

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01179

研究課題名（和文）OTN-NIR蛍光によるDDSナノキャリアの動的三次元追跡

研究課題名（英文）Three Dimensional Tracking of DDS Nano Carrier by OTN-NIR Fluorescence

研究代表者

曽我 公平（SOGA, Kohei）

東京理科大学・先進工学部マテリアル創成工学科・教授

研究者番号：50272399

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,100,000円

研究成果の概要（和文）：生体において数mmの観察深度が得られる近赤外蛍光イメージングを用いて、色素内包疎水コアナノ構造(DINS)を中心に、近赤外蛍光ナノ構造のマウス体内における動態の観察を、CT原理を用いた3次元観察、時間を軸に加えたxyt 3次元解析に展開した。DINSについてはそのコア構造の性質に応じてコア安定性が変化すること、コア構造によっては尾静脈 血中 肝臓 胆道 十二指腸 小腸 大腸という排泄経路をたどることが、in vivoイメージングにより明らかになった。また、CTを用いた3次元蛍光観察では、空気と生体の大きな屈折率差に伴う体表での強い反射・屈折を防ぐために、浸液の併用が有用であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近赤外光(NIR)を用いた蛍光イメージングは、従来よりも生体深部の観察が可能であることから種々の情報イメージングへの展開も含めて注目を集めている。本研究では特にDDSや様々な生体における現象を可視化する上で重要なナノ構造の排泄経路と3次元画像化に取り組んだ。生命機序の解明とその医学への応用において、「現象の可視化」は重要なカギとなる技術である。マウスならば生きたまま深部のイメージングを行えるNIR蛍光イメージングの新たなプローブ開発とその動態の観察を主眼とした本研究は、生命科学、医療技術の発展に寄与するとともに、世界に先駆けて近赤外イメージングを展開した我が国の優位性を活かした研究といえる。

研究成果の概要（英文）：Using near-infrared fluorescence imaging, which can obtain an observation depth of several millimeters in vivo, we observed the dynamics of various near-infrared fluorescent nanostructures in the mouse body, mainly with dye-encapsulated hydrophobic core nanostructures (DINS). 3D observation using computer tomography (CDT), and xyt 3D analysis with time as the axis were applied. In vivo imaging revealed that the core stability of DINS changes depending on the nature of its core structure, and that depending on the core structure, it follows the excretion pathway of tail vein blood liver biliary tract duodenum small intestine large intestine. In addition, in three-dimensional fluorescence observation using CT, it was clarified that combined use of immersion liquid is useful to prevent strong reflection and refraction on the body surface due to the large refractive index difference between the air and the living body.

研究分野：イメージング、材料工学

キーワード：DDS ナノキャリア 排泄 近赤外 OTN

1. 研究開始当初の背景

1000 nm を超える波長の近赤外(OTN-NIR)蛍光を用いると、従来の可視光で数 mm に限られた蛍光観察深度を約 10 倍の数 cm に拡張できることを実証してきた。特に近年、高度な生体材料学を応用することにより開発した色素内包疎水コアナノ構造(DINS)においては、体表からの観察での in vivo 蛍光イメージングでほとんど報告例のない胆汁排泄の経路が明らかになるとともに、投与後初期のダイナミックな分布特性として、太さの違う血管や臓器への到達時刻が様々に異なることが明らかになってきた。しかしその動態追跡は、撮像方向に蛍光像が重なりを生じる 2 次元撮像では限界がある。そこで本提案では、生体における DDS ナノキャリア構造としての DINS の動態を 3 次元観察することにより、ナノキャリアを構成する分子の性質を含めた様々なナノ構造について動態の変化を系統的に解析することを目的とし、同時に、EPR 効果やリガンド導入の効果を含め、投与直後から腎および胆汁排泄に至るまで、DINS の空間的分布を動的に半定量的に追跡・検証するシステムの構築を目指す。投与直後から排泄に至るナノ構造体が簡便に検証されるようになれば、より有効な薬物送達が可能になると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、投与直後から排泄に至るナノ構造体が簡便に検証されるようになれば、より有効な薬物送達が可能になると期待し、生体における DDS ナノキャリア構造としての DINS の動態を 3 次元観察することにより、ナノキャリアを構成する分子の性質を含めた様々なナノ構造について動態の変化を系統的に解析することを目的とし、同時に、EPR 効果やリガンド導入の効果を含め、投与直後から腎および胆汁排泄に至るまで、DINS の空間的分布を動的に半定量的に追跡・検証するシステムの構築を目指した。

3. 研究の方法

(1) DINS 蛍光プローブの蛍光性、安定性と反応

コア組成の異なる種々の DINS を、まずは蛍光色素の極性とコアポリマー極性の相性をもとに設計する指針を打ち出し、その上で高い蛍光性を示す DINS を作製する。さらに、これらを生態環境に保持した場合の蛍光の長期安定性の検証により、コアポリマーの満たすべき条件について検討を行う。

