

島根大学プロジェクト研究推進機構 『重点研究部門』		平成 20 年度	年度報告書	提出日 平成 21 年 2 月 6 日
① プロジェクト名	S-匠ナノメディシンプロジェクト			
② プロジェクトリーダー	藤田 恭久	所属	総合理工学部	
		電子メール	fujita@ecs.shimane-u.ac.jp	
③ プロジェクトの概要 (プロジェクトの最終年度における到達目標を簡潔に記入してください。)				
<p>本研究プロジェクトの目的は島根大学の第一期重点研究プロジェクトの特色ある研究成果をもとに医理工分野の連携をさらに進め、地域での展開が可能な新しいナノ医療技術を開発し、地域課題の解決に向けた国際水準の研究拠点を形成することである。本プロジェクトでは、以下の五つのテーマの研究を実施し、安全、安価で高機能な島根大学発の蛍光標識剤と薬物送達システムの開発及び診断・治療の基礎技術開発を行い、本学内ナノテク教育研究センターの設立とがんの早期診断・治療等の新しい臨床応用開発へ展開する。</p> <p>A. 酸化亜鉛: 酸化亜鉛ナノ粒子による蛍光標識を用いたがんなどの非侵襲的早期診断技術を開発する。</p> <p>B. ナタデココ: ナタデココをバッファに用いたマイクロ流路電気泳動による創傷の診断、抗菌剤含有ナタデココによる治療技術、ナタデココを用いたスキンケア技術を開発する。</p> <p>C. ハイドロジェル: 温度や磁気などの条件を非侵襲的に体外から操作して薬剤などを目的の部位で放出できる特徴を利用して、安全性の高い薬物送達システムを創生し、がんなどに対する新たな診断治療戦略を開発する。</p> <p>D. 新規ナノ材料: 超音波診断やアルツハイマー病などの早期診断技術への適用を目指した圧電性や光触媒性をもつ新規ナノ材料や近赤外蛍光物質を開発する。</p> <p>E. 安全性評価: 本研究プロジェクトで用いるナノ材料の安全性を評価する。</p>				
④ プロジェクトのメンバー及び役割				
氏名	所属 (職)	本年度の役割分担		
(プロジェクトリーダー) 藤田 恭久	総合理工学部(教授)	プロジェクト・酸化亜鉛部ループ総括		
(酸化亜鉛 Gr.) 藤田 恭久 O. Senthil Kumar 中村 守彦	総合理工学部(教授) プロジェクト研究推進機構(研究員) 産学連携センター(教授)	A-1.酸化亜鉛蛍光標識剤の開発		
平川 正人 宇田川 潤	総合理工学部(教授) 医学部・発生物学講座(准教授)	A-2.酸化亜鉛ナノ粒子を用いた可視化技術・診断技術の基礎開発		
廣光 一郎 田中 仙君	総合理工学部・物質科学科(教授) 総合科学研究支援センター(教務職員)	A-3.酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規可視化技術の基礎開発		
(ナタデココ Gr.) 森 隆治 中井 毅尚 関根 浄治	プロジェクト研究推進機構(准教授) 総合理工学部(准教授) 医学部・歯科口腔外科学講座(教授)	B-1.創傷診断 B-2.創傷治療 B-3.機能回復		
(ハイドロジェル Gr.) 福田誠司 竹永 啓三 原田 守 浦野 健	医学系研究科(准教授) 医学部・生命科学講座(准教授) 医学部・免疫学講座(教授) 医学部・病態生化学講座(教授)	C-1.悪性腫瘍や代謝性疾患に対するハイドロジェルを用いた新規薬剤送達システムと診断方法の開発		
佐藤 守之	総合理工学部(教授)	C-2.新規ハイドロジェルの開発		
(新規材料開発 Gr.) 秋重 幸邦 徐 軍	教育学部(教授) プロジェクト研究推進機構(研究員)	D-1.新規チタン酸バリウムの医療応用技術の開発		
半田 真 長井 篤	総合理工学部(教授) 医学部・臨床検査医学講座(准教授)	D-2.近赤外蛍光標識技術の開発		
(安全性評価 Gr.) 秋吉 英雄 下崎 俊介	生物資源科学部(准教授) プロジェクト研究推進機構(研究員)	E-1.ナノ物質の安全性評価		

