

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04474

研究課題名(和文)骨治療に資するポリリン酸エステルの構造最適化と作用機序の解明

研究課題名(英文) Investigation of optimal polyphosphoester structure for bone treatment

研究代表者

岩崎 泰彦 (Iwasaki, Yasuhiko)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：90280990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、骨に高い親和性を示すポリリン酸エステル(PPE)が骨系細胞の分化や機能におよぼす影響を生化学的手法によって明らかにすること、また、同ポリマーによる骨疾病モデル動物の健全化を試み、骨治療に資するポリマーの創出を目的として実施した。研究期間において複数種のPPEの合成法を確立した。骨系細胞の分化に与える影響とPPEの影響を調査したところ、リン酸ジエステル結合を主鎖にもつPPEが骨芽細胞の分化を促進し、破骨細胞の分化を抑制することを明らかにした。さらに、骨粗鬆症モデルマウスにPPEを静脈注射することにより骨溶解が遅延されることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人口の高齢化にともない運動器の問題は顕在化する。そのため、運動器疾患治療に関わる研究開発の重要性は益々高まっている。現在、骨粗鬆症や骨転移の治療にはビスホスホネートを代表とした様々な治療薬が適用されている。しかし、これらの治療薬は骨溶解の遅延のみに効果が限定されるものや、使用期間に制限があるものに限られ、骨のリモデリングを正常化する新たな骨治療薬の創出が依然として望まれている。本研究は、骨の健全化に資するポリマー医薬の創出を目指し実施され、骨の形成を促進し、骨の溶解を遅延する二重機能を示すPPEの獲得に成功した。PPEには薬剤を搭載することも可能であり、様々な骨疾患治療への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Biodegradable polyphosphoesters (PPEs) are of increasing interest due to their promising biomedical applications. Polyphosphodiester (PPDEs) have mineral affinity and therefore are promising polymer drug candidates for bone disease treatment. However, their effects on osteoblasts are still unclear. In this study, we investigated the effect of PPDEs on bone cell function and clarified that PPDEs upregulated osteoblastic differentiation whereas downregulated osteoclast differentiation. Furthermore, biodistribution of PPDEs in osteoporosis mouse model was studied. PPDEs selectively accumulated in bone tissue. Due to the molecular diversity of polyphosphoesters, various types of polymeric prodrugs for bone disease treatment can be designed based on PPDEs.

研究分野：生体材料学

キーワード：ポリリン酸エステル 骨芽細胞 破骨細胞 骨分化 骨リモデリング 骨粗鬆症 標的指向性 DDS

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会における健全かつ持続的な社会活動の確保は我が国が取り組むべき最重要課題のひとつとして位置付けられている。人口の高齢化にともない運動器の問題は顕在化する。そのため、運動器疾患治療に関わる研究開発の重要性は益々高まっている。我が国では総人口のおよそ10%が骨粗鬆症に罹患しており、この割合が今後増加することは言うまでもない。骨粗鬆症罹患者は骨折のリスクが高まる。事実、大腿骨近位部骨折に関するデータに注目すると、2002年に11万8千人だった患者数が2012年には17万5千人に増えている。この傾向は骨粗鬆症の患者数の変化と一致している。最近では骨関連学会においてロコモティブ・シンドロームに関するシンポジウムが頻繁に開催されており、運動器疾患の治療や予防に関する学術的議論も盛んに展開されている。一方、運動器疾患は加齢のみが原因ではなく、骨転移や腎不全などの合併症としても確認されるため、運動器(特に骨)治療薬の開発は高齢者に留まらず多くの世代の患者を救うカギとなる。現在、骨粗鬆症や骨転移の治療には2個のホスホネート基を持つビスホスホネート(BP)が第一選択薬として用いられている。しかし、BPに明確な薬理活性は認められず、また、長期連続投与による腎障害、顎骨壊死、非定型骨折、骨肉腫の発生増加などの副作用も問題視されており、新たな骨治療薬の創出が望まれている。