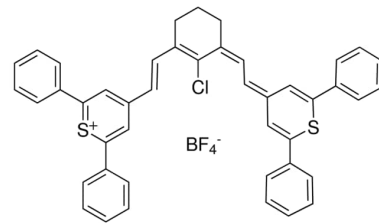


図 1. OTN-NIR 蛍光色素 IR-1061

(2) CT 原理によるxyz/I5次元イメージング解析

CT 原理と Time-Gated-Imagin(TGI)の併用により、空間内の3次元の温度分布の描出を目指し、蛍光寿命の異なる2つの蛍光体の領域の3次元での蛍光寿命分布描出をファントムを用いて試みる。さらには、3次元での OTN-NIR 蛍光 CT イメージングに必要な撮像条件について詳細に検討する。

(3) DSPE-PEG による DINS 蛍光のxyt/I4次元解析

DINS の一種である DSPE-PEG の、静脈注射後の動態を、二次元画像の時間変化を主成分分析することにより解析し、その結果から DINS の動態を推定する。

4. 研究成果

(1) DINS 蛍光プローブの蛍光性、安定性と反応

① 蛍光性設計指針

DINS は疎水コアと親水シェルからなるナノ構造体だが、疎水コアの素材はその蛍光性や、ミセルそのものの生体における安定性、生体内物質との反応を大きく支配する。本研究ではまず、DINS において OTN-NIR 色素である IR-1061 が最も効率の良い蛍光を発するため、コア素材の選定指針を得ることを目的として研究を進めた。図 1. に示す IR-1061 は、980 nm の近赤外励起光により、1150 nm をピークとする蛍光を示す。これまでの研究で、この色素は水に触れると BF_4^- が容易に OH^- に置換されて消光してしまうこと、またきわめて疎水性が強い環境では二量体を形成して消光してしまうことがわかっている。したがってこの蛍光色素で良好な蛍光を得るための定量的指標として、ハンセン溶解度パラメータ(Hansen solubility

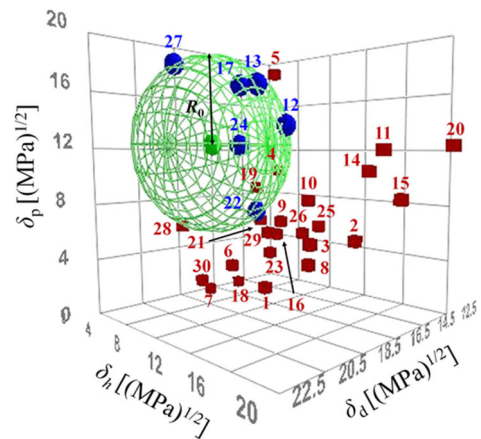


図 2. HSP 空間における IR-1061 の可溶球¹⁾

表 1. コアポリマーごとの HSP¹⁾

block copolymer	core polymer	δ_{d2} (MPa) ^{1/2}	δ_{p2} (MPa) ^{1/2}	δ_{h2} (MPa) ^{1/2}	R_0 (MPa) ^{1/2}	RED
PEG-b-PLGA	PLGA	17.4	14.3	6.7	3.6	0.56
PEG-b-PLA	PLA	16.1	10.3	6.4	5.8	0.91
PEG-b-PCL	PCL	16.9	3.2	4.4	9.9	1.55
PEG-b-PSt	PSt	18.7	0.6	2.1	12.2	1.91

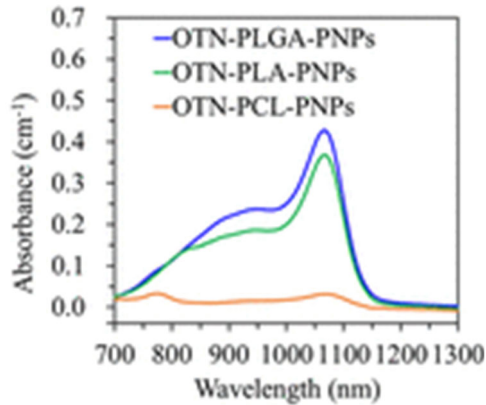


図3. コア材質の異なる4種のDINSの蛍光スペクトル¹⁾

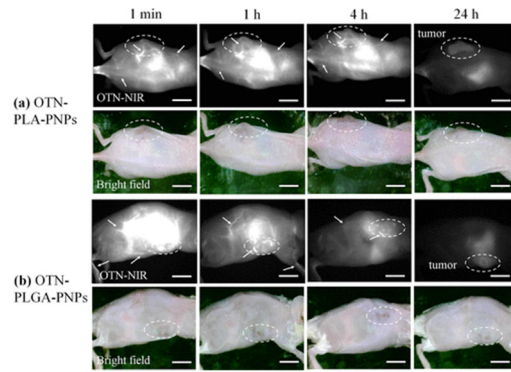


図4. 担がんマウスにDINSを静注した際の近赤外蛍光イメージング像¹⁾

parameter, HSP)を用いることにした。分子間の分散力によるエネルギー、双極子相互作用によるエネルギー、水素結合によるエネルギーをそれぞれ δ_d 、 δ_p 、 δ_h で定義すると、この3つのパラメータが貼る空間における距離によって、二つ以上の物質の溶解性が評価できる。本研究では、コアポリマーとして poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)、poly(lactic acid) (PLA)、poly(ϵ -caprolactone) (PCL)、polystyrene (PSt)についてHSPを求めた。また、IR-1061を30種の溶媒に溶解し、その溶解性を示したのが図2.である。HSP空間において、緑の球が可溶域を示している。したがってIR-1061のこの空間における座標は、この球の中心である R_0 として求めることができる。そのうえで、それぞれのコアポリマーのこの空間における点との距離を求めれば、IR-1061の「ポリマーへの溶解性」を評価できると考えた。