⑤ 本年度の研究計画と目標（本年度当初の計画書に書かれた内容に沿って、計画と達成目標を箇条書きにしてください。）

A. 酸化亜鉛: 蛍光標識剤およびCTによる造影剤として酸化亜鉛ナノ粒子の表面処理や小径化及び各種検出技術を検討し、臨床応用へ向けた基礎的な実験系を確立する。

A-1. 酸化亜鉛蛍光標識剤の開発

- ・ガス中蒸発法で生成した酸化亜鉛ナノ粒子のサイズを揃える制御技術を開発する。
- ・酸化亜鉛ナノ粒子のコアシェル構造を安定して作成できる技術を開発する。
- ・表面を特殊処理した酸化亜鉛を架橋剤により癌特異的抗体で修飾し、ナノ粒子サイズで安定に蛍光を観察する技術を開発する。

A-2. 酸化亜鉛ナノ粒子を用いた可視化技術・診断技術の基礎開発

- ・粒径 20nm 以下の酸化亜鉛ナノ粒子の化学合成と分散技術を開発する。
- ・CTを用いて酸化亜鉛によるマウス胎児臓器および生体内分子の可視化方法を検討する。

A-3. 酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規可視化技術の基礎開発

- ・酸化亜鉛ナノ粒子からの共鳴エネルギー移動を用いて安定な可視光発光する物質の組み合わせを探し、酸化亜鉛を光励起して可視光発光を可能とする。
- ・酸化亜鉛ナノ粒子を用いたその他の新規可視化技術を探索する。

B. ナタデココ: ナタデココで創傷を診断・治療するためにマイクロ流路に適した検体調整法と検出方法を検討し、治療効果を判定するための実験系を確立する。また、感染治癒後の機能回復技術(骨関節再建とスキンケア)を探索する。

B-1. 創傷の診断

- ・検体調整方法を検討する。リポタンパク、ペプチド、DNAの中から実用化に適した検査項目を検討する。

B-2. 創傷の治療

- ・効果判定に有効な動物実験モデルを確立する。

B-3.機能回復

- ・骨関節再建とスキンケアの実用可能性を探索する。

C. ハイドロジェル: 難治性の悪性腫瘍や代謝性疾患に対して、ハイドロジェルを用いた新規薬物送達システムを開発するために新規刺激応答性ハイドロジェルを開発し、より安全で精度が高い診断技術を開発するための生物学的基礎実験とナノ粒子を含有したハイドロジェルによる安定な蛍光標識剤の作製を行う。

C-1. 新規ハイドロジェルの開発

特性温度が従来よりも高い新規刺激応答性ハイドロジェルを開発する。

C-2. 悪性腫瘍や代謝性疾患に対するハイドロジェルを用いた新規薬剤送達システムと診断方法の開発

- ・白血病や固形癌細胞に対する分子標的薬剤や抗体療法、免疫療法の開発を行なう基礎段階として、白血病や固形癌細胞での異常増殖シグナルや免疫応答メカニズムの解析を行う。
- ・癌をはじめ血管新生異常に関わる疾患群などに対して、より精度が高い安全な診断技術を開発する為に、ハイドロジェルを酸化亜鉛や QD 蛍光プローブと組み合わせることにより、既存のものより検出感度が高く、安定な蛍光プローブを作製する。

D. 新規ナノ材料: チタン酸バリウムによる圧電材料の開発と医療応用技術の可能性を調べる。またアルツハイマーなどの診断を目指したフタロシアニン錯体による近赤外蛍光材料の開発と近赤外計測方法の検討を行う。

D-1. 新規チタン酸バリウムの医療応用技術の開発

- ・新規チタン酸バリウムを用いた超音波診断用圧電素子の可能性を調べる。
- ・新規チタン酸バリウムナノ粒子の医療応用の可能性を調べる。

D-2. 近赤外蛍光標識技術の開発

- ・拡張 π 共役系を有するフタロシアニン錯体を合成開発し、800~1000nm 付近の光・吸収および発光特性を調べることで、近赤外線域での標識物質としての可能性を調べ、実用化へ向けての検討を行う。
- ・近赤外線蛍光標識を用いたアミロイド計測方法を検討する。

