

- (2)中領域(100 μ m ~ 10mm 程度)臓器内表示
 - (3)微小領域(10 μ m ~ 1mm 程度)細胞動態
 - (4)超微小領域(1nm ~ 10 μ m 程度)細胞内動態
- の4段階のレベルで、それぞれに適した顕微鏡/イメージング法を開発または活用し、可視化を実現した。

D1.2 各種イメージング法の原理と特徴

① XSAM 元素マッピング法

X線走査型分析顕微鏡(XSAM: 図2)を用いて収束X線プローブを照射し、試料から発光した蛍光X線をマッピングし100ppmレベルの高感度元素分布像を得る(分解能100 μ m ~ 10 μ m)。

検出元素はNa以上の元素であり、電子線によるSEM-EDS(エネルギー分散型X線元素分析)やEPMA(電子線プローブマイクロアナライザー)法に比べ、分解能は低く強度が低く時間は要するが、高感度であり100ppmレベルの検出がラットのような広領域で大気中分析が可能である。

② レーザー/マス法

(質量顕微鏡法 / MALDI-TOF-MS 法)

XSAM、SEM-EDX、EPMAなどの元素分析装置では、糖鎖、蛋白質、あるいは純炭素のフラーレン(C₆₀)、CNT等を同様に有機化合物である生体内で検出識別することは不可能であり、別の原理に基づく検出方法が必要である。

“イメージング質量分析”のうちイオン化法としてレーザー照射により試料そのものの蛋白質を脱離・イオン化を行う従来の

LD(Laser-Desorption: レーザー脱離)では生体高分子が必ずしもうまく脱離やイオン化が進まず、検出感度や操作性の点で問題がある。これに対し、マトリックスを混合させた試料に高密度なレーザー光(多くは窒素レーザー337nm)を照射するMALDIでは、マトリックスが容易に励起状態に達し温度上昇し、試料もろとも脱離(昇華)する。さらに蒸発した試料は高い励起状態にあるマトリックス分子からプロトンが移動しイオン化状態になる。

図4に示したように、このMALDIと分析法としてTOFマススペクトロスコーピーを組み合わせた

MALDI-TOF-MS(Matrix-Assisted-Laser-Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry: マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析)をナノパーティクルの体内動態可視化に応用すれば、ガンなどの注目する疾患に特有なバイオマーカー(正常・疾患を区別する指標にな

る物質)を検出し、2次元マッピングすることにより、生体組織内での疾患の部位を視覚的にとらえ、臨床プロテオーム解析で重要なバイオマーカーの分布やナノ材料の代謝経路、DDS薬剤の体内動態と到達部位などの可視化が可能になる。

本研究ではマーカーに特異的に結合するように設計した水溶性フラーレンを体内導入し、検出には解離フラーレンイオンC₆₀(720 m/z)を測定することにより(図3)、生体内での結合蓄積部位の高感度視認と体内動態可視化を実現することを目的とした。

③ MRI 法

MRI法ではナノ微粒子の体内動態を生きのまま3次的に可視化し、同一個体で経時変化を追跡することが可能である。MRIの適用には磁性ラベリングが必要であるが、今回は癌のハイパーサーミア治療(高周波誘導温熱療法)用に開発された酸化鉄(マグネタイトFe₃O₄)ほかの磁性ナノ微粒子を対象として行った(図28-30)。さらに投与前後の差異をより明瞭に示すために、画像処理を試みた(図29)。

D2. 体内動態挙動

D2.1 微粒子全身拡散経路

尾静脈注入による血流への直接投与の場合には、心臓に戻った後、XSAMマッピング法の結果ではTiO₂の場合(図13)、投与直後まず肺に到達し、数時間から数週間かけて肝臓、さらに脾臓の順に拡散する。これは経口投与試験でも濃度は低いが、経時的に同様な臓器間移行を示した。こうした経路を経て経時変化が起きるタイプに対して、Ptでは当初から脾臓に優先的にトラップされ、その後も引続き他の臓器に比べ滞留している比率が高い(図15)。

D2.2 体内動態の3つのタイプ

体内動態の挙動の違いにより、おおよそ3つのタイプにわけられた。

① TiO₂ 型グループ

TiO₂では投与直後、肺に到達し、数時間から数週間かけて肝臓、さらに脾臓へ移行した。TiC、Ti、Ni、Mn、Fe₂O₃、Fe₃O₄も挙動がこのタイプに近い。マグネタイトFe₃O₄ではMRIにより肝臓、腎臓、脾臓から検出され、XSAMマッピングの結果と一致した。

② Pt 型グループ

Pt、W、Feでは投与直後から優先的に脾臓に到達・滞留している。

③ ITO 型グループ

ITO は挙動的に TiO_2 と Pt の中間に位置すると見なすことができる。

微粒子によって TiO_2 等と Pt, Fe, W 等とでは、特に血流に乗って最初に到達する微細毛細血管からなる臓器である肺での捕捉/通過率が異なるように思われる。

本研究ではこれら 3 タイプの代表的微粒子として Pt, TiO_2 , ITO を重点的に取り上げた。

ほかにフラーレン(C_{60})はレーザー/マス法で肝臓、腎臓で検出された。CNT は光顕と TEM 観察から肺、肝臓、腎臓で検出された。ポリ乳酸は蛍光顕微鏡法で肺、脾臓に高濃度に検出された。

D2. 3 全身動態の微粒子サイズ依存性

TiO_2 の場合、肺→肝臓→脾臓の臓器間移行が粒子径が小さいほど早く推移する傾向がある(図 16)。

D2. 4 臓器にトラップされた微粒子の状態/凝集性

CNT は電顕観察で観察された *in vitro* での肝臓細胞内の状態(図 34)、*in vivo* での尾静脈注入後の肺、肝臓に検出された状態はいずれも凝集体である。

ポリ乳酸では蛍光(クマリン)ラベリング後蛍光顕微鏡像(図 35)のように、肺、脾臓、肝臓で臓器内に蛍光スポット像が観察されている。大きさから見て各スポットは 1 個のポリ乳酸微粒子に近い。粒子同士であまり凝集することになく、拡散、捕捉されているように思われる。

D2. 5 フラーレンの体内動態—血液脳関門通過の可否について

フラーレンは CNT と同様、凝集性が高く、そのままでは体内拡散挙動の観察や個別のナノ微粒子に分散して抗癌剤を癌患部に選択的に血流下で移送する DDS として応用することは難しい。水溶化処理し分散性を図ったフラーレンはレーザー/マス法の癌患部や特定臓器と特異的に結合する標識分子、抗癌剤、蛋白分子等の特定分子を高感度に検出するイメージング媒体として開発したものであるが、本研究では水溶化フラーレンそのものの体内動態をレーザー/マス法で可視化した。質量 $M=\text{C}_{60}=720$ 付近マススペクトルピークで可視化したのが図 27 である。ラットに投与 1 時間後の臓器マッピング像では腎臓にわずかに、肝臓により多く存在が認められ、脳、肺では検出さ

れなかった。

また脳からは今回の結果ではフラーレンは検出されなかった。脳に関してはフラーレンが脳内組織に侵入するか否かについて議論がある。脳には血液脳関門があり、大部分のイオンや分子量の大きい化合物が血液から脳組織へ移行するのを防御するとされる。フラーレンを投与した魚類で脳に有意差があったとする報告が出され脳関門を通過したとして反響を呼んだが、その実験はフラーレンの直接的検出実験ではなかった。今回得られた結果で血液脳関門を通過して脳に到達しているか否かについて結論するのは時期尚早であるが、今後直接検証できる可能性は十分にあるといえよう。

D3. 微粒子体内動態の定量化

微粒子の体内動態の可視化とともに、定量評価を可能にするために、各臓器の XSAM マッピングと同一臓器の ICP-AES による化学分析を行い、定量化を進めた。①臓器内濃度、②臓器内総量、③体内残存率、部位別含有量等を算出した。

D3. 1 臓器内濃度

マウスに投与 1 日後の Pt 粒子の体内分布について、図 17 は各臓器の Pt 濃度を示す XSAM 元素マッピング像で、図 18 はこれに対応する化学分析(ICP-AES)の結果で、各臓器に含まれる Pt 濃度(a)、および Pt 総量(b)を示している。

XSAM マッピング像では脾臓で最も高濃度に検出され、肝臓がこれに次ぐ(図 17)。ICP 分析では図 18a を濃度単位にすると、脾臓で約 2000ppm (0.2%)、肝臓で 700ppm (0.07%)、腎臓は <50ppm となり、脾臓に Pt は最も高濃度に存在し XSAM の結果と一致している。

D3. 2 XSAM マッピングの定量性—化学分析(ICP-AES)による比較較正

図 18a の化学分析の値が正しく対応すると仮定すれば、図 17 の脾臓のコントラストは約 2000ppm (0.2%)、肝臓は 700ppm (0.07%)の濃度を反映しているということになる。XSAM の感度はこの場合、約 100ppm (0.01%)のレベルと比べてよく、過去に様々な分析を行って得られていた結果と一致する。本研究で使用している XSAM(X 線走査型分析顕微鏡/堀場製作所製)の型式は最初のモデルであり、入射 X 線をプローブに集光する X 線ガイドチューブ(XGT)は十分な強度を得る必要性から開口径が 100 μm のものを使用し、したがって空間分解能も 100 μm であるが、X 線集光率を高めた改良型では分解能 10 μm で同等の感度が得られるだろう。

D3.3 臓器内総量

一方、臓器内に含まれる Pt 総量は ICP 分析 (図 18b)によれば、肝臓で最も多い。XSAM マッピングで言えば、これは図 17における各臓器について臓器の大きさも考慮に入れた

$$\text{臓器内総量} = \text{コントラストの明るさ(=濃度)} \\ \times \text{臓器面積(体積を反映)}$$

に対応するものと理解される。

化学分析との比較から、図 17の XSAM マッピングのコントラストは濃度を、各臓器の面積分強度が臓器内総量を反映しており、脾臓で最も高濃度で、臓器の体積を考慮に入れば、総含有量は肝臓で最も多いと理解される。

D3.4 体内残存率

微粒子の投与後体内残存率を評価すると、初期投与全量は 6mg であり、

$$\text{臓器内捕捉率} = \text{臓器内総量} / \text{投与全量} \\ \text{体内残存率} = \text{各臓器内総量(含有量)} \text{総和} \\ / \text{投与全量}$$

とすれば、図 18b の各臓器の含有量から、投与 1 日後の時点で投与全量のうち約 25 % が肝臓に、5 % が脾臓にトラップされていることになる。その他の臓器も含めれば、初期投与量の 40 % 近くが臓器で検出されたことになり、血流に乗った微粒子の相当程度が臓器に捕捉されていること、低濃度であるにもかかわらず、XSAM マッピング法が半定量的に信頼性高く濃度を検出・反映していること、本研究方法の妥当性・信頼性を実証するものと考えられる。

図 19 は各部位における Pt 検出比率の例であるが、主要臓器以外は尿にごく初期にわずかに検出されたのみで、投与量の残りは行く先か不明であり、検討課題である。より詳細な例とデータは後出 (I. A. 阿部) を参照されたい。

D4. 微粒子体内動態と毒性発現

体内動態可視化と毒性発現の関連の研究はきわめて興味深く、かつ薬物体内動態とその薬効発現と表裏一体のテーマであり、実用的にも重要なテーマである。

本研究では水溶性ではじめから急性毒性を呈する物質は扱っておらず、多くはマクロで bioactive, bioinert 特性を示すが、微細化したときのナノトキシコロジーが問題になる Ti, Pt, Fe, TiO₂, Fe₂O₃, CNT, C₆₀(フラーレン)等の材料である。そのため有害性が発現する時間スケールはより長期(1 ヶ月～1 年程度)であり、体内動態試験の実験的時間スケール(投与直後～3 週間程

度)とは必ずしも一致しない。例えば本研究で扱う中では有害性の最も強い Ni では軟組織埋入後 1 週間程度で周囲組織の壊死/炎症を起こすが、体内拡散以前にその場で有害性を呈し、さらに癌を発症するまでは半年～1 年程度の埋入期間を要する。

