

(様式第 5 号)

血管を模したキャピラリー中の LDH 含有ゲル体の X 線マイクロ CT 観察
X-ray micro CT imaging on LDH-based inorganic gels in a microcapillary

徳留靖明・立花昂毅・小山晃広

Yasuaki Tokudome, Koki Tachibana, Akihiro Koyama

大阪府立大学工学研究科

Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University

- ※ 1 先端創生利用（長期タイプ）課題は、実施課題名の末尾に期を表す（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）を追記してください。
- ※ 2 利用情報の公開が必要な課題は、本利用報告書とは別に利用年度終了後 2 年以内に研究成果公開（論文（査読付）の発表又は研究センターの研究成果公報で公表）が必要です（トライアル利用を除く）。
- ※ 3 実験に参加された機関を全てご記載ください。
- ※ 4 共著者には実験参加者をご記載ください（各実験参加機関より 1 人以上）。

1. 概要（注：結論を含めて下さい）

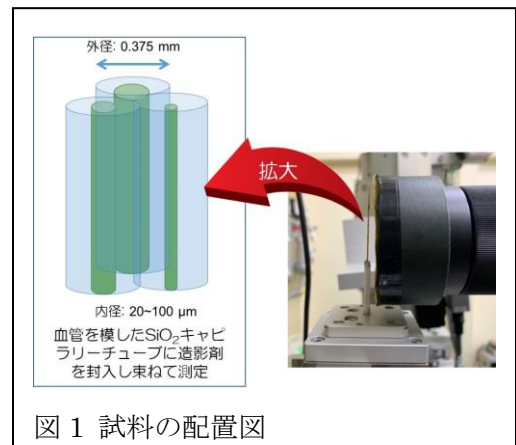
高い X 線造影能を有する注型タイプの血管造影剤の開発を目的として、血管を模したキャピラリー管中に封入した造影剤の注型性および X 線造影能を評価した。造影剤はナノ粒子分散型の無機系ゲル体として設計した。本ビームタイムでは、特に様々な粒子添加濃度で作製した試料に対する X 線造影能を評価した。結果として、粒子添加濃度が 100 mg/mL ~ 250 mg/mL の範囲で合成した材料は優れた X 線造影能と注型性を併せ持つことが明らかになった。

(English)

For the purpose of developing X-ray contrasting agent with a high contrast, a novel gelable inorganic-based contrasting agent was investigated at X-ray micro CT beamline. The present contrasting agent is inorganic-based sol-gel agent in which nano hydroxides are homogeneously dispersed at a high concentration up to 250 mg/mL. Systematic investigation reveals that the additive concentration in the range of 100 mg/mL - 250 mg/mL allows us to achieve good contrast as well as low viscosity required for perfusion process in use.

2. 背景と目的

生体組織のようなソフトマターに対して X 線マイクロ CT を用いる場合、その画像コントラストが低いことが問題となる。これを、「摘出した組織の血管造影」を例にして考えてみる。血管造影に広く利用可能な造影剤はアクリル系樹脂（Mercocox[®]や Batson[®]）であるが、生体組織に対するコントラストの低さとそれを補う複雑な後処理のため、微細かつ複雑な 3 次元組織は崩壊する。これにより、X 線マイクロ CT のアドバンテージである高い解像度を生かされず毛細血管組織の造影は困難となる。本研究では、高い造影能を有する注型タイプの血管造影剤の開発を目的として、血管を模したキャピラリー管中に封入した造影剤の注型性および X 線造影能を評価した。



3. 実験内容（試料、実験方法、解析方法の説明）

解析方法：X線マイクロCT測定（5倍レンズ）¹

X線波長：10-25keV

試料温度：室温、大気雰囲気下

測定対象試料：キャピラリーに封入したゲル状試料。試料の設置方法の概略を図1に示す。様々な条件で作製した試料を内径の異なるキャピラリー管に封入して試料のX線造影能を評価した。試料はナノ粒子分散の無機系X線造影剤であり、NiAl系水酸化物分散液をシリカゲルにより固化して作製した（水酸化物粒子真密度：2.19 g/cm³）。

4. 実験結果と考察

粒子濃度 250 mg/mL までの試料において、造影剤がキャピラリー管内に隙間なく封入可能であることを確認した（図2）。より高濃度で粒子を含む試料では高い造影能が期待されるものの、溶液粘度の上昇のため内径の小さなキャピラリーへの封入が困難であった。したがって、毛細管への封入が可能な粒子濃度は 250 mg/mL 以下であると結論付けられる。本実験で開発した水酸化物ナノ粒子を含有するX線造影剤は、シリカゲル体や市販有機高分子系造影剤に対して高いコントラストを示した。これは無機ナノ粒子が高分散かつ高濃度で含有されているためであると結論付けられる（図3）。今後、試料のバルク密度と画像コントラストの関係性を評価することでの更なる基礎科学的検討している。

