

令和 2 年 9 月 8 日現在

機関番号：13102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19027

研究課題名(和文)微小がんのイメージングと治療を両立する葉緑素含有アパタイトナノ結晶の創製

研究課題名(英文) Synthesis of Apatite Nanocrystals Containing Chlorophyll Molecules for Simultaneously-Achievable Imaging and Treatment of Minute Epithelia Cancers

研究代表者

多賀谷 基博 (TAGAYA, Motohiro)

長岡技術科学大学・工学研究科・准教授

研究者番号：20621593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,600,000円

研究成果の概要(和文)：増殖・転移の遅い超早期腫瘍を、生体親和性の高いマーカー材料によって細胞レベルで高感度に検出する技術が求められている。本研究では、生体親和性および発光効率の高いナノ粒子を創製し、細胞レベルで腫瘍部位を特定するイメージング材料を研究した。その結果、生体親和性の高い色素分子の末端基を核形成場としてアパタイト(又はチタニア)の有機/無機複合ナノ粒子を新規に創製し、粒子表面へがん細胞に対して特異的に結合・取込まれるリガンド分子を化学修飾する技術を確立した。さらに、創製した粒子は、腫瘍部位(サイズ：2mm以下)へ生体毒性なく効率的に結合・取込まれた。以上により、非侵襲がん診断の基盤技術を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、植物・動物に含まれるピロール環を含有した天然色素をアパタイトとの複合・鉱化によりバイオ機能させる世界初の研究であり、ナノバイオ分野とフォトニクス分野を融合した学術体系を創成する研究である。具体的に、本材料は「生体へ多量に投与しても安全な診断薬剤」として実用でき、イメージングによってがん細胞内へナノ結晶の取込を確認した後、抗がん剤を使用せずに光ラジカル種によってがん細胞のみを死滅できる技術である。つまり、細胞スケールで微小がんの画像化と治療が両立するため、超早期がん診断・治療スキームにおいて『内視鏡による精密画像診断』に続く『その場での光誘起ラジカル治療』が実現するため意義がある。

研究成果の概要(英文)：The detection technique in which cancer cells at early stages can be specifically imaged by highly biocompatible marker materials has been desired. In this study, highly biocompatible and luminescent inorganic/organic hybrid nanoparticles were prepared in order to detect smaller tumor location at the cellular size. As a result, the nucleation reaction of inorganic apatite (or titania) occurred on the end groups of highly-biocompatible dye molecules to successfully obtain the novel hybrid nanoparticles. The ligand molecules that can selectively react with cancer cells were chemically immobilized on the nanoparticle surfaces. The immobilized nanoparticles exhibit nontoxicity and specifically and effectively bind to cancer cells to resultantly induce intense orange (or green) luminescence. The nanoparticles of this study that effectively work on cancer cells will provide novel concepts for non-invasive bioimaging as well as drug therapy in the cancer diseases.

研究分野：無機/有機ハイブリッド技術を基盤としたセラノティクスナノ素材の開発

キーワード：ナノバイオ材料 ナノバイオセラミックス 無機/有機ハイブリッド セラノティクス素材 水酸アパタイトナノ結晶 光機能化学 無機ナノ空間創製 生体鉱化作用

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

従来の診断技術で見つかった腫瘍は外科手術によって完全に摘出できない場合があり、結果として再発・転移する。そのため、増殖・転移の遅い超早期診断において、細胞レベルで腫瘍を高感度に検出する診断技術が求められている。細胞のがん化において、見掛けの形態変化が起こる前に分子レベルの活動変化が起こる。例えば、がん細胞は正常細胞に比べて大量にブドウ糖を消費し、HER2 レセプターを発現する。同時に、細胞膜上に葉酸受容体が過剰に発現し、葉酸分子を特異的に結合・吸収する。そのため、がん細胞の分子レベルの変化に着目し、その活動を高感度に検出して画像化できれば、超早期診断の実現が可能となる。腫瘍を細胞レベルで高精度に映し出すイメージング技術は、細胞特異性と生体親和性の高い発光材料の創製が基盤となっている。従来のイメージング材料として、有機色素および量子ドット等が報告されている。しかし、有機色素は退色・劣化速度が速いため観察感が低く、紫外線励起の光毒性が問題である。一方、量子ドットは材料成分として生体毒性の高い Cd・Hg を含んでいる点が問題である。そのため、生体・細胞親和性が高く、発光効率・耐光性の高い材料が望まれていた。