そこで毒性発現の一つの指標として、巨視的観察で認められた個体(体重)や臓器(大きさ、重量)の変化に注目した。取扱った試料の中で明らかに認め得る変化を示したものに ITO がある。図 24(上)に示したように、投与後 2 週間程度で、30 % 近くの体重減少と 2 倍近くの脾臓(重量)の肥大化が認められた。これは図 20(上)の Pt では経時的に変化が無い、あるいは体重では増加する傾向にあるのに比べれば、その違いが顕著である。急性ではないが、慢性より急激な臓器疾患を伴う毒性の可能性が考えられる。

その原因としては、In, Sn がともにイオン溶出性であり、いずれも生体用合金の添加元素としてよく使用されるものであるが、ナノサイジングに伴う比表面積効果(図 1a)のためイオン溶出が著しく増大したことが第一の可能性として考えられる。これが支配的である。

ITO は液晶等日常生活の中で広汎大量に使われている材料であり、特に工場での生産段階や廃棄物処理段階等、産業労働衛生の条件には注意が必要である。

D5. CNT の生体適合性

D5.1 CNT と安全性—アスベストとの共通性

電子、化学分野で注目されている CNT は直径が nm オーダーで長さが μm 以上の繊維状・針状微粒子であり、欧米からは形状の類似性から、アスベストのような重大な有害性があるのではないかという指摘なされている。

アスベストの発ガン性の要因として考えられる特性を CNT について比較すると、以下の点で共通点がある。

- ①肺胞に到達し得る微粒子サイズである。
- ②繊維状ないし針状微粒子であり、アスペクト比が大きい。
- ③体内で非分解性である。

D5.2 CNT とアスベストの形態・挙動の相違点

CNT は材質的には純炭素で基本的には bioinert(生体不活性)であり、イオン溶出等の化学的特性の影響は小さく、微粒子サイズや形状等の物理的特性の影響(上記①、②が該当)が刺激

性の主要な要因になると考えられる。アスベストとCNTを混在した図18からわかるように、結晶形態はアスベストではほとんど湾曲することのない顕著な針状直線性を示すのに対し、CNTでは屈曲性に富み柔軟であり、単層CNT(SWCNT)では1 μm 大の細菌を1周するように巻き付く様子が観察される。また表面化学特性もアスベストは親水性で容易に分散し飛散しやすいのに対し、CNTでは疎水性で凝集しやすく、また糖鎖・蛋白質へのaffinity(親和性)、細胞付着・伸展性、体液中でのアパタイト析出性等、バイオ応用に適した数々の特性を見出しており、やや異なる挙動を示す。

D5.3 CNTの生体反応性

①サイズ依存性

他のbioactive, bioinertな微粒子と同様、in vitro細胞毒性試験において長さ1 μm 大のものよりもより短い600nm, さらに200nmのほうが炎症性サイトカインIL-1 β , TNF- α の産生が低くなる結果が得られている。in vivo試験でも1~0.5 μm よりも長さの短い200nmのほうが、早く細胞内に貪食されてライソゾームに取り込まれ、起炎性が低いことが観察される。

2年程度までの短中期的埋入試験ではCNTのサイズや結晶構造に依存して被包化や肉芽組織形成等、差異はあるものの強い炎症や腫瘍形成等は認めていない。

②結晶構造依存性

細胞刺激性や起炎性は単層CNT、多層CNT、CNF等の結晶構造にも依存性を示し、特に円錐型グラフェンシートが長さ方向に積層した構造のCNF(カーボンナノファイバー：図39a)ではグラフェンシート末端が表面に露出し官能基と反応し得ることや、図39bのライソゾーム内での破折断片化の透過電顕像、図40, 41の破折断片化の進行により結晶構造の乱れた結晶破片の超高压電顕高分解能観察像に見られるように、機械的に長さ方向に分断されやすい一種の生分解性挙動を示し、起炎性が低く生体内で処理されやすい傾向がある。

D6. 材料のサイズと生体反応性

図1はナノテクノロジーの力学世界、生体との関係、および材料のマイクロ/ナノサイジングと生体反応性の関連を示したものである。比表面積増大による化学反応促進効果は材料特性のバルク(図1aの上方)からマイクロ/ナノ(下方向)への延長

であり、触媒のように同一機能が昂進する効果である。その発現は材料自体にのみ由来し生体とは無関係に生起する。溶出性材料における比表面積効果はきわめて顕著で、毒性の場合には急性で認識しやすい。

一方、そうした化学的溶出効果が無視し得る非溶出性材料やbioactive, bioinert材料ではマクロでは問題にならないが、おおよそ10 μm 以下になると、材質によらず微粒子の物理的サイズ効果による刺激性が顕現化する。物理的サイズ・形状効果は微粒子と細胞・組織との相対的なサイズの大小関係に由来し、ナノサイジングが誘発する材料-生体間(図1bの横方向)の相互作用であり(biointeractive)、これら生物学的プロセスを通して金属、セラミックス、ポリマーによらず材料に非特異的に発現する効果である。この効果により誘起された生体反応は状況に応じ、生体親和性から為害性へ、非骨置換性から骨置換性へ、細胞非接着性から細胞接着性へとマクロの物性から生物学的プロセスを通し機能性転換を生じるに至る。

ナノ微粒子は生体が防御機構の対象と想定してこなかった可能性があり、免疫システムが十分に作動せず、微粒子サイズが200nm以下、典型的には50nm以下になると、呼吸器系・消化器系を通して体内侵入・全身拡散を起こし得る。これは健康・環境の観点からはリスクであるが、逆にDDSのような薬剤投与の観点からは生体防御機構による拘束を回避し体内投与に活用できる点で好都合である。ナノ物質は人間の意図する目的と合致すれば高機能性というメリットとして作用するが(bioactive)、一方また意図せずして為害性というデメリットとして発現する可能性もある。マクロとは異なり、ナノマテリアルは本質的に生体反応誘発性を有する存在であり(bioreactive)、高機能性と刺激性の二面性を併せ持ち、その制御が重要である。

本節で展開した「生体反応性に及ぼすナノサイジングの効果」の趣旨のより詳細な説明は、後出G. 研究発表の参考文献1) http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/6/Suppl_3/S371.full.pdf+htmlを参照されたい。

D7. ナノサイジング誘起生物学的プロセスによる機能性転換

D7.1 生物学的プロセスによる機能性転換

人工関節で発生するポリエチレン、Ti、生体親和性ガラス等の摩耗粉が炎症を誘発し、やがて骨融解(Osteolysis)に至る現象には、マクロで現

れる生体親和性が生物学的プロセスを通してマイクロ/ナノで為害性に作用する、やはりある種の機能性転換を結果として生じている。

マイクロ/ナノサイジングに伴う比表面積増大効果は化学反応性の増進をもたらす化学的効果で、マイクロ/ナノサイズ化の際に最も普通に考えられる効果であるが、これは材料自体に基づく効果で、生体とは関係無く発現する。そこでは反応性や刺激・為害性など同一機能性が著しく昂進するのが特徴である。

これに対し、物理的微粒子サイズ効果では炎症という生体本来の反応を誘導して、サイトカイン放出、これに引続く貪食細胞や骨芽細胞等、その状況に必要な細胞の分化・誘導という生物学的プロセス(図 1b)を経て、マクロにおける生体親和性からナノにおける為害性(炎症性という生体防御反応)、あるいは非骨置換性から骨置換性という機能性転換を発現するに至る。このナノサイジング誘起生体反応効果は物質と生体との相互作用の根源に関する効果であり、ナノテクのバイオ応用を図る上で最も基本的な情報である。

D7.2 ナノサイジングによる機能性転換(1)

—カーボン(CNT)の細胞付着性転換

元素としての純炭素の生体適合性はNiのような為害性は無いが、アパタイトのような生体活性(bioactive)やTiほどの親和性は無く、bioinert(生体不活性)と考えられる。グラファイト(黒鉛)はその抗血栓性を利用して人工心臓弁に使用される。しかし同じ純炭素の同素体(多形)であるCNTの細胞応答性は全く異なっている。骨芽細胞様細胞(Saos2)を播種したとき、グラファイトには細胞がほとんど付着しないのに対し、CNT上では付着・伸展し、その形態は通常、紡錘状に単一方向に伸張するのに対し、全方向に広く伸展している。また細胞末端から多数の長く延伸した直径約100nmの糸状仮足が張り出し、CNT叢内部まで伸展、嵌入し結合した(図 42b, 44)。

トリプシンはスカフォールドからの細胞剥離に用いられるが、これを適用しても仮足とCNTの結合のため細胞本体は浮き上がろうとするが、剥離できない(図 43)。

結晶構造はともに炭素の六員環が2次元に配列したグラフェンシートからなり、マクロなグラファイトではグラフェンシートが平面状に積層しているのに対し、CNTでは単層または多層のグラフェンシートがナノサイズの直径の円環状に閉じたチューブ状をなしている。CNTの強い細胞付

着・伸展性の発現には、CNTにおけるナノ曲率を持つチューブ構造に由来する蛋白質への強いアフィニティー、それに伴う蛋白質吸着による細胞親和性向上と、糸状仮足が相互作用しやすい直径数nm～数10nmのナノネットワーク構造との組成的および幾何学的形状効果が寄与している。

D7.3 ナノサイジングによる機能性転換(2)

—アパタイトの骨置換性転換

D7.3.1 マクロアパタイトの非骨置換性

アパタイトは通常(マクロサイズでは)、新生骨形成を誘導し(bioactive)、すぐれた骨伝導性を示すものの、材料自体は非吸収性で体内に恒久的に残留するから、構造材としてのインプラントに適しているが、それ自身は骨に置き換わることはない。

D7.3.2 ナノアパタイトコンポジットの骨置換性転換

しかし骨組織を模倣したバイオミメティック・ナノアパタイト-コラーゲン/コンポジットを作製し骨欠損部に埋入すると(図 47)、ナノコンポジット部(黒*)が吸収されるとともに、これに隣接して骨細胞を含む新生骨(白*)が不可分に形成される。ここでは破骨細胞と骨芽細胞が協同的に作用して、コンポジットの吸収と新生骨形成が互いに隣接して進行し、結果として骨置換性が達成されている。

ナノサイジングにより一見、図 45 の場合の、インプラント周囲の骨吸収による失敗例のときと同様な炎症が誘発されているように見えるが(bioreactive)、図 47 では骨欠損部またはそれに類似した周囲状況の違いより、破骨細胞と骨芽細胞を分化・誘導し、それらの協同的活動を導くに至るとい生物学的プロセス(biointeractive)を通して、マクロにおける非骨置換性からナノにおける骨置換性へと機能性転換が起きている。

D7.3.3 ナノサイジングとリモデリング

これは天然骨においては破骨細胞と骨芽細胞の活動により、骨吸収と形成のプロセスを不断に繰返すリモデリングとまさに同じプロセスであり、それを可能にしているのは骨を構成するナノアパタイトという材料のナノサイジング効果である。言い換えれば、骨のアパタイトがナノ結晶でなければリモデリングは起こり得ず、骨組織・細胞の新生や成長は起こり得なかつたであろう。ナノサイジング効果は生体の生命活動、反応機構、維持活

動に密接に関連した本質的な効果であると言えよう。

D8 本研究の学術的・社会的意義

材料の微細化に伴う生体反応挙動はナノテクノロジーのバイオ応用、とりわけ人体への本格的な適用にはその把握と機構解明が必須であり、医学的にも材料学的にも大きな発展性を秘めたテーマである。

また物質と生体との相互作用の根源を調べる本研究からは必然的に、ナノマテリアルではマクロとは異なり高機能性と刺激性の両面を併せ持つこと、ナノテクの人体への応用には、あらかじめナノ粒子の生体反応性に関する適切な理解と指針が必要であるという結論に至る。