E. 安全性評価: 酸化亜鉛ナノ粒子などの粒径分布を測定と 24 時間以内の急性毒性試験を実施する。また、電顕による生体組織内トレース、励起光に用いる近紫外線の生体細胞への影響の評価方法を検討する。

E-1. ナノ物質の安全性評価

- ・酸化亜鉛ナノ粒子の材料の粒径評価を走査型電子顕微鏡で行うとともに、その急性毒性試験を実施する。
- ・酸化亜鉛に励起する紫外線の影響を調査するとともに、その細胞または組織への評価法を確立する。

⑥ 計画の達成状況と自己評価（前項で記載された計画の達成状況を項目毎に記載してください。また、年度目標に対する達成状況を項目毎に以下の基準に従って自己評価してください。A：目標以上に成果をあげた、B：ほぼ目標通りの達成度で予定した成果をあげている、C：計画より遅れ気味であるが年度末には目標達成が可能である、D：年度末までに目標達成は不可能である。Dの場合はその原因についても記載してください。2~3月に行う計画のため未執行の場合には評価は空欄にしてください。）

プロジェクト全体（自己評価A）: 今年度は本プロジェクトの初年度として、島根大学でこれまでに開発した独自のナノテクノロジーと医療分野を融合して新しい研究分野を開拓するための基礎技術を固めることを主眼においた計画をたてた。その結果、全てのグループで臨床応用への可能性が示され、短期間で予想以上の研究の進展があった。それぞれが早期診断や治療で画期的な応用に結びつく可能性を持つため、マスコミでの注目度が高まり、島根発ナノテクノロジーシンポジウム開催などで地域や産業界との関係を深め、大学院教育との連携など島根大学の特徴的な新分野開拓に繋がる活動ができた。

A-1. 酸化亜鉛蛍光標識剤の開発(自己評価 A)

- ・ガス中蒸発法の粒子を粉碎して蛍光性を保ったまま粒径 8nm 程度まで微細化し、かつ粒系の揃った分散液を作成することに成功した。
- ・酸化亜鉛ナノ粒子をコアとし ZnS をシェルとした構造の作成に成功した。
- ・表面に官能基(アミノ基)を有する酸化亜鉛ナノ粒子の作製に成功し、特異抗体を結合させ、細胞表面の蛍光を観察できることを確認した。また、ザイモサン(ベーターグルカン)を結合させ、マウスマクロファージ細胞が貪食する様子を世界で初めて動画撮影することに成功した。

A-2. 酸化亜鉛ナノ粒子を用いた可視化技術・診断技術の基礎開発(自己評価 B)

- ・粒径 10nm 以下の酸化亜鉛ナノ粒子の化学合成に成功した。
- ・生体内の酸化亜鉛がCTで検出されることを確認した。
- ・酸化亜鉛標識抗体使用の前段階として、金コロイド標識抗体を用いてマウス胎児内生体分子を可視化できることを確認した。
- ・マウスにおいて、金コロイド標識抗体による微小腫瘍(ACTH 分泌腫瘍細胞)のCTでの検出の可能性を示した。

A-3. 酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規可視化技術の基礎開発(自己評価 A)

- ・化学合成法によって作製した酸化亜鉛ナノ粒子(直径 10 nm 以下)にポルフィリン分子を結合させ、酸化亜鉛からポルフィリンへの共鳴エネルギー移動効率 80%を達成した。さらに酸化亜鉛-ポルフィリン複合体特有の新規な発光ピークを見出した。
- ・酸化亜鉛ナノ粒子(直径数10 nm程度)を凝集することなく分散させた導電性高分子薄膜を作製する手法を確立した。溶液および薄膜の蛍光測定結果から、酸化亜鉛からの共鳴エネルギー移動に適した物質の指針を得た。

