

|   |  |   |                            |
|---|--|---|----------------------------|
| 島根大学プロジェクト研究推進機構 『重点研究部門』   | 平成21年度   | 年度報告書   | 提出日<br>平成21年2月15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教育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><b>A. 酸化亜鉛:</b> 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>B. ナタデココ:</b> 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><b>C. ハイドロジェル:</b> 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><b>D. 新規ナノ材料:</b> 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><b>E. 安全性評価:</b> 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)<br>藤田 恭久   | 総合理工学部(教授)   | プロジェクト総括  |                            |
| (酸化亜鉛 Gr.)<br>藤田 恭久<br>O. Senthil Kumar<br>中村 守彦<br>平川 正人<br>宇田川 潤<br>廣光 一郎<br>田中 仙君  | 総合理工学部・電子制御システム工学科(教授)<br>プロジェクト研究推進機構(研究員)<br>産学連携センター・地域医学共同研究部門(教授)<br>総合理工学部・数理・情報システム学科(教授)<br>医学部・発生生物学講座(准教授)<br>総合理工学部・物質科学科(教授)<br>総合理工学部・物質科学科(助教) | 酸化亜鉛 Gr 総括, 酸化亜鉛ナノ粒子の医療応用技術の開発(A1,A2,A3,B1,D2,E1)<br>酸化亜鉛蛍光ナノ粒子とハイドロジェルの合成及び複合材料作製(A1,A2,A3,C1)<br>酸化亜鉛ナノ粒子の抗体標識による蛍光標識剤の開発と蛍光イメージング基礎的検討(A1, E1)<br>酸化亜鉛などのイメージングにおける画像情報解析(A1,A2,D2)<br>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(A2)<br>酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規可視化技術の基礎開発(A3)<br>酸化亜鉛ナノ粒子を用いた共鳴エネルギー移動技術の基礎開発(A3) |                            |
| (ナタデココ Gr.)<br>竹下 治男<br>中井 毅尚<br>関根 浄治<br>森 隆治  | 医学部・法医学講座(教授)<br>総合理工学部(准教授)<br>医学部・歯科口腔外科学講座(教授)<br>プロジェクト研究推進機構(准教授)   | グループの総括, ナタデココの臨床医療応用(B1,B2)<br>ナタデココペーパーポイントを用いた創傷の治療(B2)<br>ナタデココを用いた機能回復(B2)<br>ナタデココ等臨床医療応用のアジア各国における需要調査(B2,B3)  |                            |
| (ハイドロジェル Gr.)<br>福田誠司<br>佐藤 守之<br>竹永 啓三<br>原田 守<br>浦野 健   | 医学系研究科(准教授)<br>総合理工学部(教授)<br>医学部・生命科学講座(准教授)<br>医学部・免疫学講座(教授)<br>医学部・病態生化学講座(教授)   | ハイドロジェルを用いた分子標的薬剤の開発研究と Gr 総括(C2,C1)<br>新規ハイドロジェルと酸化亜鉛蛍光標識剤の開発(C1,A1)<br>ハイドロジェルを用いた難治性がん細胞に対する分子標的薬剤の開発(C2)<br>ハイドロジェルを用いた難治性がん細胞に対する新たな免疫療法の開発(C2)<br>ハイドロジェルと蛍光標識を用いた細胞内タンパク質動態に関する基礎的研究(C2)   |                            |
| (新規材料開発 Gr.)<br>秋重 幸邦<br>戴 中華<br>半田 真<br>長井 篤   | 教育学部(教授)<br>プロジェクト研究推進機構(研究員)<br>総合理工学部(教授)<br>医学部・臨床検査医学講座(准教授)   | Gr 総括, チタン酸バリウム系圧電素子材料とナノ粒子の医療応用技術の開発(D1,C1)<br>チタン酸バリウム系医療応用材料の合成(D1,C1)<br>近赤外蛍光材料の開発とエネルギー移動の研究(D2,A3)<br>近赤外蛍光イメージングによるアルツハイマー病診断の基礎的検討(D2)   |                            |
| (安全性評価 Gr.)<br>秋吉 英雄<br>山本 達之<br>下崎 俊介  | 生物資源科学部・生物科学科(准教授)<br>生物資源科学部・生命工学科・教授<br>プロジェクト研究推進機構(研究員)  | Gr 総括, ナノ物質の安全性評価とイメージング(E1,A1)<br>ナノ物質の医用分光学的評価(E1,A1)<br>ナノ物質の安全性評価(E1)   |                            |

**⑤ (1) 本年度の研究計画目標の達成状況及び自己評価**

(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。また、その達成目標の項目ごとにその達成状況を記入し、以下の基準に従って自己評価して下さい。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。自己評価がB以外の場合には、その理由についても記載して下さい。2~3月に行う計画のため未執行の場合には評価を空欄にして下さい。)

