

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300162

研究課題名(和文) ナノ細胞工学：ナノ材料の細胞内精密配置と機能発現

研究課題名(英文) Cell Nanoengineering: Control of Cell Functions by External Stimuli-Responsive Nanomaterials Delivered to Specific Organelle

研究代表者

村上 達也 (Murakami, Tatsuya)

京都大学・物質-細胞統合システム拠点・特定拠点准教授

研究者番号：90410737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年のナノテクノロジーの進歩により開発された多様な光応答性材料の中には、光照射されると、発熱したり活性酸素種を生成したりする材料があります。これらの光応答性は、医療・細胞生物学分野で有効利用できます。このためには、光応答性材料を生体環境に馴染ませる、すなわち材料表面を生体適合化することが必須です。本申請課題では、光応答性材料の新しい光応答性を探索するとともに、その生体適合化技術を開発することを目的としました。この結果、生体にとって最も影響の少ない近赤外光を照射しても活性酸素種を効率良く生成する材料を発見し、神経細胞の細胞膜を選択的かつ安全に加熱するための表面修飾方法を開発することができました。

研究成果の概要(英文)：Recent rapid progress in nanotechnology has enabled development of a wide variety of photo-responsive nanomaterials. Some of them have the ability to generate heat or reactive oxygen species under illumination, which can be utilized for medical and cell biological applications. However, under physiological conditions, nanomaterials are often colloiddally unstable and cytotoxic. Thus, making their surface biocompatible is essential. In this study, the applicant aimed at exploration of photo-responsiveness of carbon nanotubes and of surface chemistry for gold nanoparticles using biomaterials. As a result, it was found that (1) a semiconducting component of carbon nanotubes is able to generate reactive oxygen species very efficiently even under near-infrared light that is the least invasive to our body and (2) genetically engineered serum protein-coated gold nanoparticles is able to warm the plasma membrane of heat-sensing neurons in a site-specific manner to safely activate them.

研究分野：生物化学、薬物送達学

キーワード：ナノバイオサイエンス 細胞工学 光治療

## 1. 研究開始当初の背景

申請者らはこれまで、ナノカーボン化合物の医学・生物学分野への応用に関する研究を行ってきた。CNT が球状に凝集したカーボンナノホーンに生体にとって安全性の高い近赤外光を照射すると発熱し(光線温熱効果)、癌細胞が死滅することを明らかにした(PNAS 2008)。

単層 CNT は大きく分けると金属性 CNT と半導体性 CNT からなる。いずれも複数のカイラリティ成分からなる混合物である。申請者らは、両 CNT を分離取得し、近赤外光を照射することにより、半導体性 CNT が金属性 CNT よりも格段に多い活性酸素種(ROS)を発生することを明らかにした(光線力学効果、投稿中)。CNT をペプチドで化学修飾し、そのペプチドに親和性を有する蛋白質と混合した後、近赤外光を 2 時間程度照射すると、CNT が発生した ROS ( $O_2^{\cdot-}$  と  $\cdot OH$ ) により CNT 表面に吸着した蛋白質のみが分解されることが報告された(Nat. Nanotechnol. 2008, 3, 41-45)。ROS は通常毒性物質として知られるが、病原体を攻撃することから分かるように、発生させる場所と量をコントロールすれば、ROS は薬物にもなる。同じナノカーボン化合物のフラレンも ROS を発生するが、生体毒性の強い近紫外光を照射する必要があり、フラレンの光線力学効果を医学・生物学分野へ応用することは極めて困難である。また、マラカイトグリーンなどの発色団に可視光を照射すると  $^1O_2$  が発生し、近傍の蛋白質を不活化できるが、これはその蛋白質の凝集によるものであり、また長時間の光照射を必要とするため細胞傷害も生じやすい(Trends Cell Biol. 2008, 18, 443-450)。蛋白質分解には  $O_2^{\cdot-}$  と  $\cdot OH$  の両者が協調的に作用する必要があり(J. Biol. Chem. 1987, 262, 9895-9901)。これらを近赤外光照射で発生できる CNT は魅力的なナノ材料である。

