

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03003

研究課題名(和文) ナノ粒子型薬輸送システムの単一細胞レベル解析

研究課題名(英文) Single cell interrogation for drug delivery system

研究代表者

雲林院 宏 (Uji-i, Hiroshi)

北海道大学・電子科学研究所・教授

研究者番号：40519352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬輸送システム(DDS)の細胞内挙動を追従し、より効果的な化学治療設計に貢献することを目的とした。具体的には、細胞内部に侵入して抗がん剤分子と細胞内物質の相互作用を解析する「単一細胞内視鏡法」を新たに開発した。これにより、抗がん剤分子とDNAなど細胞内物質との相互作用を直接観測することが可能となり、今後の化学治療法開発へ大きな貢献が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代の化学治療法として期待される薬輸送システムの細胞内・組織内挙動は、いまだ不明点が多い。そのことが実用化を妨げる一つの要因となっている。本研究で開発した技術を用いることで、これまで議論することが困難であった薬と生体分子の相互作用を時系列で解析することが可能となり、今後の創薬設計、スクリーニングに大きく貢献することが期待される。また本研究で見いだされた抗がん剤分子の細胞内局在化が抗がん特性に関連している可能性も示唆された。このように、細胞内部における抗がん特性を評価する新たな解析技術を提供することにより、医学・創薬の分野への貢献は計り知れないと考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to follow the intracellular dynamics of drug delivery systems (DDS) by optical microscopy and to understand the drug properties using nanowire-enhanced Raman microscopy (NW-SERS) developed by this researcher. In this project, we synthesized "active DDS particles" modified with hyaluronic acid, which is a ligand for glycoproteins expressed on the surface of lung cancer cells (A549), and delivered the anticancer drug into the cells with the ligand-modified DDS particles. In addition to this, we found that the anticancer drug molecules interacted with DNA much more quickly than when delivered alone. Furthermore, differences in the subcellular localization of the anticancer drug molecules were also observed, which may affect the drug efficacy characteristics.

研究分野：分光学

キーワード：単一細胞解析 プラズモン バイオセンシング ラマン分光

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ナノ粒子を利用した「薬・遺伝子輸送システム (Drug/gene Delivery System: DDS)」は、毒性の高い薬剤 (抗癌剤など) や遺伝子を腫瘍組織に効率良く届け、副作用を軽減しつつ治療効果を向上させる技術として注目されている。ナノ粒子 DDS の研究は、今後の医療技術発展のために欠かせないが、これまでの研究では薬を粒子に内包して細胞組織に添加し、数時間から数日後の細胞応答を調べる「ブラックボックス」的研究がほとんどであった。今後のさらなる技術発展のためには、薬効効果に大きく影響する DDS の細胞内輸送や薬徐放タイミング、さらには抗癌剤分子と DNA などの生体分子との相互作用とその効果についての早急な詳細説明が必要である。そのため、DDS ベースの抗癌化学治療の機構解明をめざして、蛍光顕微鏡あるいはラマン顕微鏡を用いた単一細胞レベルの研究が近年盛んに行われており、粒子の細胞への取り込み機構など多くのことが徐々に明らかになってきている。その一方で、下記のような課題が残されている。

(1) 蛍光顕微鏡による評価: 蛍光を発する抗がん剤が頻繁に利用されるが、抗癌剤分子は複雑な蛍光特性を示すことが多く、詳細な評価が困難である [Mol. Pharm. 2010, 7, 1959.]。

(2) ラマン顕微鏡による評価: 分子の情報が直接得られるため、抗癌剤分子と生体分子の相互作用を理解するために有効な手法である。しかし、これまでの報告では、ラマン分光の感度の低さから、過度の抗癌剤分子を細胞に添加せざるをえなかった ( $\sim 10^{-9}$  molar / cell) [Analyst 2015, 140, 4212]。一方、DDS を用いた場合の濃度は  $10^{-12}$  molar / cell 以下であり、通常のラマン検出は困難である。

