

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：13102  
 研究種目：若手研究(A)  
 研究期間：2014～2016  
 課題番号：26709052  
 研究課題名(和文) 光機能メソ多孔質構造アパタイトナノ粒子創製による超早期がん診断・治療原理の革新  
  
 研究課題名(英文) Innovation of Super-early Cancer Diagnosis and Therapy Fundamentals by the Synthesis of Photofunctional Apatite Nanoparticles with Mesostructures  
  
 研究代表者  
 多賀谷 基博 (TAGAYA, MOTOHIRO)  
  
 長岡技術科学大学・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) 11,700,000円

研究成果の概要(和文)： 増殖・転移が非常に遅い超早期段階の腫瘍を細胞レベルで非侵襲に検出する診断、及び、完全に治療する材料開発が必要である。本研究では、生体内のがん細胞を非侵襲・高感度に検出して死滅させる目的で、生体内に類似した有機分子集合体における核形成と集積構造形成を利用し、生体親和性と発光特性に優れたメソ多孔質水酸アパタイトナノ粒子を創製した。さらに、分子修飾技術を駆使し、細胞レベルで超早期の腫瘍部位を可視化する診断技術へ応用した。創製した粒子の高感度選択性とメソ細孔の分子担持・輸送能を活用し、光応答性分子修飾による光誘起の抗がん剤放出原理を見出した。超早期がんの診断・治療を革新・創造するものである。

研究成果の概要(英文)： The detection and therapy techniques of at super-early stage cancer cells by biocompatible marker nanomaterials are desired. In this study, biocompatible and luminescent photofunctional apatite nanoparticles with mesostructures were successfully prepared for the diagnosis and therapy at the cellular scales. As a result, the nucleation and growth of photofunctional species and apatite precursors occurred on supramolecular assembly to form the mesostructured apatite nanoparticles. The ligand molecules that can selectively react with cancer cells were immobilized on the nanoparticles. The nanoparticles exhibit nontoxicity and specifically and effectively bind to cancer cells to resultantly induce the intense photoluminescence. By the exposure to different energy light, the cancer cells completely disappeared, suggesting that the nanoparticles worked only on the cancer. Therefore, this study provided the novel concept of the non-invasive theranotics for cancer diseases.

研究分野：生体ナノ材料化学

キーワード：セラノティクス ナノバイオ材料 ナノバイオセラミックス 無機/有機ナノハイブリッド 水酸アパタイト結晶核形成 生体親和性メソ多孔質構造 金ナノ粒子集積 高輝度バイオイメージング

## 1. 研究開始当初の背景

増殖・転移が非常に遅い超早期段階の腫瘍を細胞レベルで非侵襲に検出する診断、及び超微小腫瘍部のみを完全に治療する技術が必要である。細胞のがん化において、細胞の形態変化が起こる以前に分子レベルで表面の活動変化が生じる。例えば、がん細胞は正常細胞に比べて大量に細胞膜上に葉酸分子受容体を超過発現する。この細胞表面の分子レベルの変化を、従来の画像診断 (PET, MRI, CT, 等) に比して簡便・安価な蛍光内視鏡を用いて高感度に検出する材料を創製できれば、超早期がん診断・治療が革新する。そのために、形態変化のない超早期がん細胞を高精度に映し出すイメージング材料の創製が不可欠である。これまで、有機色素や量子ドット等の材料が報告された。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、紫外線による光毒性の問題がある。一方、量子ドットは材料成分として生体毒性の高い Cd・Hg を含む問題がある。そのため、生体に安全で発光効率・耐光性の高い診断・治療ナノ材料の創製が望まれていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、光によって生体内のがん細胞を非侵襲・高感度に検出して死滅させる目的で、生体親和性と発光特性に優れたメソ多孔質水酸アパタイト (HAp) ナノ粒子を新規に創製し、分子修飾技術を駆使し、細胞レベルで超早期の腫瘍部位を可視化する診断原理を確立する。更に、創製した粒子の高感度選択性とメソ細孔の分子担持・輸送能を活用し、光応答性分子修飾による光誘起の抗がん剤放出原理を見出し、超微小腫瘍の治療技術を革新する目的とした。

