

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6281991号
(P6281991)

(45) 発行日 平成30年2月21日 (2018. 2. 21)

(24) 登録日 平成30年2月2日 (2018. 2. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 1 B	32/18	(2017. 01)	C O 1 B	32/18
A 6 1 K	33/22	(2006. 01)	A 6 1 K	33/22
A 6 1 K	47/04	(2006. 01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 P	35/00	(2006. 01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	41/00	(2006. 01)	A 6 1 K	41/00

請求項の数 6 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-512786 (P2016-512786)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月10日 (2015. 4. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2015/061209
 (87) 国際公開番号 W02015/156385
 (87) 国際公開日 平成27年10月15日 (2015. 10. 15)
 審査請求日 平成28年10月17日 (2016. 10. 17)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-82154 (P2014-82154)
 (32) 優先日 平成26年4月11日 (2014. 4. 11)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-215682 (P2014-215682)
 (32) 優先日 平成26年10月22日 (2014. 10. 22)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-11605 (P2015-11605)
 (32) 優先日 平成27年1月23日 (2015. 1. 23)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 301021533
 国立研究開発法人産業技術総合研究所
 東京都千代田区霞が関 1-3-1
 (74) 代理人 100140198
 弁理士 江藤 保子
 (72) 発明者 飯泉 陽子
 茨城県つくば市東 1-1-1 国立研究開
 発法人産業技術総合研究所つくばセンター
 内
 (72) 発明者 岡崎 俊也
 茨城県つくば市東 1-1-1 国立研究開
 発法人産業技術総合研究所つくばセンター
 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホウ素化合物を内包および外壁に担持するカーボンナノホーン及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

窒化ホウ素が、カーボンナノホーンの壁に沿って内壁および外壁に層状に担持されているとともに内部空間にも内包されていることを特徴とするカーボンナノホーン。

【請求項 2】

原料にアンモニアボランを用い、カーボンナノホーンとともに加熱してアンモニアボランを窒化ホウ素に変化させることにより、窒化ホウ素が内包および外壁に担持されているカーボンナノホーンを製造する方法。

【請求項 3】

750 以上に加熱することを特徴とする請求項 2 に記載の、窒化ホウ素が内包および外壁に担持されているカーボンナノホーンを製造する方法。

10

【請求項 4】

請求項 1 に記載のカーボンナノホーンの表面に、抗体または葉酸を付加させたリン脂質 PEG が物理的に付着して表面修飾されていることを特徴とするカーボンナノホーン複合体。

【請求項 5】

請求項 1 に記載のカーボンナノホーンに導入された官能基に、抗体付加ポリエチレングリコールが化学結合されていることを特徴とするカーボンナノホーン複合体。

【請求項 6】

請求項 1 に記載のカーボンナノホーン或いは請求項 4 又は 5 に記載のカーボンナノホー

20

ン複合体を有効成分として含有することを特徴とするホウ素中性子捕捉療法用製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホウ素化合物を内包および外壁に担持するカーボンナノホーン及びその製造方法に関し、特に、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT: Boron Neutron Capture Therapy)に用いるホウ素化合物を内包および外壁に担持するカーボンナノホーン及びその製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

10

ホウ素中性子捕捉療法は、正常組織よりもがん組織に集合しやすいホウ素化合物を、あらかじめ癌細胞内に取り込ませておき、外部からエネルギーの低い熱中性子線を照射すると、ホウ素の原子核が低速の熱中性子を好んで捕捉し、捕捉と同時に核分裂を起こし、 α 粒子を発生し、この α 粒子で近傍のがん細胞を殺傷させる手法である。

【0003】

ホウ素中性子捕捉療法では、腫瘍に対して高い親和性と選択性を持ち、かつ正常組織に対する蓄積・損傷を最小限にすることが可能なホウ素製剤が必須であるが、現在使われている、ホウ素フェニルアラニンやオルトデカボランなどでは、化学的安定性が十分でないことや腫瘍への蓄積量を上げることが困難であるなどの問題があり、ホウ素中性子捕捉療法の効果を高めることができない。