## 2. 研究の目的

本研究は、骨に高い親和性を示すポリリン酸エステル(PPE)が骨系細胞の分化や機能におよぼす影響を生化学的手法によって明らかにすること、また、同ポリマーによる骨疾病モデル動物の健全化を試み、骨治療に資するポリマーの創出を目的として企画された。

研究期間の3年間では、ポリマーの分子設計から骨治療ポリマー医薬としての機能評価まで系統的に研究を進めた。具体的には①骨指向性PPEの構造と合成法の最適化および特性解析、②骨系細胞の分化や機能に影響をおよぼすPPEの作用機序の解明③小動物体内におけるポリマーの体内動態制御、④PPEによる骨疾患モデル動物の健全化、について検討した。

## 3. 研究の方法

### 【PPEの合成】

高分子電解質タイプのリン酸ジエステル型ポリマーを合成した。これまでもリン酸ジエステル型ポリマーの合成に着手してきたが、分解生成物の安全性を考慮して新たなポリマーの合成に着手した。モノマーやポリマーの構造は、核磁気共鳴装置、赤外分光光度計などを用いて解析し、また、サイズ排除クロマトグラフィーにより測定した。

### 【PPEの分解性試験】

緩衝液中および細胞培養環境下におけるPPEの分解性を評価した。Tris-HCl緩衝液(pH7.4)中にPPEを溶解し、経時的な分子量変化をサイズ排除クロマトグラフィーで計測するとともに、NMR解析により分解機序を調査した。また、細胞培養環境下の試験では蛍光修飾したPPEを含む培地でマウス繊維芽細胞(L-929)培養し、所定時間ごとに細胞溶解液を回収し、SECで分子量変化を追跡した。

### 【細胞毒性および血液適合性の評価】

PPEの細胞毒性をマウス骨芽用細胞(MC3T3-E1)を用いて評価した。また、フィブリン形成におよぼすPPEの影響を凝固試験により調べた。

### 【PPEの細胞内取り込み評価】

蛍光修飾したPPEを合成し、これをMC3T3-E1細胞の培養環境に添加し、細胞内部におけるPPEの局在を蛍光顕微鏡で観察し、またPPEの取り込み量をマイクロプレートリーダーを用いて測定した。

### 【骨芽細胞の分化・機能への影響の評価】

MC3T3-E1を用いて、PPEおよび上記複合体が骨芽細胞の分化、機能に及ぼす影響を、急性ならびに長期での応答の双方から評価した。まず、急性の応答についてはMC3T3-E1を播種したウェル内に所定量のPPEを添加した。その後、経時的に市販のキットを用いてウェル内のDNAとアルカリフォスファターゼ(ALP)の定量を行なった。長期の細胞応答については、PPEを添加した細胞を3週間程度培養し、細胞より産生されたカルシウム沈着物をアリザリンS染色法、もしくは市販の定量キットとマイクロプレートリーダーを併用して分光学的に定量した。

### 【末梢血単核球(PBMC)の破骨細胞分化への影響の評価】

ヒト新鮮血より単離したPBMCをアパタイトプレート上に播種し、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)と可溶性NF- $\kappa$ B活性化受容体リガンド(sRANKL)を含む培地内で所定期間培養した。この培地内に所定濃度のPPEを添加し、PBMCの破骨細胞分化におよぼすPPEの影響を調査した。分化誘導因子とPPEならびに細胞表面上のレセプターとPPEとの相互作用

用は分化の程度は酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(TRAP)染色および破骨細胞に特徴的なアクチンリングを蛍光観察することによって確認した。また、破骨細胞の機能は、細胞培養後のアパタイトプレート界面活性剤の溶液に浸し細胞成分を完全に除去した後に、3D測定レーザー顕微鏡を用いて表面に形成されたピット(溶解痕)を観察することにより調べた。

【骨代謝関連タンパク質 mRNA の発現解析】

上記の骨系細胞の働きの評価に加え、リアルタイム PCR 法により、骨代謝関連タンパク質 mRNA の発現量を定量し、PPE が骨細胞の活性に及ぼす影響を解析した。