## 3. 研究の方法

メソ細孔の骨格と表面のバイオ機能の創出に着目した。具体的に、生体親和性と発光特性に優れたメソ多孔質 HAp ナノ粒子により、診断と治療の基礎原理を提案した。

平成 26 年度には、メソ多孔質 HAp ナノ粒子の合成法を初めて確立した。さらに、生体毒性のない発光種 (ユーロピウム(III)イオン ( $\text{Eu}^{3+}$ ), 等) をメソ細孔骨格中へのみドープする合成法を確立した。合成条件を工夫し、メソ細孔骨格構造中の Eu の状態と発光特性の関係を解明し、画像診断に最適な特性を見出した。次いで、27 年度には、細胞への粒子取込効率を向上させるために HAp の真球状形態をマイクロ流路法により達成した。更に、モデル抗がん剤をナノ粒子表面へ担持し、無機・有機の光機能界面を見出し、超早期がん細胞内で光誘起薬物放出を実現した。平成 28 年度には、アミノシランを介してナノ粒子表面へがん細胞結合分子を化学修飾・固定した。表面修飾したナノ粒子のがん細胞への超選択的

結合・取込を検証し、細胞レベルの可視化と治療について実験実施した。

## 4. 研究成果

平成 26 年度までに、発光性メソ多孔質シリカ粒子のイメージング能と薬剤担持能を創出した。具体的に、「メソ細孔骨格中への発光種の均一分散化」及び「がん細胞へ特異的に結合・取込させるための分子修飾」を見出し、「メソ細孔への薬物担持」を実現した。しかし、発がん性の Si イオンが生体内で必要以上に溶出する問題があった。そこで、生体安全性の高い HAp についてのメソ構造形成に関する研究を進めた。HAp 結晶への希土類イオンの置換は古くから知られているが、本研究では、結晶核形成段階においてカチオン性界面活性剤 (Cetyltrimethylammonium bromide: CTAB) を共存させることによって、希土類イオンが効率的に HAp へ置換できる方法を見出した。これは、Discrete Variational-X $\alpha$  (DV-X $\alpha$ ) 分子軌道計算により、CTAB の N 原子が、HAp 表面のプロトン解離 OH 基および P-OH 基と共有結合性を示し、リン酸イオンとイオン結合性を示すことが駆動力となっていた。つまり、CTAB は HAp の c 面に露出している官能基と相互作用して結晶核形成が生じ、Ca サイトが多く存在する  $\alpha$  面から  $\text{Eu}^{3+}$  の置換が生じ易くなると考えられた。更に、シランカップリング剤を HAp の結晶核形成段階で添加して水熱処理すると、数十 nm の針状ナノ粒子の表層にメソ細孔構造が形成した (図 1 (a))。他方、共存させる有機分子として、双性イオン型の L- $\alpha$ -phosphatidylcholine (リン脂質分子) を用いてメソ構造形成について検証した。その結果、リン脂質分子をベシクル形成し、分子中のコリン基とリン酸基によって疑似体液から結晶核形成が誘起され、リン酸八カルシウムと HAp の混相を形成した。そのナノ構造は、ベシクルの組織形状を反映した構造であった (図 1 (b))。更に、以上の合成法を融合・改変して、HAp ナノ粒子表層ヘミエリン構造ライク構造を形成した (図 1 (c))。これは、リン脂質の自発的な組織形成に伴って HAp 結晶相が複合したと考えられた。次いで、以上の有機分子集合体の存在下での合成法において希土類イオン ( $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ) を置換させたところ、HAp の Ca(II) サイトへの  $\text{Eu}^{3+}$  の置換率と蛍光内部量子収率が高くなり、 $\text{Eu}^{3+}$  の  $4f-f$  遷移による強い赤色発光 ( ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_n$ ;  $n=0-4$ ) を観測した。その蛍光顕微鏡像を (図 1 (d)) と (図 1 (e)) に示す。以上の成果は、有機分子集合体の存在下におけるバイオミネラリゼーション機構を応用した例であり、種々の異種イオンのナノ粒子の結晶相内へ効率的に取込したものである。そして、メソ細孔の細孔骨格への発光種分散ドープ能を活用できる状態を創出した。つまり、生体安