2. 本研究の目的

生体内・外で非侵襲にがん細胞を効率よく検出することを目的とし、生体親和性および発光効率の高いナノ粒子を創製し、細胞レベルで腫瘍部位を特定するイメージング技術を研究した。具体的に、2種類の材料合成法を開発した。一つは、チタニア/有機 Eu(III) 錯体複合粒子の創製であり、創製した粒子に抗がん剤として知られる薬剤分子 (イブプロフェン) を担持し、薬剤分子の徐放挙動を有機 Eu(III) 錯体の蛍光によりとらえる研究である。他方は、Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸複合ナノ粒子の創製であり、がん細胞の増殖抑制効果が報告されているクエン酸と水酸アパタイトを複合化する技術を開発した。さらに、がん細胞へ特異的に結合・取込まれる分子をナノ粒子表面へ化学修飾する技術に挑戦し、がん細胞へのナノ粒子の結合・取込挙動を考察した。以上により、超早期予防・診断医療の基本技術を確立した。

3. 研究の方法

3-1 . チタニア/有機 Eu(III)錯体複合粒子の創製と薬剤分子 (イブプロフェン) 担持挙動の評価

チタニウムイソプロポキシド (TTIP) と有機 Eu(III) 錯体 (Eu(acac)₃: Europium(III) Acetylacetonate) の混合溶液場を作製し、TTIP の加水分解と共縮重合によって有機 Eu(III) 錯体 Eu(acac)₃ を核形成場としたチタニア核形成反応を見出した。ここで、Eu/Ti 濃度 (モル%) は、0、0.5、2 として合成した。そして、オクタデシルアミン (ODA) を添加し、粒成長の制御を行った。その後、エタノールで洗浄し、試料を乾燥させた。得た Eu(acac)₃ 含有チタニア粒子は、イブプロフェン分子を担持するために多孔質化した。具体的に、1N 塩酸とエタノールの混合溶液に Eu(acac)₃ 含有チタニア粒子を入れて攪拌することで粒子表面に存在する ODA を除去、その後、乾燥させ、多孔質化した Eu(acac)₃ 含有チタニア粒子を得た。得た粒子をイブプロフェンが溶解したエタノールに入れ、イブプロフェンを粒子に担持した。その後、エタノールで洗浄し、乾燥させた。さらに、担持後の粒子を擬似体液中へ入れて徐放挙動を計測した。

3-2 . Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸複合ナノ粒子の合成

複合ナノ粒子の合成は、図 1 の概要に従い合成した。クエン酸とリン酸水素二カリウムを超純水へ溶解させ、pH= 12 に調整した。そこへ Eu/(Ca+Eu) が 2.5 モル%の濃度となるように塩化ユウロピウムと塩化カルシウムの混合水溶液を滴下した。ここで、クエン酸/(Eu+Ca)のモル比は、0、0.6、1.0、1.2、1.8 とした。40 °Cで加熱攪拌を施して洗浄し、乾燥し、複合ナノ粒子を得た。

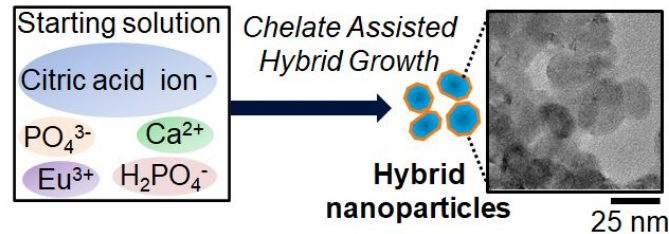


図1 Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸複合ナノ粒子創製法の概要。

3-3 . Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸複合ナノ粒子によるがん細胞の標識と増殖抑制挙動の解明

(3-2) で得た複合ナノ粒子表面に対して、アミノシランを介して細胞結合性分子を修飾・固定した。細胞結合性分子として、葉酸受容体を標的とした葉酸誘導体分子 (FA-NHS) を用いた。表面修飾技術については、液相反応により 3-アミノプロピルトリエトキシシランを複合ナノ粒子表面へ化学吸着させ、最表面へアミノ基を形成させた。次いで、アミノ基と FA-NHS 分子内のカルボン酸の脱水縮合反応 ($-NH_2 + HOOC - \rightarrow -NH - CO -$) により、FA-NHS 分子を複合ナノ粒子表面へ共有結合を介して形成させた。さらに、化学修飾した複合ナノ粒子を用いて、蛍光顕微鏡と蛍光強度測定により、HeLa がん細胞表面へ特異的な結合・取込特性を計測・解明し、がん細胞標識に最適な材料を創製した。細胞増殖抑制機能については、培養時間に伴う細胞密度変化により評価した。