| 計画と達成目標  | 達成状況と自己評価  |
|--|--|
| <p><b>A-1. 酸化亜鉛蛍光標識剤の開発</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ガス中蒸発法で生成した酸化亜鉛ナノ粒子への抗体修飾技術を開発する</li> <li>・酸化亜鉛蛍光標識を用いた生体内のバイオイメージングを行う。</li> <li>・酸化亜鉛蛍光標識の食品応用技術の可能性を探る。</li> </ul> <p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・酸化亜鉛標識抗体および情報技術を活用し、マウス体内における直径 1mm以下の微小腫瘍のCTによる検出を目指す。</li> </ul> <p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・酸化亜鉛ナノ粒子からポルフィリンへのエネルギー移動について、酸化亜鉛の粒子サイズをコントロールし、エネルギー移動効率及びポルフィリンの発光強度を増大させる。</li> <li>・酸化亜鉛ナノ粒子からの共鳴エネルギー移動による可視光発光の増大を利用した医療応用を提案する。</li> </ul> | <p><b>A-1.(自己評価 A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ガス中蒸発法で生成した酸化亜鉛ナノ粒子の生理食塩水への分散と官能基の付加に成功した。また、ハイドロジェル、シリカによるコーティングを可能とした。</li> <li>・官能基を付加した酸化亜鉛ナノ粒子標識の改良を行い、標識した細胞をマウスの肺臓内で観察することに成功した。</li> <li>・食品応用に有用なイメージング技術を開発した(特許出願準備中)。</li> </ul> <p>(実際に生体内の標識剤として使えることを示し、産業応用可能な技術の開発など実用化へ向けての進展があった。)</p> <p><b>A-2.(自己評価 B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・酸化亜鉛標識抗体の代替として金コロイド標識抗体を使用し、生体組織内に注入した直径 1mm以下の腫瘍細胞塊が検出できた。</li> </ul> <p><b>A-3.(自己評価 A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・直径 3nm の小さな酸化亜鉛粒子にポルフィリンを直接結合させることでエネルギー移動効率を増大させ、ポルフィリンの発光を6倍にまで増強することに成功した。</li> <li>・酸化亜鉛微粒子とポリマーを微小液胞内に閉じ込めることで、ポリマーの発光強度が増大する現象を見出した。</li> </ul> <p>(任意の波長の発光を得るための基礎技術を確立できた。)</p> |
| <p><b>B-1. ナタデココの臨床医療応用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心筋梗塞等急性期疾患のマーカーとなりうる核酸分解酵素を用いて蛍光色素とナタデココの組み合わせによる該疾患の超早期迅速判定システムを構築する。</li> <li>・酸化亜鉛を組み合わせた DNA 診断システムの可能性を探る。</li> </ul> <p><b>B-2. ナタデココペーパーポイントを用いた創傷の治療や機能回復</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・創傷の治療に有効であるナタデココペーパーポイントを完成させるために、成形加工方法やその加工物の簡易評価システムを構築する。</li> <li>・骨関節再建とスキンケアの実用化。</li> </ul> <p><b>B-3. ナタデココ臨床医療応用のアジア各国における需要調査</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ナタデココ臨床医療応用のアジア各国における需要度を決定する。</li> </ul>   | <p><b>B-1.(自己評価 B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・各種核酸分解酵素(DNase I, DNase1L3, DNase II,等)の生体内変動を明らかにし、心筋梗塞等急性期疾患のマーカーにおける早期迅速判定システムの特異度を確立した。</li> <li>・DNA 診断システムへの酸化亜鉛系手法の導入について予備的検討を行った。</li> </ul> <p><b>B-2.(自己評価 B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ナタデココペーパーの作製法を確立した。既存のペーパーポイントとの比較評価を行い、優位性を検証した。</li> </ul> <p><b>B-3.(自己評価 B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗菌剤含有ナタデココは、日本での臨床研究は困難であるが、南アジアでは臨床試験に発展しうることがわかった。</li> </ul>  |
| <p><b>C-1. 新規ハイドロジェルの開発</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・特性温度が体温より近い新規刺激応答性ハイドロジェルを開発し、その性質を解析する。</li> </ul> <p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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い、治療標的となりうる分子群を明らかにする。</li> <li>・分子標的薬や抗腫瘍薬をハイドロジェルに含有させ、試験管内で温度変化による放出を確認する。</li> </ul>   | <p><b>C-1.(自己評価 B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・転移温度を 32°Cで粘性の低い新規ヒドロゲルの開発に成功した。</li> </ul> <p><b>C-2.(自己評価 B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・N-acetylcystein が低酸素での膵臓癌の浸潤亢進を抑制すること、オートファジーが前立腺癌の増殖抑制に関わること、Survivin 標的治療が ITD-Flt3 による急性白血病を抑制しうること、更に Aurora キナーゼによる紡錘体制御因子 EB3 のリン酸化制御を解明した。</li> <li>・新規ハイドロジェルの温度変化による粘度変化の予備実験を行った。</li> </ul>   |
| <p><b>D-1. 新規チタン酸バリウムの医療応用技術の開発</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。圧電性厚膜を作製する。</li> <li>・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。擬似生体組織(ファントム)を用いて温熱効果の測定を行い、材料特性を明らかにする。</li> </ul> <p><b>D-2. 近赤外蛍光標識技術の開発</b></p>   | <p><b>D-1.(自己評価A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・圧電材料:KF 添加 BaTiO<sub>3</sub> 単結晶の物性とほぼ同等の性能がセラミックスで得られた。BaTi<sub>2</sub>O<sub>5</sub> に Mn を添加することで、常圧で、セラミックスを合成することが可能となった。</li> <li>・温熱効果:粉末を混ぜた蒸留水に RF の電磁波を印加し、温熱効果を調べた。KF10%添加 BaTiO<sub>3</sub> 粉末(3月に作製法で特許申請)やマルチフェロイック物質の BiFeO<sub>3</sub> 粉末において、顕著な効果を確認した。</li> <li>・新規発光材料:ゾルゲル法で作製した BaTi<sub>2</sub>O<sub>5</sub> の前駆体乾燥</li> </ul>   |

