1 摘出リンパ管腔灌流実験システム

織を併せて結紮し摘出した。腸骨リンパ節輸入リンパ管を脂肪組織から剥離しリンパ管両端をチャンバー内のガラスマイクロピペットにカニューレションし固定した。この摘出リンパ管を灌流標本とした⁶。標本内腔には **6 cmH₂O** の内圧を負荷し緩衝液で標本外腔を灌流してリンパ管の自発性収縮を誘導した。

生理活性物質刺激によるリンパ管標本の反応の検証

自発性収縮開始後 **U-46619** を外灌流システムに灌流し平滑筋細胞が健在であるかを確認した。平滑筋細胞が健在である場合にはリンパ管は一時的に自発性収縮を停止する。**U-46619** を新しい **Krebs** 緩衝液で **wash out** して自発性収縮が再開したら **ACh** を外灌流に灌流させ、リンパ管が弛緩することでリンパ管内皮細胞が健在であるかを確認した。**2** つの生理活性物質により摘出リンパ管が生きている状態であることを薬理的に確認した。ナノマテリアル灌流後も同様の手順でリンパ管内皮細胞と平滑筋細胞それぞれの確認を行った。

ナノマテリアルの灌流

ナノマテリアルの分散には **2% FBS-DPBS** を使用した。チャンバーの二重管腔構造を用いてリンパ管に抵抗負荷をかけることなくナノマテリアルをガラスピペットまで到達させたのち、**0 mmH₂O** の静水圧差でリンパ管の自発性収縮の力でナノマテリアル分散液を灌流させた。ナノマテリアルの灌流後は再び **Krebs** 緩衝液でリンパ管内を灌流させ **wash** した。

灌流させるナノマテリアルの調製・評価

使用したナノマテリアルは **Multi-walled CNTs (MWCNTs)**、**Carbon nanohorns (CNHs)**、銀ナノ粒子を使用した。それぞれの粒子の分散は超音波処理機 **PR-1** を用いて出力 **140W**、**40** 以下で **1** 時間行った⁷。分散した溶液は、灌流実験でリンパ管に灌流させる直前に希釈し、実際に灌流させる濃度で水槽式超音波処理機 **US-1R** を用い超音波処理を行ってから使用した。

分散は **2%FBS-DPBS** を用い、分散濃度は **1 mg/ml** とした。分散後のナノマテリアルの構造は **TEM** を用いて観察した。分散処理を行ったナノマテリアル分散液中の **FT911** の粒子径、ゼータ電位は **Zetasizer Nano ZS** を用いて測定した。

| Material name | Buffer | Particle size | Dispersion concentration | Perfusion concentration | Zeta potential |
|-----------------|----------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|----------------|
| CNHs | In 2% FBS-DPBS | 182.1 ± 80.4 nm | 1 mg/mL | 0.1 mg/mL | -12.6 ± 0.5 mV |
| | | 181.5 ± 63.5 nm | | 1 mg/mL | -13.1 ± 0.5 mV |
| | | 126.9 ± 86.9 nm | | 0.1 mg/mL | -13.3 ± 0.7 mV |
| 133.0 ± 93.6 nm | | 1 mg/mL | | -13.0 ± 1.3 mV | |
| 134.7 ± 90.6 nm | | 0.1 mg/mL | | -11.5 ± 0.6 mV | |
| 114.9 ± 99.3 nm | | 1 mg/mL | | -11.3 ± 1.0 mV | |

リンパ管内の灌流粒子のイメージング

リンパ管内を流れる粒子およびリンパ管壁のイメージングおよび計測は、リンパ管径追尾装置、ハイスピードカメラ **FAST CAM AX50** を使用した。

自発性収縮に伴うリンパ管径の経時的測定

顕微鏡で観察した映像は **CCD** カメラ、テレビモニターおよびリンパ管径追尾装置に接続し自発性収縮に伴うリンパ管径の変化を経時的に追尾し計測した。計測されたリンパ管径の値は計測ソフト **Skinos Mod2** を使用して記録した。