(3) 表面増強ラマン散乱(SERS)による評価: ラマン顕微鏡の低感度を補う技術として、貴金属ナノ粒子に励起される局在プラズモンを利用した表面増強ラマン散乱(SERS)があり、これにより低濃度での薬剤検出が可能となる。しかし、SERS 測定に不可欠な金属ナノ構造体を細胞内部の任意位置に配置することは容易ではないため、特に生きた細胞内での抗癌剤分子の検出は困難であった

### 2. 研究の目的

上記課題を踏まえた上で、申請者は近年、DDS の詳細説明を実現するための技術として、直径 100nm 以下の貴金属ナノワイヤーを生きた細胞内に差し込み、ナノワイヤー先端に局在するプラズモンを利用して、細胞内部の任意位置での表面増強ラマン散乱を検出する手法を世界で初めて開発した。(図 1) (業績論文 17: Uji-i et al. Adv. Mater. 2014.)。この手法は、極細のナノワイヤーを用いるため、細胞への損傷が最小限に抑えられ、生きた状態での細胞内部のラマン分光が可能になる非常に画期的なものである。本研究課題では、本手法を用いて、生きた細胞内での抗癌剤分子・生体分子相互作用とその効果を単一細胞レベルで明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究課題では、申請者の開発した「シート型照明レイリー散乱顕微鏡」と「ナノワイヤー増強ラマン顕微鏡 (NW-SERS)」を用いて、DDS 粒子の細胞への取り込みと細胞内での粒子の挙動、及び抗がん剤分子と生体分子との相互作用とその効果を明らかにする

### 4. 研究成果

#### (1) アクティブ DDS 設計

抗がん剤の薬物送達システム (DDS) の多くのターゲティング戦略は、ナノキャリアの表面を特定のリガンドで機能化し、細胞膜内受容体を介したエンドサイトーシスによってがん

細胞に取り込まれることにある。エンドサイトーシスとは、酸性小胞（エンドソームやリソソーム）に DDS が取り込まれ、最終的にはエキソサイトーシスによって排出されることを意味する。このプロセスは真核細胞に固有のものであり、細胞内環境での薬物のバイオアベイラビリティを低下させるため、DDS の主な欠点の 1 つとなっている。そのため、低用量での治療効果を高めるためには、DDS を酸性の小胞から逃がすことが重要となる。そこで我々は、がん細胞に対する高い特異性とエンドソーム脱出能力を兼ね備えた多機能型 DDS を開発した。抗がん剤であるドキシソルビシンを担持したメソポーラスシリカナノ粒子を、エンドソームの破裂を誘発するために一般的に使用される高分子（ポリエチレンイミン）と、がん細胞に過剰発現している CD44 受容体に結合するヒアルロン酸で機能化した。我々は、開発された DDS がポリマーの機能化によってエンドソームの経路を逃れる可能性をしめした。興味深いことに、2 つのポリマーを組み合わせることで、ポリエチレンイミンコーティングのみの場合よりも高いエンドソーム脱出効率が得られた。さらに、ヒアルロン酸は、このシステムに、がんのターゲティング能力と酵素的に制御された薬物放出をもたらしている。このような多機能性により、この人工 DDS は、純粋な薬剤と同等の細胞毒性を持ちながら、がん細胞に対して高い特異性を示した。今回開発されたポリマーエンジニアリングは、低用量の薬剤で DDS の性能を向上させ、抗がん剤治療への応用に大きな可能性を秘めている。(Sci. Rep., 2019, 9, 2666. DOI: 10.1038/s41598-019-39107-3)