|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・体の吸収・蛍光特性を詳細に調べ、近赤外線域での蛍光標識物質としての実用化に向けての検討を行う。検討結果に基づき、蛍光特性を向上するための分子設計、合成手法の開発も行う。</li> <li>・近赤外線標識を用いたアミロイド測定法を検討する。脳アミロイド沈着 transgenic mouse にアミロイド親和性物質を注入し、脳内アミロイドへの移行を組織学的に確認する。</li> <li>・標識物質の経頭蓋骨的検出法の基礎的検討を行う。</li> </ul> | <p>ゲルにおいて、UV 照射で青、青色照射で緑、緑色照射で赤の発光が現れることを発見した。<br/>(温熱効果が見出されたこと、発光機能の確認、特許出願など計画以上の成果があった。)</p> <p><b>D-2. (自己評価 B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・赤外領域に光吸収特性を示す蛍光体を、比較的高収率で、純粋な二核錯体を再現よく合成できるようになった。さらに、近赤外域で効果のある新しい光触媒を発見した。</li> <li>・近赤外光反射による脳の血流の測定を行い、プローブや S/N 等の問題点を抽出した。</li> </ul> |
|--|--|

|  |   |
|--|---|
| <p><b>E-1. ナノ物質の安全性評価</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・酸化亜鉛ナノ粒子およびナノ粒子化合物の材料開発を行うとともに、動物実験によるイメージング評価および材料物質の急性毒性試験を実施する。</li> <li>・酸化亜鉛および酸化亜鉛化合物に励起する紫外線の影響を調査するとともに、細胞、組織への評価を行う。</li> </ul> | <p><b>E-1. (自己評価 A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・酸化亜鉛ナノ粒子による蛍光剤の開発を行い、動物実験による細胞・組織内脂肪球の蛍光イメージング技術を開発した。また、各種酸化亜鉛ナノ粒子の細胞毒性試験を行い、毒性のないことを確認した。さらに、顕微ラマンイメージングを用いた新しい生体細胞への影響評価手法を見いだした。</li> <li>・酸化亜鉛に励起する紫外線の影響調査のため、牛眼の眼に対する紫外線の影響を観察した。<br/>(細胞活性をリアルタイムで評価できる新たな方法を見いだした。)</li> </ul> |
|--|---|

(2)プロジェクト全体の自己評価(プロジェクト全体としての達成目標から、今年度の研究成果がこれまでの経過・成果にもとづいてどの段階にあるのかを明示して下さい。また、各グループ間での連携状況についても記入してください。)

**●プロジェクト全体評価(自己評価) プロジェクト全体としての達成目標に対する今年度の研究成果の達成状況について (自己評価 A)**

本プロジェクトでは安全、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うため、初年度は 4 つのグループでそれぞれのナノ材料系の特性や機能等の基礎的な可能性を示すことができた。本年度は一歩進んで**臨床応用の可能性と安全性**を調べることを目標として研究に取り組んだ。

結果として、上記に示したように酸化亜鉛によるがん検診や産業応用へ向けた進展、ナタデココの心筋梗塞診断、歯科応用への可能性の確認、分子標的薬の効果確認、チタン酸バリウムの温熱効果の確認、生体深部で使用可能な近赤外光触媒の発見、細胞活性のリアルタイム評価法の開発などそれぞれのテーマで臨床応用へ向けた可能性を示すことができた。これらの成果は島根大学発の新しい診断・治療の基礎技術開発に結び付くものであり、今後のナノテク教育研究拠点への発展が期待できる。昨年度より数居の高い評価を行ったが、全体としては予想以上の成果が多くあがっているため自己評価は A とした。

**●各グループ間の連携状況**

本プロジェクトはナノ材料御を用いた標識剤と薬物送達システムを中心とした診断・治療の基礎技術開発であり、4 つの材料関係のグループは医療系の出口は異なるが、共通技術を基盤としている。安全評価グループは各グループとの連携を前提としている。そのため初年度からグループ間の連携は密に行っている。その成果が今年度の公表論文、学会発表、特許などの成果に現れている。以下に本年度の主な連携を示す。

- ・酸化亜鉛とハイドロジェルの融合 (A1, C1, 北テキサス大学)
- ・酸化亜鉛の波長変換技術への有機物質の導入 (A3, D2, A1)
- ・DNA 診断システムへの酸化亜鉛ナノ粒子導入による高感度化 (B1, A1)
- ・チタン酸バリウムとハイドロジェルの融合 ((D1, C1, 北テキサス大学)
- ・安全評価技術への酸化亜鉛の利用、安全評価技術のイメージングへの応用 (A1,E1)

さらに都市エリア事業や医理工農連携プログラム等との連携も進展している。特筆すべきは医療技術(法医学)を産業応用に役立てる国内では例のない通常の医工連携とは逆の連携も始まっていることである。今後、段階が進むにつれて抗体修飾技術などでグループ間連携がさらに進み、拠点形成に向けた総合力を発揮できるようになると予想される。

**⑥ 公表論文、学会発表など(当該研究に関連した本年度の公表論文、学会発表、特許申請の件数を一覧表に記入して下さい。発明等に関しては、差し支えない範囲で記載して下さい。)**

|            |                        |
|------------|------------------------|
| 論文掲載 (総件数) | 56<br>(内査読あり 55)       |
| 学会発表 (総件数) | 85 (内国際会議 17, 招待講演 10) |
| 特許出願 (総件数) | 5 (国際出願 1)             |

**【内訳】**

**●論文**

- 1.Sween John, Sreekar Marpu, Jianyou Li, Mohammad Omary, Zhibing Hu, Yasuhisha Fujita, and Arup Neogi, "Hybrid Zinc Oxide Nanoparticles for Biophotonics", **Journal of Nanoscience and**

Nanotechnology, 10, (2010) pp.1707-1712.

