

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：15501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22534

研究課題名(和文)病態制御に向けたエンドサイトーシス・タイピングによるマクロファージ特異性の解明

研究課題名(英文)Clarification of macrophage specificity using endocytosis typing for therapeutic control of disease

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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：マクロファージ(M)は生体のすべての組織に存在する免疫細胞で、生体に侵入した様々な異物や病原体などを認識し、エンドサイトーシスにより取込んで処理する。Mは生体の恒常性維持や免疫に重要であると共に病態にも関与している。我々は独自の多機能粒子作製技術を駆使しMのエンドサイトーシスを多角的に検討することでタイピングし、Mの“多様性”の解明を進めると共に“特異性”へと変革することに挑戦する。そして感染など様々な免疫機構に特異的に関与するMや疾患特異的なMの同定と制御へと発展させる。本研究はMが関連する感染症やがん、成人病に対してM特異性の解明による革新的医療の実現が最終的な目的である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、医薬として抗体が活用されているが、当初は多様性の議論に始まり、遺伝子解析による多様性の解明、そして遺伝子工学による抗体医薬の開発につながり医学に大きな貢献を果たした。現在、Mは多様性の議論が活発化している段階にある。本研究はMの多様性の概念を特異性へと大きく変革するものである。エンドサイトーシス・タイピングによる特異性のメカニズムの解明は関連する因子の同定、さらにそれらを制御する分子の創生へと展開し、治療薬の開発に繋がる。さらに特異的Mの機能制御によりM自体を治療用細胞として応用できる。本研究はM特異性を基盤とした革新的な医療の創成に挑戦するものであり、大きな意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：Macrophages (M) are immune cells that exist in all tissues of the living body, recognize various foreign substances and pathogens that have invaded the living body, and uptake and process them by endocytosis. M is important for maintaining homeostasis and immunity of the our body and is also involved in the pathology. We will challenge to clarify the "diversity" of M and transform it into "specificity, based on endocytosis typing using our multi-functional organosilica nanoparticle technology. We will identify specific M involved in immune mechanisms such as infection, and disease-specific M. We will control them to cure patients. Our ultimate goal of this study is to realize innovative medicine based on clarification of M-specificity for infectious diseases, cancers, and adult diseases related to M.

研究分野：ナノ医学

キーワード：マクロファージ 有機シリカ粒子 エンドサイトーシス タイピング 特異性 ナノ粒子 ナノ医学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

マクロファージは生体のすべての組織に存在する免疫細胞で、生体に侵入した様々な異物や病原体などを認識し、エンドサイトーシスにより取込んで処理する。現在、マクロファージは疾患関連マクロファージ等の多様性やその分類のためのタイピングの議論が活発化しているが、現在のタイピングの方法には限界があり、新たなアプローチが必要とされている。

2. 研究の目的

我々は独自の多機能粒子作製技術を駆使しマクロファージのエンドサイトーシスを多角的に検討することでタイピングし、マクロファージの多様性の解明を進めると共に特異性へと変革することに挑戦する。本研究はマクロファージが関連する感染症やがん、成人病に対してマクロファージ特異性の解明による革新的医療の実現が最終的な目的である。

3. 研究の方法

我々はこれまでのタイピングの限界に対して、マクロファージの特性であるエンドサイトーシスに着目し、様々な大きさや表面構造を持つ多機能粒子を用いてその解決に挑戦している。我々はナノ医学の観点からマクロファージに着目し、そのエンドサイトーシスを多角的に研究している。そして培養細胞 (*in vitro*) とマウス生体 (*in vivo*) においてマクロファージ毎に粒子の種類によりエンドサイトーシスに変化があることを解明してきた。本研究では様々な大きさと表面構造を持つ粒子に対するエンドサイトーシスの違いによるマクロファージのタイピングを行う。