【In vivoでの体内動態解析】

細胞培養試験を基に選別したポリマーを用い、in vivo 試験を行った。マウス(Slc:ICR)の尾静脈より蛍光修飾 PPE を投与し、所定時間安静な状態で飼育した。その後、蛍光イメージングシステムを使用して、PPE の体内動態を調べた。

【骨粗鬆症モデルにおける骨組織の力学的および組織学的評価】

体内動態試験の結果を基に抽出された PPE を卵巣摘出(OVX)マウス(Slc:ICR)に投与し、骨溶解に及ぼす影響を調べた。

4. 研究成果

【PPE の合成】

本研究では2種類のリン酸ジエステルポリマーの合成を行った。まず、2-メトキシ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン(MP)を開環重合し、ポリマーPMPを得た。PMPとトリメチルアミンを反応させ、側鎖を4級化したのち、陽イオン交換樹脂で処理することにより、リン酸ジエステルポリマーを得た。このポリマーを水酸化ナトリウム水溶液中で中和し、ポリエチレンリン酸ナトリウム(PEP·Na)を得た。同様の操作により、ポリ(2-メトキシ-2-オキソ-4-メチル-1,3,2 ジオキサホスホラン)を脱保護することでポリプロピレンリン酸ナトリウム塩(PPP·Na)を合成した。ポリマーの構造と合成結果を図1と表1にそれぞれ示す。

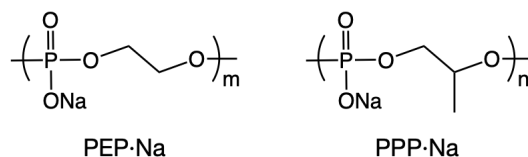


図1 リン酸ジエステルポリマーの構造

表1 リン酸時エステルポリマーの合成結果

Sample	[M]/[I]	$M_n^{*1}$	$M_w/M_n^{*1}$	Demethylation (%) <sup>2</sup>
PEP·Na	75	$9.7 \times 10^3$	2.0	84
PPP·Na	75	$4.0 \times 10^3$	1.8	84

\*1 Determined by GPC \*2 Determined by <sup>1</sup>H-NMR

【PPE の分解性試験】

図2にポリリン酸ジエステルの異なるpH環境下での加水分解試験におけるGPC測定結果を示す。塩基性条件下(pH11.0)においてリン酸ジエステルポリマーの分子量は徐々に減少し、分解が進行していることがわかる。一方、酸性条件下(pH2.0)での分解は、塩基性条件下に比べ、ゆっくり進行することが明らかとなった。さらに、中性条件下では、分子量変化はほとんど認められず、ポリマーが水溶液中で安定に存在することが明らかとなった。PEP·NaとPPP·Naともに同様な加水分解挙動を示したが、PPP·Naの方がゆっくり分解する傾向が認められた。これは主鎖を構成するプロピレンの疎水性にともなうものと考えられる。

【細胞毒性および血液適合性の評価】

図3に種々の濃度のリン酸ジエステルポリマーを含む培地中で培養されたマウス骨芽細胞(MC3T3-E1)の生存率を示す。いずれのポリマーにおいても、1 mg/mLまでは細胞生存率は認められず、IC<sub>50</sub>はおよそ50 mg/mLであった。この値は、構造の類似したポリ