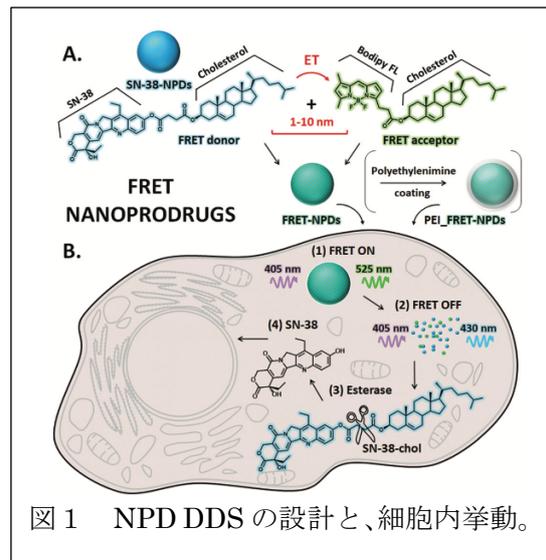


図1 NPD DDS の設計と、細胞内挙動。

### (2) DDS 粒子の細胞内ダイナミクス追従

この研究では、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を用いて、NPD の細胞内への取り込みから、DDS 粒子の局在化、およびプロドラッグ分解までを追従することにより、DDS の細胞内挙動の解析を行った (図 1)。従来のキャリアベースの抗がん剤デリバリーシステムの子測できない副作用や細胞毒性の増加を克服するために、純粋な薬物 (またはプロドラッグ) のみで構成されたシステムがいくつか提案されている。しかし、これらのシステムががん細胞に入った後の挙動や動態はまだ不明であり、in vivo や臨床応用への妨げとなっている。本研究では、キャリアフリーの SN-38 ナノプロドラッグ (NPD DDS) を新たに開発し、FRET 顕微鏡法を用いることによりプロドラッグから薬物への細胞内変換と治療効率との相関が示された。本研究は、NPD をドラッグデリバリーシステムとして応用するための重要な情報を提供するとともに、次世代の抗がん剤ナノメディシンとしての優れた可能性を示すものである。(Nanoscale, 2020,12, 11063-11069. DOI:10.1039/D0NR00934B)

### (3) 細胞内エンドスコピック増強ラマン顕微法の開発

抗がん剤の最終的な効果は、細胞内物質と抗がん剤分子が相互作用することによって引き起こされる。そのような分子間相互作用の時系列情報を生きた細胞内で得ることができれば、化学治療の根本的理解につながる。そこで、本研究では、細胞内のラマン信号を検出するための新しい非侵襲的な内視鏡プローブとして、銀ナノワイヤー (AgNW) を導入した。

本研究では、この AgNW 内視鏡プローブの性能を大幅に向上させる先進的な戦略を提案し、このアプローチの廃用性向上を目的とした。具体的には、ガルバニック置換反応によって AgNW の表面に金構造を均一に形成することで、プローブ表面全体の光結合点の密度を大幅に高め、金でエッチングされた AgNW に励起光を集中させることで、高い表面増強ラマン散乱 (SERS) 効率を実現した。この金エッチング AgNW プローブの細胞内分子センシングへの応用は、核内の 4',6-ジアミノ-2-フェニルインドールと膜上の 3,3'-ジオクタデシルオキサカルボシアニンという細胞区画標識色素の部位特異的かつ高分解の SERS スペクトルを検出することで実証された (図 2)。このようにして得られた優れた分光感度は、分析対象物の重要な構造情報を提供し、生体分子と薬物の相互作用を細胞レベルで研究するための提案されたアプローチの総合的な可能性を示した。(Analytical Chemistry, 2021, 93, 12, 5037–5045. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c04120)

本手法を用いて、(1) で開発した、ポリマーコーティングを施したドキシソルビシンを担持したメソポーラスシリカナノ粒子からなるアクティブ DDS 粒子を用いた抗がん剤添加と、ドキシソルビシンを直接溶剤に溶かして細胞に添加した場合の抗がん特性を検討した。その結果、DDS 粒子を用いた場合には、添加後数時間後には抗がん剤分子が細胞核内の DNA と相互作用をしていることが明らかとなった。反面、溶剤に抗がん剤分子を直接溶かした溶液を用いた際には、抗がん剤分子が細胞核内に到達して DNA と相互作用するのに 24 時間程度の時間が必要であることも明らかとなった。更に、DDS を用いた場合とそうでない場合では、抗がん剤分子の細胞内局在特性も大きく異なることが本研究で示唆された。これらの結果は、これまで不明であった抗がん薬理特性を紐解くきっかけとなりえると確信しており、次世代の抗がん剤設計への貢献は計り知れないと考える。