ナノマテリアルの無秩序な放出に対しては、アスベストの二の轍を踏むなというナノテクのリスクアセスメントとしての産業労働衛生や地球環境保全の側からの要請がある。

本研究は国民の安心できるナノテク開発の確立に必要な基礎的データを整備する研究としても位置づけられ、またその応用を通して、全身健康・予防増進、高齢者の自立・QOLの実現、若年者層に負担の大きい扶養・介護、保険・福祉財政の低減に寄与するものである。

E. 結論

1. ミクロ/ナノ微粒子のサイズが $10\mu\text{m}$ 以下では、細胞の食食・組織の炎症の刺激性、さらにその延長として生体親和性から為害性へ、非骨置換性から骨置換性へとといった機能性転換をも時に導く生体反応誘発性を有する (**bioreactive**)。 200nm 以下になると刺激性はむしろ低下し免疫防御機構の働きには限度があり呼吸・消化器系を通して体内侵入・全身拡散が起こり得るようになる。
2. 工具による切削や人工関節骨頭摺動部から発生する摩耗粉の粒度分布には上述の $10\mu\text{m}$ 以下や 200nm 以下の生体と関与反応し得る (**biointeractive**) 微粒子が相当程度含まれる。
3. 微粒子の体内侵入・全身拡散の体内動態を巨視的・微視的に明らかにするために、そのスケールにより(1)全身、(2)臓器内、(3)組織・細胞、(4)細胞内レベルの4段階に分け、種々の可視化手法を開発/適用した。
4. 代謝に関与する臓器の特定に直結する全身動

態の可視化には、①収束X線プローブ(XSAM)元素マッピング法、②レーザーアブレーション/マススペクトル・マッピング法、③MRI法を開発/適用した。

5. その他、光学顕微鏡、電子顕微鏡等の従来型イメージング法に加え、新たに投影型X線顕微鏡、バイオイメージングアナライザー、エネルギーフィルター電子顕微鏡、超高压高分解能電子顕微鏡の適用を行い成功した。
6. 化学分析(ICP-AES)法との比較校正により、XSAM 元素マッピング法の定量性と各臓器中の微粒子濃度、含有量、初期投与量に対する体内残存率等の定量解析を可能にした。
7. 体内拡散挙動の違いから、微粒子材質の違いにより、①肺、肝臓、脾臓と移行する TiO_2 型、②投与直後から優先的に脾臓・肝臓に到達・滞留する Pt 型、③それらの中間の性格を有する ITO 型の3種のタイプに分類できた。
8. ITO では投与後2週間程度で、30%近くの体重減少と2倍近くの脾臓(重量)の肥大化が認められ、ある種の毒性の可能性が考えられる。ITO は液晶等日常生活の中で広汎大量に使われており、注意が必要である。
9. 元素マッピングでは検出不可能な生体中での蛋白質、炭素化合物の検出法として、水溶性フラーレンを支援マトリックスとするレーザーアブレーション/マススペクトルマッピング法を開発した。炭素化合物の検出例として、肝臓中の解離フラーレンイオンの2次元分布像の描出を実現した。
10. 単細胞個体(ゾウリムシ)をバイオアッセイ系とし Ag, CNT, 磁性ナノ粒子の細胞内動態・毒性評価、メカニズム解析を行った。
11. 超高压電顕を用い生体組織中での CNT, CNF の高分解能観察、エネルギーフィルター元素識別像観察を可能にした。
12. 本研究で取り上げた材料の多くは、イオン溶出が無視できるほど低く、物理的サイズ効果が支配的な微粒子で典型的には Ti, TiO_2 等である。これらは $10\mu\text{m}$ 以下の微粒子の場合、生体反応誘発性(**bioreactive**)でありその刺激性は無視し得るほど小さいが、組織中で食食→細胞死→局所残留を繰返し炎症が継続するとともに、経時的に凝集化が進行する。これは材料に非特異的な物理的微粒子効果であり、生物学的プロセスで生起する(図 1b)。 $100 \sim 10\mu\text{m}$ サイズの場合、凝集化は特に見られず、粒子群

中に炎症性細胞浸潤と線維性結合組織がともに形成され、慢性的に炎症が継続した。

13. イオン溶出性の Fe, Ni は埋入期間とともに、炎症、壊死、腫瘍形成に進展し、Ni ではより為害性が強かった。これらでは比表面積効果が支配的である(図 1a)。上記の ITO の為害性にはこのイオン溶出の効果が大きく寄与していると考えられる。
14. 物理的微粒子サイズ効果が誘起する生物学的プロセス(**biointeractive**)を通して、ナノサイジングはマクロの生体親和性から為害性へ、非骨置換性から骨置換性、細胞非付着性から付着性へと機能性転換を導くこと、骨のリモデリングなど生命現象に本質的であることを示した。
15. ナノサイジングによる機能性転換を利用した骨置換性ナノアパタイトコンポジットによる硬組織再生、細胞付着・伸展性ナノチューブの細胞培養スカフォールドの開発を行った。
16. 人工関節摩耗粉の発生シミュレーション試験、摩耗粉性状評価、マクロファージ遊走阻止因子ワクチンによる骨溶解抑制、耐摩耗性インプラント材料の開発を行った。
17. CNT の毒性評価、揮発性有機化合物の選択吸着解析、光電子顕微鏡、生体観察用 TEM 雰囲気セルの開発を行った。
18. ナノ粒子に対する生体防御機構の作動は限定的で、比較的容易に体内侵入・全身拡散する。これはリスクであるとともに、薬剤投与には好都合である。ナノ物質はその存在自体が生体反応誘発性を有し(**bioreactive**)、高機能性(メリット)にも為害性(デメリット)にも働き得る。
19. ミクロ/ナノ微粒子の体内動態の可視化はナノテクノロジーのリスクアセスメントとバイオ応用の展開に必須のデータであり研究手法である。

G. 研究発表(主任研究者関連のみ)

1. 論文発表

- 1)F.Watari, N.Takashi, A.Yokoyama, M.Uo, T.Akasaka, Y.Sato, S.Abe, Y.Totsuka, K.Tothji: Material nanosizing effect on living organism: non-specific, biointeractive, physical size effect, *J.Roy.Soc.Interface*, doi:10.1098/rsif.2008.0488.focus, 2009
<http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/6/Suppl_3/S371.full.pdf+html>
- 2)亘理文夫: ナノマテリアルの生体反応 -リスクと活用-,
ファルマシア 45 (3), 239-244, 2009
- 3)F.Watari, T.Akasaka, Xiaoming Li, M.Uo, A.Yokoyama: Proliferation of osteoblast cells on nanotubes, *Front. Mater. Sci.*, DOI 10.1007/s11706-009-0034-z, 2009
- 4)F.Watari, S.Abe, I.D.Rosca, A.Yokoyama, M.Uo, T.Akasaka, N.Takashi, Y.Totsuka, E.Hirata, M.Matsuoka, K.Kosuke, S.Itoh, Y.Yawaka: Visualization of invasion into the body and international diffusion of nanoparticles, *Bioceramics Vol.21 Part 1*, (Key Engineering Materials Vols.369-398, Trans.Tech.Publ., p.569-572, 2009
- 5)F.Watari, K.Tothji, K.Asaoka (Editors): Abst.Int.Symp. on "Nanotoxicology Assessment and Biomedical, Environmental Application of Fine Particles and Nanotubes (ISNT2008)", p.1-78, June 16-17, 2008, Sapporo, 2008
- 6)F.Watari, S.Abe, C.Koyama, A.Yokoyama, T.Akasaka, M.Uo, M.Matsuoka, Y.Totsuka, M.Esaki, M.Morita, T.Yonezawa: Behavior of in Vitro, in Vivo and Internal Motion of Micro/Nano Particles of Titanium, Titanium Oxides and Others, *J.Cera.Soc.Jap.*116 (1), 1-5, 2008
- 7)F.Watari, S.Inoue, N.Takashi, Y.Totsuka, A.Yokoyama: Reaction of cells and tissue to material nanosizing. *Trans.Mat.Res.Soc.Jap.* 33, 209-214, 2008
- 8)F.Watari, A.Yokoyama, M.Gelinsky, W.Pompe: Conversion of Functions by Nanosizing - from Osteoconductivity to Bone Substitutional Properties in Apatite, *Interface Oral Health Science 2007* (Ed.M.Watanabe, O.Okuno), Springer, Japan, p.139-147, 2008
- 9)F.Watari, S.Abe, K.Tamura, M.Uo, A.Yokoyama, Y.Totsuka: Internal Diffusion of Micro/Nanoparticles Inside Body, *Bioceramics Vol.20 Part 1*,(Key Engineering Materials Vols.361-363), Trans.Tech.Publ., 95-98, 2008
- 10)N.Takashi, F.Watari, Y.Totsuka: Inflammatory Exudates Modulate the Function and Apoptosis of Neutrophils, *Oral Science International* 5 (2), 122-130, 2008
- 11)亘理文夫: ナノ粒子の生体反応性と為害性発現、*金属* 78 (9), 859-864, 2008
- 13)Michiko Terada, Shigeaki Abe, Tsukasa Akasaka, Motohiro Uo, Yoshimasa Kitagawa and Fumio Watari: Multiwalled carbon nanotube coating on titanium, *Bio-Med.Mater.Eng.*, in press
- 14)Yoshinori Kuboki, Michiko Terada, Yoshimasa Kitagawa, Shigeaki Abe, Motohiro Uo and Fumio Watari: Interaction of collagen triple-helix with carbon nanotubes: Geometric property of rod-like molecules, *Bio-Med.Mater.Eng.*, in press
- 15)Tsukasa Akasaka, Atsuro Yokoyama, Makoto Matsuoka, Takeshi Hashimoto, Shigeaki Abe, Motohiro Uo and Fumio Watari: Adhesion of human osteoblast-like cells (Saos-2) to carbon nanotube sheets, *Bio-Medical Materials and Engineering, BMME*, (2009) in press.
- 16)Tsukasa Akasaka, Keiko Nakata, Motohiro Uo and Fumio Watari: Modification of the dentin surface by using carbon nanotubes, *Bio-Medical Materials and Engineering, BMME*, (2009) in press.
- 17)M.Terada, S.Abe, T.Akasaka, M.Uo, Y.Kitagawa, F.Watari: Development of a multiwalled carbon nanotube coated collagen dish, *Dent.Mat.J.* 28(1), 82-88, 2009
- 18)T.Akasaka, F.Watari, Capture of bacteria by flexible carbon