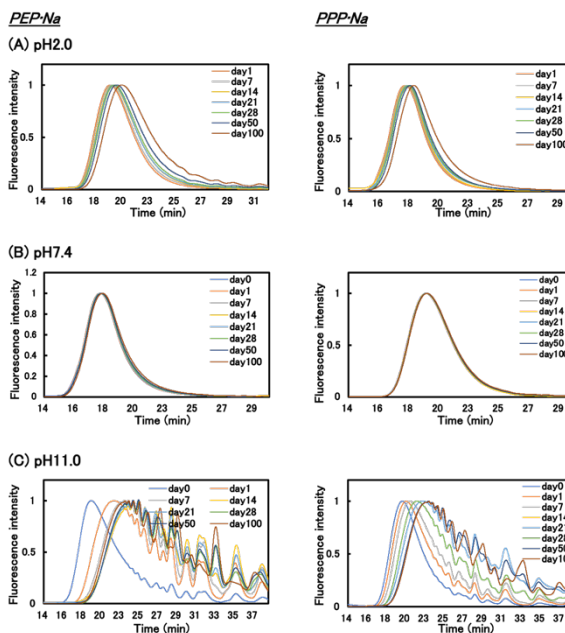


図2 リン酸ジエステルポリマーの加水分解挙動

リン酸 ( $IC_{50}=5 \text{ mg/mL}$ ) やビスホスホネート ( $IC_{50}=4 \text{ mg/mL}$ ) に比べ、著しく高いため優れた生体適合性を示すことが明らかとなった。

リン酸ジエステルポリマーの血液適合性については活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)試験、全血凝固試験、トロンビンの活性化試験などを実施したが、いずれも顕著な血栓形成の誘発効果は認められなかった。一方、ポリマーがカルシウムをキレーとするため、一部の試験では、血栓形成が遅延する傾向が確認された。血液適合性評価については、凝固因子系や血小板系などに着目した評価も今後進めていく予定にしている。

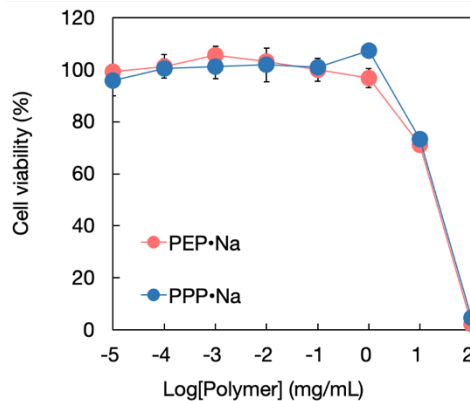


図3 ポリマーの濃度と細胞の生存率

#### 【PPEの細胞内取り込み評価】

MC3T3-E1細胞へのポリマーの取り込み挙動の調査ではAzide-fluor 488を修飾したリン酸ジエステルポリマーを用いた。興味深いことにPEP·NaとPPP·Naで取り込まれ方に違いがあることが認められた。PEP·Naは細胞質全体に分布しているのに対し、PPP·Naは細胞内で斑点状に分布している様子が確認された。いずれの細胞内小器官にポリマーが局在しているかは今後の解析が待たれるが、単純な分子構造の違いによる細胞内分布の違いは、細胞の機能に与える影響を検討する上で重要な因子になると考えている。さらに、Hoechstによる核の染まり具合をみると、PBSおよびPPP·Naでは斑点状に染まっているのに対し、PEP·Naでは均一に染まっていた。

#### 【骨芽細胞の分化・機能への影響の評価】

図4に所定濃度のリン酸時エステルポリマーを含む培地を用いて28日間培養されたMC3T3-E1のアリザリン染色像と定量結果を示す。PEP·Na、PPP·Naを添加することによりMC3T3-E1細胞の石灰化が促進されることが明らかとなった。酵素免疫抗体法により、アルカリホスファターゼ(ALP)の産生量を求めた結果においても同様な蛍光が認められ、リン酸ジエステルポリマーの添加により、骨芽細胞の文化が促進されることが明らかとなった。

