

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25390024

研究課題名(和文) 生体内分解可能なナノカーボンを用いた標的癌治療薬剤の創製

研究課題名(英文) Preparation of a biodegradable conjugate with carbon nanomaterial for targeted cancer therapy

研究代表者

張 民芳 (Zhang, Minfang)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・ナノチューブ実用化研究センター・主任研究員

研究者番号：60518330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：カーボンやナノホーン(CNH)などのナノカーボンを使用した医療応用研究が盛んになっている。しかし、ナノカーボンは毒性が低いものの、肝臓や脾臓などの組織に集積され易いことが分かっている。実用化するには、ナノカーボンは組織内で分解、体外へ排出されなければならない。本研究では、CNHの生分解可能性を明らかにするため、CNHの近赤外光吸収特性を利用し、細胞内および生体組織内のCNHの量を測定する方法を開発した。この方法を用い、異なったサイズおよび表面修飾したCNHの生分解率を測定し、生分解可能なCNHの複合体を作製した。そして、細胞及び動物実験により作製したCNH複合体の分解性を確かめた。

研究成果の概要(英文)：Nanocarbons such as carbon nanotubes (CNTs) and nanohorns (CNHs) have recently garnered interest in the field of nanomedicine. However, the nanocarbons are easily accumulated by reticuloendothelial system such as liver or the spleen although it is less toxic. Understanding the long-term fate, health impact, excretion, and degradation of these materials have become crucial before practical uses. In this study, we have developed a new methodology for investigation of the biodegradation of CNHs in vitro and in vivo by using an optical absorption method. By using this methodology, the biodegradation degrees of CNHs with different sizes and surface modifications have been measured. The CNH-conjugate with easy degradation property has been prepared and its degradation possibility is investigated by in vivo test.

研究分野：ナノ・マイクロ科学

キーワード：カーボンナノチューブ カーボンナノホーン 生分解 生体内分解 DDS

## 1. 研究開始当初の背景

いまやわが国において死亡原因の第1位になっている疾患は「癌」である。この難病を治療するために使用する抗癌剤については、近年進歩が著しい「ナノテクノロジー」を利用したDDS製剤の開発が活発に行われている。既存の抗癌剤は通常全身投与となるため、副作用が強く出て、癌化学療法の継続に大きな支障をきたす場合がある。抗癌剤をDDS製剤化できれば、薬物の量や投与回数を軽減することが可能になり、その結果、薬の効用を高める一方で副作用を軽減するという理想的な薬物投与が可能となる。現在リポソームや高分子ミセルをDDSキャリアーとする抗癌剤は幾つかの臨床試験が行われ、一部は実用化されつつある。しかしながら、これらのDDS製剤は、安定性が悪く、必ずしも患部に到達しないため効能及び効果に関しても十分とはいえず、難治性の肺癌、肝癌、胆癌などに対して有効なDDSは未だ開発されていない。そのため学術分野や産業分野において、標的指向性、及び安定性の新しいドラッグキャリアーの開発が広く期待されている。

カーボンナノチューブ(CNT)状物質は高い物質吸着能力を持つため、キャリアーとしてDDSへの応用研究が注目されている。最近、欧米では主にCNTをドラッグキャリアーとした応用研究が盛んに行われ、国内では我々の研究グループがCNH集合体を用いたDDS研究を世界に先がけて実践している。その結果、CNT状物質を用いたDDSは、従来のDDS薬剤にはない利点を持つことが明らかになってきている。特にCNTは安定性が高く、多種多様な化学修飾が可能のため、キャリアーとして用いることにより、患部へ選択的に抗癌剤を送達する効率が高くなることが期待される。実際、CNTキャリアーの腫瘍への集積度は最大10%程度と、従来の値を上回ることが報告されている。さらにCNT状物質は、生体透過性の高い近赤外光を吸収するため、それ自身で光線力学治療が可能であり、これまでのDDSキャリアーにない利点を持っている。しかしながら、CNT状物質が極めて安定であるため生体内に投与後、分解しづらく、また通常サイズのCNT状物質が大きい(>100nm)ため体外排出するのが難しいという問題がある。長期的にわたって人体の健康安全を守るためには、実用化する際に、CNT状物質の体内分解や、体外排出を実現しなければならない。しかし、ナノカーボン材料の体内組織内の測定方法がまだ確立していないため、生体内の分解性はまた明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、ナノカーボンの生分解可能性を明らかにするため、ナノカーボンの近赤外光吸収特性を利用し、細胞内および生体組織内のナノカーボンの量を測定する方法を開発する。この方法を用い、異なったサイズ

