

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02731

研究課題名(和文) NIR-II 蛍光イメージングによる移植幹細胞の炎症組織・臓器への生着機構解明

研究課題名(英文) The elucidation of engraftment mechanism of transplanted stem cells to inflammatory tissues or organs by NIR-II fluorescent imaging

研究代表者

湯川 博 (Yukawa, Hiroshi)

名古屋大学・未来社会創造機構・特任准教授

研究者番号：30634646

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体透過性が極めて高い近赤外領域(NIR-II:1000nm以上)に強い蛍光を示し、非常に安定な蛍光材料であるNIR-II 蛍光ナノ粒子に注目し、再生医療における課題である移植幹細胞の生体内イメージング、及び炎症組織・臓器への生着機構の解明を実現した。具体的には、幹細胞の高効率ラベリング手法の確立に成功した。また、分担研究者らとの緊密な連携により、NIR-II領域による超高感度の移植幹細胞in vivo蛍光イメージング手法の構築に成功した。更に、これらの手法を駆使することで、移植幹細胞の炎症組織・臓器への生着効率とその機構を解明することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

再生医療において、再生組織・臓器移植が困難な疾患に対して、幹細胞を移植する幹細胞移植治療が重要な役割を果たしている。しかし、幹細胞移植治療の有効性は、移植後の細胞の疾患組織・臓器への生着効率に大きく依存している。また、患者の疾患・炎症状態が、移植幹細胞の生体内挙動や炎症組織・臓器への生着効率に大きく影響を及ぼすことが懸念されており、その機構もほとんど明らかになっていなかった。本研究成果の学術的及び社会的意義は、移植幹細胞の生体内挙動と疾患・炎症状態にある組織・臓器への生着効率について、正確な診断を可能にしたことに加え、生着機構も明らかにしたことで、再生医療の発展・進展に貢献できたところにある。

研究成果の概要(英文)：In this study, I noted NIR-II fluorescent nanoparticles that are stable and emit very strong fluorescence with NIR-II region wavelength, and realized in vivo imaging of transplanted stem cells using NIR-II fluorescent nanoparticles and the elucidation of engraftment mechanism of transplanted stem cells to tissues or organs with inflammatory. In particular, the establishment of the labeling method of NIR-II fluorescent nanoprobe to stem cells with high efficiency was succeeded. Then, the establishment of in vivo NIR-II fluorescent imaging of transplanted stem cells by the collaboration with members of this research project was succeeded. Moreover, the elucidation of engraftment mechanism of transplanted stem cells to tissues or organs with inflammatory with the use of this NIR-II imaging method was succeeded.

研究分野：ナノテクノロジー、再生医療、生体イメージング

キーワード：量子ドット 幹細胞 再生医療 生体イメージング

## 1. 研究開始当初の背景

再生医療において、再生組織・臓器移植が困難な疾患に対して、iPS 細胞、体性幹細胞（骨髄・脂肪幹細胞）、これら幹細胞から得られた前駆細胞や成熟細胞を移植する幹細胞移植治療が重要な役割を果たしている。そして、幹細胞移植治療の有効性は、移植後の細胞の疾患組織・臓器への生着効率に大きく依存している。しかし、最近、患者の疾患・炎症状態が、移植幹細胞の生体内挙動や炎症組織・臓器への生着効率に大きく影響を及ぼすことが懸念されてきており、その機構もほとんど明らかになっていないのが現状である (*Nature*, 2013, 497, 7498)。そのため、幹細胞移植治療の更なる発展には、詳細な移植幹細胞の生体内挙動に加え、疾患・炎症状態にある組織・臓器への生着効率について正確な診断が可能で、且つ、生着機構を明らかにできるイメージング診断技術の創製が不可欠となっている。

しかし、既に臨床応用されているイメージング診断技術（モダリティー）、例えば、超音波、X線 CT、MRI、PET などでは、解像度の限界から移植幹細胞を一細胞レベルで検出することは極めて難しい。実際、報告例は極めて少なく、腎臓内での幹細胞生着を評価した報告 (*Nature*, 2015, 523, 7561-) においても、これらのモダリティーではなく蛍光イメージングによる診断が行われている。ただし、本成果もゼブラフィッシュで実施されたものであり、小動物（マウス等）に対しても適応可能な技術は未だ確立されていない。