(1) タイピング粒子の作製: 様々な大きさと蛍光を持つ多機能粒子を作製する。多機能粒子は我々が独自に開発した有機シリカ粒子作製技術を基盤として作製する。本研究においてはチオール基を豊富に含有するチオール有機シリカ粒子を基本粒子とする。粒子の表面に種々の電荷を持つポリマーや低分子化合物を結合する。粒子は動的散乱法にてサイズや表面電位、フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) にて粒子表面の官能基、熱質量分析にて結合量 (密度) の評価を行う。

(2) エンドサイトーシス・タイピング: 培養マクロファージを用いた *in vitro*、マウスを用いた *in vivo* でタイピングを行う。多種粒子同時投与実験を行い、取込みの差異を1細胞レベルで正確に鑑別する (図1)。エンドサイトーシスによるタイピングを多角的かつ定量的に行う。

① *In vitro* エンドサイトーシス・タイピング:

腹腔マクロファージや J774.1 や RAW264.7 などの株化細胞に粒子を添加し以下の方法で評価する。

a) フローサイトメトリー: 粒子に結合する細胞の比率と結合量を測定する。

b) 顕微鏡評価: 以下の観察を統合した光-電子相関顕微鏡法 (CLEM) による評価を行う。

・タイムラプス顕微鏡: 粒子の細胞への結合を形態学的・経時的に評価

・共焦点顕微鏡: 3次元所見による粒子の細胞内分布の解析

・走査型電子顕微鏡: 細胞の粒子結合と取込みの様式の微細形態の評価

② *In vivo* エンドサイトーシス・タイピング: 粒子を経静脈投与し、以下の方法で評価する。

・組織観察: 臓器の組織切片を作製し、蛍光顕微鏡観察で各粒子の分布評価を行う。

・透明化臓器の観察: ScaleCubic 法等にて透明化処理し、マクロならびにミクロ観察用の共焦点顕微鏡で粒子の分布の三次元的観察を行う。

・走査電子顕微鏡観察: 臓器のマイクロスライスを観察し、CLEMにて位置評価を行う。さらには光-電子相関顕微鏡法 (CLEM) による評価を行う。

③ 特異的マクロファージの単離: タイピングにより同定した特異性の高いマクロファージのセルソーターによる単離を検討する。

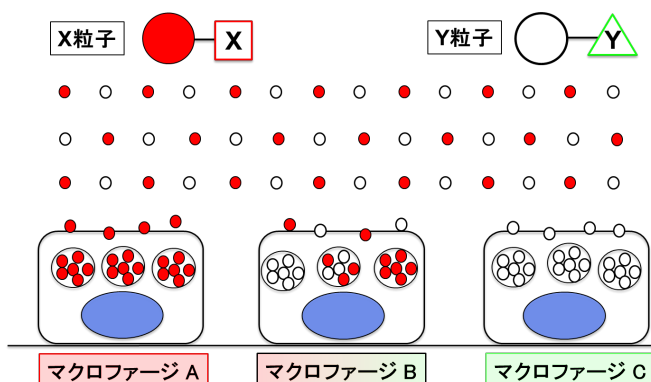


図1. 多種粒子同時投与実験によるエンドサイトーシス・タイピング. 粒子の同時投与により1細胞毎に粒子の取込み違いを評価できる。X粒子を特異的に取り込むマクロファージをタイプAとしている。

4. 研究成果

(1) タイピング粒子の作製と構造特性評価：

我々が独自に開発した有機シリカ粒子を基本粒子としてタイピング粒子の作製を行った。様々な大きさと蛍光を持つ多機能粒子を作製した。粒子の表面に種々の電荷を持つポリマーや低分子化合物を結合し、動的散乱法にてサイズや表面電位、フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) にて粒子表面の官能基、熱質量分析にて結合量(密度)の評価を行うことにより粒子表面における特有の構造特性を見出すことができた。さらには国際連携により粒子表面に結合する血清タンパク質を同定できた。これら血清タンパク質のマクロファージへの取り込みに与える影響が評価できた。