および表面修飾によりCNHの生分解性への影響を解明する。そして、生分解可能なCNHのDDSを作製し、複合体の肝臓内の分解率を調べる。

## 3. 研究の方法

生体内分解可能性を解明および分解可能なCNH-DDSを創製するために、以下の検討を行う。

### 1) 酵素によるナノカーボンの生分解性についての研究

人好中球由来酵素(MPO)や、植物由来の酵素(HRP)およびヘモグロビンなどを用いて、CNHの生分解可能性を調べ、最適な分解促進酵素を確定する。また、異なったナノカーボンのサイズ及び表面化学修飾したCNHの生分解効率を測定する。

2) 細胞内および生体内CNHの定量方法を開発し、創製したナノカーボン-DDSの生体内分解可能性を細胞・動物実験で評価する。

## 4. 研究成果

本研究は、計画した通り進展し、目標とした下記の研究成果が得られた。

1) 酵素によるCNHの生分解可能性の解明  
人好中球由来酵素(MPO)や、植物由来の酵素(HRP)およびヘモグロビンなどを用いて、CNHの生分解可能性を調べた。光吸収測定法により、分解されたCNHの量を調べた結果、24時間でMPOにより分解されたCNHの量は全体のCNHの60%で、HRPとヘモグロビンなどによりCNHがあまり分解しないことを明らかにした。MPOはCNHの生分解を促進する酵素であることを証明した。

2) CNHの酸化状態とサイズによる分解効率への影響

HNO<sub>3</sub>またはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を用いて、CNHを酸化処理し、異なった酸化状態および様々なサイズのCNHを得られた。そして、酵素MPOを用いて、様々な異なった構造のCNHが分解された量を調べた結果、CNHの分解速度或いは分解効率はあまり酸化状態や、サイズと関係ないことを解明した。

3) CNHの細胞への取り込み量の測定方法の確定

細胞内で分解されたCNHの量を測定するためには、CNHの細胞内の取り込み量の測定方法を確定しなければならないが、確立された測定手段はない。本研究では、ナノカーボンの近赤外吸収特性を利用し、細胞内CNHの測定方法を開発し、最適なプロセスを確立した。本測定方法は、ナノチューブやナノグラフェンなど全てのナノカーボンの細胞内の取り込み量を測定でき、ナノカーボンの安全性評価や毒性メカニズムの解明に大きく貢献できると期待され、2016年11月に国際標準機構(ISO/TC229)に標準測定方法として提案した。

4) CNHの免疫細胞内分解可能性の解明  
マウスのマクロファージRAW264.7細胞とヒ

ト由来の THP-1 白血病細胞を用いて、CNH の細胞内での分解可能性を調べた。2 種類の免疫細胞の培養液に CNH を添加し、細胞内 CNH 量の経時的な変化から、細胞内で分解された CNH の量を確認した。その結果から、Raw264.7 と THP-1 細胞両方とも、10 日で取り込まれた CNH 量の約 30% が分解されたことが分かった。また、CNH の細胞内分解メカニズムも調査した。マクロファージ細胞は CNH の貪食により、活性酸素 (ROS) を生成し、生成した ROS は CNH の分解を促進した。CNH を酸化分解することで、ROS 量の上昇が抑制され、IL-6 と TNF- $\alpha$  などのサイトカインの放出もないことを確認した。

5) マウスの肝臓免疫細胞 (クッパー細胞) 内 CNH の分解性

マウスの肝臓から初代免疫細胞 (クッパー細胞) を採取し、CNH の初代免疫細胞への毒性を評価し、細胞内の分解状態を調べた。その結果、CNH の取り込みにより、クッパー細胞の生存率や活性酸素 (ROS) とサイトカインの放出量への影響が殆んどなく、CNH の初代クッパー細胞へ毒性が極めて低いことが分かった。そして、クッパー細胞内 CNH 量の経時的な変化から、クッパー細胞内に取り込まれた CNH が分解され可能性があることを証明した。

