

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：33602

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19656

研究課題名(和文)新規骨親和性ナノ粒子の開発とがん骨転移特異的創薬への展開

研究課題名(英文) Development of novel bone-affinity nanoparticles and its application to cancer bone metastasis-specific drug discovery

研究代表者

平賀 徹 (Hiraga, Toru)

松本歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：70322170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高い骨親和性と網内系細胞による捕捉回避が期待される新規ナノ粒子を作成し、がん骨転移に対する作用について検討した。その結果、PMB-PEPナノ粒子はin vitroでは高い骨親和性を示す一方、in vivoでは骨組織への集積能は十分ではなかった。そこで、PEPの代わりにビスフォスフォネート製剤(アレンドロネート)を付加したPMBAナノ粒子を作成した。PMBAナノ粒子はin vivoで骨組織への高い集積が認められ、また、抗がん剤(ドセタキセル)を付加したPMBAナノ粒子は骨転移を著明に抑制した。以上の結果から、PMBAナノ粒子のがん骨転移特異的創薬への応用の可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は未だ根治的な治療法が確立されていないがんの骨転移に対する革新的な治療法を提供すべく立案されたものである。本研究で開発されたナノ粒子は、がん化学療法薬の骨転移特異的薬物送達、ナノ粒子の送達効率を低下させることが問題視されている網内系細胞への捕捉の回避、を可能とした画期的な発明である。また、抗がん剤を付加することで、マウスモデルにおいて骨転移に対する有効性が示されたことから、今後の臨床応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we developed new nanoparticles that are expected to have high bone affinity and suppress uptake by reticuloendothelial cells, and investigated their effects on cancer bone metastasis. PMB-PEP nanoparticles were confirmed to have high bone affinity in vitro, but their ability to accumulate in bone tissue was not sufficient in vivo. Therefore, PMBA nanoparticles to which a bisphosphonate (alendronate) was added instead of PEP were prepared. High accumulation of PMBA nanoparticles in bone tissue was observed in vivo, and PMBA nanoparticles supplemented with an anticancer drug (docetaxel) significantly suppressed bone metastasis. These results suggest the possibility of applying PMBA nanoparticles to cancer bone metastasis-specific drug discovery.

研究分野：口腔解剖学

キーワード：がん 骨転移 骨親和性ナノ粒子

1. 研究開始当初の背景

骨は肺、肝に次ぐがん転移の好発臓器である。がんの骨転移は病的骨折、神経麻痺、高カルシウム血症、骨痛など様々な合併症を引き起こし、患者のQOLを著しく低下させるとともに、生命予後にも重大な影響を与える。しかし、骨転移に対する根治的な治療法は未だ確立されていない。さらに我が国では、骨転移の発生頻度が高いがん(乳がん、肺がん、前立腺がんなど)の罹患率が急増していることから、骨転移に対する新規治療法の開発は臨床上喫緊の課題である。

化学療法はがん治療の最も重要な柱の一つであるが、正常組織に対する為害作用に起因する重篤な副作用が治療上大きな障害となっている。そのため、最少量の薬剤で最大の効果を発揮するための優れた薬物送達システム(Drug Delivery System, DDS)の構築が待望されている。骨に薬物を選択的に輸送する手段としては、ビスフォスフォネート(BP)を付加した薬物担体が報告されている。しかし、BPは高い骨親和性を示す一方で、非生分解性の化合物であることや、顎骨壊死などの副作用から、BPに代わる新たな骨親和性化合物の開発が求められている。

ナノ粒子はがん組織の特徴(血管透過性および薬物滞留性の亢進)を利用した受動的ターゲティングによる選択的DDSの手段として注目されている。その一方で、血中で肝臓や脾臓などの細網内皮系(網内系)細胞により捕捉され、標的組織への送達効率が低いことが問題視されている。

これらの問題に対する解決策として、我々は、高い生分解性と低い細胞毒性、そしてBPよりも優れた骨親和性を有する可能性のある化合物としてポリエチレンフォスフェート(PEP)を発見した(文献1)。さらに我々は、PEPに2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)とブチルメタクリレート(BMA)の共重合体であるpoly(MPC-co-BMA)(PMB)を付加することにより、ナノ粒子の網内系細胞による捕捉を抑制できることを見出している(文献2)。