キャピラリー管の長手方向に対してコントラストは一様であり、粒子の偏析や組成の揺らぎは確認できなかった。このことにより、本実験の解像度においては、高い空間分解能を有するX線マイクロCTの可能性が示されたと言える。血管内での迅速な拡散を可能とする低粘度系増粘剤の実現には、低粒子濃度での造影剤開発が望ましい。この観点から、ナノ粒子濃度を低減させた試料に関しても、X線造影能を比較した。その結果、粒子濃度が 50 mg/mL の試料においてはハイブリッドシリカ同等の造影能であったが、粒子濃度が 100 mg/mL の試料においては有意に高い造影効果を示した（図3）。上述の注型性を考え併せると、100 mg/mL ~ 250 mg/mL の濃度範囲が材料合成に対する最適組成であると結論付けられる。

5. 今後の課題

粒子濃度は材料の機械的強度や粘度にも大きな影響を与えるため、これを定量的に評価することが求められる。粘弾性測定を進めることでこの点を調査し、本造影剤を利用するユーザーに対する有益な情報を提供することが今後の課題である。また、病理学研究者と連携しながら本造影剤を生体組織の造影に適用し、利用現場におけるニーズを解決することで、病理学研究の新たな方法論を提供する必要がある。

6. 参考文献

¹ Yoneyama A, Baba R, Hyodo K, Takeda T, Nakano H, et. al. AIP Conference Proceedings, 1696 (1), 020007 (2016).

7. 論文発表・特許（注：本課題に関連するこれまでの代表的な成果）

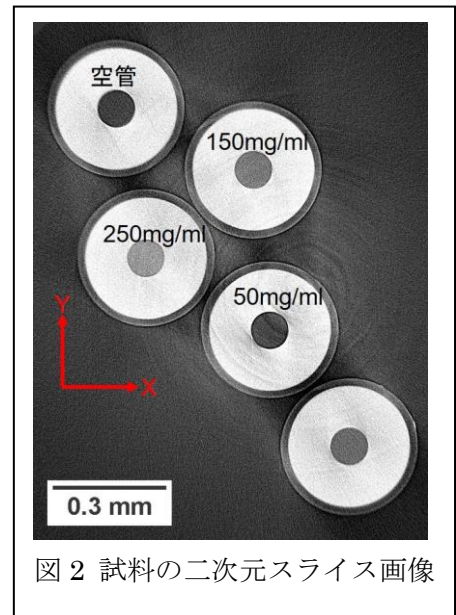


図2 試料の二次元スライス画像

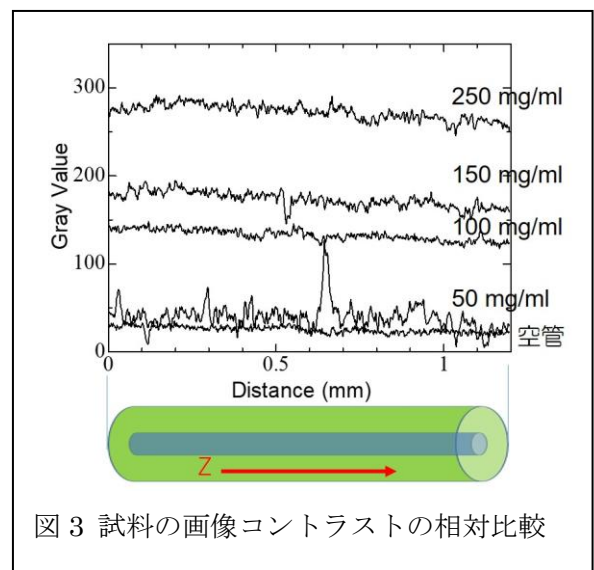


図3 試料の画像コントラストの相対比較

[文献 1]. N. Tarutani, Y. Tokudome*, Ma. Jobbágy, G. J. A. A. Soler-Illia*, Q. Tang*, M. Müller, M. Takahashi, "Highly Ordered Mesoporous Hydroxide Thin Films through Self-Assembly of Size-Tailored Nano-Building Blocks: A Theoretical-Experimental Approach" *Chem. Mater.*, 31, 322–33, 2019.

[文献 2]. N. Tarutani, Y. Tokudome*, M. Jobbágy, F. A. Viva, G. J. A. A. Soler-Illia, M. Takahashi, "Single-nanometer Sized Low-Valence Metal Hydroxide Crystals: Synthesis via Epoxide-Mediated Alkalinization and Assembly Towards Functional Mesoporous Materials", *Chem. Mater.*, 28(16), 5606-5610, 2016

[文献 3]. Y. Tokudome*, T. Morimoto, N. Tarutani, P. D. Vaz, C. D. Nunes, V. Prevot, G. B. G. Stenning, M. Takahashi, "Layered Double Hydroxide Nanocluster: Aqueous, Concentrated, Stable, and Catalytically-Active Colloids Towards Green Chemistry", *ACS Nano*, 10, 5550-5559, 2016.

8. キーワード (注: 試料及び実験方法を特定する用語を 2~3)

X 線マイクロ CT、血管造影剤、ナノ粒子

9. 研究成果公開について (注: ※2に記載した研究成果の公開について①と②のうち該当しない方を消してください。また、論文(査読付)発表と研究センターへの報告、または研究成果公報への原稿提出時期を記入してください。提出期限は利用年度終了後 2 年以内です。例えば 2018 年度実施課題であれば、2020 年度末(2021 年 3 月 31 日)となります。

長期タイプ課題は、ご利用の最終期の利用報告書にご記入ください。

① 論文(査読付)発表の報告

(報告時期: 2022 年 3 月)