B-1. 創傷の診断(自己評価 A)

- ・マイクロ流路ナタデココゲル手法により、脂質異常患者の簡易診断ができることを見出し、ナタデココを用いた新しい電気泳動技術を確立した。この新規手法により電気泳動学会児玉賞を受賞した。

B-2. 創傷の治療(自己評価 B)

- ・セルロースなどの線維で抗菌薬含有骨セメントの強度および除法能を in vitro で高めることに成功した。また、骨セメントの新しい形状を考案し特許に出願した。生物学的効果を検証するための In vivo 実験系を確立した。

B-3. 機能回復(自己評価 A)

- ・歯根管治療材として使用できる形態を検討し、ナタデココの加工法を開発した。
- ・加工したナタデココと、同じセルロースである紙の膨張の経時変化を精査・比較し、紙よりも膨張することを証明した。

C-1. 新規ハイドロゲルの開発(自己評価 A)

- ・疎水性のモノマー及び親水性のモノマーを用いて、水溶液中でのラジカル共重合により両親媒性のブロックコポリマーの開発に成功した。これらは、体温付近で転移する両親媒性のヒドロゲルおよびオルガノゲルである。

C-2. 悪性腫瘍や代謝性疾患に対するハイドロゲルを用いた新規薬剤送達システムと診断方法(自己評価 B)

- ・細胞死抑制分子が、急性骨髄性白血病の異常造血に関わること、cyclophosphamide (CP) と adriamycin (ADR) を用いた免疫応答誘導性抗癌剤療法において、それぞれの単独療法と比較し、全身性のがん特異的T細胞性免疫応答が誘導できること等を見出した。
- ・酸化亜鉛と PNIPAM-allylamine 複合ハイドロゲルを形成し、蛍光強度の増加を確認した(北テキサス大との共同研究)。

D-1. 新規チタン酸バリウムの医療応用技術の開発(自己評価 A)

- ・単結晶育成時の温度降下速度を遅くすることで KF 添加 BaTiO₃ の 5mm 大の単結晶を育成に成功。共振・反共振法にて測定した結果、圧電定数や電気機械結合定数の温度依存が明らかになった。
- ・独自のゾル・ゲル法にて、KF を 10% 添加した BaTiO₃ のナノ粒子の作製に成功した(特許申請予定)。これを用いた温熱療法用のナノ粒子として実験を準備中。
- ・緻密セラミックスを通常焼成での作製に成功した(特許申請予定)。この系での配向セラミックスの作製を検討中。

D-2. 近赤外蛍光標識技術の開発(自己評価 A)

- ・二核フタロシアニン錯体を合成し、「生体の窓」と呼ばれる近赤外波長域に強い光吸収を持ち蛍光標識物質として有用が高いことを示した。更に近赤外光で、有機物質を分解できる光触媒として働くことを確認した。
- ・内因性(ヒト脳)に存在するアミロイド親和性物質を検索し、cystatin C および lysophosphatidylcholine を見出すことで、アミロイド形成との関係の実験の準備を行うことができた。

E-1. ナノ物質の安全性評価(自己評価 A)

- ・酸化亜鉛ナノ粒子を用いて蛍光顕微鏡による細胞内中性脂肪トレース技術を確立した。走査型電子顕微鏡の評価は進行中。
- ・急性毒性試験および紫外線の細胞または組織への評価法を確立する。酸化亜鉛の急性毒性試験(経口投与)のホルマリン固定組織よりマイクロスライサー技術による迅速診断技術の確立を行った。

⑦ 公表論文、学会発表など（別途添付していただく個人調査の中から年度末までに発行される学術雑誌等（紀要も含む）に掲載が確定しているものも含め、代表的なものを10件程度選んでください。発明等に関しては差し支えない範囲で記載してください）