20

【0004】

近年、ホウ素中性子捕捉療法用製剤の性能向上を目指して多くの研究が進められるようになり、ポルフィリンやフラーレン(特許文献1参照)、あるいはヘテロポリ酸(特許文献2参照)などの化合物中にホウ素を導入した例、リボソーム中にBSHやBPAを導入したもの(特許文献3および4参照)、カルボランのような無機系ホウ素化合物(特許文献5参照)の利用、ポリマーにBPA等を含む化合物を反応させたもの(特許文献6参照)などの複合系を利用しようとする試みも行われている。しかし、これらのいずれの手法も、ホウ素の量を飛躍的に向上することは不可能である。

【0005】

一方、BNナノチューブを内包したカーボンナノチューブが報告されている(非特許文献1参照)。しかしながら、該非特許文献1には、ホウ素中性子捕捉療法用製剤としての利用については、触れられていない。

30

また、カーボンナノチューブでは、直径が細いために内包量を上げることが困難である。また、カーボンナノチューブは、チューブ同士がファンデルワールス力で凝集し、分散させることが困難であるという欠点を有する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2005-53904号公報

【特許文献2】特開2004-256370号公報

40

【特許文献3】特開2006-63008号公報

【特許文献4】特開2006-63009号公報

【特許文献5】特開2002-348381号公報

【特許文献6】特開2006-502993号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Nakanishi et al. Scientific Report, Vol.3, Article No.1385, 2013

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

50

前述のとおり、これまでの、ホウ素中性子捕捉療法に使われているホウ素製剤は、腫瘍蓄積量が少ないという欠点を有する。

本発明は、こうした現状を鑑みてなされたものであって、ホウ素の腫瘍蓄積量が多いホウ素製剤を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、中性子捕捉療法用製剤として、ホウ素化合物を内包および外壁に担持するカーボンナノホーンを用いることにより、ホウ素化合物を腫瘍細胞へ選択的に送達し、ホウ素の腫瘍蓄積量を上げることが可能になるという知見を得た。

【0010】

本発明はこれらの知見に基づいて完成に至ったものであり、本発明によれば、以下の発明が提供される。

[1] ホウ素化合物が内包および外壁に担持されていることを特徴とするカーボンナノホーン。

[2] 前記ホウ素化合物が、窒化ホウ素であることを特徴とする[1]に記載のカーボンナノホーン。

[3] ホウ素化合物の原料にアンモニアボランを用い、カーボンナノホーンとともに加熱することを特徴とする、ホウ素化合物が内包および外壁に担持されているカーボンナノホーンの製造方法。

[4] 750 以上に加熱することを特徴とする[3]に記載の、ホウ素化合物が内包および外壁に担持されているカーボンナノホーンの製造方法。

[5] [1]又は[2]に記載のカーボンナノホーンの表面に、抗体または葉酸を付加させたリン脂質PEGが物理的に付着して表面修飾されていることを特徴とするカーボンナノホーン複合体。

[6] [1]又は[2]に記載のカーボンナノホーンに導入された官能基に、抗体付加ポリエチレングリコールが化学結合されていることを特徴とするカーボンナノホーン複合体。

[7] [1]又は[2]に記載のカーボンナノホーン或いは[5]又は[6]に記載のカーボンナノホーン複合体を有効成分として含有することを特徴とするホウ素中性子捕捉療法用製剤。

【発明の効果】

【0011】

本発明のホウ素化合物を内包および外壁に担持しているカーボンナノホーン(以下、「BN-CN_H」ということもある。)は、カーボンナノホーン(以下、「CN_H」ということもある。)の直径が2~5nmと大きいために、大量のホウ素化合物を内包しており、ホウ素の腫瘍蓄積量を上げることが可能になる。また、比表面積が300-400m²/gであるため、外壁にも大量のホウ素化合物を担持できる。特に、原料としてアンモニアボラン(H₃N-BH₃)を用いた場合、加熱によりアンモニアボランからBNへ変化し、その際にBNがCN_H内部や外壁にとどまることで、BN-CN_Hをえることができる。

また、CN_Hは化学的に安定であって、その外壁を修飾することが容易であるので、本発明のBN-CN_Hを化学的にあるいは物理的に修飾することにより、血中投与した際の腫瘍での蓄積量を上げることが可能となる。

