

## 研究成果（小テーマにつき2ページ以内でまとめてください）

<p>サブテーマ名：ナノテク材料による医療用イメージングとターゲティング技術の開発 小テーマ名：2-1-① 刺激応答ナノ磁性粒子の融合材料開発</p>
<p>サブテマリーダー（所属、役職、氏名） 平岡眞寛（共同研究員・京都大学）、中條善樹（雇用研究員・京都大学） 研究従事者（所属、役職、氏名） 成田麻子（雇用研究員・ASTEM）、中 建介（雇用研究員・京都工芸繊維大学）、前田浩平、吉田文平（共同研究員・三洋化成工業株） [都藤靖泰（共同研究員・三洋化成工業株）]</p>
<p>研究の概要、新規性及び目標</p> <p>① 研究の概要</p> <p>磁気共鳴画像診断（MRI）用造影剤として市販されている酸化鉄ナノ粒子は、その表面は分散性や生体適合性を高めるためにデキストランなどの糖鎖で覆われているが、これらには患部認識や、異なるシグナルの付与や増強、さらに粒子径の精密制御など、新たな機能の付与が求められている。そのためには表面機能化とともに表面修飾技術の向上が必須である。本研究では、イメージングの手段としてMRIを念頭に置いた独自性の高い素材を開発するために以下の研究を行った。</p> <p>水溶液中で温度、アニオンおよびpH等の生体内で起こりうる刺激に感受して集積化するイミダゾリウム塩などの有機機能団とハイブリッド化した金属ナノ粒子基盤材料の開発を行った。さらに、酸化鉄ナノ粒子の安定性向上と新たな機能性物質を修飾する足場となるシリカコート酸化鉄ナノ粒子の簡易な作製法を開発し、これへの表面修飾による新たな機能付与を行った。また、開発した刺激応答性ナノ粒子複合体のMRI以外の用途として、バイオセパレーションへの応用開発を行った。</p> <p>② 研究の独自性・新規性</p> <p>分子イメージング用ナノ材料に刺激応答性を付与させることが本研究の特色であり、水溶液中で温度、アニオンおよびpH等の生体内で起こりうる刺激に感受して集積化する仕組みをナノ粒子に付与させるためにイミダゾリウム塩を用いようとするところに新規性がある。生体との相互作用を意識したカチオン性ナノ粒子としてはトリメチルアンモニウム塩化物で被覆したカチオン性磁性ナノ粒子がラット神経幹細胞に効率良く取り込まれるという報告など数例であり、イミダゾリウム塩を用いた例は皆無である。また、毒性を示す半導体ナノ粒子や酸化鉄ナノ粒子を医療ナノ材料として用いるために表面を化学的に安定なシリカ層で覆う試みが報告されているが、均一かつ膜厚制御する被覆法としては不十分であった。それに対して本研究はシリカ層の厚みを制御する簡易な手法を開発した点に新規性を有している。</p> <p>③ 研究の目標（フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に）</p> <p>1) フェーズⅠ</p> <p>刺激応答性磁性ナノ粒子複合体の開発を目的として、イミダゾリウム塩被覆酸化鉄ナノ粒子調製の最適化と毒性評価を行うとともに、市販のMRI用酸化鉄ナノ材料との優位性を明らかにする。さらに、有機官能基被覆やマルチモダリティ化を達成するためにプラットフォームとなる安定で低毒性の膜厚制御されたシリカコート酸化鉄ナノ粒子調製法の最適化を図る。</p> <p>2) フェーズⅡ</p> <p>メチルイミダゾリウム被覆シリカコート酸化鉄ナノ粒子とペプトソームまたはラクトソームとの融合材料を中心に、体内動態の評価を蛍光検出法やMRIを用いて評価する。また、これまでに試作したpH応答性磁性ナノ粒子複合体のMRIプローブとして応用に向けた開発を行うとともに、バイオセパレーション利用等への派生技術の開発を行う。</p>
<p>研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して）</p> <p>イミダゾリウム塩部位を有するシランカップリング剤により酸化鉄ナノ粒子表面の修飾の最適化を行い、そのMRI評価を滋賀医科大学で、毒性評価を日本新薬（株）にて行った。シリカコート酸化鉄ナノ粒子のシリカ膜厚の制御法の開発を行った。これをプラットフォームとし、種々の有機官能基化ナノ複合材料を設計することで、pH応答および熱の刺激による粒子の凝集・解離を制御できる材料の開発を行った。これとDNAおよびアルブミン等のタンパク質との吸着実験を行った。また、シ</p>

