

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2016

課題番号：26709050

研究課題名(和文) 磁場応答性ナノ粒子の開発と「磁気温熱療法と薬剤治療の一体化」による治療効果増強

研究課題名(英文) Magnetically Responsive Smart Nanoparticles for Cancer Treatment with a Combination of Magnetic Hyperthermia Treatment and Chemotherapy

研究代表者

林 幸彦朗 (Hayashi, Koichiro)

名古屋大学・未来材料・システム研究所・助教

研究者番号：80580886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,000,000円

研究成果の概要(和文)：マグネタイトナノ粒子クラスターがコア、抗がん剤を含有したポリマーがシェルのコア-シェルナノ粒子を作製した。マグネタイトナノ粒子を粒子間に隙間がないほど密にクラスター化することで、生体親和性を維持したまま、緩和能および発熱能を高めることができることを明らかにした。このコア-シェルナノ粒子はマウスの腹腔内腫瘍をターゲティングし、MRIで可視化した。さらに、このマウスの腹部に交流磁場を印加すると、腫瘍を加熱するとともに、腫瘍内で抗がん剤を放出した。この結果、磁気温熱療法と化学療法を同時に達成することができ、それぞれ単独で行うときよりも高い治療効果が得られた。

研究成果の概要(英文)：MRI-guided magnetic thermochemotherapy is a potentially invasive technique combining diagnosis and treatment. It requires the development of multifunctional nanoparticles with: 1) biocompatibility; 2) high relaxivity; 3) high heat-generation power; 4) controlled drug release; and 5) tumor targeting. In this study, we synthesized such multifunctional nanoparticles ("Core-Shells"). "Tight" iron-oxide nanoparticle clustering to zero interparticle distance within the Core-Shells boosts the relaxivity and heat-generation power while maintaining biocompatibility. A single Core-Shell dose realizes continuous chemotherapy over a period of days. The Core-Shells accumulate in abdomen tumors, facilitating MRI visualization. Subsequent an alternating magnetic field (AMF) application induces heat generation and drug release within the tumors. Core-Shell magnetic thermochemotherapy exhibits significantly higher therapeutic efficacy than both magnetic hyperthermia and chemotherapy alone.

研究分野：ナノ医療

キーワード：スマート材料 ハイブリッド ナノ医療 DDS ナノ粒子 セラノスティクス

1. 研究開始当初の背景

磁性ナノ粒子は高周波交流磁場 (AFM) 中で発熱する。この磁性ナノ粒子の発熱現象を利用した温熱治療は磁気ハイパーサーミアと呼ばれ、生体深部の腫瘍を細胞レベルで局所的に加熱することを可能にし得る新型温熱療法として期待されている。

酸化鉄ナノ粒子は磁気共鳴画像法 (MRI) の造影剤としてすでに使用されており、安全面の観点から、磁気ハイパーサーミア用発熱体の有力な候補材料の一つである。しかし、酸化鉄ナノ粒子の発熱能は十分ではなく、がん細胞を死滅させる温度まで加熱するのは困難である (もちろん、AFM の周波数 f や磁場強度 H を高めることや、投与量を増やし腫瘍内のナノ粒子濃度を高めることで、腫瘍をより高温まで加熱することができるが、AFM は $Hf=5 \times 10^9 \text{A/m} \cdot \text{s}$ 以上では生体に悪影響を及ぼす可能性があること、そして、ナノ粒子の投与量が多くなると毒性を示す可能性があるということから、ナノ粒子の発熱能を高める必要がある)。このような背景のもと、高発熱能を有するナノ粒子の開発が行われている。例えば、マンガンフェライトとコバルトフェライトのコア-シェルナノ粒子や鉄ナノ粒子は高い発熱能をもつことが報告されている。しかし、前者は有害元素を使用しているため毒性の懸念があり、後者は耐酸化性に乏しいといった問題がある。このため、生体親和性と耐酸化性を持ち、尚且つ、高い発熱能をもつナノ粒子が求められている。