2. **Ichiro Hiromitsu**, Takahisa Ikeue, Kazuhiro Karino, Takatsugu Ohno, **Senku Tanaka** Hideo Shiratori, Shigekazu Morito, **Yasuhisa Fujita** and **Makoto Handa**, "Photoinduced energy transfer in ZnO-tetraphenylporphyrin systems", **Chemical Physics Letters** 4, (2009) pp. 315-319.
3. **中村 守彦**, **藤田 恭久**, **佐藤 守之**, 「ナノテク利用した新蛍光剤で長時間発光を実現し, がん診断に応用」, レーザ加工学会 (in press).
4. **Moriyuki Sato**, Hajime Harada, Shigekazu Morito, **Yasuhisa Fujita**, **Shunsuke Shimosaki**, **Takeshi Urano**, **Morihiko Nakamura**, "Preparation, characterization and properties of novel covalently surface-functionalized zinc oxide nanoparticles", **Applied Surface Scienc.** (in press).
5. Nakajima T, Takagi R, tajima Y, Makita C, kominato Y, Kuribara J, Ohshima S, Tada H, Tsurugaya H, Kobayashi Y, **Takeshita H**, kawai Y, Yasuda T. Development of a sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of DNase I in human serum.: **Clin Chim Acta**, 403, 219-222, 2009.
6. **S. Fukuda**, P. Singh, A. Moh, M. Abe, EM. Conway, HS. Boswell, S. Yamaguchi, XY. Fu, LM. Pelus. Survivin Mediates Aberrant Hematopoietic Progenitor Cell Proliferation and Acute Leukemia in Mice Induced by Internal-Tandem-Duplication of Flt3. **Blood** 114 (2): 394-403, 2009.
7. M. Tongu, N. Harashima, T. Yamada, T. Harada, and **M. Harada**. Immunogenic chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin against established murine carcinoma. **Cancer Immunology Immunotherapy**, 2010. (in press).
8. Kagansky A, Folco HD, Almeida R, Pidoux AL, Boukaba A, Simmer F, **Urano T**, Hamilton GL and Allshire RC.: Synthetic heterochromatin bypasses RNAi and centromeric repeats to establish functional centromeres. **Science** 324:1716-1719, 2009.
9. Shimada A, Dohke K, Sadaie M, Shinmyozu K, Nakayama J, **Urano T** and Murakami Y.: Phosphorylation of Swi6/HP1 regulates transcriptional gene silencing at heterochromatin. **Genes Dev.** 23: 18-23, 2009.
10. Synthesis of BaTi<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Nanopowders by Sol-Gel Method and the Dielectric Properties of the Ceramics, **Y. Akishige**, **J. Xu**, H. Shigematsu, S. Morito and T. Ohba, **Japan J. Applied Physics**, 48 (2009) 051402(1-5).

その他 46 件

#### ●学会発表(代表的なものを数件記入して下さい)

1. **O. Senthilkumar**, K. Senthilkumar, M. Tokunaga, H. Okamoto, **M. Sato** and **Y. Fujita**, "ZnO nanoparticles stabilized by modified chitosan in aqueous medium", **3rd International Symposium on Nanomedicine**, November, 2009, Okazaki Conference Center, Okazaki.
2. Ben Urban, Sween John, Sreekar Marpu, **Yasuhisa Fujita**, Zhibing Hu and A. Neogi, "Zinc Oxide Based Hydrogel for Bio-Applications using Two-photon Excitation", **2009 MRS Fall Meeting**, December 3, 2009, Boston, USA.
3. **廣光一郎**, 川見郁奈, **田中仙君**, 森戸茂一, 池上崇久, **藤田恭久**, **半田 真**: 「酸化亜鉛微粒子-ポルフィリン複合体の発光特性 II」, **第 57 回応用物理学関係連合講演会**, 2010 年 3 月 17 日-20 日, 東海大学(平塚).
4. **T. Nakai**, K. Abe, **R. Mori**, J. Sekine and A. Yoshino: 「Manufacture of a dental point with natural cellulose fibers」, **第 19 回日本 MRS 学術シンポジウム**, H21 年 12 月 7-9 日, 横浜市開港記念会館.
5. **森 隆治**, 「サイドロッキング法とその後療法: 日本発医療技術の可能性」, 第 1 回ネパール・日本整形外科合同シンポジウム, H21 年 2 月 18-19 日, ネパール国ポカラ市.
6. **秋重幸邦**, 「精密組成制御による BaTi<sub>3</sub> の巨大応答」, **日本物理学会 2009 年秋季大会シンポジウム講演**, 9 月 25 日, 熊本大学.