以上の背景から、我々の知見に基づいた新規骨親和性ナノ粒子の開発およびこれを用いた骨転移特異的創薬の可能性が期待される。

2. 研究の目的

本研究では、我々独自の知見に基づいた新規骨親和性ナノ粒子による骨選択的DDSの開発、およびこれを応用した骨転移に対する特異的かつ安全な創薬を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 骨親和性ナノ粒子の開発・調整

骨への選択的な薬物輸送システムの開発のために、PEPのみを付加したナノ粒子、PMBのみを付加したナノ粒子、PMB-PEPを付加したナノ粒子の三者を合成する。これらナノ粒子の合成方法に関しては、既に確立した方法を用いる(後述)。また、PEPはポリリン酸エステル割合を変えることで、アパタイトへの親和性やナノ粒子の粒径を調節することが可能である。

(2) 骨親和性ナノ粒子のin vitro性状解析

各種ナノ粒子の、生体適合性(溶血試験、細胞毒性試験)、ヒドロキシアパタイトおよび骨に対する親和性(吸着平衡定数の算出、走査型電子顕微鏡観察)、およびマクロファー

ジによる被貪食能、について評価した。

(3) 骨親和性ナノ粒子の生体内動態解析

ナノ粒子の生体内での局在を可視化するために、発光特性を有するコロイド状量子ドットを内包するナノ粒子を作成した。これを正常マウス、腫瘍皮下移植マウス、骨転移モデルマウスに対して静脈内投与を行い、その後の体内動態を *in vivo* イメージング法と共焦点レーザー顕微鏡を用い、個体レベルならびに組織・細胞レベルで継時的に観察した。特に、骨、肝臓、脾臓、腫瘍巣については定性的かつ定量的に詳細な評価を行った。

(4) 抗がん剤内包骨親和性ナノ粒子の抗骨転移作用

抗がん剤(ドセタキセル)を内包したナノ粒子を作成し、まず、副作用の程度について、正常マウスにおける体重、末梢血血球数の変化を指標に、抗がん剤の通法投与と比較した。次に、抗腫瘍作用の程度について、腫瘍皮下移植マウスを用い、増殖抑制作用を評価した。さらに、骨転移に対する抗腫瘍作用について、骨転移モデルマウスを用い検討した。

4. 研究成果

(1) PEP ナノ粒子の性状解析

- 1) PEP ナノ粒子の生体適合性: 溶血試験の結果、PEP ナノ粒子による溶血は Hank's balanced salt solution (HBSS)と同程度であった。骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 を用いた細胞毒性試験で PEP ナノ粒子は毒性を示さなかった。以上の結果から、PEP ナノ粒子が高い生体適合性を有することが示唆された。
- 2) PEP ナノ粒子の骨親和性: 牛骨スライスに対する吸着について、走査型電子顕微鏡および定量解析を行ったところ、PEP ナノ粒子はポリエチレングリコール(PEG)ナノ粒子と比較してより多くの粒子の吸着が認められ、ヒドロキシアパタイトに対する高い親和性が確認された。
- 3) PEP ナノ粒子の生体内動態: 発光特性を有する量子ドットを含む PEP ナノ粒子をマウスに静注し、24 時間後に観察したところ、肝臓や脾臓への集積が認められる一方、骨組織での局在はわずかであった。この結果から、PEP ナノ粒子が網内系細胞により捕捉されることにより、骨への到達が阻害されることが示唆された。

(2) PMB-PEP ナノ粒子の性状解析

PEP ナノ粒子が高い骨親和性を有する一方で、生体内では網内系細胞による捕捉により骨に到達することが難しいことが示されたことから、網内系細胞による捕捉抑制作用が期待される PMB-PEP ナノ粒子を作成し、性状解析を行った。