さらに、本発明に用いるCN_Hは、100nm程度の球状構造をとっていて、しかも表面は凹凸に富んだ構造をしているため、強く凝集することではなく、溶液中にて孤立分散する。したがって、適切に表面修飾したBN-CN_Hは、生体内投与した際に、腫瘍への蓄積を実現させ、ホウ素中性子捕捉療法の効果を高めることができる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】異なる温度で合成したBN-CN_Hの炭素原子1個あたりのホウ素原子数を示す図(a)、BN-CN_Hを、リン酸緩衝生理食塩水及び細胞培養液のそれぞれに3日間浸し

10

20

30

40

50

たのちに、BN - CNHに残ったホウ素の量を浸漬前のホウ素量の%で表した図(b、c)、及びPBS中への浸漬を10日間まで延長したときのBN - CNHのホウ素量を%で表した図(d)

【図2】BN - CNHの透過電子顕微鏡写真(a - d)、及びBN - CNHの電子エネルギー損失スペクトルを示す図(e)であり、図(e)中の○は、BN - CNHの電子顕微鏡写真を挿入し電子エネルギー損失スペクトルを測定した場所を示す。

【図3】BN - CNHのXPS測定結果を示す図。

【図4】BN - CNHをリン酸緩衝生理食塩水中に分散させた際の粒径分布を示す図。

【図5】KB細胞にBN - CNH / PLPEG(a)、BN - CNH / PLPEG - FA(b)、CNH / PLPEG(c)、CNH / PLPEG - FA(d)を添加し、24時間培養した後の共焦点レーザー顕微鏡写真(a ~ d)と、タンパク質量で規格化したCNH取り込み量を示す図(e)。

10

【図6】正常細胞にBN - CNH / PLPEG(a)、BN - CNH / PLPEG - FA(b)、CNH / PLPEG(c)、CNH / PLPEG - FA(d)を添加し、24時間培養した後の共焦点レーザー顕微鏡写真(a ~ d)と、タンパク質量で規格化したCNH取り込み量を示す図(e)。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、カーボンナノホーンにホウ素化合物が内包および外壁に担持されていることを特徴とするものである。

20

【0014】

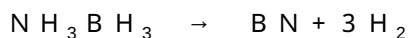
本発明におけるカーボンナノホーンの製造方法は、特に限定されず、CVD法、レーザーアブレーション法、アーク放電法など、いずれの方法であっても構わない。

【0015】

本発明において、カーボンナノホーンに内包および外壁に担持させるホウ素化合物及びその方法は、特に限定されないが、たとえば、原料にアンモニアボランを用い、CNHとともに加熱する方法があげられる。該方法によれば、加熱によりアンモニアボランからBNへ変化し、その際にBNがCNH内部や外壁にとどまることで、BN - CNHを得ることができる。

ちなみに、化学反応式は、以下のとおりである。

30



【0016】

カーボンナノホーンは化学的に安定であって、その外壁を化学修飾することが容易であるので、血中投与した際に腫瘍での蓄積量上げるために、本発明のBN - CNHを化学的にあるいは物理的に修飾することができる。

【0017】

化学的な修飾の一例として、例えば、本発明のBN - CNHに、PEGを介して、がん細胞にその受容体が多数形成されている上皮成長因子(EGF: Epidermal Growth Factor)を結合させることで、BN - CNHをがん細胞に特異的に集積させることができる。

具体的には、本発明のBN - CNHを酸化処理してカルボキシル基を導入した後、得られたBN - CNHのカルボキシル基にアミド結合によりPEG - COOHを付加して、BN - CNH - PEG - COOHを得、得られたBN - CNH - PEG - COOHに、N - ヒドロキシコハク酸イミド(NHS)とEDCを少量加えて、BN - CNH - PEG - NHSを得た後、トリエチルアミンとEGFを加えて、BN - CNH - PEG - EGFを得ることができる。

40

【0018】

また、物理的な修飾の一例として、例えば、本発明のBN - CNHの表面に、PLPEG - FAを物理的に結合させることで、BN - CNHをがん細胞に特異的に集積させることができる。

すなわち、がん細胞には葉酸受容体が多数形成されているため、リン脂質PEG(PL

50

PEG)と葉酸(FA)を反応させて、得られたPLPEG-FAをカーボンナノチューブにファンデルワールス力により物理的に付着させるとカーボンナノチューブががん細胞に集積しやすくなることが示されており(飯泉陽子、博士学理論文、筑波大学、2012年参照)、同様な手法により、PLPEG-FAを、本発明のBN-CNHの表面に物理的に結合させると、BN-CNHをがん細胞に特異的に集積させることが可能となる。

