

(様式第 5 号)

NiAl-Cl 系層状複水酸化物ナノ結晶から成る材料の X 線マイクロ CT 向け造影剤としての利用可能性評価

Evaluation of the Potential Use of Materials Composed of NiAl-Cl Based Layered Double Hydroxide Nanocrystals as Contrast Agents for X-ray Micro-CT

徳留靖明¹・安田みどり²・安東洋祐¹・清水創太¹・栗本康生¹

Yasuaki Tokudome,¹ Midori Yasuda,² Yosuke Ando,¹ Sota Shimizu,¹ Kosei Kurimoto¹

¹大阪公立大学著者・²西九州大学

¹Osaka Metropolitan University, ²NishiKyushu University

- ※ 1 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）。
- ※ 2 実験に参加された機関を全てご記載ください。
- ※ 3 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）

本研究では、線マイクロ CT 向けの血管造影剤の開発にターゲットを絞り、市販されている有機高分子樹脂系造影剤に置き換わる「新規な無機系造影剤」を開発することを目的としている。今回のビームタイムでは、NiAl 系層状複水酸化物（NiAl-LDH）と粘土鉱物の一種であるサポナイトを用いて、可逆的なゲル化挙動を示す造影剤の合成を試みた。BL07 における単色 X 線マイクロ CT 測定の結果、組成が最適化された試料は、市販の有機系造影剤である PMMA の約 2 倍の造影能を示すことが明らかになった。また、粒子の偏析などは見られずに均一な撮像が可能であることも分かった。

(English)

In this study, we focused on developing a contrast agent for synchrotron micro-CT and aimed to create a "novel inorganic contrast agent" to replace commercially available organic polymer resin-based agents. During this beamtime, we attempted to synthesize a contrast agent exhibiting reversible gelation behavior using NiAl-based layered double hydroxide (NiAl-LDH) and saponite, a type of clay mineral. Monochromatic X-ray micro-CT measurements at BL07 revealed that the optimized sample exhibited approximately twice the contrast enhancement of PMMA, a commercially available organic contrast agent. Additionally, uniform imaging was achieved without observable particle segregation.

2. 背景と目的

トモグラフィー技術は、切り出した生体組織の一部ではなく組織全体を 3 次元的にその場観察することが可能であり、強力な 4D（3 次元＋時間）イメージング技術である。中でも、他の測定手法に比べて高い空間分解能を有する「X 線 CT」での生体組織観察法の発展が求められている。本研究では、特に、X 線マイクロ CT 向けの血管造影剤の開発にターゲットを絞り、市販されている有機高分子樹脂系造影剤に置き換わる「新規な無機系造影剤」を開発することを目的としている。申請者ら

は微細な無機系ナノ粒子を超高濃度に溶媒に分散させる技術を有している¹⁻³。この濃厚分散液を、キャピラリー内に注入・固化させることで、市販の有機高分子樹脂系造影剤と比較して圧倒的に高い造影特性が実現できる^{4,5}。今回のビームライン利用により、改良を加えて新たに開発した注型タイプのX線CT向け血管造影剤の造影特性評価をおこなった。

3. 実験内容（試料、実験方法、解析方法の説明）

メタノールにNiAl系LDH[※]ナノ粒子粉末を加え、24時間攪拌を行なった。イオン交換水にサポナイトを加え、24時間攪拌を行なった。得られた2種類の分散液を攪拌下で混合し、静置することで可逆的ゲル化性を示す造影剤を合成した。合成した試料をシリカ製キャピラリー管(内径:0.10 mm、外径:0.375 mm)に充填した。空気との接触による劣化を防ぐためキャピラリーの上部は粘土で塞いだ。比較対象として市販の血管造影剤(ポリメタクリル酸メチル(PMMA))をキャピラリー管に導入し、試料とした。ここまでの試料作製は所属機関(大阪公立大学)で行った。作製した試料を九州シンクロトロン光研究センターに持ち込み、BL07にてCT特性評価した。単色X線12 keVを使用してX線 μ -CT測定を行った。サンプルを回転ステージに配置しCsIシンチレータ(厚さ1 mm)、対物レンズ(5 倍)、sCMOS (2048画素×2048画素) からなるマイクロX線カメラ(Kenvy-2) で透過 X 線を検出した (Fig. 1b)。0°~360°の回転で合計1000枚のX線投影を記録し、Shepp-Loganフィルタを用いた逆投影アルゴリズムによって3D データセットに再構成した。画像処理ソフトウェアImageJによって相対コントラストを評価した。



