

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 12 日現在

機関番号：13102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24651133

研究課題名(和文)クロロフィル含有・アパタイトナノ結晶の創製と抗体固定化による超早期がん診断

研究課題名(英文) Synthesis of Apatite Nanocrystals Containing Chlorophyll Molecules and the Antibody Immobilization towards Early Cancer Diagnosis

研究代表者

多賀谷 基博 (TAGAYA, MOTOHIRO)

長岡技術科学大学・工学部・助教

研究者番号：20621593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000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)の無機/有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・取込まれる分子を化学修飾する技術を確立した。さらに、化学修飾したナノ粒子は、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、非侵襲がん診断材料の基盤を確立した。

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, biocompatible luminescent inorganic/organic hybrid nanoparticles were prepared in order to detect smaller tumor locations at the cellular sizes. As a result, nucleation reaction of inorganic apatite (or titania) effectively 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 hybrid nanoparticles. The immobilized nanoparticles exhibited nontoxicity and specifically bound to cancer cells to resultantly induce intense orange (or green) luminescence. The hybrid nanoparticles that effectively work on cancer cells will provide novel concepts for non-invasive bioimaging as well as drug therapy for cancer diseases.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学 ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード：生体親和性材料 細胞可視化技術 アパタイト メソポーラスシリカ クロロフィル フルオレセイン  
ナノバイオテクノロジー 無機/有機ハイブリッド材料

## 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 (*Lancet* 1, 36 (1985); *Nature Protocols* 2, 753 (2007))。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 (*Cancer Res* 65, 5317 (2005))。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。

形態変化のない超早期の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 (*Nature Medicine* 15, 104 (2009)) および量子ドット (*Science* 281, 2016 (1998)) 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、且つ、発光効率・耐光性の高い材料創製が望まれていた。

## 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、クロロフィル色素 (Chl) を添加したアパタイトナノ粒子およびフルオロセイン (FS) を添加したチタニアナノ粒子の2種の材料の合成法を創出した。さらに、がん細胞へ特異的に結合・取込まれる分子を各種ナノ粒子表面へ化学修飾する技術開発に挑戦し、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創出を目指した。

## 3. 研究の方法

### 3-1) クロロフィル/アパタイト複合ナノ粒子の創製

湿式法により、Chl・含有アパタイトナノ粒子を合成した。Chl の中心金属イオン種、合成温度、及び Chl 添加量などの合成条件を制御し、ナノサイズの粒子を創製した。結晶中に存在する Chl の存在状態と発光特性の関係を計測・解明し、バイオイメージングに最適な発光特性 (低エネルギー励起・鋭い発光スペクトル・高い発光効率) をもつナノ粒子を創出した。合成した試料は、粉末 X 線回折、走査型電子顕微鏡、赤外・ラマンスペクトル、熱分析装置、及び発光スペクトルにより評価した。

### 3-2) フルオロセイン/チタニア複合ナノ粒子の創製

チタニウムイソプロポキシド (TTIP)、フル

オロセイン (FS)、3-アミノプロピルトリエトキシシラン (APTES) の混合溶液場を作製し (図 1 (i))、TTIP と APTES の加水分解と共縮重合によって FS を核形成場とした核形成反応を見出した (図 1 (ii))。ここで、FS/Ti モル比は、1/1000、1/500、1/100 とした。そして、オクタデシルアミン (ODA) を添加し (図 1 (iii))、粒成長の制御を行った (図 1 (iv))。得られた FS 含有チタニア粒子は、褐色であった (図 1 (v))。

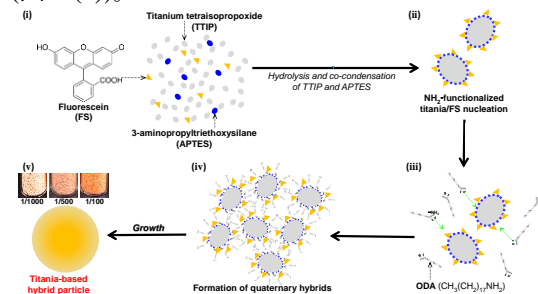


図 1 FS 含有チタニアナノ粒子の創製スキーム。

### 3-3) がん細胞結合性分子修飾と特異的結合・取込挙動の解明

(1)と(2)で得た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・固定化した。細胞結合性分子として、葉酸受容体を標的とした葉酸分子 (FA) および HER2 を標的とした HER2 抗体を用いた。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、アミノ基と細胞結合性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、細胞結合性分子を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、がん細胞イメージングに最適な材料を創製した。