その他 79 件

#### ●特許出願

1. **佐藤守之**, **中村守彦**, 「蛍光標識材料および蛍光標識剤」, PCT/JP2009/67643, 2009 年 10 月 9 日.
2. 植木賢, 李仕剛, **中村守彦**, 天野祐二, 「内視鏡」, 特願 2009-200761, 2009 年 8 月 31 日.
3. **森隆治**, **中井毅尚**, 吉野勝美, 「骨セメント」.
4. **秋重幸邦**, 「BaTi<sub>2</sub>O<sub>5</sub>系強誘電性セラミックス製造方法」特願 2009-148621, 2009 年 6 月 23 日.
5. **秋重幸邦**, 「チタン酸バリウム系蛍光物質」特願 2009-286076, 2009 年 12 月 17 日.
6. **秋吉英雄**, **藤田恭久**, 「ナノ粒子蛍光剤および蛍光イメージング方法」, 出願準備中.

⑦外部資金獲得状況（当該プロジェクトに関連した外部資金について一覧の各項目に総件数、金額を記入して下さい。）

| ■外部資金獲得状況一覧          |         | 件数 | 金額(千円)  |
|----------------------|---------|----|---------|
| (1) 科研費（配分額は間接経費を含む） |         | 15 | 35,170  |
| (2) 科研費以外の外部資金       | 受託研究    | 2  | 110,020 |
|                      | 共同研究    | 1  | 300     |
|                      | 寄附金・助成金 | 5  | 2,820   |
|                      | 合計      | 23 | 148,310 |

【一覧内訳】

(1) 科研費（科目ごとに、テーマ、研究者、金額をそれぞれ列挙してください。）

1. 基盤(A)「疾患感受性遺伝子 DNase I の多型機構解明」(竹下治男(代表研究者), 藤原純子, 安田年博, 高塚尚和) 4,030 千円
  2. 基盤(B)「おとり遺伝子を用いた腫瘍血管新生抑制における純国産型遺伝子治療法の開発」(石橋浩晃, 関根浄治, 近藤誠二, 成相義樹) 5,200 千円
  3. 基盤(B)「Survivi を標的とした活性型 Flt3 陽性造血腫瘍に対する新たな治療戦略開発」(福田誠司(代表)) 2,990 千円
  4. 基盤(B)「新規チタン酸バリウムの物性解明と実用化に向けたプロセス技術開発」((代表)秋重幸邦, (分担) 松本一郎) 2,340 千円
  5. 基盤(B)「ヒストンコードにおけるアルギニン残基のメチル化修飾制御機構の解明」(浦野 健(研究代表者)) 7,930 千円
  6. 基盤(C)「南極オゾンホール経由の紫外線が動物の眼に及ぼす影響に関する分光学的研究」(山本達之, 高橋哲也, 山本直之, 神田啓史, 伊村智) 1,430 千円
- 他 9 件

(2) その他外部資金（一覧の項目別に、テーマ、研究者、金額を列挙してください。）

1. 受託研究「環境にやさしい材料を用いた次世代照明デバイス・新エネルギー関連技術による新産業の創出（しまね産業振興財団(都市エリア産学官連携促進事業「宍道湖・中海エリア」)）」(藤田恭久, 中村守彦, 竹下治男, 秋吉英雄, 宇田川潤, 藤原純子 他) 105,020 千円
  2. 受託研究「新しい蛍光剤・酸化亜鉛ナノ粒子を活用した早期がん診断技術の開発」(JST シーズ発掘試験研究「発展 B」) (中村守彦) 5,000 千円
  3. 共同研究「導電性 ZnO 粉末量産技術の開発」(民間企業) (藤田恭久) 300 千円
  4. 奨学寄付金「骨感染症研究」(山本整形外科) (森隆治) 160 千円
- 他 4 件

⑧その他特筆すべき成果（受賞、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、展示会への出展等も含む）

1. 文部科学省の都市エリア産学官連携促進事業(H21~23 年度)に採択され、医療食品応用に関して地域の産業界との連携が進展した（酸化亜鉛とナタデココグループが関係する）。
2. 島根発ナノテクノロジーシンポジウム（2009 年 11 月 19 日、くにびきメッセ）を開催し、学内外、地域の産官、若手研究者、学生のこの分野における学術的交流を推進した。
3. 第 8 回産学官連携推進会議、イノベーションジャパン、工学フォーラム、21 世紀出雲産業見本市、ナノバイオ Expo（国際）、nano tech（国際）など多くの展示会に出展し地域や産業界との交流を深めた。
4. 日本学術振興会の特別研究員（欧米短期）が採択になり University of North Texas から研究員（博士課程学生）を 4~6 カ月間（2010 年 1~9 月の間）受け入れ、ナノメディシン（酸化亜鉛・チタン酸バリウムと水素ゲルの融合）に関する共同研究を実施することになった。
5. 強誘電体の研究が科研費の新学術領域（領域提案型）のヒアリング審査に残り、物理学会（2009 年秋）でシンポジウム講演、日露強誘電体会議（2010 年 6 月）の招待講演に選定など学会で高い評価を得た。
6. プロジェクトの成果を学内に広く応用展開する目的で、島根大学医生物理ラマン研究会を発足した（発起人 山本達之（代表）、大谷浩、藤田恭久、秋吉英雄）（現会員数、約 30 名）。併せて、平成 21 年 10 月 14 日に「ラマン分光法の生命研究への応用」と題した第 1 回講演会（参加者約 60 名）を山本が行なった。
7. 需要調査のためのインドでの医療活動が現地で紹介された（Hindustan 紙と Dainik Jagran 紙、12 月 4 日）。