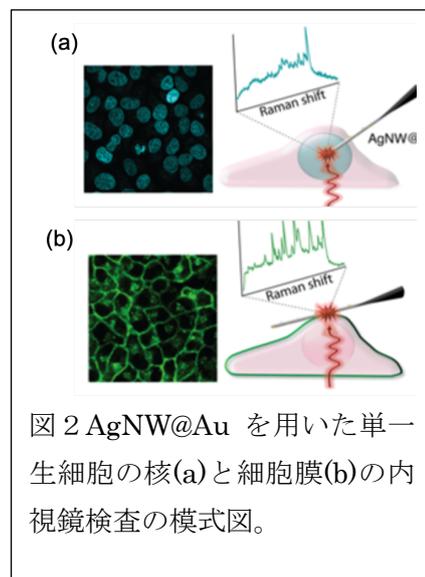


図 2 AgNW@Au を用いた単一生細胞の核(a)と細胞膜(b)の内視鏡検査の模式図。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 19件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Inose Tomoko, Toyouchi Shuichi, Lu Gang, Umemoto Kazuki, Tezuka Yuki, Lyu Bozhang, Masuhara Akito, Fron Eduard, Fujita Yasuhiko, Hirai Kenji, Uji-i Hiroshi	4. 巻 55
2. 論文標題 Water-mediated polyol synthesis of pencil-like sharp silver nanowires suitable for nonlinear plasmonics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 11630 ~ 11633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC04743C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Toyouchi Shuichi, Wolf Mathias, Nakao Yusuke, Fujita Yasuhiko, Inose Tomoko, Fortuni Beatrice, Hirai Kenji, Hofkens Johan, De Feyter Steven, Hutchison James, Uji-i Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Controlled Fabrication of Optical Signal Input/Output Sites on Plasmonic Nanowires	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nano Letters	6. 最初と最後の頁 2460 ~ 2467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.nanolett.9b05199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fortuni Beatrice, Inose Tomoko, Ricci Monica, Fujita Yasuhiko, Van Zundert Indra, Masuhara Akito, Fron Eduard, Mizuno Hideaki, Latterini Loredana, Rocha Susana, Uji-i Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Polymeric Engineering of Nanoparticles for Highly Efficient Multifunctional Drug Delivery Systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 287 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39107-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Walke Peter, Fujita Yasuhiko, Peeters Wannes, Toyouchi Shuichi, Frederickx Wout, De Feyter Steven, Uji-i Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Silver nanowires for highly reproducible cantilever based AFM-TERS microscopy: towards a universal TERS probe	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 7556 ~ 7565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8nr02225a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 De Keersmaecker Herlinde, Camacho Rafael, Rantasa David Manuel, Fron Eduard, Uji-i Hiroshi, Mizuno Hideaki, Rocha Susana	4. 巻 12
2. 論文標題 Mapping Transient Protein Interactions at the Nanoscale in Living Mammalian Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 9842 ~ 9854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.8b01227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Walke Peter, Toyouchi Shuichi, Wolf Mathias, Peeters Wannes, Prabhu Sugosh R., Inose Tomoko, De Feyter Steven, Fujita Yasuhiko, Uji-i Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Facilitating Tip-Enhanced Raman Scattering on Dielectric Substrates via Electrical Cutting of Silver Nanowire Probes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 7117 ~ 7122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.8b03189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Baiyasi Rashad, Jebeli Seyyed Ali Hosseini, Zhang Qingfeng, Su Liang, Hofkens Johan, Uji-i Hiroshi, Link Stephan, Landes Christy F.	4. 巻 6
2. 論文標題 PSF Distortion in Dye-Plasmonic Nanomaterial Interactions: Friend or Foe?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Photonics	6. 最初と最後の頁 699-708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsp Photonics.8b01576	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Cox Benoit, Laporte Emma, Vennekens Annelies, Kobayashi Hiroto, Nys Charlotte, Van Zundert Indra, Uji-i Hiroshi, Vercauteren Drubbel Alizee, Beck Benjamin, Roose Heleen, Boretto Matteo, Vankelecom Hugo	4. 巻 240
