

- 1) 亙理文夫：ナノパーティクル・ナノチューブの生体反応性とバイオ応用、ニューセラミックス懇話会バイオ関連セラミックス分科会第24回研究会『ナノテクノロジーとバイオ』
H21/1/16、大阪市（堺島津製作所 関西支社）
- 2) 亙理文夫：ナノ物質と生体反応：素過程と機能性転換、第13回阪大医療組織工学フォーラム講演要旨集, 2009
第13回阪大医療組織工学フォーラム, H21/1/26, 吹田市（大阪大学吹田キャンパス）
- 3) 越川高光、宇尾基弘、赤坂司、久保木芳徳、亙理文夫：PBSにおけるカーボンナノチューブ表面でのアパタイトの形成、化学系学協会北海道支部2009年冬季研究会講演要旨集, p.64, 2009
化学系学協会北海道支部2009年冬季研究会講演、H21/2/3-4、札幌市（北海道大学学術交流会館）
- 4) 高田知哉、阿部薫明、亙理文夫、田地川浩人：マンガンとナノ・炭素素材との相互作用：DFTおよびMD法によるアプローチ、化学系学協会北海道支部2009年冬季研究会講演要旨集, p.141, 2009
同上
- 5) 林大輔、阿部薫明、石田智毅、大和谷恵美、赤坂司、宇尾基弘、亙理文夫、高田知哉：人工酵素モデルを用いた石灰化反応の制御、第21回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集, p.6, 2009
第21回代用臓器・再生医学研究会総会、H21/1/31、札幌（札幌医科大学基礎医学研究棟）
- 6) 久保木芳徳、尾関和秀、滝田裕子、寺田典子、北川善政、阿部薫明、宇尾基弘、亙理文夫：貝と骨の密接な界面：アヤコ貝殻体からの骨芽細胞の成長因子（SDGF）の分離精製と貝由来「バイオアパタイト」の創製、第21回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集, p.6, 2009
同上
- 7) 天雲太一、菅谷勉、川浪雅光、亙理文夫：rhBMP-2に関するハイドロキシアパタイト含有量の違いによる影響の研究、第21回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集, p.7, 2009
同上
- 8) 伊藤佐智子、赤坂司、八若保孝、亙理文夫：肝細胞の増殖におよぼすカーボンナノチューブの影響について、第21回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集, p.7, 2009
同上
- 9) 亙理文夫：ナノチューブ・ナノパーティクルの生体反応性：機能性とリスクアセス、第36回フラーレン・ナノチューブ総合シンポジウム講演要旨集, p.5, 2009
第36回フラーレン・ナノチューブ総合シンポジウム、H21/3/2-4、名古屋市（名城大学）
- 10) 亙理文夫、赤坂司、寺田典子、越川高光、宇尾基弘、北川善政：カーボンナノチューブ上の細胞培養、表面技術協会第119回講演大会講演要旨集, p.217, 2009
表面技術協会第119回講演大会講演、H21/3/16-18、甲府市（山梨大学甲府キャンパス）
- 11) 亙理文夫、横山敦郎、戸塚靖則、北川善政、森田学、八若保孝、川浪雅光：材料のナノサイジングに基づく生体反応とその応用、日本歯科医学会誌 vol.27, p.90, 2008
歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い、H20/1/12、東京（新歯科医師会館）
- 12) 亙理文夫：材料のナノサイジングに対する生体反応、材料の微細組織と機能性 第133委員会 第196回研究会資料, p.19-34, 2008
材料の微細組織と機能性 第133委員会, H20/1/25, 東京（東京理科大学理窓会館）
- 13) 阿部薫明、江崎光恵、森田学、赤坂司、宇尾基弘、亙理文夫、小山千佳、Iosif Danel Posca、久保木芳徳：マウス体内での有機・無機粒子の体内循環挙動の追跡、第20回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集, p.1, 2008
第20回代用臓器・再生医学研究会総会、H20/2/2, 札幌（北海道大学学術交流会館）
- 14) 赤坂司、横山敦郎、松岡真琴、阿部薫明、宇尾基弘、橋本剛、亙理文夫：単層カーボンナノチューブ透明導電性薄膜での骨芽細胞様細胞の培養、第20回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集, p.1, 2008
同上
- 15) Xiaoming Li, Qingling Feng, Fuzhai Cui, 宇尾基弘、赤坂司、亙理文夫：ヤギシヤンク骨欠損モデルを用いたキチン質繊維強化 ナノアパタイト/コラーゲンコンポジットの骨修復特性評価、第20回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集, p.2, 2008
同上
- 16) 久保木芳徳、寺田典子、北川善政、宇尾基弘、亙理文夫：コラーゲン分子のトリプルヘリクス構造がカーボンナノチューブとの反応に必須である、第20回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集, p.5, 2008
同上
- 17) 亙理文夫、朱禹赫、宇尾基弘：インプラントの耐摩耗性改善のためのTa,Tiの炭化・窒化、チタンと歯科臨床 第6巻第1号, p.26, 2008
第21回歯科チタン学会学術講演会, H20/2/15-16, 徳島（ルネッサンスリゾートナルト）
- 18) 平田恵理、宇尾基弘、横山敦郎、亙理文夫：カーボンナノチューブコートしたコラーゲンスポンジの3次元培養担体への応用、歯科材料・器械 27(2), 138, 2008
第51回日本歯科理工学会学術講演会, H20/4/26-27, 横浜市（鶴見大学記念館）
- 19) 赤坂司、阿部薫明、宇尾基弘、亙理文夫：単層カーボンナノチューブ透明導電性薄膜上での骨芽細胞様細胞の培養、歯科材料・器械 27(2), 168, 2008
同上
- 20) リ シャオミン、宇尾基弘、赤坂司、亙理文夫：骨関連細胞への生体材料の微細構造のin vitroでの影響、歯科材料・器械 27(2), 195, 2008
同上
- 21) 阿部薫明、江崎光恵、赤坂司、宇尾基弘、久保木芳徳、亙理文夫：各種マイクロ・ナノ粒子の生体内での分布状態の追跡とその可視化、歯科材料・器械 27(2), 231, 2008
同上
- 22) Il Song Park, Man Hyung Lee, Min Ho Lee, Kyeong Won Sel, Tae Sung Bae, Fumio Watari: Microstructure and Surface Characteristics of Anodized and Hydrothermal Treated Titanium, Abst.Int.Symp. on "Nanotoxicology Assessment and Biomedical, Environmental Application of Fine Particles and Nanotubes (ISNT2008), p.20, 2008
Int.Symp. on "Nanotoxicology Assessment and Biomedical, Environmental Application of Fine Particles and Nanotubes

- (ISNT2008), 6/16-17/2008, sapporo (Hokkaido University)
- 23)Shigeaki Abe,Chika Koyama, Tsukasa Akasaka, Motohiro Uo, Yoshinori Kuboki, Fumio Watari: Imaging of biodistribution of organic-/inorganic- particles in mice, *ibid*, p.27, 2008
 - 24)Makoto Matsuoka, Tsukasa Akasaka, Takeshi Hashimoto, Yasunori Totsuka, Fumio Watari: Cell adhesion to CNT coated silicone rubber, *ibid*, p.30, 2008
 - 25)Kosuke Ishikawa, Masayuki Kaga, Tsukasa Akasaka, Yasutaka Yawaka, Asaya Suzuki, Fumio Watari: Cell Culture on Imogolite Scaffold, *ibid*, p.31, 2008
 - 26)Michiko Terada, Motohiro Uo, Yoshimasa Kitagawa, Fumio Watari: Development of multi walled carbon nanotubes coated collagen for cell culture, *ibid*, p.34, 2008
 - 27)N.Sakaguchi, F.Watari, A.Yokoyama, Y.Nodasaka, H.Ichinose: T Low-voltage and high-voltage TEM observations on CNT of rat in vivo, *ibid*, p.35, 2008
 - 28)Tsukasa Akasaka, Atsuro Yokoyama, Makoto Matsuoka, Takashi Hashimoto : Human Osteosarcoma Cell Adhesion onto Carbon Nanotube Sheets, *ibid*, p.37, 2008
 - 29)Madhav Prasad Neupane, Kim Yu Kyoung, Il Song Park, Min Ho Lee, Tae Sung Bae, Fumio Watari: Fabrication and influence of heat treatment on nano-structured titanium oxide, *ibid*, p.54, 2008
 - 30)Motohiro Uo, Tsukasa Akasaka, Isao Tanaka, Fuminori Munkane, Mamoru Omori, Hisamichi Kimura, Fumio Watari : Multi-wall Carbon Nanotubes Monolith prepared by Spark Plasma Sintering (SPS) and its mechanical property, *ibid*, p.57, 2008
 - 31)Tsukasa Akasaka, Keiko Nakata, Motohiro Uo, Fumio Watari : Modification of Dentin Surface by Coating of Carbon Nanotubes, *ibid*, p.63, 2008
 - 32)Bunshi Fugetsu, Fumio Watari : Preparation of mono-dispersed carbon nanotubes for exposure and risk assessment experimental studies, *ibid*, p.65, 2008
 - 33)Mitsue Esaki, Shigeaki Abe, Tsukasa Akasaka ,Motohiro Uo, Manabu Morita, Toshiaki Hosono, Yoshinori Sato, Balachandran Jeyadevan, Yoshinori Kuboki, Kazuyuki Tohji, Fumio Watari: Distribution imaging of magnetic particles in mice compared with magnetic resonance imaging and X-ray scanning analytical microscope, *ibid*, p.66, 2008
 - 34)Michiko Terada, Shouhei Iku, Yoshimasa Kitagawa, Mariko Takayama, Tohru Kaku, Motohiro Uo, Fumio Watari, Yoshinori Kuboki : New geometrical matrix for bone regeneration : a honeycomb-shaped TCP ceramics induced straight longitudinal bone inside the tunnels, *ibid*, p.68, 2008
 - 35)Yoshinori Kuboki, Michiko Terada, Yoshimasa Kitagawa, Shigeaki Abe, Motohiro Uo, Fumio Watari : Geometric property of rod-like molecules: Interaction mechanism of collagen triple-helix with carbon nanotubes, *ibid*, p.70, 2008
 - 36)Xiaoming Li, Hong Gao, Motohiro Uo, Yoshinori Sato, Tsukasa Akasaka, Shigeaki Abe, Qingling Feng, Fuzhai Cui, Fumio Watari: Maturation of osteoblast-like SaoS2 induced by carbon nanotubes, *ibid*, p.72, 2008
 - 37)Sachiko Ito, Yasutaka Yawaka, Tsukasa Akasaka, Fumio Watari: The difference of the effect of multi-walled carbon nanotubes on human hepatic normal and cancer cells, *ibid*, p.73, 2008
 - 38)Eri Hirata, Motohiro Uo, Hiroko Takita, Tsukasa Akasaka, Fumio Watari, Atsuro Yokoyama : Multi wall carbon nanotubes coating of 3D collagen cell culture scaffold, *ibid*, p.74, 2008
 - 39)Fumio Watari, Shigeaki Abe, Eri Hirata, Atsuro Yokoyama, Tsukasa Akasaka, Motohiro Uo, Makoto Matsuoka, Noriyuki Takashi, Yasunori Totsuka, Kosuke Ishikawa, Sachiko Ito, Yasutaka Yawaka: Size dependence of interaction of materials with cells and tissue, *ibid*, p.77, 2008
 - 40)Yoshinori Kuboki, Shouhei Iku, Michiko Terada, Yoshimasa Kitagawa, Mariko Takayama, Makiko Kono, Yu Aso, Tohru Kaku, Motohiro Uo, Fumio Watari : Geometry of artificial ECM: Parallel inductions of bone and vasculature within the tunnels of honeycomb-shaped beta-tricalcium phosphate ceramics in vivo, *ibid*, p.78, 2008
 - 41)松岡真琴、赤坂司、戸塚靖則、亘理文夫：シリコンラバー上での細胞接着、平成20年度日本歯科理工学会北海道・東北支部夏期セミナー講演要旨集, p.3, 2008
平成20年度日本歯科理工学会北海道・東北支部夏期セミナー, H20/8/23-24, 千歳市(丸駒温泉)
 - 42)平田恵理、宇尾基弘、横山敦郎、亘理文夫：コーゲンスポンジへのカーボンナノチューブコーティング、平成20年度日本歯科理工学会北海道・東北支部夏期セミナー講演要旨集, p.12, 2008
同上
 - 43)宇尾基弘、赤坂司、阿部薫明、亘理文夫：多層カーボンナノチューブの放電プラズマ焼結法による固化体の作製、平成20年度日本歯科理工学会北海道・東北支部夏期セミナー講演要旨集, p.13, 2008
同上
 - 44)阿部薫明、小山千佳、赤坂司、宇尾基弘、久保木芳徳、亘理文夫：マウス体内での投与粒子の分布・拡散挙動の可視化、平成20年度日本歯科理工学会北海道・東北支部夏期セミナー講演要旨集, p.15, 2008
同上
 - 45)F.Watari, T.Akasaka, M.Matsuoka, K.Ishikawa, K.Nakanishi, M.Uo, S.Itoh, Y.Totsuka, M.Masaya, Y.Bando: Cell culture on nanotube scaffolds, 10th international symposium on Biomineralization Program & Abstract, p.F-13, 2008
10th international symposium on Biomineralization Program & Abstract, 8/31-9/4/2008, China (Lianyungang)
 - 46)宇尾基弘、阿部薫明、赤坂司、亘理文夫：ガラスフレークフィラーを用いた高流動性歯科用コンポジットレジンの開発、*歯科材料・器械* 27(5), 331, 2008
第52回日本歯科理工学会学術講演会, H20/9/20-21, 大阪府豊中市(千里ライフサイエンスセンター)
 - 47)松岡真琴、赤坂司、戸塚靖則、亘理文夫：高い細胞接着性と電気伝導性を併せ持つ生体再建材料の開発、*歯科材料・器械* 27(5), 358, 2008
同上
 - 48)伊藤佐智子、赤坂司、八若保孝、亘理文夫：正常および癌肝細胞培養に対するCNTの影響の相違、*歯科材料・器械* 27(5), 338, 2008
同上
 - 49)赤坂司、阿部薫明、宇尾基弘、亘理文夫：単層カー