## 4. 研究成果

### 4-1) クロロフィル(Chl)/アパタイト複合ナノ粒子

湿式法によって、中心金属が  $Mg^{2+}$  である Chl (Chl a: 末端がフィトール、Chl c: 末端がカルボン酸) へのアパタイトの析出を実施した。その結果、結晶構造中に静電的に配位した Chl は、Chl-Chl 間の疎水性相互作用によって発光特性が変化した。つまり、合成条件 (Chl 添加量、合成温度、等) によって、Chl のモノマー/ダイマー比が変化し、発光特性を制御できることがわかった。さらに、Chl-アパタイト間の静電相互作用によって、核形成・結晶形成が生じ、ナノ粒子の形態を制御できることがわかった。得られたナノ粒子は、可視光領域の励起光 (波長:  $> 450 \text{ nm}$ ) により、可視光領域の橙色発光 (主に波長  $500-600 \text{ nm}$ ) が生じることがわかった。合成によって得たナノ粒子は、イメージングに最適な水分散系での発光特性 (低エネルギー励起、鋭い発光スペクトル形状、高い発光効率) であることがわかった。

細胞結合性分子 (葉酸分子: FA) をナノ粒子表面へ化学修飾した。FA 修飾・Chl 含有アパタイトナノ粒子は、容易にリン酸緩衝食塩水 (PBS) へ分散し、ナノ粒子の発光色は橙色であった (図 2)。量子収率は 8~15% であり、実用可能な収率であった。次に、HELA がん細胞と線維芽細胞 (正常細胞) を用いた細胞培養法を確立し、細胞表面へ本研究で開発したナノ粒子の培地分散液を添加し、細胞活性計測に基づいた生体毒性を評価した。その結果、図 3 のように、粒子が存在する場合と粒子が存在しない場合において、HELA がん細胞と線維芽細胞に対する増殖挙動は同様であった。つまり、本研究で開発したナノ粒子は、生体毒性がないことが示された。



図 2 FA 修飾・Chl 含有アパタイトナノ粒子を PBS へ分散させた写真 (左) と蛍光顕微鏡像 (右)。

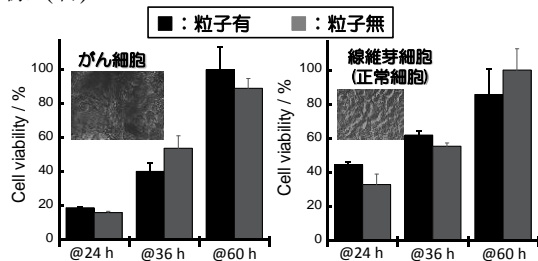


図 3 HELA がん細胞と NIH3T3 線維芽細胞の細胞活性評価結果 (■: 粒子噴霧有、▨: 粒子噴霧無)。

HELA がん細胞へ FA 修飾・Chl 含有アパタイトナノ粒子を噴霧してから 12 時間後に撮影した透過光像と蛍光像を図 4 に示す。この結果から、初期の細胞膜表面への結合反応およびレセプター介在性エンドサイトーシス経路による取込反応が生じることがわかった。さらに、HELA がん細胞集合体へ FA 修飾・Chl 含有アパタイトナノ粒子を噴霧してから 36 時間後に撮影した透過光像と蛍光像を図 5 に示す。がん細胞集合体の形状に沿ってイメージングできることがわかった。以上によって、FA 修飾・Chl 含有アパタイトナノ粒子は、生体毒性がなく、可視光領域の励起光によってがん細胞およびがん細胞集合体の可視光イメージングが可能であることが示された。