① ポリエチレンイミン(PEI)表面修飾タイピング粒子：

4種の分子量(1.3k, 2.0k, 25k, 750k Da)のPEIを有機シリカ粒子表面に静電的結合を利用して結合させた結果、その表面上でブラシ型(brush type)、曲ブラシ型(bent brush type)、曲横巻き型(bent lie-down type)、コイル型(coiled type)などの形状を示すことが示唆された。これらの形状については世界的にも新規なものがあり、粒子における“分子-表面残基相互作用”(Molecule-surface residue interaction on particle)の重要性を示すことができた。そして粒子表面の形状に対してマクロファージの取り込みの変化について研究を進めることができた。

② ポリエチレングリコール(PEG)表面修飾タイピング粒子：4種の分子量(2k, 12k, 20k, 30k Da)のマレイミド共役 PEG を有機シリカ粒子表面のチオール基を利用して結合させた。全てのPEG表面修飾タイピング粒子と血清タンパク質との結合性をプロテオミクス解析した結果、ヘモグロビンとアルブミンが多く結合することが明らかになった。さらにPEG表面修飾タイピング粒子の表面にヘモグロビンとアルブミンを結合した粒子の作製にも成功し、マクロファージに対するステルス効果によるタイピングが可能であることが示唆された。

③ 新規タイピング粒子の開発：ポリマーに加えてアミノ酸やペプチドなどを結合した新規なタイピング粒子の作製も進めることができた。これらのタイピング粒子においてもマクロファージの取り込みの変化が認められ、タイピングへの有用性が示された。

(2) エンドサイトーシス・タイピング：

① *In vitro* エンドサイトーシス・タイピング：

腹腔マクロファージや J774.1 や RAW264.7 に対してタイピング粒子を添加し、粒子に結合する細胞の比率と結合量の測定粒子の細胞への結合、形態学的・経時的な顕微鏡観察評価、3次元所見による粒子の細胞内分布の解析等によりエンドサイトーシス・タイピングを行い、マクロファージの特異性を示唆する成果を得ることができた。

A) 細胞種特異的エンドサイトーシス・タイピング

腹腔マクロファージと J774.1 細胞に対して直径約 100 nm のチオール有機シリカ粒子の取り込みを測定したところ取り込む細胞の割合は約 6-7 割と大きな違いが認められなかったが、取り込む量が細胞により大きく異なり、腹腔マクロファージは J774.1 細胞に対して粒子を約 3 倍多く取り込むことが明らかになった。また分子量 2kDa の PEI にて表面修飾したタイピング粒子では腹腔マクロファージは J774.1 細胞と比較して取り込む細胞が約 15%少ないが、取り込む細胞は約 2 倍多く粒子を取り込むことが明らかになった。また J774.1 細胞は PEG 表面修飾タイピング粒子をほとんど取り込みが無いのに対して、腹腔マクロファージは PEG の分子量により 30%ほど取り込むものもあり、“PEG 抵抗性マクロファージ”が多く存在することが明らかになった。同じマクロファージであっても細胞により取り込みの有無や取り込み量が異なることを実証した。

B) 粒子表面特異的エンドサイトーシス・タイピング

・血清タンパク質結合タイピング粒子：直径約 100 nm のチオール有機シリカ粒子の取り込みを血清非含有と含有の培地で比較したところ腹腔マクロファージと J774.1 細胞共に血清含有培地において取り込みが低下することが明らかになった。これにより粒子表面に結合した血清により取り込みが低下する“血清修飾取り込み低下型マクロファージ”の存在が明らかになった。

・PEI 表面修飾タイピング粒子：腹腔マクロファージにおいて4種のPEI表面修飾タイピング粒子を取り込む比率は約 80%で大きな違いは無いのに対して取り込み量は約 3 倍異なり、PEI 表面構造依存的に取り込みが低下することが明らかになった。同様の変化は J774.1 細胞でも認められた。これらより PEI が形成する表面構造により取り込みの程度が変化する“PEI 表面構造依存的マクロファージ”が存在することとなる。また PEI 表面修飾タイピング粒子は表面の陽性電荷により大半のマクロファージに取り込まれるが、取り込まないマクロファージの存在も明らかになった。さらに PEI 修飾の無いチオール有機シリカ粒子は取り込むが PEI 表面修飾タイピング粒子は取り込まない“PEI 抵抗性マクロファージ”の存在を世界で初めて明らかにした。

