

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H03831

研究課題名（和文）動脈病変の早期診断・治療のためのリン酸カルシウム系複合ナノ粒子の創製

研究課題名（英文）Calcium phosphate-based composite nanoparticles for early diagnosis and treatment of arterial lesion

研究代表者

中村 真紀（Nakamura, Maki）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員

研究者番号：00568925

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,600,000円

研究成果の概要（和文）：診断用の造影剤や治療用の薬剤を担持したリン酸カルシウム系複合ナノ粒子を、動脈硬化や動脈瘤の初期病変部に出現する免疫細胞に選択的かつ高効率に取り込ませることができれば、これらの疾患の早期診断・治療が可能になると考えられる。本研究では、このような複合ナノ粒子を得るための簡便・迅速かつ安全性の高い作製手法を確立した。得られた複合ナノ粒子は免疫細胞に選択的に効率良く取り込まれたことから、動脈病変の早期診断・治療への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、動脈硬化や動脈瘤の早期診断と治療を同時に行うことのできる革新的な医療技術の実現を目指し、動脈病変への造影剤・薬剤の送達に有効と考えられるリン酸カルシウム系複合ナノ粒子の作製技術を確立した。動脈硬化や動脈瘤は自覚症状のないまま進行し、生命に関わる病態を引き起こす。病変部の形態的变化の起こらない初期段階での早期診断・治療が可能となれば、重症化を防ぐことができ、その社会的意義は非常に大きい。

研究成果の概要（英文）：Calcium phosphate-based nanoparticles are useful as a delivery carrier of imaging agents and drugs to immune cells and hence would be useful in diagnosis and treatment of arteriosclerosis and aneurysm. In this study, we established a simple, rapid and safe process for the fabrication of calcium phosphate-based nanoparticles carrying imaging agents and drugs. The resulting nanoparticles were effectively taken up by immune cells without showing cytotoxicity, and demonstrated the potential for early diagnosis and treatment of arterial lesion.

研究分野：ナノ材料化学、生体材料学

キーワード：リン酸カルシウム 複合ナノ粒子 MRI造影剤 動脈病変 早期診断・治療 磁性酸化鉄

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化は動脈の内壁が肥厚・硬化し、働きが悪くなる病変である。ある程度進行すると血流の悪化や血管の破綻などにより、心疾患や脳血管疾患（いずれも日本人の死亡原因上位）などを引き起こす。また、動脈瘤は、動脈壁が弱って血管が外側に異常に膨らむ病変である。瘤は徐々に拡大して破裂の危険性を増し、破裂した場合には死に至ることも多い。いずれの動脈病変も自覚症状のないまま進行し、生命に関わる病態を引き起こす。これを防ぐためには、病変部の形態的变化の起こる前の初期の段階で診断し、適切な治療により重症化を防ぐ必要がある。しかし、従来の技術では、形態的变化を生じるほどに進行した病変部しか検出できなかった。動脈硬化や動脈瘤の初期の病変部には、血管壁に免疫細胞（マクロファージ）が集積することから、このマクロファージを高感度にイメージングすることができれば早期診断に有効であると考えられた。

近年、動脈硬化や動脈瘤のイメージングにおいて、造影能を有するナノ粒子を利用し、血管壁のマクロファージに取り込ませることで、病変部の高感度イメージングを目指す試みが盛んになってきている。非侵襲的なイメージング技術として臨床で汎用されている核磁気共鳴画像法（MRI）においては、磁性酸化鉄ナノ結晶を有効成分とする臨床用 MRI 造影剤が病変部に集積することが報告されている。しかし、集積効率が充分ではなく、初期病変部を高感度にイメージングするには至っていなかった。

研究代表者らは、造影剤（イメージング剤）、薬剤、核酸などを細胞や組織に運搬するための送達担体として、リン酸カルシウムナノ粒子の有用性に注目し、界面活性剤を必要としない作製技術・複合化技術を確立してきた。具体的には、安全性の担保された医薬品のみを原料とする医薬品共沈法や、簡便・迅速性を特徴とする過飽和液相レーザー法により、様々な機能的物質を担持したリン酸カルシウム系複合ナノ粒子の作製に成功している。これら液相法で合成される非焼成のリン酸カルシウムは、細胞内で溶解し、体液に元々含まれる無機イオン（カルシウムイオン、リン酸イオン）に分解されるため、その毒性懸念は低い。