この設計指針により、IR-1061はPLGAをコアポリマーとした場合に最も強い蛍光を発すると推定され、実際DINSを合成することにより、それが実証された(図3.)。また、担がんマウスにこの手法により設計したDINSを静脈注射したところ、図4.に示すように明瞭にがん患部を描出することができた。以上の内容を引用文献¹⁾にまとめたほか、DINSこれを発展させた引用文献^{2~3)}の研究成果を得た。

②コアポリマーの性質とDINSの安定性

上述の方法でPLGAと並んで良好な蛍光性を示したコアポリマーはPLAであった。PLAには乳酸に光学異性体が存在するため、L体のみを重合したPLLAと、LD混合体を重合したPDLLAがある。一方、DINSを生体に投与すると、主に血中のタンパク質との相互作用により蛍光性の劣化が生じることが知られている。そこで本研究ではコア素材の性質による劣化の度合いについて検討するために、poly(ethylene glycol) (PEG)-block(*b*)-PLLAとPEG-*b*-PDLLAでそれぞれDINSを作製し、蛍光の安定性について検討を行った。その結果、アルブミン共存下で24時間保持した場合の蛍光の安定性はPLLAのほうが優れており、PLLAは結晶性、PDLLAは非晶質であり、その結果としてコアの堅牢性に差が表れたためであろうと推察された⁴⁾。

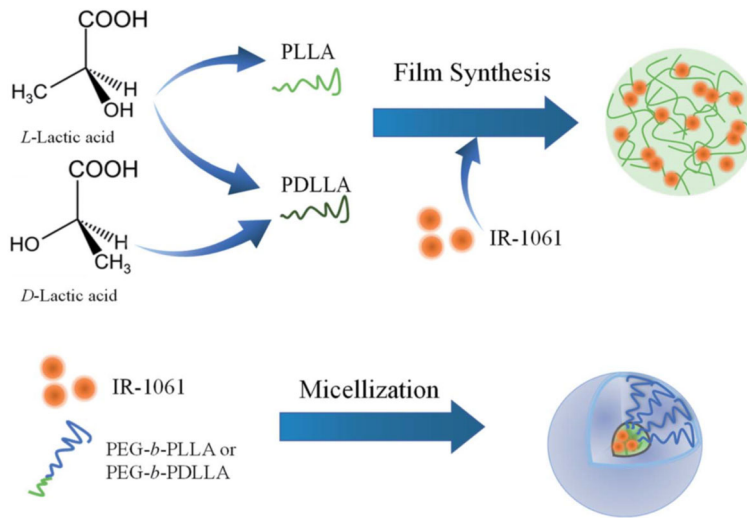


図5. DINSの合成と応用

(2) CT原理によるxyzzt/5次元イメージング解析

OTN-NIR光の最大の特徴は、数cmにおよぶ生体透過性であり、この結果小動物であれば3次元で蛍光イメージングを行うだけの透明性が得られる。しかし、NIR波長域における蛍光の3次元イメージングは全く新たな試みである。当初はライトシート顕微鏡による3次元化を計画したが、本研究では主に成功の見込みが高いCT原理

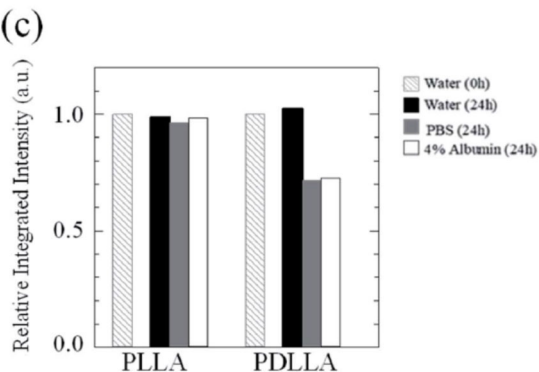


図6. コア材質の相違によるアルブミン共存下での蛍光安定性の相違⁴⁾

によるイメージングに方向転換した。まず、X線CTとの大きな違いは、X線領域では大気と被写体の屈折率がほとんど変わらないのに対し、NIR波長域では空気は1.00、水は1.33、生体は平均として1.45と大きく屈折率が異なり、生体とその周囲において海面に沿って強い屈折と反射が起こり、三次元再構築を行った際にもその影響による強いフレアが生じることが分かった。

そこで、被写体全体をカメラのレンズと平行な窓を持った容器内に保持し、周囲を浸液で満たすことによって、空気と被写体の間の屈折と反射を抑制した。その結果、浸液と被写体の屈折率の比の許容範囲をシミュレーションにより求め、蛍光体の位置を正しく推定するための条件を求める方法を確立した(図7)⁶⁾。

さらにこの結果を時間軸にも展開し、Time-Gated-Imaging (TGI)と併用することによって、*xyzt*5次元イメージングに展開した⁷⁾。この方法により、空間内の異なる2領域の蛍光寿命を3次元で描出することに成功した(図8)。TGIによる蛍光寿命描出はそのまま温度描出に应用することができ⁸⁾、*xyzt*5次元イメージングにより空間内部の温度分布描出が可能になることが示された。