4 . 研究成果

4-1 . チタニア/有機 Eu(III)錯体複合粒子の創製

マイクロ流路を用いて $Eu(acac)_3$ 含有チタニア粒子を合成し、その後、溶媒抽出によって界面活性剤を除去する多孔質化技術を確立した。多孔質化後の粒子は図 2 の FE-SEM および TEM 像から、200 nm 程度のサブミクロンスケールの粒径の真球状の単分散粒子であった。これは、生体毒性が低い粒径であり、診断材料の粒径として適切と考えられた。可視光励起 (波長 464 nm) により、可視光発光 (赤色) が生じた。さらに、窒素吸脱着測定により細孔径分布を評価した結果、1.0 nm 程度のマイクロ細孔が形成していることが分かった。以上より、 $Eu(acac)_3$ による発光と粒子の多孔質化の両立が実現できた。

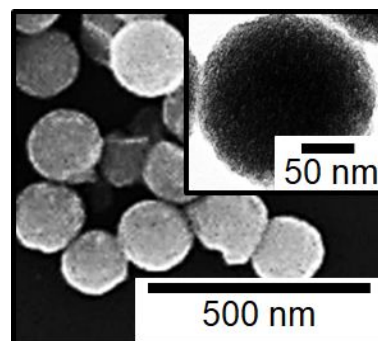


図2 多孔質化した $Eu(acac)_3$ 含有チタニア粒子の FE-SEM 像 (挿入図: TEM 像)。

4-2 . チタニア/有機 Eu(III)錯体複合粒子への薬剤分子 (イブプロフェン) の担持挙動の評価

(4-1) で創製した多孔質化した $Eu(acac)_3$ 含有チタニア粒子に対し、イブプロフェンの担持能、及び、擬似体液中的徐放特性について評価・考察した。その結果、エタノール中では静電相互作用によりイブプロフェンが粒子に担持され、担持量増加に伴い蛍光強度が減少した。つまり、蛍光強度によってイブプロフェンの担持量を計測できると考えられた。さらに、担持後の粒子を擬似体液の中へ入れて徐放挙動を計測すると、イブプロフェンが 2 日間に渡って徐放されることが分かった。徐放に伴い蛍光強度が変化するため、薬物動態を蛍光により観測できる可能性を見出した。

4-3 . Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸複合ナノ粒子の創製

Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸複合ナノ粒子は、内部・無機相と表面・有機相との相互作用を駆使して創製した。複合ナノ粒子は、容易にリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) へ分散できた。PBS 中では約 100 nm 程度の径であることが分かった。生体毒性が低い径であり、診断粒子の径として適切と考えられた。可視光励起 (波長 464 nm) により、可視光発光 (赤色) が生じ、量子収率は最大 12 % であり、細胞標識として実用可能な収率であった。また、光波長 394 nm の励起により、量子収率は最大 29 % を示した。これまで報告されている発光性の水酸アパタイトに対して 10 倍以上高い量子収率であり、肉眼で十分に視認できることが分かった (図 3)。以上より、Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸の界面相互作用が水分散性及び発光挙動を向上させることが判明した。



図 3 Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸複合ナノ粒子へ UVA 光を照射した際の蛍光写真。(左) 光照射前、(右) 光照射時。

4-4 . Eu(III)イオンドープ水酸アパタイト/クエン酸複合ナノ粒子によるがん細胞の標識と増殖抑制挙動の解明

細胞結合性分子として葉酸誘導体分子(FA-NHS) を複合ナノ粒子表面へ化学修飾した。次に、HeLa がん細胞を用いた細胞培養法を確立し、細胞表面へ FA-NHS を修飾した複合ナノ粒子の培地分散液を添加し、培養時間に伴う、細胞からの発光挙動及び細胞密度計測による増殖挙動を評価した。その結果、図 4(a) のように、複合ナノ粒子を添加した場合、培養時間に伴って細胞からの蛍光強度が高くなった。HeLa がん細胞表面の葉酸分子受容体と創製した複合ナノ粒子とが効率的に相互作用して細胞標識されることが示唆された。図 4(b)に示すように、複合ナノ粒子を添加した場合、HeLa がん細胞の細胞密度が粒子未添加の場合に比して低くなった。つまり、本研究で創製した複合ナノ粒子は、HeLa がん細胞の増殖を抑制していることが分かった。以上より、複合ナノ粒子創製によって HeLa 細胞に対する標識と増殖抑制を両立でき、実用展開が可能となった。