全性と発光特性に優れたメソ多孔質ナノ粒子の創製を実現した。

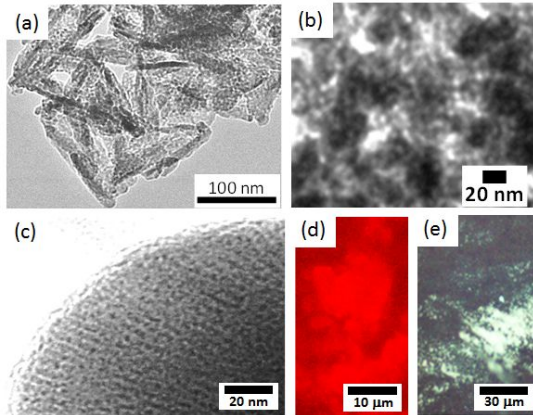


図 1. 発光性メソ多孔質構造アパタイト粒子の TEM 像 ((a): CTAB とシランカップリング剤から合成した粒子, (b): リン脂質ベシクルを鋳型にして合成した粒子). (c): 発光性メソ多孔質構造アパタイト粒子表面層のミリエン構造部位の TEM 像. 発光性メソ多孔質構造アパタイト粒子の (d)  $\text{Eu}^{3+}$  ドープ系と (e)  $\text{Tb}^{3+}$  ドープ系の蛍光顕微鏡像.

平成 27 年度は、薬剤分子と HAp の相互作用を制御する新手法を確立した。赤色のアリザリン染料がリン酸カルシウムの  $\text{Ca}$  イオンと特異結合する現象に着眼し、HAp ナノ粒子形態制御と色素ハイブリッド化を同時に誘起する合成法を開発した。そして、無機と有機の光機能界面形成によって発現する電子状態を見出した。まず、力学的に、抗菌性有機分子 (8-ヒドロキシキノリン) を HAp 表面・ $\text{Ca}$  イオンと化学結合させ、金属-配位子電荷移動錯体形成に伴った光吸収・発光を見出した。DV-X $\alpha$  分子軌道計算によって界面化学結合状態・エネルギー準位を解明した結果、HAp 表面へ色素 (ヒドロキシキノリン  $\text{Ca}$  錯体) が化学結合を持ってハイブリッド化した「ナノ構造物」が形成したと考えられた。ナノ構造物は形状や物性ともに特異で、最表面層で更に結晶核形成を誘起でき、多層構造形成も可能である。そこで、有機  $\text{Eu}(\text{III})$  錯体と HAp のナノハイブリッド化を行った。その結果、真球状形態で且つ有機  $\text{Eu}(\text{III})$  錯体を内包した粒子を合成できることを見出した (図 2 (a))、ハイブリッド化によって蛍光寿命の延長がみられ (図 2 (b))、光物性が変化した。つまり、無機-有機界面の光機能の制御を実現し、粒子表面への薬剤担持技術を創出した。

平成 28 年度には、平成 26~27 年度に合成した粒子表面を、がん細胞へ特異的に結合する葉酸分子誘導體 (folate N-hydroxysuccinimidyl ester (FA-NHS)) によって化学修飾した。まず、粒子表面へアミノプロピルトリエトキシシラン吸着膜を形成し、FA-NHS 分子を粒子表面へ修飾固定した。FA-NHS 分子を修飾した粒子は、生体毒性がなく、特異的にがん細胞へ結合・取込され (図 3 (a)) 取込まれた粒子形状が細胞表面形態へ反映された (図 3 (b))。培

養初期のがん細胞密度が低い状態において細胞形状に追従したイメージングが実現し (図 3 (c))、細胞密度の高い状態 (微小腫瘍に類似した形態) においても腫瘍形状に追従したイメージングが実現した。これらの粒子は、細胞内部まで取り込まれていることを共焦点レーザー走査型顕微鏡により確認した (図 3 (d))。そして、種々のがん細胞との超選択反応を見出しており、光機能性を駆使した非侵襲で高感度な診断・治療ナノ粒子として企業との共同研究、及び、臨床研究へ至っている状況にある。今後、実用化展開を更に加速させる予定である。

