

療診断技術として、ナノサイズ AgI ビーズは新たな X 線造影剤としてますます有用となることが予測される。しかし血中に投与した際の体内動態はいまだ明らかではなく、今後も研究を進め、さらに新しい応用や新しい診断技術の開発を行なう予定である。

#### F 健康危惧情報

現在までのところ、本研究は人間を対象としたものではないため、健康に対する害は生じない。

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nakajima M, Takeda M, Kobayashi M, Suzuki S, Ohuchi N, Nano-sized fluorescent particle as a new tracer for sentinel node detection: An experimental model for decision of appropriate size and wavelength. *Cancer Sci.*, 2005 (in press)

2) Zhou X, Kobayashi Y, Ohuchi N, Takeda M and Kasuya A, Strong Luminescence of CdSe Nanoparticles by Surface Modification with Cadmium (II) Hydroxide. *International Journal of Modern Physics B*, 2005 (in press)

3) Zhou X, Kobayashi Y, Romanyuk V, Ohuchi N, Takeda M, Tsunekawa S and Kasuya A, Preparation of silica encapsulated CdSe quantum dots in aqueous solution with the improved optical properties. *Applied Surface*

*Science*, 242, 281-286, 2005

3) Takeda M, Kobayashi Y, Takayama M, Suzuki S, Ishida T, Ohnuki K, Moriya T and Ohuchi N, Biophoton detection as a novel technique for cancer imaging. *Cancer Sci.* 95, 656-661, Aug 2004

4) Kobayashi Y, Misawa K, Takeda M, Kobayashi M, Satake M, Kawazoe Y, Ohuchi N, Kasuya A and Konno M, Silica-coating of AgI semiconductor nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 251, 197-201, 2004

5) Kawahara M, Sakayori M, Shiraishi K, Nomizu T, Takeda M, Abe R, Ohuchi N, Takenoshita S, Ishioka C. Identification and evaluation of 55 genetic variations in the BRCA1 and BRCA2 genes of patients from 50 Japanese breast cancer families. *J. Hum. Genet.* 49: 391-395, 2004

6) Kobayashi Y, Misawa K, Kobayashi M, Takeda M, Konno M, Satake M, Kawazoe Y, Ohuchi N, Kasuya A, Silica-coating of fluorescent polystyrene microspheres by a seeded polymerization technique and their photo-bleaching property. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 242, 47-52, 2004

7) Shiraishi K, Kato S, Han S-Y, Liu W, Otsuka K, Sakayori M, Ishida T, Takeda M, Kanamaru R, Ohuchi N, Ishioka C.

Isolation of temperature-sensitive p53 mutations from a comprehensive missense mutation library. *J Biol Chem*, 279 (1): 348-355, 2004

8) Ishida T, Moriya T, Furuta A, Ohuchi N. Pathological assessment of intraductal spread of carcinoma in relation to surgical margin state in breast conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol*, 33 (4):161-166 2003

9) Sakayori M, Kawahara M, Shiraishi K, Nomizu T, Shimada A, Kudo T, Abe R, Ohuchi N, Takenoshita S, Kanamaru R, Ishioka C. Evaluation of the diagnostic accuracy of the stop codon (SC) assay for identifying protein-truncating mutation in the BRCA1 and BRCA2 genes in familial breast cancer. *J Hum Genet*, 48: 130-137, 2003

10) Amari M, Moriya T, Harada Y, Ishida T, Ohnuki K, Takeda M, Sasano H, Horii A, Ohuchi N. LOH analyses of asynchronous lesions of ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 33 (11):556-562 2003.

11) Ohuchi N, Ishida T, Ohnuki, Takeda M. Advances in diagnosis of breast cancer: mammography for screening and MRI for breast-conserving surgery. R. Ros, T Kakizoe (eds, ) "Innovative achievements in cancer imaging". The 33rd International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund. pp. 30-34, 2003.

12) 武田元博、粕谷厚生、川添良幸、大内

憲明、ナノセンシングカプセルの医療応用と未来展望、*BIO Clinica*、Dec 2004

13) 武田元博、大内憲明、MRI による乳癌診断および臨床利用、別冊。医学の歩み 乳腺疾患 state of arts、伊藤良則・戸井雅和(編)、医歯薬出版、99-101、2004

14) 大内憲明、武田元博、川添良幸、佐竹正延、粕谷厚生。クラスター利用ナノ医療。ナノ学会会報、1 (2): 101-105, 2003

#### 1. 学会発表 (国際学会)

1) Kasuya A, Takeda M, Ohuchi N, et al. Application of nanoparticles for optical fluorescence probe and X-ray CT in biomedicine. The 5<sup>th</sup> Internal Symposium on Nano-science and Technology for Medical Application. Sendai, February 2005.

2) Nakajima M, Takeda M, Ohuchi N, et al. Nano-sized fluorescent particles as new tracers for sentinel node detection: an experimental model for determination of appropriate size and wavelength. The 5<sup>th</sup> Internal Symposium on Nano-science and Technology for Medical Application. Sendai, February 2005.

3) Takeda M, Kobayashi M, Ohuchi N, et al. Biophoton imaging for detection of cancer growth. The 5<sup>th</sup> Internal Symposium on Nano-science and

Technology for Medical Application.  
Sendai, February 2005.

(国内学会)

1) 武田元博、小林芳男、中島護雄、多田 寛、  
亀井 尚、川添良幸、粕谷厚生、佐竹正延、  
大内憲明、新規ナノサイズヨウ化銀ビーズ  
を用いた X 線センチネルリンパ節生検の検  
討。第 104 回日本外科学会、2004 年 4 月 7  
日 - 4 月 9 日、大阪

2) 中島護雄、武田元博、多田寛、亀井尚、  
小林正樹、鈴木聡、川添良幸、粕谷厚生、  
小林芳男、三澤清登、大内憲明、蛍光ビー  
ズを用いたセンチネルリンパ節生検法の検  
討。第104回日本外科学会学術総会、2004  
年4月8日、大阪

3) 武田元博、石田孝宣、大貫幸二、鈴木明  
彦、中島護雄、多田 寛、渡辺 剛、桜井  
遊、伊藤正裕、原田成美、大内憲明、乳癌  
治療におけるEBM。第29回日本外科系連合学  
会学術集会、2004年7月2-3日、東京

4) 中島護雄、武田元博、小林正樹、鈴木聡、  
小林芳男、三澤清登、大内憲明、蛍光ビー  
ズを用いたセンチネルリンパ節生検法の検  
討。蛍光ビーズを用いたセンチネルリンパ  
節生検法の検討。第14回乳癌基礎研究会、  
2004年8月29日、筑波

5) 武田元博、小林芳男、中島護雄、多田 寛、  
亀井 尚、川添良幸、粕谷厚生、佐竹正延、

大内憲明、AgIナノビーズを用いた新規X線  
造影剤の基礎的検討。第63回日本癌学会学  
術総会、2004年9月29-10月1日、福岡

6) 中島護雄、武田元博、多田寛、小林正樹、  
鈴木聡、小林芳男、三澤清登、川添良幸、  
粕谷厚生、大内憲明、ナノサイズシリカコ  
ーティング蛍光ビーズを用いたセンチネル  
リンパ節診断法の検討。第63回日本癌学会  
学術総会、2004年9月30日、福岡