- ボンナノチューブ透明導電性薄膜上での細胞培養、歯科材料・器械 27(5), 392, 2008
同上
- 50)リシャオミン、宇尾基弘、阿部薫明、赤坂司、亘理文夫：カーボンナノチューブスキャフォールドの性能に対するナノ構造の効果、歯科材料・器械 27(5), 427, 2008
同上
- 51)寺田典子、宇尾基弘、北川善政、亘理文夫：多層カーボンナノチューブをコラーゲンコートディッシュにコートした細胞培養担体の開発と金属への応用、歯科材料・器械 27(5), 430, 2008
同上
- 52)加我正行、小林雅博、南川 元、石川紘佑、亘理文夫：CPSA ガラス短繊維添加グラスアイオノマーセメントの細胞毒性、歯科材料・器械 27(5), 431, 2008
同上
- 53)石川紘佑、赤坂司、八若保孝、亘理文夫：ケイ酸塩無機ナノチューブ（イモゴライト）上での骨芽細胞培養、歯科材料・器械 27(5), 433, 2008
同上
- 54)F.Watari: Various Nanotube Scaffolds for Cell Proliferation, Abstracts 10th Int.symp.on Multiscale, Multifunctional and Functionally Graded Materials 2008, 25, 2008
Multifunctional and Functionally Graded Materials , 9/22-25/2008, Sendai (Sendai International Center)
- 55)F.Watari, T.Akasaka, K.Ishikawa, M.Matsuoka, M.Uo, S.Itoh, A.Yokoyama, Y.Totsuka, M.Masaya, Y.Bando: Cell culture on nanotube scaffolds, The 4th Sino-Japanese Conference on Stomatology -program & Abstracts-, p.213-214, 2008
The 4th Sino-Japanese Conference on Stomatology , 9/28-29/2008, China (Grand New Hotel, Xi'an)
- 56)F.Watari, S.Abe, I.D.Rosca, A.Yokoyama, M.Uo, T.Akasaka, N.Takashi, Y.Totsuka, E.Hirata, M.Matsuoka, K.Ishikawa, S.Itoh, Y.Yawaka: Visualization of invasion into the body and internal diffusion of nanoparticles, 2008
21st International Symposium of Ceramics in Medicine , 10/21-24/2008, Brazil (Atlantico Buzios Hotel)
- 57)S.Abe, C.Koyama, T.Akasaka, M.Uo, Y.Kuboki, F.Watari : Biodistribution of several inorganic micro / nano particles in mice, 2008
21st International Symposium of Ceramics in Medicine , 10/21-24/2008, Brazil (Atlantico Buzios Hotel)
- 58)F.Watari, T.Akasaka, M.Terada, M.Uo, K.Ishikawa, M.Matsuoka, Y.Kuboki, E.Hirata, A.Yokoyama, S.Itoh, Y.Yawaka, Y.Totsuka, Y.Kitagawa, S.Abe, M.Suzuki: Cell Culture on Nanotube Scaffolds for Implant Application, Proc. 4.Max-Bergmann Symposium 2008, p.C.:39-40, 2008
4.Max-Bergmann Symposium, 11/4-6, 2008, Dresden (Dresden University of Technology)
- 59)X.M. Li, X.H. Liu, G.P. Zhang, W. Dong, Z.Y. Sha, Q.L. Feng, F.Z. Cui, F. Watari: Repairing 25mm bone defect using fibres reinforced scaffolds as well as autograft bone, Bone 43, p.S94, 2008
- 60)X.M. Li, X.H. Liu, M. Uo, Q.L. Feng, F.Z. Cui, F. Watari: Investigation on the mechanism of the osteoinduction for calcium phosphate, Bone 43, p.S111, 2008
- 61)亘理文夫、阿部薫明、宇尾基弘、赤坂司、佐藤義倫、田路和幸：各種イメージングによるナノ/マイクロ微粒子の体内動態の可視化、放射光/表面電子顕微鏡とナノ精密材料科学シンポジウム-第4回放射光表面科学部会シンポジウム講演要旨集, p.8, 2008
放射光/表面電子顕微鏡とナノ精密材料科学シンポジウム-第4回放射光表面科学部会シンポジウム, H20/12/24-25, 札幌市（北海道大学創成科学研究棟）
- 62)亘理文夫：ナノマテリアルの生体反応とバイオ医用応用、学術会議シンポジウム ナノマテリアルの未来と課題講演要旨集, p.9-10, 2008
学術会議シンポジウム ナノマテリアルの未来と課題, H20/12/26, 東京（学術会議講堂）
- 63)亘理文夫、阿部薫明、宇尾基弘、江崎光恵、森田学、平田恵理、横山敦郎、赤坂司、荻澤崇、佐藤義倫、田路和幸：組織反応と体内動態の可視化研究について、第35回日本トキシコロジー学会学術年会 要旨集, The Journal of Toxicological Science 33, Supplement, p.S37, 2008
第35回日本トキシコロジー学会学術年会、H20/6/26-28, 東京都（国立オリンピック記念青少年総合センター）
- 64)Tsukasa Akasaka, Makoto Matsuoka, Fumio Watari, "Morphology and migration of cells on carbon nanotubes thin films" 214th ECS Meeting abstract number 2727, Honolulu, Hilton hawaiian village, Hawaii 2008.
- 65)Makoto Matsuoka, Tsukasa Akasaka, Yasuhiro Totsuka, Fumio Watari, "Cell proliferation on flexible and electroconductive CNT coated silicone rubber", 214th ECS Meeting abstract number 2721, Honolulu, Hilton hawaiian village, Hawaii 2008.
- 66)Uo M., Yokoyama A., Watari F., The application of X-ray scanning analytical microscope (XSAM) for the analysis of biological and dental specimens, 9th International Conference on X-ray Microscopy, Abstract of XRM2008, (Zurich, 2008/7)
- 67)F.Watari : Material nanosizing effect on cells tissue and the body, Meeting of the International Ceramic Federation - Technical Committee (ICF-TC) "Health Aspects of Ceramic Nanoparticles", 7/1/2008, in 2nd International Congress on Ceramics (ICC2), 6/29-7/4/2008, Verona, Final program, p.43, 2008
2nd International Congress on Ceramics (ICC2), 6/29-7/4/2008, Verona (Palazzo Della Gran Guardia)
Meeting of the Technical Committee "Health Aspects of Ceramic Nanoparticles", 7/1/2008, Verona (Palazzo Della Gran Guardia)

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれもなし

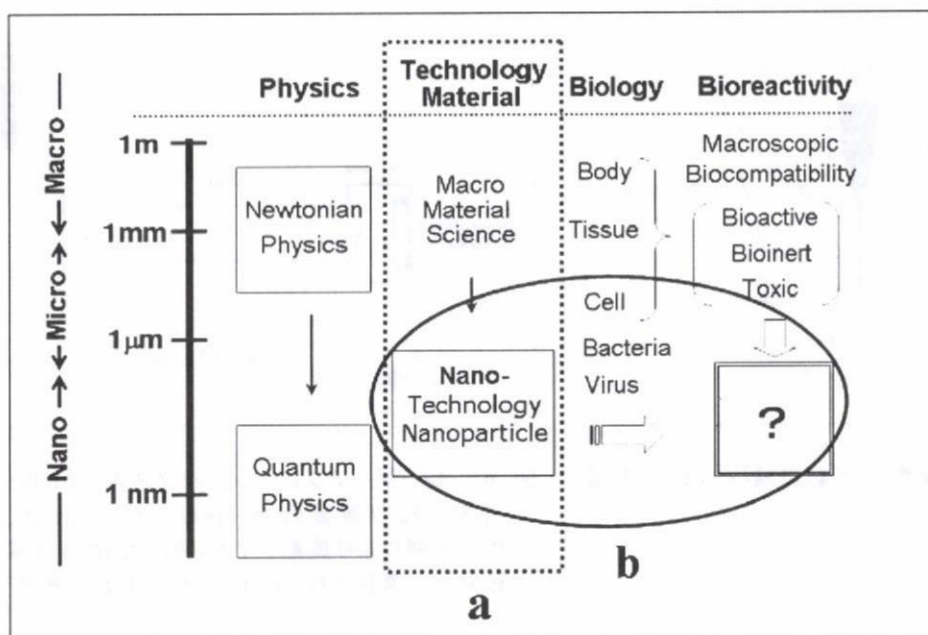


図 1 ナノテクノロジーの力学世界、生体との関連及びナノサイジングによる生体反応性: a, 比表面積効果は生体とは無関係に材料にのみ依存して発現する; b, 物理的サイズ効果は微粒子と生体との相互作用を通じて発現する

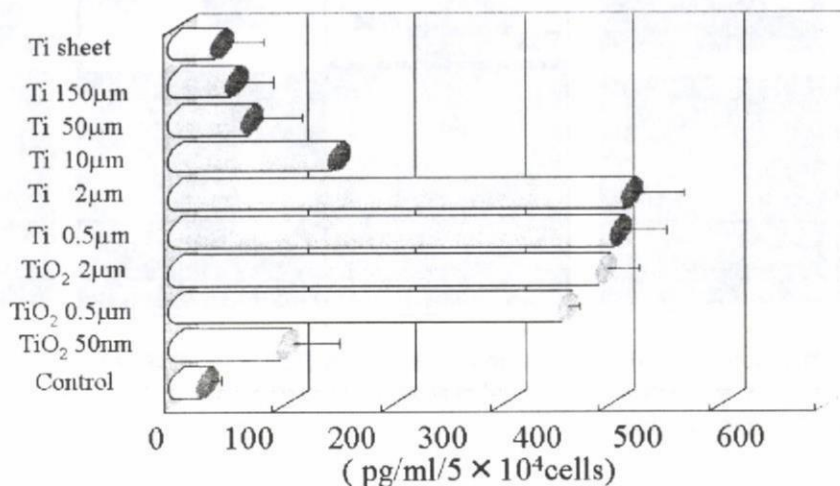


図 2 ヒト好中球からの TNF- α 産生のナノサイズまでの微粒子サイズ依存性

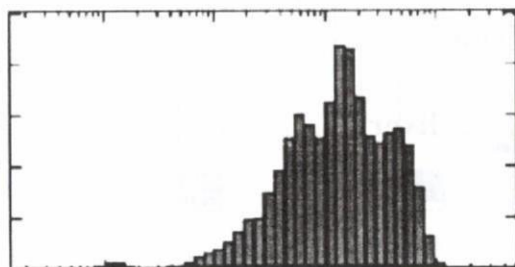


図 3 ヒト歯牙を研磨後の摩耗粉の粒度分布。

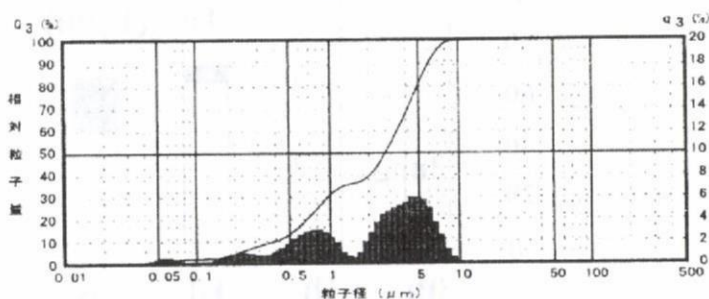


図 4 摩耗粉の粒度分布。Ti を歯科用エアタービンで研磨した 1 例

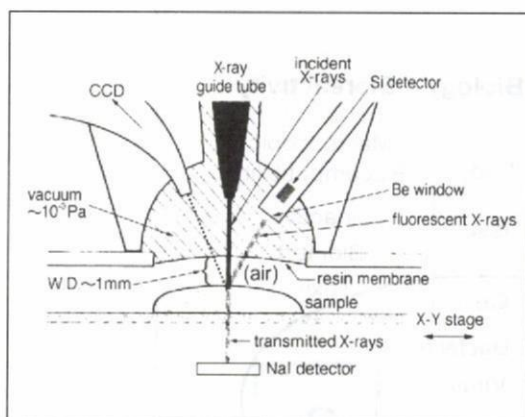


図 5 X線走査型分析顕微鏡(XSAM)の装置模式図

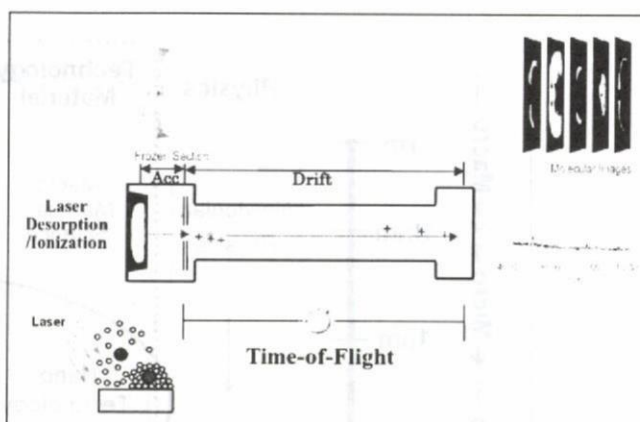


図 6 レーザーアブレーション/マスペクトル・マッピング (イメージング質量分析: MALDI-TOF-MS) の原理。レーザー照射により蒸散、イオン化した試料構成分子は質量分析で選別され、分子ごとに2次元分布表示される。