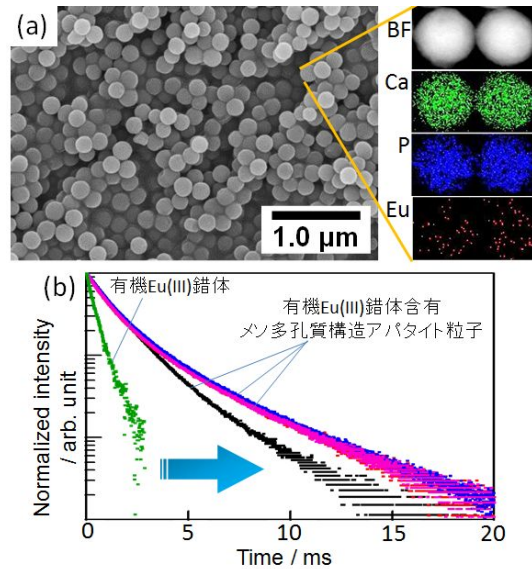


図 2. (a): 真球状に形態制御された発光性メソ多孔質構造アパタイト粒子の FE-SEM 像と TEM-EELS 像, (b) 有機  $\text{Eu}(\text{III})$  錯体と有機  $\text{Eu}(\text{III})$  錯体含有メソ多孔質構造アパタイト粒子の蛍光寿命測定結果。

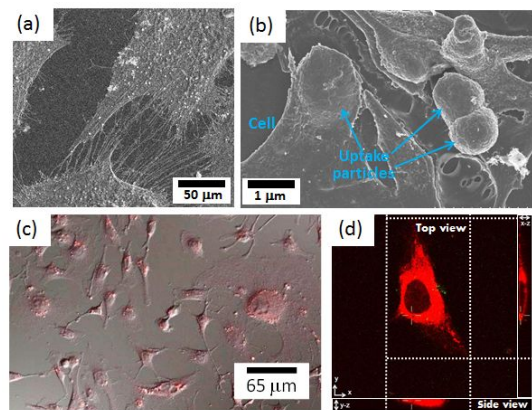


図 3. (a) MG-63 骨肉種細胞と本研究のナノ粒子が反応している様子 (低真空 SEM 像). (b): MG-63 骨肉種細胞に取り込まれた粒子の形態を反映した細胞膜の形態 (低真空 SEM 像). (c): 蛍光顕微鏡によって骨肉種細胞のみを可視化した像. (d): 細胞 1 個を共焦点レーザー走査型顕微鏡により 3D 可視化した像 (top view 像, side view 像).