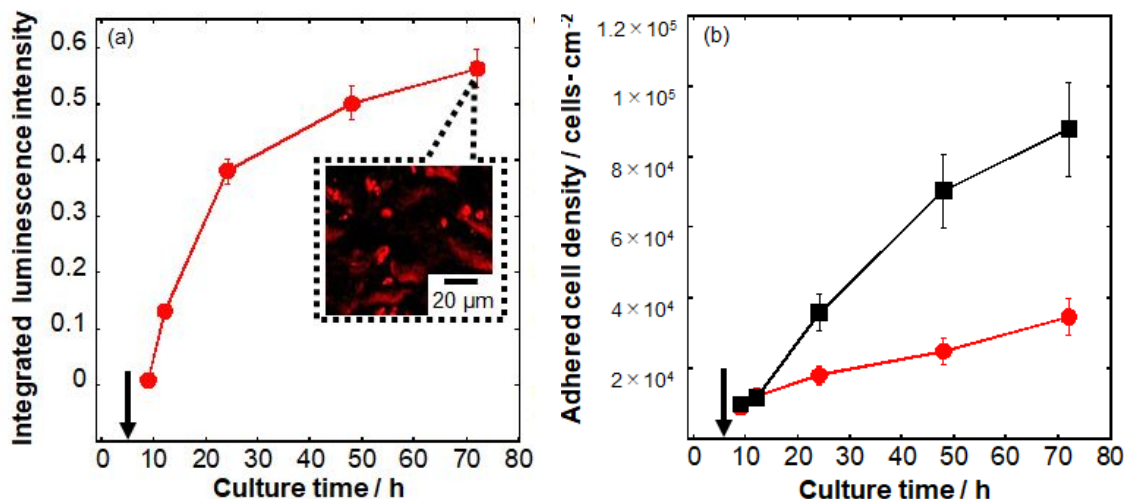


図 4 (a) 培養時間変化に伴う 464 nm の励起波長での FA-NHS を修飾した複合ナノ粒子と反応した HeLa 細胞の積分発光強度変化 (粒子濃度: 100 μg/mL) (挿入図: 培養時間 72 時間での HeLa 細胞の蛍光顕微鏡画像)、及び (b) FA-NHS を修飾した複合ナノ粒子と反応した HeLa 細胞の細胞密度変化 (●: 粒子添加、■: 粒子未添加)。図中の矢印は、複合ナノ粒子を添加したタイミング (細胞培養を始めてから、6 時間後) を示している。

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 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Takuya Kataoka; Kota Shiba; Shinya Nagata; Motohiro Tagaya	4. 巻 --
2. 論文標題 Effects of Surfactant Removal Processes from Titania/Octadecylamine Hybrid Particles on Their Nanostructures and Dispersibility in Phosphate Buffered Saline.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Results in Physics	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rinp.2019.102215	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 -
1. 著者名 Takuya Kataoka; Shigeaki Abe; Motohiro Tagaya	4. 巻 11
2. 論文標題 Surface-engineered Design of Efficient Luminescent Europium(III) Complex-based Hydroxyapatite Nanocrystals for Rapid HeLa Cancer Cell Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 8915-8927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.8b22740	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 -
1. 著者名 Tania Guadalupe Peñaflores Galindo; Iori Yamada; Shota Yamada; Motohiro Tagaya	4. 巻 221
2. 論文標題 Studies on Preparation of Surfactant-Assisted Elliptical Hydroxyapatite Nanoparticles and Their Protein-Interactive Ability.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Chemistry and Physics	6. 最初と最後の頁 367-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matchemphys.2018.09.058	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 -
1. 著者名 Takuya Kataoka; Shigeaki Abe; Motohiro Tagaya	4. 巻 782
2. 論文標題 Synthesis of Europium(III) Complex-based Hydroxyapatite Nanocrystals for Biolabeling Applications.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Key Engineering Materials	6. 最初と最後の頁 41-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4028/www.scientific.net/KEM.782.41	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 -

