

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21791929

研究課題名（和文） バイオ応用を目指した多機能ナノカーボン材料の開発

研究課題名（英文） Development of multi-functional nano carbons for bio applications

研究代表者

阿部 薫明 (ABE SHIGEAKI)

北海道大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：40374566

研究成果の概要（和文）：

本研究では、フラーレンやカーボンナノチューブなど炭素系ナノ微粒子の生体適合性検討の為、上記素材の親水化、体内での循環・滞留・排泄（体内動態）の可視化・追跡を試みた。化学的表面修飾により、生体へと投与可能なナノカーボン物質の分散液を作成し、この分散液をマウスへと投与、経過観察を行った。各臓器へのCNTの到達が確認されたが、急性の生体刺激性は見られなかった。また、得られたナノカーボン物質の細胞毒性試験も行った。

研究成果の概要（英文）：

In this study, visualization of biodistribution of nano carbon materials, such as fullerene and carbon nanotube (CNT), was investigated to elucidate the biocompatibility. To administer and visualize the biodistribution in mice, bio-injectable nanocarbon materials dispersion was prepared through chemical modification. The injected materials were reached some organs and then detected by some electron microscopic observation. Their cytotoxicity were also determined.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：歯科医用工学・再生歯学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：カーボンナノチューブ、フラーレン、体内動態、歯科用材料・歯科理工学

1. 研究開始当初の背景

ナノマテリアルの人体への応用には、予め起こり得る生体反応とその条件の把握が必要である。しかし、ナノ粒子の挙動は細胞・臓器・人体と様々なレベルについて解明する事が必要である。

2. 研究の目的

生体に投与可能なカーボンナノ物質を作

成し、その体内での生体への影響・体内挙動について検討し、生体適合性を調べる。

3. 研究の方法

表面化学修飾により生体に投与可能なカーボンナノ物質を作成し、その細胞・生体内での生体への影響・体内挙動について検討した。

4. 研究成果

体内各臓器への到達・一時的な滞留が見られたが、急性の生体刺激性は見られなかった。この結果は、細胞毒性試験とも一致した。詳細は、以下の論文参照。

5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 45 件)

1. **S. Abe**, C. Koyama, M. Mutoh, T. Akasaka, M. Uo, and F. Watari
“Investigation of biodistribution behavior of platinum particles in mice: Correlation between inductively coupled plasma - atomic emission spectroscopy and X-ray scanning analytical microscopy”
Applied Surface Science, (in press) (査読あり)
2. **S. Abe**, F. Watari, and H. Tachikawa
“Density Functional Theory (DFT) Study on the Interaction of Ethylene Carbonate with Graphene Surface”
Japanese J. Applied Physics, (accepted) (査読あり)
3. **S. Abe**, H. Kobayashi, T. Kiba, F. Watari and S.-I. Sato
“Morphology and photophysical properties of one-dimensional arrayed porphyrin aggregates assisted by cyclodextrin inclusion complexation”
Molecular Crystals and Liquid Crystals, (accepted) (査読あり)
4. **S. Abe**, S. Itoh, D. Hayashi, T. Kobayashi, T. Kiba, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, S. Sato, F. Watari and T. Takada
“Biodistribution of water-soluble Carbon Nanotubes in mice and its biocompatibility”
J. Nanoscience and Nanotechnology, **12**, p700-706 (2012) (査読あり)
5. **S. Abe**, N. Iwadera, T. Narushima, Y. Uchida, M. Uo, T. Akasaka, Y. Yawaka, F. Watari, T. Yonezawa
“Comparison of biodistribution and biocompatibility of gelatin-coated copper nanoparticles and naked copper oxide nanoparticles”
J. Surface Science Nanotechnology, **10**, p33-38 (2012) (査読あり)
6. **S. Abe**, F. Watari, and H. Tachikawa
“Interaction of Ethylene Carbonate and Graphene Chip: Density Functional Theory Study”
Japanese J. Applied Physics, **51**, p01AH0701-703 (2012) (査読あり)
7. **S. Abe**, N. Iwadera, M. Esaki, I. Kida, M. Mutoh, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, M. Morita, K. Haneda, T. Yonezawa, and F. Watari
“Internal Distribution of Micro-/Nano-sized Inorganic Particles and their Cytocompatibility”
Material Science and Engineering, **18**, p19201301-03, (2011) (査読あり)
8. **S. Abe**, K. Nakayama, H. Kobayashi, T. Kiba, T. Akasaka, S. Sato, M. Uo, F. Watari, and T. Takada
“Versatile surface modification by carbon nanotubes through an amide-bond formation”
Nano Biomedicine, **3**, p208-216, (2011) (査読あり)
9. **S. Abe**, K. Ishikawa, A. Hyono, H. Kobayashi, T. Kiba, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, S. Sato, T. Yonezawa, and F. Watari
“Observation of 3D network nano-structure of Carbon Nanotubes Scaffold for cultivation”
J. Surface Science and Nanotechnology, **9**, p80-84, (2011) (査読あり)
10. **S. Abe**, Y. Nagoya, F. Watari, and H. Tachikawa
“Evaporation Processes of Water Molecules from Graphene Edge: DFT and MD Study”
Computational Material Science, **50**, p2640-2643, (2011) (査読あり)
11. **S. Abe**, Y. Nagoya, F. Watari and H. Tachikawa
“Density Functional Theory (DFT) Study on the water clusters on Graphene Chip”
Japanese J. Applied Physics, **50**, p01BJ021-23 (2011) (査読あり)
12. **S. Abe**, R. Komine, Y. Nagoya, F. Watari, and H. Tachikawa
“The interaction between carbon nanomaterials and polypeptide: An *in vitro* and *in silico* study”
Molecular Crystals and Liquid Crystals,