以上の背景より、診断用の造影剤や治療用の薬剤を担持し、免疫細胞への取り込み・集積性に優れたリン酸カルシウム系複合ナノ粒子を創製できれば、動脈硬化や動脈瘤の早期診断・治療が可能となると考え、研究に着手することとなった。

### 2. 研究の目的

本研究では、動脈硬化や動脈瘤の早期診断・治療を可能とするリン酸カルシウム系複合ナノ粒子の創製を目的とし、以下の検討を行うことを当初の目的とした。

- ・医薬品共沈法および過飽和液相レーザー法を発展させて、リン酸カルシウムをマトリックスとするナノ粒子に、診断用の造影剤や治療用の薬剤を担持させた粒子を作製する。複合ナノ粒子のサイズを 50~200 nm とすることで、血管投与ならびにマクロファージへの取り込みに適したサイズとする。
- ・得られた粒子の物理化学的評価（構造・組成・表面電荷・MRI 造影能など）を行うとともに、マクロファージ様細胞を用いて、細胞内への取込効率、毒性などを評価する。さらに、疾患モデルマウスを用いて評価を行う。評価結果をもとに、動脈硬化や動脈瘤の初期病変部の診断・治療に有効なリン酸カルシウム系複合ナノ粒子の設計・開発指針を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 医薬品共沈法によるリン酸カルシウムと磁性酸化鉄ナノ結晶の複合ナノ粒子の作製と評価

##### ① リン酸カルシウムと磁性酸化鉄ナノ結晶の複合ナノ粒子の作製

医薬品共沈法により、リン酸カルシウムと磁性酸化鉄ナノ結晶の複合ナノ粒子を作製する方法を検討した。磁性酸化鉄ナノ結晶としては、臨床用の MRI 造影剤であり、カルボキシデキストランで被覆された磁性酸化鉄ナノ結晶であるフェルカルボトラン注射液を用いた。また、負電荷を有するイオン性薬剤分子（ヘパリン、アデノシン三リン酸（ATP））を分散剤として用いることで、粒子の分散性向上についても検討を行った。

##### ② 複合ナノ粒子の MRI 造影能評価

①で作製した複合ナノ粒子について MRI 造影能の評価を行った。粒子の濃度を変化させて寒天液で固定し、MRI による計測を行った。

##### ③ 複合ナノ粒子の細胞取込評価・毒性評価

①で作製した複合ナノ粒子ならびに比較用の単独の磁性酸化鉄ナノ結晶（フェルカルボトラン）を、貪食性のマウスマクロファージ様細胞（RAW264.7）ならびに非貪食性のヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）に添加し、粒子の細胞への取込率を算出した。また、毒性評価を行った。

#### ④ 磁性酸化鉄ナノ結晶の担持量の増加

動物実験において、より多くの磁性酸化鉄ナノ結晶を病変部に集積させるため、複合ナノ粒子中の磁性酸化鉄ナノ結晶の担持量の増加について検討した。

#### ⑤ 複合ナノ粒子の疾患モデルマウスによる評価

④で作製した複合ナノ粒子を、マウス頸動脈結紮モデル（動脈硬化の疾患モデル）やマウス腹部大動脈瘤モデル（動脈瘤の疾患モデル）に投与し、病変部における粒子の集積を評価した。

#### ⑥ 造影剤と薬剤の共担持

磁性酸化鉄ナノ結晶（造影剤）に加えてマイクロ RNA や DNA（薬剤）をも担持したリン酸カルシウム系複合ナノ粒子の作製を検討した。

#### (2) 医薬品共沈法におけるリン酸カルシウムと担持物との相互作用解明

(1)の検討の過程で、担持物（造影剤・薬剤など）の化学構造によって、リン酸カルシウムとの相互作用が大きく異なることが判明してきた。そこで、造影剤となりうる金ナノ結晶に着目し、ナノ結晶を被覆する有機分子（被覆材）とリン酸カルシウムとの相互作用について検討した。