論文 査読あり30件、査読なし7件プロジェクトに関係のあるもの

1. K. Senthilkumar, **O. Senthilkumar**, Kazuki Yamauchi, **Moriyuki Sato**, Shigekazu Morito, Takuya Ohba, **Morihiko Nakamura**, and **Yasuhisa Fujita**, "Preparation of ZnO nanoparticles for bio-imaging applications", Phys. Status Solidi B, , in press.
2. **Takeshita H.**, Soejima M, Koda Y, Yasuda T, Takatsuka H, Fujihara J: Gln222Arg (A2317G) polymorphism in the deoxyribonuclease I gene exhibits ethnic and functional differences. **Clin Chem Lab Med** 47, 51-55, 2009.
3. Kondo Y, Shen L, Cheng AS, Ahmed S, Boumber Y, Charo C, Yamochi T, **Urano T.**, Furukawa K, Kwabi-Addo B, Gold DL, Sekido Y, Huang TH and Issa JP.: Gene silencing in cancer by histone H3 lysine 27 trimethylation independent of promoter DNA methylation. **Nature Genet.** 40: 741-750, 2008.
4. Folco HD, Pidoux AL, **Urano T.**, and Allshire RC.: Heterochromatin and RNAi Are Required to Establish CENP-A Chromatin at Centromeres. **Science** 319, 94-97, 2008.
5. **M. Sato** 他4名のファーストオーサー, Preparation and properties of polymee/zin oxide nanocomposites using functionalized zinc oxide quantum dots, Eur. Polym. J., 44.:3430-3438, 2008.
6. T. Ikeue, S. Kurahashi, **M. Handa**, T. Sugimori, and M. Nakamura, Electronic structure of five- and six-coordinate iron(III) tetraazaporphyrin complexes: Pyrrole-Ca chemical shift as a useful probe, **J. Porphyrins Phthalocyanines**, 12, 1041-1049, 2008.
7. **A. Nagai**, M. Terashima, AM. Sheikh, Y. Notsu, K. Shimode, S. Yamaguchi, S. Kobayashi, J. Masuda, Involvement of cystatin C in pathophysiology of CNS diseases, **Frontiers in Bioscience**, 13, 3470-3479 (2008).
8. **J. Xu** and **Y. Akishige**, "Relaxor in KF-doped BaTi₂O₅ Ceramics by Spark Plasma Sintering", **Applied Physics Letters** 92 No.5 (2008) 052902(1-3).

学会発表 49件(内国際会議13件)

特許:佐藤守之, 中村守彦, 「ナノ粒子蛍光標識剤の新規製造法およびその蛍光標識特性」特願2008-27924号 他2件.

⑧ 外部資金の獲得状況, その他, 特筆すべき成果 (シンポジウムの開催, 産学連携・地域連携に関する各種見本市, 展示会への出展なども含む)

(外部資金獲得) 科研費31,520千円, その他の研究助成36,820千円

(受賞)

- ・平川正人: IEEE Symposium on Visual Languages and Human-Centric Computing, Most Influential Paper Award受賞, "HI-VISUAL: A Language Supporting Visual Interaction in Programming", 9月17日
- ・秋重幸邦: Marquis Who's Who in the World(26th edition-2009)掲載
- ・本間良夫, 竹永啓三, 秋元美穂「がん転移とミトコンドリアDNA変異」島根大学研究功労賞9月8日.

(シンポジウム開催)

- ・島根発ナノテクノロジーシンポジウム, 第2回ナノメディシン国際シンポジウムを島根県と共催で開催した。(2008年11月7日, 島根県民会館, 参加者約200名)

(出展)

- ・第7回産学官連携推進会議(京都会議)「S-匠ナノメディシンの研究活動について紹介」6月, 京都
- ・秋重幸邦, 徐軍, イノベーション・ジャパン2008-大学見本市, 「鉛フリーの新しい圧電材料・強誘電材料」, 2008年9月16-18日, 東京国際フォーラム, 有楽町
- ・「S-匠ナノメディシンプロジェクト」, 島根発ナノテクノロジーシンポジウム, 2008年11月, 島根県民会館.
- ・「S-匠ナノメディシンプロジェクト」, 出雲産業見本市, 2008年11月, 出雲ドーム.
- ・「S-匠ナノメディシンプロジェクト」, ナノバイオExpo2009, 2009年2月, 東京ビックサイト.