表1 リンパ管内灌流したナノマテリアルサイズとZ電位

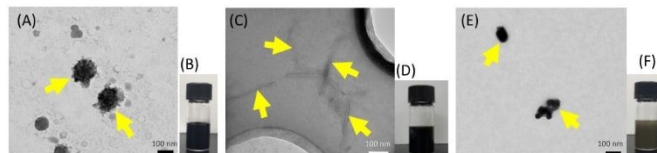


図2 リンパ管内灌流したナノマテリアルのTEM像

ナノマテリアル灌流後のリンパ管組織の検証

灌流実験でナノマテリアルを灌流させたリンパ管は、**4%PFA** で固定後、**2% agarose** 埋入しパラフィン包埋した。**HE** 染色およびリンパ管内皮細胞と平滑筋細胞、核の三重染色を行った。リンパ管内皮細胞と平滑筋細胞の状態やカーボン粒子の接着などを蛍光顕微鏡を用いて観察した。またナノマテリアル灌流後のリンパ管を **2.5% glutaraldehyde** および **1% osmic acid** で固定後樹脂包埋し **TEM** で観察を行った。

4. 研究の成果

使用したナノマテリアルの分散状態（粒子径とゼータ電位）

CNHs、**MWCNTs**、**Ag** の **TEM** 像と粒子径、**Z** 電位の結果を表1に示す。使用したナノマテリアルの平均粒子径は **CNH** が約 **180 nm**、**MWCNT** が約 **120–130 nm**、**Ag** が約 **110–130 nm** 程であった。使用したすべてのナノマテリアルの **Zeta potential** は **-11** から **-13 mV** 程でマイナスにチャージしていた。ナノマテリアル分散液の透過型電子顕微鏡による観察では、**CNHs** (図 2a, b)、**MWCNT** (図 2c, d)、**Ag** (図 2e, f) はそれぞれ黒い粒子として観察され、均一に分散されていた。

リンパ管の自発性収縮に与える影響

リンパ管の自発性収縮に与える影響についてグラフに示した(図3)。縦軸がリンパ管径、横軸が時間を示し、直径約 **200 - 300 μm** のリンパ管が数秒に **1** 回収縮と拡張を示す自発性収縮の動きを波状のグラフで示している。**U-46619** で刺激するとリンパ管の自発性収縮は一時的に停止しリンパ管は収縮した。一方、**Ach** で刺激すると同様にリンパ管自発性収縮は停止しリンパ管は弛緩した。試薬がチャンバー内から除去されると自発性収縮は再開した。ナノマテリアルを分散した分散剤 **2% FBS-DPBS** を灌流したグラフの典型例を図 3A に示す。分散剤灌流による自発性収縮の変化は見られず、灌流前後での生理活性物質の反応が見られた。**0.1 mg/ml CNHs** をリンパ管内に灌流させると、リンパ管内に到達直後に自発性収縮に一時的に変化が見られた(図 3B)。ナノマテリアルの灌流前後どちらでも生理活性物質の反応が見られた。**1 mg/ml CNHs** を灌流させた場合も、自発性収縮に一時的な変化が見られた(図 3C)。**0.1 mg/ml MWCNTs** を灌流させると、自発性収縮が弱まったり一時的に収縮したりする変化が観察されたが、**1** 時間灌流を終えるまで完全に自発性収縮が停止するものはなかった(図 3D)。生理活性物質の反応は **MWCNTs** の灌流前後で見られた。

1 mg/ml MWCNTs 灌流すると自発性収縮が停止したり再開したりと不規則な動きを示し(図 3E) **MWCNT** 灌流前後の生理活性物質の反応は見られた。**0.1, 1 mg/ml Ag** を灌流した場合には到達後でリンパ管が収縮し自発性収縮が停止した(図 3F, G)。収縮後、1時間程かけてリンパ管は弛緩しその後自発性収縮は全く戻らなかった。**Ag** 灌流前の生理活性物質の反応は有ったが灌流後は **U46619, ACh** のどちらも反応が見られなかった。

粒子の流れのイメージング

ナノマテリアル灌流中の摘出リンパ管内を撮影した(図 4)。ハイスピードカメラを用いリンパ管内部に流れるマテリアルの流れや動きを観察することが可能となった。分散剤と **CNHs, MWCNTs, Ag** をリンパ管内に灌流させると、**CNHs** と **MWCNTs** ではリンパ管の自発性収縮と共に黒い粒子が流れている様子が見られた。**Ag** を灌流させたリンパ管は強い収縮反応の後に弛緩し自発性収縮が停止したが、リンパ管内の **Ag** 粒子の存在は観察できた。