金ナノロッド(AuNR)は、近赤外光照射すると表面温度が 70 程度に上昇する。AuNR は吸収した光エネルギーの 90%以上を熱エネルギーに変換でき、非常に高い光線温熱効果を有する。蛋白質凝集体は、その近傍で発生した熱で分解されることが報告された(Colloids Surf. B Biointerfaces. 2008, 63, 200-208)。申請者らは、生体成分(High-Density Lipoprotein, HDL)に、細胞膜透過 TAT ペプチドを融合した HDL(HDL-TAT)が薬物だけでなく(Nanomedicine (Lond) 2010)、AuNR も内包(被覆)し、細胞内に導入することを見いだしている(ACS Nano 2014)。

生体にとって有害な蛋白質として、神経変性疾患などで見られる蛋白質凝集体(アミロイド)が挙げられる。アミロイド病治療は、アミロイドのさらなる生成を阻害することや、アミロイドの代謝を促進することに重点が置かれているが、未だ有効な治療法は確立

されていない。以上のことから、半導体性 CNT あるいは AuNR を細胞内のアミロイド近傍に配置することができれば、その光線力学・温熱効果によりアミロイドを分解することができるのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、外部刺激応答性ナノ材料を細胞内に精密配置し、細胞局所にその応答性を作用させることにより、細胞の運命・機能を制御することを目指す。

## 3. 研究の方法

半導体性 CNT は多数の成分(カイラリティ)からなり、それぞれは異なる光線力学効果を示すと予想される。そこでまず、近年奉公されているカイラリティ濃縮技術を利用して、近赤外領域に吸収ピークを持つ半導体性 CNT 成分を分離濃縮し、高い光線力学効果を示す半導体性 CNT カイラリティ成分を見出す。

同時に、この CNT あるいは AuNR を分散化し、かつアミロイド集積させる分散剤を開発する。このため、HDL-TAT にチオフラビン S(ThS)を導入し、HDL-TAT にアミロイド認識能を付与する。この ThS-HDL-TAT で半導体性 CNT あるいは AuNR を被覆し、複合体を形成させる。

CNT あるいは AuNR を細胞膜に集積させる表面修飾方法を開発する。これにより細胞膜局所にこれらの光応答性(ROS 生成あるいは熱生成)作用させ、細胞機能の光制御を目指す。

CNT あるいは AuNR の生体適合性分散剤として、高比重リポタンパク質(High-density lipoprotein, HDL)あるいはその変異体を用いる。我々は既に、アルギニンに富むペプチド(TAT ペプチド)を融合した変異体(HDL-TAT)を作製している(Nanomedicine (Lond) 2010)。この HDL-TAT をチオフラビン T あるいは S(ThT, ThS)等のアミロイドターゲティングリガンドで化学修飾する。

連携研究者の田中博士が組換え蛋白質として得た polyQ-htt からアミロイドを作製する。ThS-HDL-TAT で表面修飾された半導体性 CNT あるいは AuNR のアミロイド光分解活性を試験管内で確認する。半導体性 CNT からの ROS 産生能が不足した場合は、半導体性 CNT をカイラリティ毎に分離し、高い ROS 産生能を有する成分を見だし、利用する。

polyQ-htt に緑色蛍光蛋白質(GFP)を融合させ、培養細胞で発現させると、細胞内で polyQ-htt からなるアミロイドを蛍光顕微鏡で観察できることを、連携研究者の田中博士が報告している(Nekooki-Machida, Tanaka et al. PNAS 2009)。この細胞に ThS-HDL-TAT 被覆半導体性 CNT あるいは AuNR を導入し、近赤外光照射する。

熱感受性イオンチャネル TRPV1 を発現する神経細胞を用いて、細胞膜局所加熱による細

胞機能光制御のコンセプト検証を行う。

#### 4. 研究成果

CNT のカイラリティ分離は、既に確立された技術であるが、多くのノウハウを含むため、その再現は容易ではない。実際、本研究課題においても、純度の高い単一カイラリティ成分を安定に取得するまでに、2年以上を費やした。しかし現状では小スケールでの取得に留まっており、今後更に効率化する必要があると考えている。得られた3つの単一カイラリティ濃縮半導体性 CNT ((6,4)-CNT, (6,5)-CNT, (12,1)-CNT)の各カイラリティ成分の近赤外ピーク波長でレーザー照射すると、(6,4)-CNT が顕著な一重項酸素生成活性を示し、(6,4)-CNT と(12,1)-CNT が高いスーパーオキシドアニオン生成活性を示すことを見出した(論文投稿準備中)。