2. 論文標題 Organoids from pituitary as a novel research model toward pituitary stem cell exploration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 287 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-18-0462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fortuni Beatrice, Inose Tomoko, Ricci Monica, Fujita Yasuhiko, Van Zundert Indra, Masuhara Akito, Fron Eduard, Mizuno Hideaki, Latterini Loredana, Rocha Susana, Uji-i Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Polymeric Engineering of Nanoparticles for Highly Efficient Multifunctional Drug Delivery Systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39107-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Umemoto Kazuki, Takeda Masaki, Tezuka Yuki, Chiba Takayuki, White Matthew Schuette, Inose Tomoko, Yoshida Tsukasa, Asakura Satoshi, Toyouchi Shuichi, Uji-i Hiroshi, Masuhara Akito	4. 巻 20
2. 論文標題 Separation of mono-dispersed CH <sub>3</sub> NH <sub>3</sub> PbBr <sub>3</sub> perovskite quantum dots via dissolution of nanocrystals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CrystEngComm	6. 最初と最後の頁 7053 ~ 7057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CE01239C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhai Xueting, Li Zhuoyao, Lu Zichen, Wang Guilin, Li Ping, Gao Yongqian, Huang Xiao, Huang Wei, Uji-i Hiroshi, Lu Gang	4. 巻 542
2. 論文標題 Synthesis of 42-faceted bismuth vanadate microcrystals for enhanced photocatalytic activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Colloid and Interface Science	6. 最初と最後の頁 207 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcis.2019.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Rebeca Sola-Llano, Yasuhiko Fujita, Luis Gomez-Hortiguera, Almudena Alfayate, Hiroshi Uji-i, Eduard Fron, Shuichi Toyouchi, Joaquin Perez-Pariente, I Lopez-Arbeloa, Inigo Lopez-Arbeloa, Virginia Martinez-Martinez	4. 巻 5
2. 論文標題 One-Directional Antenna Systems: Energy Transfer from Monomers to J-Aggregates within 1D Nanoporous Aluminophosphates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS PHOTONICS	6. 最初と最後の頁 151-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsp Photonics.7b00553	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Beatrice Fortuni, Tomoko Inose, Shuhei Uezono, Shuichi Toyouchi, K. Umemoto, S. Sekine, Yasuhiko Fujita, Monica Ricci, Gang Lu, Akito Masuhara, James A. Hutchison, Loredana Latterini, Hiroshi Uji-i	4. 巻 53
2. 論文標題 In situ synthesis of Au-shelled Ag nanoparticles on PDMS for flexible, long-life, and broad spectrum-sensitive SERS substrates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 CHEMICAL COMMUNICATIONS	6. 最初と最後の頁 11298-11301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7cc05420c	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Remko Aubert, Bart Kenens, Maha Chamtour, Yasuhiko Fujita, Beatrice Fortuni, Gang Lu, James A. Hutchison, Tomoko Inose, Hiroshi Uji-i	4. 巻 2
2. 論文標題 Surface Density-of-States Engineering of Anatase TiO <sub>2</sub> by Small Polyols for Enhanced Visible-Light Photocurrent Generation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS OMEGA	6. 最初と最後の頁 6309-6313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.7b00853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yasuhiko Fujita, Remko Aubert, Peter Walke, Haifeng Yuan, Bart Kenens, Tomoko Inose, C. Steuwe, Shuichi Toyouchi, Beatrice Fortuni, Maha Chamtour, Kris P. F. Janssen, Steven De Feyter, Maarten B. J. Roeflaers, Hiroshi Uji-i	4. 巻 9
2. 論文標題 Highly controllable direct femtosecond laser writing of gold nanostructures on titanium dioxide surfaces	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 NANOSCALE	6. 最初と最後の頁 13025-13033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7nr04299j	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Gang Lu, Haifeng Yuan, Liang Su, Bart Kenens, Yasuhiko Fujita, Maha Chamtour, Maria Pszozna, Eduard Fron, Jacek Waluk, Johan Hofkens, Hiroshi Uji-i	4. 巻 8
2. 論文標題 Plasmon-Mediated Surface Engineering of Silver Nanowires for Surface-Enhanced Raman Scattering	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY LETTERS	6. 最初と最後の頁 2774-2779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.7b00958	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ricci Monica, Fortuni Beatrice, Vitale Raffaele, Zhang Qiang, Fujita Yasuhiko, Toyouchi Shuichi, Lu Gang, Rocha Susana, Inose Tomoko, Uji-i Hiroshi	4. 巻 93