リコート酸化鉄ナノ粒子を腫瘍特異的プローブに融合化させた。

主な成果

具体的な成果内容：

イミダゾリウム塩で被覆した酸化鉄ナノ粒子は市販のイメージング用磁性ナノ粒子であるFeridexと同等以上のMRI画像が得られるとともに、細胞およびラットに対して同程度の毒性であることがわかった。シリカ膜厚が制御できるシリカコート酸化鉄ナノ粒子の簡易作成法の開拓に成功した。イミダゾリウム塩で被覆した酸化鉄コアナノ粒子はDNAを吸着するものの、アルブミン等のタンパク質との相互作用はほとんど認められず、生体由来溶液中からDNAなど、特定のアニオン性分子を回収する材料になり得ることが示された。アミノ基を有する酸化鉄コアナノ粒子を作製し、腫瘍特異的プローブとの融合化が達成できた。

特許件数：4件、論文数：6件、口頭発表件数：47件

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

生体との相互作用を意識したカチオン性ナノ粒子としてはトリメチルアンモニウム塩化物で被覆したカチオン性磁性ナノ粒子がラット神経幹細胞に効率よく取り込まれるという報告など数例であり、イミダゾリウム塩を用いた例は皆無である。イミダゾリウム塩誘導体はイオン性液体として有機合成やエネルギー分野で多くの応用開発が展開してきている、最近になってこれらイオン性液体を医療材料に応用しようというトレンドが生まれているが、本研究はその先駆けとなるものである。

2 実用化に向けた波及効果

本研究では、今まで研究例のほとんどなかったイミダゾリウム塩を用いてその生体との相互作用を詳細に評価することと、pHやアニオン等の刺激応答によって可逆的に集積するしくみを開拓するものである。本目標に向かって研究を遂行する過程で、イミダゾリウム塩を界面に有するナノ粒子の様々な環境における化学的相互作用や反応性を利用することで、イメージング材料としてだけでなく、バイオセパレーション用磁性材料としての応用展開が可能であることが示されたことから、検査薬や工業分野におけるセンサー材料として様々な実用化に向けた開発の基盤技術となる。また、毒性の少ないシリカでナノ粒子表面をコートする簡便な手法を開発し、その膜厚も制御しうることから、種々の機能性磁性ナノ粒子を開発する基盤材料としての提供が可能となる。

残された課題と対応方針について

水溶液中で温度、アニオンおよびpH等の生体内で起こりうる刺激に感受して集積化する仕組みをナノ粒子に付与させることは可能となったが、分子イメージング用ナノ材料に刺激応答性を付与させる特色は未だ明らかにはなっていない。

	JST負担分 (千円)							地域負担分 (千円)							合計
	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度	小計	16年度	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度	小計	
人件費				4,677	4,987	3,885	13,549				9,588	9,300	6,985	25,873	39,422
設備費	中間評価結果を受けて研究テーマの組み直しを行ったため、フェーズIについては様式1を参照されたい			7,327	10,126	2,349	19,802	中間評価結果を受けて研究テーマの組み直しを行ったため、フェーズIについては様式1を参照されたい			0	0	0	0	19,802
その他研究費 (消耗品費、材料費等)				4,660	12,428	7,371	24,459				2,190	2,000	1,800	5,990	30,449
旅費				552	905	300	1,757				240	240	180	600	2,417
その他				405	301	195	901				480	466	349	1,295	2,196
小計				17,621	28,747	14,100	60,468				12,498	12,006	9,314	33,818	94,286

代表的な設備名と仕様 [既存 (事業開始前) の設備含む]

JST負担による設備：島津紫外・可視・近赤外分光光度計一式、Primini/KE1、高速液体クロマトグラフProminence、リアルサーフェイスビュー顕微鏡

地域負担による設備：透過型電子顕微鏡、粉末X線回折装置、熱分析装置、電気泳動装置、動的光散乱光度計、フーリエ変換赤外分光光度計