- 1) PMB-PEP ナノ粒子のマクロファージへの取り込み: マウス・マクロファージ細胞株 RAW264.7 を用いた *in vitro* での取り込み実験において、PMB-PEP ナノ粒子は PEP ナノ粒子と比較して細胞内への取り込みが著明に抑制された。
- 2) PMB-PEP ナノ粒子の骨親和性: 牛骨スライスを用いた吸着試験において、PMB-PEP ナノ粒子は PEP ナノ粒子と同様の高い骨親和性が認められた。
- 3) PMB-PEP ナノ粒子の生体内動態: マウスへの静注 24 時間後の動態を観察したところ、PMB-PEP ナノ粒子の肝臓への集積は、PEP ナノ粒子と比較して著明に抑制されていた。以上の結果から、PMB の付加が網内系細胞による捕捉に対し抑制的に作用したことが示唆される。にもかかわらず、PMB-PEP ナノ粒子の骨組織への局在は PEP ナノ粒子と同様にわずかに認められるのみであった。

4) PMB-PEP ナノ粒子の皮下腫瘍への局在:血管透過性・薬物滞留性の亢進から、ナノ粒子はがん組織に選択的に集積するとされ、EPR 効果 (Enhanced Permeation and Retention Effect) と呼ばれている。腫瘍細胞を皮下移植したマウスへ PMB-PEP ナノ粒子を静注したところ、皮下腫瘍での局在は認められたものの、組織内に偏在していた。

(3) PMBA ナノ粒子の性状解析および骨転移に対する作用

PMB-PEP ナノ粒子が高い骨親和性と網内系細胞による捕捉回避が確認された一方で、骨組織への集積能が十分に認められなかったことから、ビスフォスフォネート製剤であるアレンドロネート (ALN) を付加した PMB ナノ粒子 (PMBA ナノ粒子) を作成し、その性状および骨転移に対する作用について検討した。

- 1) PMBA ナノ粒子の骨親和性:牛骨スライスを用いた吸着試験において、PMBA ナノ粒子は、ALN を付加していない PMB ナノ粒子と比較してより高い骨親和性が認められた。
- 2) PMBA ナノ粒子の生体内動態:マウスへの静注実験において、PMBA ナノ粒子は骨梁表面への高い集積が認められた。また、その局在は投与 2 週後にも明瞭に確認でき、長期間に渡るナノ粒子の滞留が示唆された。
- 3) 抗がん剤を付加した PMBA ナノ粒子の抗腫瘍作用:抗がん剤 (ドセタキセル) を付加した PMBA (PMBA-DTX) ナノ粒子の抗腫瘍作用を *in vitro* にて検討したところ、ドセタキセル単独の場合と比較して同程度の抗腫瘍作用が認められ、PMBA ナノ粒子の付加がドセタキセルの作用に影響しないことが確認された。
- 4) PMBA-DTX ナノ粒子の生体内動態:マウスへの静注 24 時間後の動態を観察したところ、ドセタキセルの付加は PMBA ナノ粒子の骨梁表面への集積に影響を与えなかった。
- 5) PMBA-DTX ナノ粒子の骨転移に対する作用:骨転移モデルマウスを用い、PMBA-DTX ナノ粒子の作用を評価したところ、PMBA-DTX ナノ粒子は骨転移を有意に抑制した。