磁性ナノ粒子の発熱能は磁気特性 (飽和磁化 M_s 、残留磁化 M_r 、保磁力 H_c) に依存し、磁気特性は磁気双極子相互作用の影響を受ける。そして、磁気双極子相互作用は粒子間距離 (I) が短くなるほど大きくなる。つまり、 I を最適化することで磁性ナノ粒子の発熱量を高めることができる可能性がある。

MRI の空間分解能は様々なモダリティの中で最も優れているが、その感度はそれほど高くない。そこで、感度を高めるために、高い緩和能を有する造影剤の開発が行われている。緩和能もまた造影剤の磁気特性に依存するため、 I の最適化により、発熱能だけでなく緩和能も増強できる可能性がある。

温熱療法と化学療法の併用により治療効果が高まることが知られている。もし、磁性ナノ粒子に抗がん剤を輸送する機能と AFM に応答して抗がん剤を放出する機能を付与することができれば、磁気ハイパーサーミアと化学療法を同時に達成することができる。

以上より、生体親和性、高い緩和能および発熱能、抗がん剤輸送および放出能を併せ持つ多機能磁性ナノ粒子を開発することができれば、MRI で腫瘍を発見し、引き続き、AFM を印加することで、磁気ハイパーサーミアと化学療法を同時に達成することが可能になり得る。さらに、MRI 下での磁気ハイパーサーミアは腫瘍部の温度をモニタリングしながら治療を行うことを可能にしうる。このよ

うな MRI ガイド下での温熱療法と化学療法の併用療法 (磁気温熱化学療法) は、診断と治療を一体化し、患者の負担を軽減する、新しい医療技術となる可能性がある。

2. 研究の目的

MRI ガイド下での磁気温熱化学療法に向けて、マグネタイトナノ粒子クラスターがコア、抗がん剤を含有するポリマーがシェルのコア-シェルナノ粒子を作製に取り組んだ。特に、コアの I を最適化することで、生体親和性を維持したまま、緩和能および発熱能を高めることを試みた。さらに、このコア-シェルナノ粒子を用いて、肉眼では確認できないマウス腹腔内の腫瘍を MRI で可視化し、引き続き、マウス腹部に AFM を印加することで、磁気温熱化学療法を達成することが可能か検証し、その治療効果を評価した。

3. 研究の方法

(1) コア-シェルナノ粒子の合成

鉄イオンを重合触媒として抗がん剤 (ドキシソルビシン塩酸塩 [DOX]) 存在下で pyrrole-3-carboxylic acid を重合し、DOX を含有するポリマーナノ粒子を作製した。次に、ポリマーナノ粒子内に含まれる重合触媒としての役目を終えた鉄イオンをマグネタイトナノ粒子の鉄源として活用し、ポリマーナノ粒子内部にマグネタイトナノ粒子を析出させた。これにより、マグネタイトナノ粒子クラスターがコア、抗がん剤を含有するポリマーがシェルのコア-シェルナノ粒子が得られた。最後に、コア-シェルナノ粒子表面のカルボン酸を利用して、卵巣がん細胞と特異的に結合する葉酸 (FA) とマクロファージによる貪食を回避するポリエチレングリコール (PEG) を共有結合により修飾した。この表面修飾後のコア-シェルナノ粒子を Core-Shell と表記する。また、比較材料として、ポリマーナノ粒子非存在下でマグネタイトナノ粒子を作製することで、マグネタイトナノ粒子凝集体を作製した。この凝集体を Mag と表記する。

(2) 構造解析および磁気特性評価

X 線回折法 (XRD)、透過型電子顕微鏡法 (TEM)、示差熱-熱重量同時測定 (DTA-TG)、動的散乱 (DLS)、フーリエ変換赤外分光法 (FT-IR) により構造解析を行った。振動試料型磁力計 (VSM) および超伝導量子干渉計 (SQUID) を用いて磁気特性を評価した。