ナノマテリアル灌流によるリンパ管組織への影響

ナノマテリアル灌流後のリンパ管組織像と **TEM** 像を図 5, 6 に示す。ナノマテリアル灌流後は **intact** のリンパ管と比較すると粒子が付着している様子が観察された。**TEM** 像では灌流したナノマテリアルの局在が明らかとなった。**CNHs (0.1 mg/ml)** を灌流したリンパ管(図 6E, F)では **CNHs** 粒子の局在は見られなかったが、**CNHs (1 mg/ml)** を灌流したリンパ管(図 6G, H)ではリンパ管内皮細胞間に **CNHs** が入り込んでいる様子が観察された。**MWCNTs** を灌流させたリンパ管(図 6I, J, K, L)も **CNHs (1 mg/ml)** と同様に内皮細胞間にマテリアルが入り込んでいる様子が観察された。一方 **Ag** を灌流させたリンパ管は **0.1 mg/ml** (図 6M, N) 、 **1 mg/ml** (図 6O, P) とともにリンパ管内壁組織が傷害されている様子が見られた。

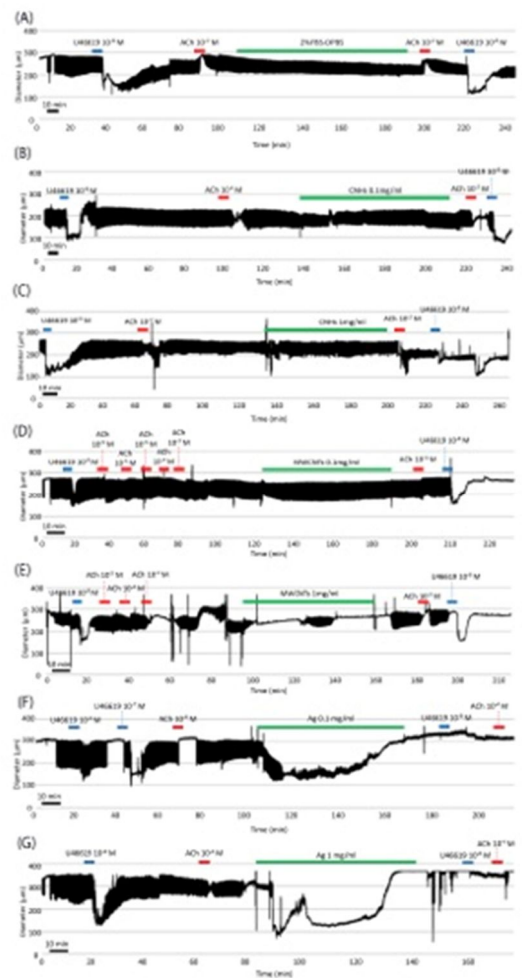


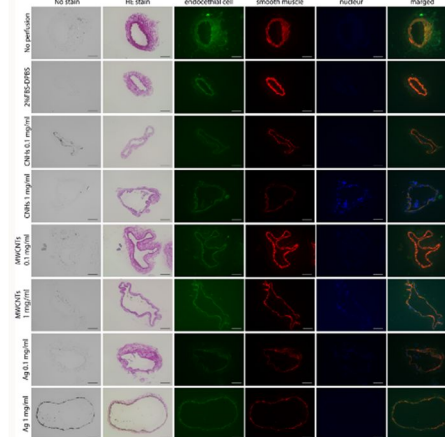
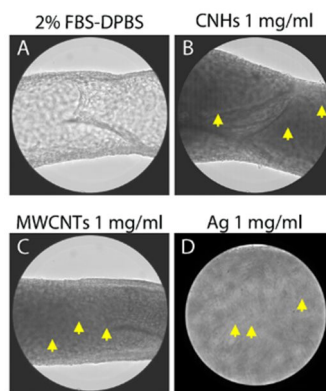
図3 ナノマテリアル灌流時のリンパ管の自発性収縮の変化

