

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03625

研究課題名（和文）悪性黒色腫に高度に集積するマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子の開発

研究課題名（英文）Development of hyperthermia radiation multi-theranostics nanoparticles highly accumulated in malignant melanoma

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） 13,950,000 円

研究成果の概要（和文）：近年、ナノテクノロジーを駆使したナノ医学が提唱され、研究が活発に進められている。そして複数の治療を融合できる多機能化ナノ粒子による新たな治療法の開発に期待が高まっている。本研究では独自に開発した有機シリカ粒子技術を駆使し相乗効果が期待される放射線治療と温熱療法の融合と共に、X線と近赤外蛍光を用いた画像診断による“治療と診断の一体化”が可能なマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子の開発を行った。そして悪性黒色腫に対してマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子の有効性が明らかになった。本研究を通じて革新的な次世代型がん治療法の開発を進めることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により悪性黒色腫に対するマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子を作製し、悪性黒色腫B16細胞に対してその有効性が明らかになった。そして粒子創生サイクルを確立し、発展性を得ることができた。1細胞レベルでのイメージングを含めた多角的評価法の開発に成功し、細胞内小器官に対して粒子の分布や治療による反応性について評価が可能となった。これにより、効果をより高めるための細胞内の治療標的の解明と制御に展開できる。本研究を基盤として温熱・放射線増感効果による新規治療を多角的に展開し、悪性黒色腫をはじめとして、多種の腫瘍に対する治療戦略の展開も期待できる。

研究成果の概要（英文）：Recently, nanomedicine which novel medicine-applied nanotechnology aggressively has been advocated and actively researched. The development of new therapy using multifunctionalized nanoparticles that can integrate multiple therapies are expected greatly. In this study, we have developed a Multi-Thermoradio-Theranostics nanoparticle that enables "integration of treatment and diagnosis" by combining radiotherapy and thermotherapy, which are expected to have synergistic effects, and diagnostic imaging using X-rays and near-infrared fluorescence, based on our originally developed organosilica particle technology. Through this research, we could advance the development of innovative next-generation cancer therapy.

研究分野：ナノ医学

キーワード：有機シリカナノ粒子 セラノスティックス 温熱治療 放射線治療 悪性黒色種

### 1. 研究開始当初の背景

新しいがん治療戦略としてナノテクノロジーを駆使したナノ医学が提唱され展開されている。そして“治療と診断の一体化”を意味するセラノスティックスを実現する多機能ナノ粒子の開発が世界で活発に進められている。ナノ粒子は大量・多種の機能性物質を含有でき、高機能化と多機能化が可能である。そして大きさが直径 50 ~200 nm のナノ粒子は生体内でがん組織に集積する特性、EPR (Enhancement Permeability and Retention) 効果 (Adv. Drug. Deliver. Rev. 91 (2015) 3) を発揮する。これらナノ粒子の特性を活用して革新的な治療効果と診療の効率化をもたらし、患者の負担を軽減するセラノスティックス 医薬の開発が期待されている。

悪性黒色腫の治療はダカルバジンなどの抗がん剤が中心療法であるが、奏効率が低く新たな治療薬が切望されている。そして抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤、抗 CTLA4 抗体や B-RAF 阻害剤など分子標的薬が登場し、治療成績は大きく改善した。しかし重篤な副作用や薬剤耐性の出現が報告されており、新しい作用機序や原理による革新的な治療戦略の開発が期待されている。これまで悪性黒色腫は放射線療法に対して抵抗性が高いと考えられており、その応用は限定的であった。しかし、近年、温熱療法との併用による効果改善が注目されている。J. Overgaard らは再発性または転移性悪性黒色腫において放射線治療単独では 2 年局所制御率が 28% に対して温熱療法の併用で 46% に改善することを報告した (Int. J. Hyperth., 25 (2009) 323)。これは温熱によるがん組織の血流の改善と再酸素化により放射線感受性が向上し、がん組織が効率よく壊死、アポトーシスを起こすことによる (Adv. Mater., 29 (2017) 1700996)。さらにアブスコパル効果と呼ばれるがん細胞の免疫原性変化による付加的な効果も期待できる。温熱・放射線治療の改良は悪性黒色腫の治療効果の向上、さらに他の難治がんへの適応拡大が期待できる。そしてがん組織に特異的かつ強力な温熱と放射線増感、がん部位への高性能イメージングに基づいた定位放射線照射技術との融合により一層の効果の向上が期待できる。こうした革新的治療の実現に多機能ナノ粒子の応用が提唱されている (Lancet Oncol. 15 (2014) e22)。本研究では悪性黒色腫の臨床的背景に着目し、温熱・放射線治療を基軸としたマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子の開発を行う。