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

官能基を付加した酸化亜鉛ナノ粒子標識の改良を行い, 酸化亜鉛で標識した細胞をマウスの肺臓内で観察することに成功した(図-1)。これにより臨床応用への展望が開けた。



図-1

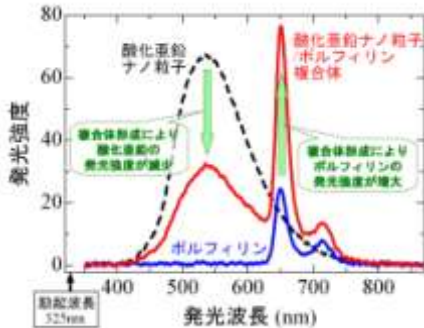


図-2

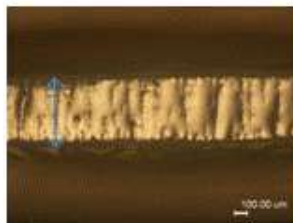
A-3. 酸化亜鉛ナノ粒子を用いた新規可視化技術の基礎開発

直径 3nm の小さな酸化亜鉛粒子にポルフィリンを直接結合させることでエネルギー移動効率を増大させ, ポルフィリンの発光を 6 倍にまで増強することに成功した(図-2)。この結果は酸化亜鉛を用いて任意の発光波長を得られることを示すものである。

B. ナタデココ



吸水1分後



吸水30分後

図-3 膨張時におけるナタデココシート断面の光学顕微鏡写真

B-2. ナタデココペーパーポイントを用いた創傷の治療や機能回復

ナタデココペーパーの作製法を確立し, 既存の歯科治療材ペーパーポイントと比較した材料工学的評価を行った。吸水による膨張性評価の結果, 既存ペーパーは膨張しないのに対しナタデココは 3~5 倍に膨張することを確認した(図-3)。その他に吸着性, 引張強度についても優位性を検証した。



図-4 インドにおける医療活動の現地報道(12/4)

B-3. ナタデココ臨床医療応用のアジア各国における需要調査

インドにおける需要調査に合わせて行った現地での医療活動が現地での社会貢献として評価され, 好意的な報道がされた(図-4)。

C. ハイドロジェル

C-1. 新規ハイドロゲルの開発

転移温度を 32°C で粘性の低い新規ヒドロゲルの開発に成功した(図-5)。転移温度を体温まで上昇させることが課題である。

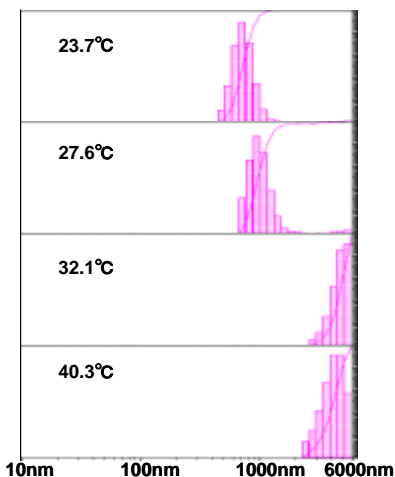


図-5 新規ハイドロゲルの粒子径分布

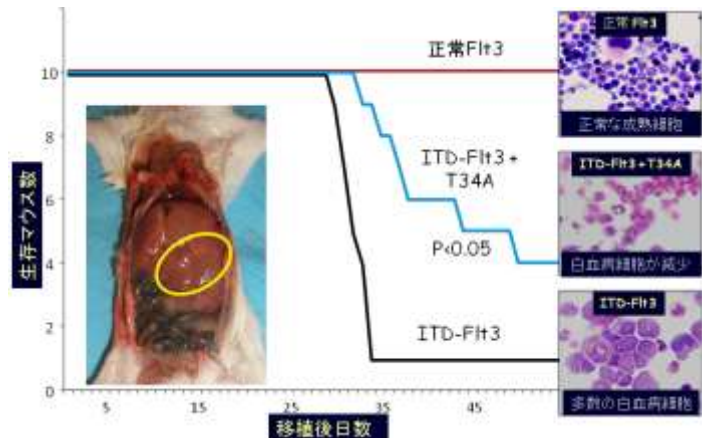


図-6 急性白血病に対する Survivin 抑制の効果

### C-2. 分子標的薬剤の開発のための基礎研究

がん細胞特異的に発現しているような分子を標的にして攻撃する分子標的療法の一つとして細胞死抑制分子 Survivin を標的とした癌、白血病治療の研究を実施している。図-6 は ITD-FIt3 細胞により誘導された急性白血病におけるマウスの生存数を示している。急性白血病のマウスは約 1 ヶ月で死亡したが Survivin という癌細胞で高発現している分子を欠損させると生存が延長した。この結果から Survivin が難治性で予後不良と関連する ITD-FIt3 陽性の造血腫瘍に対して新たな分子標的となることがわかった (Fukuda S. et al, Blood 2009)。