・PEG 表面修飾タイピング粒子：4種のPEG表面修飾タイピング粒子とそれらにヘモグロビン

とアルブミンを結合した粒子を用いてタイピングを行うことができた。PEG の分子量や血清タンパク質結合の有無により粒子を取り込むマクロファージの比率や取り込む量が異なることが明らかになった。PEG は粒子表面においてその分子量により構造が変化することが知られており、“PEG 表面構造依存的マクロファージ”、さらに血清蛋白の有無により取り込みが変化する“血清タンパク質依存的マクロファージ”が存在し、タイピングが可能であることが明らかになった。また PEG の分子量により“PEG 抵抗性マクロファージ”が異なる可能性もあり、エンドサイトーシス・タイピングの多用性が示された。

C) 粒子表面特異的な細胞内小器官の反応性

当初予期していなかった結果として粒子表面特異的に、ミトコンドリアの活性化が起こるマクロファージが存在することを世界で初めて明らかにした。本成果は PEI 表面修飾タイピング粒子によりミトコンドリア活性を評価できる WST-1 アッセイにより見出し、TMRE 染色を用いたタイムラプス顕微鏡観察とフローサイトメトリー解析により実証した。そして細胞によりミトコンドリアの活性化が高いものから起こらない、もしくは低下するものもあり、粒子のエンドサイトーシスに加えて、ミトコンドリア活性の変化を評価することによりマクロファージのタイピングが細分化できることが示唆された。また本ミトコンドリアの活性化は粒子濃度にも依存性が認められ、その意義やメカニズムの解明も重要である。

D) PEI タイピング粒子のエンドサイトーシスにおけるエンドソーム仕分け現象の発見(図 2)

表面修飾の無いチオール有機シリカ粒子(赤蛍光チオール粒子)と PEI 表面修飾タイピング粒子(緑蛍光 PEI 粒子)を用いた 2 種粒子同時投与によるエンドサイトーシス・タイピングの実験において 1 細胞毎の細胞内の蛍光顕微鏡による高分解観察を行ったところ、エンドソームの蛍光から両方の粒子を含有したエンドソームに加えていずれか一方を有意に含有したエンドソームが存在することが明らかになった。この所見は何らかのメカニズムによりマクロファージが 2 種類の粒子を細胞内に取り込む際に分別して別々のエンドソームに仕分けできることを示唆している。このメカニズムについてはいくつかの可能性が考えられる。2 種類の粒子が細胞へ結合する際にそれぞれ別のレセプターに結合し、レセプターの移動により仕分けされる機序や一旦同時に取り込まれた後に仕分けされる機序などが考えられる。この仕分け現象は抗原提示などマクロファージの免疫機能とも関連することが考えられる。

また仕分け現象によりエンドソーム内の蛍光が一定ではなく様々であり、エンドソーム・バーコードとして細胞の識別に活用でき、新たな細胞標識技術となることも考えられた。さらにエンドソーム・バーコード化した細胞をマウス体内に注入し、体内で反応させた後、体外に取り出したものでもバーコード化細胞を確認することにも成功した。*In vitro* と *in vivo* 共に応用可能な新たな細胞標識イメージング技術として応用可能である。

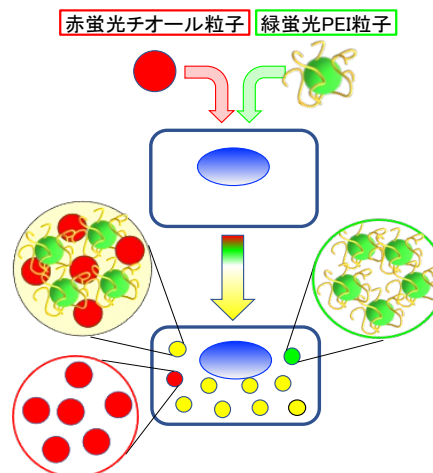


図 2. マクロファージによるエンドソーム仕分け現象. 粒子の同時投与によりマクロファージが 2 種類の粒子を細胞内に取り込む際に分別して別々のエンドソームに仕分けた所見が得られた。