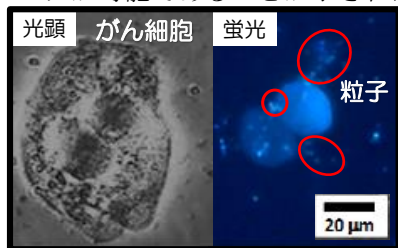


図 4 HELA がん細胞へ FA 修飾・Chl 含有アパタイトナノ粒子を噴霧してから 12 時間後に撮影した透過光像 (左写真) と蛍光像 (右写真)。

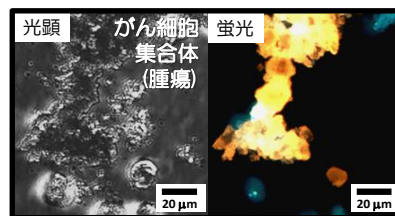


図 5 がん細胞集合体へ FA 修飾・Chl 含有アパタイトナノ粒子を噴霧してから 36 時間後に撮影した透過光像 (左写真) と蛍光像 (右写真)。

#### 4-(2) フルオロセイン(FS)含有チタニアナノ粒子

FS を含有したチタニア粒子の湿式での簡便な合成技術を創出した (図 1)。合成した FS 含有チタニアナノ粒子の吸収色は褐色であり、FS 含有量によって吸収色が変化した。さらに、図 6 の SEM および TEM 像から、単分散な真球状で粒径 300 nm 程度であることがわかった。これは、生体毒性が低い粒径であり、噴霧方式の診断材料の粒径として最適と考えられた。さらに、可視光励起 (波長 493 nm) により、可視光発光 (波長 555 nm) が生じた。

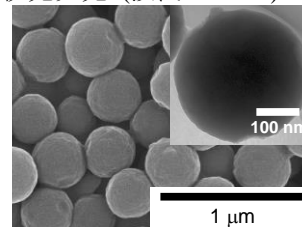


図 6 FS 含有チタニア粒子の SEM 像 (挿入図: TEM 像)。

細胞結合性分子 (HER2 抗体) を粒子表面へ化学修飾した。その結果、HER2 抗体修飾・FS 含有チタニア粒子は、細胞培養液へ容易に分散し、その発光色は緑色であった。FS 単体に比べて励起光に対して安定であり、チタニアに包接された FS は光分解せず半永久的に発光することがわかった。培地分散液へ HER2 抗体修飾・FS 含有チタニア粒子を添加し、線維芽細胞の増殖挙動の計測によって生体毒性を評価した。その結果を図 7 に示す。開発した粒子が存在する場合と存在しない場合において同様の初期増殖挙動であった。すなわち、開発した HER2 抗体修飾・FS 含有チタニア粒子は、生体毒性がないと考えられた。

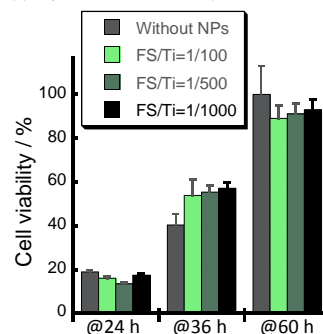


図 7 HER2 抗体修飾・FS 含有チタニア粒子 (粒子噴霧無、粒子噴霧有 (FS/Ti モル比):

1/1000、1/500、1/100)) の線維芽細胞活性評価結果.

がん細胞イメージング動態の結果を図 8 に示す。その結果、位相差像および蛍光像から、がん細胞膜表面への結合反応および取込反応が観察され、特に、細胞の核周辺近傍への選択的イメージングを実現した。

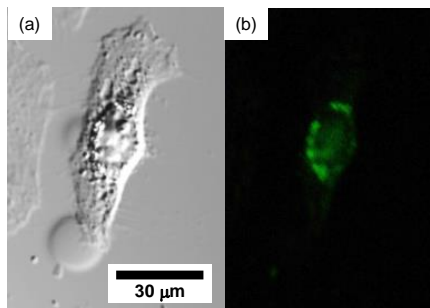


図 8 HER2 抗体修飾・FS 含有チタニア粒子をがん細胞へ噴霧してから 12 時間培養した際の (a) 位相差および (b) 蛍光像。

#### 4-(3) まとめ

以上により、無機/有機複合晶析技術によって、色素を含有した無機ナノ粒子の合成技術を確立した。合成したハイブリッドナノ粒子は、生体親和性が高かった。発光特性は、色素分子間相互作用と無機イオン-色素間相互作用によって制御でき、細胞イメージングに最適な発光特性であった。また、低エネルギー励起光(可視光 450 nm 以上の長波長領域)で発光するため、生体組織劣化がなかった。さらに、無機イオン・析出または金属アルコキシド・縮合反応によって、発光色素を包接しているため、耐光性が向上した。本研究の性能は、「細胞にやさしく高い観察感度で微小な腫瘍を検出できる低侵襲診断技術」として総括され、日本国の医療技術へ貢献できる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### 【主な雑誌論文】(計 20 件)