研究代表者である湯川（名大院工・代表）は、超高精細、超高感度、超長寿命が可能な量子ドットの蛍光特性に注目し、「第一の生体の窓」と称される生体透過性の高い近赤外領域（NIR-I：700～900 nm）に強い蛍光を示す量子ドットを用いて、幹細胞の高効率標識技術の構築 (*Biomaterials*, 2010, 31, *Cell Med.*, 2013, 6)、移植幹細胞 *in vivo* 蛍光イメージング (*Biomaterials*, 2012, 33, 2177, *Adv. Drug Deli. Rev.*, 2015, 95) などに取り組み、着実に成果を創出してきた。

## 2. 研究の目的

本研究では、これらの成果を最大限に生かし、NIR-II 蛍光ナノ粒子による幹細胞の高効率ラベリング手法を確立する。そして、分担研究者らとの緊密な連携により、世界的にも報告例がない NIR-II 領域による超高感度の移植幹細胞 *in vivo* 蛍光リアルタイムイメージング手法の構築を目的とした。これにより、移植幹細胞の炎症組織・臓器への生着効率とその機構を解明し、幹細胞移植治療の更なる臨床応用への発展、進展に貢献する (図 1)。

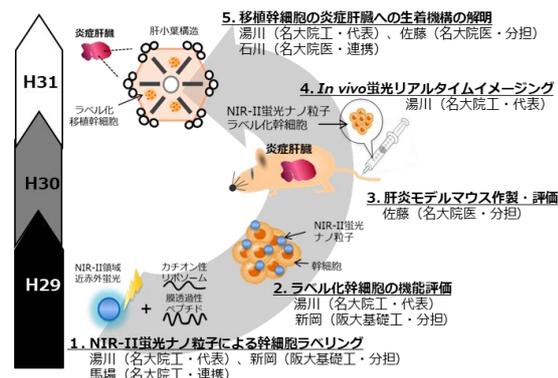


図 1. 本研究の構想と目的

## 3. 研究の方法

### 1. NIR-II 蛍光ナノ粒子による幹細胞ラベリング手法の構築

#### ① 幹細胞への高効率ラベリング手法の開発

量子ドットの幹細胞ラベリングに極めて有効であり、既に予備研究成果ながら、NIR-II 蛍光ナノ粒子の通常細胞へのラベリングが認められているカチオン性リポソーム（Lipofectamine®、Lipofectin®）や膜透過性ペプチド（Octa-arginine : R8）等を用いて、これら分子を NIR-II 蛍光ナノ粒子表面に静電的に被覆させる方法により、幹細胞内への導入が可能かを検討した。そして、最適混合比、混合時間、細胞培養液中での安定性等を詳細に検証することにより、幹細胞（臨床応用されている体性幹細胞である脂肪・骨髄幹細胞を想定）への高効率ラベリング手法を構築した。

#### ② ラベリング特性評価

ラベリング特性として、ラベリング期間（1 か月以上を想定）や機構について NIR-II 蛍光を検知できる共焦点顕微鏡（大阪大学設置済み）を用いて確認した。特に、ラベリング機構により担保できるラベリング保持期間が決定される可能性が高いため、幹細胞内への NIR-II 蛍光ナノ粒子の導入機構について慎重に解析した。

## 2. ラベル化幹細胞の機能評価

### ③幹細胞特異性への影響評価

NIR-II 蛍光ナノ粒子のラベル化に伴う幹細胞機能への影響として、幹細胞特異性（自己増殖能、多分化能）について評価した。特に、多分化能については、疾患組織・臓器を構成する細胞（今回は肝実質細胞）への分化能を保持しているかについて、遺伝子レベルで詳細に評価した。

### ④NIR-II 蛍光ナノ粒子ラベリングによる幹細胞の炎症性評価

NIR-II 蛍光ナノ粒子ラベリングによって幹細胞自身の炎症が惹起されないことを確認するために、ラベル化幹細胞の炎症性サイトカイン産生量（TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IFN- $\gamma$ 、IL-12 など）を ELISA 等で評価した。加えて、再生因子産生量（HGF、FGF、EGF など）、及び、組織・臓器への生着の際に重要となる表面タンパク質の発現量（インテグリン、カドヘリンなど）についても詳細に検証した。