#### (3) 過飽和液相レーザー法により作製した複合ナノ粒子の構造解析

過飽和液相レーザー法に基づき作製したリン酸カルシウムと磁性酸化鉄ナノ結晶の複合ナノ粒子[1]について、その断面構造を透過電子顕微鏡により解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) 医薬品共沈法によるリン酸カルシウムと磁性酸化鉄ナノ結晶の複合ナノ粒子の作製と評価

##### ① リン酸カルシウムと磁性酸化鉄ナノ結晶の複合ナノ粒子の作製[2]

6種の医薬品注射液を原料として調製したリン酸カルシウム過飽和溶液に、磁性酸化鉄ナノ結晶を主成分とするフェルカルボトラン注射液を添加し、穏やかな条件（37℃）で短時間（30分）静置した結果、磁性酸化鉄ナノ結晶を担持したリン酸カルシウム粒子（CaP-Fer）を得ることができた。しかし、CaP-Ferのゼータ電位は0 mVに近く、長く分散状態を保てなかった（図1(a)左）。そこで、フェルカルボトラン注射液を含むリン酸カルシウム過飽和溶液に、カルシウム、リン、鉄の濃度を保ったまま、ヘパリンナトリウム注射液あるいはアデノシン三リン酸（ATP）二ナトリウム注射液を添加し、同じ条件で粒子を作製した（CaP-Fer-Hep、CaP-Fer-ATP）。生成した粒子は一次粒子径100 nm程度（図1(b)）であり、ヘパリンあるいはATPを担持していた。また、これらの粒子は、比較的大きな負の値のゼータ電位を有し（CaP-Fer-Hep: -15 mV、CaP-Fer-ATP: -13 mV）、分散性の向上も確認された（図1(a)中、右）。粒子に担持されたヘパリンのスルホ基、カルボキシル基、ATPのリン酸基が、中性付近で負電荷を有するためと考えられる。また、動的光散乱法による平均粒子径は、CaP-Fer-Hepで約300 nm、CaP-Fer-ATPで約400 nmとなった。

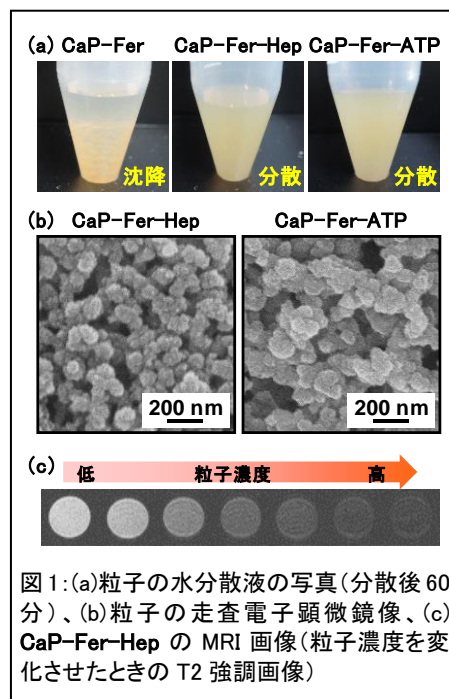


図1:(a)粒子の水分散液の写真(分散後60分)、(b)粒子の走査電子顕微鏡像、(c) CaP-Fer-HepのMRI画像(粒子濃度を変化させたときのT2強調画像)

##### ② CaP-Fer-HepのMRI造影能評価[2]

CaP-Fer-Hepの濃度を変化させて寒天液で固定し、MRIによる計測を行った結果、粒子濃度が増加するにつれてT2強調画像のシグナルが減少した(画像が暗くなった)(図1(c))。以上より、CaP-Fer-HepがMRI造影能を有することを確認した。

##### ③ CaP-Fer-Hepの細胞取込評価・毒性評価[2]

貪食性のRAW264.7に対するCaP-Fer-Hepの取込率(細胞に添加した粒子のうち細胞に取り込まれた粒子の割合)は、粒子の添加濃度によって違いはあったものの、フェルカルボトラン単独と比較して2~3倍程度高くなった(図2)。このことから、リン酸カルシウムとの複合化が取込率向上に有効であることが示唆された。また、CaP-Fer-Hepは非貪食性のHUVECにはほとんど取り込まれず、マクロファージ選択的な取り込みが示唆された(図2)。なお、CaP-Fer-Hep添加の有無にかかわらず、24時間培養後の細胞数(RAW264.7)に有意な差はなく、この濃度