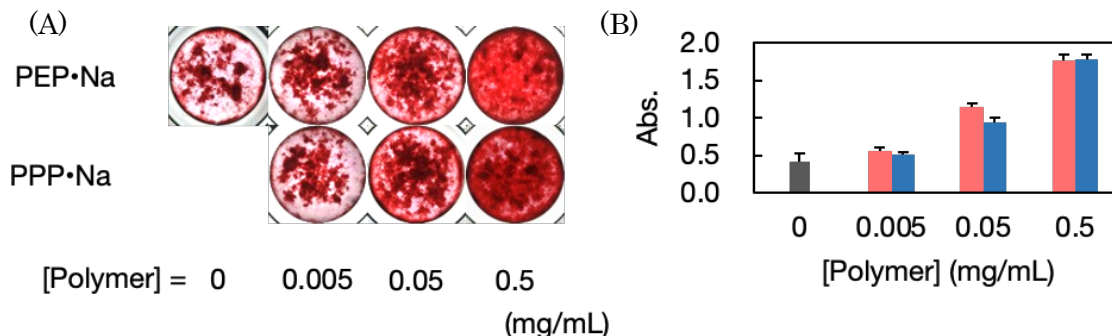


図4 リン酸時エステルポリマーを含む培地で28日間培養したMC3T3-E1細胞の石灰化 (A)アリザリン染色結果 (B)定量解析結果. 黒: PBS, ピンク: PEP·Na, 青: PPP·Na.

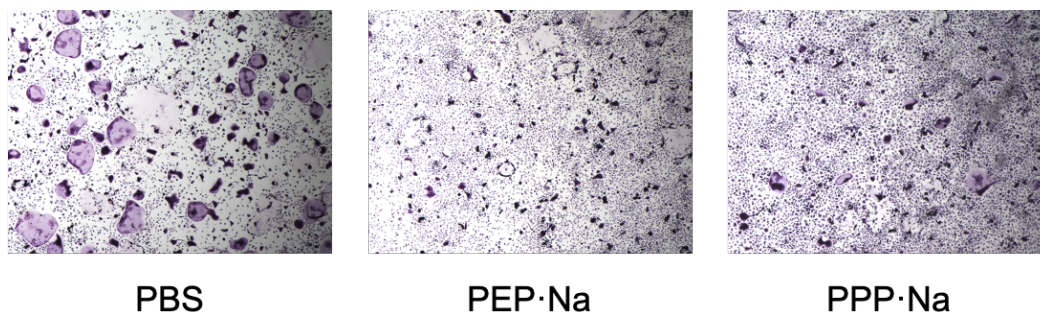


図5 ヒト末梢血単核細胞の破骨細胞分化に与えるリン酸ジエステルポリマーの影響

#### 【末梢血単核球(PBMC)の破骨細胞分化への影響の評価】

図5はヒト末梢血単核球を破骨細胞の分化培地で4日間培養後、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ(TRAP)の染色結果を示している。コントロールのPBS群では、単核細胞が融合して形成された破骨細胞が多く認められた。一方、分化培地に終濃度0.5 mg/mLになるようにリン酸ジ



エステルポリマーを添加したところ、破骨細胞の形成が効果的に抑制されていることが明らかとなった。この濃度において、細胞毒性は確認されないことから、リン酸ジエステルポリマーに破骨細胞分化を抑制する働きがあることが示された。

#### 【骨代謝関連タンパク質 mRNA の発現解析】

図6に終濃度0.5 mg/mLのポリマーを含む培地中で培養したMC3T3-E1細胞のオステリックス (Osx) とオステオポンチン (Opn) の mRNA 発現量を示す。Osx は骨分化の初期マーカーとして知られている。リン酸ジエステルポリマーを作用させた細胞では、培養初期の7日後からOsxのmRNA発現量が著しく高くなることが明らかとなった。また、骨気質形成に関わるOpnのmRNA発現も2週間以降に優位に上昇していることが確認され、図5に示した石灰化気質の形成と良好に一致した結果が得られた。上記2種類以外の骨分化マーカーについても調べた結果、リン酸ジエステルポリマーを作用させることにより、一様に関連遺伝子の発現量が上昇することが明らかとなった。また、これらの遺伝子発現量はポリマーの細胞内取込み量とも一致していることも確認された(データ掲載省略)。これらの結果より、リン酸ジエステルポリマーが骨芽細胞の分化を亢進する作用を持つことが、遺伝子レベルでも確認された。

