OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Tuning the Surface, Size and Morphology of Perfluorocarbon-Encapsulated Core-Shell Silica Nanoparticles for 19F MRI
Author(s)	Wu, Yue
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/107019
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Form 3

Abstract of Thesis

Name (WU YUE)	
Title	**Tuning the Surface, Size and Morphology of Perfluorocarbon-Encapsulated Core-Shell Silica Nanoparticles for ^{19}F MRI** **(^{19}F MRI用パーフルオロカーボン内包コア-シェルシリカナノ粒子の表面・サイズ・形状制御)**

Abstract of Thesis

Biomedical imaging is essential not only in clinical diagnostics but also in life-science research. Among available modalities, magnetic resonance imaging (MRI) enables non-invasive visualization of internal organs without ionizing radiation via nuclear magnetic resonance. However, conventional ^{1}H MRI suffers from background interference because endogenous protons in water and biomolecules generate abundant signals. To address this limitation, we focus on ^{19}F MRI, which detects fluorine nuclei that are virtually absent in tissues, enabling background-free imaging with high specificity and contrast.

Nanoparticles have been widely used as imaging agents to deliver diagnostic or therapeutic compounds to target sites. However, they are frequently sequestered by the mononuclear phagocyte system (MPS), resulting in long-term accumulation in the liver and spleen, shortened circulation, and reduced delivery to target tissues. In this doctoral thesis, three classes of fluorine-based nanoprobes for enhancing the performance of ^{19}F MRI were developed: surface-engineered silica nanoparticles, shape-controlled perfluorocarbon nanoparticles, and sub-50 nm small core- shell silica nanoparticles with improved *in vivo* behavior.

In Chapter 1, lipid bilayer- coated silica nanoparticles (FLAME-LB) were developed to improve the biocompatibility and in vivo clearance of conventional silica-based ^{19}F MRI probes. A continuous lipid bilayer coating was successfully developed. As a result, FLAME-LB maintained high ^{19}F MRI sensitivity while exhibiting markedly accelerated hepatic clearance compared with uncoated FLAME. These findings demonstrate that surface engineering is an effective strategy for enhancing the biological performance of ^{19}F MRI nanoprobes. Further optimization of the lipid composition or incorporation of targeting ligands may expand their applications to specific molecular imaging in vivo.

Chapter 2 focused on controlling particle size to improve tumor accessibility and biological fate. Conventional FLAME nanoparticles (~100- 150 nm) exhibit poor tumor accumulation and prolonged hepatic retention. To address this issue, sub-50 nm perfluorocarbon-encapsulated silica nanoparticles (s-FLAME) were developed using a one-pot double-phase emulsion-based synthesis. This method kinetically suppressed droplet coalescence and produced uniform ~30 nm core- shell nanoparticles. Further surface carboxylation enhanced biocompatibility and accelerated hepatic clearance., enabling efficient *in vivo* ^{19}F MRI with minimal residual background signal. Passive tumor accumulation was also observed, demonstrating the potential of sub-50 nm fluorine nanoprobes for tumor imaging. Although tumor accumulation was not consistent among individuals, further surface functionalization such as PEGylation or active ligand modification may enhance targeting specificity.

Chapter 3 achieved shape control of perfluorocarbon nanoparticles by employing fluorinated surfactants as structure-directing agents. Using two types of cationic fluorinated surfactants, I synthesized elliptic core- shell PFCE@SiO_2 nanoparticles with well-defined anisotropic morphologies. The resulting nanoparticles exhibited strong and sharp ^{19}F NMR signals, retained liquid-like PFCE mobility, and showed good stability and low cytotoxicity. These elliptic nanoparticles expand the morphological design space of ^{19}F MRI probes and provide a new platform for investigating shape-dependent biological interactions and biodistribution.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　WU YUE　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	菊地　和也
	副 査	教授	松崎　典弥
	副 査	教授	木田　敏之
	副 査	教授	劒　隼人
	副 査	教授	鳶巣　守
	副 査	教授	平野　康次
	副 査	教授	藤塚　守
	副 査	教授	正岡　重行
	副 査	教授	安田　誠
	副 査	教授	家　裕隆
	副 査	教授	森　直