- nanotubes, *Acta Biomaterialia* 5, 607-612, 2009
- 19) X.M. Li, H. Gao, M. Uo, Y. Sato, T. Akasaka, S. Abe, Q.L. Feng, F.Z. Cui, X.H. Liu, F. Watari: Maturation of osteoblast-like SaoS2 induced by carbon nanotubes, *Biomedical Materials* 4, 15005-15012, 2009
- 20) X.M. Li, X. Liu, Y.X. Yu, X.H. Qu, Q.L. Feng, F.Z. Cui, F. Watari: Recent patents on polymeric scaffolds for tissue engineering, *Recent Patents on Biomedical Engineering* 2, 65-72, 2009
- 21) S. Abe, I. Kida, M. Esaki, T. Akasaka, M. Uo, Y. Sato, B. Jayadevan, Y. Kuboki, M. Morita, K. Tohji, F. Watari: Biodistribution imaging of magnetic nanoparticles in mice compared with X-ray scanning analytical microscopy and magnetic resonance imaging, *Bio-Med. Mater. Eng.*, in press
- 22) S. Abe, C. Koyama, T. Akasaka, M. Uo, K. Kuboki, F. Watari: Internal distribution of several inorganic microparticles in mice, *Bioceramics Vol.21 Part 1*, (Key Engineering Materials Vols.396-398, Trans.Tech.Publ., p.539-542, 2009
- 23) S. Abe, C. Koyama, M. Esaki, T. Akasaka, M. Uo, K. Kuboki, F. Watari: Time-dependence and visualization of TiO₂ and Pt particle biodistribution in mice, *J.Nanosci.Nanotechnol.*, in press
- 24) S. Abe, F. Watari, T. Takada, H. Tachikawa: A DFT and MD study on the interaction of carbon nano-materials with metal ions, *Liquid.Crys.Mol.Crys.*, in press
- 25) Eri Hirata, Motohiro Uo, Hiroko Takita, Tsukasa Akasaka, Fumio Watari, Atsuro Yokoyama: Development of a 3D collagen scaffold coated with multiwalled carbon nanotubes, *J Biomed Mater Res B.*, DOI: 10.1002/jbm.b.31327, 2009
- 26) 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. 4th Max-Bergmann Symposium 2008*, C:39-40, 2008
- 27) 巨理文夫: 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
- 28) X.M. Li, CA. Van Blitterswijk, Q.L. Feng, F.Z. Cui, F. Watari: The effect of calcium phosphate microstructure on bone-related cells in vitro. *Biomaterials* 29, 3306-3316, 2008
- 29) X.M. Li, H. Gao, M. Uo, Y. Sato, T. Akasaka, Q. Feng, F. Cui, M.H. Lui, F. Watari: Effect of carbon nanotubes on cellular functions in vitro. *J Biomed Mater Res A*, DOI: 10.1002/jbm.a.32203, 2008
- 30) X.M. Li, X.M. Lui, W. Dong, Q.L. Feng, F.Z. Cui, M. Uo, T. Akasaka, F. Watari: In vitro evaluation of porous poly(L-lactic acid) scaffold reinforced by chitin fibers, *J. Biomed. Mater. Res. B*, doi:10.1002/jbm.b.31311, 2008
- 31) 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
- 32) Tsukasa Akasaka, and Fumio Watari: Carbohydrate coating of carbon nanotubes for biological recognition, *Fullerenes, Nanotubes, and Carbon Nanostructure*, 16(2), 114-125, 2008
- 33) Wang, W., Yokoyama, A., Liao, S., Omori, M., Zhu, Y., Uo, M., Akasaka, T., Watari, F.: Preparation and Characteristics of a binderless carbon nanotube monolith and its biocompatibility. *Mat.Sci.Eng. C*. 28: 1082-1086, 2008
- 34) 宇尾基弘: X線による元素分析、*Journal of Dental Engineering* 167, 34-25, 2008
- 35) 平田恵理: カーボンナノチューブコーとしたコラーゲンスポンジの3次元培養担体への応用、*Journal of Dental Engineering* 168, 32-33, 2008
- 36) F. Watari, K. Tamura, A. Yokoyama, K. Shibata, T. Akasaka, B. Fugetsu, K. Asaoka, M. Uo, Y. Totsuka, K. Tohji: Biochemical and Pathological Responses of Cells and Tissue to Micro- and Nanoparticles from Titanium and other Materials, *Handbook of Biomineralization*, Ed. M. Epple and E. Bauerlein, WEILEY-VCH, Weinheim, 127-144, 2007
- 37) F. Watari, A. Yokoyama, M. Gelinsky, W. Pompe: Conversion of Functions by nanosizing from osteoconductivity to bone substitutional properties in apatite, *Interface Oral Health Science 2007*, Ed. M. Watanabe and O. Okuno, Springer, Japan, 139-147, 2007
- 38) M. Gelinsky, A. Bernhardt, M. Eckert, T. Hanke, U. Konig, A. Lode, A. Reinstorf, C. Vater, A. Walther, A. Yokoyama, F. Watari: Biomaterials based on mineralised collagen an artificial extracellular bone matrix, *Interface Oral Health Science 2007*, Ed. M. Watanabe and O. Okuno, Springer, Japan, 323-328, 2007
- 39) F. Watari, S. Abe, K. Tamura, M. Uo, A. Yokoyama, Y. Totsuka: Internal Diffusion of Micro/Nanoparticles Inside Body, *Bioceramics Vol.20 Part 1*, (Key Engineering Materials Vols.361-363), Trans. Tech. Publ., 95-98, 2008
- 40) F. Watari, S. Abe, C. Koyama, A. Yokoyama, T. Akasaka, M. Uo, M. Matsuoka, Y. Totsuka, M. Esaki, M. Morita, T. Yonezawa: Internal Motion of Micro/Nano Particles of Titanium Oxides and Others in the Body, *Proc. Asian BioCeramics Sym. 2007*, 13-18, 2007
- 41) 巨理文夫: CNTの生体影響(in-vitro)、ナノカーボンハンドブック、エヌ・ティー・エス, 887-893, 2007
- 42) 巨理文夫: 各ナノ粒子・微粒子の毒性評価・安全性試験の動向、第1節 各化学物質 [5] 金属 ナノ粒子、ナノ粒子の有害性評価とリスク対策、技術情報協会, 436-449, 2007
- 43) F. Watari N. Abe, K. Tamura, A. Yokoyama, T. Akasaka, M. Uo: Biological reaction to micro/nano particles of titanium and oxides, *Proc. 6th Int. Symp. Titanium in Dentistry*, 68-69, 2007
- 44) M. Uo, K. Asakura, A. Yokoyama, F. Watari: Chemical state analysis of titanium in the surrounding tissues of dental, *Proc. 6th Int. Symp. Titanium in Dentistry*, 159, 2007
- 45) Y. Zhu, F. Watari: Surface Carbonization of Titanium for Abrasion-resistant Implant Materials, *Dent. Mat. J.* 26(2), 245-253, 2007
- 46) M. Uo, K. Asakura, A. Yokoyama, M. Ishikawa, K. Tamura, Y. Totsuka, T. Akasaka, F. Watari: X-ray Absorption Fine Structure (XAFS) Analysis of Titanium-implanted Soft Tissue, *Dent. Mat. J.* 26(2), 268-273, 2007

- 47) N.Aoki, T.Akasaka, F.Watari, A.Yokoyama : Carbon Nanotubes as Scaffolds for Cell and Effect on Cellular Functions, *Dent.Mat.J.*26(2), 178-185, 2007
- 48) S.Liao, F.Watari, G.Xu, M.Ngiam, S.Ramakrishna, C.K.Chan :Morphological effects of variant carbonates in biomimetic hydroxyapatite, *Materials Letters* 61, 3624-3628, 2007
- 49) S.Liao, M.Ngiam, F.Watari, S.Ramakrishna, C.K.Chan :Systematic fabrication of nano-carbonated hydroxyapatite collagen composites for biomimetic bone grafts, *Bioinspiration & Biomimetics* 2, 37-41, 2007
- 50) S.Liao, F.Watari, Y.Zhu, M.Uo, T.Akasaka, W.Wang, G.Xu, F.Cui :The degradation of the three layered nano-carbonated hydroxyapatite/collagen / PLGA composite membrane in vitro, *Dental Materials* 23, 1120-1128, 2007
- 51) S.Liao, G.Xu, W.Wang, F.Watari, F.Cui, S.Ramakrishna, C.K.Chan : Self-assembly of nano-hydroxyapatite on multi-walled,carbon nanotubes, *Acta Biomaterialia* 3, 669-675, 2007
- 52) F.Watari, M.Inoue, T.Akasaka, N.Sakaguchi, H.Ichinose, M.Uo: Comparison of Morphology and behavior of carbon nanotubes and asbestos, *Proc.6th Asian BioCeramics Symp.*2006, p.142-145, 2006
- 53) M.Uo, K.Asakura, T.Akasaka, F.Watari, A.Yokoyama, T.Kohgo, Y.Totsuka: Distribuion and chemical state analysis of rarely contained metallic elements in biological tissues, *Proc.6th Asian BioCeramics Symp.*2006, p.115-117, 2006
- 54) Wang W, Watari F, Omori M, Liao S, Zhu Y, Yokoyama A, Uo M, Kimura H, Ohkubo A.: Mechanical properties and biological behavior of carbon nanotube/polycarbosilane composites for implant materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 82, p.223-230, 2007
- 55) Fumio Watari, Susan Liao, Atsuro Yokoyama, Mamoru Omori, Noboru Ohata: FGM's for Biomedical Applications, *Advances in Science and Technology* 45, Ed.P.Vincenzini et al., p.1124-1133, 2006
- 56) 亘理文夫 : 材料のナノサイジングと生体反応性、バイオマテリアル-生体材料- 24(5), 300-310, 2006
- 57) 佐藤義倫、宇尾基弘、横山敦郎、柴田健一郎、亘理文夫、田路和幸 : カーボンナノチューブと金属内包カーボンナノカプセルの毒性評価、表面 44(3), 87-103, 2006
- 58) 佐藤義倫、横山敦郎、柴田健一郎、亘理文夫、田路和幸 : 炭素, 225, 364-372, 2006
- 59) M.Ushiro, K.Unc,T.Fujikawa, Y.Sato, K.Tohji, F.Watari, W.Chun, Y.Koike, K.Asakura: X-ray absorption fine structure (XAFS) analyses of Ni species trapped in graphene sheet of carbon nanofibers, *Phys.Rev.B* 73, 144103/1-11 (2006)
- 60) N.Aoki, A.Yokoyama, Y.Nodasaka, T.Akasaka, M.Uo, Y.Sato, K.Tohji, F.Watari: Strikingly Extended Morphology of Cells Grown on Carbon Nanotubes, *Chem.Let.* 35(5), 508-509, 2006
- 61) M.Uo, K.Asakura, T.Kohgo, F. Watari: Selenium Distribution in Human Soft Tissue Determined by Using X-ray Scanning Analytical Microscope and X-ray Absorption Fine Structure Analysis, *Chem.Let.*35(1), 66-67, 2006
- 62) 赤坂司、宇尾基弘、亘理文夫 : 糖鎖工学と歯学、北海道歯学雑誌 27(1), 41-44, 2006
- 63) F.Watari, M.Inoue, T.Akasaka, N.Sakaguchi, H.Ichinose, M.Uo: Archives of BioCeramica Research Vol.6 (Proc.Asian BioCeramics Symp.2005), p.1-423, (2005)

2. 学会発表

- 1) 亘理文夫 : 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(株島津製作所 関西支社)
- 2) 亘理文夫 : 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、亘理文夫 : 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、亘理文夫、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、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、亘理文夫 : 貝と骨の密接な官界 : 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、亘理文夫 : 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、亘理文夫 : 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) 亘理文夫 : 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) 亘理文夫、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) 亘理文夫、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) 亘理文夫：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, p19-34, 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、亘理文夫、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、亘理文夫：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、亘理文夫：ヤギシャ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、亘理文夫：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) 亘理文夫、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、亘理文夫：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、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、亘理文夫：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、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、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 Muneane, 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, Shiagaki 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：コラ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ュ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、石川絃佑、亘理文夫：CPSA ガラス短繊維添加ガ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) 石川絃佑、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、菫澤崇、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)
- 68) 寺田典子、宇尾基弘、久保木芳徳、北川善政、亘理文夫：コラーゲン上に多層カーボンナノチューブをコートした細胞培養担体の開発、歯科材料・器械 26(2), 111, 2007
第49回日本歯科理工学会学術講演会, H19/5/12-13, 札幌 (札幌コンベンションセンター)
- 69) 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膜の作製と物性、歯科材料・器械 26(2), 195, 2007
同上
- 70) 阿部薫明、赤坂司、宇尾基弘、久保木芳徳、亘理文夫：各種金属微粒子の体内動態のイメージング、歯科材料・器械 26(2), 241, 2007
同上
- 71) 赤坂司、阿部薫明、宇尾基弘、亘理文夫：人工複合糖質高分子による *Streptococcus mutans* の増殖阻害機構、歯科材料・器械 26(2), 245, 2007
同上
- 72) 亘理文夫、阿部薫明、坂口紀史、権山敦郎、野田坂佳伸、赤坂司、宇尾基弘：X S AMによる微粒子の全身動態観察、日本顕微鏡学会第63回学術講演会発表要旨集後期登録セッションポスター発表演題, 7, 2007
日本顕微鏡学会第63回学術講演会, H19/5/20-22, 新潟 (朱鷺メッセ)
- 73) F. Watari, S. Abe, T. Akasaka, M. Uo, M. Matsuoka, N. Takashi, Y. Totsuka: Reaction of cell and tissue to material nanosizing, Abst. 17th Iketani Conference The DOYAMA Symposium on Advanced Materials, p.4, 2007
17th Iketani Conference The DOYAMA Symposium on Advanced Materials, 9/5-8/2007, Tokyo (Yayoi Auditorium Ichijo Hall The University of Tokyo)
- 74) F. Watari, S. Abe, C. Koyama, A. Yokoyama, T. Akasaka, M. Uo, M. Matsuoka, Y. Totsuka, M. Esaki, M. Morita, T. Yonezawa: Internal Motion of Micro/Nano Particles of Titanium Oxides and Others in the Body, Archives of BioCeramics Research Vol.7, Proc. Asian BioCeramics Symposium 2007, 13-18, 2007
Archives of BioCeramics Research Vol.7, Asian BioCeramics Symposium 2007
- 75) 赤坂司、阿部薫明、宇尾基弘、亘理文夫：カーボンナノチューブのアパタイト修飾、第17回無機リン化学討論会講演要旨集, 104-105, 2007
第17回無機リン化学討論会, H19/10/2-3, 札幌市 (JST イノベーションプラザ北海道)
- 76) 宇尾基弘、赤坂司、阿部薫明、亘理文夫：Na₂O-CaO-P₂O₅系水溶性ガラスの作製と細胞毒性評価、第17回無機リン化学討論会講演要旨集, 50-51, 2007
同上