7) 武田元博、石田孝宣、大貫幸二、鈴木明  
彦、中島護雄、多田 寛、渡辺 剛、桜井  
遊、伊藤正裕、原田成美、原田雄功、大内  
憲明、Lateral Tissue Flap を用いた乳房  
温存および一期的乳房再建手術。第 12 回日  
本乳癌学会総会、2004 年 6 月 11-12 日、小  
倉

8) 武田元博、石田孝宣、大貫幸二、鈴木明  
彦、中島護雄、多田 寛、渡辺 剛、桜井  
遊、伊藤正裕、原田成美、大内憲明、乳癌  
治療におけるEBM。第29回日本外科系連合学  
会学術集会、2004年7月2-3日、東京

II. 知的財産権の出願登録状況  
研究代表者と同じ

ナノサイズ・センシングカプセルの新規開発と医療応用

量子力学計算による医療用新物質探索と物性予測

（分担）研究者 川添 良幸 東北大学金属材料研究所

（分担）研究者 水関 博志 東北大学金属材料研究所

研究要旨

電子と原子核からなるクーロン多体系として、ナノ粒子の最安定原子構造と物性を、量子力学に基づく理論とスーパーコンピューターを最大限に活用することによって設計・予測することが可能となっている。この研究方法を第一原理シミュレーション計算と言うが、本研究では、この新物質設計方法を、ガン部位精密測定及び治療用の医療用ナノ粒子に適用して来た。

A 研究目的

第一原理シミュレーション計算を活用し、量子効果の著しいCdSeの1ナノメートルサイズの魔法数クラスターの最安定原子構造及び物理化学的性質の予測を行った。従来からの炭素原子のみから構成されたフラーレンやカーボンナノチューブ、また単一元素系を安定化させるための1金属原子添加金属内包フラーレンとは全く異なり、2元合金クラスターとして最初のナノメートルサイズにおける安定粒子であり、現在、バルクの半導体として重要なII-VI族元素の各種組合せに対して幅広い探索を行っている。2元合金の種類は3千もあり、成分や構造の自由度も考慮すれば、まさに無限の可能性が存在する。さらに、現在の標準理論である密度汎関数理論と局所密度近似に基づく第一原理計算法をはるかに越え、電子相関の影響を完全に取り込むことが可能な拡散量子モンテカルロ法の定式化とその活用により、継続的に、さらなる高

機能性粒子の理論設計を試みた。

B 研究方法

1 第一原理計算とは何か？

80年台の終わり頃から、第一原理計算（first principles calculation、*ab initio* method）という用語が、物理、化学、薬学、材料、さらには生体研究等の幅広い分野に多数登場するようになった。物質は、半導体であろうがタンパク質であろうが、全て同じ体系、即ち、量子力学の法則に従いクーロン相互作用する多数の電子と原子核からなる多体系である。すなわち、既に世の中に存在する、またはこれから創製したい物質は、量子力学の方程式を解くことによって、その構造を完全に決定でき、その物理・化学的性質から生起する反応まで完全に予測可能である。全く実験値を使わないため、実験に頼らず、電子・原子レベルでのシミュレーション計算により、試験管の替わ

りに、「計算機の中で」要求仕様に合致した物質を合成することができる。これが、理想的な第一原理計算による新物質設計である。

## 2 GW近似法

第一原理シミュレーション計算を活用し、量子効果の著しいCdSeの1ナノメートルサイズの魔法数クラスターの最安定原子構造及び物理化学的性質の予測を行った。従来からの炭素原子のみから構成されたフラーレンやカーボンナノチューブ、また単一元素系を安定化させるための1金属原子添加金属内包フラーレンとは全く異なり、2元合金クラスターとして最初のナノメートルサイズにおける安定粒子であり、現在、バルクの半導体として重要なII-VI族元素の各種組合せに対して幅広い探索を行っている。2元合金の種類は3千もあり、成分や構造の自由度も考慮すれば、まさに無限の可能性が存在する。さらに、現在の標準理論である密度汎関数理論と局所密度近似に基づく第一原理計算法をはるかに越え、電子相関の影響を完全に取り込むことが可能な拡散量子モンテカルロ法の定式化とその活用により、継続的に、さらなる高機能性粒子の理論設計を試みた。

### 倫理面への配慮

本研究は現在までのところ動物、人体を対象とした実験を行っていないため倫理的問題は生じない。

### C 研究結果・考察

本研究の基盤となっているシリコンク

ラスタ及び金属内包シリコンフラーレンに対するGW近似計算を行い、そのイオン化ポテンシャル及び電子親和力の絶対値算定に成功した。GW近似法は、標準理論である密度汎関数理論と局所密度近似に基づく第一原理計算法に電子交換相関相互作用を取り込むためのHedinによる電子ガス理論からの大きな寄与である。本研究では、従来行われていた擬ポテンシャル法と平面波展開による結晶のフロンティア電子状態計算の枠のレベルを超え、我々が独自に開発している全電子混合基底法により、複雑な構造体に対する全電子状態の絶対値算定を可能としたものである。通常の密度汎関数理論に基づく第一原理計算は基底状態を対象としているため、このような励起状態を含む物理量の絶対値算定は不可能である。今回の成果が、始めてシリコンクラスター及び金属内包シリコンフラーレンに対して、イオン化ポテンシャル及び電子親和力の絶対値算定に成功したものである。これらの値から、HOMO-LUMO (Highest Occupied Molecular Orbital - Lowest Unoccupied Molecular Orbital) ギャップが求まるため、対象とするクラスターの発光色が理論的に確定または予言できた。通常なされている局所密度近似(LDA)やハートレーフォック近似(HFA)は正しい算定を与えず、理論的根拠の薄いハイブリッドモデル(単にLDAとHFAに対する操作)がそれなりの値を出すのみであるが、これらとて一致の根拠は薄弱である。現在、単元素シリコンクラスターに対しては、実験結果があり、本シミュレーション結

果と良い一致を示している。また、金属内包シリコンフラーレンに対しては、質量スペクトルに特異的なピークが見られ、魔法数クラスターであることが確認され、今後の大量合成と単離、物性測定が望まれている状況である。

ナノサイズ・クラスターの化学反応性の研究を行った。それは、実際の医療応用においては、大気中や水中での安定性や他分子雰囲気下での化学反応性が極めて重要であり、その研究をしなければ、生体への適用性が全く不明だからである。また、シリコンフラーレンへの内包原子種を大幅に増加し、系統的にその最安定原子構造と物性を算定した。また、内包原子種によっては、これまでに知られていた12量体より少数のシリコン原子で安定構造を実現できるものも発見された。特に、皿上のクラスターは、半内包原子種によって外部環境に全く異なる反応性を示すため、動的新奇性が実現できる可能性を秘めていることが判明した。

2つの元素を組み合わせたナノスケールのクラスター全般に関しても数多くのシミュレーション計算を実行し、それらの最安定原子構造決定と物理化学的性質の算定を行った。その中でもバルク相としては、半導体産業で広く活用されているII-VI族合金の作るナノスケールのクラスターの最安定原子構造決定と物性算定を系統的に行った結果、従来のバルク物質への原子ドーピングによる機能性発現法では実現不可能な新奇な物性が多数見つり、ナノ医療への適用も検討した。