既存の近赤外色素(Indocyanine Green, ICG)の PDE と比較しても、(6,4)-CNT の PDE は高いことがわかった。さらに ICG は光照射後ほぼ完全に退色するのに対し、(6,4)-CNT のグラフェンシートには明確な損傷がないことを吸収スペクトル、ラマンスペクトル測定により確認した。従って(6,4)-CNT を用いれば、持続的な光線力学療法が可能になると期待される。

(6,4)-CNT の高い一重項酸素生成活性のメカニズムに関する知見を得るため、過渡吸収測定を行ったところ、励起三重項状態に由来すると思われる吸収を検出することができた。この寿命は、別途分離取得した光線力学効果を示さない成分((6,5)-CNT)の寿命と同程度であった。しかしこれは両者の光線力学効果の活性差を反映していない。この理由として、三重項励起状態の生成効率が活性の決定因子となっていること、CNT の不安定な水分散性がその励起状態に悪影響を与えていること、不純物として含まれている他の CNT カイラリティ成分が失活を促進していること、などが考えられる。引き続き検討を進めるために、より高純度かつ大量の(6,4)-CNT を精製取得する必要があると思われる。

(6,4)-CNT は HDL で分散化・生体適合化され、活性酸素種依存的な殺細胞活性を示した。さらにカイラリティ濃縮により CNT 使用量を減らすことができた結果、光線「温熱」効果は未濃縮半導体性 CNT に比べて低下し、細胞に対してより安全にレーザー照射が行えることもわかった。

一方、アミロイドターゲットングのためにアミロイド染色剤として知られるチオフラビン S(チオフラビン T と異なり、誘導体化に利用できる 1 級アミンを有する)で HDL 化学修飾することを試みたが、目的物は得られなかった。このアミンが芳香族アミンであるため、反応性が低いことが原因として考えられた。また市販のチオフラビン S は純度が低いことも影響していると考えられた。

そこで現在、Thioflavin T よりも強いアミロイド結合活性を有する BTA-0 (*Life Sci.* 2001, 69, 1471)を用いて HDL の化学修飾を検討中である。

HDL で被覆された AuNR は、既存の分散剤(PEG)で被覆した場合に比べて 20 倍以上癌細胞に取り込まれやすくなった。さらに HDL-TAT を用いると、その取込み増強度は 80 倍になった。一方で、HDL-TAT にカチオン性脂質を含めると、多量の AuNR を細胞膜に細胞毒性なく接着・滞留させることにも成功した。後者の HDL-TAT は、後述するように、AuNR による安全な細胞膜熱感受性イオンチャネル活性化に有用であった。

HDL-TAT で被覆された AuNR は、高い細胞取込みにも関わらず、細胞毒性は全く示さなかった。しかし近赤外光照射すると、細胞内で発熱し、癌細胞を効率良く死滅させた。従ってこの AuNR を用いれば、安全に癌組織のみを死滅させることができる可能性がある。

カチオン性脂質を含む HDL-TAT で被覆した AuNR の高い安全性・生細胞膜親和性を利用して、近赤外光照射により細胞膜局所を加熱することを試みた。既存の生細胞膜親和性分散剤と比較しても、その安全性・生細胞親和性が顕著に高いことを確認した。しかも我々の開発した AuNR は、生細胞膜上でも高い分散安定性を示す、すなわち生細胞膜全体により均一に分布する、こともわかった。