### 2. 研究の目的

本研究では我々が独自に開発した有機シリカ粒子(図 1. 左)を応用し、相乗効果が期待される放射線治療と温熱療法の融合と共に、X 線と近赤外蛍光を用いた画像診断による“治療と診断の一体化”が可能なマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子(図 1. 右)を開発する。根治困難な悪性黒色腫を対象とし、その治療効果の向上のため悪性黒色腫細胞に対して高い結合活性を持つ標的化分子を探索・活用し、粒子の集積性を高める。高い効果を発揮する粒子の細胞内局在を微細精密観察により解明する。悪性度が高く根治困難な悪性黒色腫に対する革新的な次世代型治療法の実現により難治がん患者を救済するのが目的である。悪性黒色腫に対するマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子の創製により、低分子化合物を用いた従来の医薬から多機能融合型医薬への開拓と変革を目指す。本邦においても悪性黒色腫による死亡率は年々増加傾向にある。新たな治療法開発への切望に対応するものである。

### 3. 研究の方法

本研究では悪性黒色腫への結合に最適な標的化分子“要素”を選定する。分子と粒子の結合法やリンカー、分子密度の調整も行う。各治療効果の発現に有効なナノ粒子の細胞内局在が、核、ミトコンドリア近傍であるのか？ 細胞膜上でも同等か？ など、“場”の情報は今後の治療法の実現に極めて重要な情報であり知の創出となる。“要素”と“構造”の創製による粒子の開発から“場”の解明を伴った治療効果の評価・向上を継続して行う粒子創製サイクル(図 2)を確立し、遂行する。

#### (1) マルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子の開発:

近赤外蛍光ナノ粒子は EPR 効果に適したサイズの粒子を作製する。近赤外蛍光ナノ粒子表面の金ナノ粒子と酸化鉄ナノ粒子の合成効率とサイズについて材料濃度や触媒等を検討し、合成機序を明らかにする。評価には電子顕微鏡 (SEM/STEM) と動的散乱法 (DLS)、ICP 発光分光分析 (ICP-OES) を行う。得られた知見を基に臨床開発に重要な高効率な大量合成系の開発を進める。

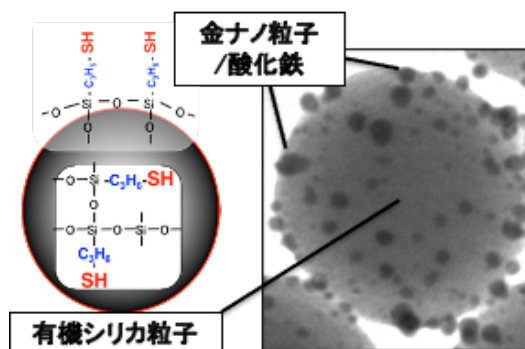


図 1. 有機シリカ粒子の分子構造 (左) とマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子 MTRT 粒子の電子顕微鏡像 (右)。

(2) 治療効果の評価：粒子レベルで活性酸素産生能と発熱効率を測定する。培養細胞を用いた *in vitro* 温熱・放射線治療評価として悪性黒色腫の株化細胞である B16 細胞を用いた細胞増殖能測定、同細胞の担がんマウスを用いた *in vivo* では各治療効果の単独、併用効果の評価を行う。また臨床への橋渡し研究へ展開に向けて犬を用いた治療効果と安全性の評価を獣医学部との連携にて行う。

(3) 悪性黒色腫細胞に対する標的化分子の選定：種々の分子を粒子に結合し、網羅的に解析し、悪性黒色腫細胞への標的化に重要な“要素”と“構造”を明らかにする。標的化分子の結合は、DLS、フーリエ変換赤外分光光度計、熱質量分析で評価する。B16 細胞への結合能は蛍光顕微鏡、フローサイトメトリーで測定する。担がん動物（マウス、犬）を用いて粒子の腫瘍組織と各臓器への分布を X 線 CT 等のイメージングと ICP-OES による定量評価を行う。

(4) 粒子の細胞内局在と治療効果の相関解析：培養細胞と担がん動物の組織切片を光学的に観察する。組織切片ではマイクロスライスを作製し、ScaleCubic 法等にて透明化処理を行い、共焦点レーザー顕微鏡 (CFLM) にて 3 次元観察を行う。通常の SEM 観察に加え電子顕微鏡レベルでの細胞の三次元観察が可能な集束イオンビーム装置-走査型電子顕微鏡を駆使し、光-電子相関顕微鏡法 (CLEM) による粒子局在の微細精密観察を行う。世界的にも最高水準の観察を行い治療効果の発現に重要な“場”を明らかにする。