1. 著者名 Sarita Morakul; Yuichi Otsuka; Andaradhi Nararya; Motohiro Tagaya; Satoshi Motozuka; Kiyoshi Ohnuma; Yukio Miyashita; Yoshiharu Mutoh	4. 巻 88
2. 論文標題 Effects of Pressure on the Orientation of Ligands in Fluorescent Complexes of Hydroxyapatite with Amino Acids and their Optical Properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 406-414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmbbm.2018.09.006	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 -

1. 著者名 Takuya Kataoka; Kota Shiba; Motohiro Tagaya	4. 巻 84
2. 論文標題 An Investigation into Nanohybrid States of Europium(III) Complex with Hydroxyapatite Nanocrystals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Optical Materials	6. 最初と最後の頁 252-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.optmat.2018.07.014	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 -

1. 著者名 Takuya Kataoka; Kenji Shinozaki; Shigeaki Abe; Motohiro Tagaya	4. 巻 122
2. 論文標題 Preparation of Calcium Phosphate Nanoparticles Hybridized with Europium(III) Complex for Novel Luminescent Organic-Inorganic Systems.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Physics and Chemistry of Solids	6. 最初と最後の頁 218-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpccs.2018.06.031	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 -

1. 著者名 Matsuya Takehiko, Morakul Sarita, Otsuka Yuichi, Ohnuma Kiyoshi, Tagaya Motohiro, Motozuka Satoshi, Miyashita Yukio, Mutoh Yoshiharu	4. 巻 448
2. 論文標題 Visible light-induced antibacterial effects of the luminescent complex of hydroxyapatite and 8-hydroxyquinoline with gray titania coating	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Applied Surface Science	6. 最初と最後の頁 529 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apsusc.2018.04.106	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 -

1. 著者名 Chai Yadong, Nishikawa Masami, Tagaya Motohiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Preparation of gold/hydroxyapatite hybrids using natural fish scale template and their effective albumin interactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Powder Technology	6. 最初と最後の頁 1198 ~ 1203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.appt.2018.02.011	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 -

1. 著者名 Chai Yadong, Tagaya Motohiro	4. 巻 222
2. 論文標題 Simple preparation of hydroxyapatite nanostructures derived from fish scales	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Materials Letters	6. 最初と最後の頁 156 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matlet.2018.04.009	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 -

1. 著者名 Yuri Maruko; Tania Guadalupe Penafior Galindo; Motohiro Tagaya	4. 巻 16
2. 論文標題 Modification of Poly(dimethylsiloxane) by Mesostructured Siliceous Films for Constructing Protein-interactive Surfaces	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 e-Journal of Surface Science and Nanotechnology	6. 最初と最後の頁 41 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1380/ejssnt.2018.41	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 -

1. 著者名 Shiba Kota, Kataoka Takuya, Tagaya Motohiro	4. 巻 47
2. 論文標題 Preparation of Eu(III) acetylacetonate-doped well-defined titania particles with efficient photoluminescence properties	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dalton Transactions	6. 最初と最後の頁 1972 ~ 1980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7DT03035E	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 -

1. 著者名 Pattananuwat Prasit、Tagaya Motohiro、Kobayashi Takaoni	4. 巻 99
2. 論文標題 Controllable nanoporous fibril-like morphology by layer-by-layer self-assembled films of bioelectronics poly(pyrrole-co-formyl pyrrole)/polystyrene sulfonate for biocompatible electrode	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Materials Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 260 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.materresbull.2017.11.008	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 山口 正、山田 伊織、多賀谷 基博	4. 巻 75
2. 論文標題 トロメタモールを含有した擬似体液におけるリン脂質ベシクルへのリン酸カルシウムの析出と膜形成	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 高分子論文集	6. 最初と最後の頁 32 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1295/koron.2017-0054	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 -

1. 著者名 Yamada Shota、Nishikawa Masami、Tagaya Motohiro	4. 巻 211
2. 論文標題 Mesoporous silica formation on hydroxyapatite nanoparticles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Materials Letters	6. 最初と最後の頁 220 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matlet.2017.10.009	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 -

1. 著者名 Yamada Shota、Tagaya Motohiro	4. 巻 209
2. 論文標題 Analytical investigation of hydration and protein adsorption structures on hydroxyapatite-based mesoporous silica particles	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Materials Letters	6. 最初と最後の頁 441 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matlet.2017.08.072	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 -