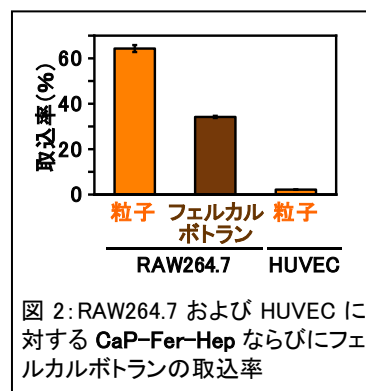


図2:RAW264.7およびHUVECに対するCaP-Fer-Hepならびにフェルカルボトランの取込率

において毒性は認められなかった。**CaP-Fer-Hep** は、マクロファージに取り込まれやすいことから、動脈病変におけるマクロファージの造影剤として有用と期待される。

#### ④ 磁性酸化鉄ナノ結晶の担持量の増加

リン酸カルシウム過飽和溶液に添加するフェルカルボトラン注射液の量を、**CaP-Fer-Hep** 作製時の2~5倍に増量して粒子を作製した。その結果、フェルカルボトラン注射液の添加量が増えるほど、粒子中のFe/Ca比が増大したことから、リン酸カルシウムに対するフェルカルボトランの担持量が増加したことを確認した。フェルカルボトラン注射液を3倍量添加して作製した**CaP-Fer'-Hep**では、平均粒子径は約180 nm (動的光散乱法) となり、当初目標とした50~200 nmのサイズを満たす複合ナノ粒子となった。

#### ⑤ **CaP-Fer'-Hep** の疾患モデルマウスによる評価

**CaP-Fer'-Hep** を投与した頸動脈結紮モデル (粒子投与群) の病変部の組織切片には、プルシアンブルー染色により鉄の存在を示す青い箇所が観察された。一方で、**CaP-Fer'-Hep** を投与しなかったマウス (粒子非投与群) の病変部には、青く染色される箇所は認められなかった。以上より、投与した**CaP-Fer'-Hep** の一部が病変部に存在し、磁性酸化鉄ナノ結晶に由来する鉄により青く染色されたことが示唆された。また、腹部大動脈瘤モデルの病変部の組織切片では、粒子投与群、粒子非投与群の両方で青く染色される箇所が認められ、病変部において、複合ナノ粒子の有無に関わらずプルシアンブルーにより染色される鉄が存在していると考えられた。さらに、頸動脈結紮モデルにおいては、病変部組織を燃焼させ、残渣の溶解液に含まれる鉄量を測定することで、病変部に集積した複合ナノ粒子量を見積もった。粒子投与群の病変部 (頸動脈) に含まれる鉄量は、粒子非投与群に比べて多くなる傾向が見られた。

#### ⑥ 造影剤と薬剤の共担持

リン酸カルシウム過飽和溶液に、フェルカルボトラン注射液に加えてマイクロ RNA 溶液を添加することで、磁性酸化鉄ナノ結晶 (造影剤) とマイクロ RNA (薬剤) を共担持したリン酸カルシウム系複合ナノ粒子を得ることができた。最適化された条件で作製された粒子の平均粒子径は約100 nm (動的光散乱法) であった。

また、マイクロ RNA 溶液の代わりにDNA (プラスミド) 溶液を用いることで、磁性酸化鉄ナノ結晶とDNAを共担持したリン酸カルシウム系複合ナノ粒子を得ることができた。得られた複合ナノ粒子の平均粒子径は約300 nm (動的光散乱法) であった。本複合ナノ粒子を用いた三次元ペレット状の細胞 (より生体組織に近い系) への遺伝子導入において、細胞ペレットの下に磁石を設置することで、磁石を設置しない場合と比較して導入効率を向上させることができた。すなわち、磁性酸化鉄ナノ結晶は造影剤として機能するだけでなく、磁気ターゲティング機能をも有することが示唆された [3, 4]