考察

本研究では、**DDS** においてナノマテリアルの通過、回収経路となるリンパ系に着目し、自発性収縮をしている生きたリンパ管内をナノマテリアルの **1** 粒子がどのような動きを示し移動するのかを可視化すること、リンパ管の自発性収縮に対して粒子がどのような影響を及ぼすのかを検証しリンパ管組織へ与える影響を評価する手法としてこの実験システムを構築した。高分散された **1** 粒子の動きを追尾しナノマテリアルの動きの傾向を捉えられることが分かった。**xy** 軸だけでなく **z** 軸方向のナノ粒子の動きを時間軸で捉えるためにはさらに高解像度の顕微鏡システムや技術が必要であるが体内循環系を移動するナノマテリアルの動態を詳細に把握することは今後 **DDS** の発展には必要不可欠であると思われる。リンパ管の自発性収縮は周囲の環境の変化に非常に敏感であり、温度、光、リンパ管内圧、チャンパー内の **Krebs** 液の振動、緩衝液の **pH** などの様々な条件の変化で、自発性収縮が減衰、停止や不規則な動きを示したりする事が明らかになった。リンパ管の環境への感度の高さによりリンパ管に与える影響を **ex vivo** で確認することが可能となり、生体内でのナノマテリアルが微小循環に与える影響を検討するのに役立つと思われる。

図 4 ナノマテリアル灌流中の摘出リンパ管像(左)

図 5 ナノマテリアル灌流後のリンパ管組織像(右)

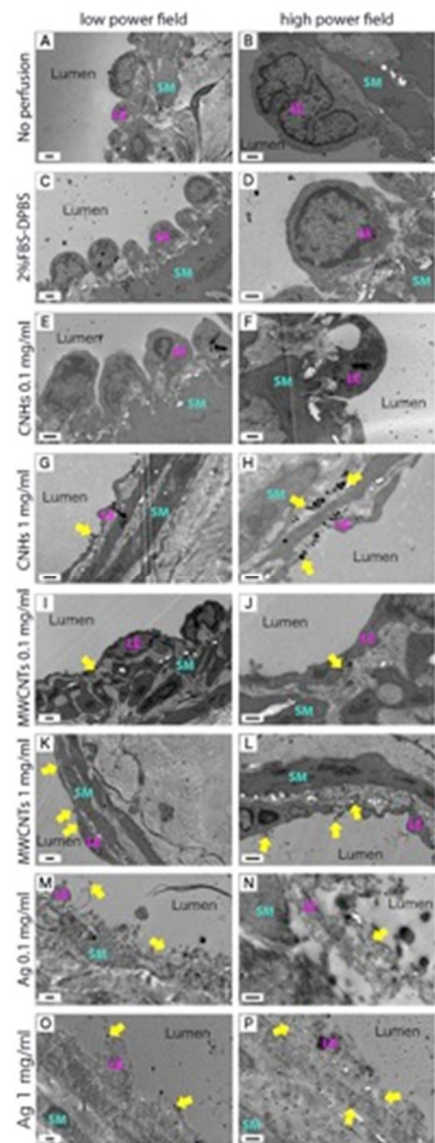


またリンパ管の自発性収縮による収縮弛緩の動きは、生理活性物質による刺激によって敏感に反応する⁸。**CNHs** や **MWCNTs** では粒子到達とともに自発性収縮の振幅が一時的に変化し、動きも不規則になる様子が観察された。自発性収縮が起きる機序はリンパ管内皮細胞やそこから誘導される **NO** などが自発性収縮の収縮リズムや収縮力などを制御していると考えられている⁸。このような一時的なリンパ流量低下や自発性収縮の減衰はずり応力も関与している可能性も考えられ、ナノマテリアル分散液の性質など更なる検討が必要である。また **Ag** を流した際には、リンパ管が自発性収縮が停止し、急性的に収縮した後弛緩反応を示す様子が観察された。**Ag** 粒子等を用いてリンパ管内皮を傷害するメカニズムを解明可能であると考えられる。粒子灌流後リンパ管組織切片には、カーボン粒子がリンパ管内壁に付着している様子が観察された。**CNHs** や **CNTs** は大きな比表面積と構造、表面官能基などによりタンパク質を吸着しやすくリンパ管内壁に接着した可能性が考えられる。今後は細胞内への取り込み、集積、貪食、細胞障害の機構等検証し、更に *in vivo* でのナノマテリアル体内動態や蓄積、排出、毒性も検討することが重要である。リンパ管を経由する可能性のあるマテリアルや **DDS** 製剤目的のものは、本実験システムを利用することで微小循環に対する安全性について評価を行うことが可能である。これまでナノマテリアルは凝集状態や形状、サイズによって細胞内に取り込まれかたや炎症反応が異なることを明らかにしてきたが⁹、この摘出リンパ管腔灌流実験システムを用いて様々な材料やその修飾を検討することで、脈管系に傷害を与えないナノマテリアル **DDS** 製剤の臨床応用や開発に役立つと期待される。この実験システムは、*in vitro* や *in vivo* での評価と組み合わせることで、ナノマテリアルが生体に与える影響を細胞レベルから生体レベルまで検討する新しい生体安全性評価法として利用できると考えられる。