## 3. 急性、劇症、慢性肝炎モデルマウスの作製と炎症状態確認

### ⑤CCl<sub>4</sub>薬剤投与による急性、劇症、慢性肝炎モデルマウス作製

全身と肝臓の炎症状態について血液学的、生化学的解析に加え、肝臓の組織学的観察により肝炎モデルマウスの作製を確認した。また、各炎症状態下での肝臓内の免疫担当細胞（クッパー細胞、リンパ球）と類洞内皮細胞の発現タンパク質の変化について抗体等の免疫学的手法を駆使して評価し、各炎症状態での炎症状態の違いについて、予め確認した。

## 4. NIR-II 蛍光ナノ粒子ラベル化移植幹細胞 *in vivo* 蛍光リアルタイムイメージング画像診断

### ⑥肝炎モデルマウス内での移植幹細胞 *in vivo* 蛍光リアルタイムイメージング

急性、劇症、慢性肝炎モデルマウス内での移植幹細胞の生体内挙動、及び各組織・臓器（特に肝臓）への生着を、生体内の波長 1,000 nm 以上の蛍光を高感度に検出できる可搬型 *in vivo* 蛍光イメージング装置（SAI-1000：島津製作所、設置済み）を用いて動画で撮影し、診断した。

### ⑦各炎症状態における移植幹細胞の生着効率評価

各炎症状態における肝臓への移植幹細胞の生着効率を、*in vivo* 蛍光リアルタイムイメージング画像の蛍光強度から測定・算出した。特に、薬物性肝障害モデルでは、中心静脈付近の類洞内皮細胞や肝細胞から炎症が惹起され、その周辺にクッパー細胞やリンパ球が集積し、炎症性サイトカイン産生が強く見られることが予想されるため、その部位を中心に評価を進めた。

## 5. 移植幹細胞の炎症肝臓への生着機構解明

### ⑧各炎症状態にある肝臓内での移植幹細胞の生着箇所の詳細観察

各炎症状態における移植幹細胞の生着について、肝臓内部を詳細に生きたまま観察可能な高速多光子共焦点レーザー顕微鏡（AIRPM：Nikon、設置済み）を用い、Live&Dead 染色法等を用いて詳細に観察した。また、蛍光強度から各炎症状態での移植幹細胞の生着箇所・効率を解析すると同時に、肝臓内での炎症部位と非炎症部位での差異についても解析を進めた。

### ⑨肝臓内マクロファージ細胞（クッパー細胞）の影響評価

各炎症状態においてクッパー細胞やリンパ球が炎症部位にどの程度集積しているかについて、佐藤が有する免疫学的手法によりクッパー細胞、リンパ球等を選択的に標識し、顕微鏡で観察した。そして、炎症部位へのこれら免疫担当細胞の集積効率を算出すると同時に、移植幹細胞の生着効率との関係について検証した。

### ⑩類洞内皮細胞の発現接着タンパク質の影響評価

各炎症状態における類洞内皮細胞に表面発現している接着タンパク質（インテグリン、カドヘリン）の種類や発現量についても、同様に佐藤が有する免疫手法により標識し、顕微鏡で観察した。そして、移植幹細胞の生着効率との関係について検証した。

## 4. 研究成果

## 1. NIR-II 蛍光ナノ粒子による幹細胞ラベリング手法の構築

### ①幹細胞への高効率ラベリング手法の開発

NIR-II 蛍光ナノ粒子の細胞内送達には膜透過性ペプチドが有効であり、導入効率には90%以上の効率を実現することができた。また、最適混合比は NIR-II 蛍光ナノ粒子の表面電荷にも依存するが、膜透過性ペプチド (R8) の細胞毒性を示さない濃度領域での最適混合比を算出することが出来た (図 2)。