また、PEG (ポリエチレングリコール) と BSA (牛血清アルブミン) により修飾した CNH を用いて、化学修飾により CNH のクッパー細胞内の分解性への影響を調べた。その結果、10 日でクッパー細胞内に取り込まれた未修飾 CNH が約 50% 分解されたに対して、PEG 修飾した CNH が約 60% 分解され、BSA 修飾した CNH が約 40% 分解されたことを明らかにした。即ち PEG の修飾による CNH が免疫細胞に分解されやすい可能性があることを示唆している。

6) 動物マウス体内肝臓組織内の CNH の生分解性の解明

本研究中 CNH の生体内の生分解を解明するため、生体組織内の CNH の定量方法を開発した。一般的に、体内組織に CNH の蓄積量を測定するには、CNH を放射線物質や、金属粒子などによりラベル化し、体内組織にラベル物質の量から CNH の量を推定する方法が使われている。しかし、ラベル化するには化学反応や内包プロセスなどが必要であるため、CNH の表明性質が変化され、CNH の体内分布もラベル化する前と比べ大きく異なってしまう。本研究では、ラベル化を利用せず CNH 本来の近赤外光吸収特性を利用して、CNH の肝臓内蓄積量を測定するという方法を提案した。良い再現性と高い正確性を得るため、CNH を担持した肝臓を完全に洗浄 (灌流) し、均一に溶解する必要がある。そのため、本年度では、様々な分解酵素や分散剤を用いて、肝臓灌流と肝臓の溶解する最適な条件を見出した。この方法を用いて、肝臓内 CNH の量は、最低  $1\mu\text{g}/\text{Liver}$  の CNH を測定することが実現できた。また、肝臓内 CNH の経時変化を調べ、1

週間で CNH が肝臓内で約 20% 分解されたことが分かった。

そして、上記開発した測定方法を用いて、PEG や BSA で修飾した CNH のマウス肝臓組織内の生分解可能性を調べた。PEG-CNH が肝臓内生分解されやすいことを動物実験で確認した。この結果は分解されやすい CNH-DDS の構築に役に立つ、CNH-DDS の実用化に加速されると期待できる。

## 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 17 件)

1. M. Nakamura, Y. Tahara, S. Fukata, M. Zhang, M. Yang, S. Iijima, M. Yudasaka, "Significance of Optimization of Phospholipid Poly(Ethylene Glycol) Quantity for Coating Carbon Nanohorns to Achieve Low Cytotoxicity". *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2017, 90, 662-666, DOI:10.1246/bcsj.20170003. 査読有.
2. M. Zhang, T. Okazaki, Y. Iizumi, E. Miyako, R. Yuge, S. Bandow, S. Iijima and M. Yudasaka, "Preparation of small-sized graphene oxide sheets and their biological applications". *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4, 121-127, DOI: 10.1039/C5TB01800E. 査読有.
3. M. Zhang, D. Jasim, C. Moyon, A. Nunes, S. Iijima, A. Bianco, M. Yudasaka, K. Kostarelos, "Radiolabeling, Whole body single photon emission computed tomography/computed tomography imaging, and pharmacokinetics of carbon nanohorns in mice". *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11, 3317-3330. DOI: 10.2147/IJN.S103162. 査読有.
4. C. Poulou, S. Veerananarayanan, M. Mohamed, Y. Sakamoto, N. Hirosawa, Y. Suzuki, M. Zhang, M. Yudasaka, N. Radhakrishnan, T. Maekawa, P. Mohanan and D. Kumar, "Characterizing the biocompatibility and tumor-imaging capability of Cu<sub>2</sub>S nanocrystals in vivo". *NANOSCALE*, 2015, 7, 13061-13074, DOI: 10.1039/C5NR02572A. 査読有
5. M. Vizuete, M. G. Escalonilla, M. Barrejon, J. G. Fierro, M. Zhang, M. Yudasaka, S. Iijima, P. Atienzar, H. Garcia, F. Langa, "Synthesis, Characterization and Photoinduced Charge Separation of Carbon Nanohorn-Oligothiophenylenevinylene Hybrids", *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016,