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、生命科学研究および臨床診断の双方において重要な役割を担うバイオメディカルイメージング、特にフッ素核磁気共鳴イメージング（^{19}F MRI）用造影ナノプローブの開発に関する研究成果をまとめたものである。磁気共鳴イメージング（MRI）は、核磁気共鳴現象を利用し、放射線を用いることなく生体深部を非侵襲的に可視化できる優れた診断技術である。一方、臨床現場で汎用されている^{1}H MRIは、生体内に豊富に存在する水や生体分子由来のプロトンシグナルによるバックグラウンド干渉という課題を有している。これに対し、フッ素原子（^{19}F）は生体内にほとんど存在しないため、バックグラウンドフリーで高い特異性とコントラストを有するイメージングが可能であり、次世代分子イメージング手法として注目されている。

一方で、^{19}F MRIに用いられるナノ粒子型造影剤は、単核食細胞系（MPS）による肝臓や脾臓への非特異的集積を受けやすく、循環時間の短縮や標的組織への送達効率低下、さらには長期蓄積による安全性の懸念といった課題が指摘されている。本論文では、これらの問題を解決するため、表面設計、粒子サイズ制御、および形状制御という三つの観点から、^{19}F MRI用フッ素系ナノプローブの体系的な開発が行われている。

本博士論文は、第1章から第3章、および結論と展望から構成されており、以下にその主要な研究成果を要約する。

第1章では、従来のシリカ系^{19}F MRI造影ナノ粒子（FLAME）の生体適合性および体内動態の改善を目的として、脂質二重膜で被覆したナノ粒子（FLAME-LB）の開発について述べられている。申請者は、連続性の高い脂質二重膜被覆の構築に成功し、これにより高い^{19}F MRI感度を維持したまま、未被覆粒子と比較して顕著に肝臓からの排出速度が向上することを明らかにしている。これらの結果は、ナノ粒子表面工学が^{19}F MRIプローブの生物学的性能を向上させる有効な戦略であることを示しており、今後の脂質組成の最適化や標的分子導入による応用展開の可能性を示唆している。

第2章では、粒子サイズ制御による腫瘍到達性および体内動態の改善に着目し、50 nm以下のサイズを有する超小型コア- シェル型シリカナノ粒子（s-FLAME）の開発が行われている。従来のFLAME粒子（約100- 150 nm）が示す腫瘍集積性の低さと長期的な肝臓滞留を克服するため、申請者は二相エマルションを利用したワンポット合成法を確立し、液滴合一を動力学的に抑制することで、粒径約30 nmの均一なナノ粒子の合成に成功している。さらに、表面カルボキシル化により生体適合性を向上させ、肝臓からの迅速な排出と低バックグラウンド下でのin vivo ^{19}F MRIを実現している。また、受動的ながら腫瘍集積も観測されており、超小型フッ素ナノプローブの腫瘍イメージングへの有用性が示されている。

第3章では、フッ素系界面活性剤を構造誘導剤として用いることで、パーフルオロカーボン内包シリカナノ粒子の形状制御が試みられている。2種類のカチオン性フッ素化界面活性剤を用いることで、異方性を有する楕円形コア- シェル型PFCE@SiO_2 ナノ粒子の合成に成功している。得られた粒子は、鋭く強い^{19}F NMRシグナルを示し、PFCEの液体的な分子運動性を保持するとともに、高い安定性と低い細胞毒性を示している。これらの成果は、^{19}F MRIプローブ

の形態設計の自由度を拡張するものであり、今後、形状依存的な生体相互作用や体内分布挙動の解明に資する新たな研究基盤を提供するものと評価できる。
以上のように、本論文では、^{19}F MRIの性能向上という明確な課題設定のもと、表面、サイズ、形状という異なる設計指針からフッ素系ナノプローブを体系的に開発し、それぞれにおいて明確な成果を示している。これらの研究成果は、^{19}F MRIによる高感度・高特異性分子イメージングの実現に向けた重要な知見を提供するとともに、将来的な診断・治療応用への展開が期待される。
よって、本論文は博士論文として十分に価値あるものと認める。