金属内包シリコンフラーレンと対照的な各種原子を内包する籠状の金クラスタ

ーに対する第一原理シミュレーション計算を実行した。この系は、最近、金クラスターが平面的な成長をするという従来の常識を破るシミュレーション計算結果が発表されたことを受け、その3次元形状として金原子の作る籠型ナノクラスターを検討したものである。貴金属は生体反応が少なく、ナノ医療への応用可能性が高いため、この新クラスターの物性値算定を行い、発光性などを確認した。磁性を持つナノクラスターの探索も併せて行った。これらの新ナノ粒子は、体外から磁場を印加することによって大幅に物性を変化させることが出来るため、従来の放射性同位元素や有機色素の代替物質として生体に安全な新イメージング物質となる可能性が期待される。

癌のキラーとして期待されるシングレット状態の酸素分子の電子状態等は、電子のスピンに依存する物性であり、その算定には極めて高精度の数値計算を行う必要がある。本研究では、従来の平面波と擬ポテンシャルの組み合わせによる局所密度近似計算または原子軌道の線形結合による分子軌道計算と比べ格段に高精度の2つの方法を開発し、具体的な対象物に適用している。すなわち、局所密度近似を超えて全電子を扱う混合基底法と拡散量子モンテカルロ法である。これらの数値計算用プログラムを適用することにより、ナノスケール物質の原子構造の決定と微妙なエネルギー差を持つ複数量子状態が存在する場合の基底状態確定が可能となっている。具体的な計算としては、金属内包シリコンフラーレンに関する超大規模シミュレーション計算を実行

した。この系に対する従来の第一原理計算結果は、適用するモデルによって魔法数クラスターが異なるなどの不具合があり、より高精度の計算が望まれていた。本計算手法により、この問題に対する抜本的な解決が得られたので、今後、実験以前に第一原理シミュレーション計算によって新金属内包シリコンフラーレンを予言することに関する基盤が確立されたと言える。このような一見、「昔からわかっていて」ようなことが、多体量子系の精密な定量的解析が可能となった今日になって初めて正しく解釈できるようになった。第一原理計算用プログラムなどは市販されている、と信じている人が多いが、系の全エネルギーを求め、単に実験値と合う合わないのレベルでの話しはできても、精密にエネルギー各項を求めて物質の成り立ちの根源的理解を試みることはまだまだ容易ではなく、本研究によって基本的な物理量の成り立ちが初めて解明され、第一原理計算を医療用ナノ粒子設計へ適用することの保証が得られた。

また、生体構成要素として重要なポルフィリンの組み合わせによって、ナノスケール物質の発光波長を可変にする方を理論的に検討して来た。本研究によって、種々の遷移金属原子の組み合わせと結合するポルフィリンの分子数により発光波長を大幅に変えることが可能であることを確認した。すなわち、遷移金属種類と2から10量体のポルフィリンの結合長により、その物性が大幅に変化し、それにより、発光波長が望まれる可視光領域全域をカバーすることが可能であることが示された。また、ポルフィリン分

子を多数個平面的に結合する実験が成功したという報告がなされている。我々のシミュレーション計算結果とこの実験結果を活用し、生体に取り込んでも安全な高光度の発光物質の開発が期待される。この新物質を用いると、上述のシングレット状態の酸素分子を励起するために必要な発光が得られる可能性があり、従来法では実現が困難であった生体に安全で高機能な癌キラー実現に向けて極めて重要な知見である。

#### D 結論

以上、本研究は、第一原理計算の基礎からのより高度な定式化とそれを適用した精密シミュレーション計算の実現を可能とし、それを医療用ナノ粒子へ適用することにより、実験家と共に新診断及び治療法への提言を行ったものである。

#### E 健康危惧情報

現在までのところ、本研究は人間を対象としたものではないため、健康に対する害は生じない。

#### F 研究発表

##### 論文発表

1. Ultra-Stable Nanoparticles of CdSe Revealed from Mass Spectrometry, Kasuya A, Sivamohan R, Barnakov YA, Dmitruk I M, Nirasawa T, Romanyuk VR, Kumar V, Mamykin SV, Tohji K, Jeyadevan B, Shinoda K, Kudo T, Terasaki O, Liu Z, Belosludov RV, Sundararajan V, Kawazoe Y, *Nature Materials*, 3, 99-102, 2004

2. Jain A, Kumar V, Kawazoe Y, All-electron calculations on MgO cluster ( $n=1-10$ ) with Tohoku University Mixed-Basis Program TOMBO. *Trans. Mat. Res. Soc. Jap.* 29, 15-18, 2004
3. Kawamura H, Kumar V, Kawazoe Y, Water sorption on Ti-doped silicon clusters. *PHYSICAL REVIEW B*, 70 (24): No. 245433 DEC 2004
4. Sawada T, Wu J, Kawazoe Y, Ohno K, Dynamics on Electronic Excitation in Chemical Reaction. *Trans. Mat. Res. Soc. Jap.*, 29[8], 3727-3729, 2004
5. Bae YC, Osanai H, Kumar V, Kawazoe Y, Nonicosahedral growth and magnetic behavior of rhodium clusters. *PHYSICAL REVIEW B* 70 (19): No. 195413 NOV 2004
6. Wang SY, Yu JZ, Mizuseki H, Sun Q, Wang CY, Kawazoe Y, Energetics and local spin magnetic moment of single 3,4d impurities encapsulated in an icosahedral Au-12 cage. *PHYSICAL REVIEW B*, 70 (16): No. 165413 OCT 2004
7. Wang SY, Yu JZ, Mizuseki H, Yan JA, Kawazoe Y, Wang CY, First-principles study of the electronic structures of icosahedral Ti-N ( $N=13, 19, 43, 55$ ) clusters. *JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS*, 120 (18): 8463-8468 MAY 8 2004
8. Noguchi Y, Ohno K, Kumar V, Kawazoe Y, Barnakov Y, Kasuya A, Dielectric Function of (CdSe)<sub>13</sub> Clusters. *Trans. Mat. Res. Soc. Jap.*, 29[8], 3723-3725, 2004
9. Kumar V, Singh AK, Kawazoe Y, Smallest magic caged clusters of Si, Ge, Sn, and Pb by encapsulation of transition metal atom. *NANO LETTERS* 4 (4): 677-681 APR 2004
10. Kikuchi Y, Belosludov RV, Baba H, Farajian AA, Mizuseki H, Kawazoe Y, Structure and Electronic Properties of Metal Di-(4-Thiophenyl)-Porphyrin. *Mol. Sim.*, 30, 92 9-933, 2004
11. Mizuseki H, Belosludov RV, Farajian AA, Igarashi N, Wang JT, Chen H, Majumder C, Miura S, Kawazoe Y, Molecular Orbital Analysis of Frontier Orbitals for Molecular Electronics: A Case Study of Unimolecular Rectifier and Photovoltaic Cell. *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 4, 377-382, 2003 2003