### (2) 医薬品共沈法におけるリン酸カルシウムと担持物との相互作用解明 [5]

(1) に示した、リン酸カルシウムと磁性酸化鉄ナノ結晶の複合ナノ粒子では、磁性酸化鉄ナノ結晶が親水性のカルボキシデキストランで被覆されており、リン酸カルシウムとの相互作用に大きな影響を及ぼしたと考えられた。ナノ結晶の被覆材の構造がリン酸カルシウムとの相互作用に与える影響を検討するため、親水性のポリエチレングリコール (PEG) で被覆された金ナノ結晶を用いて検討を行った。具体的には、末端にアミノ基、カルボキシル基、あるいはメトキシ基を有する PEG で被覆された金ナノ結晶 (図3上) とリン酸カルシウム過飽和溶液を混合し、得られた析出物の構造・組成を調べた。

得られた析出物のうち、**CaP-AuNC-NH<sub>2</sub>** ならびに **CaP-AuNC-OCH<sub>3</sub>** は一次粒子径80 nm程度、**CaP-AuNC-COOH** は120 nm程度のナノ粒子であった (図3下)。また、いずれの析出物もCa/P比は1.5程度であった (表1)。一方で、Au/Ca比は**CaP-AuNC-NH<sub>2</sub>** では0.1であったのに対し、**CaP-AuNC-COOH** ならびに **CaP-AuNC-OCH<sub>3</sub>** では0.01以下となった (表1)。すなわち、**CaP-AuNC-NH<sub>2</sub>** では金ナノ結晶がリン酸カルシウムと相互作用して複合ナノ粒子が形成したのに対し、**CaP-AuNC-COOH** ならびに **CaP-AuNC-OCH<sub>3</sub>** ではリン酸カルシウムと金ナノ結晶の相互作用は非常に弱く、ほとんど複合化しなかったことが示唆された。以上より、PEG末端の官能基の種類により、リン酸カルシウムとPEGで被覆された金ナノ結晶の相互作用が大きく異なることが明らかとなった。

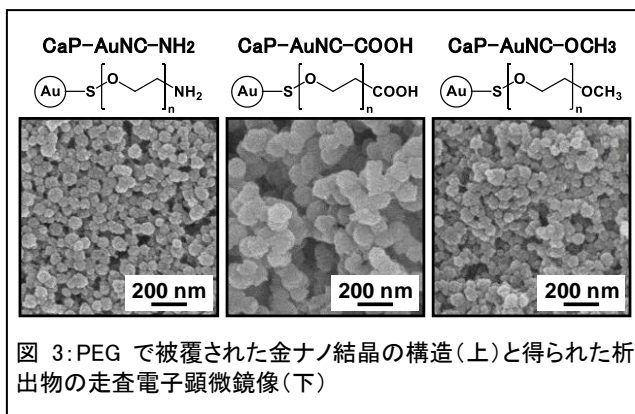


図3: PEGで被覆された金ナノ結晶の構造 (上) と得られた析出物の走査電子顕微鏡像 (下)

表1: 得られた析出物のCa/P比ならびにAu/Ca比

	Ca/P	Au/Ca
<b>CaP-AuNC-NH<sub>2</sub></b>	1.49	0.10
<b>CaP-AuNC-COOH</b>	1.50	< 0.01
<b>CaP-AuNC-OCH<sub>3</sub></b>	1.48	< 0.01

金ナノ結晶はコンピュータ断層撮影用の造影剤や光線力学的療法の発熱体としての応用が期待されている。**CaP-AuNC-NH<sub>2</sub>** はリン酸カルシウムと金ナノ結晶の複合ナノ粒子であり、平均粒子径は約 140 nm (動的光散乱法) であることから、マクロファージに取り込まれて造影能を発揮すると同時に、光照射による発熱により、炎症病変の進展を抑制することが期待される。

### (3) 過飽和液相レーザー法により作製した複合ナノ粒子の構造解析[6]

研究代表者らは、カルシウムイオンとリン酸イオンの混合水溶液に光吸収剤として鉄(II)イオンを、pH 調整剤として水酸化ナトリウム水溶液を添加し、低エネルギーのパルスレーザー光を短時間(数十分)照射することで、リン酸カルシウムと磁性酸化鉄ナノ結晶の複合ナノ粒子(**CaP-IONC**) が生成することを見出している(過飽和液相レーザー法)[1]。複合ナノ粒子内における磁性酸化鉄ナノ結晶の分布など、詳細な構造情報が得られれば、今後の応用に有用である。そこで、複合ナノ粒子を樹脂に包埋、イオンミリングにより薄膜化し、その断面構造を透過電子顕微鏡により解析した。