結論

本研究で構築してきた摘出リンパ管腔灌流実験システムを用いることで、リンパ管の自発性収縮およびリンパ管組織に対する粒子の影響を評価することが可能となった。そしてこの摘出リンパ管腔灌流実験システムはナノバイオマテリアルのみならず薬剤などに対する新規の生体安全性評価法になるだけでなく、新規の **DDS** 製剤の開発に貢献できることが期待される。

図6 ナノマテリアル灌流後のリンパ管TEM像



引用文献

1. Liu, D. et al., The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential. *Theranostics* 6, 1306-1323, doi:10.7150/thno.14858 (2016).
2. Allen, TM. & Cullis, PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 303, 1818-1822, doi:10.1126/science.1095833 (2004).
3. Ciappellano, SG. Et al., In vitro toxicity assessment of oral nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* 106, 381-401, doi:10.1016/j.addr.2016.08.007 (2016).
4. Armstead, AL. & Li, B. Nanotoxicity: emerging concerns regarding nanomaterial safety and occupational hard metal (WC-Co) nanoparticle exposure. *Int J Nanomedicine* 11, 6421-6433, doi:10.2147/ijn.s121238 (2016).
5. Shinohara, N. et al. Long-term retention of pristine multi-walled carbon nanotubes in rat lungs after intratracheal instillation. *J Appl Toxicol* 36, 501-509, doi:10.1002/jat.3271 (2016).
6. Maejima, D. et al., The position- and lymphatic lumen-controlled tissue chambers to study live lymphatic vessels and surrounding tissues ex vivo. *Lymphat Res Biol* 12, 150-156, doi:10.1089/lrb.2014.0020 (2014).
7. Kuroda, C. et al. The Dispersion State of Tangled Multi-Walled Carbon Nanotubes Affects Their Cytotoxicity. *Nanomaterials (Basel)* 6, doi:10.3390/nano6110219 (2016).
8. Ohhashi, T. et al., Current topics of physiology and pharmacology in the lymphatic system. *Pharmacol Ther* 105, 165-188, doi:10.1016/j.pharmthera.2004.10.009 (2005).
9. Kuroda, C. et al. Different aggregation and shape characteristics of carbon materials affect biological responses in RAW264 cells. *Int J Nanomedicine* 13, 6079-6088, doi:10.2147/ijn.s172493 (2018).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Nagashio S, Ajima K, Maejima D, Sanjo H, Kajihara R, Hayashi M, Watanabe-Asaka T, Kaidoh M, Yokoyama Y, Taki S, Kawai Y, Ohhashi T. Water intake increases mesenteric lymph flow and the total flux of albumin, long-chain fatty acids, and IL-22 in rats: new concept of absorption in jejunum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Jan 1;316(1):G155-G165. doi: 10.1152/ajpgi.00325.2018. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30431330 査読有
2. Ajima K, Kawai Y, Maejima D, Suzuki S, Yano S, Hayashi M, Katsumata A, Kaidoh M, Yokoyama Y, Ohhashi T. Lymph Drainage from the Chylocyst-Induced Hemodilution in an In Vivo Rabbit Study. *Lymphat Res Biol*. 2018 Apr;16(2):154-159. doi: 10.1089/lrb.2016.0066. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29072862
3. Kuroda C, Haniu H, Ajima K, Tanaka M, Sobajima A, Ishida H, Tsukahara T, Matsuda Y, Aoki K, Kato H, Saito N. 査読有
Nanomaterials (Basel). 2016 Nov 19;6(11). pii: E219. doi: 10.3390/nano6110219.
The Dispersion State of Tangled Multi-Walled Carbon Nanotubes Affects Their Cytotoxicity.
Nanomaterials (Basel). 2016 Nov 19;6(11). pii: E219. doi: 10.3390/nano6110219. PMID: 28335347 査読有