1. K. Shiba; M. Tagaya; N. Hanagata “Synthesis of Cytocompatible Titania/Fluorescein Hybrid Nanoparticles and their Surface Effects.” *ACS Applied Materials & Interfaces*, in press. DOI: 10.1021/am500636d. 査読有
2. R. Yamada; K. Hattori; S. Tachikawa; M. Tagaya; T. Sasaki; S. Sugiura; T. Kanamori; K. Ohnuma “Control of Adhesion of Human Induced Pluripotent Stem Cells to Plasma-patterned Polydimethylsiloxane Coated with Vitronectin and  $\gamma$ -globulin.” *Journal of Bioscience and Bioengineering*, in press. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2014.02.009. 査読有
3. T. Kobayashi; K. L. Tovar-Carrillo; M. Tagaya “Biohydrogels Interpenetrated with Hydroxyethyl Cellulose and Wooden Pulp for Biocompatible Materials.” *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 53(12), 4650–4659 (2014). DOI: 10.1021/ie403257a.

査読有

4. K. L. Tovar-Carrillo; M. Tagaya; T. Kobayashi “Bamboo Fibers Elaborating Cellulose Hydrogel Films for Medical Applications.” *Journal of Materials Science and Chemical Engineering*, 1(7), 1–12 (2013). DOI: 10.4236/msce.2013.17002. 査読有
5. K. L. Tovar-Carrillo; S. S. Sueyoshi; M. Tagaya; T. Kobayashi “Fibroblast Compatibility on Scaffold Hydrogels Prepared from Agave Tequilana Webber Bagasse for Tissue Regeneration.” *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52(33), 11607–11613 (2013). DOI: 10.1021/ie401793w. 査読有
6. 多賀谷 基博 「細胞機能を活性化するバイオナノ接合界面の解明」、*高分子論文集*, 70(8), pp.398–418 (2013). DOI: 10.1295/koron.70.398 査読有
7. S. Motozuka; M. Tagaya; T. Ikoma; M. Morinaga; T. Yoshioka; J. Tanaka “Efficient Methane Conversion to Hydrogen by the Force-Activated Oxides on Iron Particle Surfaces.” *Journal of Physical Chemistry C*, 117(31), 16104–16118 (2013). DOI: 10.1021/jp405316t. 査読有
8. S. Motozuka; M. Tagaya; H. Nishiyama; M. Nishikawa; T. Ikoma; T. Yoshioka; S. Samitsu; J. Tanaka “Effective Functionalization of Disordered Oxide Lattices on Iron Particle Surfaces Using Mechanochemical Reactions” *Journal of Physical Chemistry C*, 117(19), 9908–9919 (2013). DOI: 10.1021/jp401655m. 査読有
9. K. Wang; M. Tagaya; S. Zheng; T. Kobayashi “Facile Syntheses of Conjugated Polyaminoanthracenes by Chemical Oxidation Polymerization for Sensitive Fluorometric Detection of Heavy Metal Ions.” *Chemistry Letters*, 42(4), 427–429 (2013). DOI: 10.1246/cl.130020. 査読有
10. M. Tagaya; Y. Hoshina; N. Ogawa; M. Takeguchi; T. Kobayashi “Nanostructural analysis of self-standing pyrrole/2-formylpyrrole copolymer films.” *Micron*, 46, 22–26 (2013). DOI: 10.1016/j.micron.2012.11.009. 査読有
11. K. Wang; Y. Hoshina; Y. Cao; M. Tagaya; T. Kobayashi “Novel Metal-like Luster Conductive Film Made of Pyrrole and Furfural in Straightforward Chemical Copolymerization.” *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52(8), 2762–2771 (2013). DOI: 10.1021/ie302814a. 査読有
12. K. Shiba; M. Tagaya; R. D. Tilley; N. Hanagata “Oxide-based Inorganic/Organic and Nanoporous Spherical Particles: Synthesis and Functional Properties.” *Science and Technology of Advanced Materials*, 14, 023002(14pp) (2013). DOI: 10.1088/1468-6996/14/2/023002. 査読有
13. S. Motozuka; M. Tagaya; Y. Hotta; M. Morinaga; T. Ikoma; T. Honma; T. Daimon; J. Tanaka “Mechanochemical Fabrication of