1. 著者名 Chai Yadong, Yamaguchi Tadashi, Tagaya Motohiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Fabrication of Phospholipid Vesicle-Interacted Calcium Phosphate Films with Sterilization Stability	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 4977 ~ 4983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.7b00918	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 -

1. 著者名 Tagaya Motohiro, Shinozaki Kenji, Maruko Yuri	4. 巻 2017
2. 論文標題 A Simple Incorporation Route of Tris(8-hydroxyquinoline)aluminum(III) into Transparent Mesoporous Silica Films and Their Photofunctions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Applied Chemistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/7351263	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 -

1. 著者名 Yadong Chai; Tadashi Yamaguchi; Tania Guadalupe Penaflor Galindo; Motohiro Tagaya	4. 巻 16
2. 論文標題 Osteoblast-like Cell Growth and Differentiation Behaviors on the Phospholipid Vesicle-Interacted Calcium Phosphate Films.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 e-Journal of Surface Science and Nanotechnology	6. 最初と最後の頁 156 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1380/ejssnt.2018.156	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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Takuya Kataoka; Shigeaki Abe; Motohiro Tagaya
2. 発表標題 Synthesis of Europium(III) Complex-based Hydroxyapatite Nanocrystals for Biolabeling Applications
3. 学会等名 30th Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeaki Abe; Takuya Kataoka; Motohiro Tagaya
2. 発表標題 Photoluminescent and biocompatible property of folic acid derivative immobilized apatite/Eu-complex hybrid particles for biomedical tool.
3. 学会等名 NANO KOREA 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多賀谷 基博
2. 発表標題 高機能シリカ系ナノ素材の開発とバイオメディカル応用への展開
3. 学会等名 JST 材料・デバイス 新技術説明会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多賀谷 基博
2. 発表標題 バイオセラミックス複合素材の開発と医療応用
3. 学会等名 第8回新潟産学官連携フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多賀谷 基博
2. 発表標題 材料の生体親和性を見極めるQCM-D活用法
3. 学会等名 QCM-Dユーザーミーティング (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多賀谷 基博
2. 発表標題 材料工学から医療へ貢献する
3. 学会等名 夢ナビライブ2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 多賀谷 基博
2. 発表標題 バイオセラミックスとナノ形態と機能の制御
3. 学会等名 第2回にいがた医工連携研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡 卓也、多賀谷 基博
2. 発表標題 クエン酸を含有した発光性アパタイトナノ結晶の新規開発
3. 学会等名 日本セラミックス協会2019年年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 劉自振、片岡卓也、多賀谷基博
2. 発表標題 無機 - 有機ナノ複合技術による透明アパタイト膜の作製
3. 学会等名 日本セラミックス協会2019年年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 伊織、多賀谷 基博
2. 発表標題 層状リン酸ハカルシウムへのEu(III)イオンの導入による光機能化
3. 学会等名 日本セラミックス協会 第22 回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡卓也、多賀谷 基博
2. 発表標題 水酸アパタイト / Eu 錯体複合粒子への葉酸誘導体固定と細胞標識機能化
3. 学会等名 日本セラミックス協会 第22 回生体関連セラミックス討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡卓也, 本塚智, 柴弘太, 許哲峰, 多賀谷基博
2. 発表標題 カチオン性界面活性剤 / 水酸アパタイト界面相互作用評価とユウロピウム(III)含有発光ナノ材料への展開
3. 学会等名 第31回DV-X 研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motohiro Tagaya
2. 発表標題 Synthesis and Surface-Engineering of Nanobioceramics Toward Cell Theranostics
3. 学会等名 The Tenth International Conference on the Science and Technology for Advanced Ceramics (STAC-10) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 多賀谷 基博
2. 発表標題 バイオセラミックスとナノ形態と機能の制御
3. 学会等名 第2回にいがた医工連携研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuri maruko; Tania Guadalupe Peñaflo Galindo; Motohiro Tagaya