(テレビ放映及び新聞報道)

- ・山陰中央新報, 島根日日新聞, 毎日新聞, 読売新聞, 日本経済新聞, 山陰中央テレビ, 山陰中央テレビ, 日本海テレビ, 日本海テレビ, 日本海テレビ, 4月4日「ミトコンドリアDNAの突然変異-がん細胞転移に関与」.
- ・山陰中央新報, 4月17日(経済面), 「島大・秋重教授 圧電材料無鉛化に成功」
- ・中国新聞, 6月24日16面(社会面), 「ナノ粒子, 医療に光」
- ・読売, 朝日, 毎日, 読売(島根版), 山陰中央新報(中国・産経・共同通信, 島根日日, 日経, 山陰中央新報, 11月6-22日, NHKニュース(11月18日, 12月24日), 「がん細胞を光らせて観察、島根大チームが蛍光物質を開発」.

(その他)

- ・University of North Texas から大学院生3名を受け入れて共同研究を実施(5月~7月の2ヶ月間).
- ・特許第4072620号「酸化亜鉛超微粒子および酸化亜鉛超微粒子の製造方法」について民間企業と特許実施許諾契約を締結し、企業による製造とサンプル出荷を開始した。
- ・Dunkan Hospital (Raxaul, India)において、外来診察200名と手術執刀9例を含む3週間の医療協力を実践し、本プロジェクトの南アジアにおける需要を調査した。

⑨ 本年度の主要な研究成果 (図, 表, ポンチ絵などを多用して, 2 ページ以内にわかりやすくまとめてください)

A. 酸化亜鉛

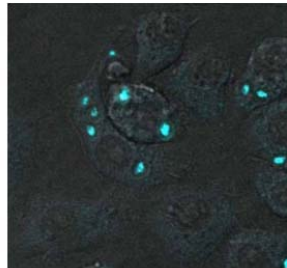
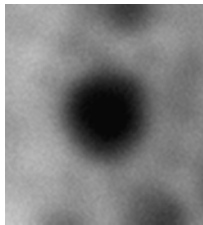
A-1. 酸化亜鉛蛍光標識剤の開発

・ガス中蒸発法の粒子を粉碎・遠心分離により蛍光性を保ったままで微細化し、単分散した直径 8nm の球状 ZnO ナノ粒子 (TEM 写真左) の作製に成功した。

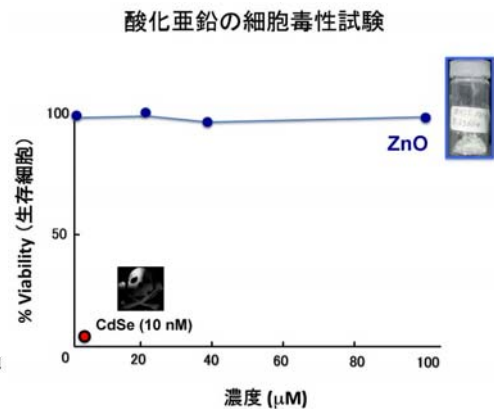
・官能基を付加した酸化亜鉛ナノ粒子にザイモサン (ペーターグルカン) を結合させ、マウスマクロファージ細胞が貪食する様子を共焦点レーザー