- Carbon Fiber/Nylon-6 Composites with Interfacial Bondings.” *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52(5), 2182–2189, (2013). DOI: 10.1021/ie301333n. 査読有
14. M. Tagaya; N. Hanagata; T. Ikoma; T. Kobayashi; K. Shiba; T. Yoshioka; J. Tanaka “Cytotoxicity and Cancer Detection Ability of the Luminescent Nanoporous Silica Spheres Immobilized with Folic Acid Derivative.” *Key Engineering Materials*, 529–530, 630–635 (2013). DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.529-530.630. 査読有
  15. M. Tagaya; N. Hanagata; T. Kobayashi “Templating Effect of Mesoporous Surfactant–Silica Monolithic Films on the Surface Structural and Mechanical Properties.” *ACS Applied Materials & Interfaces*, 4(11), 6169–6175 (2012). DOI: 10.1021/am301789v. 査読有
  16. M. Tagaya; S. Motozuka; T. Kobayashi; T. Ikoma; J. Tanaka “Mechanochemical Preparation of 8-Hydroxyquinoline/Hydroxyapatite Hybrid Nanocrystals and their Photofunctional Interfaces.” *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 51(34), 11294–11300 (2012). DOI: 10.1021/ie301755z. 査読有
  17. M. Tagaya; S. Motozuka; T. Kobayashi; T. Ikoma; J. Tanaka “Efficient Incorporation of Monomeric Anthracene into Nanoporous Silica/Surfactant Nanocomposite Spheres Using Mechanochemical Solid State Reaction.” *Journal of Materials Chemistry*, 22(36), 18741–18743 (2012). DOI: 10.1039/C2JM34155G. 査読有
  18. M. Tagaya; M. Okuda; S. W. Jones; T. Kobayashi “Electrochemical Deposition of Cobalt on Mesoporous Silica Films.” *Transactions on GIGAKU*, 1, 01012/1–6 (2012).
  19. M. Tagaya; J. Tanaka; N. Hanagata; T. Ikoma; T. Takemura; K. Shiba; T. Kobayashi “In Vitro Targeting of Cancer Cells with Luminescent Nanoporous Silica Spheres.” *Transactions on GIGAKU*, 1, 01014/1–8 (2012).
  20. M. Tagaya; T. Ikoma; N. Hanagata; J. Tanaka “Analytical Investigation of Protein-mediation between Biomaterials and Cells.” *Materials Express*, 2, 1–22 (2012). DOI: 10.1166/mex.2012. 査読有
- [ 主な学会発表 ] ( 計 30 件 )**
- < 国際会議 9 件 >
1. K. Wang, M. Tagaya, S. Zheng, T. Kobayashi “Conjugated Polyaminoanthracenes Prepared by Chemical Oxidation Polymerization” *2st International GIGAKU Conference in Nagaoka*, 2013 年 6 月 22–23 日 (Niigata, Japan).
  2. M. Tagaya, T. Ikarashi, T. Kobayashi “Preparation of Cytocompatible Chitosan/Silica Composite Monoliths” *2st International GIGAKU Conference in Nagaoka*, 2013 年 6 月 22–23 日 (Niigata, Japan).
  3. M. Tagaya, T. Kobayashi, T. Ikoma, T. Yoshioka, Z. Xu, S. Motozuka, J. Tanaka “Effective Segregation of Chitosan on Nanostructured Silica-Surfactant Composite Monoliths for Osteoblast Adhesion” *7th International Conference on Science and Technology for Advanced Ceramics*, 2013 年 6 月 19–21 日 (Yokohama, Japan).
  4. M. Tagaya, T. Ikoma, T. Yoshioka, Z. Xu, S. Motozuka, J. Tanaka “In Vitro Cytotoxicity of the Luminescent Nanoporous Silica Spheres for Cancer Imaging” *7th International Conference on Science and Technology for Advanced Ceramics*, 2013 年 6 月 19–21 日 (Yokohama, Japan).
  5. S. Motozuka, M. Tagaya, T. Ikoma, T. Yoshioka, Z. Xu, J. Tanaka “Mechanochemical Preparation of Photofunctional 8-Hydroxyquinoline/Hydroxyapatite Hybrid Nanocrystals” *7th International Conference on Science and Technology for Advanced Ceramics*, 2013 年 6 月 19–21 日 (Yokohama, Japan).
  6. Tagaya, M.; Hanagata, N.; Ikoma, T.; Kobayashi, T.; Shiba, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, J. “Cytotoxicity and Cancer Detection Ability of the Luminescent Nanoporous Silica Spheres Immobilized with Folic Acid Derivative.” *Bioceramics24*, 2012 年 10 月 (Hakata, Japan).
  7. Yoshioka, T.; Yonekura, H.; Ikoma, T.; Tagaya, M.; Tanaka, J. “Investigation of Multilayered Protein Adsorption on Carbonate Apatite with a QCM Technique.” *Bioceramics24*, 2012 年 10 月 (Hakata, Japan).
  8. Tagaya, M.; Ikoma, T.; Yoshioka, T.; Xu, Z.; Motozuka, S.; Tanaka, J. “Synthesis of Luminescent Nanoporous Silica Spheres for Targeting Cancer Cells” *6th International Conference on Science and Technology for Advanced Ceramics*, 2012 年 6 月 (Yokohama, Japan).
  9. Takeda, R.; Tagaya, M.; Ikoma, T.; Yoshioka, T.; Tanaka, J. “Preparation of Aminopropylsilane-immobilized Luminescent Hydroxyapatite Nanocrystals” *6th International Conference on Science and Technology for Advanced Ceramics*, 2012 年 6 月 (Yokohama, Japan).
- < 国内会議 16 件 >
10. 多賀谷 基博 「細胞機能制御のためのナノ粒子合成と界面設計」分子・物質合成プラットフォーム 平成 25 年度シンポジウム、2014 年 3 月 11 日 (茨城県 つくば国際会議場)
  11. 多賀谷 基博 「光機能性シリカナノ構造粒子の創製と細胞可視化」分子・物質合成プラットフォーム 平成 25 年度シンポジウム、2014 年 3 月 11 日 (茨城県 つくば国際会議場)
  12. 本塚 智、許 哲峰、多賀谷 基博 「メカノケミカル固相反応による水酸アパタイト/ヒドロキシキノリンの複合系界面の創出」