#### 4. 研究成果

(1) マルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子の開発：近赤外蛍光ナノ粒子の作製を進め、EPR 効果に適したサイズである直径 100 nm の粒子の作製に成功したと共にさらに小さな 20 nm の粒子や数百 nm の粒子など粒子サイズの調整についても可能な製法を開発した。また近赤外蛍光ナノ粒子のイメージング特性を評価し、特有の蛍光特性やそれにより体内において観察する深さを調整でき、腫瘍の生体観察が可能であることを新規に明らかにした。ナノ粒子表面の金ナノ粒子と酸化鉄ナノ粒子の合成効率とサイズについて材料濃度や触媒等を検討し、高効率な大量合成系の開発を進めることができ、大量の粒子を要する動物実験に対応可能な合成法を開発した。さらに材料学的な評価を行い、電子顕微鏡による表面粒子の大きさや量の評価、動的散乱法による表面電荷などを評価した。熱質量分析を用いて粒子が含有する金原子の定量を行い、金ナノ粒子の場合、金ナノ粒子が粒子全体の約 20% 重量を占めるなどが明らかになりその効果が期待できた。さらに合成条件を検討し、表面の粒子合成の効率の多変性が明らかになり、合成機序について粒子表面の多様性と反応性の変化を示唆する重要な見地が得られた。

(2) 治療効果の評価：粒子レベルの評価において活性酸素産生能の評価を行った。有機シリカ粒子自身にも放射線による活性酸素産生が明らかになった。さらに粒子表面への金ナノ粒子の付加により、活性酸素産生が増大することが、濃度依存性かつ放射線強度依存的に確認できた。また粒子の温熱効果は酸化鉄結合粒子に対して交流磁場装置でその発熱測定を行い、発熱が確認できた。

次に悪性黒色腫の株化細胞である B16 細胞を用いた *in vitro* での増感効果の評価を行った。WST-1 を用いた細胞増殖能測定により、粒子に放射線増感効果があることが確認できた。増感効果は粒子濃度依存性、さらに放射線強度依存性を認めた。さらにイメージングを含めた多角的な検討を進め、死細胞の割合の 2 倍以上増加するなど有効性を確認できた。さらにアポトーシスに関連してアネキシン V の発現増加や細胞内でのタンパク質の発現低下を認めた。

形態学的な評価を行い、ナノ粒子の増感効果により核内の遺伝子量の減少やミトコンドリアの膜電位の低下、細胞骨格蛋白の発現変化など特有の効果を認めた。さらに 1 細胞レベルでの形態学的評価を経時的に観察するため、蛍光タイムラプスイメージングによる観察を行った。ミトコンドリア活性の経時的変化の多様性や、一部の細胞において放射線治療さらにナノ粒子による増感効果が顕著に異なるものも観察できた。さらに粒子の細胞外と細胞内の分布にも特徴的な所見が得られた。これらは悪性黒色腫細胞の放射線治療抵抗性の機序との関連を示唆するものと考えられた。これらの結果に基づき、新たな視点でより効果的な治療法の開発につながる可能性が示唆された。

温熱治療とその放射線治療との併用による増感効果の評価した。温熱・放射線治療の併用治療は有意な治療効果の向上を認めた。また温熱治療では細胞増殖活性やミトコンドリア活性の変化が放射線治療と異なり、両治療法の特性的差異を明らかにし、効果的に組み合わせることにより相加相乗的效果が得られることも示唆された。

B16 細胞担がんマウスを作製し、放射線治療と温熱治療の基礎実験と共にナノ粒子による増感効果の評価を行った。生体内において腫瘍細胞にナノ粒子を混在させることにより腫瘍の増殖に影響を与え、そして粒子の放射線増感効果を示しうる条件について明らかになりつつある。また腫瘍細胞の生体内観察において粒子による標識を行った細胞が近赤外蛍光観察に加えて X 線 CT イメージングにより検出できることが明らかになった。これらの結果は、イメージングによる腫瘍細胞の画像診断的評価と温熱・放射線治療のセラノスティックス開発が可能であることを示している。