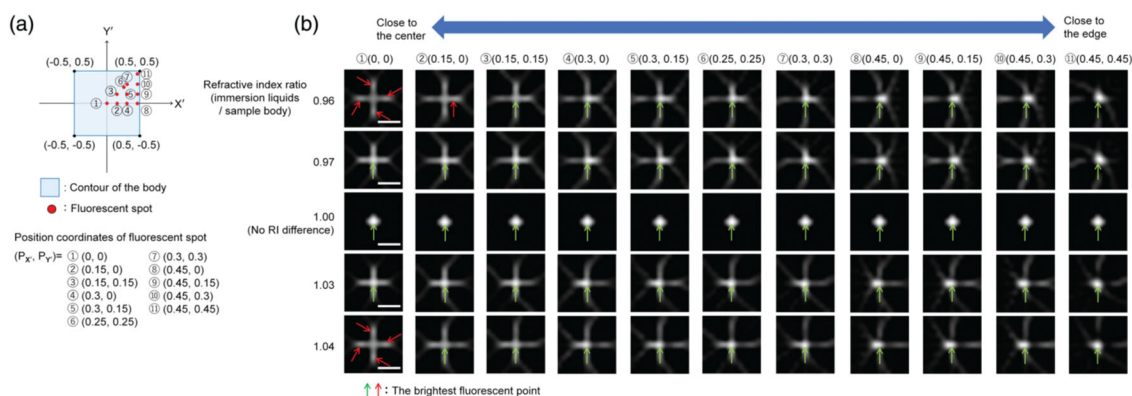


図7. 被写体と浸液の屈折率比とゴーストフレアの関係⁶⁾。

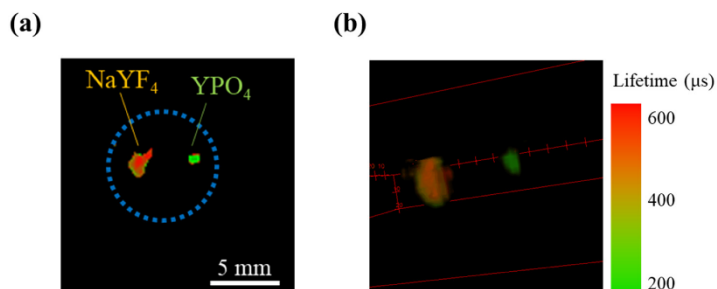


図8. 蛍光寿命の異なる2領域の3次元描出⁷⁾。

(3) DSPE-PEGによるDINS蛍光の*xyzt*4次元解析

本研究提案のきっかけとなった現象の一つは、DINSの一種であるDSPE-PEGミセルを静脈注射によりマウスに血中投与したところ、小腸から大腸にかけて蛍光が観察され、胆汁排泄経路の関与が示唆されたことであった。DINSのマウス体内における分布の経時的変化は、すでに主に血管の太さに依存して異なっていることを申請者らは報告してきた。そこで、本研究では2次元画像における蛍光強度の時間変化をもとに*xyzt*4次元解析を主成分分析により試みた。その結果、図9に示すように血管→肝臓→胆道→小腸という経路を明確に示す蛍光強度の変化を描出することに成功した。