- 第 32 回 固体・表面光化学討論会 2013 年 12 月 11 日 (早稲田大学 国際会議場)
13. 五十嵐 侑, 多賀谷 基博, 小林 高臣「細胞培養基材を目指した界面活性剤分子集合体を鋳型としたメソポーラスシリカ膜の作製」平成 25 年度 日本化学会関東支部 新潟地域研究発表会 2013 年 11 月 16 日 (長岡技術科学大学)
  14. 多賀谷 基博, 津谷 大樹, 山崎 智彦, 生駒 俊之, 田中 順三「生体親和性の異なる表面を有するマイクロパターン構造の創出と細胞反応の評価」第 60 回 応用物理学関係連合講演会, 2013 年 3 月 28 日(神奈川県 神奈川工科大学)
  15. 多賀谷 基博, 竹村 太郎, 花方 信孝, 生駒 俊之, 吉岡 朋彦, 許 哲峰, 本塚智, 田中 順三「葉酸を修飾した蛍光多孔質シリカナノ粒子の細胞毒性とがん細胞可視化特性の評価」日本セラミックス協会 2013 年年会, 2013 年 3 月 17 日 (東京工業大学 大岡山キャンパス)
  16. 竹田 龍平, 多賀谷 基博, 吉岡 朋彦, 生駒 俊之, 田中 順三「葉酸を修飾した Eu(III)含有水酸アパタイトナノ結晶の作製」日本セラミックス協会 2013 年年会, 2013 年 3 月 17 日 (東京工業大学 大岡山キャンパス)
  17. 多賀谷 基博「高機能バイオナノ接合界面を実現する生体材料の創製」群馬高専一長岡技科大 物質・材料系 ジョイントシンポジウム, 2012 年 3 月 12 日 (長岡技術科学大学)
  18. 多賀谷 基博「エポキシ樹脂／アパタイトから成るマイクロ構造体の作製と細胞反応」平成 24 年度北陸地区高分子若手研究会, 2012 年 11 月 16 日 (福井県 すかつとランド九頭竜)
  19. 本塚 智, 福井 和樹, 多賀谷 基博, 生駒 俊之, 吉岡 朋彦, 許 哲峰, 田中 順三「メカノケミカル反応による鉄粒子表面への歪んだ酸化物ナノ層の形成」日本セラミックス協会 第 25 回秋季シンポジウム, 2012 年 9 月 20 日 (名古屋大学 東山キャンパス)
  20. 多賀谷 基博, 生駒 俊之, 花方 信孝, 吉岡 朋彦, 許 哲峰, 本塚 智, 南 不二雄, 田中 順三「蛍光多孔質ナノ粒子の創製と葉酸分子固定化によるがん細胞イメージング」日本セラミックス協会 第 25 回秋季シンポジウム, 2012 年 9 月 19 日 (名古屋大学 東山キャンパス)
  21. 本塚 智, 多賀谷 基博, 生駒 俊之, 吉岡 朋彦, 森永 正彦, 田中 順三「界面光機能型ヒドロキシキノリン／アパタイト複合ナノ結晶のメカノケミカル創製」日本セラミックス協会 第 25 回秋季シンポジウム, 2012 年 9 月 19 日 (名古屋大学 東山キャンパス)
  22. 本塚 智, 多賀谷 基博, 生駒 俊之, 吉岡 朋彦, 許 哲峰, 田中 順三「キノリン／アパタイト複合ナノ結晶のメカノケミカル創製と界面光機能の創出」2012 年 光化学討論会, 2012 年 9 月 12 日(東京工業大学 大岡山キャンパス)
  23. 本塚 智, 多賀谷 基博, 生駒 俊之, 吉岡 朋彦, 許 哲峰, 田中 順三「キノリンとア