- 18, pp.1828-1837, DOI: 10.1039/C5CP05734E. 査読有
6. S. Chechetka, M. Zhang, M. Yudasaka, E. Miyako, "Physicochemically functionalized carbon nanohorns for multi-dimensional cancer elimination". *CARBON*, 2016, 97, 45-53. DOI:10.1016/j.carbon.2015.05.077. 査読有
  7. M. Barrejón, H. Gobeze, M. Escalonilla, J. Luis G. Fierro, M. Zhang, M. Yudasaka, S. Iijima, F. Souza, F. Langa, "Ultrafast electron transfer in all-carbon-based SWCNT-C-60 donor acceptor nanoensembles connected by poly(phenylene-ethynylene) spacers". *Nanoscale*, 2016, 8, 14716-14724. DOI: 10.1039/C6NR02829B. 査読有
  8. Y. Yomogida, T. Tanaka, M. Zhang, M. Yudasaka, X. Wei, H. Kataura, Industrial-scale separation of high-purity single-chirality single-wall carbon nanotubes for biological imaging, *Nature Communications*, 2016, 7, 12056, DOI:10.1038/ncomms12056. 査読有
  9. A. Stergiou, Z. Liu, B. Xu, T. Kaneko, C. Ewels, K. Suenaga, M. Zhang, M. Yudasaka, N. Tagmatarchis, "Individualized p-Doped Carbon Nanohorns". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 10468-10472. DOI:10.1002/anie.201605644. 査読有
  10. M. Barrejo, S. Pla, I. Berlanga, M. Escalonilla, L. Gomis, M. Zhang, M. Yudasaka, S. Iijima, Habtom B. Gobeze, et al. "Covalent decoration onto the outer walls of double walled carbon nanotubes with perylenediimides". *J. Mater. Chem. C*, 2015, 3, 4960--4969, DOI: 10.1039/c5tc00425j. 査読有.
  11. M. Yudasaka, M. Zhang, S. Matsumura, R. Yuge, et al. "Not nanocarbon but dispersant induced abnormality in lysosome in macrophages in vivo". *Nanotechnology* 2015, 26, p295102. DOI:10.1088/0957-4484/26/19/195102. 査読有.
  12. M. Zhang, M. Yang, C. Bussy, S. Iijima, K. Kostarelos, M. Yudasaka, "Biodegradation of carbon nanohorns in macrophage cells". *nanoscale* 2015, 7, 2834. DOI: 10.1039/c4nr06175f. 査読有.
  13. M. Yang, M. Zhang, Y. Tahara, S. Chechetka, E. Miyako S. Iijima, M. Yudasaka, "Lysosomal membrane permeabilization: carbon nanohorns induced reactive oxygen species generation and toxicity by this neglected mechanism". *Toxicology and Applied Pharmacology* 2014, 280, 117-126. DOI: 10.1016/j.taap.2014.07.022. 査読有.
  14. M. Zhang, Y. Tahara, M. Yang, X. Zhou, S. Iijima, M. Yudasaka, "Quantification of whole body and excreted carbon nanohorns Intravenously Injected into Mice". *Adv. Healthcare Mater.* 2014, 3, 239-244. DOI: 10.1002/adhm.201300192. 査読有
  15. Y. Sato, A. Yokoyama, Y. Nodasaka, T. Kohgo, K. Motomiya, H. Matsumoto, E. Nakazawa, T. Numata, M. Zhang, M. Yudasaka, H. Hara, R. Araki, O. Tsukamoto, H. Saito, T. Kamino, F. Watari, K. Tohji, "Long-term biopersistence of tangled oxidized carbon nanotubes inside and outside macrophages in rat subcutaneous tissue". *Scientific Reports* 2013, 3, 2516. doi:10.1038/srep02516. 査読有.
  16. M. Zhang, T. Yamaguchi, S. Iijima, M. Yudasaka, "Size-dependent biodistribution of carbon nanohorns in vivo, *Nanomedicine*". *NBM*, 2013, 9, 657-664. DOI:10.1016/j.nano.2012.11.011. 査読有
  17. M. Zhang, M. Yudasaka. "Effect of Nanocarbon size on the cellular uptake", *Yakugaku Zasshi*, 2013, 133, 151-156. DOI: 10.1248/yakushi.12-00244-1. 査読有.
- [学会発表](計 26件)  
招待・依頼講演
1. M. Yang, 張民芳、田原 善夫、C. Svetlana、都 英次郎、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "Lysosomal membrane permeabilization induced by carbon nanohorn in macrophage and cell apoptosis mechanism". 5th A3 Symposium on Emerging Materials, 天津(中国)、2014/10/19
  2. 張民芳、湯田坂 雅子、飯島 澄男, "Carbon Nanohorns and Their Application in Nanomedicine". EMN Open Access Week 2015, Chengdu, China, 2015/09/23
  3. 田中 丈士、蓬田 陽平、張民芳、湯田坂 雅子、魏 小均、片浦 弘道, "単一構造(9,4)カーボンナノチューブを用いた生体イメージング応用". 2015年度第2回ナノカーボン研究会, 福島県福島市、2016/01/11
- 口頭発表・国際学会
4. 張民芳、田原 善夫、楊 梅、Zhou Xin、