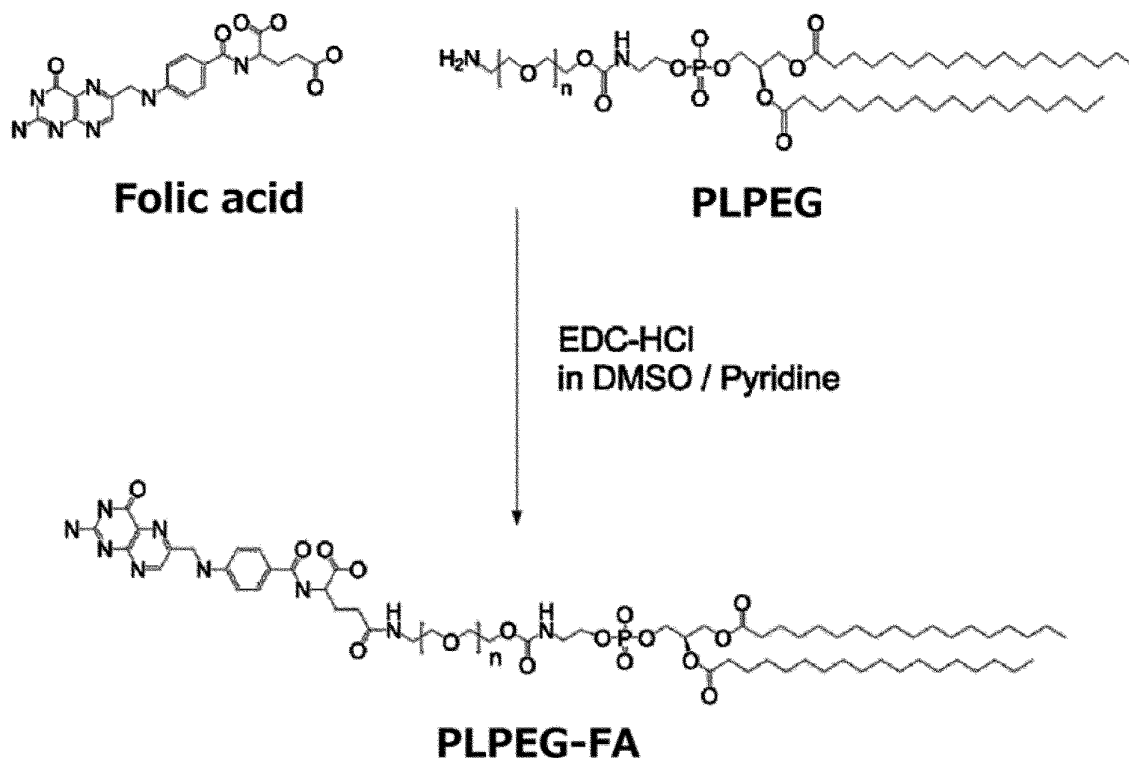
【0019】

以下に、リン脂質PEG(ポリ(エチレングリコール)誘導体化ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン、以下、「PLPEG」とする。)、葉酸(FA)、及びその化合物(PLPEG-FA)の分子構造と反応式を示す(前掲論文、図5-9参照)。

【0020】

10

【化1】



20

30

【実施例】

【0021】

以下、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

【0022】

(BN-CNHの作製)

CNHは乾燥空气中で室温から500℃まで1℃/minで昇温し、その後放冷して開孔させた。アンモニアボラン1mgと開孔CNH1mgをガラス容器にに入れて、 4×10^{-4} Paにて2時間真空排気後、ガラス容器の一端を封じ切ってアンプルを得た。

40

得られた試料入りアンプルを電気炉に入れ、24時間かけて所定の温度(550℃から850℃までの、50℃毎に異なる温度)まで昇温し、24時間保った後、放冷させた。この処理により、BN-CNHを得た。

アンプルを開封して、BN-CNHを取り出し、エタノールで遊離している余剰なホウ素化合物をフィルターろ過することで洗い流した後、構造評価に用いた。

【0023】

(誘導結合プラズマ(ICP)発光測定)