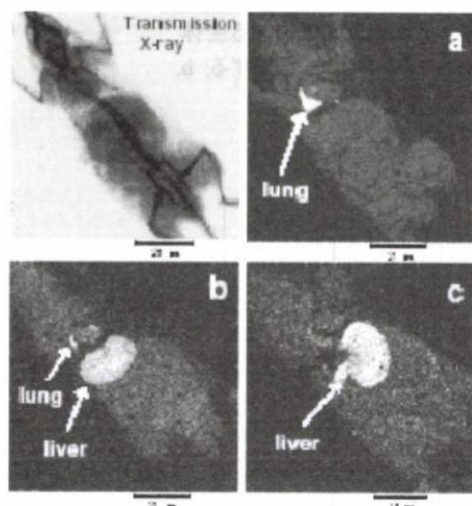


図 7 全身動態の経時的变化—XSAM による TiO_2 投与とマウスの透過X線像と Ti マッピング像 (a: 投与直後、b: 1 日後、c: 1 週後)

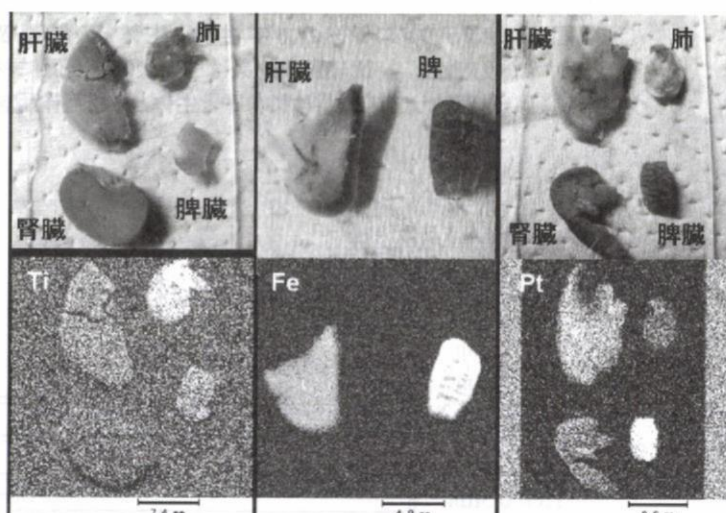


図 8 微粒子蓄積の臓器間比較: 金属微粒子 (Ti, Fe, Pt) をマウス尾静脈投与 1 日後の XSAM マッピング表示

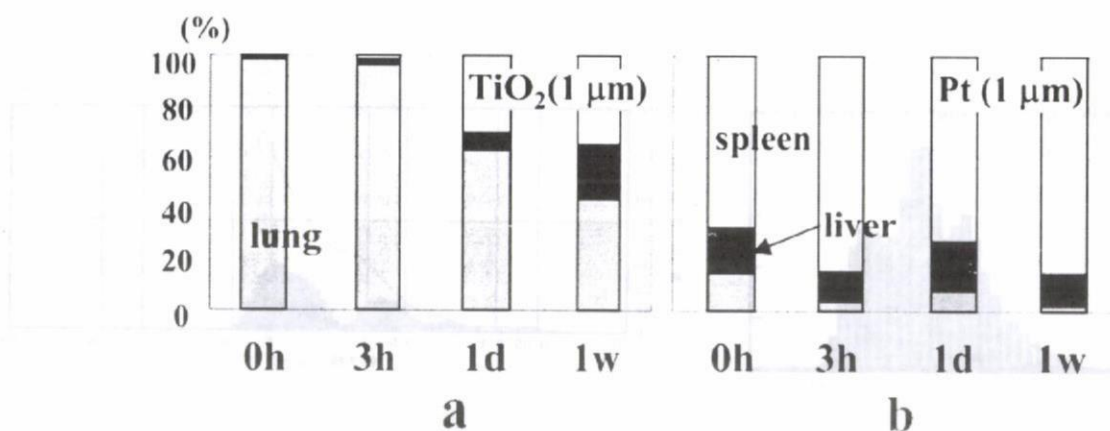


図 9 微粒子の経時的臓器間移行の材質依存性 (TiO_2 および Pt)。 TiO_2 では肺→肝臓→脾臓と移行するのに対し、Pt では投与直後から優先的に脾臓に到達・滞留する。

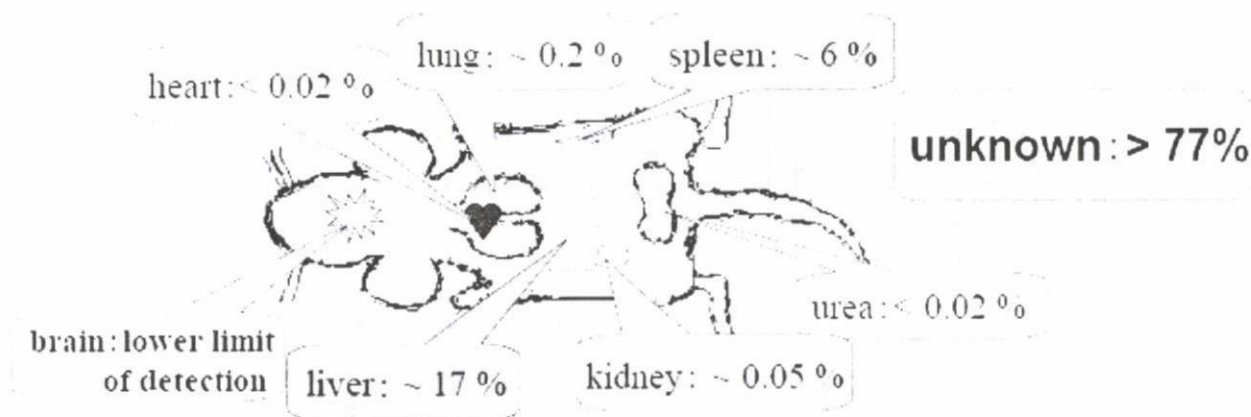


図 10 Pt 微粒子を尾静脈注入1週後のマウス各部位での存在比率

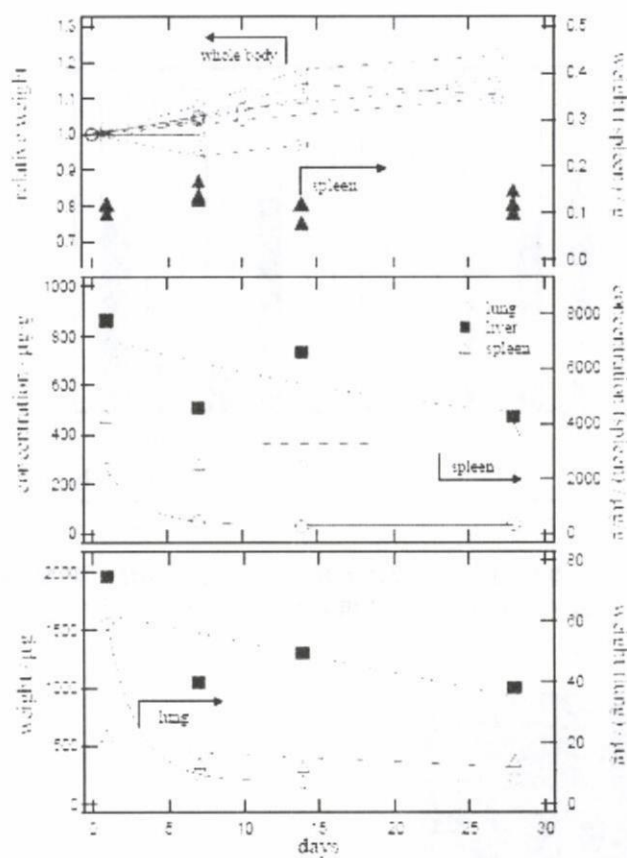


図 11 Pt 粒子をマウス尾静脈注入後の体重・脾臓重量(上)、各臓器における Pt 濃度(中)および Pt 含有量(下)の経時的変化

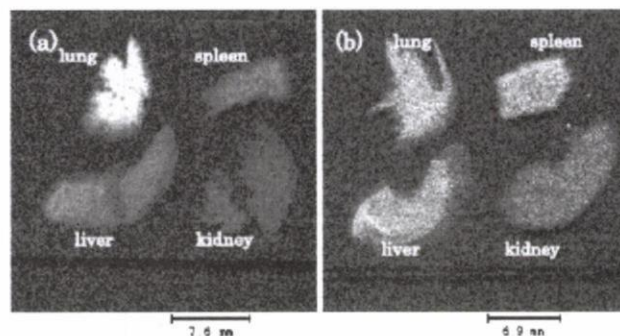


図 12 ITO 粒子投与後のマウス各臓器の In 元素マッピング像。a: 投与直後, b: 1日後。

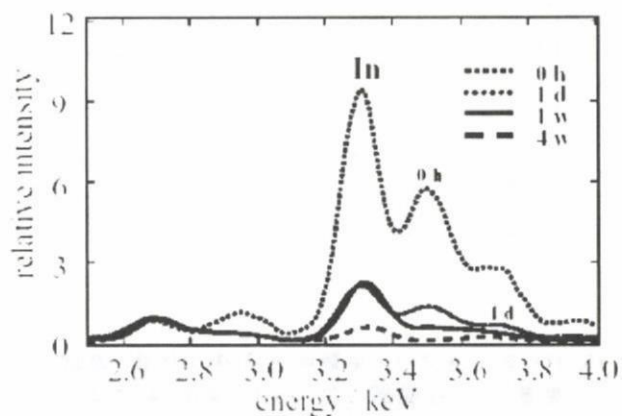


図 13 ITO 粒子投与後のマウス肺からの XSAM エネルギー分散スペクトル: In 元素の検出とその経時的変化を示す

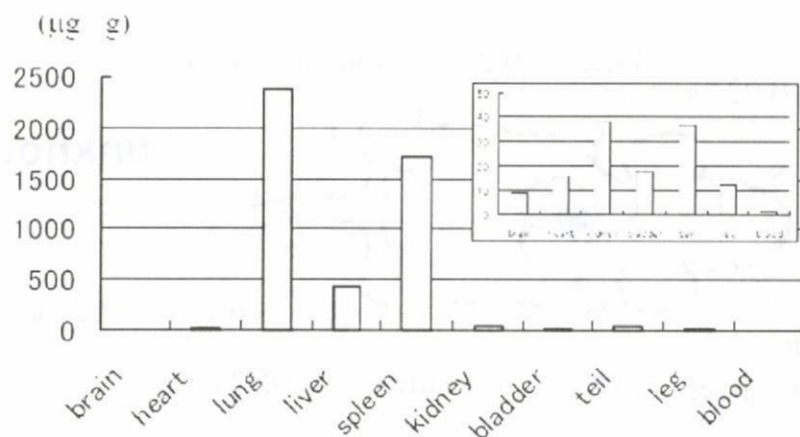


図 14 ITO 粒子投与1日後のマウス各部位におけるIn 濃度(低濃度部位は小枠内に縦軸に拡大して表示)