## 5. 主な発表論文等

### 〔主な雑誌論文〕(計 20 件)

1. T. Kataoka; L. Y. Wang; S. Yamada; K. Shiba; M. Tagaya “Hybrid Preparation of

- Terbium(III)-doped Mesoporous Silica Particles with Calcium Phosphates.” *RSC Adv.*, 7 (32), 19479–19485 (2017). DOI: 10.1039/c6ra28457d 査読有
2. M. Tagava; S. Motozuka, “An Investigation into Photofunctional Interfaces of 8-Hydroxyquinoline/Hydroxyapatite Hybrids.” *Opt. Mater.*, 66, 392–398 (2017) DOI: 10.1016/j.optmat.2017.02.036 査読有
  3. M. Tagava; S. Abe; S. Motozuka; K. Shiba; T. Takemura; I. Hayashi; Y. Sakaguchi, “Surface-engineered Mesoporous Silica Particles with Luminescent, Cytocompatible and Targeting Properties for Cancer Cell Imaging.” *RSC Adv.*, 7 (22), 13643–13652 (2017) DOI: 10.1039/c7ra00535k 査読有
  4. T. Kataoka; L. Wang; K. Kobayashi; M. Nishikawa; M. Tagava “Incorporation of Terbium (III) Ion into Mesoporous Silica Particles.”, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 55, 105503-1–105503-5 (2016) DOI: 10.7567/JJAP.55.105503 査読有
  5. K. Shiba; T. Kataoka; M. Okuda; S. Blanco-Canosade; M. Tagava “Designed Synthesis of Well-defined Titania/Iron(III) acetylacetonate Nanohybrids with Magnetic/Luminescent Properties.”, *RSC Adv.*, 6(61), 55750–55754 (2016) DOI: 10.1039/c6ra03824g 査読有
  6. T. Kataoka; K. Shiba; M. Tagava “Preparation of europium(III)-doped hydroxyapatite nanocrystals in the presence of cationic surfactant”, *Colloids and Interf. Sci. Commun.*, 13, 1–5 (2016) DOI: 10.1016/j.colcom.2016.04.003 査読有
  7. M. Tagava, T. Yamaguchi, K. Shiba “Preparation of Phospholipid Vesicle-templated Calcium Phosphate Nanostructures and Their Cytocompatibility”, *Cryst. Growth Des.*, 16(5), 2843–2849 (2016) DOI: 10.1021/acs.cgd.6b00469 査読有
  8. T. G. Peñaflor Galindo, T. Kataoka, S. Fujii, M. Okuda, M. Tagava “Preparation of nanocrystalline zinc-substituted hydroxyapatite films and their biological properties”, *Colloids Interf. Sci. Commun.*, 10-11, 15–18 (2016) DOI: 10.1016/j.colcom.2016.03.005 査読有
  9. K. Shiba, S. Motozuka; T. Yamaguchi; N. Ogawa; Y. Otsuka; K. Ohnuma; T. Kataoka; M. Tagava “Effect of Cationic Surfactant Micelles on Hydroxyapatite Nanocrystal Formation: An Investigation into the Inorganic-Organic Interfacial Interactions”, *Cryst. Growth Design*, 16(3), 1467–1471 (2016) DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01599 査読有
  10. M. Tagava “Effective Segregation of Cytocompatible Chitosan Molecules by Silica-Surfactant Nanostructure Formation Process”, *RSC Advances*, 6, 14452–14456 (2016) DOI: 10.1039/c5ra26241k 査読有
  11. T. Matsuya, Y. Otsuka, M. Tagava, S. Motozuka, K. Ohnuma, Y. Mutoh “Formation of Stacked Luminescent Complex of 8-hydroxyquinoline Molecules on Hydroxyapatite Coating by Using Cold Isostatic Pressing” *Mater. Sci. Eng., C: Mater. Biological Appl.*, 58, 127–132 (2016) DOI: 10.1016/j.msec.2015.08.020 査読有
  12. M. Tagava, K. Kobayashi, M. Nishikawa “Additive Effect of Phosphoric Acid on Phosphorus-containing Mesoporous Silica Film Formation.” *Mater. Lett.*, 164, 651–654 (2016) DOI: 10.1016/j.matlet.2015.11.070 査読有
  13. K. Shita; M. Tagava, T. Sugiyama; N. Hanagata “Preparation of Luminescent Titania/Dye Hybrid Nanoparticles and Their Dissolution Properties for Controlling Cellular Environments.” *RSC Adv.*, 5, 104343–104353 (2015) DOI: 10.1039/c5ra23026h 査読有
  14. T. G. Peñaflor Galindo, T. Kataoka, M. Tagava “Morphosynthesis of Zn-substituted Stoichiometric and Carbonate Hydroxyapatite Nanoparticles and Their Cytotoxicity in Fibroblasts.” *J. Nanomater.*, Volume 2015, Article ID: 376045, 8 pages (2015) DOI: 10.1155/2015/376045 査読有
  15. S. Motozuka; M. Tagava; M. Morinaga “Texture Formation in Iron Particles Using Mechanical Milling with Graphite as a Milling Aid” *AIP Adv.*, 5, 097127, 097127/1–097127/8 (2015) DOI: 10.1063/1.4930915 査読有
  16. R. Yamada; K. Hattori; M. Tagava; T. Sasaki; D. Miyamoto; K. Nakazawa; S. Sugiura; T. Kanamori; K. Ohnuma “Plasma-Patterned Polydimethylsiloxane Surface with Single-Step Coating of a Mixture of Vitronectin and Albumin Enables the Formation of Small Discs and Spheroids of Human iPS Cells.” *Plasma Medicine*, 4(1–4), 165–176 (2014) DOI: 10.1615/PlasmaMed.2014012077 査読有
  17. S. Motozuka, M. Tagava, K. Shiba, Z. Xu, M. Nishikawa, T. Yoshioka, T. Ikoma, J. Tanaka “Effective Composite Preparation between Graphite and Iron Particles by the Interfacial Mediation of Force-Activated Oxygen Atoms.” *Indust. Eng. Chem. Res.*, 53(43), 16736–16753 (2014) DOI: 10.1021/ie501207u 査読有
  18. R. Yamada; K. Hattori; S. Tachikawa; M. Tagava; 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.” *J. Biosci. Bioeng.*, 118(3), 315–322 (2014). DOI: 10.1016/j.jbiosc.2014.02.009 査読有
  19. K. L. Tovar-Carrillo, K. Nakasone, S. Sugita, M. Tagava, T. Kobayashi “Effects of Sodium Hypochlorite on A. Tequilana Weber Bagasse Fibers Used to Elaborate Cyto and Biocompatible Hydrogel.” *Mater. Sci. Eng., C: Mater. Biological Appl.*, 42(1), 808–815 (2014) DOI: 10.1016/j.msec.2014.06.023 査読有
  20. M. Tagava; T. Ikoma; Z. Xu; J. Tanaka