各温度で合成したBN-CNHを、それぞれ、1%ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリ

50

ウム水溶液中に 0.05 mg/mL になるように加え、チップ型ソニケーションで5分間処理し、BN-CN H分散溶液を得た。これをICP発光測定することにより、BN-CN H中のホウ素含有量を定量した。その結果を図1 aに示す。

また、BN-CN H (1 mg) を、リン酸緩衝生理食塩水(PBS) (2 mL) 及び細胞培養液(Cell Culture Meddium) (2 mL) にそれぞれ加え、超音波洗浄機を用いて5分間分散させた後、3日間静置させた。3日間静置後、濾過によりBN-CN Hを回収し、BN-CN Hに残っていたホウ素量を上述の方法でICPにて測定して見積もった。BN-CN H中のホウ素量は、浸漬前のホウ素量に対する%で示すと、それぞれ図1 b、cのようになった。

図1 b、cに示すとおり、750 以上で加熱処理したBN-CN Hが安定した構造をとると考えられたため、以後は、800 で加熱処理したBN-CN Hを構造評価に用いた。

800 で作製したBN-CN H (1 mg) を細胞培養液 (2 mL) に加え、超音波洗浄機にて5分間分散させた後、0~10日間静置させた。静置後、濾過によりBN-CN Hを回収し、BN-CN Hに残っていたホウ素量を上述の方法でICPにて測定して見積もった。BN-CN H中のホウ素量は、浸漬前のホウ素量に対する%で示すと図1 dのようになった。BN-CN H中のホウ素量は、10日間浸漬でも浸漬前のホウ素量の75-80%に保たれることが分かった。

【0024】

(透過型電子顕微鏡観察(TEM)と電子エネルギー損失分光(EELS)測定)

得られた前記BN-CN Hをエタノールに分散させ、TEM観察とEELS測定を行った。

TEM測定の結果を、図2 a-dに示す。図2 a-dに示すとおり、BN-CN HはCN H個々の擬円筒状構造とその球状集合体形状を維持していた。さらに高倍率で観察してみると、CN Hの壁に沿って、壁の内側と外側に層状にBNが合成されていることがわかった。また、CN H内部空間にもBNが存在していることを確認した。BNは六方晶BNとして存在していると推知される。図2 eに示すEELSスペクトルには、B、N、及びCによるピークが観察され、B及びNのピーク形状は六方晶BNのものと一致した。

【0025】

(X線光電子分光(XPS)測定)

前記のBN-CN H (1 mg) とエタノール (5 mL) を混合し、5分間バスソニケーションして得た分散液をSiウエハー上に滴下し、乾燥させた後に、XPS測定を行った。結果を図3に示す。

図3に示すとおり、BN-CN Hは、B、C、及びNに帰属されるピークが観察され、それぞれの強度から、B(22%)、C(55%)、N(22%)であることが分かった(%は原子数%)。酸素のピークも見られたが、これは、基盤に用いたSiウエハーの表面のSi酸化物による。

【0026】

(動的光散乱測定(DLS))

前記のBN-CN H (1 mg) をPLPEGのリン酸緩衝生理食塩水(PBS) (5 mL) に加え、バスソニケーションで、5分間ソニケーションしてBN-CN Hを分散させた後に、粒子径をDLSにて測定した。比較のため、同様にして前記の開孔したCN H (1 mg) を分散させた後に、粒子径をDLSにて測定した。それぞれの結果を、図4のb、aに示す。

bに示すBN-CN Hの平均粒子径は約130 nmであり、aに示すもとのCN Hの平均粒子径約120 nmとほぼ一致し、ホウ素化合物を内包および外壁に担持する操作により構造が大きく変わらなかったことを示唆している。電子顕微鏡観察によりCN Hの平均直径が約100 nmであることが知られているので、PLPEGでPBS中に分散したBN-CN Hはほぼ孤立に分散していることが分かる。また、この分散状態は少なくとも数日間安定であった。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

(B N - C N H の表面修飾)

腫瘍へ B N - C N H を高濃度蓄積させるために、B N - C N H 表面をポリエチレングリコール (P E G) によりコーティングしてマクロファージによる貪食を避け、さらに、葉酸 (F A) を B N - C N H に付加して、B N - C N H をがん細胞選択的に取り込ませるようにする。