(3) 緩和能評価

T_2 強調 MR 画像はコンパクト 1.5 T MRI システムを用いて取得した。緩和能は、Core-Shell または Mag が均一に分散したファントムを作製し、プロトンの緩和時間を測定することにより評価した。

(4) 発熱能評価

Core-Shell または Mag が均一に分散した水溶液を AFM 中 (100 Oe, 217 kHz) に静置し、サーモグラフィにより温度変化をモニタリングした。発熱量 (SAR) は AFM 印加時間 vs. 水温曲線から以下の式を用いて求めた。

$SAR = (C/m) (dT/dt)$

ここで、 C は水の比熱、 m はマグネタイトナノ粒子の重量、 dT/dt は AFM 印加時の温度上昇である。

(5) DOX 放出挙動の評価

Core-Shell を pH7.4 の生理活性食塩水に分散させ、AFM を 20 分間印加した。その後、AFM の影響がない条件下で 10 日間静置した。一定時間ごとに遠心分離により上清を回収し、蛍光強度から放出された DOX 量を見積もった。

(6) 細胞株と実験動物

HAC-2 ヒト卵巣がん細胞株を RIKEN Cell Bank から取得した。BALB/c-nu/nu (♀、4 週齢) を日本 SLC から購入した。HAC-2 細胞 (1×10^6 cells/animal) をマウスの腹腔内に投与した。投与してから 8 日後のマウスを MRI および治療効果の評価に使用した。動物実験は本学動物実験委員会の承認を得て行った。

(7) In vivo MRI

腹腔内に腫瘍をもつマウスに Core-Shell ($4 \mu\text{g/g}$) を投与し、3 時間、7 時間、24 時間後に T_2 強調 MR 画像を取得した。

(8) Histological 評価

MRI 後、マウスから腫瘍、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓を摘出した。これらの組織を 4% パラホルムアルデヒド溶液に浸漬し、 4°C で 48 時間固定した。これらの組織のパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン-エオシン (HE) 染色および鉄染色を行った。

(9) 治療効果の評価

腹腔内に腫瘍をもつマウスをランダムに次の 7 つの群に分けた (5 匹/群) : 無処置、AFM 印加、DOX 含有 Core-Shell (Core-Shell (DOX+) と記載) 投与、DOX 投与、Mag 投与してから 24 時間後に AFM 印加、DOX 非含有 Core-Shell (Core-Shell (DOX-) と記載) を投与してから 24 時間後に AFM を印加、Core-Shell (DOX+) 投与してから 24 時間後に AFM 印加。AFM 印加はイソフルランを用いた吸入麻酔下で 20 分間行った。ナノ粒子の投与量は $4 \mu\text{g/g}$ とした。治療を行ってから 42 日後に腹腔内から腫瘍を摘出し、重量を測定した。また、治療による副作用を評価するために、7 日毎にマウスの体重を測定した。

4. 研究成果

①構造解析

Core-Shell の TEM 像から、マグネタイトナノ粒子が粒子間に隙間がないほど密にクラスター化しており、そのクラスターをポリマーが被覆していることが分かった。一方、Mag はマグネタイトナノ粒子が凝集しているが、粒子間に隙間が存在していた。Core-Shell と Mag の一次粒径は 17 nm で同じであった。Core-Shell のコア直径は 55 nm、シェル厚は 6 nm、粒径は 64 nm であった。

Core-Shell と Mag の XRD パターンから、マグネタイトナノ粒子が生成していることが明らかになった。また、マグネタイトナノ粒子の結晶子サイズは反応時間およびヒドラン添加量により制御できた。

DLS、FT-IR、DAT-TG から、Core-Shell に $3.8 \mu\text{mol/g}$ の FA-PEG を修飾することができたことが明らかになった。

②磁気特性

Zero-field-cooled (ZFC)-field-cooled (FC) 測定から、Core-Shell の方が Mag より λ が大きく、マグネタイトナノ粒子の密なクラスター化は λ および M を向上させることが明らかになった。さらに、Core-Shell と Mag のブロック温度 (T_B) はそれぞれ 400 K、350 K であり、Core-Shell の方が 50 K だけ高かった。この結果は、 λ の上昇は T_B の向上をもたらすという Monte Carlo (MC) シミュレーションの結果と一致する。