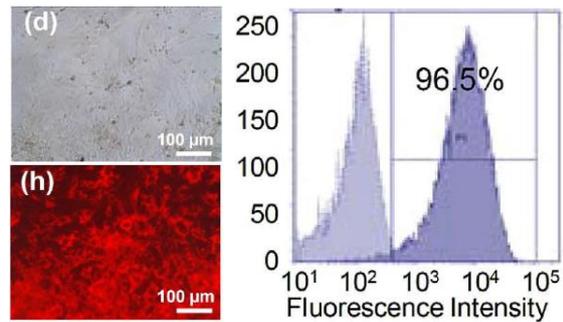


図 2. 幹細胞ラベリング効率

### ②ラベリング特性評価

先ず始めに、ラベリング特性としてラベリング期間を検証したところ、未分化を維持して増殖させない系においては、1 か月程度のラベリングが可能であることが分かった。また、ラベリング機構は主に、エンドサイトーシスのマクロピノサイトーシスで取り込まれていることが示唆された。また、他の物理的導入方法 (エレクトロポレーション、浸透圧法等) よりもラベリング効率が良好で、幹細胞への影響も小さく、毒性も低いことが分かった。

## 2. ラベル化幹細胞の機能評価

### ③幹細胞特異性への影響評価

NIR-II 蛍光ナノ粒子のラベル化に伴う幹細胞機能への影響として、幹細胞特異性 (自己増殖能、多分化能) について評価したところ、いずれにも影響を示さないことが分かった。

### ④NIR-II 蛍光ナノ粒子ラベリングによる幹細胞の炎症性評価

NIR-II 蛍光ナノ粒子ラベリングによる幹細胞への炎症性評価であるが、炎症性サイトカイン産生量 (TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IFN- $\gamma$ 、IL-12) の炎症は、毒性を示さない濃度範囲では、有意な上昇は確認されなかった。更に、HGF や FGF への産生量にも影響を示さなかった。EGF に関しては、そもそも産生をほとんど認めず、ラベリングによる産生も認められなかった。

## 3. 急性、劇症、慢性肝炎モデルマウスの作製と炎症状態確認

### ⑤CCl<sub>4</sub>薬剤投与による急性、劇症、慢性肝炎モデルマウス作製

全身と肝臓の炎症状態について血液学的、生化学的解析に加え、肝臓の組織学的観察により肝炎モデルマウスを評価したところ、肝炎モデルマウスでは CCl<sub>4</sub> 投与 8 時間後あたりから、TNF- $\alpha$  の上昇を認め、24 時間後には肝障害マーカーである ALT、AST の有意な上昇を認めた。組織学的な観察 (HE 染色画像) において、明らかな肝細胞死を認め、各炎症状態下での肝臓内の免疫担当細胞 (クッパー細胞、リンパ球) の浸潤を認めた。

## 4. NIR-II 蛍光ナノ粒子ラベル化移植幹細胞 *in vivo* 蛍光リアルタイムイメージング画像診断

### ⑥肝炎モデルマウス内での移植幹細胞 *in vivo* 蛍光リアルタイムイメージング

急性、劇症、慢性肝炎モデルマウス内での移植幹細胞の生体内挙動、及び各組織・臓器 (特に肝臓) への生着を、生体内の波長 1,000 nm 以上の蛍光を高感度に検出できる可搬型 *in vivo* 蛍光イメージング装置 (SAI-1000: 島津製作所、設置済み) を用いて動画で撮影することで、移植幹細胞の幹細胞への生着を観察した。

### ⑦各炎症状態における移植幹細胞の生着効率評価

各炎症状態における肝臓への移植幹細胞の生着効率を、*in vivo* 蛍光リアルタイムイメージング画像の蛍光強度から測定・算出したところ、移植後の短時間の集積と生着効率は違いが認められなかった。しかし、1 週間では生着状態に大きく差が生じ、特に、炎症が激しい状態で移植した群では生着効率が低いことが分かった。これにより、移植時に炎症が激しい状態では、炎症状態にある肝細胞、もしくは肝臓に多く集まる免疫担当細胞が移植幹細胞に影響を及ぼす可能性が予想された。