## II 知的財産権の出願登録状況

研究代表者と同じ



ナノサイズ・センシングカプセルの新規開発と医療応用

ネットワーク構造を持つ無機半導体の作製とナノ医療への応用技術

（分担）研究者 粕谷厚生 東北大学、学際科学国際高等研究センター

研究要旨

本研究では炭素フラーレンの如くナノメートルサイズでネットワーク構造をとる物質の内部或いは外部に原子、分子、蛋白質、薬剤を結合可能なナノセンシングカプセルを作製し、医療への応用を計画した。ネットワーク物質として直径数 nm の II-VI 族半導体ナノ粒子について、作製とコーティングによる無害化やカプセル化の方法を開拓して試料の評価を行った。またこのコーティング技術の一つとしてナノ粒子をコアシェル構造にし、発光効率を更に上げる工夫を行った。次に、無毒と予測されるシリコンについてもナノ子作製とカプセル化の方法を開拓して試料の評価を行った。更に、II-VI 族半導体微粒子についてはサイズを揃えた直径 2nm 以下の極小さなナノ粒子の作製を試みた。これにより原子数まで正確に揃った籠状のネットワーク構造をとるナノ粒子を作製することが出来た。これらの試料に対して、より高度なナノ医療の可能性を追求した。

A 研究目的

本研究ではナノメートルの微小空間に置かれた物質或いは組織の位置検出、動作認識、異常探知などを、非破壊、実時間、遠隔、その場観察でセンシングするナノサイズの高機能微粒子としてフラーレンを始め、ネットワーク構造を持つ無機半導体の作製とナノ医療への応用技術を開拓した。生体内の多様な機能は、基本的には生体分子・組織の構造、幾何学形状、位置、向き、及び時間的変化によってもたらされる。従って分子・組織に標識を付着させて静的、動的な状態を詳細に捉えることが出来れば、機能の仕組み或いは異常を非破壊且つ遠隔的に認識するセンサーの役割を果たす。この標識として無機半導体を取り上げた。これに

より例えば蛍光体を標識とする場合は、従来より用いられてきた有機色素の寿命、不安定、低発光効率等の欠点を除去することが出来る。また磁性体では微粒子化することによって磁性機能の制御が行える。

一方、無機半導体も有機物と同様に体内で有害な種類も多い。シリカや炭素材料によるカプセルリングを施して所定の分子、官能基、受容体等と結合させることや無害化を果たすことにより、新たなナノ医療への応用を可能にする。

更に粒径をより小さくできれば、新たな応用の道も大きく開けてくる。これらの可能性についても追求した。

## B 研究方法

以上の目的に対して、1. 直径数 nm の II-VI 族半導体微粒子或いは磁性粒子の作製とコーティングによるカプセル化、2. 毒性の低いシリコンナノ粒子の作製、3. 直径 2 nm 以下の極小さなナノ粒子の作製と特性の解析、の 3 つの課題を選択し、以下の研究方法を設定した。

### 1. 直径数 nm の II-VI 族半導体微粒子の作製とコーティングによるカプセル化

物質をナノメートル程度に小さくした半導体微粒子は、顕著な量子閉じ込め効果によって光吸収係数の増大、発光スペクトルの先鋭化、効率の増強などが起きる。これらの効果によって発光の波長、強度、寿命、効率、偏光度、旋光度等が、粒子の大きさや表面修飾によって多様に制御出来る。この有用な材料学的諸特性を備えた発光ナノ粒子の設計と製作を逆ミセル法などの溶液法を用いて行い、ナノ医療用各種センサーとしての性能を評価する。

試料として可視波長領域で効率よく発光する特性を有することで光通信やオプトエレクトロニクスへの応用が試みられている物質である II-VI 族化合物半導体、CdS、CdSe、ZnS、ZnSe 等を取りあげた。特に CdSe についてはナノ粒子にした際の発光波長が丁度バルクの赤外から可視部に移動して来ることからナノ医療には最適であり、詳しく取りあげて量子サイズ効果を明らかにする。

無機物は化学的に安定であるために光照射による特性の劣化が小さい特徴を有する。従来より効率の良い蛍光体として

有機色素が知られているが、ナノサイズに微小化すると化学的に不安定となって効率の劣化が激しくなる。その理由の一つの色素分子の中で実際に発光に関わる領域は極一部に限られており、光照射によってその部分だけが局所的に繰り返し励起を受けて構造変化を起こす。一方、上記半導体は僅か 2 種類の元素でしかも一様な構造を持つ物質であるために、光照射によって全体が一様に励起されて発光する。従ってナノ粒子になっても原理的に劣化が起きにくい特徴がある。

半導体のもう一つの利点は、量子効果によってサイズを小さくするとエネルギーギャップが広がって発光の波長も短波長にずれる。このことから、物質を変えなくてもサイズを変化させるだけで特定の波長で発光する粒子を作ることが出来る。一方有機色素は基本的には分子なので形状と大きさは一義的に決まっいて大きくも小さくも出来ない。発光波長を変えるには分子そのものの構造を変えるしか方法はない。

カプセル化については主にシリカによるコーティング技術を開発した。シリカは無害であり、可視光を透過するために、ナノ医療に適している。コーティングの原料として Tetraethylorthosilicate (TEOS) を用いた。又、安定剤としては Polyvinylpyrrolidone (PVP) などを添加した。

### 2. 毒性の低いシリコンナノ粒子の作製

シリコンは半導体材料であり、発光する特性を備えているが赤外域である。し

かしナノメータサイズの粒子になれば、量子サイズ効果によって可視から紫外に移動する可能性がある。元々直接遷移のエネルギーギャップは 3.6eV もあり、紫外域である。化学的にも安定で毒性が少ないことでも知られる。にもかかわらず、数 nm のシリコンナノ粒子の研究は見方によっては皆無に近い。例えばシリコンポリマーなどは有機化学の一分野を形成して研究が盛んであるが、ナノ粒子とは範疇を異にする。有機物の炭素をシリコンに置きかえた物質と位置づけられるが、置きかえられている箇所は骨格の部分のみであって成分比から見ると C-H が主であったりする。シリコンが主成分である粒子の作製は寧ろ固体試料のアーク放電、アルゴンスパッタリング、電気化学的エッチング等を用いる方法がある。ここでは電気化学的エッチング方法でナノ粒子の作製を試み、試料を得ることが出来た。

### 3. 直径 2 nm 以下の極小さなナノ粒子の作製と特性の解析

ナノ粒子も直径が 2 nm を境に作り方も性質も大きく異なってくる。これ以上小さくなると構成原子数も百を割るようになり、原子一個の増減で構造や物性が著しく変化する領域に入る。殆どの原子は表面に顔を出し、化学的にも極めて活性になる。このように小ささでは寧ろ化学的に安定な粒子だけが安定になる可能性がある。即ち選択的に特定の原子数の粒子だけが出来得る。このような考え方に従って極めて小さな II-VI 族化合物或いはシリコンのナノ粒子を作製すること

が出来、ナノ医療への応用を検討した。

## C 研究結果

計画の実施にあたっては流動研究員 2 名と協力して「ナノサイズ・フォトニック半導体の作製と発光特性の解析」と「化合物半導体のカプセルリングとセンシング化」を課題の中心に据えた。

### 1. CdSe 微粒子の作製と Cd(OH)<sub>2</sub> シェルの修飾

0.30 ml、0.15 M の CdSO<sub>4</sub> に 5.62 ml の H<sub>2</sub>O と 0.15 ml 2.0wt.% の Na-Citrate を加え、0.185 ml、0.2M の Na<sub>2</sub>SeSO<sub>3</sub> を反応させて CdSe ナノ粒子を作製した。Na<sub>2</sub>SeSO<sub>3</sub> (pH 8.03 → 7.85) は室温で 5 日間、窒素でバブリングして合成した。0.2 M の Na<sub>2</sub>SeSO<sub>3</sub> は 0.79g の Se と 3.15 g の Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> を 50ml の H<sub>2</sub>O に入れて作った。得られた溶液を 450 rpm の遠心分離で処理して、黄色の CdSe ナノ粒子を合成した。