< 引用文献 >

1. Iwasaki Y, Katayama K, Yoshida M, Yamamoto M, Tabata Y. Comparative physicochemical properties and cytotoxicity of polyphosphoester ionomers with bisphosphonates. *J Biomater Sci Polym Ed.* 24: 882-95, 2013.
2. Iwasaki Y, Tojo Y, Kurosaki T, Nakabayashi N. Reduced adhesion of blood cells to biodegradable polymers by introducing phosphorylcholine moieties. *J Biomed Mater Res A.* 65: 164-9, 2003.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Iwasaki Y	4. 巻 25
2. 論文標題 Bone Mineral Affinity of Polyphosphodiester.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030758	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 Noguchi Y, Iwasaki Y, Ueda M, Kakinoki S	4. 巻 8
2. 論文標題 Surfaces immobilized with oligo-prolines prevent protein adsorption and cell adhesion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Mater Chem B	6. 最初と最後の頁 2233-2237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0tb00051e	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 Otaka A, Yamaguchi T, Saisho R, Hiraga T, Iwasaki Y	4. 巻 108
2. 論文標題 Bone-targeting phospholipid polymers to solubilize the lipophilic anticancer drug.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biomed Mater Res A	6. 最初と最後の頁 2090-2099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36968	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 Iwasaki Y, Bunuasunthon S, Hoven VP	4. 巻 56
2. 論文標題 Protein patterning with antifouling polymer gel platforms generated using visible light irradiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem Commun (Camb)	6. 最初と最後の頁 5472-5475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc02092c	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 Thongthai P, Kitagawa H, Kitagawa R, Hirose N, Noree S, Iwasaki Y, Imazato S	4. 巻 108
2. 論文標題 Development of novel surface coating composed of MDPB and MPC with dual functionality of antibacterial activity and protein repellency.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biomed Mater Res B Appl Biomater	6. 最初と最後の頁 3241-3249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.b.34661	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 Arakawa T, Aota T, Iitani K, Toma K, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	4. 巻 219
2. 論文標題 Skin ethanol gas measurement system with a biochemical gas sensor and gas concentrator toward monitoring of blood volatile compounds.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Talanta	6. 最初と最後の頁 121187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.talanta.2020.121187	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 Hiranphinyophat S, Otaka A, Asaumi Y, Fujii S, Iwasaki Y	4. 巻 197
2. 論文標題 Particle-stabilized oil-in-water emulsions as a platform for topical lipophilic drug delivery.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Colloids Surf B Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 111423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2020	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 Chien PJ, Suzuki T, Ye M, Toma K, Arakawa T, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	4. 巻 20
2. 論文標題 Ultra-Sensitive Isopropanol Biochemical Gas Sensor (Bio-Sniffer) for Monitoring of Human Volatiles.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors (Basel)	6. 最初と最後の頁 6827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s20236827	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 Toma K, Iwasaki K, Arakawa T, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	4. 巻 181
2. 論文標題 Sensitive and selective methanol biosensor using two-enzyme cascade reaction and fluorometry for non-invasive assessment of intestinal bacteria activity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosens Bioelectron	6. 最初と最後の頁 113136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2021	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 Okoshi T, Iwasaki T, Takahashi S, Iwasaki Y, Kishikawa K, Kohri M	4. 巻 -
2. 論文標題 Control of Structural Coloration by Natural Sunlight Irradiation on a Melanin Precursor Polymer Inspired by Skin Tanning.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	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) 10.1021/acs.biomac.1c00161	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 Hiraga T	4. 巻 61
2. 論文標題 Bone metastasis: interaction between cancer cells and bone microenvironment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 95-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.02.002	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 Yang M, Arai A, Udagawa N, Zhao L, Nishida D, Murakami K, Hiraga T, Takao-Kawabata R, Matsuo K, Komori T, Kobayashi Y, Takahashi N, Isogai Y, Ishizuya T, Yamaguchi A, Mizoguchi T	4. 巻 34
2. 論文標題 Parathyroid hormone shifts cell fate of a leptin receptor-marked stromal population from adipogenic to osteoblastic lineage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res	6. 最初と最後の頁 1952-1963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.3811	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 Matsumura Y, Ito Y, Mezawa Y, Sulidan K, Daigo Y, Hiraga T, Mogushi K, Wali N, Suzuki H, Itoh T, Miyagi Y, Yokose T, Shimizu S, Takano A, Terao Y, Saeki H, Ozawa M, Abe M, Takeda S, Okumura K, Habu S, Hino O, Takeda K, Hamada M, Orimo A	4. 巻 2
2. 論文標題 Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sci Alliance	6. 最初と最後の頁 e201900425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.201900425	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 Kunomura S, Iwasaki Y	4. 巻 30
2. 論文標題 Immobilization of polyphosphoesters on poly(ether ether ketone) (PEEK) for facilitating mineral coating.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biomater Sci Polym Ed	6. 最初と最後の頁 861-876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09205063.2019.1595305	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 Hiranphinyophat S, Asaumi Y, Fujii S, Iwasaki Y	4. 巻 35