室温では、結晶子サイズ 12~26 nm の範囲において、 H_c と M_R は Core-Shell の方が Mag よりも大きい、 M_S はほぼ同じであった。MC シミュレーションにより、 T_B 以下のとき、 λ が強い系では、 H_c と M_R が増加するが、 λ がそれほど強くない系では、 H_c と M_R は変化しないことがわかっている。MC シミュレーション、TEM 結果、ZFC-FC 結果、 H_c と M_R の値より、Core-Shell は λ が強い系であり、Mag はそれほど強くない系であると結論付けられる。ZFC-FC において、Core-Shell は Mag より大きな M を示したが、 M_S の値は Core-Shell と Mag で大きな違いがない。この結果より、 λ は微小磁場において M の値を向上させるが、材料固有の値である M_S には影響を及ぼさないことが分かる。以上の結果より、密なマグネタイトナノ粒子のクラスター化は強い λ を生み出し、 H_c 、 M_R 、微小磁場における M を増加させることが明らかになった。

③緩和能

Core-Shell と Mag を $3.1 \mu\text{Mr}_0$ でファントムに分散させ、プロトンの横緩和時間 (T_2) から緩和能 (r_2) を求めた。Core-Shell の r_2 は $357 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$ であり、Mag の r_2 は $182 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$ であったことから、Core-Shell は Mag より 2 倍大きい緩和能を有することが明らかになった。その結果、Core-Shell は Mag よりも T_2 強調 MR 画像を暗くコントラストを増強した。また、Core-Shell の r_2 は理論限界値とほぼ等しいということが明らかになった。

④発熱能

20 分間の AFM 印加により、Core-Shell は水温を 20.6°C 上昇させたのに対し、Mag は 5.7°C しか上昇させることができなかった SAR を見積もったところ、Core-Shell の SAR は $194\sim 353 \text{ W/g}$ 、Mag の SAR は $57\sim 128 \text{ W/g}$ であった。以上の結果から、マグネタイトナノ粒子の密なクラスター化は磁気特性を向上させ、その結果、緩和能および発熱能が高まることが明らかになった。

⑤薬剤放出能

蛍光強度から、Core-Shell には仕込みの DOX 量の 99.7% が封入されることが明らかになった。AFM をトリガーとして、Core-Shell から DOX を放出させることができるか確かめた。AFM を印加すると、コアが発熱し、ポリ

マーシェルが溶解し、DOX が放出された。AFM を 20 分間印加すると含有 DOX 量の 16% が放出された。AFM を除去した後も、DOX を放出し続け、10 日間でほぼ 100% の DOX を放出した。以上の結果は、単回の AFM 印加で、数日間に渡る持続的な化学療法を達成できる可能性を示している。

⑥細胞取り込み

Core-Shell は HAC-2 細胞内に取り込まれたが、葉酸レセプターをもたない細胞には取り込まれなかった。この結果は、Core-Shell 表面の FA と HAC-2 表面の葉酸レセプターとの特異的な結合を介して、Core-Shell が HAC-2 細胞に取り込まれることを示唆している。

⑦MRI ガイド下磁気温熱化学療法

Core-Shell を腹腔内に腫瘍をもつマウスに投与し、腹部の MR イメージングを行った。肉眼では腫瘍の位置を把握することはできなかったが、Core-Shell を投与することにより、MR 画像において腫瘍が暗く造影された。ICP-MS により、腫瘍内の Fe 濃度を測定したところ、Core-Shell を投与してないマウスの腫瘍内 Fe 濃度は $48.5 \pm 4.0 \mu\text{g/g}$ であったのに対し、Core-Shell を投与したマウスの腫瘍内 Fe 濃度は $55.2 \pm 6.6 \mu\text{g/g}$ (投与後 24 時間時点) であった。