次に CdSe を Cd(OH)<sub>2</sub> でコーティングしたコアシェル型の CdSe@Cd(OH)<sub>2</sub> を作製した。方法は 3 ml の CdSe suspension に 0.24 ml 2.0% Na-Citrate と 39.5ml の H<sub>2</sub>O を加えて超音波処理を下後、CdSO<sub>4</sub> と NaOH を加えた。

シリカコーティングは、3ml の上記分散液に 0.004ml、0.25M の SNTA と 15ml のエタノールを加え、さらに TEOS を加えて行った。

作製された CdSe 試料の表面を Cd(OH)<sub>2</sub> で修飾すると発光効率が 10 倍程度まで向上することがわかった。この結果からコーティング前の CdSe 表面に発光効率を

下げる要因が取り除かれるためである。即ち光励起によって生じた電子と正孔の何れか又は両方が表面原子や不純物に捉えられ、両者の再結合を妨げる効果である。

もう一つ考えられる効果は CdSe と  $(\text{Cd}(\text{OH})_2)$  とのバンドギャップの違いである。後者の方が前者よりバンドギャップが大きく、CdS の中で励起された電子又は正孔が  $(\text{Cd}(\text{OH})_2)$  との界面で押し戻されることによる。

以上の二つの効果によって効率の良い発光が達成されると解釈された。効率はローダミンの 24% となった。

## 2. CdSe@ $(\text{Cd}(\text{OH})_2)$ のシリカコーティング

シリカコーティングについてはコアシェル型の CdSe@  $(\text{Cd}(\text{OH})_2)$  になってもコーティング出来ることがわかり、発光効率の低下も殆ど認められない試料が得られた。コーティングも良好で、光腐食が抑えられている。

## 3. シリコンナノ粒子の作製

シリコンナノ粒子を電気化学エッチング法で作製した。シリコン結晶を電極とし、対極に白金を用いてエッチングした。電解液はアルコール、弗化水素、過酸化水素水である。電解液中に分散したシリコン微粒子を遠心分離によって仕分け、微小な粒子だけを取り出した。次に電解液をヘキサンで置換して数日放置した。

得られたナノ粒子として、発光波長が赤の 600nm、橙色の 500nm、黄色の 400nm 及び紫外の 300nm で発光する 4 種類のサイズの異なる試料を作ることが出来た。

質量分析を行ったところ、2000 程度のところにピークが見られた。全てが質量 28 のシリコンで出来ているとするとシリコンの数は 70 程度となり、直径も 2 nm 以下になると考えられる。特に小さな粒子は発光効率がローダミンと遜色ない程度に高いことがわかった。

## 4. 逆ミセル法による直径 2 nm 以下の CdSe ナノ粒子の作製

極微小な試料を作成するため、逆ミセル法を採用した。即ち界面活性剤を有機溶媒中に導入して凝集させ、中心にナノメータの反応空間を作る。このナノ空間において CdSe 微粒子を成長させた。

先ず、 $\text{Cd}_2\text{SO}_4$  と  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  の水溶液に界面活性剤  $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_9\text{NH}_2$  を入れる。この溶液にトルエンを注ぐと、界面活性剤がトルエン中に集まって逆ミセルを形成する。その中心に約 1.5nm の直径の空間が出来ることがわかるが、トルエンは油性であるために界面活性剤は親水基を中心に向けて凝集している。この中に水溶性の Cd と Se のイオンがとけ込んで直径 1.5nm の CdSe の微粒子が出来ることがわかった。このように原子数まで揃った微粒子は化合物では初めてであり、元素としては  $\text{C}_{60}$  に続いて 2 例目である。

## D 考察

研究課題である「無機半導体ナノサイズ・センシングカプセルの作製」について、幾つかの新しいタイプのナノ粒子を作製、評価することが出来た。

### 1. CdSe ナノ粒子、コアシェル CdSe@

(Cd(OH)<sub>2</sub> 粒子及びシリカコーティング

CdSe 粒子についてシリカコーティングが出来るようになり、ナノ医療にとって毒性の低減が可能になった。又コアシェル型にすることにより、発光効率も10倍程度高めることが出来た。センチネルリンパ節の位置検出の試料として準備した。

## 2. シリコンナノ粒子

シリコンナノ粒子についても、量子サイズ効果によって可視部から紫外まで幅広く発光波長の異なる試料を得ることが出来た。特に短波長で発光するシリコンナノ粒子は効率がローダミンに匹敵することもわかった。

## 3. (CdSe)<sub>33</sub> と (CdSe)<sub>3</sub>

直径が2nm以下のCdSeナノ粒子については、従来はフラーレンやナノチューブのように炭素元素に限られていた籠状の粒子がII-VI族化合物のような一般的な化合物半導体で見付かった。炭素元素は6員環による平面的ネットワークが容易に出来、C60のような閉じた籠状のカプセルが合成できた。一般の化合物は3次元的であり、平面的に閉じる構造にはなり難いと考えられてきた。しかしナノメータサイズの微粒子では、表面は閉じた構造になることで安定になろうとする。このために籠状のカプセル構造が出来ることが明らかになり、薬剤送達などに使える可能性が出てきた。

## E 結論

以上の通り、1. 直径数nmのII-VI族半

導体微粒子或いは磁性粒子の作製とコーティングによるカプセル化、2. 毒性の低いシリコンナノ粒子の作製、3. 直径2nm以下の極小さなナノ粒子の作製と特性の解析、の3つの課題を選択し、それぞれ、ナノ医療に適するナノ粒子の作製、特性の最適化、毒性の低減、籠型ネットワーク構造の創製、を実現した。

## F 健康危惧情報

現在までのところ、本研究は人間を対象としたものではないため、健康に対する害は生じない。

## G 研究発表

### 8) 論文発表

1. Suto S, Czajka R, Lostak P, Suzba S and Kasuya A, Variable temperature STM/STS Investigations of Ag Nanoparticles Growth on Semiconductor Surfaces. *Acta Physica Polonica A*, 104, 289-301, 2003
2. Wawro A, Suto S, Czajka R and Kasuya A, STM/STS Studies of Self-Organized Growth of Iron Silicide Nanocrystals on Vicinal Si(111) Surface. *Acta Physica Polonica A*, 104, 303-319, 2003
3. Tsunekawa S, Wang JT, Kawazoe Y and Kasuya A Blue shifts in the Ultraviolet Absorption Spectra of Cerium Oxide Nanocrystallites. *J. Appl. Phys.* 94 3654-3656, 2003
4. Ye CJ, Gombojav B, Yoshinari T,