② *In vivo* エンドサイトーシス・タイピング:

A) 粒子サイズ特異的なエンドサイトーシス・タイピング

直径が 90 nm から 3000 nm の種々のサイズの有機シリカ粒子をマウスに投与し、肝臓、脾臓、リンパ節などの臓器を観察した。経静脈投与により肝臓、脾臓の各サイズの粒子の分布量や組織内分布、細胞内分布を評価し、臓器によって分布量の最も高いサイズの粒子が異なることが明らかになった。さらに 2 粒子同時投与実験により各臓器におけるマクロファージが粒子を取り込むが、2 種の粒子を取り込むもの、1 種のみを取り込むものなど、マクロファージにより取り込みが異なることが明らかになった。これからの結果はマクロファージが存在する臓器によりよく取り込むサイズが異なると共に、同じ臓器であってもマクロファージにより取り込むサイズに選択性、特異性があることを示唆している。すなわち生体内のマクロファージもエンドサイトーシス・タイピングが可能であることを示している。また足底皮下に粒子を注入し、膝窩リンパ節での分布を評価したところ、粒子のサイズによりリンパ節の辺縁洞、髄質への分布が異なることが明らかになった。

B) 粒子表面特異的なエンドサイトーシス・タイピング

種々の分子量の PEG を結合した PEG 表面修飾タイピング粒子をマウスに経静脈投与し、脾臓や肝臓での粒子の分布量や組織内分布の評価を進めることができた。また生体内においても“PEG 抵抗性マクロファージ”など特異的な特徴を示すマクロファージの存在が期待できる。

C) 腹腔内腫瘍細胞転移モデルにおけるエンドサイトーシス・タイピング

マウス腹腔内にチオール有機シリカ粒子(赤蛍光)を投与し、腹腔マクロファージを標識した後、PEI タイピング粒子で標識した腫瘍細胞(HeLa 細胞)(緑蛍光)を腹腔内に投与した。本実験は

腫瘍細胞の腹腔内転移におけるマクロファージの反応性の評価法にもなりうる。腫瘍細胞投与後、腹腔内を観察すると種々の蛍光を持つ細胞凝集体が観察できた。腫瘍細胞を含む凝集体において粒子で標識されたマクロファージで表面マーカーである F4/80 陽性のものが多数認められ、腫瘍細胞に対して免疫反応が起こっていることが示唆された。また F4/80 陽性であるが、粒子を含有しないマクロファージも少数存在するが、分布が異なる、腫瘍細胞との共在の有無など 2 種以上のタイピング 3 種以上のタイピングが可能であることが示唆された。これらの結果は腫瘍細胞に対する免疫反応においてもエンドサイトーシスによるマクロファージのタイピングが可能であることを示しており、病態解明に有用であると考えられる。

③ 特異的マクロファージの単離:

タイピングにより同定した特異性の高いマクロファージをセルソーターなどにより単離するための予備実験を行い、特異的マクロファージの遺伝子解析など今後、研究をすすめるための準備を進めることができた。

以上より、培養マクロファージを用いた *in vitro*、マウスを用いた *in vivo* において多種粒子同時投与実験を併用し、粒子の取込みの差異を 1 細胞レベルで正確に鑑別するエンドサイトーシス・タイピングによりマクロファージ特異性を示す結果が多数得られた。またマクロファージの特異性は免疫学、ひいては医学生物学に大きな変革をもたらすことが期待できる。なぜなら、免疫応答の起点ともいえるマクロファージの特異性を基盤として、疾患特異的マクロファージを制御することによる新たな革新的治療法の開発が挙げられるからである。例えば感染治療では病原体に特異的なマクロファージをタイピングできた粒子はマクロファージを制御するための治療用粒子(マクロファージ活性化粒子)として活用でき、その増殖や活性化を制御することにより感染の予防や治癒の促進につながる(マクロファージ活性化療法)。同様に疾患特異的なマクロファージのタイピングは病態の解明につながり、診断や治療に応用できる。例えば腫瘍の増殖促進機能を持つ M2 マクロファージに特異的に取り込まれる粒子への細胞制御機能を付加(M2 マクロファージ制御粒子)により、抗腫瘍免疫を回復させ、腫瘍組織を攻撃させるマクロファージ機能変換療法など革新的な治療開発への挑戦・開拓が可能になる。本研究は革新的な医療の創成へと繋がり、様々な疾患に苦しむ患者に救済をもたらすことが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 3件）