そのためにまず、F A (1 m g) を D M S O (4 m L) に溶解させ、この溶液に、P L P E G (2 0 0 m g)、ピリジン (2 m L)、E D C (3 8 m g) を加え、4 時間室温にて攪拌した。ロータリーエバポレーターでピリジンを蒸発させた後に水 5 0 m L を加えた。得られた液を透析膜 (M W C O 3 5 0 0) に入れ、水 2 L 中に浸したのちに室温にて放置した。約 1 日後に、水 2 L を入れ替えるという操作を 5 回行い、未反応 P L P E G 分子を除去した。得られた液を凍結乾燥させ、P L P E G - F A の粉末を得た。P L P E G - F A の構造は ^1H N M R にて確認した。

10

【 0 0 2 8 】

得られた P L P E G - F A で B N - C N H 表面を修飾するため、P L P E G - F A (4 m g) と、前記 B N - C N H (3 m g) をリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) (2 m L) 中にて混合させ、P L P E G - F A の脂質基 (アルキル鎖) を B N - C N H の表面にワンドルワール力で結合させ、がん細胞選択的に取り込まれる B N - C N H / P L P E G - F A を合成した。

【 0 0 2 9 】

20

C N H を P L P E G - F A を用いて P B S 中に分散させたもの (C N H / P L P E G - F A) と、[0 0 2 8] で得られた B N - C N H / P L P E G - F A の P B S 分散液における粒子サイズを D L S にて測定した。その結果をそれぞれ、図 4 の d、c に示す。

d に示す B N - C N H / P L P E G - F A の平均粒子サイズは約 1 3 0 n m であり、上記 [0 0 2 6] と同様、c に示すもとの C N H のサイズとほぼ一致し、F A 付加後においても、表面修飾した C N H は単一分散していることがわかる。

【 0 0 3 0 】

(がん細胞の B N - C N H / P L P E G - F A 選択的取り込み実験)

ヒト口腔類上皮がん由来の細胞株 (K B 細胞) を培養し、そこに、P B S に分散させた B N - C N H / P L P E G - F A 溶液を、最終濃度 1 0 $\mu\text{g} / \text{mL}$ になるように添加した。2 4 時間培養後、細胞に取り込まれなかった B N - C N H / P L P E G - F A を P B S で洗い流したあと、共焦点レーザー顕微鏡にて、細胞を観察した。結果を図 5 a - d に示す。

30

図 5 a - d に示すとおり、B N - C N H / P L P E G (a) と C N H / P L P E G (c) は、K B 細胞に取り込まれる量が少なかったが、B N - C N H / P L P E G - F A (b) と C N H / P L P E G - F A (d) は、K B 細胞に大量に取り込まれていた。

【 0 0 3 1 】

また、B N - C N H / P L P E G - F A のがん細胞による取り込み量を定量的に評価するため、細胞溶解試薬によって、細胞溶解液を作成し、この溶液中のタンパク質量と C N H 量を測定した。タンパク質量は、ブラッドフォード法にて定量するため、遠心分離機 (1 8 0 0 $\times g$, 5 0 分) によって、細胞片を取り除き、また、C N H から分離した。上澄みの細胞溶解液 (1 0 μL) に、ブラッドフォード液 (2 5 0 μL) を加えて、5 9 5 n m の波長での吸収強度を測定した。さらに、細胞が取り込んだ B N - C N H 量は、細胞溶解液をチップ型ソニケーションに 1 0 分間かけた後、7 0 0 n m の波長での吸収強度を測定することで濃度を見積もった。以上の操作によるタンパク質量と C N H 量から、がん細胞での B N - C N H / P L P E G - F A 取り込み量を算出した。結果を図 5 e に示す。

40

その結果、B N - C N H は、C N H と同様に、P L P E G - F A を修飾することによって、がん細胞に取り込まれやすくなることがわかった。

【 0 0 3 2 】

[0 0 3 0] と [0 0 3 1] に記載と同様の実験を、正常細胞 F H s 1 7 3 W e を用い

50

て行った。結果を図 6 a - e に示す。

図 6 a - e に示すとおり、F A を付加したことによる細胞取り込み量に差は見られず、F A がいない場合と同様取り込み量は少なかった。B N - C N H / P L P E G (a)、B N - C N H / P L P E G - F A (b)、C N H / P L P E G (c)、C N H / P L P E G - F A (d) のいずれの場合も、顕微鏡でみた細胞内取り込み量は少なく、また、これら試料の細胞内取り込み量測定結果にも優位な差は認められなかった (e)。