波長可変の近赤外レーザーを導入した顕微鏡システムを独自に立ち上げ、神経細胞の細胞膜に存在する熱感受性イオンチャネル(TRPV1)を用いてコンセプト検証した。この結果、近赤外レーザー照射依存的なカルシウム流入が観察された。細胞膜近傍のみが加熱されていることも確認できた。一方で、既存の細胞親和性合成高分子で被覆した AuNR を用いた場合、熱による細胞膜破壊が生じた。この結果は我々が独自に開発した、生体材料由来の AuNR 表面修飾剤の優位性を示している。この手法は、マウスから採取した後根神経節ニューロンにも適用でき、TRPV1 KO マウスから採取したニューロンとの比較から、ここでも TRPV1 選択的な光活性化を確認することができた。本手法は、対象の神経細胞の遺伝子改変を必要としない、革新的な光遺伝学的手法である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 20 件)

1) Hyungjin KIM, Haruki OKAMOTO, Anna POLOMSKA, Nobuhiro MORONE, John E. HEUSER, Jean-Christophe LEROUX, Tatsuya MURAKAMI, Polymer-coated pH-responsive high-density lipoprotein, *J. Control. Release*, **228**, 132-140 (2016).

DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.03.005

2) Yuta TAKANO, Tomohiro NUMATA, Kazuto FUJISHIMA, Kazuaki MIYAKE, Kazuya NAKAO, Wesley David GROVE, Ryuji INOUE, Mineko KENGAKU, Shigeyoshi SASAKI, Yasuo MORI, Tatsuya MURAKAMI, and Hiroshi IMAHORI, Optical control of neuronal firing via photoinduced electron transfer in donor-acceptor conjugates, *Chem. Sci.*, **7**, 3331-3337 (2016).  
DOI: 10.1039/c5sc04135j

3) Hirotaka NAKATSUJI, Tomohiro NUMATA, Nobuhiro MORONE, Shuji KANEKO, Yasuo MORI, Hiroshi IMAHORI, and Tatsuya MURAKAMI, Thermosensitive ion channel activation in single neuronal cells by using surface-engineered plasmonic nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 11725-11729 (2015).  
DOI: 10.1002/anie.201505534

4) Yutaka MAEDA, Yuya TAKEHARA, Michio YAMADA, Mitsuaki SUZUKI, and Tatsuya MURAKAMI, Control of the photoluminescence properties of single-walled carbon nanotubes by alkylation and subsequent thermal treatment, *Chem. Commun.*, **51**, 13462-13465 (2015).  
DOI: 10.1039/c5cc04020e

5) Yoshitaka KOSEKI, Yoshikazu IKUTA, Tatsuya MURAKAMI, Tsunenobu, ONODERA, Hidetoshi OIKAWA, Liman CONG, Hiroshi TADA, Kohsuke GONDA, Noriaki OHUCHI, and Hitoshi KASAI, Cytotoxicity of pure nanodrugs of SN-38 and podophyllotoxin dimers in human cancer HepG2, KPL-4, and MCF-7 cells, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **622**, 1-5 (2015).  
DOI: 10.1080/15421406.2015.1096483

6) Tatsuya MURAKAMI, Haruki OKAMOTO, and Hyungjin KIM, Structural and functional changes in high-density lipoprotein induced by chemical modification, *Biomater. Sci.*, **3**, 712-715 (2015).  
DOI: 10.1039/c4bm00402g

7) Tatsuya MURAKAMI, Haruki OKAMOTO, and Hyungjin KIM, Internalization of high-density lipoproteins bearing arginine-rich peptides, *Chem. Lett.*, **44**, 336-338 (2015).  
DOI: 10.1246/cl.140989

8) Shuwen ZHOU, Yasuhiko HASHIDA, Shigeru KAWAKAMI, Junya MIHARA, Tomokazu UMEYAMA, Hiroshi IMAHORI, Tatsuya MURAKAMI, Fumiyoshi YAMASHITA, and Mitsuru HASHIDA, Preparation of immunostimulatory

single-walled carbon nanotube/CpG DNA complexes and evaluation of their potential in cancer immunotherapy, *Int. J. Pharm.*, **471**, 214-223 (2014).  
DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.05.037

9) Maki NAKAMURA, Yoshio TAHARA, Tatsuya MURAKAMI, Sumio IIJIMA, and Masako YUDASAKA, Gastrointestinal actions of orally-administered single-walled carbon nanohorns, *Carbon*, **69**, 409-416 (2014).  
DOI: 10.1016/j.carbon.2013.12.043