## 5. 移植幹細胞の炎症肝臓への生着機構解明

### ⑧各炎症状態にある肝臓内での移植幹細胞の生着箇所の詳細観察

各炎症状態における移植幹細胞の生着について、肝臓内部を詳細に生きたまま観察可能な高速多光子共焦点レーザー顕微鏡(AIRPM:Nikon、設置済み)を用いることで観察に成功した(図3)。具体的には、移植幹細胞は尾静脈からの移植後、2分程度で肝臓に集積し、主に、肝臓の類洞内皮細胞とインターアクションすることで留まることが分かった。正常マウスでは1週間以上、生着していたが、劇症状態時に移植した場合は、生着が悪く、3日以内に移植幹細胞は肝臓内から確認されなくなることが分かった。

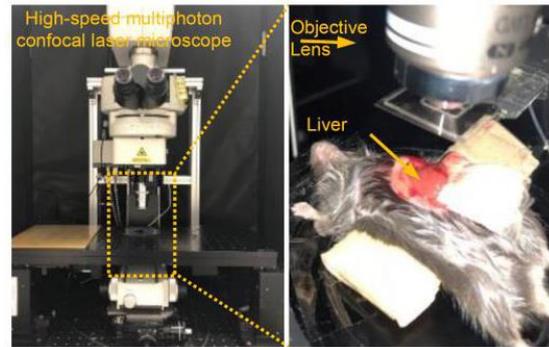


図3. 肝臓内での移植幹細胞観察の様子

### ⑨肝臓内マクロファージ細胞(クッパー細胞)の影響評価

正常マウス下では移植幹細胞とマクロファージ細胞(肝臓内ではクッパー細胞)はほとんどインターアクションせず、ほとんど影響は認められなかったが、肝炎症状態にあるマクロファージ細胞(クッパー細胞)は、移植幹細胞と強くインターアクションし、移植幹細胞の貪食が認められた。