破骨細胞の分化に関わる遺伝子発現についても調査を進めており、細胞の融合に関わる樹状細胞特異的膜貫通蛋白質 (Dcstamp)、破骨細胞関連受容体 (Oscar)、カテプシンK (CtsK) の遺伝子発現が抑制される傾向も認められた(データ掲載省略)。以上の結果から、リン酸ジエステルポリマーが骨のリモデリングに作用することが示唆された。

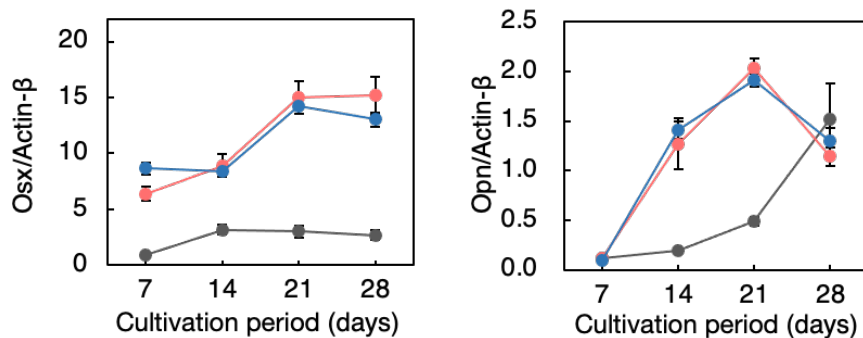


図6 リン酸ジエステルポリマーを含む培地で培養されたMC3T3-E1細胞のオステリックス (Osx) とオステオポンチン (Opn) の mRNA 発現量。[ポリマー] = 0.5 mg/mL。黒：PBS、ピンク：PEP·Na、青：PPP·Na。

#### 【In vivoでの体内動態解析】

図7は蛍光 (Cy5) 修飾ポリマーをマウス尾静脈より注入し、3週間後の蛍光イメージング像を示す。写真より、リン酸ジエステルポリマーが骨に吸着していることがわかる。さらに、PPP·Naに比べ、PEP·Naにともなう蛍光強度が高くなることが確認された。PEP·Naは親水性高く、水中でより広がった形態をとるため、骨気質と結合するサイトの数が多く結果的に多くのポリマーが吸着したものと考えられる。また、他の臓器への集積も認められず、リン酸ジエステルポリマーが骨に選択的に結合することがわかった。骨組織への移行経路については骨髄を介するものと予測され、現在調査を進めている。

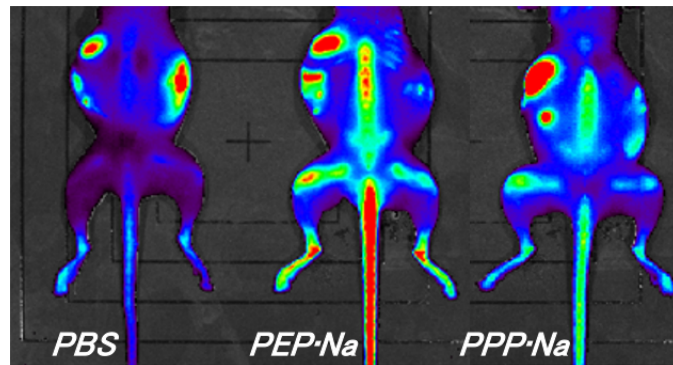


図7 尾静脈より蛍光修飾ポリマーを注射し、3週間後のイメージング画像

#### 【骨粗鬆症モデルにおける骨組織の組織学的評価】

卵巣摘出(OVX)マウスにPEP·Naを注射し、大腿骨遠位部のマイクロCT像を観察したところ、骨量、骨密度、骨梁数に関し、PEP·Na注射群では高い値を示し、PEP·Naにより骨の溶解が遅延することが明らかとなった。(データ掲載省略)