解析の結果、**CaP-IONC** には、均一な磁性酸化鉄ナノ結晶(10 nm 以下)を粒内析出した構造(Aタイプ、図4左)と、不均一な磁性酸化鉄ナノ結晶(数10 nm 以上)を粒内析出した構造(Bタイプ、図4右)の、2タイプの構造が認められた。以上より、応用に向けてさらなる構造制御法の開発が必要であることが明らかとなった。

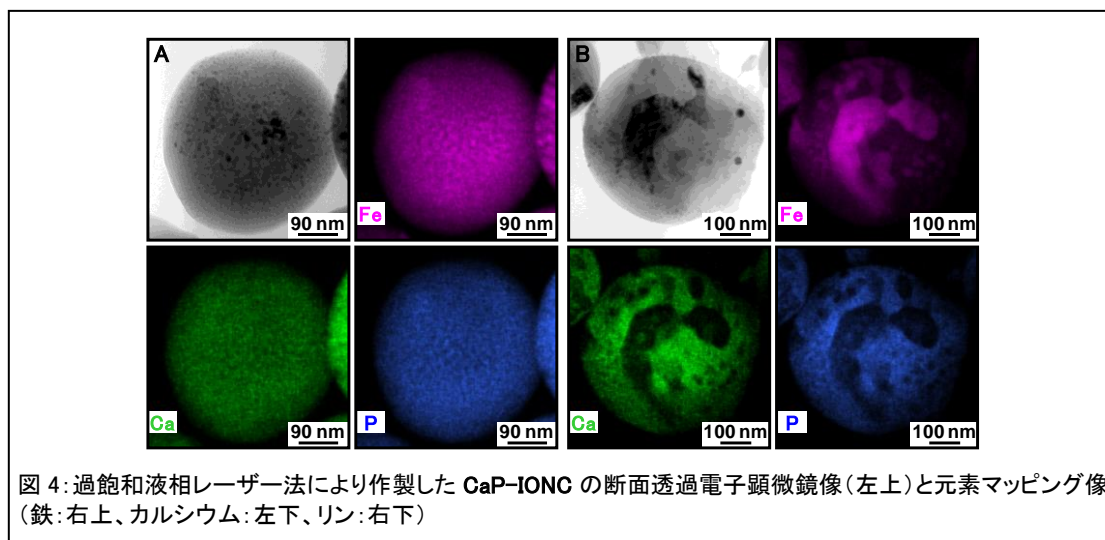


図4: 過飽和液相レーザー法により作製した**CaP-IONC**の断面透過電子顕微鏡像(左上)と元素マッピング像(鉄: 右上、カルシウム: 左下、リン: 右下)

### (4) まとめ

本研究では、動脈病変の初期病変部の診断や治療に有効なリン酸カルシウム系複合ナノ粒子の創製を目指し、造影剤を担持、あるいは、造影剤と薬剤を共担持したリン酸カルシウム系複合ナノ粒子を作製した。本手法は、簡便・迅速であり、さらに認可済みの医薬品注射液を原料とするため安全性も高い。得られた複合ナノ粒子はマクロファージに効率良く取り込まれたことから、動脈病変の早期診断・治療への応用が期待される。