10) Tatsuya MURAKAMI, Hirotaka NAKATSUJI, Nobuhiro MORONE, John E. HEUSER, Fumiyoshi ISHIDATE, Mitsuru HASHIDA, and Hiroshi IMAHORI, Mesoscopic metal nanoparticles doubly functionalized with natural and engineered lipidic dispersants for therapeutics, *ACS Nano*, **8**, 7370-7376 (2014).  
DOI: 10.1021/nn5024818

11) Yasuhiko HASHIDA, Hironori TANAKA, Shuwen ZHOU, Shigeru KAWAKAMI, Fumiyoshi YAMASHITA, Tatsuya MURAKAMI, Tomokazu UMEYAMA, Hiroshi IMAHORI, and Mitsuru HASHIDA, Photothermal ablation of tumor cells using a single-walled carbon nanotube-peptide composite, *J. Control. Release*, **173**, 59-66 (2014).  
DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.039

12) Tatsuya MURAKAMI, Masashi NAKATANI, Masahiko KOKUBO, Hirotaka NAKATSUJI, Mami INADA, Hiroshi IMAHORI, Masako YUDASAKA, Sumio IIJIMA, and Kunihiro TSUCHIDA, Mechanism of cell interactions with water-dispersed carbon nanohorns, *Nanosci. Nanotechnol. Lett.*, **5**, 402-407 (2013).  
DOI: 10.1166/nnl.2013.1544

13) Simon MATHEW, Tatsuya MURAKAMI, Hirotaka NAKATSUJI, Haruki OKAMOTO, Nobuhiro MORONE, John E. HEUSER, Mitsuru HASHIDA, and Hiroshi IMAHORI, Exclusive photothermal heat generation by a gadolinium bis(naphthalocyanine) complex and inclusion into modified high-density lipoprotein nanocarriers for therapeutic applications, *ACS Nano*, **7**, 8908-8916 (2013).  
DOI: 10.1021/nn403384k

14) Yutaka MAEDA, Junki HIGO, Yuri AMAGAI, Jun MATSUI, Kei OHKUBO, Yusuke YOSHIGOE, Masahiro HASHIMOTO, Kazuhiro EGUCHI, Michio YAMADA, Tadashi HASEGAWA, Yoshinori SATO, Jing ZHOU, Jing LU, Tokuji MIYASHITA, Shunichi FUKUZUMI, Tatsuya

MURAKAMI, Kazuyuki TOHJI, Shigeru NAGASE, and Takeshi AKASAKA, Helicity-selective photoreaction of single-walled carbon nanotubes with organosulfur compounds in the presence of oxygen, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 6356-6362 (2013).  
DOI: 10.1021/ja402199n

15) Kaori KOHARA, Shinpei YAMAMOTO, Liis SEINBERG, Tatsuya MURAKAMI, Masahiko TSUJIMOTO, Tetsuya OGAWA, Hiroki KURATA, Hiroshi KAGEYAMA, and Mikio TAKANO, Carboxylated SiO<sub>2</sub>-coated  $\alpha$ -Fe nanoparticles: towards a versatile platform for biomedical applications, *Chem. Commun.*, **49**, 2563-2565 (2013).  
DOI: 10.1039/c3cc39055a

16) Jinghua LI, Tatsuya MURAKAMI, and Masayoshi HIGUCHI, Metallo-supramolecular polymers: versatile DNA binding and their cytotoxicity, *J. Inorg. Organomet. Polym.*, **23**, 119-125 (2013).  
DOI: 10.1007/s10904-012-9752-2

17) Yoshikazu IKUTA, Yoshitaka KOSEKI, Tatsuya MURAKAMI, Minoru UEDA, Hidetoshi OIKAWA, and Hitoshi KASAI, Fabrication of pure nanodrugs of podophyllotoxin dimer and their anticancer activity, *Chem. Lett.*, **42**, 900-901 (2013).  
DOI: 10.1246/cl.130224