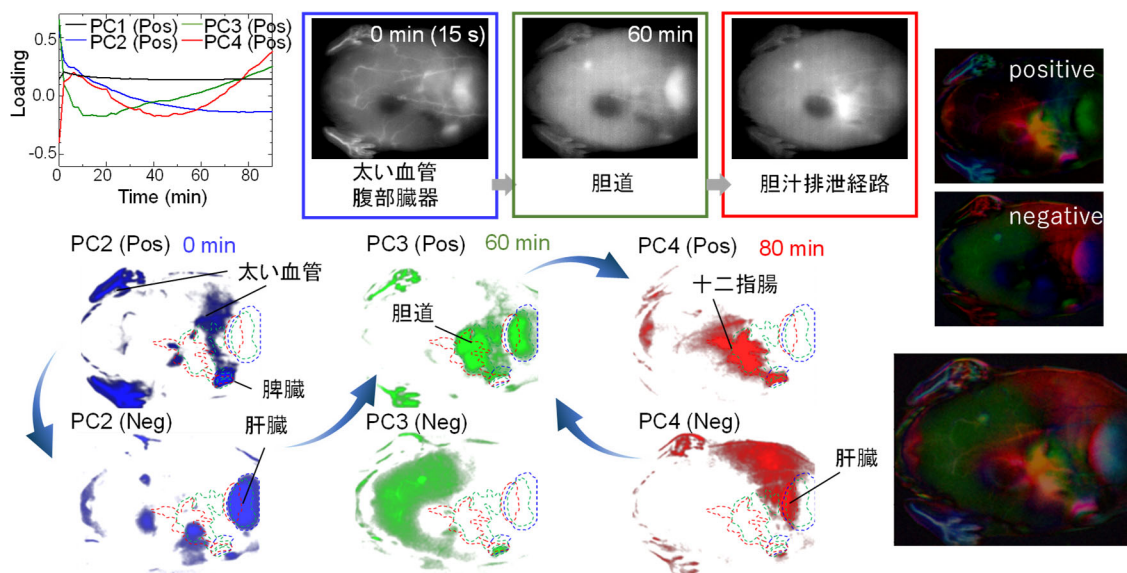


図9. 2次元画像における蛍光強度の時間変化に基づく $xytl4$ 次元主成分分析の結果

<引用文献>

- 1) Ueya Y, Umezawa M, Kobayashi Y, Kobayashi H, Ichihashi K, Matsuda T, Takamoto E, Kamimura M, Soga K: Design of over-1000 nm near-infrared fluorescent polymeric micellar nanoparticles by matching the solubility parameter of the core polymer and dye. ACS Nanoscience Au, 1: 61-68 (2021) <https://doi.org/10.1021/acsnanoscienceau.1c00010>
- 2) Ueya Y, Umezawa M, Takamoto E, Yoshida M, Kobayashi H, Kamimura M, Soga K: Designing highly emissive over-1000-nm near-infrared fluorescent dye-loaded polystyrene-based nanoparticles for in vivo deep imaging. RSC Advances, 11: 18930-18937 (2021) <https://doi.org/10.1039/D1RA01040A>
- 3) Ueya Y, Umezawa M, Kobayashi Y, Ichihashi K, Kobayashi H, Matsuda T, Takamoto E, Kamimura M, Soga K: Effects of hydrophilic/hydrophobic blocks ratio of PEG-b-PLGA on emission intensity and stability of over-1000 nm near-infrared fluorescence dye-loaded polymeric micellar nanoparticles. Analytical Sciences, 38: 199-205 (2022) <https://doi.org/10.2116/analsci.21P283>
- 4) Ichihashi K, Umezawa M, Ueya Y, Okubo K, Takamoto E, Matsuda T, Kamimura M, Soga K: Effect of the enantiomeric structure of hydrophobic polymers on the encapsulation properties of a second near infrared (NIR-II) fluorescent dye for in vivo deep imaging. RSC Advances, 12(3): 1310-1318 (2022) <https://doi.org/10.1039/d1ra08330a>
- 5) Umezawa, M.; Sera, T.; Yokota, H.; Takematsu, M.; Morita, M.; Yeroslavsky, G.; Kamimura, M.; Soga, K., Computed tomography for in vivo deep over-1000-nm near-infrared fluorescence imaging. Journal of Biophotonics 2020, 13 (8), e202000071. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000071>
- 6) Takematsu M, Umezawa M, Sera T, Kitagawa Y, Kurahashi H, Yamada S, Okubo K, Kamimura M, Yokota H, Soga K: Influence of the difference in refractive index on the interface of an object and the surrounding in near-infrared fluorescence tomography. Applied Optics, 61(2): 638-644 (2022) <https://doi.org/10.1364/AO.445357>
- 7) Umezawa M, Miyata K, Okubo K, Soga K: Three dimensional lifetime-multiplex tomography based on time-gated capturing of near-infrared fluorescence images. Applied Sciences, 12: 7721 (2022) <https://doi.org/10.3390/app12157721>
- 8) Chihara T, Umezawa M, Miyata K, Sekiyama S, Hosokawa N, Okubo K, Kamimura M, Soga K: Biological deep temperature imaging with fluorescence lifetime of rare-earth-doped ceramics particles in the second NIR biological window. Scientific Reports, 9: 12806 (2019) <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49291-x>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Okubo Kyohei, Takeda Ryuta, Murayama Shuhei, Umezawa Masakazu, Kamimura Masao, Osada Kensuke, Aoki Ichio, Soga Kohei	4. 巻 22
2. 論文標題 Size-controlled bimodal in vivo nanoprobes as near-infrared phosphors and positive contrast agents for magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science and Technology of Advanced Materials	6. 最初と最後の頁 160 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2021.1887712	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 Okubo Kyohei, Kitagawa Yuichi, Hosokawa Naoki, Umezawa Masakazu, Kamimura Masao, Kamiya Tomonori, Ohtani Naoko, Soga Kohei	4. 巻 12
2. 論文標題 Visualization of quantitative lipid distribution in mouse liver through near-infrared hyperspectral imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 823 ~ 823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.413712	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 UMEZAWA Masakazu, HARUKI Mae, YOSHIDA Moe, KAMIMURA Masao, SOGA Kohei	4. 巻 37
2. 論文標題 Effects of Processing pH on Emission Intensity of Over-1000 nm Near-Infrared Fluorescence of Dye-Loaded Polymer Micelle with Polystyrene Core	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 485 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20SCP09	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 Sato Daiki, Takamatsu Toshihiro, Umezawa Masakazu, Kitagawa Yuichi, Maeda Kosuke, Hosokawa Naoki, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Kadota Tomohiro, Akimoto Tetsuo, Kinoshita Takahiro, Yano Tomonori, Kuwata Takeshi, Ikematsu Hiroaki, Takemura Hiroshi, Yokota Hideo, Soga Kohei	4. 巻 10
2. 論文標題 Distinction of surgically resected gastrointestinal stromal tumor by near-infrared hyperspectral imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21852-1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79021-7	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 Thi Kim Dung Doan, Umezawa Masakazu, Nigoghossian Karina, Yeroslavsky Gil, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Yamaguchi Masayuki, Fujii Hirofumi, Soga Kohei	4. 巻 33
2. 論文標題 Development of Molecular Imaging Probe for Dual NIR/MR Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Photopolymer Science and Technology	6. 最初と最後の頁 117 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2494/photopolymer.33.117	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 Umezawa Masakazu, Sera Toshihiro, Yokota Hideo, Takematsu Maho, Morita Masahiko, Yeroslavsky Gil, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 13