2. 論文標題 Gold-Etched Silver Nanowire Endoscopy: Toward a Widely Accessible Platform for Surface-Enhanced Raman Scattering-Based Analysis in Living Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 5037 ~ 5045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.0c04120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamaguchi Kazushi, Otomo Kohei, Kozawa Yuichi, Tsutsumi Motosuke, Inose Tomoko, Hirai Kenji, Sato Shunichi, Nemoto Tomomi, Uji-i Hiroshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Adaptive Optical Two-Photon Microscopy for Surface-Profiled Living Biological Specimens	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 438 ~ 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c04888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Taemaitree Farsai, Fortuni Beatrice, Koseki Yoshitaka, Fron Eduard, Rocha Susana, Hofkens Johan, Uji-i Hiroshi, Inose Tomoko, Kasai Hitoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 FRET-based intracellular investigation of nanoprodugs toward highly efficient anticancer drug delivery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 16710 ~ 16715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0NR04910G	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Silver nanowire tip-enhanced Raman scattering probe
3. 学会等名 14th International Conference on Atomically Controlled Surfaces, Interfaces and Nanostructures (ACSIN-14) and 26th International Colloquium on Scanning Probe Microscopy (ICSPM26) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Plasmonic Waveguiding Spectroscopy and Microscopy
3. 学会等名 CLE02019 Laser Science to Photonic Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Single cell endoscopy for single cell interrogation
3. 学会等名 Symposium of Nikon Imaging Center directors' meeting 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雲林院宏
2. 発表標題 プラスモニック単一細胞内視鏡法
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪瀬朋子、B. Fortuni, M. Ricci, 平井健二、S. Rocha, 雲林院宏
2. 発表標題 生きた細胞内の分子間相互作用を光で観測
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雲林院宏
2. 発表標題 Plasmonic waveguiding tip-enhanced Raman microscopy
3. 学会等名 RamanFest 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 雲林院宏
2. 発表標題 ナノスケールで見るポリマーダイナミクス
3. 学会等名 第67回高分子討論会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 雲林院宏
2. 発表標題 Silver nanowire tip-enhanced Raman scattering probe
3. 学会等名 14th International Conference on Atomically Controlled Surfaces, Interfaces and Nanostructures (ACSIN-14) and 26th International Colloquium on Scanning Probe Microscopy (ICSPM26) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 INOSE Tomoko, ISHIDA Takuto, WATANABE Kiri, FARSAI Taemaitree, FORTUNI Beatrice, KOSEKI Yoshitaka, KASAI Hitoshi, UJI-I Hiroshi
2. 発表標題 Layer by layer surface coating of silver nanoparticles for active SERS detection inside live cells
3. 学会等名 2018年光化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 猪瀬朋子
2. 発表標題 Novel and facile fabrication method of Au coated AgNPs flexible SERS substrate
3. 学会等名 ナノ構造・物性-ナノ機能・応用部会合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 猪瀬朋子
2. 発表標題 広域pH応答性を示すPDMS上新規金被覆銀ナノ粒子SERS基板の作製法 Novel and facile fabrication method of AgNPs@Au-shell SERS substrate on PDMS film with pH response over wide pH range
3. 学会等名 金沢大学NanoLSI公開セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 猪瀬 朋子、上園 周平、Beatrice Fortuni、豊内 秀一、藤田 康彦、雲林院 宏
2. 発表標題 広域pH応答性金被覆銀ナノ粒子フレキシブルSERS基板の作製
3. 学会等名 第16回医用分光学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 猪瀬朋子
2. 発表標題 Nanoparticle engineering towards highly efficient drug delivery systems and SERS-based bio-sensing
3. 学会等名 The SPIRITS International Symposium -Shaping Self-Assembled Mesoscale (Bio)Materials with Microengineering-（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Inose, Beatrice Fortuni, Kiri Watanabe, Natsuki Hori, Yasuhiko Fujita, Yoshitaka Koseki, Hitoshi Kasai, Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Layer by layer surface modification of mesoporous silica nanoparticles for taergeting drug delivery system