- 538, p258-264, (2011) (査読あり)
13. **S. Abe**, K. Nakayama, D. Hayashi, T. Akasaka, M. Uo, F. Watari and T. Takada
“Development of a novel transparent substrate coated by carbon nanotubes through covalent bonding”
Physics Procedia, **14**, p147-151, (2011)
(査読あり)
 14. **S. Abe**, A. Sasaki, N. Iwadera, T. Akasaka, M. Uo, and F. Watari
“Biodistribution and Biocompatibility of poly(lactic acid)-coated SiO₂ particles”
Nano Biomedicine, **3**, p300-305, (2011)
(査読あり)
 15. **S. Abe**, I. Kida, M. Esaki, N. Iwadera, M. Mutoh, C. Koyama, T. Akasaka, M. Uo, Y. Kuboki, M. Morita, Y. Sato, K. Haneda, T. Yonezawa, B. Jeyadevan, K. Tohji, and F. Watari, “Internal distribution of micro- / nano-sized ceramics and metals particles in mice”
J. Ceramic Society of Japan, **118**, p525-529 (2010) (査読あり)
 16. **S. Abe**, T. Kiba, K. Hosokawa, S. Nitobe, T. Hirota, T. Akasaka, M. Uo, Y. Kuboki, S. Sato, F. Watari and I. Rosca
“Photophysical characterization of coumarin-doped poly (lactic acid) microparticles and visualization of the biodistribution”, *J. Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, **181**, p181-185 (2010) (査読あり)
 17. **S. Abe**, T. Ishida, C. Koyama, T. Akasaka, M. Uo, and F. Watari
“Morphology-controlled calcification (CaCO₃): A donut-shape crystal growth breaking through a carbon nanotube “blanket”, *J. Australian Ceramic Society*, **46**, p48-53 (2010) (査読あり)
 18. **S. Abe**, Y. Nagoya, F. Watari and H. Tachikawa,
“Interaction of water molecules with graphene: A density functional theory and molecular dynamics study”,
Japanese J. Applied. Physics. **49**, p01AH071-74 (2010) (査読あり)
 19. **S. Abe**, N. Iwadera, M. Mutoh, C. Koyama, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, Y. Kuboki, T. Yonezawa and F. Watari
“Observation of internal distribution of micro/nano-sized metals and ceramics in mice”, *Bioceramics Development and Applications*, **1**, p13401-13404, (2010)
(査読あり)
 20. **S. Abe**, Y. Nagoya, F. Watari and H. Tachikawa,
“Structure and electronic states of water molecules on nanocarbon materials: A density functional theory study”
Japanese J. Applied Physics, **49**, p06GJ131-33 (2010) (査読あり)
 21. **S. Abe**, Y. Fujii, A. Kusuhara, E. Yamatoya, T. Ishida, T. Akasaka, M. Uo, F. Watari, D. Hayashi, and T. Takada,
“Controlled calcification using biomimetic macromolecule: A Carbonic Anhydrase analogue”, *Functionally Graded Materials*, **24**, p82-87, (2010)
(査読あり)
 22. **S. Abe**, C. Koyama, M. Uo, T. Akasaka, Y. Kuboki and F. Watari
“Time-dependence and visualization of TiO₂ and Pt particle biodistribution in mice”
J. Nanoscience Nanotechnology, **9**, p4988-4991, (2009) (査読あり)
 23. **S. Abe**, F. Watari, T. Takada and H. Tachikawa
“A DFT and MD study on the interaction of carbon nano-materials with metal ions”
Molecular Crystals and Liquid Crystals, **505**, p289-296 (2009) (査読あり)
 24. **S. Abe**, T. Ishida, E. Yamatoya, D. Hayashi, T. Akasaka, M. Uo, F. Watari, and T. Takada
“Controlled calcification using polyanionic macromolecules with an active reaction center analogue of Carbonic Anhydrase”
Nano Biomedicine, **1**, p51-58 (2009)
(査読あり)
 25. **S. Abe**, T. Yonezawa, T. Akasaka, M. Uo, F. Uchida, and F. Watari
“Observation of Biodistribution of Indium-Tin Oxide Nanoparticles in mice”, *Nano Biomedicine*, **1**, p70-74 (2009) (査読あり)
 26. **S. Abe**, I. Kida, M. Esaki, T. Akasaka, M. Uo, Y. Sato, B. Jeyadevan, Y. Kuboki, M.