MRI 後すぐに腫瘍を摘出し、組織切片を作製した。鉄染色所見より、Core-Shell が多量に腫瘍内に存在していることが明らかになった。MRI、ICP-MS、histological 所見より、Core-Shell は腫瘍をターゲティングし、高濃度に集積することが明らかになった。

Core-Shell または Mag を腹腔内に腫瘍を持つマウスに投与してから 24 時間後に腹部に AFM を印加し、腹部の皮膚温度をサーモグラフィでモニタリングした。無投与のマウスや Mag を投与したマウスの腹部皮膚温度は AFM を印加しても上昇しなかった。一方、Core-Shell を投与したマウスの腹部皮膚温度は 20 分間の AFM 印加で 5.5°C 上昇した。皮膚の温度は外気の影響で体内温度よりも低く観察される。体温を 37°C とすると、腹腔内腫瘍は 42.5°C 以上に達していると見積もられ、がん細胞が死滅する温度まで加熱できていると推測される。

治療効果と副作用を調べるために次の 7 つの群を作製した：無処置、AFM 印加のみ、Core-Shell 投与のみ、DOX 投与、Mag を投与してから AFM を投与、DOX 非含有 Core-Shell を投与してから AFM を印加 (磁気ハイパーサーミア)、DOX 含有 Core-Shell を投与してから AFM を印加 (磁気温熱化学療法)。治療効果は、処置してから 42 日後に腫瘍を摘出し、その重量を測定することで評価した。治療の副作用は、処置後、7 日おきに 42 日間体重を測定することで評価した。また、治療してから 1 時間、1 日、1 週間後の血清を用いて生化学検査を行うことによっても、治療の副作用を評価した。

磁気温熱化学療法を行ったマウスの 42 日

後の腫瘍重量は無処置、AFM 印加のみ、Core-Shell 投与のみのマウスの腫瘍重量の約 1/3 の大きさであり、良好な治療効果が得られた。また、化学療法や磁気ハイパーサーミア単独の場合と比較しても有意に腫瘍重量が軽く、これらの治療を同時に達成することで相乗効果が生じ、治療効果が高まることが明らかになった。

治療後のマウスの体重変化から、DOX を投与すると劇的に体重が減少し、副作用が生じた。一方、Core-Shell を用いて磁気温熱化学療法を行っても、体重減少は生じず、深刻な副作用は確認されなかった。生化学検査からも Core-Shell の毒性や治療による副作用は認められなかった。

Core-Shell を用いた磁気温熱化学療法のメカニズムを調査するために、腫瘍組織の免疫染色を行った。TUNEL と鉄染色から、Core-Shell が存在する部分の腫瘍組織は特に激しくダメージを受けており、さらに、Core-Shell が存在しない部分でも細胞死が起きていることが分かる。DOX 由来蛍光は Core-Shell が存在しない部分からも検出され、腫瘍全体に広がっている様子が観察された。以上の結果から、Core-Shell は AFM に応答して発熱するとともに DOX を放出し、この DOX が腫瘍全体に広がる事が分かる。さらに、Core-Shell が存在する部分は熱と DOX といった物理的作用と化学的作用により腫瘍細胞に激しいダメージを与えることができ、Core-Shell が存在しない部位においても DOX が拡散するため腫瘍細胞を殺傷できることが明らかになった。このようなことから、Core-Shell を用いた磁気温熱化学療法は、化学療法あるいは磁気ハイパーサーミア単独よりも高い治療効果を示すと考えられる。

5. 主な発表論文等

【雑誌論文 (査読有)] (計 21 件)