#### 【結論】

以上の結果よりリン酸ジエステルポリマーが、骨系細胞の分化に影響をおよぼすだけでなく、骨に集積し、骨溶解を遅延する働きも確認された。リン酸ジエステルポリマーには蛍光物質のみならず、さまざまな薬剤を搭載することも可能なため、骨を標的とした薬物デリバリーに応用できると期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 大高 晋之, 岩崎 泰彦	4. 巻 7
2. 論文標題 骨粗鬆症治療を目指したポリマー医薬の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 687-691
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 無
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 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	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 岩崎泰彦	4. 巻 39
2. 論文標題 リン酸エステル系ポリマーの精密構造設計とバイオマテリアル応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 バイオマテリアル - 生体材料 -	6. 最初と最後の頁 10-11
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 無
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, Iwasaki Y	4. 巻 22
2. 論文標題 Controlled biointerfaces with biomimetic phosphorus-containing polymers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Tech. Adv. Mater.	6. 最初と最後の頁 301-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2021.1908095	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 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	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.2020.111423	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, Kiyono K, Iwasaki Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Enhancement of osteoblast differentiation using poly(ethylene sodium phosphate)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materialia	6. 最初と最後の頁 100977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtla.2020.100977	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, Fujii S, Iwasaki Y	4. 巻 53
2. 論文標題 Lanconazole-loaded emulsion stabilized with cellulose nanocrystals decorated with polyphosphoesters reduced inflammatory edema in a mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polym. J.	6. 最初と最後の頁 1493-1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-021-00548-1	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 S. Hiranphinyophat, A. Otaka, S. Fujii, Y. Iwasaki	4. 巻 53
2. 論文標題 Lanocanazole-loaded emulsion stabilized with cellulose nanocrystals decorated with polyphosphoesters reduced inflammatory edema in a mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer J.	6. 最初と最後の頁 1493-1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41428-021-00548-1	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 Nakano H, Kakinoki S, Iwasaki Y	4. 巻 250
2. 論文標題 Long-lasting hydrophilic surface generated on poly(dimethyl siloxane) with photoreactive zwitterionic polymers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Colloids Surf. B	6. 最初と最後の頁 111900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2021.111900	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 S. Hiranphinyophat, Y. Iwasaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Controlled biointerfaces with biomimetic phosphorus-containing polymers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Tech. Adv. Mater.	6. 最初と最後の頁 301-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14686996.2021.1908095	査読の有無 無
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, Iwasaki Y	4. 巻 75
2. 論文標題 Endocytosis of poly(ethylene sodium phosphate) by macrophages and the effect of polymer length on cellular uptake	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Industrial and Engineering Chemistry	6. 最初と最後の頁 115-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiec.2019.03.010	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 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 Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition	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, Thobthai P, Kitagawa H, Imazato S, Iwasaki Y	4. 巻 48
2. 論文標題 Reduction of scidic erosion and oral bacterial adhesion through the immobilization of zwitterionic polyphosphoesters on mineral substrates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1529-1532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190709	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	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 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Iwasaki Y
2. 発表標題 Phosphorus-containing polymers for bone treatment