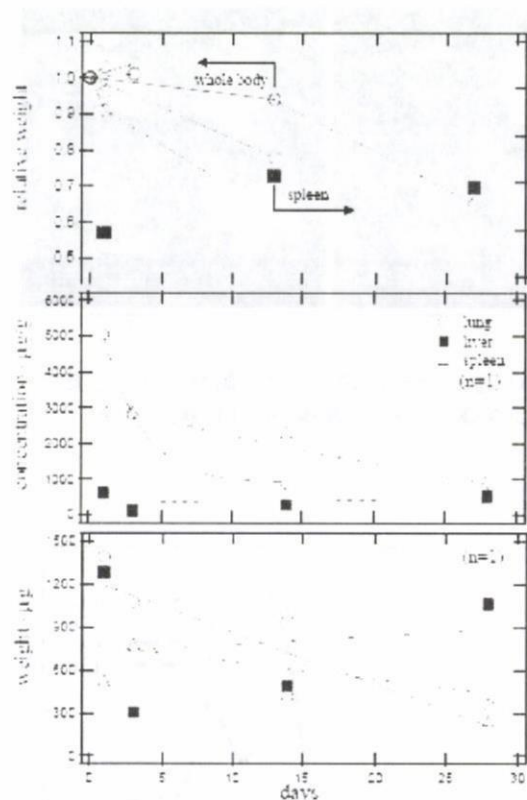


図 15 ITO 粒子をマウス尾静脈注入後の体重・脾臓重量(上)、各臓器における In 濃度(中)および In 含有量(下)の経時変化。体重減少と脾臓の肥大化が認められる。

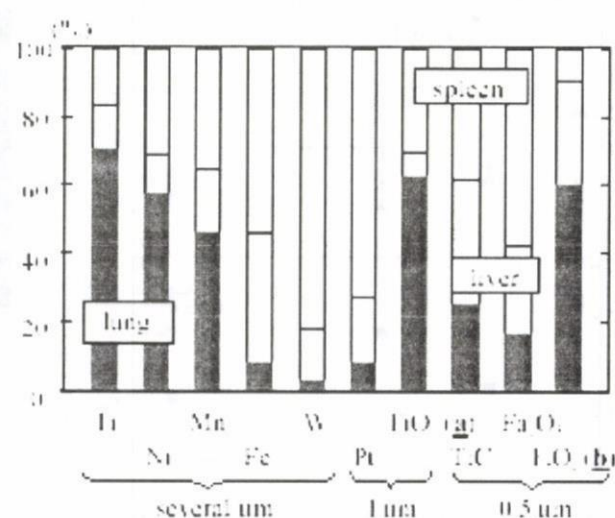


図 16 各種微粒子のマウス尾静脈注入1日後の肺、肝臓、脾臓の各臓器における相対的存在比率

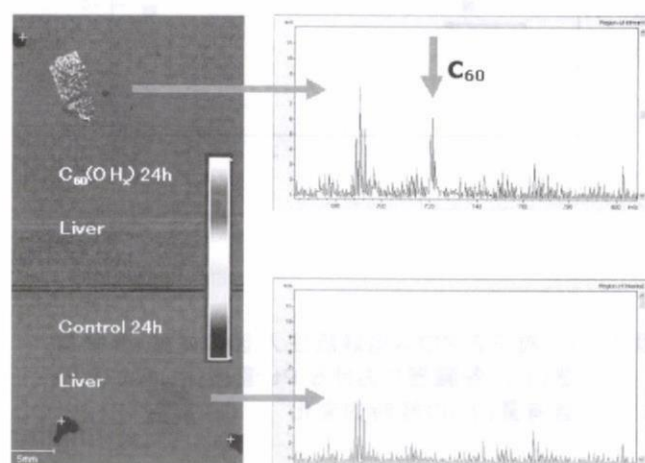
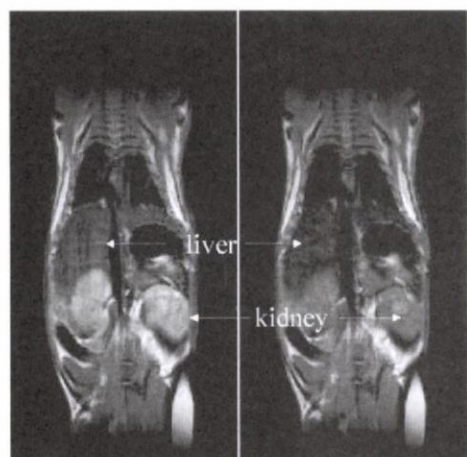


図 17 フラーレン静注24時間後の肝臓のマッピング像とスペクトル。上段:フラーレン、下段:コントロール。



before after 60 min

図 18 マグネタイトナノ微粒子(11nm Fe_3O_4)を尾静脈注入したマウスの MRI 像。投与前(左)、投与1時間後(b)の比較から肝臓、脾臓への濃縮が確認できる。

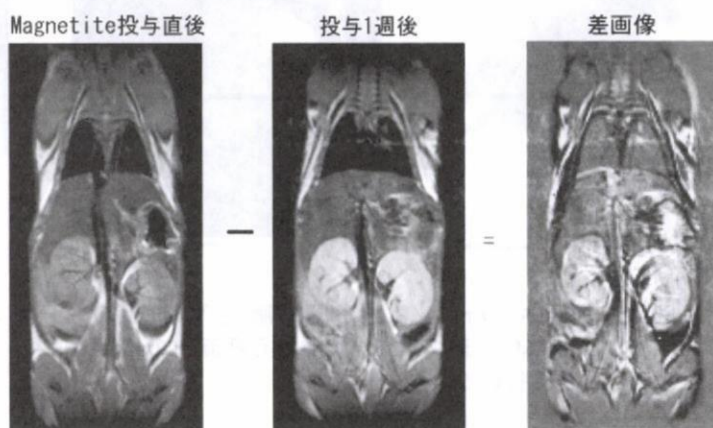


図 19 マグネタイト粒子を尾静脈注入したマウスの投与前、投与1週後の MRI 差画像。腎臓への濃縮が確認できる。

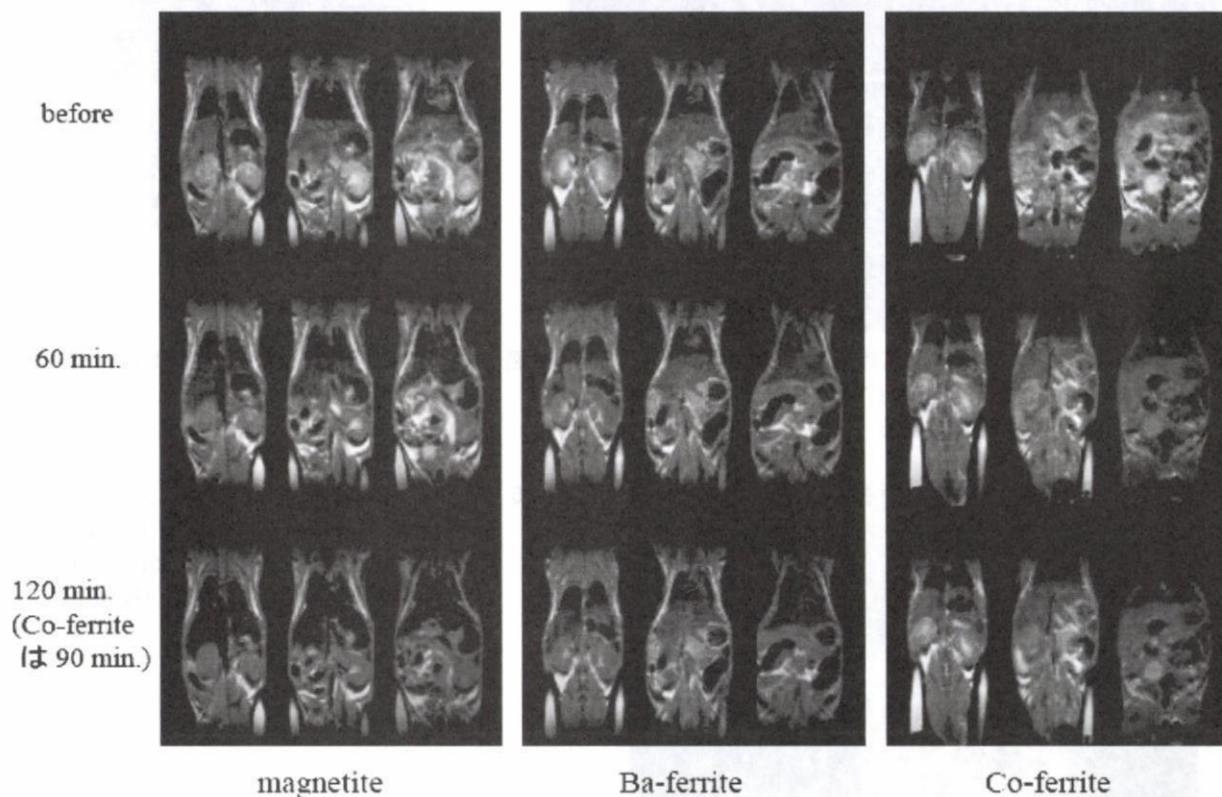


図 20 各種磁性粒子(マグネタイト、Ba フェライト、Co フェライト)の体内循環:尾静脈注入後のマウス MRI 像

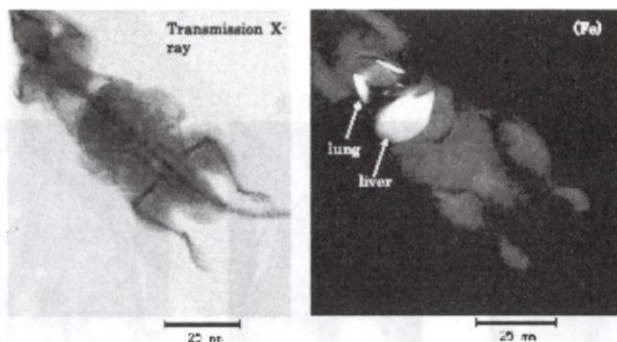


図 21 マグネタイトナノ微粒子尾静脈注入1日後のXSAM 元素マッピング:肺から肝臓への移行が進行している

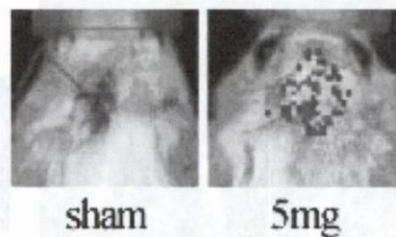


図 23 NFκB/luciferase トランスジェニックマウスの頭頂骨上にポリエチレン摩耗粉負荷 7 日後のバイオイメージング。5mg 負荷で化学発光量最大を示す。(後出 II.3. 遠山/小野寺ら)

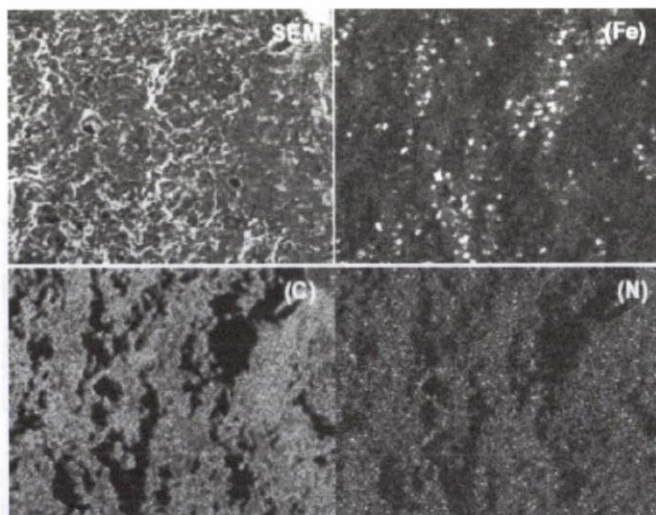


図 22 マグネタイトナノ粒子を尾静脈注入後の肝臓のSEM 像とEDS 元素分析(Fe, C, N)。Fe 微粒子の臓器内分布が確認される

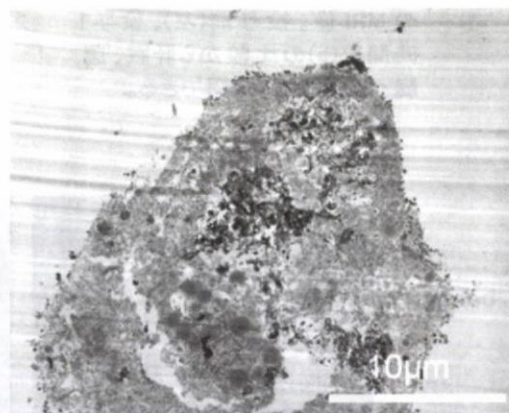


図 24 : CNT 添加正常肝細胞の TEM 像

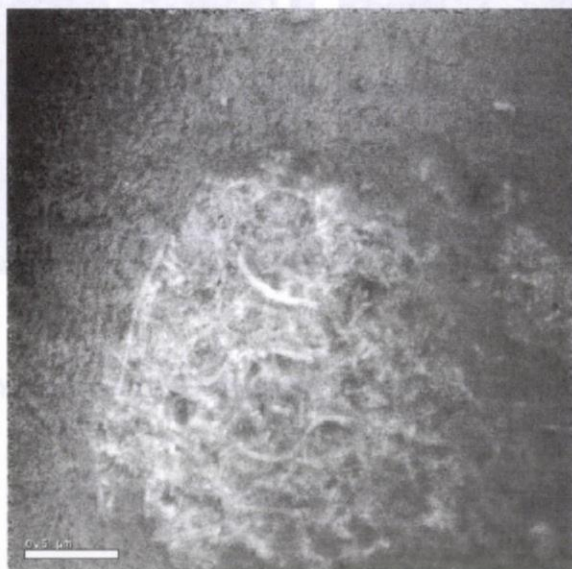


図 25 ラット軟組織埋入後のマクロファージ細胞内ライソゾーム中のMWCNT のエネルギーフィルター超高压電顕によるカーボンエネルギー選別(C_K ELS)像 (後出 I.B. 坂口ら)