- ① **Koichiro Hayashi**, Yoshitaka Sato, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Theranostic Nanoparticles for MRI-Guided Thermochemotherapy: Tight Clustering of Magnetic Nanoparticles Boosts Relaxivity and Heat-Generation Power” *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3, 95–105 (2017). (ACS Editors' Choice に選出) (Front Cover に採用)
- ② **Koichiro Hayashi**, Yusuke Sato, Hiroki Maruoka, Wataru Sakamoto, and Toshinobu Yogo, “Organic-Inorganic Hybrid Nanoparticles for Tracking the Same Cells Seamlessly at the Cellular, Tissue, and Whole Body Levels” *ACS Biomaterials Science & Engineering*, DOI:0.1021/acsbomaterials.7b00181.
- ③ Michihiro Nakamura, Koichiro Hayashi, Hitoshi Kubo, Masafumi Harada, Keisuke Izumi, Yoshihiro Tsuruo, and Toshinobu Yogo, “Mesoscopic Multimodal Imaging Provides New Insight to Tumor Tissue

- Evaluation: An Example of Macrophage Imaging of Hepatic Tumor using Organosilica Nanoparticles”, *Scientific Reports*, in press.
- ④ Michihiro Nakamura, **Koichiro Hayashi**, Hitoshi Kubo, Takafumi Kanadani, Masafumi Harada, Toshinobu Yogo, “Relaxometric Property of Organosilica Nanoparticles Internally Functionalized with Iron Oxide and Fluorescent Dye for Multimodal Imaging” *Journal of Colloid and Interface Science*, 492, 127–135 (2017).
- ⑤ 林 幸彦朗, “光と生体物質に応答する有機-無機ハイブリッド中空ナノ粒子の新規合成法とイメージガイド下三種同時治療” セラミックス, 日本セラミックス協会, 52, (2017), 解説 (*invited*) .
- ⑥ **Koichiro Hayashi**, Takuma Maruhashi, Michihiro Nakamura, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “One-Pot Synthesis of Dual Stimulus-Responsive Degradable Hollow Hybrid Nanoparticles for Image-guided Trimodal Therapy” *Advanced Functional Materials*, 26, 8613–8622 (2016). (**Inside Back Cover** に採用)
- ⑦ **Koichiro Hayashi**, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Smart Ferrofluid with Quick Gel Transformation in Tumors for MRI-Guided Local Magnetic Thermochemotherapy” *Advanced Functional Materials*, 26, 1708–1718 (2016). (**Back Cover** に採用)
- ⑧ **Koichiro Hayashi**, Multifunctional Hybrid Nanoparticles for Biomedical Applications, *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 124, 855–862 (2016). Review (*invited*) .
- ⑨ Naoya Ozawa, **Koichiro Hayashi**, Shin-ichi Yamaura, Wei Zhang, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Synthesis of Inorganic-Organic Hybrid Membranes Consisting of Triazole Linkages Formed by the Azide-Alkyne Click Reaction”, *Journal of Membrane Science*, 517, 21–29 (2016).
- ⑩ Tatsuo Hoshino, **Koichiro Hayashi**, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “One-Pot Synthesis of Proton-Conductive Inorganic–Organic Hybrid Membranes from Organoalkoxysilane and Phosphonic Acid Derivatives” *Journal of Membrane Science*, 502, 133–140 (2016).