“Synthesis of Luminescent Nanoporous Silica Spheres Functionalized with Folic Acid for Targeting to Cancer Cell.” *Inorg. Chem.*, 53(13), 6817–6827 (2014) DOI: 10.1021/am500636d 査読有

### 【主な学会発表】(計28件)

#### <主な招待講演6件>

1. M. Tagaya “Surface-engineering of Nanobioceramics for Cell Therapeutics.” 10th Anniversary International Symposium on Nanomedicine (ISNM2016), 2016年11月26日 (AIST, Auditorium).
2. 多賀谷 基博 「ナノバイオマテリアルの基礎と表界面制御・設計・評価技術」平成27年度(株)情報機構開催ヘルスケア系セミナー, 2016年1月22日 (東京都大井町 きゅりあん)
3. 多賀谷 基博 「構造を特徴とする複合材料作製技術と異種接合界面機能化」長岡技術科学大学・新潟工科大学 新技術説明会, 2015年5月26日 (JST 東京本部別館ホール)
4. 多賀谷 基博 「細胞機能を活性化するバイオマテリアルの創出」平成26年度北陸地区高分子若手研究会, 2014年11月21日 (富山県 富山大学)
5. 多賀谷 基博 「ナノバイオニクスを切り拓く機能材料と表面・界面技術」平成26年度(株)情報機構開催ヘルスケア系セミナー, 2014年11月14日 (東京都 船堀タワーホール)
6. M. Tagaya “Engineered Nanobiomaterials and Interfaces towards Cell Therapeutics.” 3rd Nagoya Biomimetics International Symposium, 2014年10月31日 (愛知県産業労働センター)

#### <主な国際会議9件>

1. S. Morakul, Y. Otsuka, K. Ohnuma, M. Tagaya, S. Mototsuka, Y. Miyashita “Antibacterial evaluation of fluorescent HAp complex with photocatalyst coating by visible light irradiation.” [発表番号: P-53, Poster] The 5th International GIGAKU Conference in Nagaoka (IGCN2016), 2016年10月6–7日 (Nagaoka, Niigata, Japan).
2. T. Kataoka; L. Wang; Y. Maruko; K. Kobayashi; M. Tagaya “Preparation of Hybrid Luminescent Mesoporous Silica Particles with Calcium Phosphate.” [発表番号: P26, Poster] The International Symposium on the Science of Engineering Ceramics (EnCera 2016), 9-12 May 2016 (Niigata, Japan).
3. T. Matsuya, Y. Otsuka, K. Ohnuma, M. Tagaya, S. Morakul, S. Motozuka, Y. Miyashita, Y. Mutoh “Antibacterial Evaluation of Composite Coating of Hydroxyapatite/8-Hydroxyquinoline with Photocatalyst by Visible Light Irradiation.” [発表番号: O.078], Oral] 6th International Conference on Mechanics of Biomaterials and Tissues, 6-10 December 2015 (Waikoloa, Hawaii, USA).
4. M. Tagaya “Nanobiomaterial-Based Interfaces Toward Cell Therapeutics.” [発表

番号: SO-7, Oral] The 4th International GIGAKU Conference in Nagaoka (IGCN2015), 2015年6月19–21日 (Nagaoka, Niigata, Japan).