Morita, K. Tohji, and F. Watari
“Biodistribution imaging of magnetic nanoparticles in mice compared with X-ray scanning analytical microscopy and Magnetic Resonance imaging”
Bio-Medical Materials and Engineering, **19**, p213-220 (2009) (査読あり)

27. **S. Abe**, C. Koyama, M. Esaki, T. Akasaka, M. Uo, Y. Kuboki, M. Morita, and F. Watari
“In vivo internal diffusion of several inorganic microparticles through an oral administration”
Bio-Medical Materials and Engineering, **19**, p221-229 (2009) (査読あり)

28. **S. Abe**, D. Hayashi, T. Akasaka, M. Uo, Y. Kuboki, F. Watari, and T. Takada
“Synthesis and characterization of a water soluble multi-walled carbon nanotube and its biodistribution in mice”
Nano Biomedicine, **1**, p143-150 (2009) (査読あり)

他、共著論文 17 報 (全て査読あり)

[学会発表] (計 37 件)

1. **S. Abe**, A. Hyono, T. Yonezawa, F. Watari,
“SEM observation of carbon nano materials using ionic liquids”,
ISPlasma2012 (Kasugai) 2012/3/7

2. **阿部**、石川、小峰、亘理、田地川
“ナノカーボン物質と生体関連物質との相互作用”
化学系学協会北海道支部 2012 年冬季研究
発表会、北海道大学 (札幌) 2012/2/1

3. **S. Abe**, N. Iwadera, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, Y. Kuboki, T. Yonezawa, F. Watari,
“Biodistribution and cytocompatibility of micro/nano-sized ceramics particles: an in vivo and in vitro investigation”
11th Asian BioCeramics Symposium (Tsukuba) 2011/12/1

4. **S. Abe**, A. Sasaki, T. Narushima, Y. Uchida, T. Akasaka, M. Uo, T. Yonezawa, F. Watari
“Internal diffusion of biocompatible polymer-coated inorganic nanoparticles in mice”
23rd International Symposium on

Ceramics in Medicine (Istanbul)
2011/11/7

5. **阿部**、兵野、赤坂、亘理、米澤
“イオン液体を用いた SEM の新規観察法の開発”
第 58 回日本歯科理工学会学術講演会、
奥羽大学 (郡山)、2011/10/23

6. **S. Abe**, A. Sasaki, N. Iwadera, T. Akasaka, M. Uo, F. Watari
“Biocompatibility and biodistribution of poly (lactic acid)-coated micro/nano particles”
International Union of Materials Research Society-International Conference in Asia 2011 (Taipei)
2011/9/19

7. **S. Abe**, H. Kobayashi, T. Kiba, F. Watari, S. Sato
“Morphology and photophysical properties of one-dimensional arrayed porphyrin aggregates assisted by cyclodextrin inclusion complexation”
KJF2011 (Gyeongju) 2011/9/16

8. **S. Abe**, N. Iwadera, M. Esaki, K. Aoyama, T. Akasaka, M. Uo, M. Morita, Y. Yawaka, F. Watari
“Morphology, size distribution and elemental analysis of several dental working debris”
3rd International Conference on Surface and Interface of Biomaterials (Sapporo) 2011/7/14