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

生体に投与した有機・無機粒子の体内動態のイメージングに関する研究

主任研究者	亘理文夫	北海道大学歯学研究科教授
研究協力者	阿部薫明	北海道大学歯学研究科助教
研究協力者	久保木芳徳	北海道大学・名誉教授
研究協力者	八若保孝	北海道大学歯学研究科教授
研究協力者	宇尾基弘	北海道大学歯学研究科准教授
研究協力者	赤坂 司	北海道大学歯学研究科助教
研究協力者	岩寺信喜	北海道大学歯学研究科大学院生

研究要旨 一般に生体親和性を持つと言われている材料でも、微小なサイズになるとその生体への影響が変化することが考えられる。数マイクロメートルからナノサイズの微粒子が生体内に取り込まれた際、体内をどのように循環し、特定臓器へと到達・滞留・排出される様子を可視化し、それら臓器に滞留した際の組織への影響（親和性・刺激性）の解明を目的とした。

マウスへの無機粒子の投与は尾静脈注射による血流への直接投与により行った。走査型蛍光エックス線分析顕微鏡、誘導結合プラズマ発光分析装置およびエネルギー分散型蛍光エックス線分析装置により体内での分布状態の追跡を行った。尾静脈投与に関しては観察の為の最適と思われる濃度・投与量（10 mg / mL, 0.6 mL）に統一し、投与物質や粒子サイズによる違いを観察した。各物質とも肝臓・脾臓への濃縮が見られた（例えば白金の場合、投与総量の2割前後が肝臓から検出された）。また、走査型蛍光エックス線分析顕微鏡・磁気共鳴撮影装置を用いる事により投与後の経過観察時間に伴う無機粒子のマウス体内での循環の様子を可視化することに成功した。

投与物質の体内への蓄積・排泄について解明するために、被験動物の糞・尿を採取し、投与物質総量の循環過程の解明を試みた。現在までに観察した白金・ITO については、糞としての排泄は確認されず、尿としても投与総量の0.1%以下が検出されるに留まっている。それ故、これらの物質では、体外への排泄は殆ど行われず、体内に広く拡散し、低濃度で蓄積しているものと考えられる。現在、検査対象とする臓器種を追加し、これらの到達先の解明を試みている。

また有機物マイクロ粒子の体内動態の追跡にも着手し、血中投与したカーボンナノチューブ誘導体の体内分布の観察も行った。表面をカルボン酸修飾した親水性カーボンナノチューブ（1 mg / mL x 0.5 mL）の場合、投与後4週でも肺や肝臓への滞留が観察されている。

A. 研究目的

マイクロ・ナノサイズの粒子が体内に取り込まれた場合、一般に生体親和性を持つといわれている材料でも細胞に対して刺激性を持つことがある。我々はこれまでに、生体親和性に優れているといわれている生体材料でも、数ミクロンから数百ナノメートルのサイズになると細胞への刺激性を持つものがあることを見出した。一方で、人工関節やインプラントなどの長期使用により磨耗粉(微粒子)が生じ、体内に取り込まれる可能性は否定できない。また、医薬・化粧品や日用品といった分野でもマイクロ・ナノ微粒子が広範囲に使用されてきている。それ故、我々は日常生活の中で知らないうちにマイクロ・ナノ微粒子に曝されている可能性がある。

そこで本研究では、生体内に取り込まれた有機・無機粒子の体内での循環・滞留・排出の挙動を確認することを目的とし、体内分布の追跡・その可視化を試みた。

B. 研究方法

被験動物

オス 8-12 週齢の ICR 系マウスを用いた。

被験物質

投与無機粒子として、Pt (1 μm)、TiO₂ (0.05 μm , 1 μm , 2 μm)、Fe₃O₄ (0.01 μm)、ITO (Indium-Tin Oxide: 0.01 μm) CoFe₂O₄ (0.03 μm)、BaFe₁₂O₁₉ (0.2 μm)、Sm₂Fe₁₇N₂ を用いた (括弧内は製造元データによる平均粒径)。ナノマグネタイト(Fe₃O₄)は東北大院環境・田路研、ITO は東大院理・米澤先生、CoFe₂O₄、BaFe₁₂O₁₉、Sm₂Fe₁₇N₂ は石巻専修大理工・羽田先生より提供していただいた。

また有機物のマイクロ・ナノ粒子として、粒径数百 nm に造粒した球状化カーボンナノチューブ (以下、sph-CNT)、フラレノール(C₆₀(OH)_n, n_{ave} = 25 : 以下 C₆₀(OH)₂₅) を入手、また化学的に親水化処理した多層カーボンナノチューブ誘導体 (以下、CNT-COOH) を作製した。sph-CNT は清水建設より提供していただいた。CNT-COOH の合成スキームは図 2-1 に示す。

投与と観測

無機粒子の分散液 (10 mg/mL x 0.6 mL) をマウス (ICR 系オス) に尾静脈から血中投与し、一定期間 (1 日 - 4 週間) 経過観察した。その後、エーテルを用いて適宜、安楽死させて肺・肝臓・脾臓などの臓器の一部を摘出した。また投与粒子の体外への排泄挙動について検討するため、Pt, ITO, TiO₂ を投与後、3 日間 (Pt に関しては一週間) 各日の糞・尿の個別採取を行った。実験は (株) ホクドー・バイオサイエンス部にて実施された。

各種無機微粒子の臓器への到達・滞留の様子は、堀場 XGT-2000 エックス線分析顕微鏡 (XSAM)、日立 P-4010 誘導結合プラズマ発光分析装置 (ICP-AES, 以下 ICP と略記)、および EDAX Genesis エネルギー分散型蛍光エックス線分析装置 (SEM-EDS) により評価した。XSAM, SEM-EDS 観察の際には、摘出した臓器から 1 mm 厚の切片を作成した。ICP 分析の際には、各摘出臓器を 800°C で灰化させ、王水に溶解させた。

磁性粒子の体内での循環・滞留の様子は、動物用核磁気共鳴撮像装置 (Varian INOVA 7 tesla) により観察した。麻酔下のマウス尾静脈から試料薬液 (5 mg/mL x 0.3 mL) を投与した。Spin-echo 法により、tr/te = 5000/20 ms, FOV 80 x 40, スライス厚 1 mm の条件で撮像した。また、MRI 撮像後に開腹したマウスの全身に対して XSAM による観察も行った。

有機物粒子 (ナノカーボン物質) に関しては、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡および日立 H-800 透過型電子顕微鏡 (75 kV) により観察した。

(倫理面への配慮)

本研究の動物実験は、北海道大学歯学部動物実験に関する指針に基づき行った。

C. 研究結果

・**磁性粒子の動態** — MRI による追跡・可視化 —
ナノマグネタイト粒子を投与したマウスの MR 像を図 1-1 に示す。投与直後から、肝臓・腎臓・脾臓において輝度の低下が確認された。この現象は投与後数時間経時的に進行した。投与後 1 週間のマウスでは、各臓器での輝度には回復傾向が見られた。XSAM による各臓器の経時的な観察結果からも、

肺・肝臓・脾臓・腎臓への投与粒子の到達が示された(図1-2)。CoFe₂O₄、BaFe₁₂O₁₉の投与を行った場合も、同様に肝臓・腎臓・脾臓において輝度の低下が確認された(図1-3)。

・ナノカーボン物質の動態

CNT-COOHを尾静脈より投与し、経過観察一週、および四週間後のマウスの肺・肝臓・脾臓のTEM像を図2に示す。TEM像に見られるチューブ状の物質が、CNT-COOHと考えられる。観察の結果、投与後の時間初期から4週後まで、肺・肝臓においてはCNT-COOHが臓器内に滞留している事が確認された。またその滞留量は、経時的に減少している印象を受けた。1週後の脾臓においてもCNT-COOHの存在が確認されたが、その滞留量は、上述の2臓器と比較して低かった。一方、今までの観察結果からはCNT-COOHの腎臓への到達・滞留は確認出来ない。sph-CNTについても同様に、肺・肝臓への到達・滞留が見られた。フラレノール(C₆₀OH₂₅)は球状分子の凝集体として存在している(図2-10)。カーボンナノチューブのような特徴的な形状を持たないため、現在のところTEM観察による同定には成功していない。

・無機粒子の動態

血中投与を行った各種無機粒子の各臓器内への滞留の様子をICPにより経時的に追跡した。対象とした臓器は、脳・心臓・肺・肝臓・腎臓・脾臓および血液である。Ptの場合、投与直後から脾臓・肝臓・肺において高濃度で検出された(図3-1、3)。特に脾臓の場合、2000-4000 μg/gと顕著に高く、肝臓・肺などよりも1-2桁高い値を示した。また、その濃度は投与直後から4週に渡り、ほぼ一定であった。一方、肝臓・肺においては投与後から経時的に、臓器内濃度が低下したが、その挙動には違いが見られた。肝臓の場合、800 μg/g程度から徐々に減少し、4週後には400 μg/g程度となったが、肺の場合時間初期には250 μg/g程度検出されたが、1週間で50 μg/g程度まで低下し、その後はほぼ一定の値を示した。その他の臓器内濃度は更に1-2桁低く、時間初期の心臓、腎臓で各々6、1 μg/g程度検出されたが、それ以降は1 μg/g程度、腎臓では1 μg/g以下であった。

臓器内から検出されたPtの重量についても、同様の傾向が見られた(図3-2、5)。肝臓からは1000-2000 μg程度、脾臓からは、数百 μg、腎臓・肺からは各々、数および数-数十 μg程度、心臓からの検出量は1 μg前後であった。投与Pt粒子のマウス体内での分布状態を図3-6に示す。

ITOの場合、n=1の結果ではあるが、やはり投与直後から脾臓・肝臓・肺において高濃度で検出された(図3-5)。しかしその挙動は、Ptとは異なっていた。時間初期では、肺から高濃度(5000 μg/g)で検出されその後、急速に濃度が低下し2週・4週後には1000 μg/g程度になった。また脾臓でも3000 μg/g程度から徐々に濃度が低下し、4週後には1000 μg/g程度になった。肝臓については、経時的な変化は見られず数百 μg/g程度の値を示した。

臓器内から検出されたITOの重量については、実験数の少なさから大きなバラツキがみられたが、Ptとは異なり、上述の臓器(肺・肝臓・脾臓)それぞれから数百 μg程度検出された。また、腎臓において数十 μg程度検出されている事も、Ptと異なる点であった。

・投与粒子の排泄状況

Pt、TiO₂、ITO投与時のマウスの糞・尿の分析から、投与粒子の排泄状況の検討を行った。尿については投与後3日間(Ptは3日および7日間)各日に採取された試料をICPにより分析した。採取された糞・尿の量は、各個体ごと、採取日ごとによるバラツキがあった(図4-1~6)。Pt投与後の各日の採取量および分析結果を図4-7、8に示す。投与後1日目においては、数 μgのPtが検出された。一方、2日目以降では、誤差範囲レベルの量しか検出されなかった。糞に関しては、Ptの発光波長がPおよびFe元素の発光波長と隣接しているため、ICPでは検出が出来なかった。そこで、XSAMを用いて採取した糞の蛍光X線測定から、含有元素の分析を行った。分析結果を図4-9に示す。ICP測定によるPt検出の際に障害となったPおよびFe元素の強い信号は確認されたが、Ptからの信号(9.43, 11.07 keV)は観察出来なかった。これらの結果から、投与されたPt粒子の一部は投与後1日程度で尿として排泄されている事が示された。しかしその量は、投与総量の0.1%以下であった。