### 【参考文献】

- [1] M. Nakamura, A. Oyane, I. Sakamaki, Y. Ishikawa, Y. Shimizu, K. Kawaguchi, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17**, 8836-8842 (2015).
- [2] M. Nakamura, A. Oyane, K. Kuroiwa, Y. Shimizu, A. Pyatenko, M. Misawa, T. Numano, H. Kosuge, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **162**, 135-145 (2018).
- [3] Q. T. H. Shubhra, A. Oyane, M. Nakamura, S. Puentes, A. Marushima and H. Tsurushima, *Mater. Today Chem.*, **6**, 51-61 (2017).
- [4] Q. T. H. Shubhra, A. Oyane, M. Nakamura, S. Puentes, A. Marushima and H. Tsurushima, *Data in Brief*, **18**, 1696-1701 (2018).
- [5] M. Nakamura, A. Oyane, K. Kuroiwa, H. Kosuge, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **194**, 111169 (2020).
- [6] M. Nakamura, A. Oyane, *Materials*, **12**, 4234 (2019).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 中村真紀、大矢根綾子、黒岩輝代子、小菅寿徳	4. 巻 194
2. 論文標題 Fabrication of gold-calcium phosphate composite nanoparticles through coprecipitation mediated by amino-terminated polyethylene glycol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 111169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.colsurfb.2020.111169	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 中村真紀、大矢根綾子	4. 巻 12
2. 論文標題 Structural Analysis of Calcium Phosphate-Based Submicrospheres with Internally-Crystallized Iron Oxide Nanoparticles Fabricated by a Laser-Assisted Precipitation Process	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 4234
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ma12244234	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 中村真紀、大矢根綾子	4. 巻 55
2. 論文標題 機能性リン酸カルシウムナノ粒子の液相合成とバイオメディカル応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 セラミックス	6. 最初と最後の頁 189-192
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Quazi T. H. Shubhra、大矢根綾子、中村真紀、Sandra Puentes、丸島愛樹、鶴嶋英夫	4. 巻 18
2. 論文標題 Preliminary in vivo magnetofection data using magnetic calcium phosphate nanoparticles immobilizing DNA and iron oxide nanocrystals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 1696-1701
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dib.2018.04.058	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 大矢根綾子、中村真紀	4. 巻 Chapter 24
2. 論文標題 Synthesis of Calcium-Phosphate-Based Nanoparticles as Biocompatible and Biofunctional Element Blocks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 New Polymeric Materials Based on Element-Blocks	6. 最初と最後の頁 433-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-2889-3_24	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 大矢根綾子	4. 巻 19
2. 論文標題 過飽和溶液場を利用したリン酸カルシウム成膜・ナノ粒子合成とバイオメディカル応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本女性科学者の会学術誌	6. 最初と最後の頁 11-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5939/sjws.19002	査読の有無 無
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 中村真紀、大矢根綾子、黒岩輝代子、清水禎樹、Alexander Pyatenko、三澤雅樹、沼野智一、小菅寿徳	4. 巻 162
2. 論文標題 Facile one-pot fabrication of calcium phosphate-based composite nanoparticles as delivery and MRI contrast agents for macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 135-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2017.11.034	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 Quazi T. H. Shubhra、大矢根綾子、中村真紀、Sandra Puentes、丸島愛樹、鶴嶋英夫	4. 巻 6
2. 論文標題 Rapid one-pot fabrication of magnetic calcium phosphate nanoparticles immobilizing DNA and iron oxide nanocrystals using injection solutions for magnetofection and magnetic targeting	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Materials Today Chemistry	6. 最初と最後の頁 51-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtchem.2017.10.001	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 中村真紀、大矢根綾子	4. 巻 4
2. 論文標題 Physicochemical fabrication of calcium phosphate-based thin layers and nanospheres using laser processing in solutions	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 6289-6301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C6TB01362G	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 中村真紀、大矢根綾子
2. 発表標題 Structural analysis of magnetic calcium phosphate-based submicrospheres fabricated by laser-assisted one-pot process