山口 貴司、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "The Fate of PEG-Functionalized Single Wall Carbon Nanohorns after Intravenous Injection into Mice". The 2nd symposium on "Carbon Nanoforms", AIST つくばセンター、2012/07/10

5. 張 民芳、Mei Yang、Cyrill Bussy、Kostas Kostarelos、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "Biodegradation of Carbon Nanohorns in Macrophage Cells". Sixth Symposium on Carbon Nanomaterials Biology, Medicine & Toxicology, 名古屋大学、2015/06/28

6. 張 民芳、Mei Yang、Cyrill Bussy、飯島 澄男、Kostas Kostarelos、湯田坂 雅子, "Biodegradation of Carbon Nanohorns". The 16th International Conference on the Science and Application of Nanotubes (NT15), 名古屋大学、2015/07/02

7. 張 民芳、楊梅、アリボウセタ ハネン、Cyrill Bussy、飯島 澄男、Kostas Kostarelos、湯田坂 雅子, "Biodegradation of Single-wall carbon nanohorns". Pacific Chem 2015, ハワイ ホノルル、2015/12/16

#### 口頭発表 国内

8. 張 民芳、楊梅、Cyrill Bussy、Hanene Ali-Boucetta、飯島 澄男、Kostas Kostarelos、湯田坂 雅子, "Biodegradation of Single-Wall Carbon Nanohorns". 第44回 フラレーン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 東京、2013/03/11

9. 張 民芳、D. Jasim、A. Nunes、C. Moyon、A. Bianco、飯島 澄男、湯田坂 雅子、K. Kostarelos, "Dynamic whole-body imaging of radiolabelled carbon nanohorns in mice", 第45回 フラレーン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 大阪大学 豊中キャンパス、2013/08/06

10. 張 民芳、楊梅、丁 武孝、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "標的光温熱がん治療を目指したカーボンナノホーンの機能化". 第46回 フラレーン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 東京大学、2014/03/03

11. 張 民芳、田原善夫、Mei Yang、Xin Zhou、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "Quantification of Whole Body and Excreted Carbon Nanohorns Intravenously Injected into Mice", ナノカーボンバイオシンポジウム, 愛知県名古屋市、2014/09/02

12. 張 民芳, "Preparation of Small-Sized Nano-Graphene Oxide for Biological Application", 第二回 NCBS シンポジウム, 東京、2015/02/20

13. 張 民芳, "Small-Sized Nano-Graphene Oxide Prepared from Carbon Nanohorns for Biological Application". FNTG, 東京大学、2015/02/22

14. 張 民芳、鉄羅 奈央子、市樂 佳代、藤田 克英、飯島 澄男、湯田坂 雅子、岡崎 俊也,

"The Size of Carbon Nanotubes in Dispersion Determine Their Uptake by Macrophage". 第4回 ナノバイオシンポジウム, 東京、2016/02/19

15. 張 民芳、鉄羅 奈央子、市樂 佳代、藤田 克英、飯島 澄男、湯田坂 雅子、岡崎 俊也, "Quantitative evaluation of size effect on macrophage uptake of carbon nanotubes by optical absorption measurement method". フラレーン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 東京大学 (東京 文京区)、2016/02/22

16. 張 民芳, "Small-Sized Graphene Oxide Prepared from Carbon Nanohorns". 第6回 酸化グラフェンシンポジウム, 九州大学、2016/06/17

17. 楊梅、張 民芳、田原 善夫、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "Carbon nanohorns induced RAW264.7 apoptosis: Lysosomal membrane destabilization caused reactive oxygen species generation, leading cell apoptosis". 第44回 フラレーン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 東京都、2013/03/11