- ⑪ Koji Takahashi, Junji Umeda, **Koichiro Hayashi**, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “One-Pot Synthesis of Inorganic/Organic Hybrid Membranes from Organoalkoxysilane, Hydroimidazole Derivative, and Cyclic Sulfonic Acid Ester” *Journal of Materials Science*, 51, 3398–3407 (2016).
- ⑫ Sergey Zhukov, Yuri A. Genenko, Jurij Koruza, Jan Schultheiß, Heinz von Seggern, Wataru Sakamoto, Hiroki Ichikawa, Tatsuro Murata, **Koichiro Hayashi**, Toshinobu Yogo, “Effect of Texturing on Polarization Switching Dynamics in Ferroelectric Ceramics” *Applied Physics Letters*, 108, 012907 (2016).
- ⑬ Rika Maruyama, Wataru Sakamoto, Isamu Yuitoo, Teruaki Takeuchi, **Koichiro Hayashi**, Toshinobu Yogo, Photocurrent Enhancement of Chemically Synthesized Ag Nanoparticle-Embedded BiFeO₃ Thin Films, *Japanese Journal of Applied Physics*, 55, 10TA14-1 (2016).
- ⑭ Michihiro Nakamura, **Koichiro Hayashi**, Mutsuki Nakano, Takafumi Kanadani, Kazue Miyamoto, Toshinari Kori, Kazuki Horikawa, “Identification of Polyethylene Glycol-Resistant Macrophages on Stealth Imaging in Vitro Using Fluorescent Organosilica Nanoparticles” *ACS Nano*, 9, 1058–1071 (2015).
- ⑮ Takeshi Katayama, Wataru Sakamoto, Isamu Yuitoo, Teruaki Takeuchi, **Koichiro Hayashi**, Toshinobu Yogo, “Enhancement of Photoinduced Electrical Properties of Al-Doped ZnO/BiFeO₃ Layered Thin Films Prepared by Chemical Solution Deposition” *Japanese Journal of Applied Physics* 54, 10NA05 (2015).
- ⑯ 林 幸彦朗, “ナノ粒子を利用した温熱療法” 医学のあゆみ, 医歯薬出版株式会社, 252, 297–301 (2015), 解説 (*invited*) .
- ⑰ **Koichiro Hayashi**, Michihiro Nakamura, Hirokazu Miki, Shuji Ozaki, Masahiro Abe, Toshio Matsumoto, Kazunori Ishimura, “Photostable Iodinated Silica/Porphyrin Hybrid Nanoparticles with Heavy-Atom Effect for Wide-Field Photodynamic/Photothermal Therapy Using Single Light Source” *Advanced Functional Materials*, 24, 503–513 (2014).
- ⑱ **Koichiro Hayashi**, Michihiro Nakamura, Hirokazu Miki, Shuji Ozaki, Masahiro Abe, Toshio Matsumoto, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, Kazunori Ishimura, “Magnetically Responsive Smart Nanoparticles for Cancer Treatment with a Combination of Magnetic Hyperthermia and Remote-Control Drug Release” *Theranostics*, 4, 834–844 (2014). (**Front Cover** に採用)
- ⑲ **Koichiro Hayashi**, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Iodinated Silica/Porphyrin Hybrid Nanoparticles for X-Ray Computedtomography/Fluorescence Dual-Modal Imaging of Tumors” *Journal of Asian Ceramic Societies*, 2, 429–434 (2014).
- ⑳ Kiyofumi Katagiri, Keiko Ohta, Kaori Sako, Kei Inumaru, **Koichiro Hayashi**, Yoshihiro