上記 [0 0 3 0]、[0 0 3 1] に記載の結果と合わせて考察することにより、B N - C N H / P L P E G - F A は、がん細胞選択的に取り込まれるといえる。

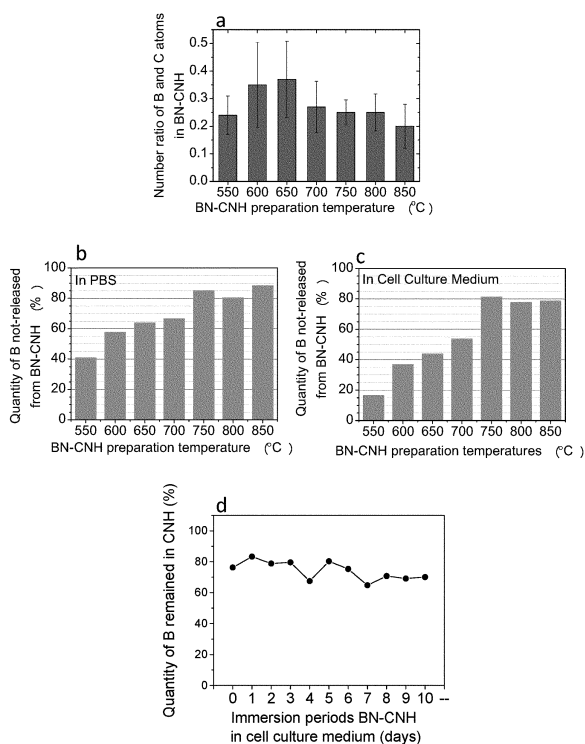
【産業上の利用可能性】

【 0 0 3 3 】

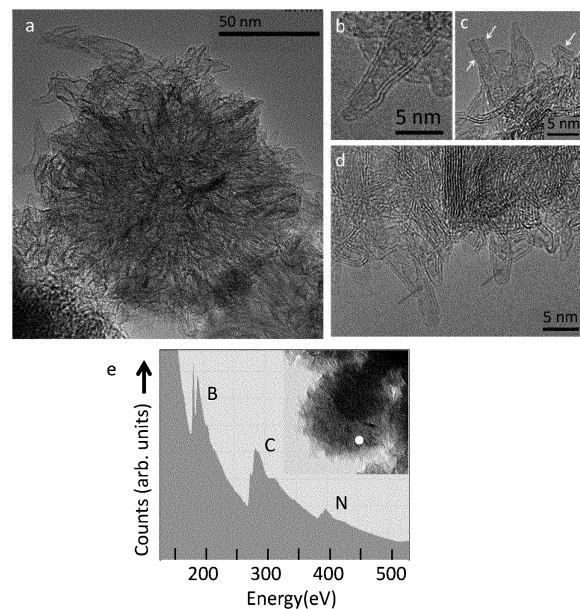
本発明の B N - C N H は、大量のホウ素化合物を内包および外壁に担持しており、特に、適切に表面修飾した B N - C N H は、生体内投与した際に、腫瘍への蓄積を実現させ、ホウ素中性子捕捉療法の効果を高めることができるので、ホウ素中性子捕捉療法に有用な成分を提供する医薬製造業において利用できる。