2. 論文標題 Computed tomography for in vivo deep over 1000-nm near infrared fluorescence imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biophotonics	6. 最初と最後の頁 32388908-1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbio.202000071	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 Yeroslavsky Gil, Umezawa Masakazu, Okubo Kyohei, Nigoghossian Karina, Thi Kim Dung Doan, Miyata Keiji, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 8
2. 論文標題 Stabilization of indocyanine green dye in polymeric micelles for NIR-II fluorescence imaging and cancer treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 2245 ~ 2254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9BM02010A	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 Chihara Takumi, Umezawa Masakazu, Miyata Keiji, Sekiyama Shota, Hosokawa Naoki, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 9
2. 論文標題 Biological Deep Temperature Imaging with Fluorescence Lifetime of Rare-Earth-Doped Ceramics Particles in the Second NIR Biological Window	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49291-x	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 Ueya Yuichi, Umezawa Masakazu, Takamoto Eiji, Yoshida Moe, Kobayashi Hisanori, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 11
2. 論文標題 Designing highly emissive over-1000 nm near-infrared fluorescent dye-loaded polystyrene-based nanoparticles for in vivo deep imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 18930 ~ 18937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1RA01040A	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 Ichihashi Kotoe, Umezawa Masakazu, Ueya Yuichi, Okubo Kyohei, Takamoto Eiji, Matsuda Takashi, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 12
2. 論文標題 Effect of the enantiomeric structure of hydrophobic polymers on the encapsulation properties of a second near infrared (NIR-II) fluorescent dye for in vivo deep imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 1310 ~ 1318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ra08330a	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 Takematsu Maho, Umezawa Masakazu, Sera Toshihiro, Kitagawa Yuichi, Kurahashi Hiroyuki, Yamada Shuta, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Yokota Hideo, Soga Kohei	4. 巻 61
2. 論文標題 Influence of the difference in refractive index on the interface of an object and the surroundings in near-infrared fluorescence tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Optics	6. 最初と最後の頁 638 ~ 638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/AO.445357	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 Doan Thi Kim Dung, Umezawa Masakazu, Kobayashi Hisanori, Oshima Atsushi, Ikeda Kazuno, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 51
2. 論文標題 Influence of Physiological Media on over-1000 nm NIR Fluorescent DSPE-PEG Micelles for Bio-imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 208 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210700	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 Doan Thi Kim Dung, Umezawa Masakazu, Ohnuki Kazunobu, Nigoghossian Karina, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Yamaguchi Masayuki, Fujii Hirofumi, Soga Kohei	4. 巻 10
2. 論文標題 The influence of Gd-DOTA conjugating ratios to PLGA-PEG micelles encapsulated IR-1061 on bimodal over-1000 nm near-infrared fluorescence and magnetic resonance imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 1217 ~ 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1BM01574E	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 Umezawa Masakazu, Kobayashi Hisanori, Ichihashi Kotoe, Sekiyama Shota, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 7
2. 論文標題 Heat Treatment Effects for Controlling Dye Molecular States in the Hydrophobic Core of Over-1000 nm Near-Infrared (NIR-II) Fluorescent Micellar Nanoparticles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 5817 ~ 5824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c05771	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 Ueya Yuichi, Umezawa Masakazu, Kobayashi Yuka, Ichihashi Kotoe, Kobayashi Hisanori, Matsuda Takashi, Takamoto Eiji, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 38
2. 論文標題 Effects of hydrophilic/hydrophobic blocks ratio of PEG-b-PLGA on emission intensity and stability of over-1000-nm near-infrared?(NIR-II) fluorescence dye-loaded polymeric micellar nanoparticles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 199 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.21P283	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 Umezawa Masakazu, Miyata Keiji, Okubo Kyohei, Soga Kohei	4. 巻 12
2. 論文標題 Three Dimensional Lifetime-Multiplex Tomography Based on Time-Gated Capturing of Near-Infrared Fluorescence Images	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 7721 ~ 7721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app12157721	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 Doan Thi Kim Dung, Umezawa Masakazu, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Yamaguchi Masayuki, Fujii Hirofumi, Soga Kohei	4. 巻 10