- Nagasaka S, Takahashi Y, Yamamoto A, Goto T and Kasuya A, Electronic States of SnBr<sub>4</sub> Single Crystal and of its Clusters Inserted in the Molecular Vessel of Cyclodextrin. *J. Phys. Soc. Jpn.* 72, 2224-2228, 2003
5. Wawro A, Suto S, Czajka R and Kasuya A, Thermal Reaction of Iron with a Si(111) Vicinal Surface: Surface Ordering and Growth of CsCl-type Iron Silicide. *Phys. Rev. B*, 67, 195401-1-10, 2003
6. Kato Y, Yokobayashi H, Kasuya A, Kagawa M and Kawasaki M, Oxygen-Deficient Anatase Precipitated from High-Temperature Plasma. *J. Ceram Soc*, 87 [1] 166-169, 2004
7. Kasuya A et al., Ultra-stable Nanoparticles of CdSe Revealed from Mass Spectrometry. *Nature Materials*, 3, 99-102, 2004
8. Zhou X, Kobayashi Y, Ohuchi N, Takeda M and Kasuya A, Strong Luminescence of CdSe Nanoparticles by Surface Modification with Cadmium (II) Hydrated Oxide. *International Journal of Modern Physics B*, 2005 (in press)
9. Zhou X, Kobayashi Y, Romanyuk V, Ohuchi N, Takeda M, Tsunekawa S and Kasuya A, Preparation of silica encapsulated CdSe quantum dots in aqueous solution with the improved optical properties. *Applied Surface Science*, 242, 281-286, 2005
2. 学会発表  
日本物理学会第59回年会、  
安定な II-VI 族半導体ナノ粒子、(CdSe)<sub>33</sub>  
と (CdSe)<sub>34</sub> の大量合成と構造解析  
粕谷厚生 他
- II. 知的財産権の出願登録状況  
研究代表者に同じ

ナノサイズ・センシングカプセルの新規開発と医療応用  
高感度センチネルリンパ節蛍光検出生検法に関する研究

（分担）研究者 小林 正樹 東北工業大学

研究要旨

ナノセンシング・カプセルの蛍光造影による癌センチネルリンパ節生検を目的とした、画像計測技術、画像分析手法の研究開発を行った。蛍光微粒子からの蛍光を選択的に検出するための分光イメージング法、および蛍光寿命イメージング法に関する検討とシステム構築と評価を行うとともに、高解像化のための音響光学効果を利用した新しい蛍光画像計測法について検討を行った。

A. 研究目的

皮下組織に分布したナノセンシング・カプセル粒子からの蛍光を体表から非侵襲的に検出するための蛍光画像計測・分析技術の研究開発を行う。生体深部で発生した蛍光を高感度に検出するためには、各種生体組織の自家蛍光特性を中心とした光学特性を把握し、いかにして深部蛍光を選択的にとらえるか検討しなければならない。計測システムの構築の基礎となるこれらの情報を基に、各種蛍光ビーズおよび量子ドットを用い、生体組織の自家蛍光との効果的弁別方法に関して2種類の計測方法の開発検討を行う。ひとつは2次元空間における分光スペクトル情報を取得するための分光イメージングシステムの開発であり、もう一つはナノゲート高感度フォトンカウンティングカメラによる量子ドットの長蛍光寿命特性を利用した時間分解

蛍光寿命イメージング法の開発である。これら2つの計測手法について、生体試料に蛍光体を包埋した生体擬似試料を用い、観測可能な深度や分析アルゴリズムの検討を行う。さらに、生体内部における蛍光分布の高分解計測のための、新規計測手法として音響光学効果を利用した生体深部における蛍光変調検出法について光学系の最適化や蛍光特性分析のための基礎検討を行う。これにより、本課題において目標としたナノセンシング・カプセルの医用応用に向けた計測プロトタイプ構築を図ることを目的とする。

B. 研究方法

①システム設計データの取得

ヒトを対象とした生体内深部蛍光画像計測を実現するため、小動物（ラット）を対象としたリンパ節蛍光造影のための

基礎実験を行った。研究ではまず、小動物用の可視-近赤外波長領域における他波長蛍光画像計測システムを構築した。各種の粒子径および蛍光波長を有する市販蛍光ラテックス粒子を用い、各種粒子径、波長条件における画像計測実験を行った。また、皮膚や内臓組織の自家蛍光スペクトル分析を行い、生体内においてナノセンシング・カプセル粒子分布を観測するために最適波長帯を検索した。

それらの基礎データを基に、生体内蛍光物質分布計測を行うための各種手法について検討を行った。

## ② 蛍光分光イメージング法

分光画像計測システムは入射光学系、コリメーション光学系、反射型ブレード回折格子、出射光学系、冷却CCDからなりこれを一体のダークチャンバー内に配置した。試料にはレゾナントスキャナにより1次元走査されたライン状の励起光が照射される。反射型回折格子を分散素子として用い、分散方向に垂直な方向に高速1次元走査してレーザービームを試料に照射することにより、励起光ライン上での各点に対応した蛍光スペクトルを2次元画像としてCCDに結像する。さらに励起ビームを1次元走査方向に直交する方向に低速度走査しながら、それに同期して2次元画像を計測することにより全走査範囲上の各点における分光スペクトルを計測することができる。あらかじめ計測し、データベース化した試料各組織由来の自家蛍光スペクトルとパターン比較・分析することにより、ターゲットする量子ドット由来の蛍光成分を自家蛍光と分離して画像

化する。

実験では食用豚ロース肉を用い、異なる厚さにスライス成形した肉の下に蛍光体を置いて計測を行った。蛍光体には直径1mm、長さ3mmのガラス管に封入した量子ドット（蛍光波長800nm）を用いた。ロース肉の自家蛍光の計測を行うとともに、組織の違いによる自家蛍光スペクトルパターンの違いを分析し、量子ドット由来の蛍光スペクトルパターンとのパターン分析、画像処理に関する検討を行った。

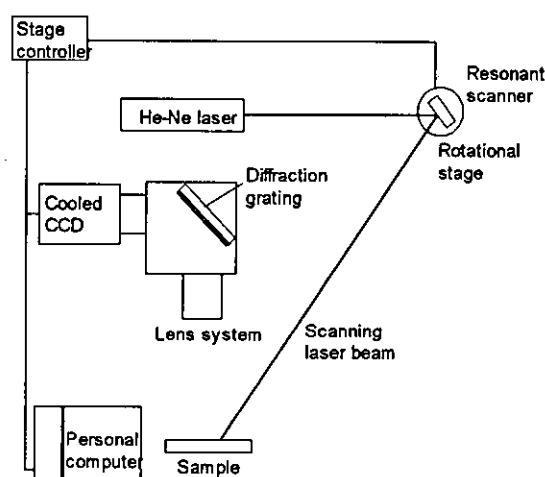


図1 蛍光分光イメージングシステム

## ③ 蛍光寿命イメージング法

蛍光寿命イメージングシステムは、イメージンテンシファイア型ナノ秒ゲートドフォトンカウンティングカメラを用い、自家蛍光と量子ドットの蛍光寿命差を利用することにより画像化を図るものである。図2にブロック図を示すが、外部パルス発生器で発生させたパルス信号をトリガとし、励起用パルスレーザー（パルス幅400ps）、およびこれと同期し、あらかじめ設定した時間幅、時間範囲で遅延をかけたトリガ信号によりイメージ



インテンシファイア印加電圧を制御し、10ns~100nsの範囲で時間ゲートをかけた。最小ゲート幅は10nsであり、励起用パルスレーザーに同期して遅延時間をゲート時間分解能で変化させながら、ゲート内の光電子パルス数をカウントする。励起パルス周波数150kHzで繰り返し計測し2次元メモリー上に蓄積することにより、光子計数画像として蛍光寿命画像計測を行う。使用した量子ドットの蛍光寿命はおよそ100nsであり、自家蛍光の蛍光寿命の約10倍であることから、10~100ns時間分解能での蛍光寿命イメージングを行った。実験では、生体試料としてトリムネ肉を用いて評価実験を行った。トリムネ肉内部に深さを変えて量子ドットを包埋した試料を作製し、異なる深さでの画像計測を行った。