- 77)F.Watari, S.Abe, K.Tamura, M.Uo, A.Yokoyama, Y.Totsuka: Internal Diffusion of Micro/Nanoparticles Inside Body, Proc.of 20th Int.Symp.Cera.Med.(ISCM), Bioceramics Vol.20 Part1,(Key Engineering Materials Vols.361-363),Trans.Tech.Publ., 94-95, 2007
20th Int.Symp.Cera.Med., 10/24-26/2007, Nantes(France, International Convention Center)
- 78)F.Watari, S.Abe, C.Koyama, S.Inoue, T.Akasaka, M.Uo, M.Matsuoka, N.Takashi, Y.Totsuka, E.Hirata, A.Yokoyama, M.Esaki, M.Morita, T.Yonezawa: Effect of nanosizing of materials on living organism, Proc. Int.Symp.Nano Sci.Tech. (ISNST) 2007, 43-52, 2007
Int.Symp.Nano Sci.Tech. (ISNST) 2007, 11/8-9/2007, Tainan (Southern Taiwan University of Technology)
- 79)F.Watari, S.Abe, C.Koyama, S.Inoue, T.Akasaka, M.Uo, M.Matsuoka, N.Takashi, Y.Totsuka, E.Hirata, A.Yokoyama, M.Esaki, M.Morita, T.Yonezawa: High Resolution Observation of Carbon Nanotubes Implanted in Tissue by High Voltage Electron Microscopy, Proc. Int.Dent.Mat.Cong.(IDMC) 2007, 156, 2007
Int.Dent.Mat.Cong.(IDMC) 2007, 11/21-24/2007, Bangkok(The Imperial Queen's Hotel)
- 80)T.Akasaka, S.Abe, M.Uo, F.Watari: Inhibition of Growth of Streptococcus Mutans by Artificial Glyco-polymer, *ibid*, 155, 2007
- 81)M.Uo, T.Akasaka, S.Abe, F.Watari: XAFS Analysis of Ti, Ni-Ti and SUS304 Implanted Rat SoftTissues, *ibid*, 157, 2007
- 82)M.Esaki, S.Abe, I.Kido, T.Akasaka, M.Uo, F.Watari: Determination of Administered Magnetite Nanoparticles in Mice:Magnetic Resonance Imagung and X-ray Scanning Electronics Microscope, *ibid*, 173, 2007
- 83)S.Abe, C.koyama, T.Akasaka, M.Uo, Y.Kuboki, F.Watari: Visualization of Distribution of Inorganic Micro/Nano Particles in Mice Using X-ray Scanning Electronic Microscope, *ibid*,174, 2007
- 84)M.Terada, M.Uo, Y.Kitagawa, F.Watari: Development of Multi Walled Carbon Nanotubes Coated Collagen for Cell Culturing, *ibid*, 178, 2007
- 85)石川祐佑、赤坂司、八若保孝、鈴木正哉、亘理文夫: Imogolite 上での細胞培養, 平成 19 年度日本顕微鏡学会北海道支部学術講演会「顕微鏡・イメージングとその応用の多様な展開」講演要旨集, 7, 2007
平成 19 年度日本顕微鏡学会北海道支部学術講演会「顕微鏡・イメージングとその応用の多様な展開」, H19/12/1, 札幌 (北海道大学歯学部講堂)
- 86)赤坂司、亘理文夫: カーボンナノチューブ上のアパタイト形成、第 20 回日本アパタイト研究会要旨集 (過去全プログラム集録), 60-63, 2007
第 20 回日本アパタイト研究会, H19/12/17, 東京都 (東京都立産業技術研究センター)
- 87)亘理文夫、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, 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)
- 88)亘理文夫: 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, 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)
- 89)阿部薫明、江崎光恵、森田学、赤坂司、宇尾基弘、亘理文夫、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)
- 90)赤坂司、横山敦郎、松岡真琴、阿部薫明、宇尾基弘、橋本剛、亘理文夫: 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
- 91)Xiaoming Li, Qingling Feng, Fuzhai Cui, 宇尾基弘、赤坂司、亘理文夫: ヤギシヤ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, 2, 2008
同上
- 92)久保木芳徳、寺田典子、北川善政、宇尾基弘、亘理文夫: 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
- 93)亘理文夫、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, 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)
- 94)亘理文夫 (オーガナイザー): 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業「ナノ微粒子の体内動態可視化法の開発」(課題番号: H18-化学一般-006) 平成 19 年度・冬期第 4 回研究成果発表会抄録集, p.1-66, 2007
H20/2/25-26, 苫小牧 (ホテルニドム)
- 95)亘理文夫 (オーガナイザー): 第 4 回「ナノトキシコロジーアセスと微粒子・ナノチューブのバイオ応用」研究会抄録集, p.1-35, 2007
H19/8/1, 東京 (タワーホール船堀)
- 96)亘理文夫 (オーガナイザー): 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業「ナノ微粒子の体内動態可視化法の開発」(課題番号: H18-化学一般-006) 平成 19 年度・秋期第 3 回研究成果発表会抄録集, p.1-60, 2007
H19/11/12-13, 登別 (第一滝本館)
- 97)亘理文夫 (オーガナイザー): 平成 19 年度日本顕微鏡学会北海道支部学術講演会「顕微鏡・イメージングとその応用の多様な展開」講演要旨集
H19/12/1, 札幌 (北海道大学歯学部講堂)

- 98) 亘理文夫 (オーガナイザー): 第5回「ナノトキシコロジーアセスと微粒子・ナノチューブのバイオ応用」研究会抄録集, p.1-35, 2007
H19/12/18, 名古屋 (財団法人ファインセラミックスセンター)
- 99) 宇尾基弘、赤坂司、亘理文夫、朝倉清高、横山敦郎: XAFSを用いた金属インプラント周囲組織中の微量元素の状態分析、第18回代用臓器・再生医学研究会抄録集, p.79, 2006
H18/1/20, 札幌 (北海道大学医学部第4講義室)
- 100) 宇尾基弘、赤坂司、亘理文夫、朝倉清高: 歯科用合金を含む口腔組織中のセレンの分布と状態分析、平成17年度 (社) 日本顕微鏡学会北海道支部学術講演会セミナー「顕微鏡科学への招待」プログラム・予稿集, p.13, 2006
H18/2/28, 札幌 (北海道大学学術交流会館小講堂)
- 101) 亘理文夫: 人工材料の生体反応性に対する各種顕微鏡的アプローチ、日本顕微鏡学会関東支部第30回講演会予稿集『顕微鏡技術が拓く新たなナノサイエンス』p.11, 2006
H18/3/4, 東京 (東京工業大学大岡山キャンパス)
- 102) 朱禹赫、王蔚、宇尾基弘、赤坂司、菅原敏、横山敦郎、亘理文夫: 表面炭化チタンの生体材料特性、第47回日本歯科理工学会学術講演会・総会講演集, p.175, 2006
H18/4/22-23, 東京 (タワーホール船堀)
- 103) 亘理文夫 (オーガナイザー): 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業「ナノ微粒子の体内動態可視化法の開発」(課題番号: H16-化学一般-006) 平成18年度・夏期・第1回研究目標策定発表会, p.1-42, 2006
H18/5/16-17, 支笏湖
- 104) Fumio Watari, Susan Liao, Atsuro Yokoyama, Mamoru Omori, Noboru Ohata: Abst. FGM's for Biomedical Applications, CIMTEC 2006, p.59-60, 2006
2006/6/4-9, Italy, Acireale
- 105) 亘理文夫 (オーガナイザー): 第2回「ナノトキシコロジーアセスと微粒子・ナノチューブのバイオ応用」研究会抄録集, p.1-45, 2006
H18/6/22-23, 札幌
- 106) 亘理文夫、廖素三、崔福斎: 骨組織再生用傾斜機能型GTR膜の試作、第18回傾斜機能材料シンポジウム<FGM 2006>講演要旨集, p.30, 2006
H18/6/29-30, 松江 (島根県産業技術センター)
- 107) 亘理文夫: カーボンナノチューブ・微粒子の生態影響、未踏科学技術協会ナノ粒子研究会第36回講演会「ナノ粒子のリスク評価について」資料, p.5-14, 2006
H18/7/7, つくば (独立行政法人国立環境研究所)
- 108) 青木尚史、横山敦郎、野田坂圭伸、赤坂司、宇尾基弘、佐藤義倫、田路和幸、亘理文夫: カーボンナノチューブスキャホールドと細胞反応、第31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.105, 2006
H18/7/12-14, 津 (三重県総合文化センター)
- 109) 赤坂司、青木尚史、宇尾基弘、亘理文夫: 柔軟性カーボンナノチューブによるストレプトコッカスミュータンスの補足とその増殖、第31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.106, 2006
H18/7/12-14, 津 (三重県総合文化センター)
- 110) 赤坂司、宇尾基弘、亘理文夫: 人工複合糖質高分子による *Streptococcus mutans* の増殖阻害、平成18年度日本歯科理工学会 北海道・東北支部夏期セミナープログラム, p.1-2, 2006
H18/7/22, 盛岡 (岩手県歯科医師会館)
- 111) 阿部薫明、森山英樹、新倉謙一、Fei Feng、門出健次、西村紳一郎、亘理文夫: バイオ応用を目指した糖鎖結合フラーレンの作製、平成18年度日本歯科理工学会 北海道・東北支部夏期セミナープログラム, p.1-2, 2006
H18/7/22, 盛岡 (岩手県歯科医師会館)
- 112) Fumio Watari, Hideki Ichinose, Atsuro Yokoyama, Yoshinori Nodasaka, Tsukasa Akasaka: Carbon Nanotubes in Tissue Observed by High Voltage Electron Microscopy, Proc.16th Inte.Microscopy Cong. (IMC16), p.1276, 2006
9/3-8/2006, Sapporo (Sapporo Convention Center)
- 113) Susan Liao, Guofu Xu, Fumio Watari: Preparation of Nano-hydroxyapatite/MWCNTs Biocomposite, Proc.16th Inte.Microscopy Cong. (IMC16), p.1905, 2006
9/3-8/2006, Sapporo (Sapporo Convention Center)
- 114) 亘理文夫: サイズに依存する材料の生体反応—マイクロ/ナノサイジング効果—、第114表面技術協会回講演大会講演要旨集, p.347-350, 2006
H18/10/13-14, 札幌 (北海道大学)
- 115) Fumio WATARI, Susan LIAO, Fuzai CUI: Functionally Graded GTR Membrane for Bone Tissue Regeneration, Abst. United Kingdom-Japan (The University of Birmingham- Hokkaido University) Symposium on Varieties of Biomineralization and their Nano-Medico-Environmental Applications, 2006
10/16/2006, Sapporo (Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University)
- 116) Motohiro Uo, Morimichi Mzuno, Yoshinori Kuboki, Fumio Watari: Properties and cytotoxicity of water soluble Na₂O-CaO-P₂O₅ glasses, *ibid.*
- 117) M.Uo, K.Akasaka, F.Watari, A.Yokoyama, T.Kohgo, Y.Totsuka: Distribution and Chemical State Analysis of Rarely Contained Metallic Elements in Biological Tissues, Prog.Abst. Asian BioCeramics Symposium 2006 (ABC2006), p.17, 2006
11/7-10/2006, THAILAND (Bangkok)
- 118) F.Watari, M.Inoue, T.Akasaka, N.Sakaguchi, H.Ichinose, M.Uo: Comparison of Morphology and Behavior of Carbon Nanotubes and Asbestos, Prog.Abst. Asian BioCeramics Symposium 2006 (ABC2006), p.20, 2006
11/7-10/2006, THAILAND (Bangkok)
- 119) 阿部薫明、森山英樹、新倉謙一、Fei Feng、門出健次、西村紳一郎、亘理文夫: 任意の糖鎖を導入可能なフラ