### ⑩類洞内皮細胞の発現接着タンパク質の評価

肝炎症状態において類洞内皮細胞に表面発現している接着タンパク質(インテグリン、カドヘリン)の発現量が増加していることが確認された。しかし、移植幹細胞が移植直後に肝臓内に留まる効率には大きく影響していないことが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Doi R., Tsuchiya T., Mitsutake N., Nishimura S., Matsuu-Matsuyama M., Nakazawa Y., Ogi T., Akita S., Yukawa H., Baba Y., Yamasaki N., Matsumoto K., Miyazaki T., Kamohara R., Hatachi G., Sengyoku H., Watanabe H., Obata T., Niklason L.E., Nagayasu T.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Transplantation of bioengineered rat lungs recellularized with endothelial and adipose-derived stromal cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-09115-2.	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 Yukawa H., Baba Y.	4. 巻 89
2. 論文標題 In vivo fluorescence imaging and the diagnosis of stem cells using quantum dots for regenerative medicine	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 2671-2681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.6b04763	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 Ogihara Y., Yukawa H., Onoshima D., Baba Y.	4. 巻 33(2)
2. 論文標題 Transduction function of a magnetic nanoparticle TMADM for stem-cell imaging with quantum dots	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Analytical Science	6. 最初と最後の頁 143-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.33.143.	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 Pillai S.S., Yukawa H., Onoshima D., Biju V., Baba Y.	4. 巻 33(2)
2. 論文標題 Förster resonance energy transfer mediated photoluminescence quenching in stoichiometrically assembled CdSe/ZnS quantum dot-peptide labeled black hole quencher conjugates for matrix metalloproteinase-2 sensing	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Analytical Science	6. 最初と最後の頁 137-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.33.137.	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 Ogihara Y., Yukawa H., Kameyama T., Nishi H., Onoshima D., Ishikawa T., Torimoto T., Baba Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Labeling and in vivo visualization of transplanted adipose tissue-derived stem cells with safe cadmium-free aqueous ZnS coating of ZnS-AgInS <sub>2</sub> nanoparticles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 40047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep40047.	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 Okumura H., Nanizawa E., Nakanishi A., Yukawa H., Hashita T., Iwao T., Baba Y., Ishikawa T., Matsunaga T.	4. 巻 2
2. 論文標題 Effective Transplantation of 2D and 3D Cultured Hepatocyte Spheroids Confirmed by Quantum Dot Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Biosystems	6. 最初と最後の頁 1800137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.201800137	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 Yukawa H., Baba Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 In Vivo Imaging Technology of Transplanted Stem Cells Using Quantum Dots for Regenerative Medicine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Science	6. 最初と最後の頁 525-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.2116/analsci.17R005">https://doi.org/10.2116/analsci.17R005</a>	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 Yukawa H., Suzuki K., Aoki K., Arimoto T., Yasui T., Kaji N., Ishikawa T., Ochiya T., Baba Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Imaging of angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by uptake of exosomes secreted from hepatocellular carcinoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-24563-0	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 Yukawa H, Baba Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 In Vivo Imaging Technology of Transplanted Stem Cells Using Quantum Dots for Regenerative Medicine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Science	6. 最初と最後の頁 525-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.17R005.	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 Yukawa H, Suzuki K, Aoki K, Arimoto T, Yasui T, Kaji N, Ishikawa T, Ochiya T, Baba Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Imaging of angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by uptake of exosomes secreted from hepatocellular carcinoma cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-24563-0.	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 Watanabe H., Tsuchiya T., Shimoyama K., Shimizu A., Akita S., Yukawa H., Baba Y. Nagayasu T.	4. 巻 227
2. 論文標題 Adipose-derive mesenchymal stem cells attenuate rejection in a rat lung transplantation model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 17-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2018.01.016	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 Fujiwara M., Tsukahara R., Sera Y., Yukawa H., Baba Y., Shikata S., Hashimoto H.	4. 巻 9(22)
2. 論文標題 Monitoring spin coherence of single nitrogen-vacancy centers in nanodiamonds during pH changes in aqueous buffer solutions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 12606-12614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9RA02282A	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 Toda M., Yukawa H., Yamada j., Ueno M., Kinoshita S., Baba Y., Hamuro J.	4. 巻 60(12)
2. 論文標題 In Vivo Fluorescence Visualization of Anterior Chamber Injected Human Corneal Endothelial Cells Labeled with Quantum Dots.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology & Visual Science	6. 最初と最後の頁 4008-4020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-27788	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 Kitase Y., Sato Y., Ueda K., Suzuki T., Mikrogeorgiou A., Sugiyama Y., Matsubara K., Tsukagoshi Okabe Y., Shimizu S., Hirata H., Yukawa H., Baba Y., Tsuji M., Takahashi Y., Yamamoto A., Hayakawa M.	4. 巻 29(2)