2. 論文標題 The effect of Gd-DOTA locations within PLGA-b-PEG micelle encapsulated IR-1061 on bimodal over-1000 nm near-infrared fluorescence and magnetic resonance imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 6244 ~ 6257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2BM01213H	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 Umezawa Masakazu, Ueya Yuichi, Ichihashi Kotoe, Dung Doan Thi Kim, Soga Kohei	4. 巻 2023
2. 論文標題 Controlling Molecular Dye Encapsulation in the Hydrophobic Core of Core-Shell Nanoparticles for In Vivo Imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedical Materials & Devices	6. 最初と最後の頁 1 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s44174-023-00073-0	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 Okubo Kyohei, Umezawa Masakazu, Soga Kohei	4. 巻 9
2. 論文標題 Near Infrared Fluorescent Nanostructure Design for Organic/Inorganic Hybrid System	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1583 ~ 1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9111583	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 Ueya Yuichi, Umezawa Masakazu, Kobayashi Yuka, Kobayashi Hisanori, Ichihashi Kotoe, Matsuda Takashi, Takamoto Eiji, Kamimura Masao, Soga Kohei	4. 巻 1
2. 論文標題 Design of Over-1000 nm Near-Infrared Fluorescent Polymeric Micellar Nanoparticles by Matching the Solubility Parameter of the Core Polymer and Dye	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Nanoscience Au	6. 最初と最後の頁 61 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnanoscienceau.1c00010	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 Okubo Kyohei, Umezawa Masakazu, Soga Kohei	4. 巻 10
2. 論文標題 Review: Concept and Application of Thermal Phenomena at 4f Electrons of Trivalent Lanthanide Ions in Organic/Inorganic Hybrid Nanostructure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ECS Journal of Solid State Science and Technology	6. 最初と最後の頁 096006 ~ 096006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1149/2162-8777/ac2327	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 Nomura Koki, Umezawa Masakazu, Tezuka Keiko, Tasaki Tomomi, Okubo Kyohei, Soga Kohei	4. 巻 239
2. 論文標題 Effect of polarization of surrounding organic molecules on upconversion emission of NaYF_4 Co-Doped with Er^{3+} and Yb^{3+}	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Luminescence	6. 最初と最後の頁 118394 ~ 118394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jlumin.2021.118394	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 Takematsu Maho, Umezawa Masakazu, Sera Toshihiro, Kitagawa Yuichi, Kurahashi Hiroyuki, Yamada Shuta, Okubo Kyohei, Kamimura Masao, Yokota Hideo, Soga Kohei	4. 巻 61
2. 論文標題 Influence of the difference in refractive index on the interface of an object and the surroundings in near-infrared fluorescence tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Optics	6. 最初と最後の頁 638 ~ 638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/AO.445357	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26件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 宮田敏充, 梅澤雅和, 野村洸希, 大久保喬平, 世良俊博, 横田秀夫, 曾我公平
2. 発表標題 近赤外蛍光タイムゲートCTを用いた蛍光寿命の断層画像法による多色3次元イメージング
3. 学会等名 第29回日本バイオイメージング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹松真歩, 宮田敬充, 梅澤雅和, 世良俊博, 横田秀夫, 大久保喬平, 上村真生, 曾我公平
2. 発表標題 小動物3次元近赤外蛍光イメージングにおける屈折の抑制
3. 学会等名 第29回日本バイオイメーjing学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北川雄一, 大久保喬平, 梅澤雅和, 上村真生, 大谷直子, 曾我公平
2. 発表標題 Visualization of quantitative lipid distribution in mouse livers using near-infrared hyperspectral imaging
3. 学会等名 第29回日本バイオイメーjing学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 手塚景子, 梅澤雅和, Tei-I Liu, 野村洗希, 大久保喬平, Hsin-Cheng Chiu, 上村真生, 曾我公平
2. 発表標題 Hybrid nanostructure of ultrasmall Yb/Er doped beta-NaYF ₄ nanoparticles with hydrocarbonized rose bengal for NIR-induced photodynamic therapy
3. 学会等名 第29回日本バイオイメーjing学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masao Kamimura, Kohei Soga
2. 発表標題 Development of Near-Infrared Fluorescent Nanoparticles for in vivo Bioimaging in the Second and Third Biological Window
3. 学会等名 11th World Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kohei Soga, Masao Kamimura, Kyohei Okubo, Masakazu Umezawa, Doan Thi Kim Dung, Karina Nigoghossian, Gil Yeroslavsky
2. 発表標題 Materials Design and Processing for Near Infrared Biomedical Photonics with Transparency [Keynote]
3. 学会等名 107th Indian Science Congress, Materials Science Section (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kohei SOGA, Karina NIGOGHOSSIAN, Gil YEROSLAVSKY, Thi Kim Dung DOAN, Kyohei OKUBO, Masakazu UMEZAWA, Masao KAMIMURA
2. 発表標題 Nanostructure for Near Infrared Luminescence for Biomedical Application [Keynote]
3. 学会等名 2nd International Conference on Semiconductor, Optoelectronics and Nanostructures (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei SOGA
2. 発表標題 Materials and Device Development of Near Infrared Photonics for Biomedical Applications
3. 学会等名 INTERNATIONAL CONFERENCE ON PHOTONICS RESEARCH (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Soga, Karina Nigoghossian, Gil Yeroslavsky, Thi Kim Dung Doan, Masakazu Umezawa, Kyohei Okubo, Masao Kamimura, Naoko Ohtani
2. 発表標題 Near Infrared Biomedical Imaging for Visualizing Subcutaneous and Submucosal Information