9. **S. Abe**, N. Iwadera, K. Ishikawa, S. Itoh, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, Y. Kuboki, T. Yonezawa, F. Watari
“Biodistribution of micro-/nano-sized particles and their cytotoxicity”
International Dental Materials Congress 2011 (Seoul) 2011/5/28

10. **阿部**、兵野、亘理、米澤
“イオン液体を用いた細胞培養用カーボンナノチューブスキャフォールドの表面構造観察”
日本顕微鏡学会第 67 回学術講演会、福岡国際会議場 (福岡) 2011/5/16

11. **S. Abe**, Y. Nagoya, F. Watari, H. Tachikawa
“A DFT and MD study on interaction of water molecules with graphene”
ISPlasma2011 (Nagoya) 2011/3/6

12. **阿部**、岩寺、伊藤、石川、赤坂、宇尾、八若、林、高田、米澤、亘理
“Biodistribution of several micro-/nano-materials in mice and their biocompatibility”
第4回ナノ・バイオメディカル学会、名古屋大学（名古屋）2011/2/21
13. **阿部**、藤井、楠原、大和谷、石田、赤坂、宇尾、亘理、林、高田
“生体を模倣した表面化学修飾による石灰化反応の制御”
第23回代用臓器・再生医学研究会、北海道大学（札幌）2011/2/5
14. **阿部**、小峰、石川、亘理、田地川
“カーボンナノチューブとタンパクと相互作用：*in vitro* と *in silico* による検討”
化学系学協会北海道支部 2011 年冬季研究発表会、北海道大学（札幌）2011/2/2
15. **S. Abe**, K. N. akayama, D. Hayashi, T. Akasaka, M. Uo, F. umio Watari, T. Takada
“Preparation of a transparent electrode using a poly-carboxylic multi-walled carbon nanotube”
9th International Conference on Nano-Molecular Electronics (Kobe) 2010/12/15
16. **S. Abe**, Y. Fujii, A. Kusuhara, E. Yamatoya, T. Ishida, T. Akasaka, M. Uo, F. Watari, D. Hayashi, T. Takada
“Controlled Calcification Using Biomimetic Macromolecules”
5th International Symposium on Apatites and Correlative Biomaterials (Cairns) 2010/12/9
17. **S. Abe**, N. Iwadera, K. Ishikawa, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, Y. Kuboki, T. Yonezawa, F. Watari
“Biodistribution of micro/nano-sized ceramics particles in mice”
10th Asian BioCeramics Symposium (Yogyakarta) 2010/11/4
18. **S. Abe**, S. Itoh, D. Hayashi, A. Hyono, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, T. Yonezawa, F. Watari, T. Takada
“Biodistribution of water-soluble Carbon Nanotubes in mice and its biocompatibility”
AsiaNANO 2010 (Tokyo) 2010/11/1
19. **S. Abe**, H. Kobayashi, T. Kiba, K. Ishikawa, M. Mutoh, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, S. Sato, F. Watari, M. Suzuki
“3D structure observation of nanomaterial scaffolds for tissue engineering using electron and atomic force microscope”
6th International Workshop on Nano-scale Spectroscopy and Nanotechnology (Kobe) 2010/10/26
20. **S. Abe**, N. Iwadera, K. Ishikawa, A. Hyono, S. Itoh, T. Akasaka, M. Uo, Y. Yawaka, T. Yonezawa, F. Watari
“Internal Distribution of Micro-/Nano-sized Inorganic Particles and Its Cytotoxicity”
3rd International Congress on Ceramics (Osaka) 2010/10./15
21. **阿部**、岩寺、伊藤、石川、赤坂、宇尾、八若、久保木、亘理、林、高田、米澤
“マイクロ・ナノ物質の体内動態の追跡と生体への影響”
第3回ナノ・バイオメディカル学会、鶴見大学会館（横浜）2010/9/17
22. **阿部**、名古屋、亘理、田地川
“グラフェン-水クラスター相互作用に関する理論的研究”
第4回分子科学討論会、大阪大学（大阪）2010/9/16
23. **S. Abe**, R. Komine, Y. Nagoya, F. Watari, H. Tachikawa,
“The interaction of carbon nanotubes with polypeptide: An *in vitro* and *in silico* study”
KJF2010 (Kitakyushu) 2010/8/23
24. **S. Abe**, Y. Nagoya, F. Watari, H. Tachikawa
“DFT Study on the water clusters on Graphene Chip”
EM-NANO (Toyama) 2010/6/23
25. **阿部**、小山、江崎、I. Rosca、宇尾、森田、久保木、亘理
“有機・無機マイクロ粒子の生体内での分布状態の可視化”
日本顕微鏡学会 第66回学術講演会、名古屋国際会議場（名古屋）2010/5/24
26. **阿部**、岩寺、伊藤、大口、赤坂、宇尾、久保木、亘理、林、高田、米澤
“各種マイクロ・ナノ粒子の体内動態の可