走査型顕微鏡で撮影した (写真中)。

・酸化亜鉛ナノ粒子が一般的な細胞毒性を示さないこと実証した (右図)。



取り込んだ酸化亜鉛の蛍光を発するマウスの細胞

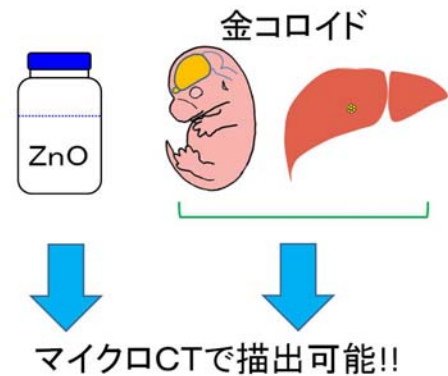


A-2. 酸化亜鉛ナノ粒子を用いた可視化技術・診断技術の基礎開発

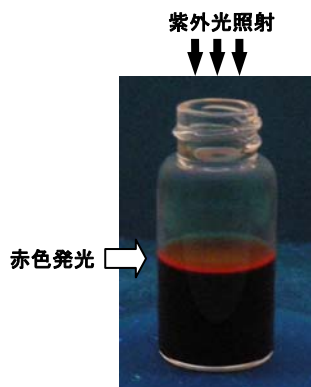
・血管から生体組織内に移行可能な微小粒径の酸化亜鉛粒子の化学合成に成功した。

・マウス胎児内に注入した酸化亜鉛粒子のマイクロCTによる検出が可能であることを示した。

・CT検査に適切な粒径の酸化亜鉛粒子標識抗体の作成に先立ち、金コロイド粒子標識抗体を用いて、マウス胎児の脳などの臓器の描出および生体組織内の微小腫瘍の検出が可能であることを示した。



A-3. 酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規可視化技術の基礎開発



酸化亜鉛-ポルフィリン複合体特有の発光

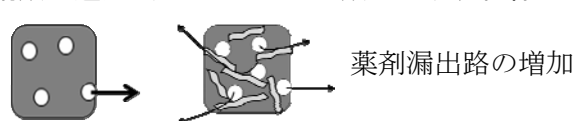
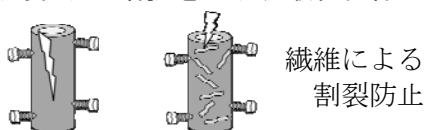
酸化亜鉛-ポルフィリン複合体特有の発光ピークを得ることに成功

ポルフィリンは強い赤色発光を示すことで有名ですが、私達は酸化亜鉛ナノ粒子との複合体を形成させることで、これまで知られていなかった色の発光が得られることを見出しました。この発見は、ポルフィリンの発光波長を自由にコントロールする道を拓くもので、ポルフィリンの医療応用につながります。

B. ナタデココ

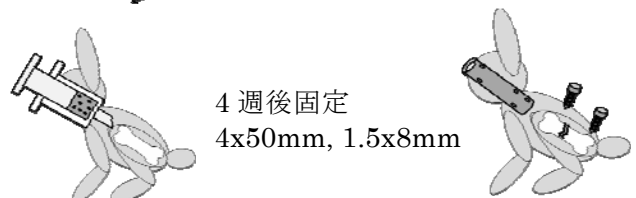
骨セメントの機能向上にセルロース使用

1. 強度 (52%増強を達成、最終目標は 100%) 2. 薬剤放出遷延 (3-30 日で 25%放出達成、目標は 50%)



3. 動物実験モデルを確立

細菌注入
メチシリン耐性ブ菌
1x10⁶ CFU/0.2mL



⑨ 本年度の主要な研究成果 (続き)

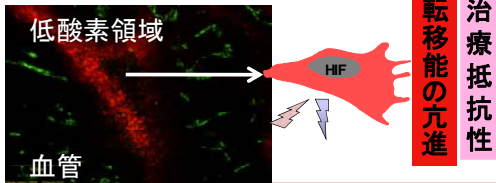
C. ハイドロジェル

C-1. 新規ハイドロゲルの開発

○ 両親媒性ゲルの開発に成功した。このうちヒドロゲルは、体温付近で粒径が変化する。このことは DDS への応用の可能性を示唆する。また、アセトン中で膨潤するオルガノゲルは工業分野および医療分野への応用が期待される。

