

令和 2 年 3 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K13672

研究課題名(和文) 深部断層イメージングに向けた1000ナノメートルを超える硬X線発光ナノ材料の開発

研究課題名(英文) Development of hard X-ray excitable nanomaterials beyond 1000 nm toward computational imaging

研究代表者

小阪田 泰子 (Osakada, Yasuko)

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：00579245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本萌芽研究では、蛍光トモグラフィーイメージングに利用できる600 nmを越えるX線励起発光を示す新規ナノ材料を開発し、イメージング装置開発並びにイメージングの実現を目指した。

申請者は、これまで、硬X線領域の波長照射により、可視光発光が見られるイリジウム錯体含有ポリマーナノ粒子を発見した。現段階では、X線励起発光イリジウムナノ粒子の発光色は生体透過性の限られた可視域の1色(-500 nm)に限られている。本研究では、生体透過性の高い長波長化・多色化イリジウムナノ粒子の合成を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナノ材料を用いた生体イメージングは、生命・医療分野での疾病などの特定部位の選択的可視化法として広く用いられている。中でも、近年、その深部生体透過性から600 - 2500 nmの長波長可視、近赤外光を用いたイメージングが注目されている。本萌芽研究では、蛍光トモグラフィーイメージングに利用できる600 nmを越えるX線励起発光を示す新規ナノ材料を開発し、イメージング装置開発並びにイメージングの実現を目指した。その結果、多色のイリジウム錯体を内包したナノ粒子の作製を行い、多色の発光が見られることを見いだした。

研究成果の概要(英文)： X-rays are widely used in imaging applications such as medical imaging. In particular, X-ray computed tomography (CT) is a critical tool for clinical and disease diagnostics. The principle of conventional CT is based on X-ray attenuation caused by photoelectric absorption and scattering. In addition to conventional CT, a number of novel methodologies are presently under development, including state-of-the-art instrument technologies and chemical probes to fulfill diagnosis criteria. Among these novel methodologies, we have utilized hard X-ray-excited optical luminescence (hXEOL) as a new methodology to enhance the contrast of the image. Herein, we explored the possibility of hXEOL via color variants of iridium doped polymer nanoparticles.

研究分野：放射線化学

キーワード：nanomaterial luminescence imaging

1. 研究開始当初の背景

ナノ材料を用いた生体イメージングは、生命・医療分野での疾病などの特定部位の選択的可視化法として広く用いられている。中でも、近年、その深部生体透過性から 600 - 2500 nm の長波長可視、近赤外光を用いたイメージングが注目されている。例えば、1400 nm に発光極大を持つカーボンナノチューブを用いた個体の脳イメージングに関する論文が報告された (Dai *et al. Nat. photonics*, 2014, 8, 723-730.)。しかしながら、励起波長が 700 nm 程度と生体透過性が低く、光照射方向から見たイメージしか撮影することが出来ない。つまり、個体内部の見たい位置を 3 次元的に可視化することは、未だ、実現しておらず、疾病見落としや判断誤りの軽減、創薬プロセスでのスループットの向上に向けた個体イメージングを実現するには、3 次元イメージング手法である蛍光トモグラフィイメージング手法 (断層像イメージング) の開発が望まれる。

2. 研究の目的

本萌芽研究では、蛍光トモグラフィイメージングに利用できる 600 nm を越える X 線励起発光を示す新規ナノ材料を開発と、イメージング装置開発並びにイメージングの実現を目指した。

申請者は、これまで、光化学の新しい基礎的学理の一つとして、硬 X 線励起発光に関する研究を行ってきた。具体的には、硬 X 線領域の波長照射により、可視光発光が見られるイリジウム錯体含有ポリマーナノ粒子や、金属クラスターが存在することを、世界で始めて発見した (*Chem. Comm.* 2014, 50, 3549-3551, 2013, 49, 4319-4321.)。現段階では、X 線励起発光イリジウムナノ粒子の発光色は生体透過性の限られた可視域の 1 色 (-500 nm) に限られている。本研究では、生体透過性の高い長波長化・多色化イリジウムナノ粒子の合成を行った。