5. T. Matsuya, Y. Otsuka, K. Ohnuma, M. Tagaya, S. Morakul, S. Motozuka, Y. Miyashita, Y. Mutoh “Antibacterial Evaluation of Composite Coating of Hydroxyapatite/8-Hydroxyquinoline with Photocatalyst by Visible Light Irradiation.” [発表番号: SO-9, Poster] The 4th International GIGAKU Conference in Nagaoka (IGCN2015), 2015年6月19–21日 (Nagaoka, Niigata, Japan).
6. K. Shiba, T. Sugiyama, G. Yoshikawa, M. Tagaya [発表番号: PIR-20] “Synthesis of Monodispersed Titania-based Luminescent Nanoparticles for Bio-medical Applications.” MANA International Symposium 2015, 2015年3月11日 (Tsukuba International Congress Center, Ibaraki, Japan).
7. T. G. Peñaflor Galindo, T. Yamaguchi, T. Kobayashi, M. Tagaya [発表番号: PM-31] “Synthesis of Zinc-Containing Hydroxyapatite Nanocrystals towards Catheter Surface Modification” MANA International Symposium 2015, 2015年3月11日 (Tsukuba International Congress Center, Ibaraki, Japan).
8. K. Shiba; T. Sugiyama; M. Tagaya “Synthesis and Applications of Titania-based Functional Hybrid Nanoparticles.” The 2nd International Symposium on Functionality of Organized Nanostructures (FON'14), 2014年11月26–28日 (日本科学未来館・Miraikan ホール, Tokyo, Japan).
9. M. Tagaya, M. Sato, T. Kobayashi [N-3] “Engineered Nanomaterials and Interfaces for Promoting Cell Functions.” Nagaoka University of Technology–Chulalongkorn University Materials Science and Technology Colloquium 2014, 2014年11月17–18日 (Nagaoka University of Technology, Niigata, Japan).

#### <主な国内会議13件>

1. 倉上友里, 片岡卓也, 多賀谷基博 「リン酸含有メソポーラスシリカへのアルミニウム(III)キノリン錯体の導入」, [発表番号: 15a-P8-29] 第65回応用物理学会関係連合講演会, 2017年3月15日 (神奈川県パシフィコ横浜).
2. 山田翔太, 片岡卓也, 多賀谷基博 「ナノ多孔質シリカ/水酸アパタイト複合粒子の合成とタンパク質相互作用の評価」 [発表番号: 3G10] 日本セラミックス協会2017年年会, 2017年3月19日 (日本大学 駿河台キャンパス).
3. 橋本拓実, 本塚智, 多賀谷基博, 茶谷直, 犬井正彦 「バイオマーカー応用のための蛍光シリカ粒子の創製」 [学生ポスター講演 (2)] 公益社団法人日本セラミックス協会 第3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, 2016年12月8日 (新潟県長岡市