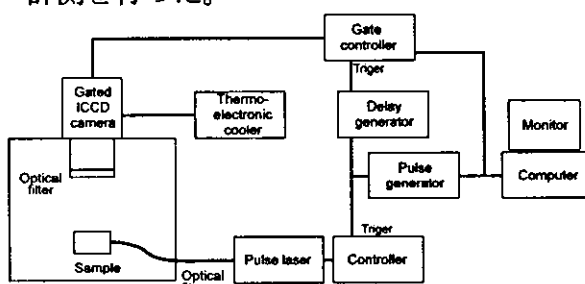


図2 蛍光寿命イメージングシステム

### ③音響光学効果を利用した蛍光イメージング法

生体内で発生した蛍光は多重散乱により外部からその位置情報を検出することは困難である。本手法では蛍光源の位置を同定するため、散乱媒質内で発生した蛍光に局所的に超音波変調を加え、これを「目印」として散乱光中での蛍光源の位置情報を抽出するものである。集束音場を光散乱体内部に形成すると、屈折率の

周期的分布により励起光および蛍光が超音波周波数により強度変調される。蛍光物質が超音波の音場焦点にある場合と焦点から外れている場合では変調信号強度に差が生ずることから蛍光源の位置情報を抽出することができる。

図3に計測系のブロック図を示す。光源にはAr<sup>+</sup>レーザ(発振波長488nm, CW)を用い、超音波(CW)伝搬方向が入射レーザービームに直交するよう、共振周波数1MHzの水中用超音波トランスデューサを透明アクリル水槽側面に設置した。光軸上の両側面には光ビーム透過用のガラス窓を取り付けた。光散乱媒質中において集束超音波音場により変調された散乱蛍光を外部に設置した光電子増倍管(PMT)でバンドパス干渉フィルター(中心波長540nm,半値幅20nm)を介して検出した。アクリル水槽内部には、光散乱媒質を入れるための小型水槽(50×50mm)を設置した。実験では、直径3mm,高さ10mmに固形成形した蛍光色素(Fluorescein, 蛍光波長528nm)を、散乱媒質を満たした小型水槽の中央に配置し生体模擬試料とした。外側の水槽を光軸に平行および垂直方向に移動可能な2次元自動ステージ上に設置し、その移動により超音波音場焦点が内

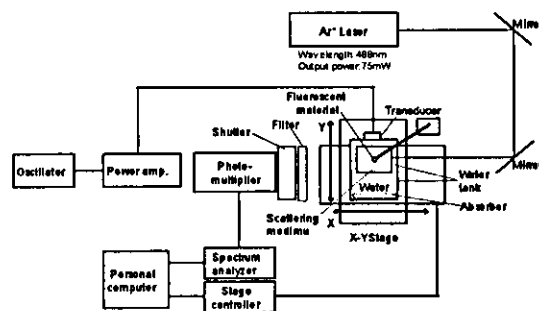


図3 音響光学効果を利用した蛍光イメージングシステムのブロック図

側の小型水槽内部を2軸走査する構成とした。PMTで検出した光信号はスペクトラムアナライザーによる検波の後パーソナルコンピュータに記録した。実験では、2軸ステージを光軸方向に500 $\mu$ m間隔で12mm,超音波伝搬軸方向に500 $\mu$ m間隔で8mm移動させ、各点で変調信号成分を検出し、得られた信号を二次元強度分布画像として表示した。実験では光散乱媒質としてIntralipid-10%溶液を蒸留水で希釈して使用した。

(倫理面への配慮)

動物実験は全て麻酔下で行い、動物愛護に十分配慮した。

### C. 研究結果

#### ①システム設計データの取得

励起波長 473, 633, 660, 780nm, 蛍光画像計測波長領域 400~900nm の性能をもつラット用蛍光計測用画像計測システムおよび蛍光同時多波長分光システムを構築した。これを用いて、ラットそ頸部リンパ節造影による画像計測実験を行った。各種蛍光波長およびサイズの蛍光粒子を末梢注射後、蛍光画像の連続計測および蛍光スペクトルの同時計測を行った。これにより注射後のリンパ節への粒子の集積に要する時間と粒子サイズの関係に関するデータを得た。また自家蛍光スペクトルと蛍光粒子スペクトルとの比較から、最適な蛍光観察波長に関するデータを得た。システム設計のため、蛍光同時多波長分光システムを用い生体組織の自家蛍光スペクトルの測定を行った。測定試料として麻酔下のウイスター系ラット(6週齢)を用い、皮膚、体毛、お

よび開腹して観察した腸を対象として観測を行った。また、各種励起波長で測定を行い蛍光スペクトル特性の比較を行った。

図4に波長473nmにおいて励起した場合のラット皮膚、体毛、内臓(腸)の自家蛍光スペクトルを示す。蛍光波長520~540nmに現れている蛍光ピークはコラーゲン、エラスチン、FAD由来の蛍光スペクトルであると推定される。640nmピークは血中ポルフィリン化合物由来であると考えられる。ただし810nmにみられるピークは励起光迷光によるアーティファクトである。また、図5、図6はそれぞれ波長632.8nmおよび660nmで励起した場合の自家蛍光スペクトルである。両者ともに670および720nmに蛍光ピークを有するが、その強度比は励起波長に大きく依存していることがわかる。いずれの発光ピークもビリルビン等ポルフィリン化合物由来であるものと推定される。また、自家蛍光スペクトルのパターンの違いから、励起波長としては660nmが有利であることが認められる。また蛍光波長として観測するには780nm以上を用い

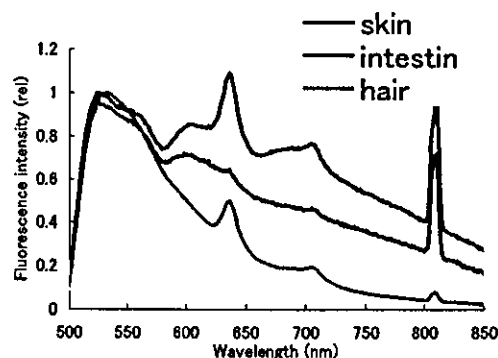


図4 473nm励起によるラット生体の自家蛍光スペクトル

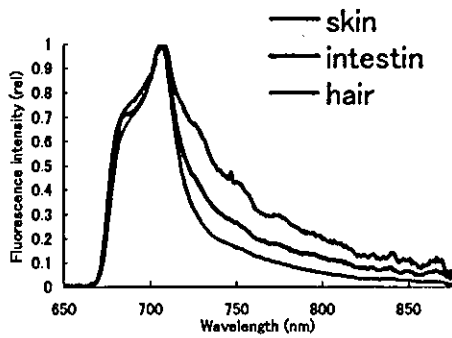


図5 632.8nm 励起によるラット生体の自家蛍光スペクトル

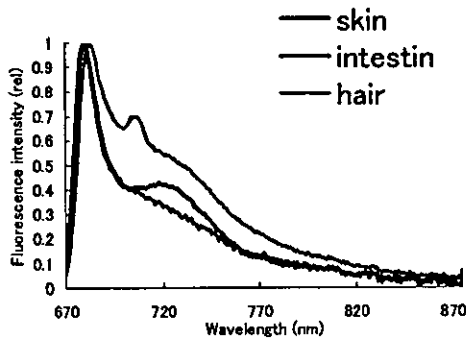


図6 660nm 励起によるラット生体の自家蛍光スペクトル

ると背景蛍光の分光的排除において有効であるとの結果を得た。

### ② 蛍光分光イメージング法

厚さ 23mm のロース肉を量子ドット試料に載せて測定した結果を図7に示す。得られたデータから、蛍光試料直上部位での蛍光スペクトルと、量子ドットを除いて測定した、同じ場所での肉の自家蛍光スペクトルを重ねて表示した。また、両者の差スペクトルも併せて表示した。量子ドットの蛍光波長 800nm に対応したスペクトル分布が差スペクトルにより得られている。なお図7には点線でブタ

