

論文審査の結果の要旨

氏名 山下修司

本論文は8章からなる。第1章では、本論文の研究背景・目的が述べられている。ナノ粒子の新規材料としての有用性、またナノ粒子の毒性に関する内容を先行研究を基にまとめている。生体内でのナノ粒子の詳細な挙動に関して不明点は多く、生体内でのナノ粒子の粒径情報や分布情報は毒性評価をする上で重要だと述べている。また、従来法によるナノ粒子分析では、生体試料中のナノ粒子の分析は困難であるため、生体試料中のナノ粒子を直接分析可能な技術の必要性を指摘している。そこで、著者は固体試料のサンプリング法であるレーザーアブレーション法と、ナノ粒子の分析法である単一粒子誘導結合プラズマ質量分析法に着目し、両者を組み合わせた手法（LA-spICP-MS法）を提案した。本論文ではLA-spICP-MSによるナノ粒子の粒径分析や濃度の定量分析、イメージング分析を目的としている。

第2章では、spICP-MS法の分析原理に関して先行研究を踏まえて述べている。spICP-MS法の特徴である高時間分解能計測の重要性・粒径算出法・サイズ検出限界決定法を実験結果を基にまとめている。

第3章では、spICP-MS法による数nm程度のナノ粒子の分析アプローチに関する検討を述べている。脱溶媒装置を用いた試料導入を行うことで、従来よりも2倍程度の感度向上に成功した。本研究のアプローチにより金ナノ粒子で約4nm、銀ナノ粒子で約8nmの粒子の検出が可能となり、顕著に毒性を示すナノ粒子の分析をspICP-MS法で可能であることを示した。

第4章では、spICP-MS法による100nm以上の粒子の分析アプローチの検討を述べている。分析対象元素のアルゴン化物イオンを用いることで、粒径が200nm以上の金ナノ粒子の検出に成功しており、最大で400nmの金ナノ粒子の粒径分析がspICP-MS法で可能なことを示した。さらに、電界放出型走査電子顕微鏡法で得られた粒度分布の比較をしており、分布形状・平均値が同様であることから、アルゴン化物イオンの測定による粒径分析の信頼性を担保している。本論文のアプローチは従来法の感度低減による測定とは異なり、数十nmの粒子から数百nm程度の幅広い粒径での測定可能なアプローチであり、粒子状物質の分析といった環境化学分野への貢献が期待できる。

第5章では、レーザーアブレーションによるナノ粒子の破碎の影響を述べている。フルエンスに着目し、フルエンスを変化させた際に得られた粒度分布や破碎由来の小粒子の頻度を検討した。フルエンスを 1.0 J cm^{-2} 以下にすることで、ナノ粒子の破碎を抑制したサンプリングが可能であることを示した。さらに、レーザーアブレーション法で得られた粒度分布の形状や平均値は溶液分析と同様の結果を示しており、固体試料中のナノ粒子の粒径分析が可能であることを示した。本研究結果は、先行例の少ないレーザーアブレーション法によるナノ粒子のサンプリング条件を詳細に検討しており、得られた粒径の信頼性を担保するものである。

第6章では、生体試料内の元素濃度の定量分析に適した標準物質の作成を述べている。

分析対象の生体試料と主成分を同じにするために、本論文では光硬化樹脂に着目し、硝酸銀が添加された光硬化樹脂を用いて薄膜型の標準物質を作製した。標準物質中の銀濃度の値付けを高速多点レーザーアブレーション法による標準添加法を適用している。本論文で適用した標準添加法は高確度の定量結果が得られる手法であるため、光硬化樹脂中の銀濃度は信頼性のある値であると考えられる。

第7章では、これまでの章で得られた知見を踏まえて、LA-spICP-MS法によるマウス肝臓凍結切片中の銀ナノ粒子の粒径分析・銀濃度の定量分析・ナノ粒子と溶存イオンのイメージング分析の結果を述べている。腹腔内投与したナノ粒子の粒径は60 nmであるにもかかわらず、粒径が40 nm以下の粒子が多く検出された。さらに、ナノ粒子と溶存イオンはともに局所的に分布していることに加え、粒子とイオンの分布箇所が類似していることも判明した。この結果は、ナノ粒子がマクロファージのような細胞に取り込まれたと考えられ、消化作用によりナノ粒子が溶解したことを示唆している。本研究で得られた結果は、LA-spICP-MS法が生体試料中のナノ粒子の挙動解析に有用な手法になることを示しており、ナノ粒子の安全性評価やナノ粒子の使用に関する法規制への貢献を期待できる。

第8章では、終章として本論文のまとめと今後の展望を述べている。

なお、本論文の一部は平田岳史博士・中里雅樹・三宅亮博士・小川久美子博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。