- ーレン誘導体の設計ーバイオ応用に向けてー、第28回日本バイオマテリアル学会大会予稿集、p.82, 2006
H18/11/27-28、東京（アルカディア市ヶ谷）
- 120) 亙理文夫、田村一央：マイクロ／ナノパーティクルに対する生体反応、第28回日本バイオマテリアル学会大会予稿集、p.66, 2006
H18/11/27-28、東京（アルカディア市ヶ谷）
- 121) 亙理文夫（オーガナイザー）：第28回日本バイオマテリアル学会大会シンポジウムSⅧ「材料のマイクロ／ナノサイジングと生体反応」、p.66-70, 2006
H18/11/27-28、東京（アルカディア市ヶ谷：私学会館）
- 122) 亙理文夫（オーガナイザー）：第3回「ナノトキシコロジーアセスと微粒子・ナノチューブのバイオ応用」研究会 抄録集、p.1-33,
H18/12/11-12、仙台（仙台ワシントンホテル）
- 123) 亙理文夫：ナノ材料の生体材料への応用と安全性、ナノマテリアルの医療・環境・衛生分野への応用と安全性研究会・第3回研究会 抄録集、p.1-25, 2006
H18/12/18、名古屋（独）科学技術振興機構 研究成果活用プラザ東海）
- 124) 亙理文夫：マクロとマイクロ／ナノの材料に対する生体反応、文部科学省 ナノテクノロジー総合支援プロジェクト 第4回分野横断スクール ナノバイオスクール「生体細胞の形態・機能観察から動的診断へ」講義資料集、文部科学省ナノテクノロジー総合支援プロジェクトセンター、p.27-41, 2006
H18/12/20-21、東京（都市センターホテル）
- 125) 青木尚史：カーボンナノチューブの細胞培養用担体への応用、北海道歯学雑誌 27(2)、p.166, 2006
平成18年度北海道歯学会秋季学術大会、H18/11/17-18、札幌（北海道大学歯学研究科）
- 126) 朱禹赫：耐摩耗性インプラント材料用チタンの表面炭化、北海道歯学雑誌 27(2)、p.169, 2006
平成18年度北海道歯学会秋季学術大会、H18/11/17-18、札幌（北海道大学歯学研究科）
- 127) 亙理文夫：ナノテクとその健康、平成18年度厚生労働科学研究（化学リスク研究推進事業）シンポジウム「家庭用化学物質の安心・安全に向けた取組み」抄録集、p.28-33, 2007
H19/1/19、東京（食品衛生センター）およびH19/2/28、福岡（福岡市民会場）
- 128) 寺田典子、石川誠、北川善政、高山満利子、野村成規、鈴木正彦、河野牧子、郁小兵、阿蘇雄、久保木芳徳、賀来亨、宇尾基弘、亙理文夫、久保木芳徳：人工ECMの幾何学：ハニカム長軸構造をもつ β -TCPにおける急速な血管・骨の新生誘導能について、第19回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集、p.3, 2007
H19/2/2、札幌（北海道大学学術交流会館）
- 129) 朱禹赫、宇尾基弘、赤坂司、亙理文夫：耐摩耗性インプラント材料のためのチタンへの表面炭化物形成、第19回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集、p.4, 2007
H19/2/2、札幌（北海道大学学術交流会館）
- 130) 阿部薫明、赤坂司、宇尾基弘、亙理文夫、小山千佳、久保木芳徳：金属微粒子の体内動態の可視化と生体組織への影響、第19回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集、p.4, 2007
H19/2/2、札幌（北海道大学学術交流会館）
- 131) 赤坂司、阿部薫明、宇尾基弘、亙理文夫：人工複合糖質高分子による *Streptococcus mutans* の増殖阻害、第19回代用臓器・再生医学研究会総会抄録集、p.5, 2007
H19/2/2、札幌（北海道大学学術交流会館）
- 132) 赤木健太郎、亙理文夫、赤坂司、古月文志：単分散カーボンナノチューブを用いた hidroキシアパタイト合成、日本分析化学会北海道支部2007年冬季研究発表会、p、2007
H19/2/6-7、札幌（北海道大学学術交流会館）
- 133) F.Watari, A.Yokoyama, M.Gelinsky, W.Pompe: Conversion of functions by nanosizing - from osteoconductivity to bone substitutional properties in apatite, Prog.Abst.2nd Int.Symp.Interface Oral Health Science in Sendai, p.8, 2007
2/18-19/2007, Sendai (Sendai International Center)
- 134) M.Gelinsky, A.Bernhardt, A.Lode, M.Ecker, U.Konig, A.Yokoyama, F.Watari: Biomimetic approaches to hard tissue reconstruction: mineralised collagen as artificial extracellular bone matrix, Prog.Abst.2nd Int.Symp.Interface Oral Health Science in Sendai, p.64, 2007 2/18-19/2007, Sendai (Sendai International Center)
- 135) 亙理文夫（オーガナイザー）：厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業「ナノ微粒子の体内動態可視化法の開発」（課題番号：H16-化学一般-006）平成18年度・冬期第2回研究成果発表会、
H19/3/1-2、鳴門（ルネッサンスリゾートナルト）
- 136) 宇尾基弘、阿部薫明、赤坂司、亙理文夫：X線分析顕微鏡及びEDSを用いた生体内金属元素の分布分析、平成18年度日本顕微鏡学会北海道支部学術講演会 プログラム・予稿集、p.16, 2007
H19/3/6、札幌（北海道大学学術交流会館小講堂）
- 137) 赤坂司、青木尚史、横山敦郎、阿部薫明、宇尾基弘、亙理文夫：カーボンナノチューブのバイオ応用、平成18年度日本顕微鏡学会北海道支部学術講演会 プログラム・予稿集、p.17, 2007
H19/3/6、札幌（北海道大学学術交流会館小講堂）
- 138) 亙理文夫：ナノマテリアルのサイズ・形状と毒性、第127回日本薬学会シンポジウムS4「ナノマテリアルのリスクと社会受容」、第127回日本薬学会要旨集1、p.106, 2007
H19/3/28-30、富山（ポルファートとやま）

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

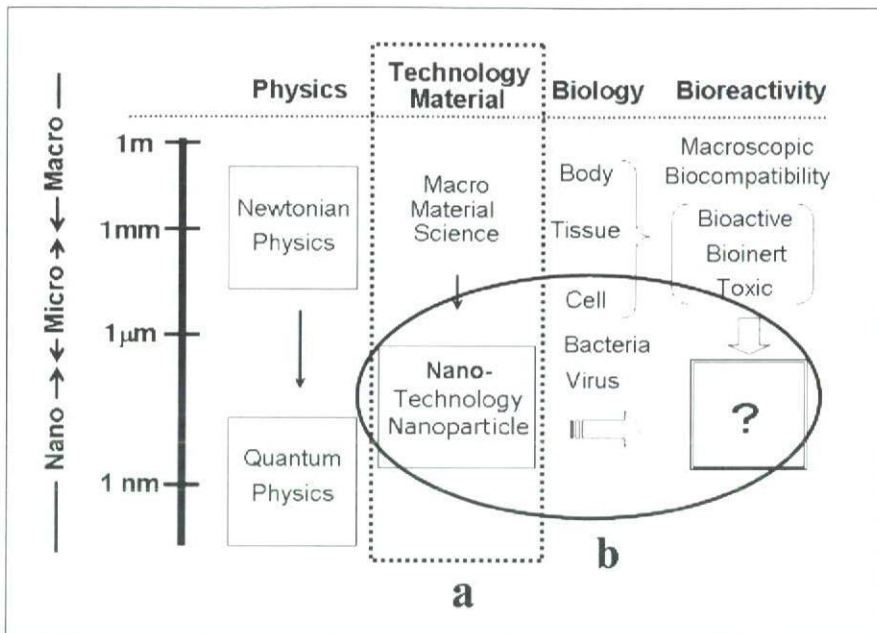


図1 ナノテクノロジーの力学世界、生体との関連及びナノサイジングによる生体反応性: a, 比表面積効果は生体とは無関係に材料にのみ依存して発現する; b, 物理的サイズ効果は微粒子と生体との相互作用を通して発現する

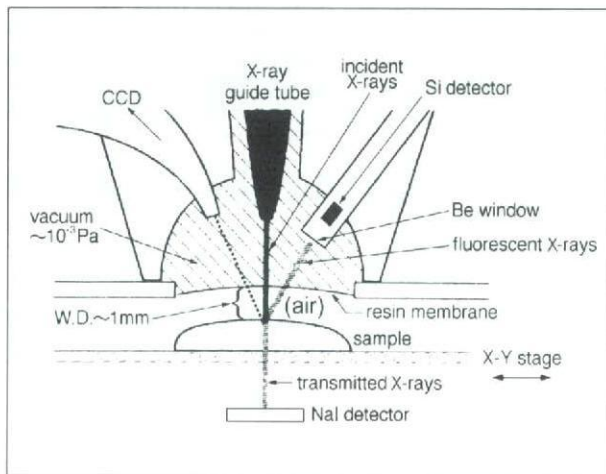


図2 X線走査型分析顕微鏡(XSAM)の装置模式図

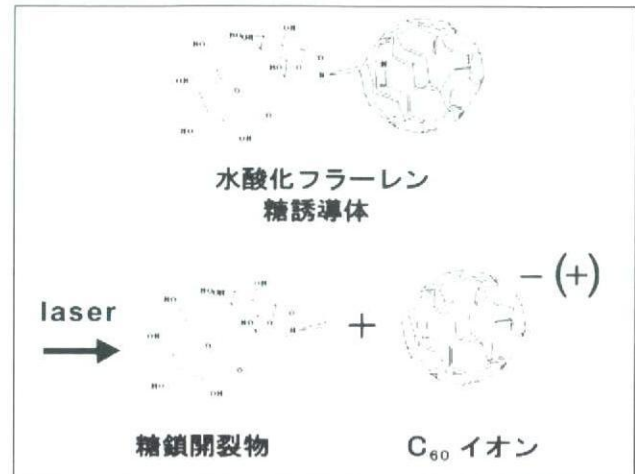


図3 レーザー照射による水酸化フラーレン糖誘導体のフラーレンイオンと糖鎖への開裂

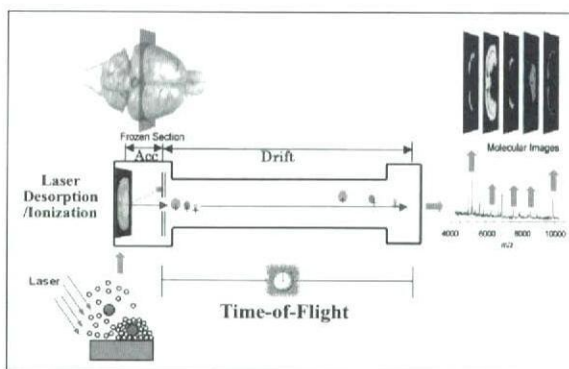


図4 レーザーアブレーション/マススペクトル・マッピング (イメージング質量分析: MALDI-TOF-MS)の原理。レーザー照射により蒸散、イオン化した試料構成分子は質量分析で選別され、分子ごとに2次元分布表示する (後出 田路・佐藤ら)。