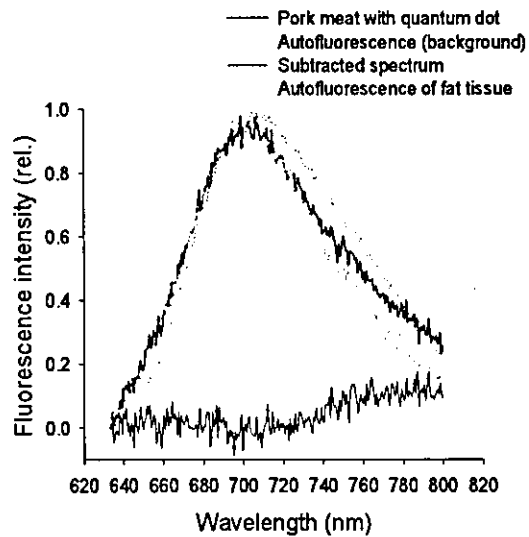


図7 厚さ 23mm のブタロース肉下に量子ドット試料を設置して計測された蛍光スペクトルの自家蛍光スペクトルとの比較、および両者の差スペクトル（点線は脂肪の自家蛍光）

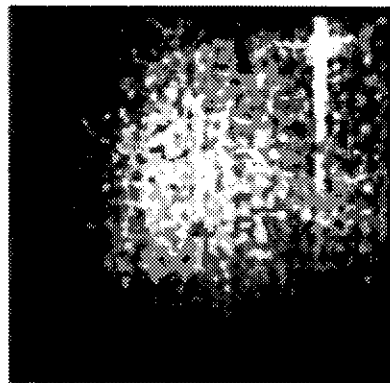


図8 23mm 厚ブタロース肉下に量子ドット試料を設置して計測された分光画像データから再構成した量子ドット由来の蛍光画像

脂肪の自家蛍光スペクトルも表示したが、得られている。なお図7には点線でブタ脂肪の自家蛍光スペクトルも表示したが、ロース肉自家蛍光スペクトルとのパターンの相違がわかる。このスペクトルパタ

ーンの相違を強調するようスペクトルパターン分析処理を行い画像化した結果を図8に示す。観察範囲は約50×50mmであるが、画像中央を中心にかなり広い範囲で蛍光が広がっている様子がわかる。厚さ23mmの組織で多重散乱されたため、このような広がりをもって観測されたわけであるが、もとよりこの方法は空間分解能を要求しない微弱蛍光の定量検出が目的であるため、このような広がりをもって観測されても、その蛍光強度がターゲットとなる蛍光物質に由来するものであることを分光的に保証することのできる本手法は、その目的を十分達しうると考えられる。しかしそのためには、測定

対象の詳細な自家蛍光スペクトルデータ、とくに皮膚の自家蛍光スペクトル特性データのデータベース化やそれに基づく分析アルゴリズムのさらなる改良が必要である。

### ③ 蛍光寿命イメージング法

トリムネ肉の等価散乱係数は波長633nmにおいて $1.21\text{mm}^{-1}$ とされており、大脳皮質の等価散乱係数 $3.78\text{mm}^{-1}$ より小さいが、蛍光寿命画像計測の有効性評価にとって十分であると考えられる。深さ7mmに包埋した場合の計測結果を図9に示す。この結果から、長い蛍光寿命をもつ蛍光マーカ由来の蛍光画像が自家蛍

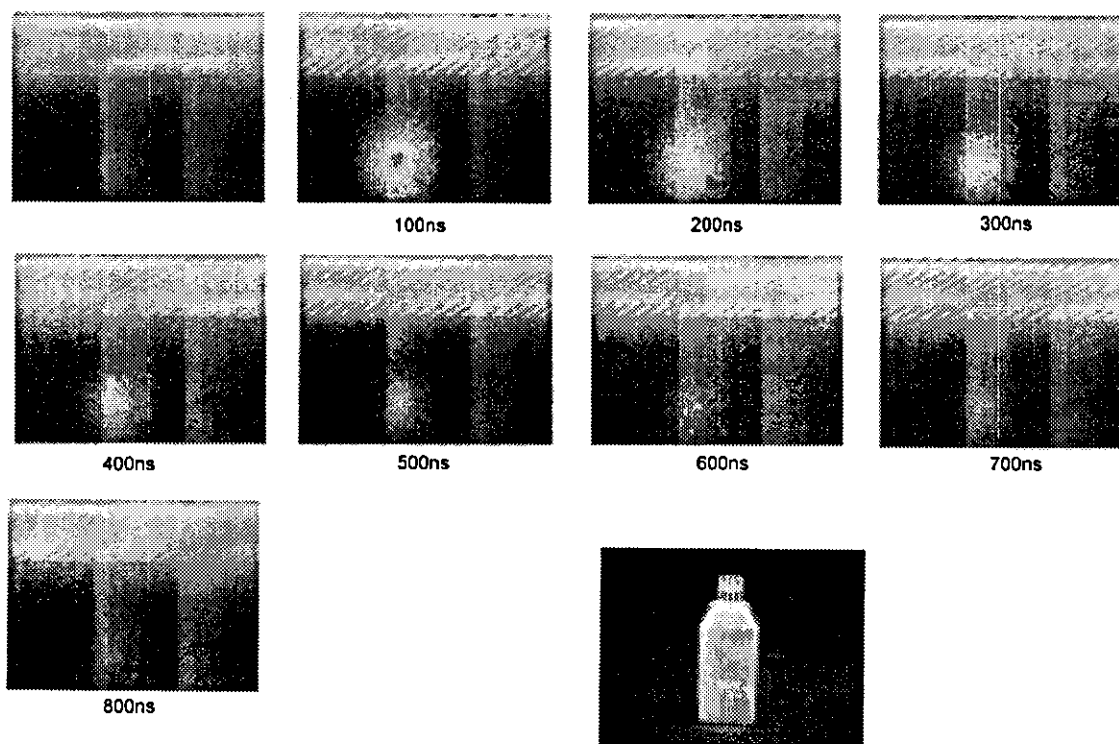


図9 トリムネ肉内部深さ7mmに量子ドットを包埋した生体模擬試料による蛍光寿命時間分解画像計測結果(時間ゲート幅100ns)。写真はトリムネ肉に蛍光体(量子ドット)を包埋した測定試料のようす。