(3) 悪性黒色腫細胞に対する標的化分子の選定: 種々の分子を粒子に結合し、網羅的に細胞との結合性を解析し、悪性黒色腫細胞への標的化に重要な分子とその結合法の解明について研究を進めた。集積性を高める分子を数種同定し、評価を進めることができた。また有機シリカ粒子の表面構造はチオール基が高密度に存在する。粒子上のチオール基の有効活用のため、還元剤等による前処置の検討を行った。その結果、約 50 倍のチオール基の結合性の活性化が ICP 発光分光分析にて確認できた。また標的化分子の結合法の検討を行い、リンカーや結合分子の粒子表面上の密度により細胞への結合性が変化することが明らかになった。ポリマー等を用いた検討により結合した粒子の定量化を蛍光顕微鏡やフローサイトメトリー、ICP 発光分光分析にて 1 細胞レベルで定量評価する方法が開発できた。標的化分子の選定において粒子の治療効果との観点から 1 細胞レベルでの評価が可能となった。

(4) 粒子の細胞内局在と治療効果の相関解析: B16 細胞の培養観察実験において放射線治療前後の観察に加えて経時的観察のための蛍光タイムラプスイメージングの開発を進めることができた。本観察により粒子の分布に加えて、ミトコンドリアの活性や細胞死の経時的観察が可能となった。そして粒子分布において他の細胞では認められない B16 細胞特有の粒子分布が明らかになった。さらに放射線治療やナノ粒子増感効果の影響が細胞ごとに異なり、治療反応性、とくに治療抵抗性についてその解明につながることを期待できる所見が得られた。粒子の細胞内局在と治療効果の相関解析について 1 細胞レベルでの評価が可能となった。さらに粒子局在の微細精密観察のため蛍光顕微鏡を用いた構造化照明法による高解像観察と電子顕微鏡観察を融合した相関観察、さらにタイムラプスイメージングと電子顕微鏡観察を融合した相関を含めた観察法を確立できた。また担がん動物の組織学的観察のため腫瘍組織も蓄積と検討を進めることができた。細胞内局在と治療効果の相関解析において経時変化を加味した精密観察により、粒子の分布と細胞内小器官との相関や治療によるそれらの変化について高度な評価が可能となった。

本研究により悪性黒色腫に対するマルチ温熱・放射線セラノスティックス・ナノ粒子の有効性が明らかになった。そして悪性黒色腫 B16 細胞の治療反応性について遺伝子、たんぱく質、そして 1 細胞レベルでのイメージングを含めた多角的評価法の開発が進行した。そして 1 細胞イメージングでは蛍光観察により細胞内小器官に対して粒子の分布や治療による反応性について評価が可能となった。これにより治療効果の有効性に加えて、より効果を高めるための細胞内の治療標的の解明とその制御に展開することができる。当初の計画の粒子創生サイクル (図 2) に対してより多角的に発展性を持ったサイクルの確立へと展開することができた。本研究を基盤としてナノ粒子の温熱・放射線増感効果による新規治療を多角的に展開することが可能となり、悪性黒色腫をはじめとして、多種の腫瘍に対する治療戦略の展開も期待できる。

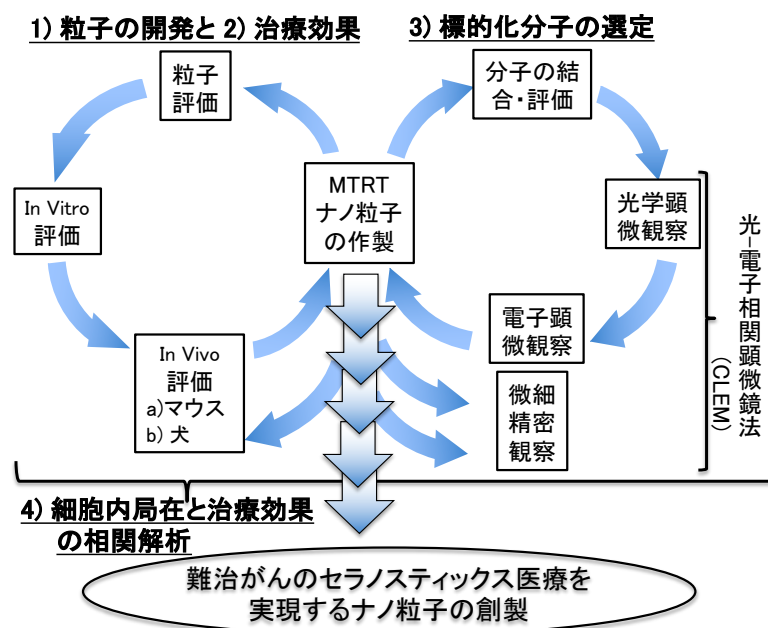


図 2. 粒子創製サイクル. 治療効果を発揮する粒子の創製とがん細胞に結合する標的化分子の選択の 2 つのサイクルを融合的に繰り返すことにより高い治療効果を持つマルチ温熱・放射線セラノスティックス(MTRT)・ナノ粒子を創製する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 6件）