TiO₂、ITO に関しては、糞・尿中から検出はされなかった。

・ 測定方法間の相関

—XSAM のデータの定量的評価に向けて—

無機粒子の体内動態の追跡・可視化法として簡便且つ、優れている XSAM の測定結果の定量的評価法について検討した。対象試料としては、Pt マイクロ粒子を投与したマウスの肺・肝臓・脾臓を用いた。これまでの ICP による観察結果から投与 Pt 粒子は主に、肺・肝臓・脾臓に到達・滞留しており、また XSAM では上記 3 臓器以外からは検出されなかったため、これらの臓器についての測定結果から、XSAM と ICP との測定結果の相関を検討した。XSAM 測定時の Pt 元素からの蛍光 X 線信号の積分強度 (XSAM_Intensity) およびその相対比 (XSAM_ratio) を横軸に、ICP 測定値から得られた Pt 重量 (Pt_weight)、濃度 (Pt_concentration)、その相対比 (Pt_ratio) を縦軸としたプロットを行った。その結果を図 5 に示す。またその相関係数を算出した。その結果、XSAM_ratio 対 Pt_ratio の組み合わせにおいて最も高い相関 (相関係数 : 0.8899) が得られた。

D. 考察

今年度行った MRI 測定により、マグネタイト・Co-フェライト・Ba-フェライトの磁性粒子の体内動態可視化に成功した。この 3 種類の物質はともに、肝臓・腎臓・脾臓への到達が見られ、その体内動態には大きな差異は無いものと考えられる。今後、実験動物の固定法の改良、実験動物の状態 (麻酔) 管理の向上などにより、MRI による磁性物質の体内動態の追跡・可視化法は有用な手法となることが期待される。また磁性物質によるラベル化によるその他の物質の体内動態についても、MRI による可視化の応用が期待される。

TEM 観察によりマウスに投与した CNT-COOH が、投与直後から 4 週に渡り、肺・肝臓に滞留している様子が確認された。観察の際、各臓器に滞留している CNT の量は経時的に減少している印象を受けたが、その評価には蛍光ラベル化などマクロな視野での観察が可能な別な手法との組み合わせが必要であると考えられる。今回ナノカーボン物質の一つとし

て用いたフラレノールは、C60 表面の多数の水酸基 (-OH) を導入する事により親水性を付与したものであるが、-OH 導入により分子の表面状態・化学的性質が変化するだけでなく、-OH の導入量に比例して C60 母体の炭素結合が sp² 軌道から sp³ 軌道へと変化する。このため元来 C60 が持ち合わせていた諸性質 (電気的特性やラジカル捕捉・一重項酸素発生能など) の変化も予想される。「C60 同等のサイズの粒子」としてのモデル系としては利用価値があるが、生体との相互作用 (毒性など) の検討には、慎重な検討が必要であると考えられる。

今年度、ICP を用いて定量的な体内動態の追跡を検討した Pt と ITO においては、その動態に違いがみられた。Pt の場合には時間初期から脾臓への濃縮がみられ、その濃度はほぼ一定であった。一方 ITO の場合には、時間初期では肺から高濃度で投与粒子が検出され、脾臓での ITO 濃度は経時的に減少する傾向がみられた。また肝臓における濃度も Pt では経時的減少、ITO ではほぼ一定という傾向がみられた。この動態の違いの要因としては、1) 物質の化学的性状の違い、2) 粒子サイズ (物理的性状) の違い、が考えられる。今回実験で用いた無機粒子は、Pt と ITO という異なる化学物質であり、且つそのサイズも約 1 μm、約 0.01 μm と大きく異なる。昨年度の XSAM による Pt、TiO₂ の体内動態の観察結果からは、化学物質の違いにより分布の傾向や時間スケールが異なり、粒子サイズの違いはその滞留の速度に影響することが示された。また、これまでの XSAM による観察結果 (投与後 1 日) から、金属粒子は肝臓や脾臓に、金属酸化物粒子は肺に滞留する傾向がみられる。今回観察した ITO の循環挙動も、TiO₂ の結果と同様に時間初期に肺に滞留し、その後急速に濃度が低下するの傾向を示している。これらの結果から、無機物の体内動態にはその物質の化学性状が大きく寄与すると考えられる。また肺に一時的に滞留する現象は、金属酸化物特有の性質である可能性が考えられる。

今年度は投与された無機粒子の排泄挙動についての検討も行った。Pt 粒子を投与した場合、投与後 1 日目には尿中から数 μg の Pt が検出された。この量は投与総量に対して、0.1% 以下である。また糞中、および 2 日目以降の尿中からは、検出限界以下の量の Pt 元素しか検出されていない。TiO₂ に関して

は、一日目の尿からも検出限界以下の量のしか観測されなかった。ITO (In 元素) については、今回用いた分析法 (ICP および XSAM) では、妨害元素の存在により微量分析が困難であったため、今後、他の分析法を検討する必要がある。

上述の結果は、投与された各無機粒子は殆ど体外へと排泄されていない、つまりは体内に滞留している事を示唆しているものと考えられる。現在、分析対象をこれまでの、脳・肺・心臓・肝臓・腎臓・脾臓・血液から、膀胱・筋肉・骨・尾などへと拡張して、投与粒子の体内動態の解明を試みている。

XSAM と ICP との測定結果の相関を検討することにより、Pt 元素の場合には XSAM の測定結果が臓器内濃度の相対比と良い一致を示す事が見出された。このことは、XSAM により Pt 元素の体内分布状態の可視化を行うと同時に、臓器間の相対濃度の決定も出来る事を示しており、体内動態の可視化においての XSAM の有用性を示すものである。今後は、他の元素についても両測定法の相関関係の有無を検討する事により、XSAM による体内動態の追跡・可視化法が確立されるものと考えられる。

E. 結論

今年度は、マイクロ・ナノサイズの有機・無機粒子の体内動態の追跡・可視化法の確立のため、1) 磁性粒子の体内動態観察、2) ナノカーボン物質の体内動態観察、3) 無機粒子の体内動態観察およびその定量的評価、を行った。

1) では、3種類の磁性粒子を投与し、MRI 法を用いた体内動態観察に成功した。

2) では、親水化カーボンナノチューブなどのナノカーボン物質を投与し、TEM 観察により臓器への到達と経時観察に成功した。

3) では、Pt、ITO 粒子を投与し、その体内動態、臓器内濃度の経時変化の観察に成功した。また、無機粒子の排泄状況について検討するため、投与後の糞・尿を採取し、その分析を行った。その結果、投与無機粒子は糞・尿中からは殆ど検出されなかった。この結果は投与粒子が長期間に渡り体内に滞留している可能性を示唆ものである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe S., Fukuzumi T., and Tachikawa T.: Ab-initio calculations on the structures and electronic states of dimethylsulfide-water clusters, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Metal Chem.*, 38(1), 105-110 (2008)
2. Abe S., Koyama C., Akasaka T., Uo M., Kuboki Y. and Watari F.: Internal distribution of several inorganic microparticles in mice, *Key Engineering Materials*, 396-398, p539-542 (2009)
3. Abe S., Koyama C., Uo M., Akasaka T., Kuboki Y. and Watari F.: Time dependence of TiO₂ and Pt particle's biodistribution in mice and its visualization using X-ray scanning analytical microscope, *J. Nanosci. Nanotech.*, (in press)
4. Abe S., Kida I., Esaki M., Akasaka T., Uo M., Sato Y., Jeyadevan B., Kuboki Y., Morita M., Tohji K. and Watari F.: Biodistribution imaging of magnetic nanoparticles in mice compared with X-ray scanning analytical microscopy and Magnetic Resonance imaging, *Bio-Med. Mater. Eng.*, (in press)
5. Abe S., Koyama C., Esaki M., Akasaka T., Uo M., Kuboki Y., Morita M., and Watari F.: *In vivo* internal diffusion of several inorganic microparticles through an oral administration, *Bio-Med. Mater. Eng.*, (in press)
6. Abe S., Watari F., Takada T., and Tachikawa H.: A DFT and MD study on the interaction of carbon nano-materials with metal ions, *Liquid. Crys. Mol. Crys.*, (in press)
7. Nakagawa H., Ohira M., Hayashi S., Abe S., Saito S., Nagahori N., Monde K., Shinohara Y., Fujitani N., Kondo H., Akiyama S.-I., Nakagawara A., and Nishimura S.-I.: Alterations in the glycoform of cisplatin-resistant human carcinoma cells are caused by defects in the endoplasmic reticulum-associated degradation system, *Cancer Lett.*, 270, p296-301, (2008)
8. Watari F., Abe S., Tamura K., Uo M., Yokoyama A., and Totsuka Y.: Internal diffusion of micro/nanoparticles inside body, *Key Engineering Materials*, 361-363, p95-98, (2008)
9. Uo M., Asakura K., Tamura K., Totsuka Y., Abe S., Akasaka T., and Watari F.: XAFS analysis of Ti and Ni dissolution from pure Ti, Ni-Ti alloy, and SUS304 in soft tissues, *Chem. Lett.*, 37, 958-959, (2008)
10. Terada M., Abe S., Akasaka T., Uo M., Kitagawa Y., and Watari F.: Development of a multiwalled carbon nanotube coated collagen dish, *Dental Mater. J.*, 28, p82-88 (2009)
11. Watari F., Abe S., Rosca I. D., Yokoyama A., Uo M., Akasaka T., Takashi N., Totsuka Y., Hirata E., Matsuoka M., Ishikawa K., Itoh S. and Yawaka Y.: Visualization of invasion into the body and internal diffusion of nanoparticles, *Key Engineering Materials*, 396-398, p569-572 (2009)

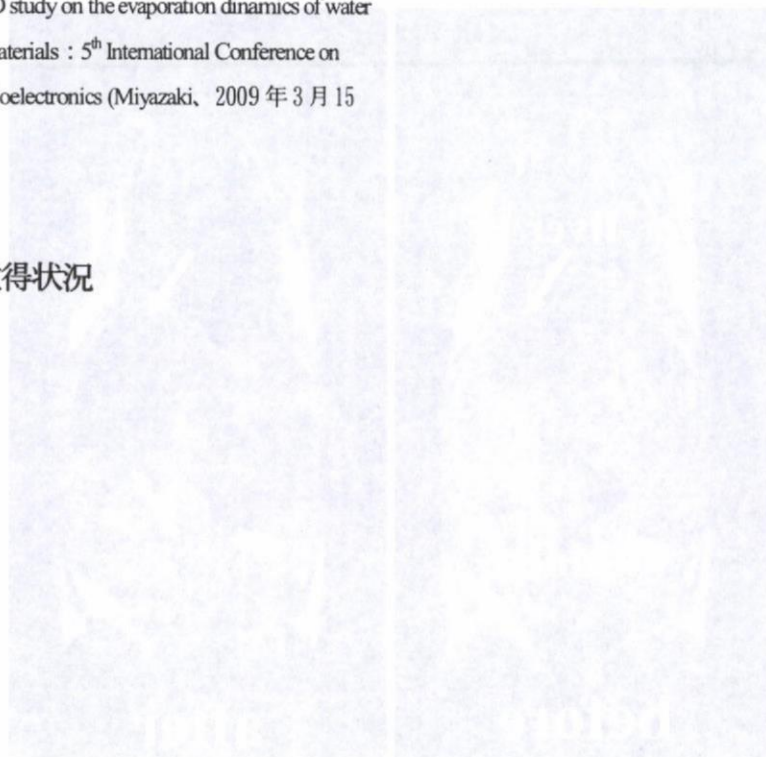
12. Li X., Gao H., Uo M., Sato Y., Akasaka T., Abe S., Feng Q., Cui F., and Watari F.: Maturation of osteoblast-like Saos2 induced by carbon nanotubes, *Biomed. Mater.*, 4, p15005-15012 (2009)
13. Terada M., Abe S., Akasaka T., Uo M., Kitagawa Y., and Watari F.: Multiwalled carbon nanotube coating on titanium, *Bio-Med. Mater. Eng.*, (in press)
14. Akasaka, T., Yokoyama, A., Matsuoka, M., Hashimoto, T., Abe S., Uo, M., Watari, F., Adhesion of human osteoblast-like cells (Saos-2) to carbon nanotube sheets, *Bio-Med. Mater. Eng.*, (in press)