- アオーレ長岡 第1,2 協働ルーム).
4. 片岡卓也, 多賀谷基博「Eu(III)錯体を核形成場とした有機/リン酸カルシウム複合粒子の創製」[発表番号: 16p-P6-1] 第77回 応用物理学会秋季学術講演会, 2016年9月16日(新潟県 新潟市 朱鷺メッセ).
  5. 小林幸平, 多賀谷基博「シリカメソ構造体膜への血清タンパク質の吸着と状態の評価」[発表番号: 5] 日本材料科学会第23回若手研究者討論会, 2016年8月21日(東京都 東京工業大学) [日本材料科学会第23回材料科学若手研究者討論会プレゼンテーション賞第50号受賞].
  6. 片岡卓也, 多賀谷基博「陽イオン界面活性剤を活用した発光性水酸アパタイトナノ材料の創製」[発表番号: 7] 日本材料科学会第23回若手研究者討論会, 2016年8月21日(東京都 東京工業大学) [日本材料科学会第23回材料科学若手研究者討論会プレゼンテーション賞第51号受賞].
  7. 王立印, 片岡卓也, 小林幸平, 多賀谷基博「蛍光メソ多孔質シリカ/リン酸カルシウム複合粒子の創製」[学生ポスター講演 (3)] 公益社団法人日本セラミックス協会 第2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, 2016年3月28日(新潟県長岡市 アオーレ長岡 第1,2 協働ルーム).
  8. 片岡卓也, 柴弘太, Mitsuhiro Okuda, Santiago Blanco-Canosa, 多賀谷基博「真球状チタニア/鉄(III)アセチルアセトナート複合粒子の合成と光/磁気特性」[発表番号: 1P184] 日本セラミックス協会 2016年年会, 2016年3月14日(早稲田大学 西早稲田キャンパス).
  9. 山口正, 多賀谷基博「細胞培養基材を指したリン脂質ベシクルを反応場とするリン酸カルシウム化合物膜の創製」[発表番号: 1F19] 第54回セラミックス基礎科学討論会, 2016年1月7-8日(佐賀県佐賀大学).
  10. S. Morakul, Y. Otsuka, K. Ohnuma, M. Tagaya, S. Motozuka, Y. Miyashita, Y. Mutoh, 「Characterization on Fluorescence complex of HAp with amino acid and its cytotoxicity」[発表番号: W-15] 第4回日本バイオマテリアル学会北陸若手研究発表会, 2015年11月30日(石川県能美市 北陸先端科学技術大学石川ハイテク交流センター).
  11. 山口正, 小林高臣, 多賀谷基博「リン脂質ベシクル表面へのリン酸カルシウム化合物の形成」[発表番号: 1P090] 日本セラミックス協会 2015年年会, 2015年3月18日(岡山大学 津島キャンパス).
  12. 林孝太郎, 本塚智, 多賀谷基博, 大沼清, 大塚雄市, 許哲峰, 柴弘太「メカノケミカル固相反応によって創出したヒドロキシキノリン/アパタイト複合系・界面相互作用の解析」[発表番号: P-27] 第27回 DV-Xα 研究会 2014年8月6-8日(愛知県 名古屋大学 野依記念学術交流館).
  13. 柴弘太, 多賀谷基博, 本塚智「無機粒子合成における核形成/成長過程の実験

研究と DV-Xα 計算解析によるナノ・バイオテクノロジーへの応用展開」[発表番号: P-10] 第27回 DV-Xα 研究会, 2014年8月6-8日(愛知県 名古屋大学 野依記念学術交流館).

#### 〔主な図書〕(計3件)

1. 多賀谷基博, 柴弘太, 『シランカップリング剤の使いこなすノウハウ集』, 第8章「シランカップリング剤による微細構造形成技術」, 株式会社 技術情報協会, 金原繁 監修, (2016).
2. 多賀谷基博「ナノバイオとナノメディシン—医療応用のための材料と分子生物学—」, 第4章「生体組織を再生するナノバイオニクス」, 株式会社コロナ社, 田中順三・生駒俊之 編著, pp 159-203 (2015).
3. T. Kobayashi, K. L. Tovar-Carrillo, M. Tagaya “Bagasse Sustainable Polymers for Cellulose Hydrogel Sheets Showing Tissue Regeneration.” Edited by Vijay Kumar Thakur and Manju Kumari Thakur *Handbook of Sustainable Polymers: Structure and Chemistry*, Chapter 19, p.p. 717-736, Pan Stanford Publishing Pte Ltd., Singapore (2015).

#### 〔主な産業財産権〕(計2件)

##### <出願状況(1件)>

1. 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: 株式会社オハラ・クオーツ, 長岡技術科学大学, 独立行政法人国立高等専門学校機構, 種類: 特願, 番号: 2016-064240, 出願年月日: 出願日 2016年3月28日, 国内外の別: 国内.

##### <取得状況(1件)>

2. 名称: 生体適合機能を有するゲルシート, 発明者: 小林高臣, 多賀谷基博, 楚山知彦, 権利者: 長岡技術科学大学, 北越製紙株式会社, 種類: 特許登録, 番号: 第5864394号, 取得年月日: 2016年1月18日, 国内外の別: 国内.

#### 〔その他〕(計1件)

##### <ホームページ等(計1件)>

1. 国立大学法人 長岡技術科学大学 物質材料工学専攻 多賀谷基博研究室 (ナノバイオ材料研究室): <http://mst.nagaokaut.ac.jp/nanobio/>

## 6. 研究組織

### <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

### <研究協力者>

阿部 薫明 (ABE SHIGEAKI)  
北海道大学・歯学研究科・助教  
研究者番号: 40374566

柴 弘太 (SHIBA KOTA)  
物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・MANA 研究員  
研究者番号: 20621593