3. 学会等名 ナノ学会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoko Inose, Beatrice Fortuni, Yasuhiko Fujita, Yositaka Koseki, Hitoshi Kasai, Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Nano-sponge for active-targeting anti-cancer drug delivery
3. 学会等名 RACI National Centenary Conference 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 猪瀬朋子、上園周平、Fortuni Beatrice、豊内秀一、藤田康彦、雲林院宏
2. 発表標題 Noble fabrication of flexible Ag@Au NPs SERS substrate on PDMS
3. 学会等名 光化学協会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoko Inose, Beatrice Fortuni, Syuhei Uezono, Yasuhiko Fujita, Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Noble And Facile Fabrication Of Chemically Insert SERS_Active Au Nanostars And AgNPs@Au-Shell On PDMS Films
3. 学会等名 15th Conference on Methods and Applications in Fluorescence (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoko Inose, Beatrice Fortuni, Syuhei Uezono, Yasuhiko Fujita, Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Noble, simple fabrication of flexible SERS substrates on PDMS
3. 学会等名 錯体化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 猪瀬朋子
2. 発表標題 Layer by layer 法を利用した抗がん剤含有ナノ粒子のコーティングと細胞への取込み観察
3. 学会等名 「ナノマテリアルの実用展開」 in ナノマテリアルコロキウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Inose Tomoko, Uezono Shuhei, Fortuni Beatrice, Toyouchi Shuichi, Fujita Yasuhiko, Umemoto Kazuki, Masuhara Akito, Uji-i Hiroshi
2. 発表標題 Novel and facile fabrication method of AgNPs@Au-shelled flexible SERS substrate with a wide range of pH response
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiko Fujita, Tomoko Inose, Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Plasmonic waveguiding Remote Excitation of Tip-enhanced Raman Scattering
3. 学会等名 ナノ学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田康彦、猪瀬朋子、雲林院宏
2. 発表標題 プラズモン導波路リモート励起探針増強ラマン顕微鏡
3. 学会等名 第73回日本顕微鏡学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Plasmonic endoscopy toward single cell interrogation
3. 学会等名 RACI National Centenary Conference 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 雲林院宏、Ricci Monica、Fortuni Beatrice、Rocha Susana、豊内秀一、藤田康彦、猪瀬朋子
2. 発表標題 Study of anti-cancer drug administration in single cancer cells using remote excitation of SERS (RE-SERS)
3. 学会等名 光化学協会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Plasmonic Waveguiding Remote Excitation Spectroscopy toward Single-cell Interrogation
3. 学会等名 The 15th Conference on Methods and Applications in Fluorescence（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Renko Aubert, Bart Kenens, Maha Chamtour, Yasuhiko Fujita, Tomoko Inose, Akito Masuhara, Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Surface density-of-states engineering of TiO <sub>2</sub> by adsorption of small polyols for enhanced visible photo-catalytic activity
3. 学会等名 錯体化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Plasmonic endoscopy at single cell level
3. 学会等名 日本物理学会 2017年秋季大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroshi Uji-i
2. 発表標題 Remote Spectroscopy Using Plasmonic Waveguide toward Single-Cell Interrogation
3. 学会等名 2017 RIIES-CIS Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田康彦、猪瀬朋子、雲林院宏
2. 発表標題 シルバーナノワイヤー探針増強ラマン散乱顕微鏡
3. 学会等名 第65回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fortuni Beatrice, Ricci Monica, Susana Rocha, Masuhara Akito, Inose Tomoko, Uji-i Hiroshi
2. 発表標題 Functionalization of Mesoporous Silica Nanoparticles with efficient Endosomal Escape for Cancer Targeted Drug Delivery
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学電子科学研究所光科学研究部門ナノ材料光計測研究分野 <a href="http://www.es.hokudai.ac.jp/labo/Inn/Top.html">http://www.es.hokudai.ac.jp/labo/Inn/Top.html</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	猪瀬 朋子  (Inose Tomoko)  (10772296)	京都大学・物質・細胞統合システム拠点・助教    (14301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	笠井 均  (Kasai Hitoshi)  (30312680)	東北大学・多元物質科学研究所・教授    (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------