パタイトのハイブリッドナノ結晶の固相反応創出と界面光機能の発現」第 73 回 応用物理学学会学術講演会, 2012 年 9 月 13 日 (愛媛大学 城北地区)

24. 本塚 智, 多賀谷 基博, 生駒 俊之, 吉岡 朋彦, 森永 正彦, 田中 順三「ヒドロキシキノリン／アパタイト複合ナノ結晶の光機能界面のメカノケミカル創出」第 25 回 DV-Xa 研究会, 2012 年 8 月 7 日 (福岡大学 七隈キャンパス)
  25. 多賀谷 基博, 生駒 俊之, 吉岡 朋彦, 許 哲峰, 本塚 智, 田中 順三「蛍光多孔質シリカナノ粒子の葉酸分子修飾と細胞可視化」第 25 回 DV-Xa 研究会, 2012 年 8 月 8 日 (福岡大学 七隈キャンパス)
- < 招待講演 5 件 >
26. 多賀谷 基博「ナノ粒子診断材料の創製」第 8 回中部都市エリア産複合材料創出官学連携シンポジウム, 2013 年 2 月 (岐阜県 グランパレホテル)
  27. 多賀谷 基博「生体組織へ積極的に働きかけるナノ材料創製とバイオナノ接合界面設計」2013 高分子・ハイブリッド材料研究センター 若手フォーラム, 2013 年 12 月 20 日 (宮城県 東北大学)
  28. 多賀谷 基博「高次構造制御された無機／有機ナノ複合体の創製と光機能化」第 26 回 DV-Xa 研究会, 2013 年 8 月 7 日 (龍谷大学)
  29. 多賀谷 基博「機能性無機-有機・高分子複合材料の界面設計と作製技術」長岡技術科学大学 新技術説明会, 2013 年 5 月 28 日 (東京都 JST 東京本部別館ホール)
  30. 多賀谷 基博「蛍光多孔質シリカナノ粒子の創製と葉酸固定化によるガン細胞の可視化」第 73 回 応用物理学学会学術講演会, 2012 年 9 月 13 日 (愛媛大学 城北地区)

[ 主な図書 ] (計 3 件)

1. M. Tagaya; T. Ikoma; C. J. Scott; J. Tanaka *Handbook of Advanced Ceramics: Materials, Applications, Processing and Properties, Second Edition*, Academic press Inc., London, UK, pp557-576 (2013).
2. 多賀谷 基博 *MATERIAL STAGE*, 株式会社 技術情報協会, Vol.18, No.8, pp58-61 (2013).
3. 多賀谷 基博, 本塚 智, 堀田 裕司, 許 哲峰, 田中 順三 *マテリアルインテグレーション*, (株)ディー・アイ・シー, Vol. 26, No.2, pp16-22 (2013).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

多賀谷 基博 (TAGAYA MOTOHIRO)  
長岡技術科学大学・工学部・助教  
研究者番号： 20621593

(2) 研究分担者

田中 順三 (TANAKA JUNZO)  
東京工業大学・大学院理工学研究所・教授  
研究者番号： 10343831

本塚 智 (MOTOZUKA SATOSHI)  
岐阜工業高等専門学校・機械工学科・助教  
研究者番号： 30585089