1. 著者名 Nakamura Michihiro, Hayashi Koichiro, Nakamura Junna, Mochizuki Chihiro, Murakami Takuya, Miki Hirokazu, Ozaki Shuji, Abe Masahiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Near-Infrared Fluorescent Thiol-Organosilica Nanoparticles That Are Functionalized with IR-820 and Their Applications for Long-Term Imaging of in Situ Labeled Cells and Depth-Dependent Tumor in Vivo Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry of Materials	6. 最初と最後の頁 7201 ~ 7214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemmater.0c01414	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 Kim Hyungjin, Roth Daniel, Iseo Yasuhiro, Hayashi Koichiro, Mochizuki Chihiro, Kalkum Markus, Nakamura Michihiro	4. 巻 199
2. 論文標題 Protein corona components of polyethylene glycol-conjugated organosilica nanoparticles modulates macrophage uptake	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 111527 ~ 111527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2020.111527	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 Mochizuki Chihiro, Nakamura Junna, Nakamura Michihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of Non-Porous Silica Nanoparticles towards Cancer Photo-Theranostics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 73 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9010073	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 Awaad Aziz, Nakamura Michihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Size-dependent biodistribution of thiol-organosilica nanoparticles and F4/80 protein expression in the genital tract of female mice after intravaginal administration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-021-01974-1	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 Mochizuki Chihiro, Nakamura Junna, Nakamura Michihiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Photostable and Biocompatible Luminescent Thiol-Terminated Organosilica Nanoparticles with Embedded Au(I)-Thiolate Complexes for Fluorescent Microscopic Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Nano Materials	6. 最初と最後の頁 13305 ~ 13318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnm.1c02826	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 望月 ちひろ・中村 純奈・中村 教泰	4. 巻 20
2. 論文標題 Au(I)チオラート錯体含有発光チオール有機シリカナノ粒子の合成と蛍光顕微鏡イメージングへの応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Bulletin of the Nano Science and Technology (ナノ学会刊行和文誌)	6. 最初と最後の頁 53-57
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 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 Chihiro Mochizuki, Yukihito Kayabe, Junna Nakamura, Masaya Igase, Takuya Mizuno and Michihiro Nakamura	4. 巻 -
2. 論文標題 Surface Functionalization of Organosilica Nanoparticles with Au Nanoparticles inhibits Cell Proliferation and Induces Cell Death in 4T1 Mouse Mammary Tumor Cells for DNA and Mitochondrial-synergized Damage in Radiotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2022.907642	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 Michihiro Nakamura, Junna Nakamura, Chihiro Mochizuki, Chika Kuroda, Shigeki Kato, Tomohiro Haruta, Mayu Kakefuda, Shun Sato, Fuyuhiko Tamanoi, Norihiro Sugino	4. 巻 -
2. 論文標題 Analysis of Cell-Nanoparticle Interactions and Imaging of In Vitro Labeled Cells Showing Barcoded Endosomes using Fluorescent Thiol-Organosilica Nanoparticles Surface-Functionalized with Polyethyleneimine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nanoscale Advances	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1na00839k	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 該当する