18. 楊梅、張 民芳、田原 善夫、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "Lysosomal membrane permeabilization induced by carbon nanohorns caused reactive oxygen species generation and apoptosis in RAW264.7 cell". 第45回 フラレーン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 大阪大学 豊中キャンパス、2013/08/05

19. 楊梅、張 民芳、田原善夫、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "カーボンナノホーンが起こすマクロファージのアポトーシス機構", つくば医工連携フォーラム 2014, つくば市 産総研 共用講堂、2014/01/28

20. 都 英次郎、Chechetka Svetlana、Benoit Pichon、張 民芳、湯田坂 雅子、S. Bégin-Colin、A. Bianco, "Multifunctional carbon nanohorn complexes for cancer treatment", 第48回 フラレーン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 東京、2015/02/21

21. 中村 真紀、田原 善夫、深田 伸介、張 民芳、飯島 澄男、湯田坂 雅子, "Cytotoxicity of Carbon Nanohorns Enhanced by Too Much PLPEG", 第48回 フラレーン・ナノチューブ・グラフェン 総合シンポジウム, 東京、2015/02/23

22. 蓬田 陽平、張 民芳、湯田坂 雅子、魏 小均、田中 丈士、片浦 弘道, "High-efficiency biological imaging using single-chiral (9,4) SWCNTs", 第49回 フラレーン・ナノチューブ・グラフェン学会, 北九州国際会議場、2015/09/07

23. 蓬田 陽平、張 民芳、湯田坂 雅子、魏 小均、田中 丈士、片浦 弘道, "単一構造(9,4) SWCNT を用いた高効率近赤外生体イメージング", 第76回 応用物理学会秋季学術講演

会，愛知県、名古屋国際会議場、2015/09/13  
24. 都 英次郎、C. Svetlana、張 民芳、湯田坂 雅子，“ Functional carbon nanohorn complexes for multi-dimensional cancer elimination ”，第 4 回 ナノカーボンバイオシンポジウム，東京、2016/02/19  
25. 都 英次郎、C. Svetlana、張 民芳、湯田坂 雅子，“ 多次元ガン治療のための機能性カーボンナノホーンの開発 ”，第 50 回フラレン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム，東京、2016/02/20  
26. 中村 真紀、田原善夫、深田伸介、張 民芳、楊 梅、飯島 澄男、湯田坂 雅子，“ リン脂質 PEG によるナノカーボン被覆が及ぼす細胞内取り込みへの影響 ”，第 6 回 ナノカーボンバイオシンポジウム，東京大学、2017/02/28.

〔図書〕(計 2 件)

1. M. Zhang, M. Yudasaka, Carbon Nanoparticles and Nanostructures, Carbon Nanohorns and Their High Potential in Biological Applications, 2016, pp 77-107. Springer International Publishing AG Switzerland. DOI:10.1007/978-3-319-28782-9.  
2. 張 民芳、湯田坂 雅子，ナノカーボンを用いたドラッグデリバリーシステムの検討，炭素材料学会誌「炭素」260 号，炭素材料学会、2013/11/15

〔産業財産権〕

出願状況(計 4 件)

1) 名称：酸化グラフェンシートの製造方法，  
発明者：張民芳、湯田坂雅子、飯泉陽子、岡崎俊也  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：2015-030979  
出願年月日：2015/02/19  
国内外の別：国内

2) 名称：単層カーボンナノチューブを含む熱産生脂肪組織造影剤  
発明者：湯田坂雅子、蓬田陽平、田中丈土、片浦弘道、張民芳  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：2015-194606  
出願年月日：2015/09/30  
国内外の別：国内

3) 名称：ホウ素化合物を内包するカーボンナノホーン  
発明者：飯泉陽子、湯田坂雅子、岡崎俊也、張民芳、池原譲

権利者：同上  
種類：特許  
番号：特願 2014-082154  
出願年月日：2014/04/11  
国内外の別：国内

4) 名称：ナノカーボン高分子複合体の製造方法及び該方法で製造されたナノカーボン高分子複合体  
発明者：張民芳、楊梅、湯田坂雅子、都英次郎、国岡正雄  
権利者：同上  
種類：特許  
番号：2014-003358  
出願年月日：2014/01/10  
国内外の別：国内

取得状況(計 件)

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
張民芳 (Minfang Zhang)  
産業技術総合研究所・ナノチューブ実用化  
研究センター・主任研究員  
研究者番号：60518330

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：

(4) 研究協力者  
( )