[学会発表] (計 11 件)

1. Chika Kuroda, Kumiko Ajima, Hisao Haniu, Haruka Ishida, Katsuya Ueda, Kaoru Aoki, Hiroyuki Kato, Naoto Saito、Experimental System for Testing Dynamics of Carbon Nanomaterials in Lymphatic Vessels、第 54 回 フラレン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム、2018. 3.10-12.
2. 黒田千佳, 安嶋久美子, 羽二生久夫, 石田悠, 上田勝也, 青木薫, 加藤博之, 齋藤直人、DDS キャリア評価のための摘出リンパ管灌流システムの構築、日本薬学会第 138 年会、2018.3.25-28.
3. 第 33 回日本 DDS 学会学術集会、安嶋久美子、黒田千佳、大橋俊夫、齋藤直人、ナノ粒子生体イメージングおよび生体安全性評価法確立を目指した摘出リンパ管灌流システムの構築、2017.7.6-7 (口頭発表)
4. 第 12 回日本分子イメージング学会総会・学術集会、安嶋久美子、黒田千佳、大橋俊夫、齋藤直人、ナノ粒子生体イメージングのための摘出リンパ管灌流システムの構築、2017.5.25-26 (ポスター発表)
5. 第 90 回日本薬理学会年会、黒田千佳、安嶋久美子、羽二生久夫、塚原完、松田佳和、青木薫、加藤博之、齋藤直人、摘出リンパ管を用いた薬物評価システムの開発、2017.3.15-17 (ポスター発表)
6. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、安嶋久美子、黒田千佳、齋藤直人、摘出リンパ管を用いた新規の生体安全性評価法の確立、2016.11.21-22 (ポスター発表)
7. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、黒田千佳、安嶋久美子、青木薫、齋藤直人、摘出リンパ管灌流システムを用いたナノ粒子のリンパ管に与える影響、2016.11.21-22 (ポスター発表)
8. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、羽二生久夫、黒田千佳、安嶋久美子、石田悠、田中学、傍島淳、青木薫、加藤博之、齋藤直人、多層カーボンナノチューブの分散性による細胞毒性評価への影響、2016.11.21-22 (ポスター発表)
9. 第 57 回日本脈管学会、河合佳子、大橋俊夫、安嶋久美子、超音波造影剤ソナゾイドを用いたウサギ胸管リンパ流可視化に関する基礎研究、2016.10.13-15 (一般演題)
10. 第 43 回日本毒性学会学術年会、黒田千佳、羽二生久夫、傍島淳、野村博紀、生田太郎、青木薫、安嶋久美子、岡本正則、田中学、滝沢崇、吉田和薫、齋藤直人、多層カーボンナノチューブの異なる分散条件による細胞応答性、2016.6.29-7.1 (ポスター発表・口頭発表)
11. 第 93 回日本生理学会大会、前島大輔、勝又敦司、安嶋久美子、河合佳子、大橋俊夫、脂肪吸収と腸管免疫機能評価のためのラット実験方法の確立、2016.3.22-24 (ポスター発表)

[図書]無し

[産業財産権]無し

[その他]無し

6. 研究組織

(1) 研究分担者 無し

(2) 研究協力者

黒田 千佳 **Chika Kuroda** (信州大学・医学部・博士課程)

齋藤 直人 **Naoto Saito** (信州大学・バイオメディカル研究所・所長)

大橋 俊夫 **Toshio Ohhashi** (信州大学・医学部・メディカルヘルス・イノベーション講座・教授)

前島 大輔 **Daisuke Maejima** (信州大学・医学部・メディカルヘルス・イノベーション講座・研究員)

河合 佳子 **Yoshiko Kawai** (東北医科薬科大学・生理学・教授)

湯田坂 雅子 **Masako Yudasaka** (国立研究開発法人産業技術総合研究所、材料・化学領域、招聘研究員)

鈴木 佳代 **Kayo Suzuki** (信州大学・ヒト環境科学研究支援センター機器分析部門・研究員)