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 Awaad Aziz, Nakamura Michihiro	4. 巻 155
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 683 ~ 698
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 望月 ちひろ・中村 純奈・中村 教泰	4. 巻 2
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 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 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, Isoe 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 Kuroda Chika, Mochizuki Chihiro, Nakamura Junna, Nakamura Michihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Size-dependent distribution of fluorescent thiol-organosilica particles in popliteal lymph nodes of mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 OpenNano	6. 最初と最後の頁 100114 ~ 100114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.onano.2022.100114	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 Mochizuki Chihiro, Nakamura Junna, Nakamura Michihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Effects of Au States in Thiol-Organosilica Nanoparticles on Enzyme-like Activity for X-ray Sensitizer Application: Focus on Reactive Oxygen Species Generation in Radiotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 9569 ~ 9582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.3c00096	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 Mochizuki Chihiro, Kayabe Yukihito, Nakamura Junna, Igase Masaya, Mizuno Takuya, Nakamura Michihiro	4. 巻 10
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 907642 ~ 907642
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 Nakamura Michihiro, Nakamura Junna, Mochizuki Chihiro, Kuroda Chika, Kato Shigeki, Haruta Tomohiro, Kakefuda Mayu, Sato Shun, Tamanoi Fuyuhiko, Sugino Norihiro	4. 巻 4
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 2682 ~ 2703
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 -

1. 著者名 Mochizuki Chihiro, Nakamura Junna, Nakamura Michihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Preparation of Fetal Bovine Serum-Copper Phosphate Hybrid Particles under Cell Culture Conditions for Cancer Cell Treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 29495 ~ 29501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.2c04096	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 -

〔学会発表〕 計26件(うち招待講演 6件/うち国際学会 9件)

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 Chihiro Mochizuki, Junna Nakamura, Michihiro Nakamura
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
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

1. 発表者名 中村教泰
2. 発表標題 マクロファージ特異性: 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ジの同定
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021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 春田 知洋, 中村 教泰
2. 発表標題 機能性有機シリカナノ粒子を用いた CLEM の開発
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村教泰, 中村純奈, 望月ちひろ
2. 発表標題 マクロファージの選択的取込とエンドソーマル・ソーティングの蛍光ナノイメージング
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村純奈, 望月ちひろ, 塩浜康雄, 中村教泰
2. 発表標題 多機能ナノ粒子のサイズと表面構造によるマクロファージのミトコンドリア活性の制御
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 望月ちひろ, 中村純奈, 中村教泰
2. 発表標題 蛍光細胞イメージングを用いた金ナノ粒子表面機能化有機シリカナノ粒子の4T1マウス乳がん細胞株への放射線治療効果の検討
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura
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 Biophysical Society 67th Annual Meeting
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村教泰
2. 発表標題 多機能ナノ粒子による 細胞機能制御と新しい医学
3. 学会等名 第6回ナノ材料科学・応用研究会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michihiro Nakamura, Junna Nakamura, Chihiro Mochizuki
2. 発表標題 Multifunctional Organosilica Nanoparticles For Long-Term And Real-Time In Vivo Imaging
3. 学会等名 15th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 望月ちひろ, 中村純奈, 中村教泰
2. 発表標題 蛍光細胞イメージングによる金ナノ粒子表面機能化有機シリカナノ粒子の4T1マウス乳がん細胞株への放射線治療効果の評価
3. 学会等名 日本解剖学会 第76回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 望月ちひろ, 中村純奈, 中村教泰
2. 発表標題 ペルオキシダーゼ様活性を有するウシ胎児血清-リン酸銅ハイブリッド粒子触媒の細胞培養条件下での調製と細胞傷害活性の評価
3. 学会等名 第130回触媒討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 春田 知洋, 中村 教泰
2. 発表標題 機能性有機シリカナノ粒子を用いた CLEM の開発
3. 学会等名 日本顕微鏡学会 第78回学術講演会
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ー	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2022-053918	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 <a href="http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~nanomed1/">http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~nanomed1/</a> 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 <a href="http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~nanomed1/iNTC-index.html">http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~nanomed1/iNTC-index.html</a>
--

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	太田 啓介  (Ohta Keisuke)  (00258401)	久留米大学・医学部・教授    (37104)	
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)	

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	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	水野 拓也  (Mizuno Takuya)  (90398826)	山口大学・共同獣医学部・教授    (15501)	
研究分担者	塩浜 康雄  (Shiohama Yasuo)  (40715017)	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)	
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)	削除：2020年9月10日

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		