3. 研究の方法

硬 X 線は、画像診断解析や放射線治療など幅広く医療の現場で用いられている。より低線量での高感度なイメージング法や治療に向けて、硬 X 線励起によって発生する可視光発光を利用することが提案された。生体に利用できるナノ材料が硬 X 線励起で発光するという研究は応募者が着手するまで全く報告されていなかった。これまでに、硬 X 線励起で発光する生体適合性の高いナノ粒子や金属クラスターの開発に着手した。ナノ粒子は、以前に開発した手法を用いて、ポリマーナノ粒子にイリジウム錯体をドープして、発光性のナノ粒子を作製した。また金属クラスターの利用を考えた。これらのナノ材料に 50 keV の硬 X 線を照射して、発光を CCD カメラで撮影し解析した。その結果、開発したイリジウムナノ粒子やタンパク質に内包された金クラスターは、硬 X 線照射により発光した。しかしながら発光色が、500 nm や 600 nm

に限られ、その光化学反応への応用には、例えばイリジウム錯体含有ナノ粒子の多色化を検討する必要があった。本研究では、イリジウム錯体含有ナノ粒子での多色化について検討した。

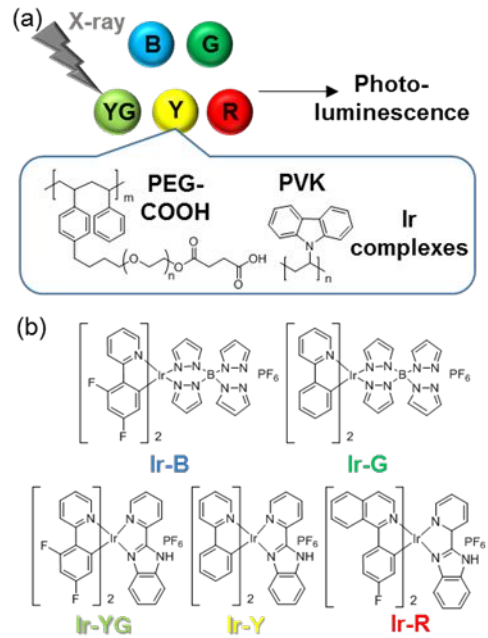


図 1. (a) 多色のイリジウム錯体含有ナノ粒子の合成方法と (b) 合成したイリジウム錯体の分子構造。

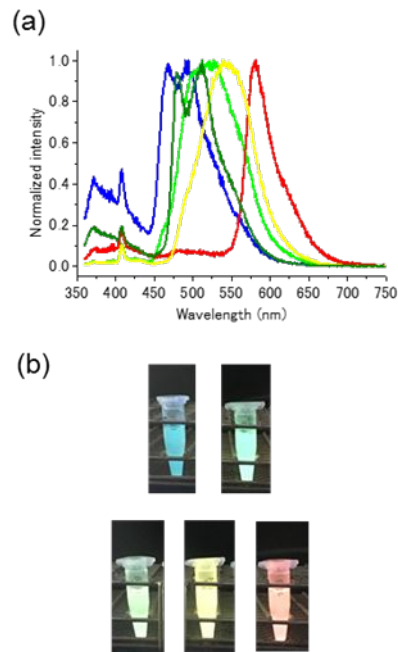


図 2. (a) 多色のイリジウム錯体含有ナノ粒子の発光スペクトルと (b) 発光色を示した写真図。

4. 研究成果

これまでの研究では、イリジウム錯体として、ホモレプティックな、配位子として、2-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジンをもつものを用いた。ナノ粒子に内包するイリジウム錯体の多色化に向けての錯体に、ヘテロレプティックな錯体を用い、多色化を試みた。用いたイリジウム錯体の分子構造を図1に示した。フェニルピリジンを基本骨格とし、脱フッ素化、あるいは、フェニル化したイリジウムの2核錯体を合成し、その後、2-(2-ピリジル)ベンズイミダゾールや、テトラキス(1-ピラゾリル)ほう酸と反応させることで、目的とするイリジウム錯体を得た。得られたイリジウム錯体を、これまでと同様の方法で、名の粒子化した (*Chem. Commun.* 49, 4319-4321 (2013))。具体的には、有機溶媒中に図1に示した両親媒性の PEG ポリマー/ポリビニルカルバゾール・イリジウム錯体をテトラヒドロフラン (THF) に溶解させ、その THF 溶液をミリ Q に分散させることで、ナノ粒子を合成した。得られたナノ粒子の紫外光励起の発光スペクトルを図2に示した。その結果、発光極大波長が、467/491、482/511、525、545 および 582 nm の発光スペクトルを観察した。またその目視の色は、それぞれ、青、緑、黄緑、黄および赤色であった。以上、多色のイリジウム錯体を内包したナノ粒子の作製を行った。