3. 学会等名 MRM2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwasaki Y, Otaka A
2. 発表標題 Polyphosphoesters for modulation of bone cell behaviors
3. 学会等名 FAPS2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大高晋之, 山口知己, 税所凌弥, 平賀徹, 岩崎泰彦
2. 発表標題 骨転移治療を目指したビスホスホネート導入双性イオン型ポリマー
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大高晋之, 山口知己, 平賀徹, 岩崎泰彦
2. 発表標題 骨転移がん治療を目指した薬物輸送システムの構築
3. 学会等名 第30回バイオフィロンティア講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 税所凌弥, 大高晋之, 平賀徹, 岩崎泰彦
2. 発表標題 機能性両親媒性ポリマーによる骨転移性腫瘍の標的化
3. 学会等名 第65回高分子研究発表会(神戸)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大高晋之, 今井雄太, 井上直之, 中村美穂, 岩崎泰彦
2. 発表標題 リン酸エステルポリマーの骨系細胞への影響
3. 学会等名 第48回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 税所凌弥, 大高晋之, 平賀徹, 岩崎泰彦
2. 発表標題 転移性腫瘍を標的とする高分子薬物担体の創出
3. 学会等名 第48回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Otaka A., Imai Y., Inonue N., Nakamura M, Iwasaki Y
2. 発表標題 The interaction of polyphosphoesters and bone cells
3. 学会等名 第68回高分子年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木野圭一朗, 横田淳司, 岩崎泰彦, 大高晋之, 水谷正洋, 根尾昌志
2. 発表標題 ポリリン酸エステルが卵巣摘出マウスの大腿骨骨密度に与える影響: 経時的CTによる評価
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水谷正洋, 横田淳司, 岩崎泰彦, 大高晋之, 木野圭一朗, 根尾昌志
2. 発表標題 ポリリン酸エステルが卵巣摘出マウスの腰椎骨密度に与える影響: 経時的CTによる評価
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Otaka A., Takahashi K., Kiyono K., Iwasaki Y.
2. 発表標題 Polyphosphoester as osteoporosis drug candidates to modulate osteoblast and osteoclast cells
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清野謙二郎, 大高晋之, 岩崎泰彦
2. 発表標題 骨芽細胞分化を促進するポリリン酸エステルの構造的特徴
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大高晋之, 税所凌弥, 平賀徹, 岩崎泰彦
2. 発表標題 骨指向性双性イオン型ポリマーを用いた転移性腫瘍細胞への薬物送達
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清野謙二郎, 大高晋之, 岩崎泰彦
2. 発表標題 ポリリン酸エステルによる骨芽細胞分化の促進
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋功次, 岩崎泰彦
2. 発表標題 破骨細胞分化を抑制するポリリン酸エステル
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会関西ブロック 第16回若手研究発表
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清野謙二郎, 岩崎泰彦
2. 発表標題 骨指向性ポリリン酸ジエステルによる骨芽細胞の分化誘導
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 岩崎泰彦
2. 発表標題 新しい骨集積性薬物キャリアーとしてのポリリン酸エステル
3. 学会等名 第36回日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Hiranphinyophat, A. Otaka, S. Fujii, Y. Iwasaki
2. 発表標題 Inhibition of inflammatory edema through the treatment of Ianoconazole-loaded emulsions stabilized with cellulose nanocrystals grafted with polyphosphoesters
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋功次, 岩崎泰彦
2. 発表標題 破骨細胞分化を抑制するポリリン酸エステル
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Hiranphinyophat, A. Otaka, Y. Asaumi, S. Fujii, Y. Iwasaki
2. 発表標題 Oil-in-water emulsions stabilized by cellulose nanocrystals modified with polyphosphoesters and their use in topical drug delivery system
3. 学会等名 第50回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清野謙二郎, 岩崎泰彦
2. 発表標題 リン酸結合を骨格に有するポリマーによる骨芽細胞分化の促進,
3. 学会等名 第50回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Iwasaki, K. Kiyono, A. Otaka
2. 発表標題 Enhancement of osteogenesis by polyphosphoesters having bone affinity
3. 学会等名 2022 Hawaii - Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Hiranphinyophat, Y. Iwasaki
2. 発表標題 Polyphosphoester-based nanoparticles for the transdermal drug delivery in the treatment of rheumatoid arthritis
3. 学会等名 The 8th Asian Biomaterials Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Kiyono, Y. Iwasaki
2. 発表標題 Enhancing osteoblast differentiation by polyphosphoesters
3. 学会等名 The 15th International Symposium in Science and Technology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S. Hiranphinyophat, S. Fujii, Y. Iwasaki
2. 発表標題 Development of emulsions stabilized by cellulose nanocrystals bearing polyphosphoesters for the inhibition of inflammatory edema
3. 学会等名 The 15th International Symposium in Science and Technology (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ <a href="http://biomat.chemmater.kansai-u.ac.jp/index.html">http://biomat.chemmater.kansai-u.ac.jp/index.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	大高 晋之  (OTAKA AKIHISA)  (30739561)	関西大学・先端科学技術推進機構・特別任用助教    (34416)	

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
---------	---------