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 中村教泰
2. 発表標題 マクロファーヂ特異性: 蛍光有機ナノシリカ粒子を用いたポリエチレングリコール耐性マクロファーヂの同定
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Multifunctional organosilica nanoparticles for highly sensitive detection and imaging
3. 学会等名 Molecular Med Tri-Con Virtual Conference & Expo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村教泰、中村純奈、望月 ちひろ
2. 発表標題 有機シリカ近赤外線蛍光ナノ粒子による標識細胞の長期間in vivoイメージング
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 純奈, 望月 ちひろ, 金 亨振, 中村 教泰
2. 発表標題 Moodleを活用したラーニングアナリティクスによる学修行動と成績の関連性の評価
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

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
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 望月 ちひろ, 中村純奈, 中村教泰
2. 発表標題 Au(I)錯体含有発光有機シリカナノ粒子の合成と蛍光イメージングへの応用
3. 学会等名 ナノ学会第19回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chika Kuroda, Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Size-dependent Distribution of Fluorescent Thiol-Organosilica Particles in the Mouse Popliteal Lymph Nodes
3. 学会等名 The 8th Japan-China Symposium on Nanomedicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村教泰, 中村純奈, 望月 ちひろ
2. 発表標題 The synthesis of luminescence Au(I) complex-containing thiol-organosilica nanoparticles and their application for bioimaging
3. 学会等名 The 8th Japan-China Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Multifunctionalized Organosilica Nanoparticles for Biomedical Application
3. 学会等名 The 8th Japan-China Symposium on Nanomedicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 Organosilica Nanoparticles for Biomedical Applications toward Nano-Theranostics
3. 学会等名 2021 Spring Meeting of the European Materials Research Society (E-MRS) 「FRONTIER RESEARCH in BIOMATERIALS and NANOMEDICINE FORUM」(VIRTUAL Conference) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村教泰
2. 発表標題 ナノ医学・セラノスティクスの発展に向けて
3. 学会等名 令和3年度 青藍会 総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月 ちひろ, 中村純奈, 中村教泰
2. 発表標題 Au(I)錯体含有発光有機シリカナノ粒子の合成と細胞蛍光イメージング
3. 学会等名 第75回中国・四国支部学術集会-日本解剖学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒田千佳, 望月 ちひろ, 中村純奈, 加藤茂樹, 中村教泰
2. 発表標題 蛍光有機シリカナノ粒子を用いた膝下リンパ節におけるサイズ依存的分布の解析
3. 学会等名 第75回中国・四国支部学術集会-日本解剖学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
2. 発表標題 In Vivo Imaging using Multifunctional Organosilica Nanoparticles
3. 学会等名 14th International Symposium on Nanomedicine(ISNM2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chihiro Mochizuki, Junna Nakamura, Michihiro Nakamura
2. 発表標題 The synthesis of luminescence Au(I) complex-containing thiol-organosilica nanoparticles their application for cell imaging
3. 学会等名 14th International Symposium on Nanomedicine(ISNM2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura, Junna Nakamura, Chihiro Mochizuki, Shigeki Kato
2. 発表標題 Macrophage Specificity: Imaging and Characterization of Interaction between Macrophages and Fluorescent Organosilica Nanoparticles Depending on Surface Structure and Size
3. 学会等名 Cell Bio Virtual (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月ちひろ, 中村純奈, 中村教泰
2. 発表標題 Au(I)錯体含有発光有機シリカナノ粒子の合成と細胞蛍光イメージングへの応用
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 観察方法およびマーカ-	発明者 春田 知洋、中村 教 泰	権利者 日本電子株式会社、 山口大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-53918	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

山口大学大学院医学系研究科 器官解剖学講座 http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~nanomed1/ 国立大学法人山口大学ナノ・セラノステイクス国際センター http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~nanomed1/iNTC-index.html
--

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
研究分担者	中村 純奈 (Nakamura Junna) (10821944)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	
研究分担者	望月 ちひろ (Mochizuki Chihiro) (80831875)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	
研究分担者	西尾 忠 (Nishio Tadashi) (80401892)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	
研究分担者	加藤 茂樹 (Kato Shigeki) (90790767)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	K I M H Y U N G J I N (Kim Hyungjin) (80711457)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	City of Hope	University of California, Los Angeles		
エジプト	Sohag University			