Sasaki, Kazunari Akiyoshi “Development and Potential Theranostic Applications of a Self-Assembled Hybrid of Magnetic Nanoparticle Clusters with Polysaccharide Nanogels” *ChemPlusChem*, 79, 1631–1637 (2014)

- ② **林 幸彦朗**, “マグネタイトナノ粒子クラスターの合成と MRI と磁気ハイパーサーミアを統合したセラノスティクスへの応用” *セラミックス*, 日本セラミックス協会, 49, 483–489 (2014), 解説 (*invited*).

【学会発表】(計 9 件)

- ① **林 幸彦朗**, “ハイブリッドナノ粒子のバイオメディカル応用” 平成 28 年度日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会, 2016 年 12 月 10 日, 名古屋 (招待講演).
- ② **Koichiro Hayashi**, Takuma Maruhashi, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Dual Stimulus-Responsive Degradable Hollow Organic-Inorganic Hybrid Nanoparticles for Image-Guided Trimodal Therapy” The 1st International Symposium on Creation of Life Innovation Materials for Interdisciplinary and International Researcher Development (iLIM-1), Oct. 17–18, 2016, Osaka.
- ③ **林 幸彦朗**, 山田 翔太, 坂本 渉, 余語 利信, “赤血球様粒子の作製と体内動態の解明” 第 32 回日本 DDS 学会学術集会, 2016 年 6 月 30 日–7 月 1 日, 静岡
- ④ **林 幸彦朗**, 佐藤 裕介, 丸橋 卓磨, 坂本 渉, 余語 利信, “多機能ハイブリッドナノ粒子の合成とイメージングおよび治療への応用” *日本セラミックス協会 2016 年年会*, 2016 年 3 月 14 日–16 日, 東京 (招待講演).
- ⑤ **Koichiro Hayashi**, Yoshitaka Sato, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, “Multifunctional Nanoparticles for MRI-Guided Magnetic Thermochemotherapy” *BIT's 2nd Annual World Congress of Smart Materials 2016*, Mar. 4–6, 2016, Singapore (招待講演).
- ⑥ **Koichiro Hayashi**, “Clustered Magnetic Nanoparticles-Polymer Core-Shell Nanoparticles for Magnetic Thermochemotherapy” *EMN Phuket Meeting 2015: Energy, Materials, and Nanotechnology*, May 4–7, 2015, Phuket (招待講演).
- ⑦ **林 幸彦朗**, 佐藤 嘉崇, 坂本 渉, 余語 利信, “交流磁場応答性スマート コア-シェルナノ粒子の合成と 磁気温熱化学療法への応用” *日本セラミックス協会第 28 回秋季シンポジウム*, 2015 年 9 月 16 日–18 日, 富山
- ⑧ **Koichiro Hayashi**, “Magnetic Nanoparticle-Based Hyperthermia for Cancer Treatment” *7th Korea-Japan Joint*

Meeting on Medical Physics, Sep. 25–27, 2014, Busan (招待講演).

- ⑨ **林 幸彦朗**, 坂本 渉, 余語 利信, “磁場応答性スマートナノ粒子の合成と磁気ハイパーサーミアと化学療法の併用によるがん治療” *日本セラミックス協会 第 27 回秋季シンポジウム*, 2014 年 9 月 9 日–11 日, 鹿児島 (トピックス講演).

【産業財産権】

○出願状況 (計 2 件)

- ①名称: フローサイトメトリー用蛍光プローブ及び蛍光標識細胞の選別方法
発明者: 林幸彦朗、坂本渉、余語利信、丸岡弘規
権利者: 国立大学法人名古屋大学、倉敷紡績株式会社
種類: 特許
番号: 特願 2016-91356 号 (国内)、PCT/JP2017/4979 号 (国外)
出願年月日: 2016 年 4 月 28 日
国内外の別: 国内および国外
- ②名称: 蛍光プローブ、蛍光検出方法及び蛍光プローブの使用方法
発明者: 林幸彦朗、坂本渉、余語利信、丸岡弘規
権利者: 国立大学法人名古屋大学、倉敷紡績株式会社
種類: 特許
番号: 特願 2016-91359 号 (国内)、PCT/JP2017/4981 号 (国外)
出願年月日: 2016 年 4 月 28 日
国内外の別: 国内および国外

【その他】

①受賞 (計 4 件)

- 第 32 回日本 DDS 学会学術集会優秀発表賞, “赤血球様粒子の作製と体内動態の解明” 2016 年 7 月
- 東海化学工業会賞, “多機能ハイブリッドナノ粒子の合成とバイオメディカル応用” 2016 年 3 月
- 日本セラミックス協会進歩賞, “診断治療機能を有する機能性セラミックスナノ粒子材料の開発” 2015 年 11 月
- 日本セラミックス協会第 28 回秋季シンポジウム 若手優秀発表賞, “交流磁場応答性スマートコア-シェルナノ粒子の合成と磁気温熱化学療法への応用” 2015 年 9 月

②新聞報道 (計 2 件)

- “新ナノ粒子でがん狙い撃ち 名大チーム”, 中日新聞, 2016 年 12 月 18 日
- “スマートナノ粒子”がん治療効果高める, 化学工業日報, 2014 年 8 月 25 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 幸彦朗 (HAYASHI, Koichiro)
名古屋大学 未来材料・システム研究所・助教
研究者番号: 80580886