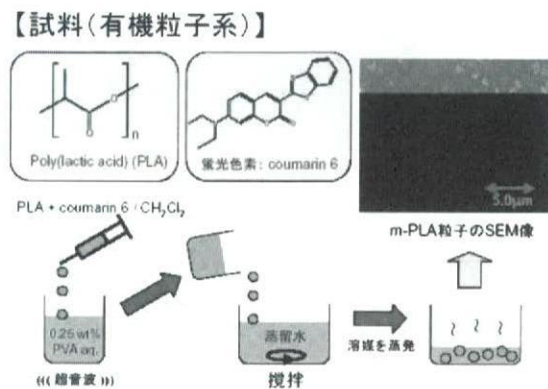


図5 蛍光顕微鏡法のためのポリ乳酸粒子への蛍光(クマリン)ラベリング処理方法

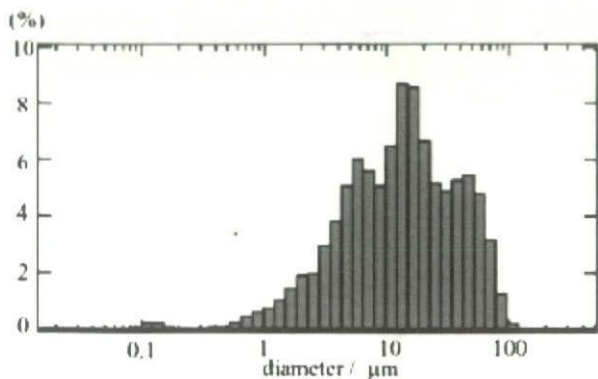


図6 ヒト歯牙を研磨後の摩耗粉の粒度分布。

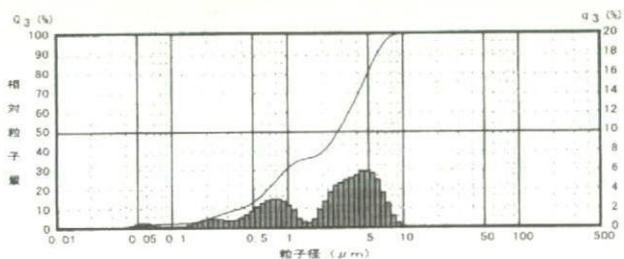


図7 摩耗粉の粒度分布。Ti を歯科用エアタービンで研磨した1例

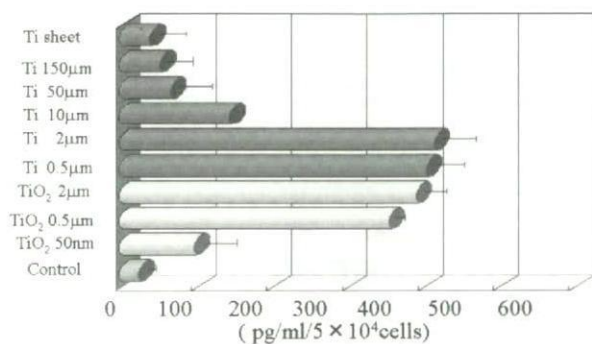


図8 TNF- α 産生のナノサイズ領域を含む微粒子サイズ依存性

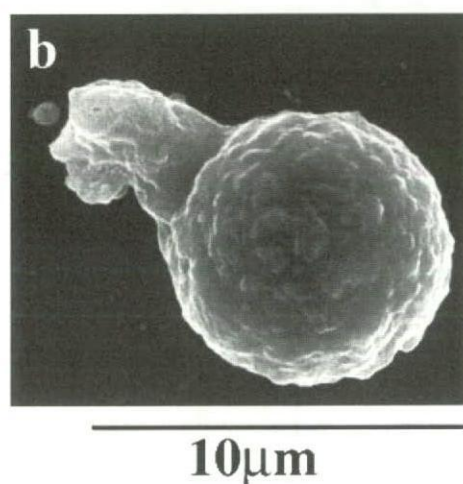


図9 微粒子に対するヒト好中球の反応(SEM 像)。a: Ni (0.5 μ m)、b: Ti (0.5 μ m)

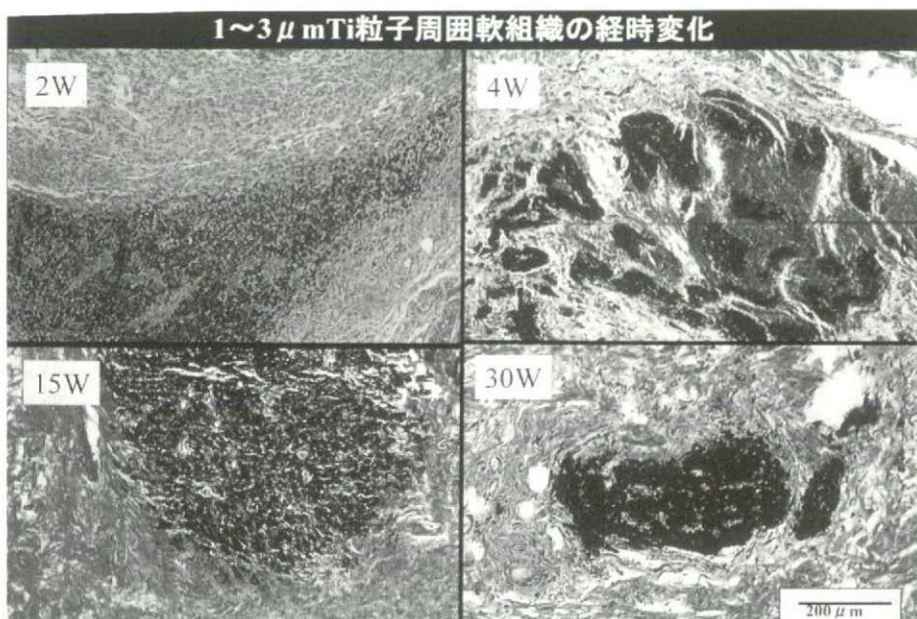


図10 3 μ m Ti 微粒子を埋入したラット軟組織の経時変化(1, 4, 15, 30 週後)

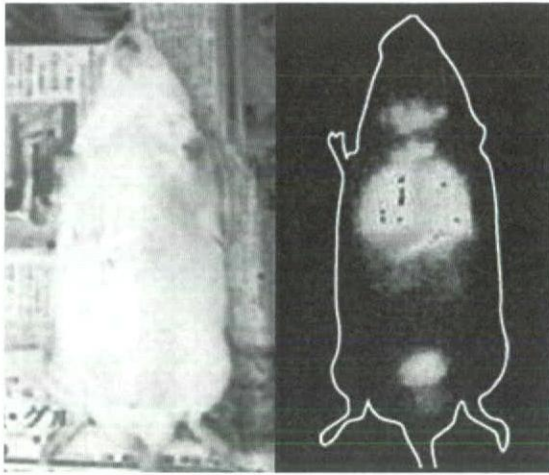


図11 呼吸器系からのナノ粒子の体内侵入/全身拡散: 30nm TiO₂ 粒子の強制露曝試験後のXSAMマッピングによるラット体内 Ti 元素分布像

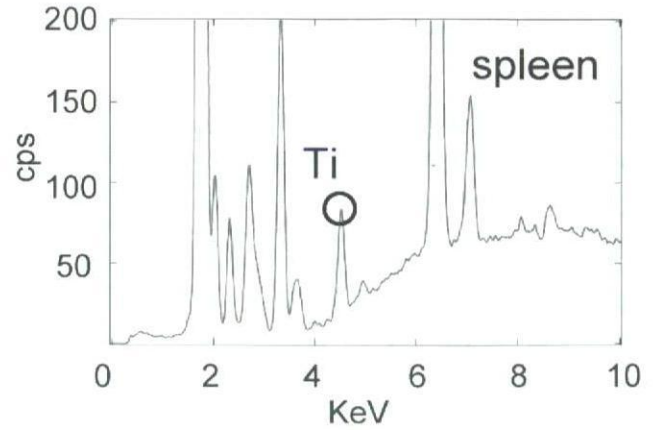


図12 消化器系からのナノ微粒子の体内取込/全身拡散: 30nmTiO₂ 粒子を10日間投与後の脾臓からのX線元素分析。Tiが検出される。

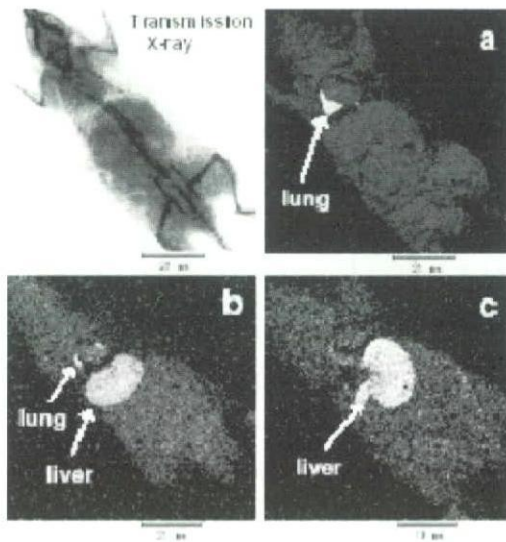


図13 全身動態の経時的変化—XSAM によるTiO₂ 投与マウスの透過X線像とTiマッピング像(a:投与直後、b:1日後、c:1週後)

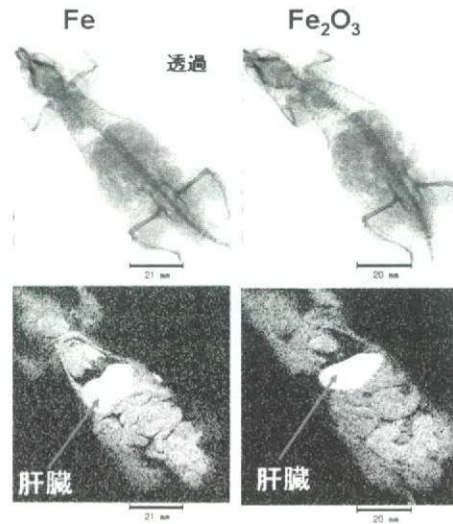


図14 全身動態の微粒子材料依存性(Fe, Fe₂O₃)—XSAMの透過X線像とFe元素マッピング像

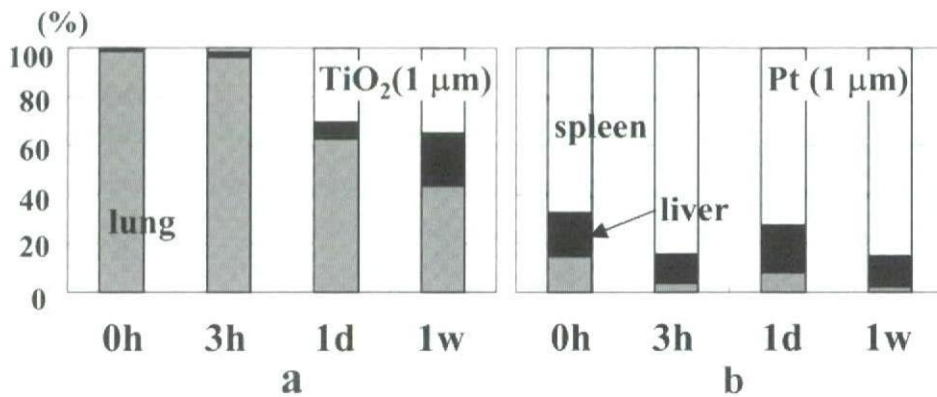


図15 微粒子の経時的臓器間移行の材質依存性(TiO₂ および Pt)。TiO₂ では肺→肝臓→脾臓と移行するのに対し、Pt では投与直後から優先的に脾臓に到達・滞留する。