Fig. 1. キャピラリーに導入されたサンプル

※)層状複水酸化物 (LDH) のことを指す。本研究で用いた結晶の組成は、 $\text{Ni}_2\text{Al}(\text{OH})_6 \cdot 0.33\text{Cl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ である。

4. 実験結果と考察

可逆的ゲル化性を示す造影剤の X 線吸収能を評価した。ポリメタクリル酸メチル(PMMA)系樹脂を用いた市販の造影剤、今回合成した造影剤のコントラストを比較した画像を Fig. 2 に示す。空気の相対コントラストを 0、シリカの相対コントラストを 1 とすると、PMMA の相対コントラストは 0.15、今回合成した造影剤の相対コントラストは 0.28 であった。よって、市販の造影剤よりも優れた X 線吸収能をもつ造影剤の合成に成功したことがわかる。

Fig. 2. X 線 CT 像のスライス像 (a)空のキャピラリー管 (b)ポリメタクリル酸メチル(PMMA) (c)今回開発した造影剤

今回合成した造影剤を充填したキャピラリー管の長手方向の CT 断面図を Fig. 3 に示す。造影剤が存在する領域に明度の不均一性がないことから、Fig. 1 で見られるゾルおよびゲルの濁りの原因となる粒子凝集は今回の測定の解像度では CT 画像に影響を及ぼさないことがわかった。

以上、今回開発した造影剤は市販造影剤よりも優れた造影能を優れた造影能を持つことが明らかになった。

5. 今後の課題

今回の計測では、造影剤の組成を変更し

Fig. 3. X 線 CT 画像のキャピラリー管の長手方向のスライス像 (今回開発した造影剤)

サポナイトとの複合系造影剤を開発することに成功した。血管に環流可能な低粘度な状態を維持した造影剤を得ることはできた。また造影剤は可逆的なゲル化挙動（チクソトロピー性）を示した。一方で、その造影能は市販有機系造影剤の2倍程度に留まった。さらなるCT値の向上と短時間計測を可能とする造影剤開発には、結晶を構成する元素の変更などの新たな組成系の開拓が求められる。今後、このような材料開発を進めるとともに有望な材料群が得られた際にはCT値の評価を再度行いたい。

6. 参考文献

1. Y. Tokudome, A. Obata, N. Kitagawa, K. Nagatsuka, E. Gorai, Y. Maehashi, Y. Kishida, H. Murata, A. Nakahira, T. Kasuga, *Mater. Adv.*, 2024, 5, 2926
2. K. Onishi, Y. Tokudome, K. Kariya, T. Kurokawa, H. Murata, A. Nakahira, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2024, 16, 16903–16911
3. Y. Tokudome, *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 125 [8] 597-602 2017
4. Y. Tokudome, G. Poologasundarampillai, K. Tachibana, H. Murata, A. J. Naylor, A. Yoneyama, A. Nakahira, *Adv. NanoBiomed Res.* 2022, 2, 2100123
5. W. M. Tun, G. Poologasundarampillai, H. Bischof, G. Nye, O. N. F. King, M. Basham, Y. Tokudome, R. M. Lewis, E. D. Johnstone, P. Brownbill, M. Darrow, I. L. Chernyavsky, *J. R. Soc. Interface* 18: 20210140.

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）

1. 徳留靖明, 「-最先端医療の今- ナノ造影剤を利用した微小血管観察」 *Medical Science Digest*, Vol 48(14), pp46- pp47, ニューサイエンス社, 2022
2. Y. Tokudome, G. Poologasundarampillai, K. Tachibana, H. Murata, A. J. Naylor, A. Yoneyama, A. Nakahira, *Adv. NanoBiomed Res.* 2022, 2, 2100123
3. W. M. Tun, G. Poologasundarampillai, H. Bischof, G. Nye, O. N. F. King, M. Basham, Y. Tokudome, R. M. Lewis, E. D. Johnstone, P. Brownbill, M. Darrow, I. L. Chernyavsky, *J. R. Soc. Interface* 18: 20210140.

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）

層状複水酸化物、コロイド、X線マイクロCT

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： 2026年12月）