

論文の内容の要旨

| | |
|---|--------------------------|
| 論文提出者氏名 | 小林伸輔 |
| 論文審査担当者 | 主査 菅野祐幸 副査 角谷眞澄・佐々木克典 |
| 論文題目 | |
| An advanced in situ imaging method using heavy metal-doped hollow tubes to evaluate the biokinetics of carbon nanotubes in vivo (中空に重金属を内包したカーボンナノチューブの in vivo における体内分布評価に対する新しい in situ イメージング法) | |
| (論文の内容の要旨) | |
| <p>【背景と目的】 カーボンナノチューブ (CNTs) は生体材料への応用が注目されているが、一方でサイズや形状による細胞毒性や体内分布について議論が続いている。体内分布についての報告の多くが CNTs の表面に標識を付加する方法や、放射性物質を使用するものであった。これらの方法では表面特性の変化や、時間経過において標識の脱落をする可能性がある。また、放射性物質の評価においては特殊施設が必要になる。これらの要素を解決するため、本研究では Peapod 技術の応用による体内動態評価法を考案した。</p> | |
| <p>【材料および方法】 本研究では MRI での使用のため塩化ガドリニウムを内包した Peapod-CNTs (Gd-Peapod) を作製し、造影効果の有無を評価するため、既存の小動物用 Gd 造影剤との比較を MRI (2D T1 強調像) 撮像によって行った。模擬臓器を想定した 1cm 角のアガロースゲルに Gd-Peapod を 1~250μg/ml を分散させたゲルキューブを作製し、本研究における MRI 撮像 (3D-FLASH) の至適条件の検討 (可変条件; 繰り返し時間、フリップ角) を行い、至適条件に則りゲルキューブ撮像画像からコントラストノイズ比 (Contrast noise ratio; CNR) を算出して、検量線を作成し検出限界の評価を行った。7 週齢の Wistar ラットの尾静脈に生理食塩水、未加工 CNT、25μg・125・250μg/ml の Gd-Peapod をそれぞれ投与した 5 群 (n=5) を作製し、投与後 1 時間、24 時間、1 週間、3 週間にラットを屠殺して肺を摘出し、MRI 撮像によって得られた画像から CNR を算出し各群間における統計評価を行った。MRI 撮像を行った肺について、光学顕微鏡、偏光顕微鏡を用いて継時的変化における組織学的評価を行った。</p> | |
| <p>【結果】 既存の Gd 造影剤の MRI 撮像での検出限界は Gd 量が約 130ng/ml であったのに対し、Gd-Peapod 濃度は 1.3μg/ml (Gd 濃度; 約 40ng/ml) であった。アガロースゲルによる至適条件の検討結果では繰り返し時間は 50ms、フリップ角は 35.7° で最も CNR が高く検出された。Gd-Peapod を含むゲルキューブの撮像、結果から算出した CNR で作成した検量線では約 4μg/ml が Gd-Peapod の検出限界濃度であると考えられた。尾静脈投与を行ったラットの肺では CNR が濃度依存性に上昇することを確認した。しかし、継時的評価における CNR の変化は見られなかった。さらに肝臓・脾臓・腎臓の同評価において CNR の上昇は見られなかった。組織評価では各群で肺野全体に黒色沈着物が確認され、肺動脈以降の血管内には確認されなかった。偏光顕微鏡評価では黒色沈着物に一致して高輝度に観察されており、CNTs であることが考えられた。</p> | |
| <p>【結論】 本法は生体組織や臓器においても、MRI 撮像することにより臓器内に集積した Gd-Peapod の評価が可能であることを実証した。薄切片等による組織評価の手技を用いずに CNTs の体内動態評価を行う新しい手法の一つとして応用が可能であると考えられた。</p> | |