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging & The 28th Annual Meeting of the Bioimaging Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾我公平
2. 発表標題 生体を近赤外光で見る [基調講演]
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第43回研究会 (CHEMINAS 43) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei SOGA, Kyohei OKUBO, Masakazu UMEZAWA, Thi Kim Dung DOAN, Karina NIGOGHOSSIAN, Masao KAMIMURA
2. 発表標題 Materials Design and Applications of the Near Infrared Fluorescent Agents for Biological and Medical Uses [Invited]
3. 学会等名 THERMEC 2021 Virtual Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei SOGA
2. 発表標題 Transparency in Biology for Nano-Biomedical Applications [invited]
3. 学会等名 NanoTech Poland 2021 International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹松真歩、梅澤雅和、世良俊博、横田秀夫、大久保喬平、上村真生、曾我公平
2. 発表標題 試料表面の屈折率差が近赤外蛍光 CT に及ぼす影響
3. 学会等名 第 30 回日本バイオイメーシング学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市橋理江、梅澤雅和、植屋佑一、高本英司、大久保喬平、上村真生、曾我公平
2. 発表標題 疎水性高分子の立体構造が OTN 近赤外蛍光色素の内包特性に及ぼす影響
3. 学会等名 第 30 回日本バイオイメージング学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei SOGA
2. 発表標題 Advantage of Near Infrared Biophotonics with Transparency and Organic/Inorganic Nanostructure Design for the Them [Invited]
3. 学会等名 1st International Conference on Advances in Materials Science (ICAMS-2021) ((招待講演) (国際学会))
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Umezawa M, Murakami A, Okubo K, Ikeda K, Doan TKD, Nakashima Y, Tsukahara N, Kishimoto H, Kamimura M, Soga K
2. 発表標題 Conjugation of small molecule antibody (VHH) to OTN near-infrared fluorescent probe for molecular imaging of in vivo deep tissues
3. 学会等名 EMBL Symposium - Seeing is Believing: Imaging the Molecular Processes of Life (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei SOGA
2. 発表標題 Strategic Organic/ Inorganic Nanostructure Design for Luminescent Lanthanide-Doped Ceramic Nanoparticles [Keynote]
3. 学会等名 7th ISHA 2021 International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Inoue S, Kurahashi H, Soga K, Umezawa M
2. 発表標題 Doping over-1000nm near-infrared fluorescent Yb3+ and Er3+ into cerium oxide nanoparticle for tracing their in vivo behavior
3. 学会等名 10th Sustainable Nanotechnology Organization (SNO 2021) Nano Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 曾我公平
2. 発表標題 近赤外光と機械学習で見えない生体情報を視る [Invited]
3. 学会等名 第73回西日本泌尿器科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei SOGA
2. 発表標題 Nano in Biomedical Imaging
3. 学会等名 16th Annual Meeting of Nano Biomedical Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Soga, Masakazu Umezawa, Kyohei Okubo, Masao Kamimura, Hsin-Cheng Chiu
2. 発表標題 Nanostructure of NIR-Excited Photo Dynamic Therapy for Killing Three Birds with One Stone
3. 学会等名 MRS Fall Meeting 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei SOGA, Kyohei OKUBO, Masakazu UMEZAWA, Doan Thi Kim DUNG and Masao KAMIMURA
2. 発表標題 Rare-Earth Doped Ceramics for Near Infrared Bio and Medical Photonics
3. 学会等名 14th Pacific Rim Conference on Ceramic and Glass Technology (PACRIM 14) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kyohei Okubo, Masakazu Umezawa, Kohei Soga
2. 発表標題 Chemical Polarity for Designing Near Infrared Fluorescent Organic/Inorganic Hybrid Nanoprobes
3. 学会等名 5th International Conference on Chromogenic and Emissive Materials 2022 (I3CEM2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kyohei Okubo, Masakazu Umezawa, Kohei Soga
2. 発表標題 Strategy for Designing Near Infrared Fluorescent Nanostructure with Organic and Inorganic Hybrid System
3. 学会等名 5th International Conference on Chromogenic and Emissive Materials 2022 (I3CEM2022) ((国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohei SOGA, Kyohei OKUBO, Msakazu UMEZAWA, Masao KAMIMURA
2. 発表標題 Polarity Based Nanostructure Design for Near Infrared Luminescence (Invited)
3. 学会等名 Spectral shapIng for biomedical and energy applicaTions (SHIFT 2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kyohei OKUBO, Msakazu UMEZAWA, Kohei SOGA
2. 発表標題 Near infrared hyperspectral imaging for biomedical applications including lipid visualization in liver and submucosal tumor detection
3. 学会等名 Spectral shaplng for biomedical and energy applicaTions (SHIFT 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Soga, Kohei, Umezawa, Masakazu, Okubo, Kyohei (Eds.)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer, Singapore	5. 総ページ数 263
3. 書名 Transparency in Biology	

〔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	横田 秀夫 (YOKOTA Hideo) (00261206)	国立研究開発法人理化学研究所・光子工学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	梅澤 雅和 (UMEZAWA Masakazu) (60615277)	東京理科大学・先進工学部マテリアル創成工学科・講師 (32660)	
研究分担者	藤井 博史 (FUJII Hirofumi) (80218982)	国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長 (82606)	

6. 研究組織（つづき）

	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	岸本 英博 (KISHIMOTO Hidehiro) (80251213)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	
研究分担者	上村 真生 (KAMIMURA Masao) (80706888)	東京理科大学・先進工学部マテリアル創成工学科・講師 (32660)	
研究分担者	大久保 喬平 (OKUBO Kyohei) (20822951)	東京理科大学・先進工学部マテリアル創成工学科・助教 (32660)	削除：2021年11月26日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関