2. 論文標題 A Novel Treatment with Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonatal Rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cells and Development	6. 最初と最後の頁 63-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2019.0221	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 Isobe Y., Sato K., Nishinaga Y., Takahashi K., Taki S., Yasui H., Shimizu M., Endo R., Koike C., Kuramoto N., Yukawa H., Nakamura S., Fukui T., Kawaguchi K., Chen-Yoshikawa T.F., Baba Y., Hasegawa Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Near infrared photoimmunotherapy targeting DLL3 for small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102632	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 Kameyama T., Yamauchi H., Yamamoto H., Mizumaki T., Yukawa H., Yamamoto M., Ikeda S., Uematsu T., Baba Y., Kuwabata S., Torimoto T.	4. 巻 3(4)
2. 論文標題 Tailored photoluminescence properties of Ag(In,Ga)Se <sub>2</sub> quantum dots for near-infrared in vivo imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Applied Nano Materials	6. 最初と最後の頁 3275-3287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnm.9b02608	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 Murata Y., Jo J.I., Yukawa H., Tsumaki N., Baba Y., Tabata Y.	4. 巻 26(5)
2. 論文標題 Visualization of human iPS cells-deviced 3D cartilage tissue by gelatin nanospheres	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 issue Engineering Part C	6. 最初と最後の頁 244-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ten.tec.2020.0029	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 Nishinaga T., Sato K., Yasui H., Taki S., Takahashi K., Shimizu M., Endo R., Koike C., Kuramoto N., Nakamura S., Fukui T., Yukawa H., Baba Y., Kaneko M.K., Toyofumi F., Chen-Yoshikawa T.F., Kobayashi H., Kato Y., Hasegawa Y.	4. 巻 9(4)
2. 論文標題 Targeted Phototherapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Near-Infrared Photoimmunotherapy Targeting Podoplanin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 E1019(1-17)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9041019	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 Yukawa H., Fujiwara M., Kobayashi K., Miyaji K., Kumon Y., Nishimura Y., Oshimi K., Umehara Y., Teki Y., Iwasaki T., Hatano M., Hashimoto H., Baba Y.	4. 巻 2
2. 論文標題 A quantum thermometric sensing and analysis system using fluorescent nanodiamonds for the evaluation of the living stem cell function according to intracellular temperature	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanoscale Advances	6. 最初と最後の頁 1859-1868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0NA00146E	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14件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 湯川 博
2. 発表標題 量子ナノ材料による移植幹細胞 in vivo 蛍光イメージングと再生医療への貢献
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湯川 博
2. 発表標題 量子ナノ光学が導くiPS細胞イメージングと再生医療への貢献
3. 学会等名 第4回最先端イメージングセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湯川 博
2. 発表標題 量子ナノ光学に基づく最先端イメージング診断技術の医学応用
3. 学会等名 In vivoイメージングフォーラム 2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湯川 博
2. 発表標題 量子ナノ材料によるiPS細胞イメージングと再生医療への貢献
3. 学会等名 2019年度中部談話会 見学講演会 -日本の粉体産業を支える研究・技術-（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湯川 博
2. 発表標題 量子ナノ材料による移植幹細胞in vivo蛍光イメージングと再生医療への貢献
3. 学会等名 神戸再生医療勉強会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湯川博、馬場嘉信
2. 発表標題 量子ナノ材料による移植幹細胞 in vivo 蛍光イメージングと再生医療への貢献
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湯川博
2. 発表標題 最新の近赤外イメージング
3. 学会等名 第28回基礎及び最新の分析化学講習会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukawa H., Baba Y.
2. 発表標題 Near infrared region-II (NIR-II) in vivo fluorescence imaging of transplanted stem cells labeled with quantum nanomaterials
3. 学会等名 第5回 国際組織工学・再生医療学会 世界会議2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湯川博
2. 発表標題 量子ナノバイオデバイスによる再生医療 ・がん診断治療への貢献
3. 学会等名 AGC研究討論会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湯川博
2. 発表標題 量子ナノ材料による移植幹細胞 in vivoイメージングと再生医療への貢献
3. 学会等名 In vivo イメージング フォーラム 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 湯川博
2. 発表標題 量子ナノ材料による移植幹細胞 in vivo 蛍光イメージング技術の構築
3. 学会等名 株式会社村田製作所講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 湯川 博
2. 発表標題 量子ナノ材料による移植幹細胞in vivoイメージング
3. 学会等名 第26回日本バイオイメージング学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 湯川 博
2. 発表標題 量子ドット・磁性ナノ粒子による移植幹細胞in vivoマルチモーダルイメージング
3. 学会等名 次世代MRI造影剤キックオフ国際シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yukawa H, Baba Y
2. 発表標題 In vivo imaging of transplanted stem cells using quantum dots for regenerative medicine.
3. 学会等名 1st QST International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 湯川 博、小林 香央里、新岡 宏彦、 亀山 達矢、佐藤 和秀、鳥本 司、石川 哲也、馬場 嘉信	4. 発行年 2017年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 BIOINDUSTRY・NIR-II近赤外領域における移植幹細胞in vivo蛍光イメージング	

1. 著者名 Daisuke Onoshima, Hiroshi Yukawa, Yoshinobu Baba	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 26
3. 書名 Bioanalysis: Applications of Microfluidic Systems in Biology and Medicine	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	佐藤 和秀  (Sato Kazuhide)  (20788658)	名古屋大学・高等研究院(医)・特任助教   (13901)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	新岡 宏彦  (Niioka Hirohiko)  (70552074)	大阪大学・データリテリティア機構・特任准教授 (常勤)  (14401)	
研究 協力者	馬場 嘉信  (Baba Yoshinobu)  (30183916)	名古屋大学・工学研究科・教授  (13901)	
研究 協力者	石川 哲也  (Ishikawa Tetsuya)  (10288508)	名古屋大学・医学系研究科・教授  (13901)	