3. 学会等名 The 13th Pacific Rim Conference of Ceramic Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村真紀、黒岩輝代子、大矢根綾子、小菅寿徳
2. 発表標題 ポリエチレングリコールで被覆された金ナノ粒子とリン酸カルシウムの相互作用
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村真紀、黒岩輝代子、大矢根綾子、小菅寿徳
2. 発表標題 動脈硬化の診断に向けたリン酸カルシウム複合ナノ粒子の開発
3. 学会等名 日本セラミックス協会2020年年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 小菅寿徳、中村真紀、大矢根綾子、田尻和子、村越伸行、酒井俊、佐藤明、青沼和隆
2. 発表標題 Gold Nanoparticles Allow CT Imaging of Experimental Atherosclerosis
3. 学会等名 Vascular Discovery: From Genes to Medicine Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大矢根綾子、中村真紀
2. 発表標題 Supersaturated solution process for the fabrication of calcium phosphate-based hybrids for biomedical applications
3. 学会等名 10th US-Japan Hybrid Materials Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大矢根綾子
2. 発表標題 無機質による高分子材料の高機能化とバイオメディカル応用
3. 学会等名 高分子学会九州支部フォーラム「女性研究者が拓く高分子化学の先端研究」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村真紀、黒岩輝代子、大矢根綾子、小菅寿徳
2. 発表標題 Interaction of calcium phosphate with gold nanocrystals coated with polyethylene glycol
3. 学会等名 Bioceramics 30 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小菅寿徳、中村真紀、大矢根綾子、田尻和子、村越伸行、酒井俊、佐藤明、家田真樹、青沼和隆
2. 発表標題 Gold Nanoparticles for Detection of Vascular Inflammation in Experimental Carotid Atherosclerosis and Aortic Aneurysms
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大矢根綾子、中村真紀
2. 発表標題 液中レーザー法によるリン酸カルシウムナノ粒子および薄膜の製造 - バイオメディカル材料の形成を光でコントロール
3. 学会等名 サステナブル技術連携促進シンポジウム「ヘルスケア」
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小菅寿徳、中村真紀、大矢根綾子、田尻和子、村越伸行、酒井俊、佐藤明、家田真樹、青沼和隆
2. 発表標題 Noninvasive imaging of experimental aortic aneurysms using gold nanoparticles
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大矢根綾子、中村真紀
2. 発表標題 生体活性ナノ材料の迅速形成技術
3. 学会等名 東京都立産業技術研究センター(TIRI)クロスミーティング2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村真紀、大矢根綾子、黒岩輝代子、三澤雅樹、沼野智一、小菅寿徳
2. 発表標題 マクロファージ検出のための磁性酸化鉄ナノ粒子含有リン酸カルシウム系粒子の作製
3. 学会等名 第39回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村真紀、大矢根綾子、黒岩輝代子、三澤雅樹、沼野智一、小菅寿徳
2. 発表標題 FACILE ONE-POT FABRICATION OF MAGNETIC IRON OXIDE-CALCIUM PHOSPHATE COMPOSITE NANOPARTICLES AS DELIVERY AND IMAGING AGENTS FOR MACROPHAGES
3. 学会等名 17th Asian BioCeramics Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Quazi T. H. Shubhra、大矢根綾子、中村真紀、鶴嶋英夫
2. 発表標題 CALCIUM PHOSPHATE NANOPARTICLES IMMOBILIZING DNA AND IRON OXIDE NANOCRYSTALS FOR MAGNETOFECTION
3. 学会等名 17th Asian BioCeramics Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村真紀、大矢根綾子、黒岩輝代子、清水禎樹、三澤雅樹、沼野智一、小菅寿徳
2. 発表標題 マクロファージイメージングのためのリン酸カルシウム複合ナノ粒子のone-pot合成
3. 学会等名 つくば医工連携フォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村真紀、黒岩輝代子、大矢根綾子、小菅寿徳
2. 発表標題 ポリエチレングリコールで被覆された金ナノ粒子を担持したリン酸カルシウム系ナノ粒子の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会2018年年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大矢根綾子、中村真紀
2. 発表標題 リン酸カルシウム系ナノ複合材料の1-pot液相合成とバイオメディカル応用
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小菅寿徳、中村真紀、大矢根綾子、田尻和子、村越伸行、酒井俊、佐藤明、青沼和隆
2. 発表標題 Gold nanoparticles for imaging vascular inflammation
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村真紀、大矢根綾子、石川善恵、清水禎樹、川口建二
2. 発表標題 Laser-assisted one-pot synthesis of magnetic calcium phosphate nanospheres
3. 学会等名 Bioceramics 28 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大矢根綾子、中村真紀
2. 発表標題 Laser-assisted liquid-phase synthesis of calcium phosphate-based thin layers and nanospheres for biomedical applications
3. 学会等名 The 33rd International Korea-Japan Seminar on Ceramics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村真紀、黒岩輝代子、大矢根綾子、三澤雅樹、沼野智一、小菅寿徳
2. 発表標題 医療用注射液を用いた磁性酸化鉄含有リン酸カルシウムナノ粒子の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会2017年年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 分散性リン酸カルシウムナノ粒子	発明者 中村真紀、大矢根綾子、カジ スブラ、鶴嶋英夫、小菅寿徳	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-167176	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	小菅 寿徳  (Kosuge Hisanori)  (00376774)	東京医科大学・医学部・准教授   (32645)	
研究分担者	大矢根 綾子  (Oyane Ayako)  (50356672)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・研究グループ長   (82626)	