2. 発表標題 Formation of Transparent Mesoporous Films on Poly(dimethylsiloxane) Surfaces for Biomedical Applications
3. 学会等名 The 8th International Symposium on Surface Science (ISSS-8) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tania Guadalupe Peñaflo Galindo; Iori Yamada; Motohiro Tagaya
2. 発表標題 "Effect of Non-ionic Surfactant Organization on Hydroxyapatite Nanocrystal Formation
3. 学会等名 The 8th International Symposium on Surface Science (ISSS-8) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田伊織、山田翔太、多賀谷基博
2. 発表標題 リン酸ハカルシウムへの2,2'-ビピリジンの導入
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2018年年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田翔太、多賀谷基博
2. 発表標題 多孔性水酸アパタイト/シリカ複合粒子の合成とタンパク質吸着層構造の評価
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2018年年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡卓也、多賀谷基博
2. 発表標題 アパタイト/Eu錯体複合粒子の葉酸誘導体修飾による光機能化
3. 学会等名 第65回 応用物理学会関係連合講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾上和寛、片岡卓也、多賀谷基博
2. 発表標題 炭酸含有水酸アパタイトの結晶形成過程における蛍光色素の複合化
3. 学会等名 第65回 応用物理学会関係連合講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永田真也、片岡卓也、多賀谷基博、柴 弘太
2. 発表標題 水系に分散する多孔性チタニアサブミクロン粒子の創製
3. 学会等名 第65回 応用物理学会関係連合講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小橋孝葵、円子友理、山田翔太、多賀谷基博
2. 発表標題 疎水性シリカメゾ構造体膜へのリン酸の導入と表面特性の評価
3. 学会等名 第65回 応用物理学会関係連合講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡卓也, 多賀谷基博
2. 発表標題 水酸アパタイト/有機ユウロピウム()錯体の複合構造構築と物性評価
3. 学会等名 第26回無機リン化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴重東, 多賀谷基博
2. 発表標題 魚鱗由来・多孔質水酸アパタイト/金ナノ粒子複合体の創製と機能評価
3. 学会等名 第26回無機リン化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 犬井正彦, 茶谷直, 多賀谷基博, 片岡卓也, 本塚智, 橋本拓実, 多賀谷基博
2. 発表標題 細胞標識を実現する発光性シリカ粒子の開発
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会 第4回ナノバイオセラミックスによる細胞機能制御テクノロジー研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片岡卓也, 多賀谷基博
2. 発表標題 有機Eu(III)錯体 / 水酸アパタイト複合ナノ結晶の創製と表面修飾技術の確立
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会 第4回ナノバイオセラミックスによる細胞機能制御テクノロジー研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 多賀谷 基博, 片岡 卓也, 山田 翔太, 柴 亜東, 山田 伊織	4. 発行年 2018年
2. 出版社 アグネ技術センター	5. 総ページ数 8
3. 書名 金属	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 細胞培養基材、細胞含有物の作製方法、細胞培養基材の作製方法、細胞観察方法、細胞培養基材のメンテナンス液	発明者 犬井正彦、茶谷直、 多賀谷基博、本塚智	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2017-205082	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 発光ナノ粒子、それを用いた細胞の検出方法、動物の治療方法、医療装置、細胞の可視化方法、及び細胞の損傷軽減方法	発明者 犬井正彦、茶谷直、 多賀谷基博、本塚智	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2017-179003	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 遮熱ガラス及びそれを用いた合わせガラス	発明者 伊地知正樹、伊地知 治江、伊地知正宏、 多賀谷基博、山田翔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許登録第6244600号	取得年 2017年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

国立大学法人 長岡技術科学大学 ナノバイオ材料研究室 (多賀谷基博研究室) ホームページ
<http://mst.nagaokaut.ac.jp/nanobio/>
 国立大学法人 長岡技術科学大学 研究者詳細
<https://souran.nagaokaut.ac.jp/view?l=ja&u=100000181>
 夢ナビライブ2018 (生体鉱物によって創製する医療用素材とは)
<https://talk.yumenavi.info/archives/2301?site=m>
 国立大学法人 長岡技術科学大学 研究者詳細
<http://souran.nagaokaut.ac.jp/view?l=ja&u=100000181>
 国立大学法人 長岡技術科学大学 物質材料工学専攻 ナノバイオ材料研究室
<http://mst.nagaokaut.ac.jp/nanobio/>
 国立大学法人 長岡技術科学大学 研究室ハンドブック 2019 ナノバイオ材料研究室
http://www.nagaokaut.ac.jp/j/nyuushi/gb/03_materials/03_17.html

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	阿部 薫明 (ABE Shigeaki) (40374566)	長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教准教授 (17301)	
研究 協力者	柴 弘太 (SHIBA Kota)		
研究 協力者	片岡 卓也 (KATAOKA Takuya)		