2. 学会発表

- 1) ○阿部薫明, 江崎光恵, 赤坂司, 宇尾基弘, 久保木芳徳, 亘理文夫: 各種マイクロ・ナノ粒子の生体内での分布状態の追跡とその可視化: 平成 20 年度春期第 51 回日本歯科理工学会学術講演会 (横浜, 2008 年 4 月 26 日~27 日), 同講演予稿集, p. 231, 2008
- 2) ○阿部薫明, 小山千佳, 江崎光恵, Iosif Rosca, 赤坂司, 宇尾基弘, 森田学, 久保木芳徳, 亘理文夫: 有機・無機マイクロ粒子の生体内での分布状態の可視化: 平成 20 年度春期第 51 回日本顕微鏡学会学術講演会 (京都, 2008 年 5 月 21 日~23 日), 同講演予稿集, p. 194, 2008
- 3) ○Shigeaki Abe, Chika Koyama, Mitsue Esaki, Ikuhiro Kida, Iosif Rosca, Tsukasa Akasaka, Motohiro Uo, Manabu Morita, Yoshinori Sato, Balachandran Jeyadevan, Yoshinori Kuboki, Kazuyuki Tohji, Fumio Watari: Determination of administered organic/inorganic particles in mice: 8th World Biomaterial Congress 2008 (Amsterdam, 2008 年 5 月 28 日~6 月 1 日), 同講演予稿集, p. 132, 2008
- 4) ○Shigeaki Abe, Chika Koyama, Tsukasa Akasaka, Motohiro Uo, Yoshinori Kuboki, and Fumio Watari: Imaging of biodistribution of organic- / inorganic- particles in mice: International Symposium on "Nanotoxicology Assessment and Biomedical Application of Fine Particles and Nanotubes" (Sapporo, 2008 年 6 月 16 日~17 日), 同講演予稿集, p. 27, 2008
- 5) Mitsue Esaki, ○Shigeaki Abe, Tsukasa Akasaka, Motohiro Uo, Toshiaki Hosono, Yoshinori Sato, Balachandran Jeyadevan, Yoshinori Kuboki, Manabu Morita, Kazuyuki Tohji, and Fumio Watari: Distribution imaging of magnetic particles in mice compared with magnetic resonance imaging and X-ray scanning analytical microscope: International Symposium on "Nanotoxicology Assessment and Biomedical Application of Fine Particles and Nanotubes" (Sapporo, 2008 年 6 月 16 日~17 日), 同講演予稿集, p. 66, 2008
- 6) ○Shigeaki Abe, Fumio Watari, and Hiroto Tachikawa: A DFT and MD study on the interaction of carbon nano-materials with metal ions: International Symposium on Multi-scale Simulation of Biological and Soft Materials (MSBSM2008) (Tokyo, 2008 年 6 月 18 日~20 日), 同講演予稿集, p. 62, 2008
- 7) ○阿部薫明, 小山千佳, 赤坂司, 宇尾基弘, 久保木芳徳, 亘理文夫: マウス体内での投与粒子の分布・拡散挙動の可視化: 平成 20 年度日本歯科理工学会北海道・東北支部夏期セミナー (千歳, 2008 年 8 月 23 日~24 日), 同講演予稿集, p. 15, 2008
- 8) ○阿部薫明, Tarnai Mate, 市川和彦: 金属多核型二次元配列基板・デンドリマー・ポリマー合成と多機能: 第 3 回バイオ関連化学合同シンポジウム (東京, 2008 年 9 月 18~20 日), 同講演予稿集, p. 145, 2008
- 9) 石田智毅, ○阿部薫明, 赤坂司, 宇尾基弘, 亘理文夫: パイオミメティックポリマーによる石灰化反応の制御: 平成 20 年度秋期第 52 回日本歯科理工学会学術講演会 (吹田, 2008 年 9 月 20 日~21 日), 同講演予稿集, p. 438, 2008
- 10) ○阿部薫明, 亘理文夫, 高田知哉, 田地川浩人: ナノカーボン物質と磁性金属イオン (Mn^{2+}) との相互作用に関する理論的研究: 平成 20 年度第 2 回分子科学討論会 (福岡国際会議場・福岡) (札幌, 2008 年 9 月 24 日~27 日), 同講演予稿集, p. 75, 2008
- 11) ○Shigeaki Abe, Chika Koyama, Tsukasa Akasaka, Motohiro Uo, Yoshinori Kuboki, and Fumio Watari: Biodistribution of several inorganic micro/nano particles in mice: 21st International Symposium on Ceramics in Medicine (Bioceramics21) (Buzios, 2008 年 10 月 21 日~24 日), 同講演予稿集, p. 539, 2008
- 12) ○Shigeaki Abe, Fumio Watari, Tomoya Takada, and Hiroto Tachikawa: A DFT and MD study on the interaction of carbon nano-materials with metal ions: Korea Japan Joint Forum (Chitose, 2008 年 10 月 23 日~25 日), 同講演予稿集, p. 54, 2008
- 13) ○Shigeaki Abe, Tetsu Yonezawa, Chika Koyama, Tsukasa Akasaka, Motohiro Uo, Yoshinori Kuboki, and Fumio Watari: Internal distribution behavior of inorganic particles in mice: 21st International symposium of microprocesses and nanotechnology (Fukuoka, 2008 年 10 月 27 日~30 日), 同講演予稿集, p. 292, 2008
- 14) ○Shigeaki Abe, Yoshinori Nagoya, Fumio Watari, and Hiroto Tachikawa: A DFT and MD study on the evaporation dynamics of water molecules on carbon nano-materials: 8th International Conference on Nano-Molecular Electronics (Kobe, 2008 年 12 月 16 日~18 日), 同講演予稿集, p. 190, 2008
- 15) 林大輔, ○阿部薫明, 石田智毅, 大和谷恵実, 赤坂司, 宇尾基弘, 亘理文夫, 高田知哉: 人工酵素モデルを用いた石灰化反応の制御: 第 21 回代用臓器・再生医学研究会 (札幌, 2009 年 1 月 31 日), 同講演予稿集, p. 9, 2009
- 16) ○阿部薫明, 亘理文夫, 田地川浩人: 成層圏での氷上にトラップされたフロン化合物の光分解メカニズム: 北海道支部 2009

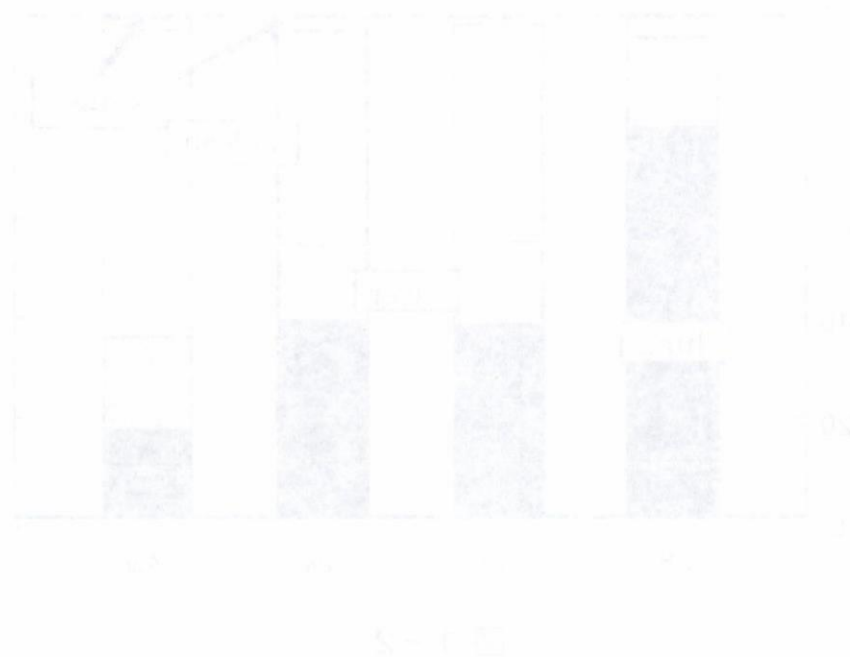
年冬季研究発表会(札幌、2009年2月3日)、同講演予稿集、p. 114、
2008

17) ○Shigeaki Abe, Yoshinori Nagoya, Fumio Watari, and Hiroto
Tachikawa : A DFT and MD study on the evaporation dynamics of water
molecules on carbon nano-materials : 5th International Conference on
Molecular Electronics and Bioelectronics (Miyazaki、2009年3月15
日～18日発表予定)



G 知的所有権の取得状況

無し



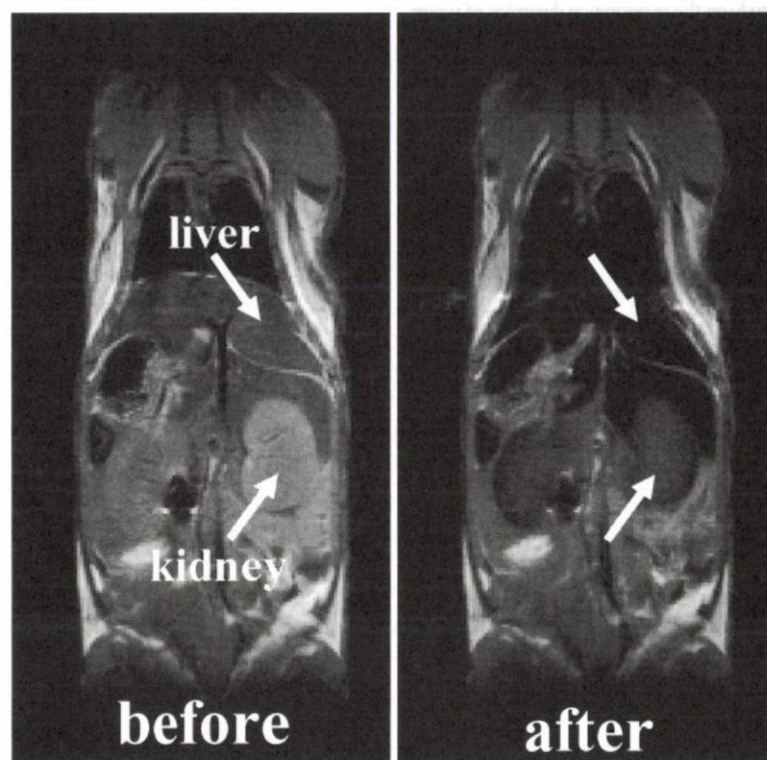


图 1-1

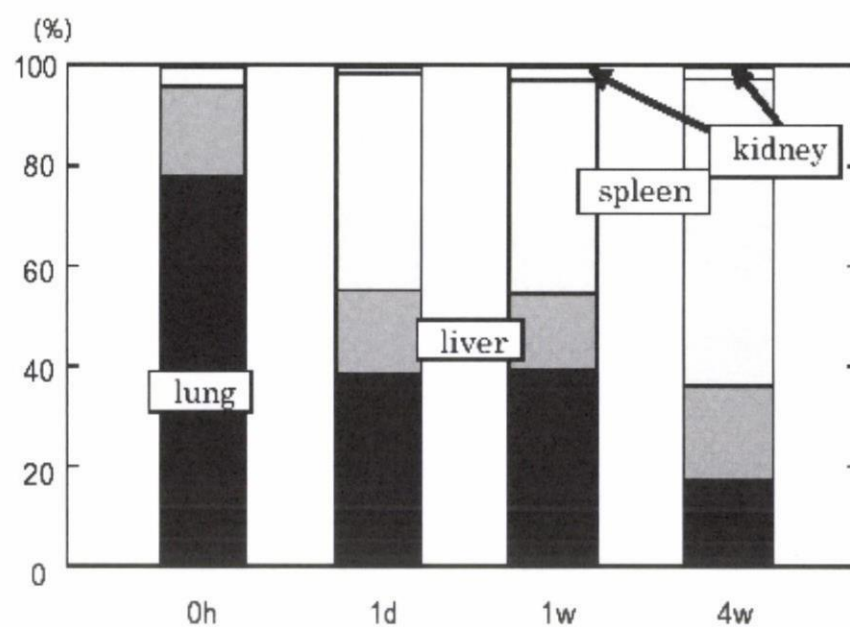
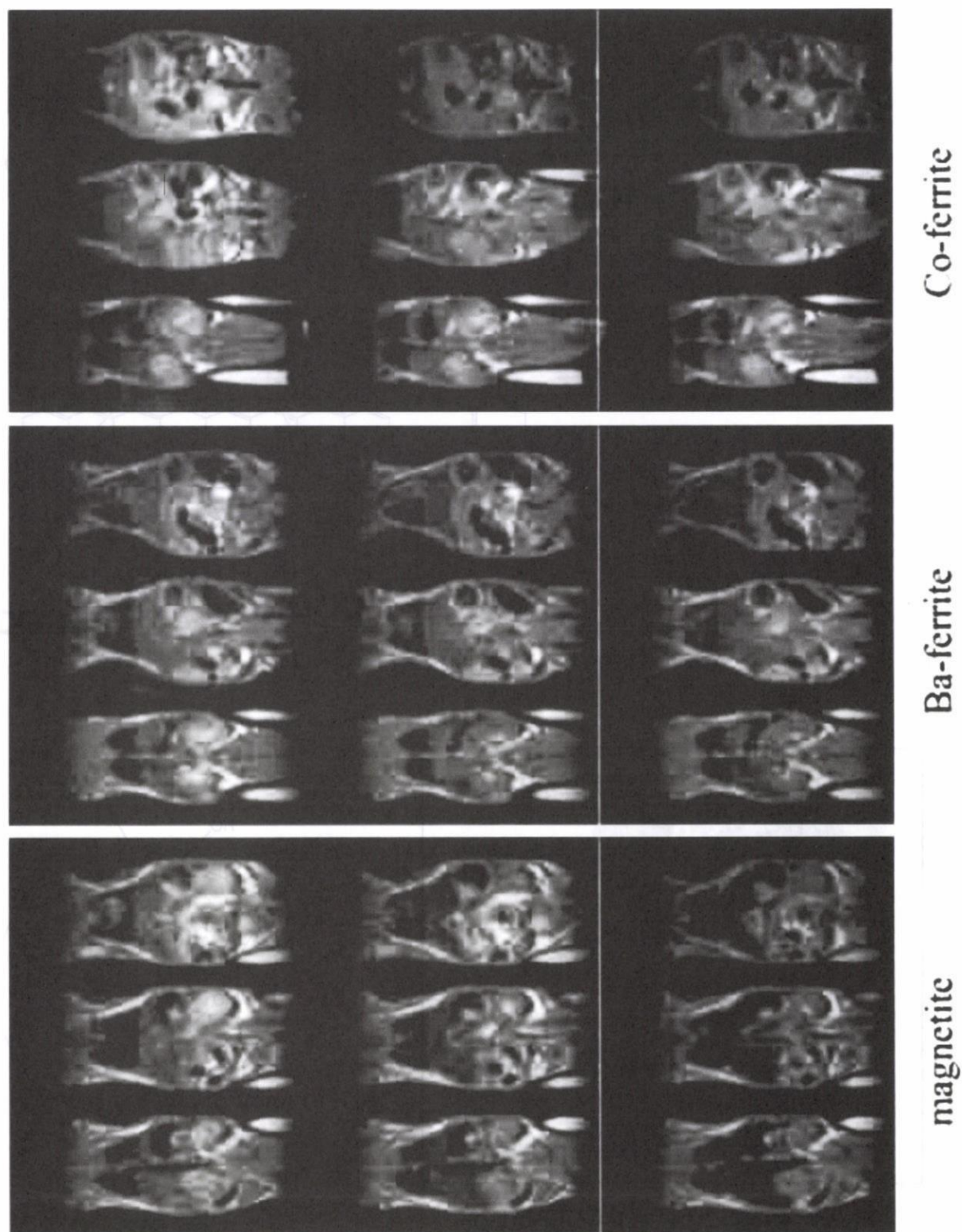