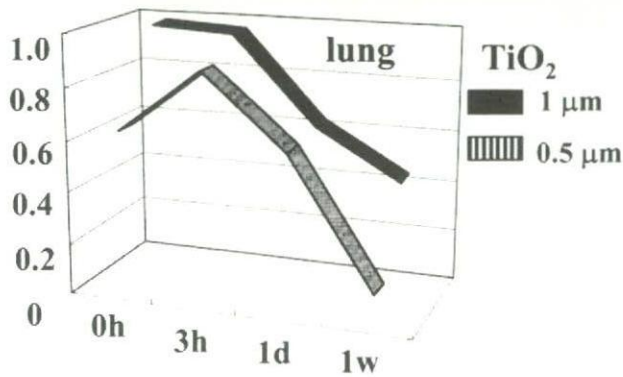


図16 TiO₂粒子の臓器間移行の微粒子サイズ依存性。微細粒子では拡散が早く進展する。

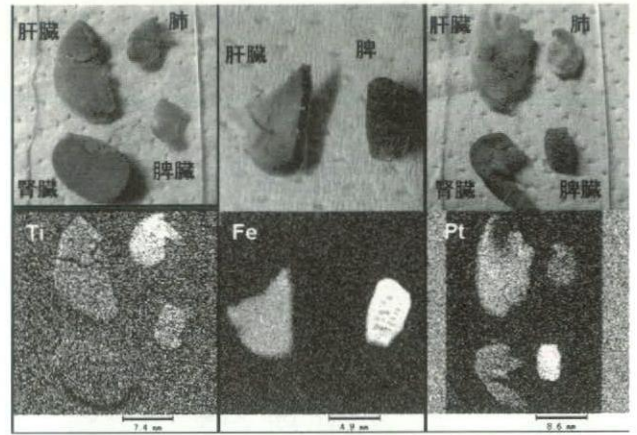


図17 微粒子蓄積の臓器間比較:金属微粒子(Ti, Fe, Pt)をマウス尾静脈投与1日後のXSAMマッピング表示

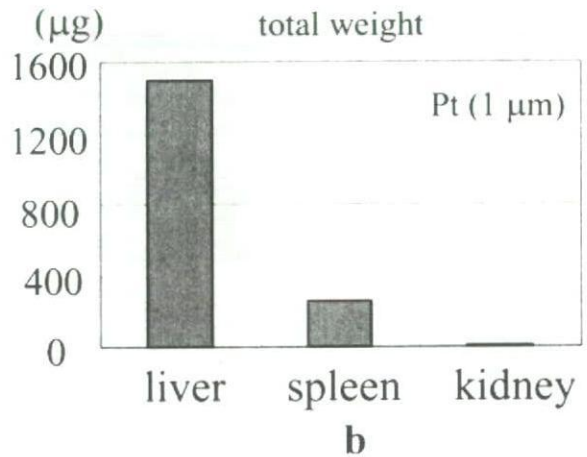
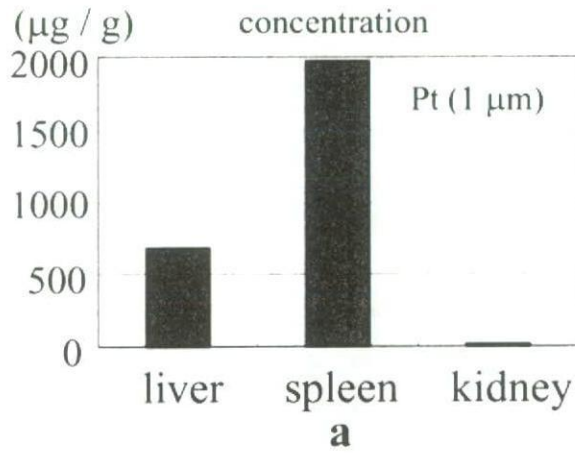


図18 化学分析(ICP-AES)による投与1日後、各臓器に含まれるPt濃度(a)、およびPt総量(b)。脾臓にPtは最も高濃度に存在するが、総量は肝臓で最も多い。

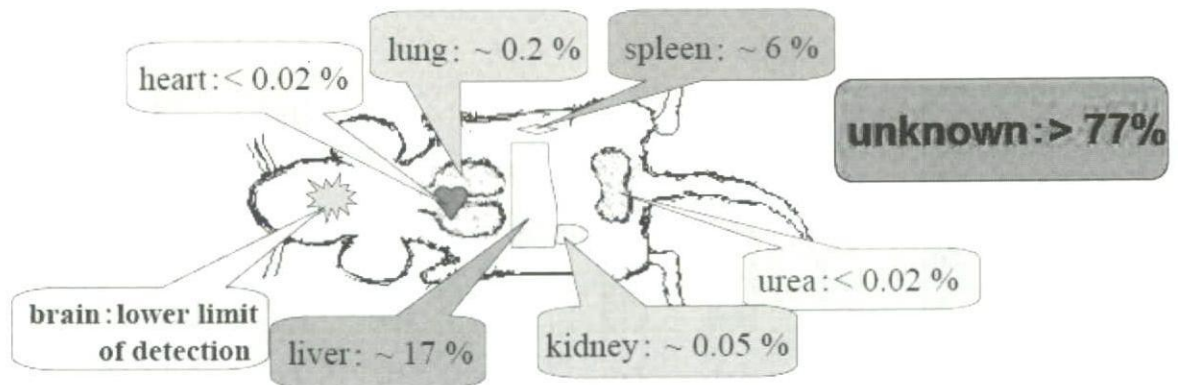


図19 Pt微粒子を尾静脈注入1週後のマウス各部位での存在比率

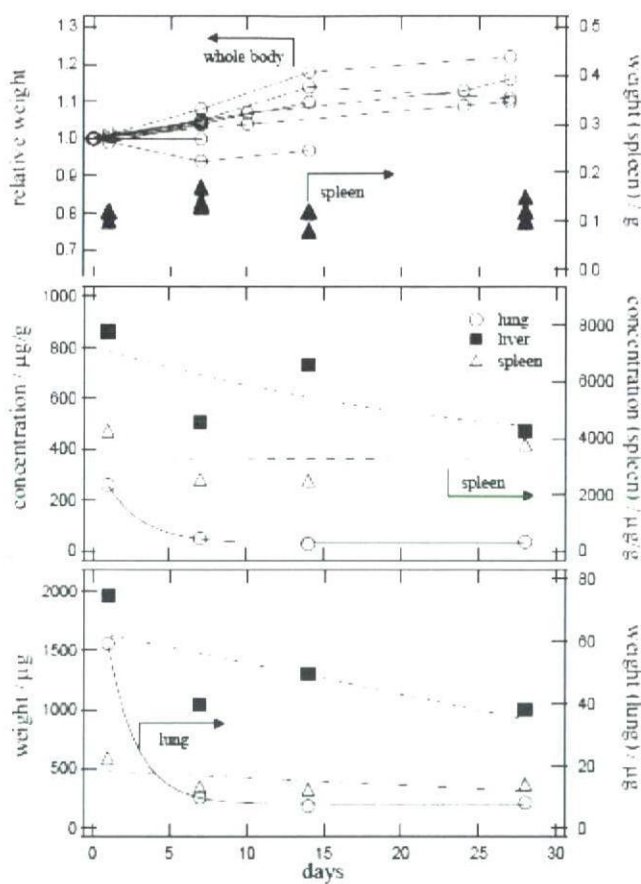


図20 Pt 粒子をマウス尾静脈注入後の体重・脾臓重量(上)、各臓器における Pt 濃度(中)および Pt 含有量(下)の経時変化

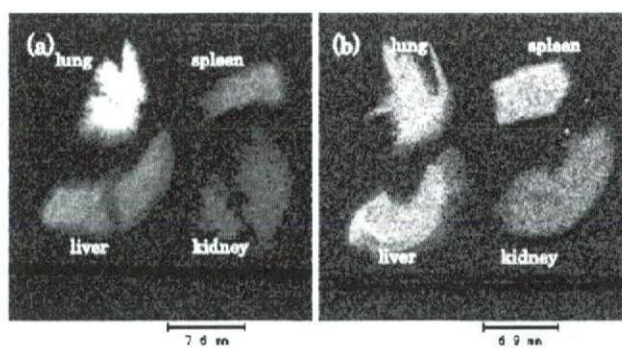


図21 ITO 粒子投与後のマウス各臓器の In 元素マッピング像。a: 投与直後, b: 1日後。

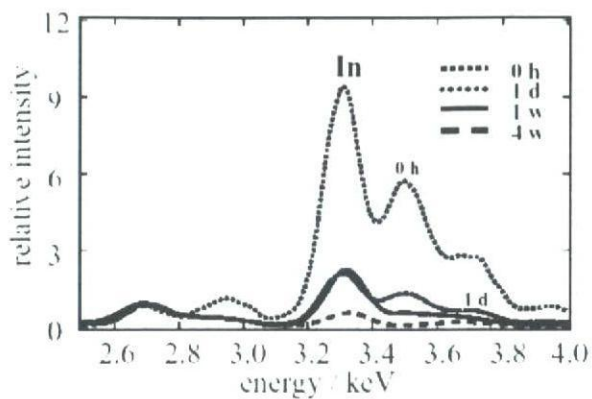


図22 ITO 粒子投与後のマウス肺からの XSAM エネルギー分散スペクトル: In 元素の検出とその経時変化を示す

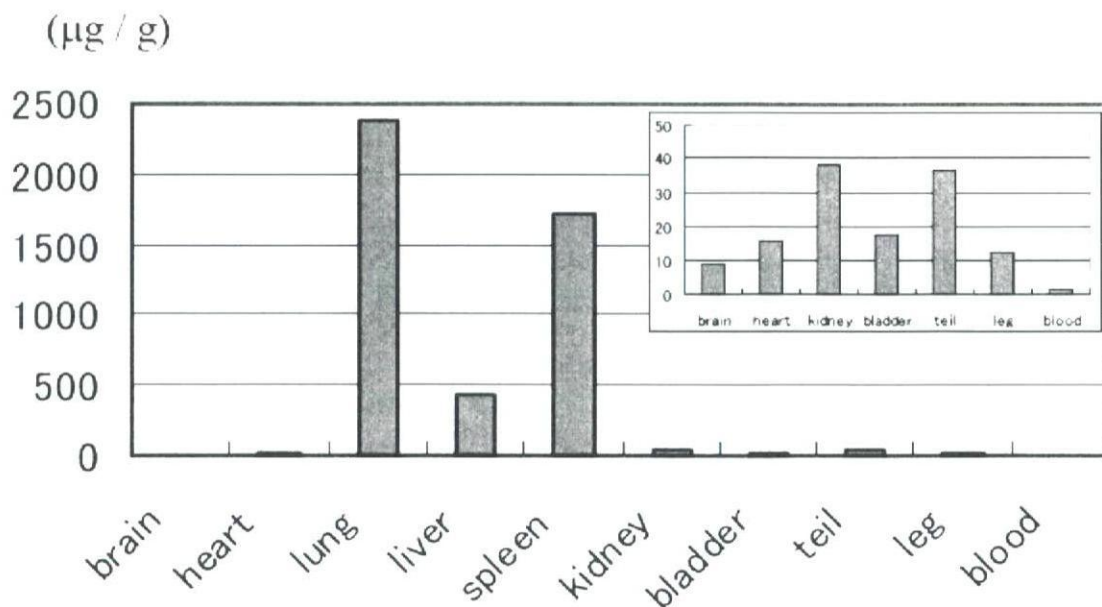


図23 ITO 粒子投与1日後のマウス各部位における In 濃度(低濃度部位は小枠内に縦軸に拡大して表示)