18) Tomohiro NUMATA<sup>†</sup>, Tatsuya MURAKAMI<sup>†</sup>, Fumiaki KAWASHIMA, Nobuhiro MORONE, John E. HEUSER, Yuta TAKANO, Kei OHKUBO, Shunichi FUKUZUMI, Yasuo MORI<sup>\*</sup>, and Hiroshi IMAHORI, Utilization of photoinduced charge-separated state of donor-acceptor-linked molecules for regulation of cell membrane potential and ion transport, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 6092-6095 (2012).  
<sup>†</sup>These authors contributed equally.  
DOI: 10.1021/ja3007275

19) Tatsuya MURAKAMI, Hirotaka NAKATSUJI, Mami INADA, Yoshinori MATOBA, Tomokazu UMEYAMA, Masahiko TSUJIMOTO, Seiji ISODA, Mitsuru HASHIDA, and Hiroshi IMAHORI, Photodynamic and photothermal effects of semiconducting and metallic-enriched single-walled carbon nanotubes, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 17862-17865 (2012).  
DOI: 10.1021/ja3079972

20) Hitoshi KASAI, Tatsuya MURAKAMI, Yoshikazu IKUTA, Yoshitaka KOSEKI, Koichi BABA, Hidetoshi OIKAWA, Hachiro NAKANISHI,

Masahiro OKADA, Mitsuru SHOJI, Minoru UEDA, Hiroshi IMAHORI, and Mitsuru HASHIDA, Creation of pure nanodrugs and their anticancer properties, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 10315-10318 (2012).  
DOI: 10.1002.anie.201204596

〔学会発表〕(計19件)

1) 中辻 博貴、今堀 博、村上 達也、カチオン化金ナノロッドを用いた遺伝子導入、日本化学会第96春季年会(平成28年3月26日、京都)

2) 延山 知弘、中辻 博貴、執行 航希、濱田 勉、村上 達也、杉山 弘、ナノ材料の接着による脂質二重膜の相転移、日本化学会第96春季年会(平成28年3月26日、京都)

3) 中辻 博貴、沼田 朋大、諸根 信弘、金子 周司、森 泰生、今堀 博、村上 達也、熱応答性イオンチャネルの光活性化を可能にする金ナノロッド表面化学、第36回日本バイオマテリアル学会(平成26年11月10日、京都)

4) 福田 亮介、中辻 博貴、梅山 有和、今堀 博、村上 達也、半導体性単層カーボンナノチューブの光線力学効果の増強と生体材料による分散化、第36回日本バイオマテリアル学会(平成26年11月9日、京都)

5) Hirotaka Nakatsuji, Tomohiro Numata, Nobuhiro Morone, Shuji Kaneko, Yasuo Mori, Hiroshi Imahori, and Tatsuya Murakami, Photoactivation of Thermosensitive Ion Channel with Surface Engineered Plasmonic Nanoparticle, iCeMS International Symposium "Hierarchical Dynamics in Soft Materials and Biological Matter" (September 25, 2015, Kyoto)

6) 村上 達也、金 亨振、岡本 陽己、リポ蛋白質のナノバイオエンジニアリング、日本バイオマテリアル学会 第10回関西若手研究発表会(平成27年8月5日、大阪)

7) 中辻 博貴、沼田 朋大、諸根 信弘、John E. Heuser、高野 勇太、森 泰生、今堀 博、村上 達也、光熱変換ナノ材料の安全な細胞膜デリバリーと痛み受容体 TRPV1 の光制御、第31回日本 DDS 学会学術集会(平成27年7月2日、東京)

8) 福田 亮介、中辻 博貴、梅山 有和、今堀 博、村上 達也、半導体性単層カーボンナノチューブの光線力学効果の増強と生体材料による分散化、第31回日本 DDS 学会学術集会(平成27年7月2日、東京)

9) 福田 亮介、中辻 博貴、梅山 有和、今堀

博、村上 達也、Enhancement of Photodynamic Effects of Single-Walled Carbon Nanotubes via Chirality Enrichment、日本化学会第 95 回春季年会（平成 27 年 3 月 29 日、千葉）

10) 中辻 博貴、沼田 朋大、高野 勇太、森 泰生、今堀 博、村上 達也、光熱変換ナノ材料の細胞膜精密配置による痛み受容体 TRPV1 の光制御、第 36 回日本バイオマテリアル学会（平成 26 年 11 月 17 日、東京）