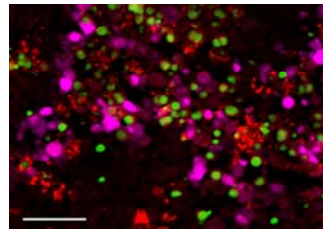
C-2. 分子標的薬剤の開発の為の基礎研究

腫瘍内低酸素領域のがん細胞を標的にした分子標的療法の例



癌細胞は正常細胞に比べて、低酸素状態にあり、HIF1という低酸素に特異的に発現する分子が、癌の転移能の亢進や治療抵抗性に関与しています。したがって、HIF1を標的とした治療法が、癌に対する特異的な分子標的療法となり得えます。

HIF1分子を標的とした遺伝子治療用ベクターの開発



腫瘍内低酸素部位 死滅しつつあるがん細胞(緑色)

HIF1を標的にした遺伝子治療用ベクターを開発し、その効果を腫瘍内に直接導入し調べたものですが、ピンクで示した低酸素領域中のがん細胞のHIF1を抑制し、癌細胞が緑で示したように死滅することが判りました。

D. 新規ナノ材料

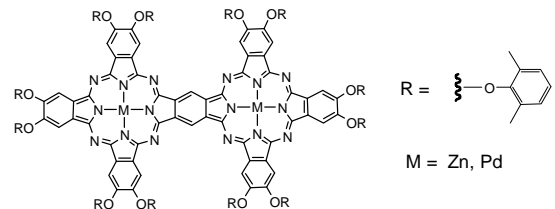
D-1. 新規チタン酸バリウムの医療応用技術の開発

- ・ KF10%添加 BaTiO₃ 単結晶の大型化に成功し、共振反共振法にて圧電定数の温度依存性が測定できた。室温における圧電定数は、PZT と比較して 2 倍近く大きい。
- ・ 独自のゾル・ゲル法にて、KF を 10% 添加した BaTiO₃ のナノ粒子の作製に成功した (図の左から乾燥ゲル、650°C、650°C + 800°C、650°C + 1000°C)。



D-2. 近赤外蛍光標識技術の開発

- ・ π 共役を拡張することで、800~850nm の長波長領域に強い光吸収帯を有するフタロシアニン錯体 (右図) を合成することができた。さらに、パラジウム(II)および亜鉛(II)二核錯体は、800 nm ~ 1000 nm の光で、有機物質 (DPBF) の分解反応の光触媒として働くことを確認した。光触媒として用いた二核フタロシアニンの光励起状態が、ある程度長い寿命を持っていないと、このような光触媒能力を示すことができないので、このフタロシアニン二核錯体が、高い蛍光特性を有すると考えられる。この点について、今後さらに検討を行うが、最も興味深いことは、800~1000nm という長波長領域のエネルギー的には弱い光で、有機物質 (DPBF) を光分解できたことである。このような報告は過去に例がないので、その機構についても今後詳細に調べる。
- ・ 内因性(ヒト脳)に存在するアミロイド親和性物質を検索し、cystatin C および lysophosphatidylcholine を見出すことができた。



E. 安全性評価

E-1. ナノ物質の安全性評価

- ・ 生体の細胞内中性脂肪(トリグリセリド)の酸化亜鉛による蛍光顕微鏡による標識技術を確認した。パラホルムアルデヒド固定マイクロスライサー組織切片をイソプロピルアルコール可溶酸化亜鉛溶液にて 37 度で反応させ細胞内の中性脂肪を検出した。肝細胞内の中性脂肪 (トリグリセリド) の脂肪滴が一個一個観察された (右図)。
- ・ 酸化亜鉛の組織内検出 (評価法の確立)。未固定の生組織またはホルマリン固定後の組織をマイクロスライサーにて 30 ミクロン切片を作成、蛍光顕微鏡で観察した。特に急性毒性試験の際に、気道のリンパ節に軽い炎症所見が認められたので、マイクロスライサーにて肺の切片を作成して、直接蛍光顕微鏡で観察を行った。病理組織学的にはリンパ節に酸化亜鉛の集積を認めず、他の感染症によるリンパ節の炎症を疑った。このように、酸化亜鉛の集積部位を直接観察するには、この評価方法が適していることが明らかとなった。