今後、得られた多色イリジウムナノ粒子の X 線励起発光測定実験は、スタンフォード大の Guillem Pratx 准教授と共同で実験を行う予定である。得られた成果は論文にまとめ、国際共著論文として発表する。研究開始当初、別法により、近赤外領域への長波長化を目指したが、発光の量子収率の低さ等から、イリジウム錯体による多色化へ研究の方向性を変更した。他の短波長のナノ粒子や多色化が可能になったことから、ナノシンチレーターとしての利用に向けて、様々な応用の可能性が広がった。つまり、これらの成果は、将来的な X 線励起により生じた可視光発光を光化学反応に利用する、光線力学療法 (PDT)、化学療法や光遺伝学へ応用できると期待できる。

放射線治療は、外科的な手術や化学療法と共にがんに対する主要な治療法の一つと言える。治療効果の高い放射線治療法の開発が望まれ、その方法の一つに、治療効果を高める「複合的治療法」が挙げられる。特に、光化学反応を用いた手法が注目され、その光励起エネルギー源となる放射線応答型可視光発光材料の開発が必要となる。1 しかし、放射線治療に用いる数 MeV 程度の制動放射光子 (X 線・電子線) に応答する生体親和性の高い発光ナノ材料に関する知見に乏しく、本知見が得られれば、発光を利用した効果的な放射線治療法の開発につながる可能性がある。そこで、以前見いだしたイリジウム錯体含有ポリマードットや金属クラスターの 50 keV

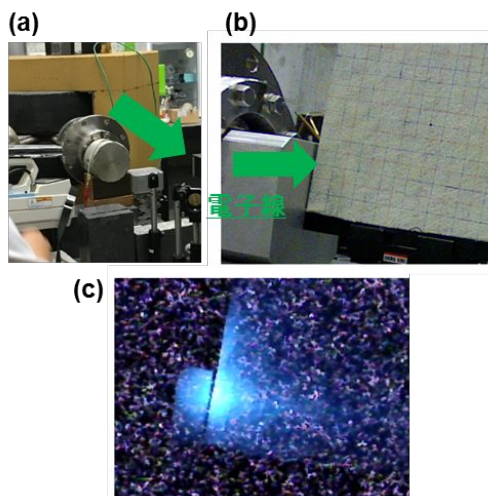


図3. (a, b) 産研 LINAC を用いた生物個体発光イメージング法の開発。(a, b) 産研 LINAC とその電子線ポートの写真。(c) 左: 電子線ポート前に 5 cm の厚さのアルミ板を設置し、電子線を照射することで制動放射光子を発生させる。右: 固体シンチレータからの発光の様子。

の硬 X 線励起発光に関する研究 2,3 を発展させ、同材料の高エネルギーの X 線・電子線 (数 MeV) への応答を明らかにすることを目的とした。

産研 LINAC を用いた発光観察に向けた予備実験を行った。阪大産研 LINAC の L バンド (24 MeV) 由来の電子線を、ターゲット金属のアルミ板 (5 cm) に照射し、目的とする X 線・電子線を発生させた。電子線照射下、デジタルカメラにて、黒色アクリル板に塗布したシンチレーター蛍光粉末 (ニコラ社製 #727) の発光を観察した (図3)。その結果、シンチレーターの蛍光体由来の青色可視発光を確認した。今後、溶液系でのナノプローブの発光について検討し、X 線・電子線への応答を調べる。

その他、ポリマー粒子や量子ドットを用いたイメージングに関する論文をまとめ、本研究の将来的な展開につながる結果を得た。

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 3 件)

1. 小阪田泰子、硬 X 線励起で可視光発光を示すプローブの開発

薬学雑誌 136, 17-20 (2016). (シンポジウム解説)

2. Osakada Y, Zhang K. Single-particle tracking reveals a dynamic role of actin filaments in assisting long-range axonal transport in neurons. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 90, 714-719 (2017).

3. Osakada Y, Fukaminato T, Ichinose Y,

Fujitsuka M, Harada Y, Majima T. Live Cell Imaging Using Photoswitchable Diarylethene-Doped Fluorescent Polymer Dots. *Chem. Asia. J.* 12, 2660-2665 (2017).

〔学会発表〕(計 1 件)

小阪田泰子「硬 X 線励起で可視光発光を示すプローブの開発」日本薬学会第 135 年会、S27 薬学における生命指向型化学～医薬と異なる小分子を駆使して探る・操る細胞機能研究の新境地、2015 年 3 月 26 日神戸学院大

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
研究成果は、下記ホームページにて随時公開している。

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mec/osakada%20research.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小阪田泰子 (OSAKADA, Yasuko)

大阪大学・高等共創研究院・産業科学研究所・准教授

研究者番号： 00579245