視化と生体への影響”

第2回ナノ・バイオメディカル学会、大阪大学（吹田）2010/2/22

27. **阿部**、亘理、田地川

“ナノカーボン表面からの水分子の蒸発メカニズム”

化学系学協会北海道支部 2010 年冬季研究発表会、北海道大学（札幌）2010/2/1

28. **阿部**、林、伊藤、大口、赤坂、宇尾、亘理、高田

“有機マイクロ/ナノ粒子の体内循環挙動の追跡”

第22 回代用臓器・再生医学研究会、北海道大学（札幌）2010/1/23

29. **S. Abe**, E. Yamatoya, T. Ishida, D. Hayashi, I. Ohguchi, T. Akasaka, M. Uo, F. Watari, T. Takada

“Controlled mineralization using biomimetic macromolecule with an active reaction center analogue of Carbonic anhydrase”

6th Singapore International Chemical Conference (Singapore) 2009/12/16

30. **S. Abe**, I. Kida, M. Esaki, T. Akasaka, M. Uo, Y. Kuboki, M. Morita, K. Haneda, B. Jeyadevan, Y. Sato, K. Tohji, F. Watari

“Internal distribution of several nano-magnetic particles in mice”

9th Asian BioCeramics Symposium (Nagoya) 2009/12/9

31. **阿部**、岩寺、武藤、林、大口、赤坂、宇尾、亘理、高田、米澤

“各種マイクロ・ナノ粒子の生体内での分布状態とその可視化”

第31 回バイオマテリアル学会、京都テルサ（京都）2009/11/17

32. **S. Abe**, N. Iwadera, M. Mutoh, C. Koyama, M. Esaki, T. Akasaka, M. Uo, M. Morita, Y. Kuboki, K. Haneda, Ya. Yawaka, F. Uchida, T. Yonezawa, F. Watari

“Observation of internal distribution of micro/nano-sized ceramics and metals particles in mice”

22nd International Symposium on Ceramics in Medicine (Daegu) 2009/10/28

33. **阿部**、藤井、楠原、大和谷、石田、赤坂、宇尾、亘理、林、高田

“酵素モデル化合物の合成と石灰化反応

制御への応用”

第20 回無機リン化学討論会、東北大学（仙台）2009/10/8

34. **S. Abe**, I. Rosca, T. Kiba, K. Hosokawa, H. Kobayashi, S. Nitobe, T. Hirota, T. Akasaka, M. Uo, Y. Kuboki, S. Sato, F. Watari,

“Photophysical characterization of cumarin doped poly (lactic acid) micro particles and its fabrication for bioimaging”

11th International Conference on Electronic Spectroscopy and Surface (Nara) 2009/10/6

35. **阿部**、亘理、田地川

“グラフェン-水相互作用に関する理論的研究”

第3 回分子科学討論会、名古屋大学（名古屋）2009/9/21

36. **S. Abe**, F. Watari, H. Tachikawa,

“Reaction dynamics of chlorofluorocarbon adsorbed on water cluster: A direct DFT study”

25th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics (Omiya) 2009/6/1

37. **阿部**、赤坂、宇尾、亘理、田地川

“大気中でのオゾン-水クラスターについての理論的研究”

第53 回日本歯科理工学会学術講演会、タワーホール船堀（東京）2009/4/11

〔図書〕（計1 件）

亘理文夫（監修）、阿部薫明（分担執筆）：“『ナノ材料のリスク評価と安全性対策』第4 章4 「XSAM によるナノ粒子体内動態の可視化」” フロンティア出版（2010）p208-210

〔産業財産権〕

○出願状況（計0 件）

○取得状況（計0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://abeshy.web.fc2.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 薫明 (ABE SHIGEAKI)

北海道大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：40374566