10

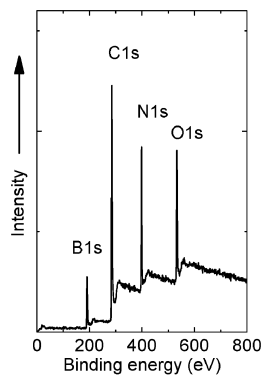
【 図 1 】



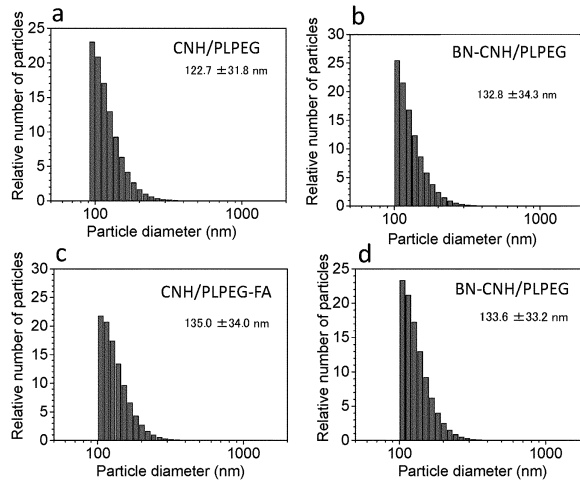
【 図 2 】



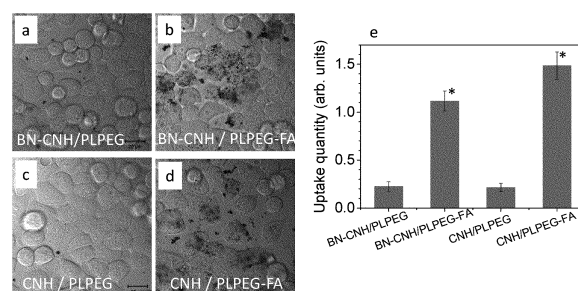
【図 3】



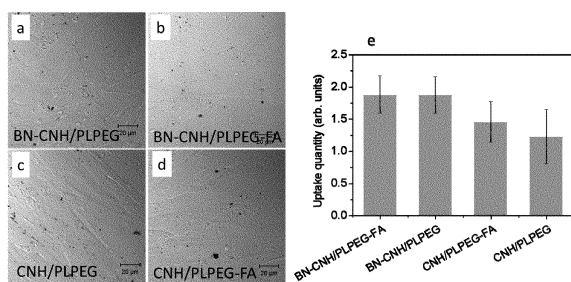
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K 39/395 C
A 6 1 K	9/51	(2006.01)	A 6 1 K 9/51

(72)発明者 湯田坂 雅子
 茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 国立研究開発法人産業技術総合研究所つくばセンター内

(72)発明者 池原 譲
 茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 国立研究開発法人産業技術総合研究所つくばセンター内

(72)発明者 張 民芳
 茨城県つくば市東 1 - 1 - 1 国立研究開発法人産業技術総合研究所つくばセンター内

審査官 廣野 知子

(56)参考文献 特開 2 0 1 3 - 0 5 7 5 7 7 (J P , A)
 特開 2 0 0 5 - 0 5 3 9 0 4 (J P , A)
 特開 2 0 0 4 - 2 5 6 3 7 0 (J P , A)
 特表 2 0 0 6 - 5 0 2 9 9 3 (J P , A)
 Maki Nakamura et al. , Single-walled Carbon Nanohorns as Drug Carriers: Adsorption of Prednisolone and Anti-inflammatory Ef , フラレーン・ナノチューブ総合シンポジウム講演要旨集 , 日本 , 2 0 1 0 年 , VI.39th , p.81
 M.Zhang et al. , In Vivo Study of SWNHs with Different Sizes on Biodistribution , フラレーン・ナノチューブ総合シンポジウム講演要旨集 , 日本 , 2 0 1 0 年 , Vol.38th , p.121
 Ryota Yuge et al. , Preparation and structural properties of BN-doped carbon nanohorn aggregates , フラレーン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム講演要旨集 , 日本 , 2 0 1 3 年 8 月 5 日 , Vol.45th , p.89
 Francisco Torrens et al. , Solvent features of cluster single-wall C,BC2N and BN nanotubes, cones and horns , Microelectronic Engineering , 2 0 1 3 年 8 月 , Vol.108 , p.127-133
 Manabu Harada et al. , Boron doped Nanohorn Aggregates Produced by means of Arc Discharge , フラレーン・ナノチューブ総合シンポジウム講演要旨集 , 日本 , 2 0 0 7 年 7 月 1 1 日 , Vol.33rd , p.112
 Y.Fukunaga et al. , Variable range hopping conduction and percolation networks in the pellets formed from pristine and b , Applied Physics A , ドイツ , 2 0 0 9 年 1 月 , Vol.94, No.1 , p. 5-9

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 1 B	3 2 / 0 0 - 3 2 / 9 9 1
A 6 1 K	9 / 5 1、3 3 / 3 2
A 6 1 K	4 7 / 0 4、4 7 / 2 2 , 4 7 / 2 4
A 6 1 P	3 5 / 0 0
B 8 2 Y	5 / 0 0、4 0 / 0 0