### 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

粉末を混ぜた蒸留水に RF の電磁波を印加し、温熱効果を調べた。KF10% 添加 BaTiO<sub>3</sub> 粉末(3月に作製法で特許申請)やマルチフェロイック物質の BiFeO<sub>3</sub> 粉末において、顕著な効果を確認した(図-7)。ハイドロゲルの温熱効果実験を UNT との共同で進めている

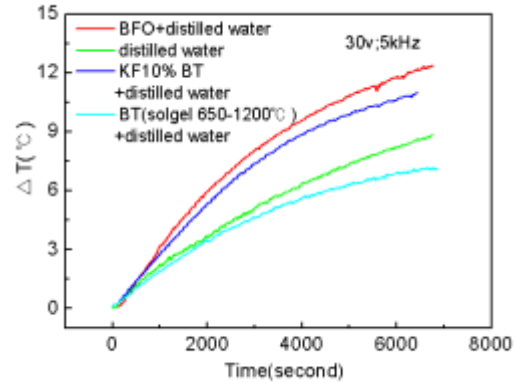


図-7 蒸留水の温度上昇 (5 kHz・30V の電場下)

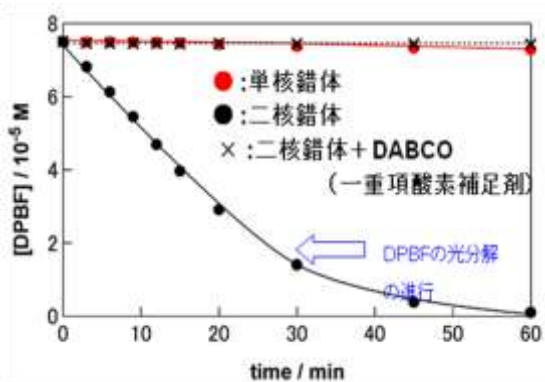


図-8 Pd(II) フタロシアニン二核錯体の光触媒能

#### D-2. 近赤外蛍光標識技術の開発

図-8 は Pd(II)フタロシアニン二核錯体へ波長 780nm 以上の近赤外光を照射したときの光触媒効果による DPBF(1,3-diphenylisobenzofuran)の分解を示す。励起一重項酸素の補足剤である DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)を加えたところ分解が抑制されることも分かった。これらの結果は近赤外光による新たな治療技術の可能性を示すものである。

### E. 安全性評価

#### E-1. ナノ物質の安全性評価

・酸化亜鉛ナノ粒子および官能基付酸化亜鉛の細胞毒性試験を行い、毒性のないことを確認した。  
・顕微ラマンイメージングを用いた新しい生体細胞への影響評価手法を見いだした。図-10 はコエンザイム Q10 により細胞活性の指標となる生命のラマンシグナルが増加することを示したものである。この方法によりナノ粒子等の細胞への影響を生きた状態で評価できるようになった。