图 1-2

投与量: 5 mg / mL x 0.3 mL



before

図 1-3
60 min.

120 min.
(Co-ferrite
は 90 min.)

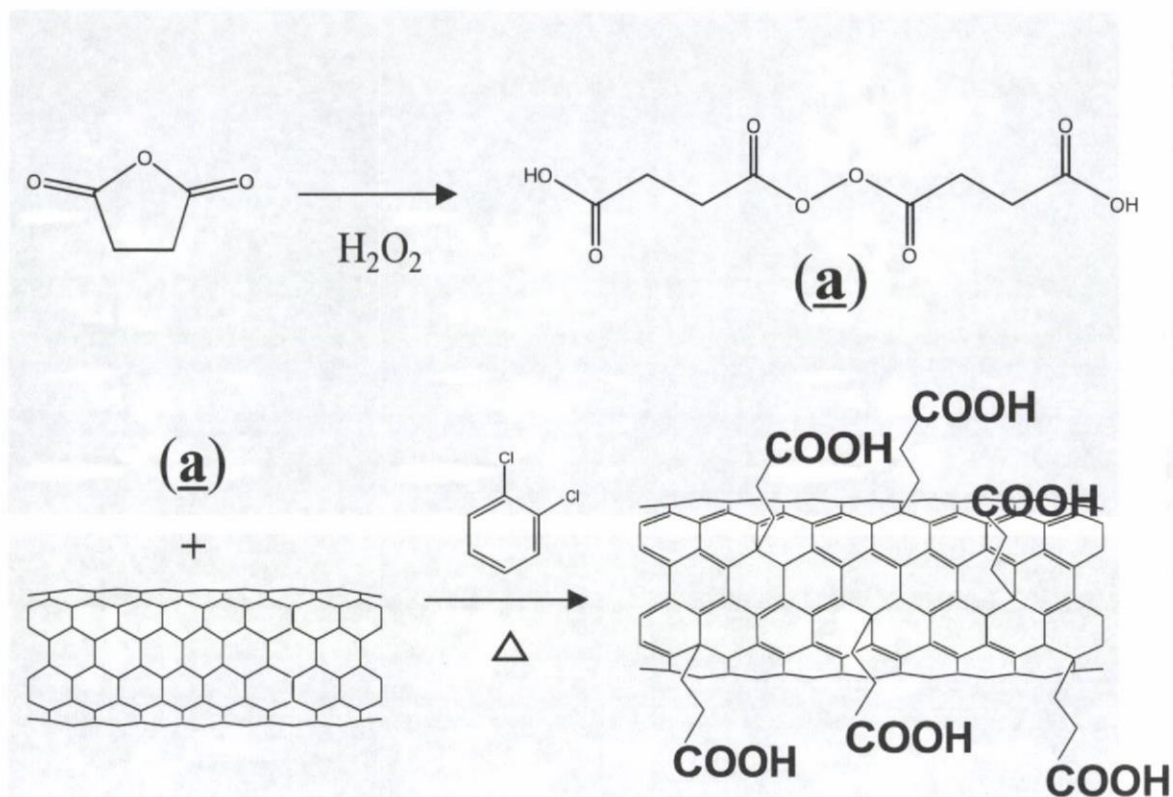
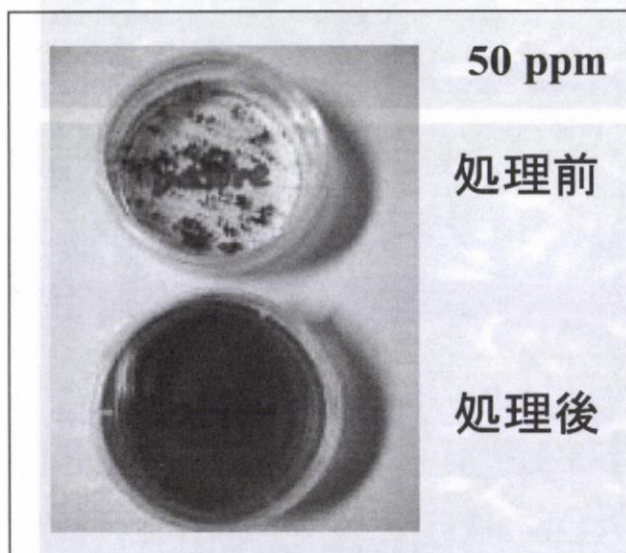


図2-1



親水化処理により水中に安定して分散された。(2w、沈殿を生じず)

図2-2

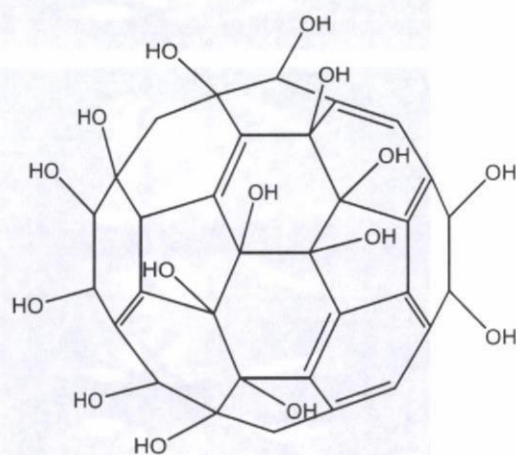


図2-3

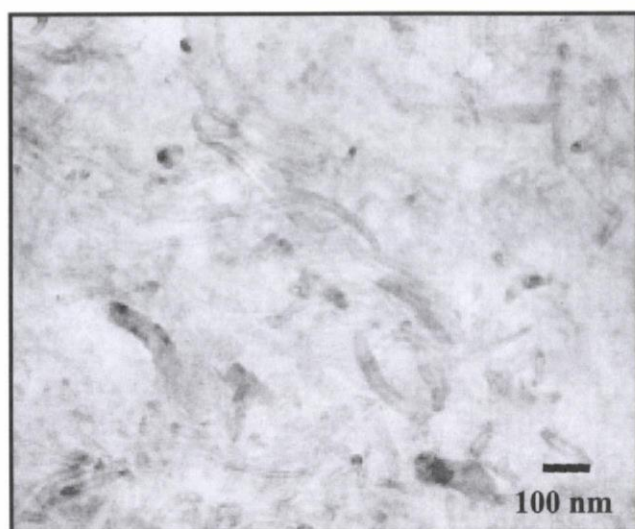


图 2-4

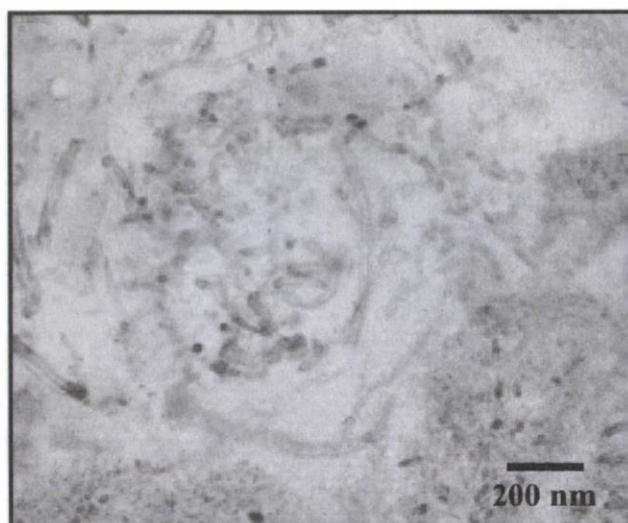


图 2-5

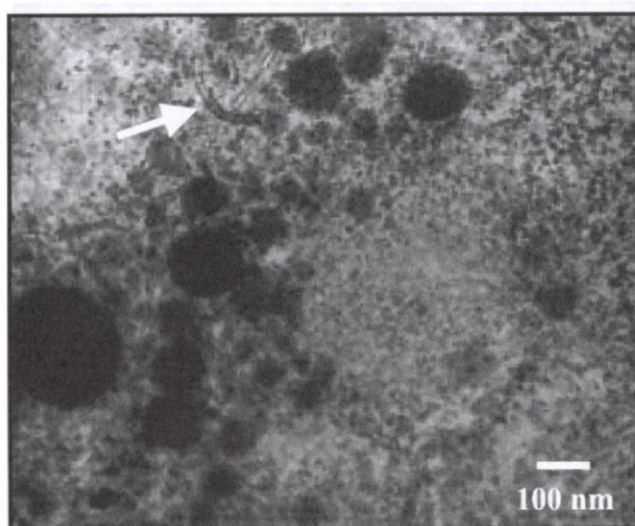


图 2-6

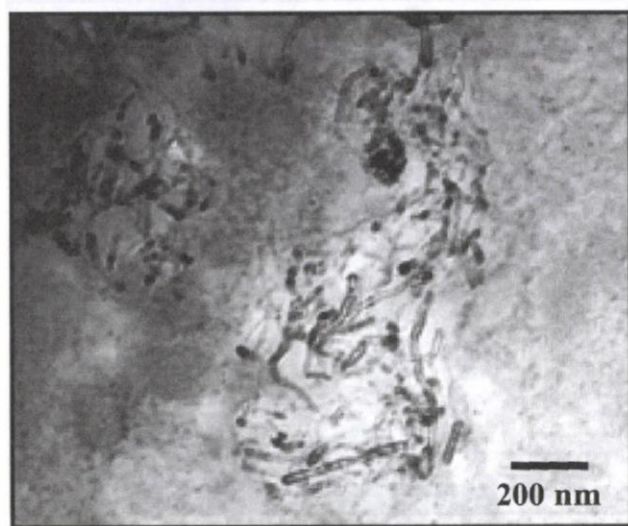


图 2-7

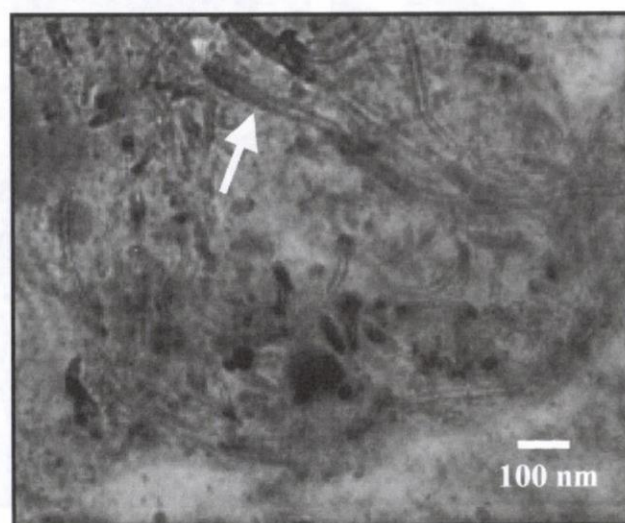


图 2-8