11) 村上 達也、東野 智洋、中辻 博貴、稲田 真実、岡本 陽己、今堀 博、環拡張ポルフィリン結合リポ蛋白質による持続的光線温熱効果と磁気共鳴イメージング、第 36 回日本バイオマテリアル学会（平成 26 年 11 月 17 日、東京）

12) 村上 達也、半導体性および金属性単層カーボンナノチューブの近赤外光応答性とその殺細胞活性、第 1 回ナノカーボンバイオシンポジウム（平成 26 年 9 月 2 日、名古屋）

13) 村上 達也、稲田 真実、中辻 博貴、梅山 有和、今堀 博、カーボンナノチューブの光線力学効果、第 30 回日本 DDS 学会学術集会（平成 26 年 7 月 30 日、東京）

14) 中辻 博貴、小山 祥平、木村 佑、高野 勇太、沼田 朋大、森 泰生、今堀 博、村上 達也、Preparation of Highly Cell-Adhesive Gold Nanorod and Its Application to Photocontrol of Plasma Membrane Protein、日本化学会第 94 回春季年会（平成 26 年 3 月 5 日、名古屋）

15) 村上 達也、Simon Mathew、中辻 博貴、岡本 陽己、橋田 充、今堀 博、サンドイッチ型ナフトロシアニン錯体内包リポ蛋白質の光照射による熱選択的産生と殺細胞活性、第 35 回日本バイオマテリアル学会（平成 23 年 11 月 26 日、東京）

16) 村上 達也、中辻 博貴、稲田 真実、的羽 良典、橋田 充、今堀 博、カーボンナノチューブの光線力学効果と殺細胞活性、第 29 回日本 DDS 学会学術集会（平成 25 年 7 月 5 日、京都）

17) Hiroataka NAKATSUJI, Tatsuya MURAKAMI, Mami Inada, Yoshinori Matoba, Tomokazu Umeyama, Masahiko Tsujimoto, Seiji Isoda, Mitsuru Hashida, and Hiroshi Imahori, Photodynamic and photothermal effects of semiconducting and metallic-enriched single-walled carbon nanotubes for cancer cell killing, 223rd Electrochemical Society (ECS) Meeting (Toronto, May 2013)

18) 稲田 真実、村上 達也、中辻 博貴、梅

山 有和、今堀 博、近赤外光照射時に高い光線力学効果を発現する単層カーボンナノチューブの探索と応用、日本化学会第 93 回春季年会（平成 25 年 3 月 23 日、草津）

19) 中辻 博貴、村上 達也、諸根 信弘、John E. Heuser、橋田 充、今堀 博、細胞膜透過性高比重リポタンパク質による金ナノロッドの生体適合化と細胞内輸送、日本化学会第 93 回春季年会（平成 25 年 3 月 23 日、草津）

〔産業財産権〕  
出願状況（計 1 件）

名称：微小医療用材料  
発明者：村上達也、今堀博、橋田充  
権利者：国立大学法人京都大学  
種類：特許・実用新案  
番号：特開 2010-280570  
出願年月日：平成 21 年 6 月 2 日  
国内外の別：国内

取得状況（計 1 件）

名称：薬剤多量体微粒子及びその製造方法  
発明者：笠井均、中西八郎、馬場耕一、及川英俊、村上達也、今堀博、橋田充、王勇  
権利者：独立行政法人科学技術振興機構  
種類：特許・実用新案  
番号：特許 5113958  
取得年月日：平成 25 年 1 月 9 日  
国内外の別：国内

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.murakami.icems.kyoto-u.ac.jp>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
村上 達也(MURAKAMI, Tatsuya)  
京都大学 物質-細胞統合システム拠点・特定拠点准教授  
研究者番号：90410737

(2) 研究分担者  
梅山 有和  
京都大学大学院 工学研究科 分子工学専攻・准教授  
研究者番号：30378806

(3) 連携研究者  
田中 元雅  
独立行政法人 理化学研究所 田中研究ユニットリーダー  
研究者番号：40321781