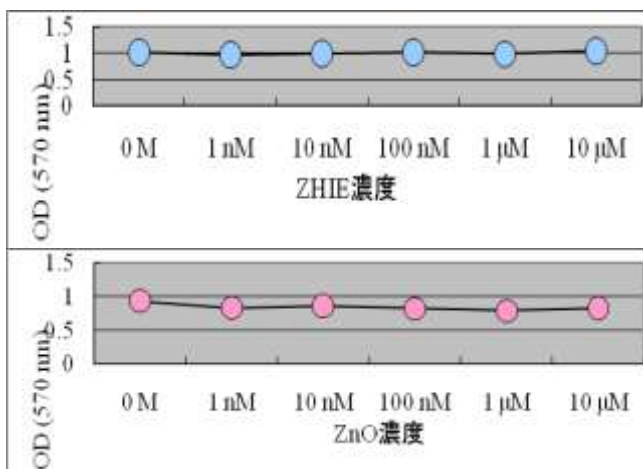


図-9 培養細胞による細胞毒性試験

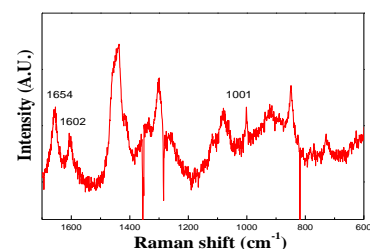


図-10 コエンザイム Q10 による生命のラマンシグナルの増加

## ⑩研究成果の教育への還元、若手研究者育成プランについて

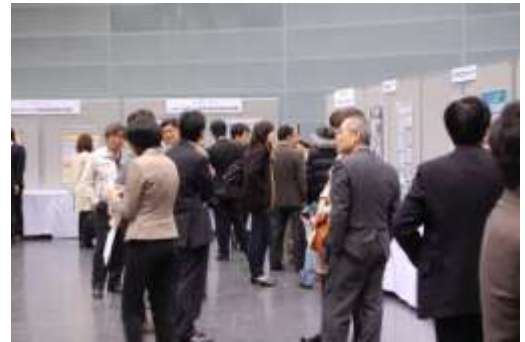
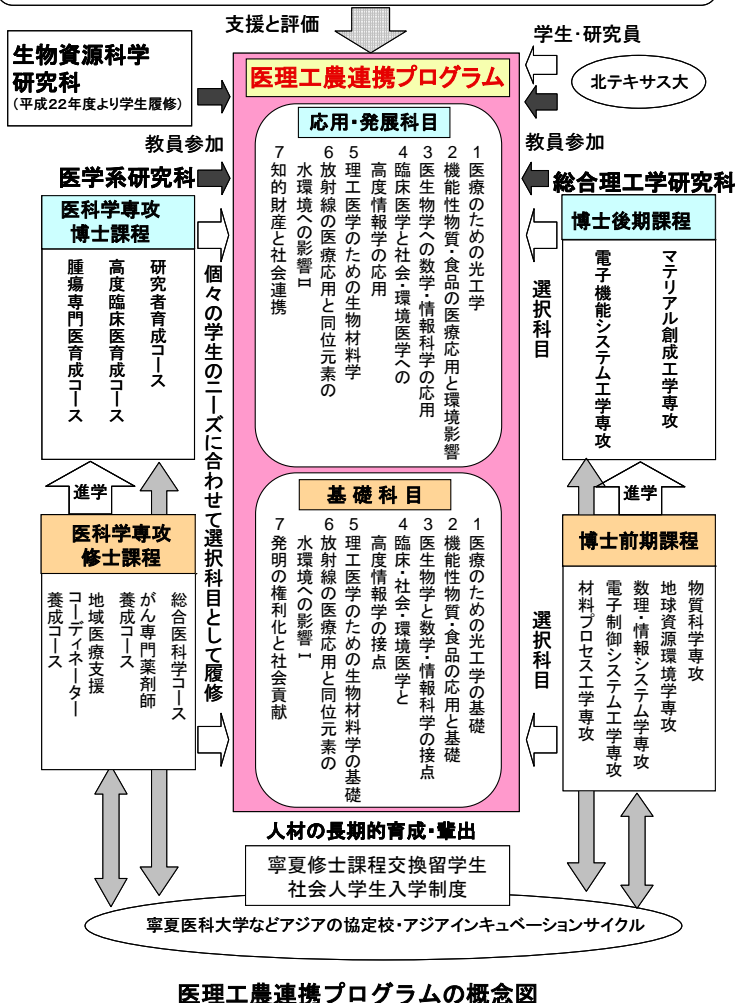
(計画書の内容を踏まえて、今年度取り組んだ内容を記入して下さい。)

本プロジェクトで扱う「低コスト」「簡易」「実用性」、そして「環境にやさしい」「安心」「安全」なナノテクは材料作製から臨床応用までが小規模な施設で完結でき、町工場の職人「匠」に通じる総合的な技術伝承が可能というユニークな特徴がある。平成20年度からスタートした博士後期課程の医理工連携プログラム(H21年度より博士前期課程を含めた医理工農連携プログラムへ発展)との連携によりナノメディシンの推進や活用に必要な人材育成が可能になる。さらに島根大学医学部付属病院など学内との連携により医療技術や人材育成において国内や寧夏大学を含むアジア地域へ貢献する拠点を形成する。本プロジェクトの成果は、自発的・継続的な医・理工連携の推進体制と人材育成体制を形成するものであり、理工学、医学、生命科学を繋ぐナノテク教育研究センターの設立を通して医理工農連携プログラムの研究部門を担当し、島根大学の新たな特徴となる教育研究分野を切り開くことを目指している。

### (本年度の活動)

- ・医理工農連携プログラムをはじめとする多くの学生の研究環境を提供した。
- ・寧夏大学からの学生受け入れや米国インディアナ大学への大学院生派遣(8月, 12月)など国際交流を実施した。日本学術振興会の特別研究員(欧米短期)が採択になり北テキサス大学からは研究員(博士課程学生)を4~6カ月間(2010年1月~9月)受け入れが決定した。
- ・ナノテクシンポジウム開催や展示会出展など若手研究者や学生が地域や産業界と交流できる場を提供した。
- ・ナノノ材料の作製、評価装置を集約した共同実験室を全学共用スペースに設置し、医学部も含めて複数の学部の学生・若手研究者が使用できるようにした。この実験室を利用して医理工農連携プログラムの授業における実習を行った。
- ・高大連携: 出前授業(松江東, 出雲等), 体験学習(益田, 出雲, 浜田, 松江南, 大東等)等に積極的に貢献した。
- ・本プロジェクトでは、医理工農融合分野の研究に対応できる国内・アジア「地域」のリーダーとなる若手人材を実践的に育て、その地域へ戻し活躍させ、それがさらに新しい医理工連携の増強につながるという正の連鎖(アジア インキュベーション サイクル構想)の構築に取り組んでいる。第14回アジアビジネスインキュベーション協会総会に、本学・産学連携センターの丹生晃隆氏が出席し、各国インキュベーション関係者にS-匠ナノメディシンプロジェクトの英文チラシを配布し研究プロジェクトのアピールを行った。

重点研究プロジェクト 「S-匠ナノメディシン」「地域資源循環型社会の構築」  
 特定研究プロジェクト「寧夏」「テキサス」「組織形成の数理解析」  
**目的: 地域共創・資源循環型社会の構築と人材育成**



**ナノテクシンポジウム(くにびきメッセ)**  
 若手研究者や学生が産学官の研究者と議論をかわした。参加者約200名。



**ナノテク共同実験室(松江キャンパス)**  
 ナノ材料の作製、評価装置を集約した実験室を全学共用スペースに設置した。医学部も含めて複数の学部の学生・若手研究者が使用している。医理工農連携プログラムの実習などに使用。写真は高校生が大学の研究風景を見学しているところ。