2. 論文標題 Surface grafting polyphosphoesters on cellulose nanocrystals to improve the emulsification efficacy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 11443-11451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.9b01584	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 Noree S, Iwasaki Y	4. 巻 4
2. 論文標題 Thermally assisted generation of protein-poly(ethylene sodium phosphate) conjugates with high mineral affinity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 3398-3404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b03585	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 Iwasaki Y	4. 巻 25
2. 論文標題 Bone mineral affinity of polyphosphodiester.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 E758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25030758	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 Noguchi Y, Iwasaki Y, Ueda M, Kakinoki S	4. 巻 8
2. 論文標題 Surfaces immobilized with oligo-prolines prevent protein adsorption and cell adhesion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Mater Chem B	6. 最初と最後の頁 2233-2237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0tb00051e	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 Otaka A, Yamaguchi T, Saisho R, Hiraga T, Iwasaki Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Bone-targeting phospholipid polymers to solubilize the lipophilic anticancer drug.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biomed Mater Res A	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, Hata K, Nishimura R, Tominaga M, Yoneda T	4. 巻 36
2. 論文標題 Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 274-285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-017-0842-7	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 Horibe K, Hosoya A, Hiraga T, Nakamura H	4. 巻 22
2. 論文標題 Expression and localization of CRAMP in rat tooth germ and during reparative dentin formation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Oral Invest	6. 最初と最後の頁 2559-2566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-018-2353-x	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 Hiraga T	4. 巻 19
2. 論文標題 Hypoxic microenvironment and metastatic bone disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 3523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113523	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 Iitani K, Chien PJ, Suzuki T, Toma K, Arakawa T, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	4. 巻 3
2. 論文標題 Fiber-optic bio-sniffer (biochemical gas sensor) using reverse reaction of alcohol dehydrogenase for exhaled acetaldehyde.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Sens	6. 最初と最後の頁 425-431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.7b00865	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 Hiraga T, Ninomiya T	4. 巻 37
2. 論文標題 Establishment and characterization of a C57BL/6 mouse model of bone metastasis of breast cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 235-242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-018-0927-y	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 Iwasaki S, Kawasaki H, Iwasaki Y	4. 巻 35
2. 論文標題 Label-free specific detection and collection of c-reactive protein using zwitterionic phosphorylcholine-polymer-protected magnetic nanoparticles.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 1749-1755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.8b01007	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 Arakawa T, Suzuki T, Tsujii M, Iitani K, Chien PJ, Ye M, Toma K, Iwasaki Y, Mitsubayashi K	4. 巻 129
2. 論文標題 Real-time monitoring of skin ethanol gas by a high-sensitivity gas phase biosensor (bio-sniffer) for the non-invasive evaluation of volatile blood compounds.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosens Bioelectron	6. 最初と最後の頁 245-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2018.09.070	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 Jiang S, Ishihara K, Iwasaki Y, Vancso J	4. 巻 35
2. 論文標題 Zwitterionic interfaces: concepts and emerging applications special issue.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.8b04183	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 Hiraga T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Bone metastasis: interaction between cancer cells and bone microenvironment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.02.002	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 Sugimoto S, Iwasaki Y	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Surface modification of macrophages with nucleic acid aptamers for enhancing the immune response against tumor cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioconjug Chem	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.8b00793	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 原 弥革力、堀部寛治、平賀 徹、中村浩彰
2. 発表標題 修復象牙質形成過程における古典的Wnt シグナルの組織学的検討
3. 学会等名 第88回松本歯科大学学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 弥革力、堀部寛治、平賀 徹、中村浩彰
2. 発表標題 古典的Wnt シグナルによるデンティンブリッジ形成機構の解析
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平賀 徹、二宮 禎
2. 発表標題 C57BL/6マウスを用いた新規乳がん骨転移モデルの開発
3. 学会等名 第37回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楊 孟雨、荒井 敦、宇田川信之、平賀 徹、小林泰浩、高橋直之、溝口利英
2. 発表標題 Analysis of PTH-induced osteoblastic differentiation from BM-MCSs.
3. 学会等名 第4回日本骨免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原 弥革力、堀部寛治、平賀 徹、中村浩彰
2. 発表標題 デンティンブリッジ形成過程における古典的Wnt シグナルの役割
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平賀 徹
2. 発表標題 C57BL/6マウスを用いた新規乳がん骨転移モデルの開発と病態解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	岩崎 泰彦 (Iwasaki Yasuhiko) (90280990)	関西大学・化学生命工学部・教授 (34416)	

6. 研究組織（つづき）

	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	二宮 禎 (Ninomiya Tadashi) (00360222)	日本大学・歯学部・准教授 (32665)	

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